J. P. Meinhardt
M. Quintel

Extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) im Erwachsenenalter

Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in adults

■ **Summary** Despite ongoing discussions, ECMO (extracorporeal membrane oxygenation) has become an important part of treatment options in acute lung injury and ARDS (acute respiratory distress syndrome) even in adults. On the other hand, none of the two RCT (randomized controlled trial) studies resulted in reduced letality of the artificial lung therapy when compared to convention treatment. Both authors concluded, that ECMO is not recom-

mended in ARDS. Meanwhile experience with ECMO in adults is extensive in various institutions worldwide, exceeding 1000 patients by the end of 2001. Growing experience and improved technical equipment reduce the rate of technical complications substantially. However, for different reasons ECMO incidence in adults is progressively decreasing in recent years.

Inclusion and exclusion criteria vary among different ECMO centers. Potential reversibility of lung injury and persisting life-threatening gas exchange disorder under maximal conventional therapy are commonly seen as requirements for ECMO therapy. ECMO criteria are Murray lung injury score >3.5 (chest x-ray, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -index, static compliance C_{stat} , PEEP), Morel-classification >3 (chest x-ray, $\text{AaDO}_2/\text{FiO}_2$ -index, C_{stat} , PEEP), AaDO_2 >600 mmHg, intrapulmonal shunt Q_s/Q_T >30%, and increase in extravascular lung water >15 ml/kg bodyweight.

Commonly accepted absolute contraindications are (1) severely consuming disorders with poor prognosis, (2) CNS damage with poor prognosis, (3) advanced chronic lung disorders, and (4) progressive multiple organ failure. Relative contraindications are immunosuppression, active bleeding,

age over 60 years, and days on mechanical ventilation.

In our experience, early contact to an ECMO reference center can optimise early identification of patients which benefit from ECMO, as well as treatment and transportation modalities, and improves outcome. Due to high technical and personal requirements and decreasing incidence in the adult sector, ECMO should be limited to a small number of reference centers with substantial experience in extracorporeal circulation.

■ **Key words** Extracorporeal membrane oxygenation – artificial lung – acute respiratory distress syndrome, ARDS – acute lung injury

■ **Zusammenfassung** Trotz anhaltender Diskussion ist die extrakorporale Membranoxygenierung (extracorporeal membrane oxygenation, ECMO) auch bei erwachsenen Patienten zu einem festen Bestandteil der therapeutischen Optionen in der Behandlung des akuten Lungenversagens (ARDS, acute respiratory distress syndrome) geworden. Die beiden bislang durchgeführten randomisierten Vergleichsstudien konnten allerdings keinen Vorteil im Hinblick auf die Letalität verglichen mit konventioneller Beatmungs-

Eingegangen: 1. August 2002
Akzeptiert: 14. August 2002

Serie:
*Die Intensivtherapie
bei akutem Lungenversagen*
Herausgegeben von R. Rossaint
und R. Kuhlen, Aachen

Dr. med. Jürgen Meinhardt (✉)
M. Quintel
Institut für Anästhesiologie
und Operative Intensivmedizin
Universitätsklinikum Mannheim
Theodor-Kutzer-Ufer 1–3
68167 Mannheim, Germany
Tel.: (11 49) 6 21 / 3 83-59 63
Fax: (11 49) 6 21 / 3 83-19 52
E-Mail: juergen.meinhardt@anaes.ma.uni-
heidelberg.de

therapie belegen. In der Konsequenz resultierte aus beiden Studien keine Empfehlung für die ECMO-Therapie (1–3). Mittlerweile liegen weitreichende weltweite Erfahrungen (Gesamtzahl der therapierten erwachsenen Patienten Ende 2001 ca. 1000) vor. Wachsende Erfahrung und verbesserte Technik haben die Rate technischer Komplikationen der extrakorporalen Lungenersatztherapie deutlich reduziert. Aus einer Reihe von Gründen ist in der jüngsten Zeit die Inzidenz des Einsatzes von ECMO dennoch deutlich rückläufig.

Einzelne Ein- und Ausschlusskriterien variieren zwischen den verschiedenen ECMO-Zentren. Potentielle Reversibilität der aktuellen Lungenschädigung und bei ausgeschöpfter konventioneller Therapie Fortbestand einer lebensbedrohlichen Gasaustauschstörung stellen jedoch übereinstimmende Grundvoraussetzung für die Durchführung einer ECMO-Therapie dar. Gebräuchliche Kriterien sind ein Murray lung injury score $>3,5$ (Röntgen-Befund, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ Ratio, statische Compliance = C_{stat} , PEEP) eine Morel-Klassifikation >3 (Röntgen-Befund, $\text{AaDO}_2/\text{FiO}_2$ -Index, C_{stat}

PEEP), eine $\text{AaDO}_2 >600$ mmHg, ein intrapulmonaler Shunt $Q_s/Q_T >30\%$ und eine Erhöhung des extravaskulären Lungenwassers auf >15 ml/kg KG. In manchen Zentren stellt darüber hinaus die Dauer der maschinellen Beatmung (<12 Tage) ein weiteres Kriterium dar. Nach unserer Erfahrung hat sich in der Praxis nach Optimierung des Beatmanagements und nach Ausschöpfung aller supportiven Maßnahmen inklusive der Bauchlage ein Vorgehen bewährt, das sich an der Höhe der $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ Ratio orientiert, dabei gelten als Verlegungskriterium in ein ECMO-Zentrum <100 mmHg, als Sofortkriterium für die ECMO-Therapie <50 mmHg. Das Vorgehen im Intermediärbereich ist vom klinischen Verlauf bestimmt (4).

Weitgehend akzeptierte absolute Kontraindikationen (KI) sind: (1) prognostisch ungünstige (terminale) konsumierende Erkrankungen, (2) ZNS-Schädigung mit ungünstiger Prognose (3) fortgeschrittene chronische Lungenerkrankung sowie (4) weit fortgeschrittenes Multiorganversagen. Relative KI sind manifeste Immunsuppression, aktive Blutun-

gen (>2 Erythrozytenkonzentrate pro h), Alter >60 Jahre und – besonders in den USA – die Dauer der vorausgehenden invasiven Beatmung.

Nach unserer Erfahrung optimiert ein frühzeitiger Kontakt zu einem ECMO-Referenzzentrum die Identifikation von Patienten die von einer ECMO-Therapie profitieren, die Gesamttherapie, den Transport und das Outcome. Auf Grund der hohen apparativen und personellen Anforderungen bei gleichzeitig sinkender Inzidenz sollte ECMO im Erwachsenenalter auf eine kleine Zahl Referenzzentren mit großer Erfahrung begrenzt bleiben. Damit lässt sich gleichzeitig eine ausreichende Routine aufrechterhalten. In Zeiten sich wandelnder ökonomischer Rahmenbedingungen kommt einer kritischen Indikationsstellung und hochqualifizierten Durchführung der ECMO-Therapie eine besondere Bedeutung zu.

■ **Schlüsselwörter** Extrakorporale Membranoxygenierung – Lungenersatzverfahren – Acute respiratory distress syndrome, ARDS – Akute Lungenschädigung

Einleitung

Die akute Lungenschädigung (acute lung injury, ALI) und das akute Lungenversagen (acute respiratory distress syndrome, ARDS) stellen die gemeinsame Endstrecke (final common pathway) einer Reihe weitgehend unabhängiger, parallel ablaufender humoraler und zellulärer Mediatorensysteme und inflammatorischer Kaskaden dar. Eine Vielzahl heterogener Erkrankungen und extrinsischer wie intrinsischer Noxen ist für die Entstehung dieser Syndrome verantwortlich. Die Unterscheidung in ein primäres und sekundäres ARDS sind Ausdruck des neuen Zugewinns an Verständnis der Genese und daraus resultierender pathophysiologischer Veränderungen. Trotz dieser neuen Erkenntnisse bleibt die derzeit angewandte Therapie uneinheitlich und die Entwicklung therapeutischer Leitlinien in der Behandlung von ALI und ARDS gestaltet sich schwierig. Die ge-

wachsene Erkenntnis darüber, dass die Beatmungstherapie selbst in der Lage ist, eine bereits existierende Lungenschädigung zu perpetuieren und aggravieren oder möglicherweise sogar neue, bislang nicht präsente Schädigungen hervorzurufen, hat der anhaltenden Diskussion um adäquate therapeutische Strategien einen weiteren Aspekt hinzugefügt. Baro-, Volu-, und Biotrauma sowie deren Kombinationen induzieren diese Art der Schädigung mit nachfolgender Freisetzung von Mediatoren mit lokaler und/oder systemischer Wirkung, die mit dem Begriff *ventilator-associated lung injury* (VALI) zusammengefasst werden können.

Neben der sog. lungenprotektiven Ventilation (Beatmung mit kleinen Tidalvolumina, strikte Begrenzung des Spitzendrucks und Wahl eines adäquaten PEEP-Niveaus) kommen eine Reihe „unkonventioneller Behandlungsstrategien“ zum Einsatz. Hierzu zählen neben dem extrakorporalen Lungenersatz die

seitengetrennte Beatmung (independent lung ventilation, ILV), die inhalative Applikation von pulmonalen Vasodilatoren (NO; PG_{E2} = Prostacyclin) und die Hochfrequenz-Oszillations-Ventilation (high frequency oscillation ventilation, HFOV). Diese erweiterten „unkonventionellen“ therapeutischen Ansätze sind sowohl allein als auch in Kombination in verschiedenen Stadien der präklinischen oder klinischen Erprobung.

Terminologie und Epidemiologie von ALI und ARDS

Die aktuelle Definition und gängige Klassifikationen von ALI und ARDS sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Das akute Lungenversagen (ALV) beschreibt jedes akute, nicht-kardiale, interstitielle Lungenödem, das Intubation und mechanische Beatmung erforderlich macht. Die 28-Tage-Letalität des ARDS wird je nach Quelle mit 45–72% angegeben, (5) als Mittel werden 50% angenommen (6). Neueren Untersuchungen zufolge ist jedoch mit einer weiteren Letalität von 13% innerhalb eines 1-Jahres zu rechnen (7).

Abbildung 1 fasst derzeit verbreitete therapeutische Standards und ihre Effekte, die Eingang in die Empfehlungen der US-amerikanischen und europäischen Fachgesellschaften gefunden haben zusammen. In der Behandlung des ARDS konnten in den letzten Jahren weltweit rückläufige Zahlen hinsichtlich der Letalität beobachtet werden (6, 8). Damit hat die Kontroverse um den Stellenwert „unkonventioneller“ Therapieformen, zu denen zumindest im Erwachsenenbereich auch ECMO gehört, neue Bedeutung erlangt.

Die vorliegende Arbeit beschreibt den derzeitigen Entwicklungsstand der ECMO-Therapie bei Erwachsenen. Weltweit sind bislang ca. 1200 erwachsene

Zeitgemäße therapeutische Standards bei ARDS und deren Ziele

lungenprotektive Beatmung

- Spontanatmung
- V_t 5 – 7 ml / kg KG
- $\text{PIP} \leq 35 \text{ cm H}_2\text{O}$
- best PEEP-Titration

permissive Hyperkapnie

- $\rightarrow \text{pH} \geq 7,25$

Volumenrestriktion kinetische Therapie

VALI ↓

Atelektasen ↓

Mikrozirkulation ↑

keine Relaxierung

Analgosedierung ↓

Spontanatmung

Abb. 1 Therapeutische Standards

ECMO-Fälle beschrieben worden (9). Zumindest in Europa ist jedoch ein deutlicher Trend zu einer Abnahme der ECMO-Häufigkeit festzustellen (10).

Beatmung und allgemeine Therapie vor und während ECMO

Abbildung 2 stellt einen möglichen Algorithmus zur Behandlung des schweren ARDS bis hin zum Einsatz von ECMO dar. Druckkontrollierte Beatmung mit Begrenzung des Spitzendrucks (*peak inspiratory pressure, PIP*) auf maximal 35 cm H_2O und frühzeitiger Übergang in geeignete Spontanatmungsformen kommen sowohl vor als auch während laufender ECMO-Therapie zum Einsatz (11). Aus der Begrenzung des Spitzendrucks resultiert bis zum Etablieren von ECMO die Akzeptanz des Prinzips der permissiven Hyperkapnie (12, 13). Klinisch bietet sich zur Adjustierung des PEEP-Niveaus ein PEEP-Trial an.

Tab. 1 Verbreitete Klassifikationen und Definitionen von ALI und ARDS

	North american- european consensus conference (NAECC) 1994	Lung injury severity score (LISS) (Murray 1988)	Morel score
$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$	ALI < 300 ARDS < 200	4 Stadien > 225/175/100/< 100	–
R_x	Diffuse bilaterale Infiltrate	Anzahl konsolidierte Quadranten	Ausmaß Ödem/Infiltration
PCWP	< 18 cm H_2O	–	4 Stadien < 25/30/35/> 35 cm H_2O
$\text{AaDO}_2/\text{FiO}_2$	–	–	4 Stadien > 300/375/450/525
Compliance C_{st}	–	4 Stadien > 60/40/20/< 19	4 Stadien > 70/50/30/< 30
PEEP-Level	–	4 Stufen < 8/11/14/> 15	–

Abb. 2 Mannheimer ARDS-Therapie-Algorithmus

Unter Aufrechterhalten einer ausreichenden Organperfusion sind restriktive Volumentherapie und Negativbilanz zum weitgehend akzeptierten Standard der Therapie geworden. Die intermittierende Bauchlage hat nach der derzeitigen Studienlage ihren besonderen Stellenwert bei Patienten mit hohen SAPS-Werten (Simplified Acute Physiology Score) und einer besonders niedrigen $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Ratio (14). Der optimale Hämoglobinwert bei der Behandlung des akuten Lungenversagens wird derzeit kontrovers diskutiert, in der eigenen Klinik wird ein Hämoglobinwert $>10 \text{ mg/dl}$ angestrebt. Zu den supportiven Maßnahmen zählt auch die frühe Tracheotomie, die in der Regel als perkutane Dilatations-Tracheotomie innerhalb der ersten sieben Tagen nach Beginn der Beatmung durchgeführt wird. Der Einsatz von erweitertem Monitoring mit einem Pulmonalkatheter (PAK) ist nicht zwingend erforderlich, kann aber zur Diagnostik und zur Steuerung der Therapie hilfreich sein. Angestrebt wird ein pulmonalkapillärer Verschlussdruck (*pulmonal capillary wedge pressure*, PCWP) von 13–18 cm H_2O . Die PEEP-Titration und der Einsatz inotroper Medikamente können dann anhand des Sauerstoffangebotes (DO_2) gesteuert und überwacht werden. Alternativen zum Pulmonalkatheter stellen der COLD- bzw. PiCCO-Katheter dar.

Terminologie und Geschichte des extrakorporalen Lungenersatzes

Die Entwicklung der Extrakorporalzirkulation ist eng mit der Entwicklung der Möglichkeit zur Antikoagulation verknüpft. Als wesentlich Voraussetzung für die Entwicklung der Extrakorporalzirkulation kann die Isolation von Heparin aus der Hundeleber durch McLean im Jahre 1916 angesehen werden.

1935 erfolgte durch Best die erste klinische Anwendung von Heparin mit dem Ziel der Antikoagulation, 1939 gelang Brinkhous der Nachweis der pharmakologischen Heparinwirkung über einen endogenen Kofaktor, der später als Antithrombin III beschrieben wurde. Im Jahre 1953 erfolgte durch Gibbon der Einsatz der ersten Herz-Lungen-Maschine im Rahmen einer kardiochirurgischen Operation zum Verschluss eines Vorhofseptumdefektes unter Verwendung eines Scheiben-Oxygenators (disc oxygenator nach Sarns). Der direkte Kontakt von Blut- und Gasphase führte jedoch zu einer massiven Triggerung der Koagulationskaskade und einem erheblichen Risiko für Luftembolien. Im gleichen Jahr stellte Lillehei die *controlled-cross-circulation* als Sonderform des Extrakorporalbypasses vor. Im Jahre 1956 entwickelten Clowes und Balser einen Prototyp eines noch heute verwendeten Membranoxygenators zur Applikation in der Kardiochirurgie. Bereits zwei Jahre nach der Erstbeschreibung des ARDS durch Ashbaugh im Jahre 1967 konnte durch Bartlett in einem Tierexperiment die Möglichkeit eines prolongierten Einsatzes der Extrakorporalzirkulation zur Therapie des Lungenversagens gezeigt werden. Im gleichen Jahr war das erste Serienmodell eines Membran-Oxygenators (*Bramson lung*) kommerziell verfügbar. Im Jahr 1972 erfolgte durch Hill die erste Anwendung von veno-arterieller ECMO im Humanbereich bei einem jungen polytraumatisierten Patienten mit ARDS. Die gesamte Bypasszeit betrug 72 Stunden (15). Noch im selben Jahr wurde durch Schulte und Mitarbeiter in Düsseldorf der erste Langzeit-Bypass in Deutschland durchgeführt (16). Der erste Einsatz von ECMO in der Neonatologie erfolgte 1976, dem ersten erfolgreich therapierten Kind wurde durch das beteiligte Team der Name Esperanza (span. Hoffnung) gegeben (17). Im Jahre 1980 wurde durch Kolobow das Konzept der veno-venösen ECMO eingeführt (18). Diesem Konzept liegt die Idee der Dissoziation von Oxygenation und CO_2 -Elimination zu Grunde. Die Oxygenation erfolgt über die native, patienteneigene Lunge, die CO_2 -Elimination über die Extrakorporalzirkulation. Damit verbessert sich zusätzlich der nutritive pulmonale Blutfluss. Im Gegensatz zur venoarteriellen Technik beträgt der extrakorporale Blutfluss lediglich 1/4–1/3 des Herzzeitvolumens (HZV). Mit diesen Maßnahmen kann eine deutliche Reduktion der Aggressivität des Beatmungsregimes erreicht werden. In den 80er Jahren wurde das Konzept um die Technik des LFPPV-ECCO₂-R (low frequency positive pressure ventilation and extracorporeal CO_2 -removal) erweitert, der einen venovenösen Bypass mit reduzierter Flussrate und perkutaner Kanülierung vereinte und durch kleine Tidalvolumina bis hin zur apnoischen Oxygenierung eine weitere Reduktion der Invasivität der

Beatmung bedeutete (19). AREC (assistance respiratoire extracorporelle) stellt die französische Entsprechung dar, während die Begriffe ECLA bzw. ELA (extracorporeal lung assist) 1987 durch eine japanische Arbeitsgruppe eingeführt wurde (20, 21). Einen Meilenstein hinsichtlich erhöhter Biokompatibilität und reduzierter Thrombogenität stellte im Jahre 1987 der Ersteininsatz eines heparinbeschichteten Extrakorporsystems durch Bindeslev dar (22). Der Terminus ECLS (extracorporeal life support) wurde 1995 von Zwischenberger und Bartlett als Versuch zur Vereinheitlichung vorgeschlagen, dennoch hat sich der ursprüngliche Begriff ECMO, der bereits in das Jahr 1970 datiert, bis heute erhalten.

Zur Vereinheitlichung der Terminologie und der genaueren Beschreibung der Form der Therapie wurde von Pesenti die Angabe des Gefäßzugangs (venös oder venoarteriell), des Anteils des extrakorporalen Blutflusses am HZV und des angewandten Beatmungsmusters (spontan – kontrolliert – apnoische Oxygenierung) gefordert (23).

Randomisierte Studien

In den USA wurden bislang zwei RCT-Studien (*randomized controlled trial*) an erwachsenen ARDS-Patienten zum Vergleich von ECMO und konventioneller Respiratortherapie durchgeführt. In beiden Studien wurde als Endpunkt die Überlebensrate bis zur Krankenhausentlassung definiert und keine signifikante Verbesserung des Outcome durch ECMO-Therapie festgestellt. Beide Studien sind jedoch mit erheblichen technischen und methodischen Problemen behaftet, die eine Beurteilung oder Einschätzung des Stellenwerts der ECMO-Therapie nicht zulassen.

Zapol stellte 1979 die Ergebnisse der ersten durch das National Institute of Health (NIH) initiierten und finanzierten, multizentrisch-randomisierten Studie vor, die ursprünglich mit einer Fallzahl von 300 geplant war (1). Nach Einschluss von 90 erwachsenen Patienten wurde die Studie abgebrochen, zu diesem Zeitpunkt waren 42 Patienten mit venoarteriellem ECMO behandelt, 48 Patienten in der Kontrollgruppe konventionell beatmet worden. In der ECMO-Gruppe wie in der Kontrollgruppe war die Überlebensrate <10%, hinsichtlich des Endpunkts Outcome konnte kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen gefunden werden. In dieser Studie wurde hinsichtlich des Patienteneinschlusses in slow- und fast entry-Kriterien unterschieden. Als slow entry-Kriterien galten (nach 48 h maximaler konventioneller Therapie) $\text{PaO}_2 < 50 \text{ mmHg}$ bei $\text{PEEP} > 5 \text{ cm H}_2\text{O}$ und $\text{FiO}_2 > 0,6$, ein intrapulmonaler Shunt (Q_s/Q_T) $> 30\%$ und eine statische Compliance $< 30 \text{ ml/cm H}_2\text{O}$ (bzw. $0,5 \text{ ml/cm}$

$\text{H}_2\text{O} \times \text{kg}$ Körpergewicht (KG). Als fast entry-Kriterien galt ein $\text{PaO}_2 < 50 \text{ mmHg}$ bei $\text{PEEP} > 5 \text{ cm H}_2\text{O}$ und $\text{FiO}_2 = 1,0$ für mehr als zwei Stunden.

Diese NIH-Studie hatte zur Folge, dass nahezu alle ECMO-Zentren ihre Aktivität einstellten und praktisch keine ECMO-Therapie bei erwachsenen Patienten mehr durchgeführt wurden. Die wesentlichen Probleme der Studie können wie folgt beschrieben werden: das verwendete venoarterielle high-flow ECMO führt zu einer Reduktion der nutritiven pulmonalen Perfusion, damit wird das Heilungspotential ungünstig beeinflusst. Die exzessiven Beatmungsdrücke wurden auch während der ECMO-Therapie weiter angewandt und führten zu einer persistierenden Traumatisierung der Lunge. Die praktizierte Vollheparinisierung induzierte gravierende Blutungskomplikationen, der mittlere Blutverlust betrug mehr als $2,5 \text{ l/Tag}$ und erforderte massive Transfusionen. In der ECMO-Gruppe konnte unter der Annahme einer irreversiblen pulmonalen Fibrose auch bei komplikationslosem Verlauf die Therapie bereits nach 5 Tagen beendet werden, nach heutigem Wissensstand tritt ein solcher Zustand wesentlich später ein (10). Zusätzlich führte eine Influenza-Epidemie während der Rekrutierungsphase zum Einschluss einer Subgruppe Virus-Pneumonie die per se eine schlechte Prognose hatte.

Im Jahre 1994 wurde durch Morris und Mitarbeiter die zweite randomisierte Studie mit 40 Patienten (21 venovenöse ECMO, 19 Kontrolle) durchgeführt. Hier betrug das Überleben bei Entlassung in der ECMO-Gruppe 33%, erneut konnte kein Unterschied in der Überlebensrate gegenüber der Kontrollgruppe gefunden werden. In dieser Studie erfolgte weder eine Reduktion des peak inspiratory pressure (PIP) noch des Tidalvolumens während der ECMO, sodass auch hier von einer persistierenden Traumatisierung der Lungen ausgegangen werden muss. Darüber hinaus wurde die ECMO-Gruppe uneinheitlich sowohl druckkontrolliert als auch volumenkontrolliert beatmet. Vollheparinisierung mit konsekutiven Blutverlusten von $4,7 \text{ l/Tag}$ in Verbindung mit einer Limitierung des Blutflusses auf $2,5 \text{ l}$ beschreiben eine Form der extrakorporalen Lungenersatztherapie, die auch zu diesem Zeitpunkt und erst recht aus heutiger Sicht als weit außerhalb gültiger Qualitätsstandards angesiedelt ist; bei 7 von 19 ECMO-Patienten machten gar Blutungskomplikationen den Abbruch der Therapie erforderlich (3).

Beide Studien kamen zu dem Schluss, dass ECMO keinen Benefit gegenüber einer konventionell beatmeten Kontrollgruppe bringe. Die Argumentation der Autoren lässt sich vor dem Hintergrund der genannten Kritikpunkte jedoch ebenso gut umkehren: selbst „schlechtes“ ECMO unter Verwendung extremer Beatmungsdrücke und aller ECMO-inhärenten

Komplikationen (v. a. Blutungen) führt nicht zu einer signifikant erhöhten Mortalität im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Über den Nutzen und die Durchführung einer erneuten prospektiven, multizentrischen RCT-Studie (randomized controlled trial) ist in den letzten Jahren vor allem in Europa häufig diskutiert worden. Ein mögliches Studiendesign wäre ein Setting mit je 6–8 Studien- sowie Kontrollzentren und einer externen randomisierten Zuweisung zu diesen Zentren. Die Therapie der Kontrollgruppe sollte hierbei in ausgewiesenen Kontrollzentren durchgeführt werden, für alle Teilnehmer wäre eine strenge Adhärenz zu einem vorher festgelegtem Beatmungsregime erforderlich. Bislang sind an dieser komplizierten Logistik Planung und Durchführung einer Studie gescheitert. Darüber hinaus gibt es ethische Probleme wie die Vertretbarkeit des Vorenthaltens einer potentiell lebensrettenden Therapie durch die Randomisierung. Eine britische Studie an Neonaten musste nach einer Interimsanalyse zugunsten ECMO abgebrochen werden (24).

Generell kann die dem ECMO zugrundeliegende Philosophie, basierend auf der Vorstellung einer prinzipiellen Reversibilität des pulmonalen Versagens als Überbrückungstherapie bis zur Heilung der nativen Lungen, gesehen werden. Im Lauf der Jahrzehnte haben sich die Vorstellungen, wie dieses Ziel am besten zu erreichen sei, jedoch mehrfach gewandelt. In der US-amerikanischen NIH-Studie der 70er Jahre wurden wie bei Lungengesunden Normalwerte für arterielle Oxygenierung und Decarboxylierung angestrebt (1). In den 80er Jahren trat mit dem Konzept des ECCO₂-R die extrakorporale Decarboxylierung bei nativer Oxygenierung in den Vordergrund, Ziel war eine Reduktion der pulmonalen Scherkräfte (25). In den 90er Jahren wurde schließlich das Konzept der „lungenprotektiven“ Ventilationsstrategie wissenschaftlich begründet und klinisch eingeführt, bei dem mit niedrigen Tidalvolumina und reduzierten Atemwegsspitzen- und -mitteldrücken eine Reduktion des VALI herbeigeführt wird. Gleichzeitig treten permissive Hyperkapnie und Prävention der Hypoxie in den Blickpunkt.

ECMO-Letalität und Outcome

Als Hauptgrund für die reduzierte ECMO-Häufigkeit wird die mittlerweile flächendeckende Verbreitung lungenprotektiver Beatmungsstrategien unter Einsatz kleiner Tidalvolumina und begrenzter Beatmungsdrücke und die damit verbundene reduzierte Inzidenz des ARDS angesehen. Hierdurch kommt es bei insgesamt reduzierter Gesamtfrequenz von ECMO

zum gehäuftem Einsatz der fast entry-Kriterien. Die slow entry-Kriterien treten dagegen durch späte Kontaktaufnahme und Verlegung in das ECMO-Zentrum und dann häufig bereits ausgeprägte Hypoxämie zunehmend in den Hintergrund (24). Bei manifester Hypoxie kann jedoch die Transportfähigkeit soweit eingeschränkt sein, dass eventuell auch der Transfer des Patienten unter ECMO-Bedingungen erforderlich wird (26). Insgesamt werden in den bundesdeutschen ECMO-Zentren jedoch weniger als 1/3 aller transferierten ECMO-Verlegungen der extrakorporalen Membranoxygenierung zugeführt, der wesentliche Anteil ist durch den konsequenten Einsatz aller konservativen Therapiemaßnahmen therapierbar oder fällt in die Gruppe der Patienten mit Kontraindikationen.

Die Datenlage ist bezüglich der Überlebensrate von ECMO nicht einheitlich. In einigen Studien beschreibt sie, wie auch durch die zentrale Erfassungsstelle der ELSO Registry (Extracorporeal Life Support Organization in Ann Arbor, Michigan, USA) definiert, den Zeitraum bis zur Diskonnektion vom Extrakorporalkreislauf (*survival to disconnection*), während in anderen Untersuchungen die Überlebensrate bis zur Entlassung des Patienten aus der stationären Behandlung angenommen wird (*survival to discharge*). *Survival to disconnection* der ECMO-Therapie in den letzten Jahren liegt deutlich über den Werten der frühen US-amerikanischen Studien und betrug nach einer Umfrage im Juli 1999 in 15 europäischen Zentren im Mittel 54% (10). Ähnliche Werte werden auch von anderen Untersuchern berichtet. Für das *survival to discharge* gab Bartlett im Jahr 2000 im weltweit größten ECMO-Zentrum an der University of Michigan bei 146 erwachsenen Patienten 56% an (27). Der Report der ELSO gibt bis zum April 2000 eine mittlere Überlebensrate von 54% an (28). Ein direkter Vergleich der Überlebensraten zwischen den einzelnen Zentren wird jedoch durch unterschiedliche ECMO-Indikationen, unterschiedliche Charakteristik der Patienten sowie unterschiedliche Technologie erschwert. In einer retrospektiven Untersuchung von 100 ECMO-Patienten wurden als unabhängige Prädiktoren des Outcome die Anzahl an prä-ECMO-Beatmungstagen, der Horowitz-Index vor ECMO-Beginn und das Alter des Patienten identifiziert (29).

Von verschiedenen Autoren wird in Europa seit einigen Jahren eine sinkende ECMO-Fallzahl beschrieben, exemplarisch seien die jährlichen Fallzahlen zweier deutscher ECMO-Zentren dargestellt (Abb. 3) (9, 10). Im Gegensatz dazu steigt in den USA die ECMO-Frequenz auch bei Erwachsenen stetig an. Dies hat zu einer lebhaften und anhaltenden Diskussion über den Stellenwert von Erwachsenen-ECMO geführt (6, 8–10, 24). Weiterhin ist ECMO in

Abb. 3 ECMO-Fallzahlen pro Jahr.
Mit freundlicher Genehmigung
(9, 10)

den Leitlinien der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI) zur Therapie des ARDS nicht enthalten (30).

ECMO-Indikationen

Lungenprotektive Beatmungsstrategien mit kleinen Tidalvolumina führen zur Reduktion beatmungsbedingter pulmonaler Schäden (VALI), stellen dabei aber nicht immer eine ausreichende Oxygenierung und Decarboxylierung sicher. Die zugrundeliegende Philosophie von ECMO beruht auf der extrakorporalen Decarboxylierung und Oxygenierung des Blutes und dem darauf basierenden Potential zur Verringerung von VALI durch reduzierte Scherkräfte und damit auf der Verhinderung iatrogenen Schädigung der Lunge.

In unserer Institution wird als ECMO-Indikation das Versagen der konventionellen Behandlungsstrategie bei ALI bzw. ARDS angesehen, unabhängig von der Genese der Lungenschädigung. Voraussetzung ist die fehlende Besserung der Oxygenierung bzw. persistierende Hypoxämie unter optimaler konservativer Therapie nach Ausschöpfung aller supportiven Maßnahmen inklusive der Bauchlage. Der Mannheimer ECMO-Algorithmus basiert auf dem Horowitz-Index, bestimmt bei PEEP optimiert nach PEEP-Trial:

Horowitz-Index	Maßnahme
100–200 (>24 h) mmHg	→ ECMO-Zentrum kontaktieren
<100 mmHg	→ Verlegungskandidat
50–100 mmHg	→ ECMO erwägen, zeitlicher Verlauf
<50 mmHg	→ ECMO-Sofortkriterium

Ein fakultatives Zusatzkriterium stellt das persistierende Absinken des pH-Wertes unter 7,25 dar (aufgebrauchte metabolische Kompensationsfähigkeit einer bestehenden respiratorischen Azidose). In Übereinstimmung mit medizin-ethischen Grundsätzen sollte die Bedingung „expected good quality of life“ erfüllt sein.

Zwischen den verschiedenen deutschen und internationalen Zentren bestehen deutliche Variationen bezüglich der ECMO-entry-Kriterien, in manchen Zentren werden *Murray lung injury score (LISS)* >2,5 oder eine Morel-Klassifikation von >3 Punkten gefordert. Zusätzlich werden je nach Zentrum folgende *entry criteria* herangezogen:

1. Nativ-Röntgen-Thorax: Infiltrate in vier Quadranten,
2. $AaDO_2 > 600$ mmHg,
3. intrapulmonaler Shunt $Q_s/Q_T > 30\%$,
4. $C_{st} < 30$ ml/cm H_2O bzw. $0,5$ ml/cm $H_2O \times kg$ KG,
5. extravaskuläres Lungenwasser > 15 ml/kg KG.

In USA wird eine maschinelle Ventilation von weniger als 7 Tagen gefordert, während in Deutschland auch Patienten noch nach einer Beatmungsdauer von mehr als 21 Tagen eingeschlossen werden.

Allgemein akzeptierte Indikation für die ECMO-Therapie sind das primäre oder sekundäre ARDS unterschiedlicher Genese. Häufigste Ursache sind bakterielle oder virale Pneumonien, sowohl *community-* als auch *hospital-acquired*, gefolgt von pulmonalen bzw. extrapulmonalen Traumata mit konsekutiver direkter (Kontusion) oder indirekter Lungenschädigung (31). Beschrieben wurde ECMO auch bei Lungenversagen aufgrund von Pilz-Pneumonien (z. B. *Fusarium oxysporum*, *Blastomyces dermatidis*) oder Protozoen (Plasmodien), sowie aufgrund Rauchgasinhalation. Eine seltene Indikationen stellt ein therapierefraktärer Status asthmaticus dar, darüber hinaus wurde die Behandlung von Transplantations-Emp-

Tab. 2 ECMO – Absolute und relative Kontraindikationen

Absolute Kontraindikationen	
■	Fortgeschrittenes Multiorganversagen
■	Irreversible zerebrale Schädigung
■	Terminalstadium von Malignomen und konsumierenden Erkrankungen
■	Kontraindikation für iv-Antikoagulation: aktive Blutung < 72 h nach SHT III° mit intrazerebraler Blutung oder Kontusion
Relative Kontraindikationen	
■	Alter > 60 Jahre
■	Aktive Blutung
■	< 72 h nach SHT I–II°
■	Manifeste Immunsuppression (myelodysplastisches Syndrom, HIV-Infektion)

fängern (bridge to transplant) oder von Patienten nach Transplantat-Abstoßung beschrieben.

Absolute und relative Kontraindikationen von Erwachsenen-ECMO sind in Tabelle 2 zusammengestellt. Nach derzeitigem Konsens stellt die heparin-induzierte Thrombopenie Typ 2 (HIT II) keine absolute Kontraindikation für ECMO dar; einige Zentren wenden oberflächen-heparinisierte Systeme unter Verzicht auf eine systemische Heparinisierung an, andere Zentren benutzen als Antikoagulans Lepirudin (Refludan®).

Als mandatorische diagnostische Maßnahmen vor ECMO-Anschluss werden in unserer Einrichtung ein kraniales Computertomogramm zur Detektion intrakranieller Veränderungen (posthypoxische Veränderungen, Blutungen, Manifestationen der Grunderkrankung), ein Thorax-CT zur Detektion der pulmonalen Morphologie und okkulten Pneumothoraces sowie eine dopplersonographische Untersuchung der Gefäße (Kaliberweite, Thromben, Plaques) durchgeführt.

Probleme und Komplikationen der Extrakorporalzirkulation

Komplikationen der ECMO-Therapie werden üblicherweise in patienten-bezogene einerseits und

Patientenbezogen	Technisch
■ Blutungen	■ Pumpen-Fehlfunktion
■ Hämodynamik	■ Schlauchruptur
■ Akutes Nierenversagen	■ Probleme bei (De-) Kanülierung
■ Neurologisch (Krampfanfälle, intrakranielle Blutungen)	■ Kanülen-Fehllage

technisch-mechanische Komplikationen andererseits eingeteilt (32):

Die wichtigste Todesursache mit (79% der Todesfälle) unter ECMO nehmen trotz suffizienter Oxygenierung Multiorganversagen und septischer Schock ein, während die Hypoxie ein nur geringes Problem darstellt (10).

Die Thrombogenität einer Fremdoberfläche beruht auf dem Zusammenspiel der physiko- und biochemischen Eigenschaften der eingesetzten Biomaterialien einerseits und der breiten Palette lokaler und systemischer hämostaseologischer und systemisch-inflammatorischer Reaktionen des Organismus andererseits, verstärkt durch die bei ECMO erforderliche große Kontaktfläche und -dauer. Heute bei der Extrakorporalzirkulation eingesetzte Materialien sind nicht-biologische, synthetische Polymere wie PVC, Polyurethan, Polycarbonate, Polyethylen sowie Mischpolymerisate (z.B. Tygon®), die einen erheblichen Teil an Additiven (Polymerisations-Initiatoren) und Weichmachern (z.B. DEHP, bis zu 40 Volumenprozent) enthalten. Die physiko- und biochemischen Charakteristika dieser Substanzen sind im Hinblick auf Strömungsparameter, Compliance, Oberflächenrauigkeit, Porosität, Adsorption von Pharmaka, Immunologie und Thrombogenität sehr unterschiedlich. Organische Folgen des Fremdoberflächenkontaktes sind die Aktivierung von zellulären Systemen (Granulozyten und Mastzellen), plasmatischen Kaskaden (Gerinnungs-, Fibrinolyse-, Proteinase- und Komplementsystem) und endogenen Mediatorsystemen (z.B. Kininsystem). Hierdurch kann es zur Störung des hämostatischen Gleichgewichtes mit Thrombozyten-Aktivierung und -Verbrauch bis hin zur Thrombozytopenie, Gerinnungs- und Fibrinolyseaktivierung und Verbrauch an Gerinnungsfaktoren kommen. Der mechanische Stress der Blutkomponenten in der Extrakorporalzirkulation verursacht eine konsekutive Hämolyse, die Freisetzung von Plastikpartikeln (Spallation) sowie die Entstehung von Mikroblassen und Kavitationsphänomenen (33). Weitere Folgen können anaphylaktische Reaktionen, die Entstehung von Sauerstoffradikalen, die Freisetzung von Endotoxinen, erhöhte Kapillarpermeabilität, plasmatische Viskositätserhöhung, osmotische Veränderungen, Verringerung des systemischen Widerstandes und die Denaturierung von Plasmaproteinen sein (34, 35). Die Summe dieser Auswirkungen wird mit dem Begriff Biokompatibilität beschrieben, diese ist damit ein Maß für das „Bluttrauma“, das beim Fremdoberflächenkontakt auftritt (36, 37).

Blutungen stellen die häufigste und folgenschwerste Komplikation von ECMO dar, sind jedoch nicht mit primärer spezifischer Letalität assoziiert (31). In beiden RCT-Studien wurde die Überlebensrate der ECMO-Therapie durch Störungen im Gerin-

nungssystem reduziert, in der Untersuchung von Morris erlitten 4 von 20 ECMO-Patienten ausgeprägte intrapulmonale Blutungen und ein Patient eine intracerebrale Blutung (3). Koagulatorische Komplikationen umfassten einerseits thromboembolische Ereignisse und andererseits chirurgische sowie innere Blutungen (intrapulmonal, intracerebral, gastrointestinal). Sie sind bedingt durch die Aktivierung der zellulären und der plasmatischen Gerinnungskaskaden und sind für 10% der ECMO-Letalität verantwortlich (38). Im ELSO-Register nehmen Blutungen mit 53% aller aufgetretenen Komplikationen die erste Stelle ein (39). Insgesamt betrachtet stellen die Blutungskomplikationen eines der Hauptrisiken der ECMO-Therapie dar, ihre Häufigkeit steht in engem Zusammenhang mit der systemischen Heparinapplikation, die aufgrund des Fremdoberflächenkontaktes und der dadurch verursachten Thromboembolie-Gefahr erforderlich ist. Durch die Notwendigkeit der intravenösen Heparinisierung wird auch die Indikation der Extrakorporalzirkulation begrenzt, so ist dieses Verfahren wegen des erhöhten Blutungsrisikos bei traumatologischen Patienten (z.B. Schädel-Hirn-Trauma) nur schwer einsetzbar. Vor diesem Hintergrund stellt die Technologie der Oberflächen-Heparinisierung einen entscheidenden Fortschritt dar, da aufgrund der geringeren systemischen Heparinisierung die Blutungskomplikationen reduziert werden (27, 32). ECMO ohne systemische Heparinisierung auch heute noch nicht möglich, jedoch kann eine deutliche Reduktion der intravenösen-Heparindosis um bis zu 80% erreicht werden.

Technische Aspekte von ECMO

■ ECMO-System

Bei Erwachsenen wird ECMO überwiegend in venovenöser Technik ausgeführt. Grundsätzlich besteht der Extrakorporalkreislauf aus einer „venösen“ Abflusseite mit aktiver Drainage, mindestens einer Pumpe als vorwärtstreibende Kraft, mindestens einem Oxygenator, über den das Blut nach Wiedererwärmung auf Körpertemperatur in eine große Körpervene gepumpt wird. Das ECMO-System wie es in unserer Einrichtung zum Einsatz kommt ist in Abbildung 4 graphisch dargestellt und beinhaltet eine Systemduplikatur. Dabei wird das Blut über zwei Roller- oder Zentrifugalpumpen und Membranoxxygenatoren geleitet. Bei den eingesetzten Oxygenatoren werden zumeist Hohlfaseroxygenatoren der neueren Generation eingesetzt (z.B. Jostra Quadrox®, Jostra AG, Hirrlingen), die durch hohe Gasferraten bei relativ geringer Oberfläche, niedrige Resistance bei gleichzeitig langer Benutzungsdauer und sehr geringe Plasma-Leckage charakterisiert sind. In unserem Extrakorporalkreislauf beträgt das gesamte Priming-Volumen 850 ml.

■ Heparin-Coating

Aufgrund der ECMO-spezifischen Kombination aus großer Fremdoberfläche und langer Expositionsdauer ist eine Reduktion der Koagulabilität erforderlich. Heparin verfügt als physiologischer Regulationsmechanismus der Hämostase über polyvalente Effek-

Abb. 4 ECMO-System Mannheim. Druck 1: Druckmonitoring venöses Drainageseite; Pumpen: Beginn Systemduplikatur mit Zentrifugal- oder okklusiven Rollerpumpen; Druck 2: Druckmonitoring prä-Oxygenator; heat exchanger: Ende Systemduplikatur, Wärmetauscher; Flowmeter: Ultraschall-Blutflussmessung; Druck 3: Druckmonitoring post-Oxygenator; bubble detection: Ultraschall-Blasendetektion

te im Gerinnungssystem, die großenteils an die Existenz von Antithrombin III (AT III) gebunden sind. Es hat eine hohe Affinität zur Komplexbindung mit AT III, wirkt als katalytischer Kofaktor bei der Hemmung mehrerer Serinproteasen und ist darüber hinaus in der Lage, die Faktoren IIa (Thrombin), IXa, Xa, XIa, XIIa und Präkallikrein zu inhibieren. Die Summe dieser Eigenschaften führte schon vor vielen Jahren zu Bestrebungen, das natürliche Gefäßendothel imitierend, Heparin chemisch an Fremdoberflächen zu immobilisieren. Heute sind über einhundert Oberflächen-Beschichtungsverfahren für Heparin bekannt. Ziel ist eine möglichst geringe hämostatische und inflammatorische Antwort des Organismus.

Heute kommt verbreitet ein Konzept zur Heparinimmobilisation zur Anwendung, bei dem artifizielle Oberflächen mit einer homogenen Schicht eines Verbindungsmoleküls (Tracer) überzogen werden, das sich kovalent an Heparin bindet. Larm entwickelte 1983 die Technik des end-point-attachment®. Es handelt sich dabei um eine kovalente Bindung von Polysacchariden wie Heparin über ein Polypeptid als Tracer an ein Polymer.

Mit dieser Technik lässt sich eine geringe Thrombogenität bei hoher Biokompatibilität realisieren. Die Vorteile dieses Verfahrens liegen in der Imitierung des Gefäßendothels; als wichtigste Wirkung wird hierbei die Funktion des oberflächengebundenen Heparins als Katalysator bei der Inaktivierung von Thrombin durch Antithrombin angesehen. 25% des oberflächengebundenen Heparins haben eine hohe Affinität zu AT III, der Komplex aus AT III und sowohl hoch- als auch niederaffinem Heparin inhibiert Faktor Xa, die Funktionskontrolle der heparinisierten Oberfläche erfolgt über den *human T-AT-Test*. Heute sind drei Beschichtungsverfahren für den Einsatz am Langzeitbypass kommerziell verfügbar: Medtronic Carmeda BioActive Surface CBAS®, im Handel seit 1991, beruht auf der Technik des von Larm 1983 vorgestellten Verfahrens des end-point-attachment™ mit Polyethylen als Grundlage, als Tracer dient ein Polypeptid. Das Jostra-Bioline®- und das Baxter-Duraflo-II®-Verfahren beruhen auf einer Kombination von kovalenter Bindung und ionischer Interaktion (Komplexbindung) des Heparins an ein Polypeptid als Tracer-Molekül. Die Adsorption von Polypeptiden erfolgt im Sinne des Konzeptes der Universalbindung und kann daher bei unterschiedlichen Biomaterialien durchgeführt werden.

Durch den Einsatz des Heparin-Coatings konnte im Vergleich zu einer unbeschichteten Referenzgruppe mit systemischer Heparinisierung eine signifikante Verringerung des Blutungsrisikos gezeigt werden (38). Das Verfahren der Heparinimmobilisation stellt somit für die Langzeitanwendung der Extrakorporalzirkulation aufgrund der Erhöhung der Biokompatibilität ei-

nen bedeutenden Fortschritt dar. Hämostatische und systemisch-inflammatorische Reaktionen im Sinne eines Postperfusionssyndroms treten seltener auf. Mit der Oberflächenheparinisierung und die damit einhergehende reduzierte Blutungsgefahr ist die Erweiterung der Indikation der ECMO-Therapie im begrenzten Umfang auch auf traumatologische Patienten möglich und die Letalität eines operativen Eingriffes wird reduziert (40). Auch beim Einsatz heparinisierter Oberflächen kann aufgrund der Strömungsverlangsamung bzw. Stase im Extrakorporalkreislauf und der reduziert vorhandenen Aktivierung der Gerinnungsparameter derzeit nicht auf eine systemische Heparinapplikation verzichtet werden. Allerdings kann eine deutliche Reduktion der systemischen Heparindosis um bis zu 80% zu erzielt werden. Die reduzierte Heparin-Dosierung führt zu einer Verringerung der Blutungskomplikationen und damit zu einer Reduktion der erforderlichen Erythrozyten- und Thrombozytensubstitution. Die Größe der „idealen“ systemischen Heparinisierung bei Verwendung heparinisierter Oberflächen ist nicht bekannt, in den verschiedenen Zentren werden unterschiedliche Zielgrößen für die ACT (*activated clotting time*, Koagulationsdauer in sec. von geschütteltem Vollblut unter Zusatz von Kaolin als Aktivator), die zur Steuerung der Heparintherapie dient, angestrebt.

■ Priming

Vor der initialen Füllung (Priming) kann eine Spülung des Schlauchsystems und seiner Komponenten mit CO₂ als Trägergas durchgeführt werden, Ziel ist eine verbesserte Löslichkeit der Gasblasen bei der anschließenden Füllung mit Flüssigkeit. Parallel zum Anschluss des Patienten an das System werden zur Prävention eines Verdünnungseffektes bzw. Hämoglobin-Abfalls eine adäquate Menge an Erythrozyten-Konzentrat transfundiert, zumeist im Bereich von 400–800 ml. In den meisten Einrichtungen werden Priming-Verfahren mit isotoner Kochsalz- oder Vollelektrolyt-Lösung bevorzugt, Priming mit kolloidalen Lösungen, Humanalbumin und Erythrozyten-Konzentraten werden nur noch in Ausnahmefällen angewandt.

■ Kanülierung

In aller Regel erfolgt die Kanülierung perkutan in Seldinger-Technik, die Vene wird in üblicher Weise punktiert und sukzessive über einen Seldinger-Draht bis zur gewünschten Größe dilatiert, in Einzelfällen kann zur Platzierung der Kanülen eine *venae sectio* erforderlich sein. Die Drainage erfolgt meist über die

V. femoralis, der Rückfluss über die V. jugularis interna. Es kommen heparinbeschichtete Kanülen aus spiralarmiertem Polyurethan zum Einsatz. Der Durchmesser der Kanülen beträgt 23–28 French. Neue Kanülen verfügen über verbesserte rheologische Eigenschaften, die auf einer computerberechneten Geometrie mit laminarem Flow und reduzierten Scherkräften und verminderter Kavitation beruht.

■ Durchführung

Ein initiale passagere Verschlechterung der Funktion der nativen Lungen nach ECMO-Beginn, erkennbar an verschlechterter Oxygenierungs- und Decarboxylierungsleistung ist häufig und wird durch Fremdoberflächenkontakt und die konsekutive Mediatoraktivierung verursacht (41). Druckmessstellen und ein Luftblasendetektor überwachen das System und erlauben das Erkennen von Undichtigkeiten oder einer drohenden Luftembolie.

■ Weaning

Klinische Weaning-Kriterien können, abhängig von den situativen Gegebenheiten, konstante $\text{PaO}_2 \geq 60$ mmHg nach abgestelltem Gasfluss über die Oxygenatoren bei einem $\text{FiO}_2 \leq 0,8$ und einem konstanten PaCO_2 sein. Ebenso wird die Fähigkeit herangezogen, 80% der *Oxygen delivery* durch die körpereigenen Lungen zu gewährleisten. Die Entwöhnung von ECMO wird durch den Einsatz frühzeitiger Spontanatmung erleichtert.

Transport unter ECMO

Die Anwendung der protektiven Ventilation sowie aller erweiterter Maßnahmen zur Therapie des ARDS haben dazu geführt, dass zunehmend mehr Patienten in äußerst kritischer Sauerstoffversorgungssituation einer ECMO-Therapie zugeführt werden müssen. Von einigen Autoren wird daher der Einsatz von mobilem ECMO propagiert (26, 42). Die Überlebensrate wird bei diesen vor Ort kanülierten und ECMO-konnectierten Patienten höher als bei einer konventionell transportierten Kontrollgruppe gesehen (27). Der Transport unter ECMO-Bedingungen wird jedoch aufgrund des Aufwand-Nutzen-Verhältnisses und des möglicherweise noch weiter verzögerten Kontaktes zum Referenzzentrum kontrovers gesehen (11). Darüber hinaus sind an mobile ECMO-Geräte hohe Anforderungen zu stellen, neben zuverlässiger netzunabhängiger Funktion ist auch die Kompaktheit und Betriebssicherheit der Komponenten zu fordern (27).

Ökonomische Aspekte

In der RCT-Studie von Morris wurden die direkten Mehrkosten von ECMO gegenüber konventioneller Therapie mit \$ 23 000 kalkuliert (3). Im deutschen Sprachraum werden für ECMO bei Erwachsenen mittlere Therapie-Zusatzkosten von € 20–30 000,- angegeben (6, 43). In unserer Institution werden die reinen ECMO-bedingten Materialkosten mit im Mittel € 8000,- veranschlagt. Die gesundheitliche Folgekosten allgemein für gering gehalten, da die ARDS-Lunge über das Potential zur vollständigen Ausheilung verfügt. Die Mehrheit der zumeist jungen ECMO-Patienten sind 1 Jahr post-ECMO physisch nahezu vollständig rehabilitiert und verursachen nahezu keine Folgekosten (44). Persistierende Beeinträchtigungen der pulmonalen Funktion sind selten, demgegenüber ist bei vielen dieser Patienten das psychische Wohlbefinden nachhaltig beeinträchtigt (45).

Zukunftsperspektiven

Hinsichtlich der Beschichtungsverfahren stellt die Technologie der Heparin-Immobilisation den Beginn einer Entwicklung zur Erhöhung der Biokompatibilität von Oberflächenmaterialien dar, weitere Fortschritte sind durch den Einsatz anderer Substanzen, wie z. B. Hirudin, MPC (Methylphosphorylcholin-Kopolymer), Aprotinin und Nitric oxide zu erwarten (46).

Pumpenlose arteriovenöse extracorporale CO_2 -Elimination basiert auf pumpenlosem Blutfluss. Die arteriovenöse Druckdifferenz in Kombination mit einem Membran-Oxygenator mit niedriger Resistance führt bei ausreichendem Blutfluss zu einer nahezu vollständigen Elimination des anfallenden CO_2 . Mit diesem Verfahren gibt es erste positive Ergebnisse aus der klinischen Praxis (47–49). Auswirkungen auf die Oxygenierung sind beim üblichen Extrakorporalflow von 1,5–2,2 l/min jedoch marginal.

Zusammenfassung

Nach Ausschöpfung aller adjuvanten, etablierten Therapiemaßnahmen kommt beim Erwachsenen mit schwerem ARDS dem Einsatz von veno-venösem ECMO ein begrenzter aber definierter Stellenwert zu. Zur Vermeidung unnötiger zeitlicher Verzögerungen sollte ECMO nicht erst bei refraktärer Hypoxämie erwogen werden, sondern frühzeitig der Kontakt zu einem Referenz-Zentrum aufgenommen werden. Aufgrund des hohen apparativen und personellen Auf-

wandes sollte, bei sinkender ECMO-Häufigkeit im Erwachsenenalter die Therapie auf eine begrenzte Zahl Referenz-Zentren mit Erfahrung und Kontinuität in der Anwendung begrenzt bleiben. ECMO bei

Erwachsenen bleibt eine experimentelle Therapie und stellt bei lebensbedrohlicher Hypoxämie eine ultimative Ergänzung etablierter therapeutischer Maßnahmen dar.

Literatur

1. Zapol WM, Snider MT, Hill JD, Fallat RJ, Bartlett RH, Edmunds LH, Morris AH, Peirce EC, Thomas AN, Proctor HJ, Drinker PA, Pratt PC, Bagniewski A, Miller RG (1979) Extracorporeal membrane oxygenation in severe acute respiratory failure. A randomized prospective study. *Jama* 242(20):2193–2196
2. Snider MT, Campbell DB, Kofke WA, High KM, Russell GB, Keamy MF, Williams DR (1988) Venovenous perfusion of adults and children with severe acute respiratory distress syndrome. The Pennsylvania State University experience from 1982–1987. *ASAIO Trans* 34(4):1014–1020
3. Morris AH, Wallace CJ, Menlove RL, Clemmer TP, Orme JF, Weaver LK, Dean NC, Thomas F, East TD, Pace NL et al (1994) Randomized clinical trial of pressure-controlled inverse ratio ventilation and extracorporeal CO₂ removal for adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 149(2 Pt 1):295–305
4. Lewandowski K, Rossaint R, Pappert D, Gerlach H, Slama KJ, Weidemann H, Frey DJ, Hoffmann O, Keske U, Falke KJ (1997) High survival rate in 122 ARDS patients managed according to a clinical algorithm including extracorporeal membrane oxygenation. *Intensive Care Med* 23(8):819–835
5. Pappert D, Falke KJ (1997) Indications, modifications and technique of ECMO with or without NO-therapy. *Acta Anaesth Scand Suppl* 109:117–120
6. Sydow M (1997) Does extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) have a future?: Contra. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 32(10):632–634
7. Angus DC, Musthafa AA, Clermont G, Griffin MF, Linde-Zwirble WT, Dremsizov TT, Pinsky MR (2001) Quality-adjusted survival in the first year after the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 163(6):1389–1394
8. Muller E (1997) Does extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) have a future?: Pro. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 32(10):635–637
9. Lewandowski K (2000) Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory failure. *Crit Care* 4(3):156–168
10. Mols G, Loop T, Geiger K, Farthmann E, Benzing A (2000) Extracorporeal membrane oxygenation: a ten-year experience. *Am J Surg* 180(2):144–154
11. Putensen C, Zech S, Wrigge H, Zinserling J, Stuber F, Von Spiegel T, Mutz N (2001) Long-term effects of spontaneous breathing during ventilatory support in patients with acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 164(1):43–49
12. Hickling KG, Henderson SJ, Jackson R (1990) Low mortality associated with low volume pressure limited ventilation with permissive hypercapnia in severe adult respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 16(6):372–377
13. Hickling KG (1992) Low volume ventilation with permissive hypercapnia in the adult respiratory distress syndrome. *Clin Intensive Care* 3(2):67–78
14. Gattinoni L, Tognoni G, Pesenti A, Taccone P, Mascheroni D, Labarta V, Malacrida R, Di Giulio P, Fumagalli R, Pelosi P, Brazzi L, Latini R (2001) Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 345(8):568–573
15. Hill JD, De Leval MR, Fallat RJ, Bramson ML, Eberhart RC, Schulte HD, Osborn JJ, Barber R, Gerbode F (1972) Acute respiratory insufficiency. Treatment with prolonged extracorporeal oxygenation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 64(4):551–562
16. Schulte HD, Bircks W, Dudziak R (1972) Preliminary results with the Bramson membrane lung. (Also report of a successful, clinical long-term perfusion.) *Thoraxchir Vask Chir* 20(1):54–59
17. Bartlett RH (1985) Esperanza. Presidential address. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 31:723–726
18. Kolobow T, Solca M, Gattinoni L, Pesenti A (1981) Adult respiratory distress syndrome (ARDS): why did ECMO fail? *Int J Artif Organs* 4(2):58–59
19. Abrams JH, Gilmour IJ, Kriett JM, Bitterman PB, Irmeter RJ, McComb RC, Cerra FB (1990) Low-frequency positive-pressure ventilation with extracorporeal carbon dioxide removal. *Crit Care Med* 18(2):218–220
20. Chevalier JY, Couprie C, Larroquet M, Renolleau S, Durandy Y, Costil J (1993) Venovenous single lumen cannula extracorporeal lung support in neonates. A five year experience. *Asaio J* 39(3):M654–658
21. Tajimi K, Kasai T, Nakatani T, Kobayashi K (1988) Extracorporeal lung assist for patient with hypercapnia due to status asthmaticus. *Intensive Care Med* 14(5):588–589
22. Bindslev L, Eklund J, Norlander O, Swedenborg J, Olsson P, Nilsson E, Larm O, Gouda I, Malmberg A, Scholander E (1987) Treatment of acute respiratory failure by extracorporeal carbon dioxide elimination performed with a surface heparinized artificial lung. *Anesthesiology* 67(1):117–120
23. Pesenti A, Bombino M, Gattinoni L (1998) Extracorporeal life support. In: Marini JJ, Slutsky A (eds) *Physiological basis of ventilatory support*. Marcel Dekker, New York 997–1020
24. Benzing A, Geiger K (1997) Is ECMO out? *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 32(10):591–592
25. Brunet F, Belghith M, Mira JP, Lanore JJ, Vaxelaire JF, Dall'ava Santucci J, Dhainaut JF (1993) Extracorporeal carbon dioxide removal and low-frequency positive-pressure ventilation. Improvement in arterial oxygenation with reduction of risk of pulmonary barotrauma in patients with adult respiratory distress syndrome. *Chest* 104(3):889–898
26. Rossaint R, Pappert D, Gerlach H, Lewandowski K, Keh D, Falke K (1997) Extracorporeal membrane oxygenation for transport of hypoxaemic patients with severe ARDS. *Br J Anaesth* 78(3):241–246
27. Bartlett RH, Roloff DW, Custer JR, Younger JG, Hirschl RB (2000) Extracorporeal life support: the University of Michigan experience. *Jama* 283(7):904–908

28. Zwischenberger JB, Bartlett RH (2001) Extracorporeal membrane oxygenation. 2nd ed. Ann Arbor, MI: ELSO organization
29. Kolla S, Awad SS, Rich PB, Schreiner RJ, Hirschl RB, Bartlett RH (1997) Extracorporeal life support for 100 adult patients with severe respiratory failure. *Ann Surg* 226(4):544-564; discussion 565-566
30. Intensivmedizin DiGf. Leitlinie akutes Lungenversagen: DIVI
31. Michaels AJ, Schriener RJ, Kolla S, Awad SS, Rich PB, Reickert C, Younger J, Hirschl RB, Bartlett RH (1999) Extracorporeal life support in pulmonary failure after trauma. *J Trauma* 46(4):638-645
32. Bartlett RH (1997) Extracorporeal Life Support Registry Report 1995. *Asaio J* 43(1):104-107
33. Chambers SD, Bartlett RH, Ceccio SL (2000) Hemolytic potential of hydrodynamic cavitation. *J Biomech Eng* 122(4):321-326
34. Gacyk W (1973) Post-perfusion lung syndrome. *Wiad Lek* 26(24):2247-2250
35. Wendel HP, Ziemer G (1999) Coating-techniques to improve the hemocompatibility of artificial devices used for extracorporeal circulation. *Eur J Cardiothorac Surg* 16(3):342-350
36. Ovrum E, Mollnes TE, Fosse E, Holen EA, Tangen G, Ringdal MA, Videm V (1995) High and low heparin dose with heparin-coated cardiopulmonary bypass: activation of complement and granulocytes. *Ann Thorac Surg* 60(6):1755-1761
37. Ovrum E, Am Holen E, Tangen G, Ringdal MA (1996) Heparinized cardiopulmonary bypass and full heparin dose marginally improve clinical performance. *Ann Thorac Surg* 62(4):1128-1133
38. Knoch M, Kollen B, Dietrich G, Muller E, Mottaghy K, Lennartz H (1992) Progress in veno-venous long-term bypass techniques for the treatment of ARDS. Controlled clinical trial with the heparin-coated bypass circuit. *Int J Artif Organs* 15(2):103-108
39. Zwischenberger JB (1998) Advances in the management of respiratory failure: overview. *Asaio J* 44(3):222
40. Plotkin JS, Shah JB, Lofland GK, DeWolf AM (1994) Extracorporeal membrane oxygenation in the successful treatment of traumatic adult respiratory distress syndrome: case report and review. *J Trauma* 37(1):127-130
41. Bindslev L, Bohm C, Jolin A, Hambræus Jonzon K, Olsson P, Ryniak S (1991) Extracorporeal carbon dioxide removal performed with surface-heparinized equipment in patients with ARDS. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* 95(1):125-130; discussion 130-131
42. Linden V, Palmer K, Reinhard J, Westman R, Ehren H, Granholm T, Frenckner B (2001) Inter-hospital transportation of patients with severe acute respiratory failure on extracorporeal membrane oxygenation-national and international experience. *Intensive Care Med* 27(10):1643-1648
43. Mueller E, Kindgen-Milles D (2000) Der Patient mit „Acute Lung Injury“/„Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)“. In: Mueller E (ed) *Beatmung*. Thieme, Stuttgart New York 236-250
44. Stoll C, Haller M, Briegel J, Meier M, Manert W, Hummel T, Heyduck M, Lenhart A, Polasek J, Bullinger M, Schelling G (1998) Health-related quality of life. Long-term survival in patients with ARDS following extracorporeal membrane oxygenation (ECMO). *Anaesthesist* 47(1):24-29
45. Knoch M, Kukule I, Muller E, Holtermann W (1992) Pulmonary function one year after extracorporeal lung assist. A long-term follow-up of patients with acute adult respiratory distress syndrome. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 27(8):477-482
46. Annich GM, Meinhardt JP, Mowery KA, Ashton BA, Merz SI, Hirschl RB, Meyerhoff ME, Bartlett RH (2000) Reduced platelet activation and thrombosis in extracorporeal circuits coated with nitric oxide release polymers. *Crit Care Med* 28(4):915-920
47. Liebold A, Reng CM, Philipp A, Pfeifer M, Birnbaum DE (2000) Pumpless extracorporeal lung assist - experience with the first 20 cases. *Eur J Cardiothorac Surg* 17(5):608-613
48. Zwischenberger JB, Conrad SA, Alpard SK, Grier LR, Bidani A (1999) Percutaneous extracorporeal arteriovenous CO₂ removal for severe respiratory failure. *Ann Thorac Surg* 68(1):181-187
49. Reng M, Philipp A, Kaiser M, Pfeifer M, Gruene S, Schoelmerich J (2000) Pumpless extracorporeal lung assist and adult respiratory distress syndrome. *Lancet* 356(9225):219-220