

Untersuchung von Mischungsphänomenen zwischen kardialer und
extrakorporaler Zirkulation mittels Doppler- und Duplexsonographie an
einem In-vitro-Modell

Inauguraldissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin des Fachbereichs Medizin der
Justus-Liebig-Universität Gießen

Vorgelegt von Schuster Maximilian
aus Ellwangen (Jagst)

Gießen 2022

Aus dem Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Im Zentrum für Chirurgie
Klinik für Herz-, Kinderherz- und Gefäßchirurgie
Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort Gießen
Justus-Liebig-Universität Gießen

Gutachter: Prof. Dr. Andreas Böning

Gutachter: Prof. Dr. Oliver Dörr

Tag der Disputation: Freitag, 25. November 2022

Inhalt

A. Einleitung	1
A.1 Geschichte der extrakorporalen Zirkulation	1
A.2 ECMO	3
A.2.1 Aufbau	3
A.2.2 Indikation vvECMO	4
A.2.3 Kontraindikation vvECMO	5
A.2.4 Indikation vaECMO	5
A.2.5 Kontraindikationen	8
A.3 Kanülierungsarten	8
A.3.1 Kanülierung vvECMO	8
A.3.2 Zentrale Kanülierung vaECMO	10
A.3.3 Periphere Kanülierungen vaECMO	11
A.4 Komplikationen unter ECMO Therapie	14
A.4.1 Blutungen und Thromben	14
A.4.2 Ischämien	14
A.4.3 Sepsis und SIRS (<i>systemic inflammatory response system</i>)	15
A.4.4 Links ventrikuläre Überladung (LVO)	16
A.5 Hämodynamische Interaktion zwischen ECMO und Eigenkreislauf	17
A.6 Fragestellung und Ziele	20
B. Methodik	21
B.1 Herzkreislaufmodell	21
B.1.1 Aufbau	21
B.1.2 VAD	24
B.1.3 TAVI-Klappe	26
B.2 ECMO	26
B.3 Blutersatzflüssigkeit	27
B.4 Untersuchungsmethoden	28
B.4.1 Pulsed-wave Doppler (PW Doppler)	28
B.4.2 Farbkodierte Duplex Sonographie (FKDS)	30
B.5 Versuch	31
B.5.1 Szenarien	31
B.5.1 Versuchsvorbereitung	32
B.5.2 Versuchsdurchführung	33

C. Ergebnisse.....	36
C.1 Strömung in der Aorta bei unterschiedlichen Kreislaufszzenarien	37
C.2 Strömung in den supraortalen und infraortalen Gefäßen bei unterschiedlichen Kreislaufszzenarien	40
C.3 Günstige und ungünstige Szenarien für die Körperdurchblutung und den Auswurf durch das Herz	43
C.3.1 Kardiale Entlastung	43
C.3.2 Ausreichende Körperdurchblutung	49
C.4 Vergleich zwischen Duplexsonographie und Volumenstrommessung.....	52
D. Diskussion	54
D.1 Ergebnisdiskussion	55
D.1.1 Gewährleistet die subclaviale Kanülierung eine adäquate Perfusion des gesamten Körpers?.....	55
D.1.2 Wie interagiert die subclaviale ECMO flüssigkeitsmechanisch mit dem sich erholenden Eigenkreislauf?.....	56
D.1.3 Ermöglicht die subclaviale Kanülierung eine ausreichende kardiale Entlastung?.....	58
D.1.4 Ist die Subclavia-Kanülierung insgesamt vorteilhaft für die kardiale Erholung?.....	61
D.2 Stärken und Schwächen	63
E. Zusammenfassung	64
F. Summary and Conclusions.....	65
I. Tabellenverzeichnis	66
II. Abbildungsverzeichnis	67
III. Abkürzungsverzeichnis	69
IV. Literaturverzeichnis.....	70
V. Anhang	77
V. Erklärung zur Dissertation.....	88
VI. Danksagung	89

A. Einleitung

Wenn medikamentöse Maßnahmen zur Kreislaufunterstützung nicht mehr ausreichend sind, werden zunehmend extrakorporale Kreislaufunterstützungsverfahren eingesetzt, um die kardiale Arbeit ganz oder teilweise zu übernehmen. Jedoch sind diese weiterhin mit einer sehr hohen Mortalität vergesellschaftet, weshalb die Optimierung extrakorporaler Unterstützungstherapie erforderlich ist. Insbesondere die Hämodynamik bei extrakorporal unterstützten Patienten ist bislang nicht ausreichend charakterisiert. Aufgrund der beschränkten Untersuchungsmöglichkeiten am lebenden Patienten wurden in dieser Arbeit die flüssigkeitsmechanischen Verhältnisse während der Kreislaufunterstützung an einem *In-vitro*-Modell der großen arteriellen und venösen Körpergefäße untersucht.

A.1 Geschichte der extrakorporalen Zirkulation

Die Geschichte der extrakorporalen Zirkulation beginnt damit, dass Le Gallois im Jahr 1813 postulierte, dass man selbst abgetrennte Körperteile für unbegrenzte Zeit am Leben erhalten könne, wenn man sie mit arteriellem Blut versorge (Le Gallois, Julien Jean César 1812). 1926 gelang es Sergej Brjuchonenko mit einer von ihm entwickelten Herz-Lungen-Maschine, welche das Blut noch mit einer Spenderlunge oxygenierte, einen Hund zwei Stunden am Leben zu erhalten. Nach acht weiteren Versuchen schlussfolgerte er, dass „im Prinzip (...) die künstliche Zirkulation für bestimmte Operationen am stillgelegten Herzen verwendet werden kann, jedoch (...) eine weitere Verbesserung der Technik für ihre praktische Implementierung notwendig ist.“ (Konstantinov und Alexi-Meskishvili 2000). Eine wichtige Voraussetzung für den Einsatz einer extrakorporalen Zirkulation war die Entdeckung des Heparins 1916 durch Jay Maclean, da ohne adäquate Antikoagulation die Gerinnungskaskade einsetzen würde, sobald das Blut mit den Fremdmaterialien des extrakorporalen Kreislaufs in Kontakt käme (McLEAN 1959). Es sollten jedoch noch beinahe 40 Jahre vergehen, bis 1953 die erste Herz-Lungen-Maschine beim Verschluss eines Vorhofseptumdefekts durch John Gibbon erfolgreich eingesetzt wurde. Dies ermöglichte intrakardiale Operationen am stillgelegten Herzen. Wenn dabei jedoch die Bypasszeit eine Stunde überschritt, konnte es durch den direkten Kontakt zwischen Blut und Sauerstoff zu Multiorganschäden kommen. Infolgedessen wurden in den nächsten beiden Jahrzehnten

verschiedene Oxygenatorsysteme entwickelt, welche den Gasaustausch über eine Membran ermöglichten. Die Membranen der ersten Oxygenatoren bestanden aus Plastik oder Cellulose, jedoch wurde eine sehr große Austauschfläche benötigt, weshalb sie im klinischen Setting nicht praktikabel waren. Erst mit der Einführung von Silikonmembranen in den 1960ern waren längere Bypasszeiten möglich. In den folgenden Jahren wurden die Möglichkeiten einer verlängerten Bypasszeit im Tierversuch erprobt (Bartlett 2005).

Im Jahr 1972 wurde die erste erfolgreiche extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) eingesetzt. Eine ECMO unterscheidet sich von einer Herz-Lungen-Maschine dadurch, dass es sich um ein geschlossenes System ohne Reservoirs und damit ohne Blut-Luft-Kontakt handelt. Dadurch ist ein Einsatz über eine längere Zeit möglich.

Mithilfe der ECMO konnte ein 24-jähriger Patient nach einem Polytrauma mit einer Aortentranssektion 75 Stunden therapiert werden und erholte sich dabei vollständig (Hill et al. 1972). Aus den folgenden Jahren finden sich verschiedene Fallberichte, bei denen eine ECMO zum Einsatz kam.

1979 erschien eine Studie, welche für Ernüchterung sorgte, da sie bei der Therapie des *Acute Respiratory Distress Syndrom* (ARDS) keinen Vorteil einer veno-venösen ECMO (vvECMO) Therapie gegenüber einer konservativen Beatmung feststellen konnte. Dabei wurden 90 Patienten in einer randomisiert-kontrollierten multizentrischen Studie untersucht. Sowohl in der Kontrollgruppe, als auch in der Testgruppe verstarben 90 % der Patienten (Zapol et al. 1979). Daraufhin wurden hauptsächlich Neugeborene mit Atemnotsyndrom und Kinder mit angeborenen Herzfehlern mit einer ECMO therapiert. Bei diesen Anwendungen konnte eine deutliche Senkung der Letalität nachgewiesen werden. Die Forschung zur Anwendung von ECMOs bei erwachsenen Patienten mit ARDS kam hingegen für mehrere Jahre zum Erliegen (Bartlett 2005).

Durch diesen Behandlungserfolg bei Neugeborenen und Kindern konnten neue Erkenntnisse über die ECMO-Therapie gewonnen werden. Neben diesen frischen Informationen führten zudem neue Indikationskriterien dazu, dass fortan auch erwachsene Patienten erfolgreich therapiert werden konnten. Somit konnte die Überlebensrate bei der ECMO-Therapie auf über 50 % gesteigert werden (Crow et al. 2009).

Im Jahr 1989 erfolgte die Gründung der *Extracorporeal Life Support Organization* (ELSO). Deren Ziel liegt darin, durch die Daten von über 320 angeschlossenen Zentren die Überlebensrate und die Morbidität der Patienten zu verbessern, welche auf eine extrakorporale Unterstützung angewiesen sind. In ein Register werden dabei die

Patientendaten vor einer ECMO Implantation, das ECMO *Equipment* und die Implantationsdaten sowie Komplikationen und *Outcome* von allen Patienten, die mit einer ECMO therapiert wurden, eingepflegt (Dalton et al. 2005). Derzeit (Stand Juli 2019) sind 119754 Patienten im Register aufgenommen. Aus den erhobenen Daten des Registers geht hervor, dass die Akzeptanz und der Einsatz von ECMO weltweit kontinuierlich ansteigt (ECMO Registry of the ELSO, Ann Arbor, Michigan, (Juli), (2019)).

A.2 ECMO

Die ECMO beschreibt verschiedene Techniken, die den Kreislauf extrakorporal unterstützen. Dazu wird die Funktion von Herz und/oder Lunge über einen begrenzten Zeitraum komplett übernommen oder teilweise unterstützt. Dabei wird zwischen einer veno-venösen ECMO (vvECMO), zur pulmonalen Unterstützung, und einer veno-arteriellen ECMO (vaECMO), zur pulmonalen und kardialen Unterstützung, unterschieden (Küstermann et al. 2012).

A.2.1 Aufbau

Grundsätzlich besteht eine ECMO, wie in Abbildung 1 dargestellt, aus einem extrakorporalen Blutkreislauf, einem Oxygenator mit Wärmetauscher und einer Pumpe mit Steuerkonsole. Die ECMO wird über eine Entnahmekanüle, welche z.B. über die V. femoralis oder die V. jugularis interna zum rechten Vorhof gebracht wird, mit venösem Blut versorgt. Das Blut wird durch die Pumpe aktiv aus dem venösen System gesaugt und weiter in einen Oxygenator geleitet. Dort finden über eine semipermeable Membran die Oxygenierung und Decarboxylierung statt. Vom Oxygenator ausgehend, wird das Blut zur Rückgabekanüle gepumpt. Diese gibt bei der vvECMO das Blut, meist über den rechten Vorhof, in Richtung der Pulmonalisstrombahn zurück. Bei der vaECMO wird das Blut hingegen in das arterielle System, häufig in die A. femoralis oder in die A. subclavia, zurückgeführt (Küstermann et al. 2012).

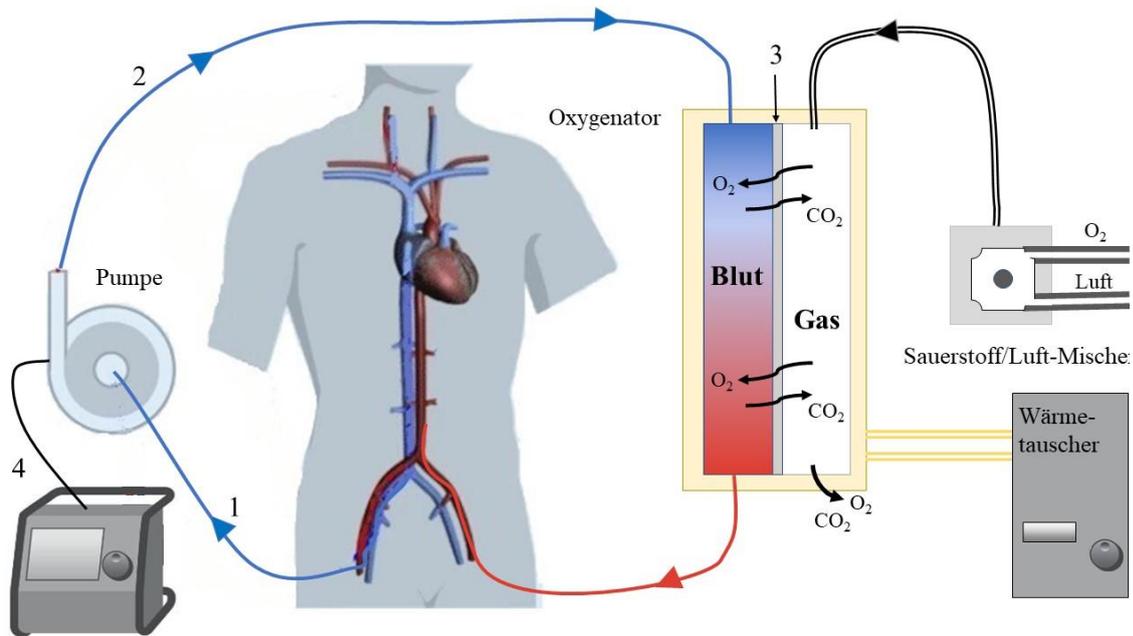


Abbildung 1: Schematischer Aufbau eines vaECMO-Kreislaufs und eines Oxygenators 1: venöse Kanüle; 2: arterielle Kanüle; 3: semipermeable Membran; 4: Steuerkonsole

A.2.2 Indikation vvECMO

Die Indikation einer vvECMO ist, laut den *Guidelines* der ELSO, bei Lungenversagen mit einem hohen Mortalitätsrisiko zu stellen. Ab einem Mortalitätsrisiko von 50 % kann erwogen werden, eine ECMO zu implantieren. Liegt hingegen ein Mortalitätsrisiko von >80 % vor, sollte, solange keine Kontraindikation vorliegt, eine ECMO angewendet werden (Extracorporeal Life Support Organization - ECMO and ECLS).

Ein Mortalitätsrisiko von 50 % liegt dann vor, wenn das Verhältnis des Sauerstoffpartialdrucks (P_{aO_2}) zur inspiratorischen Sauerstofffraktion (F_{iO_2}) kleiner als 150 ist, während der F_{iO_2} größer als 90 % ist. Zudem beschreibt ein *Murray Score* zwischen zwei und drei und ein *Age-Adjusted Oxygenation Index (AOI)* Score von >60 ein 50-prozentiges Mortalitätsrisiko (Murray et al. 1988; Dechert et al. 2014).

Ein Mortalitätsrisiko von 80 % liegt zum einen dann vor, wenn das Verhältnis von P_{aO_2} zu F_{iO_2} kleiner als 100 ist und der F_{iO_2} größer als 90 % ist. Zum anderen kann ein *Murray Score* zwischen drei und vier und auch ein *AOI Score* von größer 80 ebenfalls zur Indikationsstellung herangezogen werden (Murray et al. 1988; Dechert et al. 2014).

Score	0	1	2	3	4
Röntgenbefund der Lunge	keine alveolären Verschattungen	In einem Quadranten	In zwei Quadranten	In drei Quadranten	In vier Quadranten
Oxygenierungsindex (PaO ₂ /FIO ₂)	≥300 mmHg	225–299 mmHg	175–224 mmHg	100–174 mmHg	<100 mmHg
PEEP	≤5 mbar	6–8 mbar	9–11 mbar	12–14 mbar	≥ 15 mbar
Effektive Compliance	≥ 80 ml/mbar	60–79 ml/mbar	40–59 ml/mbar	20–39 ml/mbar	≤19 ml/mbar

Tabelle 1: Murray Score

Außerdem ist die Anwendung einer vvECMO bei beatmeten Patienten mit resistent hohem CO₂, bei schweren pulmonalen *Air Leak* Syndromen sowie bei plötzlichen Herz- oder Lungenversagen zu erwägen (Extracorporeal Life Support Organization - ECMO and ECLS).

A.2.3 Kontraindikation vvECMO

Die ELSO nennt keine strengen Kontraindikationen zur Behandlung mit einer ECMO. Jedoch ergeben sich durch die Beschaffenheit der Behandlung relative Kontraindikationen, welche die Erfolgsaussichten drastisch senken.

In den *Guidelines* sind fünf relative Kontraindikationen aufgezählt. Darunter fallen eine Hochdruckbeatmung über mehr als sieben Tage, eine Immunsuppression, Hirnblutungen, ein malignes Karzinom im Endstadium und ein hohes Lebensalter, wobei kein explizites Alter genannt wird (Extracorporeal Life Support Organization - ECMO and ECLS).

A.2.4 Indikation vaECMO

Die ELSO nennt keine scharfen Indikationen für die vaECMO, weshalb die Indikation anhand eines individuellen Risiko-Nutzen-Profiles erstellt werden sollte. Dabei gilt es vorrangig, die konservativen Behandlungsmöglichkeiten wie Katecholamine, Volumensubstitution oder eine intraaortale Ballonpumpe nach Möglichkeit auszuschöpfen. Eine vaECMO wird hauptsächlich angewendet, wenn die körpereigene Herzleistung nicht ausreicht, um die Blutversorgung des Körpers zu gewährleisten. Dieser Umstand kann in verschiedenen Ursachen begründet sein. Grundsätzlich können die Indikationen in

drei Gruppen unterteilt werden: Zum einen die Indikationen, die im herzchirurgischen Kontext gestellt werden, weiter die Indikationen, die sich bei einer konservativen Behandlung ergeben, und letztlich die sogenannte ECMO unterstützte kardiopulmonale Wiederbelebung.

a. Indikationen im herzchirurgischen Kontext

Im herzchirurgischen Kontext können die Indikationen im Weiteren in Indikationen für Erwachsene und Kinder bzw. Neugeborene unterschieden werden.

In der Kinderherzchirurgie profitieren vor allem Neugeborene, die an einem angeborenen Herzfehler leiden, von einer vaECMO Therapie. Hierbei kommt die ECMO präoperativ als *bridge to therapy* zum Einsatz. Aber auch postoperativ, um dem operierten Herzen Zeit für die Genesung zu geben und um Komplikationen wie der pulmonalen Hypertonie vorzubeugen (Jaillard et al. 2005).

Bei erwachsenen herzchirurgischen Patienten kommt die ECMO-Therapie am häufigsten postoperativ beim *post-cardiotomy low cardiac output syndrom* (PCLCOS) zum Einsatz. Das PCLCOS entspricht einem Weaning-Versagen von der Herz-Lungenmaschine und wird durch verschiedene Kreislauf- sowie Laborparameter definiert. Zu den Kreislaufparametern zählt ein Herzindex von $< 1,8 \text{ l/min/m}^2\text{KOF}$, sowie ein systolischer Blutdruck von $< 80 \text{ mmHg}$. Dazu kommt eine metabolische Azidose mit einem $\text{pH} < 7,30$ und einem Laktatwert $> 3,0 \text{ mmol/l}$. Im Weiteren kommt es zur Endorganfunktionsstörung, die sich in einer Diurese von $< 0,5 \text{ ml/kgKG/h}$ äußert. In diesem Kontext stellt die ECMO-Therapie, nach Ausschöpfung aller konservativen Methoden, eine *bridge to recovery* oder eine *bridge to decision* dar. In 30-50 % der Fälle wird nach der ECMO-Therapie ein weiterer herzchirurgischer Eingriff vorgenommen (Lunz et al. 2014; Rastan et al. 2010). Die Überlebensrate liegt jedoch bei einem PCLCOS, welches mit einer vaECMO behandelt wurde, lediglich zwischen 33 % und 42 % (Cheng et al. 2014; Thiagarajan et al. 2017).

b. Indikationen außerhalb der Herzchirurgie

Bei der zweiten Gruppe ohne OP-Indikation gibt es eine Vielzahl an möglichen Szenarien, welche die Indikationsstellung zur ECMO-Therapie ermöglichen. Meist wird die vaECMO bei Herzversagen als *bridge to recovery* eingesetzt. Das Herzversagen kann primär kardialen Ursprungs oder auch sekundärer Genese sein. Zu den primär kardialen Ursachen zählen ein akuter Myokardinfarkt, akute Herzklappenerkrankungen, akute

Exazerbation einer schweren Herzinsuffizienz, maligne Herzrhythmusstörungen, eine Myokarditis oder die Schädigung des Herzmuskels durch eine Intoxikation. Zu den Ursachen nicht kardialen Ursprungs zählen eine Lungenembolie, Pneumonie, ARDS, Ertrinkungsunfälle, eine Hypothermie, ein pulmonaler Hypertonus oder ein Trauma sowie weitere Stoffwechselerkrankungen und Syndrome, die den Herzmuskel beeinträchtigen (Lunz et al. 2014, 2014; Beckmann et al. 2011). Außerdem wird eine vaECMO regelhaft und erfolgreich bei der Behandlung einer Sepsis bei Kindern und Neugeborenen eingesetzt (Brierley et al. 2009).

c. ECMO unterstützte Kardiopulmonale Reanimation (eCPR)

Die eCPR ist ein Verfahren, das bei einem potentiell reversiblen Herzkreislaufstillstand Anwendung findet. Dabei wird unter klassischer oder mechanischer kardiopulmonaler Reanimation eine ECMO angeschlossen, welche daraufhin die Sauerstoffversorgung gewährleistet. Dies soll die Überlebensrate und die Überlebensrate mit gutem neurologischen *Outcome* verbessern. Bisher wurden noch keine randomisiert kontrollierten Studien, welche die eCPR mit der herkömmlichen CPR vergleichen abgeschlossen. In einer Metaanalyse aus 13 Studien mit insgesamt 3096 eingeschlossenen Patienten konnte jedoch eine Verbesserung der Überlebensrate von 13 % gegenüber der herkömmlichen CPR nachgewiesen werden (Ouweneel et al. 2016). Außerdem war die Wahrscheinlichkeit der Patienten, die Reanimation mit einem guten neurologischen Status (*Cerebral Performance Category score* 1-2) zu überleben, um 14 % verbessert (Ouweneel et al. 2016). Diese Studien haben jedoch meist ein hochselektives Patientengut, weshalb die Ergebnisse randomisiert-kontrollierten Studien abzuwarten sind. Der Zusammenschluss mehrerer deutscher Fachgesellschaften hat auf Basis der bisherigen Studienlage ein Konsensuspapier veröffentlicht, welches Entscheidungshilfen zur Indikationsstellung einer eCPR beinhaltet. In dem Papier sind mehrere Umstände genannt, die für die Anwendung einer eCPR sprechen. Zu diesen Umständen zählen ein beobachteter Herz-Kreislauf-Stillstand, eine vermutete kardiale Genese, im Besonderen dabei defibrillierbare Herzrhythmusstörungen, eine *no-flow*-Zeit ≤ 5 min, eine geringe *Low-Flow*-Zeit, eine durchgehend effektive Reanimation sowie das Vorhandensein reversibler Ursachen für den Herz-Kreislauf-Stillstand, wozu eine Hypoxie, eine Hypovolämie, eine Hypo-/Hyperkaliämie, eine akzidentelle Hypothermie, eine Perikardtamponade, eine Thromboembolie sowie ein Spannungspneumothorax zählen (Michels et al. 2018; Michels et al. 2017).

A.2.5 Kontraindikationen

Durch den lebensrettenden Charakter, den die Implantation einer vaECMO besitzt, gibt es nur wenige scharfe Kontraindikationen. Daher unterscheiden die Guidelines der ELSO zwischen absoluten und relativen Kontraindikationen. Eine absolute Kontraindikation ist gegeben, wenn keine Aussicht auf ein Überleben des Patienten besteht, z.B. wenn die Erholung des Herzens ausgeschlossen werden kann und der Patient kein Kandidat für eine Herztransplantation oder ein *Ventricular Assist Device* (VAD) ist. Außerdem stellen chronische extrakardiale Erkrankungen, wie z.B. Nierenversagen oder schwere Leberzirrhose eine absolute Kontraindikation dar. Als relative Kontraindikationen nennt die ELSO Übergewicht und hohes Alter. Des Weiteren sollte die ECMO-Implantation überdacht werden, wenn eine Kontraindikation für die Antikoagulation vorliegt. (Extracorporeal Life Support Organization - ECMO and ECLS)

Bei der eCPR kommen folgende relative Kontraindikationen hinzu, die jedoch je nach Fall abgewogen werden müssen. Ein Lebensalter >75 Jahre sowie ein unbeobachteter Herz-Kreislauf-Stillstand sprechen gegen den Erfolg der eCPR. Ebenso sollte von einer eCPR abgesehen werden, wenn die *No-flow*-Zeit ≥ 10 min ist oder Zeichen einer schweren irreversiblen Hirnschädigung vorliegen. Des Weiteren sollte die eCPR nicht in Betracht gezogen werden, wenn eine prolongierte CPR von >20 min bei Asystolie bzw. von >120 min bei einer ventrikulären Tachykardie vorgenommen wurde oder die CPR nicht adäquat ausgeführt wurde. Außerdem senken ein pH <6,8 und ein hohes Laktat >20 mmol/l die Erfolgsaussichten erheblich (Michels et al. 2017; Michels et al. 2018).

A.3 Kanülierungsarten

A.3.1 Kanülierung vvECMO

Bei der vvECMO gibt es mehrere Möglichkeiten der Kanülierung. Im Folgenden werden die beiden traditionellen Kanülierungen beschrieben. Zum einen ist eine klassische Kanülierung mit zwei Zugängen über die V. femoralis und die V. jugularis möglich, wobei die Drainagekanüle das Blut aus der V. cava inferior entnimmt und die Rückgabekanüle das Blut in die V. cava Superior zurückleitet. Hierbei ist auf die

richtige Lage der Kanülen zu achten, um eine vermehrte Rezirkulation, bei der das oxygenierte Blut der ECMO wieder zurück in die ECMO drainiert wird, zu vermeiden (Napp et al. 2016). Zum anderen gibt es durch neuere Entwicklungen die Möglichkeit, mit nur einer Kanülierung mittels einer bikavalen Doppellumenkanüle eine vvECMO zu betreiben. Hierbei erfolgt der Zugang über die V. jugularis, wobei die Kanüle durch den rechten Vorhof in die V. cava inferior vorgeschoben wird. Die Kanüle verfügt über zwei Lumen. Über Ansauglumina wird Blut aus der V. cava inferior und superior drainiert und über das andere, zwischen den beiden Ansauglumina liegende, Perfusionslumen in den rechten Vorhof zurückgeführt. Der Vorteil dieser Kanülierung liegt in der Möglichkeit der Mobilisation des Patienten. Gleichzeitig wird angenommen, dass durch die geringe Plastikoberfläche die Aktivierung von Komplement- und Gerinnungsfaktoren reduziert wird (Bermudez et al. 2010; Chimot et al. 2013).

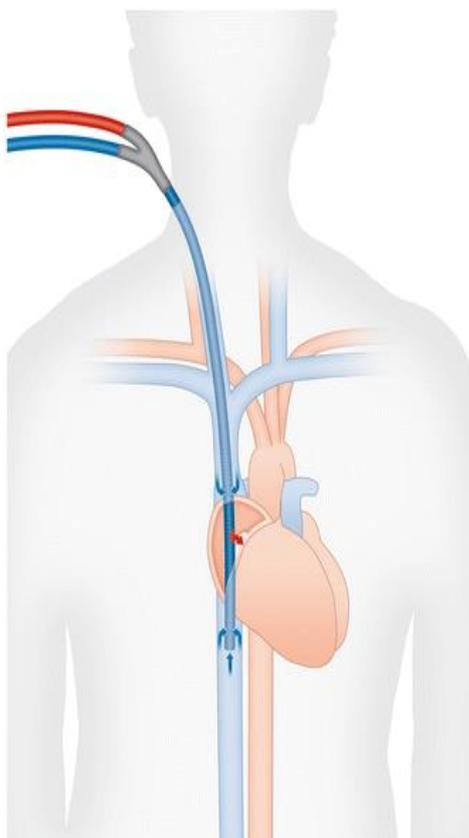


Abbildung 2: vvECMO mit bikavaler Doppellumenkanüle (Napp et al. 2016)

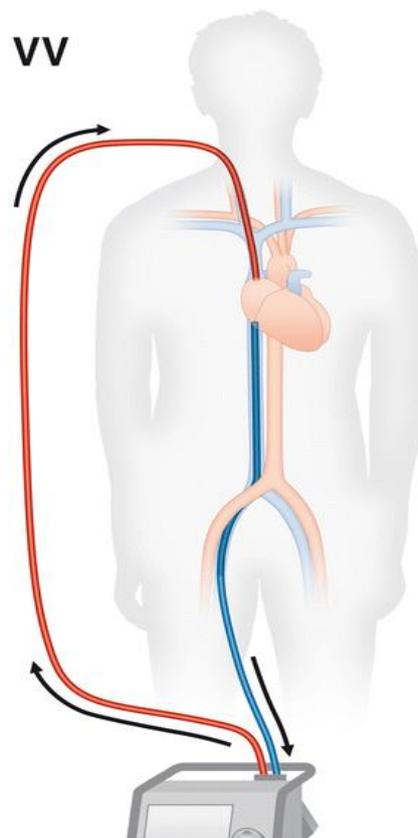


Abbildung 3: Konventionelle Kanülierung einer vvECMO (Napp et al. 2016)

A.3.2 Zentrale Kanülierung vaECMO

Die vaECMO kann mittels zentraler und peripherer Kanülierung betrieben werden. Bei der zentralen Kanülierung wird das Blut aus dem rechten Vorhof entnommen und über eine Kanüle, die chirurgisch in die Aorta ascendens (Ao. asc.) genäht wird, in den Blutkreislauf zurückgeführt. Diese Kanülierung liefert theoretisch die besten hämodynamischen Ergebnisse, da das Blut in antegrader Richtung fließt, weshalb die cerebrale und kardiale Oxygenierung durch die ECMO gewährleistet wird. Jedoch überwiegen die Nachteile der zentralen Kanülierung, da die Kanüle direkt an die Aorta genäht wird und somit eine Sternotomie vonnöten ist. Außerdem bleibt der Thorax nach der Implantation offen, wodurch ein erhöhtes Blutungs- und Infektionsrisiko besteht (Kanji et al. 2010; Saeed et al. 2014).

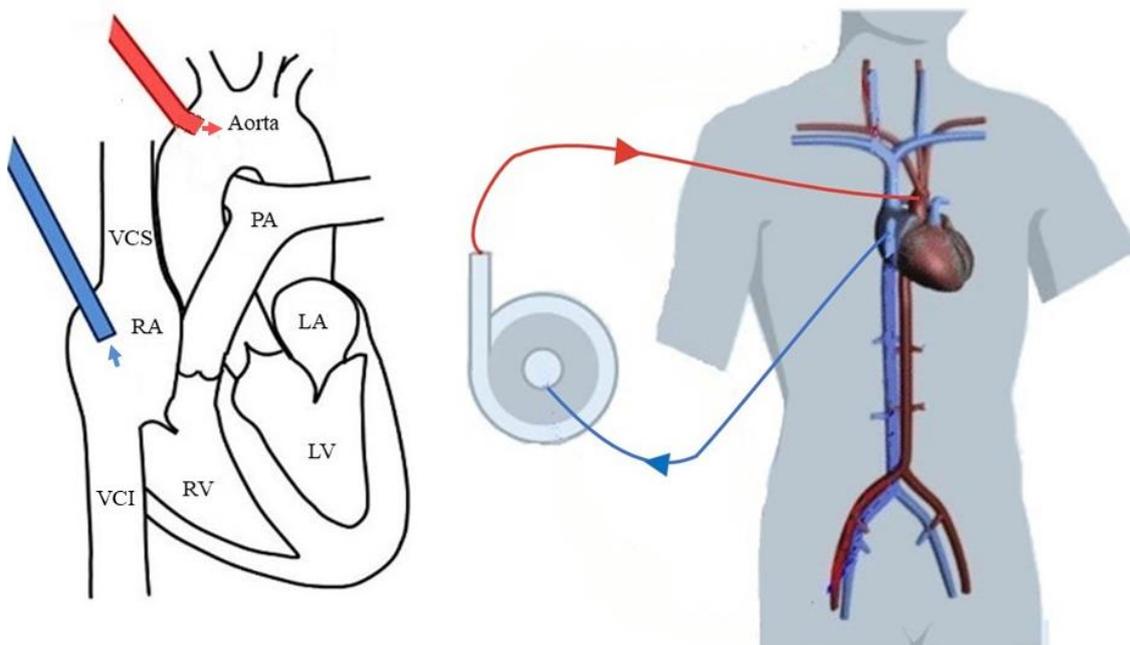


Abbildung 4: Zentrale Kanülierung VCS: Vena cava superior; VCI Vena cava inferior; PA: pulmonal Arterien; RA: rechtes Atrium; LA: linkes Atrium; RV: rechter Ventrikel; LV: linker Ventrikel

A.3.3 Periphere Kanülierungen vaECMO

a. Femoro-femorale Kanülierung

Peripher wird am häufigsten femoro-femoral kanüliert. Dabei wird die Drainagekanüle durch die V. femoralis bis zum rechten Vorhof vorgeschoben, sodass sie sowohl aus der V. cava inferior als auch aus der V. cava superior Blut drainiert. Arteriell wird die A. femoralis kanüliert und versucht, die Kanüle auf Höhe der A. iliaca zu platzieren (Napp et al. 2016). Bei dieser Kanülierungstechnik zeigt sich als Vorteil, dass sie perkutan durchgeführt werden kann und kein chirurgischer Zugang benötigt wird. Jedoch kommt es durch den retrograden Fluss, den die ECMO bei femoro-femorale Kanülierung erzeugt, zu pathologischen Veränderungen der Hämodynamik. Es kann zu einer Minderversorgung der unteren Extremität kommen, weshalb die Blutversorgung häufig durch zusätzliche Kanülen sichergestellt werden muss. Außerdem kann es durch das Wasserscheidenphänomen zu Ischämien des Herzens und des Gehirns kommen (Bisdas et al. 2011; Napp et al. 2016; Russo et al. 2009).

b. Subclaviale Kanülierung

Die subclaviale arterielle Kanülierung stellt eine Alternative zur femoro-femorale Kanülierung dar. Dabei kann die Drainagekanüle sowohl über die V. femoralis als auch über die V. jugularis interna zum rechten Vorhof vorgeschoben werden. Arteriell wird die A. subclavia kanüliert, was jedoch meist nicht in Seldinger Technik geschieht. Stattdessen wird eine Operation zur Implantation benötigt. Dabei wird über einen Schnitt unter dem Schlüsselbein eine Dacron-End-zu-Seit Anastomose auf die A. subclavia genäht. Durch diese Anastomose wird die ECMO-Kanüle in die A. subclavia vorgeschoben. Diese Kanülierungstechnik kann einen antegraden Fluss in der Aorta sicherstellen. Damit wird versucht, die Risiken einer kardialen oder cerebralen Ischämie, welche bei der femoro-femorale Kanülierung auftreten können, zu reduzieren. Außerdem kann die Technik vorteilhaft bei Patienten mit starker Arteriosklerose sein, da die A. subclavia nur selten betroffen ist. Das Infarktrisiko durch Embolien könnte dadurch niedriger als bei femoro-femorale Kanülierung sein (Svensson et al. 2004). Ein weiterer Vorteil ergibt sich bei venöser Drainage über die V. jugularis interna, da die Patienten dadurch frühzeitig mobilisiert werden können und die Möglichkeiten der Physiotherapie erweitert werden. Der Nachteil der subclaviale Kanülierung liegt in der aufwändigeren Implantation. Da die vaECMO meist

notfallmäßig implantiert wird, müssen Patienten für den Transport in einen Operationsaal stabil genug sein (Javidfar et al. 2012).

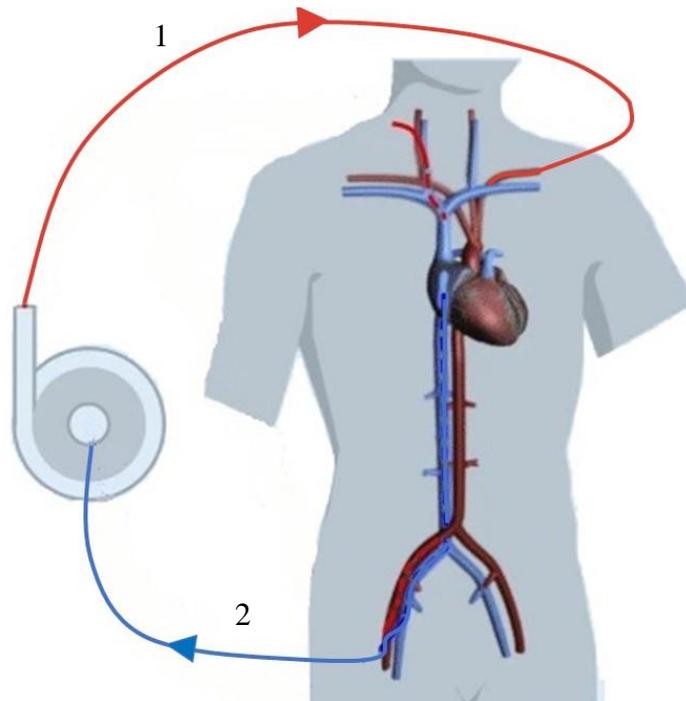


Abbildung 5: subclaviale vaECMO Kanülierung; 1: Art. Kanüle in der A. subclavia sinistra; 2: venöse Entnahmekanüle in der V. femoralis

c. Triple Kanülierung

Derzeit werden sogenannte *triple* Kanülierungen etabliert, worüber jedoch erst wenige Berichte veröffentlicht wurden. Dabei wird neben der klassischen venösen Drainagekanüle und der arteriellen Rückgabekanüle ein weiterer Zugang implantiert. Häufig geschieht dies als Erweiterung eines bereits etablierten ECMO-Kreislaufes. Es kann hierbei je nach gewünschtem Effekt, sowohl eine weitere Drainagekanüle als auch eine weitere Rückgabekanüle zum Einsatz kommen.

Hervorzuheben ist die veno-veno-arterielle Kanülierung, bei der eine zusätzliche Drainagekanüle in der V. cava superior platziert wird. Angewendet wird diese Kanülierung hauptsächlich dann, wenn eine suffiziente Drainage mit einer Kanüle nicht erreicht werden kann und daraus Komplikationen entstehen. Beispielsweise kann es bei einem intrakardialen rechts-links Shunt zu einer inadäquaten Oxygenierung der oberen Körperhälfte kommen. Bei insuffizienter Drainage kann es darüber hinaus zu einer erhöhten Vorlast und damit zur sogenannten links-ventrikulären Überladung (LVO s.h. A.4.4) kommen. Außerdem kann durch eine verbesserte Drainage ein größerer

Volumenstrom durch den ECMO Kreislauf erzeugt werden und damit eine verbesserte Perfusion erreicht werden (Chung et al. 2015).

Wie bereits erwähnt, kann außer einer weiteren Drainagekanüle auch eine zusätzliche Rückgabekanüle implantiert werden. In diesem Fall wird von einer veno-arterio-venösen ECMO (vavECMO) gesprochen (Abb. 6). Diese Kanülierung kombiniert die vvECMO mit einer vaECMO, indem eine zusätzliche Kanüle im rechten Vorhof platziert wird, welche oxygeniertes Blut zum rechten Herz zurückführt. Die Erweiterung eines bestehenden ECMO-Kreislaufs um diese Kanüle ist bei einer vvECMO ebenso wie bei einer vaECMO zu erwägen. Eine vvECMO kann bei einer hinzukommenden myokardialen Insuffizienz um eine Rückgabekanüle erweitert werden. Liegt zusätzlich zur hämodynamischen Indikation außerdem eine pulmonale Indikation vor, kann bei einem bestehenden vaECMO-Kreislauf die Implantation einer venösen Rückgabekanüle erwogen werden. Dabei wird beim Auftreten eines Wasserscheidenphänomens die Sauerstoffversorgung von Gehirn und Herz sichergestellt, indem oxygeniertes Blut dem rechten Herzen zugeführt wird (Napp et al. 2016, Hou et al. 2015).

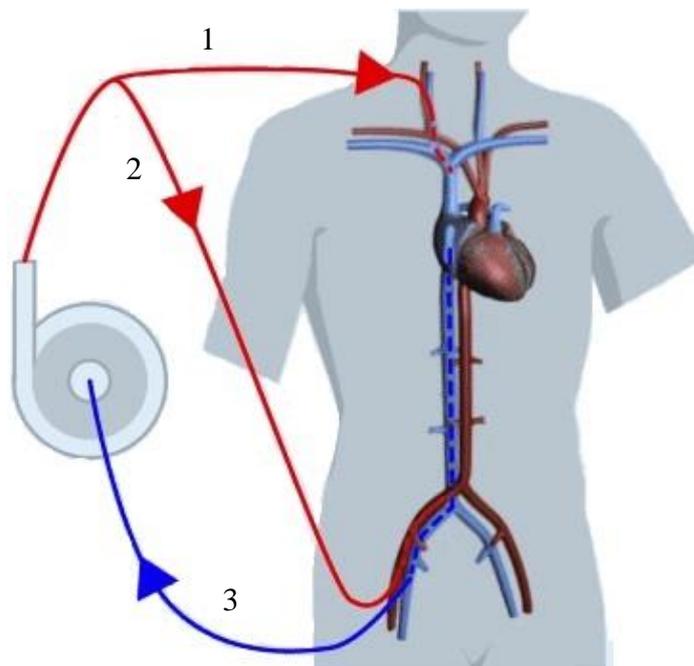


Abbildung 6: vavECMO, 1: Vorhofkanüle; 2: Art. Kanüle in der A. femoralis, 3: venöse Entnahmekanüle

A.4 Komplikationen unter ECMO Therapie

A.4.1 Blutungen und Thromben

Die ECMO Therapie stellt einen starken Eingriff in die Hämodynamik des Blutkreislaufes dar, wodurch es häufig zu Komplikationen kommt. Am häufigsten treten in 10-30 % der Fälle Blutungen auf (Bartlett und Gattinoni 2010). Diese sind durch die starke Antikoagulation bedingt und können durch vorhergehende Operationen oder durch die ECMO Implantation selbst im ganzen Körper auftreten. Durch die Reduzierung oder den Stopp der Antikoagulation sowie die Gabe von Plättchenkonzentraten und Gerinnungsfaktoren wird versucht, die Blutungen in den Griff zu bekommen (Makdisi und Wang 2015). Dennoch ist, um diese vollständig zu stoppen, bei 17-34 % eine Operation vonnöten. (Aubron et al. 2013). Da die Kanülen aber auch Fremdkörper darstellen, können Thromben entstehen, die zu Gefäßverschlüssen führen können. Thromben spielen bei der vaECMO eine gewichtigere Rolle, da sie im arteriellen Kreislauf entstehen und zu Herz- und Hirninfarkten führen (Makdisi und Wang 2015).

A.4.2 Ischämien

Die arterielle Kanüle der vaECMO muss in einem großlumigen Gefäß platziert werden. Dabei kommt es in dem jeweiligen Gefäß zur Flussumkehr und partiell zur Okklusion. Dies kann in dem Stromgebiet distal des Zugangs zu Ischämien führen. Die Ischämie tritt am häufigsten bei Kanülierung der A. femoralis auf. Die Inzidenz von Extremitätenischämien bei vaECMO ist nicht genau bekannt, jedoch wurde in zwei kleineren Studien eine Inzidenz zwischen 30 und 50 % nachgewiesen (Gander et al. 2010; Buckley et al. 2010; Jaski et al. 1999).

Proximal der Kanüle können auch Ischämien entstehen, welche sich durch das sogenannte Wasserscheiden-Phänomen erklären lassen. Das Phänomen tritt auf, wenn der Blutfluss der ECMO und der Blutfluss des geschwächten Herzens entgegengesetzt fließen. In Abhängigkeit der Inotropie des Herzens und der Pumpleistung der ECMO bildet sich zwischen Aortenklappe und ECMO Kanüle eine Wasserscheide, in welcher die konkurrierenden Flüsse aufeinandertreffen. Während die Oxygenierung des Blutes aus der ECMO sichergestellt ist, ist die Oxygenierung des Blutes aus dem linken Ventrikel von der Lungenfunktion abhängig, die bei schwer herz- und/oder lungenkranken Patienten jedoch häufig reduziert ist. Alle Organe, deren Gefäßabgänge

proximal der Wasserscheide liegen, erhalten daher bei einer pulmonalen Diffusionsstörung sauerstoffarmes Blut, wodurch es zu Nekrosen und Zelluntergang kommen kann. Daher kann es aufgrund von Sauerstoffarmut zu Herz- und Hirnschäden unter ECMO Therapie kommen (Hoepfer et al. 2014; Napp et al. 2016).

A.4.3 Sepsis und SIRS (*systemic inflammatory response system*)

Die Öffnung eines Gefäßes sowie eine Kanülierung birgt die Gefahr einer Infektion, da die Kanülierungsstelle eine Eintrittspforte für pathogene Keime in den arteriellen Blutkreislauf darstellt. Dies und das erhöhte Risiko einer Leukopenie während ECMO-Therapie bedingen ein erhöhtes Sepsis-Risiko (Zach et al. 1990). Durch die von der ECMO kontrollierte Temperatur kann eine Infektion verdeckt bleiben und sich erst in fortgeschrittener Form als Sepsis offenbaren. Aufgrund dessen sollten die Leukozyten sowie die Entzündungsparameter während der ECMO Therapie engmaschig kontrolliert werden (Burket et al. 1999; Hsu et al. 2009).

Doch nicht nur eine Infektion mit anschließender Sepsis stellt ein erhebliches Risiko für den Patienten dar, sondern auch das Auftreten einer SIRS, ausgelöst durch die Kanülen im Gefäßsystem des Patienten. Der Begriff SIRS beschreibt eine systemische Entzündungsreaktion des gesamten Organismus, der sowohl durch eine Infektion, aber auch durch ein Trauma, eine Verbrennung oder Fremdmaterial im Körper ausgelöst werden kann (Davies und Hagen 1997). Im Falle einer SIRS unter ECMO Therapie kann der Auslöser, wie oben bereits beschrieben, eine bakterielle Sepsis oder die Reaktion des Organismus auf die Kanülen im Gefäßsystem sein.

Beim Kontakt des Blutes mit dem Fremdmaterial werden verschiedene Systeme aktiviert, welche eine Entzündungskaskade auslösen können. Die wichtigsten Faktoren sind das Gerinnungssystem, das Komplementsystem, Leukozyten sowie verschiedene Zytokine (Millar et al. 2016).

Die Entstehung einer SIRS wird durch verschiedene Teile des Gerinnungssystems begünstigt. Zum einen wird Faktor XII (Hageman Faktor) durch den Kontakt mit dem ECMO-Kreislaufsystem aktiviert. Der aktivierte Faktor XII katalysiert daraufhin die Bildung von Kallikrein und Bradykinin. Dieser Prozess geschieht innerhalb von weniger Minuten. So erreicht die Faktor XII-Aktivität zehn Minuten nach Kanülierung ihr Maximum (Wendel et al. 2016). Bradykinin und Kallikrein sind proinflammatorische Stoffe. So aktiviert Kallikrein Neutrophile Leukozyten und Bradykinin fördert die Ausschüttung anderer proinflammatorischer Stoffe wie TNF- α

und Il-10 (Wachtfogel et al. 1995). Im Weiteren wird auf der Endstrecke der Gerinnungskaskade Prothrombin in Thrombin gespalten. Thrombin hat eine stark entzündungsfördernde Wirkung und führt unter anderem dazu, dass die Endothelzellen die Bindungskapazität für neutrophile Leukozyten erhöhen und diese auch aktivieren (Prescott et al. 1984). Daneben führt Thrombin zur Aktivierung von Thrombozyten, welche selbst wiederum proinflammatorische Stoffe ausschütten und die Anheftung von Neutrophilen fördern. Die Aktivierung der humoralen Gerinnungsfaktoren wird durch die Verwendung eines Heparin beschichteten Schlauchsystems zu minimieren versucht. Auch das Komplementsystem fördert die Entstehung einer SIRS. Es fördert durch über 30 verschiedene Proteine die Immunreaktion bei Kontakt mit Fremdmaterial. Bei der ECMO-Therapie wird davon ausgegangen, dass das Komplementsystem hauptsächlich über die Aktivierung von C5 in C5a und C5b immunmodulatorisch wirksam wird. C5 ist ein starker Aktivator von Neutrophilen Leukozyten (Ricklin und Lambris 2013). Neutrophile Granulozyten sezernieren nach Aktivierung verschieden Zytokine, welche die Entzündungsreaktion weiter fördern, sowie zytotoxische Enzyme und Sauerstoffradikale. Neutrophile Leukozyten, welche wie oben über verschiedene Wege bei einer ECMO-Therapie aktiviert werden, sind hauptverantwortlich für die Endorganschäden die bei einer SIRS auftreten können (Kruger et al. 2015).

A.4.4 Links ventrikuläre Überladung (LVO)

Die ECMO-Therapie im kardiogenen Schock birgt das Risiko des linksventrikulären Überladens (engl. *Left ventricular overload*). Der geschwächte linke Ventrikel kann in diesen Fällen nicht genug Druck aufbauen, um gegen die durch die ECMO Therapie erzeugte Nachlast auszuwerfen. Dies führt daraufhin zu schwerwiegenden Komplikationen. Die erhöhte Wandspannung führt zu einem gesteigerten Sauerstoffbedarf, jedoch erschwert der erhöhte enddiastolische Druck die Myokarddurchblutung. Im Extremfall kommt es zu einem Rückkopplungsmechanismus, der zum akinetischen Herzen führt, welches irreparabel geschädigt ist (Barbone et al. 2011; Ostadal et al. 2015). Außerdem kommt es zum Rückstau des Blutes in den linken Vorhof und im Folgenden in die Lunge, was zu Lungenödemem und zur Lungenschädigung führen kann. Dies ist im Besonderen riskant, da die Lungenschädigung durch die gute Oxygenierung, hergestellt durch die ECMO-Therapie, lange verschleiert bleiben kann (Meani et al. 2017). Da das Herz nicht auswirft und somit die Fließgeschwindigkeit herabgesetzt ist, kann es dazu kommen, dass die Gerinnungskaskade einsetzt und sich

Thromben bilden. Diese Thromben können die mechanische Herzaktion beeinflussen und insbesondere beim *Weaning* zu cerebralen Insulten führen (Weber et al. 2018). Aufgrund des LVO wurden verschiedene Strategien entwickelt, mit denen versucht wird, den linken Ventrikel mechanisch zu entlasten. Derzeit kommen dazu mehrere Systeme zum Einsatz. Eine Methode ist, den linken Ventrikel oder den linken Vorhof zusätzlich direkt zu kanülieren und das Blut mithilfe der ECMO abzusaugen. Diese Zugangswege können sowohl über eine Thorakotomie als auch kathetergesteuert über eine Septostomie hergestellt werden (Aiyagari et al. 2006). Es ist ebenso möglich, mittels einer intraaortalen Ballonpumpe die Nachlast zu verringern, um die nötige Arbeit des linken Ventrikels zu verringern (Gass et al. 2014). Eine intraaortale Ballonpumpe wird transfemorale in der Aorta descendens (Ao. desc.) direkt unterhalb des Abgangs der A. subclavia sinistra platziert. Dort wird der Ballon nach Schluss der Aortenklappe aufgeblasen und zu Beginn der Systole leergesaugt. Dadurch wird in der Diastole der Blutfluss in der oberen Körperhälfte verbessert, in der Systole die Nachlast verringert und damit ein Auswurf des linken Ventrikels ermöglicht (Li et al. 2018). Ein moderner Ansatz versucht, den linken Ventrikel mithilfe einer Mikroaxialpumpe (Impella, Abiomed, Danvers, MA) zu entleeren. Die Impella wird transfemorale im linken Ventrikel platziert. Dort erzeugt sie durch Rotation einen Sog und transportiert Blut durch die Aortenklappe in die Aorta. Eine Impella ist in der Lage, bis zu fünf Liter pro Minute zu pumpen und ist damit für sich allein ein potentes Unterstützungssystem. In Kombination mit einer ECMO soll der linke Ventrikel entlastet und damit die Komplikationsrate gesenkt werden. Eine Studie aus den USA, welche 66 Patienten einschloss, legt nahe, dass die Kombination aus ECMO und Impella die Mortalität senkt (Patel et al. 2018).

A.5 Hämodynamische Interaktion zwischen ECMO und Eigenkreislauf

Wie dargestellt, ist die Hämodynamik bei ECMO-versorgten Patienten zum einen durch die ECMO-bedingte Hämodynamik und zum anderen durch die sich erholende eigene Hämodynamik bestimmt. Die Relevanz der Interaktion zwischen diesen beiden Kreisläufen ist in klinischen Fallberichten ansatzweise beschrieben.

So wird von Angleitner et al. bei einer 39-jährigen Patientin, welche mit einer femoralen vaECMO therapiert wurde, eine Wasserscheide auf Höhe des Aortenbogens beschrieben. Die Wasserscheide konnte mithilfe eines kontrastmittelunterstützten Computertomogramms visualisiert werden (Angleitner et al. 2016). Auch Hoyer et al.

konnte mittels Computertomographie eine scharfabgegrenzte Wasserscheide auf Höhe der Ao. asc. darstellen. (Hoepfer et al. 2014). In beiden Fällen konnte durch Optimierung der ECMO Einstellungen eine lang andauernde cerebrale Ischämie verhindert werden.

Eine systematische Erfassung dieser hämodynamischen Interaktion zwischen ECMO-Kreislauf und Eigenkreislauf existiert allerdings zurzeit noch nicht. Zudem beschreiben klinische Fallberichte nur die Hämodynamik bei femoraler ECMO-Kanülierung, wobei Wada et al. durch einen Versuch mit Hunden eine verbesserte cerebrale Oxygenierung bei einer axillären ECMO-Kanülierung feststellen konnte (Wada et al. 2000).

Eine systematische Erfassung der Hämodynamik ist *in vivo* nur schwierig durchzuführen, da Patienten unter ECMO-Therapie meist schwer krank sind und aufgrund von Nierenschädigungen häufig kein Kontrastmittel-Computertomogramm erstellt werden kann. Im Weiteren lassen sich *in vivo* gewonnen Erkenntnisse nicht auf die Gesamtheit der Patienten übertragen, da stets nur Momentaufnahmen vorliegen, bei der weder der Gefäßwiderstand, noch die aktuelle Herzleistung bekannt sind. Diese Parameter sind aber für eine umfangreiche Charakterisierung der Hämodynamik entscheidend.

In einer *in vitro* Kreislaufsimulation können die entscheidenden Parameter justiert werden und somit verschiedene Szenarien vom kardiogenen Schock bis zur vollständigen Erholung des Herzens simuliert werden. Außerdem können entscheidende Messgrößen der Hämodynamik, wie der Volumenfluss und die Flussgeschwindigkeiten an verschiedenen Punkten im Gefäßsystem, wiederholt bestimmt werden. Durch die Justierbarkeit und Reproduzierbarkeit des Kreislaufs und der Messungen können wertvolle Antworten über die hämodynamischen Verhältnisse unter ECMO-Therapie gewonnen werden.

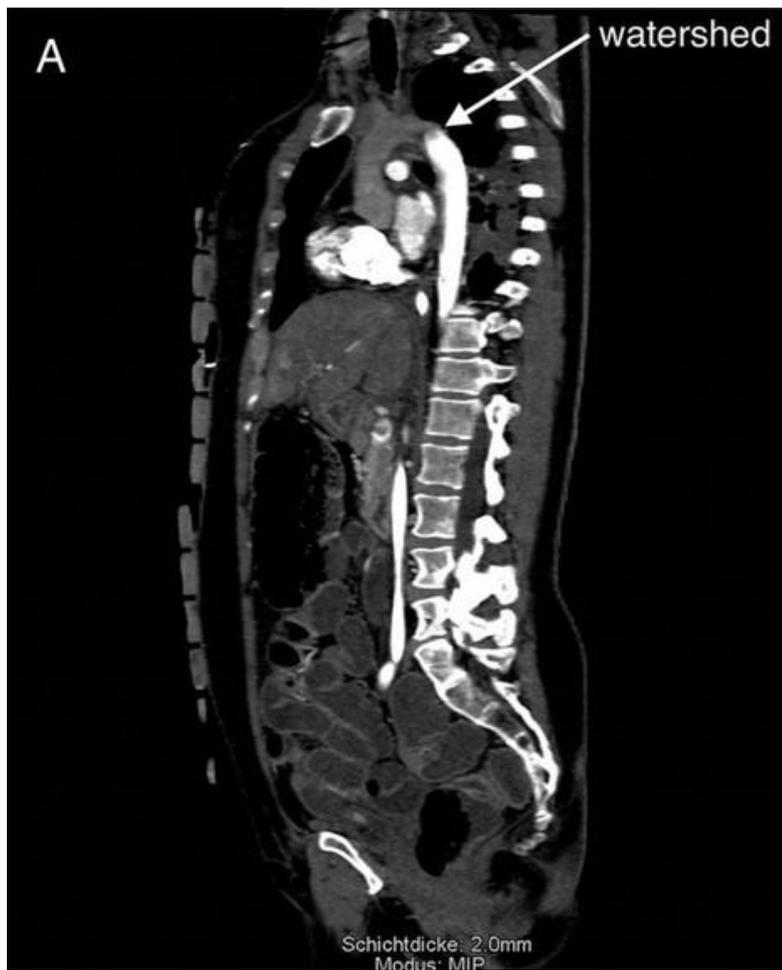


Abbildung 7: Computertomographische Aufnahme mit retrograder Kontrastmittelgabe; weißer Pfeil markiert eine Wasserscheide auf Höhe des Aortenbogens (Angleitner et al. 2016).

A.6 Fragestellung und Ziele

In der vorliegenden Arbeit sollen unter Berücksichtigung des bisherigen Wissensstandes folgende Fragen beantwortet werden:

1. Gewährleistet die subclaviale Kanülierung eine adäquate Perfusion des gesamten Körpers?
2. Wie interagiert die subclaviale ECMO flüssigkeitsmechanisch mit dem sich erholenden Eigenkreislauf?
 - a. Entsteht dabei eine Trennzone zwischen Eigenkreislauf und ECMO-Kreislauf? Unter welchen Bedingungen wird diese für die Organperfusion relevant?
3. Ermöglicht die subclaviale Kanülierung eine ausreichende kardiale Entlastung?
 - a. Wodurch wird die kardiale Entlastung beeinflusst?
 - b. Welche Auswirkungen hat die Entlastung auf die kardiale Regeneration?
 - c. Kann die kardiale Entlastung verbessert werden und welche Möglichkeiten bietet die klinische Praxis?
4. Ist die Subclavia-Kanülierung insgesamt vorteilhaft für die kardiale Erholung?

B. Methodik

Die Datenerhebung fand an einem Kreislaufmodell statt. Die Gefäßprothesen bestehen aus Silicon und stammen von der Firma United Biologics Inc. (Santa Ana, USA). Die Flussanalyse wurde mithilfe des Philipps (Amsterdam NE) ie33 Ultraschallgerätes, eines Dopplerschallkopfes und durch Flussmesssonden der Firma Transonic (Ithaca USA) bewerkstelligt.

B.1 Herzkreislaufmodell

B.1.1 Aufbau

Das verwendete Herzkreislaufmodell (Abb. 8) ist ebenfalls Gegenstand der Dissertation von Julian Zirbes und wurde von Gehron et al. 2019 veröffentlicht (Gehron et al. 2019). Es setzt sich aus einem lebensgroßen venösen Gefäßmodell und einem arteriellen Gefäßmodell aus Silikon zusammen. Diese sind über luftdichte flüssigkeitsgefüllte Gefäße, welche die *Compliance* des menschlichen Gefäßsystems simulieren, verbunden. Das Gefäßmodell befindet sich in einem nach oben offenen, wasserdichten Quader aus PVC. Um die Ultraschallmessung vorzunehmen, wurde der Quader mit Wasser, welches als leitendes Medium fungiert, gefüllt.

Das arterielle Gefäßmodell stammt von der Firma United Biologics Inc. (Santa Ana, USA). Es wurde aus gemittelten CT- und Angiographiedaten erwachsener gesunder Menschen erstellt und stellt dadurch eine Abbildung der durchschnittlichen Dimensionen des Gefäßsystems dar. Der Kern des Modells besteht aus dem linken Ventrikel (LV), welcher über ein VAD System mit Flüssigkeit gespeist wird (Abb.8). Von dort wird die Flüssigkeit in die Ao. asc. gepumpt. Beim Übergang vom LV zur Ao. asc. ist eine biologische Aortenklappenprothese eingebracht. Am Aortenbogen befinden sich die Abgänge des Truncus brachiocephalicus, der Arteria carotis sinistra und der Arteria subclavia sinistra. Die Ao. desc. gibt zunächst die Arteria renalis sinistra und dextra ab, um sich danach in die rechte und linke Arteria illiaca zu teilen. Jeder Gefäßabgang ist mit einem durch Hoffman-Klemmen justierbaren Widerstand ausgestattet. Diese Widerstände ermöglichen es, die Flussverteilung im Simulator zu regulieren und dem menschlichen Gefäßsystem anzugleichen. Die Abgänge des arteriellen Systems enden in zwei venösen Kapazitätsbehältern der Firma Maquet, welche zur Atmosphäre abgedichtet sind. Es fehlen die Abgänge der thorakalen Aorta sowie der Truncus Coeliacus und die Arteria mesenterica inferior.

Das venöse Modell stammt ebenfalls von der Firma United Biologics Inc. (Santa Ana, USA). Es wurde mit demselben Verfahren wie das arterielle Gefäßmodell gefertigt und stellt damit ebenfalls eine Nachbildung des menschlichen Gefäßsystems dar (Abb.8). Im Zentrum des Modells steht der rechte Ventrikel (RV), welcher von den Venae cavae superior und inferior mit Flüssigkeit versorgt wird. Bei den großen Hohlvenen wird die Flüssigkeitsversorgung über verschiedene Abgänge, die aus venösen Kapazitäts-/Compliancebehältern hervorgehen, geregelt. Dem Ventrikel ist eine Membranpumpe nachgeschaltet, welche die Flüssigkeit aus dem venösen System saugt und in die Lungenstrombahn pumpt.

Die Lungenstrombahn wird durch eigens angefertigte *Compliancebehälter* dargestellt, welche die *Compliance* der Lungenstrombahn druckkontrolliert simulieren. An diese Behälter ist die arterielle Membranpumpe angeschlossen, die den arteriellen Schenkel mit Flüssigkeit versorgt (Abb. 8).

Sowohl die venösen Kapazitätsbehälter der Firma Maquet (Rastatt, Deutschland) als auch die Behälter der Lungenstrombahn sind dazu bestimmt, die *Compliance* des menschlichen Gefäßkreislaufes zu simulieren. Dies wurde dadurch erreicht, dass die Behälter mit Silikonkleber zur Atmosphäre abgedichtet sind. Die Luftsäule über dem Flüssigkeitsspiegel ist komprimierbar und kann über die Füllstände der Behälter variiert werden. Dadurch ist es möglich, die *Compliance* des Modelles auf diejenige eines menschlichen Gefäßsystems einzustellen.

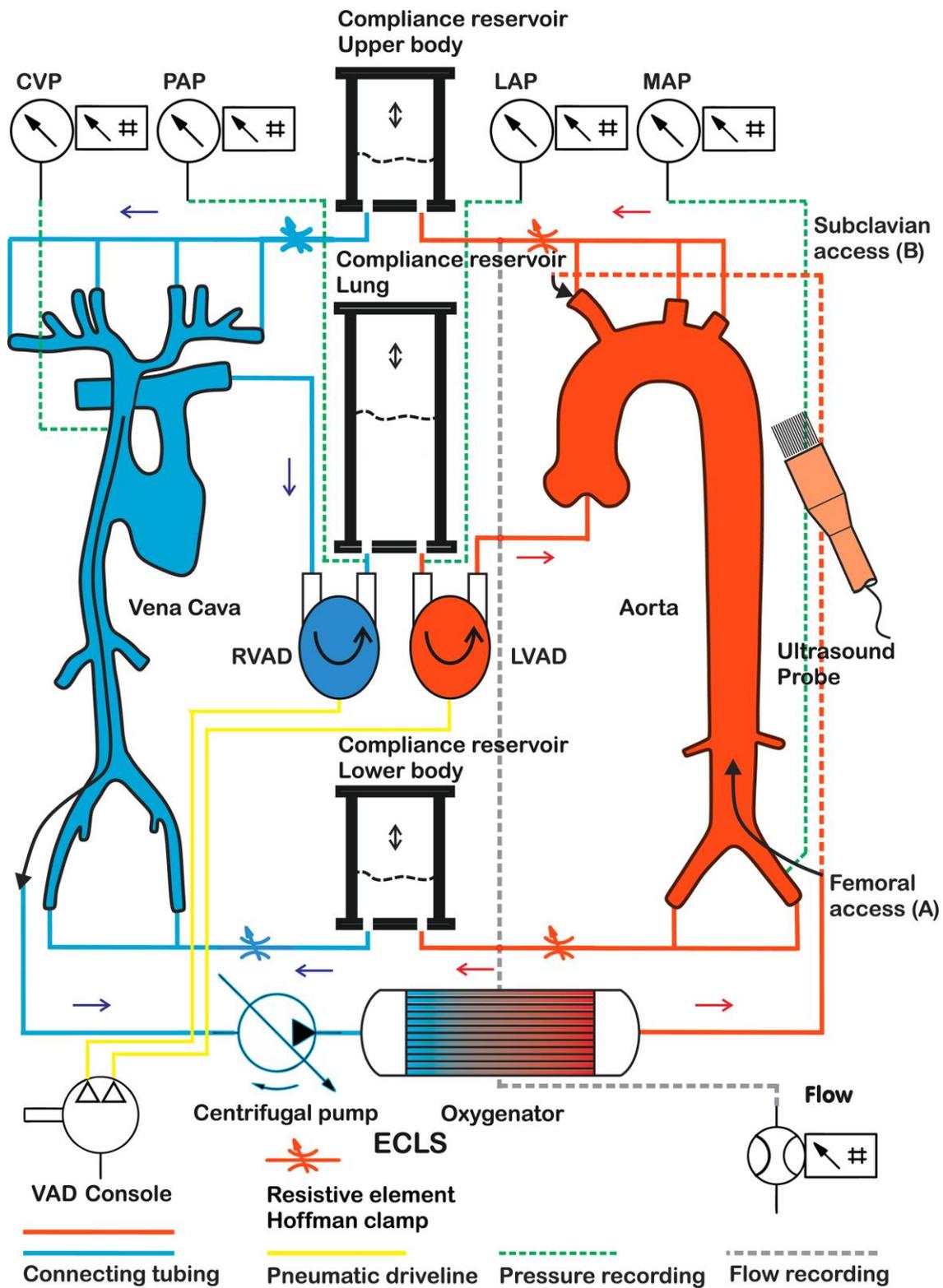


Abbildung 8: Schematische Zeichnung des In-vitro-Modells (Gehron et al. 2020)

B.1.2 VAD

Um die pulsatile Pumpkraft des menschlichen Herzens zu simulieren, wurde ein Helmholtz Institut Aachen ventricular assist device (HIA-VAD) der Firma Medos (heute Xenios, Heilbronn, Deutschland) verwendet (Abb.9). Das HIA-VAD ist ein kardiales Unterstützungssystem, welches seit 1994 im klinischen Einsatz ist. Das HIA-VAD ist ein pneumatisch angetriebenes und parathorakal angeschlossenes Unterstützungssystem, welches aus einer Antriebseinheit und zwei Pumpkammern besteht.

Die Konsole sowie die Antriebseinheit stammen ebenfalls von der Firma Medos und sind Teil des HIA-VAD Systems. Die Konsole der Antriebseinheit bietet die Möglichkeit, Systolen- und Diastolendauer sowie den systolischen und den diastolischen Druck für beide Ventrikel einzeln zu variieren.

Bei dem Ventrikel handelt es sich um eine pneumatische Verdrängerpumpe. Die blutführende Kammer wird mit zwei Konnektoren, die über je ein Ventil, das der Aortenklappe nachempfunden ist, an das Gefäßsystem angeschlossen. Damit wird ein pulsatiler antegrader Fluss gewährleistet. Die Antriebskammer ist über luftführende Schläuche an die Antriebseinheit angeschlossen. Durch die Variierung der Luftvolumina in der zweiten Kammer kann die Antriebsenergie über die verschiebbare Doppelmembran an die blutführende Kammer weitergegeben und somit ein Blutfluss erzeugt werden.

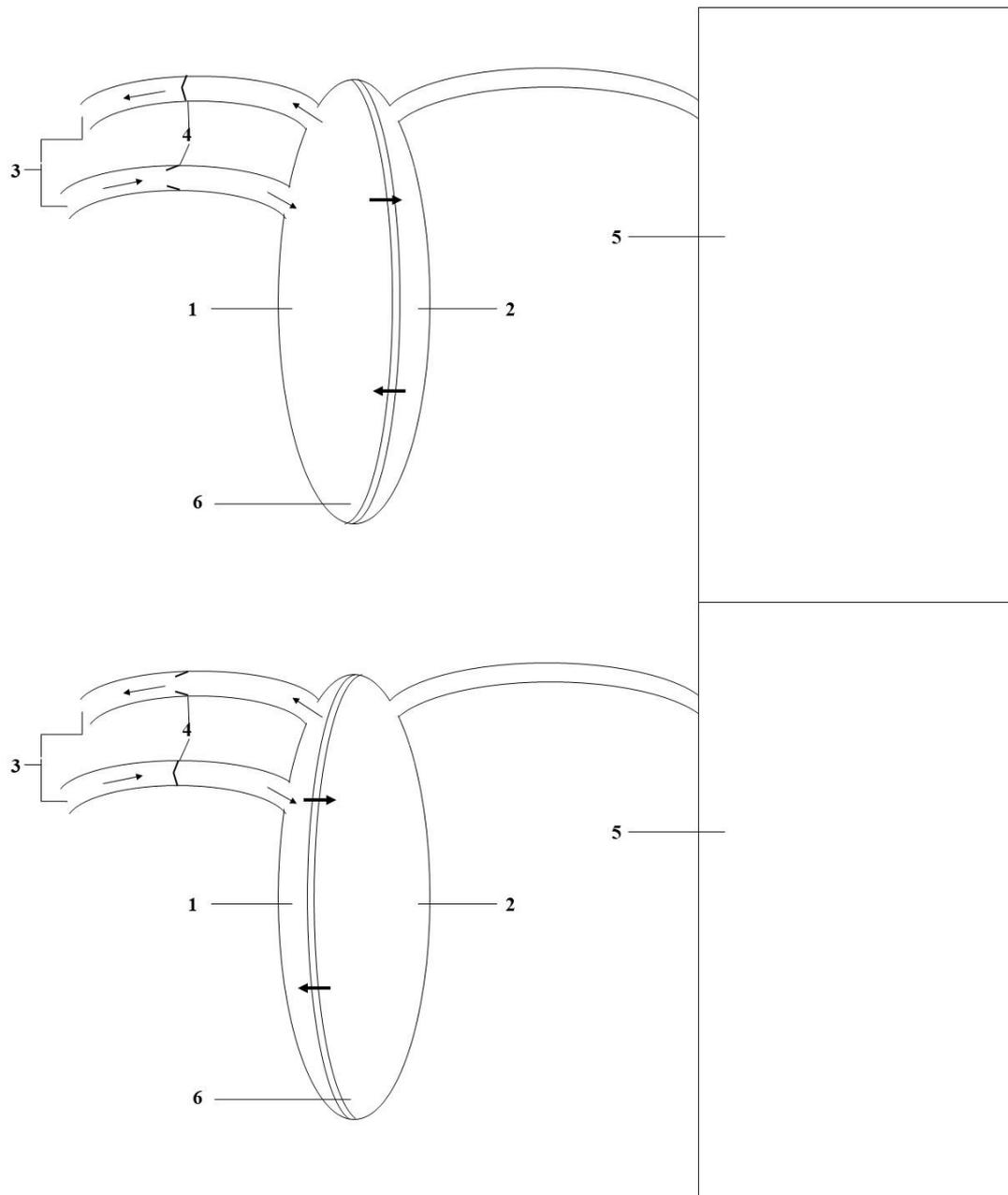


Abbildung 9: Schemazeichnung des VAD-Ventrikels oben während der Systole und unten in Diastole

Beschriftung: (1) blutfühende Kammer; (2) Antriebskammer; (3) Konnektoren; (4) Ventil; (5) Antriebseinheit; (6) Doppelmembran;

B.1.3 TAVI-Klappe

Damit die Hämodynamik in der Ao. asc. und im Aortenbogen den menschlichen Strömungsverhältnissen entspricht und kein Rückfluss zum Silikonventrikel des arteriellen Gefäßmodells erfolgt, wurde ein Aortenklappenersatz (*TAVI, engl. Transaortic valve implantation*) kathetergesteuert im Bulbus Aortae platziert.

Die *TAVI* stellt eine Alternative zum offenen Aortenklappenersatz dar. Der Eingriff erfolgt minimalinvasiv mittels Herzkatheter am schlagenden Herzen. Derzeit sind zwei Zugangswege etabliert: transapikal und transfemoral. Die Aortenklappe befindet sich hierbei in einem Metallkäfig und wird kathetergeführt zum Bulbus Aortae vorgeschoben. Dort wird die Klappe entweder mittels Ballons oder mittels Wärme expandiert und dadurch am Anulus Aortae fixiert.

Bei der im Modell verwendeten Klappe handelt es sich um eine Core Valve-Prothese der Firma Medtronic (Minneapolis, USA) mit einer Anulusgröße von 29mm. Die Core Valve ist eine biologische Klappe, die aus bovinem Gewebe gefertigt wurde. Die Metallverankerung der Klappe besteht aus selbstexpandierendem Nitinol, einer Legierung aus Titan und Nickel.

Im Modell wurde die Klappe durch einen erfahrenen Chirurgen über den Truncus brachiocephalicus implantiert. Durch zusätzlich Stabilisierung von außen mittels Kabelbindern wurde sichergestellt, dass die Klappe im Modell fixiert und unverschieblich ist. Durch eine Ultraschalluntersuchung wurde überprüft, ob die Segel komplett schließen und ein paravalvulärer Fluss besteht.

B.2 ECMO

Die extrakorporale Unterstützung wurde durch ein Permanent Life Support (PLS) System und eine Rotaflow-Konsole der Firma Maquet (Raststatt, Deutschland) realisiert. Es wurde über die Zugangsports der Arteria subclavia und der Vene femoralis kanüliert. Im arteriellen Schenkel kam eine HLS-Kanüle mit der Größe 21 French der Firma Maquet zum Einsatz, auf der venösen Seite wurde eine bicavale Femoralkanüle der Firma Sorin/LivaNOVA (München, Deutschland) mit der Größe 23/25 French verwendet. Die venöse Kanüle wurde über die Vena femoralis bis zur Vena cava superior vorgeschoben, sodass sie sowohl aus der Vena cava inferior, als auch aus der Vena cava superior drainiert. Die Blutersatzflüssigkeit wird über einen Sog, der von einem Rotaflow-Zentrifugalpumpenkopf erzeugt wird, aus dem Gefäßmodell abgesaugt. Die

Pumpe befördert die Flüssigkeit druckabhängig in den arteriellen Schenkel, um dort einen retrograden Fluss in der Arterie subclavia dextra zu erzeugen. Die Drehzahl der Rotaflow-Pumpe kann über die Konsole reguliert werden. Das ermöglicht es, die Vor- und Nachlast des Flusses abhängig zu kontrollieren. Es kamen verschiedene Oxygenatoren zum Einsatz. Es hat sich jedoch gezeigt, dass das verwendete Orgasol in den Oxygenatoren akkumuliert und diese daraufhin verstopfen.

B.3 Blutersatzflüssigkeit

Um die physiologische Strömungsmechanik zu simulieren und mittels Sonographie *in vitro* zu untersuchen und Rückschlüsse auf den Fluss *in vivo* zu ziehen, bedarf es einer Flüssigkeit, die ähnliche Flusseigenschaften wie das menschliche Blut hat und zudem den Dopplereffekt hervorruft. Der Dopplereffekt beschreibt die Frequenzänderung eines Signals bei bewegtem Sender oder Empfänger. Ursache dieses Effekts ist die veränderte Laufzeit des Signals. Im menschlichen Blut wird das Ultraschallsignal von den bewegten Erythrozyten reflektiert und vom Ultraschallkopf registriert. Dadurch können Informationen über Fluss und Volumengeschwindigkeit, sowie über den Pulsatilitätsindex gewonnen werden.

Menschliches oder tierisches antikoaguliertes Blut ist aufgrund einer zu kurzen Haltbarkeit sowie aus Gründen der Kontamination des Modells nicht für die Versuche geeignet. Daher war es nötig, Blutersatzflüssigkeit (engl. *blood mimicking fluid*, BMF) herzustellen, die in Dichte und Viskosität menschlichem Blut möglichst entspricht, um eine ähnliche Strömungsmechanik zu gewährleisten.

Das heißt, es muss eine Dichte von $1050 \pm 40 \frac{kg}{m^3}$ und eine Viskosität von $4 \pm 0.5 \text{ mPas} \cdot s$ vorliegen (Pedley 2012). Dies ist entscheidend, um die Ergebnisse auf den menschlichen Kreislauf übertragen zu können, da das Auftreten von turbulenten Strömungen direkt abhängig von der Viskosität ist.

$$Re = \frac{\rho \times v \times d}{\eta}$$

ρ	Dichte
v	Geschwindigkeit
d	Charakteristische Länge
η	Viskosität

Dies lässt sich anhand der Formel für die Reynoldszahl nachvollziehen. Die Reynoldszahl gibt Auskunft über die Anfälligkeit für Turbulenzen. Wenn die

Reynoldszahl einen kritischen Wert übersteigt, versetzen schon kleinste Störungen eine laminare in eine turbulente Strömung.

Die Größe und Konzentration der Kunststoffpartikel, die zur Simulation der Erythrozyten dienen, sollten ebenfalls übereinstimmen. In der verwendeten Blutersatzflüssigkeit ist die Konzentration der Partikel jedoch bedeutend kleiner, da die Rückstreuung des Ultraschallsignals durch die Partikel stärker ist als die der Erythrozyten. Die Partikelgröße ist für die Ultraschalluntersuchung in kleinen Gefäßen bedeutend, da nur dann sichergestellt werden kann, dass auch kleinste Volumensamples des Dopplerstrahls genügend Partikel enthalten. Ebenfalls sollten die akustischen Eigenschaften wie die Schalleitungsgeschwindigkeit und die Dämpfung vergleichbar mit Blut sein.

Um die genannten Kriterien zu erfüllen, wurde also eine Blutersatzflüssigkeit hergestellt, die von Ramnarine et al. 1998 entwickelt wurde. Diese beinhaltet als rückstreuende Partikel Orgasol (ELF Atochem, Paris, France) mit einer Größe von 5 μm und einem Anteil von 1,87 %. Die Viskosität wurde durch die Beimischung von Dextran im Anteil von 3,36 % erzeugt. Um die Dichte der Flüssigkeit der Dichte der Orgasolpartikel anzupassen, wurde Glycerin im Anteil von 10,06 % und Wasser im Anteil von 83,86 % beigefügt. Als Lösungsvermittler kam Surfactant (Croda GmbH Europe limited) im Anteil von 0,9 % zum Einsatz (Ramnarine et al. 1998).

B.4 Untersuchungsmethoden

B.4.1 Pulsed-wave Doppler (PW Doppler)

Die quantitative Beurteilung erfolgte mithilfe des *pulsed-wave* Dopplers (PW-Doppler). Beim PW-Doppler sendet und empfängt ein Piezokristall, der sich im Linearschallkopf befindet, ein kurzes Ultraschallsignal aus und schaltet anschließend unmittelbar auf Empfangsmodus.

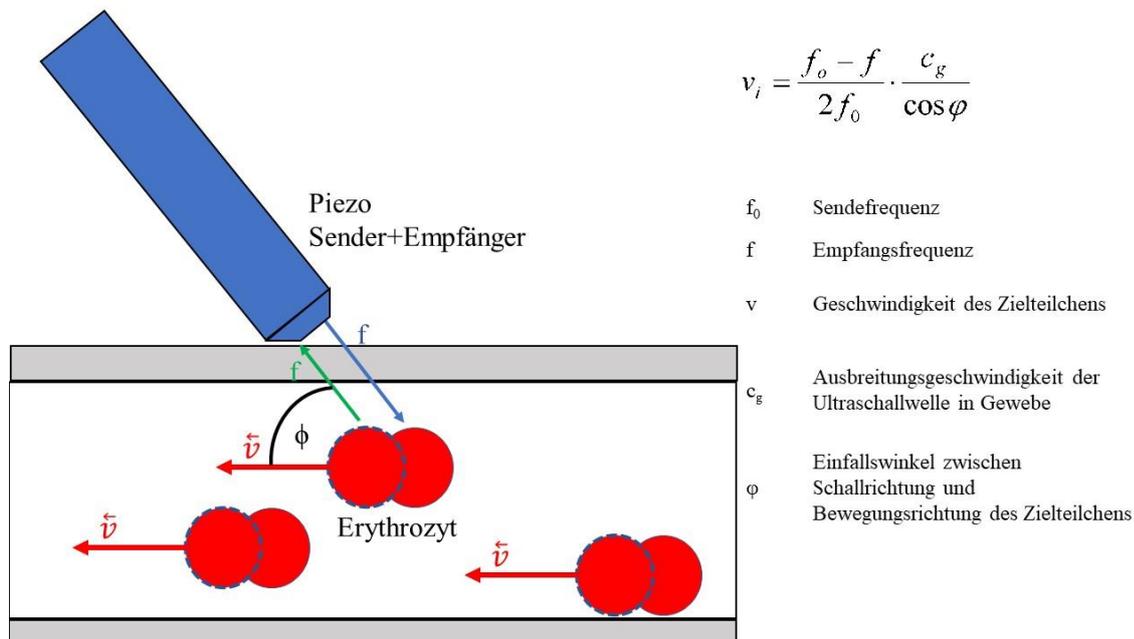


Abbildung 10: Schemazeichnung der PW-Doppler Ultraschallmessung

Das Ultraschallsignal wird von den Orgasolpartikeln zurück zum Schallkopf reflektiert. Durch die Signallaufzeit und den Dopplereffekt kann die Geschwindigkeit und die Bewegungsrichtung der Partikel errechnet werden. Die Geschwindigkeiten werden über der Zeitachse in ein Koordinatensystem eingetragen und bilden ein spezifisches Spektrum.

Bei der vorliegenden Fragestellung wurden mithilfe der Spektralanalyse Rückschlüsse auf Strömungsverhältnisse im System gezogen. Dies war möglich, da sich im Bereich von Mischzonen die Flussgeschwindigkeiten der konkurrierenden Flüsse gegenseitig aufheben oder eine sehr niedrige mittlere Flussgeschwindigkeit resultiert. Zudem wurde durch die Messung des Gefäßdurchmessers der Volumenstrom ermittelt, mithilfe dessen die Ultraschallmessung durch eine Flussmesssonde der Firma Transonic Systems Inc. (Ithaca, New York, USA) validiert wurde.

Daneben wurde der Pulsatilitätsindex zur Bewertung des Flusses errechnet. Der Pulsatilitätsindex ist der Quotient aus der Differenz der maximalen und der minimalen Flussgeschwindigkeit und der durchschnittlichen Flussgeschwindigkeit. Ein großer Pulsatilitätsindex tritt dadurch bei turbulenten Strömungen auf, ein kleiner hingegen bei laminaren Strömungen.

$$Pi = \frac{V_{max} - V_{Min}}{V_{mean}}$$

B.4.2 Farbkodierte Duplex Sonographie (FKDS)

Die qualitative Beurteilung der Strömungsverhältnisse wurde mittels farbkodierter Duplexsonographie (FKDS) realisiert. Die FKDS ermöglicht die farbliche Darstellung der Strömungsverhältnisse im B-Bild. Dabei wird eine Strömung, die sich in Richtung des Schallkopfes bewegt, rot dargestellt, eine Strömung, die sich vom Schallkopf wegbewegt, hingegen blau. Ergo wird, bei entsprechender Positionierung des Schallkopfes, der Fluss aus dem linken Ventrikel rot und der Fluss aus der ECMO blau dargestellt. Verschiedene Farbtöne zeigen verschieden hohe Flussgeschwindigkeiten an. Dementsprechend stellt sich eine langsamere Flussgeschwindigkeit in einem dunkleren Farbton dar als eine schnellere Flussgeschwindigkeit.

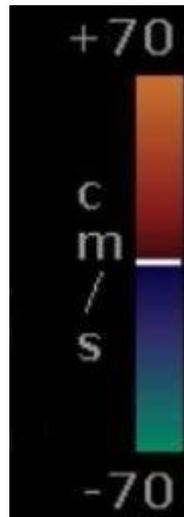


Abbildung 11: Farbschema des FKDS-Dopplers

Wenn die Geschwindigkeit die Messgrenze der eingesetzten Pulsrepetitionsfrequenz überschreitet, kommt es zum sogenannten Aliasing-Effekt. Dieser deutet auf eine turbulente Strömung hin und die dargestellte Farbe gibt keine Auskunft mehr über die tatsächliche Flussrichtung. Im klinischen Alltag tritt der Aliasing Effekt häufig bei der Untersuchung von Stenosen auf. Ob eine Misch- oder eine Trennzone zwischen den kollidierenden Strömungen entsteht, kann anhand des FKDS im B-Bild analysiert werden. Eine Trennzone wird im FKDS durch eine scharfe Grenze zwischen den Flüssen dargestellt. Dementsprechend ist im B-Bild eine annähernd homogene rote Fläche direkt neben einer homogenen blauen Fläche. Bei einer Mischzone hingegen kommt es in einem breiteren Bereich zu einer turbulenten Strömung, welche durch sehr hohe Flussgeschwindigkeiten gekennzeichnet ist. Daher wird in diesem Bereich, durch den

Aliasing Effekt, ein buntes Bild errechnet, dergestalt dass sich rote und blaue Flächen unstrukturiert in dem FKDS Fenster anordnen.

B.5 Versuch

B.5.1 Szenarien

Im Vorfeld des Versuchs wurden vier Szenarien definiert, die verschiedenen Stadien einer ECMO Therapie, von kardiogenem Schock mit voller ECMO Unterstützung bis zu Weaning mit nur noch geringer ECMO Unterstützung, simulieren. Hierbei wurde immer ein gesamt Herz-Zeit-Volumen (HZV) von fünf Litern pro Minute angestrebt. Jedes Szenario wird über die Einstellungen am VAD-System (Tabelle 2) sowie den Einstellungen an der ECMO-Konsole hergestellt. Die Szenarien sind über vier Kreislaufparameter definiert. Die ersten drei Parameter sind das HZV, der mittlere arterielle Druck (MAP1) und der zentrale Venendruck (ZVD), die das VAD System ohne ECMO Unterstützung erzeugt. Die beiden anderen Parameter sind das HZV und der mittlere arterielle Druck (Tabelle 3), welche durch die Zusammenarbeit von VAD-System und ECMO erzeugt werden (MAP2) (Tabelle 3). Vor Beginn jeder Messung wurde das entsprechende Szenario zuerst ohne, dann mit ECMO Unterstützung eingestellt und im Anschluss jeweils die Kreislaufparameter überprüft.

<i>Szenario</i>	<i>Psys Links</i>	<i>Pdia links</i>	<i>Psys rechts</i>	<i>Pdia rechts</i>	<i>Puls</i>	<i>Tsys (Systolen-dauer)</i>	<i>Fluss obere Körperhälfte (ml)</i>	<i>Fluss untere Körperhälfte (ml)</i>
<i>Kardiogener Schock</i>	50	-24	50	-20	40	20	200	860
<i>Erholung 1</i>	80	-20	100	-20	55	32	520	1500
<i>Erholung 2</i>	120	-75	130	-20	80	32	850	2150
<i>Weaning</i>	300	-99	120	-20	80	32	880	2400

Tabelle 2: Einstellungsparameters des VAD-Systems

Szenario	HZV	MAP1	HZV	MAP2
	Eigenkreislauf	Eigenkreislauf	ECMO	Eigenkreislauf+ECMO
	(l/min)	(mmHg)	(l/min)	(mmHg)
Kardiogener Schock	1	20-30	4	50-70
Erholung 1	2	40-60	3	60-80
Erholung 2	3	60-80	2	70-90
Weaning	4	70-90	1	70-90

Tabelle 3: Kreislaufparameter der Messszenarien

B.5.1 Versuchsvorbereitung

Vor Beginn der Messungen gilt es, den Simulator vorzubereiten und zu justieren. Zuerst wird das System mit der Blutersatzflüssigkeit gefüllt. Daraufhin wird die Antriebseinheit des VAD-Systems gestartet, um die Blutersatzflüssigkeit durch das System zu pumpen. Dabei wird das System manuell über verschiedene Zugänge entlüftet. Folgend wird der Gesamtwiderstand über zwei Einzelwiderstände direkt vor den venösen Kapazitätsgefäßen so eingestellt, dass ein MAP1, der über einen Patientenmonitor (IntelliVue MP70, Phillips, Hamburg, Germany) kontrolliert wird, von 90 mmHg erreicht wird.

Nachfolgend werden die Widerstände an den einzelnen Abgängen justiert, um eine physiologische Flussverteilung zu erreichen (Tabelle 1). Die Flussverteilung wird über eine Flussmesssonde der Firma Transonic Systems Inc. (Ithaca, New York, USA) überprüft.

Gefäße	% HZV
A. subclavia dextra	5 %
A. Carotis communis	15 %
A. subclavia sinistra	5 %
A. renalis	Je 15 %
A. femoralis	Je 12,5 %

Tabelle 4: arterielle Flussverteilung

Im Anschluss wird den *Compliancegefäßen* mittels einer 100 ml Spritze Flüssigkeit zugeführt, bis die für eine korrekte *Compliance* notwendigen Füllungsstände erreicht

sind. Diese werden im Folgenden nicht mehr verändert. Schlussendlich wird die ECMO gestartet. Bevor die Messungen begonnen werden, wird jedes der Messszenarien eingestellt und der jeweilige Druck sowie die Flussverteilungen überprüft.

B.5.2 Versuchsdurchführung

Zu Beginn jeder Messung wurde zuerst das VAD-System gestartet und nach Tabelle 2 für das entsprechende Szenario eingestellt. Im Anschluss wurden alle Kreislaufparameter mit den Werten von Tabelle 3 abgeglichen. Falls sich die Füllstände der *Compliancegefäße* verschoben hatten, wurden sie mit einer 100 ml Spritze wieder ausbalanciert. Danach wurde die ECMO eingeschaltet und langsam hochgefahren, bis die Zielleistung (Tabelle 3) des entsprechenden Szenarios erreicht wurde. Daraufhin konnte mit der Messung begonnen werden. Hierfür wurde der Linearschallkopf des Ultraschallgerätes längs auf den ersten der 15 definierten Messpunkte (Abb.13) gesetzt und im B-Mode korrekt platziert und anguliert, sodass ein Längsschnitt durch das Gefäß untersucht werden konnte. Im Anschluss wurde der FKDS-Mode gestartet, das Messfenster korrekt über der Aorta eingestellt, das Bild zur ersten Messung aufgenommen und mit einer fortlaufenden Identifikationsnummer gekennzeichnet. Es wurde der PW-Doppler gestartet, das Messfenster wiederum korrekt auf die Größe des Gefäßes angepasst und der Messvorgang gestartet. Nach zwei Zyklen wurde das Bild aufgenommen und ebenfalls mit einer Identifikationsnummer versehen. An den übrigen 14 Messpunkten wurde nach demselben Schema verfahren. Nachdem alle Messungen beendet waren, wurde mithilfe der Transonic Flussmesssonde der Fluss an jedem arteriellen Abgang bestimmt und notiert. Außerdem wurde aus den Ergebnissen des PW-Dopplers der Volumenstrom an jedem Messpunkt berechnet und zusammen mit der maximalen Geschwindigkeit V_{max} , der minimalen Geschwindigkeit V_{min} der Durchschnittsgeschwindigkeit V_{mean} und dem PI bei der entsprechenden ID notiert. Zum Ende jedes Szenarios wurden zuerst die Zuführungsschläuche der ECMO abgeklemmt und währenddessen die ECMO und das VAD-System heruntergefahren. In derselben Weise wurde jedes Szenario behandelt. Jedes Szenario wurde viermal gemessen, weshalb sich insgesamt 480 Messbilder und 960 Messwerte ergaben.

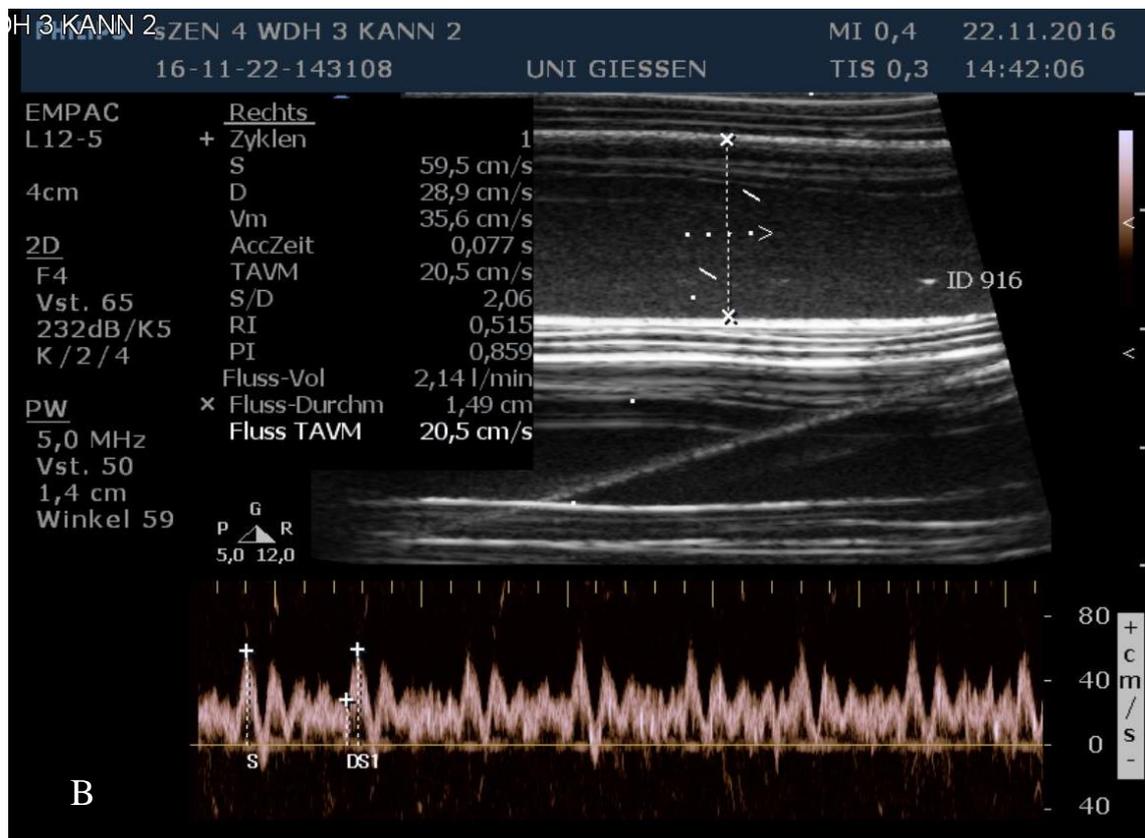
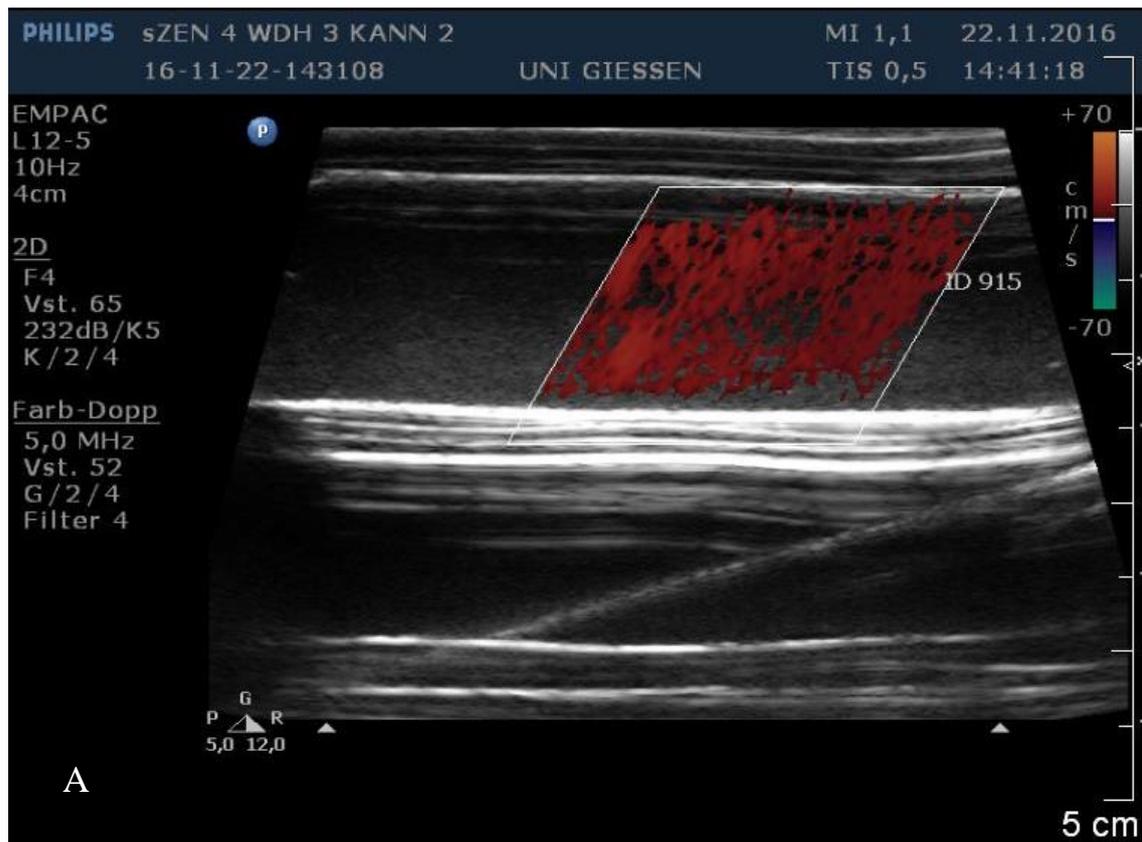
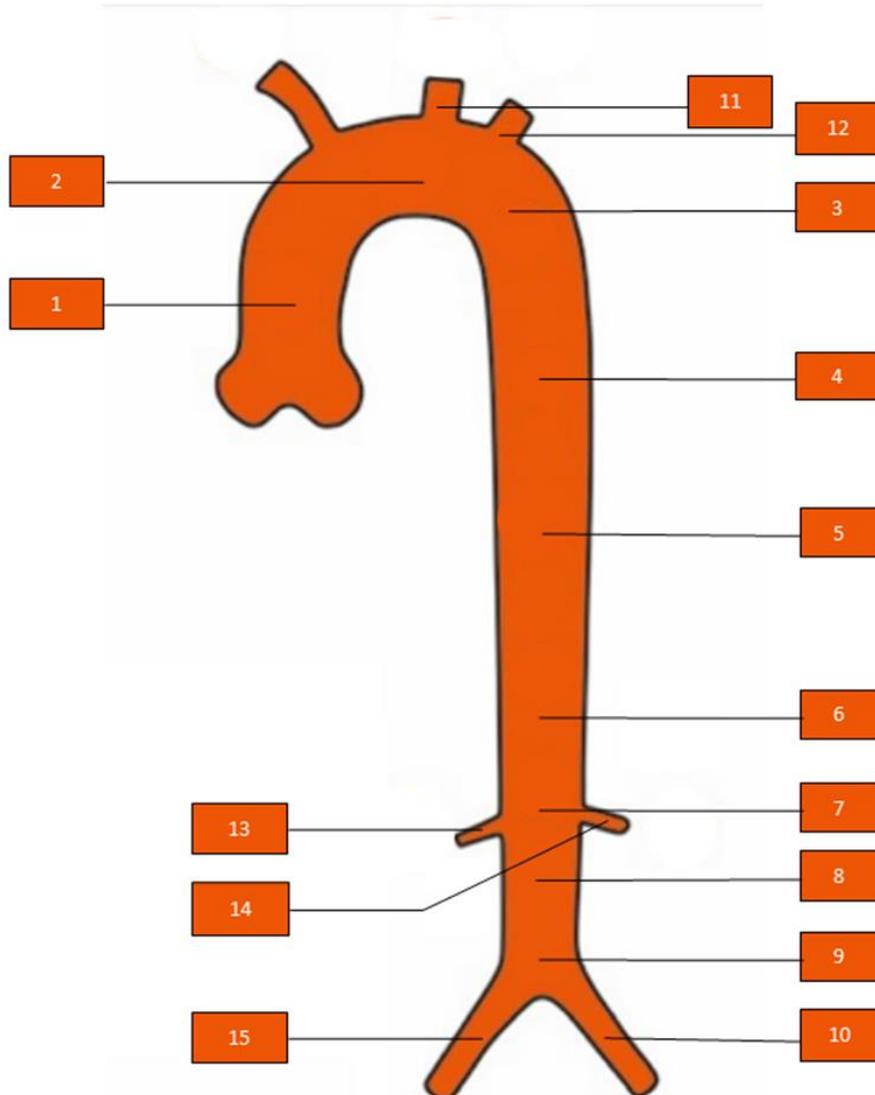


Abbildung 12: Beispielbefunde der Ultraschallmessung am Messpunkt 10 in Szenario 4

A: FKDS Aufnahme mit antegradem Fluss

B: Doppler Aufnahme mit allen Messparametern und der Messung des Gefäßdurchmessers



- | | |
|------------------------|------------------------------|
| 1. Aorta ascendens | 9. Aorta Abdominalis 2 |
| 2. Aortenbogen | 10. A. Femoralis sin. |
| 3. Aorta descendens 1 | 11. A. Carotis Communis sin. |
| 4. Aorta descendens 2 | 12. A. Subclavia sin. |
| 5. Aorta descendens 3 | 13. A. Renalis dex. |
| 6. Aorta descendens 4 | 14. A. Renalis sin. |
| 7. Aorta descendens 5 | 15. A. Femoralis dex. |
| 8. Aorta Abdominalis 1 | |

Abbildung 13: Schematische Darstellung der 15 Messpunkte

C. Ergebnisse

Die dieser Promotionsarbeit zugrundeliegenden Versuche simulieren die Auswirkung einer ECMO auf das Gefäßmodell in vier Kreislaufszzenarien. Die einzelnen Kreislaufszzenarien simulieren je ein Behandlungsstadium einer ECMO-Therapie und reichen von der Simulation eines kardiogenen Schocks, bei welcher die Zirkulation hauptsächlich durch die ECMO gesichert wird, bis hin zur Simulation des *Weanings*, bei welcher die ECMO nur einen geringen Anteil der Pumparbeit einnimmt.

Die Präsentation der Messergebnisse erfolgt in vier Abschnitten. Im ersten Abschnitt werden die Messdaten, welche an den neun aortalen Messpunkten erhoben wurden, dargestellt.

Der zweite Abschnitt behandelt die Messdaten der supraaortalen und infraaortalen Gefäße. Aus Gründen der Übersichtlichkeit werden lediglich die Ergebnisse der A. carotis sinistra vorgestellt, die Ergebnisse der weiteren Gefäßabgänge finden sich in C.3.2. und im Anhang.

Der dritte Abschnitt ist in zwei Teile geteilt: Zuerst werden die Ergebnisse, die an der Ao. asc. erhoben wurden, besprochen, um den Effekt der Kreislaufunterstützung auf die kardiale Arbeit zu zeigen. Daraufhin werden nochmals die Ergebnisse der supra- und infraaortalen Gefäße präsentiert. Im Anschluss werden die Ergebnisse nebeneinander aufgezeichnet, um den Effekt der Kreislaufunterstützung auf die Körperdurchblutung zu zeigen. Somit sind Unterschiede in der Perfusion der einzelnen Gefäße leichter ersichtlich und es kann ein Gesamtbild der Durchblutungssituation erstellt werden.

Der letzte Abschnitt der Ergebnisse prüft die Validität der Ergebnisse, indem die Messdaten der Volumenstrommessung mittels Duplexsonographie mit denen verglichen werden, die mittels einer geeichten Transonic-Flusssonde erhoben wurden.

C.1 Strömung in der Aorta bei unterschiedlichen Kreislaufszzenarien

Die Strömungen in der Aorta wurden an neun definierten Messpunkten (Abb. 13) von der Ao. asc. bis zur Aortenbifurkation untersucht. Die ermittelten Ergebnisse werden in den Abb. 14-17 dargestellt. Aufgrund der besonderen Flusssituation in der Ao. asc. werden diese Ergebnisse nochmals gesondert in Kapitel C.3.1 besprochen.

Aus den Daten geht hervor, dass in der Ao. asc. zwischen der Aortenklappe und der ECMO, im kardiogenen Schock (Szenario 1) und in der Erholung 1 (Szenario 2) eine retrograde Strömung vorlag. Im weiteren Verlauf der Aorta zeigte sich kein Zusammenhang zwischen den durchschnittlichen Strömungsgeschwindigkeiten (Abb. 14) und den eingestellten Kreislaufszzenarien. Die stärkste Strömung wurde in allen Kreislaufszzenarien am Aortenbogen bestimmt. Nach den Abgängen der A. carotis sinistra und der A. subclavia sinistra fielen die Strömungsgeschwindigkeiten deutlich ab und blieben bis zur Aortenbifurkation konstant. Beim Volumenstrom (Abb. 14) zeigte sich ein weiterer deutlicher Abfall nach Versorgung der Nierenarterien am Messpunkt 7 in der Ao. desc.

Anhand der errechneten PI-Werte (Abb. 15) kann gezeigt werden, dass die Pulsatilität äquivalent zu den maximalen Strömungsgeschwindigkeiten (Abb. 13) mit steigender kardialer Leistung zunahm. Dabei zeigten sie sich über den Verlauf der Aorta konstant.

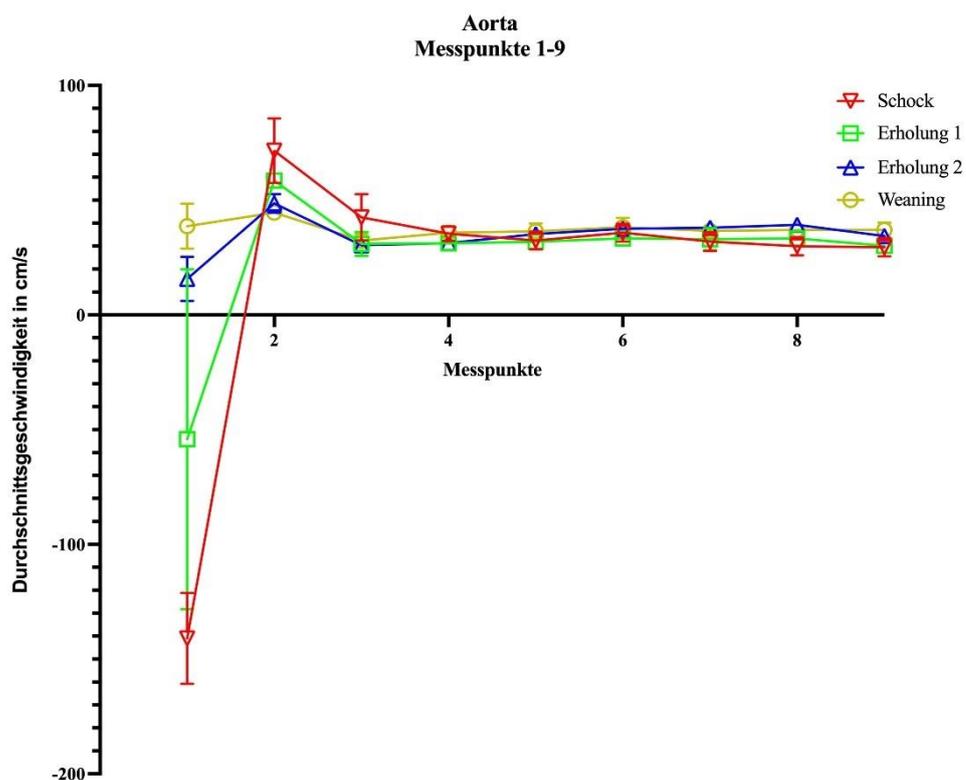


Abbildung 14: Darstellung der mittleren Flussgeschwindigkeiten an den Messpunkte 1-9 in den Szenarien 1-4

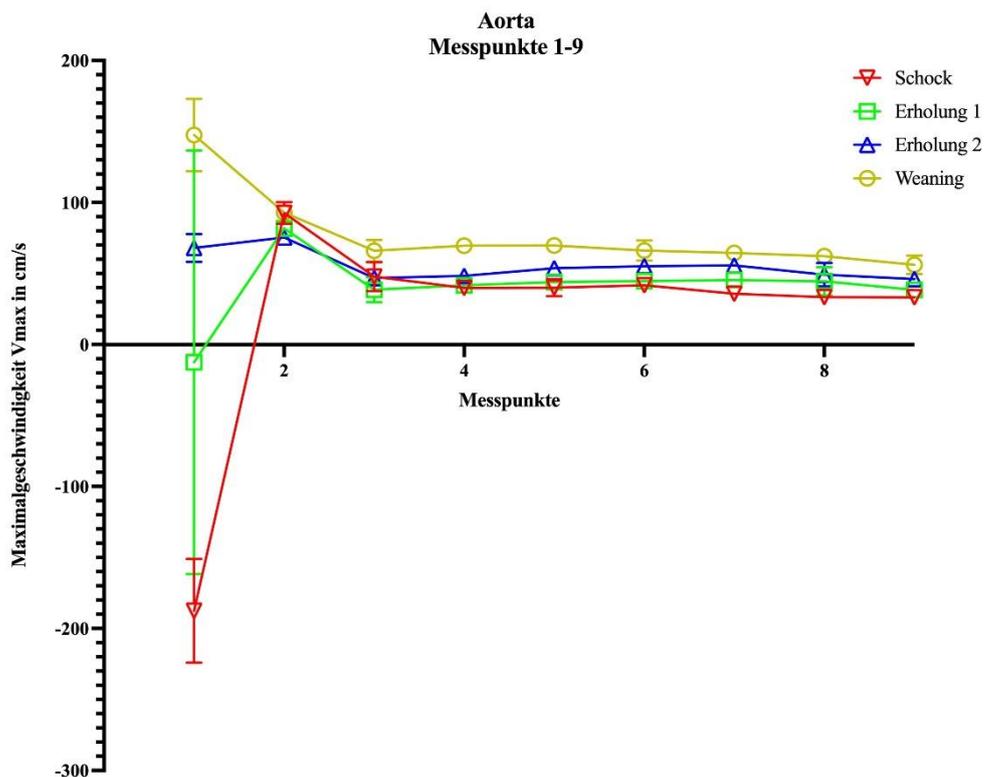


Abbildung 15: Darstellung der Mittelwerte der maximalen Flussgeschwindigkeit der Messpunkte 1-9 in den Szenarien 1-4

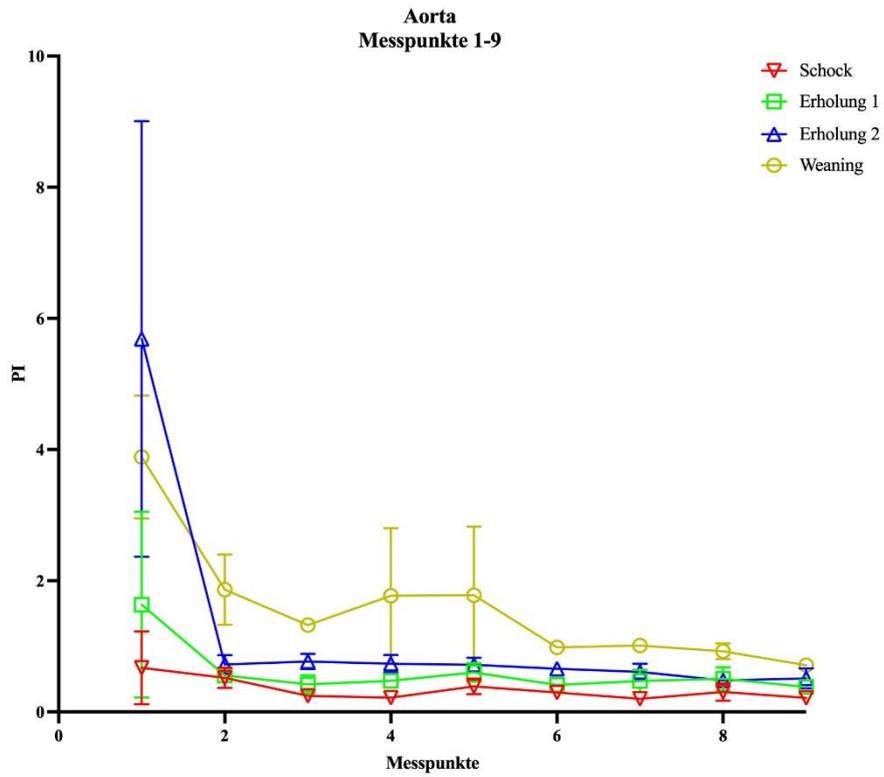


Abbildung 16: Darstellung der Mittelwerte des PI der Messpunkte 1-9 in den Szenarien 1 bis 4

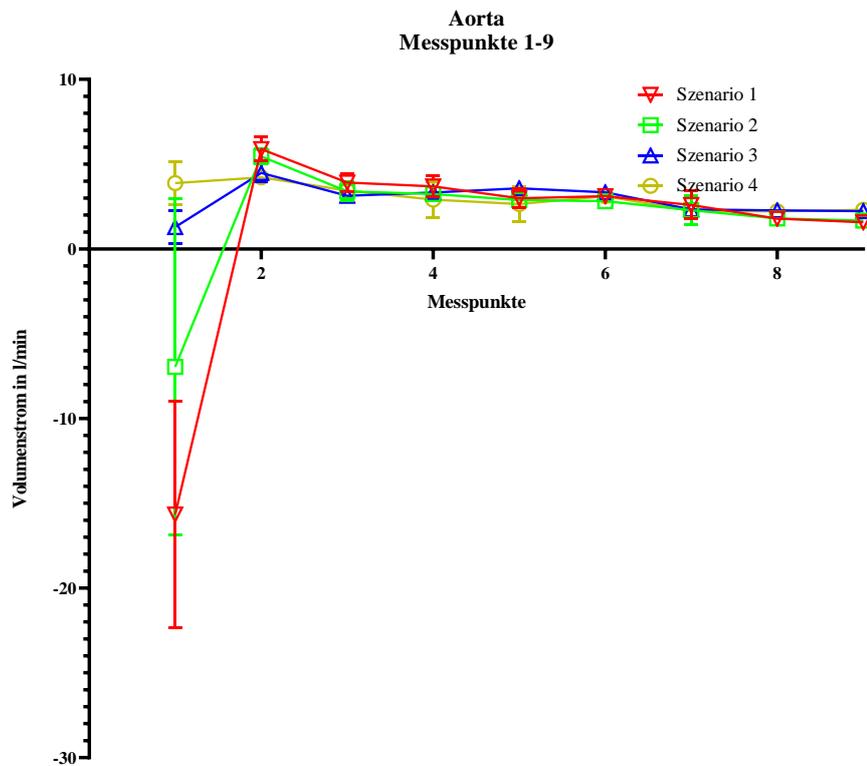


Abbildung 17: Darstellung des Volumenströms an den Messpunkten 1-9 in den Szenarien 1 bis 4

C.2 Strömung in den supraaortalen und infraaortalen Gefäßen bei unterschiedlichen Kreislaufszzenarien

Das Strömungsverhalten wird exemplarisch an der Carotis sinistra in den Abbildungen 18-22 besprochen. Die Ergebnisse der weiteren Gefäße finden sich im Anhang in den Abbildungen 35-54 sowie in Kapitel C.3.2.

Am Beispiel der Daten aus der A. Carotis sinistra kann gezeigt werden, dass in den Gefäßabgängen in allen Kreislaufszzenarien eine adäquate Perfusion vorlag. Allerdings waren die gemessenen Volumenströme (Abb. 21) im kardiogenen Schock bei maximaler Unterstützung durch die ECMO 10-15% niedriger als im *Weaning* (Szenario 4). Die Strömung in den Gefäßabgängen zeigte sich gleichförmig mit niedrigen PI Werten, die, wie zu erwarten, mit steigender Herzleistung zunahmen (Abb. 20). Dies konnte mit den Farbdoppleraufnahmen bestätigt werden, bei denen sich in allen Gefäßabgängen eine gleichmäßige Rotfärbung darstellte (Bsp. Abb. 22).

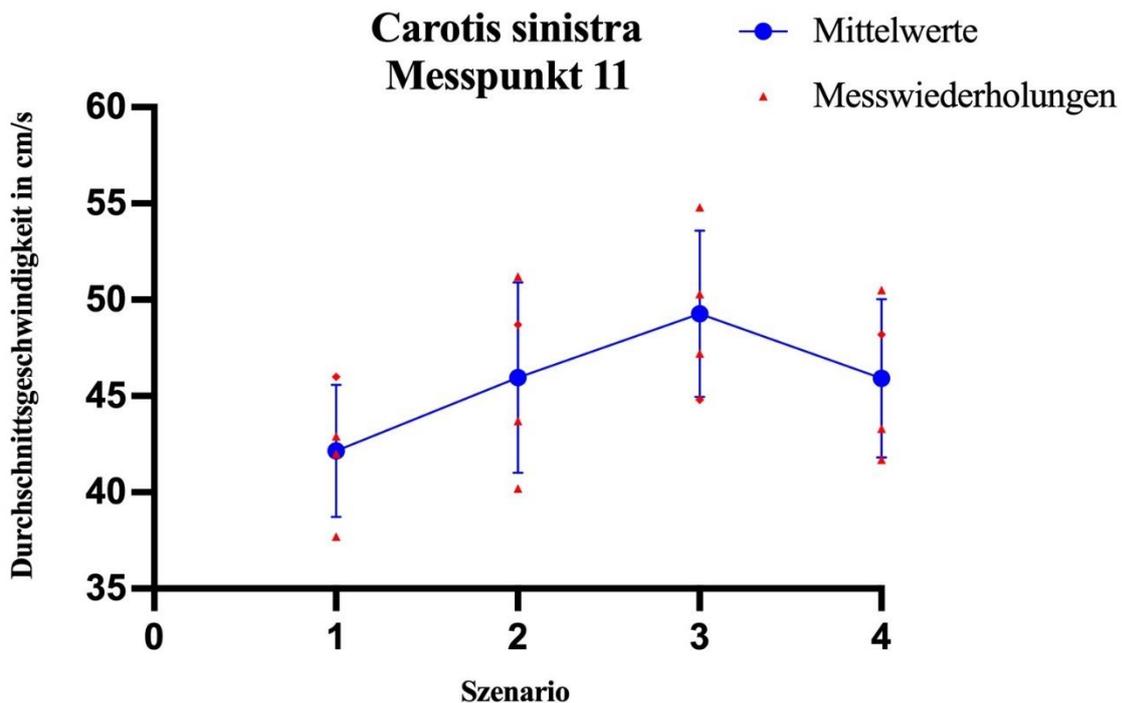


Abbildung 18: Darstellung der Messergebnisse der durchschnittlichen Flussgeschwindigkeit am Messpunkt 11

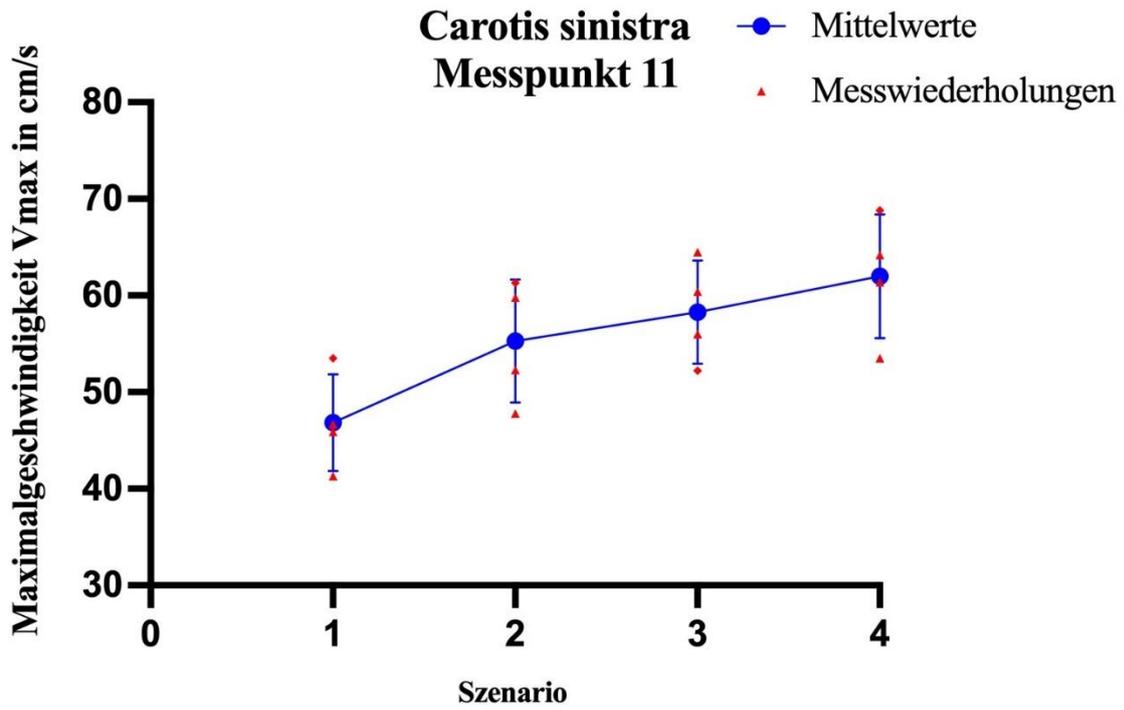


Abbildung 19: Darstellung der Messergebnisse der maximalen Flussgeschwindigkeit am Messpunkt 11

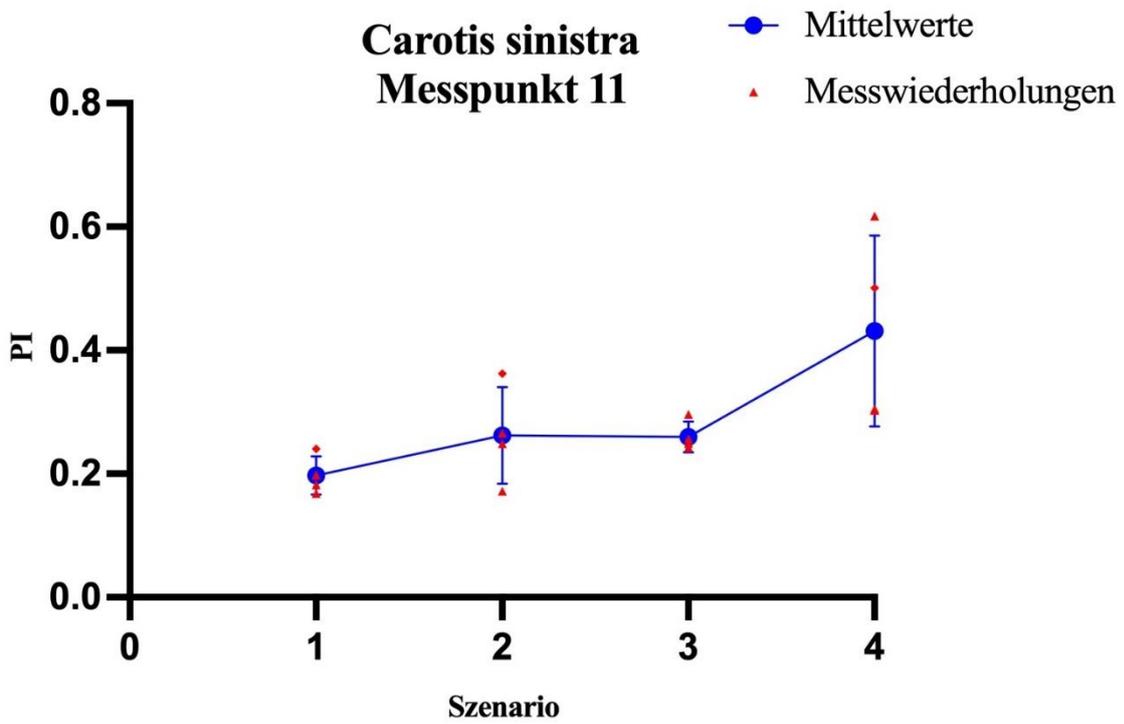


Abbildung 20: Darstellung des PI am Messpunkt 11 in den Szenarien 1-4

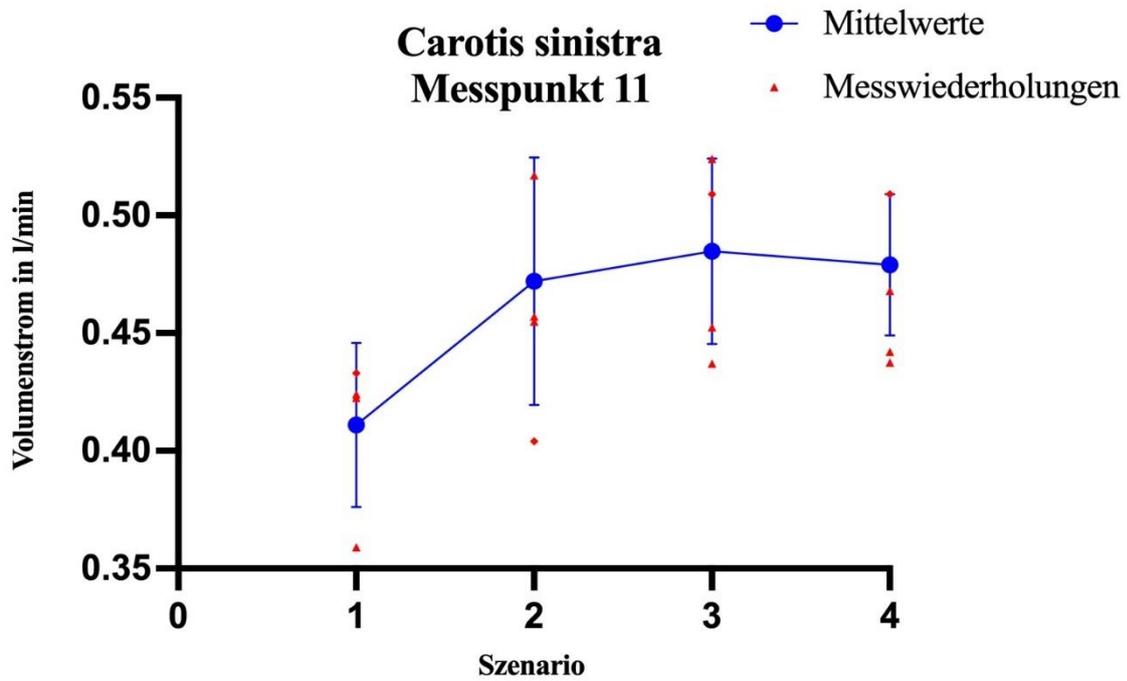


Abbildung 21: Darstellung der Volumenstrommessung und der Transonic-Volumenstrommessung am Messpunkt 11 in den Szenarien 1-4

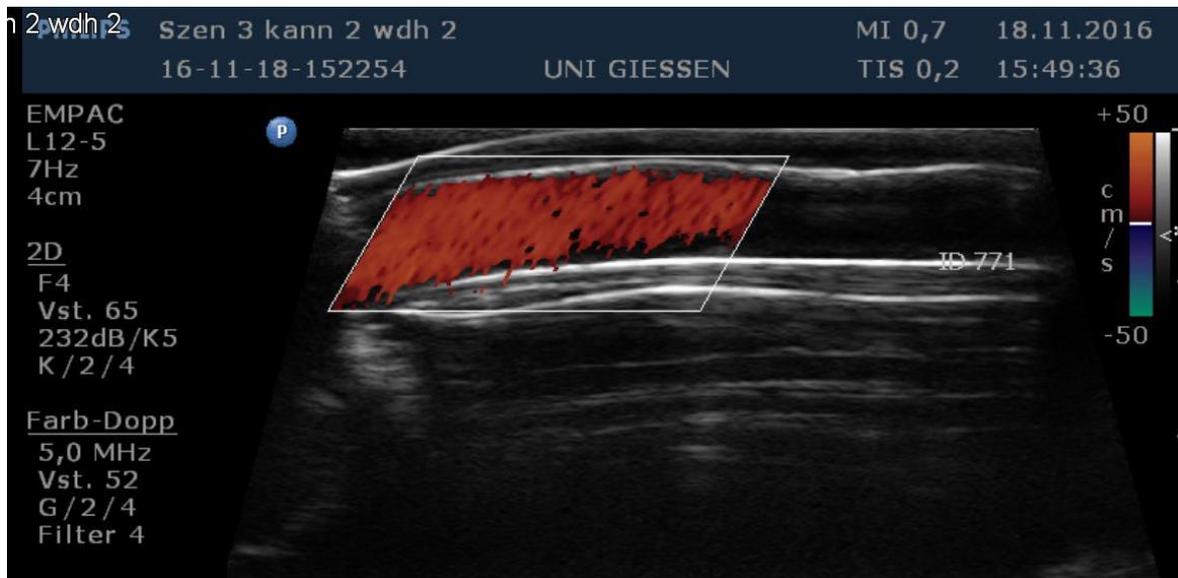


Abbildung 22: Farbdoppleraufnahme der A. carotis sinistra im Szenario 3 (Erholung 2)

C.3 Günstige und ungünstige Szenarien für die Körperdurchblutung und den Auswurf durch das Herz

C.3.1 Kardiale Entlastung

Die Kollisionszone des Flusses aus der ECMO und des kardialen Flusses befand sich bei der subclavial kanülierten ECMO auf Höhe der Ao. asc. am Messpunkt eins. Aus den Daten, welche hieraus gewonnen wurden, kann gefolgert werden, dass sowohl im kardiogenen Schock als auch in Szenario Erholung 1 kein Auswurf des Herzens gegen den Fluss der ECMO möglich war. Mit zunehmender kardialer Leistung konnten in der Ao. asc. positive Flussgeschwindigkeiten gemessen werden. Dementsprechend konnte das Herz gegen den ECMO-Fluss auswerfen. Erkennbar ist dies in den Abb. 23, 24 und 26. Im 3. KreislaufszENARIO (Erholung 2) war der Volumenstrom nahe null Liter pro Minute. Dies spricht dafür, dass eine Trennzone der konkurrierenden Flüsse vorlag. Da die im Modell verwendete *Tavi*-Klappe eine Barriere für den retrograden Fluss darstellt und es daher zu starken Verwirbelungen kommt, können die ermittelten Werte nicht für valide Aussagen bezüglich der Quantität verwendet werden.

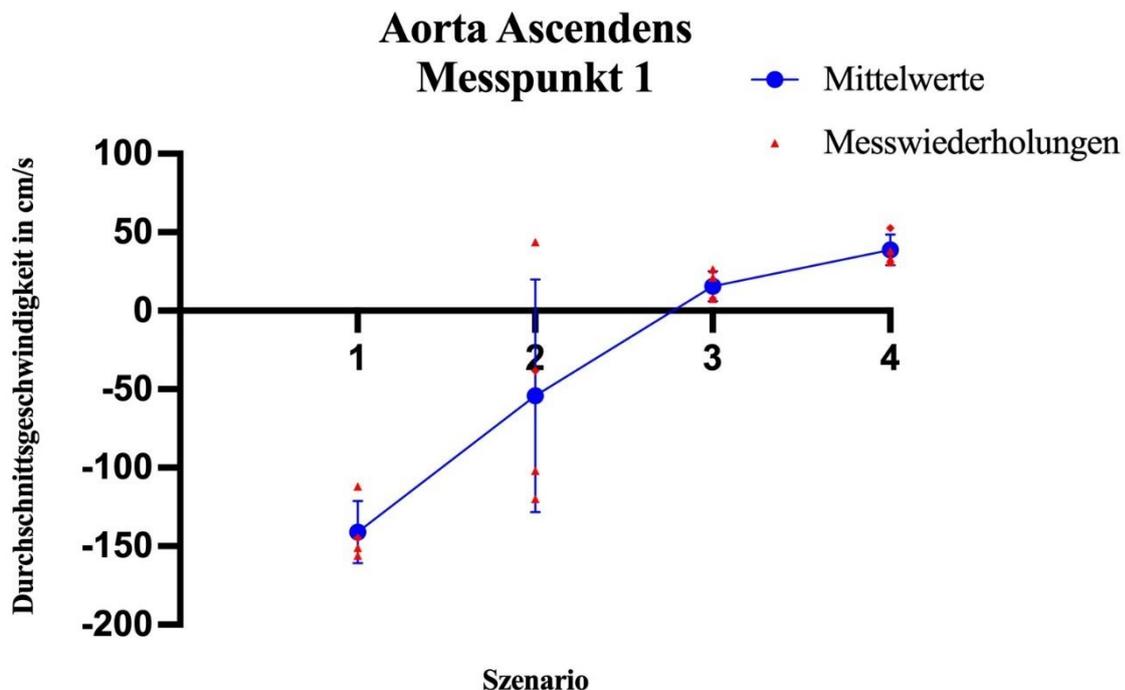


Abbildung 23: Darstellung der mittleren Flussgeschwindigkeiten in den Szenarien 1-4 an der Aorta ascendens

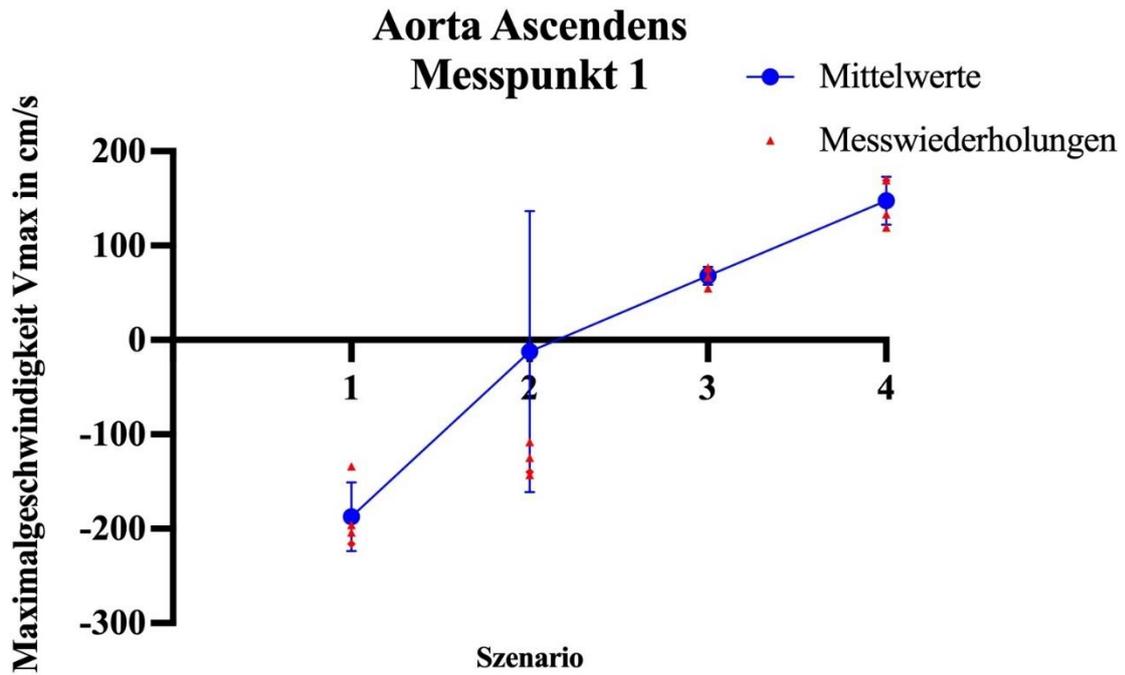


Abbildung 24: Darstellung der maximalen Flussgeschwindigkeiten in den Szenarien 1-4 und den Messwiederholung 1-4 an der Aorta ascendens

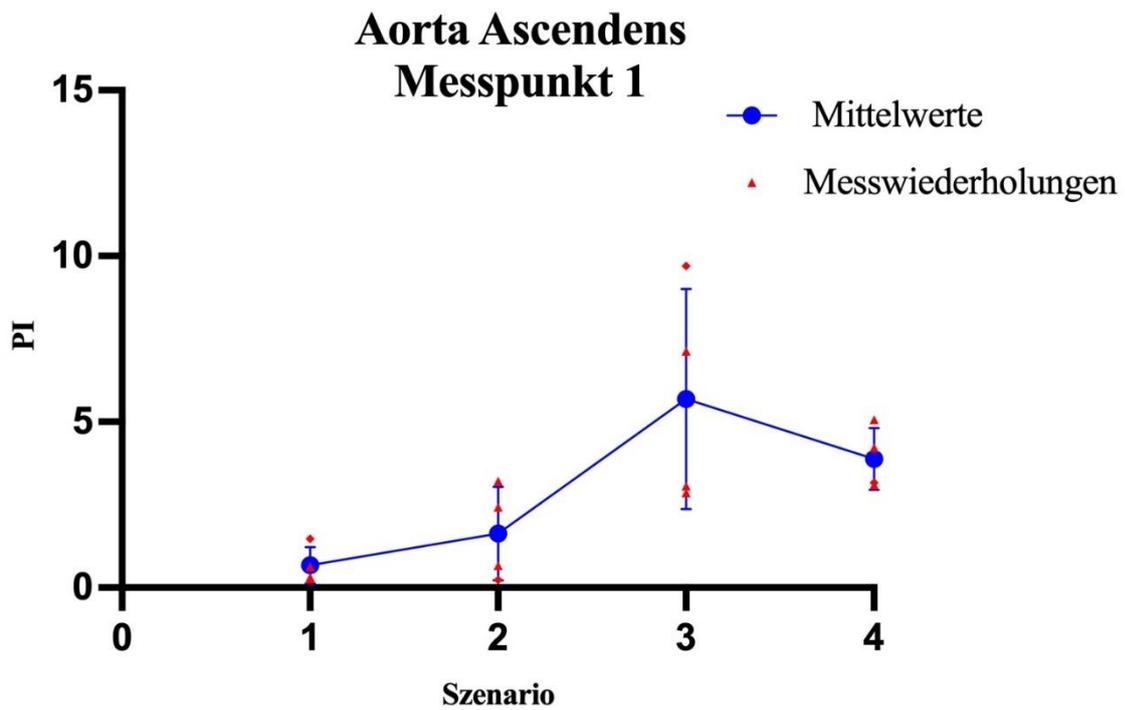


Abbildung 25: Darstellung des PIs am Messpunkt 1 in den Szenarien 1-4

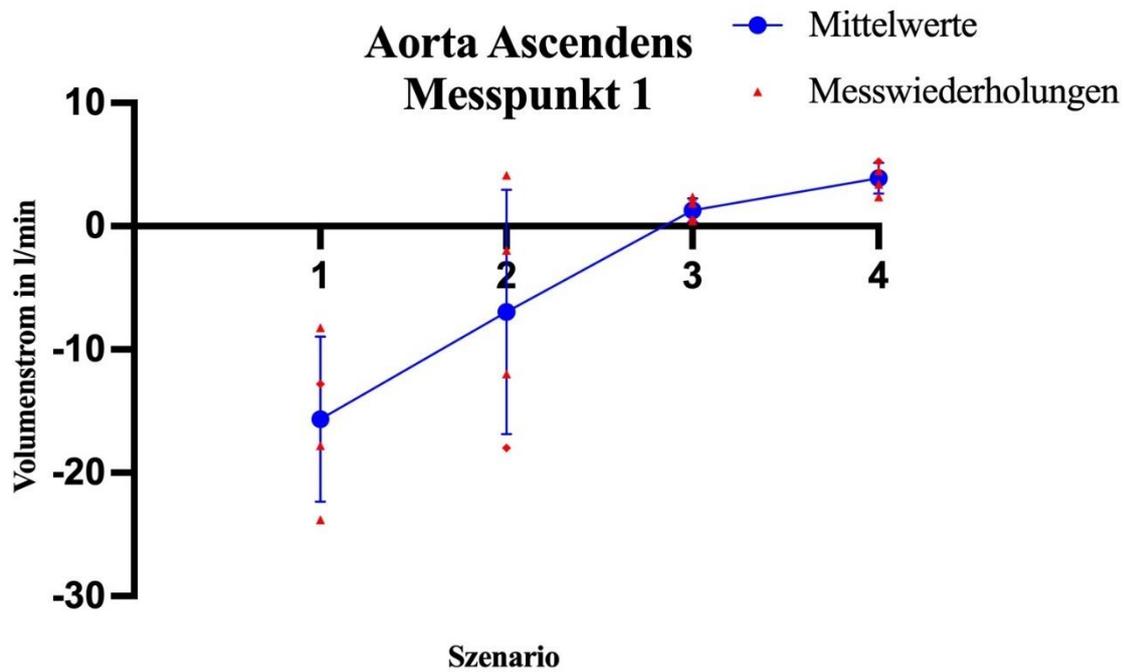
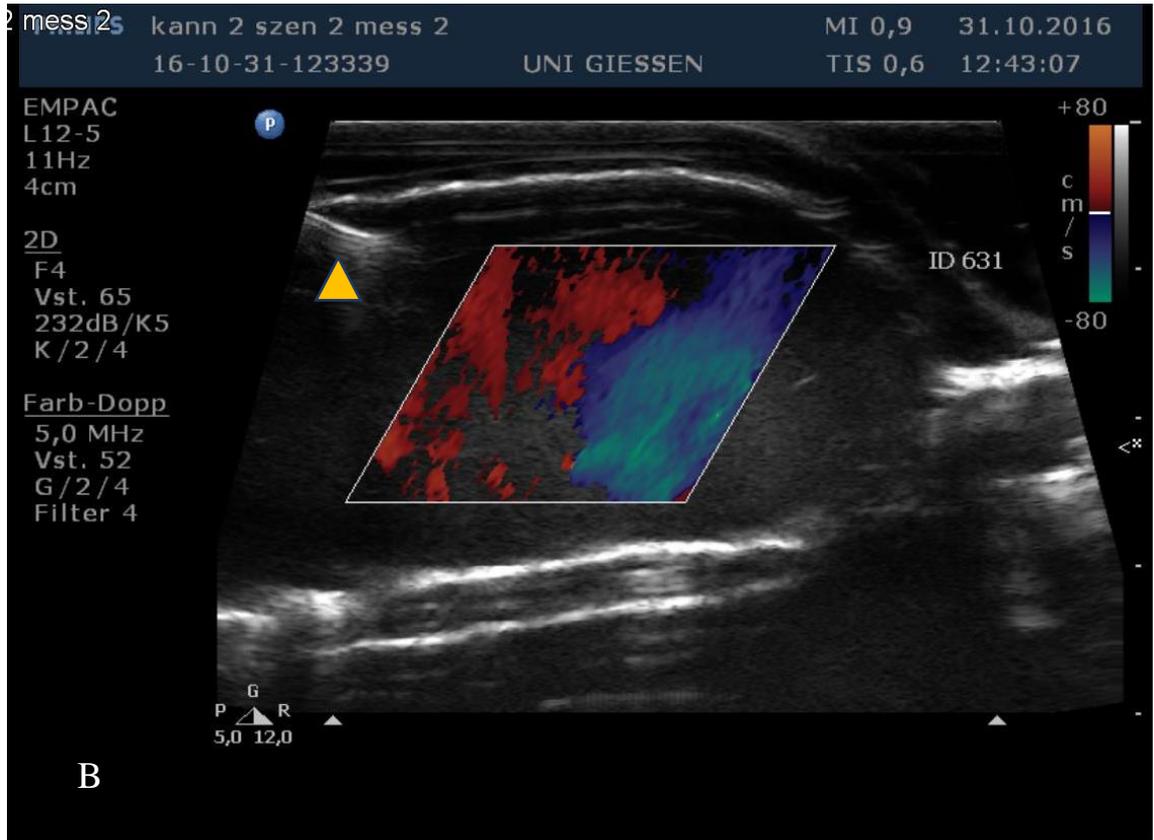
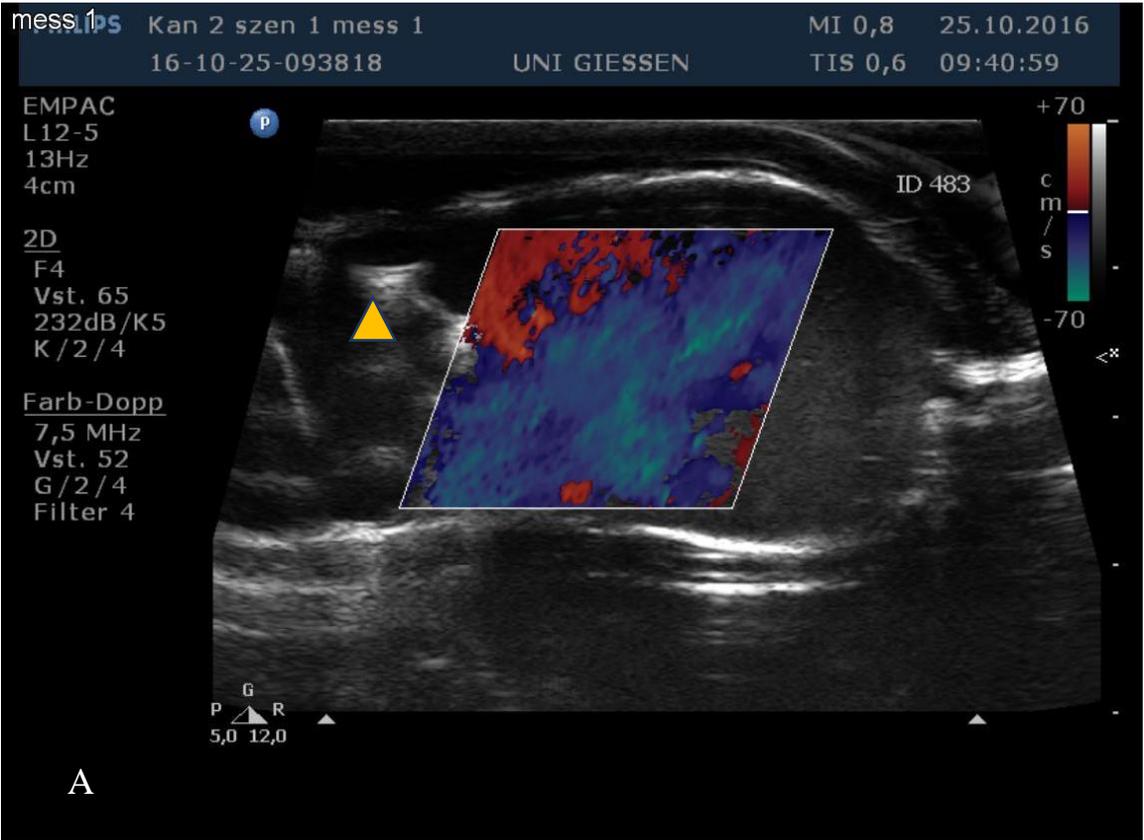


Abbildung 26: Darstellung des Volumenstroms am Messpunkt 1 in l/min

Die Trennzone konnte auch durch die Farbdoppleraufnahmen dargestellt werden. So ist auf der Farbdoppleraufnahme des 1. Szenarios (kardiogener Schock) die Fläche beinahe vollständig blau eingefärbt und zeigt damit einen retrograden Fluss an (Abb. 27a). Im 2. und 3. Szenario (Erholung 1 und 2) zeigt sich eine Trennzone zwischen retrogradem und anterogradem Fluss (Abb. 27b und c). Im 4. Szenario (*Weaning*) ist hingegen keine Trennzone auszumachen, sondern lediglich ein anterogader Fluss (Abb. 27d). Auf Abb. 28 sind die PW-Doppler Spektren in den Kreislaufszenerien des kardiogenen Schocks und des *Weanings* dargestellt. Im kardiogenen Schock zeigte sich eine durchgehende negative Bande, wie sie durch die ECMO verursacht wird. Hierbei ist keine Rhythmik erkennbar. Dahingegen lag beim *Weaning* ein rhythmischer Fluss mit einer Frequenz von 80 Hz vor, bei der auch in der Diastole ein anterogader Fluss gemessen wurden.



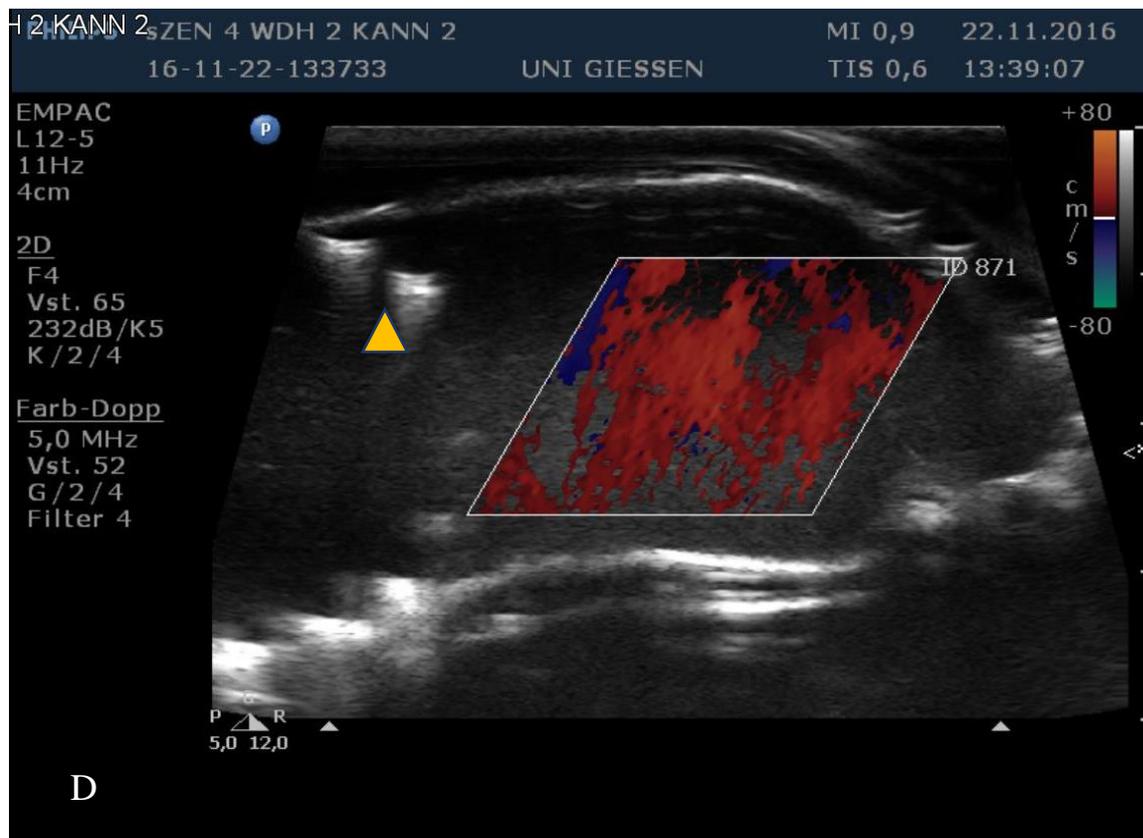
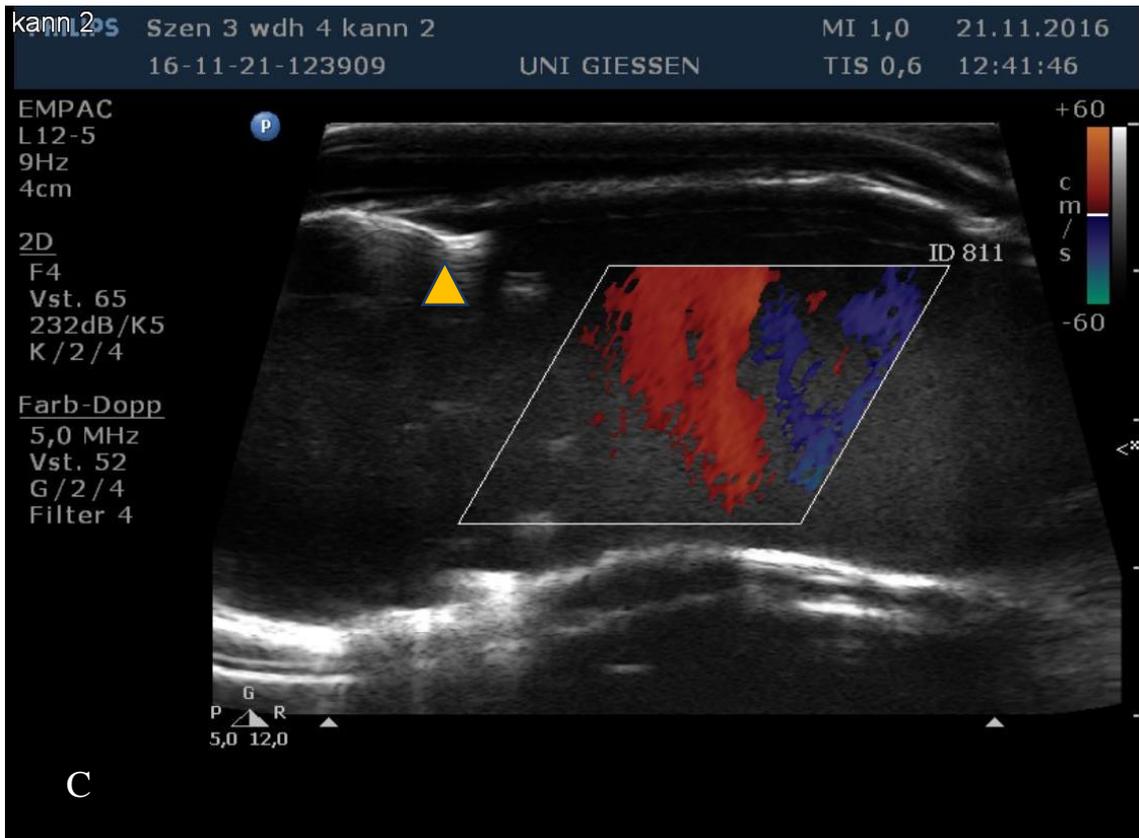


Abbildung 27: FKDS Aufnahmen am Messpunkt 1 A: Szenario 1; B: Szenario 2; C: Szenario 3; D: Szenario 4; ▲: TAVI Klappe

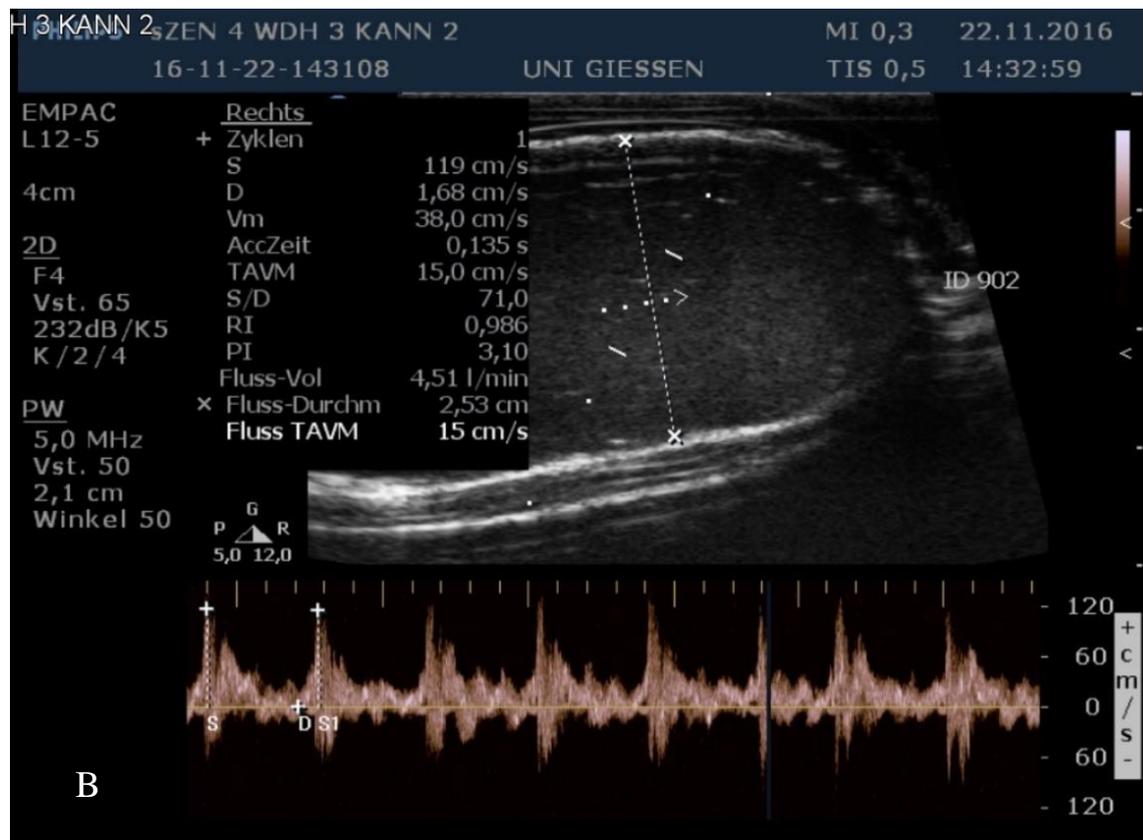
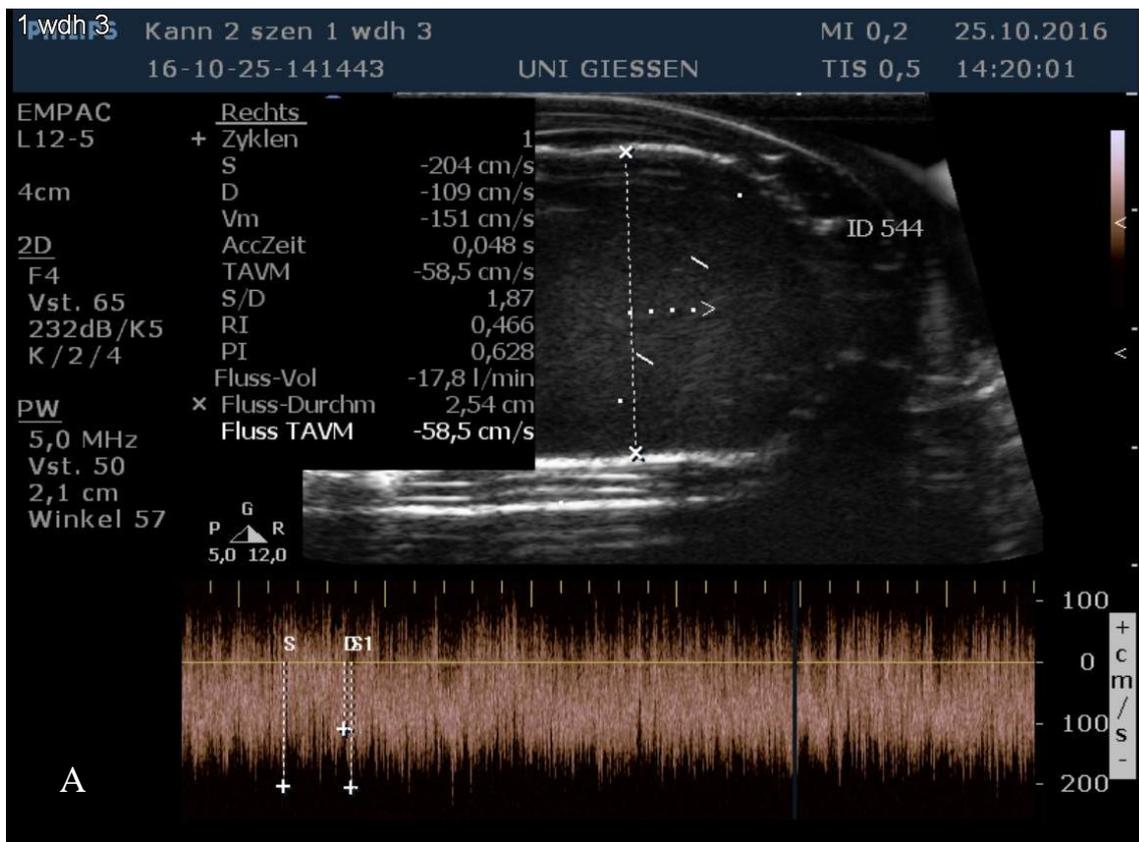


Abbildung 28: PW-Doppler Aufnahmen am Messpunkt 1 A: Szenario 1; B: Szenario 4

C.3.2 Ausreichende Körperdurchblutung

In den vorliegenden Abbildungen wird deutlich, dass in allen Gefäßen eine ausreichende Durchblutung vorlag. Mit zunehmender kardialer Leistung und abnehmender ECMO Unterstützung verbesserte sich die Durchblutungssituation in allen Gefäßabgängen, mit Ausnahme der A. subclavia sinistra. Allerdings wurde auch im kardiogenen Schock in allen Gefäßen mindestens 80 % des Flussvolumens aus den Szenarien mit höherer kardialer Leistung gemessen (Abb. 32).

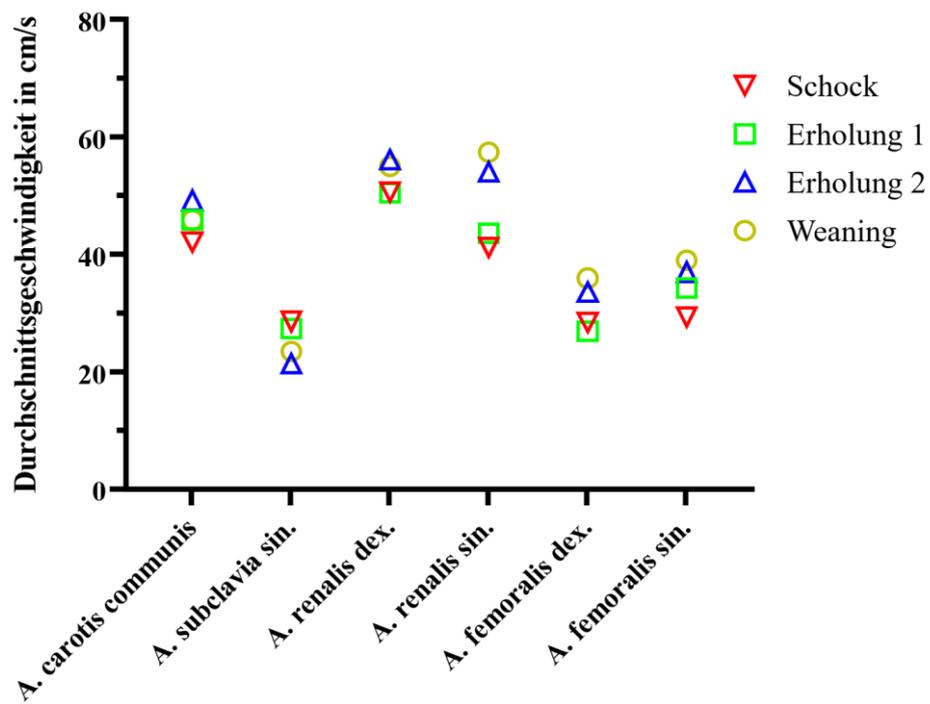


Abbildung 29: Darstellung der mittleren Flussgeschwindigkeiten der aortalen Gefäßabgänge in den Szenarien eins bis vier

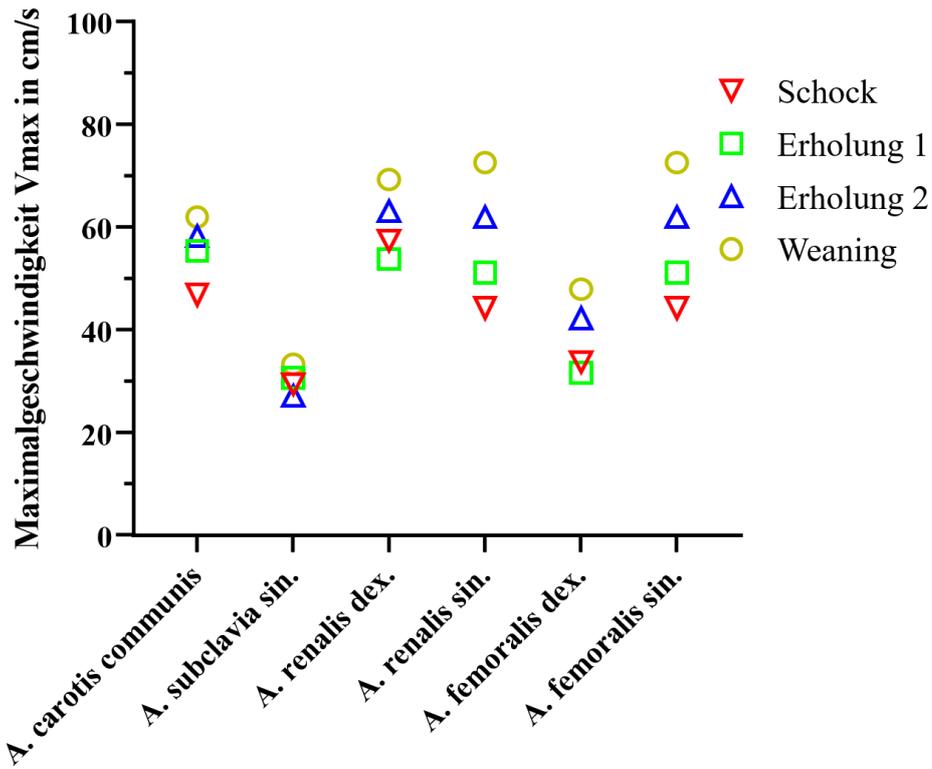


Abbildung 30: Darstellung der maximalen Geschwindigkeiten an den aortalen Gefäßabgänge in den Szenarien eins bis vier

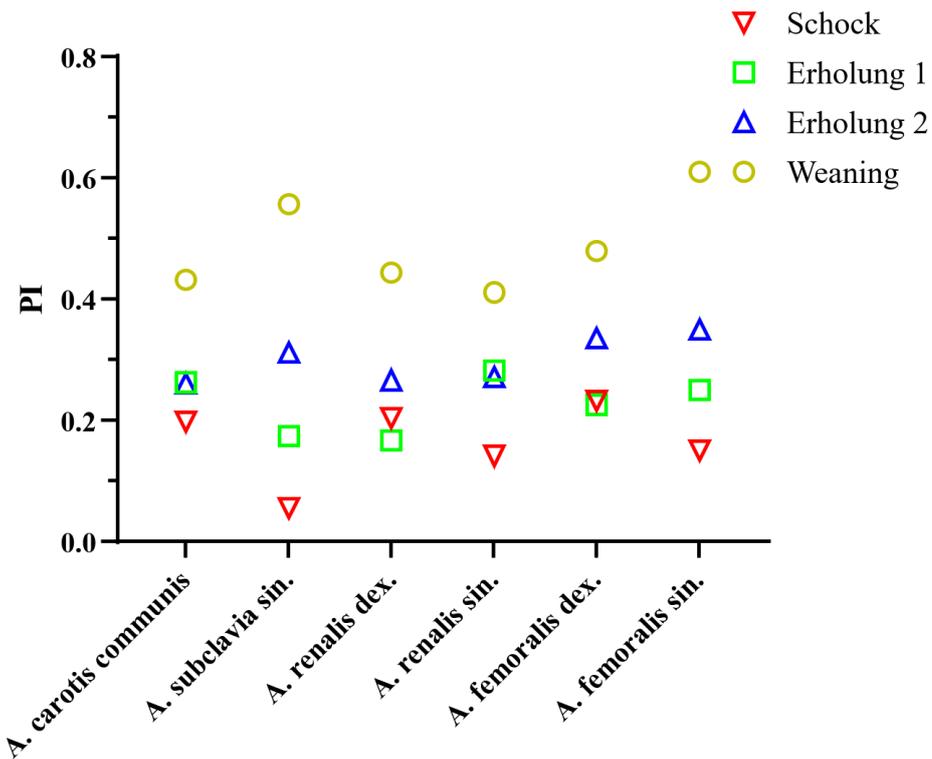


Abbildung 31: Darstellung des PI an den aortalen Gefäßabgänge in den Szenarien eins bis vier

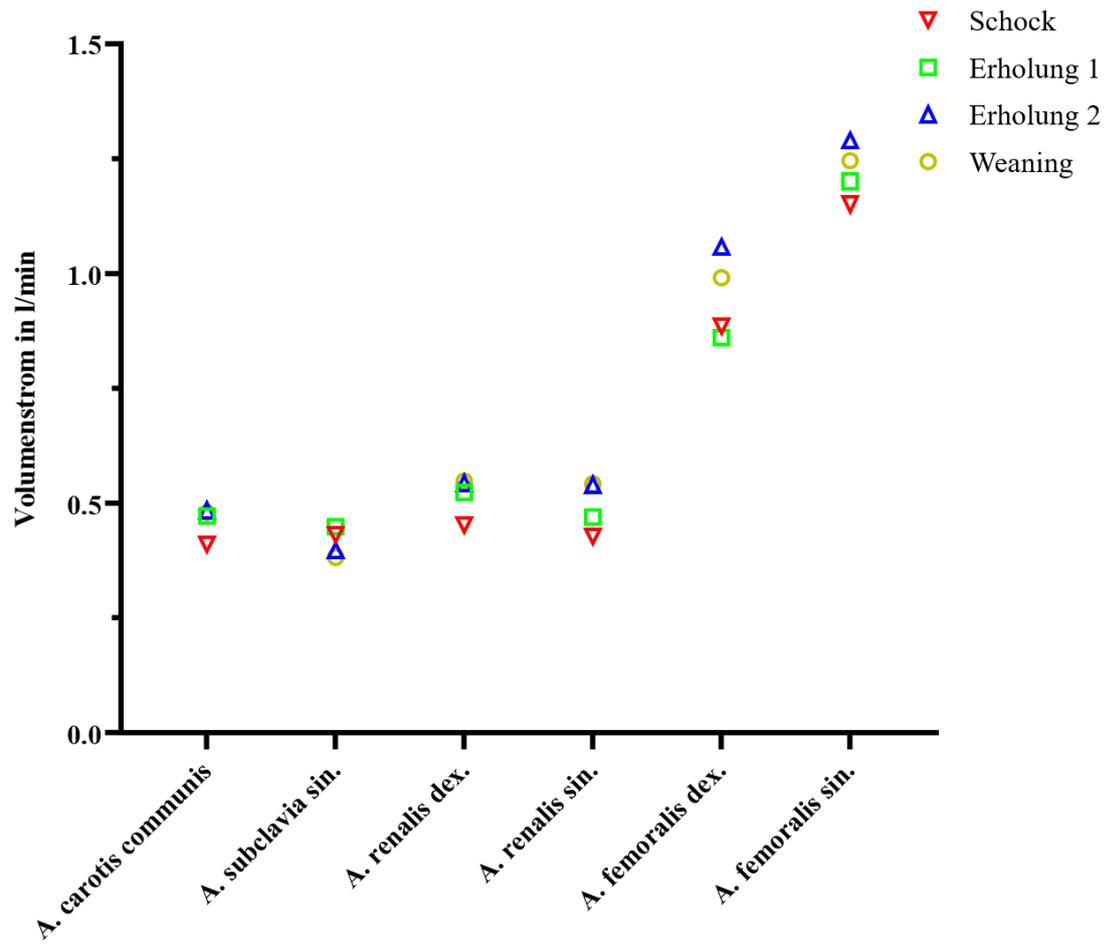


Abbildung 32: Darstellung der Volumenströme der aortalen Gefäßabgänge in Szenario eins bis vier

C.4 Vergleich zwischen Duplexsonographie und Volumenstrommessung

In diesem Abschnitt sollen die Messwerte, die mittels Duplexsonographie erhoben wurden, mit denen verglichen werden, die mit einer geeichten Flussmesssonde der Firma Transonic Systems Inc. (Ithaca, New York, USA) gemessen wurden. Dazu wurde eine einfache lineare Regressionsanalyse (Abb. 33) sowie eine Analyse nach Bland-Altman (Abb. 34) durchgeführt. Zum Vergleich wurden 80 Wertepaare aus den errechneten Volumenströmen der Duplexsonographie (V_1) und der gemessenen Volumenströme der Flussmesssonde (V_2) gebildet.

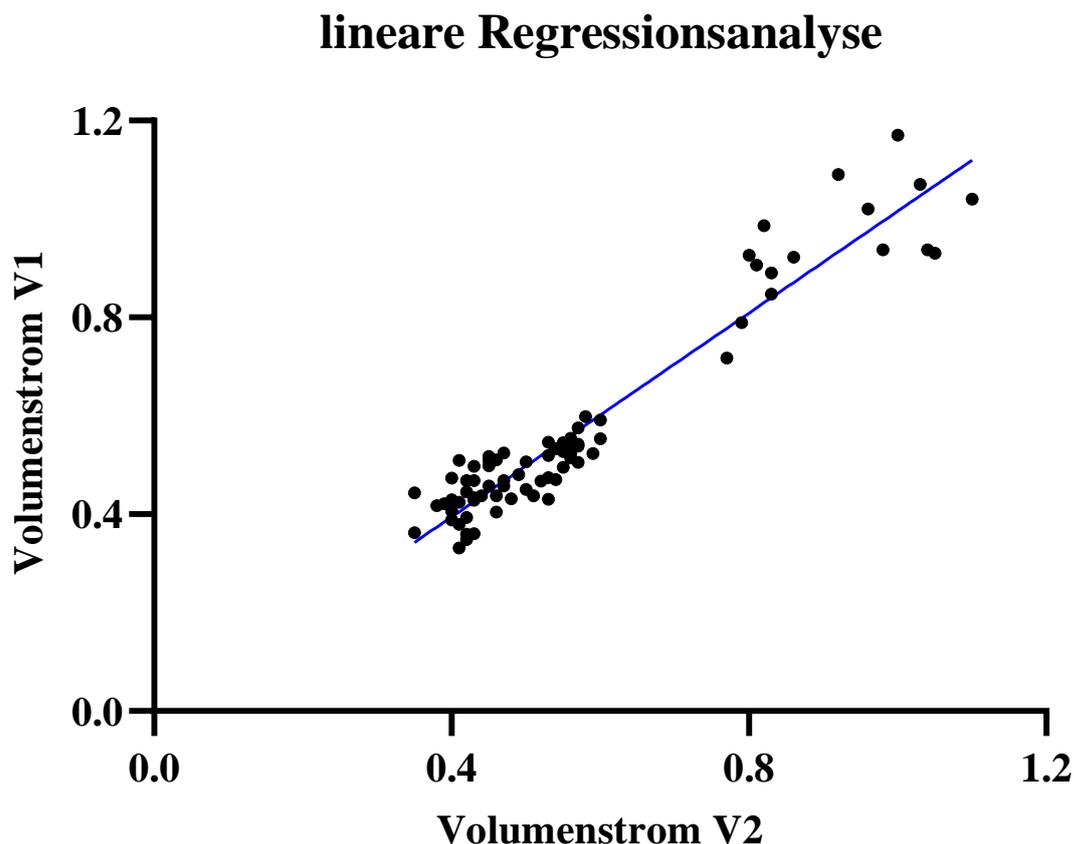


Abbildung 33: Lineare Regressionsanalyse der gemessenen Volumenströme V_1 und V_2

Auf Abbildung 33 ist deutlich zu erkennen, dass die Wertepaare in hinreichender Nähe zur Regressionsgerade liegen. Die Berechnung des Bestimmtheitsmaß ergibt $R^2=0,91$ mit einer Signifikanz von $P \leq 0,0001$, dass die Steigung der Regressionsgeraden ungleich 0 ist. Damit kann von einer ausreichenden Abhängigkeit der beiden Messverfahren ausgegangen werden. Die Korrelation der beiden Messverfahren sagt

jedoch noch nichts über die Übereinstimmung der Messergebnisse aus. Aufgrund dessen stellt Abbildung 53 ein Bland-Altman-Diagramm dar.

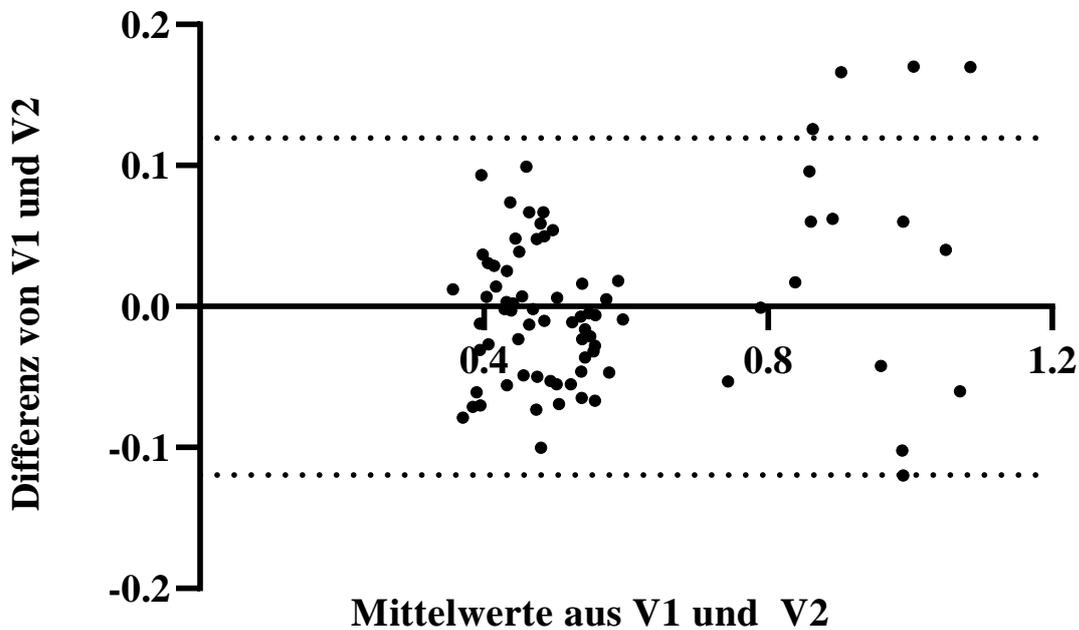


Abbildung 34: Bland-Altman-Diagramm der Duplexsonographischen Volumenstrombestimmung und der Transonic-Flussmesssonde

In Abbildung 34 wird die Differenz der Volumenstrommessung mittels Duplexsonographie und der Volumenstrommessung mittels Flussmesssonde auf der Y-Achse gegen den Mittelwert der beiden Messmethoden auf der X-Achse aufgetragen. Die beiden gepunkteten Linien stellen die doppelte Standardabweichung dar und sagen damit aus, dass 95 % der bestimmten Differenzen in diesem Bereich liegen. Das 95 % Konfidenzintervall liegt damit bei $\pm 0,119$ l/min. Auf Abbildung 53 ist zu erkennen, dass die Differenz aus V1 und V2 bei größeren Messwerten zunimmt. Wenn die Werte der Femoralarterien exkludiert werden, liegt das Konfidenzintervall bei $\pm 0,085$ l/min. Diese Werte zeigen, dass die Messmethoden in unserem Versuch nur eine geringe Abweichung voneinander haben und damit die Duplexsonographie eine valide Messmethode zur Volumenstrommessung am Versuchsaufbau darstellt.

D. Diskussion

Die Hauptergebnisse der vorliegenden Arbeit sind:

1. Im kardiogenen Schock bestand bei hoher ECMO Leistung eine akute Linksherzbelastung, sodass praktisch keine Ejektion mehr vorhanden war. Es entstand eine charakteristische Trennzone zwischen antegradem und retrogradem Fluss auf Höhe der Aorta ascendens. Anfangs war kein Auswurf zu beobachten, die Menge des ausgeworfenen Volumens nahm jedoch mit sinkender ECMO-Leistung und steigender kardialer Leistung bis zur adäquaten Ejektion zu. Dies konnte sowohl durch die Messung der Flussgeschwindigkeiten als auch durch die Farbdoppleraufnahmen gezeigt werden.
2. Der Volumenstrom und die mittlere Flussgeschwindigkeit zeigten nur eine geringe Abhängigkeit gegenüber der kardialen Leistung an den aortalen Messpunkten sowie an den supra- und infraortalen Gefäßen. Daher konnte die Organperfusion unabhängig von der kardialen Leistung gewährleistet werden.
3. Die maximale Flussgeschwindigkeit sowie der PI stiegen mit zunehmender kardialer Leistung an.
4. Die Volumenstrommessung durch die Duplexsonographie weicht nur geringfügig von der Messung mithilfe eines geeichten Transonic Volumenstrommessgeräts ab.

Im Folgenden sollen die Messergebnisse anhand der in der Einleitung definierten Fragestellungen diskutiert werden.

D.1 Ergebnisdiskussion

D.1.1 Gewährleistet die subclaviale Kanülierung eine adäquate Perfusion des gesamten Körpers?

Bisherige Untersuchungen zeigten, dass besonders die kardiale und cerebrale Oxygenierung unzureichend erfolgt. So zeigte Kato et al. an einem Tierversuch mit einer brachiocephalen Kanülierung, dass selbst bei maximaler Leistung der extrakorporalen Pumpe der Blutfluss in den Koronararterien aus dem linken Ventrikel stammt (Kato et al. 1996). Auch Kinsella et al. schlussfolgerte aus einem Tierversuch mit Lämmern, dass unabhängig von der ECMO Leistung 90 % des Blutes in den Koronararterien aus dem linken Ventrikel stammt (Kinsella et al. 1992). Nowlen et al. registrierte ebenfalls in einem Tierversuch, dass die cerebrale und kardiale Perfusion unter ECMO Therapie um 35-55 % abnahm (Nowlen et al. 1989). Seeker-Walker et al. resümierte aus einem Tierversuch mit Schafen, dass eine adäquate Perfusion der Koronararterien aus dem ECMO Kreislauf nur bei geschlossener Aortenklappe möglich sei. Um dies zu erreichen, sei es vorteilhaft, wenn die arterielle Kanüle möglichst nahe an der Aortenklappe ende (Seeker-Walker et al. 1976). Wickline et al. konnte bei einer Kanülierung der rechten A. brachialis eine sehr gute Oxygenierung der cerebralen Arterien feststellen. In diesen Versuchen zeigte sich jedoch auch, dass die Koronararterien primär aus dem linken Ventrikel versorgt wurden (Wickline et al. 1977). Alle o.g. Studien haben den Nachteil, dass die Herzleistung nicht variiert und außerdem nur schlecht gemessen werden konnte.

Die Messergebnisse zeigen einen positiven Flussvektor in der Ao. asc in den Szenarien Erholung 2 und *Weaning*. Damit decken sich die Ergebnisse mit den Erkenntnissen der o.g. Studien dergestalt, dass die Perfusion der Koronararterien zumindest teilweise mit Blut aus dem linken Ventrikel erfolgt. Dabei ist zu bedenken, dass die arterielle Kanüle des ECMO Kreislaufs direkt am Aortenbogen liegt und somit die Zufuhr von oxygeniertem Blut nahe der Aortenwurzel erfolgt. Seeker-Walker et al. (1976) sehen dies als vorteilhaft für die kardiale Perfusion. Da der PI an der Aorta ascendens in den Szenarien Erholung 2 und *Weaning* sehr hohe Werte annimmt und die FKDS-Aufnahmen einen stetigen Farbwechsel zeigen, kann davon ausgegangen werden, dass hier eine turbulente Strömung vorliegt. Somit erfolgt die Perfusion der Koronararterien am ehesten durch Mischblut des linken Ventrikels und des ECMO Kreislaufs.

Im Szenario des kardiogenen Schocks sowie in der Erholung 1 lag hingegen ausschließlich ein retrograder Fluss vor, sodass davon ausgegangen werden kann, dass das linke Herz nicht gegen die Nachlast auswerfen konnte. Somit wurden die Koronarien ausschließlich durch das sauerstoffreiche Blut des ECMO Kreislaufs versorgt.

Die cerebrale Perfusion kann im Versuchsaufbau aus der Hämodynamik der Carotis sinistra ermittelt werden. Hier zeigte sich in allen Szenarien ein antegrader Fluss mit einem Volumenstrom zwischen 400 ml und 500 ml pro Minute. Die cerebrale Perfusion kann damit gewährleistet werden. Bei zunehmender Herzleistung steigt der PI an. Daraus lässt sich ableiten, dass bei steigender Herzleistung eher ein Blutgemisch aus dem extrakorporalen Kreislauf und dem linken Ventrikel an den Endorganen ankommt. Diese Ergebnisse decken sich mit den Ergebnissen der viszeralen und peripheren Endstromgebiete.

Die Oxygenierung der Endorgane hängt daher eng mit der Herzleistung und der eingestellten ECMO-Leistung zusammen. Es sollte deshalb beim sich erholenden Patienten stets ein engmaschiges Monitoring der peripheren Sauerstoffversorgung erfolgen. Die vorliegenden Ergebnisse decken sich mit Wickline et al. (1977) dergestalt, dass bei subclavialer Kanülierung zwar die kardiale Sauerstoffversorgung kritisch, die cerebrale Perfusion jedoch durchweg als sehr gut zu betrachten ist.

D.1.2 Wie interagiert die subclaviale ECMO flüssigkeitsmechanisch mit dem sich erholenden Eigenkreislauf?

Die Interaktion zwischen Eigenkreislauf und ECMO-Kreislauf ist aus verschiedenen Gründen klinisch relevant: Zum einen stellt sich die Frage, ob eine Trennzone zwischen dem oxygenierten Blut des ECMO-Kreislaufs und des Blutes aus dem Eigenkreislauf entsteht. Zum anderen ist von Interesse, inwieweit diese Trennzone in Abhängigkeit der Herzleistung und ECMO-Leistung verschiebbar ist. Dies ist besonders bei pulmonaler Insuffizienz relevant, da es hier je nach Lokalisation der Trennzone potenziell zu Organischämien kommen kann (Hoepfer et al. 2014; Napp et al. 2016).

Bei der Interaktion zwischen ECMO-Fluss und Eigenkreislauf wurde in bisherigen Veröffentlichungen zumeist die „Wasserscheide“ hervorgehoben. Diese Trennzone ist aus Untersuchungen der kollidierenden Flüsse bei einer femoralen Kanülierung bekannt. Geier et al. beschreiben anhand einer Simulationsstudie an einem Aortenmodell bei einer femoralen Kanülierung eine Trennzone oder Wasserscheide auf

Höhe des Abgangs der linken A. subclavia (Geier et al. 2017). Im klinischen Kontext lokalisierten Angleitner et al. eine Wasserscheide mittels Computertomographie bei einer 39-Jährigen Patientin auf Höhe des distalen Aortenbogens (Angleitner et al. 2016). Systematische Untersuchungen zur hämodynamischen Interaktion der konkurrierenden Flüsse bei einer subclavialen Kanülierung liegen allerdings bislang nicht vor. Nach Betrachtung der Flussvektoren wäre zu vermuten, dass sich eine potenzielle Trennzone zwischen der zuführenden Kanüle und dem Herzen bilden könnte. Dementsprechend ist in unserem Versuchsaufbau die Trennzone in der Ao. asc. zu erwarten, welche durch den Messpunkt 1 dargestellt wird. Es zeigt sich bei der Ergebnisanalyse, dass im kardiogenen Schock keine Trennzone vorlag, da der linke Ventrikel kein Blut gegen den ECMO-Fluss auswerfen konnte und die TAVI-Klappe geschlossen blieb. Sowohl die Farbdoppleruntersuchung als auch die PW-Doppler Messung zeigen einen streng retrograden Fluss. Außerdem kann aus der Berechnung des PIs geschlossen werden, dass keine Pulsatilität vorlag. Mit zunehmender kardialer Leistung und abnehmender ECMO Leistung änderte sich die hämodynamische Situation hingegen fundamental, da die Herzleistung durch die kardiale Erholung ausreichend war, um gegen den ECMO-Fluss auszuwerfen. Die exemplarischen Farbdoppleraufnahmen zeigen das Auftreten einer Trennzone in Erholung 1 und 2, die sich mit zunehmender Herzleistung nach distal verschob. Im *Weaning*-Szenario gab es wiederum keine Trennzone, da die Herzleistung ausreichte, um den retrograden Fluss der ECMO zu überwinden. Die Spektralanalyse des PW-Dopplers zeigt, dass auch in der Diastole ein antegrader Fluss in der Ao. asc. vorlag.

a. Welche Bedeutung haben diese Erkenntnisse in der klinischen Praxis und wann werden sie relevant?

Aus dem klinischen Kontext sind Fälle bekannt, bei welchen es nach ECMO Anlage zu einer kardialen Funktionsstörung gekommen ist. Im Allgemeinen wird dies auf kardiale Ischämien zurückgeführt. Diese Ischämien entstehen durch das Wasserscheidenphänomen, d.h. dass die Koronararterien mit Blut aus dem linken Ventrikel versorgt werden (Hoepfer et al. 2014). Das Blut aus dem linken Ventrikel besitzt hierbei eine hohe Wahrscheinlichkeit nicht ausreichend oxygeniert zu sein, da durch das LVO häufig ein Lungenödem entsteht und damit eine pulmonale Diffusionsstörung vorliegt (Soleimani und Pae 2012). Durch die subclaviale Kanülierung wird versucht, das Auftreten einer Wasserscheide sowie von Ischämien zu verhindern. Unsere Ergebnisse zeigen jedoch,

dass durch die Erholung der kardialen Pumpfunktion auch bei subclavialer Kanülierung eine weitere kardiale Schädigung entstehen kann. Um diese Komplikation zu umgehen, kann versucht werden, die vaECMO auf eine veno-arterio-venöse ECMO zu erweitern, damit auch der linke Ventrikel unabhängig von der pulmonalen Funktion oxygeniertes Blut auswirft (Brand et al. 2017).

D.1.3 Ermöglicht die subclaviale Kanülierung eine ausreichende kardiale Entlastung?

Im vorangegangenen Abschnitt konnte geklärt werden, dass die subclaviale vaECMO eine suffiziente Organperfusion sicherstellen kann. Doch damit ist nur ein Ziel der ECMO-Therapie erfüllt. Im Weiteren muss geklärt werden, ob die subclaviale vaECMO für eine kardiale Entlastung sorgt und damit zur kardialen Regeneration beiträgt.

Um diese Frage zu beantworten, muss zunächst geklärt werden, wodurch die kardiale Entlastung beeinflusst wird.

Der entscheidende Aspekt für die kardiale Entlastung ist die Dekompression des linken Ventrikels. Da eine inadäquate Dekompression des linken Ventrikels zum LVO führt und damit eine erhöhte Wandspannung sowie einen erhöhten Sauerstoffbedarf bedingt, während gleichzeitig die myokardiale Durchblutung erschwert ist (Barbone et al. 2011).

Das LVO wird durch verschiedene Faktoren begünstigt:

Zum einen wird ein LVO durch eine hohe Nachlast, also einen hohen aortalen Druck begünstigt. Durch die erhöhte Nachlast kann das vorgeschädigte Herz nicht mehr auswerfen und Blut staut sich im linken Ventrikel. Zum anderen trägt eine unvollständige Drainage des rechten Herzens und damit ein persistierender pulmonaler Blutfluss zum LVO bei. Zuletzt stellt eine vorbestehende insuffiziente Aortenklappe einen großen Risikofaktor zum Entstehen eines LVO dar, da durch den erhöhten aortalen Druck ein signifikanter Rückstrom Blut in den linken Ventrikel befördert (Chocron et al. 2013).

Das LVO ist bei femoral kanülierten ECMOs bekannt (Truby et al. 2017; Stulak et al. 2009). In klinischen Studien wird mittels der subclavialen Kanülierung versucht, das Auftreten eines LVO zu verhindern. Jedoch schließen bisherige Veröffentlichungen meist nur wenige Patienten ein. So veröffentlichten Biscotti und Bacchetta eine Studie mit 30 Patienten, die subclavial kanüliert wurden und konnten bei allen Patienten eine ausreichende Dekompression des linken Ventrikels nachweisen (Biscotti und Bacchetta 2014). Die derzeit aktuellste Veröffentlichung stammt von Kervan et al. aus dem Jahr 2017. Hierin wurden die vaECMO-Therapien von elf Patienten beschrieben. Im Unterschied zu anderen Veröffentlichungen wurde die venöse Kanüle in der V.

femoralis platziert. Bei zwei der Patienten wurde unter kardiopulmonaler Reanimation zuerst die A. femoralis kanüliert und nach Stabilisation der Hämodynamik auf eine subclaviale Kanülierung gewechselt. In dieser Studie war die Kanülierung bei allen Patienten erfolgreich. Es wurden sowohl eine Verbesserung der Oxygenierung als auch eine Verbesserung der Organperfusion gemessen, während keine pulmonalen Ödeme auftraten. Kervan et al. bezeichnen die subclaviale Kanülierung als sichere und möglicherweise besserer Alternative zur femoralen Kanülierung. Dabei wird besonders auf die Linksherzentlastung durch den antegraden Fluss hingewiesen (Kervan et al. 2017). Die Ergebnisse dieser Arbeiten können die bisherige Annahme, dass die subclaviale Kanülierung dem Auftreten eines LVO entgegenwirkt, nicht bestätigen. Die Abbildungen aus C.3.1 zeigen vielmehr, dass in der Ao. asc. ein retrograder Fluss in den Szenarien eins und zwei vorlag und der linke Ventrikel nicht gegen die Nachlast auswerfen konnte. Bei einer Aortenklappeninsuffizienz würde in diesen Szenarien der linke Ventrikel retrograd gefüllt und wahrscheinlich ein LVO entstehen. In diesem Zusammenhang gilt es zu erwähnen, dass im vorliegenden Versuchsaufbau nur indirekte Zeichen für eine linksventrikuläre Nachlasterhöhung dargestellt werden konnten. Für eine direkte Messung wäre eine Druck-Volumen-Schleife nötig gewesen. Jedoch decken sich die Ergebnisse mit den klinisch gewonnen Erkenntnissen von Truby et al., der bei mehr als zwei Dritteln der Patienten, die eine ECMO im Rahmen einer Reanimation erhalten haben, ein ausgeprägtes LVO nachweisen konnte (Truby et al. 2017).

a. Auswirkungen der subclavialen ECMO auf die kardiale Regeneration

Die Auswirkungen eines LVO auf die kardiale Regeneration konnte Truby et al. in einer Studie mit 226 Patienten, welche mit einer vaECMO therapiert wurden, zeigen. 121 Patienten entwickelten ein LVO nach der ECMO Anlage und es konnte gezeigt werden, dass die kardiale Regeneration invers mit dem Auftreten eines LVO korreliert (Truby et al. 2017). Ibrahim et al. schlussfolgerten aus einer Literaturrecherche, dass eine adäquate Dekompression des Herzens auch auf zellulärer Ebene die Regeneration des Herzens fördert (Ibrahim et al. 2012).

Außer einer schlechteren kardialen Regeneration kann ein LVO, wie oben beschrieben, zu verschiedenen klinisch relevanten Pathologien führen. So kann es durch die erhöhte Wandspannung zu Arrhythmien und in bestimmten Fällen zu einem akinetischen Herzen kommen (Barbone et al. 2011). Außerdem wird durch den Stillstand des Blutes

die Thrombenbildung gefördert und durch den Rückstau kann es zu Lungenödemen und pulmonalen Erkrankungen kommen (Meani et al. 2017; Weber et al. 2018). Diese Komplikationen können die weitere Therapie, wie bspw. die Implantation eines VAD Systems oder eine Herztransplantation, verzögern oder erschweren. Aus diesem Grund sollte versucht werden, ein LVO durch verschiedene Dekompressionsverfahren zu verhindern. Derzeit gibt es verschiedene klinische Strategien, welche im folgenden Abschnitt vorgestellt werden.

b. Möglichkeiten zur Verbesserung der kardialen Entlastung

Zunächst stehen konservative Verfahren zur Verfügung, um ein LVO zu verhindern. Zum einen sollte eine moderate ECMO Leistung bestimmt werden, die ausreichend ist, um eine adäquate Organperfusion zu gewährleisten ohne die Nachlast übermäßig zu steigern. Zum anderen kann medikamentös die Herzleistung gesteigert und die Nachlast gesenkt, um eine ausreichende Ejektion zu ermöglichen. Außerdem sollte eine strenge Volumenregulation erfolgen und die Einleitung einer Hämofiltration erwogen werden (Rupprecht et al. 2013).

Daneben stehen verschiedene interventionelle Verfahren zu Verfügung. Die aus hämodynamisch Sicht sicherste Methode, um das linke Herz zu entlasten, besteht in einer Kanülierung des linken Atriums oder des linken Ventrikels, über die rechte obere pulmonal Vene (Rupprecht et al. 2013). Jedoch spricht die Risiko-/Nutzenanalyse meist gegen dieses Verfahren, da eine Thorakotomie nötig ist. Wenn es zu einem PCTLOF kommt, sollte daher die zentrale Kanülierung intraoperativ angelegt werden.

Im Weiteren existieren verschiedene Fallberichte mit unterschiedlichen Dekompressionsstrategien, die jedoch bisher keine breite Anwendung finden. Avalli et al. berichtet über eine erfolgreiche Dekompression über die Kanülierung der Pulmonalarterien (Avalli et al. 2011). Auch die direkte transaortale Kanülierung des linken Ventrikels wurde bereits von Fumagalli et al. über die A. subclavia erfolgreich durchgeführt (Fumagalli et al. 2004). Beide Dekompressionsstrategien können an unserem Versuchsaufbau simuliert werden, was in weiterführenden Versuchen geschehen soll.

Zudem finden verschiedene transseptale Dekompressionsstrategien klinische Anwendung, welche sich an unserem Versuchsaufbau, aufgrund des Silikonventrikels, nicht realisieren lassen. Außerdem wird durch den Septumdefekt häufig ein weiterer herzchirurgischer Eingriff nötig, wodurch sich diese Strategien eher bei Patienten

empfehlen, bei denen eine Transplantation geplant ist (Haynes et al. 2009; Johnston et al. 1999).

Im Weiteren besteht die Möglichkeit, eine intraaortale Ballonpumpe zu etablieren. Hier kommt es jedoch bei einer subclavia ECMO zu einer starken Erhöhung der Nachlast, da der Volumenstrom der ECMO oberhalb der intraaortalen Ballonpumpe einfließt. Dies ermöglicht zum einen eine sehr gute Durchblutung der Koronararterien, da sich die höhere Nachlast primär in der Diastole aufbaut. Zum anderen ist ungewiss, ob ein LVO hiermit verhindert werden kann. Zur weiteren Untersuchung ist im Modell besonders die Impella geeignet, wobei der Vorteil einer subclavialen Kanülierung zum Tragen kommt. Obwohl die Impella voraussichtlich die Trennzone verschiebt, kommt es durch den proximalen Zufluss der ECMO nicht zu einer absoluten Sauerstoffarmut der supraaortalen Äste. Da selbst, wenn die Impella sauerstoffarmes Blut aus dem linken Ventrikel pumpt, die supraaortalen Äste, insbesondere die A. carotis sinistra, mit einem Gemisch aus sauerstoffreichem Blut aus der ECMO und sauerstoffarmem Blut aus dem linken Ventrikel versorgt werden. Im Kontrast dazu ist es bei einer femoralen Kanülierung durchaus möglich, dass die supraaortalen Gefäße ausschließlich sauerstoffarmes Blut aus dem linken Ventrikel erhalten. Denn das sauerstoffreiche Blut wird distal der supraaortalen Äste zugeführt, sodass eine potentielle Trennzone, durch die Impella, über die Abgänge der hirnversorgenden Gefäße verschoben werden kann.

Um die Mobilität der Patienten nicht einzuschränken, sollte die Impella-Kanülierung ebenfalls über die A. subclavia erfolgen. Klinische Fallberichte zeigen bisher positive Ergebnisse aus der Kombination von ECMO und Impella. Die Kombination einer subclavialen Kanülierung und einer Mikroaxialpumpe wurde bisher noch nicht versucht (Koeckert et al. 2011; Vlasselaers et al. 2006). Um das Zusammenspiel der beiden Pumpen besser zu verstehen und die klinische Umsetzbarkeit zu überprüfen, sollte speziell hierzu ein weiterer Versuch durchgeführt werden.

D.1.4 Ist die Subclavia-Kanülierung insgesamt vorteilhaft für die kardiale Erholung?

Abschließend muss geklärt werden, ob die subclaviale Kanülierung insgesamt vorteilhaft für die kardiale Erholung ist. Bedingung für eine optimale kardiale Regeneration ist zum einen eine adäquate Oxygenierung des Myokards, d.h. die Perfusion der Koronararterien mit oxygeniertem Blut, und zum anderen die Verhinderung eines drohenden LVO, dessen Auftreten wie weiter oben beschrieben invers mit der kardialen Regeneration korreliert (Truby et al. 2017). Die Perfusion der

Koronarien erfolgt nach unseren Ergebnissen im kardiogenen Schock und in der Erholung 1 ausschließlich mit oxygeniertem Blut aus dem extrakorporalen Kreislauf. Jedoch ändert sich mit zunehmender Herzleistung der Fluss in der Ao. asc., sodass die Koronarien in den folgenden Szenarien eher mit Mischblut aus dem linken Ventrikel und der ECMO versorgt werden. Am selben Modell konnten Gehron et al. zeigen, dass das Herz bei einer femoralen Kanülierung auch im kardiogenen Schock auswirft, aber eine Wasserscheide in Höhe der Isthmusregion entsteht (Gehron et al. 2020). Somit ist die Subclavia-Kanülierung bezüglich der Oxygenierung des Myokards als vorteilhaft zu sehen, da bei einer konventionellen Femoralis-Kanülierung das Myokard ausschließlich mit Blut aus dem linken Ventrikel versorgt wird. Wenn man jedoch auf das Auftreten eines LVO blickt, ist die Situation eine Andere. Da bei der subclavialen Kanülierung im kardiogenen Schock das Herz nicht gegen die Nachlast auswerfen kann, droht bei inadäquater venöser Drainage das Auftreten eines LVO mit den bekannten Folgen, u.a. einer erschwerten Perfusion und eines erhöhten Sauerstoffbedarfs (Barbone et al. 2011). In Bezug auf das Auftreten eines LVO ist die subclaviale Kanülierung dementsprechend nicht als vorteilhaft zu werten. Es gilt abzuwägen, inwieweit ein LVO in Kauf genommen wird, um eine bessere Oxygenierung des Myokards zu ermöglichen.

Mit zunehmender Regeneration des Herzens und Wiederherstellung der Pumpleistung zeigt sich, dass sich der Flussvektor in der Ao. asc. umkehrt und das Herz adäquat auswirft. Daher sind die Bedingungen für eine ausreichende kardiale Erholung gegeben - mit gesicherter Oxygenierung der supraaortalen Gefäßäste. Die Versorgung der Koronararterien mit oxygeniertem Blut hängt in diesem Szenario von der Lungenfunktion ab und es kann potentiell zu einer Hypoxie des Myokards kommen. Es kann also gerade unter der Regeneration des Herzens zur erneuten Schädigung kommen, wodurch sich der Heilungsprozess wiederum verzögert. Aus diesem Grund sollte, wie weiter oben erwähnt, die Erweiterung auf eine vavECMO erwogen werden, damit auch beim Auswurf des Herzens die myokardiale Oxygenierung gesichert ist.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse dieser Arbeit, dass die Bedingungen für die kardiale Erholung durch eine subclaviale ECMO allein nicht vollständig gewährleistet werden können. Erst durch konsequentes *Monitoring* der Lungenfunktion, der Pumpfunktion des linken Ventrikels und ggf. der Anwendung eines geeigneten Dekompressionsverfahrens bzw. einer Erweiterung auf eine vavECMO, kann die Entstehung eines LVO bzw. einer Hypoxie des Myokards verhindert und damit optimale Bedingungen für die kardiale Regeneration geschaffen werden. Der größte

Vorteil einer subclavialen kanülierten ECMO liegt hingegen in einer gesicherten Sauerstoffversorgung aller Organe insbesondere des Gehirns.

D.2 Stärken und Schwächen

Zuletzt werden die Stärken und Schwächen des Versuchsaufbaus diskutiert. Eine Stärke des Versuchsaufbaus ist die Stabilität der hämodynamischen Parameter. Zwar muss vor Versuchsbeginn eine manuelle Justierung der Widerstände erfolgen und die Compliancebehälter adäquat befüllt und entlüftet werden, sowie eine Kontrolle der Flussparameter erfolgen, jedoch konnte danach über eine Stunde hinweg eine stabile Hämodynamik gemessen werden (Gehron et al. 2019). Eine weitere Stärke des Versuchs ist der problemlose Wechsel zwischen den einzelnen Szenarien, da hierbei nur die VAD- und die ECMO-Einstellung angepasst werden müssen. Außerdem besitzt das Modell wichtige Übereinstimmungen mit den realen Bedingungen. So ist die Geometrie des Gefäßsystems den CT-Daten eines realen Gefäßsystems nachempfunden und die Blutersatzflüssigkeit besitzt die gleichen Fluss- und Ultraschalleigenschaften wie menschliches Blut (Ramnarine et al. 1998).

Der Versuch unterliegt aber auch Limitationen, welche die Validität zu einem gewissen Grad einschränken. Zwar ist die Anatomie des Gefäßsystems den realen Bedingungen nachempfunden, jedoch fehlen dem arteriellen Gefäßmodell die Abgänge der Koronararterien sowie der Truncus Coeliacus und die Arteria mesenterica inferior. Hinzu kommt, dass der Silikonventrikel nicht kontrahieren kann, was den Ort der kollidierenden Flüsse beeinflussen könnte. Um die Entleerung des Ventrikels besser simulieren zu können, könnte eine Druckmanschette, welche pulsatil befüllt wird, um den Silikonventrikel angebracht werden. Außerdem fehlt es dem Modell an physiologischen Rückkopplungsmechanismen für die Blutdruckregulation. Auf diese wurde allerdings bewusst verzichtet, um die bestmögliche Reproduzierbarkeit zu erreichen.

Im Weiteren ist es möglich, dass es durch inadäquate Ausrichtung des Schallkopfes zum Gefäß zu quantitativen Messfehlern gekommen sein könnte. Zudem ist die Ultraschalluntersuchung stets untersucherabhängig. Um diesen Fehler zu minimieren, wurden alle Messungen standardisiert von demselben Untersucher vorgenommen. Außerdem erfolgte eine Kontrolle der Messung mittels einer Transonic-Flussmesssonde.

E. Zusammenfassung

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Flussphänomene im Gefäßsystem und insbesondere in der Ao. asc., die bei einer subclavial-kanülierten ECMO-Therapie auftreten, besser zu verstehen. Dazu wurden in einem zuvor entworfenen Modell verschiedene Stadien einer Myokardschwäche simuliert und die ECMO unterstützte Hämodynamik an 15 definierten Messpunkten mittels Ultraschalls qualitativ und quantitativ untersucht. Folgende Erkenntnisse können festgehalten werden:

- Die Ultraschallmessung liefert valide Ergebnisse zur Flussbeurteilung im vorliegenden Modell. Dies ergibt sich aus dem internen Vergleich der FKDS-Messung, der PW-Doppler Messung und der Transonic Volumenstrommessung.
- Die subclaviale Kanülierung führt bei eingeschränkter kardialer Pumpleistung zu einem LVO, da der ECMO Fluss einen zu großen retrograden Anteil besitzt.
- Es kann in zwei von vier Kreislaufszenerarien eine Trennzone auf Höhe der Ao. asc. nachgewiesen werden, welche sich mit größerer Herzleistung nach distal verschiebt.
- Mittels einer subclavialen Kanülierung konnte in allen Gefäßabgängen in allen vier Szenarien physiologische Volumenströme gemessen werden. Diese Messungen konnten mittels eines Transonic Volumenstrommessgerätes validiert werden.

Auch wenn eine subclaviale Kanülierung zu einem LVO führen kann, ist sie in bestimmten Situationen, bei denen eine Sauerstoffarmut des Kopfes befürchtet wird, eine Kanülierung, die das neurologische Outcome verbessern könnte. Die subclaviale Kanülierung kann eine adäquate Oxygenierung der cerebralen Gefäße gewährleisten, da die Kollision der konkurrierenden Flüsse stets vor der Carotis sinistra auftritt. Auch die Perfusion der übrigen organversorgenden Gefäße war in allen Szenarien sichergestellt. Nur die Blutversorgung der Koronararterien wird bei steigender kardialer Pumpleistung zunehmend durch potenziell sauerstoffarmes Blut aus dem linken Ventrikel versorgt. Bezüglich des LVO sind weitere Versuche nötig, um zu überprüfen, ob unter Hinzunahme von weiteren Dekompressionsstrategien ein LVO konsequent verhindert werden kann. Zusammenfassend ist die subclaviale Kanülierung als vorteilhaft in Bezug auf die Organperfusion zu betrachten.

F. Summary and Conclusions

The aim of the dissertation was to examine the flow interactions between native and artificial circulation from extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) with subclavian access. For this purpose, different stages of heart failure and extracorporeal membrane oxygenation were simulated in a life-sized vascular model. Ultrasound was used to examine the flow interactions in the aortic vessel and the supra and infra-aortic vessels. The following findings can be noted:

- The ultrasonic measurement provides valid results for the flow assessment in the present model. This results from the internal comparison of the color-coded measurement, the pulse waved measurement and the transonic volume flow measurement
- The subclavian cannulation leads to in left ventricular overload (LVO) during advanced stages of heart failure. This is due to a retrograde aspect of the incoming ECMO flow.
- In two of the four examined stages of heart failure, there was a watershed zone at the ascending aorta.
- By using of subclavian cannulation, physiological volume flows were measured in all peripheral vessel in all stages of heart failure. These measurements were validated using a Transonic volume flow meter.

Although subclavian cannulation may result in an LVO, it is a cannulation that could improve neurological outcome in certain situations where cerebral hypoxia is feared. Subclavian cannulation can ensure adequate oxygenation of the cerebral vessels, as the collision of the competing flows always occurs anterior to the left carotid artery. Perfusion of the other organ-supplying vessels was also ensured in all stages of heart failure. Only the blood supply to the coronary arteries was increasingly supplied by potentially deoxygenated blood from the left ventricle as the cardiac pumping capacity increased. Regarding LVO, further tests are necessary to check whether an LVO can be consistently prevented by adding further decompression strategies. In summary, subclavian cannulation is considered beneficial in terms of organ perfusion.

I. Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: Murray Score</i>	<i>5</i>
<i>Tabelle 2: Einstellungsparameters des VAD-Systems.....</i>	<i>31</i>
<i>Tabelle 3: Kreislaufparameter der Messszenarien</i>	<i>32</i>
<i>Tabelle 4: arterielle Flussverteilung.....</i>	<i>32</i>

II. Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1: Schematischer Aufbau eines vaECMO-Kreislaufs und eines Oxygenators 1: venöse Kanüle; 2: arterielle Kanüle; 3: semipermeable Membran; 4: Steuerkonsole.</i>	4
<i>Abbildung 2: vvECMO mit bikavaler Doppellumenkanüle (Napp et al. 2016)</i>	9
<i>Abbildung 3: Konventionelle Kanülierung einer vvECMO (Napp et al. 2016)</i>	9
<i>Abbildung 4: Zentrale Kanülierung VCS: Vena cava superior; VCI Vena cava inferior; PA: pulmonal Arterien; RA: rechtes Atrium; LA: linkes Atrium; RV: rechter Ventrikel; LV: linker Ventrikel</i>	10
<i>Abbildung 5: subclaviale vaECMO Kanülierung; 1: Art. Kanüle in der A. subclavia sinsistra; 2: venöse Entnahmekanüle in der V. femoralis</i>	12
<i>Abbildung 6: vavECMO, 1: Vorhofkanüle; 2: Art. Kanüle in der A. femoralis, 3: venöse Entnahmekanüle</i>	13
<i>Abbildung 7: Computertomographische Aufnahme mit retrograder Kontrastmittelgabe; weißer Pfeil markiert eine Wasserscheide auf Höhe des Aortenbogens (Angleitner et al. 2016)</i>	19
<i>Abbildung 8: Schematische Zeichnung des In-vitro-Modells (Gehron et al. 2019)</i>	23
<i>Abbildung 9: Schemazeichnung des VAD-Ventrikels oben während der Systole und unten in Diastole</i>	25
<i>Abbildung 10: Schemazeichnung der PW-Doppler Ultraschallmessung</i>	29
<i>Abbildung 11: Farbschema des FKDS-Dopplers</i>	30
<i>Abbildung 12: Beispielbefunde der Ultraschallmessung am Messpunkt 10 in Szenario 4</i>	34
<i>Abbildung 13: Schematische Darstellung der 15 Messpunkte</i>	35
<i>Abbildung 14: Darstellung der mittleren Flussgeschwindigkeiten an den Messpunkte 1- 9 in den Szenarien 1-4</i>	38
<i>Abbildung 15: Darstellung der Mittelwerte der maximalen Flussgeschwindigkeit der Messpunkte 1-9 in den Szenarien 1-4</i>	38
<i>Abbildung 16: Darstellung der Mittelwerte des PI der Messpunkte 1-9 in den Szenarien 1 bis 4</i>	39
<i>Abbildung 17: Darstellung des Volumenstroms an den Messpunkten 1 -9 in den Szenarien 1 bis 4</i>	39
<i>Abbildung 18: Darstellung der Mittelwerte und der Messwiederholung der mittleren Flussgeschwindigkeit am Messpunkt 11 in den Szenarien 1-4</i>	40
<i>Abbildung 19: Darstellung der Messergebnisse der maximalen Flussgeschwindigkeit am Messpunkt 11</i>	41
<i>Abbildung 20: Darstellung des PI am Messpunkt 11 in den Szenarien 1-4</i>	41
<i>Abbildung 21: Darstellung der Volumenstrommessung und der Transonic- Volumenstrommessung am Messpunkt 11 in den Szenarien 1-4</i>	42

<i>Abbildung 22: Farbdoppleraufnahme der A. carotis sinistra im Szenario 3 (Erholung 2)</i>	42
<i>Abbildung 23: Darstellung der mittleren Flussgeschwindigkeiten in den Szenarien 1-4 an der Aorta ascendens</i>	43
<i>Abbildung 24: Darstellung der maximalen Flussgeschwindigkeiten in den Szenarien 1-4 und den Messwiederholung 1-4 an der Aorta ascendens</i>	44
<i>Abbildung 25: Darstellung des Pis am Messpunkt 1 in den Szenarien 1-4</i>	44
<i>Abbildung 26: Darstellung des Volumenstroms am Messpunkt 1 in l/min</i>	45
<i>Abbildung 27: FKDS Aufnahmen am Messpunkt 1 A: Szenario 1; B: Szenario 2; C: Szenario 3;</i>	47
<i>Abbildung 28: PW-Doppler Aufnahmen am Messpunkt 1 A: Szenario 1; B: Szenario 4</i>	48
<i>Abbildung 29: Darstellung der mittleren Flussgeschwindigkeiten der aortalen Gefäßabgänge in den Szenarien eins bis vier</i>	49
<i>Abbildung 30: Darstellung der maximalen Geschwindigkeiten an den aortalen Gefäßabgänge in den Szenarien eins bis vier</i>	50
<i>Abbildung 31: Darstellung des PI an den aortalen Gefäßabgänge in den Szenarien eins bis vier</i>	50
<i>Abbildung 32: Darstellung der Volumenströmen der aortalen Gefäßabgänge in Szenario eins bis vier</i>	51
<i>Abbildung 33: Lineare Regressionsanalyse der gemessenen Volumenströme V1 und V2</i>	52
<i>Abbildung 34: Bland-Altman-Diagramm der Duplexsonographischen Volumenstrombestimmung und der Transonic-Flussmesssonde</i>	53
<i>Abbildung 35: Darstellung der Mittelwerte der mittleren Flussgeschwindigkeit am Messpunkt 12 in den Szenarien 1-4 in cm/s</i>	77
<i>Abbildung 36: Darstellung der Messergebnisse der maximalen Flussgeschwindigkeit am Messpunkt 12 in den Szenarien 1-4</i>	78
<i>Abbildung 37: Darstellung des PI am Messpunkt 12 in den Szenarien 1-4</i>	78
<i>Abbildung 38: Darstellung der Volumenstrommessung und der Transonicmessung am Messpunkt 12 in l/min</i>	79
<i>Abbildung 39: Darstellung der Mittelwerte der mittleren Flussgeschwindigkeit am Messpunkt 13 in den Szenarien 1-4 in cm/s</i>	79
<i>Abbildung 40: Darstellung der Messergebnisse der maximalen Flussgeschwindigkeit am Messpunkt 13 in den Szenarien 1-4</i>	80
<i>Abbildung 41: Darstellung des PI am Messpunkt 13 in den Szenarien 1-4</i>	80
<i>Abbildung 42: Darstellung der Volumenstrommessung und der Transonicmessung am Messpunkt 13 in l/min</i>	81
<i>Abbildung 43: Darstellung der Mittelwerte der mittleren Flussgeschwindigkeit am Messpunkt 14 in den Szenarien 1-4 in cm/s</i>	81
<i>Abbildung 44: Darstellung der Messergebnisse der maximalen Flussgeschwindigkeit am Messpunkt 14 in den Szenarien 1-4</i>	82

<i>Abbildung 45: Darstellung des PI am Messpunkt 14 in den Szenarien 1-4.....</i>	<i>82</i>
<i>Abbildung 46: Darstellung der Volumenstrommessung und der Transonicmessung am Messpunkt 14 in l/min</i>	<i>83</i>
<i>Abbildung 47: Darstellung der Mittelwerte der mittleren Flussgeschwindigkeit am Messpunkt 10 in den Szenarien 1-4 in cm/s</i>	<i>83</i>
<i>Abbildung 48: Darstellung der Messergebnisse der maximalen Flussgeschwindigkeit am Messpunkt 10 in den Szenarien 1-4.....</i>	<i>84</i>
<i>Abbildung 49: Darstellung des PI am Messpunkt 10 in den Szenarien 1-4.....</i>	<i>84</i>
<i>Abbildung 50: Darstellung der Volumenstrommessung und der Transonicmessung am Messpunkt 10 in l/min</i>	<i>85</i>
<i>Abbildung 51: Darstellung der Mittelwerte der mittleren Flussgeschwindigkeit am Messpunkt 13 in den Szenarien 1-4 in cm/s</i>	<i>86</i>
<i>Abbildung 52: Darstellung der Messergebnisse der maximalen Flussgeschwindigkeit am Messpunkt 15 in den Szenarien 1-4.....</i>	<i>86</i>
<i>Abbildung 53: Darstellung des PI am Messpunkt 15 in den Szenarien 1-4.....</i>	<i>87</i>
<i>Abbildung 54: Darstellung der Volumenstrommessung und der Transonicmessung am Messpunkt 15 in l/min</i>	<i>87</i>

III. Abkürzungsverzeichnis

Ao. Asc.	Aorta ascendens
Ao. desc.	Aorta descendens
AOI	Age-Adjusted Oxygenation Index
PaO ₂	Arterieller Sauerstoffpartialdruck
FiO ₂	Inspiratorische Sauerstofffraktion
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
ECMO	Extrakorporale Membran Oxygenierung
eCPR	ECMO unterstützte Kardiopulmonale Reanimation
ELSO	Extracorporeal Life Support Organization
FKDS	farbkodierter Duplex Sonographie
HIA-VAD	Helmholz Institut Aachen ventrikular assist device
HZV	Herz-Zeit-Volumen
LVO	Links ventrikuläre Überladung; engl. Left ventricular overloading
MAP	Mittlerer arterieller Druck
PCLCOS	post-cardiotomy low cardiac output syndrom
SIRS	Systemic inflammatory response system
TAVI	Transaortic valve implantation
vaECMO	veno-arterielle extrakorporale Membran Oxygenierung
vvECMO	veno-venösen extrakorporale Membran Oxygenierung

IV. Literaturverzeichnis

- Aiyagari, Ranjit M.; Rocchini, Albert P.; Remenapp, Robert T.; Graziano, Joseph N. (2006): Decompression of the left atrium during extracorporeal membrane oxygenation using a transeptal cannula incorporated into the circuit. In: *Critical care medicine* 34 (10), S. 2603–2606. DOI: 10.1097/01.CCM.0000239113.02836.F1.
- Angleitner, Philipp; Röggl, Martin; Laufer, Günther; Wiedemann, Dominik (2016): Watershed of veno-arterial extracorporeal life support. In: *Eur J Cardiothorac Surg* 50 (4), S. 785. DOI: 10.1093/ejcts/ezw185.
- Aubron, Cecile; Cheng, Allen C.; Pilcher, David; Leong, Tim; Magrin, Geoff; Cooper, D. Jamie et al. (2013): Factors associated with outcomes of patients on extracorporeal membrane oxygenation support: a 5-year cohort study. In: *Critical care (London, England)* 17 (2), R73. DOI: 10.1186/cc12681.
- Avalli, Leonello; Maggioni, Elena; Sangalli, Fabio; Favini, Giorgio; Formica, Francesco; Fumagalli, Roberto (2011): Percutaneous left-heart decompression during extracorporeal membrane oxygenation. An alternative to surgical and transeptal venting in adult patients. In: *ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs : 1992)* 57 (1), S. 38–40. DOI: 10.1097/MAT.0b013e3181fe5d0b.
- Barbone, Alessandro; Malvindi, Pietro Giorgio; Ferrara, Pietro; Tarelli, Giuseppe (2011): Left ventricle unloading by percutaneous pigtail during extracorporeal membrane oxygenation. In: *Interactive cardiovascular and thoracic surgery* 13 (3), S. 293–295. DOI: 10.1510/icvts.2011.269795.
- Bartlett, R. H.; Gattinoni, L. (2010): Current status of extracorporeal life support (ECMO) for cardiopulmonary failure. In: *Minerva anesthesiologica* 76 (7), S. 534–540.
- Bartlett, Robert H. (2005): Extracorporeal Life Support. History and New Directions. In: *ASAIO Journal* 51 (5), S. 487–489. DOI: 10.1097/01.mat.0000179141.08834.cb.
- Beckmann, Andreas; Benk, Christoph; Beyersdorf, Friedhelm; Haimler, Gerd; Merkle, Frank; Mestres, Carlos et al. (2011): Position article for the use of extracorporeal life support in adult patients. In: *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 40 (3), S. 676–680. DOI: 10.1016/j.ejcts.2011.05.011.
- Bermudez, Christian A.; Rocha, Rodolfo V.; Sappington, Penny L.; Toyoda, Yoshiya; Murray, Holt N.; Boujoukos, Arthur J. (2010): Initial experience with single cannulation for venovenous extracorporeal oxygenation in adults. In: *The Annals of Thoracic Surgery* 90 (3), S. 991–995. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2010.06.017.
- Bisdas, Theodosios; Beutel, Gernot; Warnecke, Gregor; Hoepfer, Marius M.; Kuehn, Christian; Haverich, Axel; Teebken, Omke E. (2011): Vascular complications in patients undergoing femoral cannulation for extracorporeal membrane oxygenation support. In: *The Annals of Thoracic Surgery* 92 (2), S. 626–631. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2011.02.018.
- Brand, M.; Christ, M.; Dierschke, W.; Amirie, S.; Roeing, J.; Grett, M. et al. (2017): Erweiterung einer venoarteriellen (VA) ECMO auf eine venovenarterielle (VVA) ECMO bei schwerem Harlekinsyndrom. In: *Kardiologie* 11 (2), S. 121–124. DOI: 10.1007/s12181-016-0102-4.
- Brierley, Joe; Carcillo, Joseph A.; Choong, Karen; Cornell, Tim; Decaen, Allan; Deymann, Andreas et al. (2009): Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock: 2007 update from the American College of Critical Care

- Medicine. In: *Critical care medicine* 37 (2), S. 666–688. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31819323c6.
- Buckley, E.; Sidebotham, D.; McGeorge, A.; Roberts, S.; Allen, S. J.; Beca, J. (2010): Extracorporeal membrane oxygenation for cardiorespiratory failure in four patients with pandemic H1N1 2009 influenza virus and secondary bacterial infection. In: *British journal of anaesthesia* 104 (3), S. 326–329. DOI: 10.1093/bja/aep396.
- Burket, J. S.; Bartlett, R. H.; Vander Hyde, K.; Chenoweth, C. E. (1999): Nosocomial infections in adult patients undergoing extracorporeal membrane oxygenation. In: *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 28 (4), S. 828–833. DOI: 10.1086/515200.
- 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.
- Chimot, Loïc; Marqué, Sophie; Gros, Antoine; Gacouin, Arnaud; Lavoué, Sylvain; Camus, Christophe; Le Tulzo, Yves (2013): Avalon© bicaval dual-lumen cannula for venovenous extracorporeal membrane oxygenation. Survey of cannula use in France. In: *ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs : 1992)* 59 (2), S. 157–161. DOI: 10.1097/MAT.0b013e31827db6f3.
- Chocron, Sidney; Perrotti, Andréa; Durst, Camille; Aupècle, Bertrand (2013): Left ventricular venting through the right subclavian artery access during peripheral extracorporeal life support. In: *Interactive cardiovascular and thoracic surgery* 17 (1), S. 187–189. DOI: 10.1093/icvts/ivt119.
- Chung M, Shiloh AL, Carlese A (2014) Monitoring of the adult patient on venoarterial extracorporeal membrane oxygenation. *Sci World J* 2014:393258
- Crow, Sheri; Fischer, Anne C.; Schears, Raquel M. (2009): Extracorporeal life support: utilization, cost, controversy, and ethics of trying to save lives. In: *Seminars in cardiothoracic and vascular anesthesia* 13 (3), S. 183–191. DOI: 10.1177/1089253209347385.
- Dalton, H. J.; Rycus, P. T.; Conrad, S. A. (2005): Update on extracorporeal life support 2004. In: *SEMINARS IN PERINATOLOGY* 29 (1), S. 24–33. DOI: 10.1053/j.semperi.2005.02.005.
- Davies, M. G.; Hagen, P.-O. (1997): Systemic inflammatory response syndrome. In: *Br. J. Surg.* 84 (7), S. 920–935. DOI: 10.1002/bjs.1800840707.
- Dechert, Ronald E.; Park, Pauline K.; Bartlett, Robert H. (2014): Evaluation of the oxygenation index in adult respiratory failure. In: *The journal of trauma and acute care surgery* 76 (2), S. 469–473. DOI: 10.1097/TA.0b013e3182ab0d27.
- Extracorporeal Life Support Organization - ECMO and ECLS: Extracorporeal Life Support Organization - ECMO and ECLS > Resources > Guidelines. Online verfügbar unter <https://www.elseo.org/resources/guidelines.aspx>, zuletzt geprüft am 23.10.2017.
- Fumagalli, R.; Bombino, M.; Borelli, M.; Rossi, F.; Colombo, V.; Osculati, G. et al. (2004): Percutaneous bridge to heart transplantation by venoarterial ECMO and transaortic left ventricular venting. In: *The International journal of artificial organs* 27 (5), S. 410–413. DOI: 10.1177/039139880402700510.
- Gander, Jeffrey W.; Fisher, Jason C.; Reichstein, Ari R.; Gross, Erica R.; Aspelund, Gudrun; Middlesworth, William; Stolar, Charles J. (2010): Limb ischemia after common femoral

- artery cannulation for venoarterial extracorporeal membrane oxygenation. An unresolved problem. In: *Journal of pediatric surgery* 45 (11), S. 2136–2140. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2010.07.005.
- Gass, Alan; Palaniswamy, Chandrasekar; Aronow, Wilbert S.; Kolte, Dhaval; Khera, Sahil; Ahmad, Hasan et al. (2014): Peripheral venoarterial extracorporeal membrane oxygenation in combination with intra-aortic balloon counterpulsation in patients with cardiovascular compromise. In: *Cardiology* 129 (3), S. 137–143. DOI: 10.1159/000365138.
- Gehron, Johannes; Schuster, Maximilian; Rindler, Florian; Bongert, Markus; Böning, Andreas; Krombach, Gabriele et al. (2020): Watershed phenomena during extracorporeal life support and their clinical impact. A systematic in vitro investigation. In: *ESC heart failure* 7 (4), S. 1850–1861. DOI: 10.1002/ehf2.12751.
- Gehron, Johannes; Zirbes, Julian; Bongert, Markus; Schäfer, Stefan; Fiebich, Martin; Krombach, Gabriele et al. (2019): Development and Validation of a Life-Sized Mock Circulatory Loop of the Human Circulation for Fluid-Mechanical Studies. In: *ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs : 1992)* 65 (8), S. 788–797. DOI: 10.1097/MAT.0000000000000880.
- Geier, Andreas; Kunert, Andreas; Albrecht, Günter; Liebold, Andreas; Hoenicka, Markus (2017): Influence of Cannulation Site on Carotid Perfusion During Extracorporeal Membrane Oxygenation in a Compliant Human Aortic Model. In: *Ann Biomed Eng* 45 (10), S. 2281–2297. DOI: 10.1007/s10439-017-1875-8.
- Haynes, Susan; Kerber, Richard E.; Johnson, Frances L.; Lynch, William R.; Divekar, Abhay (2009): Left heart decompression by atrial stenting during extracorporeal membrane oxygenation. In: *The International journal of artificial organs* 32 (4), S. 240–242. DOI: 10.1177/039139880903200408.
- 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.
- Hoepfer, Marius M.; Tudorache, Igor; Kühn, 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.
- Hsu, M-S; Chiu, K-M; Huang, Y-T; Kao, K-L; Chu, S-H; Liao, C-H (2009): Risk factors for nosocomial infection during extracorporeal membrane oxygenation. In: *The Journal of hospital infection* 73 (3), S. 210–216. DOI: 10.1016/j.jhin.2009.07.016.
- Ibrahim, Michael; Rao, Christopher; Athanasiou, Thanos; Yacoub, Magdi H.; Terracciano, Cesare M. (2012): Mechanical unloading and cell therapy have a synergistic role in the recovery and regeneration of the failing heart. In: *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 42 (2), S. 312–318. DOI: 10.1093/ejcts/ezs067.
- Jaillard, Sophie; Belli, Emre; Rakza, Thameur; Larrue, Benoit; Magnenant, Eric; Rey, Christian; Storme, Laurent (2005): Preoperative ECMO in transposition of the great arteries with persistent pulmonary hypertension. In: *The Annals of Thoracic Surgery* 79 (6), S. 2155–2158. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2003.12.037.
- Jaski, B. E.; Lingle, R. J.; Overlie, P.; Favrot, L. K.; Willms, D. C.; Chillcott, S.; Dembitsky, W. P. (1999): Long-term survival with use of percutaneous extracorporeal life support in patients presenting with acute myocardial infarction and cardiovascular collapse. In: *ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs : 1992)* 45 (6), S. 615–618.

- Javidfar, Jeffrey; Brodie, Daniel; Costa, Joseph; Miller, Joanna; Jurrado, Julissa; LaVelle, Matthew et al. (2012): Subclavian artery cannulation for venoarterial extracorporeal membrane oxygenation. In: *ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs : 1992)* 58 (5), S. 494–498. DOI: 10.1097/MAT.0b013e318268ea15.
- Johnston, Troy Alan; Jagers, James; McGovern, James J.; O'Laughlin, Martin P. (1999): Bedside transseptal balloon dilation atrial septostomy for decompression of the left heart during extracorporeal membrane oxygenation. In: *Cathet. Cardiovasc. Intervent.* 46 (2), S. 197–199. DOI: 10.1002/(SICI)1522-726X(199902)46:2<197::AID-CCD17>3.0.CO;2-G.
- Kanji, H. D.; Schulze, C. J.; Oreopoulos, A.; Lehr, E. J.; Wang, W.; MacArthur, R. M. (2010): Peripheral versus central cannulation for extracorporeal membrane oxygenation. A comparison of limb ischemia and transfusion requirements. In: *The Thoracic and cardiovascular surgeon* 58 (8), S. 459–462. DOI: 10.1055/s-0030-1250005.
- Kato, Junji; Seo, Takahiko; Ando, Hisami; Takagi, Hiroyuki; Ito, Takahiro (1996): Coronary arterial perfusion during venoarterial extracorporeal membrane oxygenation. In: *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 111 (3), S. 630–636. DOI: 10.1016/S0022-5223(96)70315-X.
- Kervan, Umit; Kocabeyoglu, Sinan Sabit; Sert, Dogan Emre; Aygün, Emre; Kavasoglu, Kemal; Karahan, Mehmet et al. (2017): A Novel Technique of Subclavian Artery Cannulation for Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation. In: *Experimental and clinical transplantation : official journal of the Middle East Society for Organ Transplantation* 15 (6), S. 658–663. DOI: 10.6002/ect.2016.0002.
- Kinsella, John P.; Gerstmann, Dale R.; Rosenberg, Adam A. (1992): The Effect of Extracorporeal Membrane Oxygenation on Coronary Perfusion and Regional Blood Flow Distribution. In: *Pediatr Res* 31 (1), S. 80–84. DOI: 10.1203/00006450-199201000-00015.
- Koeckert, Michael S.; Jorde, Ulrich P.; Naka, Yoshifumi; Moses, Jeffrey W.; Takayama, Hiroo (2011): Impella LP 2.5 for left ventricular unloading during venoarterial extracorporeal membrane oxygenation support. In: *Journal of cardiac surgery* 26 (6), S. 666–668. DOI: 10.1111/j.1540-8191.2011.01338.x.
- Konstantinov, Igor E.; Alexi-Meskishvili, Vladimir V. (2000): Sergei S. Brukhonenko. The development of the first heart-lung machine for total body perfusion. In: *The Annals of Thoracic Surgery* 69 (3), S. 962–966. DOI: 10.1016/S0003-4975(00)01091-2.
- Kruger, Philipp; Saffarzadeh, Mona; Weber, Alexander N. R.; Rieber, Nikolaus; Radsak, Markus; Bernuth, Horst von et al. (2015): Neutrophils. Between Host Defence, Immune Modulation, and Tissue Injury. In: *PLoS Pathog* 11 (3), e1004651. DOI: 10.1371/journal.ppat.1004651.
- Küstermann, Julian; Brederlau, Jörg; Kranke, Peter; Roewer, Norbert; Muellenbach, Ralf Michael (2012): Lungenersatzverfahren - Einsatz und Management extrakorporaler Lungenersatzverfahren. In: *Anesthesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie : AINS* 47 (10), S. 646–654. DOI: 10.1055/s-0032-1329402.
- Le Gallois, Julien Jean César (1812): Experiments on the principle of life, and particularly on the principle of the motions of the heart, and on the seat of this principle: including the report made to the first class of the Institute, upon the experiments relative to the motions of the heart.
- Li, Yongnan; Yan, Shujie; Gao, Sizhe; Liu, Mingyue; Lou, Song; Liu, Gang et al. (2018): Effect of an intra-aortic balloon pump with venoarterial extracorporeal membrane oxygenation on mortality of patients with cardiogenic shock. A systematic review and meta-analysis. In:

European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery. DOI: 10.1093/ejcts/ezy304.

- Lunz, D.; Philipp, A.; Dolch, M.; Born, F.; Zausig, Y. A. (2014): Venoarterielle extrakorporale Membranoxygenierung. Indikationen, Limitationen und praktische Anwendung. In: *Der Anaesthetist* 63 (8-9), S. 625–635. DOI: 10.1007/s00101-014-2362-3.
- Makdisi, George; Wang, I-Wen (2015): Extra Corporeal Membrane Oxygenation (ECMO) review of a lifesaving technology. In: *Journal of thoracic disease* 7 (7), E166-76. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.07.17.
- McLEAN, J. (1959): The discovery of heparin. In: *Circulation* 19 (1), S. 75–78. DOI: 10.1161/01.CIR.19.1.75.
- Meani, Paolo; Gelsomino, Sandro; Natour, Eshan; Johnson, Daniel M.; La Rocca, Hans-Peter Brunner; Pappalardo, Federico et al. (2017): Modalities and Effects of Left Ventricle Unloading on Extracorporeal Life support. A Review of the Current Literature. In: *European journal of heart failure* 19 Suppl 2, S. 84–91. DOI: 10.1002/ejhf.850.
- Michels, G.; Thiele, H.; Kluge, S.; Pfister, R. (2017): Existieren prognostische Prädiktoren für die extrakorporale kardiopulmonale Reanimation (ECPR) beim außerklinischen Kreislaufstillstand? In: *Medizinische Klinik, Intensivmedizin und Notfallmedizin* 112 (7), S. 634–636. DOI: 10.1007/s00063-017-0314-9.
- Michels, G.; Wengenmayer, T.; Hagl, C.; Dohmen, C.; Böttiger, B. W.; Bauersachs, J. et al. (2018): Empfehlungen zur extrakorporalen kardiopulmonalen Reanimation (eCPR). Konsensuspapier der DGIIN, DGK, DGTHG, DGfK, DGNI, DGAI, DIVI und GRC. In: *Medizinische Klinik, Intensivmedizin und Notfallmedizin* 113 (6), S. 478–486. DOI: 10.1007/s00063-018-0452-8.
- Millar, Jonathan E.; Fanning, Jonathon P.; McDonald, Charles I.; McAuley, Daniel F.; Fraser, John F. (2016): The inflammatory response to extracorporeal membrane oxygenation (ECMO). A review of the pathophysiology. In: *Crit Care* 20 (1), S. 629. DOI: 10.1186/s13054-016-1570-4.
- Murray, J. F.; Matthay, M. A.; Luce, J. M.; Flick, M. R. (1988): An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. In: *The American review of respiratory disease* 138 (3), S. 720–723. DOI: 10.1164/ajrccm/138.3.720.
- Napp, L. Christian; Kühn, Christian; Hoepfer, Marius M.; Vogel-Claussen, Jens; Haverich, Axel; Schäfer, Andreas; Bauersachs, Johann (2016): Cannulation strategies for percutaneous extracorporeal membrane oxygenation in adults. In: *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society* 105 (4), S. 283–296. DOI: 10.1007/s00392-015-0941-1.
- Nowlen, Todd T.; Salley, Steven O.; Whittlesey, Grant C.; Kundu, Sourav K.; Maniaci, Nancy A.; Henry, Raymond L.; Klein, Michael D. (1989): Regional blood flow distribution during extracorporeal membrane oxygenation in rabbits. In: *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 98 (6), S. 1138–1143. DOI: 10.1016/S0022-5223(19)34331-4.
- Ostadal, Petr; Mlcek, Mikulas; Kruger, Andreas; Hala, Pavel; Lacko, Stanislav; Mates, Martin et al. (2015): Increasing venoarterial extracorporeal membrane oxygenation flow negatively affects left ventricular performance in a porcine model of cardiogenic shock. In: *Journal of translational medicine* 13, S. 266. DOI: 10.1186/s12967-015-0634-6.
- Ouweneel, Dagmar M.; Schotborgh, Jasper V.; Limpens, Jacqueline; Sjauw, Krischan D.; Engström, A. E.; Lagrand, Wim K. et al. (2016): Extracorporeal life support during cardiac

- arrest and cardiogenic shock. A systematic review and meta-analysis. In: *Intensive care medicine* 42 (12), S. 1922–1934. DOI: 10.1007/s00134-016-4536-8.
- Patel, Sandeep M.; Lipinski, Jerry; Al-Kindi, Sadeer G.; Patel, Toral; Saric, Petar; Li, Jun et al. (2018): Simultaneous Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation and Percutaneous Left Ventricular Decompression Therapy with Impella Is Associated with Improved Outcomes in Refractory Cardiogenic Shock. In: *ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs : 1992)*. DOI: 10.1097/MAT.0000000000000767.
- Pedley, T. J. (2012): *The Fluid Mechanics of Large Blood Vessels*: Cambridge University Press.
- Prescott, S. M.; Zimmerman, G. A.; McIntyre, T. M. (1984): Human endothelial cells in culture produce platelet-activating factor (1-alkyl-2-acetyl-sn-glycero-3-phosphocholine) when stimulated with thrombin. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences* 81 (11), S. 3534–3538. DOI: 10.1073/pnas.81.11.3534.
- Ramnarine, Kumar V.; Nassiri, Dariush K.; Hoskins, Peter R.; Lubbers, Jaap (1998): Validation of a New Blood-Mimicking Fluid for Use in Doppler Flow Test Objects. In: *Ultrasound in Medicine & Biology* 24 (3), S. 451–459. DOI: 10.1016/S0301-5629(97)00277-9.
- Rastan, Ardawan Julian; Dege, Andreas; Mohr, Matthias; Doll, Nicolas; Falk, Volkmar; Walther, Thomas; Mohr, Friedrich Wilhelm (2010): Early and late outcomes of 517 consecutive adult patients treated with extracorporeal membrane oxygenation for refractory postcardiotomy cardiogenic shock. In: *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 139 (2), 302-11, 311.e1. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2009.10.043.
- Ricklin, Daniel; Lambris, John D. (2013): Complement in Immune and Inflammatory Disorders. Pathophysiological Mechanisms. In: *J.I.* 190 (8), S. 3831–3838. DOI: 10.4049/jimmunol.1203487.
- Rupprecht, Leopold; Flörchinger, Bernhard; Schopka, Simon; Schmid, Christof; Philipp, Alois; Lutz, Dirk et al. (2013): Cardiac decompression on extracorporeal life support. A review and discussion of the literature. In: *ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs : 1992)* 59 (6), S. 547–553. DOI: 10.1097/MAT.0b013e3182a4b2f6.
- Russo, Claudio F.; Cannata, Aldo; Vitali, Ettore; Lanfranconi, Marco (2009): Prevention of limb ischemia and edema during peripheral venoarterial extracorporeal membrane oxygenation in adults. In: *Journal of cardiac surgery* 24 (2), S. 185–187. DOI: 10.1111/j.1540-8191.2009.00829.x.
- Saeed, Diyar; Stosik, Hanna; Islamovic, Merima; Albert, Alexander; Kamiya, Hiroyuki; Maxhera, Bujar; Lichtenberg, Artur (2014): Femoro-femoral versus atrio-aortic extracorporeal membrane oxygenation. Selecting the ideal cannulation technique. In: *Artificial organs* 38 (7), S. 549–555. DOI: 10.1111/aor.12245.
- Seeker-Walker, J. S.; Edmonds, J. F.; Spratt, E. H.; Conn, A. W. (1976): The Source of Coronary Perfusion during Partial Bypass for Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO). In: *The Annals of Thoracic Surgery* 21 (2), S. 138–143. DOI: 10.1016/S0003-4975(10)64277-4.
- Soleimani, B.; Pae, W. E. (2012): Management of left ventricular distension during peripheral extracorporeal membrane oxygenation for cardiogenic shock. In: *Perfusion* 27 (4), S. 326–331. DOI: 10.1177/0267659112443722.
- Stulak, John M.; Dearani, Joseph A.; Burkhart, Harold M.; Barnes, Roxann D.; Scott, Phillip D.; Schears, Gregory J. (2009): ECMO cannulation controversies and complications. In: *Seminars in cardiothoracic and vascular anesthesia* 13 (3), S. 176–182. DOI: 10.1177/1089253209347943.

- Svensson, Lars G.; Blackstone, Eugene H.; Rajeswaran, Jeevanantham; Sabik, Joseph F.; Lytle, Bruce W.; Gonzalez-Stawinski, Gonzalo et al. (2004): Does the arterial cannulation site for circulatory arrest influence stroke risk? In: *The Annals of Thoracic Surgery* 78 (4), 1274–84; discussion 1274–84. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2004.04.063.
- Thiagarajan, Ravi R.; Barbaro, Ryan P.; Rycus, Peter T.; McMullan, D. Michael; Conrad, Steven A.; Fortenberry, James D.; Paden, Matthew L. (2017): Extracorporeal Life Support Organization Registry International Report 2016. In: *ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs : 1992)* 63 (1), S. 60–67. DOI: 10.1097/MAT.0000000000000475.
- Truby, Lauren K.; Takeda, Koji; Mauro, Christine; Yuzefpolskaya, Melana; Garan, Arthur R.; Kirtane, Ajay J. et al. (2017): Incidence and Implications of Left Ventricular Distention During Venous Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation Support. In: *ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs : 1992)* 63 (3), S. 257–265. DOI: 10.1097/MAT.0000000000000553.
- Vlasselaers, Dirk; Desmet, Matthias; Desmet, Lars; Meyns, Bart; Dens, Joseph (2006): Ventricular unloading with a miniature axial flow pump in combination with extracorporeal membrane oxygenation. In: *Intensive care medicine* 32 (2), S. 329–333. DOI: 10.1007/s00134-005-0016-2.
- Wachtfogel, Y. T.; Hack, C. E.; Nuijens, J. H.; Kettner, C.; Reilly, T. M.; Knabb, R. M. et al. (1995): Selective kallikrein inhibitors alter human neutrophil elastase release during extracorporeal circulation. In: *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 268 (3), H1352–H1357. DOI: 10.1152/ajpheart.1995.268.3.H1352.
- Wada, H.; Watari, M.; Sueda, T.; Kochi, K.; Sakai, H.; Shibamura, H. et al. (2000): Cerebral tissue oxygen saturation during percutaneous cardiopulmonary support in a canine model of respiratory failure. In: *Artificial organs* 24 (8), S. 640–643. DOI: 10.1046/j.1525-1594.2000.06601.x.
- Weber, Carolyn; Deppe, Antje-Christin; Sabashnikov, Anton; Slottosch, Ingo; Kuhn, Elmar; Eghbalzadeh, Kaveh et al. (2018): Left ventricular thrombus formation in patients undergoing femoral veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation. In: *Perfusion* 33 (4), S. 283–288. DOI: 10.1177/0267659117745369.
- Wendel, Hans P.; Scheule, Albertus M.; Eckstein, Friedrich S.; Ziemer, Gerhard (2016): Haemocompatibility of paediatric membrane oxygenators with heparin-coated surfaces. In: *Perfusion* 14 (1), S. 21–28. DOI: 10.1177/026765919901400104.
- Wickline, Samuel A.; Soeter, John R.; McNamara, J. Judson (1977): Oxygenation of the Cerebral and Coronary Circulation with Right Axillary Artery Perfusion During Venous Arterial Bypass in Primates. In: *The Annals of Thoracic Surgery* 24 (6), S. 560–565. DOI: 10.1016/S0003-4975(10)63458-3.
- X, Yang X, Du Z, Xing J, Li H, Jiang C, Wang J, Xing Z, Li S, Li X, Yang F, Wang H, Zeng H (2015) Superior vena cava drainage improves upper body oxygenation during veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation in sheep. *Crit Care* 19:68
- Zach, Terence L.; Steinhorn, Robin H.; Georgieff, Michael K.; Mills, Maria M.; Green, Thomas P. (1990): Leukopenia associated with extracorporeal membrane oxygenation in newborn infants. In: *The Journal of Pediatrics* 116 (3), S. 440–444. DOI: 10.1016/S0022-3476(05)82840-9.
- Zapol, W. M.; Snider, M. T.; Hill, J. D.; Fallat, R. J.; Bartlett, R. H.; Edmunds, L. H. et al. (1979): Extracorporeal membrane oxygenation in severe acute respiratory failure. A randomized prospective study. In: *JAMA* 242 (20), S. 2193–2196.

V. Anhang

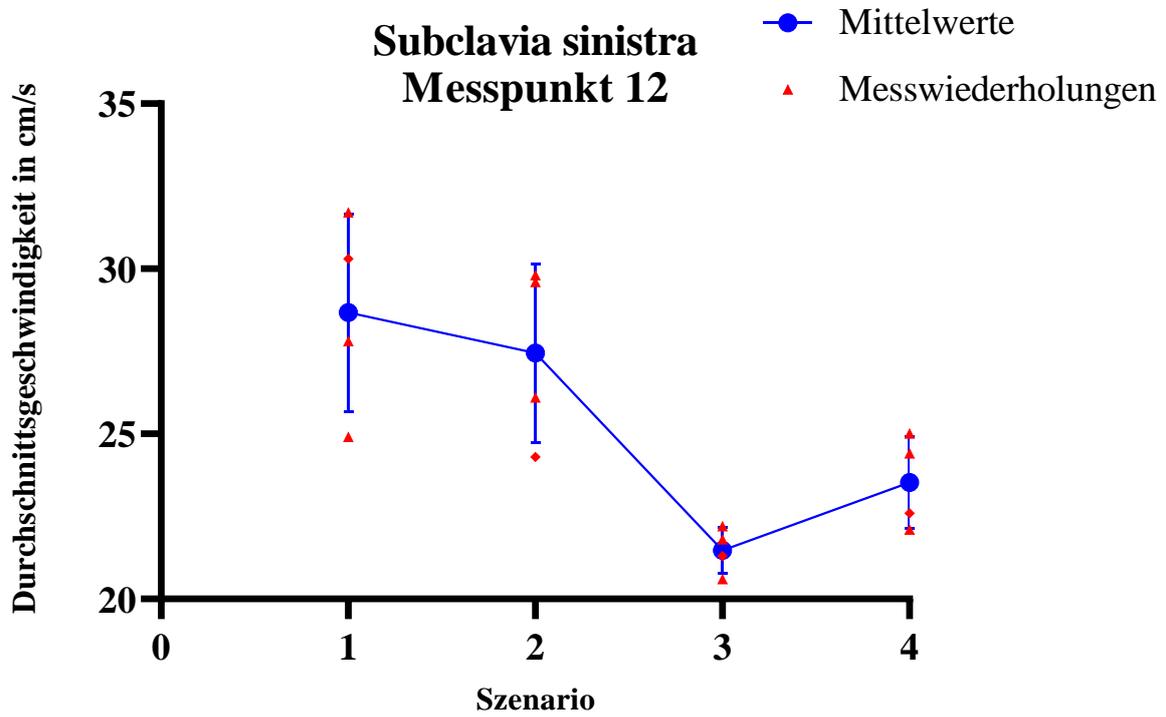


Abbildung 35: Darstellung der Mittelwerte der mittleren Flussgeschwindigkeit am Messpunkt 12 in den Szenarien 1-4 in cm/s

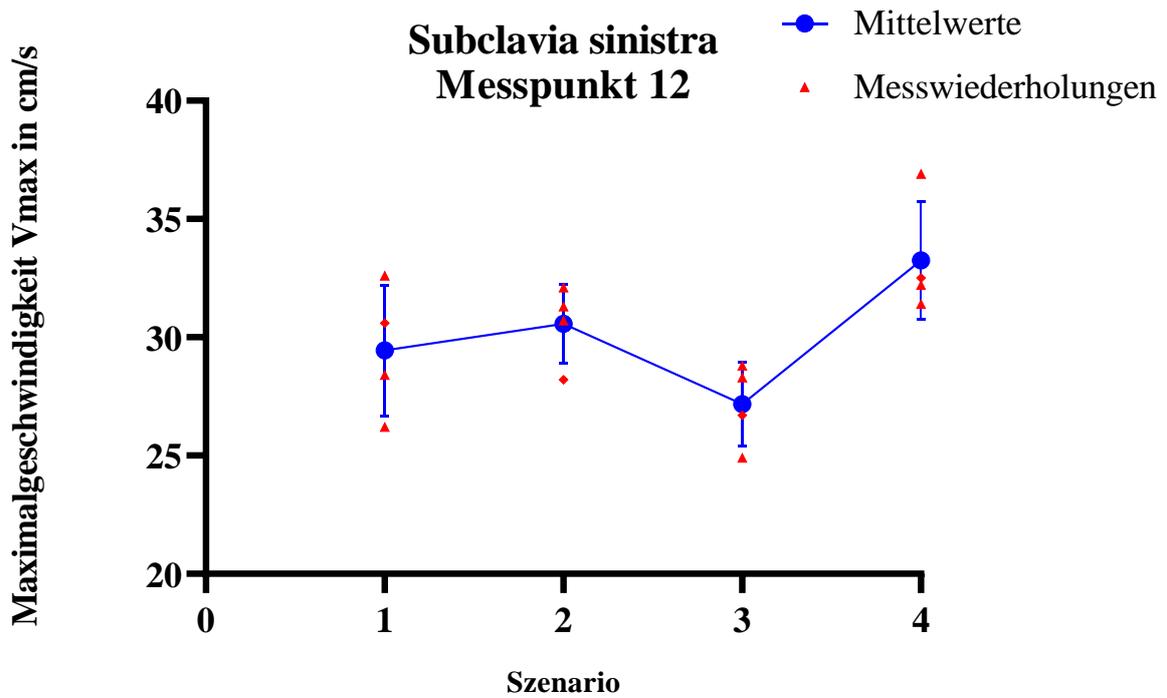


Abbildung 36: Darstellung der Messergebnisse der maximalen Flussgeschwindigkeit am Messpunkt 12 in den Szenarien 1-4

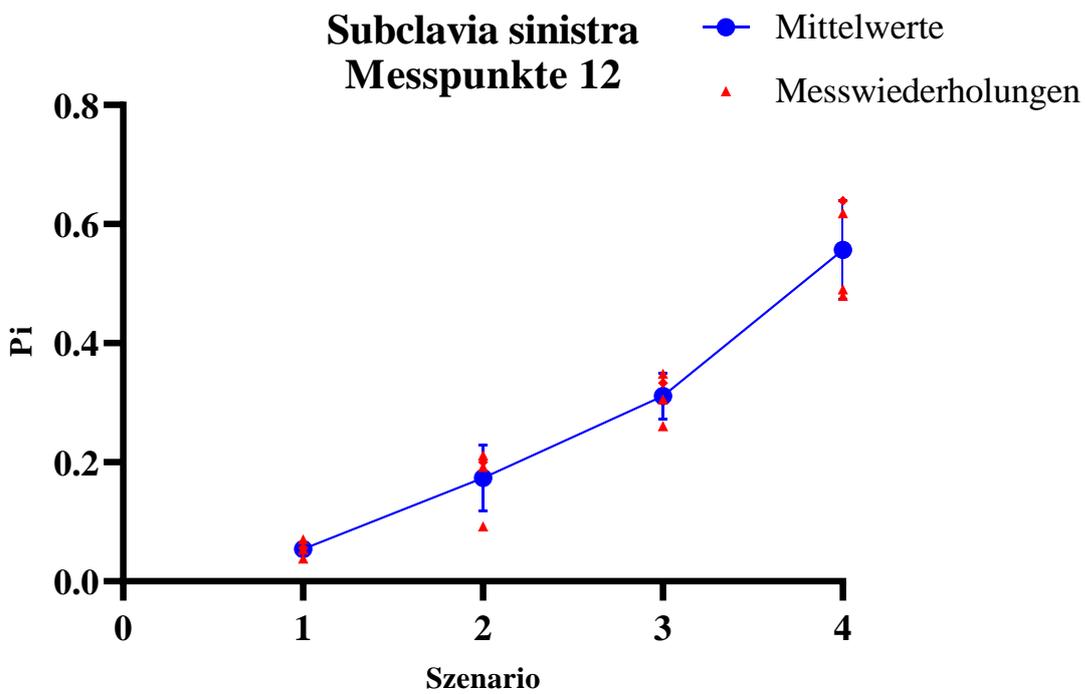


Abbildung 37: Darstellung des PI am Messpunkt 12 in den Szenarien 1-4

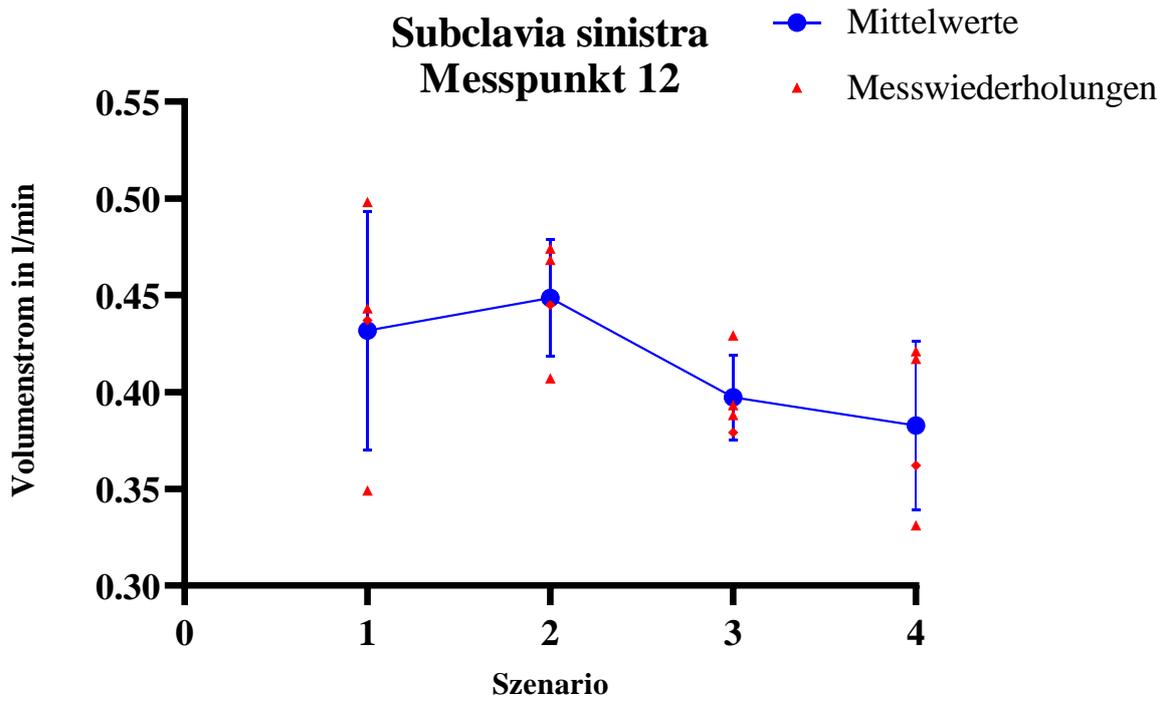


Abbildung 38: Darstellung der Volumenstrommessung und der Transonicmessung am Messpunkt 12 in l/min

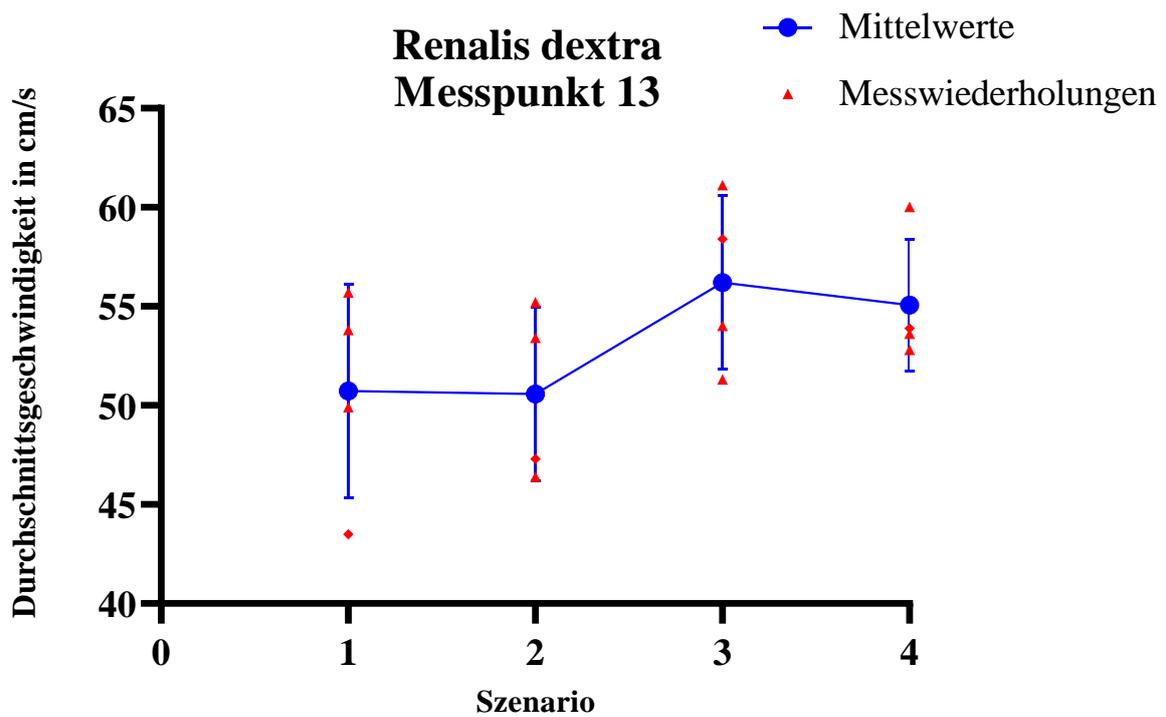


Abbildung 39: Darstellung der Mittelwerte der mittleren Flussgeschwindigkeit am Messpunkt 13 in den Szenarien 1-4 in cm/s

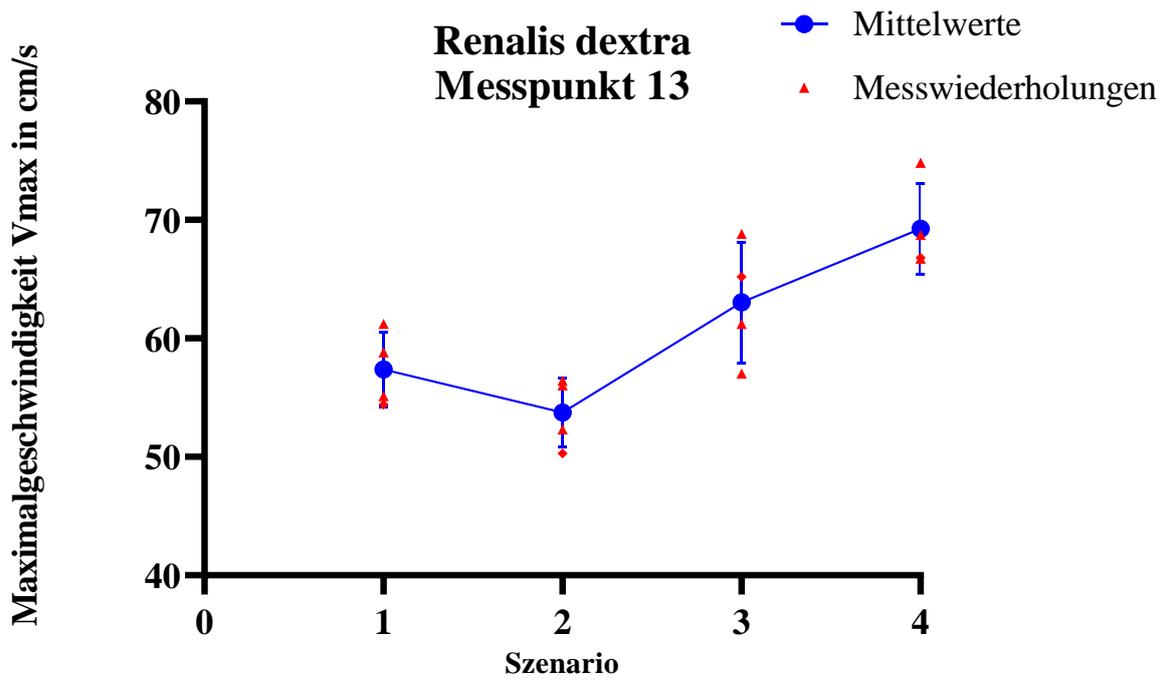


Abbildung 40: Darstellung der Messergebnisse der maximalen Flussgeschwindigkeit am Messpunkt 13 in den Szenarien 1-4

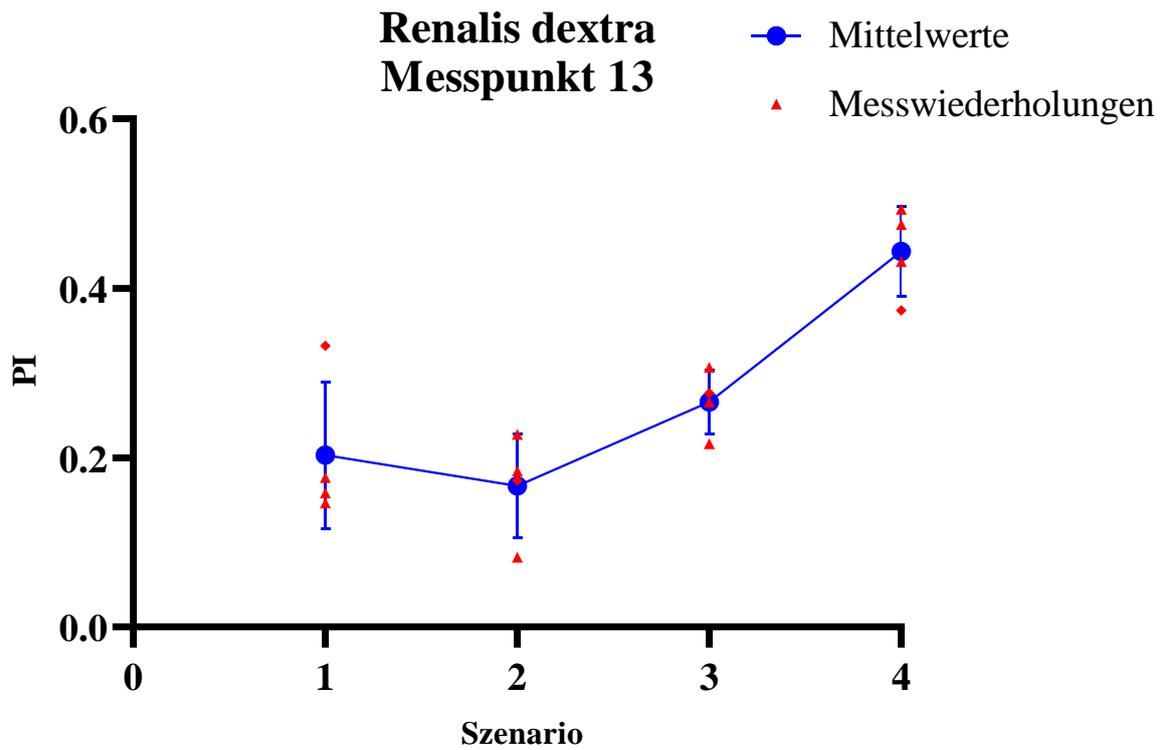


Abbildung 41: Darstellung des PI am Messpunkt 13 in den Szenarien 1-4

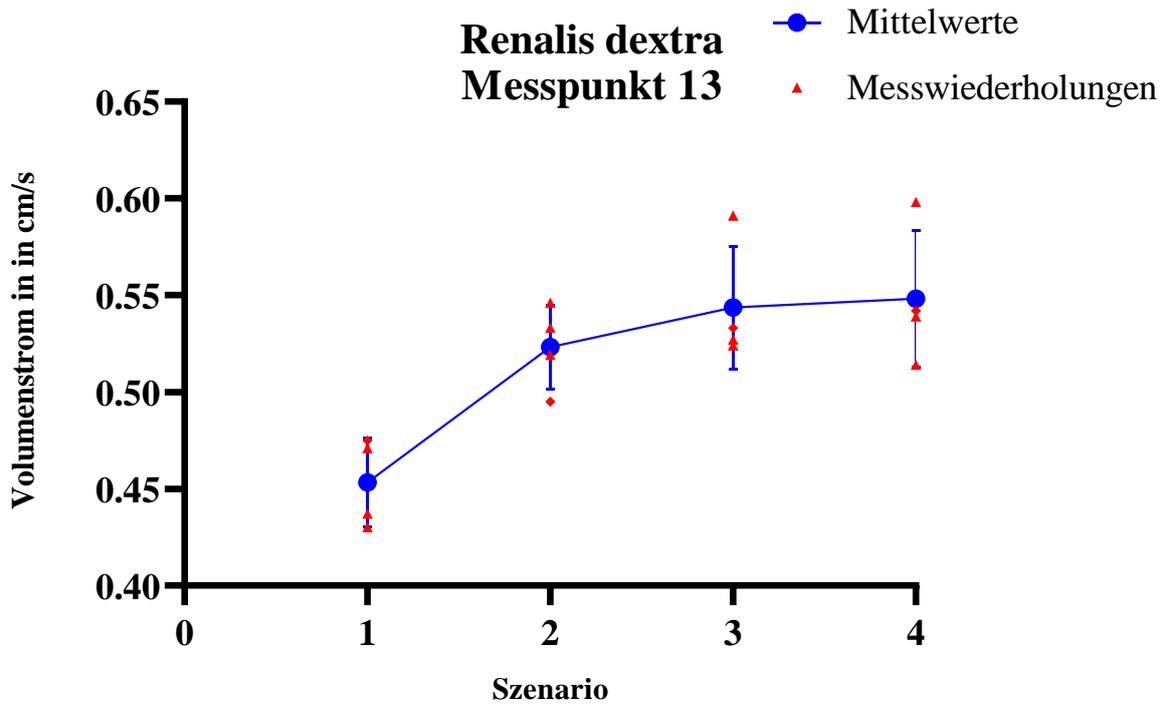


Abbildung 42: Darstellung der Volumenstrommessung und der Transonicmessung am Messpunkt 13 in l/min

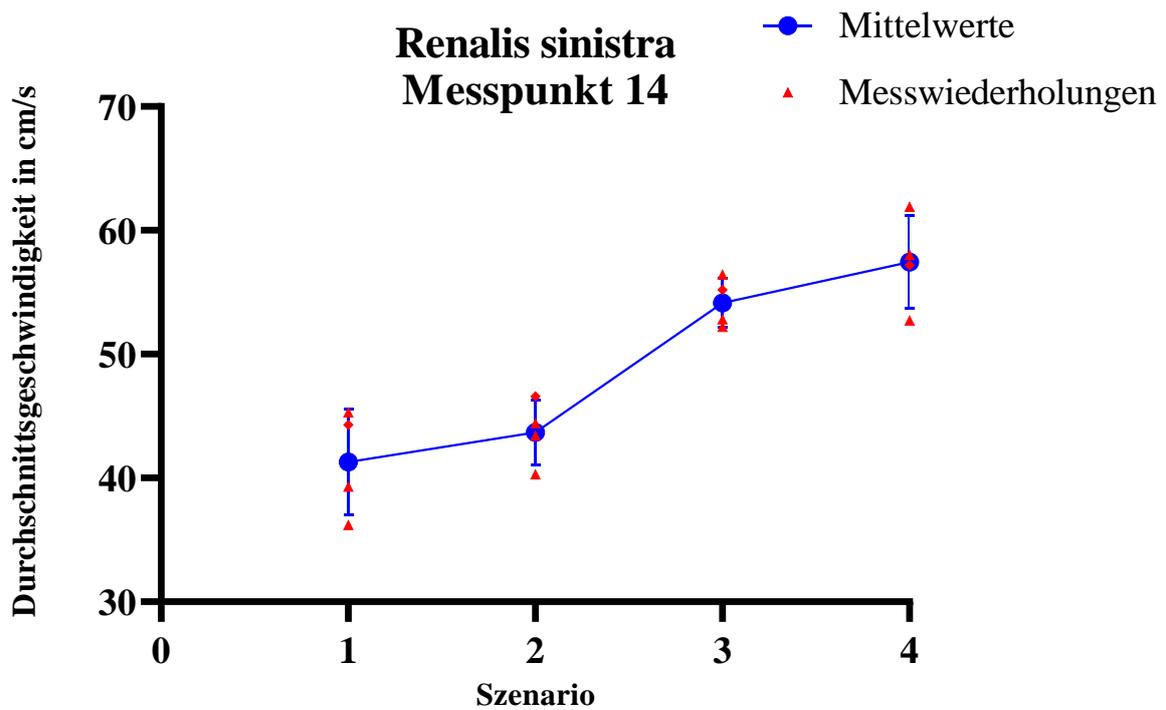


Abbildung 43: Darstellung der Mittelwerte der mittleren Flussgeschwindigkeit am Messpunkt 14 in den Szenarien 1-4 in cm/s

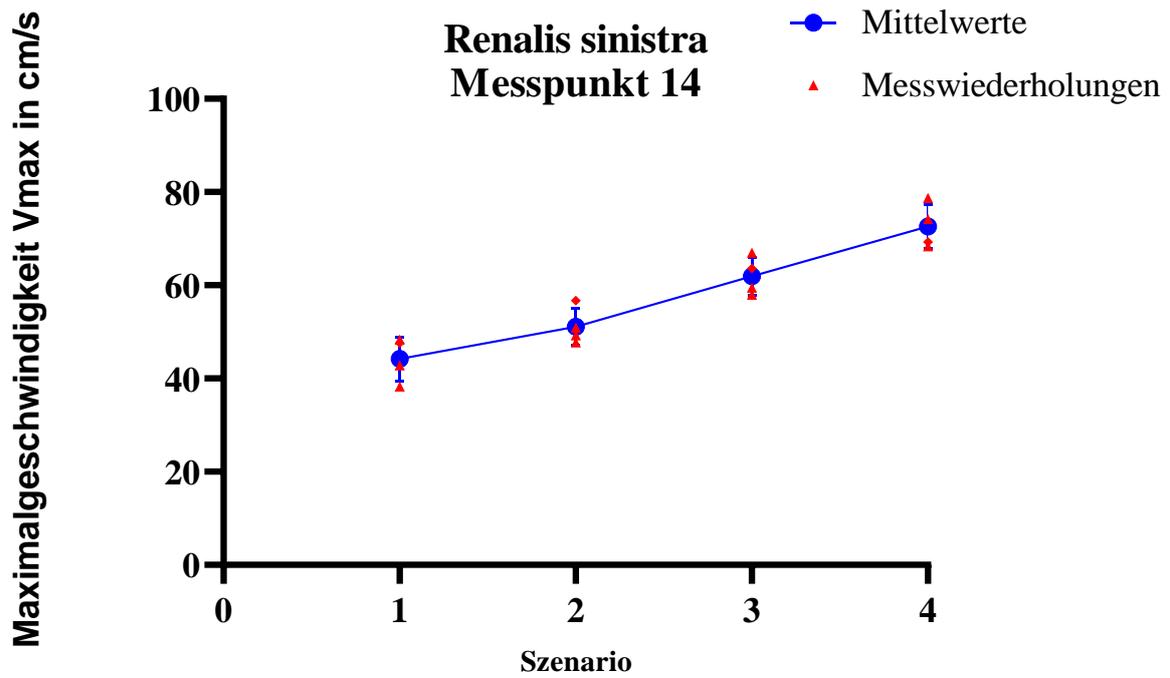


Abbildung 44: Darstellung der Messergebnisse der maximalen Flussgeschwindigkeit am Messpunkt 14 in den Szenarien 1-4

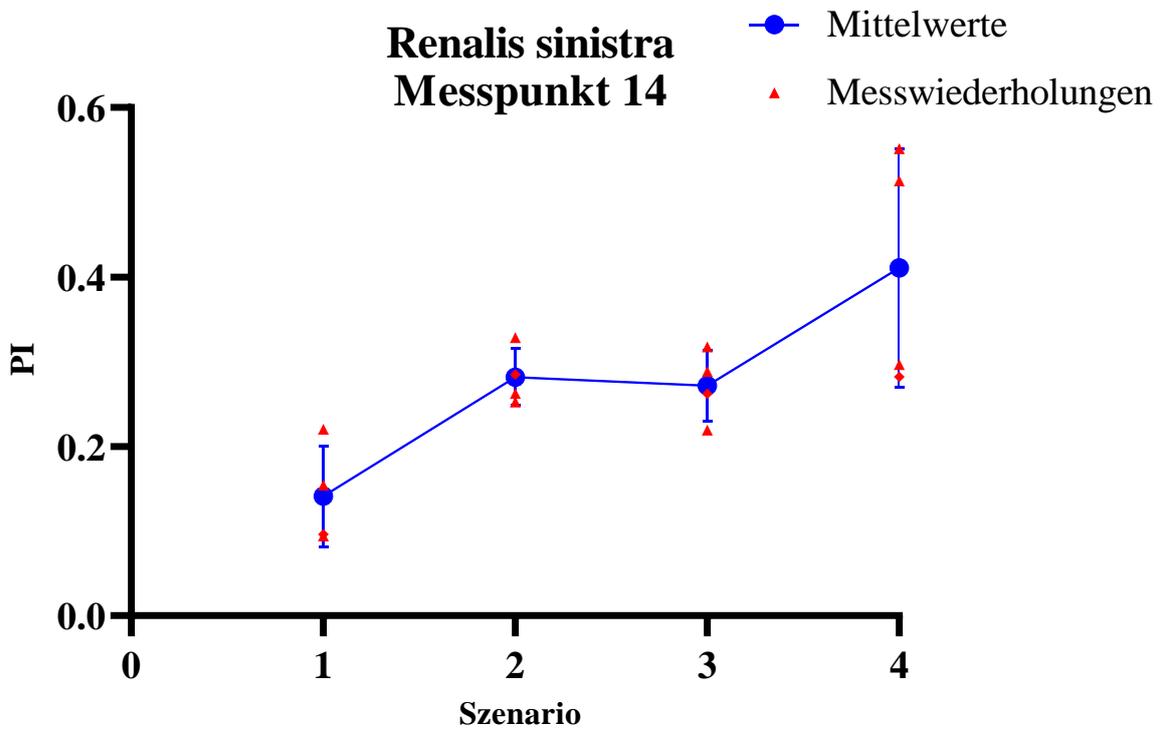


Abbildung 45: Darstellung des PI am Messpunkt 14 in den Szenarien 1-4

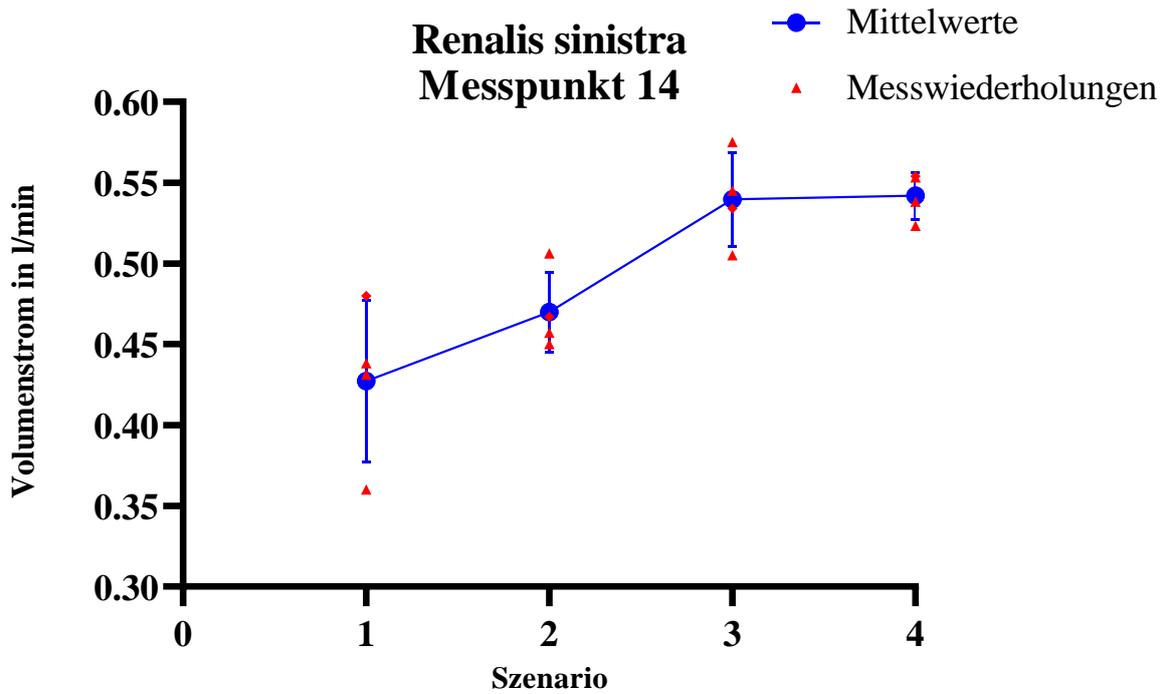


Abbildung 46: Darstellung der Volumenstrommessung und der Transonicmessung am Messpunkt 14 in l/min

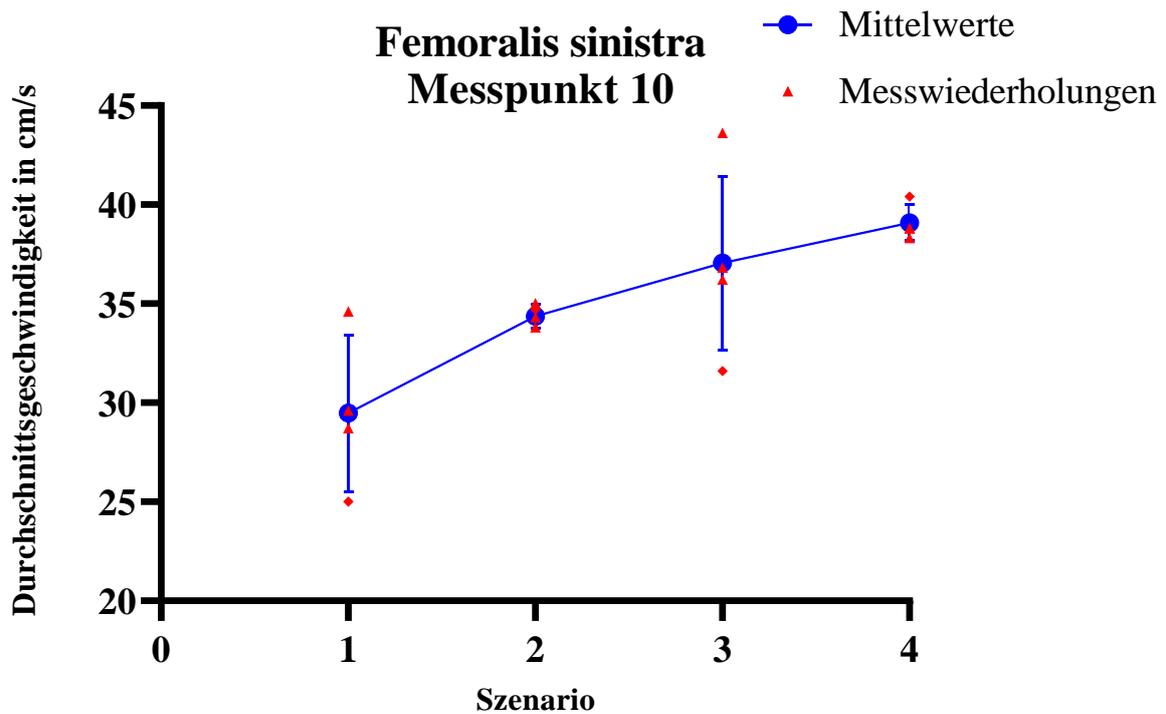


Abbildung 47: Darstellung der Mittelwerte der mittleren Flussgeschwindigkeit am Messpunkt 10 in den Szenarien 1-4 in cm/s

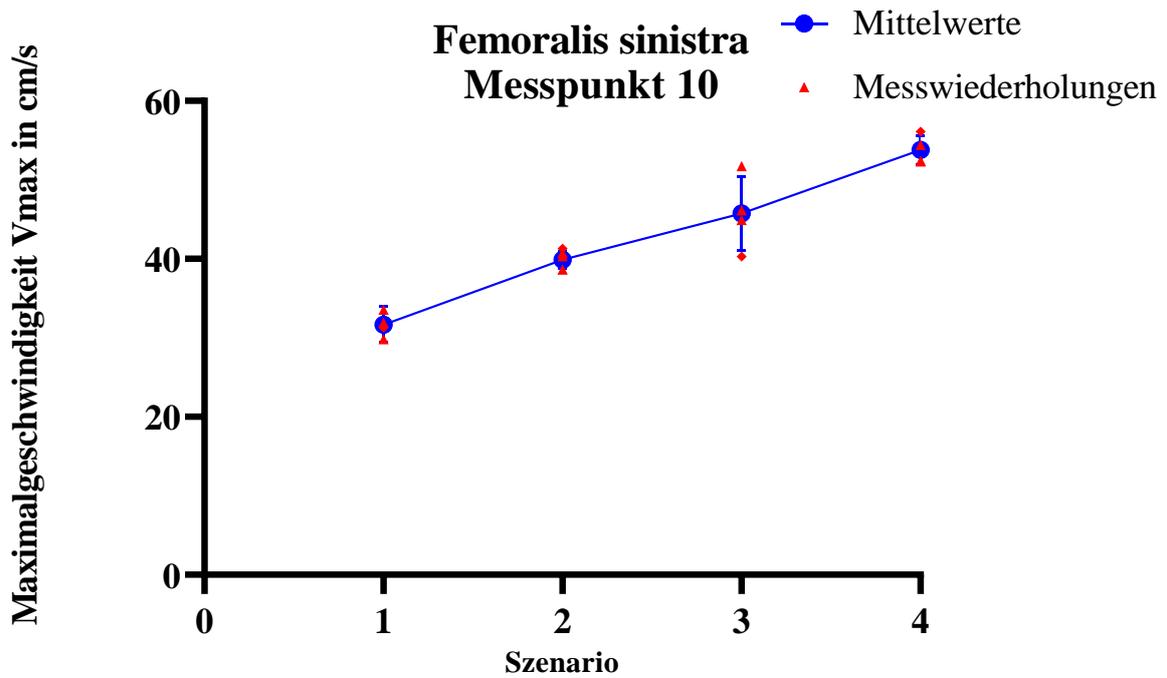


Abbildung 48: Darstellung der Messergebnisse der maximalen Flussgeschwindigkeit am Messpunkt 10 in den Szenarien 1-4

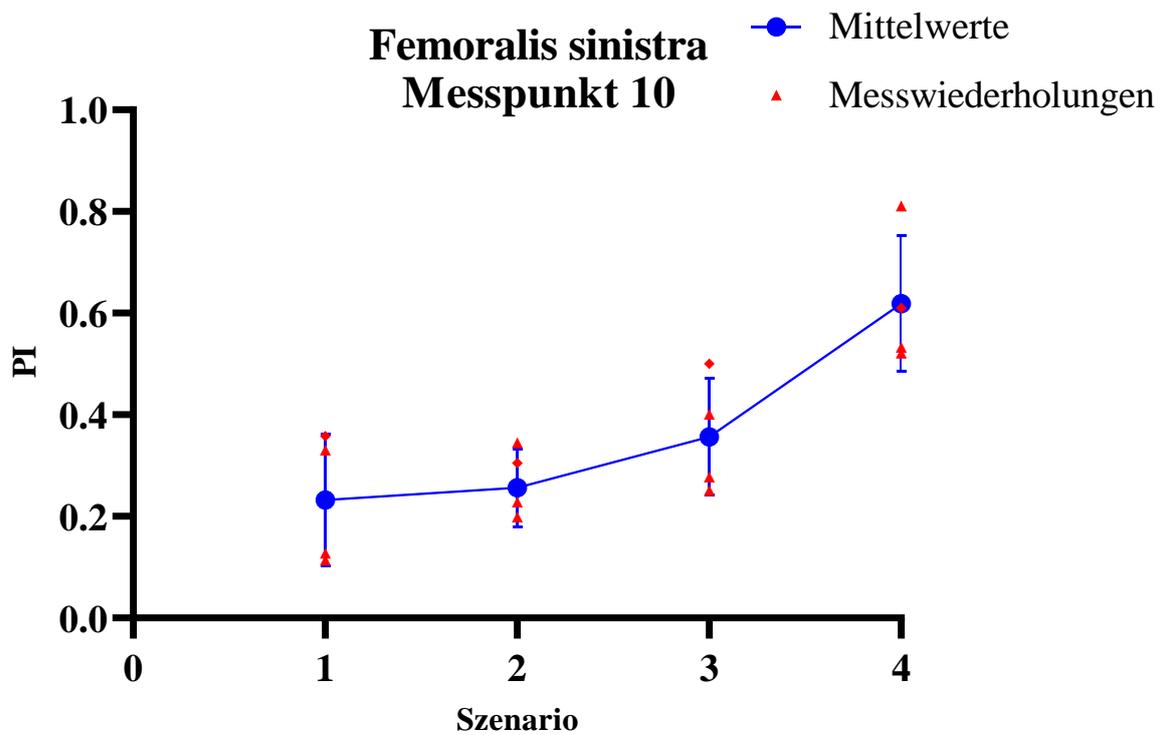


Abbildung 49: Darstellung des PI am Messpunkt 10 in den Szenarien 1-4

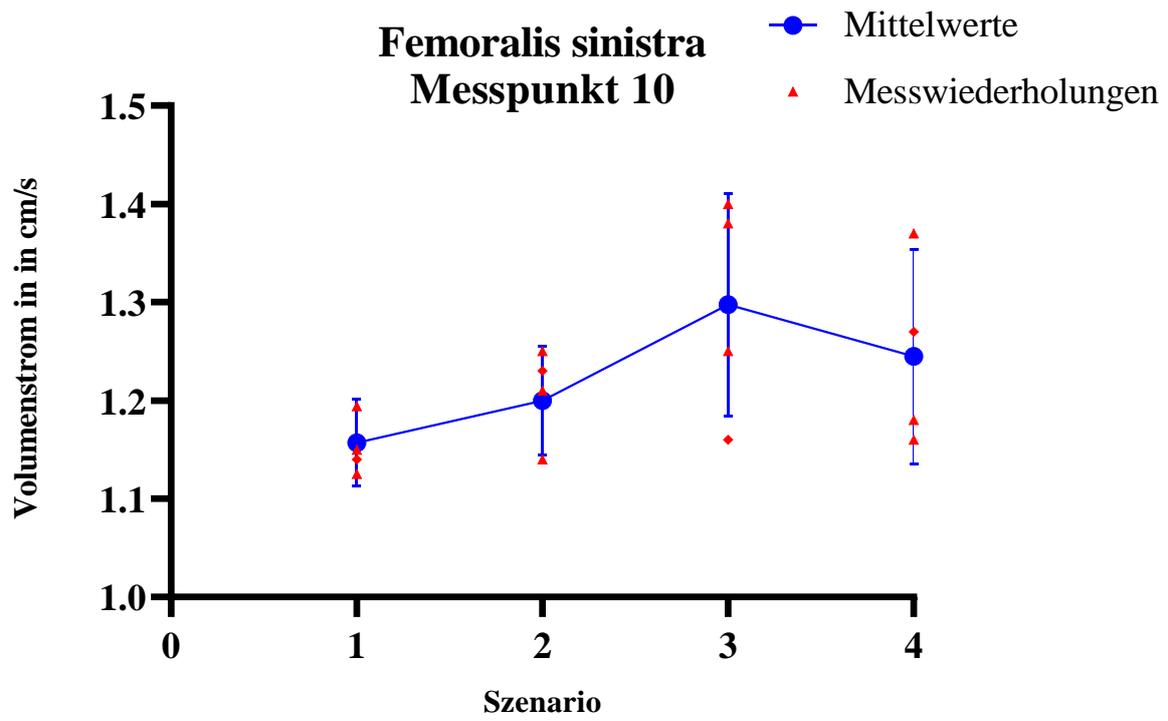


Abbildung 50: Darstellung der Volumenstrommessung und der Transonicmessung am Messpunkt 10 in l/min

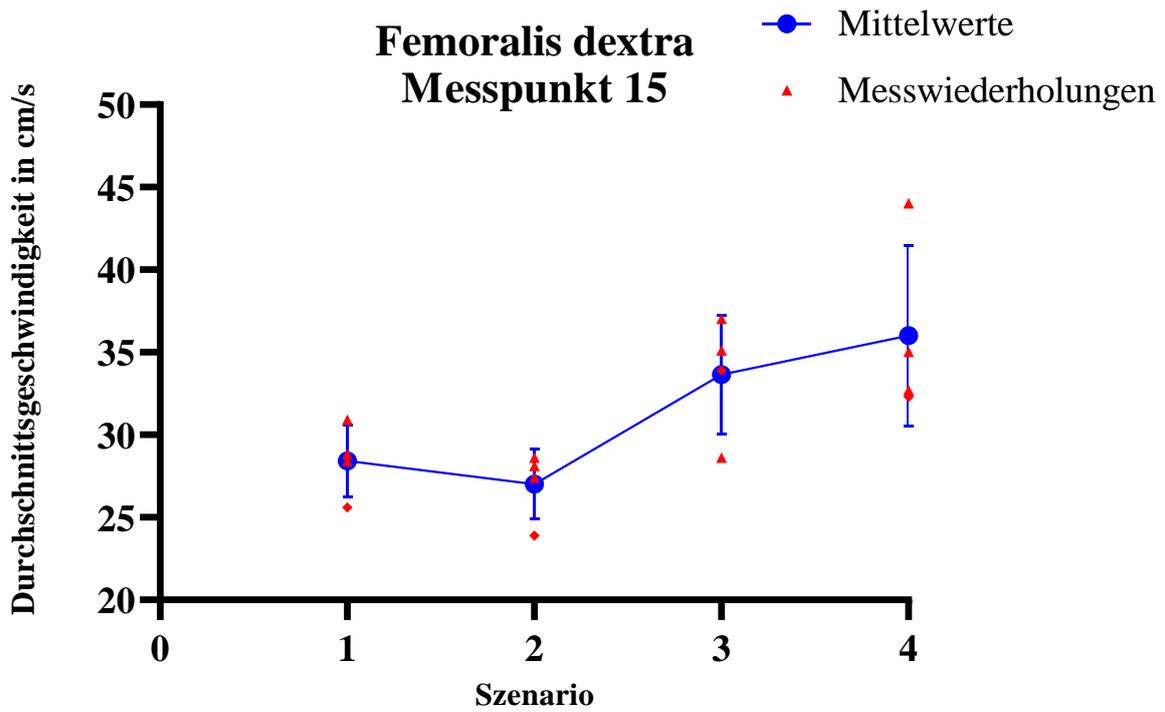


Abbildung 51: Darstellung der Mittelwerte der mittleren Flussgeschwindigkeit am Messpunkt 13 in den Szenarien 1-4 in cm/s

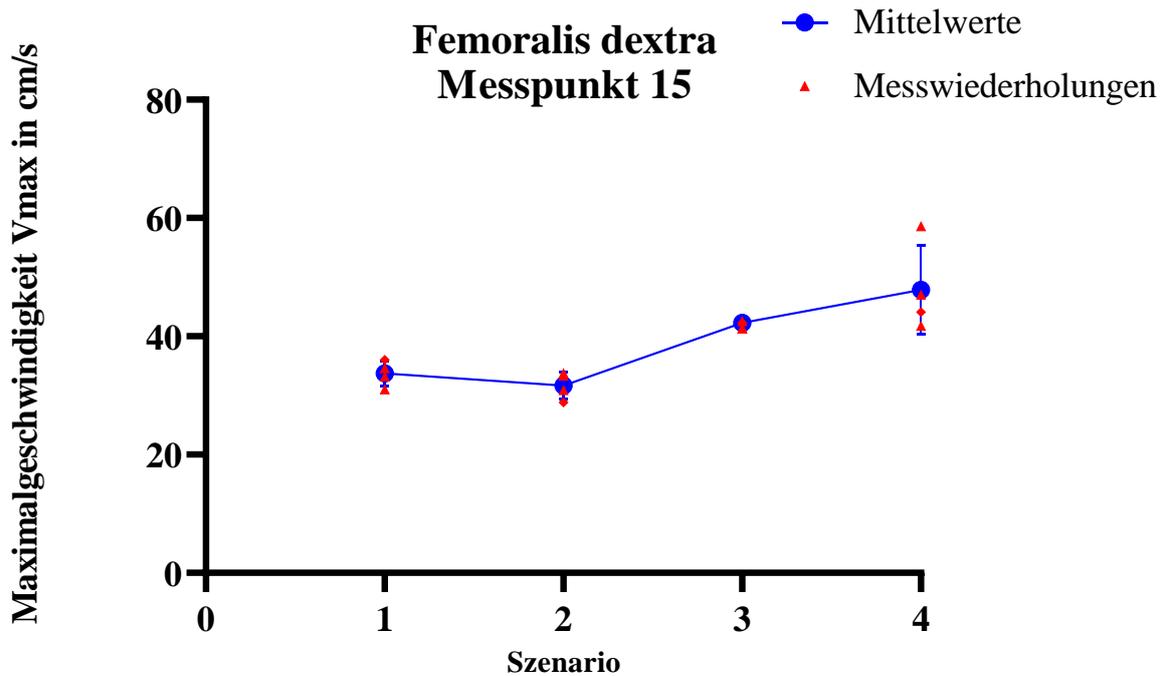


Abbildung 52: Darstellung der Messergebnisse der maximalen Flussgeschwindigkeit am Messpunkt 15 in den Szenarien 1-4

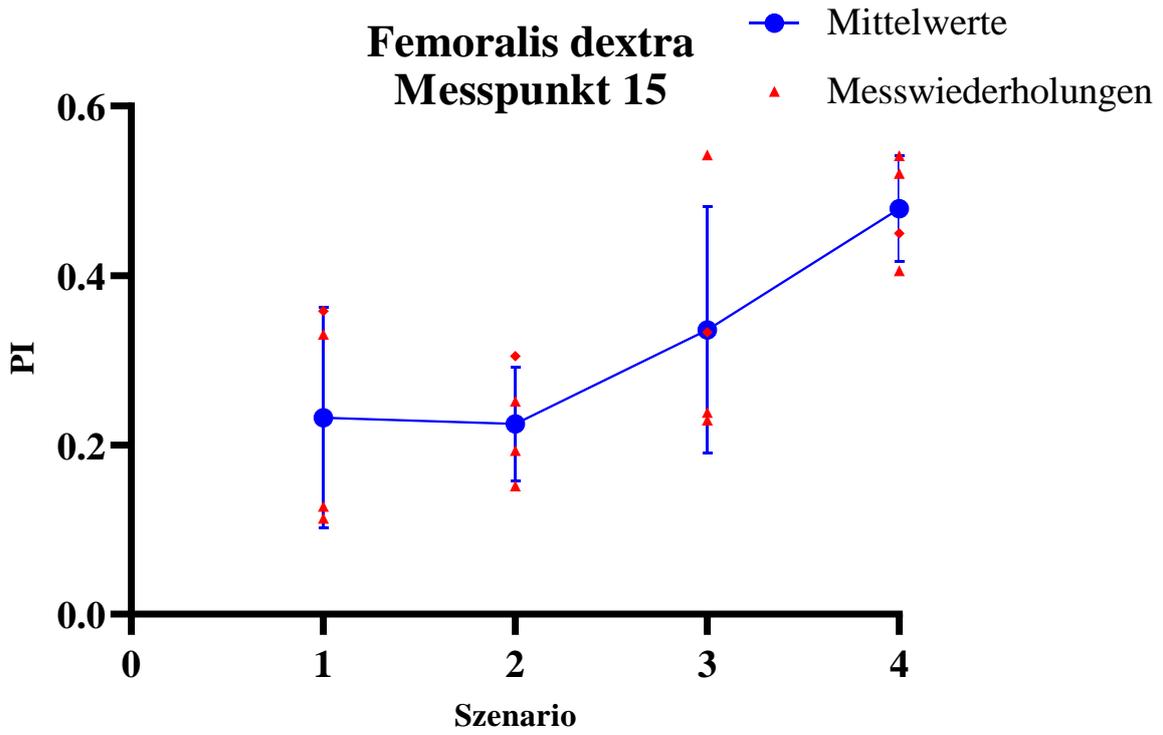


Abbildung 53: Darstellung des PI am Messpunkt 15 in den Szenarien 1-4

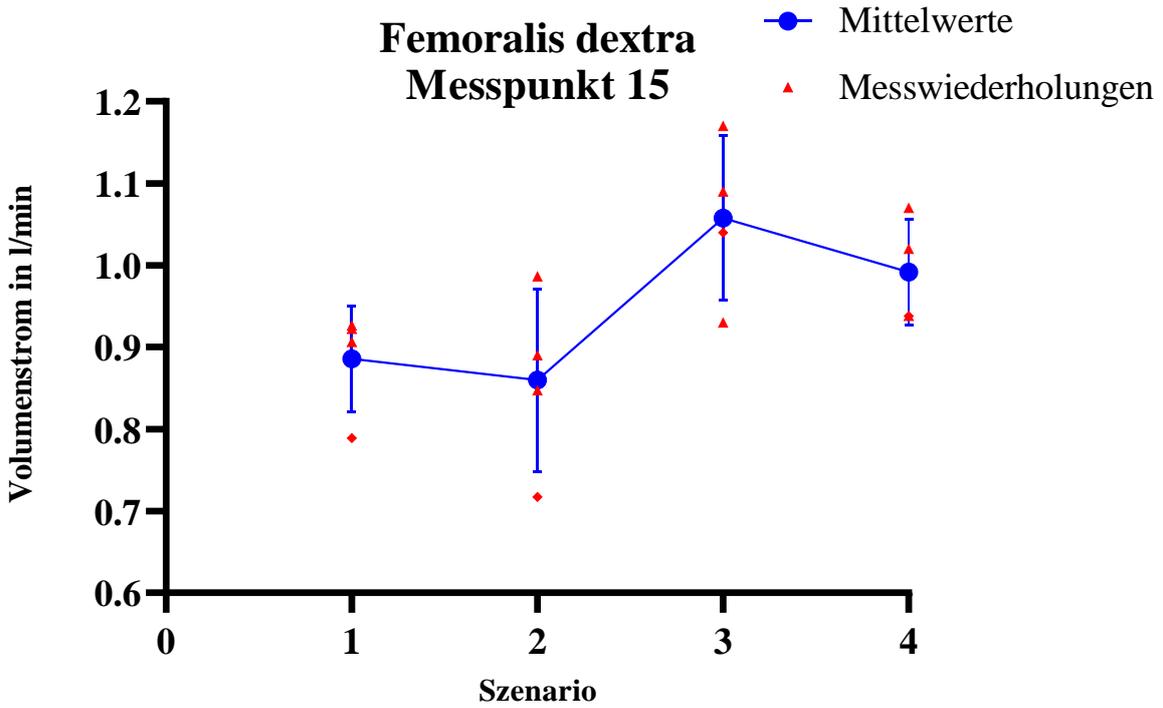


Abbildung 54: Darstellung der Volumenstrommessung und der Transonicmessung am Messpunkt 15 in l/min

V. Erklärung zur Dissertation

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Ort, Datum

Unterschrift

VI. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mich bei der Erstellung dieser Arbeit unterstützt haben. Insbesondere danke ich an dieser Stelle meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med Andreas Böning für die Bereitstellung des Themas.

Ein großes Dankeschön gilt außerdem Herrn PD. Dr. med Philippe Grieshaber und Johannes Gehron für die intensive Betreuung und fachkundige Unterstützung beim Vorbereiten und Durchführen des Versuchs.

Meinen Eltern Franz und Andrea danke ich dafür, dass sie mir das Studium ermöglicht haben und mir stets unterstützend zur Seite standen. Ein weiterer Dank gilt den Korrekturlesern Nils und Annika für die Überprüfung der Arbeit auf orthografische Fehler.

Meiner Partnerin Johanna danke ich für ihre Geduld und ihr Verständnis, wenn es mal nicht mehr weiterging.

Ein letztes Dankeschön gilt meinen Mitbewohner Nicolas und Florian, die mir während der Zeit immer auch für fachliche Gespräche zur Verfügung standen und mich mit ihrem Rat unterstützt haben.