

ECMO HASTALARINDA NÖROLOJİK VE PULMONER KOMPLİKASYONLAR

16. BÖLÜM

Dr. Aslıhan YALÇIN

16.1 ECMO Hastalarında Nörolojik Komplikasyonlar

Ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (ECMO) şiddetli pulmoner ve kardiyak yetmezlikte giderek artan sıklıkta kullanılmaktadır. Teknolojik gelişmeler ECMO uygulamasını ne kadar kolaylaştırırsa da eşlik eden pek çok komplikasyon nedeni ile morbidite ve mortalitesi halen yüksektir.

Nörolojik komplikasyonlar ECMO uygulanan olgularda sık karşılaşılan sorunlardandır. Yetişkin veno-arteriyel ECMO (V-A ECMO) olgularında nörolojik komplikasyon sıklığı %13.3 olarak bildirilmiş, bunların %5.9-7.8'inin iskemik ve/veya hemorajik inme olduğu raporlanmıştır¹. Ekstrakorporeal Yaşam Desteği Organizasyonu (ELSO) verileri göstermiştir ki; 2002-2004 yılları arasında nörolojik komplikasyon sıklığı %20 iken bu konuda bilinçlenmenin artması ile 2011-2013 yılları arasında bu oran %13'e düşmüştür². Veno-venöz ECMO (VV-ECMO) olgularında veriler oldukça kısıtlıdır ve bildiriler çoğunlukla VA-ECMO olgularını içermektedir.

Nörolojik sorunlar hiç belirti vermeyebilir ya da bilinç değişiklikleri, epileptik nöbetler, koma ve beyin sapı refleksleri kaybı ile karşımıza çıkabilir. Bildirim sıklığı az olmakla beraber parapleji, periferik sinir hasarı, okülomotor ve peroneal sinir felci de görülebilir³. İntrakranyal kanama olgularının oldukça kötü prognozlu hatta mortal seyrettiği bilinmektedir. VA-ECMO olgularında ölüm sebepleri pulmoner, kardiyak sebeplerden çok intrakranyal kanama ya da enfarkt olarak bildirilmiştir ve hastane içi sağ kalım oranları %10.5 olarak bulunmuştur². VV-ECMO desteği ile takip edilen H_1N_1 olgularında da yine en sık mortalite nedeni intrakranyal kanama olarak saptanmıştır⁴.

Nörolojik sorunları saptamada bu hasta grubuna özel değerlendirme yöntemleri henüz yoktur. Bu nedenle şiddetli klinik tablo ortaya çıkana kadar fark edilmezler. Klinik bulguları beklemeden rutin radyolojik tarama yapan bir çalışmada nörolojik hasar oranı %52 bulunmuştur⁵. Ancak bu sorunların ECMO desteği gerektiren hastalığın hangi aşamasında geliştiği bilinmemektedir. Hipoksik beyin hasarı başta olmak üzere pek çok nörolojik sorunun ECMO'ya bağlanmadan önce mi yoksa sonra mı ortaya çıktığı ayrı bir tartışma konusudur.

16.1.1 Risk faktörleri

Nörolojik komplikasyonlar; ECMO ilişkili olduğu kadar önceki klinik durumla da doğrudan ilişkili olabilir. ECMO öncesi hipertansif ya da hipotansif olan olgularda serebral oteoregölasyonun bozulması, hipoksi, ateş, hipoglisemi, hiperglisemi, metabolik asidoz, elektrolit imbalansı ve serebral emboli varlığı nörolojik hasar için risk oluşturur⁶⁷. Nörolojik morbidite ve mortalite için en yüksek riskli grup ECMO öncesi kardiyak arrest ya da şok öyküsü olan hastalar olarak bulunmuştur²⁸⁹. Kadın cinsiyet ve genç yaş, nörolojik komplikasyonlar için risklidir².

ECMO'ya bağlandıktan sonra ise; yoğun antikoagülan kullanımı, koagülasyon takibinin düzgün yapılmaması, resirkülasyon varlığı, hemodinamik instabilite, vazopresör desteğine ihtiyaç, renal fonksiyon bozuklukları ve ECMO süresinin uzaması ECMO ilişkili komplikasyonlar için risk oluşturur^{10 11}.Yine ECMO sonrası kardiyak arrest gelişen olguların da %50'sinde nörolojik sorun saptanmıştır¹².

16.1.2 Patofizyoloji

Kanın ECMO sistemine teması ile bir sistemik inflamatuvar yanıt oluşur. Bu durum kan beyin bariyerinde bozulma ve direkt nöronal hasara neden olabilir¹³. Plazma proteinlerinin absorpsiyonu, faktör 10 aktivasyonu ve trombin formasyonu; prokoagülan ve antikoagülan sistemler arası dengeyi bozarak anormal kanama ve tromboza yol açar¹⁴. İnflamatuvar sitokin salınımı aynı zamanda trombositopeni ve koagülan sistem aktivasyonu ile tüketim koagülopatisi ve kanama eğilimine neden olur⁶¹⁵. Tromboz ve kanama eğilimi serebrovasküler komplikasyonlara zemin hazırlar. Öte yandan ECMO pompasının uyguladığı pozitif ve negatif basınçlar direkt mekanik etki ile kan hücrelerini hasarlar, parçalar, fonksiyonel olarak etkiler ve von willebrand faktör kaybına yol açarak kanamaya eğilim yaratabilir¹⁵¹⁶. ECMO uygularken kullanılan antikoagülanlar ve yapılan transfüzyonlar da kanama nedeni olabilir⁶. Yakın antikoagülan monitorizasyonu ile daha az kan ürünü transfüzyonu ve kanama eğiliminin azaldığını gösteren çalışmalar mevcuttur¹⁷.

Öte yandan, solunum yetmezliği ve şiddetli hiperkapnisi olan hastalar ECMO'ya bağlandıktan sonra arteriyel karbondioksit düzeylerinin hızlı düşmesine bağlı gelişen vazokonstriksiyon, serebral kan akımını azaltarak nörolojik hasara yol açabilir³. Bu durum aynı zamanda serebral oteoregölasyonu bozarak iskemik hasara da zemin hazırlar. Sedatif kullanımına bağlı periferik vazodilatasyon ve ortalama kan basıncı düşüklükleri de serebral hipoperfüzyon ile nörolojik sorunlara yol açabilir¹⁸.

Transkraniyal Doppler ultrasonografi (TCD) ve manyetik rezonans (MR) ile yapılan çalışmalar göstermiştir ki; iskemik ve hemorajik serebral olaylar VA-ECMO olgularında VV-ECMO olgularından daha sık görülür¹⁹. Oksijenlenmiş kan ECMO pompasından direkt olarak büyük bir artere döndüğünden VA-ECMO ile emboli ve iskemik inme riski yüksektir. VV-ECMO'da ise pulmoner dolaşım ECMO devresinden gelen trombüs parçaları için filtre görevi görür. VA- ECMO uygulanan hastalarda kardiyak açıdan iyileşme sağlanırken, solunum yetmezliği devam ediyorsa; hastanın kendi dolaşım sisteminden gelen oksijensiz kan kardiyak pompa gücünün düzelmesi ile proksimal aortaya oradan da serebral dolaşıma karışarak nörojenik hasara yol açabilir. Bu duruma diferensiyel hipoksi adı verilir. Yalnızca

VA-ECMO olgularında görülür²⁰. Bu olgularda koruyucu veya ultra-koruyucu mekanik ventilasyon uygulamaları da diferensiyel hipoksiye neden olabilir²¹. Hipoksinin yanısıra hiperoksi de serbest oksijen radikalleri salınımı ve oksidatif stres ile nörolojik hasar nedeni olabilir. VA-ECMO'da pompadan arteriyel sisteme geçen kan yüksek oksijen içerikli olduğundan VV-ECMO'ya göre oksidatif hasar görülme sıklığı daha fazladır. Hiperoksi ayrıca reaktif vazokonstriksiyon ile serebral mikrodolaşımı olumsuz yönde etkiler²². Pulsatil kan akımının azalması ile gelişen vasküler tonus değişiklikleri de serebral kan akımını etkileyerek VA-ECMO olgularında nörolojik sorunlara yol açabilir. VV-ECMO olgularında bu olaylara rastlanmazken, yalnızca resirkülasyon varlığında hipoksi nedeni ile serebral hasar riski yüksektir²³.

16.1.3 Tanı

ECMO olgularında, nörolojik sorunlar genellikle şiddetli düzeye geldiklerinde belirti verirler. Nörolojik sorun gelişen olgularda midriazis, anizokori, hemipleji, epileptik nöbetler, konfüzyon, persistan koma veya intrakranyal kanamaların neden olduğu malign hipertansiyon görülebilir. Bu hastalarda nörolojik komplikasyonlar gözden kaçmasın diye günlük nörolojik skorlama sistemlerinin kullanımı önerilmektedir. Ancak yoğun sedatif ve nöromusküler kullanımı nörolojik takibi zorlaştırır. Klinik olarak saptanamayacak düzeyde sinsi seyreden nörolojik sorunlar ise hasta sedatif almıyorsa da saptanamayabilir.

Beyin ölümü gelişen olgularda tanı özel ilgi gerektirir. ECMO olgularında beyin ölümünü erken fark etme konusunda henüz belirlenmiş bir yöntem yoktur. Beyin sapı refleksleri alınamayan bir ECMO hastasında tanı için uygulanacak ek testler de farklıdır. Standart apne testi, ECMO PaCO₂'yi sürekli temizlediği için, uygun değildir. Ek test olarak modifiye oksijenize apne testi uygulanabilir. Buna göre CPAP modu altında hastanın solunum hareketleri endojen bir manometre ile izlenirken end-tidal karbondiyoksit monitorizasyonu yapılır. Bir diğer yöntem de ECMO gaz blender sistemine eksojen karbondiyoksit eklemektir²⁴. Ayrıca elektroensefalografi ve kranyal bilgisayarlı tomografi (BT) ile anjiyografi ile de beyin ölümü tanısı desteklenebilir.

16.1.3.1 Radyolojik tetkikler

ECMO olgularında akut kraniyal patolojileri saptamada kullanılacak başlıca görüntüleme yöntemi BT'dir¹³. Kanama ve enfarkt varlığının hızlıca tanısını sağlayarak ECMO'ya devam edip etmeme konusunda fikir verir. Devre ve setlerin metalik içeriği nedeni ile MR ile görüntüleme ancak hasta ECMO'dan ayrıldıktan sonra yapılabilir ve serebral mikroemboli ve mikrohemorajilerin saptanmasında kullanılabilir²⁵.

Serebral Near-Infrared Spektroskopisi(NIRS):

Serebral oksijenasyonun sürekli non-invazif takibini sağladığından ECMO hastalarında iskemik olayların erken saptanmasında faydalı olabilir.

Transkranyal Dopler Ultrasonografi (TCD):

Orta serebral arterin akım hızı ve pulsatilitesinin izlenimini sağladığından emboli gelişen olguları erken tanısını sağlayabilir. Hava embolisi ile solid emboli ayırımında yardımcıdır.

Elektroensefalografi:

Nonkonvülsüf status, hemorajik ve iskemik olayların tansında yardımcı olabilir.

16.1.3.2 Serum belirteçleri

Serum glial fibrillary acidic protein (GFAP), neuron-specific enolase (NSE), serum S100B, monocyte chemoattractant protein 1/chemo-kine ligand 2, intercellular adhesion molecule-5 ve brain-derived neurotrophic factor düzeylerinin yüksekliği ile serebral olaylar arasında yakın ilişki saptandığından ECMO hastalarında takipleri ile nörolojik sorunlar erkenden saptanabileceği ileri sürülmüştür²⁶⁻²⁹.

16.1.4 Tedavi

Nörolojik sorunların bu hasta grubunda tedavisi oldukça zordur. Literatürde intrakraniyal kanama gelişen olgularda hematoma boşaltılması ve dekompresif hemikraniyotomi bildirilmiş olsa da, mortalitesi yüksek olan yaklaşımlardır³⁰⁻³¹. Emboli gelişen olgularda sistemik trombolitik yerine lokal olarak yerleştirilen kateter aracılı trombolitik uygulamaları ya da mekanik trombektomi önerilmektedir.

16.2 ECMO Hastalarında Pulmoner Komplikasyonlar

ECMO solunum sistemi yerine görev yaparken pek çok komplikasyonu da beraberinde getirir. ECMO sırasında ve sonrasında gelişen kalp-akciğer etkileşimleri fizyolojik pek çok değişikliğe neden olur. Çoğunlukla öncesinde ciddi solunum yetmezliği olduğundan, bu hastalarda ECMO'ya bağlandıktan sonra gelişen pulmoner sorunları fark etmek oldukça güçtür. Bu yüzden pulmoner komplikasyonlar ve oluşum mekanizmaları ile ilgili yeterli veri yoktur.

16.2.1 Pulmoner sorunların sıklık ve patofizyolojisi

Solunum sistemi komplikasyonları öncelikle ECMO kanülasyonu sırasında gelişen mekanik sorunlar olabilir. Kanüllerin yerleşimi sırasında ya da sonrasında, malpozisyon nedeni ile pnömotoraks, pnömomediastinum, pnömoperikardiyum, plevra sıvısı ve hemotoraks geliştiği bildirilmiştir. Pnömotoraks %5.7 ile en sık görülen mekanik komplikasyonlardan biridir³². Toraks içi basınç artışına neden olarak ECMO kanülünde venöz dönüşte zorlanma, akımda yavaşlamaya neden olur.

Kalp-akciğer etkileşimleri ECMO olgularında gelişen pulmoner sorunlardan sorumlu olabilir. VA-ECMO desteği alan olgularda, özellikle yüksek akım uygulandığında; sol ventrikül diyastol sonu basıncında, ard yükte ve pulmoner venöz geri dönüşte artma sonucu pulmoner konjesyon ve ödem gelişebilir. Üç günden fazla VA-ECMO desteği alan, 106 olguyu kapsayan bir çalışmada pulmoner ödem sıklığı %74 bulunmuş ve mortalitesinin oldukça yüksek olduğu belirtilmiştir³³. Yüksek akım uygulamalarının yanı sıra uzamış ECMO süresi, sık kan ürünü transfüzyonu ve volüm yükü de pulmoner ödem gelişme riskini artırır. VV-ECMO uygulanan hastalarda; ECMO sonrası pulmoner kan akımında artma ile mekanik olarak vasküler yapıların açılması, hipoksi ve hiperkapninin düzelmesi ile prekapiller düzeydeki pulmoner vazokonstriksiyon azalır, bu durum pulmoner arter basıncında

düşmeye neden olarak sağ ventrikül üzerindeki yükü azaltır³⁴. Sağ kalp yükünün azalması interventriküler etkileşimle sol ventrikül fonksiyonlarına da olumlu olarak yansır. Dolayısıyla volüm yükü olmadığı sürece VV-ECMO olgularında akciğer ödemi VA-ECMO olgularından daha az sıklıkta görülür.

ECMO'nun akciğer parankimi üzerine etkilerini klinik takip ile fark etmek de oldukça güçtür. Pulmoner komplikasyonlarla ilgili veriler otopsi çalışmalarından elde edilen histopatolojik bulguları içerir. Yakın zamanda yayınlanmış, 76 ECMO hastasını kapsayan bir otopsi çalışması sonuçlarına göre pulmoner hemoraji %63.2 oranında, en sık görülen ECMO ilişkili komplikasyondur³⁵. Pediatrik yaş grubu, uzamış ECMO ve VA-ECMO ile pulmoner hemoraji riski arasında doğrudan ilişki saptanmıştır³⁵. Yoğun antikoagülan kullanımı ve ECMO ilişkili sistemik inflamasyonun tetiklediği koagülopati nedeni ile de pulmoner hemoraji görülebilir. VV-ECMO olgularını içeren, 12 çalışma ve 1042 hastayı kapsan bir metanalize göre klinik olarak fark edilen pulmoner hemoraji sıklığı %6.4'tür³⁶. Otopsi ile fark edilen pulmoner hemoraji sıklığının neredeyse 10 kat fazla olması, ECMO hastalarında pulmoner hemorajinin tahmin edilenden fazla olduğunu ve gözden kaçtığını akla getirmektedir. Aynı otopsi çalışması verilerine göre ECMO hastalarında 2. sıklıkta görülen pulmoner sorun akut akciğer hasarıdır. Yetişkin yaş grubunda, VV-ECMO desteği alanlarda, uzamış ECMO ve mekanik ventilatör desteği gerekenlerde akut akciğer hasarına daha fazla rastlanmıştır³⁵. Bir yandan akciğerlere dinlenme fırsatı veren ECMO'nun diğer yandan akciğer parankim hasarına neden olması şaşırtıcı bulunmuş ve ECMO kaynaklı sistemik inflamasyon ile ilişkilendirilmiştir. Parankimal akciğer hasarı ECMO'dan ayrıldıktan sonraki dönemlerde fonksiyonel olarak solunum sistemini etkileyebilir. ECMO sonrası izlenen ve yüksek rezolusyonlu BT ile akciğer görüntülemesi yapılan olgularda, taburculuk sonrası 1. yılda parankimal fibrozis geliştiği ve solunum fonksiyonları ve yaşam kalitesi üzerine olumsuz etkileri bildirilmiştir³⁷.

Tromboembolik olaylar da sık görülen komplikasyonlardır. ECMO devresinden kopan trombüs parçaları ya da inflamasyon aracılı tromboz eğilimi nedeni ile ortaya çıkabilir. Çoğunlukla ana pulmoner arterlerde ve proksimal yapılar, nadiren de distal küçük arterlerde ve pulmoner venlerde görülebilir³⁵. Öte yandan ECMO'ya bağlandıktan sonra gelişen pulmoner kan akımında artma vasküler yapılar histopatolojik değişikliklere neden olabilir. Otopsi sonuçlarına göre ECMO olgularında pulmoner arter ve venlerde intimal fibroz ile beraber medyal hipertrofi ortaya çıkmaktadır³⁵. Bu vasküler yapı değişikliklerinin klinik karşılığı bilinmemektedir. Yaşayan olguların uzun dönem takipleri pulmoner vasküler sistem değişikliklerini gösterecektir.

Başka bir pulmoner komplikasyon vasküler ve parankimal yapılar gelişen kalsifikasyonlardır. Özellikle pediatrik yaş grubunda sık görülürler. Çoğunlukla ECMO sırasında gelişen trombüslerin uzun sürede kalsifikasyonlara dönüştüğü düşünülmektedir.

16.2.2 Tanı

ECMO desteği altında iken gelişen pulmoner komplikasyonları fark etmek oldukça güçtür. En sık görülen pulmoner hemoraji klinik olarak hemorajik sekresyonlarla kendini gösterir.

rebilir. Diğer sorunlar ancak şüphe durumunda yapılan ileri tetkiklerle saptanabilir, klinik bulgu vermezler.

16.2.2.1 Akciğer grafisi

ECMO kanüllerinde gelişen malpozisyonu saptamada değerlidir. ECMO nedeni ile gelişen pulmoner ödemini fark etmek tedavinin yönlendirilmesi için oldukça önemlidir. VA-ECMO ile takip edilen olguları içeren bir çalışmada, çekilen günlük akciğer grafilerinin opaklık durumlarına göre 1'den 4'e kadar bir skorlama sistemi geliştirilmiş ve klinik olarak sorun yaşanmayan ancak skoru yüksek olan olguların pulmoner ödem tablosunda olduğu saptanmıştır.² Bu yüzden ECMO hastalarında günlük akciğer grafisi ile takip tedaviyi yönlendirmek açısından önemli olabilir. Akciğer grafisi ayrıca pnömotoraks, pnömomedistinum, hemoraks ve plevra sıvısı varlığını saptamada yol göstericidir.

16.2.2.2 Akciğer Ultrasonografisi (USG)

ECMO kanüllerinin pozisyonu, kanülasyon alanlarında oluşan hematomu değerlendirilmede faydalıdır. Akciğer grafisi ile değerlendirilemeyen plevra sıvısı, pnömotoraks, pnömöni ve atelektazilerin yatak başı, hızlıca tespitini sağlayabilir. Dopler USG ile kanülasyonun yapıldığı büyük damarlarda trombüs varlığı hakkında bilgi edinilebilir. VV-ECMO uygulanan ARDS hastalarını günlük akciğer USG ile takip eden bir çalışma göstermiştir ki; USG ile akciğerlerin havalanmasının takibi, ECMO'dan ayrılma ve hastalığın seyri hakkında fikir verebilir³⁸.

16.2.2.3 Bilgisayarlı tomografi (BT)

Tüm pulmoner komplikasyonların tanısında yardımcıdır. Ancak ECMO'daki bir hastanın BT ile tetkik edilmesi için yoğun bakım ünitesinin dışına taşınması oldukça zahmetlidir. Pulmoner emboli şüphesi ile çekilen BT-anjiyografide, verilen kontrast madde ECMO venöz kanülü tarafından çekileceği için pulmoner arteriyel sistemi görüntülemek zor olabilir. Bu yüzden bu olgularda sık başvuru olan bir görüntüleme yöntemi değildir.

16.2.2.4 Bronkoscopi

Çoğunlukla bronkoalveoler lavaj örnekleme için kullanılır. Mikrohemoraji düzeyinde olan kanamaların tanısı ancak bronkoalveoler sıvılarda hemosiderin yüklü makrofajların saptanması ile konulabilir.

16.2.3 Pulmoner sorunları önleme ve tedavi

Günlük akciğer grafisi ile takip, kanül ilişkili sorunların, pnömotoraks, akciğer ödemi ve kanamaların erken tanısını sağlayabilir. Yüksek yerine düşük akımlı ECMO uygulamaları ve daha kısıtlı kan ürünü transfüzyonları ile akciğer ödemi önlenabilir. Koruyucu mekanik ventilasyon ilkeleri ile ventilasyon akut akciğer hasarını önlemede oldukça önemlidir. Kanama ve tromboembolik olayların önlenmesi için yakın antikoagülan takibi yapılmalıdır.

Pnömotoraks varlığında göğüs tüpü ile drenaj gerekebilir. En sık görülen sorun olan pulmoner hemorajilerin tedavisi için sık bronkoskopi ile lavaj veya lokal kanama kontrolü sağlanabilir. Pulmoner ödem varlığında sıvı kısıtlaması, diüretik tedavi ve gerekirse hemodiyaliz ile ultrafiltrasyon uygulanabilir. Tromboembolik olaylarda, özellikle proksimal embolilerde; sistemik yerine kateter aracılı direkt lokal trombolitik uygulamaları ya da tromboendarterektomi önerilmektedir ancak zamanlama konusunda yeterince kanıt yoktur.

İpuçları

- ❖ Nörolojik komplikasyonlar ECMO olgularında sık görülür ve mortal seyreder.
- ❖ Genç hastalarda daha fazla görülür.
- ❖ Genelde VA-ECMO olgularında hemorajik, VV-ECMO olgularında iskemik SVO görülür.
- ❖ Derin sedasyon ile takip edilen olgularda fark edilmesi zordur.
- ❖ Asemptomatik seyredebilir.
- ❖ En sık bilinç kaybı, epileptik nöbetler ve beyin sapı refleks kaybı ile belirti verir.
- ❖ Tanı için sıklıkla tomografi görüntüleme gerekir.
- ❖ Beyin ölümü gelişen olgularda apne testi için farklı yöntemler kullanılmalıdır.
- ❖ Pnömotoraks gibi mekanik sorunlar dışında pulmoner sorunları saptamak neredeyse imkansızdır.
- ❖ Gaz değişimindeki bozuklukları ECMO nedeni ile anlamak güçtür.
- ❖ Yüksek akım uygulamaları akciğer ödeme neden olabilir.
- ❖ En sık komplikasyonlardan biri alveoller hemorajidir.
- ❖ Günlük akciğer grafiği ve ultrason takipleri ile pulmoner sorunların fark edilmesi kolaylaşabilir.

KAYNAKLAR

1. Xie A, Phan K, Tsai MY-C, et al. Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation for cardiogenic shock and cardiac arrest: a meta-analysis. Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia 2015;**29**(3):637-45.
2. Lorusso R, Barili F, Mauro MD, et al. In-hospital neurologic complications in adult patients undergoing venoarterial extracorporeal membrane oxygenation: results from the extracorporeal life support organization registry. Critical care medicine 2016;**44**(10):e964-e72.
3. Luyt C-E, Bréchet N, Demondion P, et al. Brain injury during venovenous extracorporeal membrane oxygenation. Intensive care medicine 2016;**42**(5):897-907.
4. Davies A, Jones D, Bailey M, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for 2009 Influenza A(H1N1) Acute Respiratory Distress Syndrome. Jama 2009;**302**(17):1888-95.
5. Risnes I, Wagner K, Nome T, et al. Cerebral outcome in adult patients treated with extracorporeal membrane oxygenation. The Annals of thoracic surgery 2006;**81**(4):1401-06.

6. Chow FC, Edlow BL, Frosch MP, et al. Outcome in patients with H1N1 influenza and cerebrovascular injury treated with extracorporeal membrane oxygenation. *Neurocritical care* 2011;**15**(1):156-60.
7. Mateen FJ, Muralidharan R, Shinohara RT, et al. Neurological injury in adults treated with extracorporeal membrane oxygenation. *Archives of neurology* 2011;**68**(12):1543-49.
8. Nasr DM, Rabinstein AA. Neurologic complications of extracorporeal membrane oxygenation. *Journal of Clinical Neurology* 2015;**11**(4):383-89.
9. Barrett CS, Bratton SL, Salvin JW, et al. Neurological injury after extracorporeal membrane oxygenation use to aid pediatric cardiopulmonary resuscitation. *Pediatric Critical Care Medicine* 2009;**10**(4):445-51.
10. Kasirajan V, Smedira NG, McCarthy JF, et al. Risk factors for intracranial hemorrhage in adults on extracorporeal membrane oxygenation. *European journal of cardio-thoracic surgery* 1999;**15**(4):508-14.
11. Gupta P, McDonald R, Chipman CW, et al. 20-year experience of prolonged extracorporeal membrane oxygenation in critically ill children with cardiac or pulmonary failure. *The Annals of thoracic surgery* 2012;**93**(5):1584-90.
12. Floerchinger B, Philipp A, Camboni D, et al. NSE serum levels in extracorporeal life support patients—Relevance for neurological outcome? *Resuscitation* 2017;**121**:166-71.
13. Graber LC, Quillinan N, Marrotte EJ, et al. Neurocognitive outcomes after extracorporeal membrane oxygenation. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology* 2015;**29**(2):125-35.
14. Raiten JM, Wong ZZ, Spelde A, et al. Anticoagulation and transfusion therapy in patients requiring extracorporeal membrane oxygenation. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia* 2017;**31**(3):1051-59.
15. Kalbhenn J, Wittau N, Schmutz A, et al. Identification of acquired coagulation disorders and effects of target-controlled coagulation factor substitution on the incidence and severity of spontaneous intracranial bleeding during veno-venous ECMO therapy. *Perfusion* 2015;**30**(8):675-82.
16. Halaweish I, Cole A, Cooley E, et al. Roller and centrifugal pumps: a retrospective comparison of bleeding complications in extracorporeal membrane oxygenation. *Asaio Journal* 2015;**61**(5):496-501.
17. Northrop MS, Sidonio RF, Phillips SE, et al. The use of an extracorporeal membrane oxygenation anticoagulation laboratory protocol is associated with decreased blood product use, decreased hemorrhagic complications, and increased circuit life. *Pediatric Critical Care Medicine* 2015;**16**(1):66-74.
18. Oddo M, Crippa IA, Mehta S, et al. Optimizing sedation in patients with acute brain injury. *Critical care* 2016;**20**(1):128.
19. Marinoni M, Migliaccio M, Trapani S, et al. Cerebral microemboli detected by transcranial doppler in patients treated with extracorporeal membrane oxygenation. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 2016;**60**(7):934-44.
20. Wong JK, Smith TN, Pitcher HT, et al. Cerebral and lower limb near-infrared spectroscopy in adults on extracorporeal membrane oxygenation. *Artificial organs* 2012;**36**(8):659-67.
21. Sidebotham D, McGeorge A, McGuinness S, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for treating severe cardiac and respiratory disease in adults: Part 1—overview of extracorporeal membrane oxygenation. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia* 2009;**23**(6):886-92.

22. McDonald CI, Fraser JF, Coombes JS, et al. Oxidative stress during extracorporeal circulation. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 2014;**46**(6):937-43.
23. Xie A, Yan TD, Forrest P. Recirculation in venovenous extracorporeal membrane oxygenation. *Journal of critical care* 2016;**36**:107-10.
24. Pirat A, Kömürcü Ö, Yener G, et al. Apnea testing for diagnosing brain death during extracorporeal membrane oxygenation. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia* 2014;**28**(1):e8-e9.
25. Liebeskind DS, Sanossian N, Sapo ML, et al. Cerebral microbleeds after use of extracorporeal membrane oxygenation in children. *Journal of Neuroimaging* 2013;**23**(1):75-78.
26. Bembea MM, Rizkalla N, Freedy J, et al. Plasma biomarkers of brain injury as diagnostic tools and outcome predictors after extracorporeal membrane oxygenation. *Critical care medicine* 2015;**43**(10):2202-11.
27. Kochanek PM, Berger RP, Fink EL, et al. The potential for bio-mediators and biomarkers in pediatric traumatic brain injury and neurocritical care. *Frontiers in neurology* 2013;**4**:40.
28. Bembea MM, Savage W, Strouse JJ, et al. Glial fibrillary acidic protein as a brain injury biomarker in children undergoing extracorporeal membrane oxygenation. *Pediatric critical care medicine: a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies* 2011;**12**(5):572.
29. Gazzolo D, Masetti P, Meli M, et al. Elevated S100B protein as an early indicator of intracranial haemorrhage in infants subjected to extracorporeal membrane oxygenation. *Acta Paediatrica* 2002;**91**(2):218-21.
30. Factora FN, Bustamante S, Spiotta A, et al. Intracranial hemorrhage surgery on patients on mechanical circulatory support: a case series. *Journal of neurosurgical anesthesiology* 2011;**23**(1):30-34.
31. Krenzlin H, Rosenthal C, Wolf S, et al. Surgical treatment of intraparenchymal hemorrhage during mechanical circulatory support for heart-failure—a single-centre experience. *Acta neurochirurgica* 2014;**156**(9):1729-34.
32. Gross GW, Cullen J, Kornhauser MS, et al. Thoracic complications of extracorporeal membrane oxygenation: findings on chest radiographs and sonograms. *AJR American journal of roentgenology* 1992;**158**(2):353-8.
33. Guglin M, Burchett A, Tribble T, et al. Pulmonary congestion (white lungs) on VA ECMO. *The VAD Journal* 2016;**2**(1):4.
34. Miranda DR, van Thiel R, Brodie D, et al. Right ventricular unloading after initiation of venovenous extracorporeal membrane oxygenation. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2015;**191**(3):346-48.
35. Lee HE, Eunhee SY, Rabatin JT, et al. Histopathologic findings in lungs of patients treated with extracorporeal membrane oxygenation. *Chest* 2018;**153**(4):825-33.
36. Vaquer S, de Haro C, Peruga P, et al. Systematic review and meta-analysis of complications and mortality of veno-venous extracorporeal membrane oxygenation for refractory acute respiratory distress syndrome. *Annals of intensive care* 2017;**7**(1):51.
37. Linden V, Lidegran M, Frisén G, et al. ECMO in ARDS: a long-term follow-up study regarding pulmonary morphology and function and health-related quality of life. *Acta anaesthesiologica scandinavica* 2009;**53**(4):489-95.
38. Mongodi S, Pozzi M, Orlando A, et al. Lung ultrasound for daily monitoring of ARDS patients on extracorporeal membrane oxygenation: preliminary experience. *Intensive care medicine* 2018;**44**(1):123-24.