

Differenzierung von Initialisierung und Monitoring zwischen kardialer und pulmonaler ECMO bei Neugeborenen, Säuglingen und Kindern

ZUSAMMENFASSUNG

Schon in der frühen Phase der extrakorporalen Zirkulation wurden alternative Systeme entwickelt, die für eine prolongierte Unterstützungsdauer im Intensivbereich ausgelegt waren. Diese extrakorporale Membranoxygenation (ECMO) wird bis heute hauptsächlich für respiratorisches Versagen und das Postkardiotomiesyndrom verwendet. Aufgrund der verschiedenen Grunderkrankungen muss die Initialisierung der ECMO für beide Ursachen differenziert verlaufen. Die Beachtung pathophysiologischer Prozesse, wie u. a. die Änderungen der zerebralen Vasoregulation vor und während der Initialisierung, hilft die ECMO-vermittelte Morbidität gering zu halten.

Neben etablierten Methoden zur Überwachung der Antikoagulation durch die ACT implizieren die Interaktionen zwischen der nicht endothelialen Oberfläche der ECMO und dem Blut der Patienten die Bewertung weiterer hämostaseologischer Parameter wie die PTT oder Marker, die eine Aktivierung der Gerinnungskaskade erkennen lassen.

Die Bewertung von an den Patienten oder an der ECMO gewonnenen Blutgaswerten und deren klinische Bedeutung muss deutlich differenzierter gesehen werden als bei der extrakorporalen Zirkulation im Operationsbereich. Eine Verlaufskontrolle ist nur mit Blutgasanalysen vom Patienten möglich, eine Funktionskontrolle des Oxygenators dagegen mit Blutgasanalysen, die im ECMO-System nach dem Oxygenator gewonnen wurden.

SCHLÜSSELWÖRTER

Neonatale extrakorporale Membranoxygenation, kardiale extrakorporale Membranoxygenation, Antikoagulation, Monitoring.

SUMMARY

The requirement for the prolongation of extracorporeal circulation favoured the devel-

opment of alternative systems like the extracorporeal membrane oxygenation which could also be used in the intensive care unit. Until now they are mostly used for respiratory failure and the postcardiotomy syndrome.

Due to the different aetiology of both diseases, the initiation of ECMO must be differentiated and the pathophysiology of ECMO and cerebral circulation considered. This allows to reduce the ECMO-related morbidity.

Beside the classical monitoring of anticoagulation with the activated clotting time, different parameters like the aPTT but also coagulation markers allow a better detection of coagulation activation.

The evaluation of blood gas values must be handled differently to normal extracorporeal circulation as due to shunting in the patient a misinterpretation of blood gas values can occur. Values derived from the oxygenator can be markedly different to patient-derived values.

KEY WORDS

Neonatal extracorporeal membrane oxygenation, cardiac extracorporeal membrane oxygenation, anticoagulation, monitoring.

EINLEITUNG

Selbst wenn die klinische Einführung der extrakorporalen Zirkulation (EKZ) in den 50er Jahren mit großen Schritten voranging, führten die damals vorherrschenden Materialien mit zunehmender Perfusiondauer zu massiven Koagulopathien und Organdysfunktionen. Eine primäre Dimensionierung für erwachsene Patienten ließ die Anwendung an Neugeborenen und Kindern nicht zu. Der Blut-Gas-Kontakt, der zur Oxygenation zwingend notwendig war, war einer der Gründe dieser massiven Auswirkungen [5]. Das Postkardiotomiesyndrom sowie auch ein intensivmedizinischer Bedarf an respiratorischer Unterstützung für schwerstkranke Patienten im Kinder-

und Erwachsenenbereich führten zu einer forcierten Entwicklung und tierexperimentellen Erprobung der prolongierten EKZ [1]. Deswegen fand parallel zur Entwicklung der EKZ-Technik eine Entwicklung von besseren Oxygenationssystemen statt [9]. Ein Meilenstein war die Synthese des Silikongummis durch Kammermeyer 1957 [3]. Die Diffusionskapazität von Silikongummi ermöglichte später die tierexperimentelle Erprobung des Silikonspulenoxygenators [4]. Dieses ursprüngliche Konzept der Diffusionsmembran wird bis heute verwendet und hat zahlreiche Generationen von Membranoxygenatoren überdauert.

Lange bevor sich das Konzept der minimierten EKZ in der Herzchirurgie als Alternative zur relativ aufwändig dimensionierten EKZ etablierte, wurde dieses Konzept bereits in den 80ern in den USA als pulmonale Unterstützung beim akuten schweren respiratorischen Versagen bei Neugeborenen, Säuglingen und Kindern unter dem Synonym extrakorporale Membranoxygenation (ECMO) verwendet. Diese grundsätzliche Differenzierung zur EKZ hat sich erst durch die minimierten Systeme teilweise aufgehoben.

Da mechanische Assistensysteme aufgrund formaler Hürden in den USA bis in die jüngste Zeit nicht zur Verfügung standen, war die ECMO Standardtherapie für das Postkardiotomiesyndrom bei Neugeborenen, Säuglingen und Kindern [2]. Die Komplexität von Langzeitperfusionen als auch grundsätzliche methodische Unterschiede zur EKZ stellen bei der Entwicklung eines ECMO-Programms eine Herausforderung dar, da neben der Bereitstellung der Systeme eine Überwachung und Beratung während des laufenden Betriebes nur bei umfassenden Kenntnissen der Pathophysiologie extrakorporaler Systeme möglich ist.

Wir berichten über methodische Unterschiede bei gemischt pulmonal-kardialer ECMO als auch über Differenzierungsstrategien, die sich mit zunehmender Kolle-

tivgröße in Bezug auf Antikoagulation und Monitoring ergeben haben.

METHODISCHE UNTERSCHIEDE

Auch wenn die kardiale oder respiratorische ECMO bei nicht mehr erfolgreicher konventioneller Therapie zu einer mechanischen Entlastung von Herz und/oder Lunge führt, ergeben sich aufgrund der Entstehung des Organversagens und den daraus resultierenden Veränderungen des Säure-Basen-Haushaltes verschiedene Ansätze bei der Initialisierung.

Bei der kardialen Unterstützung, die bei 65 % eines Patientenkollektivs aus Philadelphia wegen eines Postkardiotomiesyndroms benötigt wurde, ist eine hämodynamische Reserve für einen Minimalkreislauf kaum vorhanden [6]. Deswegen ist eine schnelle Übernahme des Herzzeitvolumens durch die ECMO notwendig, um ein Kreislaufversagen zu verhindern. Wird die kardiale ECMO außerdem nach einer kardiopulmonalen Reanimation verwendet, so spielt die zügige HZV-Übernahme eine noch bedeutendere Rolle.

Da durch eine eingeschränkte Ventrikelfunktion bei einem Postkardiotomiesyndrom eine Entwöhnung kaum oder nur unter hochdosierter Katecholamintherapie mit evtl. nur zeitlich verzögertem LV-Versagen möglich ist, können die kardialen Reserven durch einen frühen Übergang auf eine ECMO geschont werden. Bei bereits vorhandener EKZ, mit einer flussabhängigen zentralen Kanülierung von rechtem Vorhof und Aorta ascendens, ist die Kontrolle einer adäquaten Kanülierung, die für eine Langzeitunterstützung unabdingbar ist, einfacher. Die Konnektion zur ECMO findet dabei auf maschineller Ebene statt. Ein Ausgleich des Säure-Basen-Status und des Flüssigkeitshaushaltes kann durch die noch vorhandene EKZ einfacher gestaltet werden. Somit liegen bei Beginn der ECMO keine dekompensierten Zustände des Flüssigkeits- und Säure-Basen-Haushaltes vor. Bei einer vom Priming her angeglichenen ECMO ist außerdem nicht mit starken Blutgas- oder Elektrolytveränderungen zu rechnen. Bei adäquater Vorbereitung ist nach unserer Erfahrung somit selbst bei einer maximal eingeschränkten LV-Funktion ein Wechsel zu einer ECMO problemlos bei bleibender zentraler Kanülierung möglich.

Eine respiratorische Unterstützung wird in der Regel über eine Kanülierung der V. jugularis und A. carotis vorgenommen, wobei bei Neugeborenen Kanülen von 8–12 Fr. einen Fluss von 100–150 ml/kg KG

ermöglichen. Bei einer respiratorischen Unterstützung liegt eine deutlich grenzwertig kompensierte respiratorische Störung vor. Abhängig vom Schweregrad der Grunderkrankung, gemessen am Oxygenationsindex (OI) [10], der eine Berechnung aus Atemwegsdruck, FiO_2 und postduktalem paO_2 darstellt, können auch konventionelle Therapieansätze wie z. B. Hochfrequenzventilation, exogene Surfactantapplikation oder die Applikation von Stickstoffmonoxid (NO) eine drohende Hypoxie nicht immer verhindern. Trotz vorhandener normaler kardialer Ventrikelfunktion führt die respiratorische Störung meist zu einer kombinierten respiratorischen Insuffizienz [8]. Tierexperimentell konnte gezeigt werden, dass eine über Stunden dauernde Hypoxie zu einem Verlust der zerebralen Autoregulation führte, der bis zu 4 Stunden nach hypoxischem Insult anhält. Eine schnelle Normalisierung einer Hypokapnie löste tierexperimentell eine deutliche Steigerung des zerebralen Blutflusses aus [15]. Diese Resultate haben für die Initialisierung einer respiratorischen Unterstützung folgende Konsequenzen: Eine nicht mehr durch Autoregulation gesteuerte, sondern druckpassiv reagierende Hirnperfusion reagiert auf hypertensive Phasen mit einer massiven Steigerung des zerebralen Blutflusses. Die Etablierung des Sollflusses sollte deswegen auf einen Zeitraum von 15–25 Minuten ausgedehnt werden, um massive Blutdruckanstiege bei immerhin noch vorhandener kardialer Pumpfunktion zu verhindern [10]. Die vorhandene Hypoxie und Hypokapnie sollten ebenfalls über mehrere Stunden hinweg an die Normwerte angepasst werden. ECMO-Zentren in den USA normalisieren den paCO_2 innerhalb einer 24-Stunden-Periode [15].

AUSWAHL DER KOMPONENTEN

Die Konzentrierung der ECMO auf die beiden Grundprinzipien Pumpfunktion und Gasaustausch erleichtert dem Anwender die Auswahl der Komponenten, da nur wenige Pumpen oder Oxygenatoren für den Langzeiteinsatz ausgelegt sind. Gerade unter Notfallbedingungen spielt eine einfache Vorbereitung und Handhabung eine nicht zu vernachlässigende Rolle. Dennoch sind für den Langzeiteinsatz weitere Aspekte zu beachten. Auch wenn die Vorbereitung eines Silikonspulenoxygenators wegen einer notwendigen CO_2 - und Vakuumbeaufschlagung sehr aufwändig ist, hat dieses alte System nach unserer Ansicht Vorteile gegenüber neueren Modellen. Da es sich um eine wirkliche und nicht mikro-

poröse Membran handelt, scheidet das Problem der Plasmaleckage aus, die mit zunehmender Dauer einen Austausch impliziert. Durch die relativ große Membranoberfläche und das Konstruktionsprinzip haben diese Oxygenatoren ein besseres Luftrückhaltevermögen im Vergleich zu neueren Hohlfasermodellen. Auch wenn wir inzwischen Hohlfasermodelle mit einer dichten Compositemembran bevorzugen (Hilite LT, Medos AG), die auch nach einer Betriebsdauer von bis zu 100 Stunden keine Einschränkung der Gasaustauschfunktion durch eine Thrombosierung erkennen lassen, zeigen diese Modelle ein geringeres Luftrückhaltevermögen und implizieren einen arteriellen Filter im Schlauchsystem. Der wellenförmige Aufbau der ursprünglichen Systeme mit einem Silikonspulenoxygenator (ECMO 0800-1500, Medtronic) und einem separaten Wärmetauscher kann außerdem als mehrfache Luftfalle gesehen werden (Abb. 1). Bei immer kleineren Systemen scheidet diese Sicherheitsre-

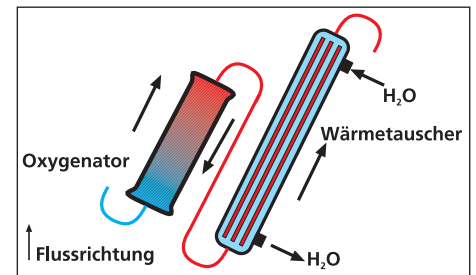


Abb. 1: Die wellenförmige Systemkonfiguration von Oxygenator und separatem Wärmetauscher als intrinsische Blasenfalle.

serve aus. Der Anwender muss somit neue Komponenten mit potenzieller Summierung von Thrombose oder Leckage in das System einbringen.

Parallel zum Oxygenator angebrachte Shunts, die einen Oxygenatorwechsel ermöglichen, sind einfach zu realisieren, bergen aber die Gefahr einer Thrombosierung,

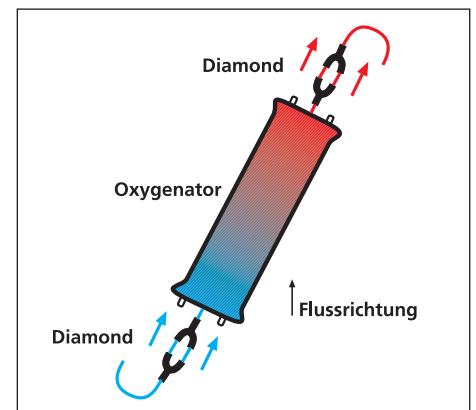


Abb. 2: Der Einbau zweier gegenläufiger Y-Konnektoren (Diamond) vor und nach dem Oxygenator erlaubt die klemmfreie Konstruktion eines Oxygenator-Shunts.

da sie während des Betriebes abgeklemmt werden müssen. Durch den Einbau von so genannten Diamonds proximal und distal zum Oxygenator werden Stasezonen verhindert, da beide Schenkel kontinuierlich durchströmt werden [7] (Abb. 2). Weiterhin kann durch Ausklemmen eines Schenkels ein bequemer Oxygenatorwechsel bei laufender ECMO erfolgen. Die Klemmzeiten bzw. das Stoppen der ECMO können somit auf wenige Sekunden reduziert werden.

GERINNUNG

Selbst wenn bei einer ECMO als geschlossenes System die Blut-Luft-Oberfläche als massiver Aktivator der Gerinnungskaskade eliminiert ist, führt die nicht endotheliale Oberfläche durch den Faktor XII dennoch zu einer Aktivierung der Gerinnungskaskade, die auch durch eine niedrig dosierte Heparinisierung von 10–30 IE/kg KG/h mit Ziel-ACT-Werten von 170–200 Sekunden nicht verhindert werden kann. Da aber Heparin renal eliminiert wird, sowohl durch Thrombozyten gebunden werden kann als auch vom AT-III-Spiegel abhängig ist, können Änderungen in der Diurese oder die Substitution von Frischplasma oder Thrombozyten deutliche Veränderungen des Heparinspiegels und korrespondierender ACT-Werte bewirken. Dies führt zwar nach unserer Ansicht nicht zu einer sofortigen Thrombosierung, kann aber die Standzeit der Systeme deutlich verkürzen. Short bezeichnet die Heparinisierung nicht umsonst als Kunst und nicht als Wissenschaft [14].

Um die Blutungsneigung bei kardialer ECMO zu verringern, werden auch ACT-Zielwerte <170 Sekunden toleriert, wobei dann eine engmaschige Kontrolle notwendig ist. Da bei pulmonaler ECMO in der Regel eine Hypoxämie vor Beginn der Unterstützung vorliegt, kann es im Sinne einer zerebralen Reperfusion bei zu hohen ACT-Werten >200 Sekunden ebenfalls zu zerebralen Blutungen kommen. Wir tolerieren hier Werte <200 Sekunden.

Eine Heparinbeschichtung kann bei Patienten mit einem Postkardiotomiesyndrom mit ohnehin durch die EKZ ausgelöster inflammatorischer Reaktion eine Reduzierung der Antikoagulation zu fast normalen ACT-Werten erlauben. Verschiedene Autoren versprechen sich hiervon eine deutlich reduzierte postoperative Blutungsneigung und damit eine geringere ECMO-vermittelte Morbidität. Eine Beschichtung scheint somit in der frühen postoperativen Phase Vorteile zu haben.

Tierexperimentell zeigte eine Heparinbeschichtung nach sechs Stunden in Bezug auf Aktivierungsmarker der Gerinnungskaskade keine Unterschiede mehr gegenüber unbeschichteten Systemen [17]. Längere Beobachtungen jenseits von 24 Stunden, die eine sich entwickelnde Thrombosierung des Systems zeigen könnten, liegen bisher nicht vor, dazu bedarf es weiterer Untersuchungen.

Antikoagulationsregime bei mechanischen Assistensystemen verzichten teilweise in der chronischen Phase auf unfractionierte Heparine und erreichen eine antikoagulatorische Wirkung mit oralen Aggregations- und Gerinnungshemmern [13]. Im Gegensatz zu einem Assistensystem tritt bei der ECMO keine chronische Phase auf, sondern es ist immer von einer Akutphase mit deutlichen Veränderungen der Gerinnungssituation auszugehen. Wir konnten nahezu eine Normalisierung der Internationalen Normalisierten Ratio (INR), die eine dimensionslose Ableitung der Thromboplastinzeit (Quick) darstellt, von 4,0 bzw. 2,0 zu Beginn der ECMO erst nach ca. 60 bis 100 Stunden ECMO-Dauer beobachten (Abb. 3). Bei der ECMO liegen außerdem im Gegensatz zur mechanischen Kreislaufunterstützung (MKU) keine optimierten

auch als Point-of-Care-Methode zur Verfügung steht, erlaubt durch Aktivierung des intrinsischen Systems sowohl eine Überprüfung der antikoagulatorischen Wirkung des Heparins als auch bei dessen Neutralisierung eine Detektion eines Mangels an Gerinnungsfaktoren. Verschiedene Studien zeigen eine akzeptable Korrelation zur klinisch etablierten Messung der ACT [16].

Die Thrombelastographie kann neben der Detektion einer antikoagulatorischen Wirkung außerdem noch Störungen der Fibrinolyse zeigen und führt somit zu einer weiteren Differenzierung der Gerinnungsüberwachung [12].

Trotz einer Antikoagulation findet dennoch durch die synthetische Oberfläche eine subklinische Aktivierung statt, die durch Messung von Aktivierungsmarkern wie Fibrinmonomeren, Fibrinopeptid A als Spaltprodukt des Fibrins oder β -Thromboglobulin von aktivierten Thrombozyten möglich ist. Bei der alleinigen ACT-Messung kann diese Aktivierung, die evtl. zu einer Thrombosierung führt, nicht erfasst werden. Bei der derzeitigen Systemkonfiguration mit einem nicht mit Heparin beschichteten System konnten wir eine Standzeit von ca. 100 Stunden nachweisen. Nach dieser Zeit waren bei deutlich ange-

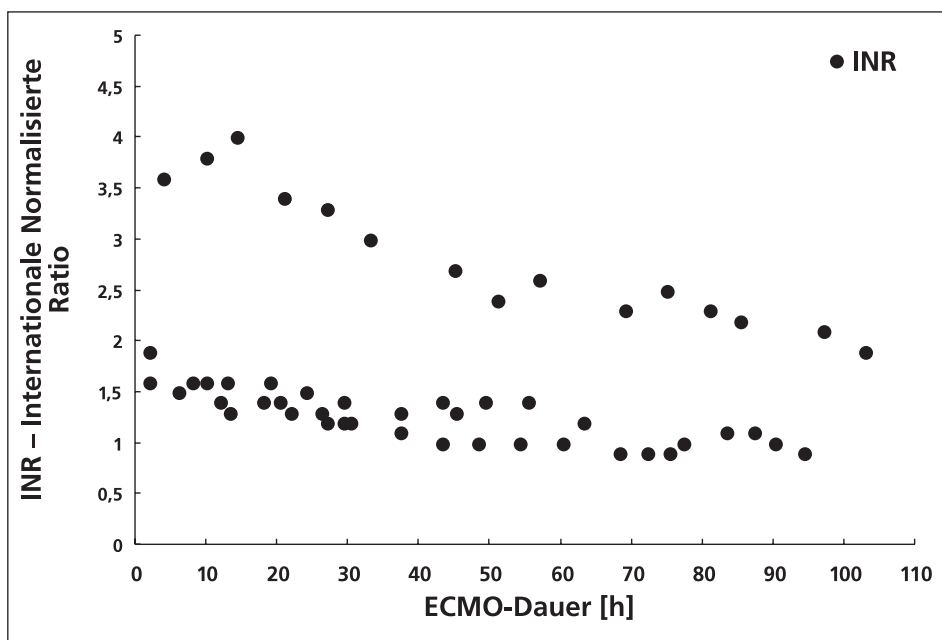


Abb. 3: Verlauf der Internationalen Normalisierten Ratio (INR) während kardialer und pulmonaler ECMO.

Flussverläufe vor und Stasezonen können nicht ausgeschlossen werden. Deswegen raten wir von an MKU angelegten Antikoagulationsregimen ab.

Ergänzend zur Messung der ACT haben sich außerdem die Messung der partiellen Thromboplastinzeit (PTT) und die Thrombelastographie etabliert [12]. Die PTT, die

stiegenen Aktivierungsmarkern auch visuell Thromben zu erkennen.

Neben der Kontrolle prolongierter Gerinnungszeiten, die selbst bei vorhandener Heparinbeschichtung obligatorisch ist, kann die zusätzliche Kontrolle von Aktivierungsmarkern eine bessere Differenzierung der Patienten-ECMO-Interaktio-

nen ermöglichen und die Erkennung einer Thrombosierung vereinfachen.

UMGANG MIT ECMO-SYSTEM-BEDINGTEN KOMPLIKATIONEN

Mechanisch bedingte fatale Folgen wie Schlauchrupturen bei Rollerpumpen, Risse im Zentrifugalpumpenkopf, Diskonnektionen oder Konnektorbrüche werden von der ELSO (Extracorporeal Life Support Organization) mit einer Inzidenz von 1–3 % angegeben [18]. Wir können bei einem Patientenkollektiv von 31 Patienten eine mechanische Komplikationsrate von 0,9 % berichten. Eine suffiziente Schulung des Intensivpersonals sowie ausgearbeitete Notfallpläne tragen hier zur Vermeidung fataler Folgen wie massiven Hypovolämien bei.

Allmählich entstehende Veränderungen im System, wie die Entstehung von Gerinnseln an Konnektor-Schlauch-Übergängen oder eine Thrombosierung des Oxygenators, sind Effekte, die man durch Beobachtung der Aktivierungsparameter, des Druckabfalls am Oxygenator sowie dessen Gasaus-tauschfunktion beobachten kann. Im Gegensatz zur sich schnell entwickelnden Druckexkursion von Oxygenatoren der EKZ, bei der eine dynamische Absorption von Plasmaproteinen vermutlicherweise die zeitliche Begrenzung des Effektes moduliert, entsteht bei der Thrombosierung des ECMO-Oxygenators eine stationäre Phase, die sich über mehrere Stunden entwickelt. Bei sorgfältiger Beobachtung der Oxygenatorfunktion kann die sich reduzierende Leistung bei zunehmender Thrombosierung sicher beobachtet und ein elektiver Austausch geplant werden.

Der Wechsel einzelner Komponenten oder des gesamten Systems wird nur nach sorgfältiger Prüfung des Kontextes vorgenommen, der Patient, Gerinnung, System und evtl. Risiken beinhaltet. Die Aufzeichnung aller Daten in einem klinikinternen Netzwerk erleichtert die Erkennung von Veränderungen und ermöglicht potenziell eine Kontrolle vom Operationsbereich aus.

BEURTEILUNG VON BLUTGAS-ANALYSEN

Wenn auch die Verwendung von Online-Monitoring eine kontinuierliche Beobachtung des Sauerstoffpartialdruckes (paO_2) ermöglicht, so muss die Validität dieser Methode gerade bei ECMO kritisch hinterfragt werden. Diese reflexionsphotometrisch ermittelten Parameter zeigen zwar eine gute Korrelation zu laborbasierten Referenzmethoden, geben aber im Falle des

in-line gemessenen paO_2 ausschließlich Auskunft über die regelrechte Funktion des Oxygenators. Da eine ECMO in der Regel normotherm durchgeführt wird, sind deutliche Änderungen der Temperatur und des Sauerstoffverbrauchs, die während der Hypothermie vorkommen, nicht zu erwarten. Eine diskontinuierliche Bestimmung der Oxygenatorfunktion reicht deshalb nach unserer Ansicht aus. Durch eine reduzierte Ventilation der Lunge, die besonders bei der respiratorischen ECMO obligat ist, kommt es außerdem durch die parallele Anordnung von ECMO und Kreislauf zu einer Beimischung von niedriger gesättigtem Blut aus der Lunge der Patienten und impliziert peripher gemessene arterielle Blutgaswerte in der A. radialis oder A. femoralis, die sich deutlich von den ECMO-Systemwerten unterscheiden. Bei der veno-venösen ECMO mit einer prä-pulmonalen Oxygenierung verändert die Passage durch die normal perfundierte, aber reduziert ventilierte Lunge ebenfalls den peripherarteriell am Patienten gemessenen paO_2 . Eine Verminderung der Diffusionsstörung der Lunge wird man nicht an dem normalerweise gleich bleibenden Oxygenator- paO_2 erkennen, sondern an den sich verbessernden peripheren Blutgaswerten des Patienten. Um eine Missinterpretation zu vermeiden, sollten deswegen stets die vom Patienten erhaltenen Werte zur klinischen Beurteilung verwendet werden. ECMO-bezogene Parameter, die eine kontinuierliche paO_2 -Überwachung ermöglichen, dienen ausschließlich der Kontrolle einer regelrechten Funktion des Systems.

SCHLUSSFOLGERUNG

Die zunehmende Erfahrung zeigt, dass eine extrakorporale Langzeitunterstützung mehr ist als nur eine prolongierte EKZ, die aus dem Operations- in den Intensivbereich verlagert wird. Auch wenn viele Zentren aus der Not heraus eine normale EKZ auf ein Minimum reduzierten und als ECMO verwendeten, ist sowohl aus Gründen der Anforderungen für den Langzeitbereich als auch der Transportabilität ein Umdenken in Richtung Minimierung notwendig. Eine konsequente Auswahl von langzeiterprobten Komponenten und eine Dimensionierung, die nicht nur die Minimierung, sondern auch Sicherheitsaspekte wie einen möglichen Oxygenatorwechsel beinhaltet, reduzieren den Betreuungsaufwand und erlauben eine Mitbetreuung durch das Intensivpersonal.

Da sich eine extrakorporale Unterstützung immer in einer Akutphase befindet,

haben inflammatorische und prokoagulatorische Effekte im Gegensatz zur EKZ eine stärkere Bedeutung, da sie die Standzeit der ECMO beeinflussen oder im Zweifelsfall in einer Verbrauchskoagulopathie enden können.

Unterschiedlichen Grunderkrankungen mit daraus resultierenden homöostatischen Veränderungen muss sowohl in der Initialphase als auch während der Anwendungsdauer Rechnung getragen werden, um sowohl eine ECMO-vermittelte Morbidität gering zu halten als auch klinische Missinterpretationen zu vermeiden.

Nicht zuletzt wird auch eine Kommunikation während der ECMO, die dem unmittelbar mit den Patienten beschäftigten Personal unterstützende Verfahrensweisen an die Hand gibt, den Ausgang dieser Therapieoption beeinflussen.

LITERATUR

- [1] Bartlett RH, Isherwood J, Moss RA, Olszewski WL, Polet H, Drinker PA: A toroidal flow membrane oxygenator: four day partial bypass in dogs. *Surg Forum* 1969; 20: 152–153
- [2] Duncan B, Hraska V, Jonas RA, Wessel DL, Del Nido PJ et al: Mechanical circulatory support in children with cardiac disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; (117) 3: 529–542
- [3] Kammermeyer K: Silicone rubber as a selective barrier. *Ind Eng Chem* 1957; 49: 1685
- [4] Kolobow T, Zapol W, Pierce JE et al: Partial extracorporeal gas exchange in alert new born lambs with a membrane artificial lung perfused via an AV shunt for periods up to 96 hours. *Trans ASAIO* 1968; 14: 328
- [5] Lee WH, Krumhaar D, Fonkalsrud EW, Schjeide OA, Maloney JV: Denaturation of plasma proteins as a cause of morbidity and death after intracardiac operations. *Surgery* 1961; 50 (1): 29–39
- [6] Morris MC, Ittenbach RF, Godinez RI, Portnoy JD, Tabbutt S, Hanna BD et al: Risk factors for mortality in 137 pediatric cardiac intensive care unit patients managed with extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care Med* 2004; 32 (4): 1061–1069
- [7] Faulkner SC, Chipman CW, Baker LL, Clark DM: Trouble-shooting the extracorporeal membrane oxygenator circuit and patient. *J Extracorp Technol* 1993; 24 (4): 121–129
- [8] Gleason C: ECMO and the brain. In: Arensman RM, Cornish JD (Hrsg.): *Extracorporeal Life Support*. Blackwell Scientific Publications, Boston 1993
- [9] Hill JD, Bramson ML, Rapaport E: Experimental and clinical experiences with prolonged oxygenation and assisted circulation. *Ann Surg* 1969; 170: 448
- [10] Meyer DM, Jessen ME: *Extracorporeal Life Support*. Landes Bioscience, Georgetown 2001
- [11] Muntean W: Coagulation and anticoagulation in extracorporeal membrane oxygenation. *Artificial Organs* 1999; 23 (11): 979–983

[12] Nielsen VG: *The detection of changes in heparin activity in the rabbit: A comparison of anti-Xa activity, Thrombelastography[®], Activated Partial Thromboplastin Time, and Activated Coagulation Time.* *Anest Analg* 2002; 95 (6): 1503–1506

[13] Pietsch LE, Harig F: *Gerinnungssystem.* In: Feindt P, Vetter O, Weyand M (Hrsg.): *Synopsis der biologischen und mechanischen Kreislaufunterstützung.* Steinkopff, Darmstadt 2003

[14] Short BL: *Clinical management of the neonatal ECMO patient.* In: Arensman RM, Cornish D (Hrsg.): *Extracorporeal Life Support.* Blackwell Scientific Publications, Boston 1993

[15] Short BL, Walker LK: *ECLS and the brain.* In: Zwischenberger JB, Bartlett RH (Hrsg.): *ECMO – Extracorporeal Cardiopulmonary Support in Critical Care.* Extracorporeal Life Support Organization, Ann Arbor 1995

[16] Simko RJ, Tsung FF, Stanek EJ: *Activated clotting time versus activated partial thromboplastin time for therapeutic monitoring of heparin.* *Ann Pharmacother* 1995; 29 (10): 1015–1021

[17] Urlesberger B, Zobel G, Rodl S, Dacar D, Friehs I, Leschnik B et al: *Activation of the clotting system: heparin-coated versus non-coated systems for extracorporeal circulation.* *Int J Artif Organs* 1997; 20 (12): 708–712

[18] Zwischenberger JB, Upp JR jr: *Emergencies during extracorporeal membrane oxygenation and their management.* In: Zwischenberger JB, Bartlett RH (Hrsg.): *ECMO – extracorporeal cardiopulmonary support in critical care.* Extracorporeal Life Support Organization, Ann Arbor 1995

Johannes Gehron BSc ECCP
Universitätsklinikum Gießen
Klinik für Herz-, Kinderherz- und
Gefäßchirurgie
Abt. Kardiotechnik
Rudolf-Buchheim-Straße 7
35385 Gießen
Johannes.Gehron@dgfkt.de