

성인 호흡곤란 증후군에 있어 체외막 산소화 장치를 이용한 치료

¹울산대학교 의과대학 서울아산병원 중환자의학 및 호흡기내과학교실, ²영남대학교 의과대학 중환자의학 및 호흡기내과학교실
김고운¹, 최은영², 홍상범¹

The Treatment of Adult Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Using Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO)

Go Woon Kim, M.D.¹, Eun Young Choi, M.D.², Sang Bum Hong, M.D., Ph.D.¹

¹Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, ²Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Yeungnam University College of Medicine, Daegu, Korea

Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO) support to tissue oxygenation has been shown to improve survival in patients with life threatening respiratory distress syndrome or cardiac failure. Extracorporeal life support such as ECMO, including extracorporeal CO₂ removal (ECCO₂R), is used as temporary support until successful recovery of organs. A recently published multicentre randomized controlled trial, known as the CESAR (conventional ventilation or extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure) trial, was the first trial to demonstrate the utility of ECMO in acute respiratory distress syndrome (ARDS). During the 2009 influenza A (H1N1) pandemic, there were many reports of patients with severe ARDS related to H1N1 infection treated with ECMO. These reports revealed a high survival rate and effectiveness of ECMO. In this review, we explain the indication of ECMO clinical application, the practical types of ECMO, and complications associated with ECMO. In addition, we explain recent new ECMO technology and management of patients during ECMO support.

Key Words: Respiratory Distress Syndrome, Adult; Extracorporeal Membrane Oxygenation; Extracorporeal Circulation; Intensive Care Unit

서 론

호흡부전환자에서 인공환기기의 사용은 많은 환자의 생명을 구했으나, 인공환기기 자체에 의한 기계환기유발

성 폐손상(ventilator-induced lung injury, VILI)을 야기할 수 있음이 알려졌다¹. 이에 일회 환기량(tidal volume, TV) 6 mL/PBW, 고평부압(plateau pressure) 30 cm H₂O, 산소 농도(FiO₂) 60% 이하의 폐보호 환기법이 보편화되고 있다. 그러나, 일부 중증 호흡부전환자에서는 TV=6 mL/PBW를 사용해도 VILI가 발생함이 보고되어 추가로 다른 치료가 필요한 실정이다². 이에 최근 체외순환을 이용한 veno-venous ECMO (high flow) 및 extracorporeal CO₂ removal (ECCO₂R, low flow)가 임상적 적용되고 있다. ECMO는 회복가능성이 있는 심각한 호흡부전이나 심부전 환자에서 고식적인 치료방법에 실패한 경우, 심폐기능이 회복될 때까지 수 일에서 수 주 동안 생명유지를 도와주는 체외순환의 일종이다.

최근에는 ARDS환자를 대상으로 ECMO의 임상적인 효과 및 안정성 그리고 비용효과를 전향적, 무작위, 다기관

Address for correspondence: Sang Bum Hong, M.D., Ph.D.
Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 388-1, Pungnap-dong, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea
Phone: 82-2-3010-3893, Fax: 82-2-3010-6968
E-mail: sbhong@amc.seoul.kr

Co-correspondence: Go Woon Kim, M.D.
Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 388-1, Pungnap-dong, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea
Phone: 82-2-3010-1788, Fax: 82-2-3010-6968
E-mail: taria@nate.com

Received: Dec. 5, 2011

Revised: Dec. 5, 2011

Accepted: Dec. 8, 2011

연구인 CESAR (conventional ventilation or extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure) trial이 보고되었다³. 이 연구에서는 ECMO로 배정된 환자들이 모두 단일 병원으로 전원되어 치료를 받으며 매우 낮은 ECMO관련 합병증 및 높은 생존율을 보여주었다. 급성 호흡부전환자에서 ECMO의 유용성을 증명한 최초의 전향적 무작위 연구이다. 그 외에 전세계적으로 신종플루로 인한 급성호흡부전으로 중환자실에 입원한 젊은 환자들의 ECMO치료를 통한 높은 생존율이 호주, 뉴질랜드, 미국, 캐나다, 이태리 및 영국에서 보고되어 중환자실 호흡부전치료의 중요한 요소가 되어가고 있다^{4,5}.

국내에서는 1992년 Choi 등⁶의 증례보고를 시작으로 Capiox Emergency Bypass System[®] (Terumo Inc., Tokyo, Japan) 장비도입과 경피적 도관 삽입 경험이 증가하면서 ECMO의 사용이 증가하고 있다. 최근에는 ARDS와 같은 호흡부전에 장기간 적용이 가능한 Maquet PLS (prolonged life support) 회로 등도 사용 가능하게 되었다.

본 종설에서는 ECMO의 임상적응증과 체외순환 방식, 그에 따른 합병증을 기술하고 최근 개발되고 있는 새로운 기술과 ECMO 시행 중 환자관리에 대해 기술하고자 한다.

ECMO 역사

1976년 Bartlett 등⁷에 의해 신생아 호흡부전증의 저산소증을 VA (veno-arterial) bypass로 치료하였고 이를 ECMO라 기술한 이후 ECMO 사용의 적응증은 확장되어 가고 있다.

ECMO는 혈액을 대퇴정맥이나 우심방에 도관 삽입을

통해 배액된 혈액을 산화시키고 이산화탄소를 제거한 후 대퇴동맥이나 상행대동맥을 통해 체내에 다시 공급하는 장치로 심폐부전이 발생하였을 때 일시적으로 심장기능 및 폐기능을 대체하는 수단이다.

Morioka⁸는 혈중 O₂와 CO₂의 개선 이외에 폐의 안정 (lung rest)에 중요성이 있다고 하여 ECLA (Extracorporeal lung assist)라는 명칭을 사용하였고, Gattinoni 등⁹은 VV bypass로 혈중 CO₂를 제거하고 저빈도 양압조절호흡을 병용하는 ECCO₂R (extracorporeal membrane carbon dioxide removal)을 개발하였다.

ECMO 적응증

ECMO는 기저질환 자체를 치료하는 것이 아니라 가스 교환을 보조해 줌으로써 회복에 필요한 시간 동안 생명유지를 도와주는 장치이기 때문에 ECMO를 적용하기 전에 가장 중요한 점은 ECMO를 통한 치료와 회복이 가역적인지 여부를 고려하는 것이다.

호흡부전에서 가장 흔한 적응증은 성인성 호흡곤란증후군(ARDS), 폐렴, 폐이식 후 원발성 이식 실패의 경우이고, 심부전에서 흔한 적응증은 심장수술 후, 심장이식 후, 심근염, 비보상성 심근증, 심인성 쇼크를 동반한 급성 관상동맥증후군과 같은 심각한 심부전의 경우이다¹⁰.

ECMO금기증은 시술로 인한 위험이나 합병증과 잠재적인 이득을 고려하여 결정하며 상대적인 금기증은 과중성 종양, 고령, 이식편대숙주반응, 기존의 심각한 뇌손상, 목격되지 않은 심정지, 장시간의 심정지 등이다. 대동맥 박리나 대동맥 기능부전은 기술적인 측면에서 금기증에 해당한다.

Table 1. ECMO on adult respiratory failure

Indications
1. Hypoxic respiratory failure
a. Mortality >50% - PaO ₂ /FiO ₂ <150 on FiO ₂ >90% and/or Murray score 2~3
b. Mortality >80% - PaO ₂ /FiO ₂ <80 on FiO ₂ >90% and/or Murray score 3~4
2. CO ₂ retention due to asthma or permissive hypercapnia (PaCO ₂ >80) or inability to achieve safe inflation pressures (Pplat ≤30 cm H ₂ O)
3. Severe air leak syndromes
Contraindications
1. Mechanical ventilation at high settings for 7 days or more
- High setting: FiO ₂ >0.9, Pplat >30
2. Major pharmacologic immunosuppression - ANC <400/mL ³
3. CNS hemorrhage that was recent or expanding

ECMO: extracorporeal membrane oxygenation; ANC: absolute neutrophil count.

ELSO (Extracorporeal Life Support Organization) 가이드라인은 급성 심부전 또는 급성 호흡부전이 있는 환자에서 적절한 치료에도 불구하고 사망할 확률이 높을 때 ECMO를 적용해 볼 수 있는데 50%의 사망률이 예측될 때 ECMO를 고려할 수 있고, 80%의 사망률이 예측될 때에는 ECMO의 적응증이 된다고 제시하고 있다(Table 1)¹¹.

1979년 Zapol 등¹²은 급성 호흡부전환자에서 VA ECMO를 적용한 전향적, 무작위, 다기관 연구를 시행하였으며 일반적인 치료군과 ECMO치료군에서 생존율은 10%로 같았다고 보고했고, 그 결과로 성인에서의 임상연구가 거의 시행되지 않았다. 그러나 2004년 Hemmila 등¹³은 급성 호흡부전환자에서 폐보호 환기법을 적용한 ECMO치료에서 67%의 이환성공률, 52%의 생존율을 보고하였다.

ECMO Types

1. 정맥-정맥 ECMO (V-V ECMO)

V-V ECMO (veno-venous ECMO)는 인공호흡기에 반응하지 않는 단독 호흡부전에 산소를 공급한다. 정맥 내에 위치한 도관을 통해 배액된 혈액이 산화기를 통과한 후 다시 정맥으로 공급되어 호흡부전환자에서 폐의 기능을 보조하게 되며 일반적으로 양측 대퇴정맥을 사용한다.

배액 및 관류를 위한 2개의 정맥 도관의 삽입이 필요한데 도관간의 위치가 가까우면 산화기를 통과한 산소화된 혈액이 체내 순환을 거치지 않고 다시 배액되는 재순환 현상이 나타나게 된다¹⁴. 최근에는 한 카테터에 두 개 채널을 가진 상품이 도입되어 재순환 현상을 줄이기 위해

사용되고 있다(Figure 1).

2. 정맥-동맥 ECMO (V-A ECMO)

V-A ECMO (veno-arterial ECMO)는 호흡부전의 유무에 상관없이 순환보조를 치료할 목적으로 사용된다. 정맥 내 도관을 통해 배액된 혈액을 산화기를 거쳐 말초나 중심 동맥으로 공급하여 심장과 폐기능을 보조하는 역할을 한다.

산화기는 원심력을 이용하는 펌프와 조합하여 사용되며 대부분의 환자에서 5 L/min까지 공급한다. 그러나 패혈증과 같은 과역동 상태에서는 단일 도관으로는 충분한 가스교환을 얻을 수 없어 2차 도관을 우측 내경정맥에 삽입하여 7 L/min까지 공급할 수 있다¹⁰.

3. Extracorporeal membrane carbon dioxide removal (ECCO₂R)

호흡부전환자에서 기계환기에도 불구하고 지속적인 고탄산혈증 또는 중등도의 저산소혈증을 보이는 심한 급성 호흡곤란증후군환자에서 선택적인 이산화탄소의 제거를 위해 최근 pumpless extracorporeal interventional lung assist (iLA; Novalung, Talheim, Germany)가 개발되었다^{15,16}. 펌프 없이 동정맥의 압력차에 의해 발생하는 혈류가 막형 산화기(membrane oxygenator)를 통과하면서 효과적인 이산화탄소 제거와 중등도의 동맥혈 산소화 개선에 도움을 주는 새로운 가스교환장치이다.

ECMO에 비해 시술이 쉽고 도관에 헤파린이 도포되어 있어 저용량의 헤파린만 사용해도 되고 이산화탄소 제거

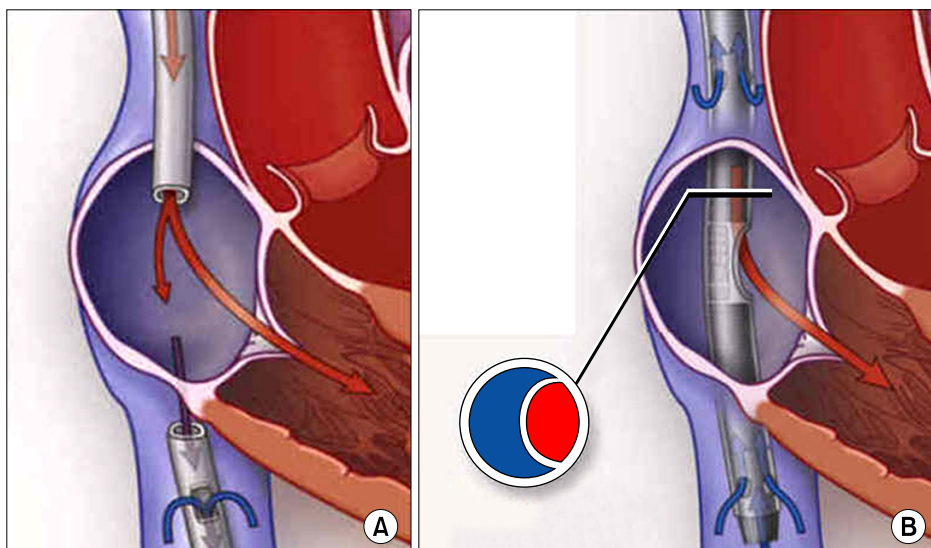


Figure 1. (A) Recirculation phenomenon. (B) Dual-lumen cannula. This figure was reprinted from NEJM 2011;365:1905-14.

가 용이하여 과환기에 의한 기계환기 유발 폐손상을 줄일 수 있다¹⁵.

중증 급성 호흡곤란증후군환자 90명을 대상으로 Bein 등¹⁷은 iLA (interventional lung assist, NovaLung[®] GmbH, Hechingen, Germany)에 대한 연구에서 좋은 효과를 보고하였고, Zimmermann 등¹⁸은 iLA의 적용은 일회 환기량(Tidal volume)과 흡기 고평부압(Inspiratory plateau pressure)을 줄여주고 동맥혈 이산화탄소의 제거로 폐보호 환기법의 중요한 도구로 사용할 수 있다고 보고하였다.

E-CPR (ECMO-Cardiopulmonary Resuscitation)

회복 가능한 원인을 가진 병원 내 심정지환자에서 전통적인 심폐소생술로 자발순환의 회복이 어려운 경우 ECMO의 시행은 성인과 소아 모두에서 생존율을 향상시킨다고 보고되고 있다^{19,20}. 최근 Taiwan의 연구에서는 E-CPR을 시행한 경우 일반적인 심폐소생술을 시행한 환자에 비해 생존 퇴원율, 30일 생존율, 1년 생존율이 유의하게 높음을 보고하였다¹⁹. 최근 한 메타분석은 심정지 후 ECMO를 시행한 환자에서 ECMO이탈율은 49.6%, 생존퇴원율이 40%에 이른다고 보고하고 있다²¹. 2010년 Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) 자료는 E-CPR생존율은 성인환자에서 29%, 소아 및 신생아에서는 38~39%로 보고하고 있다¹¹.

E-CPR환자에서 생존율 향상과 관련된 인자는 짧은 CPR지속기간, 초기 진단이 심장질환인 군, 병원 내 심정지, 회복가능한 심정지 원인, 관상동맥 우회로조성술을 받을 수 있는 심정지 원인, ECMO 시행 전 젖산 산증이 없거나 신부전, 다발장기부전, 신경학적 장애 등과 같은 ECMO 합병증이 없었을 때이다²².

Bridge to Lung Transplantation

1987년 성공적인 폐이식 보고 이후, 최근에는 ECMO가 폐이식 대기 중 호흡부전 발생 시 이식 전 치료로 사용되고 있고^{23,24}, 이식 전 호흡부전 발생 환자에 있어서 기계환기에 의한 부정적인 결과를 피하기 위한 노력의 하나로 사용되고 있다²⁵.

최근 Mason 등의 2010년 보고와 피츠버그 2011년 보고에 따르면 수술 전 ECMO를 시행한 군이 이식 후 초기 사망률은 높으나 장기생존율에 있어서는 시행하지 않은 군

과 비슷한 것으로 보고하였다^{26,27}. 하지만 또 다른 연구에서는 말기 호흡질환을 가진 선택적인 환자군에서 폐이식에 대한 교량치료로 ECMO를 이용했을 때 단기생존율의 향상을 보여줬다고 보고하였다²⁸.

V-V ECMO 환자의 관리

1. Lung protective ventilation

급성 호흡부전환자에서 폐휴식(lung rest)을 위해 ECMO를 시행하는 경우 인공호흡기 설정은 폐보호 환기가 바람직하다. 폐보호 환기를 위해서 최고 흡기압(peak inspiratory pressure)을 20~25 cm H₂O, 호기말 양압(positive end-expiratory pressure, PEEP)을 10~15 cm H₂O, 호흡은 분당 10회, 일회 환기량(tidal volume)은 4 mL/kg로 낮게 설정하면서 산소농도(FiO₂)는 30% 정도까지 낮추어 설정한다³. 동맥혈 산소포화도 80%가 되어도, 의식상태가 명료하거나 혹은 lactate 등이 안정적으로 유지된다면 V-A ECMO로 변경할 필요는 없다. 또한 필요 시 혈중 산도(pH)가 유지되는 범위 내에서 고이산화탄소혈증(permissive hypercapnia)은 허용할 수 있다. 환자를 되도록이면 최소한의 진정으로 의식상태를 유지하는 것이 추천되며, 조기 기관절개술을 통한 호흡치료가 도움이 될 것이다.

2. Anticoagulation

헤파린 사용은 도관, 튜브, 산화기 등의 혈전 형성과 말초기관 손상을 예방하기 위해 필요하나 적정 용량은 확립되어 있지 않다. ACT 160~200 secs 혹은 aPTT 50~70 secs, 혈소판 8만 이상, 그리고 Hemoglobin 10 g 정도가 적정하다¹⁰. 최근에는 이전의 단점을 극복한 미세섬유 폴리메틸펜텐막(microfiber, microporous polymethylpentene membrane)을 이용한 산화기들이 개발되어 효과적인 가스교환능을 가지면서 4주 이상의 장기간 사용이 가능하게 되었고 Quadrox, MEDOS, Novalung, Dideco 등의 산화기들이 사용 중이다^{29,30}. 또한 산화기 내부에 헤파린코팅을 시행하여 생체적합성을 향상시키고, 혈류에 대한 저항이 낮아 혈구파괴를 최소화함으로써 출혈 및 혈전형성에 대한 합병증을 줄일 수 있을 것으로 기대한다.

3. Complication

출혈은 ECMO시술 중에 발생하는 중요한 합병증 중의 하나로 환자의 응고장애나 혈소판 수에 비례하여 나타나며 다량의 수혈을 필요로 하는 경우가 많고 생명을 위협하

는 경우도 있다. 도관 삽입부 출혈이 흔히 발생하며, 보다 심각한 위궤양출혈, 뇌출혈 등으로 인해 환자가 사망하는 경우도 있으며, 출혈이 발생하는 경우 이를 해결하기가 어려운 경우도 많다^{13,31}.

또한, ECMO 자체도 응고장애를 초래한다. 응고인자의 소모와 희석뿐만 아니라 회로와의 접촉으로 인해 섬유소 용해계가 활성화되고³², 혈소판이 섬유소원 표면에 부착, 활성화되어 결과적으로 혈소판응집을 초래하고 혈소판 수를 감소시킨다³³.

최근에는 헤파린코팅된 회로를 사용하여 적혈구 파괴³⁴, 보체계³⁵와 과립구 활성화³⁶를 감소시키려는 노력과 함께 Dipyridamole이나 저용량 아스피린을 사용하는 혈소판 보호기법과 aprotinin 주입을 통해 과도한 섬유소 분해를 막으려는 시도들이 되고 있어 출혈합병증을 81%에서 9%까지 낮췄다는 보고가 있다³⁷. 이외에도 출혈합병증을 줄이기 위해 항섬유소 용해제인 aminocaproic acid (Amicar; Xanodyne Pharmaceuticals, Newport, KY, USA)와 tranexamic acid (Cyklokapron; Pharmacia & Upjohn Inc., Somerset Count, NJ, USA) 등도 사용되고 있으나³⁸, BART (Blood conservation using antifibrinolytics: A randomized trial) study³⁹나 다기관 전향적 임상시험⁴⁰ 등에서는 출혈을 줄인다는 명확한 결론은 얻지 못했다.

최근 사용되고 있는 Nafamostat mesilate은 합성단백분해효소억제제로 출혈위험이 있는 혈액투석환자에서 널리 사용되는 항응고제로 매우 짧은 반감기(8분)를 가지고 있어 최근에는 ECMO 영역에서도 많이 활용되고 있다.

용혈은 잘 알려진 합병증 중의 하나로 5~8%에서 발생하며 혈장 유리 혈색소(plasma free hemoglobin)를 주기적으로 확인해야 하며 0.1 g/L 이상 시 용혈을 의심해야 한다. 이외에도 도관 삽입한 하지의 허혈, 공기색전증, 혈전색전증과 기계적인 합병증인 교환이 필요한 산화기장애, 튜브파열, 펌프기능부전, 도관관련 문제 등이 발생할 수 있다.

4. ECMO Weaning

ECMO 이탈에 대한 표준화된 방법과 기술은 없다. V-V ECMO의 경우 ECMO회로를 통한 가스 순환을 변경하여 산화기의 FIO₂ < 30%나 회로의 순환율이 2 L/min 이하에서 가스교환이 원활하다면 이탈이 가능하다.

V-A ECMO의 경우 심장기능의 회복을 나타내는 요인은 혈압상승, 동맥압 파형 박동성의 회복이나 증가, 심장 기능 회복에 따라 불충분하게 산화된 혈액의 증가로 인한

우측 요골동맥의 PO₂ 감소, 중심정맥압과 폐정맥압의 감소 등이다. 이 때는 ECMO의 순환을 감소시켜 본래의 심장기능을 확인하면서 낮은 ECMO순환량에 따른 울혈과 혈전형성 예방을 위해 헤파린 용량을 증가시켜야 한다¹⁰.

향후 방향

최근 기술적인 측면의 향상과 다양한 산화기, 펌프 등의 개발로 인해 ECMO기술이 활발해졌고 적용범위도 다양해졌지만 출혈, 감염 및 혈관손상을 비롯한 많은 중요 합병증이 여전히 높은 것이 현실이다.

의사 및 간호사 모두 ECMO기계에 대한 지식뿐만 아니라 ECMO에 대한 생리학적인 이해 및 이에 대한 철저한 교육 없이는 환자의 성공적인 치료가 어려운 실정이다.

호흡부전에 대한 이해와 ECMO에 대한 경험과 지식이 점차 확장되고, 기계의 기술적 발전이 동반되면서 치료결과가 점진적으로 향상되고 적응증도 점점 넓어지고 있다. 잘 훈련된 인적 구성요소로 전담 중환자실 의사, 외과의사 및 전문간호사로 구성된 팀이 성공의 중요 요소로 생각되며 현재 많은 전향적 연구가 진행되고 있어서 그 결과가 기대된다.

참 고 문 헌

1. de Prost N, Ricard JD, Saumon G, Dreyfuss D. Ventilator-induced lung injury: historical perspectives and clinical implications. *Ann Intensive Care* 2011;1:28.
2. Terragni PP, Rosboch G, Tealdi A, Corno E, Menaldo E, Davini O, et al. Tidal hyperinflation during low tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:160-6.
3. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, Wilson A, Allen E, Thalanany MM, et al. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:1351-63.
4. Higgins AM, Pettilä V, Harris AH, Bailey M, Lipman J, Seppelt IM, et al. The critical care costs of the influenza A/H1N1 2009 pandemic in Australia and New Zealand. *Anaesth Intensive Care* 2011;39:384-91.
5. Patroniti N, Zangrillo A, Pappalardo F, Peris A, Gianchi G, Braschi A, et al. The Italian ECMO network experience during the 2009 influenza A(H1N1) pandemic: preparation for severe respiratory emergency out-

- breaks. *Intensive Care Med* 2011;37:1447-57.
6. Choi H, Lee WG, Lee SM, Moon HS, Chung YK, Lee KH, et al. Prolonged extracorporeal lung heart assist (extracorporeal membrane oxygenation) - 4 cases report. *Korean J Anesthesiol* 1992;25:424-32.
7. Bartlett RH, Gazzaniga AB, Huxtable RF, Schippers HC, O'Connor MJ, Jefferies MR. Extracorporeal circulation (ECMO) in neonatal respiratory failure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1977;74:826-33.
8. Morioka T. Extracorporeal lung assist: ECLA. *Kyobu Geka* 1989;42:766-7.
9. Gattinoni L, Pesenti A, Pelizzola A, Caspani ML, Iapichino G, Agostoni A, et al. Reversal of terminal acute respiratory failure by low frequency positive pressure ventilation with extracorporeal removal of CO₂ (LFPPV-ECCO₂R). *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1981;27:289-93.
10. Marasco SF, Lukas G, McDonald M, McMillan J, Ihle B. Review of ECMO (extra corporeal membrane oxygenation) support in critically ill adult patients. *Heart Lung Circ* 2008;17 Suppl 4:S41-7.
11. Extracorporeal Life Support Organization [Homepage]. Ann Arbor, MI: ELSO; c2011 [cited 2011 Nov 25]. Available from: <http://www.elseo.med.umich.edu/Guidelines.html>.
12. Zapol WM, Snider MT, Hill JD, Fallat RJ, Bartlett RH, Edmunds LH, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in severe acute respiratory failure. A randomized prospective study. *JAMA* 1979;242:2193-6.
13. Hemmila MR, Rowe SA, Boules TN, Miskulin J, McGillicuddy JW, Schuerer DJ, et al. Extracorporeal life support for severe acute respiratory distress syndrome in adults. *Ann Surg* 2004;240:595-605.
14. Lin TY, Horng FM, Chiu KM, Chu SH, Shieh JS. A simple modification of inflow cannula to reduce recirculation of venovenous extracorporeal membrane oxygenation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;138:503-6.
15. Liebold A, Reng CM, Philipp A, Pfeifer M, Birnbaum DE. Pumpless extracorporeal lung assist - experience with the first 20 cases. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000;17:608-13.
16. Reng M, Philipp A, Kaiser M, Pfeifer M, Gruene S, Schoelmerich J. Pumpless extracorporeal lung assist and adult respiratory distress syndrome. *Lancet* 2000;356:219-20.
17. Bein T, Weber F, Philipp A, Prasser C, Pfeifer M, Schmid FX, et al. A new pumpless extracorporeal interventional lung assist in critical hypoxemia/hypercapnia. *Crit Care Med* 2006;34:1372-7.
18. Zimmermann M, Bein T, Arlt M, Philipp A, Rupprecht L, Mueller T, et al. Pumpless extracorporeal interventional lung assist in patients with acute respiratory distress syndrome: a prospective pilot study. *Crit Care* 2009;13:R10.
19. Chen YS, Lin JW, Yu HY, Ko WJ, Jeng JS, Chang WT, et al. Cardiopulmonary resuscitation with assisted extracorporeal life-support versus conventional cardiopulmonary resuscitation in adults with in-hospital cardiac arrest: an observational study and propensity analysis. *Lancet* 2008;372:554-61.
20. Chen YS, Chao A, Yu HY, Ko WJ, Wu IH, Chen RJ, et al. Analysis and results of prolonged resuscitation in cardiac arrest patients rescued by extracorporeal membrane oxygenation. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:197-203.
21. Cardarelli MG, Young AJ, Griffith B. Use of extracorporeal membrane oxygenation for adults in cardiac arrest (E-CPR): a meta-analysis of observational studies. *ASAIO J* 2009;55:581-6.
22. Thiagarajan RR, Brogan TV, Scheurer MA, Laussen PC, Rycus PT, Bratton SL. Extracorporeal membrane oxygenation to support cardiopulmonary resuscitation in adults. *Ann Thorac Surg* 2009;87:778-85.
23. Jackson A, Cropper J, Pye R, Junius F, Malouf M, Glanville A. Use of extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to primary lung transplant: 3 consecutive, successful cases and a review of the literature. *J Heart Lung Transplant* 2008;27:348-52.
24. Olsson KM, Simon A, Strueber M, Hadem J, Wiesner O, Gottlieb J, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in nonintubated patients as bridge to lung transplantation. *Am J Transplant*. 2010;10:2173-8.
25. Mangi AA, Mason DP, Yun JJ, Murthy SC, Pettersson GB. Bridge to lung transplantation using short-term ambulatory extracorporeal membrane oxygenation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;140:713-5.
26. Bermudez CA, Rocha RV, Zaldonis D, Bhama JK, Crespo MM, Shigemura N, et al. Extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to lung transplant: mid-term outcomes. *Ann Thorac Surg* 2011;92:1226-31.
27. Mason DP, Thuita L, Nowicki ER, Murthy SC, Pettersson GB, Blackstone EH. Should lung transplantation be performed for patients on mechanical respiratory support? The US experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;139:765-73.
28. Hämmäinen P, Schersten H, Lemström K, Riise GC, Kukkonen S, Swärd K, et al. Usefulness of extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to lung

- transplantation: a descriptive study. *J Heart Lung Transplant* 2011;30:103-7.
29. Agati S, Ciccarello G, Fachile N, Scappatura RM, Grasso D, Salvo D, et al. DIDECMO: a new polymethylpentene oxygenator for pediatric extracorporeal membrane oxygenation. *ASAIO J* 2006;52:509-12.
30. Toomasian JM, Schreiner RJ, Meyer DE, Schmidt ME, Hagan SE, Griffith GW, et al. A polymethylpentene fiber gas exchanger for long-term extracorporeal life support. *ASAIO J* 2005;51:390-7.
31. Rhee I, Kwon SU, Sung K, Cho SW, Gwon HC, Lee YT, et al. Experiences with emergency percutaneous cardiopulmonary support in in-hospital cardiac arrest or cardiogenic shock due to the ischemic heart disease. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;39:201-7.
32. Plötz FB, van Oeveren W, Bartlett RH, Wildevuur CR. Blood activation during neonatal extracorporeal life support. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;105:823-32.
33. Robinson TM, Kickler TS, Walker LK, Ness P, Bell W. Effect of extracorporeal membrane oxygenation on platelets in newborns. *Crit Care Med* 1993;21:1029-34.
34. Thelin S, Bagge L, Hultman J, Borowiec J, Nilsson L, Thorelius J. Heparin-coated cardiopulmonary bypass circuits reduce blood cell trauma. Experiments in the pig. *Eur J Cardiothorac Surg* 1991;5:486-91.
35. Videm V, Svennevig JL, Fosse E, Semb G, Osterud A, Mollnes TE. Reduced complement activation with heparin-coated oxygenator and tubings in coronary bypass operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;103:806-13.
36. Borowiec J, Thelin S, Bagge L, Nilsson L, Venge P, Hansson HE. Heparin-coated circuits reduce activation of granulocytes during cardiopulmonary bypass. A clinical study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;104:642-7.
37. Glauber M, Szefer J, Senni M, Gamba A, Mamprin F, Fiocchi R, et al. Reduction of haemorrhagic complications during mechanically assisted circulation with the use of a multi-system anticoagulation protocol. *Int J Artif Organs* 1995;18:649-55.
38. van der Staak FH, de Haan AF, Geven WB, Festen C. Surgical repair of congenital diaphragmatic hernia during extracorporeal membrane oxygenation: hemorrhagic complications and the effect of tranexamic acid. *J Pediatr Surg* 1997;32:594-9.
39. Fergusson DA, Hébert PC, Mazer CD, Fremes S, MacAdams C, Murkin JM, et al. A comparison of aprotinin and lysine analogues in high-risk cardiac surgery. *N Engl J Med* 2008;358:2319-31.
40. Horwitz JR, Cofer BR, Warner BW, Cheu HW, Lally KP. A multicenter trial of 6-aminocaproic acid (Amicar) in the prevention of bleeding in infants on ECMO. *J Pediatr Surg* 1998;33:1610-3.