

Aus dem Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Leiter: Prof. Dr. Gerald Antoch

Effekt einer zusätzlichen intraaortalen Ballonpumpe auf
die Inzidenz von Hirninfarkten und Mortalität während
extrakorporaler Membranoxygenierung

Dissertation

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Christian Manuel Schnitzler
2019

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Günter Fürst

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Christian Jung

Zusammenfassung

Seit den 70er Jahren kommt die extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) als Verfahren zur Unterstützung von Herz und Lunge zum Einsatz. Dabei war die Thrombenbildung durch den Kontakt von Patientenblut mit den Oberflächen der Schläuche und weiterer Teile der ECMO zunächst ein sehr limitierender Faktor. Heute kann zwar durch adäquates Gerinnungsmanagement das Risiko gering gehalten werden, jedoch bleibt es eine Gratwanderung zwischen Blutungs- und Infarkttrisiko.

Die intraaortale Ballonpumpe (IABP) ist bereits seit den 60er Jahren ein gängiges Verfahren zur Herzunterstützung und kann ergänzend zur ECMO eingesetzt werden. Welche Vor- und Nachteile dabei entstehen, ist Gegenstand dieser Arbeit.

Bei peripherer Kanülierung wird Blut aus der ECMO retrograd durch die Aorta von der Leiste in Richtung Gehirn gefördert. Thromben, die im Gerät entstanden sind, werden in diesem Fall nicht von der Lunge herausgefiltert, sondern können direkt ins zentrale Nervensystem (ZNS) gelangen. Zwischen Herz und ECMO-Kanülierungsstelle entsteht in der Aorta eine Wasserscheide, die je nach Verhältnis zwischen Herz- und ECMO-Leistung weiter proximal oder distal liegen kann. Die Herzleistung könnte mit Hilfe einer IABP verbessert werden, um diese Wasserscheide nach distal zu verschieben, sodass retrograd gefördertes Blut ggf. nicht die Hirngefäße erreicht.

Auch bei zentraler Kanülierung der ECMO kann die IABP synergistisch zu ihr wirken und möglicherweise durch eine Verbesserung der Organperfusion des Gehirns und des Herzens die Schlaganfallrate und Mortalität senken.

Es wurden retrospektiv 146 Patienten untersucht, von denen 69 Personen eine kombinierte Therapie aus ECMO und IABP erhielten und 77 eine alleinige ECMO-Therapie.

Diese Hypothesen konnten im Rahmen dieser Arbeit nicht bestätigt werden. Allerdings hat sich gezeigt, dass im Hinblick auf Schlaganfallraten und Mortalität keine Nachteile entstehen. Es gibt demnach keinen Grund, die Kombination aus Sorge um Nebenwirkungen auf das zentrale Nervensystem zu unterlassen. Man kann demnach die Verfahren kombinieren, um beispielsweise die herzprotektive Wirkung der IABP auszunutzen.

Abstract

Since the 1970s, extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) has been used to support the heart and lung function in critically ill patients. Formation of blood clots has always been a limiting factor. The contact of blood with the surfaces of the tubes and other parts of the ECMO can lead to the induction of the coagulation cascade. Today, anticoagulants are used to keep the risk on a low level, but it still has to be considered that anticoagulants increase the risk of severe bleeding.

The intra-aortic balloon pump (IABP) has been used in clinical practice since the 1960s and has become a common method to support the heart function. It can be combined with ECMO. Advantages and disadvantages of this combination are the subject of this thesis.

In case of peripheral cannulation, blood is pumped in the retrograde direction through the aorta to the upper body. Blood clots that have formed inside the ECMO are not filtered out by the lung, and can directly enter the central nervous system. In the aorta, between the heart and the cannulation site, a watershed phenomenon occurs. Its position depends on the remaining cardiac output and the pump rate of the ECMO. An IABP could help to improve the cardiac output and to move the watershed further distally, in order to prevent the blood that is pumped in the retrograde direction from reaching the brain.

In case of central cannulation, ECMO and IABP can also work synergistically and possibly decrease infarction rate and mortality by improving the perfusion of the brain and of the heart.

146 patients have been examined retrospectively. 69 of them had a combined therapy of ECMO and IABP while 77 of them were treated solely using ECMO.

The hypotheses could not be confirmed in this thesis. Possibly the synergistic effects of the IABP and the ECMO level out with the IABP's undesirable side effects. Nevertheless, regarding infarction rate and mortality, no disadvantages are created by the combination of the two methods. From this point of view, there is no reason to refrain from using the combination for fear of adverse effects on the central nervous system. Thus, a combination of the two methods can be used in order to benefit from the cardioprotective effect of the IABP.

Abkürzungsverzeichnis

ACT	<i>Activated clotting time</i>
ARDS	<i>Acute respiratory distress syndrome</i>
BiVAD	<i>Biventricular assist device</i>
CCT	Craniale Computertomographie
CT	Computertomographie
ECLS	<i>Extracorporeal life support</i>
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
EKG	Elektrokardiogramm
HLM	Herz-Lungen-Maschine
HMV	Herzminutenvolumen
HZV	Herzzeitvolumen
IABP	Intraaortale Ballonpumpe
KHK	Koronare Herzkrankheit
LVAD	<i>Left ventricular assist device</i>
NYHA	New York Heart Association
PTT	<i>Partial thromboplastin time</i>
RVAD	<i>Right ventricular assist device</i>
TAH	<i>Total artificial heart</i>
Va	Veno-arteriell
Vv	Veno-venös
ZNS	Zentrales Nervensystem

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung.....	I
Abstract	II
Abkürzungsverzeichnis	III
1 Einleitung	1
1.1 Historie	1
1.2 Herzunterstützungssysteme	1
1.2.1 Extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO).....	2
1.2.1.1 Funktionsweise	2
1.2.1.2 Wasserscheide.....	6
1.2.2 Intraaortale Ballonpumpe (IABP).....	8
1.2.3 Ventricular assist devices (VAD)	11
1.2.4 Total artificial heart (TAH)	12
1.2.5 Indikationen	13
1.3 Hirninfarkte.....	14
1.3.1 Entstehung von Hirninfarkten.....	14
1.3.2 Quantifizierung von Infarkten – der ASPECT-Score	15
1.4 CT Diagnostik.....	15
1.4.1 Allgemeine CT-Diagnostik.....	15
1.4.2 Abschätzung des Entstehungszeitpunktes von Hirninfarkten mittels CT-Diagnostik	17
1.5 Herz-Kreislauf-Physiologie und Hämostase.....	18
1.5.1 Allgemeine Herzkreislauf Physiologie.....	18
1.5.2 Herzinsuffizienz.....	18
1.5.3 Hämostase.....	19
1.5.4 Blutdruckamplitude.....	20
1.6 Aktueller Forschungsstand	20
2 Ziele der Arbeit.....	24
3 Material und Methoden	25
3.1 Einschlusskriterien	25
3.2 Erhobene Daten.....	26
3.3 Aufnahmetechnik	27
3.3 Patientenerfassung.....	28
3.4 Aufteilung der Auswertung	29
3.5 Verwendete Software und statistische Tests.....	29
4 Ergebnisse	30
4.1 Beschreibung der Patientengruppen.....	30

4.2	Hirnfarkttraten.....	31
4.3	Überlebenswahrscheinlichkeit	32
4.4	Behandlungsdauer	33
4.5	Hirnfarkttrisiko pro Behandlungstag	34
4.6	Hirnfarkttrisiko abhängig vom Behandlungstag	35
4.7	Betroffene Gefäße und Bereiche	36
4.8	Blutdruckamplitude	37
4.9	Blutgerinnungseinstellung	37
4.10	Patienten mit peripherer Kanülierung	38
4.10.1	Beschreibung der Gruppen peripher kanülierter Patienten	38
4.10.2	Hirnfarkttrisiko peripher kanülierter Patienten	39
4.10.3	Überlebenswahrscheinlichkeit peripher kanülierter Patienten.....	40
4.10.4	Behandlungsdauer bei peripher kanülierten Patienten	41
4.10.5	Hirnfarkte pro Tag bei peripher kanülierten Patienten	41
4.10.6	Vergleich der Gehirnhälften bei peripher kanülierten Patienten..	42
4.10.7	Blutdruckamplituden peripher kanülierter Patienten.....	42
5	Diskussion	43
5.1	Interpretation der Unterschiede der Patientengruppen	43
5.2	Hirnfarkttrate.....	44
5.3	Überleben.....	44
5.4	Behandlungsdauer	45
5.5	Risiko pro Behandlungstag.....	46
5.6	Risikotage	46
5.7	Betroffene Gefäße und Bereiche.....	47
5.8	Blutdruckamplitude	47
5.9	Blutgerinnungseinstellung	48
5.10	Periphere Kanülierungen	48
5.10.1	Interpretation der Unterschiede der peripher kanülierten Patientengruppen.....	49
5.10.2	Infarkttrate peripher kanülierter Patienten	49
5.10.3	Überleben peripher kanülierter Patienten	50
5.10.4	Behandlungsdauer peripher kanülierter Patienten.....	50
5.10.5	Infarkttrisiko pro Behandlungstag bei peripher kanülierten Patienten	51
5.10.6	Vergleich der Gehirnhälften peripher kanülierter Patienten	51
5.10.7	Blutdruckamplituden peripher kanülierter Patienten.....	52
6	Schlussfolgerungen und Ausblick in die Zukunft.....	53
	Abbildungsverzeichnis	54
	Tabellenverzeichnis.....	55
	Literaturverzeichnis.....	56

1 Einleitung

1.1 Historie

Zahlreiche technische Fortschritte waren nötig, um die extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) zu ermöglichen. Beispielsweise gelang die erste erfolgreiche Anwendung einer Herz-Lungen-Maschine in einer Operation am offenen Herzen John Gibbon Jr. im Jahr 1953, nachdem er 20 Jahre seines Lebens mit der Entwicklung der Maschine verbracht hat (Gibbon 1954, S. 176). Die extrakorporale Membranoxygenierung kam zum ersten Mal erfolgreich 1972 zum Einsatz. Es handelte sich um einen 24-jährigen Patienten, der an einem „*Acute Respiratory Distress Syndrome*“ (ARDS) litt (Hill et al. 1972, S. 629). Vier Jahre später wurde zum ersten Mal ein Neugeborenes mit einer ECMO behandelt (Lafc et al. 2014, S. 11).

Die erste erfolgreiche klinische Anwendung einer intraaortalen Ballonpumpe (IABP) erfolgte 1967 bei einer 45 Jahre alten Patientin, die an einem Herzinfarkt litt (Parissis et al. 2016, S. 2). 1973 war die Zahl der Patienten, die eine IABP-Behandlung erhielten, noch überschaubar, doch nachdem sie in den USA regelhaft bei herzinsuffizienten Patienten für Herz-Operationen angewendet wurde, dauerte es keine 3 Jahre, bis die ersten 5000 Patienten diese Behandlung erhalten hatten (Parissis et al. 2016, S. 2).

1.2 Herzunterstützungssysteme

Im folgenden Abschnitt wird eine Auswahl der wichtigsten Herzunterstützungssysteme vorgestellt. Dabei wird insbesondere auf die extrakorporale Membranoxygenierung sowie auf die intraaortale Ballonpumpe eingegangen, die essenzieller Bestandteil dieser Arbeit sind.

1.2.1 Extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO)

1.2.1.1 Funktionsweise

Dieses Verfahren entspricht dem Prinzip der Herz-Lungen-Maschine. Blut wird in der Regel über die Leistenvenen entnommen, durch einen Oxygenator mit Sauerstoff angereichert und von Kohlenstoffdioxid befreit. Es kann venös oder arteriell zurückgeführt werden. Bei der veno-venösen Variante wird lediglich die Funktion der Lunge unterstützt. Diese eignet sich besonders zur Therapie von Patienten, die an einem *Acute respiratory distress syndrome* leiden. Die veno-arterielle Variante kann auch eingesetzt werden, um die Herzfunktion zu unterstützen. Blut wird hier peripher über die Leistenarterien oder zentral direkt in die Aorta ascendens zum Körper zurückgeführt. Indikationen hierfür sind Tabelle 1 zu entnehmen. Abb. 1 zeigt die schematische Darstellung der peripheren Kanülierung bei einer veno-arteriellen ECMO, Abb. 2 bei einer veno-venösen ECMO. Bei den abgebildeten Methoden werden Kanülen mit einem einzigen Lumen verwendet. Die vv-ECMO kann auch mithilfe einer Doppellumenkanüle über einen einzigen Zugang erfolgen (Lequier et al. 2013, S11).

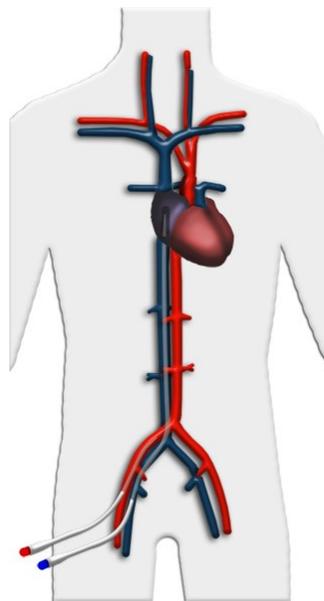


Abb. 1: Schematische Darstellung einer veno-arteriellen ECMO

(Quelle: Schulze, Jörg: <http://www.herz-lungen-maschine.de/index.php/herz-lungen-maschine/ecmo>,
26.09.2016)

S. 15). Zentrifugalpumpen beruhen auf dem Prinzip eines rotierenden Impellers, der einen Blutstrudel erzeugt, durch den das Blut weiter transportiert wird (Allen et al. 2011, S. 15). Jede Form von Blutpumpen kann zu Hämolyse führen. Die Ursache hierfür besteht nicht etwa in dem hohen Druck, der beispielsweise beim Pressen der Schläuche bei Rollerpumpen entsteht, sondern in dem hohen Sog, der auf die Blutplättchen wirken kann (Toomasian und Bartlett 2011). Mittlerweile werden eher Zentrifugalpumpen als Rollerpumpen verwendet (Halaweish et al. 2015, S. 496).

Zum Gasaustausch existieren ebenfalls zwei Prinzipien, nämlich der Silikon-Membran-Oxygenator, sowie der Hohlfaser-Oxygenator. In den meisten Fällen wird der Silikon-Membran-Oxygenator verwendet. Das Prinzip ähnelt dem Gasaustausch in der Lunge. Auf einer Seite der Membran befindet sich Blut, auf der anderen strömt Gas vorbei. Die Methode entfernt CO₂ dermaßen effektiv, dass unter Umständen sogar CO₂ zurückgeführt werden muss, um eine physiologische Konzentration zu gewährleisten. Beim Hohlfaser-Oxygenator findet die Übertragung durch Kapillarröhrchen statt. Die Funktion kann durch Messung der Gaspartialdrücke vor und hinter dem Oxygenator überprüft werden (Allen et al. 2011, S. 15).

Da das Blut mit kälteren Oberflächen in Kontakt kommt, während es die ECMO durchläuft, muss es vor der Zurückführung in den Körper aufgewärmt werden. Eine Temperatur von 42°C darf dabei nicht überschritten werden, da es sonst zur Hämolyse und Blasenbildung kommen kann. Das Wasser, das dabei verwendet wird, muss in jedem Fall mit weniger Druck gepumpt werden, als im Blutkreislauf herrscht, um im Fall eines Lecks sicherzustellen, dass kein Wasser in den Blutkreislauf gelangt (Allen et al. 2011, S. 16).

Eins der letzten Elemente der ECMO ist die sogenannte *Bridge*. Es handelt sich um einen Kurzschluss, mit dem die Oxygenierung umgangen werden kann. Beim *Weaning* von der ECMO kann sie geöffnet werden, um zu überprüfen, ob der Patient noch von der Oxygenierung abhängig ist. Dies kann nicht überprüft werden, indem man die ECMO einfach kurzzeitig abschaltet, da es durch den entstehenden Blutstillstand zur Gerinnung kommen würde. (Allen et al. 2011, S. 16)

Ein entscheidender Teil ist das Management der Blutgerinnung. Sie wird anhand der *Activated clotting time* (ACT) gemessen. Standardwerte sind hierbei 180-220 Sekunden während der ECMO-Therapie. Das entspricht etwa dem 1,5-fachen des Normwertes.

(Allen et al. 2011, S. 16). Alternativ kann die partielle Thromboplastinzeit (PTT) verwendet werden, mit der ebenfalls die intrinsische Gerinnung gemessen wird. Sie sollte mit 40-60 Sekunden ebenfalls das 1,5-fache des Normwertes betragen.

Abb. 3 zeigt die Einstellungen einer laufenden ECMO. In der Kategorie „rpm“ sind die Umdrehungen pro Minute der Impellerpumpe einstellbar. Aus diesem Wert, sowie dem Widerstand, der im Gefäßsystem herrscht, ergibt sich der Volumenfluss. In diesem Fall beträgt der Volumenfluss 1,79 Liter pro Minute.

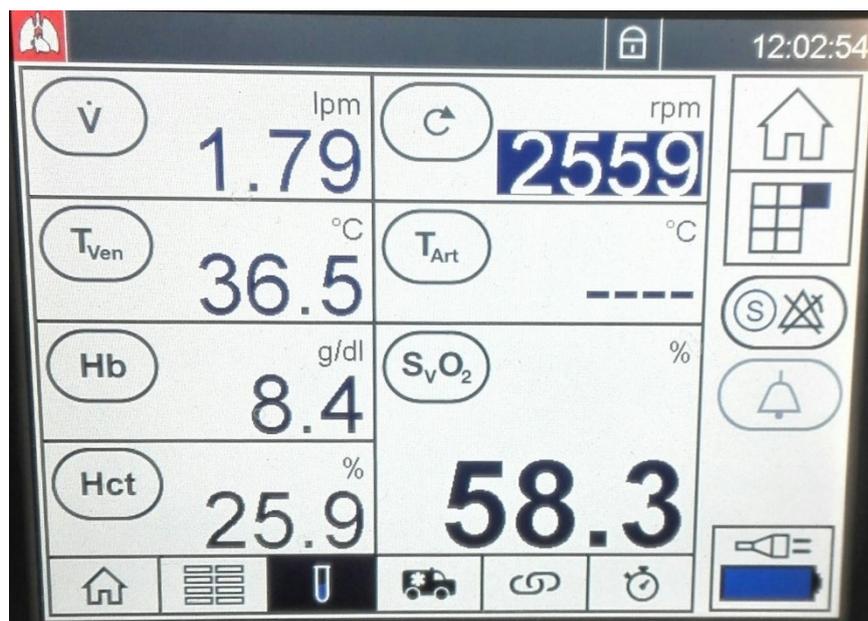


Abb. 3: Einstellungen einer laufenden ECMO (Quelle: selbst angefertigtes Foto)

In Abb. 4 ist der schematische Aufbau einer va-ECMO dargestellt, die über die Iliakalgefäße angeschlossen ist. Pumpe, Oxygenator und Monitor sind ebenfalls als Einzelkomponenten aufgeführt. Eine *Bridge* ist nicht skizziert. Der violette Pfeil, der vom Herzen ausgeht, verdeutlicht, dass die Oxygenierung des von dort kommenden Blutes nicht sichergestellt ist.

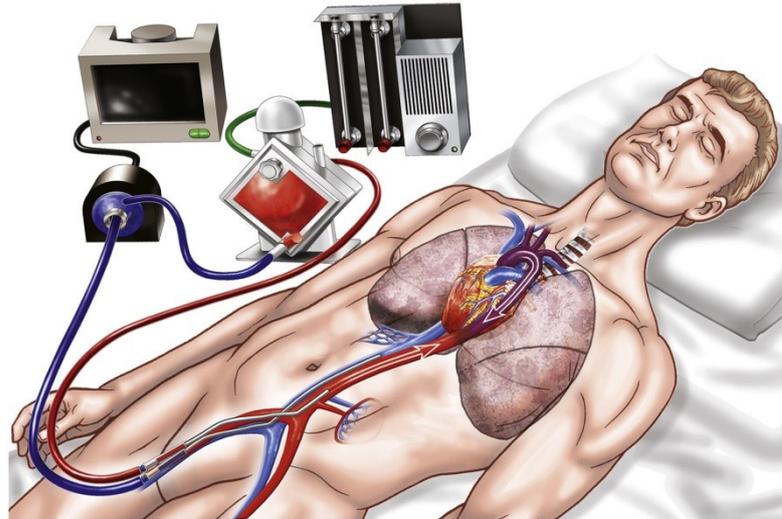


Abb. 4: Schematische Übersicht des kompletten Aufbaus einer va-ECMO (Quelle: Abrams et al. 2014)

1.2.1.2 Wasserscheide

Unter der peripheren Kanülierung bei va-ECMO-Therapie kommt es zu einem retrograden Blutfluss in der Aorta, wodurch auch die Nachlast für den linken Ventrikel erhöht wird (Nakajima et al. 2016, S. 295). Dabei treffen die beiden gegenläufigen Blutströme zwischen Herz und arterieller Kanüle aufeinander. Je nach Verhältnis zwischen Herzzeitvolumen und Pumpvolumen der ECMO befindet sich der Treffpunkt weiter proximal oder distal vom Herzen (Hoepfer et al. 2014, S. 864). Der Sauerstoffgehalt des Blutes, das vom Herzen kommt, ist dabei abhängig von der Lungenfunktion, während das von der ECMO kommende Blut den am Gerät eingestellten Sauerstoffgehalt hat. Je näher ein Aortenabgang am Herzen liegt, desto weniger wahrscheinlich ist es, dass das ihn versorgende Blut von der ECMO kommt. Somit sind insbesondere die Koronargefäße, sowie der rechte Arm und die rechte Hirnhälfte durch ihren frühen Abgang von der Aorta gefährdet, unterversorgt zu sein (Hoepfer et al. 2014, S. 864). Kontrastmittel, das für CT-Aufnahmen verwendet wird, kann die entstehende Wasserscheide gut sichtbar machen. Abb. 5 zeigt einen Patienten, der aufgrund einer Lungenembolie eine CT-Untersuchung mit Kontrastmittel erhalten hat. Das Kontrastmittel wurde über die ECMO appliziert. Im Bild sieht man, mit einem Pfeil markiert, kontrastiertes Blut dorsal in der Aorta ascendens, das von der ECMO kommt, während das vom Herzen gepumpte Blut unkontrastiert ventral in der Aorta ascendens zu sehen ist. Mehrere Schlussfolgerungen können hierdurch gezogen werden:

1. Die Sauerstoffsättigung, die während ECMO-Therapie bei peripherer Kanülierung an Extremitäten gemessen wird, kann sich deutlich von der Sauerstoffsättigung des Blutes einzelner anderer Aortenabgänge unterscheiden (Hoeper et al. 2014, S. 864).
2. Die Wasserscheide befindet sich nicht unbedingt nur an einem Punkt, sondern kann langstreckig verlaufen.
3. Entscheidend bei der Frage, ob ein Aortenabgang vom Herzen oder von der ECMO versorgt wird, ist nicht nur der Abstand zum Herzen, sondern auch die Orientierung des Abgangs. In dem in Abb. 5 dargestellten Fall würden dorsale Abgänge beispielsweise noch sehr proximal am Herzen von der ECMO versorgt werden.



Abb. 5: Durch Kontrastmittel sichtbare Wasserscheide (Quelle: Hoeper et al. 2014, S. 865)

Darauf aufbauend, lässt sich die These aufstellen, dass vom ECMO-System kommende Thromben eher das Gehirn betreffen, wenn die Wasserscheide proximaler am Herzen liegt. Eine IABP könnte die Herzleistung ausreichend verbessern, um die Wasserscheide soweit nach distal zu verlagern, dass die oberen Aortenabgänge vom Herzen versorgt werden. Die Schlaganfallrate unter ECMO-Therapie bei peripherer Kanülierung müsste dann bei gleichzeitiger IABP-Behandlung sinken.

1.2.2 Intraaortale Ballonpumpe (IABP)

Dieses Herzunterstützungssystem besteht aus einem aufblasbaren Ballon, der in die Aorta eingeführt wird. Abb. 6 zeigt schematisch, wie die IABP positioniert sein sollte. Der Ballon pulsiert, durch den Herzschlag getriggert, indem er sich während der Diastole aufbläht. Dabei kann gewählt werden, ob die Pulsation im Verhältnis 1:1, 1:2, 1:3 oder 1:4 erfolgen soll. Das Herzzeitvolumen (HZV) kann somit um 0,5 l bis 1 l pro Minute gesteigert werden. Dadurch wird in erster Linie das Verhältnis zwischen kardialem Sauerstoffbedarf und Angebot verbessert (Parissis et al. 2016, S. 1). Indikationen für die IABP sind Tabelle 1 zu entnehmen. Abb. 7 zeigt die IABP während Inflation und Deflation.

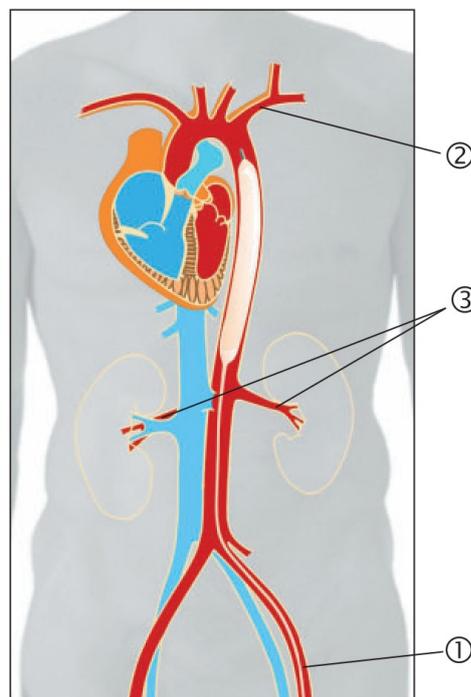


Abb. 6: Schematische Darstellung der idealen IABP-Positionierung (Quelle: Flemming et al. 2013, S. 4)

- 1: Punktion der Leistenarterie zur Einführung der IABP
- 2: Abgang der linken Arteria subclavia, der nicht verlegt werden darf
- 3: Abgänge der Nierenarterien, die ebenfalls nicht durch die IABP verlegt werden dürfen

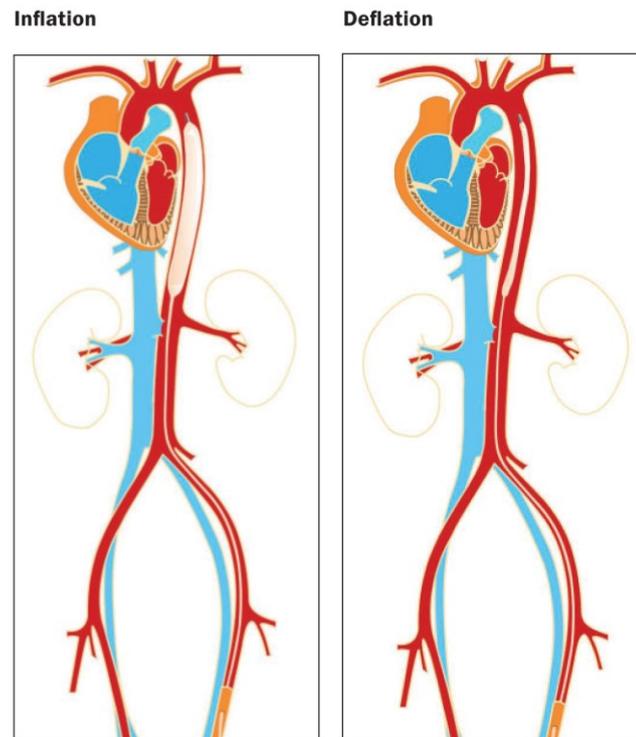


Abb. 7: IABP während Inflation und Deflation (Quelle: Flemming et al. 2013, S. 5)

Abb. 8 zeigt die Veränderung der Blutdruckkurve unter IABP-Therapie. In der linken Bildhälfte wird der nicht-assistierte Kurvenverlauf dargestellt. Beim zweiten Herzschlag setzt zu Beginn der Diastole die Unterstützung durch die Inflation der IABP ein. Der Blutdruck steigt an, wodurch u.a. die Koronarperfusion verbessert wird. Durch die anschließende Deflation wird Raum in der Aorta geschaffen, was enddiastolisch zu einem Blutdruckabfall führt. Das Herz muss beim nächsten Schlag gegen weniger Druck arbeiten und hat daher einen gesenkten Sauerstoffbedarf.

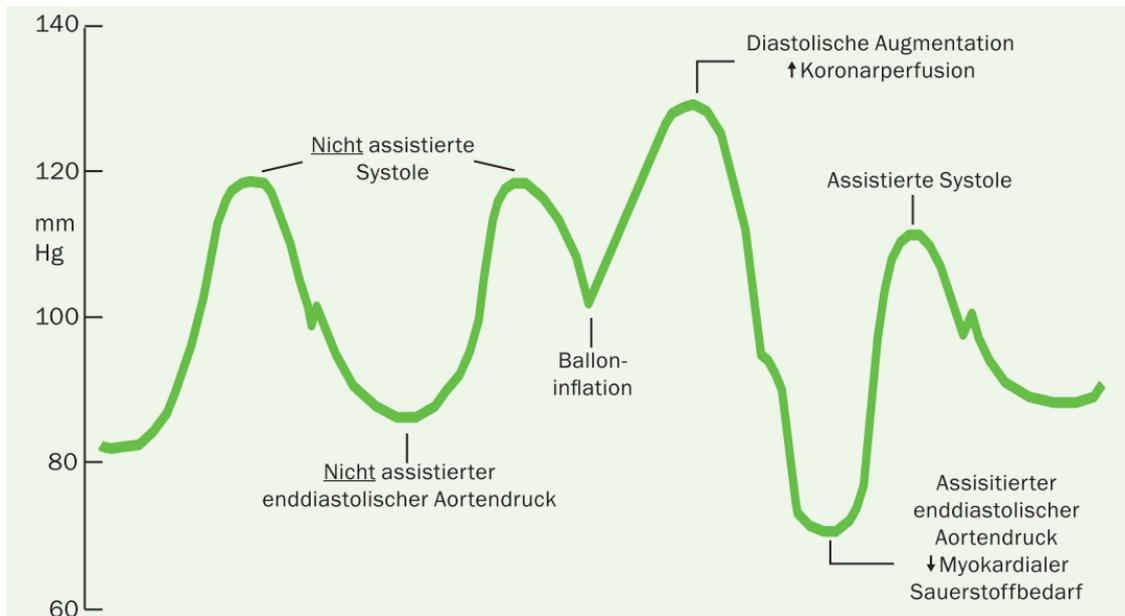


Abb. 8: Veränderung der Blutdruckkurve unter IABP-Therapie (Quelle: Flemming et al. 2013, S. 8)

Die IABP ist am effektivsten bei leichtem bis moderatem Linksherzversagen (Parissis et al. 2016, S. 2). Je früher sie angewendet wird, desto höher ist die Erfolgsrate (Parissis et al. 2016, S. 10).

1973 wurde begonnen, Patienten, deren *Weaning* von der perioperativen Herz-Lungen-Maschine (HLM) nicht gelang, per IABP zu behandeln (David Bregman und William J. Casarella 1979, S. 153).

Die wichtigsten Bestandteile einer IABP sind der Ballonkatheter und die Konsole. Die Konsole dient dem Anwender zunächst als Bedienelement. Über einen Monitor werden an ihr Parameter wie Blutdruck und ein EKG angezeigt. Sie enthält auch die Pumpe, die Gas in den Ballon pumpt. Als Gas werden Helium oder Kohlenstoffdioxid verwendet (Parissis et al. 2016, S. 3).

Der Ballon sollte so lang sein, dass er von der linken Arteria subclavia bis zum Abgang des Truncus coeliacus reicht. In seinem Durchmesser füllt er idealerweise 90% bis 95% der Aorta descendens aus. Er sollte nie weiter aufgepumpt werden als auf das normale Aortenvolumen, da sonst lediglich die Aorta gedehnt wird, ohne einen gewünschten hämodynamischen Effekt zu erzielen. Gängige Maße sind ein Volumen von maximal 40 cm³, ein Durchmesser von 15-18 mm, sowie eine Länge von 22 cm bis 27,5 cm (Parissis et al. 2016, S. 3). Die Positionierung des Ballons ist entscheidend. Je näher er an der

Aortenklappe liegt, desto effektiver kann die IABP wirken. Allerdings kann sie aufgrund der Abgänge, die nicht verlegt werden dürfen, nicht weiter als bis kurz vor die linke Arteria subclavia geschoben werden. Das proximale Ende sollte sich dann oberhalb der Nierenarterien befinden (Parissis et al. 2016, S. 3).

Die Triggerung der IABP erfolgt in der Regel EKG-gesteuert. Während der Systole muss der Ballon entleert sein. Die R-Zacke des EKGs ist hierfür der Auslöser. Während der Diastole wird der Ballon aufgeblasen. Auslösendes Ereignis ist hier die abfallende T-Welle (Parissis et al. 2016, S. 4).

1.2.3 *Ventricular assist devices* (VAD)

Es handelt sich hierbei um mechanische Ventrikelunterstützungssysteme, die entweder nur den linken (*Left ventricular assist device*, LVAD), den rechten (*Right ventricular assist device*, RVAD) oder beide Ventrikel (*Biventrikular assist device*, BiVAD) unterstützen können (Marino et al. 2008, S. 211). Da das LVAD die häufigste Form der Herzunterstützung ist, soll an dieser Stelle noch näher darauf eingegangen werden. Es drainiert Blut aus der Herzspitze der linken Kammer und pumpt es von dort direkt in die Aorta ascendens. Abb. 9 zeigt die schematische Darstellung eines angeschlossenen LVAD. Die Stromversorgung erfolgt über ein perkutan geführtes Kabel, das oft zum Herd für Infektionen wird. (Englert et al. 2016, S. 264). Es kann als Überbrückung bis zur Besserung des Zustandes, als dauerhafte Lösung und als Überbrückung bis zu einer Herztransplantation eingesetzt werden (Englert et al. 2016, S. 263; Bolno und Kresh 2003, S. 24). Dem natürlichen Herzschlag nachempfunden, arbeitete die erste Generation dieser Geräte mit pulsatilem Fluss. In den letzten Jahren hat sich jedoch eine Verfahrensweise mit kontinuierlichem Fluss durchgesetzt, mit dem die zweite Generation der LVADs arbeitet. Eine Pumpe der dritten Generation könnte wieder zum pulsatilem Fluss zurückkehren (Englert et al. 2016, S. 264). Im Gegensatz zur ECMO erfahren Patienten mit diesem Gerät deutlich weniger Einschränkungen und können damit je nach Verfassung sogar ins eigene häusliche Umfeld entlassen werden. Patienten, deren Zustand zu kritisch für eine LVAD-Therapie ist, können zumindest kurzfristig mit einer ECMO therapiert werden (Englert et al. 2016, S. 265). Ein weiterer Vorteil des LVAD gegenüber der peripher kanülierten va-ECMO ist der anterograde, und somit

physiologischeren Blutfluss (Nakajima et al. 2016, S. 295). Indikationen für das LVAD sind Tabelle 1 zu entnehmen.

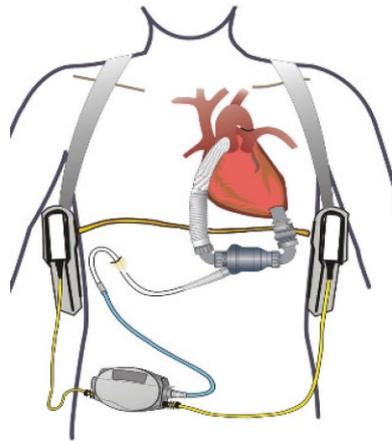


Abb. 9: Schematische Darstellung eines angeschlossenen LVAD (Quelle: Birks 2010, S. 66)

1.2.4 *Total artificial heart* (TAH)

Sind LVAD und BiVAD kontraindiziert, kommt als langfristige Lösung das „Total artificial heart“ in Frage. Es ersetzt beide Ventrikel sowie alle vier Herzklappen. Indikationen sind Tabelle 1 zu entnehmen. Abb. 10 zeigt die schematische Darstellung eines TAH.

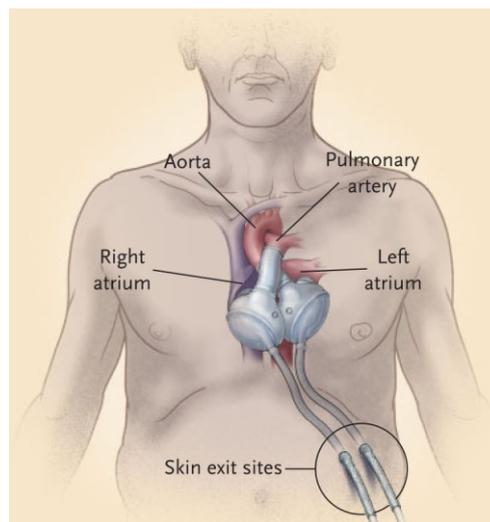


Abb. 10: Schematische Darstellung eines "Total artificial heart" (Quelle: Copeland et al. 2004, S. 860)

1.2.5 Indikationen

Die folgende Tabelle gibt Aufschluss über die Indikationen der verschiedenen Herzunterstützungsmaßnahmen.

Tabelle 1: Indikationen kardialer Unterstützungssysteme

System	Indikation
Va-ECMO (nach Allen et al. 2011, S. 14)	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Nichtgelingen der Entwöhnung von der intraoperativen Herz-Lungen-Maschine ➤ Herzinsuffizienz nach Herztransplantation ➤ Kardiogener Schock bei akutem Koronarsyndrom ➤ Myokarditisbedingte Herzinsuffizienz ➤ Dekompensierte Kardiomyopathie
IABP (nach Pilarczyk et al. 2015)	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Vor kardiochirurgischen Eingriffen bei infarktbedingtem kardiogenem Schock ➤ Mechanische Infarktkomplikationen wie Ventrikelseptumdefekt oder Mitralklappeninsuffizienz ➤ Bridging bis zur Herztransplantation ➤ Septischer Schock ➤ Kardiale Dekompensation bei Aortenklappenstenose ➤ Vor kardiochirurgischen Eingriffen bei kardial dekompensierten Patienten ➤ Präoperativ bei hämodynamisch stabilen Hochrisikopatienten ➤ Nichtgelingen der Entwöhnung von der Herz-Lungen-Maschine
LVAD (nach McMurray et al. 2012, S. 1835)	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Mindestens zwei der folgenden Indikationen: <ul style="list-style-type: none"> ➤ Herzinsuffizienz, bei optimal eingestellter inotroper Medikation ➤ Linksventrikuläre Ejektionsfraktion <25% ➤ Leber- oder Nierenversagen durch kardial bedingte Mangelperfusion ➤ Abnehmende Rechtsherzfunktion ➤ ≥ 3 kardial bedingte Krankenhauseinweisungen in den letzten 12 Monaten
TAH (nach Copeland et al. 2004, S. 860)	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Herzinsuffizienz bei bestehender Kontraindikation für LVAD/BiVAD wie <ul style="list-style-type: none"> ➤ Aortenklappeninsuffizienz ➤ Herzrhythmusstörungen ➤ Linksventrikuläre Thrombose ➤ Erworbener Ventrikelseptumdefekt

1.3 Hirninfarkte

1.3.1 Entstehung von Hirninfarkten

Der Hirnstoffwechsel benötigt hohe Mengen an Sauerstoff und Glukose als Energiequelle. Etwa 15% des Herzzeitvolumens verbraucht allein das Gehirn, obwohl es nur 2% des Körpergewichts ausmacht. Bereits nach 12 Sekunden ohne Sauerstoffzufuhr kommt es zur Bewusstlosigkeit. Nach 3 bis 4 Minuten entstehen die ersten histologisch erkennbaren Nekrosen. Durch Versagen der Natrium-Kalium-Pumpe in unterversorgten Zellen bildet sich ein Ödem (Mattle und Mumenthaler 2008, S. 120–124).

Um frisch infarziertes Gewebe befindet sich ein minderperfundierter Bereich, der als „Penumbra“ bezeichnet wird. Kann eine ausreichende Durchblutung, wiederhergestellt werden, trägt Gewebe in diesem Bereich keinen dauerhaften Schaden davon (Mattle und Mumenthaler 2008, S. 120–124). Dies kann im Fall von Thrombembolien beispielsweise durch eine Lysetherapie erzielt werden.

Es gibt verschiedene Gründe für die Unterversorgung von Hirngewebe. Eine Möglichkeit sind Blutgerinnsel, die im arteriellen System des Gehirns Gefäße verschließen. Weitere Ursachen sind Arteriosklerose, Dissektionen, Gefäßentzündungen oder mangelnder Perfusionsdruck (Mattle und Mumenthaler 2008, S. 124).

Infarkte können anhand ihrer Pathogenese in die Kategorien „thrombembolisch“, „hämodynamisch“ und „hypoxisch“ eingeteilt werden. Bei thrombembolischen Infarkten kann, je nach Lokalisation des Verschlusses, weiter kategorisiert werden in „lakunäre Infarkte“ und „Territorialinfarkte“. Tabelle 2 dient hier zur Darstellung der Charakteristika und Ursachen. Unter laufender va-ECMO-Therapie sind sämtliche Infarktarten denkbar, wobei hämodynamische, sowie hypoxische Infarkte deutlich seltener vorkommen, da sowohl Perfusion als auch Oxygenierung durch die va-ECMO sichergestellt sein sollten.

Tabelle 2: Infarktarten (nach Mattle und Mumenthaler 2008, S. 131–133, sowie Albes 2013, S. 240)

Kategorie	Infarktart	Charakteristika	Ursache
Thrombembolisch	Territorialinfarkt	Große Infarktgebiete, die größeren Arterien zugeordnet werden können	Verschluss eines größeren Endastes
	Lakunärer Infarkt	Kleine abgrenzbare Infarkte, oft in der Nähe der Seitenventrikel	Verschluss einer Arteriole
Hämodynamisch	Grenzzoneninfarkt	Infarkt zwischen zwei Versorgungsgebieten	Mangelnder Perfusionsdruck
Hypoxisch	Generalisierter Infarkt	Anfangs generalisierte Ödembildung, schmale Liquorräume,	Hypoxämie

1.3.2 Quantifizierung von Infarkten – der ASPECT-Score

Wie stark ein Infarkt ausgeprägt ist, lässt sich auf verschiedenen Arten und Weisen beschreiben. Eine Methode hierfür ist der ASPECT-Score (*Alberta Stroke Program Early CT-Score*) (Pexman et al. 2001, S. 1540). Er wurde an der *University of Calgary* entwickelt, um das Ausmaß von Hirninfarkten einfach reproduzierbar beschreiben zu können (Barber et al. 2000, S. 1670). Da er für jede Hirnhälfte einzeln erhoben wird, kann er auch benutzt werden, um die beiden Hirnhälften eines einzelnen Patienten miteinander zu vergleichen. Wie der ASPECT-Score erhoben wird, ist im Abschnitt „Material und Methoden“ beschrieben.

1.4 CT Diagnostik

1.4.1 Allgemeine CT-Diagnostik

Die Computertomographie ist ein bildgebendes Verfahren, bei dem mit Hilfe von Röntgenstrahlen aufeinanderfolgende Schnittbilder erstellt werden, die die untersuchte Region in hoher Auflösung wiedergeben.

Jede Aufnahme ist für sich genommen eine zweidimensionale Darstellung. Zusammengenommen können die Schichten auch als eine dreidimensionale Abbildung betrachtet werden.

Die grundsätzlichen Bestandteile eines Computertomographen sind eine Röntgenröhre, Röntgendetektoren und ein Computersystem, über das die Steuerung und die Berechnung erfolgen. Die Röntgenröhre und die Detektoren sind dabei an einem Ring befestigt, der während der Untersuchung um den Patienten rotiert und für jede weitere Schicht relativ zum Patienten verschoben werden kann. Dafür kann entweder der Patient mit Liegefläche, oder der Ring selbst verschoben werden. Die Anzahl der Detektoren ist variabel. Je mehr Detektoren vorhanden sind, desto schneller kann eine Schichtaufnahme erstellt werden. In den ersten Generationen von CT-Geräten waren noch Minuten notwendig, um eine einzelne Schicht zu erzeugen. Heute reichen dafür in schnellen Untersuchungen bereits Bruchteile von Sekunden (Prokop 2007, S. 3).

Je nach Beschaffenheit des durchstrahlten Materials werden die Strahlen unterschiedlich stark abgeschwächt. Der Grad der Abschwächung kann einem Wert auf der Hounsfield-Skala zugeordnet werden. Aus den vielen einzeln gemessenen Werten können die Schichten berechnet werden (Göttsche und Göttsche 2006, S. 14–15). Entsprechend ihrer Dichte werden die jeweiligen Strukturen in CT-Bildern in verschiedenen Graustufen dargestellt. Da das menschliche Auge maximal 100 Graustufen unterscheiden kann, muss der Untersucher eine Fensterung auswählen, die vorgibt, welche Hounsfield-Werte in welcher Graustufe dargestellt werden soll. Je nach untersuchtem Gewebe haben diese Fenster eine verschiedene Breite und unterschiedliche Mittelpunkte (Prokop 2007, S. 6).

Ein wichtiger Bestandteil vieler Untersuchungen, wie z.B. der in Abb. 5 auf Seite 7 dargestellten Aufnahme, ist die intravasale Gabe von Kontrastmittel. Es weist eine hohe Dichte auf, sodass es in CT-Aufnahmen hyperdens imponiert, was in der Regel durch eine hellere Darstellung in den Aufnahmen ausgedrückt wird. Je nach Gewebe entstehen zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach der Injektion verschiedene Verteilungsmuster. Dadurch kann es beispielsweise zur Gefäßdarstellung, Parenchymkontrastierung, Tumordiagnostik oder Perfusionsanalyse verwendet werden. Vor der Applikation ist auf eine ausreichende Nierenfunktion zu achten. Bei bestimmten Erkrankungen der Schilddrüse müssen Patienten für die Kontrastmittelgabe medikamentös vorbereitet werden. Eine Kontrastmittelunverträglichkeit muss ebenfalls anamnestisch überprüft werden (Prokop 2007, S. 98–100).

Eine unerwünschte Nebenwirkung von CT-Untersuchungen besteht in erheblicher Strahlenexposition, die kanzerogen wirken kann. Aus diesem Grund sind die Indikationen

für CT-Untersuchungen stets streng zu stellen. Allein die CT-Diagnostik macht 62% der gesamten Belastung durch diagnostische Strahlenanwendung aus (Bundesamt für Strahlenschutz, Jahresbericht 2013, S. 108).

1.4.2 Abschätzung des Entstehungszeitpunktes von Hirninfarkten mittels CT-Diagnostik

Die Diagnose von Hirninfarkten kann per CT gestellt werden. Nach CT-morphologischen Kriterien teilt man dabei in die Akutphase, die Resorptionsphase und die Spätphase ein. Anhand dieser Kriterien kann auch der Entstehungszeitpunkt abgeschätzt werden. Die Akutphase kann wiederum in Abschnitte während des Infarktes, 3-6 Stunden danach, 24 Stunden danach und 3-4 Tage danach unterteilt werden (Göttsche und Göttsche 2006, S. 671–673).

Während der Akutphase lässt sich bei thrombembolischen Infarkten in großen Gefäßen bereits der protein- und eisenreiche Thrombus erkennen („dense artery sign“). Mittels Perfusionsbildgebung, die Kontrastmittel erfordert, kann schon jetzt das betroffene Areal identifiziert werden. Durch die einfache CT-Untersuchung kann das Infarktareal, sofern kein Thrombus erkennbar ist, noch nicht bestimmt werden (Göttsche und Göttsche 2006, S. 671–673).

3-6 Stunden nach Infarkt bildet sich ein Ödem. Rinde und Marklager können ab dann im CT nicht mehr klar voneinander abgegrenzt werden. Infarziertes Gewebe erscheint in dieser Phase hypodens (Göttsche und Göttsche 2006, S. 673).

24 Stunden nach dem Infarkt ereignis sind Infarkte in der Regel klar erkennbar. Je größer ein Infarkt ist, desto schneller kann er erkannt werden (Göttsche und Göttsche 2006, S. 673).

3-4 Tage nach Infarkt bildet sich eine Kolliquationsnekrose, bei der sich das untergegangene Gewebe verflüssigt. Der Infarkt wird nicht mehr größer und das umgebende Ödem ist klar abgrenzbar (Göttsche und Göttsche 2006, S. 673).

Eine Woche nach dem Infarkt ereignis beginnt die Resorptionsphase. Das Infarktareal erscheint durch einwandernde Makrophagen hyperdenser als zuvor (Göttsche und Göttsche 2006, S. 673).

Während der Spätphase, die nach 3 Wochen beginnt, ist das nekrotische Gewebe weitgehend abgebaut und das Infarktareal erscheint isodens zum Liquor (Göttsche und Göttsche 2006, S. 673).

1.5 Herz-Kreislauf-Physiologie und Hämostase

1.5.1 Allgemeine Herzkreislauf Physiologie

Blut bewegt sich im Körper in zwei Kreisläufen: Einem großen und einem kleinen. Der kleine Kreislauf beinhaltet die rechte Herzhälfte und die Lungengefäße. Die linke Herzhälfte sowie sämtliche weiteren Arterien und Venen bilden den großen Kreislauf. Das vom Herz geförderte Volumen wird oft pro Minute angegeben. Man bezeichnet es dann auch als Herzminutenvolumen (HMV). Das in Ruhe benötigte HMV hängt von Größe, Gewicht, Alter und Geschlecht ab. Mittelwerte gibt man daher in Relation zur Körperoberfläche an. Physiologisch ist ein HMV von 2,8 bis 4,2 l/min/m². Es berechnet sich als Produkt von Schlagvolumen und Puls. Die Mittelwerte für Schlagvolumen und Puls liegen bei 40 bis 70 ml/m² (wieder in Relation zur Körperoberfläche) und 50 bis 80 Schlägen pro Minute (Siegenthaler et al. 2006, S. 596–597). Bei einer Körperoberfläche von 1,73 m² entspricht das HMV im Durchschnitt 6 l/min. Zum Vergleich: Die IABP kann das HMV um 0,5 bis 1 l/min steigern (Parissis et al. 2016, S. 1). Die ECMO kann auch im alleinigen Betrieb 6 l/min fördern (Shekar et al. 2014, S. 3).

1.5.2 Herzinsuffizienz

Man spricht von einer Herzinsuffizienz, sobald das Herz nicht mehr das erforderliche Herzminutenvolumen fördern kann. Für die Diagnosestellung müssen mindestens zwei der drei folgenden Kriterien erfüllt sein (Siegenthaler et al. 2006, S. 598):

1. Typische Symptome einer Herzinsuffizienz (z.B. Dyspnoe, Wasserretention etc.)
2. Herzinsuffizienztherapie führt zu Besserung
3. Objektive Zeichen für eine abnormale Herzfunktion (z.B. Hypertrophie)

Im klinischen Gebrauch wird die Herzinsuffizienz nach der *New York Heart Association* (NYHA) in 4 Stufen eingeteilt, wobei Grad IV das größte Defizit beschreibt.

Die Ursachen einer Herzinsuffizienz sind zahlreich. Die untersuchten Patienten dieser Arbeit litten in erster Linie unter Herzinfarkten und koronarer Herzkrankheit, Herzklappen-Defekten, Herzrhythmusstörungen, Kardiomyopathien, Herzbeutel-tamponaden, Aortendissektionen und den Folgen einer Herztransplantation.

1.5.3 Hämostase

Die Hämostase ist ein komplizierter Prozess, auf den viele Faktoren Einfluss haben. Sie besteht zunächst aus den zwei Schritten „Blutstillung“ und „Blutgerinnung“.

Die Blutstillung beginnt mit einer Gefäßkonstriktion, mit der ein Gefäß auf Verletzungen reagiert. Daraufhin erfolgt die Bildung eines weißen Thrombus durch Thrombozyten. Sobald der weiße Thrombus sich formiert hat, ist die Blutstillung abgeschlossen. In der Regel dauert der Prozess wenige Minuten, kann aber abhängig von Thrombozytenzahl und Größe der Verletzung auch wesentlich mehr Zeit in Anspruch nehmen. Die Thrombozytenaggregation kann beispielsweise durch Acetylsalicylsäure gehemmt werden (Schweitzer 2014, S. 37–39).

Im weiteren Verlauf der Blutgerinnung existieren ein intrinsischer sowie ein extrinsischer Weg. Sie bestehen aus Kaskaden, die eine gemeinsame Endstrecke teilen.

Der intrinsische Weg kann durch Kontakt zu negativ geladenen Oberflächen ausgelöst werden. Dies ist der Fall bei Kollagen, das in verletztem Gewebe zugänglich wird und an Oberflächen von körperfremdem Material (Schweitzer 2014, S. 40).

Der extrinsische Weg wird in Gang gesetzt, sobald Endothelzellen verletzt werden. Sie schütten Thromboplastin (Faktor IIIa) aus, das die extrinsische Kaskade startet (Schweitzer 2014, S. 40).

Zum Ende der Kaskaden wird in beiden Fällen Prothrombin (Faktor II) aktiviert, das zwei Effekte hat. Erstens stimuliert es Thrombozyten, die bereits einen weißen Thrombus gebildet haben, Erythrozyten anzulagern und somit zu einem roten Thrombus zu wachsen. Zweitens aktiviert es Fibrinogen (Faktor I), das daraufhin ein Fibringeflecht

bilden kann und mit den eingelagerten Blutzellen ein festes Gebilde formt (Schweitzer 2014, S. 40).

Geläufige Parameter, mit denen die Blutgerinnung quantifiziert werden kann, sind Quick-Wert und INR (*international normalized ratio*), mit denen die extrinsische Gerinnung überprüft wird, sowie ACT (*activated clotting time*) und PTT (*partial thromboplastin time*), die die intrinsische Gerinnung messen. Ein gängiges Medikament zur Hemmung der Blutgerinnung ist Heparin. Es bildet mit Antithrombin III einen Komplex, der einzelne Faktoren der Gerinnungskaskade hemmt und so die Gerinnung verhindert (Schweitzer 2014, S. 41–46).

1.5.4 Blutdruckamplitude

Die Blutdruckamplitude beschreibt die Differenz zwischen systolischem und diastolischem Blutdruck. Eine hohe Blutdruckamplitude kann ein Indikator für versteifte arterielle Gefäße (Steppan et al. 2011) oder eine Aortenklappeninsuffizienz sein (Gerok 2007, S. 182–183). Für die Blutdruckamplitude existieren keine offiziellen Normwerte, doch bei normalen Blutdruckwerten liegt sie unter 50 mmHg. Es konnte gezeigt werden, dass eine Erhöhung der Blutdruckamplitude mit einer Erhöhung des Risikos für koronare Herzkrankheit einhergeht (Franklin et al. 1999, S. 356) und speziell, dass eine Erhöhung der Blutdruckamplitude um 10 mmHg die kardiovaskulär bedingte Mortalität um fast 20% anhebt (Blacher et al. 2000, S. 1085).

Bei kardial dekompensierten Patienten kann die Höhe der Blutdruckamplitude allerdings ein Indikator für die verbleibende Pumpleistung des Herzens darstellen. Eine höhere Amplitude wäre somit wünschenswert (Aronson und Burger 2004, S. 788). Daher wurde in dieser Arbeit unter anderem untersucht, ob Patienten mit größeren Blutdruckamplituden bei peripher angeschlossener va-ECMO ohne IABP unter weniger Hirninfarkten leiden.

1.6 Aktueller Forschungsstand

Die IABP ist eine der gängigsten herzunterstützenden Maßnahmen, doch allein bei der Frage, ob sie den koronaren Blutfluss erhöht, besteht Uneinigkeit und es gibt Studien, die

dagegen (Port et al. 1984, S. 1370) und dafür (Mueller et al. 1971, S. 1885) sprechen. Eine große Metaanalyse von Altayyar et al. mit 735 untersuchten Patienten konnte jedoch zeigen, dass durch alleinige IABP-Therapie weder ein Überlebensvorteil, noch ein erhöhtes Schlaganfall-Risiko bei kardiogenem Schock durch Herzinfarkt bestehen (Altayyar et al. 2015, S. 181). In der IABP-Shock II Studie von Thiele et al., die 598 Patienten umfasst, kam man ebenfalls zu keinem signifikanten Überlebensvorteil (Thiele et al. 2012, S. 1287).

Die extrakorporale Membranoxygenierung kam allein 2015 bei mehr als 75.000 Patienten zum Einsatz. Davon waren etwa 9000 Systeme aus kardialer Indikation implantiert worden. 56% der kardialen Patienten haben bis zum Ausbau der ECMO überlebt (Extracorporeal Life Support Organization 2016).

Bezüglich der Komplikationen bei reiner ECMO-Behandlung gibt eine 2014 veröffentlichte, von Cheng et al. durchgeführte Metaanalyse mit 1866 untersuchten Patienten einen umfassenden Überblick. Neurologische Komplikationen traten demnach in 13,3% der Behandlungen auf, in 5,9% explizit als Schlaganfall. Beinischämien waren mit 16,9% häufig vertreten. In 4,7% der Fälle musste eine untere Extremität amputiert werden. Akutes Nierenversagen ist in 55,6% der Behandlungen eine Komplikation gewesen. Signifikante Blutungen traten in 40,8% der Fälle auf. Eine Thorakotomie war wegen Blutungen in 41,9% der Fälle nötig. Schwere Infektionen traten in 30,4% der Behandlungen auf (Cheng et al. 2014, S. 610).

Die Überlebensrate reichte in verschiedenen Studien von 20,8% bis 65,4%. Insgesamt überlebten 34,9%, bei 534 Überlebenden von 1529 ausgewerteten Patienten (Cheng et al. 2014, S. 611).

In Abbildung Abb. 11 sind die Komplikationsraten dargestellt.

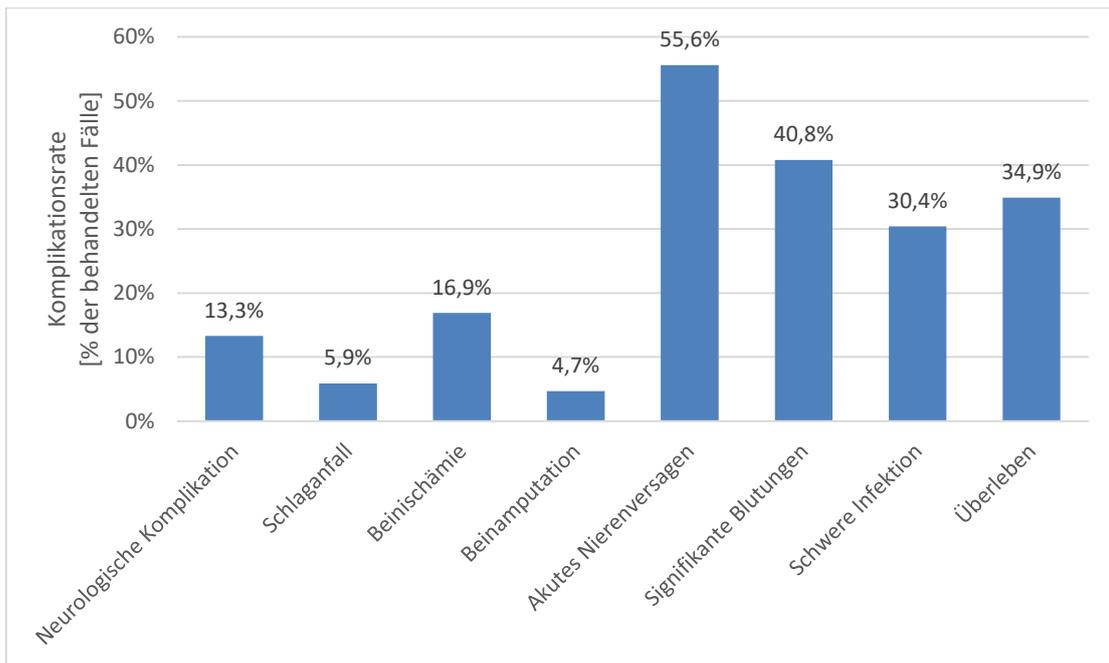


Abb. 11: Komplikationsraten bei ECMO-Therapie laut der oben beschriebenen Studie von Cheng et al.

Die Autoren weisen selbst auf die Faktoren hin, die die Aussagekraft solcher Studien limitieren. Erstens ist es selten möglich, mit Sicherheit zu sagen, ob Komplikationen auf die ECMO-Behandlung zurückzuführen sind oder auf die Grunderkrankung. Bei Komplikationen wie Beinischämien und Beinamputationen kann in der Regel davon ausgegangen werden, dass die ECMO der Auslöser ist, doch Nierenversagen, neurologische Komplikationen und akute Infektionen können anderen Umständen geschuldet sein. Außerdem wurden in dieser Studie Patienten aus verschiedenen Krankenhäusern und Ländern mit eingeschlossen, so dass die Dokumentation nicht einheitlich stattgefunden hat (Cheng et al. 2014, S. 615).

Eine der frühesten Studien, die Patienten mit kombinierter ECMO- und IABP-Therapie untersuchte, wurde 2013 von Ma et al. durchgeführt. Sie schloss 54 Patienten ein und deutete darauf hin, dass eine kombinierte Therapie das *Outcome* verbessern würde (Ma et al. 2014, S. 363).

Eine ebenfalls von Cheng durchgeführte Metaanalyse zur Kombination von ECMO und IABP, die 1517 Patienten einschließt, konnte dieses Ergebnis nicht bestätigen. Bezüglich der Überlebensrate zeigte sich kein signifikanter Unterschied. 37,5% der Patienten mit reiner ECMO-Behandlung überlebten (256 von 683), während nur 35,3% der Patienten

mit zusätzlicher IABP die Behandlung überstanden (294 von 834) (Cheng et al. 2015, S. 453).

Die Studie unterscheidet auch zwischen verschiedenen Behandlungsstrategien und Indikationen. So wurden Patienten, die routinemäßig zur ECMO eine IABP bekamen, nochmals getrennt von denen, die schon vor ECMO-Implantation eine IABP erhielten, betrachtet. In keiner Gruppe zeigten sich signifikante Unterschiede im Überleben. Auch die Trennung zwischen Patienten, die aufgrund eines Myokardinfarktes die Therapie erhielten, von denen, deren Indikation ein kardiogener Schock nach Kardiotomie war, zeigte keinen signifikanten Unterschied (Cheng et al. 2015, S. 455).

Lin et al. untersuchten 529 Patienten aus einem einzigen Krankenhaus bezüglich der einfachen oder mit IABP kombinierten ECMO-Therapie. Dabei waren die behandelnden Ärzte verschiedener Meinung, ob eine kombinierte Therapie sinnvoll sei oder nicht, weshalb die Patientengruppen in etwa gleich umfangreich waren (Lin et al. 2016, S. 6). Hier zeigte sich ebenfalls, dass keine signifikanten Unterschiede zwischen den Überlebensraten bestanden (Lin et al. 2016, S. 4).

In vielen Zentren wird die IABP trotz Unklarheit über Vor- und Nachteile routinemäßig mit ECMO-Therapie kombiniert. Offensichtliche Nachteile bestehen in den höheren Behandlungskosten und möglichen vaskulären Komplikationen wie Beinischämien (Cheng et al. 2015, S. 454).

2 Ziele der Arbeit

Mit dieser Arbeit soll gezeigt werden, welchen Effekt eine zusätzliche intraaortale Ballonpumpe (IABP) auf die Inzidenz von Hirninfarkten und die Mortalität während einer veno-arterielle extrakorporalen Membranoxygenierung (va-ECMO) hat.

Die Verfahren können sich in ihrer kreislaufunterstützenden Funktion ergänzen, wobei angemerkt werden sollte, dass die IABP dabei nur einen deutlich kleineren Effekt ausmacht als die ECMO. Allerdings sind beide Verfahren mit Risiken behaftet, die es abzuwägen gilt. Der bisherige Forschungsstand zeigt, dass eine Kombination der beiden Verfahren keinen Überlebensvorteil bringt. Dabei konnte noch nicht gezeigt werden, ob andere Vorteile resultieren, die eine Kombination befürworten könnten.

Unter ECMO-Therapie wurden erhöhte Hirninfarktraten beschrieben, die vermutlich einerseits der jeweiligen Grunderkrankung, andererseits der Therapie selbst geschuldet sind. Kontakt zu Fremdmaterial, das zwangsläufig in Form von Schläuchen, des Oxygenators und der Pumpe bei ECMO-Therapie zum Einsatz kommt, kann eine Thrombenbildung auslösen. Die adäquate Einstellung der Blutgerinnung ist eine Gratwanderung, die oft misslingt. Durch den retrograden Blutfluss, der durch eine hohe Flussrate der va-ECMO und eine geringe Pumpleistung des Herzens bedingt wird, können von der ECMO ausgehende Thromben sowie arteriosklerotische Plaques zum Gehirn gelangen, ohne vorher vom kapillären System der Lunge herausgefiltert zu werden. Eine zusätzliche IABP könnte durch zwei Effekte die Infarktrate senken. Einerseits verbessert sie synergistisch zur ECMO die zerebrale Perfusion, andererseits könnte sie dafür sorgen, dass Thromben, die durch Kontakt zum ECMO-Material entstehen, und arteriosklerotische Plaques nicht zum zentralen Nervensystem gelangen, sondern einen Weg in weniger empfindliche Organe wie die Beinmuskulatur nehmen, in denen kleine Infarkte nicht auffallen oder zumindest weniger dramatische Konsequenzen hätten. Sollte sich kein signifikanter Unterschied ergeben, so kann die Entscheidung, die Therapien zu kombinieren, insofern beeinflusst werden, dass keine Rücksicht auf Nebenwirkungen in Form von Komplikationen im ZNS genommen werden muss.

3 Material und Methoden

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Studie. Sie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf genehmigt. Das Aktenzeichen lautet 5102.

3.1 Einschlusskriterien

Ein Patientenkollektiv von 146 Personen aus dem Zeitraum vom 1. Januar 2010 bis zum 31. Januar 2016 wurde in die Auswertung einbezogen. Alle Patienten wurden in der Klinik für kardiovaskuläre Chirurgie des Universitätsklinikums Düsseldorf behandelt. Die CT- und konventionellen Röntgenbilder wurden im Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums Düsseldorf angefertigt. Die Einschlusskriterien sind in Tabelle 3 festgehalten. Die Patienten wurden in zwei Gruppen eingeteilt: Eine Gruppe mit reiner ECMO-Behandlung, und eine mit gleichzeitiger ECMO- und IABP-Behandlung. In einer Subgruppenanalyse wurden nur peripher kanülierte Patienten betrachtet.

Tabelle 3: Einschlusskriterien

Patientengruppe	Einschlusskriterien
Alle Patienten	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Kranielle CT-Untersuchung während der Behandlung erhalten ➤ Veno-arterielle ECMO ➤ 18 Jahre oder älter ➤ Keine anderen herzunterstützenden Maßnahmen wie LVAD oder RVAD gleichzeitig ➤ Korrekte Positionierung der ECMO-Kanülen
Patienten mit kombinierter ECMO- und IABP-Therapie	<ul style="list-style-type: none"> ➤ ECMO- und IABP-Behandlung erfolgten mindestens einen Tag lang gleichzeitig ➤ Korrekte Position der IABP-Spitze
Patienten mit reiner ECMO-Therapie	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Keine zusätzlichen Kriterien

Die korrekte Positionierung von ECMO und IABP wurde mittels CT-Bildern und konventionellen Röntgenbildern überprüft.

3.2 Erhobene Daten

Die Datenerhebung erfolgte retrospektiv anhand der analogen und digitalen Patientenakten, sowie durch Analyse der CT- und Röntgen-Bilder. Die erhobenen Daten sind Tabelle 4 zu entnehmen.

Tabelle 4: Erhobene Daten

Patientengruppe	Erhobene Daten
Alle Patienten	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Alter ➤ Geschlecht ➤ Indikation zur ECMO ➤ Implantations- und Explantationsdatum der ECMO ➤ Gerinnungswerte (Quick-Wert und PTT) ➤ Blutdruckwerte ➤ CCT-Befunde (z.B. Hirninfarkte, Ödeme, Zeiträume etc.) ➤ Überleben ➤ Vorausgegangene Reanimationen ➤ ASPECT-Score
Patienten mit kombinierter ECMO- und IABP-Therapie	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Indikation zur IABP ➤ Implantations- und Explantationsdatum der IABP
Patienten mit reiner ECMO-Therapie	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Keine zusätzlichen Parameter

Als Kriterium „Überleben“ wurde festgelegt, dass Patienten 30 Tage nach der Explantation von ECMO und ggf. IABP noch lebten. Bezüglich der Gerinnungswerte wurden jeweils der höchste und niedrigste PTT- und Quick-Wert am Tag sowie Vortag von Ereignissen wie Infarkten und Blutungen festgehalten. Zur Untersuchung des Blutdrucks wurde nach der geringsten Blutdruckamplitude in den 24h vor einem Infarkt ereignis gesucht. Außerdem wurde die Anzahl der Infarkt ereignisse pro Behandlungstag berechnet. Dabei war es möglich, dass ein Patient zu unterschiedlichen Zeitpunkten Infarkte erlitt, die dann separat gezählt wurden. Zur Berechnung der Infarkte

bezogen auf die Behandlungsdauer wurden für jeden Patienten die Infarkte pro Behandlungstag berechnet und aus den Durchschnittswerten ein erneuter Durchschnitt für alle Patienten berechnet. Somit ging jeder Patient gleich gewichtet in die Statistik ein. Außerdem wurde die genaue Infarktlokalisierung festgehalten. Das Alter der Läsionen wurde nach den auf Seite 17 beschriebenen radiologischen Kriterien bestimmt. Wenn ein zeitlicher Zusammenhang zur ECMO-Behandlung bestand, wurde die Läsion nach den Kategorien thromboembolisch oder hämodynamisch eingeteilt.

Zur Bestimmung des ASPECT-Scores wurden die CT-Bilder nach der von Barber et al. vorgegebenen Methode ausgewertet. Das Versorgungsgebiet der Arteria cerebri media wird in 10 Abschnitte unterteilt. Ein Infarkt-freies CT erhält einen Score von 10. Für jeden Abschnitt, der einen Infarkt aufweist, wird ein Punkt abgezogen.

3.3 Aufnahmetechnik

Es wurden vier verschiedene CT-Geräte für die Aufnahmen verwendet. Sie sind in Tabelle 5 aufgeführt. Die Aufnahmen wurden in üblicher Technik für intrakranielle Bilder in Rückenlage gemacht, d.h. in Rückenlage und mit Gantrykipfung parallel zur Orbitomeatallinie.

Tabelle 5: Verwendete CT-Geräte

Modell	Siemens Definition AS plus	Siemens Definition AS mit <i>Sliding Gantry</i>	Siemens Definition Flash	Siemens Emotion
Reihen	128	64	2x128	16
Schicht-Dicke	2 mm	2 mm	2 mm	3mm infratentoriell / 5 mm supratentoriell
Röhren-Spannung	100 kV	100 kV	120 kV	130 kV
<i>Field-of-view</i>	213 mm	220 mm	220 mm	220 mm
<i>Automatic dose exposure control</i> (Siemens care dose 4 D)	Ja	Ja	Ja	Nein

3.3 Patientenerfassung

Um die Patienten ausfindig zu machen, die zur Auswertung geeignet sind, wurde mit der Software „Centricky“ in allen CT-Befunden seit dem 1. Januar 2010 bis zum 31. Januar 2016 nach Begriffen wie ECMO, ECLS und IABP, die mit Sicherheit in den Befunden erwähnt werden, in abgekürzter und ausgeschriebener Form gesucht. Aus den Resultaten wurden die doppelten Ergebnisse gestrichen und in Erfahrung gebracht, ob es sich um veno-venöse oder veno-arterielle ECMO handelt. Die vv-ECMO-Patienten wurden nicht weiter untersucht. Unter den va-ECMO-Patienten wurde dann überprüft, ob sie craniale CT-Untersuchungen erhalten haben. War dies nicht der Fall, wurden sie ebenfalls ausgeschlossen. Bei den Patienten, die sowohl IABP- als auch ECMO-Behandlung erhielten, wurde sichergestellt, dass die Therapien sich tatsächlich überschneiden und nicht nacheinander erfolgten. Die korrekte Positionierung der Kanülen, sowie das Nichtvorhandensein anderer herzunterstützender Maßnahmen, wie z.B. *Ventricular assist devices*, konnten mit Hilfe der vorhandenen Röntgen- und CT-Bilder sowie der bestehenden Arztbriefe bestimmt werden. Außerdem wurde noch das Patientenalter überprüft, das mindestens 18 Jahre betragen sollte, bevor die verbleibenden Patienten ausgewertet werden konnten. So ergaben sich die Gruppengrößen von 69 Patienten mit kombinierter Therapie und 77 Patienten mit reiner ECMO-Therapie.

3.4 Aufteilung der Auswertung

Die Auswertung ist zweigeteilt. Im ersten Teil sind alle Patienten in die Analysen einbezogen worden, im zweiten nur jene, deren ECMO peripher kanüliert wurde.

3.5 Verwendete Software und statistische Tests

Für die Literaturrecherche, Literaturverwaltung und zur Erstellung des Literaturverzeichnisses wurde das Programm „Citavi“ Version 5.7.0.0 verwendet. Zur Sammlung und Verarbeitung der Daten, sowie zur Erstellung von Diagrammen, wurde die Software Microsoft Excel Version 2016 benutzt. Die statistische Auswertung erfolgte mithilfe der Software „SPSS“ Version 23.0.0.3 von IBM. Das Programm G*Power Version 3.1.9.2 diente zur Bestimmung der Teststärken. Es wurden Chi-Quadrat-Tests, der exakte Test nach Fisher, Pearson-Korrelation, Log-Rank-Test und T-Tests zur Auswertung verwendet. Ab p-Werten von unter 0,05 wurden Ergebnisse als signifikant erachtet.

4 Ergebnisse

4.1 Beschreibung der Patientengruppen

Die Patientengruppen wurden nach der jeweiligen Behandlungsmethode aufgeteilt. Tabelle 6 und Tabelle 7 und zeigen eine Gegenüberstellung der Gruppen.

Tabelle 6: Gegenüberstellung der Patientengruppen

	ECMO und IABP (n=69)	Nur ECMO (n=77)	p-Werte
Alter in Jahren	64,5 (\pm 13,0)	58,5 (\pm 13,0)	0,98
Geschlecht	15 weiblich, 22%	21 weiblich, 27%	0,60
	54 männlich 78%	56 männlich, 73%	
Behandlungsdauer in Tagen	ECMO: 9,7 (\pm 6,1)	7,1 (\pm 5,9)	0,60
	IABP: 8,2 (\pm 4,6)		
	Gleichzeitig: 6,8 (\pm 4,2)		
Dauer der ECMO-Behandlung ohne IABP in Tagen	2,9 (\pm 4,8)	N/A	N/A
Dauer der IABP-Behandlung ohne ECMO in Tagen	1,3 (\pm 1,9)	N/A	N/A
Patienten mit Hirninfarkten	12 Patienten, 17%	11 Patienten, 14%	0,61
Hirninfarkte pro Behandlungstag	0,029	0,045	0,48
Überleben (mindestens 30 Tage nach Behandlungsende)	22 Patienten (32%)	23 Patienten (30%)	0,86
Hämodynamische Hirninfarkte	3 (bei 3 Patienten)	0	0,10
Thrombembolische Hirninfarkte	9 (bei 9 Patienten)	14 (bei 11 Patienten)	0,61
Hypoxämische Hirninfarkte	0	0	N/A

Tabelle 7: Indikationen und Reanimationsquote der jeweiligen Gruppen

	ECMO und IABP (n=69)	Nur ECMO (n=77)	p-Werte
Indikation	KHK und Herzinfarkt: 46,4% Herzklappen-OP: 21,7% kardiale Dekompensation: 17,4% Aortendissektion: 7,2% Herztransplantation: 1,4% Herzbeutelamponade: 1,4% unbekannt: 4,3%	KHK und Herzinfarkt: 44,2% kardiale Dekompensation: 9,1% Herzrhythmusstörungen: 3,9% Herztransplantation: 2,6% Aortendissektion: 2,6% andere: 6,5% unbekannt: 31,2%	N/A
Anteil der Patienten, der vor der Behandlung reanimiert wurde	36,2%	67,5%	<0,01

4.2 Hirninfarktraten

Zunächst wurde überprüft, ob sich die Hirninfarktraten bei den beiden Gruppen unterscheiden. Abb. 12 stellt die einzelnen Raten gegenüber. Die absolute Risikodifferenz liegt bei 3,1%. Das relative Risiko beträgt 0,82 und die *Odds-Ratio* 0,79. Ein Chi-Quadrat-Test zeigt, dass der Unterschied nicht signifikant ist ($\chi^2 = 0,264$, $df = 1$, $p = 0,61$).

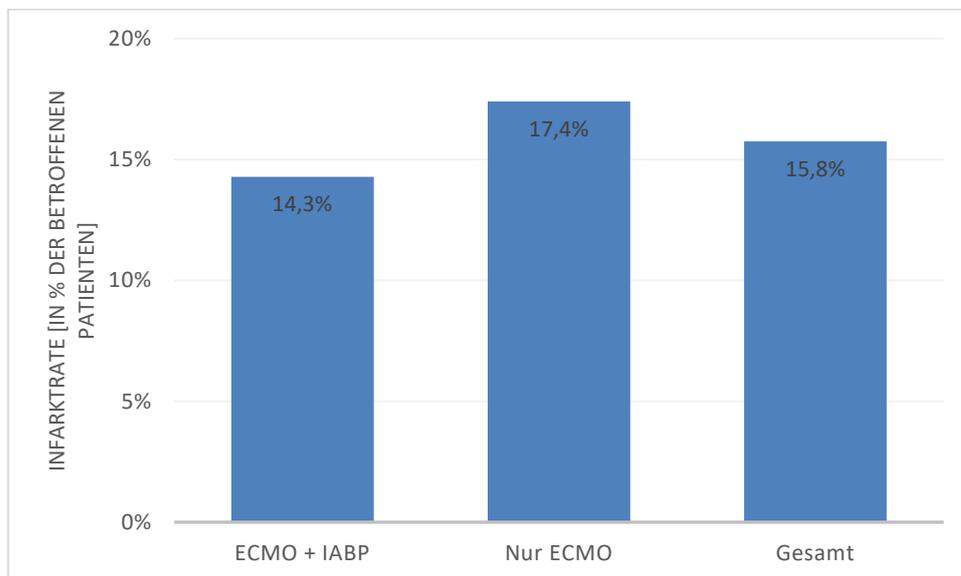


Abb. 12: Infarktraten abhängig zur Behandlungsmethode

4.3 Überlebenswahrscheinlichkeit

Zur Beantwortung der Frage nach der Überlebenswahrscheinlichkeit wurde nach dem gleichen Schema vorgegangen. Abb. 13 zeigt die verschiedenen Überlebenswahrscheinlichkeiten. Die Gruppe mit kombinierter Therapie hatte absolut gesehen eine um 2,0% verminderte Chance, die Behandlung zu überleben. Das relative Risiko beträgt 1,04 und die *Odds-Ratio* 1,10. Ein signifikanter Unterschied liegt nicht vor ($\chi^2 = 0,069$; $df = 1$; $p = 0,86$).

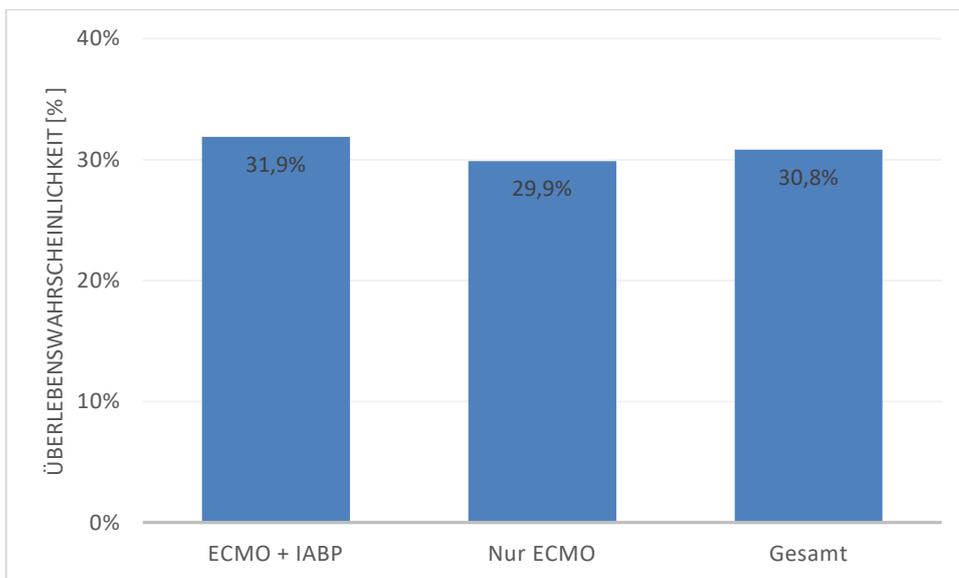


Abb. 13: Überlebenswahrscheinlichkeit abhängig zur Behandlungsmethode

Zur Darstellung eignet sich eine Kaplan-Meier-Kurve wie in Abb. 14. Da keine Patienten während des Beobachtungszeitraums ausgeschieden sind, sind in dem Diagramm keine Zensierungsmarkierungen nötig. Der Kurvenverlauf der Kohorte, die nur per ECMO behandelt wurde, ist etwas konvexer, was demonstriert, dass diese Patienten tendenziell früher versterben. Beide Kurven enden allerdings bei einem annähernd gleichen Prozentsatz. Mit Hilfe eines Log-rank-Tests konnte gezeigt werden, dass sich die Kurven in ihrem Verlauf nicht signifikant unterscheiden ($p = 0,19$).

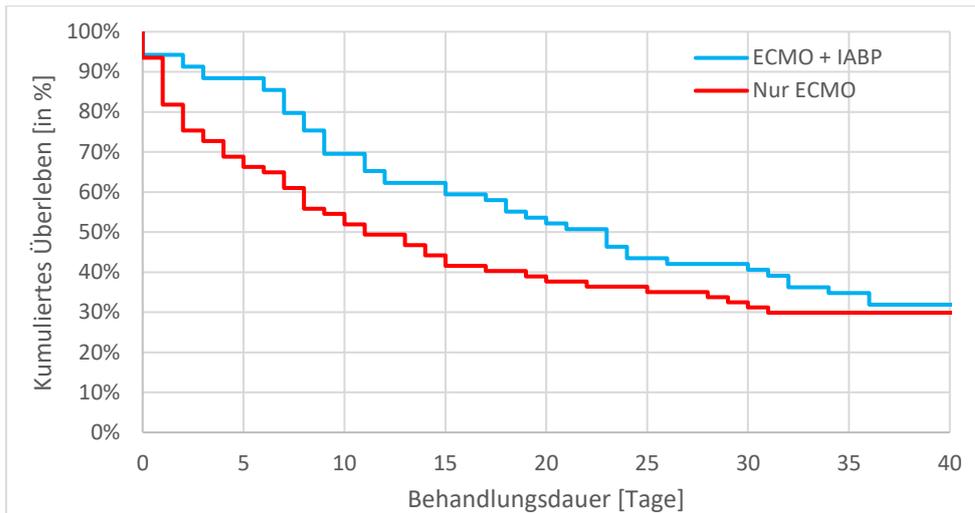


Abb. 14: Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung des kumulierten Überlebens der Patienten mit kombinierter Therapie sowie mit alleiniger ECMO-Therapie

4.4 Behandlungsdauer

Die Behandlungsdauer der ECMO-Therapie hängt von verschiedenen Faktoren ab, zu denen die IABP zählen könnte. Ziel der Analyse ist zu erkennen, ob eine Methode überlegen ist, indem sie die Behandlungsdauer verkürzen kann. Ein Effekt, der zu einem frühen Versterben führt, würde die Behandlungsdauer verkürzen und fälschlicherweise als wünschenswert gewertet. Daher sind in dieser Auswertung nur Patienten einbezogen, die die Behandlung überlebt haben. Von den 45 überlebenden Patienten des Kollektivs sind 22 Patienten mit und 23 Patienten ohne IABP behandelt worden. Abb. 15 stellt die jeweiligen Gruppen gegenüber. Die IABP-Gruppe wurde im Durchschnitt 0,5 Tage länger behandelt. Ein T-Test kann keinen signifikanten Unterschied nachweisen ($T = 0,293$; $df = 43$; $p = 0,77$).

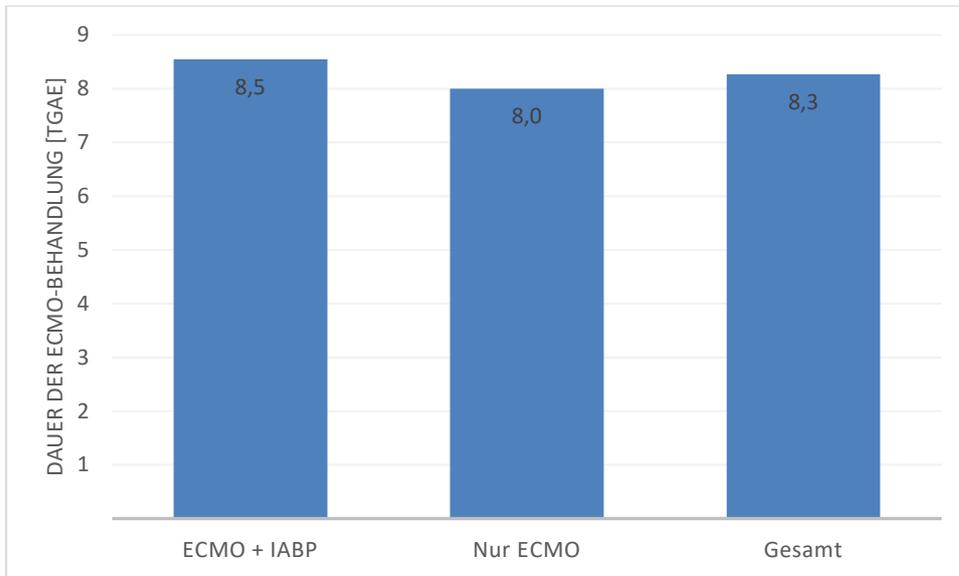


Abb. 15: Dauer der ECMO-Behandlung bei überlebenden Patienten

4.5 Hirninfarktrisiko pro Behandlungstag

Neben der Dauer der ECMO-Therapie wurde auch das durchschnittliche Infarktrisiko pro Behandlungstag bestimmt. Dabei wurde vorgegangen, wie im Material und Methoden-Teil beschrieben, wodurch jeder Patient gleich gewichtet wurde. Bei der kombinierten Therapie erleiden Patienten im Durchschnitt 0,029 Infarkte pro Tag. Das entspricht einem Infarkt alle 34 Behandlungstage. Unter alleiniger ECMO-Therapie liegt der Wert mit 0,045 etwas höher. Daraus resultiert ein Infarkt alle 22 Tage. Abb. 16 stellt die einzelnen Risiken gegenüber. Ein T-Test kann hier keinen signifikanten Unterschied zeigen ($T = 0,763$; $df = 144$; $p = 0,45$).

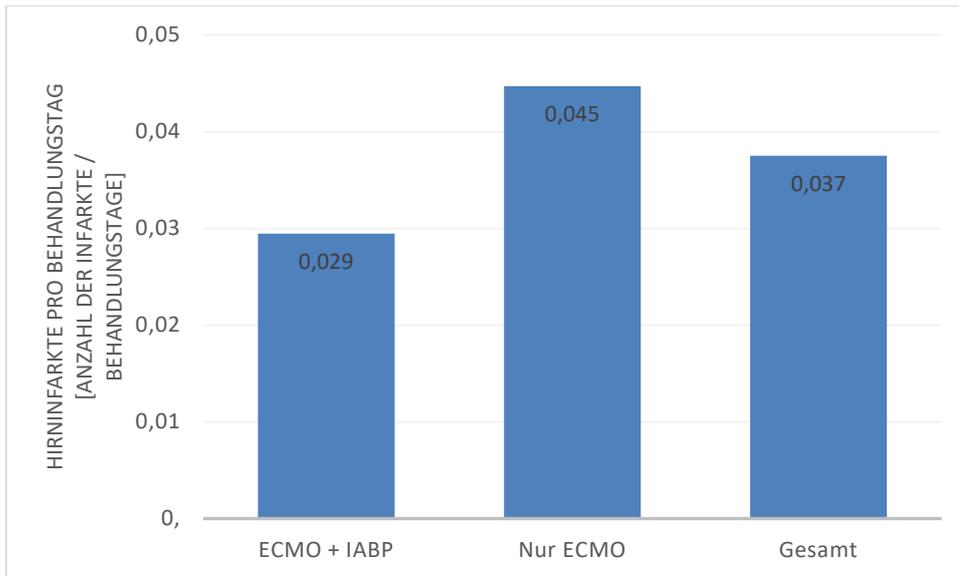


Abb. 16: Infarktrisiko pro Behandlungstag abhängig zur Behandlung

4.6 Hirninfarktrisiko abhängig vom Behandlungstag

Die Wahrscheinlichkeit während der ECMO-Behandlung einen Hirninfarkt zu erleiden variiert mit dem jeweiligen Behandlungstag. Abb. 17 zeigt die Anzahl der täglichen Infarktereignisse aufgeteilt nach Therapie. Es fällt auf, dass die Infarktereignisse in den ersten Behandlungstagen gehäuft vorkommen. Nach der ersten Behandlungswoche gibt es keine deutlichen Schwankungen mehr zwischen den einzelnen Behandlungstagen. Außerdem erreicht die IABP-Gruppe ihren Häufigkeitshöhepunkt erst an Tag 5, während die ECMO-Gruppe schon an Tag 2 ihren Spitzenwert aufweist. An diesen beiden Tagen sind die Unterschiede am größten. Weder an Tag 2 ($\chi^2 = 0,916$; $df = 1$; $p = 0,34$) noch an Tag 5 ($\chi^2 = 2,43$; $df = 1$; $p = 0,12$) sind die Unterschiede signifikant.

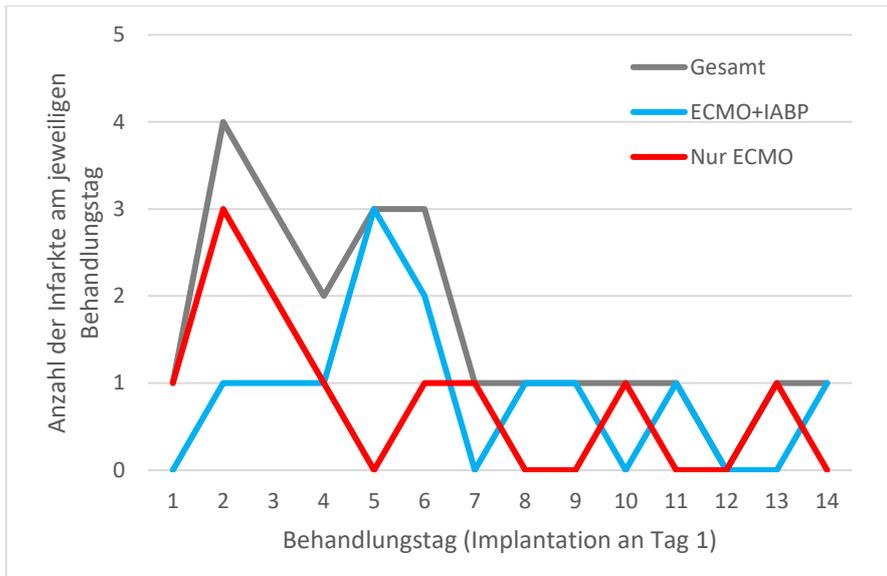


Abb. 17 Infarkte abhängig vom Behandlungstag

4.7 Betroffene Gefäße und Bereiche

Welche Gefäße und Bereiche besonders häufig betroffen sind und welchen Unterschied die IABP ausmacht zeigt Abb. 18.

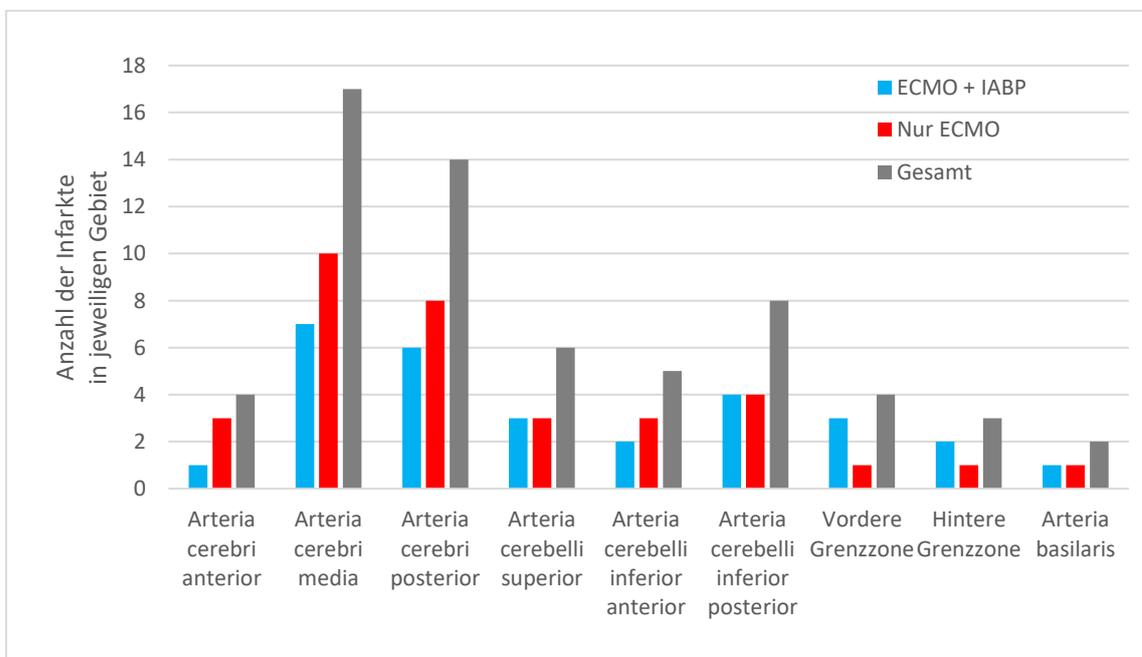


Abb. 18: Betroffene Gefäße und Bereiche

Für jedes einzelne Gefäß bzw. jeden Bereich wurde mit dem exakten Test nach Fisher, oder wenn möglich mit einem Chi-Quadrat-Test, getestet, ob ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen vorlag. Das traf in keinem Fall zu. (Arteria cerebri anterior: $p = 0,62$; Arteria cerebri media: $\chi^2 = 0,286$; $df = 1$; $p = 0,59$; Arteria cerebri posterior: $\chi^2 = 0,120$; $df = 1$; $p = 0,73$; Arteria cerebelli superior: $p = 1,00$; Arteria cerebelli inferior anterior: $p = 1,00$; Arteria cerebelli inferior posterior: $p = 1,00$; Vordere Grenzzone: $p = 0,34$; Hintere Grenzzone: $p = 0,60$; Arteria basilaris: $p = 1,00$)

4.8 Blutdruckamplitude

Bei der Untersuchung der Blutdruckamplituden wurden Patienten ohne IABP betrachtet, da der Blutdruck unter laufender IABP von ihr beeinflusst wird und kein Rückschluss auf die Herzleistung möglich ist. Es konnten 10 Infarktpatienten und 50 Patienten, die keinen Infarkt erlitten hatten, verglichen werden. Im Mittel hatten die Infarktpatienten eine niedrigste Blutdruckamplitude von 11,5 mmHg, während die Patienten, die keinen Infarkt erlitten hatten, mit 10,5 mmHg knapp darunter lagen. Der Unterschied ist nicht signifikant ($T = 0,356$; $df = 58$; $p = 0,723$).

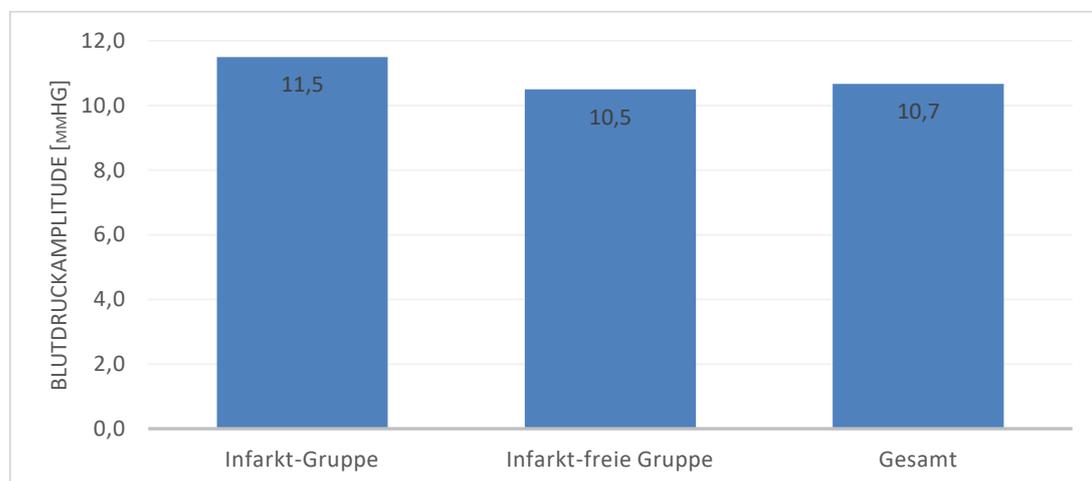


Abb. 19: Blutdruckamplituden

4.9 Blutgerinnungseinstellung

Bei Betrachtung der Blutgerinnung in Form der partiellen Thromboplastinzeit fiel auf, dass IABP-Träger im Schnitt eine schnellere Gerinnung zeigten. Ihre niedrigsten PTT-

Werte lagen durchschnittlich bei 38,8 Sekunden, während die ECMO-Gruppe 45,8 Sekunden aufwies. Der Unterschied ist nicht signifikant ($T = 1,72$; $df = 91$; $p = 0,88$).

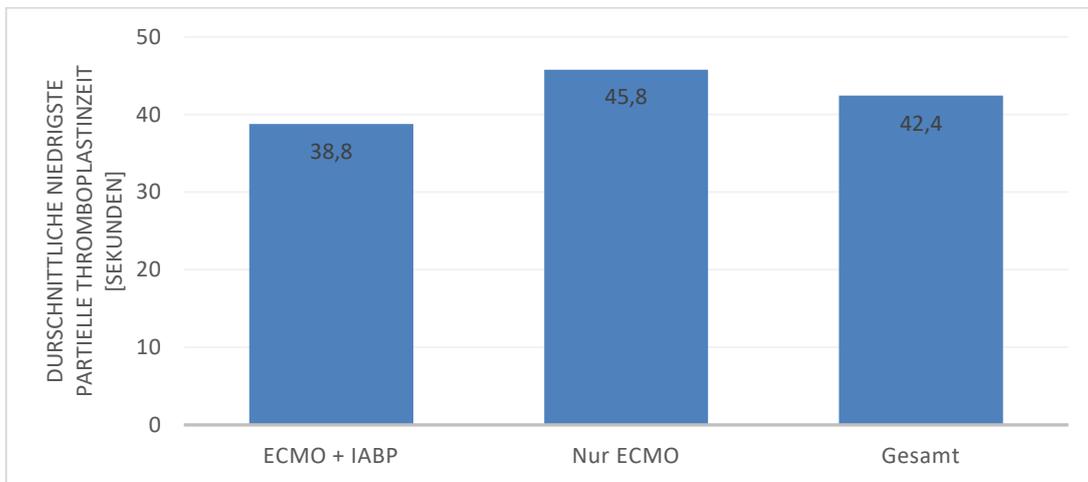


Abb. 20: Durchschnittliche niedrigste partielle Thromboplastinzeit

4.10 Patienten mit peripherer Kanülierung

4.10.1 Beschreibung der Gruppen peripher kanülierter Patienten

Betrachtet man lediglich die peripher kanülierten Patienten, ändert sich das Patientenkollektiv. Tabelle 8 gibt einen Überblick über die Eigenschaften und Unterscheide der beiden Gruppen.

Tabelle 8: Gegenüberstellung der Patientengruppen bei peripherer Kanülierung

	ECMO und IABP (n=45)	Nur ECMO (n=66)	p-Werte
Alter in Jahren	64,5 (±11,6)	57,9 (±13,0)	<0,01
Geschlecht	8 weiblich, 18% 37 männlich 82%	16 weiblich, 24% 50 männlich, 76%	0,49
Behandlungsdauer in Tagen	ECMO: 9,5 (±6,1) IABP: 8,7 (±5,1) gleichzeitig: 7,1 (±4,7)	6,6 (±5,6)	0,01
Dauer der ECMO- Behandlung ohne IABP in Tagen	2,4 (±4,1)	N/A	N/A
Dauer der IABP- Behandlung ohne ECMO in Tagen	1,6 (±2,2)	N/A	N/A
Patienten mit Hirnfarkten	8 Patienten (19%)	8 Patienten, (12%)	0,42
Hirnfarkte pro Behandlungstag	0,026 (±0,063)	0,048 (±0,164)	0,40
Überleben um mindestens 30 Tage nach Behandlungsende	16 Patienten (36%)	20 Patienten (31%)	0,68
Hämodynamische Hirnfarkte	3	0	0,06
Thrombembolische Hirnfarkte	7	7	0,56
Patienten, die vor der Behandlung reanimiert wurden	16 Patienten (36%)	44 Patienten (67%)	<0,01

4.10.2 Hirnfarktrisiko peripher kanülierter Patienten

Das Hirnfarktrisiko in diesem Kollektiv wird in Abb. 21 dargestellt. Der Unterschied ist nicht signifikant ($\chi^2 = 0,69$; $df = 1$; $p = 0,42$). Die absolute Risikodifferenz beträgt 6%, das relative Risiko 1,50 und die *Odds-Ratio* 1,57.

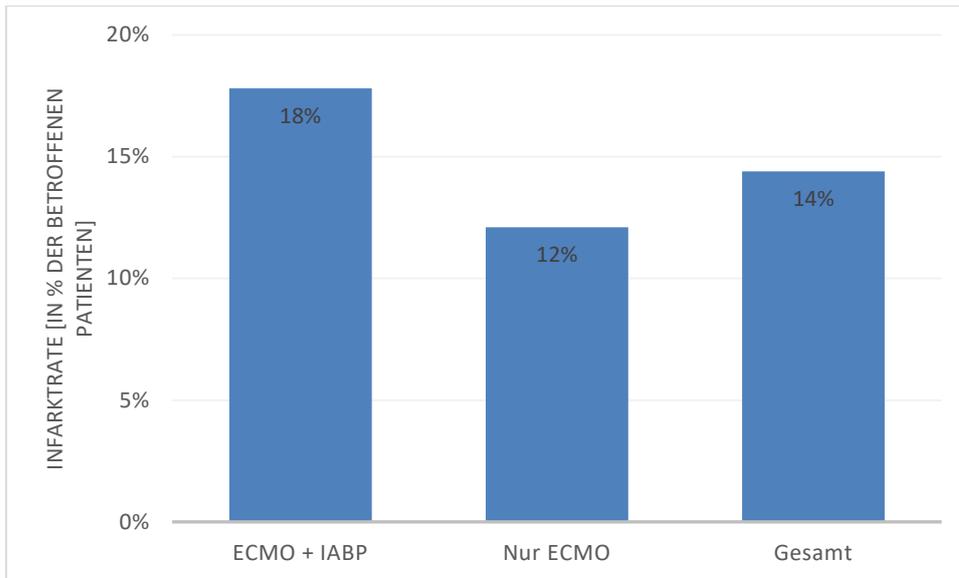


Abb. 21: Infarktraten abhängig zur Behandlungsmethode bei peripherer Kanülierung

4.10.3 Überlebenswahrscheinlichkeit peripher kanülierter Patienten

Das Überleben in diesem Kollektiv wird mit Abb. 22 veranschaulicht. Der Unterschied ist nicht signifikant ($\chi^2 = ,33$; $df = 1$; $p = 0,68$). Die absolute Risikodifferenz liegt auch hier bei 6%. Das relative Risiko beträgt 1,20 bei einer *Odds-Ratio* von 1,27. Eine Pearson-Korrelation ergibt nur einen schwachen Zusammenhang von 0,055.

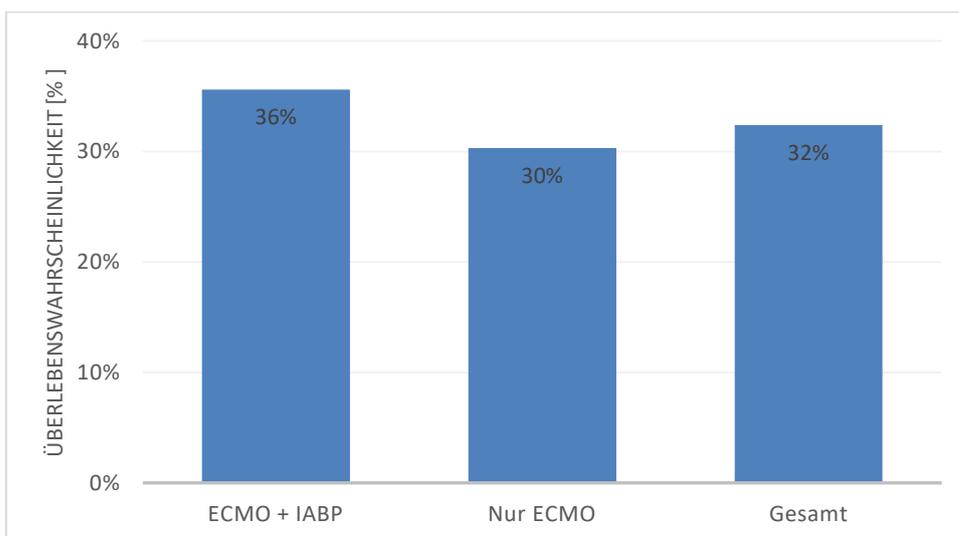


Abb. 22: Überlebenswahrscheinlichkeit abhängig zur Behandlungsmethode bei peripherer Kanülierung

4.10.4 Behandlungsdauer bei peripher kanülierten Patienten

Auch hier wurden wieder nur Patienten einbezogen, die die Behandlung überlebt haben. Das betrifft 36 Patienten, davon 16 mit IABP, die im Schnitt eine ECMO-Behandlung über 8,4 Tage erhalten haben, und 20 Patienten ohne IABP, deren ECMO-Therapie durchschnittlich 7,8 Tage dauerte. Ein T-Test zeigt keinen signifikanten Unterschied ($T = 0,26$; $df = 34$; $p = 0,99$). Die Betrachtung von allen Patienten ist in Tabelle 8 beschrieben.

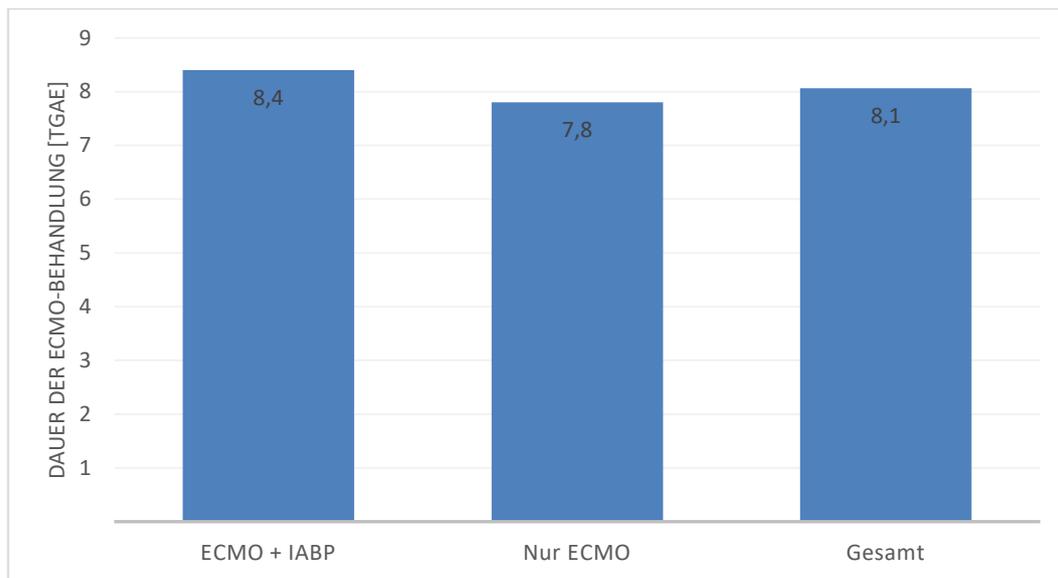


Abb. 23: Durchschnittliche Behandlungsdauer peripher kanülierter Patienten

4.10.5 Hirninfarkte pro Tag bei peripher kanülierten Patienten

Die Verteilung der Hirninfarkte pro Tag in diesem Kollektiv wird in Abb. 24 gezeigt. Der Unterschied ist nicht signifikant ($T = 0,84$; $df = 1$; $p = 0,40$). Patienten mit kombinierter Therapie erlitten 0,026 Infarkte pro Tag oder anders ausgedrückt einen Infarkt alle 38,5 Tage. Die Gruppe mit reiner ECMO-Therapie erlitt 0,048 Infarkte pro Tag, was einem Infarkt alle 20,8 Tage entspricht.

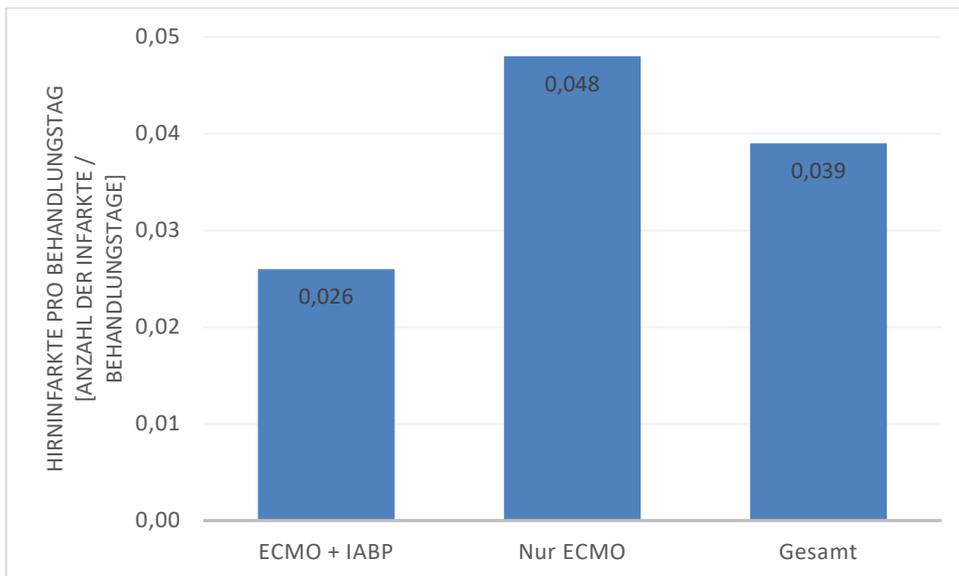


Abb. 24: Infarktisiko pro Behandlungstag abhängig zur Behandlung bei peripherer Kanülierung

4.10.6 Vergleich der Gehirnhälften bei peripher kanülierten Patienten

Durch die Bildung der Differenz der ASPECT-Scores der rechten und linken Gehirnhälfte lässt sich intervallskaliert festhalten, ob mehr Infarkte auf einer Seite auftreten. Patienten mit IABP wiesen durchschnittlich eine Differenz von 0,13 auf, während Patienten ohne IABP einen Mittelwert von -1,0 zeigten ($T = 0,96$; $df = 14$; $p = 0,42$). Der Unterschied ist nicht signifikant.

4.10.7 Blutdruckamplituden peripher kanülierter Patienten

Hier wurden nur Patienten ohne IABP betrachtet, um den direkten Zusammenhang zwischen Herzleistung und Blutdruckamplituden zu gewährleisten. Es konnten 7 Infarktpatienten und 43 Patienten, die keinen Infarkt erlitten hatten, verglichen werden. Im Mittel hatten beide Gruppen eine niedrigste Blutdruckamplitude von 11,4 mmHg, womit sich kein signifikanter Unterschied ergibt ($T = 0,010$; $df = 48$; $p = 0,99$).

5 Diskussion

5.1 Interpretation der Unterschiede der Patientengruppen

Bei der Untersuchung der Grundgesamtheiten sollte auffallen, ob sich die Gruppen in einzelnen Eigenschaften signifikant voneinander unterscheiden. Dabei sind insbesondere Alter, Therapieindikation und vorausgegangene Reanimationen interessant, da sie am ehesten einen Einfluss auf das *Outcome* haben könnten.

Es wurden Patienten ab dem 18. Lebensjahr einbezogen, darum ergibt sich eine relativ große Standardabweichung beim Patientenalter. Im Durchschnitt ist die IABP-Gruppe zwar 6 Jahre älter, aber die Gruppen unterscheiden sich nicht signifikant ($p = 0,98$).

Bezüglich des Geschlechts sind in beiden Gruppen etwa zu $\frac{1}{4}$ weibliche und zu $\frac{3}{4}$ männliche Patienten vertreten. Auch hier gibt es keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,60$).

Bei den zahlreichen Indikationen fällt auf, dass alle Patienten, die nach einer Herzklappen-OP eine ECMO-Therapie brauchten, zusätzlich eine IABP erhielten. Unter den IABP-Patienten macht diese Kohorte 21,7% aus. Die mit Abstand häufigsten Indikationen, nämlich koronare Herzkrankheit und Myokardinfarkt sind in beiden Gruppen etwa gleich häufig vertreten. Insgesamt waren die Indikationen bei IABP-Patienten besser dokumentiert. Nur 4,3% blieben hier unbekannt. Im Gegensatz dazu konnten bei reinen ECMO-Patienten in 31,2% der Fälle die Indikationen nicht mehr nachvollzogen werden.

Im Hinblick auf eine Reanimation vor der ECMO-Behandlung liegt ein signifikanter Unterschied vor. Während in der IABP-Gruppe nur 36,2% reanimiert wurden, mussten in der ECMO-Gruppe mit 67,5% deutlich mehr Patienten wiederbelebt werden. Insgesamt spricht das für einen kritischeren Zustand der Patienten mit reiner ECMO-Therapie und könnte eine Erklärung für ein schlechteres Überleben in dieser Gruppe bieten.

5.2 Hirninfarktrate

Die Grundannahme, dass die IABP helfen könnte, die Schlaganfallrate bei ECMO-Behandlung zu senken, ließ sich nicht bestätigen. Mit ECMO und gleichzeitiger IABP erlitten in dieser Untersuchung 14,3% einen Hirninfarkt. Ohne IABP trat bei 17,4% der Patienten ein Hirninfarkt auf. Mit einem p-Wert von 0,61 ist der Effekt nicht signifikant. Die Effektstärke kann hier zeigen, weshalb der Wert so gering ist. Bei einer Effektstärke von 0,043, der sich in der Stichprobe ergeben hat, liegen die Risiken lediglich um 3,1% auseinander. Aus diesen Werten ergibt sich auch der mögliche β -Fehler von 92%, also die Wahrscheinlichkeit, keinen Effekt finden zu können, obwohl er existiert. Um die Wahrscheinlichkeit für den β -Fehler unter 20% zu halten, müsste man das Patientenkollektiv auf 4328 Patienten erweitern. Eine Studie dieser Größe durchzuführen, wäre nur als Metaanalyse aus bestehenden Daten sinnvoll. Selbst große Studien wie die die von Cheng et al. mit 1517 Patienten hätten unter diesen Bedingungen noch eine β -Fehler-Wahrscheinlichkeit von 61%.

Lin et al. beschreiben in ihrer bereits erwähnten Studie aus 2016 mit 529 Patienten hohe neurologische Komplikationsraten von 39,6% in der ECMO-Gruppe und 44,4% unter der kombinierten Therapie, wobei nicht genau beschrieben ist welche Befunde dazu gezählt werden. Die ähnlichen Raten, die sich nicht signifikant voneinander unterscheiden, decken sich jedoch mit den Ergebnissen dieser Arbeit.

Cheng et al. verzeichneten während der reinen ECMO-Behandlung in ihrer, in Abb. 11 veranschaulichten, Studie eine Schlaganfallrate von 5,9%. Vermutlich sind in dieser Arbeit die Infarktraten höher als in Chengs Studie, da nur Patienten betrachtet werden, die Schädel-CT-Untersuchungen erhalten haben. Neurologisch unauffällige Patienten wurden so zum Teil nicht miterfasst.

5.3 Überleben

Die Frage nach einer Änderung der Überlebenschancen der ECMO-Behandlung durch den zusätzlichen Einsatz einer IABP wurde bereits in anderen Studien untersucht. Die größten bisherigen dazu von Cheng et al. mit 1517 Patienten aus dem Jahr

2015, sowie von Lin et al., in deren Studie 529 Patienten eingeschlossen wurden, aus dem Jahr 2016.

Im Patientenkollektiv dieser Arbeit hat sich eine Überlebensrate von 31,9% mit zusätzlicher IABP und 29,9% bei reiner ECMO-Behandlung ergeben. Bei einem p-Wert von 0,86 kann man von keinem signifikanten Effekt ausgehen.

Cheng et al. beschreiben eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 35,3% mit IABP und 37,5% ohne die zusätzliche Behandlung. Dafür wurde ein p-Wert von 0,10 errechnet. Zu welchem Zeitpunkt der Überlebensstatus überprüft wurde, ist hier allerdings nicht näher beschrieben worden (Cheng et al. 2015, S. 453).

Lin et al. haben Raten von 52,3% mit IABP und 51,5% bei alleiniger ECMO-Behandlung beschrieben. Sie beschreiben dabei ebenfalls einen p-Wert von 0,86. Allerdings haben sie die zwei-Wochen-Überlebenswahrscheinlichkeit untersucht und nicht, wie in dieser Arbeit, die Überlebenswahrscheinlichkeit 30 Tage nach der Explantation (Lin et al. 2016, S. 4).

Insgesamt lässt sich beobachten, dass noch keine Studie einen signifikanten Effekt nachweisen konnte. Wie auch bei der Hirninfarktrate, ist die Effektstärke so gering, dass ein wesentlich größeres Patientenkollektiv nötig wäre, um einen Effekt nachweisen zu können.

Das Überleben hängt von vielen Faktoren ab, die in Rahmen von retrospektiven Studien kaum kontrolliert werden können. In dieser Arbeit wurden zwar die Indikationen für die ECMO-Behandlungen erfasst, allerdings konnte nicht mehr nachvollzogen werden, wie kritisch die jeweiligen Zustände der Patienten bereits waren.

5.4 Behandlungsdauer

Es wäre wünschenswert, die ECMO-Behandlungsdauer verkürzen zu können, da jeder Behandlungstag das Risiko für Nebenwirkungen weiter steigen lässt. Lin et al. haben in ihrer Studie festgestellt, dass beide Gruppen mit 4 Tagen im Schnitt gleich lange ECMO-Behandlungen erfahren haben. Die IABP-Behandlungen dauerten durchschnittlich 5 Tage.

Die Patienten in dieser Arbeit wurden mit durchschnittlich 9,7 Tagen in der IABP-Gruppe und 7,1 Tagen in der ECMO-Gruppe deutlich länger behandelt. Auch die Dauer der IABP-Behandlung erfolgte mit 8,2 Tagen deutlich länger. Kein Patient in Lins Studie wurde länger als 8 Tage behandelt.

In dieser Arbeit ist mit einem p-Wert von 0,60 kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsdauern nachweisbar.

5.5 Risiko pro Behandlungstag

Da das Auftreten von Hirninfarkten in dieser Arbeit auf den Tag genau bestimmt wurde, kann das genaue Risiko pro Behandlungstag bestimmt werden. Vergleiche mit anderen Studien können nicht gezogen werden. Patienten mit IABP erlitten 0,029 Infarkte pro Tag, bzw. einen Infarkt alle 34 Tage, während reine ECMO Patienten 0,045 Infarkte pro Tag, bzw. einen Infarkt alle 22 Tage erlitten. Mit einem p-Wert von 0,45 ist der Unterschied nicht signifikant, aber die Tendenz zeigt, dass die IABP die Infarktrate pro Behandlungstag senken könnte. Die IABP-Behandlungen dauerten insgesamt allerdings länger. Es bieten sich zwei Erklärungen an, weshalb das Risiko pro Tag mit IABP geringer erscheint.

1. Die IABP senkt das Risiko durch ihren unterstützenden Effekt.
2. Vor allem die ersten Tage der Behandlung sind risikobehaftet für Schlaganfälle. Bei längerer Behandlung, die die IABP-Gruppe erfahren hat, ergibt sich somit ein niedrigerer Mittelwert.

5.6 Risikotage

Die tagesgenaue Bestimmung der Hirninfarkte erlaubt auch zu beurteilen, ob das Infarktrisiko an bestimmten Tagen höher ist als an anderen. Abb. 17 zeigt dabei, dass Patienten aus der reinen ECMO-Gruppe insbesondere am ersten Tag nach der ECMO-Implantation Hirninfarkte erlitten, während Patienten, die zusätzlich eine IABP erhielten, erst an Tag fünf das höchste Risiko aufwiesen. Nach der ersten Woche ließ sich keine Änderung des täglichen Risikos mehr feststellen. Deshalb sollte gerade an diesen Tagen

eine besonders sorgfältige Kontrolle erfolgen, ob es bereits Schlaganfälle gegeben hat. Der Höhepunkt am Beginn der Behandlung ist nachvollziehbar, da gerade dann das Blutgerinnungsmanagement noch eingependelt werden muss. Einige Patienten hatten die IABP bereits einige Zeit vor der ECMO, sodass bei Ihnen die Gerinnung vermutlich bereits besser eingestellt war und sich daher kein Höhepunkt zu Behandlungsbeginn zeigt. Der Höhepunkt am Tag fünf, der sich hier etabliert hat, könnte am ehesten Zufall sein.

5.7 Betroffene Gefäße und Bereiche

Bisher gab es noch keine Untersuchungen zur Frage, welche Gefäße in dem vorliegenden Setting am ehesten betroffen werden. Die Stromgebiete der Arteria cerebri media sowie der Arteria cerebri posterior sind als die beiden größten Gebiete auch am häufigsten betroffen. Kein Gebiet wies einen signifikanten Unterschied zwischen IABP-Trägern und Patienten, die nur mit ECMO behandelt wurden, auf. Abb. 5 zeigt die Wasserscheide, die sich zwischen Blut, das vom Herzen gepumpt wird und Blut, das die ECMO fördert, ausbildet. Bei auf dem Rücken liegenden Patienten ist das von der ECMO kommende Blut nur im dorsal liegenden Teil der Aorta zu sehen. Möglicherweise kann dieser Teil durch eine andere Lagerung des Patienten verschoben werden. Sollte ein Patient also auf der linken Seite gelagert werden, könnten vor allem die Stromgebiete befallen werden, die von der linken Arteria subclavia bzw. der ihr folgenden linken Arteria vertebralis versorgt werden. Bei einer Umlagerung, beispielsweise zur Dekubitusprophylaxe oder zur Entlastung der Lunge, könnte dieser Aspekt ins Gewicht fallen.

5.8 Blutdruckamplitude

Welche Rolle die Blutdruckamplitude als Indikator für die Pumpleistung spielt, ist noch nicht abschließend geklärt. Munawar et al. haben in einer Untersuchung an 42 Studenten diesen Zusammenhang geprüft und beschreiben die Blutdruckamplitude als guten Indikator für die Pumpleistung (Munawar 2007, S. 26). Allerdings wurde die Untersuchung an Studenten durchgeführt, die höchstwahrscheinlich keine arteriosklerotischen Gefäße aufwiesen, wie sie bei älteren Patienten mit kardialen Problemen oft vorzufinden sind. Trotzdem kann der Schluss gezogen werden, dass eine vorhandene Blutdruckamplitude bei Patienten dieser Arbeit für eine verbliebene

Herzleistung spricht, während eine Blutdruckamplitude von „0“ ein Zeichen für sehr geringe bis nicht vorhandene kardiale Pumpleistung ist.

Da in diesem Abschnitt peripher und zentral kanülierte Patienten nicht getrennt wurden verbietet sich eine Deutung des Ergebnisses im Hinblick auf den Verlauf der Wasserscheide. Hierfür sei auf Seite 52 verwiesen, auf der darauf eingegangen wird.

In dieser Arbeit hat sich kein Unterschied der Blutdruckamplitude zwischen den Infarktpatienten und Patienten, die keinen Infarkt erlitten haben, gezeigt. Das ist ein deutlicher Hinweis darauf, dass die verbliebene Herzleistung sich in den Gruppen nicht signifikant unterschieden hat.

5.9 Blutgerinnungseinstellung

Das Blutgerinnungsmanagement spielt eine wichtige Rolle bei der Infarktentwicklung. Die Gerinnungszeit sollte während der ECMO-Therapie, sowohl mit als auch ohne IABP, um den Faktor 1,5 erhöht sein. Für die *Activated clotting time* entspricht das 180 bis 220 Sekunden, für die partielle Thromboplastinzeit je nach Labor etwa 40 bis 60 Sekunden (Allen et al. 2011, S. 16). Patienten in dieser Arbeit hatten im Schnitt eine stärker gehemmte Blutgerinnung, wenn sie keine IABP trugen, allerdings nicht signifikant ($p = 0,88$). Ein Grund hierfür ist zunächst nicht ersichtlich, da die Patienten bezüglich der Gerinnung gleich behandelt werden. Ein signifikanter Unterschied an dieser Stelle hätte eine Erklärung für mehr Blutungen oder Thrombembolien in den jeweiligen Gruppen bieten können. Insgesamt ist es schwierig, die komplette Blutgerinnung zu erfassen, da die Werte stark schwanken und daher die Heparinraten täglich angepasst werden. Die hier verwendete Methode, nur die Extremwerte zu vergleichen, erscheint sinnvoll, da Thromben am ehesten in der Zeit entstehen, in denen die Gerinnungszeit kurz ist.

5.10 Periphere Kanülierungen

Ausgehend von der Grundannahme, dass sich eine Wasserscheide zwischen Herz und ECMO-Kanülierungsstelle bildet, bot es sich an, die peripher kanülierten Patienten getrennt zu betrachten. Sollten die Thromben, die bei ECMO-Behandlungen zu den

vermehrten Infarkten führen, in erster Linie von der ECMO kommen, könnten IABP-Patienten hier niedrigere Infarktraten aufweisen.

5.10.1 Interpretation der Unterschiede der peripher kanülierten Patientengruppen

Von den insgesamt 146 Patienten wurden 111 peripher kanüliert. Je kleiner die Stichprobe ist, desto unwahrscheinlicher wird es, signifikante Ergebnisse zu erhalten, darum kann erwogen werden, die Effektstärke in die Interpretation miteinzubeziehen.

Die Gruppen unterscheiden sich in diesem Fall signifikant in ihrem Alter. Die Patienten mit kombinierter Therapie sind mit einem Durchschnitt von 64,5 Jahren älter als die Patienten mit alleiniger ECMO-Therapie, die im Schnitt ein Alter von 57,9 Jahren aufweisen. Grundsätzlich kann bei jüngeren Patienten von einem besseren *Outcome* der Therapie ausgegangen werden.

Wie auch im Gesamtkollektiv unterscheiden sich auch diese Gruppen im Bezug auf die vorausgegangene Reanimation signifikant mit 36% in der IABP-Gruppe gegen 67% in der ECMO-Gruppe. Das schlechtere Überleben dieser Gruppe könnte davon begünstigt sein.

5.10.2 Infarktrate peripher kanülierter Patienten

Die Infarktraten von 18% unter IABP-Trägern gegen 12% bei Patienten mit reiner ECMO-Therapie können die Theorie, dass die IABP dem retrograden Blutfluss soweit entgegenwirkt, dass weniger Thromben das Gehirn erreichen, nicht untermauern. Das könnte einerseits daran liegen, dass Thromben auch vom Herzen kommen können, in welchem Fall die Lage der Wasserscheide keine Rolle spielt, zum anderen existiert die Wasserscheide nicht nur auf einer Höhe, sondern über eine längere Strecke, sodass auch bei größerer Pumpleistung des Herzens und der IABP, Blut von der ECMO das Gehirn erreichen könnte. Hier gilt es allerdings zu beachten, dass die inflatierte IABP die Aorta während der Diastole verlegt, sodass in dieser Zeit kein retrograder Blutfluss existieren kann.

Zu bedenken ist auch, dass das Blut, das vom Herzen kommt, mitunter nicht so gut oxygeniert ist, wie das von der ECMO kommende Blut. Bei eingeschränkter Lungenfunktion ist es daher sinnvoll sicherzustellen, dass auch das zum Gehirn kommende Blut der ECMO entstammt. Das für hypoxische Schlaganfälle typische Erscheinungsbild, das unter diesen Umständen auftreten müsste, wurde allerdings bei keinem Patienten dieser Studie beobachtet.

5.10.3 Überleben peripher kanülierter Patienten

Die Überlebenschance von IABP-Trägern ist trotz der erhöhten Schlaganfallrate mit 36% größer gewesen als bei Patienten, die nur eine ECMO-Behandlung erfahren haben. Sie überlebten zu 30%. Der Unterschied ist zwar nicht signifikant, doch hier kann, wie bereits begründet, die Effektstärke miteinbezogen werden. Die Bestimmung des Zusammenhangs zwischen Vorhandensein der IABP und Überleben der Therapie nach Pearson ergibt jedoch ebenfalls nur einen Wert von 0,055, also einen sehr geringen Zusammenhang. Insofern deckt sich auch dieses Ergebnis mit den bisherigen Studien von Lin et al. sowie Cheng et al. zur Kombination von ECMO und IABP (Lin et al. 2016, S. 4; Cheng et al. 2015, S. 453).

Der zunächst gegensätzliche Effekt auf die Überlebenschance im Vergleich zur Hirninfarktrate könnte an der herzunterstützenden Funktion der IABP liegen. Letzten Endes erzeugt die Erhöhung des Blutdrucks durch die ECMO eine höhere Nachlast, gegen die das Herz arbeiten muss, die von der IABP gesenkt wird.

5.10.4 Behandlungsdauer peripher kanülierter Patienten

Die Behandlung endet entweder mit dem Tod oder dem erfolgreichen Abschluss der ECMO-Therapie. Eine kurze Behandlungsdauer kann also auch aus einem frühen Todeseintritt resultieren. Um diese Verfälschung auszuschließen, wurden nur Patienten in diese Analyse einbezogen, die die Behandlung überlebt haben. Daraufhin relativiert sich der zunächst deutlich erscheinende Unterschied der Behandlungsdauer zu einem nicht signifikanten Unterschied.

5.10.5 Infarktisiko pro Behandlungstag bei peripher kanülierten Patienten

Das Infarktisiko pro Behandlungstag dieser Subgruppe entspricht beinahe dem des gesamten Patientenkollektivs. Patienten mit IABP erlitten 0,026 Infarkte pro Tag, während reine ECMO Patienten 0,048 Infarkte pro Tag erlitten. Mit einem p-Wert von 0,40 ist der Unterschied noch nicht signifikant, aber die Tendenz zeigt, dass die IABP die Infarktrate pro Behandlungstag senken könnte. Der Unterschied ist allerdings größer als im Gesamtkollektiv. Es bieten sich die bereits erwähnten Möglichkeiten an, weshalb das Risiko pro Tag geringer erscheint: Ersten könnte die IABP das Risiko durch ihren unterstützenden Effekt senken, oder zweitens liegt es an der im Schnitt längeren Behandlungsdauer von Patienten mit kombinierter Therapie. Da in erster Linie die ersten Tage der Behandlung ein hohes Risiko mit sich bringen, sinkt der Durchschnitt bei längerer Behandlung.

5.10.6 Vergleich der Gehirnhälften peripher kanülierter Patienten

Zum Vergleich der Gehirnhälften wurde die Differenz der ASPECT-Scores rechts und links gebildet. Da ein hoher ASPECT-Score für weniger Infarkte steht, bedeutet ein negatives Ergebnis mehr Infarkte auf der rechten Seite, ein positives steht für mehr Infarkte auf der linken Seite. Ein Ergebnis von „0“ bedeutet, dass beide Seiten gleich stark betroffen sind.

Ein einschränkender Faktor der Aussagekraft des ASPECT-Scores besteht darin, dass er nur das Versorgungsgebiet der Arteria cerebri media beurteilt. Für die anderen Stromgebiete könnte man den Score in einer Studie, die die Seitenunterschiede genauer untersuchen soll, erweitern.

Patienten mit IABP kamen mit einem durchschnittlichen Wert von 0,13 auf ein fast ausgeglichenes Verhältnis. Die ECMO-Gruppe zeigte mit ihrem Wert von -1 einen Trend zu Infarkten auf der rechten Seite. Der Unterschied ist allerdings nicht signifikant.

Die ursprüngliche Theorie, dass sich eine Wasserscheide ausbildet, die, wenn sie zwischen dem Truncus brachiocephalicus und dem Abgang der linken Arteria carotis communis liegt, unter der Annahme, dass Thromben am ehesten von der ECMO

kommen, für eine Tendenz zu Infarkten in der linken Gehirnhälfte sorgt, konnte also nicht bestätigt werden. Möglicherweise ist es schlichtweg zu unwahrscheinlich, dass die Wasserscheide genau in diesem Bereich liegt.

Eine weitere Methode die Wasserscheide genauer zu untersuchen bietet die farbkodierte Duplexsonographie. Die gegenläufigen Ströme vom Herzen und der ECMO könnten dadurch sehr anschaulich und ohne Kontrastmittel visualisiert werden. Allerdings ist das Gebiet, in dem man die Wasserscheide erwarten würde, nicht leicht zugänglich, da die Lunge die Aorta bei einem transthorakalen Ultraschall größtenteils verdeckt.

5.10.7 Blutdruckamplituden peripher kanülierter Patienten

Die Bedeutung der Blutdruckamplitude für die Herzleistung wurde bereits auf Seite 47 diskutiert. Anknüpfend daran, kann in diesem Abschnitt auch der Zusammenhang zwischen Herzleistung und Wasserscheide in die Diskussion aufgenommen werden.

Es hat sich kein Unterschied der Blutdruckamplitude zwischen den Infarktpatienten und Patienten, die keinen Infarkt erlitten haben, gezeigt. Hierfür gibt es verschiedene Erklärungsansätze:

1. Dadurch, dass die Wasserscheide nicht nur auf einer Höhe existiert, sondern über einen langgestreckten Bereich, kann auch bei großer Herzleistung noch Blut von der ECMO zum Gehirn gelangen.
2. Thromben kommen möglicherweise nicht nur hauptsächlich aus der Richtung der ECMO, sondern auch vom Herzen. Hiergegen spricht allerdings die geringe Schlaganfallrate nach Herzinfarkten, die Witt et al. in einer Metaanalyse, die über 500 000 Patienten umfasst, während des Krankenhausaufenthaltes mit 1,1% beziffern (Witt et al. 2006, S. 354).
3. Die Blutdruckamplitude wurde in dieser Arbeit nicht kontinuierlich gemessen, sondern nur die niedrigsten Werte wurden verglichen. Bei kontinuierlicher Messung könnte sich ein Unterschied zeigen, der hier nicht erkannt werden konnte.

6 Schlussfolgerungen und Ausblick in die Zukunft

Der bisherige Kenntnisstand zur zusätzlichen Anwendung einer IABP während ECMO-Therapie zeigt noch keine eindeutige Tendenz, ob die Kombination die Hirninfarktrate senken kann. Die Ergebnisse dieser Arbeit decken sich mit den Schlussfolgerungen der Studien, die keinen Vorteil nachweisen konnten.

Die hier gefundenen Effektstärken im Hinblick auf eine Senkung der Infarktrate und Mortalität, ist so gering, dass signifikante Unterschiede nur mit sehr großen Stichproben gezeigt werden können, die mehr als 4000 Patienten beinhalten. Sollte eine solche Studie durchgeführt werden, ist davon auszugehen, dass ähnliche Effektstärken beschrieben werden, sodass eine klare Empfehlung nach diesen Aspekten nicht gegeben werden kann. Gleichzeitig sind bezüglich Hirninfarktraten und Mortalität allerdings auch keine klaren Nachteile zu beweisen. Eine Empfehlung gegen die Kombination kann anhand dieser Gesichtspunkte daher ebenfalls nicht ausgesprochen werden.

Aspekte wie Kosten der Therapie oder unerwünschte Nebenwirkungen, beispielsweise Beinischämien und thrombembolische Ereignisse können noch abgewogen werden und sprechen möglicherweise gegen den zusätzlichen IABP-Einsatz. Andere Faktoren wie eine kardioprotektive Wirkung und verbesserte Organperfusion sprechen hingegen dafür. Somit ist zu erwarten, dass in den kommenden Jahren, vorerst keine verbindliche Leitlinie zur Kombination von ECMO und IABP herausgegeben wird.

Abbildungsverzeichnis

ABB. 1: SCHEMATISCHE DARSTELLUNG EINER VENO-ARTERIELLEN ECMO (QUELLE: SCHULZE, JÖRG: HTTP://WWW.HERZ-LUNGEN-MASCHINE.DE/INDEX.PHP/HERZ-LUNGEN-MASCHINE/ECMO , 26.09.2016)	2
ABB. 2: SCHEMATISCHE DARSTELLUNG EINER VENO-VENÖSEN ECMO (QUELLE: SCHULZE, JÖRG: HTTP://WWW.HERZ-LUNGEN-MASCHINE.DE/INDEX.PHP/HERZ-LUNGEN-MASCHINE/ECMO , 26.09.2016)	3
ABB. 3: EINSTELLUNGEN EINER LAUFENDEN ECMO (QUELLE: SELBST ANGEFERTIGTES FOTO)	5
ABB. 4: SCHEMATISCHE ÜBERSICHT DES KOMPLETTEN AUFBAUS EINER VA-ECMO (QUELLE: ABRAMS ET AL. 2014)	6
ABB. 5: DURCH KONTRASTMITTEL SICHTBARE WASSERSCHEIDE (QUELLE: HOEPER ET AL. 2014, S. 865)	7
ABB. 6: SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DER IDEALEN IABP-POSITIONIERUNG (QUELLE: FLEMMING ET AL. 2013, S. 4) 1:	8
ABB. 7: IABP WÄHREND INFLATION UND DEFLATION (QUELLE: FLEMMING ET AL. 2013, S. 5)	9
ABB. 8: VERÄNDERUNG DER BLUTDRUCKKURVE UNTER IABP-THERAPIE (QUELLE: FLEMMING ET AL. 2013, S. 8)	10
ABB. 9: SCHEMATISCHE DARSTELLUNG EINES ANGESCHLOSSENEN LVAD (QUELLE: BIRKS 2010, S. 66)	12
ABB. 10: SCHEMATISCHE DARSTELLUNG EINES "TOTAL ARTIFICIAL HEART" (QUELLE: COPELAND ET AL. 2004, S. 860)	12
ABB. 11: KOMPLIKATIONS RATEN BEI ECMO-THERAPIE LAUT DER OBEN BESCHRIEBENEN STUDIE VON CHENG ET AL.	22
ABB. 12: INFARKTRATEN ABHÄNGIG ZUR BEHANDLUNGSMETHODE	31
ABB. 13: ÜBERLEBENSWAHRSCHEINLICHKEIT ABHÄNGIG ZUR BEHANDLUNGSMETHODE	32
ABB. 14: KAPLAN-MEIER-KURVE ZUR DARSTELLUNG DES KUMULIERTEN ÜBERLEBENS DER PATIENTEN MIT KOMBINIRTER THERAPIE SOWIE MIT ALLEINIGER ECMO-THERAPIE	33
ABB. 15: DAUER DER ECMO-BEHANDLUNG BEI ÜBERLEBENDEN PATIENTEN	34
ABB. 16: INFARKTRISIKO PRO BEHANDLUNGSTAG ABHÄNGIG ZUR BEHANDLUNG	35
ABB. 17 INFARKTE ABHÄNGIG VOM BEHANDLUNGSTAG	36
ABB. 18: BETROFFENE GEFÄßE UND BEREICHE	36
ABB. 19: BLUTDRUCKAMPLITUDEN	37
ABB. 20: DURCHSCHNITTLICHE NIEDRIGSTE PARTIELLE THROMBOPLASTINZEIT	38
ABB. 22: INFARKTRATEN ABHÄNGIG ZUR BEHANDLUNGSMETHODE BEI PERIPHERER KANÜLIERUNG	40
ABB. 23: ÜBERLEBENSWAHRSCHEINLICHKEIT ABHÄNGIG ZUR BEHANDLUNGSMETHODE BEI PERIPHERER KANÜLIERUNG	40
ABB. 24: DURCHSCHNITTLICHE BEHANDLUNGSDAUER PERIPHER KANÜLIERTER PATIENTEN	41
ABB. 25: INFARKTRISIKO PRO BEHANDLUNGSTAG ABHÄNGIG ZUR BEHANDLUNG BEI PERIPHERER KANÜLIERUNG	42

Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: INDIKATIONEN KARDIALER UNTERSTÜTZUNGSSYSTEME	13
TABELLE 2: INFARKTARTEN	15
TABELLE 3: EINSCHLUSSKRITERIEN	25
TABELLE 4: ERHOBENE DATEN.....	26
TABELLE 5: VERWENDETE CT-GERÄTE	28
TABELLE 6: GEGENÜBERSTELLUNG DER PATIENTENGRUPPEN	30
TABELLE 7: INDIKATIONEN UND REANIMATIONSQUOTE DER JEWEILIGEN GRUPPEN	31
TABELLE 8: GEGENÜBERSTELLUNG DER PATIENTENGRUPPEN BEI PERIPHERER KANÜLIERUNG	39

Literaturverzeichnis

Abrams, Darryl; Combes, Alain; Brodie, Daniel (2014): Extracorporeal membrane oxygenation in cardiopulmonary disease in adults. In: *Journal of the American College of Cardiology* 63 (25 Pt A), S. 2769–2778. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.03.046.

Albes, Guido (2013): Facharztprüfung Radiologie. 1450 kommentierte Prüfungsfragen. 3., überarb. und erw. Aufl. Stuttgart u.a.: Thieme (Facharztprüfungsreihe).

Allen, Steve; Holena, Daniel; McCunn, Maureen; Kohl, Benjamin; Sarani, Babak (2011): A review of the fundamental principles and evidence base in the use of extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in critically ill adult patients. In: *Journal of intensive care medicine* 26 (1), S. 13–26. DOI: 10.1177/0885066610384061.

Altayyar, Sultan; Al-Omari, Awad; Alqahtani, Abdulrahman M.; Rochweg, Bram; Alnasser, Sami; Alqahtani, Zuhoor et al. (2015): Intraaortic balloon pump in patients with cardiogenic shock complicating myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. In: *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej* 125 (3), S. 181–190.

Aronson, Doron; Burger, Andrew J. (2004): Relation between pulse pressure and survival in patients with decompensated heart failure. In: *The American journal of cardiology* 93 (6), S. 785–788. DOI: 10.1016/j.amjcard.2003.12.011.

Barber, Philip A.; Demchuk, Andrew M.; Zhang, Jinjin; Buchan, Alastair M. (2000): Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. In: *The Lancet* 355 (9216), S. 1670–1674. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)02237-6.

Birks, E. J. (2010): Left ventricular assist devices. In: *Heart (British Cardiac Society)* 96 (1), S. 63–71. DOI: 10.1136/hrt.2007.130740.

Blacher, Jacques; Staessen, Jan A.; Girerd, Xavier; Gasowski, Jerzy; Thijs, Lutgarde; Liu, Lisheng et al. (2000): Pulse Pressure Not Mean Pressure Determines Cardiovascular Risk in Older Hypertensive Patients. In: *Arch Intern Med* 160 (8), S. 1085. DOI: 10.1001/archinte.160.8.1085.

- Bolno, Paul B.; Kresh, J.Yasha (2003): Physiologic and hemodynamic basis of ventricular assist devices. In: *Cardiology Clinics* 21 (1), S. 15–27. DOI: 10.1016/S0733-8651(03)00002-X.
- Bundesamt für Strahlenschutz, Jahresbericht 2013: Umweltradioaktivität und Strahlenbelastung. Online verfügbar unter <http://doris.bfs.de/jspui/bitstream/urn:nbn:de:0221-2015072112949/1/2013.pdf>, zuletzt geprüft am 06.01.2017.
- Cheng, Richard; Hachamovitch, Rory; Kittleson, Michelle; Patel, Jignesh; Arabia, Francisco; Moriguchi, Jaime et al. (2014): Complications of extracorporeal membrane oxygenation for treatment of cardiogenic shock and cardiac arrest: a meta-analysis of 1,866 adult patients. In: *The Annals of thoracic surgery* 97 (2), S. 610–616. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2013.09.008.
- Cheng, Richard; Hachamovitch, Rory; Makkar, Raj; Ramzy, Danny; Moriguchi, Jaime D.; Arabia, Francisco A. et al. (2015): Lack of Survival Benefit Found With Use of Intraaortic Balloon Pump in Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Pooled Experience of 1517 Patients. In: *The Journal of invasive cardiology* 27 (10), S. 453–458.
- Copeland, J. G.; Smith, R. G.; Arabia, F. A. (2004): Cardiac replacement with a total artificial heart as a bridge to transplantation. In: *ACC Current Journal Review* 13 (11), S. 46. DOI: 10.1016/j.accreview.2004.10.036.
- David Bregman; William J. Casarella (1979): Percutaneous Intraaortic Balloon Pumping: Initial Clinical Experience.
- Englert, Joseph A. R.; Davis, Jennifer A.; Krim, Selim R. (2016): Mechanical Circulatory Support for the Failing Heart: Continuous-Flow Left Ventricular Assist Devices. In: *The Ochsner Journal* 16 (3), S. 263–269.
- Extracorporeal Life Support Organization (2016): ECLS Registry Report. Online verfügbar unter <https://www.elseo.org/Registry/Statistics/InternationalSummary.aspx>, zuletzt geprüft am 04.01.2017.
- Flemming, K.; Schäfer, K.; Strasser R. (2013): Pflege von Patienten mit IABP-Therapie Ein Leitfaden für die Kitteltasche.

- Franklin, S. S.; Khan, S. A.; Wong, N. D.; Larson, M. G.; Levy, D. (1999): Is Pulse Pressure Useful in Predicting Risk for Coronary Heart Disease? The Framingham Heart Study. In: *Circulation* 100 (4), S. 354–360. DOI: 10.1161/01.CIR.100.4.354.
- Gerok, Wolfgang (2007): Die innere Medizin. 1. Aufl. s.l.: Schattauer GmbH Verlag für Medizin und Naturwissenschaften (Medizin). Online verfügbar unter http://www.content-select.com/index.php?id=bib_view&ean=9783794580194.
- GIBBON, J. H. (1954): Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. In: *Minnesota medicine* 37 (3), 171-85; passim.
- Göttsche, Thomas; Göttsche, Th. (2006): Einführung in die Radiologie. Diagnostik und Intervention ; 116 Tabellen. 11., vollst. überarb. u. erw. Aufl. Hg. v. Egon Bücheler. Stuttgart: Thieme.
- Halaweish, Ihab; Cole, Adam; Cooley, Elaine; Lynch, William R.; Haft, Jonathan W. (2015): Roller and Centrifugal Pumps: A Retrospective Comparison of Bleeding Complications in Extracorporeal Membrane Oxygenation. In: *ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs : 1992)* 61 (5), S. 496–501. DOI: 10.1097/MAT.0000000000000243.
- Hill, J. D.; O'Brien, T. G.; Murray, J. J.; Dontigny, L.; Bramson, M. L.; Osborn, J. J.; Gerbode, F. (1972): Prolonged extracorporeal oxygenation for acute post-traumatic respiratory failure (shock-lung syndrome). Use of the Bramson membrane lung. In: *The New England journal of medicine* 286 (12), S. 629–634. DOI: 10.1056/NEJM197203232861204.
- Hoeper, Marius M.; Tudorache, Igor; Kuhn, Christian; Marsch, Georg; Hartung, Dagmar; Wiesner, Olaf et al. (2014): Extracorporeal membrane oxygenation watershed. In: *Circulation* 130 (10), S. 864–865. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011677.
- Lafc, Gokhan; Budak, Ali Baran; Yener, Ali Umit; Cicek, Omer Faruk (2014): Use of extracorporeal membrane oxygenation in adults. In: *Heart, lung & circulation* 23 (1), S. 10–23. DOI: 10.1016/j.hlc.2013.08.009.
- Lequier, Laurance; Horton, Stephen B.; McMullan, D. Michael; Bartlett, Robert H. (2013): Extracorporeal membrane oxygenation circuitry. In: *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation*

- of Pediatric Intensive and Critical Care Societies* 14 (5 Suppl 1), S7-12. DOI: 10.1097/PCC.0b013e318292dd10.
- Lin, Lian-Yu; Liao, Che-Wei; Wang, Chih-Hsien; Chi, Nai-Hsin; Yu, Hsi-Yu; Chou, Nai-Kuan et al. (2016): Effects of Additional Intra-aortic Balloon Counter-Pulsation Therapy to Cardiogenic Shock Patients Supported by Extra-corporeal Membranous Oxygenation. In: *Scientific reports* 6, S. 1–8. DOI: 10.1038/srep23838.
- Ma, Pengyu; Zhang, Zaiwang; Song, Tieying; Yang, Yunliang; Meng, Ge; Zhao, Jianhui et al. (2014): Combining ECMO with IABP for the treatment of critically ill adult heart failure patients. In: *Heart, lung & circulation* 23 (4), S. 363–368. DOI: 10.1016/j.hlc.2013.10.081.
- Marino, Paul L.; Sutin, Kenneth M.; Taeger, Kai; Abt, Gregor (Hg.) (2008): Das ICU-Buch. Praktische Intensivmedizin. 4. Aufl. München: Elsevier Urban & Fischer. Online verfügbar unter http://deposit.d-nb.de/cgi-bin/dokserv?id=3117042&prov=M&dok_var=1&dok_ext=htm.
- Mattle, Heinrich; Mumenthaler, Marco (2008): Neurologie. 1. Auflage. s.l.: Thieme. Online verfügbar unter <http://dx.doi.org/10.1055/b-002-54080>.
- McMurray, John J. V.; Adamopoulos, Stamatis; Anker, Stefan D.; Auricchio, Angelo; Bohm, Michael; Dickstein, Kenneth et al. (2012): ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. In: *European Heart Journal* 33 (14), S. 1787–1847. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs104.
- Mueller, H.; Ayres, S. M.; Conklin, E. F.; Giannelli, S., JR; Mazzara, J. T.; Grace, W. T.; Nealon, T. F., JR (1971): The effects of intra-aortic counterpulsation on cardiac performance and metabolism in shock associated with acute myocardial infarction. In: *The Journal of clinical investigation* 50 (9), S. 1885–1900. DOI: 10.1172/JCI106681.
- Munawar, Farida (2007): DETERMINATION OF CARDIAC OUTPUT IN MEDICAL STUDENTS BY PULSE PRESSURE METHOD. In: *Pakistan Journal of Physiology* (Volume 3 No. 2), S. 26–27.

- Nakajima, Seiko; Seguchi, Osamu; Fujita, Tomoyuki; Hata, Hiroki; Yamashita, Kizuku; Sato, Takuma et al. (2016): Successful treatment of near-fatal fulminant myocarditis using bi-ventricular assist device support. In: *Journal of artificial organs : the official journal of the Japanese Society for Artificial Organs* 19 (3), S. 293–296. DOI: 10.1007/s10047-016-0899-4.
- Parissis, H.; Graham, V.; Lampridis, S.; Lau, M.; Hooks, G.; Mhandu, P. C. (2016): IABP: history-evolution-pathophysiology-indications: what we need to know. In: *Journal of cardiothoracic surgery* 11 (1). DOI: 10.1186/s13019-016-0513-0.
- Pexman, J. H. Warwick; Barber, Philip A.; Hill, Michael D.; Sevick, Robert J.; Demchuk, Andrew M.; Hudon, Mark E. et al. (2001): Use of the Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) for Assessing CT Scans in Patients with Acute Stroke. In: *AJNR Am J Neuroradiol* 22 (8), S. 1534–1542. Online verfügbar unter <http://www.ajnr.org/content/22/8/1534.full>.
- Pilarczyk, Kevin; Bauer, Adrian; Boening, Andreas; Brelie, Michael von der; Eichler, Ingolf; Gohrbandt, Bernard; Groesdonk, Heinrich Volker et al. (2015): S3-Leitlinie 011/020: Einsatz der intraaortalen Ballongegenpulsation in der Herzchirurgie. In: *AWMF online*, S. 1–194.
- Port, S. C.; Patel, S.; Schmidt, D. H. (1984): Effects of intraaortic balloon counterpulsation on myocardial blood flow in patients with severe coronary artery disease. In: *Journal of the American College of Cardiology* 3 (6), S. 1367–1374.
- Prokop, Mathias (2007): Ganzkörper-Computertomographie. Spiral- und Multislice-CT ; mit 328 Tabellen. 2., vollst. überarb. und erw. Aufl. Stuttgart: Thieme (RRR - Referenz-Reihe Radiologie).
- Schulze, Jörg (2014): Herz-Lungen-Maschine - ECMO. Online verfügbar unter <http://www.herz-lungen-maschine.de/index.php/herz-lungen-maschine/ecmo>, zuletzt geprüft am 26.09.2016.
- Schweitzer, Rudolf (2014): Die Heilpraktiker-Akademie. Hämatologie, Immunologie und Mikrobiologie. 2nd ed. London: Elsevier Health Sciences Germany. Online verfügbar unter <http://gbv.ebib.com/patron/FullRecord.aspx?p=1746383>.
- Shekar, Kiran; Mullany, Daniel V.; Thomson, Bruce; Ziegenfuss, Marc; Platts, David G.; Fraser, John F. (2014): Extracorporeal life support devices and strategies for

management of acute cardiorespiratory failure in adult patients: a comprehensive review. In: *Critical care (London, England)* 18 (3), S. 219. DOI: 10.1186/cc13865.

Siegenthaler, Walter; Blum, Hubert; Amann-Vesti, Beatrice R. (2006): *Klinische Pathophysiologie*. 9., völlig neu bearb. Aufl. Stuttgart u.a.: Thieme.

Steppan, Jochen; Barodka, Viachaslau; Berkowitz, Dan E.; Nyhan, Daniel (2011): Vascular stiffness and increased pulse pressure in the aging cardiovascular system. In: *Cardiology research and practice* 2011, S. 263585. DOI: 10.4061/2011/263585.

Thiele, Holger; Zeymer, Uwe; Neumann, Franz-Josef; Ferenc, Mirosław; Olbrich, Hans-Georg; Hausleiter, Jörg et al. (2012): Intraaortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. In: *The New England journal of medicine* 367 (14), S. 1287–1296. DOI: 10.1056/NEJMoa1208410.

Toomasian, John M.; Bartlett, Robert H. (2011): Hemolysis and ECMO pumps in the 21st Century. In: *Perfusion* 26 (1), S. 5–6. DOI: 10.1177/0267659110396015.

Witt, Brandi J.; Ballman, Karla V.; Brown, Robert D., JR; Meverden, Ryan A.; Jacobsen, Steven J.; Roger, Veronique L. (2006): The incidence of stroke after myocardial infarction: a meta-analysis. In: *The American journal of medicine* 119 (4), 354.e1-9. DOI: 10.1016/j.amjmed.2005.10.058.