

Aus der Klinik für Anästhesiologie
(Kommissarische Leitung Prof. Dr. H. Reinelt)
der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

**Verlauf von Hämolyseparametern während
ECMO-Behandlung und ihre Korrelation mit
der Sterblichkeit.
Eine retrospektive Analyse aus dem
Zeitraum 2011 bis 2017**

DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin der Medizinischen Fakultät der
Universität Ulm

vorgelegt von

Matthias Petscher

aus

München

2019

Amtierender Dekan: Prof. Dr. rer. nat. T. Wirth

1. Gutachter: Prof. K. Träger

2. Gutachter: Prof. T. Kapapa

Tag der Promotion: 16.04.2021

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	I
Abkürzungsverzeichnis	II
1 Einleitung	1
1.1 Das ECMO-Verfahren.....	1
1.2 Technik und klinische Anwendung, Indikationen	3
1.3 Komplikationen der ECMO-Behandlung.....	7
1.4 Hämolyse	9
1.5 Pathophysiologie der Hämolyse.....	10
1.6 Fragestellung	12
2 Material und Methoden.....	13
2.1 Votum der Ethikkommission.....	13
2.2 Erhebungspopulation und Zeitraum.....	13
2.3 Datenakquise und Auswertung	14
2.4 Statistische Auswertung.....	17
3 Ergebnisse	18
3.1 Demographische Daten	18
3.2 Assoziation von Überleben und Ausmaß der Hämolyse.....	19
4 Diskussion	27
4.1 Allgemeine Risikofaktoren für ein Versterben während ECMO-Behandlung.....	27
4.2 Hämolyse und die Überlebenswahrscheinlichkeit einer ECMO-Behandlung.....	28
4.3 Die Hämolyse: Vergleich mit anderen Arbeiten	30
4.4 Schwachpunkte und Limitationen der vorliegenden Untersuchung.....	33
4.5 Schlussfolgerung/Ausblick	34
5 Zusammenfassung	37
6 Literaturverzeichnis	39
Lebenslauf	46

Abkürzungsverzeichnis

ADAMTS-13	A Disintegrin and Metalloprotease with Thrombospondin-1-Like Domains (eine von Willebrand-Faktor spaltende Protease)
APACHE	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (ein Score zur Abschätzung/Vergleichbarkeit der Erkrankungsschwere z.B. bei Intensivpatienten)
ARDS	Adult Respiratory Distress Syndrom (Atemnotsyndrom bei akutem Lungenversagen)
ECLS	Extracorporeal Life Support (Lebenserhaltung durch extrakorporale Blutpumpe und Oxygenierung als allgemeiner Oberbegriff)
ECMO	Extracorporeal Membrane Oxygenation (Lebenserhaltung durch extrakorporale Blutpumpe und Oxygenierung durch konkretes technisches System)
fHB	Konzentration an freiem Hämoglobin im Serum [mg/l]
Hb	Hämoglobin
HELLP-Syndrom	Hemolysis, Elevated Liver, Low Platelets; eine Ausprägungsform der sog. „Schwangerschaftsvergiftung“ mit Endotheldysfunktion
HO	Häm-Oxygenase
KI	Konfidenzintervall; die Wahrscheinlichkeit für die Lage eines Parameters im angegebenen Intervall
LCOS	Low Cardiac Output Syndrom (Zustand einer lebensgefährlichen Störung der Herzpumpleistung unterschiedlicher Genese)
LDH	Laktat-Dehydrogenase
LVAD	Left Ventricular Assist Device (intra- oder extrakorporale Blutpumpe zur Unterstützung/Ersatz der Funktion der linken Herzkammer)

NO	Stickstoffmonoxid
OR	Odds Ratio, das Chancenverhältnis Die relative Wahrscheinlichkeit zweier Merkmale zueinander
PTT	Partielle Thromboplastinzeit (Ein Labortest zur Erfassung eines Teilaspektes des plasmatischen Gerinnungspotenzials)
SOFA	Sequential Organ Failure Assesment (ein Score zur Abschätzung/Vergleichbarkeit der Erkrankungsschwere z.B. bei Intensivpatienten)
va	veno-arteriell
vv	veno-venös

1 Einleitung

1.1 Das ECMO-Verfahren

Als Rescue-Therapie zur Behandlung anderweitig nicht beherrschbarer Zustände von pulmonalem und/oder kardialen Versagen verschiedener Ursachen wurde in den 1970er Jahren die Methode der „Extrakorporalen Membranoxygenierung“ ECMO entwickelt (Tramm et al. 2015). Die Anwendung dieses Verfahrens hat aufgrund von technischen Fortschritten und damit verbundener leichter und komplikationsärmerer Anwendbarkeit weltweit eine zunehmende Verbreitung gefunden (Abbildung 1, Butt und MacLaren 2016).

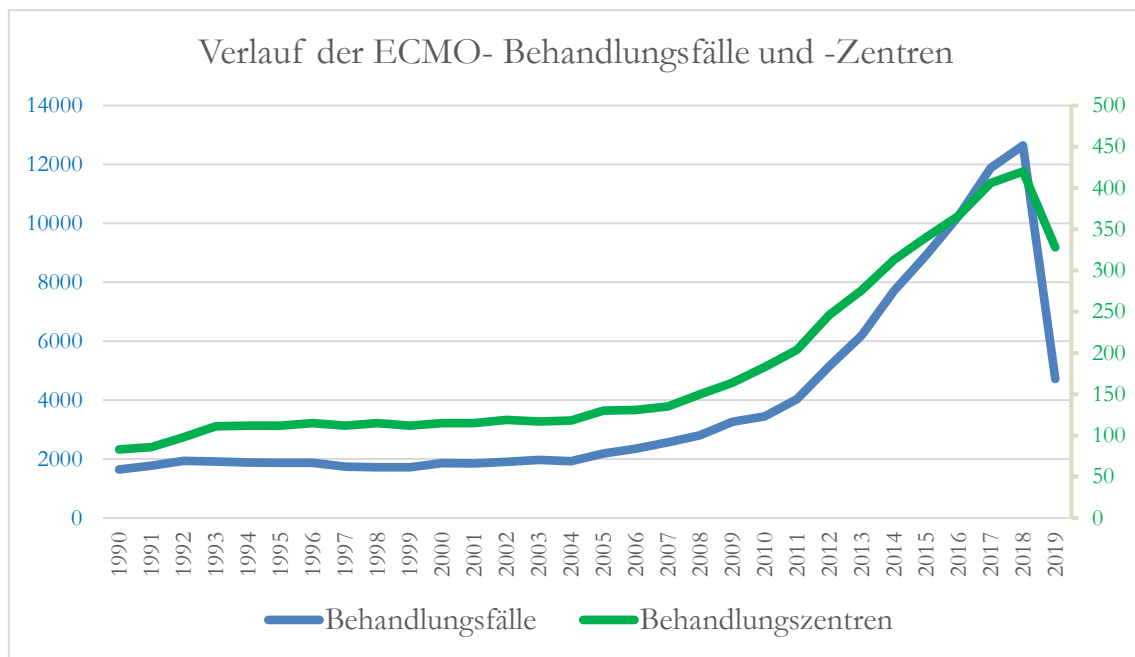


Abbildung 1: ECMO- Behandlungsfälle und -Behandlungszentren pro Jahr weltweit von 1990-2019. Zahlen aus: ECLS Registry Report. International Summary. July 2019. ©2019 Extracorporeal Life Support Organization. www.else.org, Zugriff Juli 2019. Eigene Darstellung. Beachte: Angaben für 2019 sind Januar bis Juli; ECMO: Extracorporeal Membrane Oxygenation. ECLS: Extracorporeal Life Support

Auch auf der kardiochirurgischen Intensivstation der Universitätsklinik Ulm wird diese Behandlungsmethode seit dem Jahr 2011 in über die Jahre steigender Tendenz eingesetzt. Die Methode ist in der Lage, je nach Notwendigkeit und Zugangsweg zum Gefäßsystem, Lungen- und oder Herzfunktion über einen gewissen Behandlungszeitraum von theoretisch mehreren Wochen vollständig zu ersetzen. Dies erfolgt über 4 wesentliche Systemkomponenten:

1. Kanülen (arteriell oder venös; verschiedene Ausführungen/Durchmesser)
2. Blutpumpe (Zentrifugalpumpe)
3. Oxygenator (Große Membranoberfläche; Ort des Gasaustausches)
4. Wärmetauscher (Temperaturregelung des Patientenblutes)

Der Blutfluss zum Gerät erfolgt in den allermeisten Fällen aus dem venösen Gefäßsystem (femoral oder jugulär). Durch die Blutpumpe wird das Blut durch den Oxygenator geführt und anschließend wieder dem Organismus zugeführt. Durch den Oxygenator können Oxygenierung und Decarboxylierung des Blutes getrennt geregelt werden. Auf diese Weise kann eine geschädigte Lungenfunktion partiell bis vollständig ersetzt werden. Bei erhaltener Herzfunktion kann nun das Blut ebenfalls venös dem behandelten Patienten¹ zurückgeführt werden. Im Falle einer Beeinträchtigung der Pumpleistung des Patientenherzes besteht die Möglichkeit, über entsprechende Kanülierungsarten (subclaviculär, aortal, femoral) das im Oxygenator aufbereitete Blut arteriell zurückzuführen und somit die Pumpfunktion des Herzens bei Bedarf vollständig zu ersetzen. Die beiden vorherrschenden Behandlung-/Kanülierungsarten ergeben sich somit als vv-ECMO (venovenös) und va-ECMO (venoarteriell) (Abbildung 2).

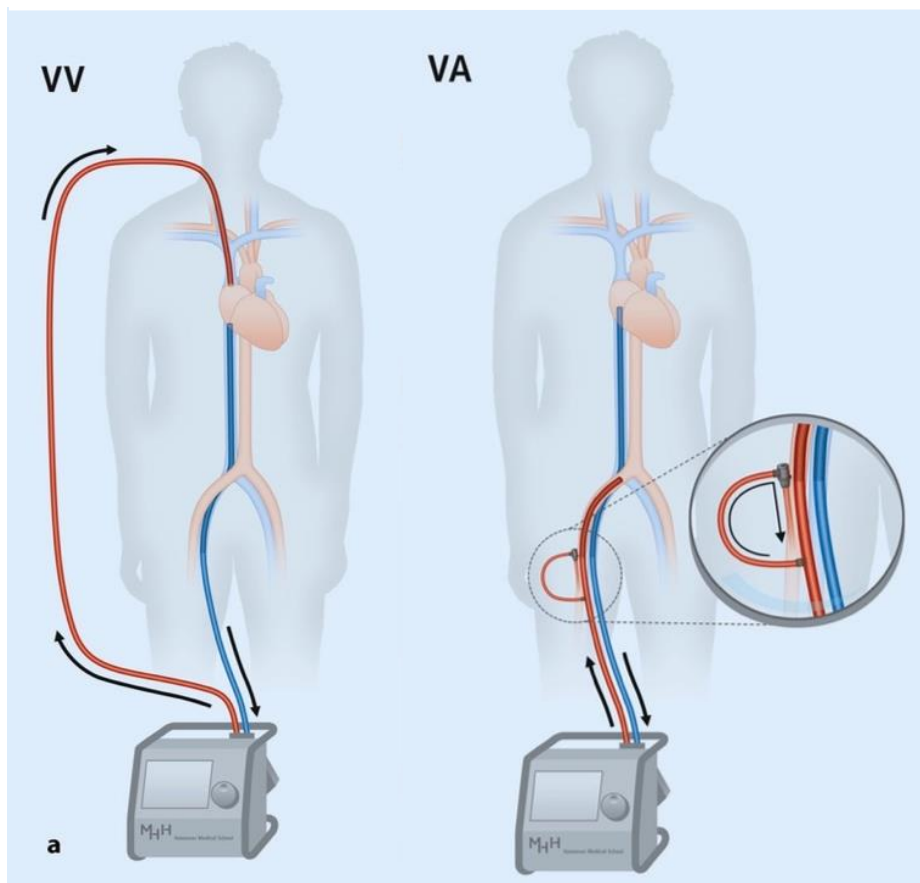


Abbildung 2: Typische ECMO-Kanülierungsarten: venovenös (vv) oder venoarteriell (va, in diesem Fall mit zusätzlicher Perfusionskanüle des rechten Beines). Verwendung mit Genehmigung von Springer Customer Service Centre GmbH: Springer Nature. Der Internist: Extracorporelle Membranoxygenierung (David et al. 2016). ECMO: Extracorporeal Membrane Oxygenation.

¹Soweit im Text Substantive verwendet werden, für die männliche und weibliche Wortformen existieren, sind beide Formen gemeint, auch wenn aus Gründen der vereinfachten Lesbarkeit lediglich die männliche Form Verwendung findet.

1.2 Technik und klinische Anwendung, Indikationen

1.2.1 Therapiekonzepte, Indikationen und Kontraindikationen der ECMO-Behandlung

Die Anwendung der ECMO-Therapie erfolgt grundsätzlich als die zugrundeliegende Erkrankung überbrückendes Verfahren im Rahmen eines übergreifenden Therapieansatzes (David et al. 2016). Folgende alternative Therapieansätze gelten als etabliert:

1. Die ersetzte Organfunktionsstörung (Herz/Lunge) gilt als grundsätzlich reversibel und muss daher nur bis zum Greifen einer kausalen Therapie überbrückt werden („*bridge to recovery*“)
Beispiele: Post-Bypass-LCOS (*Low Cardiac Output Syndrom*, Herzversagen nach Eingriff an der Herz-Lungen-Maschine), schwere Lungenentzündung, als sogenanntes ECLS (*Extracorporeal Life Support*) System im Rahmen einer kardiopulmonalen Reanimation bis zur Durchführung einer rekanalisierenden Intervention bei Herzinfarkt (Yam und McMullan 2017)
2. Falls grundsätzlich eine Organtransplantation geplant ist, um Zeit durch vorübergehenden Organersatz bis zur Verfügbarkeit eines Spenderorganes gewinnen zu können („*bridge to transplant*“)
Beispiel: Lungenfibrose
3. Bei terminaler Herzinsuffizienz bis zur Implantation eines implantierbaren Herzunterstützungssystems („*bridge to destination*“)
Beispiel: Überbrückung vor operativer Implantation eines LVAD (*Left Ventricular Assist Device*) bei terminalem Linksherzversagen
4. Bei akutem Organversagen und noch unklarem therapeutischen Gesamtkonzept als Mittel, um Zeit für die Entscheidungsfindung eines weitergehenden Therapieansatzes zu finden („*bridge to decision*“). Bei diesem Ansatz muss die Möglichkeit erwogen werden, dass kein weitergehender Therapieansatz gefunden bzw. für aussichtsreich erachtet wird und somit das Ableben des Betroffenen durch aktive Beendigung der ECMO-Behandlung unmittelbar herbeigeführt werden könnte.
Beispiel: Akute Verschlechterung einer chronischen Organinsuffizienz
5. Eine neuere und seltenere überbrückende Indikation kann auch die hämodynamische Stabilisierung instabiler Patienten mittels va-ECMO zur Durchführung kardiologischer Interventionen (Shebani et al. 2015) oder mittels vv-ECMO zur Sicherstellung des Gasaustausches während komplexer Operationen an den großen Atemwegen sein (Lang et al. 2015).

6. Die Durchführung einer ECMO-Therapie bei Herz-Kreislaufstillstand oder extrem geminderter Herzaktivität infolge von oder bei begleitender Hypothermie (z.B. nach Ertrinken oder Lawinenunfall) kann durch die gleichzeitige Möglichkeit des sanften kontrollierten Erwärmens eine „*bridge to recovery*“ oder „*bridge to decision*“-Therapie darstellen (Dunne et al. 2014).

Sollte keiner dieser grundsätzlichen Behandlungs- bzw. Überbrückungsansätze gegeben sein gilt im Allgemeinen eine ECMO-Behandlung als nicht indiziert. Die Indikationsstellung für ein solches organersetzendes Verfahren wird darüber hinaus häufig kritisch diskutiert. Grund hierfür ist die Tatsache, dass durch den Ersatz zweier überlebenskritischer Organfunktionen, deren Erliegen im Regelfall im zeitnahen Tod des Betroffenen mündet, ethische Fragestellungen im Grenzbereich des medizinisch Leistbaren aufgeworfen werden. Als Kontraindikationen gelten deswegen (fortgeschrittene) konsumierende Erkrankungen und schwerwiegende Hirnschädigungen bzw. Krankheitszustände mit erwartbar ungünstigem neurologischem Outcome (z.B. nach längerer kardiopulmonaler Reanimation). Andere Kontraindikationen für den Einsatz einer ECMO können sein:

1. Nicht beherrschbare Blutungskomplikationen (insbesondere an kritischen Lokalisationen, z.B. Hirnblutungen)
2. Schwere sklerotische Gefäßveränderungen (Gefahr kritischer Ischämien durch Kanülierung des betreffenden Gefäßes)
3. Hohes biologisches Alter (Schwierigkeit der Grenzwertfestlegung insb. beim kalendarischen Alter)
4. Extremes Körpergewicht (Schwierigkeit der Grenzwertfestlegung und der Einschätzbarkeit eines Erholungspotenziales)
5. Statistisch schlechte Prädiktoren für ein gutes Genesungspotenzial (z.B. lange prä-ECMO-Beatmungsdauer bei Lungenversagen, septischer Schock)
6. A priori ausgeschlossenes Organersatzverfahren durch Willensäußerungen des Patienten (z.B. Patientenverfügung)

Wurde (günstiger Weise im Konsens der am konkreten Fall involvierten Fachdisziplinen) die Indikation zur Durchführung einer ECMO-Behandlung gestellt, erfolgt die Behandlung gemäß folgendem Ablauf.

1.2.2 Kanülierung

Bei singulärem Lungenversagen (z.B. Influenza-Pneumonie) und suffizienter Herz-/Kreislauf-funktion erfolgt das Einbringen der Behandlungskanülen in Seldingertechnik im Regelfall in die Vena jugularis interna dextra und eine der beiden Femoralvenen. Durch Voruntersuchung mit-tels Ultraschall kann der größtmögliche Kanüledurchmesser (niedrigster Flusswiderstand) vor Kanülierung ermittelt werden. Alternativ stehen auch Kanülen mit 2 konzentrischen Lumina (abführend und zuführend) zur Verfügung. Mit diesen kann durch einen einzigen Gefäßzugang (Vena jugularis interna dextra) die ECMO-Therapie durchgeführt werden. Dies erleichtert auch die Anwendung sedierungsfreier oder -armer Behandlungsstrategien. Die korrekte Einfüh-rungstiefe der Kanülen (entnehmende Kanüle: Vena cava inferior bis Vena cava superior) kann mittels transthorakalem oder transösophagealem Ultraschall verifiziert werden.

Bei führendem Herzversagen (auch in Kombination mit Lungenversagen, z.B. akute Lungenar-terienembolie mit Rechtsherzversagen) wird die entnehmende Kanüle nach gleichen Kriterien über eine Femoralvene eingebracht. Im Notfall kann bettseitig nun über die gleiche oder andere Körperseite ebenfalls femoral eine zuführende Kanüle entweder durch chirurgischen Gefäßfrei-legung oder direkte Punktion in Seldingertechnik und Bougierung des Gewebes und des Gefäßes eingebracht werden. Sollte für dieses Vorgehen eine Kontraindikation vorliegen (schwere beidseitige Sklerose der Leistenarterien oder Vorhandensein von Gefäßprothesen in den Leisten), kann die zuführende Kanüle alternativ chirurgisch an eine Arteria subclavia oder mittels Thorakotomie an die Aorta ascendens angeschlossen werden. Diese Verfahren bieten den Vorteil, dass das sauerstoffreiche Blut aus dem ECMO-Oxygenator direkt dem Gehirn zur Verfügung steht und nicht (unter Umständen gegen die Pumpleistung des Patientenherzens) erst von der Leistenkanüle dorthin „gespült“ werden muss. Demgegenüber stehen die Risiken und Komplikationen eines chirurgischen Eingriffes.

Da durch die Kanülierung ein gewisses Risiko für die Entwicklung von Blutgerinnseln erzeugt wird, erfolgt zu diesem Zeitpunkt in der Regel eine medikamentöse systemische Antikoagulation des Patienten.

1.2.3 Start und Durchführung der ECMO-Behandlung

Um dem Patienten mit Beginn der Therapie keine Luftembolie zuzufügen, sind vor Behand-lungsstart alle blutführenden Systemkomponenten (Verbindungsschläuche, Oxygenator) mit kristalliner Lösung gefüllt. Dadurch tritt mit Behandlungsbeginn eine Dilution des Patienten-blutes auf.

Nach erfolgreicher Kanülierung wird nun vorsichtig die Pumpleistung der Zentrifugalpumpe erhöht (Steigerung der Umdrehungszahl), bis ein physiologisches Zeitvolumen (in der Regel im Bereich von 3-5l/min) erreicht ist. Kontinuierlich werden wichtige Systemparameter erfasst (z.B. Fluss, Drücke bei Entnahme/Rückführung des Blutes und im Oxygenator).

Während der Behandlung muss kontinuierlich die systemische Antikoagulation des Patienten gewährleistet und gemonitort werden. Es erfolgt neben der üblichen intensivmedizinischen Versorgung, Überwachung und Pflege eine klinische Überwachung im Hinblick auf Blutungsstigmata, Anzeichen von Perfusionsstörungen der kanülierten Extremitäten, korrekte Lage der Kanülen und Hautintegrität an den Einstichstellen.

1.2.4 Beenden der ECMO-Behandlung

Täglich erfolgt eine Reevaluation mit Überprüfung der ECMO-Behandlungsindikation. Beim „*bridge to transplant*“- und „*bridge to destination*“-Konzept wird die ECMO-Behandlung z.B. beim Vorliegen eines Spenderorganes und abgeschlossener OP-Vorbereitung unmittelbar mittels chirurgischer Versorgung in das Nachfolgekonzept überführt.

Das „*bridge to decision*“-Konzept kann, je nach klinischem Verlauf, Entwicklung anderer Krankheitsparameter oder ethischem Entscheidungsprozess unter Einbeziehung des dokumentierten oder mutmaßlichen Patientenwillens in eines der anderen Behandlungskonzepte überführt werden. Sollten die o.g. Kriterien diese Entwicklung nicht stützen, wird die ECMO-Therapie durch Anhalten der Blutpumpe beendet und somit das Versterben des Betroffenen ermöglicht.

Im Falle von „*bridge to recovery*“ wird bei pulmonaler Behandlungsindikation der Gasaustausch am Oxygenator durch Reduktion des Gasflusses und der anteiligen Sauerstofffraktion schrittweise reduziert und parallel die Intensität der Beatmung der Lunge erhöht. Wenn nun die Messungen der arteriellen Blutgase eine ausreichende Lungenfunktion anzeigen, können die Blutpumpe angehalten und die Kanülen entfernt werden. Da der Gasaustausch über die Lunge passiv und nicht energieverbrauchend erfolgt, benötigt die Lunge bei Wiederaufnahme der Beatmung keine „Trainings“- oder Erholungszeit (abgesehen vom Gesundungsprozess der Grunderkrankung).

Bei kardialer Behandlungsindikation ist zu berücksichtigen, dass die Pumpleistung des Herzens Energie- und Sauerstoff verbrauchend ist und die im Rahmen der Grunderkrankung unter Umständen geschädigten Herzmuskelzellen einer erhöhten Ermüdbarkeit und Stoffwechsellabilität unterliegen sowie möglicherweise noch gar nicht in der Lage sind eine zur Versorgung des Organismus notwendige Blutflussmenge zu erzeugen.

Leider ist die Leistungsfähigkeit des Herzens unter Entlastung nur schwer vorherzusagen. Nach Wiederaufnahme der vollen Pumpleistung erneut auftretendes Pumpversagen oder schwere Herzrhythmusstörungen können während der ECMO-Behandlung nicht ausreichend sicher ausgeschlossen werden. Deswegen wird zum Beenden der ECMO-Behandlung das Herz mit herzkraftsteigernder Medikation unterstützt und gleichzeitig die Leistung der Blutpumpe über einen gewissen Zeitraum in Schritten reduziert bis nur noch eine minimale Herzunterstützung stattfindet. Dann können die Kanülen (ggf. chirurgisch) entfernt werden und die ECMO-Behandlung ist beendet. Mit diesem Zeitpunkt kann auch die systemische Antikoagulation des Patienten beendet werden.

Sollte sich in der Phase der Pumpenflussreduktion herausstellen, dass die eigene Herzleistung (noch) nicht ausreichend ist um den Organismus mit Blut zu versorgen, muss entschieden werden, ob das „*bridge to recovery*“-Konzept fortgesetzt werden kann oder ggf. in eines der anderen Behandlungskonzepte überführt werden muss.

1.3 Komplikationen der ECMO-Behandlung

Eine ECMO-Behandlung kann durch verschiedene Komplikationen kompromittiert oder sogar limitiert werden. Zu den häufigsten gehören Blutungskomplikationen an verschiedenen Lokalisationen (inkl. tödlicher intrazerebraler Blutungen), Infektionen, technische Fehlfunktionen und die Hämolyse (Monaco et al. 2018).

Da der Kontakt des Blutes mit den Fremdoberflächen der ECMO-Komponenten zu einer Gerinnungsaktivierung mit der Gefahr der Gerinnselbildung führt (man versucht dieses Phänomen durch Beschichtungen mit z.B. Heparinformulierungen zu reduzieren), wird während der Behandlung eine medikamentöse Blutgerinnungshemmung durchgeführt. Trotz systemischer Antikoagulation können durch Flussphänomene im Bereich der dicklumigen venösen Kanülen, im langsamen Flussbereich des Oxygenators oder auch an den arteriellen Kanülen **Blutgerinnsel** mit der Folge einer Embolisation, Flussbehinderung oder Funktionsverlust des Oxygenators (welcher in diesem Fall schnellstmöglich getauscht werden muss) entstehen.

Besonders gefürchtet ist die Thrombenbildung im linken Ventrikel, welche durch Stase des Blutes bei hochgradig eingeschränkter Pumpfunktion begünstigt wird. Auch eine behandlungsbedingt auftretende Hämolyse führt zum gesteigerten Risiko der Thrombenbildung (Siehe Kapitel 1.5.1).

Blutungskomplikationen während einer ECMO-Behandlung sind multifaktoriell und können unterschiedlichen Ausmaßes sein. Typischer Weise handelt es sich um Blutungen aus kanülierten Gefäßen, chirurgischen Wunden, Lunge, Gehirn oder im Bereich der (Nasen-) Schleimhäute. Ursachen sind Kombinationen aus einer im Rahmen eines zugrundeliegenden Schockgeschehens eingeschränkten hepatischen Synthese an Gerinnungsfaktoren und Gerinnungsalterationen durch die blutführenden ECMO-Komponenten. Durch Kontaktaktivierung an den Fremdoberflächen kommt es zum lokalen Verbrauch von Gerinnungsfaktoren (insbesondere Faktor XIII und von Willebrand-Faktor) und Schädigung von Thrombozyten mit resultierend eingeschränkter primärer Blutgerinnung. Aggraviert wird diese Situation durch die therapeutische Antikoagulation. In den meisten Fällen können Blutungen aus Schleimhäuten oder Einstichstellen durch lokale Maßnahmen beherrscht werden. Aber nicht beherrschbare Blutungen oder Organblutungen können auch zum Beenden der Therapie zwingen bzw. tödlich verlaufen (Murphy et al. 2015).

Im Extremfall können bei Patienten gleichzeitig sowohl Blutungsphänomene als auch Gerinnungselbstbildung beobachtet werden. Ein dermaßen aus dem Gleichgewicht geratenes Gerinnungssystem kann insbesondere durch Infektionen über verschiedenste Mechanismen (z.B. Aktivierung des Komplementsystems) verursacht werden.

Neben Blutungsereignissen zählen **Infektionen** zu den häufigsten Komplikationen einer ECMO-Behandlung (Vaquer et al. 2017). Eine besondere Herausforderung an das Management stellen hierbei Blutstrominfektionen dar, weil zu ihrer Sanierung normalerweise die Entfernung von intravasalen Fremdkörpern gehört. Die Kolonisation von ECMO-Kanülen bei Blutstrominfektionen insbesondere mit Gram-positiven Kokken und *Candida species* ist beschrieben (Kim et al. 2015). Eine Umkanülierung bei laufender ECMO-Therapie ist aber oftmals wegen fehlender alternativer Zugangswege zum Gefäßsystem nicht möglich und ein Kanülenwechsel im selben Gefäß (sofern überhaupt ohne operativen Eingriff durchführbar) würde oftmals eine zu lange Unterbrechungszeit der Therapie erfordern. Als Kompromiss bezüglich Aufwand/Blutungsgefahr/Dauer der Behandlungsunterbrechung kann in solchen Fällen ein Austausch nur des Oxygenators erwogen werden, womit zumindest die größte potentiell bakteriell besiedelte Fremdoberfläche eliminiert ist. Andere gängige Infektionen wie pulmonale Infektionen oder Harnwegsinfekte werden wie bei ECMO-Freiheit therapiert, wobei sich hier ein Therapeutisches Drug Monitoring besonders empfiehlt.

Dies liegt darin begründet, dass die ECMO-Behandlung einen Einfluss auf die **Pharmakokinetik** verschiedener Medikamente bewirken kann. Dieses bisher nicht umfangreich beforschte

Phänomen könnte beispielsweise zu unerwartet niedrigen Spiegeln applizierter Antibiotika mit reduziertem therapeutischem Effekt führen (Shekar et al. 2012).

Bei extremitätennaher Kanülierung (Leiste oder subclaviculär) kann es zu **Ischämien** oder Hyperämien der betreffenden Extremität kommen sowie zu Gefäßverletzungen (z.B. Dissektion) mit resultierender Minderperfusion (Napp et al. 2017). In der Regel kann die Perfusion des betreffenden Beines bei femoral arteriell einliegender Kanüle durch eine zusätzliche distale dünne Perfusionskanüle in der jeweiligen Oberschenkelarterie sichergestellt werden.

Ein bei va-ECMO häufig beobachtetes **Nierenversagen** ist in der Regel bereits Folge der Grunderkrankung mit resultierender renaler Minderperfusion (Schockniere).

Zu den (seltenen) mechanischen Komplikationen zählen **Materialdefekte** von Kanülen, Oxygenatoren oder des Pumpenmotors. Durch schleichende oder akute Thrombenbildung an der Blutpumpe oder der Gasaustauschfläche des Oxygenators kann der geplante oder akute Austausch des Oxygenators nötig werden.

Eine systembedingte Behandlungskomplikation stellt die **Hämolyse** dar. Als Hyperbilirubinämie (kombinierter Laborparameter einer Hämolyse und Leberfunktionseinschränkung) gehört sie zu den häufigsten Komplikationen (Thiagarajan et al. 2017).

Aufgrund ihrer Bedeutung für die vorliegende Arbeit soll sie im Folgenden separat betrachtet werden.

1.4 Hämolyse

Die Problematik des freien Hämoglobins ist neben der ECMO-Behandlung auch für andere Krankheitszustände beschrieben. Man kann hierbei hämolytische Grunderkrankungen von erworbenen Hämolyseursachen unterscheiden.

1.4.1 Grunderkrankungen mit Hämolyse

Als solche sind Erkrankungen zu nennen, deren zugrundeliegender Pathomechanismus eine Hämolyse bewirkt. Diese sind zum Beispiel die Thalassämien, Sichelzellanämie, Glukose-6-Phosphatdehydrogenasemangel und andere.

1.4.2 Erworbene Hämolyseursachen

Diese können infektiöser Genese sein (z.B. Malaria (Protozoen), hämorrhagische Fieber (Viren), durch Bakterientoxine) oder Folge des speziellen Pathomechanismus einer Erkrankung (Sepsis,

HELLP-Syndrom, thrombotische Mikroangiopathien (Adamzik et al. 2012; Janz et al. 2013b)). Einen besonderen Stellenwert unter den erworbenen Hämolyseursachen stellen diese Zustände dar, in denen die Hämolyse Behandlungsfolge einer ärztlichen Therapie ist wie z.B. hämolytische Transfusionsreaktion (Müller et al. 2015), Transfusion lagerungsgeschädigter Erythrozyten (Rapido 2017), immunologische Komplikation einer Antibiotikatherapie (Leicht et al. 2018). Zu diesen Ursachen gehört auch die mechanische Hämolyse während eines Eingriffes an Herz-Lungen-Maschine (Mamikonian et al. 2014) oder ECMO-Behandlung (Lehle et al. 2015; Williams et al. 2015).

1.4.3 Hämolyse bei ECMO-Behandlung

Diese entsteht durch die mechanische Traumatisierung der Blutkomponenten, welche unter anderem zu einer Zerstörung der Erythrozytenmembran führt, der technischen oder mechanischen Hämolyse. Das Ausmaß der Hämolyse hängt von den Flussverhältnissen an den Kanülen bzw. technischen Aspekten (Kanülendesign, Kanülendicke, Unterdruck durch Ansaugen des Blutes, Kavitationen), dem Design von Blutpumpe und Oxygenator (Dalton et al. 2018) und weiteren Faktoren wie z.B. Gerinnungsbildung im ECMO-System oder Inflammationsreaktion ab (Toomasian und Bartlett 2010; Lubnow et al. 2014). Außerdem wird sie beeinflusst durch evtl. mechanisch vorgeschädigte Erythrozytenmembranen (z.B. nach Eingriff an kardiopulmonalem Bypass), Hämodilutionsgrad, Hypothermie (Kameneva et al. 1999) und die patientenspezifische mechanische Stabilität der Erythrozytenmembran (Böhler et al. 1992). Durch diese Hämolyse wird aus den Erythrozyten roter Blutfarbstoff, das Hämoglobin, freigesetzt und in der Folge als „Zell-freies“ oder „freies“ Hämoglobin fHB bezeichnet.

1.5 Pathophysiologie der Hämolyse

1.5.1 Der Einfluss der Hämolyse auf das Gerinnungspotenzial

Durch die Hämolyse wird aufgrund verschiedener Mechanismen eine Gerinnungsaktivierung beschrieben. Die Aktivierung der primären Hämostase findet über eine Hemmung der Metalloprotease ADAMTS-13 durch freies Hämoglobin statt. Da diese Protease von-Willebrand-Faktor in kleinere Multimere spaltet führt ihre Hemmung zum übernormal häufigen Vorkommen großer, besonders gerinnungsaktiver von-Willebrand Multimere mit der Folge einer vermehrten Thrombozytenaggregation und Häufung thrombotischer Komplikationen. Dieser Effekt wird dadurch verstärkt, dass bei der Hämolyse aus zerstörten Erythrozyten auch Thrombozyten stimulierendes Adenosindiphosphat freigesetzt wird (Helms et al. 2013).

Die plasmatische Gerinnung wird durch freies Hämoglobin unter anderem über die vermehrte Freisetzung von *Tissue Factor* stimuliert (Roth 1994). Zusammen genommen wiederum erhöht eine thrombotische Diathese das Risiko für das Auftreten einer Hämolyse (s.o.).

1.5.2 Das Schicksal des zellfreien Hämoglobin

Bei einer Zerstörung der Erythrozytenmembran mit Freisetzung des Hämoglobin-Tetramers untergeht das Hämoglobin einer Autoxidation mit der Bildung von Wasserstoffperoxid, Methämoglobin und einem resultierenden Zerfall in Dimere (Bülow und Alayash 2017), welche wegen ihrer geringen Molekülgröße in der Lage sind den Intravasalraum zu verlassen (Abbildung 3). Der Zerfall der Hämoglobin-Dimere kann sich über die Abspaltung des Häm-Moleküls bis zur Freisetzung von ionisiertem Eisen fortsetzen.

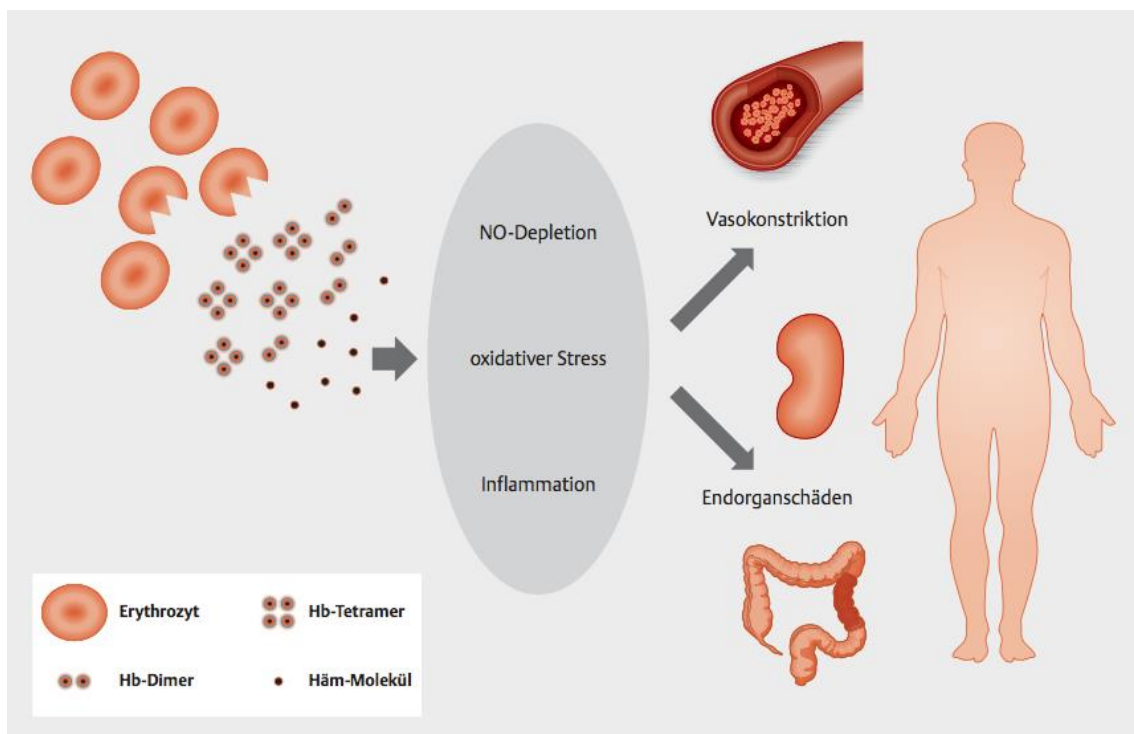


Abbildung 3: Die Schädigung von Erythrozyten (links oben) setzt Hämoglobin-Tetramere frei. Der Zerfall von Hämoglobin-Tetrameren über Dimere zu freien Häm-Molekülen führt schließlich über deren Reaktion mit NO und andere Mechanismen zu Endorganschäden. Unveränderte Wiedergabe mit freundlicher Genehmigung (Graw et al. 2018) © Georg Thieme Verlag KG. NO: Stickstoffmonoxid. Hb: Hämoglobin

Dadurch führt die Hämolyse sowohl intravasal als auch extravasal durch die Reaktionsfreudigkeit des Eisenatoms zu schädigenden physikochemischen Interaktionen mit zahlreichen Proteinen, Lipiden, Kohlenhydraten, Nukleotiden und Stickstoffmonoxid (Smith und McCulloh 2015).

1.5.3 Die Toxizität des freien Häm

Häm spielt als Molekülbestandteil in zahlreichen Hämproteinen und in äußerst geringen Mengen als freies Molekül auch in der intrazellulären Hämose eine Rolle im menschlichen Organismus. Ebenso besitzt der Körper auf molekularer Ebene verschiedenste Häm-Transportproteine und Schutzmoleküle (Immenschuh et al. 2017). Nicht mehr im erythrozytären Kompartiment zurückgehaltenes Häm bewirkt allerdings im Organismus über eine Komplementaktivierung (Merle et al. 2018) und Reaktion mit diversen Strukturproteinen und Lipiden verschiedenste Pathomechanismen und Organschäden (Windsant et al. 2010; Butt et al. 2011; Sulkowski et al. 2014).

1.6 Fragestellung

Das Auftreten einer technischen Hämolyse bei ECMO-Behandlung in unterschiedlichem, durch den Behandler nur begrenzt beeinflussbarem Ausmaß scheint einerseits verfahrensimmanent. Von einem schädigenden Effekt des durch die Hämolyse entstehenden freien Hämoglobins muss andererseits ausgegangen werden. Aus diesen Gegebenheiten leiten sich die Fragestellungen ab:

1. In welchem Ausmaß tritt eine Hämolyse während ECMO Therapie auf?
2. Korreliert das Ausmaß einer Hämolyse während der Behandlung mit dem Überleben einer ECMO-Behandlung?

2 Material und Methoden

2.1 Votum der Ethikkommission

Für die dem vorliegenden Forschungsprojekt zugrundeliegende Datenanalyse wurde 2018 ein positives Votum der Ethikkommission der Universität Ulm erteilt (Nr. 241/18).

2.2 Erhebungspopulation und Zeitraum

Nach Erteilung des Ethikvotums wurden im Rahmen einer retrospektiven Analyse sämtliche 162 Patienten untersucht, welche im Zeitraum 15.01.2011- 31.11.2017 mit dem ECMO-Verfahren auf der Kardiochirurgischen Intensivstation behandelt wurden (Beginn der Anwendung des Verfahrens auf der betreffenden Intensivstation bis Planung des Promotionsvorhabens). Nicht in die Untersuchung eingeschlossen wurden Kinder, Patienten mit einer Behandlungsdauer < 24h und solche Behandlungen, für die keine auswertbaren fHB-Laborwerte verfügbar waren (Abbildung 4).

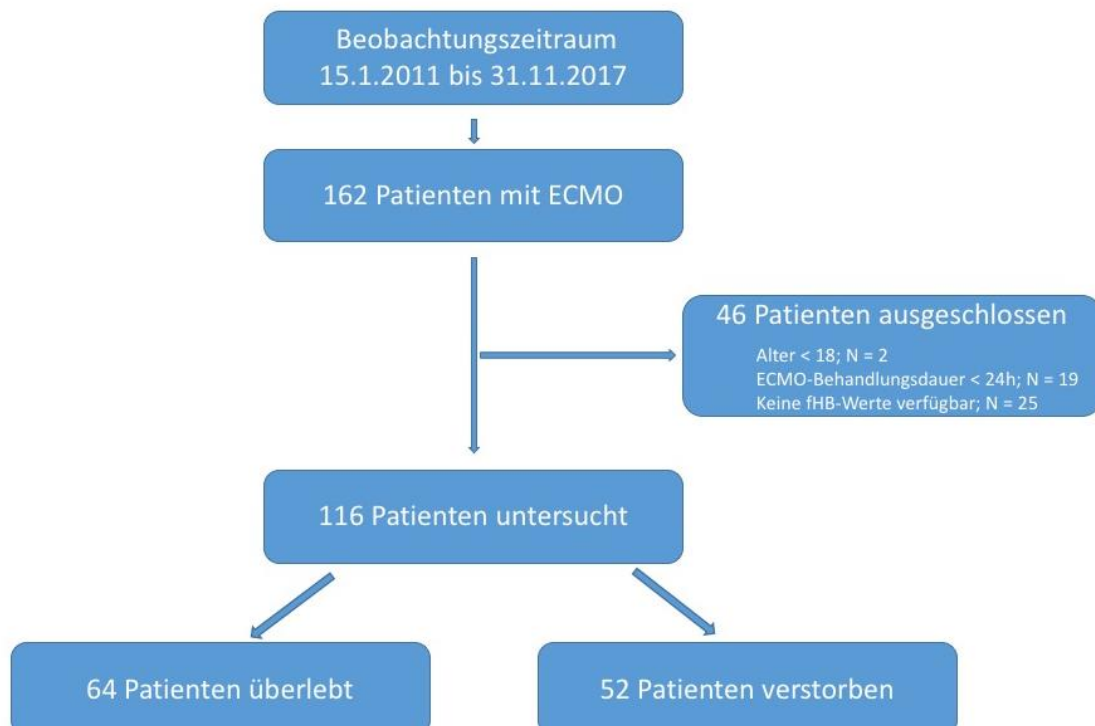


Abbildung 4: Flussdiagramm Patienteneinschluss: Patienten mit ECMO-Behandlung auf der kardiochirurgischen Intensivstation der Universitätsklinik Ulm vom 15.01.2011-31.11.2017. ECMO: Extracorporeal Membrane Oxygenation. fHB: freies Hämoglobin

Folgende Patientenparameter wurden im Rahmen der Studie erhoben:

Alter, Geschlecht, Body-Mass-Index, Dauer der ECMO-Behandlung, Indikation der ECMO-Behandlung, Vorhandensein einer Nierenersatztherapie während ECMO-Behandlung, der Laborparameter freies Hämoglobin fHB.

Der überwiegende Teil (ca. 60%) der ECMO-Behandlungen wurde intraoperativ etabliert nach kardialen Pumpversagen, welches ein Entwöhnen des betroffenen Patienten nach herzchirurgischem Eingriff von der Herz-Lungen-Maschine unmöglich machte. Andere Indikationen sind der Tabelle 2 zu entnehmen. Seitens des Behandlungsansatz (nur Lungenersatz) und der Kanülierung besitzen venovenöse gegenüber den verschiedenen Konfigurationen der venoarteriellen Behandlungen (Ersatz von Herz- und/oder Lungenfunktion) einen besonderen Stellenwert. Da die Mechanismen der Entstehung von Hämolyse und ihre pathophysiologischen Auswirkungen sich jedoch nicht von einer venoarteriellen Therapie unterscheiden, wurde die Kanülierungsart im weiteren Analyseverlauf nicht gesondert betrachtet.

Im Hinblick auf die Fragestellung wurden zwei Behandlungsgruppen unterschieden: Jeweils die Überlebenden der ECMO-Therapie und solche Patienten, welche an ECMO verstorben sind (jede Todesursache und Versterbezeitpunkt während der Behandlung) während des (bis zu) zehn Tage dauernden Beobachtungszeitraumes. Gegenstand der Untersuchung war also nicht die Langzeitprognose der Behandelten, sondern lediglich die Tatsache ob die unmittelbare ECMO-Therapie mit dem Überleben des Patienten beendet werden konnte oder ob dieser (ggf. auch erst nach dem Beobachtungsfenster von zehn Behandlungstagen) während der Therapie verstarb (Behandlungs-Sterblichkeit).

2.3 Datenakquise und Auswertung

2.3.1 Messung des freien Hämoglobins

Sämtliche für die Untersuchung berücksichtigten fHB- Bestimmungen erfolgten im Zentrallabor der Klinischen Chemie der Universitätsklinik Ulm mittels photometrischer Messung an dem automatisierten integrierten Analysesystem RxL des Herstellers Dade-Behring. Insgesamt wurden bei ECMO-Behandlungen im Untersuchungszeitraum 1861 fHB-Messungen durchgeführt, für die 116 in die Auswertung eingeschlossenen Patienten liegen insgesamt 750 Analyseergebnisse vor.

2.3.2 Messzeitpunkte

Zur Quantifizierung der behandlungsassoziierten Hämolyse bei den untersuchten Patienten wurde der Messwert freies Hämoglobin durch die Informationsabteilung der Klinischen Chemie der Universitätsklinik Ulm zur Verfügung gestellt und im zeitlichen Verlauf untersucht gemäß folgendem Schema:

Jeweils pro Patient (sofern verfügbar) 12 Messzeitpunkte mit somit maximal 12 Werten:

Tabelle 1: Definition der verschiedenen Messzeitpunkte. ECMO: Extracorporeal Membrane Oxygenation

Messzeitpunkt	Definition
1.	Der höchste Wert innerhalb von 24h vor Beginn der ECMO-Behandlung
2.	Der höchste Wert innerhalb von 6h nach Beginn der ECMO-Behandlung
3.	Der höchste Wert im Zeitraum >6h und <=24h nach Beginn der ECMO-Behandlung
4.	Der höchste Wert im Zeitraum >24h und <=48h nach Beginn der ECMO-Behandlung
5.	Der höchste Wert im Zeitraum >48h und <=72h nach Beginn der ECMO-Behandlung
6.	Der höchste Wert im Zeitraum >72h und <=96h nach Beginn der ECMO-Behandlung
7.	Der höchste Wert im Zeitraum >96h und <=120h nach Beginn der ECMO-Behandlung
8.	Der höchste Wert im Zeitraum >120h und <=144h nach Beginn der ECMO-Behandlung
9.	Der höchste Wert im Zeitraum >144h und <=168h nach Beginn der ECMO-Behandlung
10.	Der höchste Wert im Zeitraum >168h und <=192h nach Beginn der ECMO-Behandlung
11.	Der höchste Wert im Zeitraum >192h und <=216h nach Beginn der ECMO-Behandlung
12.	Der höchste Wert im Zeitraum >216h und <=240h nach Beginn der ECMO-Behandlung

Somit wurden (falls die Behandlung so lange dauerte) pro Patient maximal 12 Laborwerte (bis einschließlich Behandlungstag 10) in die Untersuchung eingeschlossen. Die pro Behandlungsfall endgültig verfügbare Anzahl an Laborwerten richtete sich nach:

1. der Dauer der ECMO-Behandlung im Überlebensfall
2. der Dauer des Überlebens im Versterbensfall
3. der Verfügbarkeit des Laborwertes zum entsprechenden Messzeitpunkt (da es sich um eine retrospektive Untersuchung von „echten“ Behandlungen handelt, liegen die fHB-Werte nicht vollumfänglich vor, weil ihre Bestimmung im Rahmen der Behandlung unter Umständen als nicht notwendig erachtet worden war)

Von den im Idealfall pro Patient angestrebten 12 Messwerten lagen leider durchschnittlich nur etwa die Hälfte vor (siehe Histogramme).

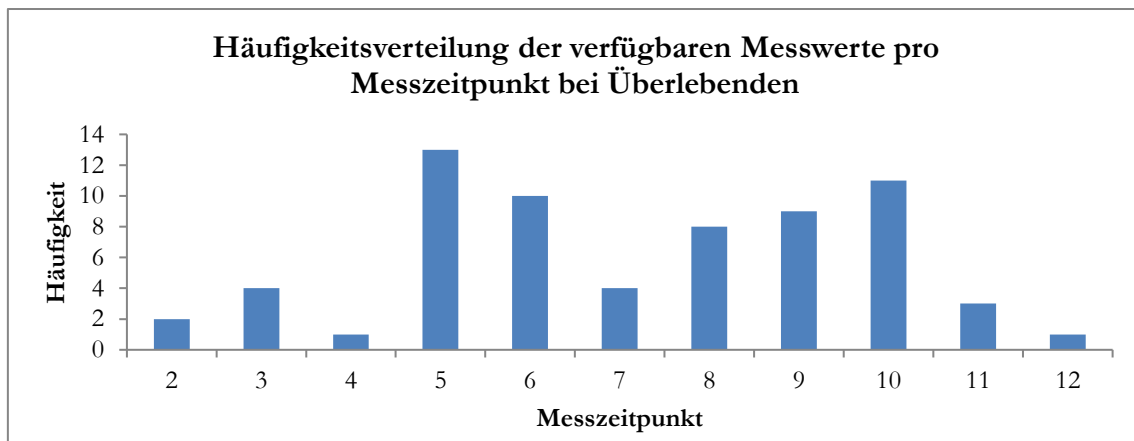


Abbildung 5: Absolute Anzahl der verfügbaren fHB- Werte nach Messzeitpunkt bei überlebenden Patienten mit ECMO-Behandlung auf der kardiochirurgischen Intensivstation der Universitätsklinik Ulm vom 15.01.2011-31.11.2017. fHB: freies Hämoglobin. ECMO: Extracorporeal Membrane Oxygenation.

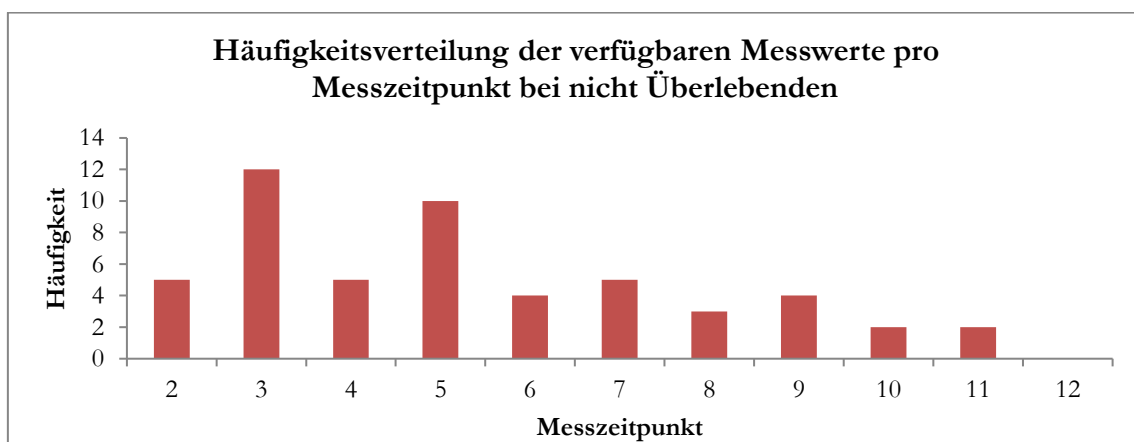


Abbildung 6: Absolute Anzahl der verfügbaren fHB- Werte nach Messzeitpunkt bei nicht überlebenden Patienten mit ECMO-Behandlung auf der kardiochirurgischen Intensivstation der Universitätsklinik Ulm vom 15.01.2011-31.11.2017. fHB: Freies Hämoglobin. ECMO: Extracorporeal Membrane Oxygenation.

Bei den nicht Überlebenden ist die niedrige und sinkende absolute Häufigkeit von zur Verfügung stehenden fHB-Werten durch die mortalitätsbedingte Reduktion der Behandlungsgruppe mitbedingt, bei den Überlebenden ggf. durch das erfolgreiche Beenden der Therapie.

Bei drei Patienten der Gruppe nicht Überlebender waren die Messergebnisse für das fHB außerhalb des Messbereiches und wurden deswegen vom Labor als „>1800mg/l“ angegeben. Diese Werte, deren genaue Höhe (in der Praxis ermittelbar durch Verdünnen der Serumprobe durch Labormitarbeiter) retrospektiv nicht eruiert werden konnte, wurden durch den Wert „2000mg/l“ ersetzt. Der Wert „2000“ kann somit über oder unter dem wahren Wert der jeweiligen Messung liegen, ein solcher Fehler hätte allerdings das qualitative Ergebnis der Studie nicht beeinflusst.

2.4 Statistische Auswertung

Die vorliegenden 750 fHB-Werte wurden in eine Datenbank (Access® 2016, Microsoft Corporation, Redmond USA) eingelesen und zur Verarbeitung per Datenbankabfrage in eine Ergebnistabelle (sog. Kreuztabelle) überführt. Hierbei werden die Zeilen jeweils durch die ID eines Patienten, die Spalten durch die Messzeitpunkte 1 bis 12 gebildet.

Soweit nicht anders angegeben wurden die graphischen Auswertungen erstellt durch Datenübernahme in Excel® und Analyse (Tabelle und Grafiken: Microsoft® Excel für Mac, Version 16.16.13, © 2018 Microsoft). Kaplan-Meier-Kurven wurden erstellt durch Übernahme der relevanten Behandlungsdaten und Auswertung bzw. graphische Aufarbeitung mit Prism 8 for macOS Version 8.2.0 © GraphPad Software, Inc., San Diego.

Die longitudinal verfügbaren Messwerte des fHb über die ersten 10 Tage hinweg wurden zusätzlich auf der Basis eines hierarchischen logistischen Regressionsmodells ausgewertet, um den potenziellen Einfluss der fHb-Messwerte im Zeitverlauf zu untersuchen hinsichtlich des Risikos zu versterben. Hierzu wurden die Daten mit dem Programm SAS (Version 9.4, SAS Institute, Cary USA) in der Prozedur PROC GENMOD ausgewertet, um das entsprechende Odds Ratio (OR) inklusive 95%-Konfidenzintervall (KI) zu schätzen. Sowohl die fHb-Messwerte als auch der jeweilige Messzeitpunkt wurden dabei als lineare Prädiktoren in das Modell aufgenommen.

3 Ergebnisse

3.1 Demographische Daten

Von den in die Datenauswertung eingeschlossenen 116 Patienten waren 92 männlich (79%) und 24 weiblich (21%). Das mittlere Patientenalter betrug 59 Jahre (18-84 Jahre) und die mittlere Behandlungsdauer 6,1 Tage (2,3-33,5 Tage).

Tabelle 2: Patientendemographie und Daten zur Behandlung inkl. Behandlungsindikation. Patienten mit ECMO-Behandlung auf der kardiochirurgischen Intensivstation der Universitätsklinik Ulm vom 15.01.2011-31.11.2017. Soweit nicht anders angegeben Median (Min-Max).LVAD: Linksventrikuläres Assistdevice. ARDS: Adult Respiratory Distress Syndrom; LCOS: Low Cardiac Output Syndrom. BMI: Body Mass Index. ECMO: Extracorporeal Membrane Oxygenation. ECMO-Umkonfiguration: Änderung der Kanülierungsart im Behandlungsverlauf. Post-Bypass-ECMO: ECMO nach herzchirurgischem Eingriff an der Herz-Lungen-Maschine

	Überlebende (n= 64)	nicht Überlebende (n= 52)
Alter [Jahre]	56 (18-82)	63 (18-84)
BMI [kg/m ²]	27,1 (19,1-62,4)	27,3 (20,6-55,4)
Weibliches Geschlecht [n (%)]	13 (20%)	11 (21%)
vv-ECMO [n (%)]	20 (31%)	8 (15%)
va-ECMO peripher [n (%)]	11 (17%)	16 (31%)
va-ECMO zentral [n (%)]	32 (50%)	28 (54%)
ECMO-Umkonfiguration [n (%)]	6 (9%)	7 (13%)
LVAD an ECMO [n (%)]	1 (2%)	2 (4%)
Post-Bypass-ECMO [n (%)]	36 (56%)	32 (62%)
Lungenarterienembolie [n (%)]	2 (3%)	0 (0%)
Thoraxtrauma [n (%)]	1 (2%)	0 (0%)
ARDS [n (%)]	19 (30%)	7 (13%)
Akuter Myokardinfarkt [n (%)]	2 (3%)	5 (10%)
Sonstiges LCOS [n (%)]	3 (5%)	9 (17%)
Kontinuierliche Nierenersatztherapie an ECMO [n (%)]	49 (77%)	44 (85%)
ECMO-Behandlungsdauer [d]	6,5 (2,3-30,5)	5,1 (1,4-33,5)

3.2 Assoziation von Überleben und Ausmaß der Hämolyse

In der grafischen Auswertung lässt sich darstellen, dass generell bei Überlebenden im Behandlungsverlauf im Median ab dem ersten vollen Behandlungstag niedrigere fHB-Werte auftraten und dass diese Werte einem geringeren Schwankungsbereich unterlagen. Erhebliche Messwertausreißer kamen jedoch in beiden Behandlungsgruppen vor (Abbildung 7).

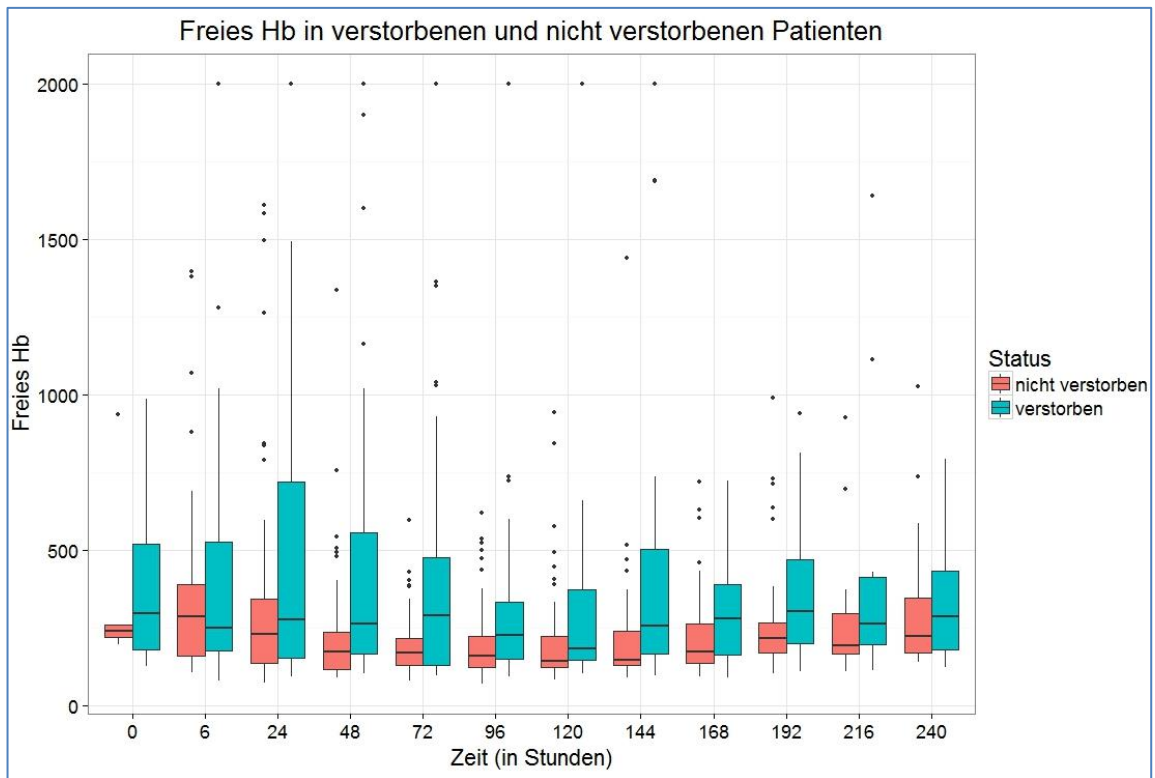


Abbildung 7: Die Messergebnisse für fHB [mg/l] bei überlebenden und nicht überlebenden Patienten mit ECMO-Behandlung auf der kardiochirurgischen Intensivstation der Universitätsklinik Ulm vom 15.01.2011-31.11.2017 im Vergleich. Jeweils Median mit Interquartilenabstand (25% und 75% Perzentile) und Ausreißer. fHB: freies Hämoglobin. ECMO: Extracorporeal Membrane Oxygenation.. Auswertung durch Prozedur PROC GENMOD mit SAS (Version 9.4, SAS Institute, Cary USA)

Das fHb hat einen statistischen signifikanten Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit zu versterben ($p=0,0007$).

Das zugehörige Odds Ratio (OR) wird mit 1,0016 geschätzt. Das entsprechende 95%ige Konfidenzintervall (KI) wird mit 1,0007-1,0025 geschätzt. Die Tatsache, dass das KI des OR nicht die 1 enthält spiegelt den signifikanten Einfluss des fHb wieder.

Es kann eine kleine Risikoerhöhung zu versterben bei steigendem fHb festgestellt werden (da $OR>1$), da das OR jedoch nur in der dritten Nachkommastelle von 1 unterschiedlich ist, ist der Effekt von fHb sehr klein.

Konkret heißt das OR von 1,0016, dass pro zusätzlicher Einheit fHb (mg/l) das Risiko zu versterben um den Faktor 1,0016 zunimmt. Für einen Zuwachs an fHb um 100mg/l ist das ein Faktor von $1,0016 \times 100 = 1,17$.

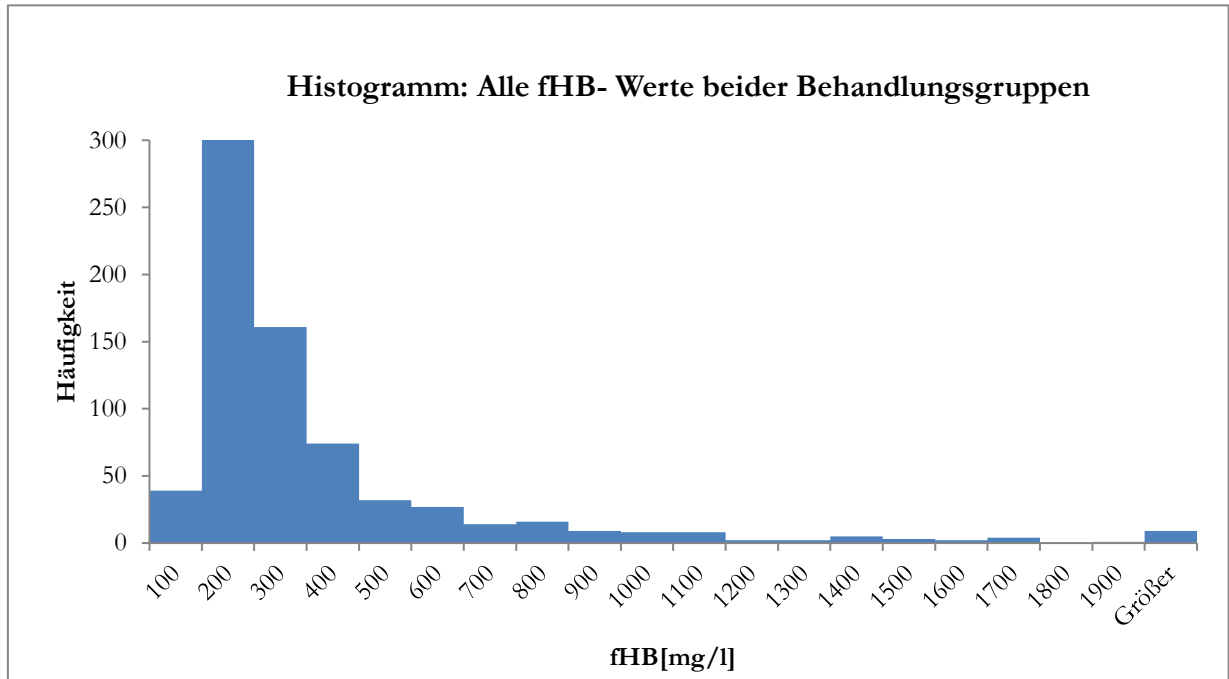


Abbildung 8: Absolute Häufigkeit aller ausgewerteten fHB-Spiegel [mg/l] innerhalb des angegebenen Wertebereiches bei Patienten mit ECMO-Behandlung auf der kardiochirurgischen Intensivstation der Universitätsklinik Ulm vom 15.01.2011-31.11.2017. fHB: Freies Hämoglobin. ECMO: Extracorporeal Membrane Oxygenation.

Die Histogramme der gemessenen Spiegel von freiem Hämoglobin zeigen, dass bei Überlebenden (Abbildung 9) insgesamt niedrigere Werte vorliegen als bei nicht Überlebenden (Abbildung 10). Beispielsweise liegen 79% der Messwerte bei Überlebenden $< 300\text{mg/l}$ (vs. 64% bei nicht Überlebenden) oder 91% der Messwerte $< 500\text{mg/l}$ (vs. 80%). Außerdem treten nur bei verstorbenen Patienten Messwerte $> 1600\text{mg/l}$ auf.

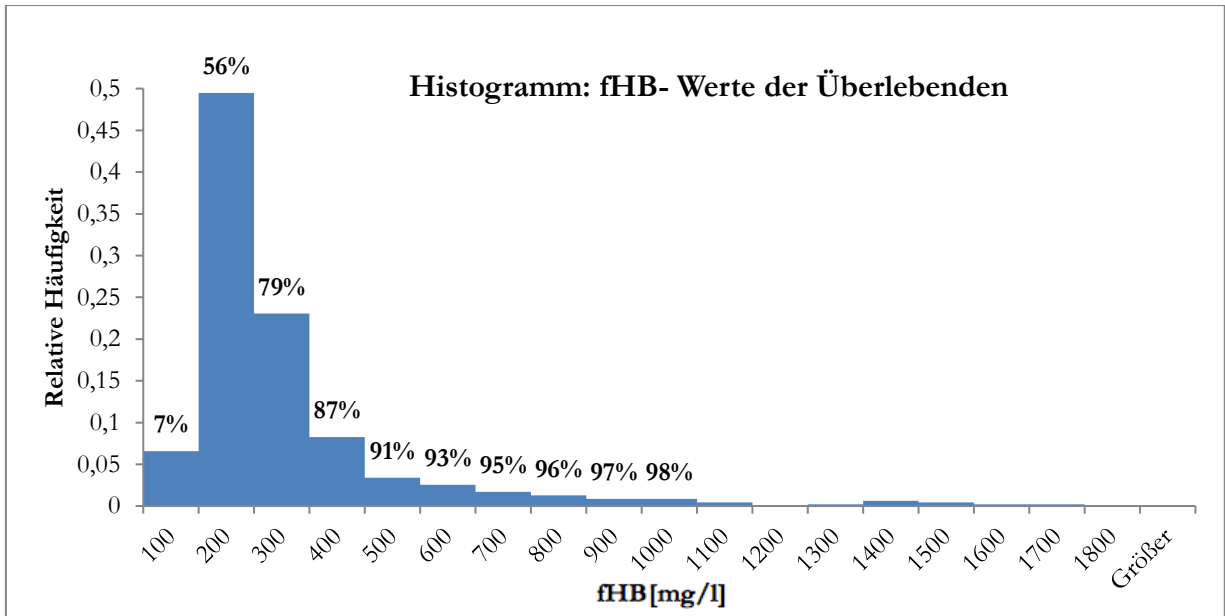


Abbildung 9: Relative Häufigkeit der ermittelten fHB-Spiegel [mg/l] innerhalb des angegebenen Wertebereiches bei überlebenden Patienten mit ECMO-Behandlung auf der kardiochirurgischen Intensivstation der Universitätsklinik Ulm vom 15.01.2011-31.11.2017. Mit kumulierter Häufigkeit der Intervalle. fHB: Freies Hämoglobin. ECMO: Extracorporeal Membrane Oxygenation.

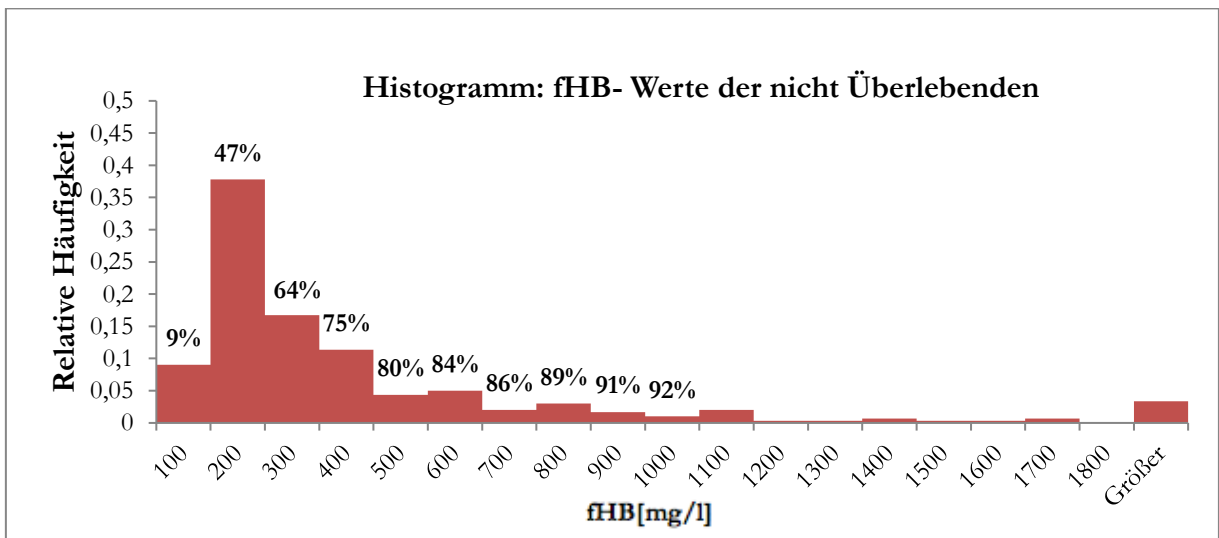


Abbildung 10: Relative Häufigkeit der ermittelten fHB-Spiegel [mg/l] innerhalb des angegebenen Wertebereiches bei nicht überlebenden Patienten mit ECMO-Behandlung auf der kardiochirurgischen Intensivstation der Universitätsklinik Ulm vom 15.01.2011-31.11.2017. Mit kumulierter Häufigkeit der Intervalle. fHB: Freies Hämoglobin. ECMO: Extracorporeal Membrane Oxygenation.

Im Vergleich der Häufigkeitsverteilungen über den Behandlungsverlauf zeigt sich ein insgesamt größerer Anteil von Werten >500mg/l (weiße und schraffierte Fläche) bei nicht Überlebenden der Behandlung (Abbildung 11, Abbildung 12). Auch die Fläche unter der Kurve bei Werten bis 200mg/l ist in der Überlebenden-Gruppe größer. Ein Trend im Verlauf bestimmter Wertebereiche (z.B. fallender Anteil hoher Werte bei Überlebenden) lässt sich jedoch nicht darstellen.

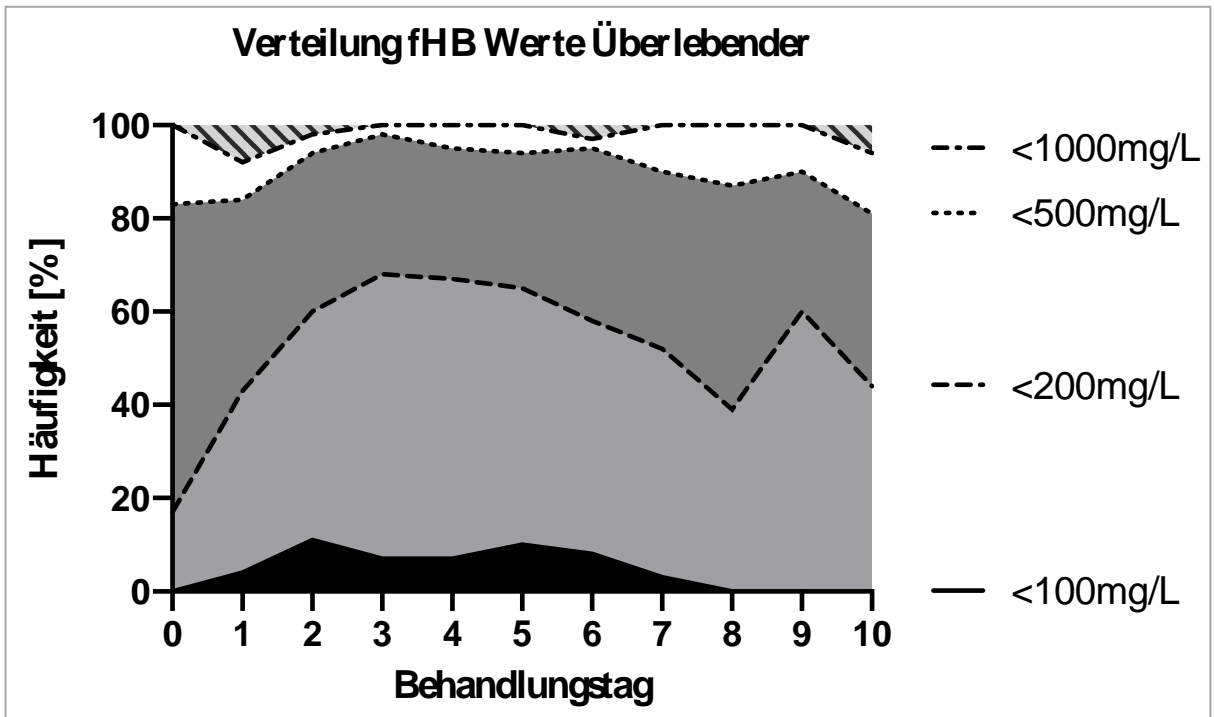


Abbildung 11: Häufigkeitsverlauf von fHB-Werten während der Behandlung nach Wertebereich (wie häufig traten Messwerte im angegebenen Bereich auf in Relation zu allen Messwerten) bei überlebenden Patienten mit ECMO-Behandlung auf der kardiochirurgischen Intensivstation der Universitätsklinik Ulm vom 15.01.2011-31.11.2017. Schwarz: Messwerte < 100mg/L; Hellgrau: Messwerte >100mg/L und < 200mg/L; Dunkelgrau: Messwerte >200mg/L und < 500mg/L; Weiß: Messwerte > 500mg/L und < 1000mg/L; Schraffiert: Messwerte >1000mg/L. Erstellt mit Prism 8 for macOS Version 8.2.0 (XY-Graph-Methode) © GraphPad Software, Inc., San Diego. fHB: Freies Hämoglobin. ECMO: Extracorporeal Membrane Oxygenation.

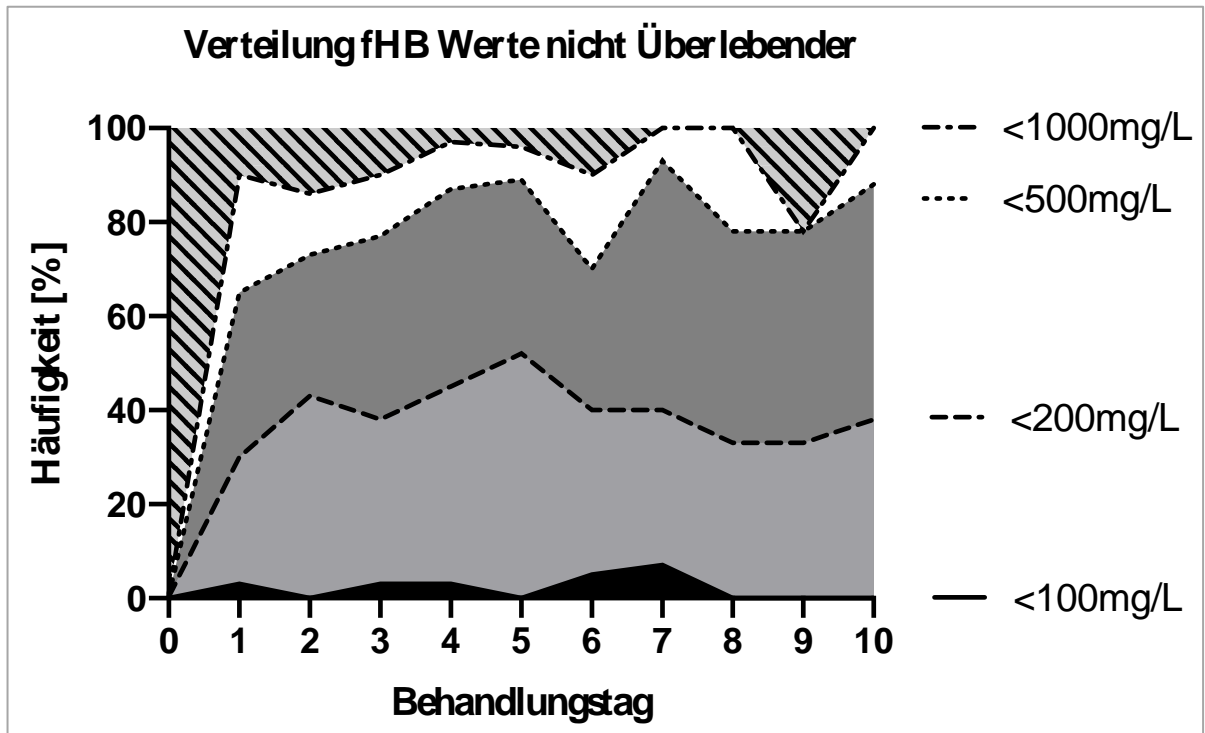


Abbildung 12: Häufigkeitsverlauf von fHB-Werten während der Behandlung nach Wertebereich (wie häufig traten Messwerte im angegebenen Bereich auf in Relation zu allen Messwerten) bei nicht überlebenden Patienten mit ECMO-Behandlung auf der kardiochirurgischen Intensivstation der Universitätsklinik Ulm vom 15.01.2011-31.11.2017. Schwarz: Messwerte < 100mg/L; Hellgrau: Messwerte >100mg/L und < 200mg/L; Dunkelgrau: Messwerte >200mg/L und < 500mg/L; Weiß: Messwerte > 500mg/L und < 1000mg/L; Schraffiert: Messwerte >1000mg/L.

Erstellt mit Prism 8 for macOS Version 8.2.0(XY-Graph-Methode) © GraphPad Software, Inc., San Diego. fHB: Freies Hämoglobin. ECMO: Extracorporeal Membrane Oxygenation.

Die grafische Aufzeichnung der individuellen fHB-Messwerte über die Zeit zeigt, dass besonders hohe Werte (> 1600mg/l) nur bei nicht Überlebenden auftraten und dass bei diesen insgesamt größere Schwankungen der Messwerte zu beobachten sind. Auch andere Auswertungen bestätigen diesen Gruppenunterschied bezüglich des Ergebnisniveaus der fHB-Werte. So lagen bei 91% der Überlebenden die fHB-Konzentrationen > 100mg/l (vs. 98% bei nicht-Überlebenden). Wird jeweils der Median aller vorliegenden Messergebnisse eines Patienten (zwischen 2 und 12) ermittelt und der Mittelwert dieser Mediane für beide Gruppen berechnet, so beträgt der Mittelwert der Mediane bei Überlebenden 207mg/l und bei nicht Überlebenden 405mg/l (vergleiche Abbildung 7, Seite 19).

Auffällige qualitative Unterschiede im Messwertverlauf lassen sich nicht darstellen (Abbildung 13, Abbildung 14, Seite 24).

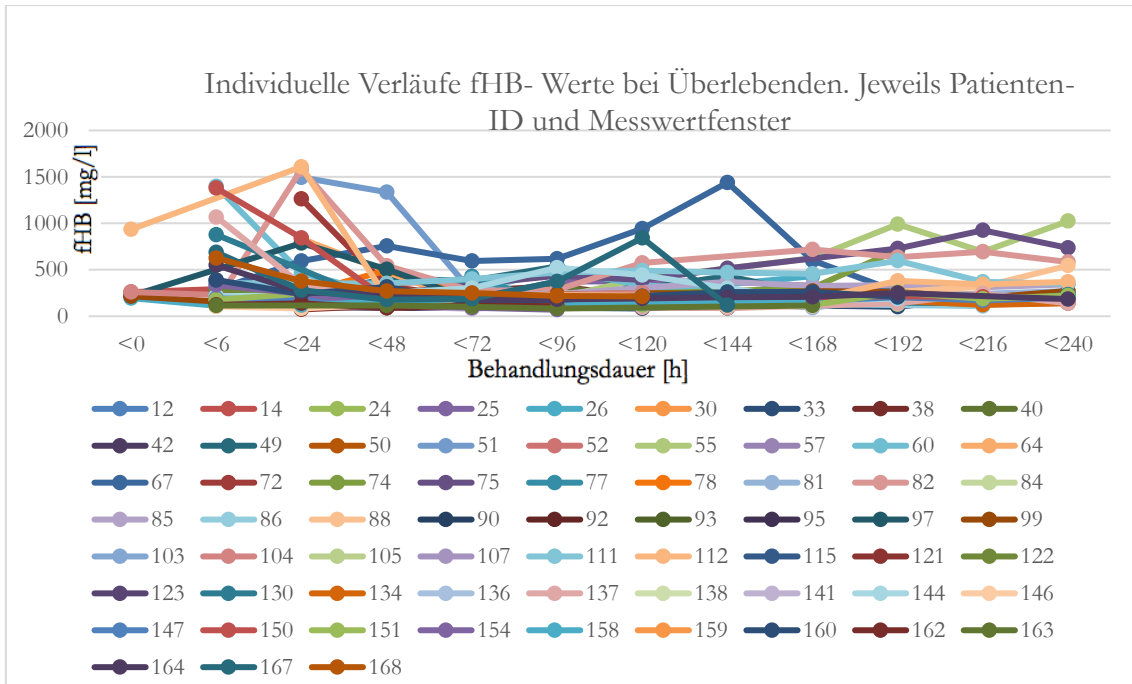


Abbildung 13: Messwerte für fHB [mg/l] bei überlebenden Patienten mit ECMO-Behandlung auf der kardiologischen Intensivstation der Universitätsklinik Ulm vom 15.01.2011-31.11.2017 im Verlauf der Messzeitpunkte (Angabe in Stunden). Jeweils Linienverlauf für eine Patienten-ID. fHB: Freies Hämoglobin. ECMO: Extracorporeal Membrane Oxygenation.

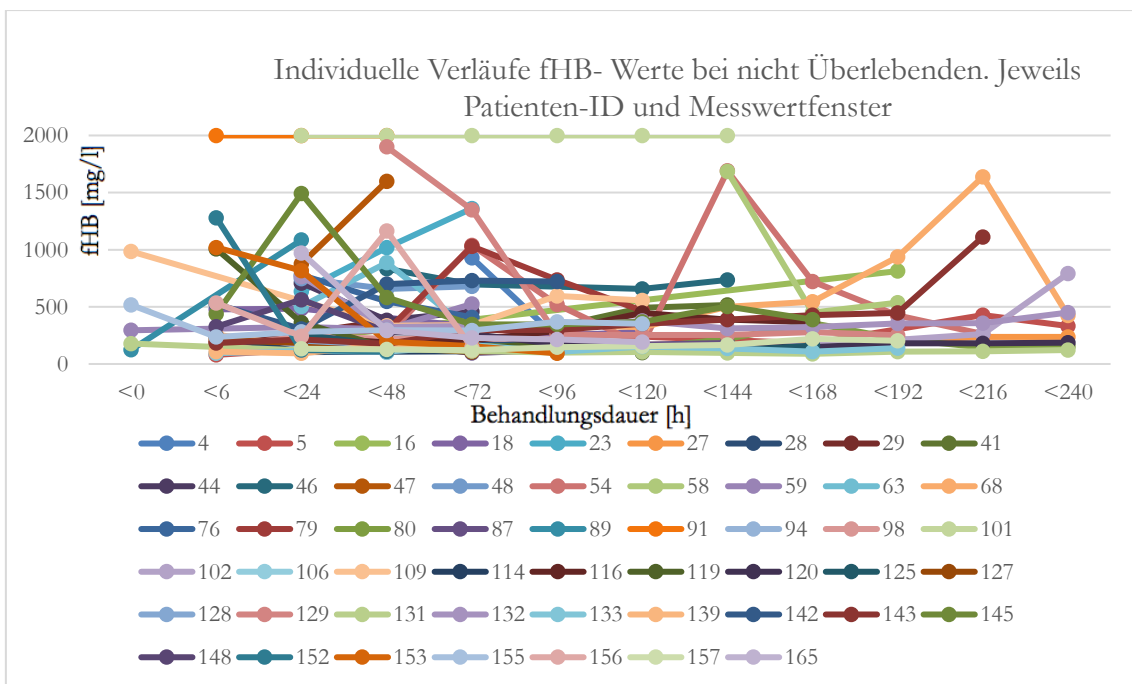


Abbildung 14: Messwerte für fHB [mg/l] bei nicht überlebenden Patienten mit ECMO-Behandlung auf der kardiologischen Intensivstation der Universitätsklinik Ulm vom 15.01.2011-31.11.2017 im Verlauf der Messzeitpunkte (Angabe in Stunden). Werte über der Messgrenze von 1800mg/l wurden durch „2000“ ersetzt (Originalwert vom Labor: „>1800 mg/l“). fHB: Freies Hämoglobin. ECMO: Extracorporeal Membrane Oxygenation.

Das Versterben während der ECMO-Behandlung trat während der ersten zehn Behandlungstage gleichmäßig ein. Das heißt, dass sofern das Versterben eines Patienten in der

Behandlungsgruppe der nicht Überlebenden während der ersten zehn Behandlungstage eintrat, sich keine Betonung eines bestimmten Behandlungstages für das Versterberisiko zeigte.

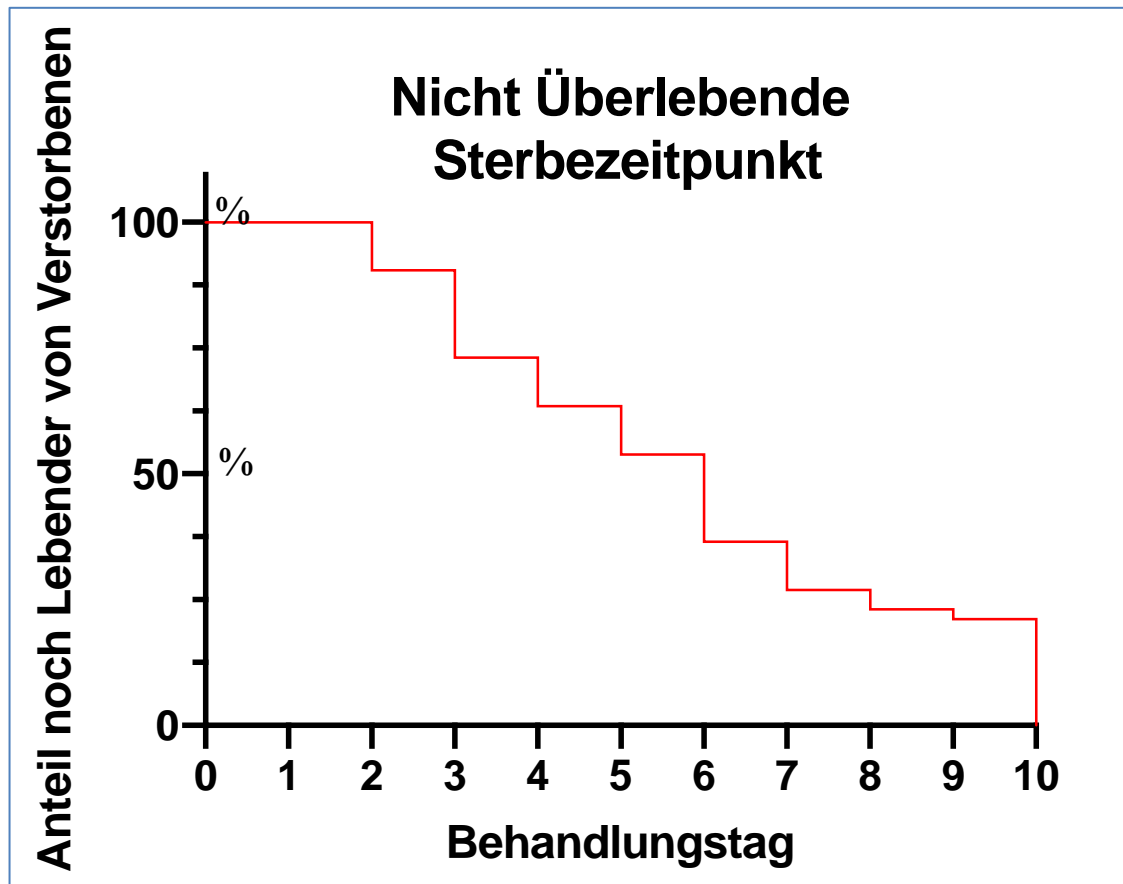


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve: Sterbetag der nicht überlebenden Patienten mit ECMO-Behandlung auf der kardiochirurgischen Intensivstation der Universitätsklinik Ulm vom 15.01.2011-31.11.2017 im Behandlungsverlauf. Dargestellt als Anteil der zum jeweiligen Behandlungstag noch lebenden Patienten in der Behandlungsgruppe in Prozent. Die Abbildung zeigt, dass das Ableben verstorbener Patienten in der untersuchten Population während der Behandlung zu keinem bevorzugten Zeitpunkt eintrat. Erstellt mit Prism 8 for macOS Version 8.2.0 (Kaplan-Meier-Grafik) © GraphPad Software, Inc., San Diego . ECMO: Extracorporeal Membrane Oxygenation.

Um den Zusammenhang zwischen Hämolyseausmaß und Überleben der ECMO-Behandlung zu untersuchen lassen sich alle eingeschlossenen Patienten in zwei Gruppen unterteilen anhand folgendem Kriterium: Ist der fHB-Spiegel zum Messzeitpunkt 3 (6 bis 24h nach Beginn der ECMO-Behandlung) größer oder kleiner 500mg/l?

Die Kaplan-Meier-Kurven beider Gruppen sind zum Vergleich in Abbildung 16, Seite 26 aufgetragen und zeigen unterschiedliche Versterberaten für die beiden Gruppen.

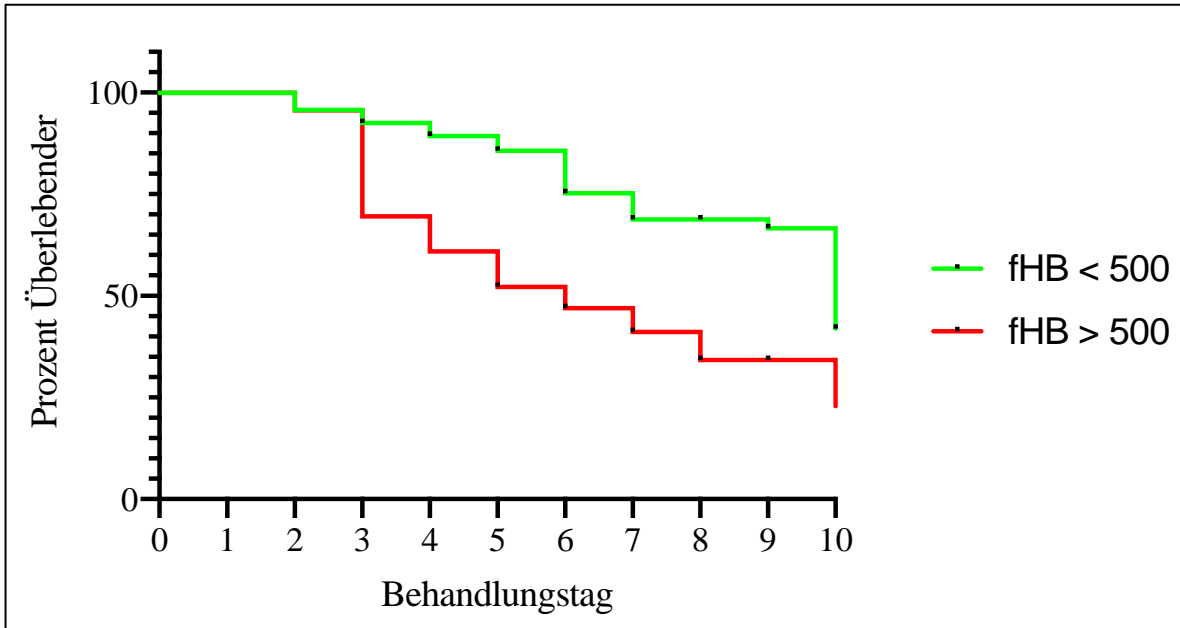


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve: Kumulative Überlebenskurve jeweils von Patienten mit ECMO-Behandlung auf der kardiologischen Intensivstation der Universitätsklinik Ulm vom 15.01.2011-31.11.2017 mit einem fHB-Spiegel <500mg/L vs. >500mg/L zum Zeitpunkt 24h nach Therapiebeginn. Erstellt mit Prism 8 for macOS Version 8.2.0 (Kaplan-Meier-Grafik) © GraphPad Software, Inc., San Diego. fHB: freies Hämoglobin. ECMO: Extracorporeal Membrane Oxygenation.

Die vorliegende Auswertung bestätigt die pathophysiologische Überlegung, dass das Ausmaß einer an ECMO auftretenden Hämolyse, nach verschiedenen Kriterien ihrer Ausprägung beurteilt, mit dem Überleben der Behandlung im Zusammenhang stehen kann.

4 Diskussion

4.1 Allgemeine Risikofaktoren für ein Versterben während ECMO-Behandlung

4.1.1 Klinische Parameter

Die Entscheidung über den (bei Initiierung mutmaßlich lebensrettenden) Beginn einer ECMO-Therapie muss in seltenen Fällen (akute Pneumonie, akuter Herzinfarkt, in Ausnahmen Thoraxtrauma) unter Zeitdruck getroffen werden. Allgemein als Entscheidungsgrundlage anerkannt sind neben dem (biologischen) Patientenalter in solchen Situationen laborchemisch oder apparativ gemessene Parameter der Organfunktion (z.B. Herzzeitindex, Blutdruck, Laktatspiegel, Blutgase, Gerinnungsparameter etc.) oder Kriterien wie Katecholaminbedarf, Röntgen-/Computertomographiebefund und Beatmungsparameter (Peek et al. 2006). Sie sollen helfen zu entscheiden, ob ohne ECMO-Therapie das Ableben des betroffenen Patienten unvermeidlich bzw. äußerst wahrscheinlich ist. Ebenso müssen Kriterien vorliegen, anhand derer ein schlüssiges/aussichtsreiches Behandlungskonzept (s. Kapitel 1.2.1) verfolgt werden kann. Problematisch ist die Tatsache, dass einerseits eine ECMO-Therapie aufgrund ihres hohen Bedarfs an Ressourcen und relevanten Komplikationsrisikos nicht unkritisch und verfrüht begonnen werden sollte. Andererseits wird durch eine verspätete Indikationsstellung (nachdem der zu ersetzende Organausfall bereits Folgeschäden verursacht hat) die Überlebenschance der Therapie nachteilig beeinflusst. Die aktuelle Krankheitsanamnese (z.B. Dauer der mechanischen Beatmung) und Scores allgemeiner Organdysfunktion (z.B. *Sequential Organ Failure Assessment SOFA* oder *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation APACHE*) bilden Prädiktoren für die Überlebenschance einer beabsichtigten ECMO-Therapie (Chiu et al. 2015).

4.1.2 Andere Laborwerte als fHB und ihr Bezug zur Überlebenschance einer ECMO-Behandlung

Verschiedene Arbeiten haben den prädiktiven Vorhersagewert von unterschiedlichsten Laborparametern auf das Überleben einer ECMO-Behandlung untersucht. Beispielsweise wurde im gemischten Kollektiv (166 Erwachsene und 54 Neonaten) anhand einer retrospektiven Laborparameterevaluation eine Korrelation gefunden für Chlorid, Albumin, Bikarbonat, Kreatinin, partielle Thromboplastinzeit (PTT) und andere (Francischetti et al. 2017).

Solche Untersuchungsansätze sind jedoch sehr kritisch zu bewerten. Einerseits sind die identifizierten Parameter extrem unspezifisch oder sogar wie beim Albumin oder der PTT direkt therapeutisches Ziel und somit kaum als unabhängiger Prädiktor zu werten. Andererseits birgt eine solche ungezielte explorative Datenanalyse durch statistisches Mehrfachtesten ein hohes Risiko eines „Zielscheibenfehlers“, aus einer zufälligen Häufung auf einen kausalen Zusammenhang zu schließen. Die gleiche Kritik betrifft die Arbeiten von Pappalardo et al. 2013 und Enger et al. 2014.

Pappalardo et al. stellten bei einer prospektiven Multizenterstudie an 60 wegen Influenza-Pneumonie mittels vv-ECMO behandelten Erwachsenen in der Multivarianzanalyse folgende Prädiktoren für ein Versterben trotz ECMO-Therapie fest: Aktuelle Länge des Krankenhausaufenthaltes, Bilirubinspiegel, Kreatininspiegel, Hämatokrit und mittlerer arterieller Blutdruck.

In einer prospektiven monozentrischen Untersuchung an 304 Erwachsenen mit vv-ECMO erstellten Enger et al. ein Prädiktionsmodell für Mortalität in welches folgende Kriterien eingingen: Patientenalter, Immunkompetenz, Minutenvolumen der Beatmung, Laktatspiegel und Hämoglobinspiegel.

4.2 Hämolysen und die Überlebenswahrscheinlichkeit einer ECMO-Behandlung

4.2.1 Laborchemische Diagnostik und Quantifizierung der Hämolysen

Zur Diagnostik einer in-vivo Hämolysen jeder Ursache eignen sich grundsätzlich verschiedene Laborparameter.

1. Das *Bilirubin* entsteht als Abbauprodukt von Hämoglobin im Hämoglobinstoffwechsel. Es kann jedoch auch bei Leber-/Gallengangserkrankungen erhöht sein und ist deswegen unspezifisch für eine Hämolysen.
2. Die *Laktatdehydrogenase* LDH kommt in sämtlichen kernhaltigen Zellen und Erythrozyten vor. Ihr Plasmaspiegel steigt bei Freisetzung aus Erythrozyten zwar an, ist aber sehr unspezifisch.
3. Das *Haptoglobin* als Hämoglobin-Bindeprotein kann im Plasma bei Hämolysen bis unter die Nachweisgrenze sinken. Ab einem gewissen Schwellenwert an freiem Hämoglobin ist jedoch sämtliches Haptoglobin zu dessen Komplexierung verbraucht, ein weiteres Ausmaß einer Hämolysen kann somit nicht über weitere Änderungen des Haptoglobinspiegels erfasst werden. Somit ist der Nutzen der Bestimmung zur Quantifizierung einer Hämolysen stark limitiert. Zusätzlich eingeschränkt wird die diagnostische Wertigkeit

durch den Umstand, dass Haptoglobin zu den Akute-Phase-Proteinen gehört und somit sein Spiegel noch anderen Einflussfaktoren als der Hämolyse unterliegt.

4. Das *Hämopexin* als Häm-bindendes Molekül bietet den Vorteil, bei Menschen nicht zu den Akute-Phase-Proteinen zu gehören und somit ein sehr spezifischer Labormarker der Hämclearance zu sein. Im Institut für Klinische Chemie der Universität Ulm gehört jedoch die Messung des Hämopexin-Spiegels nicht zum Leistungsumfang und somit liegen im Rahmen der vorliegenden Untersuchung keine Hämopexin-Bestimmungen vor.
5. Integrierte laborchemische Analysensysteme ermitteln über Transmissionsmessungen für jede untersuchte Plasmaprobe einen sogenannten „*Hämolyse-Index*“ H-Index. Dieser wird geräteintern benutzt, um (präanalytisch bedingte) Störungen der zu bestimmenden Messgrößen zu erfassen und die jeweilige Messung im Rahmen einer internen Qualitätskontrolle zu validieren (Lippi et al. 2009). Dieser routinemäßig bestimmte H-Index korreliert bei vielen Systemen direkt mit der Messung des freien Hämoglobins und kann diese somit theoretisch im Hinblick auf klinische Fragestellungen ersetzen (Bosma et al. 2019). Dieser Ansatz beruht auf der Annahme, dass bei präanalytisch korrektem Vorgehen ein solcher Index aufgrund einer wahren Hämolyse (und eben keinem Fehler in der Abnahmetechnik/Präanalytik) erhöhte Werte liefert. Diese Methodik wurde jedoch im Rahmen dieser Arbeit für das im Zentrallabor der Universitätsklinik Ulm verwendete integrierte Analysensystem nicht untersucht, ein H-Index lag für die untersuchten Messzeitpunkte nicht vor.

4.2.2 Das freie Hämoglobin zur Quantifizierung der Hämolyse

Die Bestimmung des freien Hämoglobin fHb im Plasma liefert einen sensiblen, spezifischen und quantitativ direkt mit dem Ausmaß einer Hämolyse korrelierenden Laborparameter. Die Messung ist relativ robust, kann aber bei erhöhten Bilirubin- oder Myoglobinspiegeln falsch hohe Messwerte liefern. Stark lipämische Proben müssen vor der Bestimmung geklärt werden. Relevante Lipämien können retrospektiv in der untersuchten Patientenkohorte nicht ausgeschlossen werden. Diese sind aber nicht zu erwarten, da Lipämien bei Intensivpatienten, sofern keine seltene angeborene Störung des Fettstoffwechsels vorliegt, regelhaft iatrogen sind (Fettzufuhr durch parenterale Ernährung oder Sedierung mit fetthaltigen Sedativa-Präparationen).

Da intravenöse Fettzufuhr zu Belegung und Leistungsverlust des ECMO-Oxygenators führen kann, werden/bzw. wurden im Untersuchungszeitraum auf der kardiochirurgischen Intensivstation der Universitätsklinik Ulm bei Patienten unter ECMO-Behandlung keine intravenösen Fette zugeführt.

4.3 Die Hämolyse: Vergleich mit anderen Arbeiten

Bei 57 Patienten wurde in einer der vorliegenden Arbeit vergleichbaren Methodik durch retrospektive Datenauswertungen bei venovenösen und venoarteriellen ECMO-Behandlungen unterschiedlicher Indikation das Vorliegen und die Bedeutung einer Hämolyse (hier quantifiziert durch den H-Index (siehe Kapitel 4.2.1)) untersucht (**Bosma** et al. 2019). In dieser Arbeit korrelierte der H-Index sehr gut ($r = 0,99$) mit dem vergleichend bestimmten freien Hämoglobin. Die Patienten, welche während der Behandlung einen über das bei der jeweiligen Behandlung vorherrschende Niveau des H-Index hinaus gehenden Peak des H-Index aufwiesen, verstarben zu 91% ($n = 10$) während der Behandlung.

Auch hier zeigte sich also eine umgekehrte Korrelation von Hämolyserate und Überlebenswahrscheinlichkeit einer ECMO-Behandlung.

Im eigenen Kollektiv zeigte sich in keiner Gruppe ein „typischer“ Verlauf von Baseline und Ausreißern. Auch im Hinblick auf einen generellen Kurvenverlauf ließen sich keine Aussagen treffen. In beiden Gruppen traten Messwertverläufe mit Undulation um eine „Baseline“ auf und ebenso kamen schwankende Messwerte in beiden Kollektiven vor.

Lou et al. führten ebenfalls eine retrospektive Datenauswertung durch (Lou et al. 2014). Sie untersuchten ECMO-Behandlungen von 207 Neonaten und Kindern während eines Zeitraums von Januar 2005-Dezember 2011 mit gemischten Indikationen (venovenöse und venoarterielle Behandlungen). Sie legten (willkürlich) 4 Graduierungen für eine Hämolyse fest (jeweils für freies Hämoglobin: Keine $< 100\text{mg/l}$, Gering $100\text{mg/l}-500\text{mg/l}$, Mittel $500\text{mg/l}-1000\text{mg/l}$, Hoch $> 1000\text{mg/l}$). Die Häufigkeit einer Hämolyse gemäß der gewählten Graduierung betrug 69 Patienten (33,3%) für keine Hämolyse, 98 Patienten (47,3%) für eine geringe Hämolyse, 26 Patienten (12,5%) für eine mittlere Hämolyse und 14 Patienten (6,8%) für eine hohe Hämolyse.

Bei insgesamt 107 Kindern (82,1%) konnte die ECMO-Behandlung erfolgreich beendet werden. Die nach Patientencharakteristika adjustierte Odds Ratio für das erfolgreiche Beenden einer ECMO-Behandlung war 0,75 (geringe Hämolyse), 0,55 (mittlere Hämolyse) und 0,20 (hohe Hämolyse).

Mittels des gleichen Studiendesigns untersuchten auch **Pan** et al. die Blutspiegel von freiem Hämoglobin während 184 vv- und va-ECMO-Behandlungen bei erwachsenen Patienten (Pan et al. 2016). Die Behandlungsindikationen waren gegenüber der eigenen Untersuchung noch zusätzlich erweitert durch einen größeren Anteil an elektiven Bridge-to-transplant-Behandlungen und Behandlungen von Herz- oder Lungentransplantierten Patienten. Für diese Auswertungen lagen bei vergleichbarer Größenordnung von ECMO-Behandlungen deutlich mehr fHB-Messungen (5455) vor als in der eigenen Untersuchung. Hierbei wurde (übereinstimmend mit Angaben der Extracorporeal Life Support Organization ELSO https://www.else.org/Portals/0/ELSO%20Guidelines%20General%20All%20ECLS%20Version%201_4.pdf, Zugriff 8/2019) eine fHB-Konzentration von $> 100\text{mg/l}$ als übernormal festgelegt. Bei 123 der 184 Behandlungen (66,9%) traten fHB-Werte $> 100\text{mg/l}$ auf, welche sich in 80 Fällen bei Kontrollmessungen nicht wiederholten. Der Anteil dieser übernormalen Werte ist somit deutlich niedriger als in der eigenen Untersuchung, in welcher bei die Behandlung Überlebenden der Anteil an fHB-Messwerten $> 100\text{mg/l}$ bei 91% lag und bei nicht Überlebenden bei 98%. Die Behandlungen wurden je nach pro Behandlung höchst gemessenen fHB-Wert in 3 Gruppen unterteilt: „Normal fHB“ wenn der Peak-fHB-Wert $< 100\text{mg/l}$ lag; „Low level fHB“ wenn der Peak-fHB-Wert $\geq 100\text{mg/l}$ und $< 500\text{mg/l}$ lag; „High level fHB“ wenn der Peak-fHB-Wert $> 500\text{mg/l}$ lag. Für die drei Behandlungsgruppen betrug die Krankenhaussterblichkeit jeweils 16,4%, 30,4% und 37,5% und zeigte somit eine Korrelation mit der Höhe der gemessenen fHB-Konzentrationen. Die Tatsache, dass bei übernormalen fHB-Werten Kontrollmessungen erfolgten, welche in 80 von 123 Messungen den Wert nicht bestätigten, lässt vermuten, dass möglicherweise die Hämolyseraten in sehr kurzfristigem zeitlichen Verlauf signifikanten Schwankungen unterliegen. Dieses Phänomen könnte aber auch durch fehlerhafte Präanalytik erklärt werden. In der untersuchten Literatur und den eigenen Daten finden sich keine derartigen „Kontrollmessungen“, welche zur Erklärung des Phänomens beitragen könnten.

Gbadegesin et al. (Gbadegesin et al. 2009) untersuchten retrospektiv die va-ECMO-Behandlungen von 104 Kindern im Alter von weniger als 3 Jahren mit angeborenen Herzfehlern. Von diesen überlebten 68 (65%) die Behandlung, 36 (35%) verstarben während der Behandlung. Der Median der Peak-fHB während der Behandlung betrug bei Überlebenden 484mg/l (115-1750) und bei nicht Überlebenden 936mg/l (109-3220) und unterschied sich somit (bis auf einen großen Überlappungsbereich) im Trend deutlich.

Eigene Vergleichswerte sind bei Überlebenden 331mg/l (100-1608) und bei nicht Überlebenden 720mg/l (147-1800). Damit zeigen die eigenen Werte eine große Ähnlichkeit in Bezug auf die Größenordnung, den Überlappungsbereich und den Median im ungefähren Verhältnis 1:2.

126 va- und 28 vv-ECMO-Behandlungen (insgesamt 154) von erwachsenen Patienten (mittleres Alter 51 Jahre) bei gemischten Indikationen wurden von **Omar** et al. (Omar et al. 2015) untersucht. In einer retrospektiven Beobachtungsstudie wurde ein Zustand mit fHB-Spiegel von >500mg/l 24h nach Behandlungsbeginn als schwere Hämolyse definiert. Neben anderen Kriterien, nach denen sich Überlebende (48,7%) und nicht Überlebende (51,3%) unterschieden, zeigten 15,5% der Verstorbenen eine solche schwere Hämolyse (vs. 3,9% der Überlebenden). In der eigenen Untersuchung betrug der Anteil der „24h-fHB-Spiegel“ >500mg/l 16% (Überlebende) und 35% (Nicht Überlebende). Bezüglich der Validität der eigenen Daten muss allerdings einschränkend angemerkt werden, dass nur für 80% der Überlebenden und 77% der nicht Überlebenden zum Messzeitpunkt „24h nach Behandlungsbeginn“ ein fHB-Wert vorliegt. Als Überlebenskurve aufgetragen ähneln die Ergebnisse von Omar et al. den eigenen Resultaten mit einer deutlichen Divergenz der Überlebenskurven um den 2.-4. Behandlungstag in Abhängigkeit des 24h-fHB-Wertes. Auch hier zeigte sich also eine Differenz zwischen den Gruppen, wobei nach dieser Definition der Anteil schwerer Hämolysen zum fraglichen Behandlungszeitpunkt insgesamt deutlich höher war als bei Omar et al.

Bei 216 Kindern und Jugendlichen (max. Alter 18 Jahre) in einer prospektiv unverblindeten Beobachtungsstudie untersuchten **Dalton** et al. (Dalton et al. 2018) unter anderem den Einfluss des Peak-fHB-Wertes pro Patient im Hinblick auf die Mortalität. Dafür wurden die Behandlungen in 4 Gruppen unterteilt:

1. Peak-fHB <1mg/l (4 Patienten, 1,9%)
2. 1mg/l < Peak-fHB < 500mg/l (67 Patienten, 31,0%)
3. 500mg/l < Peak-fHB < 1000mg/l (51 Patienten, 23,6%)
4. Peak-fHB >1000mg/l (94 Patienten 43,5%)

in den jeweiligen Gruppen betrug die Krankenhaussterblichkeit 1%, 23,3%, 25,2% und 50,5%.

4.4 Schwachpunkte und Limitationen der vorliegenden Untersuchung

Eine Limitation der Vorliegenden Untersuchung betrifft die Verfügbarkeit von fHB-Werten. Im Studiendesign waren bis zu 12 Messwerte pro Patient vorgesehen. Da es sich jedoch um „real-life“-Behandlungen außerhalb eines Studiendesigns handelte und die Bestimmung von fHB-Werten im Rahmen der Behandlung nicht in jedem Behandlungsstadium für notwendig erachtet wurde, liegen nur für weniger als die Hälfte der Messwertfenster Ergebnisse vor (vergleiche Abbildung 5 und Abbildung 6). Ob ein höherer Grad an vorliegenden Werten die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit beeinflusst hätte ist nicht bekannt. Aufgrund der Tatsache, dass die vorliegenden Ergebnisse in Übereinstimmung zu pathophysiologischen Überlegungen und den Ergebnissen vergleichbarer Arbeiten stehen ist eine Änderung des qualitativen Ergebnisses jedoch nicht zu erwarten.

Aufgrund komplexer pathophysiologischer Zusammenhänge und technischer Limitationen lässt sich leider bei einem konkreten Patienten in der Regel nicht erklären, wodurch die gemessenen fHB zustande kommen bzw. warum diese während eines Behandlungsverlaufes stark schwanken können.

Es lässt sich ein Chancenverhältnis berechnen, aufgrund dessen für eine bestimmtes Inkrement an fHB (beliebiger Messzeitpunkt) die Sterbewahrscheinlichkeit während der Behandlung steigt. Obwohl sich dieser statistische Effekt berechnen lässt, ist die Anwendung der OR zur Prognoseabschätzung im Einzelfall nicht zulässig. Dafür sind die Messwertüberschneidungen in den Behandlungsgruppen und die Ausreißer zu zahlreich.

Gleiches gilt für die statistisch signifikante Korrelation der fHB-Werte mit der Zugehörigkeit zur Gruppe der Überlebenden oder der Verstorbenen. Die klinische Relevanz dieser Korrelation ist im Einzelfall nicht anzugeben, da die hohe Zahl der Messwertüberschneidungen keine ausreichende Trennschärfe zur Unterscheidung einer Gruppenzugehörigkeit bietet.

Die Methodik der retrospektiven Datenauswertung stellt, abgesehen von der Vollständigkeit der auswertbaren Daten, bei rein beobachtender Untersuchung keinen Nachteil gegenüber einem prospektiven Beobachtungsdesign dar.

4.5 Schlussfolgerung/Ausblick

Das augenscheinlich für den Erfolg einer ECMO-Behandlung bedeutsame Phänomen der Hämolyse ist in der vorliegenden wie auch in anderen Arbeiten beschrieben. Da diese in ihrem Auftreten kaum beeinflussbar scheint, aber einen negativen Effekt für den betroffenen Patienten hat, stellt sich die Frage nach therapeutischen Optionen, um diesen negativen Effekt abzumildern.

4.5.1 Therapieoptionen bei Hämolyse

Bisher existiert keine etablierte Behandlungsmethode, um die Folgen einer intravasalen Hämolyse abzumildern. Aufgrund pathophysiologischer Überlegungen werden gegenwärtig folgende Behandlungsansätze beforscht:

4.5.1.1 Die Bindung von freiem Hämoglobin durch die Applikation von Haptoglobin oder Hämopexin

Im Kleintiersversuch zeigten sich Hinweise für folgende vorteilhafte Effekte durch die Applikation von Hämopexin:

1. Einen neuroprotektiven Effekt nach Induktion von Hämolyse(Dong et al. 2019).
2. Eine Minderung des Lungenemphysems und pulmonaler Fibrose nach pharmakologisch induzierter Lungenschädigung in einem COPD-Modell(Aggarwal et al. 2018).
3. Einen kardiovaskulär protektiven Effekt bei Thalassämie(Vinchi und Tolosano 2013).

Ähnliche Untersuchungen liegen vor für die Applikation von Haptoglobin:

1. In einem Hunde-Pneumoniemodell führte die Gabe von Haptoglobin zu einer Abmilderung der Lungenschädigung und gesteigertem Überleben(Remy et al. 2018).
2. Bei Eingriffen an der Herz-Lungen-Maschine schien die Applikation von Haptoglobin zu einer Minderung der postoperativen Nierenschädigung zu führen(Kubota et al. 2017).

Für beide Substanzen wurden auch weitere biochemisch protektive Effekte bzw. Indikationen zur Applikation aufgezeigt(Schaer et al. 2013).

4.5.1.2 Die Elimination von freiem Hämoglobin

In einer in vitro-Arbeit mit einem experimentellen Kreislauf aus Rinderblut ließ sich zell-freies Hämoglobin mittels eines speziellen *Dialysefilters* eliminieren(Hulko et al. 2015).

Ein therapeutischer *Plasmaaustausch* scheint nach theoretischen Überlegungen eine Behandlungsoption zur Elimination von freiem Hämoglobin bei schweren Krankheitszuständen und mechanischer Hämolyse an ECMO zu sein (Nguyen und Carcillo 2015) .

Die Anwendung eines speziellen Zytokin-Absorbers (*CytoSorb®*) wird aktuell im Hinblick auf ihre Wirksamkeit zur Behandlung einer Herz-Lungen-Maschinen-induzierten Hämolyse und eines potentiellen Effekts auf ein perioperatives Nierenversagen in der Herzchirurgie untersucht (NCT03384875). Erste Untersuchungen im gleichen Setting waren aufgrund geringer Fallzahl und überschaubarer Effektgröße nicht in der Lage eine ausgeprägte Wirksamkeit der Methode zur Hämoglobin-Elimination zu zeigen (Bernardi et al. 2018).

Einzelfallberichte weisen im Gegensatz dazu durchaus auf einen Eliminationseffekt von freiem Hämoglobin durch den CytoSorb®- Absorber hin. Möglicherweise ist das Eliminationspotenzial durch eine Erschöpfung des Absorbers limitiert. Außerdem kann das Hämoglobin-Tetramer aufgrund seiner Molekülgröße nur schlecht absorbiert werden. Durch ihre physikochemischen Eigenschaften sollten die benutzten Absorbtkörner das Hämoglobin-Dimer oder freies Häm jedoch gut binden können.

(Poster-Veröffentlichung auf EuroELSO 2016 http://cytosorb-therapy.com/wp-content/uploads/2018/02/2016_Traegar_EuroELSO_Poster.pdf, (letzter Zugriff Mai 2019)

4.5.1.3 Antioxidative Medikation

Unterschiedliche medikamentöse Substanzen wurden im Hinblick auf einen benefiziellen Effekt bei Hämolyse untersucht:

1. Die Gabe von *Paracetamol* war in einer retrospektiven Beobachtungsstudie bei Sepsis mit einer erniedrigten Mortalität bei Vorliegen einer Hämolyse assoziiert (Janz et al. 2013a).
2. In einem in vitro-Modell aus humanen Endothelzellen ließ sich der Einfluss von freiem Hämoglobin auf die Gefäßpermeabilität durch *Ascorbinsäure* mildern (Kuck et al. 2018).
3. Am Mäusemodell zeigte sich eine Abschwächung der durch Hämolyse induzierten inflammatorischen Gefäßveränderungen durch die Gabe von *Hydroxyurea* (Almeida et al. 2015).
4. *α1-Microglobulin* war in verschiedenen Arbeiten effektiv um zum Beispiel bei Schafen Präeklampsie-assoziierte Organschäden zu behandeln (Wester-Rosenlöf et al. 2014).
5. Eine durch Lipopolysaccharid-Infusion induzierte Inflammations- und Hämolysereaktion bei Ratten konnte durch *Glucose*gabe abgemildert werden (Jägers et al. 2018).

Eine therapeutische Option bestünde theoretisch außerdem in der pharmakologischen Induktion von HO-1 (Häm-Oxygenase 1), welche durch verschiedene Präparate zu erzielen wäre. Zu diesen gehören das Hämarginat, 5-Aminosalicyl-Säure, Statine und andere. Eine Limitation dieses Konzeptes ist jedoch die Tatsache, dass dieser Ansatz nur protektiv, das heißt präemptiv, zu funktionieren scheint (Immenschuh et al. 2017).

5 Zusammenfassung

Im Rahmen von verschiedenen Erkrankungen, Krankheitszuständen oder Behandlungsverfahren kommt es zur Zerstörung von Erythrozytenmembranen, der Hämolyse. Auch beim ECMO-Verfahren (ECMO: Extracorporeal Membrane Oxygenation) kommt es, insbesondere durch mechanische Traumatisierung, zu einer solchen Hämolyse. Beim ECMO-System handelt es sich um ein aus den Komponenten Kanülen, Wärmetauscher, Oxygenator und Zentrifugalpumpe bestehendes Organersatzverfahren, mit welchem Herz- und oder Lungenfunktion ersetzt werden können. Aus pathophysiologischen Überlegungen, welche durch eine Reihe von klinischen Studien gestützt werden, birgt diese Hämolyse die Gefahr zusätzlicher Komplikationen durch Schädigung unterschiedlicher Gefäßprovenienzen oder Organe.

Diese retrospektive Untersuchung analysiert und vergleicht das Ausmaß der Hämolyse (quantifiziert über die Serumkonzentration des freien Hämoglobin) bei einer ECMO-Behandlung Überlebenden und während der Behandlung verstorbenen Patienten. Es wurde für die Untersuchung nicht nach Kanülierungsart (Zugang zum Gefäßsystem), Behandlungsindikation oder Umfang des Organersatzes (kardial und/oder pulmonal) unterschieden. Dazu wurden die Labordaten von nach Anwendung der Ausschlusskriterien 116 im Zeitraum Januar 2011 bis November 2017 mit ECMO behandelten Patienten analysiert. 64 Patienten überlebten diese Behandlung, 52 verstarben während der Behandlung.

Im Ergebnis zeigte sich, dass sich das Ausmaß der Hämolyse in den beiden Behandlungsgruppen unterschied. Dies wurde in Anlehnung an vergleichbare Untersuchungen für verschiedene Surrogatparameter festgestellt:

- 1) Die Tatsache, ob die Konzentration von freiem Hämoglobin zum Zeitpunkt 24h nach Beginn der Therapie größer oder kleiner 500mg/l beträgt
- 2) Der Median des Peak-fHB (Konzentration an freiem Hämoglobin im Serum [mg/l]) im Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen
- 3) Die Medianwerte des fHB pro Messzeitpunkt im Behandlungsverlauf

Diese Surrogatparameter des Hämolyseausmaßes in den jeweiligen Behandlungsgruppen unterschieden sich signifikant und korrelierten somit mit dem Überleben der Behandlung.

Im Hinblick auf die Fragestellungen lässt sich somit schlussfolgern, dass eine höhere Hämolyseintensität während der ECMO-Behandlung das Risiko erhöht, während der Behandlung zu versterben.

Dadurch ergibt sich die Notwendigkeit, den Hämolysegrad durch geeignete Maßnahmen zu verhindern. Neben technischen Aspekten hierzu (Optimierung von Kanülenlagen, Flussverhältnissen und -Geschwindigkeiten, suffiziente Antikoagulation) existieren weitere therapeutische Ansätze. Diese werden unterteilt in absorbierende/eliminierende Verfahren, allgemeine anti-oxydative Medikationen und Substanzen zur chemischen Bindung des freien Hämoglobins.

Für keines dieser Verfahren besteht jedoch ein fundierter, validierter und alltagstauglicher Praxisalgorithmus, so dass weitere Forschung geboten ist um die Mortalität durch die Komplikation der Hämolyse bei ECMO-Behandlungen zu senken.

6 Literaturverzeichnis

1. Adamzik M, Hamburger T, Petrat F, Peters J, de Groot H, Hartmann M: Free hemoglobin concentration in severe sepsis: Methods of measurement and prediction of outcome. *Crit Care* 16: 1-10 (2012)
2. Aggarwal S, Ahmad I, Lam A, Carlisle MA, Li C, Wells JM, Raju SV, Athar M, Rowe SM, Dransfield MT, Matalon S: Heme scavenging reduces pulmonary endoplasmic reticulum stress, fibrosis, and emphysema. *JCI Insight* 21: 1-18 (2018)
3. Almeida CB, Souza LEB, Leonardo FC, Costa FTM, Werneck CC, Covas DT, Costa FF, Conran N: Acute hemolytic vascular inflammatory processes are prevented by nitric oxide replacement or a single dose of hydroxyurea. *Blood* 126: 711–720 (2015)
4. Bernardi MH, Rinoesl H, Ristl R, Weber U, Wiedemann D, Hiesmayr MJ: Hemoadsorption does not affect hemolysis during cardiopulmonary bypass. *J Am Soc Artif Intern Organs* 65: 738-743 (2018)
5. Böhler T, Leo A, Stadler A, Linderkamp O: Mechanical fragility of erythrocyte membrane in neonates and adults. *Pediatr Res* 32: 92–96 (1992)
6. Bosma M, Waanders F, Van Schaik HP, Van Loon D, Rigter S, Scholten E, Hackeng CM: Automated and cost-efficient early detection of hemolysis in patients with extracorporeal life support: Use of the hemolysis-index of routine clinical chemistry platforms. *J Crit Care* 51: 29–33 (2019)
7. Bülow L, Alayash AI: Redox chemistry of hemoglobin-associated disorders. *Antioxid Redox Signal* 26: 745–747 (2017)
8. Butt OI, Buehler PW, D'Agnillo F: Blood-brain barrier disruption and oxidative stress in guinea pig after systemic exposure to modified cell-free hemoglobin. *Am J Pathol* 178: 1316–1328 (2011)
9. Butt W, MacLaren G: Concepts from paediatric extracorporeal membrane oxygenation for adult intensivists. *Ann Intensive Care* 6: 1–7 (2016)

11. Chiu LC, Tsai FC, Hu HC, Chang CH, Hung CY, Lee CS, Li SH, Lin SW, Li LF, Huang CC, Chen NH, Yang CT, Chen YC, Kao KC: Survival predictors in acute respiratory distress syndrome with extracorporeal membrane oxygenation. *Ann Thorac Surg* 99: 243–250 (2015)
12. Dalton HJ, Cashen K, Reeder RW, Berg RA, Shanley TP, Newth C JL, Pollack MM, Wessel D, Carcillo J, Harrison R, Dean JM, Meert KL: Hemolysis during pediatric extracorporeal membrane oxygenation: Associations with circuitry, complications, and mortality. *Pediatr Crit Care Med* 19: 1067–1076 (2018)
13. David S, Napp LC, Kühn C, Hoepfer MM: Extrakorporale Membranoxygenierung. Prinzip und internistische Indikation. *Internist* 57: 856–863 (2016)
14. Dong B, Yang Y, Zhang Z, Xie K, Su L, Yu Y: Hemopexin alleviates cognitive dysfunction after focal cerebral ischemia-reperfusion injury in rats. *BMC Anesthesiol* 19: 1–9 (2019)
15. Dunne B, Christou E, Duff O, Merry C: Extracorporeal-assisted rewarming in the management of accidental deep hypothermic cardiac arrest. *Heart Lung Circ* 23: 1029–1035 (2014)
16. Enger TB, Philipp A, Videm V, Lubnow M, Wahba A, Fischer M, Schmid C, Bein T, Müller T: Prediction of mortality in adult patients with severe acute lung failure receiving veno-venous extracorporeal membrane oxygenation: a prospective observational study. *Crit Care* 18: 1–10 (2014)
17. Francischetti IMB, Szymanski J, Rodriguez D, Heo M, Wolgast LR: Laboratory and clinical predictors of 30-day survival for patients on Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO): 8-Year experience at Albert Einstein College of Medicine, Montefiore Medical Center. *J Crit Care* 40: 136–144 (2017)
18. Gbadegesin R, Zhao S, Charpie J, Brophy PD, Smoyer WE, Lin JJ: Significance of hemolysis on extracorporeal life support after cardiac surgery in children. *Pediatr Nephrol* 24: 589–595 (2009)
19. Graw JA, Baron DM, Francis RCE: Die Bedeutung der Hämolyse in Anästhesie und Intensivmedizin. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 53: 296–305 (2018)
20. Helms CC, Marvel M, Zhao W, Stahle M, Vest R, Kato GJ, Lee JS, Christ G, Gladwin MT, Hantgan RR, Kim-Shapiro DB: Mechanisms of hemolysis-associated platelet activation. *J Thromb Haemost* 11: 2148–2154 (2013)

22. Hulko M, Kunz M, Yildirim M, Homeyer S, Amon O, Krause B: Cell-free plasma hemoglobin removal by dialyzers with various permeability profiles. *Sci Rep* 5: 1–9 (2015)
23. Immenschuh S, Vijayan V, Janciauskiene S, Gueler F: Heme as a target for therapeutic interventions. *Front Pharmacol* 8: 1–15 (2017)
24. Jägers J, Brauckmann S, Kirsch M, Effenberger-Neidnicht K: Moderate glucose supply reduces hemolysis during systemic inflammation. *J Inflamm Res* 11: 87–94 (2018)
25. Janz DR, Bastarache JA, Peterson JF, Sills G, Wickersham N, May AK, Roberts II LJ, Ware LB: Association between cell-free hemoglobin, acetaminophen, and mortality in patients with sepsis. *Crit Care Med* 41: 784–790 (2013)
26. Janz DR, Bastarache JA, Sills G, Wickersham N, May AK, Bernard GR, Ware LB: Association between haptoglobin, hemopexin and mortality in adults with sepsis. *Crit Care* 17: 1-8 (2013)
27. Kameneva MV, Undar A, Antaki JF, Watach MJ, Calhoun JH, Borovetz HS: Decrease in red blood cell deformability caused by hypothermia, hemodilution, and mechanical stress: factors related to cardiopulmonary bypass. *American Society for Artificial Internal Organs J* 45: 307–310 (1999)
28. Kim DW, Yeo HJ, Yoon SH, Lee SE, Lee SJ, Cho WH, Jeon DS, Kim YS, Son BS, Kim DH: Impact of bloodstream infections on catheter colonization during extracorporeal membrane oxygenation. *J Artif Organs* 19: 128-133 (2016)
29. Kubota K, Egi M, Mizobuchi S: Haptoglobin administration in cardiovascular surgery patients: Its association with the risk of postoperative acute kidney injury. *Anesth Analg* 124: 1771–1776 (2017)
30. Kuck JL, Bastarache JA, Shaver CM, Fessel JP, Dikalov SI, May JM, Ware LB: Ascorbic acid attenuates endothelial permeability triggered by cell-free hemoglobin. *Biochem Biophys Res Commun* 495: 433–437 (2018)
31. Lang G, Ghanim B, Hötzenecker K, Klikovits T, Matilla JR, Aigner C, Taghavi S, Klepetko W: Extracorporeal membrane oxygenation support for complex tracheo-bronchial procedures. *Eur J Cardiothorac Surg* 47: 250–256 (2015)
32. Lehle K, Philipp A, Zeman F, Lunz D, Lubnow M, Wendel H-P, Göbölös L, Schmid C, Müller T: Technical-induced hemolysis in patients with respiratory failure supported with veno-venous ECMO – prevalence and risk factors. *PLoS ONE* 10: 1-18 (2015)

33. Leicht HB, Weinig E, Mayer B, Viebahn J, Geier A, Rau M: Ceftriaxone-induced hemolytic anemia with severe renal failure: A case report and review of literature. *BMC Pharmacol Toxicol* 29: 1–7 (2018)
34. Lippi G, Luca Salvagno G, Blanckaert N, Giavarina D, Green S, Kitchen S, Palicka V, Vassault AJ, Plebani M: Multicenter evaluation of the hemolysis index in automated clinical chemistry systems. *Clin Chem Lab Med* 47: 934–939 (2009)
35. Lou S, MacLaren G, Best D, Delzoppo C, Butt W: Hemolysis in pediatric patients receiving centrifugal-pump Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Crit Care Med* 42: 1213–1220 (2014)
36. Lubnow M, Philipp A, Foltan M, Bull Enger T, Lunz D, Bein T, Haneya A, Schmid C, Riegger G, Müller T, Lehle K: Technical complications during veno-venous Extracorporeal Membrane Oxygenation and their relevance predicting a system-exchange – retrospective analysis of 265 cases. *PLoS ONE* 9: 1–22 (2014)
37. Mamikonian LS, Mamo LB, Smith PB, Koo J, Lodge AJ, Turi JL: Cardiopulmonary Bypass is associated with hemolysis and acute kidney injury in neonates, infants, and children. *Pediatr Crit Care Med* 15: 111–119 (2014)
38. Merle NS, Grunenwald A, Rajaratnam H, Gnemmi V, Frimat M, Figueres ML, Knockaert S, Bouzekri S, Charue D, Noe R, Robe-Rybkin T, Le-Hoang M, Brinkman N, Gentina T, Edler M, Petrillo S, Tolosano E, Miescher S, Le Jeune S, Houillier P, Chauvet S, Rabant M, Dimitrov JD, Fremeaux-Bacchi V, Blanc-Brude OP, Roumenina LT : Intravascular hemolysis activates complement via cell-free heme and heme-loaded microvesicles. *JCI Insight* 3: 1–17 (2018)
39. Monaco F, Belletti A, Bove T, Landoni G, Zangrillo A: Extracorporeal Membrane Oxygenation: Beyond cardiac surgery and intensive care unit: Unconventional uses and future perspectives. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 32: 1–16 (2018)
40. Müller MM, Geisen C, Zacharowski K, Tonn T, Seifried E: Transfusion of Packed Red Cells: Indications, triggers and adverse events. *Dtsch Arztebl Int* 112: 507–518 (2015)
41. Murphy DA, Hockings LE, Andrews RK, Aubron C, Gardiner EE, Pellegrino VA, Davis AK: Extracorporeal Membrane Oxygenation- hemostatic complications. *Transfus Med Rev* 29: 90–101 (2015)

43. Napp LC, Kühn C, Bauersachs J: ECMO in cardiac arrest and cardiogenic shock. *Herz* 42: 27–44 (2017)
44. Nguyen TC, Carcillo JA: Therapeutic plasma exchange as a strategy to Reverse multiple organ dysfunction syndrome in patients receiving Extracorporeal Life Support. *Pediatr Crit Care Med* 16: 383–385 (2015)
45. Omar HR, Mirsaedi M, Socias S, Sprenker C, Caldeira C, Camporesi EM, Mangar D: Plasma free hemoglobin is an independent predictor of mortality among patients on Extracorporeal Membrane Oxygenation support. *PLoS ONE* 10: 1–10 (2015)
46. Pan KC, McKenzie DP, Pellegrino V, Murphy D, Butt W: The meaning of a high plasma free haemoglobin: Retrospective review of the prevalence of haemolysis and circuit thrombosis in an adult ECMO centre over 5 years. *Perfusion* 31: 223–231 (2016)
47. Pappalardo F, Pieri M, Greco T, Patroniti N, Pesenti A, Arcadipane A, Ranieri VM, Gattinoni L, Landoni G, Holzgrafe B, Beutel G, Zangrillo A: Predicting mortality risk in patients undergoing venovenous ECMO for ARDS due to influenza A (H1N1) pneumonia: the ECMOnet score. *Intensive Care Med* 39: 275–281 (2013)
48. Peek GJ, Clemens F, Elbourne D, Firmin R, Hardy P, Hibbert C, Killer H, Mugford M, Thalanany M, Tiruvoipati R, Truesdale A, Wilson A: CESAR: Conventional ventilatory support vs Extracorporeal Membrane Oxygenation for severe adult respiratory failure. *BMC Health Serv Res* 6: 1-13 (2006)
49. Rapido F: The potential adverse effects of haemolysis. *Blood Transfus* 15: 218–221 (2017)
50. Remy KE, Cortés-Puch I, Solomon SB, Sun J, Pockros BM, Feng J, Lertora JJ, Hantgan RR, Liu X, Perlegas A, Warren HS, Gladwin MT, Kim-Shapiro DB, Klein HG, Natanson C: Haptoglobin improves shock, lung injury, and survival in canine pneumonia. *JCI Insight* 3: 1–13 (2018)
51. Roth RI: Hemoglobin enhances the production of tissue factor by endothelial cells in response to bacterial endotoxin. *Blood* 83: 2860–2865 (1994)
52. Schaer DJ, Buehler PW, Alayash AI, Belcher JD, Vercellotti GM: Hemolysis and free hemoglobin revisited: Exploring hemoglobin and hemin scavengers as a novel class of therapeutic proteins. *Blood* 121: 1276–1284 (2013)

54. Shebani SO, Ng GA, Stafford P, Duke C: Radiofrequency ablation on veno-arterial extracorporeal life support in treatment of very sick infants with incessant tachycardia. *Europace* 17: 622–627 (2015)
55. Shekar K, Roberts JA, McDonald CI, Fisquet S, Barnett AG, Mullany DV, Ghassabian S, Wallis SC, Fung YL, Smith MT, Fraser JF: Sequestration of drugs in the circuit may lead to therapeutic failure during extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care* 16: 1-7 (2012)
56. Smith A, McCulloh RJ: Hemopexin and haptoglobin: Allies against heme toxicity from hemoglobin not contenders. *Front Physiol* 6: 1–20 (2015)
57. Sulkowski JP, Cooper JN, Pearson EG, Connelly JT, Rintoul N, Kilbaugh TJ, Deans KJ, Minneci PC: Hemolysis-associated nitric oxide dysregulation during Extracorporeal Membrane Oxygenation. *J Extra Corpor Technol* 46: 217–223 (2014)
58. Thiagarajan RR, Barbaro RP, Rycus PT, McMullan DM, Conrad SA, Fortenberry JD, Paden ML: Extracorporeal Life Support Organization Registry International Report 2016. *American Society for Artificial Internal Organs J* 63: 60–67 (2017)
59. Toomasian JM, Bartlett RH: Hemolysis and ECMO pumps in the 21st century. *Perfusion* 26: 5–6 (2011)
60. Tramm R, Ilic D, Davies AR, Pellegrino VA, Romero L, Hodgson C: Extracorporeal membrane oxygenation for critically ill adults. *Cochrane Database Syst Rev* 1: 1-44 (2015)
61. Vaquer S, de Haro C, Peruga P, Oliva JC, Artigas A: Systematic review and meta-analysis of complications and mortality of veno-venous Extracorporeal Membrane Oxygenation for refractory acute respiratory distress syndrome. *Ann Intensive Care* 7: 1–13 (2017)
62. Vinchi F, Tolosano E: Therapeutic approaches to limit hemolysis-driven endothelial dysfunction: scavenging free heme to preserve vasculature homeostasis. *Oxid Med Cell Longev* 2013: 1–11 (2013)
63. Wester-Rosenlöf L, Casslén V, Axelsson J, Edström-Hägerwall A, Gram M, Holmqvist M, Johansson ME, Larsson I, Ley D, Marsal K, Mörgelin M, Rippe B, Rutardottir S, Shozani B, Akerström B, Hansson SR: A1M/ α 1-microglobulin protects from heme-induced placental and renal damage in a pregnant sheep model of preeclampsia. *PLoS ONE* 9: 1–12 (2014)

64. Williams DC, Turi JL, Hornik CP, Bonadonna DK, Williford WL, Walczak RJ, Watt KM, Cheifetz IM: Circuit oxygenator contributes to Extracorporeal Membrane Oxygenation– induced hemolysis. *American Society for Artificial Internal Organs J* 61: 190–195 (2015)
65. Windsant ICV, Snoeijs MG, Hanssen SJ, Altintas S, Heijmans JH, Koepffel TA, Schurink GWH, Buurman WA, Jacobs MJ: Hemolysis is associated with acute kidney injury during major aortic surgery. *Kidney Int* 77: 913–920 (2010)
66. Yam N, McMullan DM: Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation. *Ann Transl Med* 5: 1–7 (2017)

Lebenslauf

Matthias Petscher

Geboren 1972 in München

1992	Allgemeine Hochschulreife Altes Gymnasium Oldenburg
1992-1994	Zivildienst Malteser Hilfsdienst Oldenburg Rettungsdienst
1994	Anerkennung als Rettungsassistent
1994-1997	Studium Medizin Vorklinik Universität Ulm
1997-2000	Besuch einer Bibelschule als Schüler, später als Mitarbeiter
2000-2004	Studium Medizin Klinik Universität Ulm
Dezember 2004	Approbation als Arzt
2005 – 2010	Assistenzarzt Klinik für Anästhesiologie, Universitätsklinik Ulm
Mai 2007	Zusatzbezeichnung Notfallmedizin
November 2010	Facharzt für Anästhesiologie
2010-2015	Facharzt Klinik für Anästhesiologie, Universitätsklinik Ulm
September 2015	Zusatzbezeichnung Intensivmedizin
2015-April 2019	Oberarzt Klinik für Anästhesiologie, Universitätsklinik Ulm
Mai – Dezember 2019	Ärztlicher Gutachter MDK Ulm
Seit Januar 2020	Ärztlicher Leiter Zentrale Notaufnahme Sana Klinikum Biberach

Publikationen:

Performance of target-controlled infusion of propofol in plasma versus effect-site control during induction in elderly patients: A Letter To The Editor.

Schraag S, Petscher M, Wachter U, Kreuer S, Kenny G, Wagner F.
J Clin Anesth. 2019 Apr 24; 58:9-11

Desmopressin acetate in intracranial haemorrhage.

Kapapa T, Röhrer S, Struve S, Petscher M, König R, Wirtz CR, Woischneck D.
Neurol Res Int. 2014