

Aus der Klinik und Poliklinik für
Herzchirurgie, herzchirurgische Intensivmedizin und Thoraxchirurgie
der Universität zu Köln

Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. Th. Wahlers

**Optimierung der Organprotektion während
kreislaufunterstützender extrakorporaler
Membranoxygenierung (ECMO): Einfluss von
intraaortaler Ballonpulsation auf die kardiale
Physiologie, Endorganperfusion und Inflammation**

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

vorgelegt von Mara Katharina Elskamp
aus Bergisch Gladbach

promoviert am 13. September 2024

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln
2025

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

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

2. Gutachter: Privatdozent Dr. med. C. Adler

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 sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Priv. Doz. Dr. med. Antje-Christin Deppe

Priv. Doz. Dr. med. Ilija Djordjevic

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.

Die Operationen an den Versuchstieren wurden durch Frau PD Dr. Deppe, Herrn Dr. Ilija Djordjevic, Frau Dr. Johanna Maier und Herrn Dr. Stephen Gerfer durchgeführt. Hierbei habe ich bei allen Versuchstieren assistiert. Die Protokollierung der hämodynamischen Parameter, der Diurese und der Beatmungsparameter wurde von mir gemeinsam mit Herrn Dr. Djordjevic und Frau Dr. Maier durchgeführt.

Die Blutgasanalysen wurden von mir selbstständig, sowie von Herrn Dr. Djordjevic und Frau Dr. Maier gemessen. Die Zentrifugation und Aliquotierung der Blutproben wurde von mir nach Anleitung durch Herrn Dr. Djordjevic eigenverantwortlich

durchgeführt. Die Asservierung der Organbiopsien sowie die Messung des Ödemgehaltes wurde nach Anleitung durch Frau Manuela Lerwe durch mich eigenverantwortlich durchgeführt. Die statistische Auswertung der Daten wurde von Frau PD Dr. Deppe und Herrn Dr. med. Djordjevic begleitet.

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 12.02.2024

Mara Elskamp

Danksagung

Ich danke meinem Doktorvater PD Dr. Ilija Djordjevic herzlichst für die enge und konstruktive Betreuung vom ersten Tag der Vorbereitung bis zur letzten geschriebenen Seite.

Mein Dank für die Aufnahme in die Arbeitsgruppe und die Überlassung des Themas gilt Prof. Dr. Liakopoulos. Ich danke Dr. Johanna Maier und PD Dr. Antje Deppe für den inspirierenden Austausch. Für die angenehme und kollegiale Zusammenarbeit während der Projektphase möchte ich zudem Dr. Stephen Gerfer und dem Team des Institutes für tierexperimentelle Medizin unter Leitung von Dr. Alexandra Maul danken.

Dem Team Kardiotechnik, Herrn Thomas Mühlbauer und Frau Ricarda Kickartz, gilt mein Dank für die geduldige Erweiterung meines technischen Verständnisses und den Humor.

Schließlich gilt mein besonderer Dank meiner Familie und meinen Freund_innen: meiner Mutter und meiner Patentante Tanja für die verlässliche Liebe; Philip für den Rückhalt und das Zuhause; Anna für die Schwesternschaft und allen, die im Laufe der Jahre den Schreibtisch und ihre Meinungen mit mir geteilt haben. Zuletzt - wie versprochen - meinem guten Freund Leon, ohne den bereits der Physikleistungskurs eine unüberwindbare Hürde hätten werden können.

Gewidmet meinem Patenonkel Jürgen, der diese Arbeit nicht mehr lesen kann.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	7
1. Zusammenfassung.....	9
2. Einleitung	11
2.1. Extrakorporale Membranoxygenierung	11
2.1.1. Funktionsweise.....	11
2.1.2. Indikationen	13
2.1.3. Komplikationen.....	14
2.1.4. Prognose	15
2.1.5. Herausforderungen	15
2.1.5.1. Nachlast und Vorlast.....	16
2.1.5.2. Systemische Inflammation.....	18
2.1.5.3. Pulsatile Perfusion.....	18
2.2. Intraaortale Ballonpumpe	19
2.2.1. Funktionsweise und Effekte.....	20
2.2.2. Indikationen	20
2.2.3. Komplikationen.....	21
2.3. Kombiniertes Einsatz von ECMO und IABP	21
2.3.1. Ziele der Kombination.....	21
2.3.2. Stand der Wissenschaft.....	22
2.4. Fragestellung.....	24
3 Material und Methoden	25
3.1. Tiermodell	25
3.2. Einteilung in Untersuchungsgruppen	25
3.3. Versuchsprotokoll	26
3.3.1. Präparation.....	26
3.3.2. ECMO- und IABP-Implantation.....	27
3.3.3. Kontrollen und Monitoring	27
3.3.4. Allgemeiner Versuchsablauf	28
3.5. Blutuntersuchungen	29
3.5.1. Blutgasanalysen.....	29

3.5.2. Activated Clotting Time.....	30
3.5.3. Biochemische Untersuchungen.....	30
3.6. Gewebeuntersuchung.....	30
3.6.1. Ödembestimmung	30
3.7. Statistische Auswertung.....	30
4. Ergebnisse	32
4.1. Hämodynamik	32
4.2. Blutuntersuchungen	33
4.2.1. Blutgasanalysen.....	33
4.2.2. Biochemische Parameter.....	35
4.3. Organbiopsien	36
4.3.1. Ödembestimmung	36
5. Diskussion	37
6. Literaturverzeichnis	45
7. Anhang	54
7.1. Abbildungsverzeichnis	54
7.2. Tabellenverzeichnis.....	54

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
ACI	Arteria carotis interna
ACT	Activated Clotting Time
AMV	Atemminutenvolumen
AP	Arterieller Blutdruck
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
BE	Basenüberschuss
BGA	Blutgasanalyse
CI	Herzindex
CPB	Kardiopulmonaler Bypass
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
EDV	Enddiastolisches Volumen
EKG	Elektrokardiogramm
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
eNOS	Endotheliale Stickstoffmonoxid-Synthase
F	French
FiO₂	Inspiratorische Sauerstofffraktion
Hb	Hämoglobin
HCO₃	Bikarbonat
HF	Herzfrequenz
Hkt	Hämatokrit
HLM	Herz-Lungen-Maschine
HZV	Herzzeitvolumen
IABP	Intraaortale Ballonpumpe
IL	Interleukin
KCl	Kaliumchlorid
LA	Linkes Atrium
LV	Linker Ventrikel
LVEDP	Linksventrikulärer Enddiastolischer Druck
LVP	Linksventrikulärer Druck
MAD	Mittlerer arterieller Druck
NETs	Neutrophile extrazelluläre Fallen
PAP	Pulmonal-arterieller Druck

PCS	Postkardiotomie-Schock
PEEP	Positiver Endexpiratorischer Druck
pO₂	Sauerstoffpartialdruck
pCO₂	Kohlendioxidpartialdruck
PVL	Pressure-Volume-Loop
RIVA	Ramus interventricularis anterior
RVP	Rechtsventrikulärer Druck
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
sO₂	Sauerstoffsättigung
SV	Schlagvolumen
TNF	Tumornekrosefaktor
TPR	Totaler peripherer Widerstand
UFH	Unfraktioniertes Heparin
V.	Vena
VAD	Ventricular Assist Device
ZP	Zeitpunkt
ZVD	Zentralvenöser Druck

1. Zusammenfassung

Die veno-arterielle extrakorporale Membranoxygenierung (VA-ECMO) stellt eine temporäre Therapie bei refraktärem Kreislaufversagen dar. Analog zur Herz-Lungen-Maschine wird das Blut über das Schlauchsystem einem Oxygenator zugeführt und über eine Pumpe in den Kreislauf des Patienten zurückgeführt. Die Kanülierung kann zentral über die Aorta ascendens und das rechte Atrium oder peripher z.B. über A. und V. femoralis erfolgen, wobei zentral ein antegrader und peripher ein retrograder Fluss in der Aorta resultiert. Durch die VA-ECMO ergeben sich Erhöhung der Vor- und Nachlast und konsekutiv erhöhte Druckbelastung des linken Ventrikels (LV), welche das erkrankte Herz schädigen können. Zudem kommt es zu einer systemischen Inflammation durch den Kontakt des Blutes mit der ECMO. Auch die fehlende Pulsatilität der ECMO-generierten Perfusion kann negative Effekte auf die Mikrozirkulation der Endorgane haben.

Eine gängige Möglichkeit, diesen Herausforderungen zu begegnen, ist die intraaortale Ballonpulsation (IABP), welche eine linksventrikuläre Entlastung, verbesserte Koronarperfusion und Pulsatilität unter ECMO-Therapie erbringen soll.

Für die vorliegende Untersuchung wurde ein größtierexperimentelles Modell entwickelt. 57 Schweine wurden in Versuchsgruppen eingeteilt, narkotisiert und eine erweiterte hämodynamische Überwachung etabliert. Je nach Gruppenzuweisung wurde den Schweinen eine zentrale oder periphere ECMO mit oder ohne zusätzliche IABP implementiert. Während des zehnstündigen Untersuchungszeitraumes wurde ein Steady State angestrebt. Während und nach Ende des Versuches wurden Blutgasanalysen, Bestimmungen des Ödemgehaltes der Organe sowie biochemische Untersuchungen durchgeführt. Nach Ausschluss von Störfaktoren wurden 33 Tiere in die statistische Auswertung aufgenommen.

Es konnte gezeigt werden, dass eine zusätzliche IABP eine Druckentlastung des LV unter ECMO-Therapie mit sich bringt, wobei dieser Effekt bei zentraler ECMO-Kanülierung ausgeprägter ist. Unter zentraler Kanülierung und IABP kam es zum ausgeprägtesten Hb-Abfall mit - bei fehlender Transfusionsmöglichkeit im Studiendesign - konsekutiver Laktatämie. Einen signifikanten Einfluss auf die untersuchten Inflammationsparameter konnten wir nicht nachweisen.

Die aktuellen klinischen Metaanalysen zeigen einen Überlebensvorteil der Kombinationstherapie mit ECMO und IABP gegenüber alleiniger ECMO-Therapie. Insgesamt scheint primär wichtig zu sein, dass eine Entlastung des druckbelasteten

LV erfolgt, wobei alternative Verfahren wie die Impella auch möglich und prognostisch relevant sind.

2. Einleitung

2.1. Extrakorporale Membranoxygenierung

Die extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) ist ein temporäres mechanisches Kreislaufunterstützungsverfahren zur akuten Versorgung bei therapierefraktärem kardiogenem Kreislaufversagen oder terminaler pulmonaler Insuffizienz. Das Ziel der ECMO ist die Gewährleistung von adäquater Blutoxygenierung und Endorganperfusion entweder bis zur kardialen bzw. respiratorischen Erholung (Bridge to Recovery), bis zur Versorgung mit einer definitiven Therapieoption wie eines ventrikulären Assist Devices (VAD) oder einer Herztransplantation (Bridge to Transplant).[1]

Nach Etablieren der Herz-Lungen-Maschine (HLM) in den 1960er Jahren[2], konnte durch Optimierung der Oxygenatoren eine mehrtägige extrakorporale Zirkulation ermöglicht werden. Miniarisierte Systeme überführten das Prinzip schließlich in den Einsatz bei akutem Herz-/Lungenversagen in Form der ECMO. Als Pionier auf dem Gebiet der ECMO gilt Robert Bartlett, der den Einsatz in Tierversuchen etablieren konnte[3] und später Kinder und Neugeborene nach herzchirurgischen Eingriffen damit therapierte. Der erste erfolgreiche Einsatz bei einem erwachsenen Patienten mit Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) gelang Hill et al. im Jahr 1972.[4] Seither konnte durch technische Verbesserungen und Erfahrungen im Einsatz eine sicherere ECMO-Unterstützung ermöglicht werden; dennoch ist eine ECMO auch heute noch eine komplikationsreiche Therapie mit hoher Mortalität.[5]

2.1.1. Funktionsweise

Durch eine großlumige Inflow-Kanüle wird venöses Blut aus dem Körper des Patienten in das Schlauchsystem der ECMO geleitet. Das Blut gelangt dort in einen Membranoxygenator, in dem der extrakorporale Gasaustausch stattfindet. Das oxygenierte und decarboxylierte Blut wird anschließend mithilfe einer Zentrifugalpumpe durch die Outflow-Kanüle in das Gefäßsystem des Patienten zurückgeführt.[6]

Je nach Art und Lokalisation der Kanülierung werden verschiedene ECMO-Typen (veno-arteriell vs. veno-venös und zentral vs. peripher) unterschieden:

Eine veno-arterielle (VA-)ECMO beinhaltet die Kanülierung einer großen Vene zur Drainage des venösen Blutes (Inflow-Kanüle) und einer Arterie zur Rückführung des oxygenierten Blutes (Outflow-Kanüle). Der Oxygenator ist somit parallel zur

natürlichen Lunge geschaltet und die ECMO stellt einen extrakorporalen Bypass für Herz- und Lungenfunktion dar.[5] Eine VA-ECMO ist daher für Patienten mit kardial oder kombiniert kardial und respiratorisch bedingtem Kreislaufversagen geeignet.[7] Die Kanülierung kann peripher - typischerweise über die Arteria (A.) und Vena (V.) femoralis, alternativ über juguläre (hier nur die Inflow-Kanüle) oder axilläre Gefäße erfolgen. Alternativ ist die zentrale Kanülierung über das rechte Atrium und die Aorta ascendens möglich.[8] Die beiden Kanülierungswege sind schematisch in Abbildung 1 dargestellt.

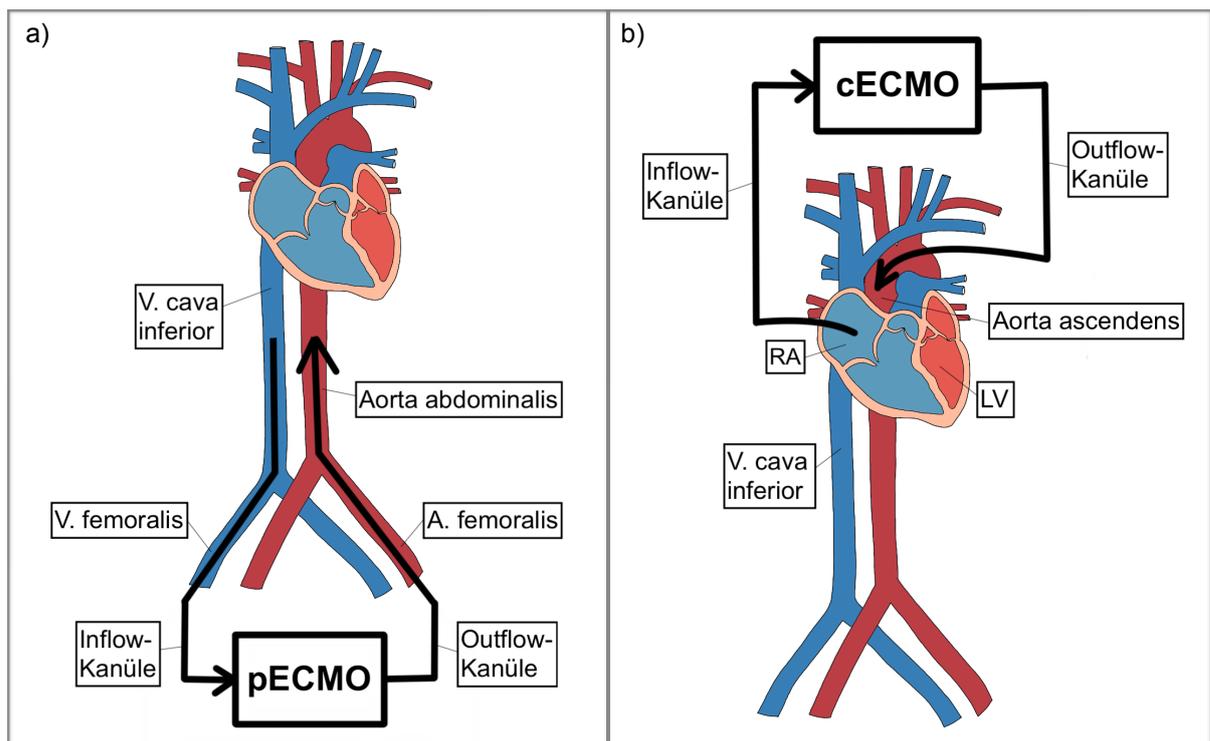


Abbildung 1

a) Schematische Darstellung einer peripheren, femoro-femorale kanülierten VA-ECMO. Die venöse Inflow-Kanüle drainiert über die V. femoralis aus der V. cava inferior. Die arterielle Outflow-Kanüle führt via der A. femoralis das Blut retrograd der Aorta abdominalis zu.

b) Schematische Darstellung einer zentralen VA-ECMO. Die venöse Inflow-Kanüle liegt hier im rechten Atrium und die arterielle Outflow-Kanüle sorgt für antegraden Blutfluss in die Aorta ascendens.

Ein zentraler VA-ECMO-Zugang bringt einen antegraden, also den physiologischen Verhältnissen entsprechenden, Blutfluss in der Aorta mit sich. Nachteilig sind die Notwendigkeit einer Thorakotomie und des Thorax apertus und die damit einhergehende Invasivität samt Blutungs- und Infektionsrisiko.[9]

Die periphere Kanülierung kann schnell und wenig invasiv ohne OP-Saal durchgeführt werden. Aufgrund der guten Zugänglichkeit und der Größe der Gefäßkaliber wird der Zugangsweg über die Femoralgefäße bevorzugt.[10] Es

kommt bei dieser Kanülierung jedoch zu einer unphysiologischen Flussumkehr des Blutes und somit zu einem retrograden Fluss in der Aorta.[9]

Werden beide Kanülen in venösen Gefäßen platziert, spricht man von einer veno-venösen (VV-)ECMO. Hier wird der Oxygenator mit den natürlichen Lungen des Patienten (präpulmonal) in Serie geschaltet.[5] Die ECMO stellt adäquaten Gasaustausch sicher, ohne direkte Unterstützung der kardialen Pumpfunktion zu leisten. Eine VV-ECMO wird daher bei isoliert respiratorischem Versagen eingesetzt. [6] Die venöse Kanülierung erfolgt über großlumige Venen wie die V. femoralis oder die V. jugularis interna.[8]

Die folgende Arbeit befasst sich konkret mit der VA-ECMO.

Die periphere Kanülierung kann offen chirurgisch, in perkutaner Seldinger-Technik oder in einer halb offenen Semi-Seldinger-Technik erfolgen. Hierbei wird das Gefäß chirurgisch freipräpariert, sodass die Lage, das Kaliber und der Verkalkungsgrad des Gefäßes abgeschätzt werden können. Anschließend wird das Gefäß in Seldinger-Technik punktiert und die Punktionsstelle durch Dilatatoren geweitet, bis die Kanüle im Gefäß platziert werden kann. Die Kanüle kann mithilfe der Semi-Seldinger-Technik mit geringem Blutverlust und unter optischer Kontrolle gezielt positioniert werden.[11]

Aufgrund des direkten Kontaktes des Blutes mit den Kanülen und dem Schlauchsystem der ECMO erfolgt neben der Beschichtung der Schläuche häufig die systemische Antikoagulation des Patienten, da andernfalls das Risiko von Thrombosierung innerhalb der ECMO mit Embolisation in den Kreislauf des Patienten besteht. Lokale Klinikprotokolle unterscheiden sich hier jedoch deutlich. Die geläufigste Strategie ist die kontinuierliche Infusion mit unfraktioniertem Heparin (UFH). Zur Überprüfung der antikoagulatorischen Wirkung hat sich die Activated Clotting Time (ACT) als Goldstandard durchgesetzt.[12]

2.1.2. Indikationen

Eine ECMO kann sowohl bei Rechts- und Linksherzversagen Verwendung finden als auch den Gasaustausch der Lungen unterstützen bzw. übernehmen. Daher gibt es verschiedene klinische Szenarien, bei denen der Einsatz indiziert sein kann.[13] Da es sich um ein temporäres Unterstützungsverfahren handelt, sollte grundsätzlich entweder die Ursache der Störung potentiell reversibel sein oder eine definitive

Versorgung, z.B. durch eine Organtransplantation oder ein VAD-System, angestrebt werden.[14]

Die Hauptindikation einer VA-ECMO-Therapie beim erwachsenen Patienten stellt der medikamentös nicht beherrschbare, potentiell reversible, kardiogene Schock dar.[14] Mögliche Ursachen hierfür sind Myokardinfarkte, akute Myokarditiden, strukturelle Herzerkrankungen, Herzrhythmusstörungen, Dysfunktion eines kardialen Assist Devices und Lungenarterienembolien mit konsekutivem Rechtsherzversagen.[15]

Im postoperativen herzchirurgischen Setting hat die ECMO einen Stellenwert in der Therapie vom Postkardiotomie-Schock (PCS). Die Inzidenz von therapierefraktärem PCS liegt bei etwa 1% unter erwachsenen herzchirurgischen Patienten. Durch eine ECMO kann hier eine hämodynamische Stabilisierung erreicht werden, um die kardiale und ggf. pulmonale Erholung abzuwarten.[16] Analogem Einsatz findet ECMO auch postoperativ bei Abstoßung eines Transplantationsherzen.[17]

Respiratorische Indikationen für den Einsatz einer (VV-)ECMO sind akutes Lungenversagen (ARDS), Pneumonie, Trauma oder Transplantatversagen nach Lungentransplantation.[9] Weitere Indikationen für den Einsatz einer ECMO sind u.a. die Wiedererwärmung nach schwerer Hypothermie und der septische Schock.[14]

2.1.3. Komplikationen

Eine ECMO ist eine hochinvasive Therapieoption und mit entsprechenden Komplikationen verbunden.

Blutungen, die insbesondere an den Kanülierungsstellen auftreten, gehören mit einer Inzidenz von bis zu 40% zu den häufigen Komplikationen.[18] Bei zentraler Kanülierung kommt es verglichen mit der peripheren Kanülierung öfter zu relevanten Blutungen.[8, 19]

Eine prognostisch relevante Komplikation ist das Nierenversagen, das im Verlauf zu einer Dialysepflichtigkeit führen kann. Etwa 40-50% der Patienten müssen während und nach einer ECMO-Therapie dialysiert werden. Häufig besteht hierfür bereits eine erhöhte Risiko durch die für die ECMO-Therapie ursächliche Grunderkrankung.[18, 20]

Ebenfalls häufig treten unter ECMO systemische Infektionen auf. Die Inzidenz liegt bei ca. 25-30%.[21, 22] Typische Erreger sind gram-negative Bakterien und Staphylokokken.[6]

Thromboembolische Komplikationen können besonders nach längerem Betrieb einer ECMO auftreten.[23] Schwerwiegend sind neurologische Komplikationen wie Schlaganfälle und Hirnblutungen. Neurologische Komplikationen treten insgesamt bei etwa 10-20% der ECMO-Patienten auf. [18, 24]

Aufgrund der mechanischen Belastung für die Erythrozyten durch die Komponenten der ECMO und des - vor allem bei hohen Flussraten - starken Perfusionsdruckes, kommt es bei etwa 5-15% der Patienten zur Hämolyse.[9, 14]

Untere Extremitätenischämien, die bei peripherer Kanülierung der A. femoralis auftreten können, betreffen in der Literatur ca. 10-20% der Patienten.[25] Zu Amputationen infolge einer ECMO kommt es jedoch nur bei etwa 1%.[14]

2.1.4. Prognose

In der Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) Datenbank werden internationale Daten gesammelt. Bis 2021 wurden dort 32.307 ECMO-Läufe bei erwachsenen Patienten dokumentiert. Das Gesamt-Überleben bis zur Krankenhausentlassung lag bei 44%.[26]

Vergleichbare Zahlen fand eine große Meta-Analyse von 20 Studien über 1529 ECMO-Patienten mit Indikation des kardiogenen Schocks oder einem Herzstillstand im Jahr 2014. Dort lag die kumulative in-hospital Überlebensrate bei ca. 35% mit einer Variationsbreite von 20-65%.[18]

Die initiale Phase nach Beginn der ECMO bis zum erfolgreichen Weaning und zur Krankenhausentlassung präsentiert sich kritisch und ist mit hoher Mortalität und Morbidität assoziiert. Langzeitergebnisse aus ECMO-Studien mit mehrjährigem Follow-up belegen jedoch, dass Patienten, die diese vulnerable Phase bis zur Krankenhausentlassung überleben, im weiteren Verlauf akzeptable Langzeitüberlebensraten aufweisen. Die 5-Jahres-Überlebensrate derjenigen Patienten, die post-ECMO erfolgreich aus dem Krankenhaus entlassen werden konnten, liegt in Verlaufsstudien bei 55-75%.[16, 21, 27]

2.1.5. Herausforderungen

Die Kreislaufunterstützung durch ECMO bringt vielfältige Herausforderungen für die Homöostase eines Patienten mit sich.

Der ECMO-Kreislauf ist aufbaubedingt stark volumenabhängig und bei Hypovolämie kommt es schnell zu reduziertem oder gestörtem Fluss. Dies kann durch Ansaugen

der drainierenden Kanüle an der Gefäßwand der Vene oder des rechten Vorhofs entstehen.[6]

2.1.5.1. Nachlast und Vorlast

Die Beziehung zwischen Druck und Volumen im LV lässt sich anhand einer Druck-Volumen-Kurve abbilden (Abbildung 2). Sie besteht aus den vier Phasen: 1. isovolumetrische Kontraktion; an deren Ende: Öffnung der Aortenklappe; 2. Auswurf; 3. isovolumetrische Relaxation bis zum Öffnen der Mitralklappe und 4. Füllungsphase. Die ersten beiden Phasen umfassen die Systole, die letzten beiden die Diastole. Der Punkt zwischen Ende der Füllungsphase und Beginn der isovolumetrischen Kontraktion beschreibt das enddiastolische Volumen bzw. den enddiastolischen Druck. Diese definieren die Vorlast und konsekutiv die Vordehnung der Sarkomere, die für die Kontraktilität im nächsten Schlag relevant ist. Die Nachlast definiert sich durch jene Kräfte, gegen die die Ventrikel kontrahieren müssen, um die Öffnung der Taschenklappen zu erreichen. Durch die Nachlast wird somit der Blutauswurf begrenzt.

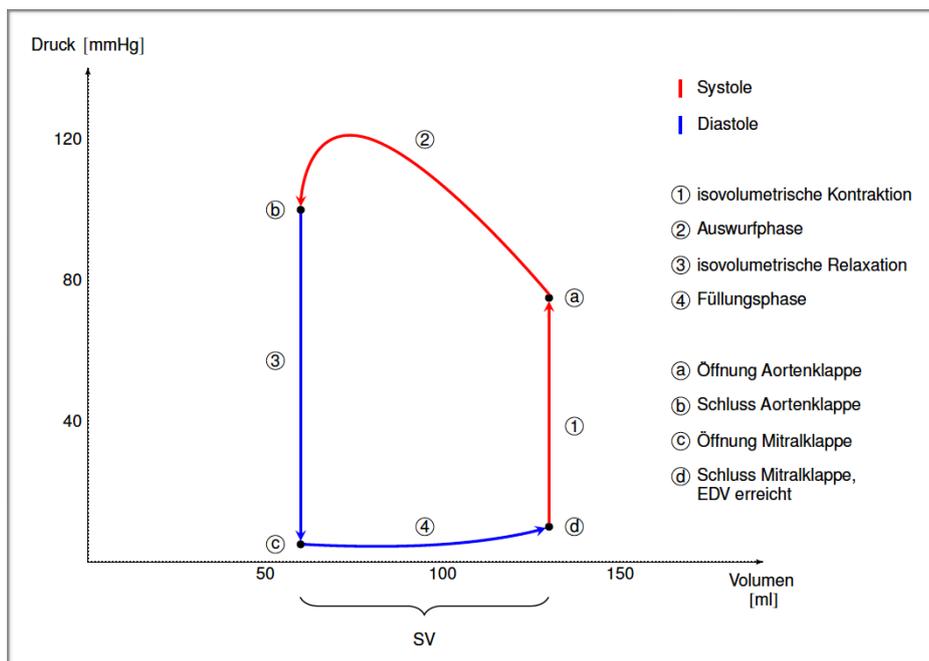


Abbildung 2

Schematisches Druck-Volumen-Diagramm des linken Ventrikels. SV Schlagvolumen. EDV Enddiastolisches Volumen.

Die exakte Form und Position der Druck-Volumen-Kurve ist abhängig von Vor- und Nachlast. Durch Implementierung einer ECMO kann es zu einem deutlichen Anstieg der Nachlast kommen. Sind der periphere Widerstand und die Kontraktilität fixiert -

bzw. deren Kompensationsmechanismen ausgeschöpft - kompensiert der LV diesen Anstieg über den Frank-Starling-Mechanismus und die Füllung des LV (Vorlast) nimmt zu. Die Druck-Volumen-Kurve verschmälert sich (reduziertes Schlagvolumen) und verschiebt sich nach rechts und oben. In der Folge kommt es zum Druckanstieg im LV, linken Vorhof sowie der Lungenstrombahn, (Über-)Dehnung des LV und konsekutiv zu erhöhtem myokardialen Sauerstoffbedarf. Die Ausbildung eines Lungenödems kann die Folge sein.[28] Die myokardiale Mehrarbeit zur Überwindung der erhöhten Nachlast und das erhöhte enddiastolische Druckniveau können - besonders bei ischämisch vorgeschädigtem Herzen - einen Circulus virtuosus des Herzversagens befeuern und die myokardiale Erholung stören.[29, 30] Eine Schematische Darstellung der Änderungen in der Druck-Volumen-Kurve zeigt Abbildung 3.

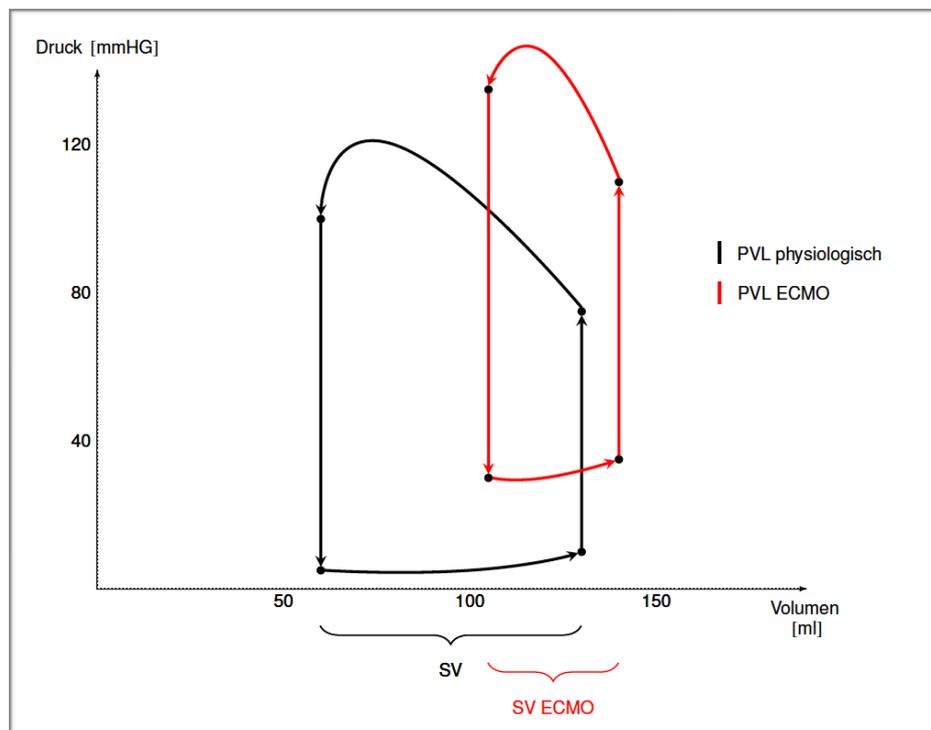


Abbildung 3

Schematisches Druck-Volumen-Diagramm physiologisch und unter ECMO. *PVL* Pressure-Volume-Loop. *SV* Schlagvolumen.

Um diesen Phänomenen prophylaktisch oder therapeutisch zu begegnen, sind Strategien zur Entlastung des LV sinnvoll. Diese können ihren primären Ansatzpunkt sowohl an der Absenkung der erhöhten Nachlast, als auch an der Reduktion der ventrikulären (Über-)Füllung, also der Vorlast, haben.[31]

2.1.5.2. Systemische Inflammation

Durch den Kontakt des Blutes mit der Fremdoberfläche der ECMO-Schläuche und -Kanülen sowie die Scherkräfte und Turbulenzen durch die veränderten Flussverhältnisse kommt es zu einer systemischen inflammatorischen Antwort (SIRS).[32] Das SIRS verläuft analog zu den inflammatorischen Prozessen beim Einsatz der HLM im kardiochirurgischen Setting, unterscheidet sich jedoch in der Einsatzdauer und dem Fehlen von chirurgischer Manipulation.[12, 33]

Es werden verschiedene koagulatorische und inflammatorische Kaskaden aktiviert. Hierzu zählen das Komplement- und Kontaktaktivierungssystem, Aktivierung von Thrombozyten, Ausschüttung von Endotoxinen und einer Vielzahl an Zytokinen, die eine zentrale Rolle in der Dynamik der Inflammation einnehmen. Über unterschiedliche Signalwege werden neutrophile Granulozyten aktiviert, die wiederum degranulieren und zytotoxische Enzyme wie Myeloperoxidase und Granulozyten-Elastase sowie reaktive Sauerstoffspezies freisetzen. Die neutrophile Aktivierung führt zu Endorganschäden, Kapillarleck und endothelialer Dysfunktion. [32, 33] Aufgrund des SIRS kann es zu einer starken Vasodilatation kommen, wodurch ein erhöhter Volumen- und ggf. Vasopressorbedarf entstehen.[6]

Die Höhe der Laktatkonzentration im Blut kann als Marker für eine anaerobe Stoffwechsellage verwendet werden. Im Rahmen einer Therapie mit ECMO zeigt dies eine unzureichende Sauerstoffversorgung der Endorgane durch kritisch erniedrigtes Herzzeitvolumen oder eine Hypoxämie an.[34] Hohe Laktatspiegel und die resultierende metabolische Azidose haben unter ECMO eine prognostische Bedeutung und sind mit hoher Mortalität assoziiert.[22]

2.1.5.3. Pulsatile Perfusion

Eine Kerneigenschaft des physiologischen Herz-Kreislauf-Systems ist die Pulsatilität. Die regulatorischen Organsysteme des Kreislaufs sind entsprechend auf pulsatile Perfusion konfiguriert und Phänomene wie Endothelregulation und vaskuläres Remodeling sind von dieser abhängig.[35] Ein nicht-pulsatiler Blutfluss - wie im Rahmen eines kardiopulmonalen Bypasses (CPB) - führt zu arterieller Vasokonstriktion mit konsekutiv reduzierter Perfusion zentral und peripher, u.a. von Leber, Pankreas, Magenschleimhaut und Nieren. Der Sauerstoffverbrauch der minderperfundierten Areale sinkt, die Folge sind Laktatproduktion und metabolische Azidose.[36]

Bereits seit den 1980er Jahren wird kontrovers diskutiert, ob eine künstliche Pulsatilität beim Einsatz der HLM für kardiochirurgische Eingriffe mit einem Benefit für das Überleben oder postoperative Organfunktionen verbunden ist.[37, 38] Untersuchungen der Mikrozirkulation ergaben, dass nicht-pulsatiler Fluss zu irregulärer mikrovaskulärer Perfusion führt, wodurch gestörte Blutverteilung und hypoxische Areale im Gewebe entstehen.[39] Durch einen pulsatilen CPB wird intraoperativ eine physiologischere Mikrozirkulation erhalten und die postoperative mikrovaskuläre Erholung ist verbessert. Dieser Effekt auf Surrogatendpunkte bedeutet jedoch nicht automatisch ein verbessertes klinisches Outcome im Sinne einer reduzierten Mortalität.[40]

Durch nicht-pulsatile Perfusion auftretende Störungen im Rahmen eines CPB im operativen - also zeitlich begrenzten - Setting scheinen zunächst funktionelle Einschränkungen zu sein, die bei Wiedereinsetzen des physiologischen Pulses postoperativ grundsätzlich reversibel sind.[36]

Die extrakorporale Zirkulation im Rahmen einer ECMO dauert mehrere Tage bis Wochen an; laut ELSO-Datenbank liegt die mediane Dauer einer ECMO-Therapie bei vier Tagen.[41] Eine mögliche Annahme ist, dass die negativen Effekte, die eine nicht-pulsatile Perfusion auf Endorgane und Mikrozirkulation hat, mehr Gelegenheit haben, dort irreversible Schäden zu verursachen.

Hieraus ergibt sich die Fragestellung, ob die Einbringung einer künstlichen Pulsatilität in den Kreislauf einer ECMO für eine bessere Organprotektion und -funktion sorgt.

Die Betrachtung all dieser Herausforderungen stellt insgesamt die Frage ins Zentrum, wie die Organperfusion und -funktion bei extrakorporaler Zirkulation bestmöglich erhalten und geschützt werden können. Eine mögliche Antwort hierfür stellt die intraaortale Ballonpumpe (IABP) dar.

2.2. Intraaortale Ballonpumpe

Die IABP ist ein etabliertes Kreislaufunterstützungssystem, das durch Induktion einer internen Gegenpulsation eine verbesserte koronare, zerebrale und systemische Perfusion erreichen soll.[42] Der erste erfolgreiche Einsatz gelang Kantrowitz et al. im Jahr 1967.[43] Seither hat sich die IABP als Verfahren in der Akutversorgung kreislaufinsuffizienter Patienten etabliert.[15]

2.2.1. Funktionsweise und Effekte

Der intraaortale Ballon wird per Katheter in der Aorta descendens unterhalb der linken A. subclavia und oberhalb der Nierenarterien platziert. Am Anfang der Diastole füllt sich der Ballon mit Gas (Helium) und verschließt so die Aorta. Der diastolische Druck in der Aorta zwischen dem Ballon und der Aortenklappe wird erhöht und die Durchblutung der oberen Körperhälfte und der Koronarien verbessert. Zu Beginn der Systole mit der Öffnung der Aortenklappe wird der Ballon abrupt aktiv entleert, wodurch ein kurzzeitiges Vakuum entsteht. Der Druck in der Aorta sinkt und mit ihr die linksventrikuläre Nachlast. Der Auswurf des LV wird erleichtert, wodurch dessen Arbeitsbelastung und in der Folge der myokardiale Sauerstoffverbrauch sinken.[42, 44]

Um die Gegenpulsation an die Herzaktivität anzupassen, kann das Elektrokardiogramm (EKG) des Patienten als Trigger für die Ballonfüllung und -entleerung genutzt werden. Das TP-Intervall im EKG entspricht der Diastole, in dieser ist der Ballon gefüllt. Die R-Zacke, als Beginn der Ausströmungsphase der Systole, löst die Entleerung des Ballons aus. [42]

Die positiven Effekte einer IABP begründen sich in der verbesserten Koronarperfusion und im gesenkten myokardialen Sauerstoffbedarf durch Reduktion der Nachlast. Die Erholung des geschädigten, ggf. ischämischen Myokards wird gefördert. Der kardiale Output und das Schlagvolumen werden leicht erhöht.[1] Der diastolische Blutdruck steigt deutlich an, während der systolische moderat sinkt. Insgesamt kommt es zu einem Anstieg des arteriellen Mitteldrucks (MAP).[45] Weiterhin stellt eine IABP durch die zyklische Schließung und Öffnung der Aorta eine etablierte Möglichkeit zur Generierung eines pulsatilen Flusses bei nicht-pulsatiler, extrakorporaler Zirkulation dar.[46]

2.2.2. Indikationen

Primär findet die IABP Anwendung in der Therapie des kardiogenen Schocks bei akutem Myokardinfarkt mit dem Ziel, das ischämische Gewebe zu entlasten und optimal zu perfundieren, um das Infarktareal so klein wie möglich zu halten.[47] Eine große prospektive, randomisierte Studie mit 600 Patienten aus dem Jahr 2013 stellt die Sinnhaftigkeit des IABP-Einsatzes bei Myokardinfarkt in Frage. Im IABP-SHOCK

II-Trial wurden Patienten mit kardiogenem Schock bei akutem Myokardinfarkt, die früh revascularisiert wurden, randomisiert mit einer IABP versorgt oder der Kontrollgruppe ohne IABP zugewiesen. Es fanden sich keine Unterschiede im 1-Jahres-Überleben oder der Reinfarktrate zwischen beiden Gruppen, was die Relevanz einer IABP im genannten Kontext fraglich macht.[48]

Sonstige IABP-Indikationen sind PCS oder als prä-/intraoperative Unterstützung bei herzchirurgischen Eingriffen.[1] In einer Meta-Analyse zum Einsatz der IABP vor operativem Koronarbypass in einem Kollektiv von 9.212 Patienten, stellten Deppe et al. eine Reduktion von Myokardinfarkten, Nierenversagen und Tagen auf der Intensivstation durch präoperative IABP fest. Der Einsatz der IABP im kardiochirurgischen Setting behält der Einschätzung der Autoren nach einen sinnvollen Stellenwert.[49] Einsatz findet die IABP außerdem in Verbindung mit VA-ECMO oder als Bridge-To-Transplant.[50]

2.2.3. Komplikationen

Am häufigsten treten vaskulär-ischämische Komplikationen der kanülierten Extremität auf. Die Häufigkeit wird zwischen 8-18% angegeben.[42] Weitere mögliche Komplikationen sind Blutungen und Infektionen. Auch Dysfunktionen der IABP wie Ballonrupturen sind möglich, wodurch es zu Gasembolien kommen kann. Aufgrund der mechanischen Belastung für die Erythrozyten kommt es häufig zu einer moderaten Hämolyse.[45]

2.3. Kombiniertes Einsatz von ECMO und IABP

2.3.1. Ziele der Kombination

In der klinischen Praxis stellt der kombinierte Einsatz von ECMO und IABP ein etabliertes Verfahren dar.[51]

Durch die IABP soll den unter 1.1.5 beschriebenen ungünstigen hämodynamischen Effekten einer ECMO wie die Erhöhung der Nachlast, Dehnung des LV und damit einhergehend erhöhtem myokardialen Sauerstoffverbrauch entgegen gewirkt werden.[52] Es wird eine Reduktion der Nachlast und somit des myokardialen Sauerstoffbedarfes durch die IABP erwartet. Zudem soll durch die Entfaltung des Ballons eine bessere Koronarperfusion während der Diastole ermöglicht werden.[53] Der nicht-pulsatile Fluss, der durch eine ECMO generiert wird, kann eine inadäquate

Perfusion und Sauerstoffversorgung lebenswichtiger Organe bedingen. Hier gilt der parallele Einsatz einer IABP als geeignet, um in diesem Setting eine Pulsatilität zu etablieren und so physiologische Flussverhältnisse zu ermöglichen.[46] An kardiochirurgischen Patienten konnten eine verbesserte Recovery der Mikrozirkulation sowie Protektion der Nierenfunktion durch pulsatile Perfusion belegt werden.[40, 54]

2.3.2. Stand der Wissenschaft

Ob die erwarteten Vorteile der Kombination real in einem Benefit für Patienten während und nach dem Einsatz der ECMO münden, ist Gegenstand einer wissenschaftlichen Kontroverse.

In retrospektiven Studien gibt es Hinweise auf positive Effekte der additiven IABP-Therapie bei ECMO-Einsatz. Smedira et al. stellten bereits 2001 fest, dass ein erfolgreiches Weaning von der ECMO bei zusätzlicher IABP wahrscheinlicher war. Sie formulierten damals eine grundsätzliche Empfehlung für IABP-Unterstützung beim ECMO-Einsatz bei kardialen Kreislaufversagen.[27] Eine signifikant bessere Weaningrate für die Kombination von ECMO und IABP gegenüber ECMO allein konnte auch im Rahmen einer Meta-Analyse über 2218 Patienten aus dem Jahr 2018 nachgewiesen werden. Die Evaluation der in-hospital-Mortalität von 3704 ECMO-Patienten im Rahmen derselben Publikation konnte jedoch keinen signifikanten Überlebensvorteil für die Kombinationsbehandlung ECMO und IABP finden. Es fand sich lediglich eine Tendenz zu niedrigerer Mortalität bei zusätzlicher IABP (59,7% vs. 65,8%), die jedoch nicht statistisch signifikant war.[55]

Bréchet et al. konnten zeigen, dass die Nachlastsenkung durch eine IABP zu verringertem Lungenödem und konsekutiv kürzerer Zeit an der maschinellen Beatmung während der ECMO-Unterstützung führt.[56]

Bezüglich Komplikationen unter ECMO beschrieben Chen et al. in einer retrospektiven Studie über Patienten mit PCS signifikant geringere Dialysepflichtigkeit und seltenere neurologische Komplikationen, jedoch eine höhere Rate thrombembolischer Ereignisse bei gleichzeitiger IABP-Implantation.[53]

Der Einfluss der Kombination von ECMO und IABP auf die Mortalität wurde bereits in multiplen Publikationen - sowohl einzelner Zentren als auch im Rahmen von Meta-Analysen - untersucht. Hier finden sich sowohl Auswertungen, die einen signifikanten Überlebensvorteil für Patienten mit IABP feststellen konnten,[57, 58] als auch solche,

bei denen sich die Mortalitätsraten zwischen den Gruppen nicht unterschieden.[52, 59, 60]

Auch in großtierexperimentellen Modellen wurde die kontroverse Fragestellung nach ECMO mit oder ohne IABP-Einsatz bereits untersucht:

Bělohávek et al. führten 2012 Untersuchungen zu verschiedenen ECMO- und IABP-Konstellationen bei prolongiertem Herzstillstand an Schweinen durch. Es wurde beobachtet, dass eine IABP bei Verwendung mit einer femoro-femorale ECMO zu einer signifikanten Beeinträchtigung der koronaren Perfusion führt. Die Autoren führen dies auf eine Störung des retrograden Blutflusses in die Aortenwurzel durch den intermittierenden aortalen Verschluss zurück. Bei arterieller Kanülierung der A. subclavia war die koronare Perfusion insgesamt schwächer als bei femoro-femorale ECMO. Eine zusätzliche IABP zeigte bei subclaviculärer Kanülierung jedoch keinen Einfluss - weder im positiven, noch im negativen. Bezüglich der zentralen Perfusion wurde kein signifikanter Unterschied durch Implementierung der IABP in beiden ECMO-Settings festgestellt.[61]

Bereits 2007 untersuchten Sauren et al. akute IABP-Effekte bei zentraler und peripherer VA-ECMO-Therapie im Schafmodell. Bei erhaltenem kardialen Auswurf unter ECMO zeigte sich eine verbesserte Koronarperfusion durch die IABP, wobei dieser Effekt bei zentraler Kanülierung deutlich ausgeprägter war. Zudem führte die IABP zu einer signifikanten Reduktion des Spitzendruckes des LV. Die Arbeit des LV wurde durch eine IABP bei zentraler Kanülierungen signifikant reduziert, bei peripherer Kanülierung blieb der Effekt insignifikant. Nach Reduktion des kardialen Auswurfes behinderte die IABP den Fluss über die periphere Kanülierung und störte die Perfusion der oberen Körperhälfte. Die Autoren legen aufgrund ihrer Ergebnisse die Implementierung einer IABP primär bei zentraler Kanülierung nahe.[62]

Im Jahr 2015 untersuchten Schroeter et al. den akuten Einfluss von zentraler vs. peripherer ECMO und IABP auf die Koronarperfusion im Schweinmodell. Bei antegradem Fluss über eine zentrale Kanülierung und voller Entlastung des Herzens zeigte sich eine signifikante Steigerung des koronaren Perfusionsdrucks um 23,4% durch die IABP. Zusätzlich stieg bei Ergänzung der zentralen ECMO um eine IABP die Sauerstoffsättigung im Sinus coronarius von 33% auf 38,4%. Dies wurde als Ausdruck eines geringeren myokardialen Sauerstoffbedarfes gewertet. Gegenteilige Effekte konnten für die periphere Kanülierung mit resultierend retrogradem Fluss gemessen werden: Die koronare Perfusion fiel durch die IABP signifikant und die

myokardiale Sauerstoffausschöpfung stieg, was sich in einem Sättigungsabfall im Koronarsinus von 29,2% auf 24,6% äußerte. Ein ergänzender IABP-Einsatz wird durch die Autoren für die zentrale ECMO als sinnvoll eingeordnet, für ein peripheres Setting mit retrogradem Fluss allerdings für nachteilig erachtet.[63]

Insgesamt bleibt zum aktuellen Zeitpunkt unklar, ob die antizipierten hämodynamischen Vorteile des kombinierten Einsatzes von ECMO und IABP tatsächlich in einer Protektion der Endorgane resultieren und inwiefern diese in der Folge das Überleben der schwerkranken Patienten verbessern können.

2.4. Fragestellung

In den vorausgegangenen Abschnitten wurden die aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse beleuchtet, welche zum kombinierten Einsatz von ECMO und IABP zur Verfügung stehen. Dabei wird deutlich, dass unser Wissen in vielen Aspekten unvollständig ist und therapeutische Entscheidungen sich stark auf klinische Erfahrung stützen müssen, da breite Grundlagenforschung fehlt. Es gibt Hinweise, dass der kombinierte Einsatz von ECMO und IABP einen Überlebensvorteil erbringen kann - wobei konkrete Patientenkollektive und Konstellationen unklar bleiben.

Die vorliegende Arbeit dient der Untersuchung der hämodynamischen und inflammatorischen Effekte, die im Rahmen einer ECMO-Therapie durch die Implementierung einer zusätzliche IABP entstehen. Untersucht wurden hierbei Settings mit zentraler und peripherer ECMO, jeweils mit und ohne ergänzende IABP.

Das Ziel ist hierbei, Erkenntnisse zu gewinnen, welche durch Übertragung auf klinische Kontexte dem Benefit von ECMO-Patienten dienen können. Aus dem klinischen Einsatz und in retrospektiven Studien haben sich positive Effekte gezeigt, welche wir im kontrollierten Setting des Großtiermodells reproduzieren oder widerlegen möchten.

3 Material und Methoden

3.1. Tiermodell

Um den Einfluss des ergänzenden Einsatzes von IABP auf das Outcome einer ECMO-Therapie zu untersuchen wurde ein Großtiermodell an Schweinen eingesetzt. Anatomie und Physiologie von Schweinen ermöglichten eine dem klinischen Einsatz entsprechende Durchführung der ECMO- und IABP-Implantation sowie die adäquate Untersuchung von Hämodynamik, Organfunktion und biochemischer Parameter.

Die Versuche wurden durch die zuständigen Behörden (LANUV Nordrhein-Westfalen) nach § 8, Abs. 1 des Tierschutzgesetzes genehmigt und nach den gesetzlichen Bestimmungen durchgeführt (Tierversuchsantrag Nr.: 84-02.04.2016.A245; Datum: 29 November 2016).

Im Zeitraum von Mai 2017 bis Dezember 2018 wurden insgesamt 57 weibliche Schweine operiert. Bei einer zuvor antizipierten Verlustrate von 25% verstarben sechs Tiere vorzeitig bei laufendem Versuch. Von den übrigen 51 Schweinen, die das Versuchsprotokoll vollständig durchliefen, wurden nach Sichtung des Experimentierverlaufes und Ausschluss von Störfaktoren 33 Tiere in die Auswertung aufgenommen.

Die Unterbringung und Vorbereitung der Versuchstiere sowie die Durchführung von Narkose und Operation erfolgten in den Räumlichkeiten des Instituts für Experimentelle Medizin der Universität Köln (Robert-Koch-Straße 10, Gebäude 51a, 50931 Köln). Die Tiere wurden zwei Wochen präoperativ vom Zuchtbetrieb geliefert und in den Ställen der Experimentellen Medizin untergebracht. Dort wurden sie für die Operation auf das Zielgewicht von 55-65 kg gefüttert.

3.2. Einteilung in Untersuchungsgruppen

Zur Untersuchung der Fragestellung wurden die Tiere in vier Untersuchungsgruppen und eine Kontrollgruppe eingeteilt.

Die Tiere aus Gruppe 1 (Control) dienten als Kontrolle für den Einfluss von Narkose und chirurgischer Manipulation auf die gemessenen Endpunkte. Nach medianer Sternotomie und Platzierung der Messinstrumente wurden die Tiere während der Dauer des Versuches überwacht. Sie erhielten kein kardiales Assist Device.

Den Tieren aus Gruppe 2 (pECMO) wurde eine periphere VA-ECMO mit den Kanülen in A. und V. femoralis implantiert.

In Gruppe 3 (cECMO) wurden die Tiere an eine zentrale ECMO mit Kanülen in Aorta ascendens und dem rechten Atrium angeschlossen.

Die Tiere aus Gruppe 4 (pECMO + IABP) erhielten eine periphere ECMO und wurden zusätzlich mit einer IABP versorgt.

In Gruppe 5 (cECMO + IABP) wurde den Tieren eine zentrale ECMO plus IABP implantiert.

3.3. Versuchsprotokoll

3.3.1. Präparation

Die Tiere erhielten Xylazin (2mg/kgKG i.m.) und Zoletil, ein Kombinationspräparat aus Tiletamin und Zolazepam, (10mg/kgKG i.m.) zur Prämedikation. Die Narkose der Versuchstiere erfolgte durch intravenöse Gabe von Propofol (Initialbolus 2mg/kgKG, anschließende Infusion mit 4-6mg/kg/h), Midazolam (0,96-1,2mg/kg/h) und Fentanyl (0,012-0,025 mg/kg/h). Zur Muskelrelaxation wurde Pancuronium (0,2mg/kgKG i.v.) gegeben. Die Tiere wurden endotracheal intubiert und druckkontrolliert maschinell (Fabius GS, Dräger, Lübeck) beatmet. Die Blase wurde offen chirurgisch präpariert und ein Urinkatheter zur Überwachung der Diurese eingebracht. Zur Messung der Körpertemperatur wurde eine rektale Temperatursonde platziert. Die EKG-Aufzeichnung erfolgte über epikutane Elektroden.

Am rechtsseitigen Hals erfolgte die Präparation der A. carotis interna (ACI) und der V. jugularis interna mit anschließender Katheterisierung in Seldinger-Technik (Arteriell: 20G Leadercath, Vygon, Aachen; zentralvenös: 8,5F ZVK Arrow International, Reading, USA) zur Überwachung des arteriellen und zentralvenösen Blutdrucks und für die Entnahme von Blutproben. Der mittlere arterielle Druck (MAD) wurde im Zielbereich >60mmHg gehalten.

Die Eröffnung des Thorax erfolgte via medianer Sternotomie unter kontinuierlicher Blutstillung. Das Perikard wurde eröffnet und das Herz freigelegt. Ein Katheter zur Messung des pulmonal-arteriellen Drucks wurde in die A. pulmonalis eingebracht. Zur Messung der ventrikulären Drücke wurde je ein Katheter mit Druckaufnehmer an der Spitze (Model SPC-350S, Millar Instruments Inc., Houston, Texas, USA) durch das Myokard direkt im linken und rechten Ventrikel platziert.

Zur Messung des Blutflusses in Aorta ascendens und ACI wurden Transit-Time-Flusssensoren (Transonic Systems Inc, New York, N.Y., USA) eingesetzt. Der vor Beginn der ECMO-Unterstützung gemessene Aortenfluss wurde als Herzzeitvolumen

(HZV) gewertet. Nach der Hälfte der Beobachtungszeit folgte zusätzlich die Präparation des Ramus interventricularis anterior (RIVA) mit Anlage einer dritten Flussmesssonde zur Überprüfung der Koronarperfusion.

Die Hämodynamik der Versuchstiere wurde für den folgenden Versuchsablauf mittels der Software HAEMODYN® (Hugo Sachs Elektronik, March-Hugstetten, Deutschland, Cardisoft, Kanada) kontinuierlich aufgezeichnet

Nach Implantation aller erforderlichen Messinstrumente erfolgte die Messung der Baseline-Werte von Hämodynamik, Diurese, Temperatur, Beatmung sowie die Entnahme der ersten Blut- und Organproben (Zeitpunkt 1).

3.3.2. ECMO- und IABP-Implantation

Die Versuchstiere erhielten initial 5000 IE Heparin (Ziel-ACT: 150s). Das Schlauchsystem der ECMO wurde mit 2500 IE Heparin geprimet.

Entsprechend der fünf Gruppen erfolgte die Implantation einer peripheren oder zentralen ECMO (Rotaflow, Maquet GmbH, Rastatt, Deutschland) mit oder ohne IABP. Die Tiere der Kontrollgruppe verblieben ohne ECMO. Der Zugang für die periphere ECMO (Gruppe 2 und 4) wurde durch offene Präparation der A. und V. femoralis mit Punktion in Seldinger-Technik und Einbringung von Standardkanülen (arteriell: 16-18 French, venös: 20-24 French) geschaffen. Die zentrale Kanülierung (arteriell: 18 F, venös: 24 F) für die Gruppen 3 und 5 erfolgte offen chirurgisch in die Aorta ascendens und in den rechten Vorhof. Die IABP (7.5 F, 40 cc) für die Gruppen 4 und 5 wurde über eine Punktion des Aortenbogens direkt in der Aorta descendens unterhalb der linken A. subclavia und oberhalb der Abgänge der Nierenarterien platziert.

Der Start der ECMO definierte den Beginn des zehnstündigen Beobachtungszeitraumes. Bei den Tieren der Kontrollgruppe wurde die Baseline-Messung als Startzeitpunkt gesetzt.

3.3.3. Kontrollen und Monitoring

Zur Überwachung und Auswertung des Versuches wurden standardisierte Kontrollzeitpunkte festgelegt.

Stündliche Kontrollen beinhalteten Abnahme und Auswertung je einer arteriellen, venösen und pulmonal-arteriellen Blutgasanalyse (BGA) und der Activated Clotting Time (ACT), der Nachhaltung von Urinmenge, Temperatur, Beatmung und ECMO-Fluss sowie der hämodynamischen Parameter Herzfrequenz (HF), arterieller Druck (AP), pulmonal-arterieller Druck (PAP), zentralvenöser Druck (ZVD), linksventrikulärer Druck (LVP), rechtsventrikulärer Druck (RVP), Blutfluss in der Aorta und Blutfluss in der ACI. Ab Stunde 5 wurde zusätzlich der Blutfluss im RIVA festgehalten.

Zu den definierten Zeitpunkten 1 bis 4 wurden alle genannten Parameter einer stündlichen Kontrolle nachgehalten und zusätzlich eine arterielle Blutentnahme für die spätere Auswertung durch biochemische Verfahren durchgeführt. Die Blutproben wurden unmittelbar zentrifugiert, aliquotiert und bei -80°C konserviert. Zu ZP 1 und 4 erfolgte außerdem die Entnahme von Gewebebiopsaten.

ZP 1 entspricht der Baseline-Messung vor Start der ECMO. Neben den oben genannten Kontrollparametern und der Blutentnahme wurden Organproben von Lunge, Leber, rechtem Vorhof sowie eine Stanzbiopsie vom linken Ventrikel (LV) entnommen. Die Proben wurden für die weiteren Analysen in flüssigem Stickstoff eingefroren und bei -80°C aufbewahrt. Die Kontrolle zu ZP 2 wurde 30 min nach Start der ECMO im Steady State durchgeführt. ZP 3 folgte nach der Hälfte des Beobachtungszeitraumes (5h). ZP 4 markierte das Ende des Versuchsprotokolles nach zehn Stunden. Neben der Aufzeichnung der finalen Werte von Hämodynamik, Diurese, Temperatur, Beatmung, ECMO-Fluss, Flussmessungen und BGAs wurden erneut Blut sowie Gewebeproben entnommen. Die Probeentnahmen von ZP 1 aus Lunge, Leber, rechtem Vorhof und der Stanzbiopsie des LV wurden wiederholt. Zusätzlich wurden postmortal eine größere Schnittbiopsie des LV und Probeexzisionen von Niere und Darm durch eine Laparotomie mit Eröffnung des Retroperitoneums entnommen. Für die in vitro-Messung der Endothelfunktion wurden Gefäßabschnitte aus der ACI, der A. coronaria dextra und der A. renalis entnommen.

3.3.4. Allgemeiner Versuchsablauf

Bei laufender ECMO wurden die Versuchstiere in bestmöglicher Annäherung an einen Steady State für zehn Stunden beobachtet. Sie erhielten kontinuierliche intravenöse Gabe der Narkotika durch Perfusoren und bedarfsadaptierte

Volumensubstitution mit Kristalloiden und 5%-iger Glukoselösung (G5) nach Kontrolle des Blutzuckers. Nach der initialen Heparinisierung vor Implantation der ECMO wurde im Verlauf ACT-adaptiert Heparin über einen Perfusor gegeben. Anhand der regelmäßigen BGA-Kontrollen und der Hämodynamik wurden der Fluss und der Gasaustausch der ECMO eingestellt. Ziele waren ein Herzindex (CI) von 3l/min/m² und ein Sauerstoffpartialdruck (pO₂) von >100mmHg. Die IABP-Unterstützung erfolgte EKG-getriggert in einem Modus von 1:1.

Nach ECMO-Start wurde die maschinelle Beatmung auf die folgenden standardisierten Parameter eingestellt: Inspiratorische Sauerstofffraktion (FiO₂): 30%, Atemfrequenz: 10/min, Positiver Endexpiratorischer Druck (PEEP): 5 mbar. Das Ziel-Atemminutenvolumen (AMV) lag gewichtsadaptiert bei 3-3,5l/min.

Zur Aufrechterhaltung oder Wiederherstellung eines hämodynamisch stabilen Niveaus kamen bei Bedarf die folgenden Medikamente zum Einsatz: Amiodaron als Bolus bei tachykarden Herzrhythmusstörungen, Furosemid als Bolus bei Hyperkaliämie und Hypervolämie, Insulin als Bolus bei Hyperglykämie oder in Kombination mit Glukose bei Hyperkaliämie, Kaliumchlorid als Kurzinfusion bei Hypokaliämie, Magnesium als Bolus bei Herzrhythmusstörungen, Noradrenalin als Bolus oder kontinuierlich per Perfusor bei nicht-volumenresponsiver Hypotonie, Pancuronium via Perfusor bei intraoperativem Shivering.

Nach der finalen Kontrolle zu ZP 4 mit Abnahme aller Blutproben und der vital entnommenen Gewebeproben wurde die Euthanasie der Versuchstiere durch Injektion von Pentobarbital (80mg/kgKG i.v.) eingeleitet.

3.5. Blutuntersuchungen

3.5.1. Blutgasanalysen

Stündlich sowie zu den Zeitpunkten 1-4 wurden je eine arterielle, zentralvenöse und pulmonal-arterielle BGA in einer 2ml BGA-Spritze entnommen und mit einem automatischen Blutgasanalysator (ABL, Radiometer GmbH, Krefeld) untersucht. Es wurden folgende Parameter erhoben: pH, Sauerstoffpartialdruck (pO₂), Kohlendioxidpartialdruck (pCO₂), Sauerstoffsättigung (sO₂), Standard Bikarbonat (HCO₃), Basenüberschuss (BE), Hämoglobinkonzentration (Hb), Hämatokrit (Hkt), Glukose, Natrium, Chlorid, Kalium, Calcium, Laktat.

3.5.2. Activated Clotting Time

Zur Überwachung und Korrektur der Heparinisierung wurde zu den Kontrollzeitpunkten ein Tropfen arterielles Blut durch ein automatisches ACT-Messgerät analysiert.

3.5.3. Biochemische Untersuchungen

Die folgenden Parameter wurden durch das Forschungslabor der Klinik für Herz- und Thoraxchirurgie der Uniklinik Köln (Kooperationspartner Dr. Adnana Paunel-Görgülü, Kerpener Straße 62, Gebäude 13, 50924 Köln) bestimmt: Via eines Schweine Multiplex Immunassays (ProcartaPlex 4 Plex, termo Fisher) die Zytokine für die systemische Inflammation in Form von Interleukin-1 (IL-1) und IL-6 (pro-inflammatorisch) sowie IL-10 (anti-inflammatorisch). Ein Enzyme-linked Immunosorbent Assays (ELISA) wurde für die Messung von Endothelin-1 (EL-1) als Ausdruck des Endothelschadens und eingesetzt (ET-1, R&D Systems Inc., Minneapolis, Minn., USA). Neutrophil extracellular traps (NETs) wurden zur Beurteilung der reaktiven Aktivität neutrophiler Granulozyten bestimmt (Quant-iT Pico Green dsDNA assay, Invitrogen GmbH, Darmstadt, Deutschland). Als Ausdruck des oxidativen Stresses wurden die reactive oxygen species (ROS) gemessen. Per Westernblot wurde die endotheliale Stickstoffmonoxid-Synthase (eNOS) bestimmt.

3.6. Gewebeuntersuchung

3.6.1. Ödembestimmung

Das Gewebeödem wurde für Lunge, Leber und LV zu ZP 1 (Baseline) und zu ZP 4 (nach 10 Stunden) bestimmt. Jede Probe wurde nach der Entnahme in flüssigem Stickstoff fixiert und danach gewogen („Feuchtwicht“). Anschließend wurde den Proben durch Trocknung die Feuchtigkeit entzogen. Nach mindestens 48h im verschlossenen Hitzetrockner wurden die Proben erneut gewogen („Trockengewicht“). Aus der Differenz von Feucht- und Trockengewicht einer Probe wurde der Wasseranteil im jeweiligen Gewebe rekonstruiert.

3.7. Statistische Auswertung

Die Statistische Auswertung erfolgte mittels SigmaPlot (SigmaPlot, Systat Software Inc., Erkrath, Germany). Die Daten werden als Mittelwerte \pm Standardabweichung

(SD) angegeben. Mehrfaktorielle Daten (z.B. wiederholte Messungen in mehreren Gruppen) wurden mittels zweifaktorieller Varianzanalyse (ANOVA) mit Fisher-LSD Post-hoc-Test untersucht. Einfaktorielle Daten bezüglich nicht-repetitiv gemessener Werte wurden mittels gepaartem oder ungepaartem t-Test verglichen. Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ festgelegt.

4. Ergebnisse

4.1. Hämodynamik

Die hämodynamischen Daten sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Über den Beobachtungszeitraum zeigte sich ein signifikanter Abfall des MAD in allen fünf Gruppen ($p < 0,001$), wobei die Werte nach 10h innerhalb der angestrebten Druckzielwerte lagen. Zwischen den Gruppen konnten keine Unterschiede des MAD nachgewiesen werden. Die Werte von CI, ZVD und HF wurden im Versuchsverlauf konstant gehalten und zeigten im Gruppenvergleich keine signifikante Unterschiede.

In allen ECMO-Gruppen konnte nach 10h eine signifikante Reduktion des systolischen Drucks im linken und rechten Ventrikel, entsprechend einer ventrikulären Entlastung, nachgewiesen werden ($p < 0,001$). Die Kontrollgruppe zeigte keine Veränderung von systolischem LVD und RVD im zum Versuchsende.

Eine signifikante Reduktion des LVDsys gegenüber der Kontrollgruppe zeigte sich bei beiden Gruppen mit zentraler ECMO-Kanülierung (cECMO: $p < 0,01$; cECMO+IABP: $p < 0,001$). Der ausgeprägteste Entlastungseffekt zeigte sich in der cECMO+IABP-Gruppe mit einer signifikanten LVDsys-Reduktion auch gegenüber pECMO mit ($p < 0,05$) und ohne IABP ($p < 0,01$). In allen ECMO-Gruppen zeigte sich eine konsekutive Reduktion von LVdPmax/dtmax zu ZP4 gegenüber der Ausgangswerte ($p < 0,001$). In der Kontrollgruppe blieb der Index zum Versuchsende unverändert. Innerhalb der peripheren Kanülierung lag lediglich eine Tendenz zu geringerem linksventrikulärem Druck durch eine zusätzliche IABP vor (pECMO+IABP 55,0 mmHg vs. 66,4 mmHg pECMO allein). Der RVD war in allen ECMO-Gruppen zu ZP4 signifikant niedriger verglichen mit der Kontrollgruppe (cECMO±IABP: $p < 0,01$; pECMO±IABP: $p < 0,001$).

	Gruppe	Vor ECMO (ZP1)	10h ECMO (ZP4)	p-Werte
HF, bpm	(-)ECMO(-)IABP	85.6±5.5	90.6±10.2	
	(p)ECMO(-)IABP	92.1±9.8	98.4±22.2	
	(c)ECMO(-)IABP	96.5±9.7	86.7±6.7	
	(p)ECMO(+IABP	99.6±12.2	91.0±12.1	
	(c)ECMO(+IABP	97.3±5.9	98.0±11.0	

MAD, mmHg	(-)ECMO(-)IABP	68.4±12.7	61.6±10.4	*
	(p)ECMO(-)IABP	71.0±7.4	65.7±9.9	*
	(c)ECMO(-)IABP	77.8±13.3	57.7±3.1	*
	(p)ECMO(+IABP	73.1±16.3	57.3±5.4	*
	(c)ECMO(+IABP	74.9±17.0	63.4±7.5	*
CI, l/min/m ²	(-)ECMO(-)IABP	3.0±0.2	3.0±0.3	
	(p)ECMO(-)IABP	3.0±0.3	3.3±0.4	
	(c)ECMO(-)IABP	3.3±0.3	3.5±0.4	
	(p)ECMO(+IABP	3.1±0.4	3.5±0.2	
	(c)ECMO(+IABP	3.3±0.4	3.7±0.6	
ZVD, mmHg	(-)ECMO(-)IABP	11.8±1.6	14.1±0.9	
	(p)ECMO(-)IABP	12.1±3.2	10.8±1.4	
	(c)ECMO(-)IABP	13.1±1.0	12.9±1.3	
	(p)ECMO(+IABP	10.6±3.1	10.5±3.4	
	(c)ECMO(+IABP	11.7±0.6	10.8±3.1	
RVP _{sys} , mmHg	(-)ECMO(-)IABP	29.9±9.5	29.8±6.1	
	(p)ECMO(-)IABP	28.1±5.2	15.0±6.8	*/###
	(c)ECMO(-)IABP	25.2±2.9	8.7±5.1	*/###
	(p)ECMO(+IABP	23.2±2.8	18.4±4.5	*/###
	(c)ECMO(+IABP	25.2±2.9	11.5±8.7	*/###
LVP _{sys} , mmHg	(-)ECMO(-)IABP	82.4±9.9	79.5±8.6	
	(p)ECMO(-)IABP	81.7±7.6	66.4±19.4	*
	(c)ECMO(-)IABP	76.3±13.0	44.3±8.4	*/###
	(p)ECMO(+IABP	87.3±19.0	55.0±14.4	*
	(c)ECMO(+IABP	75.5±8.1	33.6±2.7	*/###/§§/+
LVdp/dt _{max} , mmHg	(-)ECMO(-)IABP	1729±368	1195±128	
	(p)ECMO(-)IABP	1434±429	582±147	*/###
	(c)ECMO(-)IABP	1497±162	378±164	*/###
	(p)ECMO(+IABP	1678±628	604±151	*
	(c)ECMO(+IABP	1484±56	266±114	*/###

Tabelle 1

Hämodynamische Parameter aller Gruppen vor ECMO (ZP1) und nach 10h ECMO (ZP4). Legende: * p<0,001 vs. vor ECMO; ## p<0,01 vs Control; ### p<0,001 vs. Control; §§ vs. pECMO; + p<0,05 vs. pECMO+IABP

4.2. Blutuntersuchungen

4.2.1. Blutgasanalysen

In allen Gruppen zeigte sich ein signifikanter Abfall des Hämoglobinwertes während des Versuches (p<0,001). Der Abfall war bei beiden Gruppen mit zentraler ECMO-signifikant gegenüber der Kontrollgruppe (p<0,01). Bei cECMO+IABP war der Hb-

Abfall am ausgeprägtesten, der Wert zum Versuchsende war signifikant geringer im Vergleich zu pECMO ohne IABP ($p > 0,05$). Konsekutiv konnte bei cECMO+IABP eine Laktatämie gemessen werden, welche im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant war ($p < 0,05$). Die pH-Werte blieben im Versuchsablauf jedoch bei allen Gruppen ohne signifikante Abweichungen.

Die pO₂-Werte wurden in allen Gruppen konstant im Zielbereich (> 100 mmHg) gehalten. In beiden Gruppen mit zentraler ECMO, sowie bei pECMO ohne IABP zeigte sich ein signifikanter Kaliumanstieg verglichen mit der Baselinemessung ($p < 0,05$). In der cECMO+IABP-Gruppe war der Anstieg signifikant im Vergleich zur Kontrollgruppe ($p < 0,01$).

	Gruppe	Vor ECMO (ZP1)	10h ECMO (ZP4)	p-Werte
pH	(-)ECMO(-)IABP	7,46±0,04	7,41±0,02	
	(p)ECMO(-)IABP	7,47±0,02	7,43±0,05	
	(c)ECMO(-)IABP	7,48±0,05	7,40±0,04	
	(p)ECMO(+IABP	7,46±0,04	7,41±0,04	
	(c)ECMO(+IABP	7,43±0,04	7,32±0,05	
pO ₂ , mmHg	(-)ECMO(-)IABP	158,0±38,0	138,2±5,4	
	(p)ECMO(-)IABP	141,8±32,9	145,4±35,8	
	(c)ECMO(-)IABP	147,0±27,7	150,0±27,4	
	(p)ECMO(+IABP	159,3±24,3	138,3±24,8	
	(c)ECMO(+IABP	148,0±37,1	149,7±36,7	
Hb, g/dl	(-)ECMO(-)IABP	9,0±0,8	7,7±0,8	*
	(p)ECMO(-)IABP	8,9±0,6	7,2±1,0	*
	(c)ECMO(-)IABP	8,3±0,8	6,2±0,6	*/###
	(p)ECMO(+IABP	9,1±0,6	6,9±0,8	*
	(c)ECMO(+IABP	8,2±0,8	6,0±0,8	*/###/§
K ⁺ , mmol/ml	(-)ECMO(-)IABP	4,2±0,1	4,7±0,3	
	(p)ECMO(-)IABP	4,2±0,2	5,8±1,0	*
	(c)ECMO(-)IABP	3,9±0,1	5,3±0,7	*
	(p)ECMO(+IABP	4,1±0,2	5,2±0,7	
	(c)ECMO(+IABP	4,0±0,1	6,1±0,9	*/###
Natrium, mmol/l	(-)ECMO(-)IABP	136,6±0,9	135,8±2,4	
	(p)ECMO(-)IABP	138,8±1,0	136,6±2,0	
	(c)ECMO(-)IABP	139,3±2,5	138,0±2,4	
	(p)ECMO(+IABP	138,3±1,0	136,1±1,7	
	(c)ECMO(+IABP	137,3±1,0	134,2±1,2	

Laktat, mmol/l	(-)ECMO(-)IABP	1,2±0,2	0,6±0,2	*/#
	(p)ECMO(-)IABP	1,2±0,2	2,2±1,3	
	(c)ECMO(-)IABP	1,3±0,3	1,4±0,6	
	(p)ECMO(+IABP	1,5±0,7	2,1±0,9	
	(c)ECMO(+IABP	1,3±0,4	3,7±2,2	

Tabelle 2

Parameter der arteriellen Blutgasanalysen der Gruppen vor ECMO und nach 10h ECMO. Legende: * p<0,001 vs. vor ECMO; # p<0,05 vs. Control; ## p<0,01 vs. Control; § p<0,05 vs pECMO

4.2.2. Biochemische Parameter

Zum Versuchsende zeigte sich ein signifikant höherer Anstieg des Plasmaspiegels von TNF- α für die Gruppe mit cECMO ohne IABP gegenüber pECMO ohne IABP (p<0,05). Für die anderen Settings, inkl. cECMO+IABP, ließ sich kein signifikanter Unterschied nachweisen.

Bezüglich der Plasmaspiegel von IL-6, IL-10 und INF- γ zeigten sich zu Versuchsende keine signifikanten Abweichungen zwischen den Gruppen. Ebenso fanden sich keine Unterschiede der ET-1-Spiegel-Dynamiken zwischen den Gruppen.

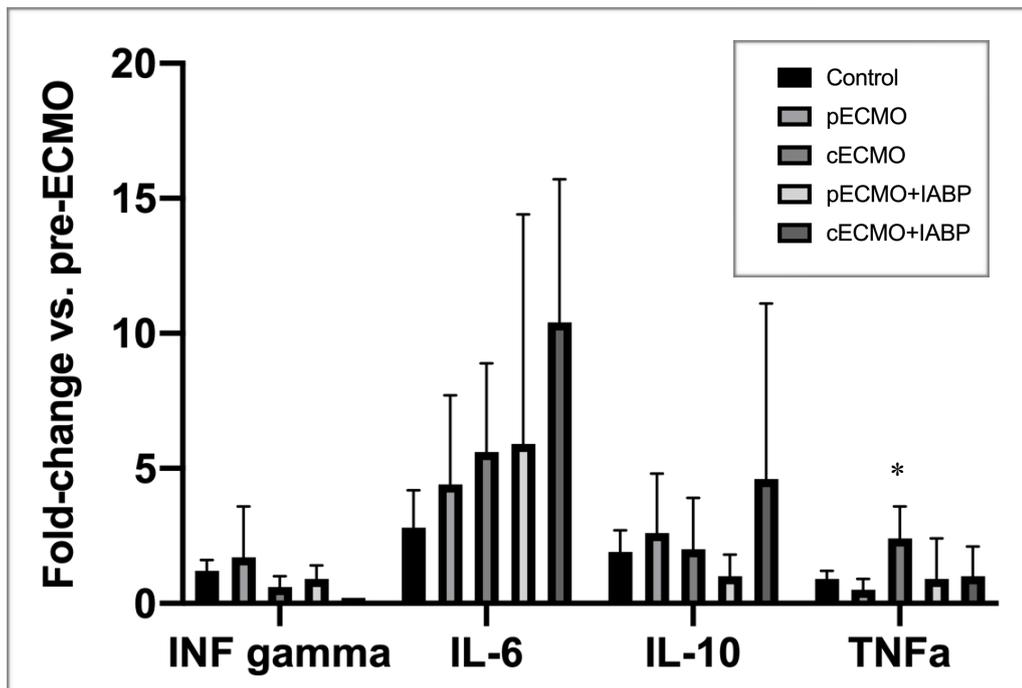


Abbildung 4

Fold change der systemischen Freisetzung von INF- γ , IL-6, IL-10 und TNF- α nach 10h ECMO (ZP4). * p<0,05 vs. pECMO

Die myokardiale mRNA-Expression von eNOS zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Auch die Spiegel von NETs und ROS verblieben ohne signifikanten Unterschiede zum Versuchsende.

4.3. Organbiopsien

4.3.1. Ödembestimmung

Eine Bestimmung des Ödemanteils am Gewebe wurde für das Myokard, die Leber und die Lunge durchgeführt. Die Werte sind in Tabelle 2 abgebildet. Das Lungenödem nahm über die Versuchszeit in der Gruppe mit peripherer ECMO und IABP signifikant zu ($p < 0,05$). Dieser Unterschied war ebenfalls signifikant im Vergleich zur Kontrollgruppe. Der myokardiale Wasseranteil blieb in allen Gruppen stabil. Der Ödemgehalt der Leber nahm in der Gruppe mit zentraler ECMO und IABP signifikant im Vergleich zur peripheren ECMO mit IABP zu.

	Gruppe	Vor ECMO (ZP1)	10h ECMO (ZP4)	p-Wert
Lunge	(-)ECMO(-)IABP	82,44±0,94	84,75±2,46	* / #
	(p)ECMO(-)IABP	83,61±1,43	82,89±2,64	
	(c)ECMO(-)IABP	82,75±1,48	83,95±1,11	
	(p)ECMO(+IABP	81,95±1,0	85,60±0,74	
	(c)ECMO(+IABP	83,02±1,43	84,65±0,9	
Herz	(-)ECMO(-)IABP	78,54±2,52	80,5±0,47	
	(p)ECMO(-)IABP	79,07±3,96	80,3±1,55	
	(c)ECMO(-)IABP	79,92±1,38	80,78±1,04	
	(p)ECMO(+IABP	79,92±1,10	80,09±1,06	
	(c)ECMO(+IABP	80,17±1,32	79,99±1,0	
Leber	(-)ECMO(-)IABP	73,84±0,8	76,99±1,16	*
	(p)ECMO(-)IABP	75,05±2,12	77,51±2,17	
	(c)ECMO(-)IABP	75,18±0,89	76,93±1,71	* / +
	(p)ECMO(+IABP	75,04±1,48	76,03±0,53	
	(c)ECMO(+IABP	74,71±0,44	79,11±2,0	

Tabelle 3

Ödemgehalt der Proben in Prozent vor ECMO und nach 10h ECMO. Legende: * $p < 0,001$ vs. vor ECMO; # $p < 0,05$ vs. Control; + $p < 0,05$ vs. pECMO+IABP.

5. Diskussion

In unserem experimentellen porcinen Modell konnten wir nachweisen, dass die Kombination von einer zentralen ECMO und IABP zu einem reduzierten systolischen Druck im linken Ventrikel verglichen mit unserer Vergleichsgruppe sowie im Vergleich zur peripheren ECMO mit und ohne IABP führte. Für die periphere Kanülierung fanden wir lediglich eine Tendenz zu einem geringeren systolischen Druckniveau im LV durch zusätzliche IABP. Aus dem reduzierten linksventrikulären Druck folgt unserer Auffassung nach einer verbesserten linksventrikulären Entlastung, welche entsprechend des aktuellen Forschungsstandes einen Vorteil für das Outcome bedeuten kann.

In einer Meta-Analyse über 7581 Patienten war eine ECMO-Therapie mit zusätzlicher LV-Entlastung - unabhängig von der gewählten Entlastungsmodalität - mit einem 12% niedrigeren Mortalitätsrisiko verglichen mit einer alleinigen ECMO-Therapie verbunden ($p < 0,0001$). Die Wahrscheinlichkeit für eine erfolgreiches ECMO-Weaning war unter den 2964 Patienten, für die diese Information evaluiert werden konnte, durch LV-Entlastung um 35% höher ($p < 0,00001$). Der deutlichste Überlebensvorteil konnte in dem Patientenkollektiv mit akutem Myokardinfarkt nachgewiesen werden. Hier war das relative Risiko zu versterben durch die LV-Entlastung um 25% geringer ($p < 0,00001$). Keinen signifikanten Mortalitätsvorteil konnten die Autoren bei PCS-Patienten nachweisen.[64]

Eine vergleichbare Meta-Analyse über 3997 ECMO-Patienten, bei denen an 42% eine LV-Entlastung durchgeführt wurde, fand ebenfalls eine signifikant geringere Mortalität in der Entlastungsgruppe ($p > 0,00001$). Die Entlastung wurde in über 90% der Fälle durch eine IABP durchgeführt, wobei der Einfluss auf die Mortalität nicht anhand der jeweiligen Entlastungsmodalität variierte.[65]

Vor dem Einsatz mechanischer Unterstützungssysteme kann eine steigende LV-(Über-)Dehnung unter ECMO konventionell durch Medikamente behandelt werden. Inotrope Medikamente können die Auswurfleistung steigern, während durch Vasodilatoren eine Nachlastsenkung erreicht wird. Der restriktive Einsatz von Infusionen und ggf. Diuretika verhindert Überwässerungsphänomene, welche ein mögliches kardiogenes Lungenödem aggravieren können.[64]

Reichen diese Maßnahmen nicht aus, können invasive Verfahren notwendig sein.

Die IABP stellt eine einfache, jedoch indirekte Strategie zur LV-Entlastung dar. In einer Simulation zur Erforschung der hämodynamischen Einflüsse von verschiedenen Entlastungsmechanismen auf den LV unter ECMO fanden Donker et al. eine Zunahme der Pulsatilität und des Schlagvolumens um fünf bis zehn Prozent, sowie eine Verbesserung des koronaren Blutflusses. Eine Reduktion des enddiastolischen Volumens im LV konnten sie im Rahmen ihrer Simulation nicht feststellen.[66] Verglichen mit anderen Modalitäten ist die IABP eine unkompliziert zu platzierende, preiswerte Möglichkeit zur LV-Entlastung. Die Nutzung und damit die Kenntnisse zur adäquaten Implantation und Betreuung ist weit verbreitet. Sie kann ohne ausgedehnte chirurgische Manipulation und Thorakotomie implantiert werden und die Nutzung ist - anders als bei einer Impella (s.u.) - auch bei schwerer Aortenklappenstenose möglich.[67]

Aufgrund des tierexperimentellen Designs mit Euthanasie der Versuchstiere am Ende des Protokolls können wir keine Aussagen über prognostische Parameter aus den vorliegenden Daten ableiten.

Bezüglich des klinischen Outcomes sind seit 2015 drei große Meta-Analysen zu der übergeordneten Fragestellung, ob eine zusätzliche IABP das Überleben von ECMO-Patienten verbessert, erschienen: Die Erste von Cheng et al. aus dem Jahr 2015 umfasste 16 Studien und 1517 Patienten. Die Autoren fanden vergleichbare kumulative Überlebensraten für ECMO und IABP gegenüber ECMO allein (35,3% vs. 37,5%) ohne Überlegenheit des kombinierten Ansatzes. Auch in Subanalysen nach Ursachen der ECMO-Pflichtigkeit zeigte sich kein Vorteil durch gleichzeitige IABP.[51] Im Jahr 2018 veröffentlichten Vallabhajosyula et al. ihre Meta-Analyse über 22 Studien, in denen 4653 Patienten repräsentiert wurden. 15 dieser 22 Studien entsprachen von Cheng et al. zuvor untersuchten Studien. Auch in dieser größeren Kohorte konnte kein signifikanter Vorteil im Kurzzeitüberleben belegt werden; es zeigte sich lediglich eine Tendenz zu einer geringeren Mortalität durch ECMO+IABP (42,1% vs. 57,8% bei ECMO allein, $p=0,30$). In einer Sub-Analyse fand sich jedoch eine signifikant niedrigere Mortalität der ECMO+IABP-Gruppe für Patienten, bei denen der kardiogene Schock Folge eines akuten myokardialen Infarktes war (50.8% vs. 62.4% ECMO allein, $p<0,001$).[68] Eine differenzierte Sicht nach Ätiologie der ECMO-Pflichtigkeit erscheint also sinnvoll.

Im selben Jahr publizierten Li et al. die Meta-Analyse der meisten Studien zur Fragestellung bis dato. Sie umfasste 29 Studien, hierunter die 16 Studien aus Chengs Meta-Analyse und vier weitere aus Vallabhajosyulas Publikation, und insgesamt 4576 Patienten. Das Gesamt-Überleben bis zur Krankenhausentlassung lag bei 39,2%. Es fand sich eine signifikant geringere Mortalität für die Kombinationsbehandlung mit IABP sowohl für ein ECMO-Setting ohne ECPR (Short-term-Mortalität ECMO+IABP 58,7% vs. 63% ECMO allein, $p < 0,0001$), als auch für das reanimierte Kollektiv mit ECPR (ECMO+IABP 55,6% vs. 64,4% ECMO allein, $p < 0,01$).[58]

Neben der IABP bestehen alternative Möglichkeiten zur LV-Entlastung unter ECMO-Therapie. Während die IABP ihren entlastenden Effekt primär über eine Nachlastreduktion generiert, wirken andere Strategien vorallem über eine verringerte Ventrikelfüllung, und somit Senkung der Vorlast.[31]

Eines dieser Verfahrens stellt die Impella dar. Es handelt sich dabei um eine Axialpumpe, die kathetergestützt perkutan durch die A. femoralis über die Aorta durch die Aortenklappe positioniert wird. Im LV wird das Blut aufgenommen und mit Flussraten von 2,5 - 5,0 l/min direkt in die Aorta ascendens gepumpt. Durch diese kontinuierliche Entladung des LV kommt es zu reduzierter Arbeit und Sauerstoffverbrauch des Myokards.[69] Pappalardo et al. untersuchten in einer retrospektiven Arbeit über 157 Patienten den gemeinsamem Einsatz von ECMO und Impella versus ECMO allein. Sie fanden eine signifikant niedrigere in-hospital Mortalität für ECMO+Impella gegenüber ECMO allein (47% vs. 80%, $p < 0,001$). Allerdings stellten sie ein vermehrtes Auftreten von Hämolyse in der ECMO+Impella-Gruppe fest (76% vs. 20% bei ECMO allein, $P < 0,001$).[70] Ein vergleichbares Ergebnis bezüglich des Überlebensvorteils fanden Patel et al. in ihrer Untersuchung an 66 ECMO-Patienten, von denen 30 zusätzlich mit einer Impella versorgt worden waren. Sowohl bezüglich der Kurzzeitmortalität (ECMO+Impella 57% vs. 78% bei ECMO allein, $p = 0,02$) als auch der 1-Jahres-Mortalität im Follow up (ECMO+Impella 69% vs. 87% ECMO allein, $p = 0,02$) fand sich eine signifikante Überlegenheit der Kombinationstherapie.[71]

Neben IABP und Impella, die eine perkutane, transaortale Implantation gemeinsam haben, sind verschiedene chirurgische Verfahren zur direkten oder indirekten Entlastung des LV möglich. Eine direkte Entlastung kann über einen im LV platzierten

Absaugkatheter, der über die Pulmonalvene durch die Mitralklappe oder über den Truncus pulmonalis positioniert wird, erreicht werden. Auch im vorgeschalteten linken Atrium (LA) kann über die Pulmonalvene ein Katheter platziert werden. Die Absaugung wird dann mit einem Y-Konnektor an den ECMO-Kreislauf angeschlossen. Diese und weitere chirurgische Maßnahmen zur LV-Entlastung bieten sich insbesondere für Patienten unmittelbar nach kardiochirurgischen Eingriffen bzw. bei zentraler ECMO-Kanülierung an, da hier der Thorax bereits eröffnet ist. Es handelt sich in jedem Fall um hochinvasive Verfahren mit dem Risiko für Beschädigung wichtiger Strukturen wie des Myokards und der Koronargefäße.[30, 72]

Soll die Entlastung des LV indirekt durch Entlastung des LA interventionell erfolgen, kann eine kathetergestützte atriale Septostomie durchgeführt werden. Hierbei wird artifiziell ein Links-Rechts-Shunt auf Vorhofebene herbeigeführt und mithilfe eines Stents aufrechterhalten. Zum späteren Verschluss wird dann eine chirurgische Defektdeckung notwendig. Bei der Platzierung können vaskuläre oder kardiale Strukturen verletzt werden; außerdem kann der Stent im Verlauf dislozieren.[29, 30]

An der Überbrückung des Vorhofseptums setzt auch die Funktionsweise des TandemHeart an. Hier wird die Inflow-Kanüle über die V. femoralis in das rechte Atrium eingeführt und transeptal im LA platziert. Von hier kann das Blut entnommen und die Volumenbelastung des linken Herzens reduziert werden. Über die A. femoralis wird das Blut beim TandemHeart der Aorta zugeführt. Eine Kombination von ECMO und TandemHeart wurde berichtet, allerdings ohne wegweisenden Erfolg. [30]

In unserem Versuch untersuchten wir außerdem den Einfluss der verschiedenen ECMO-Kanülierungsmöglichkeiten. Zentrale Kanülierung mit und ohne IABP war mit einem insgesamt im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant niedrigeren linksventrikulären systolischen Druckniveau assoziiert. In Kombination mit einer IABP gelang bei der zentralen ECMO die ausgeprägteste LV-Entlastung im Versuchsaufbau. In den Blutgasanalysen wurde deutlich, dass es in dieser Gruppe zum ausgeprägtesten Hb-Abfall bei zudem signifikantem Anstieg des Kaliumspiegels im Vergleich zur Kontrollgruppe kam.

Wir hypothesieren, dass beide Effekte auf Hämolyse in Folge von Verwirbelungen an der IABP sowie die Blutverluste zusätzlich auf Blutungen im Rahmen der zentralen Kanülierung zurückzuführen sind. Den zum Versuchsende erhöhten

Laktatspiegel dieser Gruppe werten wir a.e. als Ausdruck der Anämie, welche durch den Versuch am porcinen Modell nicht durch Transfusionen therapiert werden konnte.

Peripher kanülierte Tiere ohne IABP hatten zum Versuchsende den am besten erhaltenen Hb-Wert. Wir hypothetisieren, dass dies auf fehlende Verluste durch Hämolyse oder den geringeren Blutverlust im Zuge der Kanülierung zurückzuführen ist. Bezüglich der Ödembestimmung imponiert bei peripherer ECMO und IABP ein im Vergleich zur Vergleichsgruppe ausgeprägteres Lungenödem zum Versuchsende.

In der Literatur werden verschiedene Vor- und Nachteile der jeweiligen Kanülierungsstellen abgewogen. Die zentrale Kanülierung bietet durch die großlumige Inflow-Kanüle, die im rechten Atrium platziert werden kann und den antegraden Fluss in physiologischer Richtung hämodynamische Vorteile gegenüber der peripheren Kanülierung. Aufgrund der Notwendigkeit eines offenen Thorax wird der zentrale Zugang primär für Patienten mit PCS gewählt, bei denen diese Bedingung operationsbedingt bereits gegeben ist. Die Kanülen der HLM können hier übernommen werden.[73] Die zentrale Kanülierung ist mit einem höheren Blutungsrisiko und konsekutiv häufigeren chirurgischen Re-Explorationen assoziiert. Djordjevic et al. fanden in einer Untersuchung an 156 Patienten mit PCS signifikant geringere On-site-Komplikationsraten (pECMO 54% vs. 79% cECMO; $p < 0,01$) und in der Folge signifikant seltenere Second-look-Operationen ($p < 0,01$) bei Patienten mit peripherer ECMO.[19] Analog konnten Raffa et al. in einer Meta-Analyse von 699 Patienten ein 35% höheres Blutungsrisiko bei zentraler Kanülierung feststellen ($p = 0,02$). Der Transfusionsbedarf war bei Patienten mit cECMO ebenfalls signifikant höher ($p < 0,00001$).[73]

Eine periphere Kanülierung ist initial schnell und wenig invasiv zu etablieren. Durch einen femoralen arteriellen Zugang entsteht ein retrograder Fluss, bei dem sich das oxygenierte Blut aus der ECMO mit dem vom Herzen ausgeworfenen Blut in der Aorta mischt. Je nach respiratorischer Funktion kann es so zu einer Perfusion von Koronarien und oberer Körperhälfte mit schlecht oxygeniertem Blut kommen, weil das sauerstoffreiche ECMO-Blut diese Areale nicht erreicht.[74] Gefürchtete Komplikationen der peripheren ECMO sind Ischämien der unteren Extremität. Interessanterweise konnten Kanji et al. in einer retrospektiven Kohortenstudie über 50 Patienten keine signifikanten Unterschiede diesbezüglich zwischen Patienten mit

peripherer und zentraler Kanülierung feststellen. Die Rate an Extremitätenischämien betrug 18% in der peripheren und 11% in der zentralen Kohorte ($p=0,7$).[8] Auch in der o.g. Meta-Analyse von Raffa et al., in die die Studie von Kanji et al. einbezogen wurde, wurde lediglich eine Tendenz zu häufigeren Beinischämien bei peripherer Kanülierung festgestellt (18% vs. 6,4% bei cECMO, $p=0,3$), die keine Signifikanz erreichte.[73] Eine Publikation aus dem Jahr 2010 von Gander et al. an 22 pädiatrischen und adoleszenten Patienten offenbarte eine höhere Extremitätenischämierate von 52% bei peripherer ECMO, jedoch ohne Vergleichsgruppe mit zentraler ECMO.[75]

Zur Vermeidung von Extremitätenischämien können verschiedene Strategien zur Sicherstellung der distalen Perfusion zum Einsatz kommen. Häufig wird eine zusätzliche Kanüle distal der arteriellen ECMO-Kanüle in der A. femoralis communis oder superficialis platziert. Juo et al. untersuchten die Effektivität in einem systematischen Review und einer Meta-Analyse heterogener Publikationen, die insgesamt 745 Patienten umfassten. Sie fanden eine Assoziation zu niedrigerer Extremitätenischämieraten durch den Einsatz von distalen Perfusionsstrategien.[76]

Von vorrangigem Interesse bleibt neben den o.g. Komplikationen der Einfluss der Kanülierungsstellen auf die Mortalität von ECMO-Patienten. Für ein Kollektiv von PCS-Patienten fanden Djordjevic et al. keinen Mortalitätsunterschied zwischen peripherer und zentraler ECMO (pECMO 69% vs. cECMO 70%, $p=0,93$). Sie führten dies auf die Schwere des Krankheitsbildes PCS an sich zurück, die diese insgesamt schlechte Prognose bedinge.[19] Auch die Meta-Analyse von Raffa et al. konnte bezüglich ihres primären Endpunktes Mortalität unter 1691 Patienten keinen Unterschied zwischen peripherer und zentraler ECMO feststellen. Die Mortalitätsraten lagen für peripher kanülierte bei 63.7% und für zentral kanülierte Patienten bei 64.8%. Die Indikation zur ECMO-Therapie war in dieser Analyse bei über 80% der Gesamtpopulation in einem PCS begründet.[73]

Zusammenfassend können wir konstatieren, dass die Ergänzung einer ECMO-Therapie um eine IABP für ein geringeres linksventrikuläres Druckniveau sorgt, wobei dieser Effekt bei zentraler Kanülierung ausgeprägter ist. Diese Entlastung kann zu einer verbesserten myokardialen Erholung beitragen und einem steigenden Sauerstoffbedarf entgegenwirken. Retrospektive Analysen klinischer Endpunkte haben uneinheitliche Resultate gezeigt, wobei in der zuletzt veröffentlichten, größten

Meta-Analyse von Li et al. ein Überlebensvorteil von ECMO mit konsekutiver IABP gegenüber ECMO allein signifikant herausgestellt wurde. Den deutlichsten Unterschied scheint die Kombinationstherapie für Patienten mit Myokardischämie auszumachen. Dies scheint sinnvoll, da die Wirkweise der IABP insbesondere in verbesserter Koronarperfusion und Reduktion des myokardialen O₂-Verbrauches besteht. Patienten mit PCS hingegen präsentieren in Studien kein verbessertes Überleben. Hier hypothetisieren wir, dass diese Patienten so schwer hämodynamisch und homöostatisch kompromittiert sind, dass sie von den in Relation geringen Vorteilen durch die IABP nicht profitieren können.

Im Gesamtkollektiv scheint primär wichtig, dass eine Entlastung eines überlasteten LV unter ECMO erfolgt, und weniger, mit welcher Modalität dies umgesetzt wird. Alternativ zur IABP stehen verschiedene hoch- und weniger invasive Verfahren zur Verfügung, von denen das jeweils angemessene anhand der Fallcharakteristika gewählt werden sollte. Insbesondere die Impella scheint für viele Patienten eine sichere und prognostisch relevante Option zu sein.

Bezüglich der Kanülierungsstellen birgen beide großen Zugangswege, zentral und peripher, ihre Vor- und Nachteile. Die Auswahl wird klinisch durch das Setting maßgeblich mitbestimmt: Liegt bereits eine Thorakotomie vor? Können Kanülen von der HLM übernommen werden? Sollte der Zugang möglichst schnell, ggf. sogar bedside erfolgen? Die Analyse großer Patientenzahlen konnte bislang keinen Überlebensvorteil für den einen oder anderen Zugang belegen. Die höhere Rate an (Nach-)Blutungen und Re-Explorationen bei zentralem Zugang scheint sich nicht in einer höheren Mortalität niederzuschlagen. Eher überraschend erscheint, dass Extremitätenischämien bei peripherer Kanülierung nicht reproduzierbar häufiger aufzutreten scheinen als bei zentraler Kanülierung.

Die klare Limitation der vorliegenden Arbeit liegt im geplanten, kontrollierten Einsatz der ECMO an primär gesunden Versuchstieren. Im klinischen Kontext sind die Patienten, die für eine VA-ECMO-Therapie infrage kommen, kardial schwer eingeschränkt und häufig an Komorbiditäten erkrankt. Auch die ECMO-Implantation findet klinisch in einem dynamischen und unvorhergesehenen Kontext - manchmal bettseitig oder durch spezialisierte Zentren sogar präklinisch - statt. Die gefundenen Resultate sind also eingeschränkt übertragbar.

Auch bezüglich der Langzeiteffekte einer ECMO können aufgrund des Beobachtungszeitraumes keine Aussagen getroffen werden. Wie zuvor beschrieben liegt die regelhafte Dauer einer ECMO-Therapie im Bereich mehrerer Tage. Die Versuchstiere wurden hingegen über einen - für die Art der Studie langen, jedoch in diesem Vergleich begrenzten - Zeitraum von 10 Stunden unter ECMO-Therapie beobachtet.

Eine weitere Einschränkung ist der fehlende Einsatz von Blutprodukten in der vorliegenden Untersuchung. Im klinischen Alltag sind Erythrozytenkonzentrate bei blutungs- oder verdünnungsbedingter Anämie im Kontext von ECMO-Therapien Teil der Standardversorgung zur Aufrechterhaltung der Homöostase und eines ausreichenden Sauerstoffangebotes. Im Versuchsprotokoll wurden bedarfsadaptiert kristalloide Lösungen zur Einstellung der Zielparameter (MAD, CI, ZVD) eingesetzt. Dies führte zu einem Verdünnungseffekt auf den Hb.

6. Literaturverzeichnis

1. Gilotra, N.A., and Stevens, G.R. (2014). Temporary mechanical circulatory support: a review of the options, indications, and outcomes. *Clinical Medicine Insights: Cardiology* 8(Suppl 1): 75-85.
2. Susak, S., Redzek, A., Rosic, M., Velicki, L., and Okiljevic, B. (2016). Development of cardiopulmonary bypass: A historical review. *Srpski Arhiv za Celokupno Lekarstvo* 144: 670-675.
3. Bartlett, R.H., Fong, S.W., Burns, N.E., and Gazzaniga, A.B. (1974). Prolonged partial venoarterial bypass: physiologic, biochemical, and hematologic responses. *Annals of Surgery* 180(6): 850-856.
4. Hill, J.D., O'Brien, T.G., Murray, J.J., Dontigny, L., Bramson, M.L., Osborn, J.J., and Gerbode, F. (1972). Prolonged extracorporeal oxygenation for acute post-traumatic respiratory failure (shock-lung syndrome). Use of the Bramson membrane lung. *New England Journal of Medicine* 286(12): 629-634.
5. Bartlett, R.H., and Gattinoni, L. (2010). Current status of extracorporeal life support (ECMO) for cardiopulmonary failure. *Minerva Anestesiologica* 76(7): 534-540.
6. Sidebotham, D., McGeorge, A., McGuinness, S., Edwards, M., Willcox, T., and Beca, J. (2010). Extracorporeal membrane oxygenation for treating severe cardiac and respiratory failure in adults: part 2-technical considerations. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 24(1): 164-172.
7. Chen, Y.C., Tsai, F.C., Fang, J.T., and Yang, C.W. (2014). Acute kidney injury in adults receiving extracorporeal membrane oxygenation. *Journal of the Formosan Medical Association* 113(11): 778-785.
8. Kanji, H.D., Schulze, C.J., Oreopoulos, A., Lehr, E.J., Wang, W., and MacArthur, R.M. (2010). Peripheral versus central cannulation for extracorporeal membrane oxygenation: a comparison of limb ischemia and transfusion requirements. *Thoracic and Cardiovascular Surgeon* 58(8): 459-462.
9. Marasco, S.F., Lukas, G., McDonald, M., McMillan, J., and Ihle, B. (2008). Review of ECMO (extra corporeal membrane oxygenation) support in critically ill adult patients. *Heart, Lung & Circulation* 17 Suppl 4: S41-47.
10. Field, M.L., Al-Alao, B., Mediratta, N., and Sosnowski, A. (2006). Open and closed chest extrathoracic cannulation for cardiopulmonary bypass and

extracorporeal life support: methods, indications, and outcomes. *Postgraduate Medical Journal* 82(967): 323-331.

11. Stulak, J.M., Dearani, J.A., Burkhart, H.M., Barnes, R.D., Scott, P.D., and Schears, G.J. (2009). ECMO cannulation controversies and complications. *Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 13(3): 176-182.

12. Annich, G.M. (2015). Extracorporeal life support: the precarious balance of hemostasis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 13 Suppl 1: S336-342.

13. Ko, W.J., Lin, C.Y., Chen, R.J., Wang, S.S., Lin, F.Y., and Chen, Y.S. (2002). Extracorporeal membrane oxygenation support for adult postcardiotomy cardiogenic shock. *Annals of Thoracic Surgery* 73(2): 538-545.

14. Lunz, D., Philipp, A., Dolch, M., Born, F., and Zausig, Y.A. (2014). [Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation. Indications, limitations and practical implementation]. *Anaesthesist* 63(8-9): 625-635.

15. Ferrari, M., Kruzliak, P., and Spiliopoulos, K. (2015). An insight into short- and long-term mechanical circulatory support systems. *Clinical Research in Cardiology* 104(2): 95-111.

16. Rastan, A.J., Dege, A., Mohr, M., Doll, N., Falk, V., Walther, T., and Mohr, F.W. (2010). Early and late outcomes of 517 consecutive adult patients treated with extracorporeal membrane oxygenation for refractory postcardiotomy cardiogenic shock. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 139(2): 302-311, 311 e301.

17. Marasco, S.F., Vale, M., Pellegrino, V., Prevolos, A., Leet, A., Kras, A., Schulberg, E., Bergin, P., and Esmore, D.S. (2010). Extracorporeal Membrane Oxygenation in Primary Graft Failure After Heart Transplantation. *The Annals of Thoracic Surgery* 90(5): 1541-1546.

18. Cheng, R., Hachamovitch, R., Kittleson, M., Patel, J., Arabia, F., Moriguchi, J., Esmailian, F., and Azarbal, B. (2014). Complications of extracorporeal membrane oxygenation for treatment of cardiogenic shock and cardiac arrest: a meta-analysis of 1,866 adult patients. *Annals of Thoracic Surgery* 97(2): 610-616.

19. Djordjevic, I., Eghbalzadeh, K., Sabashnikov, A., Deppe, A.C., Kuhn, E., Merkle, J., Weber, C., Ivanov, B., Ghodsizad, A., Rustenbach, C., Adler, C., Rahmanian, P., Mader, N., Kuhn-Regnier, F., Zeriuoh, M., and Wahlers, T. (2020). Central vs peripheral venoarterial ECMO in postcardiotomy cardiogenic shock. *Journal of Cardiac Surgery* 35(5): 1037-1042.

20. Lan, C., Tsai, P.R., Chen, Y.S., and Ko, W.J. (2010). Prognostic factors for adult patients receiving extracorporeal membrane oxygenation as mechanical

circulatory support--a 14-year experience at a medical center. *Artificial Organs* 34(2): E59-64.

21. Doll, N., Kiaii, B., Borger, M., Bucerius, J., Krämer, K., Schmitt, D.V., Walther, T., and Mohr, F.W. (2004). Five-Year results of 219 consecutive patients treated with extracorporeal membrane oxygenation for refractory postoperative cardiogenic shock. *The Annals of Thoracic Surgery* 77(1): 151-157.

22. Wang, J., Han, J., Jia, Y., Zeng, W., Shi, J., Hou, X., and Meng, X. (2009). Early and intermediate results of rescue extracorporeal membrane oxygenation in adult cardiogenic shock. *Annals of Thoracic Surgery* 88(6): 1897-1903.

23. Oliver, W.C. (2009). Anticoagulation and coagulation management for ECMO. *Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 13(3): 154-175.

24. Slottosch, I., Liakopoulos, O., Kuhn, E., Deppe, A.C., Scherner, M., Madershahian, N., Choi, Y.H., and Wahlers, T. (2013). Outcomes after peripheral extracorporeal membrane oxygenation therapy for postcardiotomy cardiogenic shock: a single-center experience. *Journal of Surgical Research* 181(2): e47-55.

25. Bisdas, T., Beutel, G., Warnecke, G., Hoeper, M.M., Kuehn, C., Haverich, A., and Teebken, O.E. (2011). Vascular complications in patients undergoing femoral cannulation for extracorporeal membrane oxygenation support. *Annals of Thoracic Surgery* 92(2): 626-631.

26. ELSO (2021). Extracorporeal Life Support Organization Registry Report International Summary. (<https://www.else.org/Registry/Statistics/InternationalSummary.aspx> (zuletzt abgerufen am 08.06.2021)).

27. Smedira, N.G., Moazami, N., Golding, C.M., McCarthy, P.M., Apperson-Hansen, C., Blackstone, E.H., and Cosgrove, D.M., 3rd (2001). Clinical experience with 202 adults receiving extracorporeal membrane oxygenation for cardiac failure: survival at five years. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 122(1): 92-102.

28. Burkhoff, D., Sayer, G., Doshi, D., and Uriel, N. (2015). Hemodynamics of Mechanical Circulatory Support. *Journal of the American College of Cardiology* 66(23): 2663-2674.

29. Aiyagari, R.M., Rocchini, A.P., Remenapp, R.T., and Graziano, J.N. (2006). Decompression of the left atrium during extracorporeal membrane oxygenation using a transeptal cannula incorporated into the circuit*. *Critical Care Medicine* 34(10): 2603-2606.

30. Meani, P., Gelsomino, S., Natour, E., Johnson, D.M., Rocca, H.-P.B.L., Pappalardo, F., Bidar, E., Makhoul, M., Raffa, G., Heuts, S., Lozekoot, P., Kats, S., Sluijpers, N., Schreurs, R., Delnoij, T., Montalti, A., Sels, J.W., van de Poll, M., Roekaerts, P., Poels, T., Korver, E., Babar, Z., Maessen, J., and Lorusso, R. (2017). Modalities and Effects of Left Ventricle Unloading on Extracorporeal Life support: a Review of the Current Literature. *European Journal of Heart Failure* 19(S2): 84-91.
31. Baldetti, L., Gramegna, M., Beneduce, A., Melillo, F., Moroni, F., Calvo, F., Melisurgo, G., Ajello, S., Fominskiy, E., Pappalardo, F., and Scandroglio, A.M. (2020). Strategies of left ventricular unloading during VA-ECMO support: a network meta-analysis. *International Journal of Cardiology* 312: 16-21.
32. Millar, J.E., Fanning, J.P., McDonald, C.I., McAuley, D.F., and Fraser, J.F. (2016). The inflammatory response to extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): a review of the pathophysiology. *Critical Care (London, England)* 20(1): 387.
33. Peek, G.J., and Firmin, R.K. (1999). The inflammatory and coagulative response to prolonged extracorporeal membrane oxygenation. *ASAIO Journal* 45(4): 250-263.
34. Di Russo, G.B., and Martin, G.R. (2005). Extracorporeal membrane oxygenation for cardiac disease: no longer a mistaken diagnosis. *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery Annual: Pediatric Cardiac Surgery Annual*: 34-40.
35. Cheng, A., Williamitis, C.A., and Slaughter, M.S. (2014). Comparison of continuous-flow and pulsatile-flow left ventricular assist devices: is there an advantage to pulsatility? *Ann Cardiothorac Surg* 3(6): 573-581.
36. Hornick, P., and Taylor, K. (1997). Pulsatile and nonpulsatile perfusion: the continuing controversy. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 11(3): 310-315.
37. Taylor, K.M., Bain, W.H., Davidson, K.G., and Turner, M.A. (1982). Comparative clinical study of pulsatile and non-pulsatile perfusion in 350 consecutive patients. *Thorax* 37(5): 324-330.
38. Shevde, K., and DeBois, W.J. (1987). Pro: pulsatile flow is preferable to nonpulsatile flow during cardiopulmonary bypass. *Journal of Cardiothoracic Anesthesia* 1(2): 165-168.

39. O'Neil, M.P., Fleming, J.C., Badhwar, A., and Guo, L.R. (2012). Pulsatile versus nonpulsatile flow during cardiopulmonary bypass: microcirculatory and systemic effects. *Annals of Thoracic Surgery* 94(6): 2046-2053.
40. Koning, N.J., Vonk, A.B., van Barneveld, L.J., Beishuizen, A., Atasever, B., van den Brom, C.E., and Boer, C. (2012). Pulsatile flow during cardiopulmonary bypass preserves postoperative microcirculatory perfusion irrespective of systemic hemodynamics. *J Appl Physiol* (1985) 112(10): 1727-1734.
41. Smith, M., Vukomanovic, A., Brodie, D., Thiagarajan, R., Rycus, P., and Buscher, H. (2017). Duration of veno-arterial extracorporeal life support (VA ECMO) and outcome: an analysis of the Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) registry. *Critical Care (London, England)* 21(1): 45.
42. Parissis, H., Graham, V., Lampridis, S., Lau, M., Hooks, G., and Mhandu, P.C. (2016). IABP: history-evolution-pathophysiology-indications: what we need to know. *Journal of Cardiothoracic Surgery* 11(1): 122.
43. Kantrowitz, A., Tjønneland, S., Krakauer, J.S., Phillips, S.J., Freed, P.S., and Butner, A.N. (1968). Mechanical Intraaortic Cardiac Assistance in Cardiogenic Shock: Hemodynamic Effects. *Archives of Surgery* 97(6): 1000-1004.
44. Prondzinsky, R., Unverzagt, S., Russ, M., Lemm, H., Swyter, M., Wegener, N., Buerke, U., Raaz, U., Ebelt, H., Schlitt, A., Heinroth, K., Haerting, J., Werdan, K., and Buerke, M. (2012). Hemodynamic effects of intra-aortic balloon counterpulsation in patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: the prospective, randomized IABP shock trial. *Shock* 37(4): 378-384.
45. Trost, J.C., and Hillis, L.D. (2006). Intra-aortic balloon counterpulsation. *American Journal of Cardiology* 97(9): 1391-1398.
46. Madershahian, N., Liakopoulos, O.J., Wippermann, J., Salehi-Gilani, S., Wittwer, T., Choi, Y.H., Naraghi, H., and Wahlers, T. (2009). The impact of intraaortic balloon counterpulsation on bypass graft flow in patients with peripheral ECMO. *Journal of Cardiac Surgery* 24(3): 265-268.
47. Weber, K.T., and Janicki, J.S. (1974). Intraaortic balloon counterpulsation. A review of physiological principles, clinical results, and device safety. *Annals of Thoracic Surgery* 17(6): 602-636.
48. Thiele, H., Zeymer, U., Neumann, F.-J., Ferenc, M., Olbrich, H.-G., Hausleiter, J., de Waha, A., Richardt, G., Hennersdorf, M., Empen, K., Fuernau, G., Desch, S., Eitel, I., Hambrecht, R., Lauer, B., Böhm, M., Ebelt, H., Schneider, S., Werdan, K., and Schuler, G. (2013). Intra-aortic balloon counterpulsation in acute myocardial

- infarction complicated by cardiogenic shock (IABP-SHOCK II): final 12 month results of a randomised, open-label trial. *The Lancet* 382(9905): 1638-1645.
49. Deppe, A.C., Weber, C., Liakopoulos, O.J., Zeriyuh, M., Slottosch, I., Scherner, M., Kuhn, E.W., Choi, Y.H., and Wahlers, T. (2017). Preoperative intra-aortic balloon pump use in high-risk patients prior to coronary artery bypass graft surgery decreases the risk for morbidity and mortality-A meta-analysis of 9,212 patients. *Journal of Cardiac Surgery* 32(3): 177-185.
50. Huu, A.L., and Shum-Tim, D. (2018). Intra-aortic balloon pump: current evidence & future perspectives. *Future Cardiology* 14(4): 319-328.
51. Cheng, R., Hachamovitch, R., Makkar, R., Ramzy, D., Moriguchi, J.D., Arabia, F.A., Esmailian, F., and Azarbal, B. (2015). Lack of Survival Benefit Found With Use of Intraaortic Balloon Pump in Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Pooled Experience of 1517 Patients. *Journal of Invasive Cardiology* 27(10): 453-458.
52. Lin, L.Y., Liao, C.W., Wang, C.H., Chi, N.H., Yu, H.Y., Chou, N.K., Hwang, J.J., Lin, J.L., Chiang, F.T., and Chen, Y.S. (2016). Effects of Additional Intra-aortic Balloon Counter-Pulsation Therapy to Cardiogenic Shock Patients Supported by Extracorporeal Membranous Oxygenation. *Scientific Reports* 6: 23838.
53. Chen, K., Hou, J., Tang, H., and Hu, S. (2019). Concurrent initiation of intra-aortic balloon pumping with extracorporeal membrane oxygenation reduced in-hospital mortality in postcardiotomy cardiogenic shock. *Ann Intensive Care* 9(1): 16.
54. Sievert, A., and Sistino, J. (2012). A meta-analysis of renal benefits to pulsatile perfusion in cardiac surgery. *Journal of Extra-Corporeal Technology* 44(1): 10-14.
55. Wang, L., and Xing, Z. (2018). Short-term outcomes of intra-aortic balloon pump combined with venoarterial extracorporeal membrane oxygenation: A systematic review and meta-analysis. *Artificial Organs*.
56. Bréchet, N., Demondion, P., Santi, F., Lebreton, G., Pham, T., Dalakidis, A., Gambotti, L., Luyt, C.-E., Schmidt, M., Hekimian, G., Cluzel, P., Chastre, J., Leprince, P., and Combes, A. (2018). Intra-aortic balloon pump protects against hydrostatic pulmonary oedema during peripheral venoarterial-extracorporeal membrane oxygenation. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care* 7(1): 62-69.
57. Aso, S., Matsui, H., Fushimi, K., and Yasunaga, H. (2016). The Effect of Intraaortic Balloon Pumping Under Venarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation on Mortality of Cardiogenic Patients: An Analysis Using a Nationwide Inpatient Database. *Critical Care Medicine* 44(11): 1974-1979.

58. Li, Y., Yan, S., Gao, S., Liu, M., Lou, S., Liu, G., Ji, B., and Gao, B. (2018). Effect of an intra-aortic balloon pump with venoarterial extracorporeal membrane oxygenation on mortality of patients with cardiogenic shock: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*.
59. Ro, S.K., Kim, J.B., Jung, S.H., Choo, S.J., Chung, C.H., and Lee, J.W. (2014). Extracorporeal life support for cardiogenic shock: influence of concomitant intra-aortic balloon counterpulsation. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 46(2): 186-192; discussion 192.
60. Djordjevic, I., Deppe, A.C., Sabashnikov, A., Kuhn, E., Eghbalzadeh, K., Merkle, J., Gerfer, S., Gaisendrees, C., Ivanov, B., Moellenbeck, L., Adler, C., Rustenbach, C., Rahmanian, P., Mader, N., Kuhn-Regnier, F., and Wahlers, T. (2021). Concomitant ECMO And IABP Support in Postcardiotomy Cardiogenic Shock Patients. *Heart, Lung & Circulation*.
61. Belohlavek, J., Mlcek, M., Huptych, M., Svoboda, T., Havranek, S., Ost'adal, P., Boucek, T., Kovarnik, T., Mlejnsky, F., Mrazek, V., Belohlavek, M., Aschermann, M., Linhart, A., and Kittnar, O. (2012). Coronary versus carotid blood flow and coronary perfusion pressure in a pig model of prolonged cardiac arrest treated by different modes of venoarterial ECMO and intraaortic balloon counterpulsation. *Critical Care (London, England)* 16(2): R50.
62. Sauren, L.D., Reesink, K.D., Selder, J.L., Beghi, C., van der Veen, F.H., and Maessen, J.G. (2007). The acute effect of intra-aortic balloon counterpulsation during extracorporeal life support: an experimental study. *Artificial Organs* 31(1): 31-38.
63. Schroeter, T., Vollroth, M., Hobartner, M., Sauer, M., Mende, M., Mohr, F.W., and Misfeld, M. (2015). Influence of ECMO and IABP on coronary blood flow. Valuable combination or waste of resources? *Med Klin Intensivmed Notfmed* 110(3): 210-216.
64. Kowalewski, M., Malvindi, P.G., Zieliński, K., Martucci, G., Słomka, A., Suwalski, P., Lorusso, R., Meani, P., Arcadipane, A., Pilato, M., and Raffa, G.M. (2020). Left Ventricle Unloading with Veno-Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation for Cardiogenic Shock. Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Clinical Medicine* 9(4): 1039.
65. Russo, J.J., Aleksova, N., Pitcher, I., Couture, E., Parlow, S., Faraz, M., Visintini, S., Simard, T., Di Santo, P., Mathew, R., So, D.Y., Takeda, K., Garan, A.R., Karpaliotis, D., Takayama, H., Kirtane, A.J., and Hibbert, B. (2019). Left Ventricular

- Unloading During Extracorporeal Membrane Oxygenation in Patients With Cardiogenic Shock. *Journal of the American College of Cardiology* 73(6): 654-662.
66. Donker, D.W., Brodie, D., Henriques, J.P.S., and Broomé, M. (2019). Left Ventricular Unloading During Venous-Arterial ECMO: A Simulation Study. *ASAIO Journal* 65(1): 11-20.
67. van den Brink, F.S., Zivelonghi, C., Vossenbergh, T.N., Bleeker, G.B., Winia, V.L., Sjauw, K.D., and Ten Berg, J.M. (2021). VA-ECMO With IABP is Associated With Better Outcome Than VA-ECMO Alone in the Treatment of Cardiogenic Shock in ST-Elevation Myocardial Infarction. *Journal of Invasive Cardiology* 33(5): E387-e392.
68. Vallabhajosyula, S., O'Horo, J.C., Antharam, P., Ananthaneni, S., Vallabhajosyula, S., Stulak, J.M., Eleid, M.F., Dunlay, S.M., Gersh, B.J., Rihal, C.S., and Barsness, G.W. (2018). Concomitant Intra-Aortic Balloon Pump Use in Cardiogenic Shock Requiring Venous-Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Circulation: Cardiovascular Interventions* 11(9).
69. Glazier, J.J., and Kaki, A. (2019). The Impella Device: Historical Background, Clinical Applications and Future Directions. *International Journal of Angiology* 28(02): 118-123.
70. Pappalardo, F., Schulte, C., Pieri, M., Schrage, B., Contri, R., Soeffker, G., Greco, T., Lembo, R., Müllerleile, K., Colombo, A., Sydow, K., De Bonis, M., Wagner, F., Reichenspurner, H., Blankenberg, S., Zangrillo, A., and Westermann, D. (2017). Concomitant implantation of Impella® on top of venous-arterial extracorporeal membrane oxygenation may improve survival of patients with cardiogenic shock. *European Journal of Heart Failure* 19(3): 404-412.
71. Patel, S.M., Lipinski, J., Al-Kindi, S.G., Patel, T., Saric, P., Li, J., Nadeem, F., Ladas, T., Alaiti, A., Phillips, A., Medalion, B., Deo, S., Elgudin, Y., Costa, M.A., Osman, M.N., Attizzani, G.F., Oliveira, G.H., Sareyyupoglu, B., and Bezerra, H.G. (2019). Simultaneous Venous-arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation and Percutaneous Left Ventricular Decompression Therapy with Impella Is Associated with Improved Outcomes in Refractory Cardiogenic Shock. *ASAIO Journal* 65(1): 21-28.
72. Weymann, A., Schmack, B., Sabashnikov, A., Bowles, C.T., Raake, P., Arif, R., Verch, M., Tochtermann, U., Roggenbach, J., Popov, A.F., Simon, A.R., Karck, M., and Ruhparwar, A. (2014). Central extracorporeal life support with left ventricular

decompression for the treatment of refractory cardiogenic shock and lung failure. *Journal of Cardiothoracic Surgery* 9(1): 60.

73. Raffa, G.M., Kowalewski, M., Brodie, D., Ogino, M., Whitman, G., Meani, P., Pilato, M., Arcadipane, A., Delnoij, T., Natour, E., Gelsomino, S., Maessen, J., and Lorusso, R. (2019). Meta-Analysis of Peripheral or Central Extracorporeal Membrane Oxygenation in Postcardiotomy and Non-Postcardiotomy Shock. *The Annals of Thoracic Surgery* 107(1): 311-321.

74. Saeed, D., Stosik, H., Islamovic, M., Albert, A., Kamiya, H., Maxhera, B., and Lichtenberg, A. (2014). Femoro-Femoral Versus Atrio-Aortic Extracorporeal Membrane Oxygenation: Selecting the Ideal Cannulation Technique. *Artificial Organs* 38(7): 549-555.

75. Gander, J.W., Fisher, J.C., Reichstein, A.R., Gross, E.R., Aspelund, G., Middlesworth, W., and Stolar, C.J. (2010). Limb ischemia after common femoral artery cannulation for venoarterial extracorporeal membrane oxygenation: an unresolved problem. *Journal of Pediatric Surgery* 45(11): 2136-2140.

76. Juo, Y.-Y., Skancke, M., Sanaiha, Y., Mantha, A., Jimenez, J.C., and Benharash, P. (2017). Efficacy of Distal Perfusion Cannulae in Preventing Limb Ischemia During Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Artificial Organs* 41(11): E263-E273.

7. Anhang

7.1. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	12
Abbildung 2	16
Abbildung 3	17
Abbildung 4	35

7.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	33
Tabelle 2	34
Tabelle 3	36