

Extrakorporale Membranoxygenierung mit dem DeltaStream- System bei experimentell induziertem akutem Lungenversagen

Von der Medizinischen Fakultät der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin genehmigte Dissertation

vorgelegt

von

Nadine Carmen Hochhausen

aus Jülich

Berichter: Herr Universitätsprofessor
Dr. med. Ralf Kuhlen

Herr Universitätsprofessor
Dr. med. Rüdiger Autschbach

Tag der mündlichen Prüfung: 30. August 2005

Diese Dissertation ist auf den Internetseiten der Hochschulbibliothek online verfügbar.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	3
1.1	Hintergrund der Untersuchung	3
1.2	Pathophysiologie	3
1.3	Derzeitige Therapiemöglichkeiten	4
1.4	ECMO	6
1.5	Das DeltaStream-System.....	7
1.6	Studienziel	8
2	Material und Methoden	9
2.1	Versuchstiere	9
2.2	Narkose.....	9
2.3	Meßmethoden.....	10
2.4	Datenaufnahme.....	11
2.5	Induktion des akuten Lungenversagens	11
2.6	ECMO- Anschluss.....	12
2.7	Protokoll	12
2.8	Statistik.....	13
3	Ergebnisse	14
3.1	Entwicklung der Pumpenmechanik nach Anschluss der ECMO	14
3.2	Entwicklung der Hämodynamik nach Anschluss der ECMO	16
3.3	Entwicklung des Gasaustausches nach Anschluss der ECMO	17
3.4	Entwicklung der Hämatologie nach Anschluss der ECMO	19
4	Diskussion	20
5	Zusammenfassung.....	23
6	Literaturverzeichnis.....	25
7	Danksagung.....	30
8	Lebenslauf	31

1 Einleitung

1.1 Hintergrund der Untersuchung

Die akute, nicht kardial bedingte respiratorische Insuffizienz wurde erstmals 1967 durch Ashbaugh und Mitarbeiter in Anlehnung an das Atemnotsyndrom des Neugeborenen als akutes Lungenversagen bei Erwachsenen beschrieben [1].

Die Bezeichnung ARDS, zunächst als Abkürzung für Adult Respiratory Distress Syndrome gebraucht, steht heute in Abgrenzung zum Atemnotsyndrom des Neugeborenen für das Syndrom der akuten respiratorischen Insuffizienz (Acute Respiratory Distress Syndrome) unabhängig vom Alter der Patienten.

Es handelt sich dabei um ein seltenes Krankheitsbild mit einer Inzidenz von etwa 1,5 - 3,5 pro 100.000 Einwohner und Jahr [2,3].

Trotz intensiver, erfolgreicher Bemühungen um die Aufklärung der Pathophysiologie sowie Fortschritten bei den Behandlungsmethoden seit der Erstbeschreibung, bleibt das ARDS allerdings eine Erkrankung mit einer hohen Letalität von etwa 40 bis 50 % [4].

1.2 Pathophysiologie

Das ARDS kann sowohl als Folge einer direkten Lungenschädigung, z.B. einer Pneumonie, Aspiration oder Lungenkontusion, als auch im Rahmen einer indirekten Lungenschädigung, z.B. bei Polytrauma, Sepsis oder Schock, auftreten [5,6].

Unabhängig von der Genese ist das ARDS durch einen diffusen Entzündungsprozess gekennzeichnet, der sich auf beide Lungenflügel ausbreitet. Es kommt hierbei unter anderem zu einer Aktivierung zirkulierender neutrophiler Granulozyten, welche sich im Verlauf der Entzündungskaskade an das Endothel der pulmonalen Kapillaren anlagern. Durch Degranulation der zytoplasmatischen Granula werden Sauerstoffradikale und proteolytische Enzyme ausgeschüttet. Dies führt zu einer Leckbildung im Kapillarsystem.

Es resultiert zunächst ein interstitielles Lungenödem [7], welches später in ein alveoläres Lungenödem übergeht [8]. Weiterhin bilden sich hyaline Membranen und Mikrothromben in

1 Einleitung

der Endstrombahn. Durch das alveoläre Lungenödem kommt es im weiteren Verlauf zu einem fehlregenerativem Umbau, bei dem die zerstörten Typ I Alveolarepithelzellen durch nicht differenzierungsfähige Typ II Alveolarepithelzellen ersetzt werden. Die Folge ist eine verminderte Surfactantbildung und eine Inaktivierung des bereits vorhandenen Surfactants [9]. Die Bildung von Mikrothromben in der pulmonalen Strombahn führt zu einer Minderperfusion in ventilierten Lungenarealen, während es durch das alveoläre Lungenödem und die verminderte Surfactant- Wirkung zu einer Atelektasenbildung in perfundierten Lungenbezirken kommt.

Charakteristisch für das ARDS sind deshalb eine schwere Hypoxämie aufgrund dieser Ventilations- Perfusionsstörung [10] und eine verminderte Lungencompliance [11].

Das Ausmass der Hypoxie ist dabei in erster Linie abhängig von dem durch die Atelektasenbildung hervorgerufenen intrapulmonalen Rechts- Links- Shunt.

1.3 Derzeitige Therapiemöglichkeiten

Die Lungenschädigung ist beim ARDS nicht homogen ausgebildet. So können, bezüglich der Fähigkeit des Lungengewebes am Gasaustausch teilzunehmen, drei unterschiedliche Zonen definiert werden. Eine der Zonen ist durch einen suffizienten Gasaustausch gekennzeichnet, eine weitere durch atelektatisches, nicht rekrutierbares Gewebe, in dem kein Gasaustausch möglich ist. Die dritte Zone ist durch potentiell für den Gasaustausch rekrutierbares Lungengewebe charakterisiert. Ein Ziel der Beatmung beim ARDS ist es, diese Zone mit Hilfe einer geeigneten Beatmungstherapie für den Gasaustausch zu gewinnen und somit einen suffizienten Gasaustausch zu gewährleisten [10,12,13].

Da Atelektasen das Bild in dieser rekrutierbaren Zone bestimmen, wurde zunächst die Applikation eines hohen Tidalvolumens von 10-15 ml/kg KG und eines hohen PEEP als geeignete Beatmungstherapie zusätzlich zur volumenkontrollierten Ventilation angesehen. Weiterhin wurde mit hohen inspiratorischen Sauerstoffkonzentrationen beatmet [14,15].

Später zeigte sich jedoch, dass der Einsatz hoher Atemwegsdrücke und Tidalvolumina zu einer weiteren Lungenschädigung führt [16-20]. Während die atelektatischen Bezirke hohe Beatmungsdrücke benötigen, um am Gasaustausch teilnehmen zu können, werden diese von den gesunden Bezirken nicht toleriert. Es kommt so zur Ausbildung eines sogenannten Barotraumas durch Scherkräfte und Überdehnung im Bereich gesunder Lungenabschnitte.

1 Einleitung

Die Probleme der Beatmungstherapie liegen also darin, dass die Rekrutierung minder ventilierter Areale eine aggressive Beatmungsstrategie erfordert, welche jedoch in den gut ventilerten Arealen eine zusätzliche Schädigung der Lunge hervorruft und so ein Fortschreiten des Lungenschadens bewirkt [19-21].

Amato und Mitarbeiter wiesen als Erste einen Rückgang der Letalität bei der Wahl niedriger Tidalvolumina (6 ml/kg KG) im Vergleich zu hohen Tidalvolumina (12 ml/kg KG) nach [22]. Bestätigt wurde dieses Ergebnis durch eine Studie des amerikanischen ARDS- Network. Diese zeigte, dass eine Beatmung mit niedrigen Tidalvolumina nicht nur die Letalität senkt, sondern auch mit einer frühzeitigeren Entwöhnung von der Beatmung und einer Verringerung der Tage mit Multiorganversagen einhergeht [23].

Das Multiorganversagen (MOV) ist eine häufige Komplikation des ARDS, die wesentlich zu der hohen Letalität beim ARDS beiträgt. Eine mögliche Erklärung für die Entwicklung eines MOV beim ARDS liegt ebenfalls in der durch eine aggressive Beatmungstherapie hervorgerufenen Freisetzung von Zytokinen [24-27,55]. Über eine Freisetzung dieser Entzündungsmediatoren in den systemischen Kreislauf könnten sie wesentlich an der Entstehung des Organversagens beteiligt sein.

Schließlich ist auch eine hohe inspiratorische Sauerstoffkonzentration ein möglicher Schädigungsfaktor für die Lunge [28], da sich toxische Sauerstoffradikale und Resorptionsatelektasen bilden können [29-32].

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass ohne die maschinelle Beatmung beim ARDS die Sicherstellung eines suffizienten Gasaustausches nicht möglich ist, die Beatmung selbst jedoch zu einer weiteren Lungenschädigung beiträgt [33,34]. Um diese negativen Auswirkungen zu minimieren, gelten heute ein niedriges Tidalvolumen [15,21,23], ein ausreichend hoher PEEP zur Verminderung eines end- expiratorischen Alveolarkollaps [11,13,35] sowie die Reduktion der inspiratorischen Sauerstofffraktion [32] als Standard bei der Einstellung der Beatmung. Trotz dieser Massnahmen kann eine ventilator- assoziierte Lungenschädigung durch die Beatmung nicht ausgeschlossen werden.

1.4 ECMO

Bei schwersten Formen des ARDS ist es nicht möglich, mit einer lungenprotektiven Beatmung einen adäquaten Gasaustausch zu erzielen. Hierbei besteht als derzeit letzte Therapieoption die Möglichkeit, die Gasaustauschfunktion der Lunge mit Hilfe der extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) zu ersetzen [36].

Die Idee des extrakorporalen Gasaustausches geht auf die Entwicklung der Herz- Lungen-Maschine zurück [37,38]. Erstmals erfolgreich eingesetzt wurde der extrakorporale Gasaustausch 1972 an einem jungen polytraumatisierten Patienten [39].

Durch ihre Weiterentwicklung ist heute der Einsatz über Tage bis Wochen möglich.

Die anfänglich viel versprechende Idee des extrakorporalen Gasaustausches beim ARDS wurde jedoch durch die Ergebnisse verschiedener randomisierter Studien in Frage gestellt. So ergab eine erste multizentrische Studie, die den Einsatz der extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) beim ARDS untersuchte, eine Letalität von über 90 % [40], wobei allerdings weniger das Prinzip des extrakorporalen Gasaustausches, als vielmehr die technische Durchführung und das Studienprotokoll für diese Ergebnisse verantwortlich sein dürften: Eine unzureichende Standardisierung, die veno- arterielle Kanülierung mit resultierender Minderdurchblutung der Lunge und die Begrenzung der ECMO- Therapie auf maximal fünf Tage sind aus heutiger Sicht die wesentlichen Kritikpunkte der Studie. Trotz positiver Ergebnisse einer unkontrollierten Untersuchung [41], kam es in einer folgenden Studie zwar zu einer deutlichen Reduktion der Letalität, jedoch war kein signifikanter Unterschied in der Überlebensrate zwischen der Kontrollgruppe und der mit ECMO therapierten Gruppe zu erkennen [42]. Verantwortlich für das erneut enttäuschende Ergebnis könnten zu hohe und unkontrollierte Beatmungsdrücke [43,44] und der zu geringe extrakorporale Blutfluss sein, welcher zur Vermeidung einer Hypoxämie nicht immer ausreichte. Zusätzlich berichten beide Studien über Blutungskomplikationen, die Folge einer vollständigen Antikoagulation des Patienten waren [45]. Durch die Einführung von Systemen mit Heparin- gebundener Oberflächen, konnte bei ausreichender Prophylaxe von Thrombenbildungen eine Reduktion der Blutungskomplikationen und damit eine Verringerung des Transfusionsbedarfs erzielt werden [46-49,51].

Der aus heutiger Sicht möglicherweise wesentliche Vorteil der ECMO- Therapie basiert auf der Überlegung, mit Hilfe der extrakorporalen Sicherung von Oxygenierung und

1 Einleitung

Decarboxylierung eine möglichst lungenprotektive Beatmung ohne Rücksicht auf den pulmonalen Gasaustausch durchführen zu können.

Allerdings ist der Einsatz derzeit üblicherweise verwendeter Systeme weiterhin mit einer Reihe möglicher Komplikationen wie Blutgerinnungsstörungen und Hämolyse verbunden, so dass der extrakorporale Gasaustausch bei der Behandlung des ARDS bis heute als Rescue-Verfahren anzusehen ist. Als wesentliche Ursachen dieser Komplikationen gilt das aus dem Fremdoberflächenkontakt des extrakorporal zirkulierenden Blutes resultierende Bluttrauma. Aus diesem Grund ist die Reduktion des extrakorporalen Blutvolumens durch Verkleinerung des extrakorporalen Kreislaufs ein wesentliches Ziel bei der Entwicklung neuer Systeme.

1.5 Das DeltaStream-System

Im DeltaStream- System (Medos, Stolberg, Germany) ist die Antriebseinheit im Gegensatz zur klassischen Zentrifugalpumpe in den Blutstrom des extrakorporalen Kreislaufs integriert. Dabei handelt es sich um eine Diagonalschraube, deren Motor über eine in Rotation versetzte Flügelschraube einen Sog aufbaut und somit einen adäquaten Blutfluss gewährleistet. Durch die Verkürzung des extrakorporalen Schlauchsystems und durch eine Minimierung der Pumpengröße wird so insgesamt ein niedrigeres Füllungsvolumen als bei herkömmlichen ECMO- Systemen benötigt. Die Reduktion des extrakorporalen Volumens erlaubt eine Verringerung der Kontaktfläche zwischen Blut und Fremdmaterial, so dass eine Aktivierung des Gerinnungssystems mit thrombotischen und thromboembolischen Prozessen in geringerem Ausmaß zu erwarten ist als bei den derzeit eingesetzten Systemen.

Auch Schäden von Blutbestandteile können durch die neuartige Funktionsweise der Pumpe möglicherweise reduziert werden [52].

Klinische Anwendung hat das DeltaStream- System bereits in der Herzchirurgie erfahren. Dort konnten intraoperativ kurzzeitige hämodynamische Instabilitäten erfolgreich mit Hilfe des DeltaStream- Systems überbrückt werden [53]. Desweiteren konnten mit dem DeltaStream- System positive Ergebnisse im Einsatzbereich einer miniaturisierten Herz-Lungen- Maschine erzielt werden [54].

1.6 Studienziel

Der Einsatz des DeltaStream- Systems zum extrakorporalen Gasaustausch beim ARDS könnte zu einer Reduktion der Komplikationen in der ECMO- Therapie führen. Aus diesem Grund ist das DeltaStream- System in der vorliegenden Untersuchung als veno- venöse ECMO an Schweinen mit akutem Lungenversagen auf Effizienz und Sicherheit getestet worden. Zielparameter waren Gasaustausch, Hämodynamik, Thrombogenität und Biotrauma über einen Behandlungszeitraum von 6 Stunden.

2 Material und Methoden

2.1 Versuchstiere

Die Versuchstiere für die folgenden Versuche waren weibliche, deutsche Hausschweine, die zum Zeitpunkt des Versuchs 37 ± 3 kg wogen. Die Versuchstiere standen bis zum Zeitpunkt des Versuchs unter tierärztlicher Kontrolle und es waren keine Anzeichen einer Erkrankung vorhanden.

Die letzten 24 Stunden vor dem Versuch waren die Versuchstiere nüchtern, hatten allerdings freien Zugang zu Wasser.

Die Versuche wurden von der zuständigen Behörde genehmigt (SenGesSoz IV A 4/5; AZ 50.203.2-AC 38,54/01).

2.2 Narkose

Die sechs Versuchstiere wurden mit 5mg/kg KG Azaperon (Stressnil®) i.m. und 0,01 mg Atropin (Atropin®), sowie 5mg/kg KG Ketamin (Ketanest®) i.m. prämediziert. Anschliessend wurde eine Ohrvene mit einer 20 G Verweilkanüle (Vygon, Ecouen, France) punktiert. Über diese Verweilkanüle erfolgte die Einleitung der Narkose mit 5mg/kg KG Thiopental (Trapanal®). Für die Dauer des Versuchs wurde die Narkose mit einer kontinuierlichen Infusion von 5-10mg/kg/h Thiopental (Trapanal®) und 8-12µg/kg/h Fentanyl (Fentanyl®) aufrechterhalten.

Nach der Intubation mit einem 8,0-8,5 mm I.D. Trachealtubus (Mallinckrodt, Athlone, Irland) wurden die Schweine in Rückenlage volumenkontrolliert beatmet (Servo 300 A Ventilator, Siemens Elema, Lund, Sweden).

Das Tidalvolumen wurde mit 8ml/kg KG eingestellt, das Verhältnis von Inspiration zu Expiration betrug 1:2. Zusätzlich wurde ein PEEP von 5 cmH₂O appliziert. Die inspiratorische Sauerstoffkonzentration (FiO₂) betrug 1.0. Die Atemfrequenz wurde, mit dem Ziel eine Normokapnie zu gewährleisten, eingestellt.

2.3 Meßmethoden

Im Folgenden wurde eine Arteria femoralis mit Hilfe eines 16 G Arterienkatheters (Vygon, Ecouen, Frankreich) zur kontinuierlichen Messung des arteriellen Blutdruckes punktiert. Aus der Druckkurve wurden der mittlere arterielle Blutdruck (MAP) und die Herzfrequenz (HF) ermittelt und aufgezeichnet. Zusätzlich wurden hier arterielle Blutproben gewonnen.

Ebenso wurde eine Vena jugularis interna mittels eines 8,5 Fr Venenkatheters (Arrow Deutschland, Erding, Germany) punktiert, um hierüber einen Rechtsherzkatheter (Arrow Deutschland, Erding Germany) in Wedge-Position zu platzieren. Mit Hilfe dieses Rechtsherzkatheters wurde der zentralvenöse Druck (ZVD), das Herz- Zeit- Volumen (HZV), der mittlere pulmonalarterielle Druck (MPAP) und der pulmonalkapilläre Verschlussdruck (PCWP) gemessen. Weiterhin wurden hier gemischtvenöse Blutproben gewonnen und über einen Thermistor an der Spitze des Rechtsherzkatheters die Körpertemperatur gemessen.

Sowohl der arterielle als auch der venöse Katheter wurden mit einem Druckwandler (pvb, Medizintechnik, Kirchseeon, Deutschland) verbunden. Dieser wiederum wurde mit einem Monitor (AS/3 Compact, Datex-Ohmega, Achim, Deutschland) verbunden. Die Nullpunktpositionierung für die Druckmessung erfolgte in Höhe der mittleren Axillarlinie.

Die Messung des HZV erfolgte mittels Thermodilutionsmethode. Dazu wurden über das proximale Lumen des Rechtsherzkatheters 10 ml einer 5-10° Celsius kalten Natriumchloridlösung injiziert. Pro Messzeitpunkt wurden drei solcher Einzelmessungen durchgeführt, um daraus den Mittelwert zu errechnen. Die Einzelmessungen erfolgten unabhängig vom Beatmungszyklus.

Zusätzlich wurde sowohl in die linke als auch in die rechte Vena femoralis eine mit Heparin-beschichtete 15-17 Fr- Kanüle (BioMedicus, Medtronic, Anaheim, USA) perkutan in Seldinger- Technik eingeführt. Über Verbindungsschläuche wurden die Kanülen später mit dem DeltaStream- System verbunden.

10±5 ml/kg/h isoosmotische Natriumchloridlösungen (0,9% NaCl) und 8±3 ml/kg/h Hydroxyethylstärke (HAES 6%) wurden über die Versuchsdauer hinweg infundiert, um einen adäquaten Flüssigkeitshaushalt zu gewährleisten und somit ZVD und PCWP konstant zu halten.

Die Urinausscheidung wurde mittels eines Blasenkatheters überwacht.

Die Körpertemperatur wurde mit einer Wärmedecke und einem Wärmelüfter bei 37- 38° Celsius konstant gehalten.

2.4 Datenaufnahme

Zu jedem der Messzeitpunkte wurden HF, MAP, MPAP, ZVD und Körpertemperatur am Monitor abgelesen und PCWP und HZV bestimmt.

Es wurden mit heparinisierten Spritzen (Bloodgas Monovette®, Sarstedt, Nümbrecht) pro Messzeitpunkt vier Blutproben entnommen: eine arterielle, eine gemischtvenöse und zusätzlich zwei Blutproben, die aus dem extrakorporalen Kreislauf stammten. Davon wurde eine, in einem der Verbindungsschläuche unmittelbar vor Eintritt des Blutes in den Oxygenator und eine, in einem der Verbindungsschläuche kurz nach Austritt des Blutes aus dem Oxygenator, gewonnen. In den Proben wurden Sauerstoffpartialdruck (PO_2) und Kohlendioxidpartialdruck (PCO_2) (ABL 510, Radiometer Kopenhagen, Dänemark), sowie mit Hilfe eines auf die Tierspezies geeichten Spektrometers (OSM 3, Radiometer, Kopenhagen, Dänemark) Gesamthämoglobin (Hb), arterielle (SaO_2) und venöse (SvO_2) Sauerstoffsättigung, sowie Methämoglobin- (MetHb) Carboxyhämoglobinkonzentration (COHb) ermittelt.

Zusätzlich wurden Erythrozytenzahl, Leukozytenzahl und Thrombozytenzahl (Hematology Analyzer MEK-6108G, Nyhon Kohden Europe, Bad Homburg, Germany), die activated clotting time (ACT) (Hemochron®, International Technidyne Corporation, Edison, USA), Hämatokrit, die freie Hämoglobinkonzentration und die Fibrinogenkonzentration gemessen.

2.5 Induktion des akuten Lungenversagens

Das akute Lungenversagen wurde durch bronchoalveoläre Lavagen induziert [50,56].

Nach Diskonnektion des Trachealtubus vom Beatmungsgerät wurden $40 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1}$ KG einer auf Körpertemperatur erwärmten Natriumchloridlösung (0,9% NaCl) über den Trachealtubus in die Lunge gegeben und durch Kippen des OP-Tisches in Kopf- Tieflage der Schwerkraft folgend aus der Lunge wieder herausgelassen. Die Lavage wurde so oft wiederholt, bis ein stabiles Lungenversagen, definiert als $PaO_2 < 100 \text{ mmHg}$ für eine Stunde ohne weitere Lavagen, eingetreten war.

2.6 ECMO- Anschluss

Der extrakorporale Gasaustausch wurde mit Hilfe des DeltaStream- Systems durchgeführt. Dieses besteht aus einem in die Pumpe integrierten Motor, einer Kontrolleinheit, Verbindungsschläuchen zu den venösen Kanülen sowie einem herkömmlichen Oxygenator (HILITE7000, Medos, Stolberg, Germany).

Um eine Überwachung des Systems zu gewährleisten, ist die Kontrolleinheit nicht nur mit der Pumpe selbst, sondern auch mit Druckabnehmern vor und hinter der Pumpe, sowie mit einem Flow- Sensor hinter der Pumpe verbunden. Weiterhin kann mittels eines Luftblasensensors, welcher sich an der Rückgabekanüle befindet, der Eintritt von Luftblasen in das Gefäßsystem verhindert werden. Zur Entlüftung wurde das System vor Anschluss mit 400 ml isotoner Natriumchloridlösung gefüllt.

Heparin wurde Bolusweise appliziert um eine ACT von 130 s zu gewährleisten.

Die perkutan eingeführten Kanülen in die Venae femorales wurden nach Eintritt des stabilen Lungenversagens an das DeltaStream-System über Verbindungsschläuche angeschlossen. Es wurden 30% des aktuellen HZV als extrakorporaler Blutfluss eingestellt und der Gasfluss mit einer FiO_2 von 1,0 wurde an den Blutfluss angeglichen.

Die Oxygenierungsleistung des Oxygenators wurde nach folgender Formel berechnet:

$$V_{oxO_2} = (C_aO_2 - C_vO_2) \times V_{pump} \text{ (ml/min)}$$

2.7 Protokoll

Zur Erfassung aller Werte beim gesunden Schwein wurde nach der Kanülierung eine Baseline- Messung durchgeführt. Daraufhin wurde das akute Lungenversagen (ALI) induziert und eine weitere Messung durchgeführt, sobald ein stabiles Lungenversagen eingetreten war (Messpunkt ALI). Nun wurde der extrakorporale Kreislauf gestartet.

Weitere Aufnahmen der Messwerte erfolgten 15 Minuten, zwei, vier und sechs Stunden später.

Die Tiere wurden am Ende des Versuchs nach einer Bolusgabe Thiopental in tiefer Sedierung durch Kaliuminfusion getötet.

2.8 Statistik

Von allen erhobenen Messwerten wurden Mittelwert und Standardabweichung (mean±SD) bestimmt. Mittels Varianzanalyse (ANOVA) für wiederholte Messungen wurden alle erhobenen Daten nach ECMO- Anschluss mit denen direkt nach Induktion des Lungenversagens erhobenen Werten verglichen (NCSS Statistical Software, Kaysville, Utah, USA). Die Signifikanzunterschiede wurden mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ angenommen.

3 Ergebnisse

Nach Induktion des Lungenschadens konnte ein Absinken des p_aO_2 von 527 ± 41 mmHg auf 80 ± 21 mmHg registriert werden. Parallel hierzu kam es zu einem Anstieg des p_aCO_2 von 39 ± 5 mmHg auf 60 ± 15 mmHg und zu einem Anstieg des MPAP von 21 ± 3 mmHg auf 33 ± 8 mmHg.

Daraufhin erfolgte der Anschluss der ECMO.

3.1 Entwicklung der Pumpenmechanik nach Anschluss der ECMO

Um einen Pumpenfluss von $1,4\pm 0,2$ l/min zu erreichen, musste eine Umdrehungszahl von 4654 ± 704 rpm eingestellt werden.

Der Einlassdruck vor der Pumpe betrug -28 ± 16 mmHg und der Auslassdruck hinter der Pumpe betrug 77 ± 24 mmHg.

Bei einer Oxygenatorleistung von 57 ± 22 ml/min kam es zu einer Erhöhung des p_aO_2 von 42 ± 6 mmHg vor Eintritt des Blutes in den Oxygenator auf 515 ± 52 mmHg nach Austritt des Blutes aus dem Oxygenator ($p<0,05$).

Weiterhin konnte während des artefiziellen Gasaustausches eine signifikante Reduktion des p_aCO_2 von 39 ± 9 mmHg vor Eintritt des Blutes in den Oxygenator auf 29 ± 4 mmHg ($p<0,05$) nach Austritt des Blutes aus dem Oxygenator beobachtet werden.

Während der Versuchsdauer wurden weder statistisch signifikante Änderungen des Pumpenflusses und der Pumpengeschwindigkeit, noch der Ein- und Auslassdrücken vor bzw. hinter der Pumpe registriert. Ebenso verhielt sich die Oxygenatorleistung. Die Mittelwerte und Standardabweichungen der Pumpenmechanik und die Oxygenatorleistung sind in der folgenden Tabelle dargestellt.

Um eine Thrombenbildung zu vermeiden wurde während des Versuchs im Mittel 13 ± 8 IU \cdot kg $^{-1}\cdot$ h $^{-1}$ Heparin verabreicht. Daraus resultierte eine ACT von 123 ± 23 s.

Bei Untersuchungen der Pumpe und des Oxygenators nach Versuchsende konnten keine makroskopisch sichtbaren Hinweise auf die Bildung von Thromben in der Pumpe oder im Oxygenator festgestellt werden.

Tabelle 1: Pumpenmechanik und Oxygenatorleistung
(Mittelwert±Standardabweichung)

	Extrakorporaler Gasaustausch			
	15 min	2 h	4 h	6 h
Pumpenfluss [l·min ⁻¹]	1,4 ± 0,2	1,5 ± 0,1	1,4 ± 0,3	1,3 ± 0,3
Umdrehungszahl [r·min ⁻¹]	4683 ± 279	4683 ± 725	4650 ± 878	4600 ± 949
P_{in} [mmHg]	-29 ± 14	-29 ± 15	-32 ± 22	-24 ± 16
P_{out} [mmHg]	81 ± 12	80 ± 28	77 ± 30	69 ± 29
V_{OXO₂} [ml·min ⁻¹]	59,6 ± 14,7	55,5 ± 31,4	57,8 ± 28,7	57,1 ± 17,6

Extrakorporale Pumpendaten und Gasaustausch während 6 Stunden des extrakorporalen Gasaustausches bei Schweinen mit akutem Lungenversagen

P_{in} = Druck vor der Pumpe;

P_{out} = Druck hinter der Pumpe;

V_{OXO₂} = Sauerstoffaufnahme durch den Oxygenator

* bedeutet p<0,05 im Vergleich zu ALI

3.2 Entwicklung der Hämodynamik nach Anschluss der ECMO

Bei im Normbereich liegenden Werten in der Baseline- Messung kam es nach 4 Stunden und 6 Stunden zu einer geringfügigen Reduktion des MAP im Vergleich zur ALI- Messung ($p < 0,05$), sowie zu einer Abnahme des HZV nach 6 Stunden ($p < 0,05$).

Alle weiteren gemessenen hämodynamischen Parameter – wie HF, MPAP, ZVD und PCWP- wiesen nach ECMO- Anschluss keine statistisch signifikanten Änderungen auf.

Alle hämodynamischen Werte sind in der folgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 2: Hämodynamik (Mittelwert \pm Standardabweichung)

	Baseline	ALI	Extrakorporaler Gasaustausch			
			15 min	2 h	4 h	6 h
HF [min ⁻¹]	98 \pm 13	86 \pm 17	81 \pm 11	82 \pm 18	83 \pm 24	77 \pm 19
MAP [mmHg]	104 \pm 17	113 \pm 19	104 \pm 24	107 \pm 20	99 \pm 14*	92 \pm 11*
MPAP [mmHg]	21 \pm 3	33 \pm 8	28 \pm 7	31 \pm 8	33 \pm 7	35 \pm 4
HZV [l·min ⁻¹]	4,9 \pm 1,1	4,8 \pm 1,7	4,5 \pm 0,7	4,5 \pm 0,9	4,3 \pm 0,8	3,8 \pm 1,0*
ZVD [mmHg]	6 \pm 1	8 \pm 2	8 \pm 2	8 \pm 3	8 \pm 2	7 \pm 2
PCWP [mmHg]	8 \pm 3	10 \pm 2	9 \pm 3	10 \pm 3	9 \pm 3	8 \pm 3

Hämodynamik während 6 Stunden des extrakorporalen Gasaustausches bei Schweinen mit akutem Lungenversagen (ALI);

HF = Herzfrequenz; MAP = mittlerer arterieller Blutdruck; MPAP = mittlerer pulmonalarterieller Blutdruck; HZV = Herzzeitvolumen; ZVD = Zentralvenöser Druck; PCWP = Pulmonalkapillärer Verschlussdruck

* bedeutet $p < 0,05$ im Vergleich zu ALI

3.3 Entwicklung des Gasaustausches nach Anschluss der ECMO

Mit Beginn des extrakorporalen Kreislaufes kam es zu einem Abfall des P_aCO_2 , welcher bis zum Versuchsende bestehen blieb ($p < 0,05$).

Veränderungen des P_aO_2 waren hingegen nicht nachweisbar.

In der Baseline- Messung waren sowohl der P_aO_2 als auch der P_aCO_2 normwertig.

Das Sauerstoffangebot wies in der 6. Stunde nach ECMO- Anschluss einen statistisch signifikanten Abfall auf ($p < 0,05$), der Sauerstoffverbrauch dagegen zeigte einen statistisch signifikanten Abfall während der gesamten Versuchsdauer im Vergleich zum ALI- Messwert ($p < 0,05$).

Die Entwicklung des Gasaustausches kann der folgenden Tabelle sowie den Diagrammen entnommen werden.

Tabelle 3: Gasaustausch (Mittelwert \pm Standardabweichung)

	Baseline	ALI	Extrakorporaler Gasaustausch			
			15 min	2 h	4 h	6 h
P_aO_2 [mmHg]	527 \pm 41	80 \pm 21	136 \pm 91	126 \pm 99	138 \pm 114	153 \pm 111
P_aCO_2 [mmHg]	39 \pm 5	60 \pm 15	39 \pm 3*	33 \pm 2*	34 \pm 4*	38 \pm 6*
DO_2 [ml\cdotmin⁻¹]	561 \pm 119	464 \pm 117	364 \pm 32	357 \pm 57	351 \pm 44	322 \pm 79*
VO_2 [ml\cdotmin⁻¹]	149 \pm 35	203 \pm 40	92 \pm 24*	92 \pm 25*	81 \pm 28*	98 \pm 34*

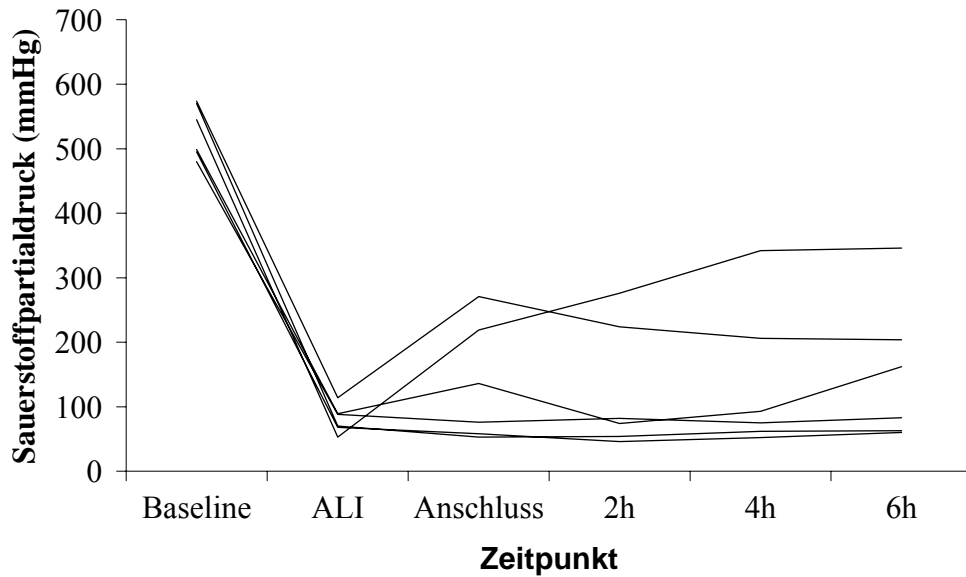
Gasaustausch während 6 Stunden des extrakorporalen Gasaustausches bei Schweinen mit akutem Lungenversagen (ALI);

P_aO_2 = arterieller Sauerstoffpartialdruck; P_aCO_2 = arterieller Kohlendioxidpartialdruck;

DO_2 = Sauerstoffangebot; VO_2 = Sauerstoffaufnahme/ -verbrauch

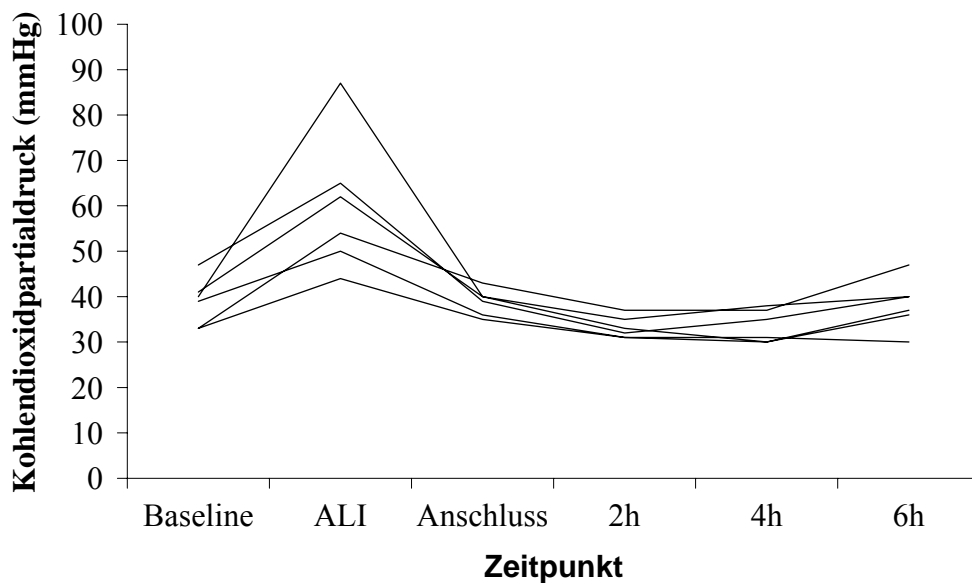
* bedeutet $p < 0,05$ im Vergleich zu ALI

Diagramm 1: Sauerstoffpartialdruck der 6 Versuchstiere während des extrakorporalen Gasaustausches



Sauerstoffpartialdruck vor (Baseline) und nach Induktion des experimentellen Lungenversagens (ALI), direkt (Anschluss), sowie 2,4 und 6 Stunden nach ECMO- Anschluss

Diagramm 2: Kohlendioxidpartialdruck der 6 Versuchstiere während des extrakorporalen Gasaustausches



Kohlendioxidpartialdruck vor (Baseline) und nach Induktion des experimentellen Lungenversagens (ALI), direkt (Anschluss), sowie 2,4 und 6 Stunden nach ECMO- Anschluss

3.4 Entwicklung der Hämatologie nach Anschluss der ECMO

Der Anschluss der ECMO war mit einer Reduktion der Leukozyten-, der Thrombozyten- und der Erythrozytenzahl, sowie der Hämoglobinkonzentration und des Hämatokrits verbunden ($p < 0,05$), bei im Normbereich liegenden Werten in der Baseline- Messung. Diese Veränderungen, dargestellt in der folgenden Tabelle, blieben über den gesamten Versuchszeitraum bestehen. Veränderungen der Fibrinogenkonzentration waren im Gegensatz hierzu nicht nachzuweisen. Nur geringe Veränderungen zeigte die Plasmahämoglobinkonzentration. Hier kam es in der 6. Stunde nach ECMO- Anschluss zu einem Absinken des Plasmahämoglobins ($p < 0,05$).

Tabelle 4: Hämatologische Daten (Mittelwert \pm Standardabweichung)

	Baseline	ALI	Extrakorporaler Gasaustausch			
			15 min	2 h	4 h	6 h
Leukozyten [$\cdot 10^9 \cdot \text{ml}^{-1}$]	13,4 \pm 4,4	13,1 \pm 4,4	10,5 \pm 4,1*	8,2 \pm 2,9*	9,1 \pm 3,5*	9,1 \pm 2,9*
Erythrozyten [$\cdot 10^9 \cdot \text{ml}^{-1}$]	4,3 \pm 0,3	4,5 \pm 0,6	3,8 \pm 0,7*	3,7 \pm 0,5*	3,8 \pm 0,6*	3,8 \pm 0,4*
Hämoglobin [g $\cdot \text{dl}^{-1}$]	7,1 \pm 0,6	7,4 \pm 1,1	6,2 \pm 1,2*	6,1 \pm 1,0*	6,2 \pm 1,1*	6,2 \pm 0,9*
Hämatokrit [%]	22 \pm 2	23 \pm 4	19 \pm 4*	19 \pm 3*	19 \pm 3*	19 \pm 3*
Thrombozyten [$\cdot 10^9 \cdot \text{ml}^{-1}$]	274 \pm 51	255 \pm 35	187 \pm 14*	160 \pm 21*	149 \pm 27*	142 \pm 30*
Plasma-Hb [mg $\cdot \text{dl}^{-1}$]	17 \pm 8	15 \pm 2	15 \pm 5	11 \pm 3	12 \pm 3	9 \pm 5*
Fibrinogen [mg $\cdot \text{dl}^{-1}$]	151 \pm 42	127 \pm 52	114 \pm 46	83 \pm 33	86 \pm 35	103 \pm 53

Hämatologische Daten während 6 Stunden des extrakorporalen Gasaustauschs bei Schweinen mit akutem Lungenversagen.

* bedeutet $p < 0,05$ im Vergleich zu ALI

4 Diskussion

Das Ziel der vorliegenden Studie war die Untersuchung von Sicherheit und Effizienz der DeltaStream- Pumpe für den Einsatz bei der veno- venösen ECMO.

Das wesentliche Ergebnis der Studie ist, dass eine extrakorporale Unterstützung des Gasaustausches mit Hilfe des DeltaStream- Systems sicher, ohne signifikante hämodynamische Änderungen und ohne den Einsatz von Katecholaminen durchgeführt werden konnte.

Weiterhin war das entstehende Biotrauma gemessen am freien Plasmahämoglobin und am Fibrinogen vernachlässigbar.

Schliesslich war eine geringe Heparinisierung ausreichend, um thrombotische und thromboembolische Ereignisse während der extrakorporalen Unterstützung zu verhindern.

Für die Bewertung der vorliegenden Ergebnisse sind folgende Aspekte zu berücksichtigen:

Zunächst ist das in dieser Studie angewandte Lungenschädigungsmodell nicht ohne weiteres mit dem ARDS vergleichbar, da durch die Surfactant- Auswaschung primär Atelektasen entstehen, während entzündliche Veränderungen sowie eine interstitielle und intraalveoläre Ödembildung wahrscheinlich erst später einsetzen. Somit ist das Modell am ehesten mit einem ARDS in der Frühphase vergleichbar. Allerdings erforderte die vorliegende Untersuchung lediglich die Induktion einer dem ARDS vergleichbar schweren Gasaustauschstörung ohne weitreichendere pathophysiologische Gemeinsamkeiten. Insofern erfüllte das Lungenschädigungsmodell die Anforderungen des Versuchsprotokolls.

Auch eine hinreichende Stabilität dieses Modells über mehrere Stunden ist in zahlreichen tierexperimentellen Studien bestätigt worden [50,56] und kann somit im vorliegenden Versuch ebenfalls angenommen werden.

Von größerer Bedeutung für die Bewertung der Ergebnisse ist hingegen die mit 6 Stunden relativ kurze Dauer der Untersuchung. So erreichen die klinisch üblichen Anschlusszeiten der ECMO beim ARDS oft mehrere Tage. Dementsprechend muss berücksichtigt werden, dass die vorliegenden Ergebnisse eher kurz- bis mittelfristige Effekte widerspiegeln, während über den langfristigen Einfluss des DeltaStream- Systems, vor allem im Hinblick auf eine mögliche Bluttraumatisierung, keine Aussage getroffen werden kann.

Nach ECMO- Anschluß und während der gesamten Versuchsdauer blieben alle sechs Versuchstiere hämodynamisch stabil, lediglich ein geringfügiger Abfall des MAP kann 4 bzw. 6 Stunden nach ECMO- Anschluß registriert werden.

Hierbei handelte es sich jedoch nicht um eine schwerwiegende Störung des kardiozirkulatorischen Systems, da mit Ausnahme einer Abnahme des HZV 6 Stunden nach Anschluss, alle übrigen Parameter keine statistisch signifikanten Änderungen aufwiesen und somit weiterhin im Normbereich lagen.

So kam es weder zu einem kompensatorischen Anstieg der HF, noch zu einer Änderung des ZVD. Aus diesem Grund können relevante Veränderungen, welche auf eine Herzinsuffizienz oder einen intravasalen Volumenmangel hindeuten, ausgeschlossen werden.

Bei Betrachtung der hämatologischen Daten fällt ein statistisch signifikanter Abfall des Hämoglobins und des Hämatokrits, sowie aller Zellzahlen direkt nach ECMO- Anschluss auf. Über die gesamte Versuchsdauer hinweg bleibt allerdings nach initialem Abfall eine konstante Verminderung aller Zellzahlen mit Ausnahme der Thrombozyten bestehen, so dass hierfür am ehesten ein Verdünnungseffekt, hervorgerufen durch die Vorfüllung des Systems mit Natriumchloridlösung, verantwortlich gemacht werden kann.

Die Verminderung der Zellzahlen, des Hämoglobins und des Hämatokrits beruhen daher am ehesten auf einer relativen Verminderung und nicht auf einem Biotrauma, hervorgerufen durch das extrakorporale System.

Eines der wichtigsten Ergebnisse ist, dass das DeltaStream- System bei allen Versuchstieren eine suffiziente CO₂- Elimination bei niedrigen Flussraten während der gesamten Versuchsdauer gewährleisten konnte.

Demgegenüber war bei nur zwei Versuchstieren ein Anstieg des p_aO₂ zu beobachten.

Durch eine Erhöhung der Flussgeschwindigkeit wäre jedoch auch bei den anderen Tieren ein Anstieg des p_aO₂ zu erwarten gewesen, da ein erhöhter Blutfluss zu einer vermehrten Anreicherung des Blutes mit Sauerstoff durch den Oxygenator führt.

Diese Möglichkeit ist ein Vorteil der ECMO gegenüber der pumpenlosen ECLA (extracorporeal lung assist) [57].

Bei der ECLA wird das körpereigene arteriovenöse Druckgefälle genutzt, um eine Oxygenatorperfusion zu erreichen. Eine Erhöhung der Flussgeschwindigkeit zur Verbesserung der Oxygenierung ist bei diesem System nicht möglich. Zusätzlich ist die

4 Diskussion

Oxygenierungskapazität bei der ECLA dadurch limitiert, dass arterielles und damit bereits oxygeniertes Blut in den Oxygenator fließt. Ein weiterer Vorteil der ECMO gegenüber der ECLA ist der vom HZV und MAP unabhängige Einsatz. Bei der ECLA ist ein adäquates HZV sowie ein $\text{MAP} > 70 \text{ mmHg}$ Voraussetzung, damit eine ausreichende Druckdifferenz die Oxygenatorperfusion gewährleistet.

Auf Grund einer komplikationsfreien Anwendung in allen 6 Versuchstieren ohne hämodynamische oder hämatologischen Komplikationen, erscheint das DeltaStream- System zur veno- venösen ECMO geeignet und sollte deshalb am Patienten untersucht werden.

5 Zusammenfassung

ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome) zählt trotz technischer Fortschritte in den etablierten Behandlungsmethoden zu einem Krankheitsbild mit hoher Letalität. Die beim ARDS auftretende schwere Hypoxämie kann nur mit einer aggressiven Beatmungsstrategie behoben werden. Wie jedoch in vielen tierexperimentellen Studien gezeigt und in einer klinischen Studie des ARDS- Network bestätigt wurde, führt eine aggressive Beatmung erneut zu einer Schädigung der Lunge und damit zu einer weiteren Verschlechterung des Krankheitsbildes. Eine aggressive Beatmungsstrategie, die mit der Applikation hoher Tidalvolumina und hoher Beatmungsdrücke verbunden ist, kann unter anderem mit Hilfe einer veno- venösen ECMO vermieden werden. Der Einsatz einer veno- venösen ECMO ist derzeit jedoch nur ultima ratio, da mit ihr viele technische Komplikationen, sowie Gerinnungsstörungen, Hämolyse, exzessive Blutungskomplikationen mit einem erhöhten Transfusionsbedarf und allen seinen begleitenden Risiken, verbunden sind. Der klinische Einsatz einer konventionellen ECMO wird aufgrund der hohen Komplikationsrate, die in der ersten randomisiert kontrollierten ECMO- Studie sogar zu einem Studienabbruch zwangen, zur Zeit vermieden.

Das hier getestete DeltaStream- System von Medos besitzt mit einem Füllungsvolumen von nur ca. 400 ml eine sehr viel geringere Grösse, so dass aufgrund des geringeren Fremdoberflächenkontaktes eine Aktivierung des Gerinnungssystems und die Gefahr des Biotraumas minimiert wird. Dadurch wird die Wahrscheinlichkeit von Komplikationen hinsichtlich des Gerinnungssystems verringert, welches wiederum eine wichtige Voraussetzung für eine klinische Anwendung des DeltaStream- Systems darstellt.

Ziel dieser Studie war es, die Effizienz und Sicherheit des DeltaStream- Systems im Einsatzbereich veno- venöse ECMO an Schweinen im Modell des akuten Lungenversagens zu testen.

Hierzu wurde sechs Schweinen artefiziell ein Lungenversagen induziert. Nachdem die zu untersuchenden Parameter der Hämodynamik, Hämatologie und des Gasaustausches ermittelt worden waren, wurde der extrakorporale Kreislauf gestartet. Der Blutfluss der ECMO wurde auf 30% des HZV eingestellt, der Gasfluss mit einer FiO_2 von 1,0 an den Blutfluss angeglichen und die Beatmung mit einer inspiratorischen Sauerstoffkonzentration von 1,0 über die gesamte Versuchsdauer hinweg fortgeführt. Nach 15 Minuten, 2, 4 und 6 Stunden wurden zusätzlich zu den eben genannten Parametern noch die Pumpencharakteristika eruiert.

Um einen Pumpenfluss von $1,4 \pm 0,2$ l/min zu gewährleisten, musste eine Umdrehungszahl von 4654 ± 704 rpm eingestellt werden. Bei Versuchsende konnte selbst nach Ausspülen mit NaCl-Lösung makroskopisch keine Thrombenbildung in der Pumpe festgestellt werden. Weiterhin gab es während des Versuches bei low-dose-Heparinisierung keine Anhaltspunkte für etwaige Gerinnungsstörungen. Während der gesamten Versuchsdauer blieben die Tiere hämodynamisch stabil. Zusätzlich konnte aufgrund eines fehlenden Anstiegs des Fibrinogens und des freien Plasmahämoglobins ein schwerwiegendes Biotrauma in Form einer Hämolyse ausgeschlossen werden. Mit Hilfe des DeltaStream-Systems kam es trotz Minimierung des Systems und somit auch trotz Minimierung der potentiellen Gasaustauschfläche während der gesamten Versuchsdauer zu einer adäquaten CO_2 -Elimination mit im Normbereich liegenden Werten für den Gasaustausch.

Aufgrund dieser Versuchsergebnisse lässt sich zusammenfassend feststellen, dass eine venovenöse ECMO mit Hilfe des DeltaStream-Systems ohne wesentliche hämodynamische Komplikationen und ohne Biotrauma bei adäquater CO_2 -Elimination an Schweinen im Modell des akuten Lungenversagens möglich ist.

Da sowohl die Sicherheit als auch die Effizienz des DeltaStream-Systems in dieser Studie bestätigt wurden und da wegen einer geringeren Grösse des Systems neben der Vermeidung von Blutungskomplikationen zusätzlich eine einfachere Handhabung möglich ist, sollte das DeltaStream-System klinisch an Patienten im akuten Lungenversagen getestet werden. Mit Hilfe der venovenösen ECMO in Form des DeltaStream-Systems bestünde die Möglichkeit, eine lungenprotektive Beatmung mit gesichertem Gasaustausch durchzuführen und damit ein weiteres Fortschreiten des Lungenschadens zu verhindern.

6 Literaturverzeichnis

1. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE: Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 2: 319-323, 1967.
2. Villar J, Slutsky AS: The incidence of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 140: 814-816, 1989.
3. Lewandowski K, Metz J, Deutschmann C, Preiss H, Kuhlen R, Artigas A, Falke KJ: Incidence, severity and mortality of acute respiratory failure in Berlin, Germany. *Am J Respir Crit Care Med* 151: 1121-1125, 1995.
4. Krafft P, Fridrich P, Pernerstorfer T, Fitzgerald RD, Koc D, Schneider B, Hammerle AF, Steltzer H: The Acute Respiratory Distress Syndrome: Definitions, severity and clinical outcome: an analysis of 101 clinical investigations. *Intensive Care Med* 22: 519-529, 1996.
5. Lewandowski K: Epidemiologie und Pathophysiologie des akuten Lungenversagens. *Intensivmed* 38: 426-436, 2001.
6. Pelosi P, D' Onofrio D, Chiumello D, Paolo S, Chiara G, Capelozzi VL, Barbas CS, Chiaranda M, Gattinoni L: Pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome are different. (Review) 63 refs. *Eur Resp J Suppl* 42: 48s-56s, 2003.
7. Pugin J, Verghese G, Widmer M-C, Matthay MA: The alveolar space is the site of intense inflammatory and profibrotic reactions in the early phase of acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 27: 304-312, 1999.
8. Milne ENC, Pistolesi M: Detection and quantification of pulmonary edema. In: Milne ENC, Pistolesi M (eds) *Reading the chest radiograph. A physiologic approach*. Mosby. St. Louis, pp 51-79, 1993.
9. Ware MD et al.: The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 342: 1334-1349, 2000.
10. Gattinoni L, Pesenti A, Bombino M, Baglioni S, Rivolta M, Rossi F, Rossi G, Fumagalli R, Marcolin R, Mascheroni D, Torresin A: Relationships between lung computed tomographic density, gas exchange, and PEEP in acute respiratory distress failure. *Anesthesiology* 69: 824-832, 1988.
11. Falke KJ, Pontoppidan H, Kumar K, Leith DE, Geffin B, Laver MB: Ventilation with endexpiratory pressure in acute lung disease. *J Clin Invest* 51: 2315-2323, 1972.

12. Gattinoni L, Pelosi P, Crotti S, Valenza F: Effects of positive end-expiratory pressure on regional distribution of tidal volume and recruitment in adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 151: 1807-1814, 1995.
13. Suter PM, Fairley B, Isenberg MD: Optimum end- expiratory airway pressure in patients with acute pulmonary failure. *N Engl J Med* 292: 284-289, 1975.
14. Bendixen HH, Hedley-Whyte J, Laver MB: Impaired oxygenation in surgical patients during general anaesthesia with controlled ventilation: a concept of atelectasis. *N Engl J Med* 269: 991-996, 1963.
15. Gattinoni L, Chiumello D, Russo R: Reduced tidal volumes and lung protective ventilatory strategies: where do we go from here? *Curr Opin Crit Care* 8 (1): 45-50, 2002.
16. Kumar A, Pontoppidan H, Falke KJ, Wilson RS, Laver MB: Pulmonary barotrauma during mechanical ventilation. *Crit Care Med* 1: 181-186, 1973.
17. Amato M, Barbas C, Medeiros D, Deheinzelin D, Kairalla RA, Carvalho CRR: Improved lung mechanics and oxygenation achieved through a new approach to mechanical ventilation in ARDS: the importance of reducing the „mechanical stress“ on the lung. *Am Rev Respir Dis* 147: A890, 1993.
18. Tsuno K, Miura K, Takeya M, Kolobow T, Morioka T: Histopathologic pulmonary changes from mechanical ventilation at high peak airway pressures. *Am Rev Respir Dis* 143: 1115-1120, 1991.
19. Webb HH, Tierney DF: Experimental pulmonary edema due to intermittent positive pressure ventilation with high inflation pressures. Protection by positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis* 110: 556-565, 1974.
20. Kolobow T, Moretti MP, Fumagalli R, et al.: Severe impairment in lung function induced by high peak airway pressure during mechanical ventilation. An experimental study. *Am Rev Respir Dis* 135: 312-315, 1987.
21. Dreyfuss D, Soler P, Basset G, Saumon G: High inflation pressure pulmonary edema. Respective effects of high airway pressure, high tidal volume, and high positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis* 137: 1159-1164, 1988.
22. Amato MB, Barbas C, Medeiros DM: Effect of a protective ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 338: 347-354, 1998.
23. Acute Respiratory Distress Syndrome Network: Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 342: 1301-1308, 2000.

24. Slutsky AS, Tremblay LN: Multiple system organ failure: is mechanical ventilation contributing factor? *Am J Respir Crit Care Med* 157: 1721-1725, 1998.
25. Ranieri VM, Suter PM, Tortorella C, De Tullio R, Dayer JM, Brienza A, Bruno F, Slutsky AS: Effect on mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomised controlled trial. *JAMA* 282: 54-61, 1999.
26. Haitsma JJ, Uhlig S, Göggel R, Verbrugge SJ, Lachmann U, Lachmann B: Ventilator-induced lung injury leads to loss of alveolar and systemic compartmentalization and tumour necrosis factor- α . *Intensive Care Med* 26: 1515-1522, 2000.
27. Tremblay L, Valenza F, Ribeiro SP, Li J, Slutsky AS: Injurious ventilatory strategies increase cytokines and c-fos m-RNA expression in an isolated rat lung model. *J Clin Invest* 99: 944-952, 1997.
28. Lodato RF: Oxygen toxicity. *Crit Care Clin* 6: 749-765, 1990.
29. Royer F, Martin DJ, Benchetrit G, Grimbert FA: Increase in pulmonary capillary permeability in dogs exposed to 100% O₂. *J Appl Physiol* 65: 1140-1146, 1988.
30. Fox RB, Hoidal JR, Brown DM, Repine JE: Pulmonary inflammation due to oxygen toxicity: involvement of chemotactic factors and polymorphnuclear leucocytes. *Am Rev Respir Dis* 123: 521-523, 1981.
31. Fracica PJ, Knapp MJ, Piantadosi CA, Takeda K, Fulkerson WJ, Coleman RE, Wolfe WG, Crapo JD: Responses of baboons of prolonged hyperoxia: physiology and qualitative pathology. *J Appl Physiol* 71: 2352-2362, 1991.
32. Capellier G, Maupoil V, Boussat S, Laurent E, Neidhardt A: Oxygen toxicity and tolerance. *Minerva Anesthesiol* 65: 388-392, 1999.
33. Dreyfuss D, Saumon G: Ventilator- induced lung injury: lessons from experimental studies. *Am J Respir Crit Care Med* 157: 294-323, 1998.
34. International consensus conferences in intensive care medicine: ventilator- associated lung injury in ARDS. *Intensive Care Med* 25: 1444-1452, 1999.
35. Kumar A, Falke KJ, Geffin B, Aldredge CF, Laver MB, Lowenstein E, Pomtoppidan H: Continuous positive- pressure ventilation in acute respiratory failure. *New Engl J Med* 283: 1430-1436, 1970.
36. Kopp R, Henzler D, Dembinski R, Kuhlen R: Extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) beim Akuten Lungenversagen (ARDS). *Anästhesist* 53: 168-174, 2004.
37. Hill JD: John H. Gibbon, Jr. Part I: The development of the first successful heart-lung machine. *The Annals of Thoracic Surgery*, Vol 34, 337-341.

38. Davies MJ, Arsiwala SS, Moore HM, Kerr S, Sosnowski AW, Firmin RK: Extracorporeal Membrane Oxygenation for the Treatment of Massive Pulmonary Embolism. *Ann Thorac Surg* 60(6): 1801–1803, 1995.
39. Hill JD, O'Brien TG, Murray JJ, et al.: Prolonged extracorporeal oxygenation for acute post- traumatic respiratory failure (shock-lung-syndrome). *N Engl J Med* 286: 629-634, 1972.
40. Zapol WM, Snider MT, Hill JD, et al.: Extracorporeal membrane oxygenation in severe acute respiratory failure. A randomized prospective study. *JAMA* 242: 2193-2196, 1979.
41. Gattinoni L, Pesenti A, Mascheroni D et al.: Low- frequency positive- pressure ventilation with extracorporeal CO₂ removal in severe acute respiratory failure. *JAMA* 256: 881-886, 1986.
42. Morris AH, Wallace CJ, Menlove RL, Clemmer TP, Orme JF, Weaver LK, Dean NC, Thomas F, East TD, Pace NL, Suchyta MR, Beck E, Bombino M, Sittrich DF, Böhm S, Hoffmann B, Becks H, Butler S, Pearl J, Rasmusson B: Randomized clinical trial of pressure-controlled inverse ratio ventilation and extracorporeal CO₂ removal for adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 149: 295-305, 1994.
43. Habashi NM, Reynolds HN, Borg U, Cowley RA: Randomized clinical trial of pressure- controlled inverse ratio ventilation and extracorporeal CO₂ removal for ARDS. Correspondence to the editor. *Am J Respir Crit Care Med* 151: 255-256, 1995.
44. Brunet F, Mira J-P, Dhainaut JF, Dallava- Santussi J: Efficacy of low- frequency positive pressure ventilation- extracorporeal CO₂- removal. Correspondence to the editor. *Am J Respir Crit Care Med* 151: 1269-1270, 1995.
45. Uziel L, Cugno M, Fabrizi, I et al: Physiopathology and management of coagulation during long term extracorporeal respiratory assistance. *Int J Artif Organs* 13: 280-287, 1990.
46. Larm O, Larsson R, Olsson P: A new thrombogenic surface prepared by selective covalent binding of heparin via a modified reducing terminal residue. *Biomater Med Device Artif Organs* 161-173, 1983.
47. Rossaint R, Slama K, Lewandowski K, et al.: Extracorporeal lung assist with heparin-coated systems. *Int J Artif Organs* 15: 29-34, 1992.
48. Bindslev L, Eklund J, Norlander O et al: Treatment of acute respiratory failure by extracorporeal carbon dioxide elimination performed with a surface heparinized artificial lung. *Anesthesiology* 67: 117-120, 1987.

49. Wendel HP, Ziemer G: Coating techniques to improve the hemocompatibility of artificial devices used for extracorporeal circulation. *Eur J Cardiothorac Surg* 16: 342-350, 1999.
50. Sommerer A, Dembinski R, Max M, Kuhlen R, Kaisers U, Rossaint R: Effects of combined high- dose partial liquid ventilation and almitrine on pulmonary gas exchange and hemodynamics in an animal model of acute lung injury. *Intensive Care Med* 27: 574-579, 2001.
51. Knoch M, Kollen B, Dietrich G, Muller E, Mottaghy K, Lennartz H: Progress in venous long- term bypass techniques for the treatment of ARDS. Controlled clinical trial with the heparin- coated bypass circuit. *Int J Artif Organs* 15: 103-8, 1992.
52. Göbel C, Arvand A, Eilers R, Marseille O, Bals C, Meyns B, Flameng W, Rau G, Reul H: Development of the MEDOS/HIA extracorporeal rotary blood pump. *Artificial Organs* 25: 358-365, 2001.
53. Christiansen S, Göbel C, Buhre W, Reul H, Autschbach R: Successful use of a miniaturized bypass system with the DeltaStream extracorporeal rotary blood pump. *J Thorac Cardiovasc Surg* 125: 43-44, 2003.
54. Schmid M, Aranda- Carrero M, Christiansen S, Göbel C, Reul H, Autschbach R: First experiences with a miniaturized heart- lung- machine. *Biomed Tech (Berl)* 47 Suppl 1 Pt 2: 720-721, 2002.
55. Chiomello D, Pristine G, Slutsky AS: Mechanical ventilation affects local and systemic cytokines in an animal model of acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 160: 109-116, 1999.
56. Lachmann B, Robertson B, Vogel J: In vivo lung lavage as an experimental model of the respiratory distress syndrome. *Acta Anaesthesiol Scand* 24: 231-236, 1980.
57. Liebold A, Reng CM, Philipp A, Pfeifer M, Birnbaum DE: Pumpless extracorporeal lung assist- experience with the first 20 cases. *Eur J Cardiothorac Surg* 17: 608-613, 2000.

7 Danksagung

Herrn Univ.- Prof. Dr. med. R. Rossaint danke ich, dass er die Durchführung dieser Promotionsarbeit an der Klinik für Anästhesiologie ermöglicht hat.

Herrn Univ.- Prof. Dr. med. R. Kuhlen möchte ich für die Überlassung des Themas und für die konstruktive Unterstützung bei der Anfertigung der schriftlichen Promotionsarbeit herzlich danken.

Herrn Dr. med. R. Dembinski danke ich für die konstruktive Unterstützung bei der Durchführung des experimentellen Teiles, sowie bei der schriftlichen Anfertigung der Dissertation sehr herzlich.

Herrn Th. Stopinski möchte ich für die Vorbereitung der Versuchstiere und für die Unterstützung während der Versuche danken.

Nicht zuletzt gilt ein besonderer Dank meinen Eltern, die mir das Studium durch ihre Unterstützung ermöglicht haben.

Nadine Carmen Hochhausen
Stromgasse 52
52064 Aachen
Tel: 0241/7019629 oder 0179/2391531
e-mail: nhochhausen@ukaachen.de

8 Lebenslauf

PERSÖNLICHE DATEN

Name: Nadine Carmen Hochhausen
Geburtsort: Jülich
Geburtsdatum: 30. März 1979
Familienstand: ledig
Konfession: römisch-katholisch

SCHULISCHER WERDEGANG

Aug. 1985 – Juni 1989 Katholische Grundschule Hambach
Aug. 1989 – Juni 1998 Mädchengymnasium Jülich
St. Josef- Schule
Juni 1998 Erwerb der allgemeinen Hochschulreife

STUDIUM DER HUMANMEDIZIN

Okt. 1998 – Nov. 2004 Rheinisch Westfälische Technische Hochschule Aachen
2000: Ärztliche Vorprüfung
2001: Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung
2003: Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
2003-2004: Praktisches Jahr
November 2004: Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
Ab Januar 2005 wissenschaftliche Mitarbeiterin in der Abteilung für Operative Intensivmedizin Erwachsene des Universitätsklinikums Aachen