

Kliničnoraziskovalni prispevek/Clinical research article

# ZUNAJTELESNA MEMBRANSKA OKSIGENACIJA (ZTMO) PRI OTROCIH – 12-LETNE IZKUŠNJE

EXTRACORPOREAL MEMBRANOUS OXYGENATION (ECMO) IN CHILDREN – 12 YEARS EXPERIENCE

*Janez Primožič, Gorazd Kalan, Štefan Grosek, Ivan Vidmar, Inka Lazar, Miro Kosin, Anica Kovač, Zdenka Janičičević, Mirjana Petreska*

Klinični oddelek za otroško kirurgijo in intenzivno terapijo, Klinični center, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

Prispelo 2005-11-11, sprejeto 2006-01-04; ZDRAV VESTN 2006; 75: 61-70

**Ključne besede** *zunajtelesna membranska oksigenacija; krvni obtok; intenzivno zdravljenje; dihalna odpoved; srčna odpoved; preživetje*

## Izvleček

**Izhodišča** *Zunajtelesna membranska oksigenacija (ZTMO) je ustaljen način zdravljenja otrok s hudo popravljivo odpovedjo pljuč ali srca.*

**Metode** *Retrospektivna analiza 12-letnih izkušenj (1994–2005) zajema: a) način izvajanja ZTMO, b) izbiro otrok ob priključitvi, c) kakovost preživetja otrok, d) vpliv neugodnih dejavnikov tveganja pred ZTMO na preživetje in e) zaplete.*

**Rezultati** *ZTMO smo uporabili pri 18 otrocih: vensko-venski način pri 6 (33%), vensko-arterijski pri 12 (66%) otrocih. Vsem otrokom je bila skupna globoka hipoksija organizma in 80% možnosti, da bodo umrli. Dečkov je bilo 12 (66%), deklic 6 (34%). Prevladovali so novorojenčki, ki jih je bilo 12 (66%), starejših otrok od 2. do 24. meseca starosti je bilo 6 (34%). Povprečno trajanje ZTMO je bilo pri novorojenčkih 131 ur (SD 83; razpon 27–288), pri starejših otrocih pa 253 ur (151; 45–434). Povprečna porodna teža novorojenčkov je bila 3190 g (654; 2320–4360), povprečna gestacijska starost 38,5 tedna (2,2; 34–41). Od 18 otrok, zdravljenih z ZTMO, jih je preživel 11 (61%), pri 4 je nastopila smrt kasneje. Preživetje 24 ur po ZTMO je bilo pri novorojenčkih boljše (67%) kot pri starejših otrocih (50%), a razlika med skupinama ni bila statistično značilna ( $p = 0,627$ ). Do danes je preživel 7 od 11 otrok, pet jih je ob času pregleda doseglo normalen duševni in telesni razvoj, eden od otrok je motorično nespreten z vedenjskimi težavami, eden pa je hudo okvarjen. Utemeljeno sklepamo, da so poleg oksigenacijskega indeksa tudi raven  $\text{HCO}_3$  v plazmi, srednji arterijski tlak in srednji tlak v dihalnih poteh pred zdravljenjem z ZTMO možni napovedni dejavniki za preživetje novorojenčkov.*

## Avtor za dopisovanje / Correspondence author:

Doc. dr. sc. Janez Primožič, dr. med., Klinični oddelek za otroško kirurgijo in intenzivno terapijo, Kirurška klinika, Klinični center Ljubljana, Zaloška c. 7, 1525 Ljubljana, faks/telefon: 01 / 430 17 14, e-pošta: janez.primozic@mf.uni-lj.si

$\text{A}_3\text{DO}_2$  – alveolno-arterijska razlika ravni kisika, ACT – angl. activated coagulation time (aktivirani čas strjevanja krvi), ASD – atrijski septalni defekt, ARDS – akutni respiratorni distress odraslega, DIK – diseminirana intravaskularna koagulopatija, HIE – hipoksično-ishemična encefalopatija, MK – možganska krvavitev, OI – oksigenacijski indeks, PDK – prirojena diafragemska kila, PPHN – primarna pljučna hipertenzija novorojenčka, RDS – respiratorni distressni sindrom (novorojenčka), RSV – respiratorni sincicijski virus, SaHbO<sub>2</sub> – zasičenost hemoglobina s kisikom, STDP – srednji tlak v dihalnih poteh, V-V – vensko-venski (način ZTMO), V-A – vensko-arterijski (način ZTMO), ŽTMO – zunajtelesna membranska oksigenacija pri otrocih

ASD – atrial septal defect, ARDS – adult respiratory distress syndrome, CDH – congenital diaphragmatic hernia, DIC – disseminated intravascular coagulopathy, ECMO – angl. extracorporeal membranous oxygenation, ELSO – Extracorporeal Life Support Organization, HIE – hypoxic ischaemic encephalopathy, ICH – intracranial haemorrhage, PPHN – primary pulmonary hypertension of neonate, RDS – respiratory distress syndrome, RSV – respiratory syncytial virus

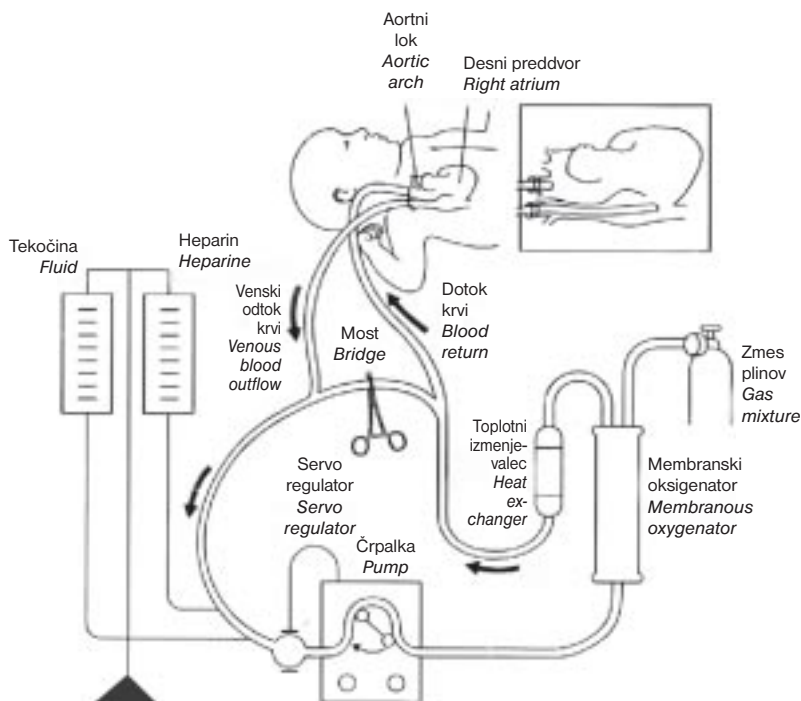
Zaključki	<i>Rezultati zdravljenja z ZTMO upravičujejo uporabo in nadaljevanje programa ZTMO v Sloveniji.</i>
<b>Key words</b>	<i>extracorporeal membranous oxygenation; circulation; intensive care; respiratory failure; cardiac failure; survival</i>
<b>Abstract</b>	
Background	<i>Extracorporeal membranous oxigenation (ECMO) is an established treatment of children with severe yet amenable lung or heart failure.</i>
Methods	<i>Retrospective analysis of 12 years of experience (1994–2005) includes: a) ECMO treatment type, b) selection and status of children upon connection, c) percentage and quality of survival, d) influence of pre-ECMO risk factors on survival, and e) complications.</i>
Results	<i>ECMO was applied in 18 children: veno-venous type in 6 (33%), veno-arterial in 12 (66%) children. All children had deep hipoxy and 80% probability of dying. There were 12 boys (66%) and 6 girls (34%). The majority were newborns – there were 12 (66%) while the other 6 children (34%) were aged 2 to 24 months. Average duration of ECMO in newborns was 131 hours (SD 83; range 27–288), and in older children 253 hours (151; 45–434). Average birth weight of newborns was 3190 g (654; 2320–4360), average gestation age 38.5 weeks (2.2; 34–41). Of the 18 children treated with ECMO, 11 survived (61%), while 4 died subsequently. Observed 24 hours after ECMO survival rate was higher in newborns (67%) than in older children (50%), but the difference was not statistically significant (<math>p = 0.627</math>). Up to the present, 7 of the 11 have survived, five reached normal mental and physical development at final check-up, one has moderate motor disturbances with behavioural disorders, one has severe disability. It can be inferred that in addition to oxygenation index, plasma <math>HCO_3</math> level, mean arterial blood pressure and mean airway pressure before ECMO treatment are potential prognostic factors for newborn survival.</i>
Conclusions	<i>The results of ECMO treatment justify the use and continuation of the ECMO programme in Slovenia.</i>

## Uvod

Zunajtelesna membranska oksigenacija (angl. extracorporeal membranous oxygenation – ECMO) je v osnovi zunajtelesni krvni obtok (by-pass), kot ga poznamo v srčni kirurgiji, le da je prirejen za dolgotrajno rabo (Sl. 1). ZTMO je uspešno uvedel v klinično zdravljenje v ZDA Bartlett in leta 1976 predstavil prvo serijo novorojenčkov, zdravljenih na nov način (1). Izmenjava kisika in ogljikovega dvokisa iz krvi se pri ZTMO dogajata zunaj telesa, od nekaj dni do več tednov. V tem času dajemo bolnim pljučem ali srcu možnost, da se pozdravijo. V času »pljučnega ali srčnega počitka« predihavamo pljuča z zrakom ali z zelo nizko koncentracijo kisika (30%), redkimi vpihi in nizkimi tlaki. ZTMO je bil v svojem začetku namenjen predvsem zdravljenju novorojenčkov (2, 3) s hudo, ozdravljivo (reverzibilno) boleznijo pljuč, kot so bolezen hialinih membran, mekonijska aspiracija, primarna pljučna hipertenzija novorojenčka z velikim desnolevim spojem, prirojena diafragemska kila in sepsa. Večini otrok lahko pomagamo z do sedaj znanimi načini umetnega predihovanja z respiratorji in zdravili, kot so dušikov monoksid (NO) v inhalacijski mešanici, ali umetni surfaktant, ki ga razpršimo v dihalne poti. Petih do desetih odstotkov novorojenčkov dihalne stiske na ta način ni mogoče pozdraviti in so kandidati za zdravljenje z ZTMO. V načelu zdravimo z ZTMO

vedno le tista bolezenska stanja, za katera menimo, da so ozdravljiva (reverzibilna).

Povprečno je po podatkih Registra ELSO (Extracorporeal Life Support Organization), ki zajema pribl. 28.000 bolnikov, od leta 1989 do 2004 preživel 77 % novorojenčkov. Prav na osnovi uspešnosti zdravljenja z ZTMO v obdobju novorojenčka se je uporaba ZTMO razširila tudi na večje otroke s hudo dihalno odpovedjo (55% povprečno preživetje), nadalje na reševanje hude akutne srčne odpovedi (33–43% preživetje) in tudi na odrasle. Govorimo o neneonatalnem ZTMO. Pri srčnih bolnikih je ZTMO predvsem premostitveno zdravljenje do transplantacije srca in neposredno po operativnih posegih zapletenih prirojnih srčnih napak s pričakovanim težkim prilaganjem krvnega obtoka novim razmeram. Številne študije nedvomno potrjujejo, da zdravljenje z ZTMO izboljša preživetje tako pri dojenčkih kot pri odraslih s hudo dihalno odpovedjo. Število novorojenčkov v svetu, ki so bili zdravljeni z ZTMO, je v letih 1980–1990 padlo s 1500 na 800, vendar pri skupaj 18.700 bolnikih predstavljajo večji delež (64%). Starejših otrok s pljučno odpovedjo je bilo 2600 (9,2%), odraslih bolnikov 930 (3,3%). Srčnih bolnikov, ne glede na starost, je bilo 5880 (20%). Ti podatki govorijo tudi o nadaljnji smeri uporabe ZTMO (4–13). ZTMO so uporabili do sedaj tudi kot invazivno metodo reanimacije pri pribl. 600 bolnikih s 40-odstotnim preži-



Sl. 1. Shema Bartlettovega sistema za ZTMO. (Vir: Bartlett RH, Gazzaniga AB, Jeffries MR, Haiduc NJ, Fong SW. Extracorporeal membrane oxygenation [ECMO] cardiopulmonary support in infancy. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1976; 22: 80–93.)

Figure 1. Schematic of ECMO according to Bartlett. (From Bartlett RH, Gazzaniga AB, Jeffries MR, Haiduc NJ, Fong SW. Extracorporeal membrane oxygenation [ECMO] cardiopulmonary support in infancy. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1976; 22: 80–93.)

vetjem (4), in pri zdravljenju hudih termičnih inhalacijskih poškodb pljuč pri opeklinah (10). Pri nekaterih bolezenskih stanjih z odpovedjo pljuč, kot na primer pri akutni levkemiji, trisomijah 21 (Downova bolezen), so mnenja o umestnosti zdravljenja z ZTMO deljena in se med centri razlikujejo (14, 15).

Na Kliničnem oddelku za otroško kirurgijo in intenzivno terapijo Kirurške klinike smo začeli z ZTMO novorojenčkov leta 1994 (16, 17). Ekipo ZTMO vodijo pediatri intenzivisti, sestavljajo pa jo še kardiovaskularni kirurg in diplomirane medicinske sestre. Obseg programa nas uvršča med majhne evropske centre za ZTMO. Namen pričujočega prispevka je podati analizo 12-letnih izkušenj zdravljenja z ZTMO, izhajajoč iz načina izvajanja ZTMO pri nas ter izbire in stanja kritično bolnih otrok ob priključitvi. Analizirali smo obseg in kakovost preživetja otrok in skušali iskati odgovor, ali neugodni dejavniki tveganja pred ZTMO pomembno vplivajo na preživetje. Podali smo tudi obseg in vrsto zapletov, ki jih prinaša zdravljenje z ZTMO.

## Metode

V retrospektivni analizi prikazujemo 12-letne izkušnje in izid zdravljenja z ZTMO pri 12 novorojenčkih in 6 starejših otrocih s hudo pljučno ali srčno odpovedjo, pri katerih je bila napovedna možnost, da bo-

do umrli, enaka ali večja od 80%. Pri otrocih, zajetih v študijo, smo njihovo osnovno bolezen ocenili kot možno ozdravljivo (reverzibilno).

Kar zadeva druge načine spremljajočega zdravljenja, so bili vsi otroci v enoti za intenzivno terapijo, zdravljeni enako. Umetno predihovanje do začetka zdravljenja z ZTMO smo opravljali z respiratorji, ki omogočajo vse načine sodobnega mehaničnega predihovanja novorojenčkov, dojenčkov in otrok, vključno z uporabo dušikovega monoksida (NO) in umetnega pljučnega surfaktanta (18–20).

## Način izvajanja ZTMO

Za izvajanje ZTMO smo uporabljali izvedenko Bartlettovega sistema ZTMO, ki je bil sestavljen iz krvotočnega cevja, valjčne črpalke (COBE), servo regulatorja za nadziranje pritoka krvi iz desnega atrija (Origen BB 144, Medtronic R 14), oksigenatorja (Avecor 0800, Medtronic), merilcev krvnega tlaka pred in po vstopu krvi iz oksigenatorja (Pressure display box 66000, Medtronic) ter pretočnega grelca za kri (Ecmotherm TM II, Medtronic). Prikazali smo tehnične zaplete. Kanilacija desne notranje jugularne vene za odtok krvi v sistem ZTMO in femoralne vene za vračanje krvi nazaj je bila opravljena kirurško. Upo-

rabljali smo venko-venski (V-V) in venko-arterijski (V-A) način ZTMO (1). S stalnim dovajanjem heparina smo vzdrževali aktivirani čas strjevanja krvi (ACT) med 180 in 210 sekundami. Pri načinu V-A je bila za vračanje krvi uporabljena desna notranja karotidna arterija, ki je bila kirurško podvezana.

Po priključitvi otroka na ZTMO smo prešli na kar se da blago predihovanje in na respiratorju nastavili frekvenco predihovanja na 20–30 na minuto, pritiske ob vpihkih omejili na 20–28 cm vode. Končni pritisk v dihalnih poteh ob izdihu (PEEP – angl. positive end expiratory pressure) ni presegel 10 cm vode ob 21- do 35-odstotni koncentraciji kisika v vpihanem zraku. V začetku umetnega predihovanja smo vse otroke omamljali in paralizirali z mišičnim relaksantom. Otroke smo tudi čimprej začeli hraniti. Kot dopolnilno zdravljenje smo pred ZTMO in tudi med samim potekom občasno uporabili dušikov monoksid (NO) in umetni pljučni surfaktant (3).

## Izbira in stanje otrok ob priključitvi

Kot indikacijo za ZTMO smo upoštevali, da je ob izrabi vseh konvencionalnih načinov intenzivnega zdravljenja, vrednost oksigenacijskega indeksa (OI) za 2–4 ure narasla na 40 točk ali več, kar je bilo merilo za hudo hipoksijo, pri kateri je možnost, da bo otrok umrl, večja od 80% (1, 9). Okvara pljuč zaradi izstopa zraka zunaj dihalnih poti (intersticijski emfizem, pnev-

motoraks, pnevmomediastinum) je bil dodaten indikacijski dejavnik. Pri bolnikih, kjer se je stanje hitro slabšalo in je bilo zvezano z odpovedjo srca in obtočil, smo upoštevali klinično oceno (5, 7).

### Preiskave pred ZTMO in med njo

Pred priklopom na ZTMO in v poteku ZTMO smo pri vseh novorojenčkih in dojenčkih napravili ultrazvočno (UZ) preiskavo možganov. Pri starejših otrocih smo opravili računalniški tomogram možganov po zaključku zdravljenja z ZTMO.

### Vpliv neugodnih dejavnikov tveganja pred ZTMO na preživetje

Kot možne dejavnike tveganja smo upoštevali: oksigenacijski indeks (OI), pH, raven  $\text{HCO}_3^-$ , delni tlak kisika arterijske krvi ( $p_a\text{O}_2$ ), trajanje ZTMO (v urah), način ZTMO (VV-VA), način umetnega predihovanja (CMV-HFOV), srednji arterijski tlak, srednji pritisk v dihalnih poteh med umetnim predihovanjem (MAP), porodno težo in oceno po Apgarjevi 5 minut po rojstvu. Spraševali smo se, v kakšni meri bi utegnili biti pri skupini novorojenčkov statistično značilna povezava med možnimi dejavniki tveganja, preden smo otroke priklopili na ZTMO, in preživetjem.

### Izid zdravljenja

Neposredno preživetje po ZTMO smo definirali, če je bil otrok odklopljen od ZTMO, imel kanile odstranjene in bil na umetnem predihovanju z respiratorjem več kot 24 ur po odklopu (11). Kasno smrt smo definirali kot smrt, ki je nastopila več kot 24 ur po odklopu otroka od ZTMO. Motnje v razvoju pri preživelih otrocih smo definirali kot izkazano pomanjkljivost bodisi na kognitivnem, živčno-motoričnem ali vedenjskem področju. Iskali smo tudi razliko v deležu preživelih med skupino novorojenčkov in starejših otrok.

### Statistična analiza

Za vse obravnavane parametre smo napravili statistične izračune. Razlike v deležu opisne spremenljivke med skupinama smo preizkusili s testom eksaktnosti. Razlike v vrednostih numeričnih spremenljivk med skupinama smo preizkusili s Studentovim testom  $t$  za neodvisna vzorca ter z eksaktno obliko neparametričnega testa Manna in Whitneyja. Statistične analize smo opravili s programskim paketom SPSS ter Windows 12.0.2.

### Analiza zapletov

V obliki preglednic smo prikazali najpomembnejše klinične in tehnične zaplete med potekom ZTMO.

## Rezultati

### Splošne značilnosti populacije

ZTMO smo v letih 1994–2005 uporabili pri 18 otrocih. Dečkov je bilo 12 (66%), deklic 6 (34%). Prevladovali so novorojenčki, ki jih je bilo 12 (66%), starejših

otrok od 2. do 24. meseca starosti pa 6 (35%). Dečkov je bilo 8, deklic 4. Starejših otrok je bilo 6. Štirje so bili dečki, 2 deklici. Druge splošne značilnosti prikazujejo v razpredelnici 1.

### Razpr. 1. Splošne značilnosti populacije.

Table 1. General population characteristics.

	Povprečje Average	St. odklon St. deviation	Minimum	Maksimum Maximum
<b>Novorojenčki Neonates</b>				
Porodna teža (g) Birth weight (g)	3190	654	2320	4360
Gestacijska starost (tedni) Gestational age (weeks)	38,5	2,2	34	41
Apgar (točke) Apgar (score)	6,6	-	5	9
<b>Starejši otroci Older children</b>				
Starost (mesece) Age (months)	9,8	7	2	24

Skupna značilnost vseh otrok je bila globoka hipoksija organizma in 80-odstotna možnost, da bodo umrli. Oksigenacijski indeks (OI) je bil v povprečju 51,4 (SD 18,5; razpon 21–87). Normalna vrednost za OI je 16. Hudo hipoksično stanje je bilo pri obeh skupinah otrok povezano z oslabiljenim delovanjem srca in obtočil in znižanjem krvnega tlaka. Pri novorojenčkih je bil povprečni sistolični tlak 51 mmHg (SD 12,9; razpon 27–66) in pri starejših otrocih 63 mmHg (SD 12,3; razpon 45–81). Inotropna zdravila (dopamin, dobutamin, adrenalin, noradrenalin) so v različnih kombinacijah potrebovali tako novorojenčki kot starejši otroci. Acidobazno in plinsko stanje pred ZTMO je prikazano v razpredelnici 2.

### Razpr. 2. Vrednosti arterijskih plinskih analiz pri otrocih pred začetkom ZTMO.

Table 2. The levels of arterial blood gasses before starting ECMO treatment.

	Povprečje Average	St. odklon St. deviation	Minimum	Maksimum Maximum
<b>Novorojenčki Neonates</b>				
pH	7,20	0,15	6,99	7,32
$p\text{CO}_2$ (kPa)	6,6	1,6	4,1	9,2
$p\text{aO}_2$ (kPa)	5,7	2,12	2	8,7
SaHbO <sub>2</sub> (%)	0,66	14,4	0,4	0,89
$\text{HCO}_3^-$ (mmol)	19,34	5,26	9,9	29
<b>Starejši otroci Older children</b>				
pH	7,32	0,16	7,03	7,39
$p\text{CO}_2$ (kPa)	6,7	3,1	4,2	12,6
$p\text{aO}_2$ (kPa)	7,08	3,9	2,6	13,6
SaHbO <sub>2</sub> (%)	0,81	0,16	0,6	1
$\text{HCO}_3^-$	26,2	6,31	13,7	30,3

### Umetno predihovanje z respiratorjem in ZTMO

Pred začetkom ZTMO so bili vsi otroci umetno predihovani z respiratorji povprečno 1,5 dneva (SD 1,4; razpon 0,5–5,0), razen enega otroka s kongestivno dilatacijsko kardiomiopatijo, ki je bil že umetno pre-

dihovan in zdravljen zaradi srčne odpovedi 21 dni. Pri štirih smo uporabili klasično kontrolirano umetno predihovanje (CMV), uporabljajoč visoke tlake pri vpihah [srednji pritiski v dihalnih poteh (STDP) so dosegali povprečno 30 cm vode (SD 8,6; razpon 12–42)], 8 otrok pa smo predihovali z visokofrekventno oscilacijsko ventilacijo (HFOV). Vsi so bili predihovani s čistim kisikom. Pri starejši skupini otrok smo HFOV uporabili pri dveh, CMV pri petih. Kot dopolnilo umetnemu predihovanju smo uporabili umetni surfaktant pri 6 (50%) novorojenčkov in dušikov monoksid (NO) pri 10 (83%) novorojenčkov in pri 2 (33%) starejših otrocih. Trajanje ZTMO je bilo pri novorojenčkov povprečno 131 ur (SD 83; razpon 27–288), pri starejših otrocih pa bistveno daljše, povprečno 253 ur (SD 151; razpon 45–434). Vensko-venski način (V-V) smo uporabili pri 6 (33%), vensko-arterijski (V-A) pri 12 (66%) otrocih. Dvakrat je bila potrebna prevedba iz V-V v V-A ZTMO. Ob odstranitvi kani- le je bila uspešno izvršena rekonstrukcija notranje karotidne arterije le pri enem otroku.

Otroci, ki smo jih zdravili z ZTMO, so predstavljali glede na osnovno (glavno) diagnozo nehomogeno skupino novorojenčkov in starejših otrok. V razpredelnih 3 in 4 prikazujemo ločeno za novorojenčke in za starejše otroke (od 2. do 24. meseca starosti) tudi neposredno preživetje po ZTMO in kasnejše preživetje. Poleg osnovne bolezni (glavna diagnoza) je bilo 14 od 18 otrok obremenjenih z drugimi življenjsko ogrožujočimi stanji (Razpr. 5).

## Izid zdravljenja

Skupno je od 18 otrok zdravljenih, z ZTMO, neposredno preživel 11 otrok (61%), pri 4 je nastopila smrt kasneje. Preživetje pri novorojenčkih je bilo boljše (66,6%) kot pri starejših otrocih (66,6% proti 50%). Razlika v deležu neposredno preživelih otrok med starostnima skupinama – novorojenčki (9 od 12) in starejšimi otroci (3 od 6) – ni bila statistično značilna ( $p = 0,627$ ). Ob upoštevanju kasneje umrlih je od 18 otrok končno preživel 7 (38%). Stanje duševnega in telesnega razvoja prikazujemo v razpredelnici 6.

Pet otrok ima popolnoma normalen duševni in telesni razvoj. En otrok ima lažje motorične, kognitivne in vedenjske težave, vendar obiskuje normalno šolo. Ta otrok je bil pred priključitvijo na ZTMO zaradi hude hipoksije in asistolije oživiljan. En otrok, ki je bil ob rojstvu ocenjen po Apgarjevi 2 in oživiljan v porodnišnici, ima hude duševne in telesne okvare.

Razpr. 3. *Novorojenčki glede na glavno diagnozo, neposredno preživetje po ZTMO in kasnejše preživetje absolutno in v odstotkih.*

Table 3. *Neonates according to the principal diagnosis, immediate survival and later survival after ECMO in absolute numbers and percentage.*

Šte- vilo	Glavna diagnoza	Neposredno preživetje (NP)	% NP	Pozna smrt	Kasnejše preživetje (KP)	% KP
Num- ber	Principal diagnosis	Immediate survival (IS)	Percentage of IS	Later death	Later survival (LS)	Percentage of LS
4	Prirojena leva diafragmalna kila Congenital dia- phragmatic hernia	3	75	2	1	25
4	Mekonijska aspiracija Meconial aspiration	2	50	-	2	50
2	Primarna pljučna hipertenzija Primary pulmonary hypertension	2	100	1	1	100
1	Bolezen hialinih membran Hyaline membrane disease	1	100	-	1	100
1	Septični šok Septic shock	0	0	-	0	0
12	-	8	66,6	3	5	41,6

Razpr. 4. *Starejši otroci glede na glavno diagnozo, neposredno preživetje po ZTMO in kasnejše preživetje.*

Table 4. *Older children according to the principal diagnosis, immediate survival and later survival after ECMO.*

Šte- vilo	Glavna diagnoza	Neposredno preživetje (NP)	% NP	Pozna smrt	Kasnejše preživetje (KP)	% KP
Num- ber	Principal diagnosis	Immediate survival (IS)	Percentage of IS	Later death	Later survival (LS)	Percentage of LS
1	Pljučnica z abscesi Abscedental pneumonia	0	0	-	0	0
2	Dilatacijska kardiomiopatija Dilatatory cardiomyopathy	1	50	1	1	50
1	Virusna pljučnica (RSV) Viral (RSV) pneumonia	0	0	-	0	0
1	Otrpelo srce po operaciji na odprtem srcu Broken heart syndrome following open heart surgery	1	100	-	1	100
1	Opekline Burns	1	50	-	1	50
6	-	3	50	1	2	33

## Povezava med možnimi dejavniki tveganja

Pri nobenem od obravnavanih numeričnih dejavnikov, tj. raven kisika ( $p_aO_2$ ) in  $HCO_3^-$  v arterijski krvi, srednji arterijski tlak, srednji tlak v dihalnih poteh (STDP), preden smo otroke priklopili na ZTMO in trajanje ZTMO, razlika v srednji vrednosti ni bila statistično značilna na ravni tveganja 5%. Glede  $HCO_3^-$ , srednjega arterijskega tlaka in STDP je bila razlika med skupinama na meji statistične značilnosti. Na podlagi zbranih podatkov je bilo smiselno tudi grobo oceniti

Razpr. 5. *Glavne diagnoze in soobolevnost pri otrocih na ZTMO.*

Table 5. *Principal diagnosis and commorbidity in children on ECMO.*

Novorojenčki - Neonates		
Bolnik Patient	Glavna diagnoza Principal diagnosis	Soobolevnost Comorbidity
1	Prirojena diafragemska kila (PDK) Congenital diaphragmatic hernia (CDH)	Hipoksično ishemična encefalopatija (HIE), reanimiran pred ZTMO Hypoxic ischemic encephalopathy (HIE), resuscitated before ZTMO
2	PDK-CDH	Akutna odpoved ledvic (dializa tehnično ni bila možna) Acute renal failure (dialysis was technically impossible)
3	PDK-CDH	Atrijski septalni defekt (ASD) tipa secundum, sepsa Atrial septal defect type secundum (ASD), sepsis
4	PDK-CDH	-
5	Mekonijska aspiracija (MA) Meconial aspiration (MA)	-
6	MA	-
7	MA	HIE, multiorganska odpoved HIE, multiorgan failure
8	MA	Akutna ledvična odpoved, multiorganska odpoved Acute renal failure, multiorgan failure
9	Primarna pljučna hipertenzija novorojenčka Primary pulmonary hypertension of neonate (PPHN)	HIE (reanimacija pred ZTMO), pneumoperikard in pneumotoraks HIE (resuscitated before ECMO), pneumopericardium, pneumomediastinum)
10	Primarna pljučna hipertenzija novorojenčka PPHN	Akutna pljučna hipertenzivna kriza z asistolijo Acute pulmonary hypertensive crisis with asistoly
11	Sepsa Sepsis	Šok, DIK, MK III. stopnje, gangrena spodnjih okončin Shock, DIC, ICH grade III, gangrene of lower limbs)
12	RDS Respiratory distress syndrome	-
	Koarktacija aorte Aortic coarctation	MK I. stopnje pred ZTMO, MK III. stopnje (se razvije med ZTMO), DIK, PPHN ICH grade I before ECMO, evolves in ICH grade III while on ECMO, DIC, PPHN
Starejši otroci - Older children		
1	Pljučnica z abscesi (Bordetella pertussis) Abscededental pneumonia	Sepsa, multiorganska odpoved Sepsis, multiorgan failure
2	Dilatacijska kardiomiopatija (DM) Dilatatory cardiomyopathy (DM)	Metabolna bolezen neznane etiologije, katarakta Metabolopathy of unknown etiology, cataracta
3	DM	Miokarditis (reanimacija pred ZTMO), metabolna bolezen neznane etiologije Myocarditis (resuscitated before ECMO), metabolopathy of unknown etiology
4	Virusna pljučnica (RSV) Viral (RSV) pneumonia	Akutna ledvična odpoved, HIE Acute renal failure, HIE
5	Otrpelo srce Stun heart	Reanimacija pred ZTMO Resuscitated before ECMO

Bolnik Patient	Glavna diagnoza Principal diagnosis	Soobolevnost Comorbidity
6	Opekline III. st. (23%) Burn grade III	Akutni respiratorni distress odraslih - ARDS, reanimacija pred ZTMO Adult respiratory distress syndrome - ARDS, resuscitated before ECMO

Razpr. 6. *Duševni in telesni razvoj otrok od 1. do 9. leta po zdravljenju z ZTMO.*

Table 6. *Development and growth in children 1-9 years after ECMO treatment.*

Starost ob zadnjem pregledu Age at the last assessment	Duševni in telesni razvoj Development and growth
Novorojenčki - Neonates	
16 mesecev 16 months	Normalen Normal
12 mesecev 12 months	Normalen Normal
11 let 11 years	Normalen Normal
24 mesecev 24 months	Huda duševna in telesna okvarjenost Severely mentally and physically retarded
9 let 9 years	Normalen Normal
Starejši otroci - Older children	
9 let	Motena fina motorika, blažje kognitivne motnje, motnje vedenja Moderate motor disturbances, moderate learning disability and behavioural disorders
9 years	
5 let 5 years	Normalen Normal

prazne vrednosti za te tri dejavnike, ki najbolj napovedujejo preživetje. Po tovrstni delitvi sicer nobena razlika med skupinama v deležu preživelih ni bila statistično značilna, so pa vse tri bile blizu temu ( $p = 0,067$  za  $HCO_3$  in srednji arterijski tlak ter  $0,091$  za STDP). Med dejavniki tveganja, ki smo jih izrazili opisno, nobeden od obravnavanih dejavnikov (način ZTMO: V-V ali V-A, tip ventilacije, vrednost po Apgarjevi 5 minutah) ni bil statistično značilno povezan s preživetjem novorojenčkov ( $p = 1,000$ ;  $p = 1,000$ ;  $p = 0,682$ ). Vrednost po Apgarjevi po 5 minutah smo glede na standardna priporočila razdelili v tri kategorije: do 3, med 4 in 7 ter 8 in več.

**Klinični in tehnični zapleti med potekom ZTMO**

Klinični in tehnični zapleti so prikazani v razpredelnih 7 in 8.

Preživeli otroci so imeli v povprečju statistično značilno manj zapletov kot umrli (1,8 zapleta na otroka v primerjavi s 4,3 zapleta na otroka). Test t za neodvisna vzorca:  $p = 0,016$ .

**Razpravljanje**

V naši ustanovi smo začeli s programom ZTMO leta 1994. Metodo smo najprej izvajali poskusno na psih, nato pa smo jo prenesli na človeka. S tem smo se želeli izogniti »krivulji učenja«. Začetek izvajanja ZTMO brez dela na živalih je tudi praktično nemogoč. Raču-

### Razpr. 7. Najbolj pomembni klinični zapleti pri otrocih med potekom ZTMO.

Table 7. The most important clinical complications in children during ECMO.

Organ in vrsta zapleta Organ and type of complication	Število zapletov Number of complications	
	Preživeli Survivors	Umrli Nonsurvivors
<b>O srednje živčevje</b> <b>Central neural system</b>		
Občasni krči Periodic convulsions	2	
Trajni krči Long lasting convulsions	1	1
Razdražljivost (tresavica) Jitteriness	1	
Možganska smrt Brain death		1
<b>Infekti</b> <b>Infections</b>		
Sepsa (pozitivna hemokultura) Sepicaemia (positive blood culture)	1	2
<b>Ledvica</b> <b>Kidney</b>		
Ledvična odpoved Acute renal failure	3	3
<b>Krvavitve</b> <b>Bleeding</b>		
Možganska krvavitev Intracranial haemorrhage	1 (I. st.; grade I)	1
Krvavitev ob vstopu kanil Bleeding at the site of canulal	2	2
<b>Obtočila</b> <b>Cardiovascular system</b>		
Zastoj srca in oživljanje Cardiac arrest and resuscitation	1	4
Aritmija Disrhythmias		2
<b>Pljuča</b> <b>Lungs</b>		
Pnevmotoraks z drenažo Pneumothorax with drainage	2	1
Pnevmomediastinum Pneumomediastinum	1	2
Pnevmoperikard Pneumopericardium		1

### Razpr. 8. Tehnični zapleti med delovanjem sistema za ZTMO.

Table 8. Technical adverse events related to ECMO support.

Vrsta tehničnega zapleta Type of adverse event	Število Number
Rutinska zamenjava oksigenatorja Regular replacement of the oxygenator	2
Razpok membrane oksigenatorja Rupture of the oxygenator membrane	3
Strganina cevja v črpalki Tubing rupture in the raceway of the pump	4
Razrahljanje objemke na cevju Weakening of the ECMO circuit tube clamp	1
Strganina balona v servoregulatorju Rupture of the balloon in the servoregulator	1
Mehurčenje v cevju Air entry in the ECMO circuit	3

nali smo, da bomo potrebovali ZTMO pri 10–12 novorojenčkih letno. Ob pospešenem uvajanju drugih, že omenjenih metod, v zdravljenje otrok s hudo dihalno stisko, zdravijo danes z ZTMO v svetu manj novorojenčkov (21–25), pri nas 2–3 otroke letno. Ker za novorojenčke prirejen sistem ZTMO dopušča tudi zdravljenje dojenčkov do 10 kg, smo zdravili tudi njih in uspešno celo enega otroka s težo 15 kg. To je bil skrajni domet naših tehničnih zmogljivosti. Otroci, ki smo jih zdravili z ZTMO, so bili nehomogena skupina novorojenčkov in starejših otrok, ki pa je imela kljub temu nekatere skupne značilnosti, kot sta huda hipoksija in cirkulacijska nestabilnost. Poleg osnovne bolezni (glavna diagnoza) so bili obremenjeni z drugimi življenjsko ogrožujočimi stanji, ki smo jih registrirali kot spremljajoče bolezni in so usodno vplivale na težo in hitrost poslabševanja otrokovega stanja do meje, ko je bilo potrebno uporabiti ZTMO.

### Indikacije za ZTMO

Med indikacijami smo praviloma dosledno upoštevali kot merilo hipoksije pri otrocih z dihalno stisko vrednost OI 40 ali več. Odločitev kdaj, na kateri točki poslabšanja bolezni, otroka priključiti na ZTMO, ne more biti odvisna samo od OI, in je pogosto od institucije do institucije različna. OI pa je kot merilo najbolj uporabljano, ker ima najboljšo napovedno vrednost glede smrtnosti. Ob dosedanjih izkušnjah z ZTMO se pridružujemo mnenju, da je potrebno raven OI znižati pri hudi dihalni stiski na 35 za 0,5–6 ur in dopustiti alveolno (A)-arterijsko (a) razliko ravni kisika ( $A_aDO_2$ ) pri 80,5–82,5 kPa (na morsk gladini) za 0,5–4 ure.  $A_aDO_2$  je manj popolno indikacijsko merilo, saj upošteva zgolj raven kisika (26). V tem območju je kandidatov za ZTMO več. Tudi uspešnost zdravljenja z ZTMO je boljša (27, 28). Čakanje na vrednost OI 40 je lahko za otroka usodno, saj se stanje bolezni na tej točki hitro in nezadržno poslabšuje. Računati moramo, da je za pripravo samega sistema ZTMO (polnitev s fiziološko raztopino in nato s krvjo) potreben čas, ki otroku ni v prid. Zlasti kritičen je čas, ki je potreben od ligacije notranje jugularne vene in notranje karotidne arterije do povezave in zagona ZTMO. Na jagenjčkih so takšno stanje simulirali za dve uri in pri globoki hipoksiji z nasičenostjo hemoglobina ( $SaHbO_2$ ) 0,40 ugotovili, da je eno uro po priključitvi na ZTMO prišlo do motenj avtoregulacije možganskega žilja in padca pretoka krvi skozi možgane. To je tudi eden od pomembnih argumentov zagovornikov manj omejevalnih indikacij za uporabo ZTMO (29). Problema z zadrževanjem otrok v regionalnih bolnišnicah, kot ga imajo drugje, pri nas ni bilo, saj imamo dobro organiziran strokovni prevoz kritično bolnih novorojenčkov in dojenčkov, kar omogoča zajetje vseh, ki se jim dihalna stiska ali odpoved srca tako poslabša, da potrebujejo zdravljenje z ZTMO (30, 31).

### Delovanje ZTMO

V začetku smo uporabljali predvsem V-V ZTMO glede na to, da so bili prvi bolniki novorojenčki s primarno boleznijo pljuč, kot so mekonijaska aspiracija, primarna hipertenzija novorojenčkov in bolezen hiali-

nih membran. Način V-V je znan kot varnejši, možnost zapletov je manjša in kasnejše preživetje boljše (32, 33). Izboljša oksigenacijo krvi in organizma in le posredno vpliva na hemodinamiko. Predvsem pa ni potrebno žrtvovati desne notranje karotidne arterije kot pri V-A ZTMO. Način V-A pretežno nadomesti delovanje srca, ne le pljuč, in ima zato izrazit vpliv na krvni obtok, s tem pa tudi več možnosti za zaplete. Pri eni deklici je bila po odstranitvi kanil uspešno izvedena rekonstrukcija desne notranje karotidne arterije. V-A ZTMO smo uporabili pri vseh otrocih s primarno srčno odpovedjo. Oba načina se kot napovedna dejavnika za preživetje med seboj nista razlikovala.

### Izid zdravljenja z ZTMO

Preživetje vseh otrok je bilo 61% (11/18), kar ocenjujemo kot dobro. Rezultat opravičuje delovanje programa ZTMO v Sloveniji. Pri novorojenčkih 66% in pri starejših otrocih 50%. Če bi želeli z 80% moči testa dokazati razliko med ocenjenima deležema (tj. 61% proti 50%) kot statistično značilno, na ravni tveganja 5%, bi pri obstoječem razmerju vzorčenja (tj. 2:1 za novorojenčke) potrebovali vzorec velikosti 120 enot (tj. 80 novorojenčkov in 40 starejših otrok). To velja tudi za psihični in socialni razvoj preživelih. V registru ECLS navajajo 68% kot povprečno skupno preživetje novorojenčkov in starejših otrok, ne glede na osnovno bolezen, zaradi katere je bilo potrebno zdravljenje z ZTMO. Odstotki preživetja se gibljejo od najnižjih - 33% (podpora akutne srčne odpovedi) pri odraslih do 77% pri novorojenčkih s hudo dihalno stisko (4). Preživetje je različno tudi od ustanove do ustanove. Otroška bolnišnica v Torontu, ki jo danes postavljajo na prvo mesto med otroškimi bolnišnicami na svetu, navaja 59-odstotno preživetje pri ne-neonatalnem ZTMO po 24 urah po odklopu (33). V svetu seveda ne delujejo samo otroške intenzivne enote s stotinami primerov ZTMO letno, ampak tudi manjše, ki z ZTMO rešujejo življenja otrok, ki bi sicer z veliko verjetnostjo umrli. Tako kot je v Ljubljani. Večja pogostnost primerov posameznega centra vpliva na uspešnost rezultatov (34), vendar to ne more biti odločilno za omejevanje ZTMO zgolj na velike centre. Takšno načelnost bi številni otroci v vrsti evropskih otroških intenzivnih enot plačali z življenjem, tudi pri nas. Do začetka naše študije je preživelo 7 od 11 otrok, pet jih je ob času pregleda doseglo normalen duševni in telesni razvoj, eden od otrok je motorično nespreten z vedenjskimi težavami, eden pa ima hude okvare. Glede na to, da so bili otroci zapisani smrti, je to odličen rezultat. Motnje v razvoju se kasneje kažejo lahko na kognitivnem, živčno-motoričnem in vedenjskem področju. Prav tako ima otrok lahko motnje v delovanju vida in sluha. Največ razvojnih študij je bilo opravljenih po ZTMO pri novorojenčkih. Pri starosti 3,5 leta se normalno razvija 59% otrok, 24% jih ima težave pri učenju in vedenjske motnje, 17% jih kaže pomemben zastoj v razvojnem testiranju. Nepopolnost takšnih primerjav je, da vedno kot primerljive skupine jemljejo razvoj zdravih novorojenčkov, ne pa kritično bolnih. Britanski prospektivni multicentrični študiji sta doslej edini, ki navajata, da je 59% novorojenčkov, ki so bili

zdravljeni zgolj konvencionalno in so izpolnjevali merila za ZTMO, umrlo, ali so imeli hude okvare pri štirih letih v primerjavi s 37% ( $p = 0,004$ ), ki so bili zdravljeni z ZTMO (35, 36). Prav tako ni mogoče razmejiti, kakšne so dejanske posledice osnovne bolezni, često povezane z odpovedjo več organov in celo z oživljanjem pred ZTMO ali med samim potekom ZTMO, saj se ZTMO pogosto uporablja kot zadnje možno zdravljenje (»ultimum refugium«) za rešitev otrokovega življenja (35).

### Povezava med možnimi dejavniki tveganja

Na podlagi dobljenih rezultatov lahko utemeljeno sklepamo, da so srednji arterijski tlak, srednji tlak v dihalnih poteh in raven  $HCO_3$  v arterijski krvi možni napovedni dejavniki za preživetje novorojenčkov po zdravljenju z ZTMO. Na podlagi zbranih podatkov je bilo smiselno tudi grobo oceniti prazne vrednosti teh treh parametrov, ki najbolj napovedujejo preživetje. Po tovrstni delitvi sicer nobena razlika med skupinama v deležu preživelih ni bila statistično značilna, so pa bile vse tri temu blizu ( $p = 0,067$  za  $HCO_3$  in srednji arterijski tlak ter  $p = 0,091$  za STDP). Seveda bi bil za statistično potrditev vpliva teh dejavnikov tveganja potreben bistveno večji vzorec, po možnosti dovolj velik, da bi omogočal multivariantno analizo, torej statistično izločitev morebitnega sovpliva ostalih dejavnikov iz ocene vpliva za posamezen dejavnik. Tudi trajanje ZTMO ni bilo statistično pomembno povezano s preživetjem v skupini novorojenčkov ( $pT = 0,63$ ;  $pMW = 0,57$ ). Glede na trajanje ZTMO smo v Ljubljani zdravili otroke, ki so bili glede na osnovno bolezen in obremenjenost s spremljajočimi boleznimi enako zahtevni kot v drugih centrih ZTMO (37). Vrednost po Apgarjevi po 5 minutah smo glede na standardna priporočila razdelili v tri kategorije: do 3, med 4 in 7 ter 8 in več. Nobeden izmed obravnavanih dejavnikov (način ZTMO, tip predihavanja, preiskavo po Apgarjevi po 5 minutah) ni bil statistično značilno povezan s preživetjem novorojenčkov ( $p = 1,000$ ;  $p = 1,000$ ;  $p = 0,682$ ).

Če si dovolimo ob majhnem številu otrok komentirati preživetje po posameznih diagnozah pri novorojenčkih, potem smo dosegli popoln uspeh pri bolezni hialinih membran in primarni pljučni hipertenziji novorojenčkov, 75% pri prirojeni diafragemski kili in 50% pri mekonijski aspiraciji. V primerjavi z drugimi avtorji nismo srečali podaljšane odvisnosti od kisika po privedbi na spontano dihanje (38). Pri starejših otrocih smo dosegli popoln uspeh pri otrpemu srču po operaciji, 50% pri dilatacijski kardiomiopatiji in ARDS pri opeklinah, popoln neuspeh pa pri virusni pljučnici in sepsi. Preživetja so za posamezni center vedno specifična in jih ni mogoče samoumevno prenašati z enega na drugega (39).

### Klinični in tehnični zapleti med potekom ZTMO

Med kliničnimi zapleti so krči pogost pojav in jih navajajo v 10-15%, kar ni presenetljivo glede na globoko hipoksijo, ki so ji bili izpostavljeni otroci pred začetkom ZTMO, ki je trajala nekaj ur ali celo dni in je povzročila motnje v prenosu kisika, spremembe v pre-



snovi možganov in delovanju žilja. Ob spreminjajočem se delovanju žilja ob znižanem tlaku nastopijo ishemične okvare možganov, ob povišanem tlaku pa naraste možnost možganskih krvavitev s hudimi posledicami za kasnejši razvoj (29). Preživeli otroci so imeli v povprečju statistično značilno manj zapletov kot umrli. Zaradi heparinskega učinka in neuravnotežene strdljivosti krvi prihaja do krvavitev v notranje organe, pri novorojenčkih zlasti v možgane, ali pa do lokalnih krvavitev na mestu vstopa kanil v velike žile. Pri dveh otrocih smo zaradi možganskih krvavitev in hudih okvar možganov z ZTMO prenehali, potem ko smo s stanjem izčrpano seznanili starše. Možganskih krvavitev smo imeli pri 8% novorojenčkov, kar je manj kot navajajo drugi (15%) (4, 37), ker smo imeli med njimi samo enega 34-tedenskega nedonošenčka. Pri vrednotenju uspešnosti ZTMO je bistvenega pomena kakovost preživetja, ne zgolj preživetje. Pri približno 30% otrok na ZTMO se pojavi odpoved ledvic in je potrebna hemodializa ali hemofiltracija (37), kar smo ugotovili tudi pri naših otrocih (6/18). Bolnišnični okužbi, dokazani s kužnino v krvi, smo imeli samo dve (8%). Odstotek okužb se v različnih centrih giblje od 7–27% (4, 37, 39).

Naprava za izvajanje ZTMO je sestavljena iz vrste med seboj funkcionalno povezanih enot in cevja. Na vsakem od teh elementov je pri dolgotrajnem poteku ZTMO možno pričakovati manjše ali večje tehnične težave, ki jih poznajo vsi centri, kjer izvajajo ZTMO. Pogostnost tehničnih nezaželenih dogodkov lahko pričakujemo pri 29–30% ZTMO (40). Ekipa, ki ZTMO vodi, mora pred priključitvijo otroka izpolniti vse varnostne ukrepe in znati reševati probleme, ki se pojavljajo. Med tehničnimi zapleti so najpogostejši krvavitve na vstopu kanil (4), strdki v cevju in posledično prekritje respiratorne membrane v oksigenatorju s fibrinom ter preobremenitev in pokanje še proste membrane zaradi povečanega toka krvi. Okvare na drugih delih cevja so odvisne od trajanja ZTMO in jih mora ekipa predvideti in biti sposobna obvladati (41).

## Zaključki

V 12 letih smo z ZTMO zdravili 18 otrok. Upoštevač, da so predstavljali otroci, zdravljeni z ZTMO, subpopulacijo kritično bolnih otrok z napovedno smrtnostjo prek 80%, je doseženo preživetje ob spremljajočih bolezenskih stanjih izjemen dosežek. Skupno je preživelo 11 od 18 otrok (61%). Novorojenčkov je preživelo 66%, starejših otrok 50%. Kar zadeva indikacije, menimo, da je potrebno raven OI znižati pri hudi dihalni stiski na 35. Kar zadeva dejavnike tveganja in njihovo povezavo s preživetjem, se statistični značilnosti približujejo le raven  $\text{HCO}_3^-$  v krvi, višina srednjega arterijskega tlaka in tlaka v ŠTDP. Rezultati zdravljenja z ZTMO opravičujejo nadaljevanje programa ZTMO v Sloveniji.

## Zahvala

Avtorji se zahvaljujejo g. Gaju Vidmarju z Inštituta za bioinformatiko Medicinske fakultete v Ljubljani za statistično obdelavo podatkov.

## Literatura

- Bartlett RH, Gazzaniga AB, Jeffries MR, Haiduc NJ, Fong SW. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) cardiopulmonary support in infancy. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1976; 22: 80–93.
- Short BL, Pearson GD. Neonatal extracorporeal membrane oxygenation for newborn respiratory failure: a review. *J Intens Care Med* 1986; 1: 47–54.
- O'Rourke PP, Krone R, Vacanti J. Extracorporeal membrane oxygenation and conventional medical therapy in neonates with persistent pulmonary hypertension: a prospective randomized study. *Pediatrics* 1989; 84: 957–63.
- Conrad SA, Rycus PT, Dalton H. Extracorporeal Life Support Registry Report 2004. *ASAIO J* 2004; 51: 4–10.
- Klein MD, Shaheen KW, Whittlesey GC, Pinsky WW, Arzinegas E. ECMO for the circulatory support of children after repair of congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 100: 498–505.
- Cofer RB, Warner BW, Stallion A, Ryckman FC. Extracorporeal membrane oxygenation in the management of cardiac failure secondary to myocarditis. *J Pediatr Surg* 1993; 28: 669–72.
- Wessel DL. Managing low cardiac output syndrome after congenital heart surgery. *Pediatr Crit Care Med* 2001; 2 Suppl 4: 52–62.
- Hintz SR, Benitz WE, Colby CE, Sheehy AM, Rycus P, Van Meurs KP, ELSO Registry. Utilization and outcomes of neonatal cardiac extracorporeal life support: 1996–2000. *Pediatr Crit Care Med* 2000; 6: 33–89.
- Flamant C, Nolent P, Hallalel F, Lardeux C, Chevalier JY, Renolleau S. Evolution of extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in neonatal acute respiratory failure, fifteen years of experience. *Arch Pediatr* 2000; 11: 308–14.
- Pierre EJ, Zwischenberger JB, Angel C, Upp J, Cortiella J, Sankar A, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in the treatment of respiratory failure in pediatric patients with burns. *J Burn Care Rehabil* 1998; 19: 131–4.
- UK Collaborative ECMO trial Group. UK collaborative randomized trial of neonatal extracorporeal membrane oxygenation. *Lancet* 1996; 348: 75–82.
- Morris AH, Wallace CJ, Menlove RL. Randomized clinical trial of pressure controlled inverse ratio ventilation and extracorporeal  $\text{CO}_2$  removal for adult respiratory distress syndrome. *Am J Resp Critical Care Med* 1994; 149: 295–305.
- Alpard SK, Zwischenberger JB. Extracorporeal membrane oxygenation for severe respiratory failure. *Chest Surg Clin North Am* 2000; 12: 355–78.
- Wolfson K, Madelyn D, Kahana MD, Nachman JB, Lantos J. Extracorporeal membrane oxygenation after stem cell transplant: Clinical decision-making in the absence of evidence. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6: 2000–3.
- Hintz SR. Osebno e-sporočilo 2005.
- Primožič J. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in children. *Liječ Vjesn* 1995; 117 Suppl 2: 21–3.
- Primožič J, Vidmar I, Kalan G, Grosek Š. Dolgotrajna zunajtelesna membranska oksigenacija (ECMO) pri otroku. Podiplomsko izobraževanje iz anesteziologije – četrti tečaj. F.E.E.A. Fondation européenne d'enseignements en anesthésiologie. Portorož, Slovenija. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo, Sekcija za anesteziologijo in intenzivno medicino; 1996.
- Grosek Š, Primožič J. High frequency oscillatory ventilation in neonates and infants. In: Cerović O, Štajer D, eds. Symposium book – International Symposium on Intensive Medicine. Bled, Slovenija; 1999. p. 193–9.
- Primožič J, Grosek Š, Lazar I, Derganc M. Inhaled nitric oxide in neonatal and pediatric acute respiratory distress syndrome. Our experience. In: Cerović O, Štajer D, eds. Symposium book-International symposium on intensive care medicine. Bled, Slovenija; 1997. p. 128–31.
- Grosek Š, Primožič J, Kalan G. Umetno predihavanje in njegove posebnosti pri novorojenčku in otroku. In: Kremžar B, ed. Zbornik predavanj – Šola intenzivne medicine. Ljubljana: Slovensko združenje za intenzivno medicino; 1998. p. 81–9.
- Gross I. Recent advances in respiratory care of the term neonate. *Ann NY Acad Sci* 2000; 900: 151–8.

22. Cornfield DN, Maynard RC, de Regnier RA. Randomized, controlled trial of low-dose nitric oxide in the treatment of term and near-term neonates with respiratory failure and pulmonary hypertension. *Pediatrics* 1999; 104: 1089-94.
23. Finan NN, Barrington KJ. Nitric oxide for respiratory failure in infants born at or near term. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 4: CD000399.
24. Marks SD, Nicholl RM. The reduction in the need for ECMO by using surfactant in meconium aspiration syndrome. *J Pediatr* 1999; 135: 267-8.
25. Froese AB, Kinsella JP. High-frequency oscillatory ventilation: lessons from the neonatal/pediatric experience. *Crit Care Med* 2005; 33 Suppl 3: 115-21.
26. Anon. Finan. Management of neonatal respiratory failure. In: Zwischenberger JB, Steinhorn RH, Bartlett RH, eds. *ECMO-extracorporeal cardiopulmonary support in critical care*, 2<sup>nd</sup> ed. Baltimore: ELSO; 2000. p. 291-314.
27. Peters MJ, Tasker RC, Kiff K, Yates AR, Hatch DJ. Acute hypoxic respiratory failure in children: case mix and the utility of respiratory severity indices. *Intensive Care Med* 1998; 24: 699-705.
28. Bennett CC, Johnson A, Field DJ, UK Collaborative ECMO Trial Group. A comparison of clinical variables that predict adverse outcome in term infants with severe respiratory failure randomised to a policy of extracorporeal membrane oxygenation or to conventional neonatal intensive care. *J Perinat Med* 2002; 30: 225-30.
29. Short BL. The effect of extracorporeal life support on the brain: a focus on ECMO. *Semin Perinatol* 2005; 29: 45-50.
30. Kornhauser P, Primožič J, Derganc M, Okršlar E. Naše izkušnje v transportu življenjsko ogroženih otrok v Enoto za intenzivno terapijo. In: Kržišnik C, ed. *Urgentna pediatrija in intenzivno zdravljenje, neonatalna hiperbilirubinemija - Izbrana poglavja iz pediatrije* 4. Ljubljana, Slovenija. Ljubljana: Katedra za pediatrijo; 1993. p. 67-78.
31. Roy RND, Langford S, Chabernaud, Petresen S, Peitersen N, Kollée L, et al. Newborn transport around the world. *Seminars in neonatology* 1999; 4: 219-35.
32. Knight GR, Dudell GG, Evans ML, Grimm PS. A comparison of venovenous and venoarterial extracorporeal membrane oxygenation in the treatment of neonatal respiratory failure. *Crit Care Med* 1996; 24: 1678-83.
33. Kugelman A, Gangitano E, Taschuk R, Graza R, Riskin A, McEvoy C, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in infants with meconium aspiration syndrome: a decade of experience with venovenous ECMO. *J Pediatr Surg* 2005; 40: 1082-9.
33. Van Litsenburg R, de Moos N, Edgell D, Gruenwald C, Bohn DJ, Parshuram CS. Resource use and health outcomes of paediatric extracorporeal membrane oxygenation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005; 90: F176-7.
34. Dalton HJ, Gold K, Rykus P. Impact of ECMO center's case frequency on survival in children. *Pediatric Critical Care Colloquium*; September 1998; Chicago, USA.
35. Bennett CC, Johnson A, Field DJ, Elbourne D. UK collaborative randomised trial of neonatal extracorporeal membrane oxygenation: follow-up to age 4 years. *Lancet* 2001; 357: 1094-6.
36. Bennett CC, Johnson A, Field DJ. A comparison of clinical variables that predict adverse outcome in term infants with severe respiratory failure randomised to a policy of extracorporeal membrane oxygenation or to conventional neonatal intensive care. *J Perinat Med* 2002; 30: 225-30.
37. Cook LN. Update on extracorporeal membrane oxygenation. *Paediatr Respir Rev* 2004; 5 Suppl A: 329-37.
38. Glass P, Wagner AE, Coffman C. Outcome and follow-up of neonates treated with ECMO. *ECMO: Extracorporeal Cardiopulmonary Support in Critical Care*, 2<sup>nd</sup> ed. Baltimore: ELSO; 2000. p. 409-20.
39. Lequier L. Extracorporeal life support in pediatric and neonatal critical care: a review. *J Intensive Care Med* 2004; 19: 243-58.
40. Langham MR, Kays DW, Beierle AN, Chen MK, Stringfellow, Talbert JL. Expanded application of extracorporeal membrane oxygenation in a pediatric surgery practice. *Ann Surg* 2003; 237: 766-74.
41. Faulkner SC, Johnson CE, Tucker JL, Schmitz ML, Fasules JW, Drummond-Webb JJ. Hemodynamic troubleshooting for mechanical malfunction of the extracorporeal membrane oxygenation systems using the PPP triad of variables. *Perfusion* 2003; 18: 295-8.