

Aus der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie

der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. N. Roewer

**Kombination von arteriovenöser extrakorporaler Lungenassistenz und
Hochfrequenzoszillation im Großtier-ARDS-Modell: Einfluss auf den
Gasaustausch**

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Ulrike Wolfsteiner

aus Würzburg

Würzburg, Juni 2016



Referent: Prof. Dr. Ralf Muellenbach

Korreferent: Prof. Dr. Christoph Schimmer

Dekan: Prof. Dr. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 12. Mai 2017

Die Promovendin ist Ärztin

meinen Eltern

und

Michael

gewidmet

Inhaltsverzeichnis	Seite
1. Einleitung	1
1.1. Definition des ARDS (Berlin-Definition)	1
1.2. Inzidenz und Mortalität	2
1.3. Ätiologie	2
1.3.1. Beatmungsinduzierte Lungenschädigung (VILI)	2
1.4. Pathophysiologie	3
1.5. Klinisches Bild und radiologische Befunde	5
1.6. Therapie des ARDS	7
1.6.1. Beatmungstherapie	7
1.6.1.1. Niedrige Tidalvolumina	7
1.6.1.2. Open-lung-Konzept	7
1.6.1.3. Atemfrequenz und Atemzeitverhältnis	10
1.6.1.4. Permissive Hyperkapnie	10
1.6.2. Hochfrequenzoszillationsbeatmung (High Frequency Oscillation Ventilation = HFOV)	11
1.6.3. Extrakorporale Lungenassistenz und -ersatztherapien	16
1.6.4. Additive Therapiemaßnahmen	19
1.6.4.1. Bauchlagerung	19
1.7. Fragestellung der Arbeit	20
2. Material und Methoden	21
2.1. Versuchstiere	21
2.2. Instrumentierung der Versuchstiere	23
2.3. Studienprotokoll und Induktion des Lungenversagens	24

2.4.	Messmethoden und Überwachung	28
2.5.	Standardformeln	31
2.6.	Statistische Analysen	31
3.	Ergebnisse	32
3.1.	Biometrische Daten, Flüssigkeitsmanagement, Temperatur	32
3.2.	Pulmonale Lavage	32
3.3.	Pulmonaler Gasaustausch	32
3.3.1.	Oxygenierung und intrapulmonale Shunt-Fraktion zum Zeitpunkt T_{ARDS} bis T_{ENDE}	32
3.3.2.	Ventilation und pH-Wert zum Zeitpunkt T_{ARDS} bis T_{ENDE}	37
3.4.	Hämodynamische Parameter und Sauerstoffangebot	39
3.4.1.	Druckbasierte Vorlastparameter zum Zeitpunkt T_{ARDS} bis T_{ENDE}	39
3.4.2.	Herzfrequenz (HF), mittlerer arterieller Blutdruck (MAP), systemischer Gefäßwiderstand (SVR), Herzzeitvolumen (HZV) und Sauerstoffangebot (DO_2) zum Zeitpunkt T_{ARDS} bis T_{ENDE}	40
3.5.	Arteriovenöse extrakorporale Lungenassistenz	41
4.	Diskussion	44
5.	Zusammenfassung	53
6.	Literaturverzeichnis	56
7.	Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	65
8.	Abkürzungsverzeichnis	67

*„Wenn die Ausgeberin der Luft im Körper, die Lunge,
von Flüssen verstopft ist und nicht reine Durchgänge
darbietet, so dass hier gar keine, dort zu viel Luft eindringt,
so geräth das, was ohne Abkühlung bleibt, in Fäulniss“ [1]*

Carl August Wunderlich

1859

1. Einleitung

1.1. Definition des ARDS (Berlin-Definition)

Die Erstbeschreibung des akuten Lungenversagens bei Erwachsenen (Adult Respiratory Distress Syndrome) erfolgte 1967 durch Ashbaugh et al. im Lancet [2]. Das Krankheitsbild war allerdings schon viele Male zuvor beschrieben worden, unter anderem 1915 bei Soldaten im ersten Weltkrieg nach Giftgas-Angriffen. Diese zeigten die klinische Symptome Zyanose, Dyspnoe und Tachypnoe infolge eines Lungenödems mit konsekutiver Ausbildung einer schweren Hypoxämie; viele der Soldaten starben rasch daran.

Die ursprüngliche Bezeichnung „Adult Respiratory Distress Syndrome“ in Anlehnung an das Atemnotsyndrom des Neugeborenen wurde später in den heute noch allgemein gültigen Terminus „Acute Respiratory Distress Syndrome“ ARDS abgewandelt. Die Definition des ARDS wurde seit der Erstbeschreibung mehrfach verändert. Aktuell gültig ist die 2012 unter Mitarbeit mehrerer Fachgesellschaften (European Society of Intensive Care Medicine, American Thoracic Society und Society of Critical Care Medicine) entwickelte Berlin-Definition [3]:

Zeitdauer	Beginn innerhalb einer Woche
Bildgebung (Röntgen-Thorax, CT)	bilaterale Infiltrate (nicht vollständig durch Ergüsse, Raumforderungen oder Atelektasen erklärbar)
Ursache	respiratorisches Versagen nicht vollständig durch Herzinsuffizienz (Echokardiographie) oder Hyperhydratation erklärbar
Oxygenierungsstörung → mild → moderat → schwer	$PaO_2/FiO_2 = 201 - 300 \text{ mmHg}$ bei $PEEP \geq 5 \text{ cmH}_2O$ $PaO_2/FiO_2 = 101 - 200 \text{ mmHg}$ bei $PEEP \geq 5 \text{ cmH}_2O$ $PaO_2/FiO_2 \leq 100 \text{ mmHg}$ bei $PEEP \geq 5 \text{ cmH}_2O$

1.2. Inzidenz und Mortalität

Die Inzidenz wird in neueren Publikationen mit 5 – 34 Fällen pro 100.000 Einwohnern angegeben [4]. Die Mortalität liegt, abhängig von der Grunderkrankung und dem Schweregrad, noch immer bei ca. 50 % [4]. Haupttodesursache ist ein Multiorganversagen und nicht, wie vielleicht vermutet, eine Hypoxie; dies ergibt sich aus der Pathophysiologie der Erkrankung [5, 6].

1.3. Ätiologie

Für die Entstehung eines ARDS können sowohl primär pulmonale (= direkte) als auch extrapulmonale (= indirekte) Auslöser und Erkrankungen ursächlich sein. Eine direkte pulmonale Schädigung entsteht beispielsweise infolge einer Pneumonie (häufigste direkte Ursache), Aspiration, Lungenkontusion, eines Inhalationstraumas, einer Lungenembolie oder infolge „Beinahe-Ertrinken“, eine indirekte Schädigung ist unter anderem durch eine Sepsis (häufigste indirekte Ursache), Pankreatitis, Peritonitis, Polytraumatisierung, Massivtransfusion, Verbrennkrankheit oder auch infolge Intoxikation möglich. Das indirekte ARDS entsteht durch eine Überflutung der Lunge mit proinflammatorischen Mediatoren aus dem systemischen Blutkreislauf, was (im Rahmen des Mehrorganversagens) eine massive pulmonale Entzündungsreaktion nach sich zieht.

1.3.1. Beatmungsinduzierte Lungenschädigung (VILI)

Auch eine beatmungsinduzierte Schädigung („Ventilator-induced lung injury“ – VILI) kommt als iatrogene Ursache eines ARDS in Frage. Hierbei entstehen schwere pulmonale Schädigungen insbesondere durch ein Volutrauma (alveoläre Überdehnung infolge inadäquat großer Atemzugvolumina), Barotrauma (pulmonale Schädigung infolge inadäquat hoher Beatmungsdrücke), Atelektrauma (repetitives Kollabieren und Wiedereröffnen der Alveolen infolge eines inadäquat niedrigen positiven endexpiratorischen Drucks – PEEP) und / oder Biotrauma (Freisetzung schädigender

proinflammatorischer Mediatoren) [7]. Daraus resultiert dann ebenfalls eine schwere Schädigung der alveolären und kapillären Endothelmembranen, die in der Folge zur Ausbildung eines ARDS führt. Darüber hinaus kann es durch die massive Freisetzung proinflammatorischer Zytokine aus dem Lungengewebe zur Schädigung weitere Organsysteme bis hin zum Multiorganversagen kommen [8].

1.4. Pathophysiologie

Ungeachtet des auslösenden Faktors – ob direkt oder indirekt – kommt es beim ARDS zu einer unkontrollierten Aktivierung verschiedener körpereigener Kaskadensysteme (z. B. dem Komplementsystem, dem thrombozytären und plasmatischen Gerinnungssystem sowie der zellulären und humoralen Immunantwort), was zu einer unkontrollierten Bildung und Freisetzung von zahlreichen proinflammatorischen Mediatoren führt.

Initial kommt es vor allem zur Freisetzung von Zytokinen (Interleukin-1, -6 und -8 unter anderem aus Monozyten sowie Tumornekrosefaktor α (TNF α) aus aktivierten Makrophagen), welche stark proinflammatorisch wirken und den Einstrom neutrophiler Granulozyten und Leukozyten in die Lunge fördern. Ferner kommt es zur Freisetzung der Anaphylatoxine C3a und C5a (chemotaxisch und Histamin freisetzend), von Prostaglandinen (proinflammatorisch, vasokonstriktorisch und pro-thrombogen wirksam) und von Leukotrienen (fördern Chemotaxis und endotheliale Permeabilitätserhöhung). Des Weiteren wird die Phospholipase A₂ aktiviert, die letztlich zur Entstehung von Thromboxan A₂ (fördert Thrombozytenaggregation und wirkt vasokonstriktorisch) und TAF (Thrombozytenaktivierender Faktor) führt. Dadurch kommt es wiederum zur starken Aktivierung neutrophiler Granulozyten mit Freisetzung von Sauerstoffradikalen, Proteasen und weiteren vasokonstriktorisch wirkenden Substanzen.

Diese massive Mediatorenfreisetzung führt zu einer schweren Schädigung der pulmonalen (alveolären sowie kapillären) Endo- und Epithelien.

So kommt es durch die Schädigung der pulmonalen Gefäßendothelien zu einer gesteigerten Kapillarpermeabilität (sog. „capillary leakage syndrome“) mit Entstehung eines proteinhaltigen interstitiellen und später alveolären Ödems. Daraus resultiert nicht nur eine Diffusionsstörung, sondern damit auch eine Abnahme der pulmonalen Compliance und Zunahme des Atemwiderstands mit konsekutiver Erhöhung der Atemarbeit.

Zudem schädigen und zerstören die Mediatoren zum einen direkt das Epithel der Alveolarzellen Typ I und Typ II (wobei letztere das Surfactant zur Herabsetzung der alveolären Oberflächenspannung bilden), zum anderen wird das bereits gebildete Surfactant durch Proteasen aus aktivierten neutrophilen Granulozyten, Makrophagen und Fibroblasten denaturiert. Die Folge ist die Ausbildung von Atelektasen, was eine relevante Zunahme des pulmonalen Rechts-Links-Shunts (Q_s/Q_t) mit Ausbildung einer milden bis schweren Hypoxämie nach sich zieht. Insbesondere in den basalen Lungenabschnitten wird die massive Atelektasenbildung durch die Schwerkraft und das Permeabilitätsödem noch deutlich begünstigt.

TAF, Thromboxan A_2 und weitere Mediatoren führen darüber hinaus durch Mikrothrombosierungen und Vasokonstriktion zum relevanten Anstieg des pulmonalen Gefäßwiderstands mit Umverteilung der Lungenperfusion und Erhöhung des Rechts-Links-Shunts (Q_s/Q_t), was die Hypoxämie noch aggraviert.

Im späteren Verlauf des ARDS kommt es meist zu einer Fibroblasteninfiltration und Kollagenproliferation, was letztlich zum Vollbild einer Lungenfibrose führen kann. Hierdurch kommt es zur irreversiblen Abnahme der Lungencompliance mit erhöhter Atemarbeit, ein pulmonalarterieller Bluthochdruck mit konsekutiver chronischer Rechtsherzbelastung entsteht und nicht zuletzt bleibt durch die Abnahme der Diffusionsfläche und Verlängerung der Diffusionsstrecke eine Hypoxämie unterschiedlichen Ausmaßes bestehen [9-12].

1. Einleitung

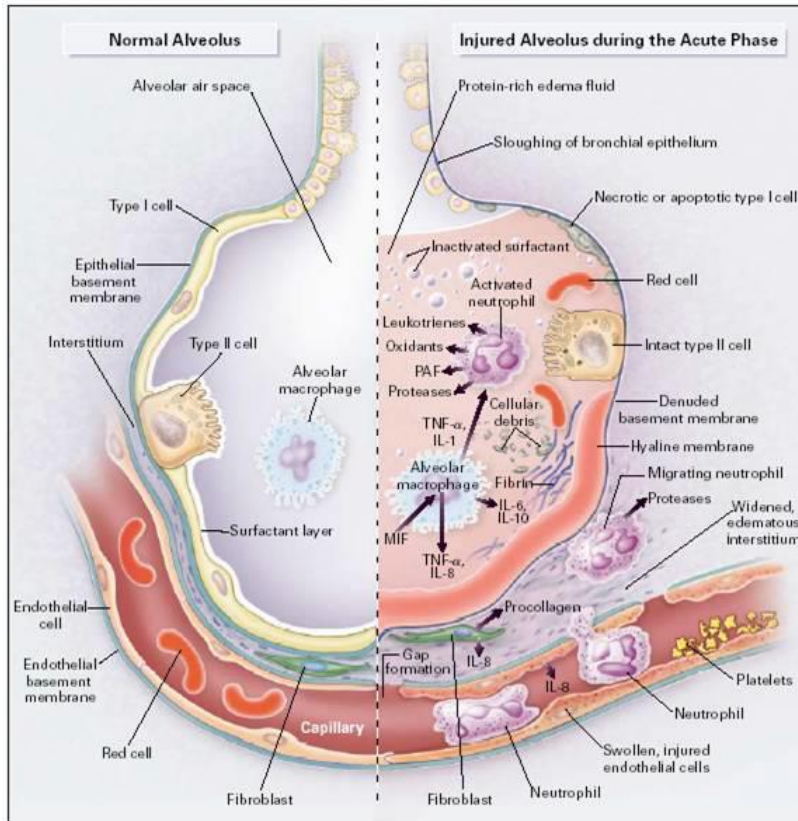


Abbildung 1: Pathophysiologie des ARDS [9]

1.5. Klinisches Bild und radiologische Befunde

Infolge der schweren Störung des Ventilations-/Perfusionsverhältnisses durch Atelektasenbildung und exsudativem Lungenödem sowie durch den relevanten pulmonalen Rechts-Links-Shunt (Zunahme des Q_s/Q_t -Quotient auf 40 – 50 % [10]) kommt es zu einer ausgeprägten Oxygenierungsstörung, die sich klinisch in den Symptomen Dyspnoe, Tachypnoe und Hypoxie/Hypoxämie widerspiegelt.

Die pulmonale Compliance ist aufgrund der massiven Zunahme des extravaskulären Lungenwassers (EVLW) deutlich erniedrigt (EVLW normal: ca. 5 ml/kg; EVLW bei ARDS: > 15 ml/kg) [11], was sich auch in deutlich erhöhten Atemwegsdrücken während einer (nicht-)invasiven Beatmung niederschlägt. Erstellt man bei einem ARDS-Patienten eine Druck-Volumen-Kurve, erkennt man im Vergleich zum Normalbefund eine Abflachung und Rechtsverschiebung.

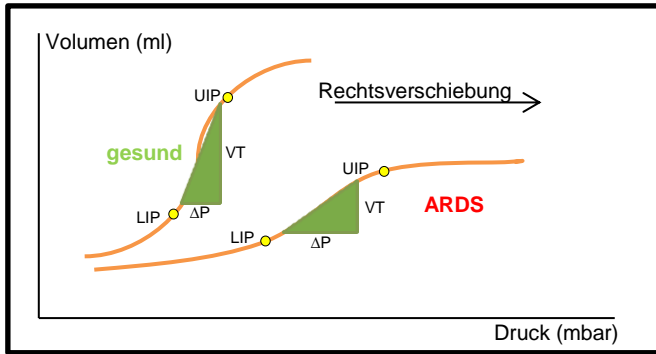


Abbildung 2:

Druck-Volumen-Kurve einer gesunden Lunge und einer ARDS-Lunge [10]

Radiologisch finden sich im Röntgen-Thorax meist ab dem 2. – 3. Erkrankungstag bilaterale, fleckförmige, asymmetrische Infiltrate, die im weiteren Verlauf zunehmend homogen werden und im Vollbild des ARDS als sog. „weiße Lunge“ imponieren [13].

CT-morphologisch zeigt sich zumeist eine typische Dreiteilung, welche erstmals durch Gattinoni et al. 1988 beschrieben wurde [14]. Insbesondere dorsobasal liegen ausgedehnte atelektatische Bereiche, die sog. Zone D („diseased“) – hier ist kein relevanter pulmonaler Gasaustausch mehr möglich. Mittig befindet sich eine Übergangszone, die sog. Zone R („recruitable“) mit potentiell rekrutierbarem Lungengewebe. Lediglich die ventralen Lungenabschnitte, die sog. Zone H („healthy“), imponiert relativ unauffällig – hier (in nur noch ca. 20 – 30 % des Gesamtlungenvolumens, der sog. „Baby Lung“) herrschen überwiegend physiologische Verhältnisse vor, was einen weitestgehend uneingeschränkten pulmonalen Gasaustausch ermöglicht [11].

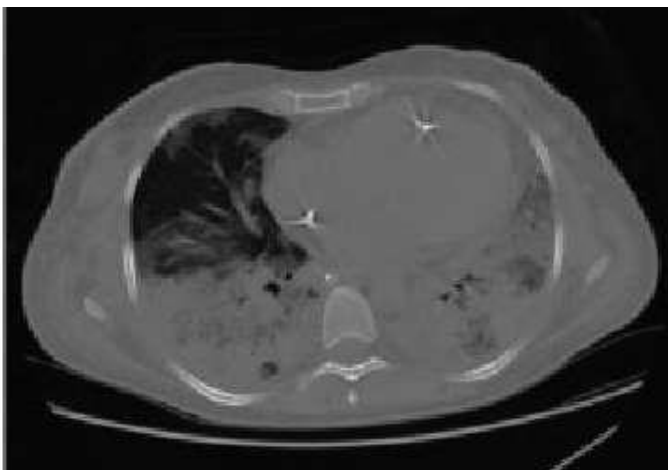


Abbildung 3:

CT-Thorax eines ARDS-Patienten mit ausgeprägten dorsalen Atelektasen und ventraler sog. „Baby lung“ [15]

1.6. Therapie des ARDS

Das ARDS erfordert schon aufgrund der Schwere und Komplexität der Erkrankung eine intensivmedizinische Behandlung des Patienten und zählt damit zu den klassischen intensivmedizinischen Krankheitsbildern. Neben der kausalen Therapie der zugrunde liegenden Pathologie (z. B. die chirurgische / antibiotische Sanierung einer Infektion) steht die maschinelle Beatmungstherapie im Vordergrund, hinzu kommen Lagerungsmaßnahmen, pharmakologische Behandlungskonzepte sowie gegebenenfalls die Verbesserung des Gasaustausches durch extrakorporale Verfahren.

1.6.1. Beatmungstherapie

Ziel der Beatmungstherapie ist zum einen die Aufrechterhaltung einer adäquaten Oxygenierung samt effizienter CO₂-Elimination und zum anderen die Vermeidung einer weiteren (iatrogenen) pulmonalen Schädigung, woraus sich während der letzten Jahre das Konzept der lungenschonenden Beatmung entwickelt hat. Dieses hat zum Ziel, Volu-, Baro-, Atelekt- und Biotraumata zu minimieren oder bestenfalls ganz zu vermeiden.

1.6.1.1. Niedrige Tidalvolumina

Teil dieses Konzeptes ist die Applikation möglichst niedriger Tidalvolumina (5 – 6 ml/kg) unter druckkontrollierter Beatmung, wobei die Tidalvolumina anhand des Ideal-Körpergewichts (und nicht des Ist-Körpergewichts) des Patienten berechnet werden. Hierdurch kann, gemäß zahlreicher Studien, ein Volu-, Baro- und Biotrauma relevant vermindert werden [16-19].

1.6.1.2. Open-lung-Konzept

Ein weiterer wichtiger Baustein der lungenschonenden Beatmung besteht im sog. „open-lung-Konzept“: dem Öffnen von Atelektasen (ggf. auch durch ein alveoläres Recruitment-Manöver) und Offenhalten der Alveolen durch die

Verwendung eines adäquaten positiven endexpiratorischen Drucks (PEEP) zur Vermeidung oder Verminderung eines Atelektraumas [20].

Unter einem Recruitment-Manöver versteht man die kurzfristige Applikation sehr hoher Beatmungsdrücke (40 – 80 cmH₂O) zur Eröffnung von atelektatischen Lungenarealen. Es muss allerdings darauf hingewiesen werden, dass das 1992 von Lachmann et al. vorgestellte Konzept [21] aktuell kontrovers diskutiert und nicht mehr empfohlen wird, da der Nachweis eindeutig positiver Effekte nicht erbracht werden konnte [22].

Einigkeit besteht jedoch in Bezug auf die Applikation eines adäquat hohen PEEP, welcher sich auf Oxygenierung und alveoläres Recruitment positiv auswirkt [22]. So konnte 2010 in einer Metaanalyse ein Überlebensvorteil bei Verwendung eines hohen PEEP bei einem Horovitz-Index ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) ≤ 200 mmHg gezeigt werden [23]. Weiterhin unklar bleibt allerdings, wie hoch der ideale PEEP im Einzelfall sein sollte. Eine Möglichkeit ist die Einstellung des PEEP anhand der Tabelle des ARDS-Networks [3]:

FiO₂	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,4	0,4	0,5	0,5	0,5-0,8	0,8	0,9	1,0	1,0
PEEP	5	8	10	12	14	14	16	16	18	20	22	22	22	24

Ein individuell angepasster PEEP lässt sich beispielsweise mittels Lungensonographie, elektrischer Impedanztomographie oder transpulmonaler Druckmessung via Messung des Ösophagusdrucks ermitteln [22], allerdings werden diese Methoden noch nicht standardisiert im klinischen Alltag eingesetzt.

Klinisch praktikabel ist hingegen das Erstellen einer Druck-Volumen-Kurve (z. B. mit der im Respirator EvitaXL[®] hinterlegten Messfunktion) zur Bestimmung des unteren und oberen Inflektionspunkts. Hierbei wird die Ruhedehnungskurve des Patienten ermittelt, die die Compliance (Dehnbarkeit) der Lunge wiedergibt.

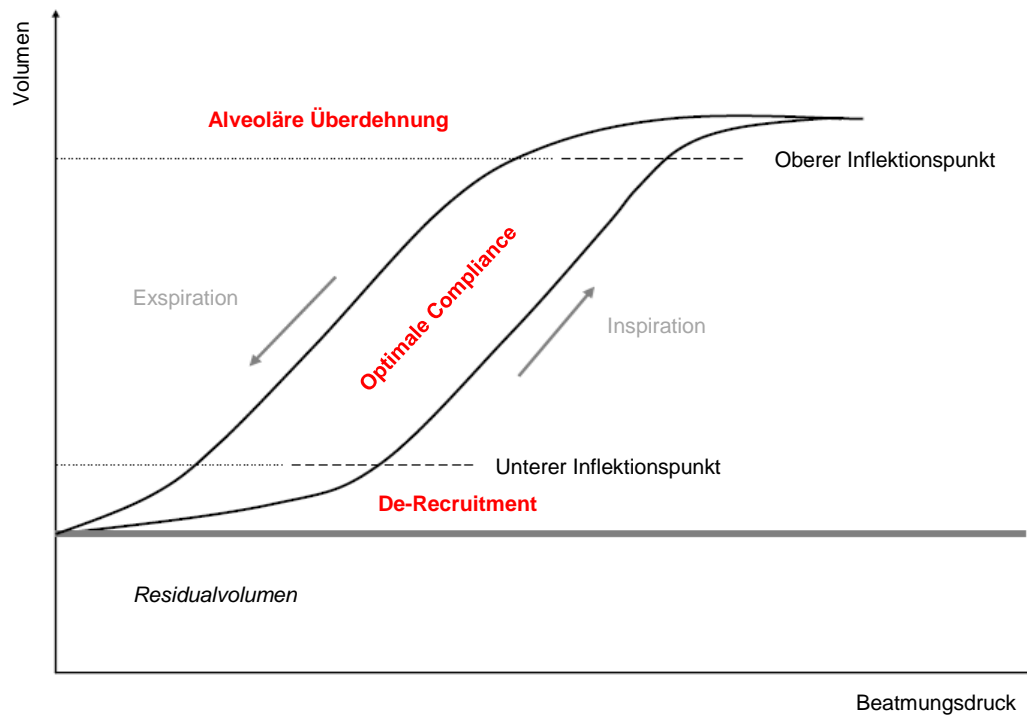


Abbildung 4: Druck-Volumen-Kurve mit zwei Inflektionspunkten

Unterhalb des unteren Inflektionspunkts kommt es zum De-Recruitment. Oberhalb des oberen Inflektionspunkts kommt es zur Überdehnung der Lunge. Schäden an den Alveolen können durch Beatmung mit PEEP-Werten oberhalb des unteren Inflektionspunkts und einem Inspirationsdruck (P_{insp}) unterhalb des oberen Inflektionspunkts reduziert werden.

Die Kurve weist einen charakteristischen S-förmigen Verlauf auf und kann in 3 Abschnitte unterteilt werden, wobei im mittleren (steilen und linearen) Kurvenabschnitt die beste Compliance besteht. Die Umschlagspunkte der Kurve beschreiben die Inflektionspunkte, wobei oberhalb des oberen Inflektionspunkts eine weitere Druckzunahme zu keiner relevanten pulmonalen Volumenzunahme mehr führt. Es kommt zur Überdehnung der Alveolarsepten mit Gefahr der strukturellen Schädigung (Volu- und Barotrauma) und Abnahme der Perfusion durch Kapillarkompression. Unterhalb des unteren Inflektionspunkts wiederum kommt es zum Verschluss der Alveolen und kleinen Atemwege und damit zur Atelektasenbildung (Atelektrauma) mit Abnahme der Gasaustauschfläche und Anstieg des pulmonalen Rechts-Links-Shunts [10]. Die Beatmungsdrücke insbesondere beim ARDS-Patienten sollte infolge dessen so gewählt sein, dass der PEEP oberhalb des unteren Inflektionspunkts

und der Inspirationsdruck (P_{insp}) unterhalb des oberen Inflektionspunkts und insgesamt möglichst ≤ 30 mbar liegt [24, 25].

1.6.1.3. Atemfrequenz und Atemzeitverhältnis

Um hierbei ein ausreichendes Atemminutenvolumen sicherzustellen, muss die Beatmungsfrequenz zum Teil erheblich erhöht werden (im Einzelfall $> 30/\text{min}$). Durch die Veränderung des Inspirations- zu Expirationsverhältnisses (I:E) kann zudem die Inspirationszeit bei hohen Atemfrequenzen verlängert und ein intrinsischer PEEP zur weiteren Steigerung der funktionellen Residualkapazität generiert werden.

1.6.1.4. Permissive Hyperkapnie

Niedrige Tidalvolumina, insbesondere in Kombination mit einer kurzen Expirationszeit (infolge hoher Atemfrequenzen und / oder einem inversen I:E-Verhältnis), resultieren bei der massiv eingeschränkten Compliance im Rahmen eines ARDS zügig in einer Hyperkapnie. Unter einer permissiven Hyperkapnie versteht man eine Beatmungsstrategie, bei der erhöhte PaCO_2 -Werte (bis ca. 100 mmHg) und konsekutiv erniedrigte pH-Werte (bis 7,2 – 7,25) toleriert werden.

Wenngleich eine Hyperkapnie negative Einflüsse insbesondere auf die kardiale Funktion kritisch kranker Patienten haben kann (u.a. durch eine zentrale Stimulation des Sympathikus mit erhöhten Katecholaminspiegeln und damit unter anderem einer erhöhten Arrhythmie-Neigung, einer Verminderung der Myokardkontraktilität oder auch einer pulmonalen Vasokonstriktion mit Anstieg des pulmonalarteriellen Drucks (PAP) und damit einer erhöhten Rechtsherzbelastung [10, 11]), konnte in mehreren Studien gezeigt werden, dass die Hyperkapnie auch protektive Wirkungen auf das Lungenparenchym hat [26-28]. So kommt es zur Hemmung von Schlüsselenzymen für die Bildung freier Sauerstoffradikale und proinflammatorischer Mediatoren sowie zur verminderten Zytokin-Expression (Interleukine und $\text{TNF}\alpha$) in Makrophagen [10].

Daraus resultiert eine Verminderung der Inflammationsreaktion mit konsekutiv verminderter Permeabilität der pulmonalen und kapillären Endothelien.

Darüber hinaus ist für die ungünstigen Begleiteffekte der akuten Hyperkapnie insbesondere das Ausmaß der intrazellulären (und nicht der extrazellulären) Azidose entscheidend. Diese kann jedoch durch intrazelluläre Pufferung und H^+ -Ionenaustausch zügig ausgeglichen werden, worauf die gute Toleranz der permissiven Hyperkapnie zurückzuführen ist [29]. Der extrazelluläre Ausgleich der Azidose, der renal kompensiert werden muss und einige Tage dauern kann, scheint somit nur von sekundärer Bedeutung zu sein [10].

Zusammenfassend setzt sich eine lungenschonende Beatmungsstrategie also aus folgenden Einstellungen zusammen:

- Druckkontrollierter Beatmungsmodus (PCV / BIPAP)
- Tidalvolumen 5 – 6 ml/kg (Ideal-Körpergewicht)
- PEEP ≥ 5 cmH₂O; > unterer Inflektionspunkt
- P_{insp} ≤ 30 cmH₂O; < oberer Inflektionspunkt
- Atemfrequenz 20 – 30/min (im Einzelfall auch höher)
- FiO_2 möglichst ≤ 60 %
- ggf. inverses I:E-Verhältnis
- ggf. permissive Hyperkapnie

Damit sollte ein arterieller Sauerstoffpartialdruck (PaO_2) von 55 – 80 mmHg, eine periphere Sauerstoffsättigung (SpO_2) von 88 – 95 % und ein pH-Wert von $> 7,2 - 7,25$ erreicht werden (Ziel-Parameter).

1.6.2. Hochfrequenzoszillationsbeatmung (High Frequency Oscillation Ventilation = HFOV)

Die Hochfrequenzoszillationsbeatmung wurde erstmalig 1972 von Lunkenheimer et al. beschrieben und ursprünglich für die neonatologische

Intensivmedizin (insbesondere zur Behandlung des IRDS „Infant Respiratory Distress Syndrome“) entwickelt worden [30]. Sie unterscheidet sich grundlegend von einer „konventionellen“ maschinellen Beatmung:

Das Verfahren beruht auf einer „Zerhackung“ eines kontinuierlichen Gasstroms (Continuous-Flow-CPAP-System / „Bias-Flow“) durch eine schnell schwingende (= oszillierende) Membran ähnlich der eines großen Lautsprechers, wobei die hierbei entstehenden Atemhubvolumina kleiner sind als der anatomische Totraum [10]. Die Beatmungsfrequenzen werden in Hertz (Hz) angegeben, es gilt: $\text{Beatmungs-/Oszillationsfrequenz} = \text{Gasstöße} / \text{Zeiteinheit}$ (1 Hertz = 1 Gasstoß / Sekunde); die „Atemfrequenzen“ betragen in der Regel zwischen 180/min (bei 3 Hz) und 900/min (bei 15 Hz). Im Gegensatz zur Spontanatmung oder einer konventionellen Beatmung erfolgt die Expiration bei der Hochfrequenzoszillationsbeatmung aktiv, ein weiterer Unterschied besteht zudem in der Trennung der Oxygenierung von der Ventilation [10]. Die Oxygenierung kann über eine Veränderung der Gasflussrate (Bias-Flow), des mittleren Atemwegsdrucks (mPaw) und / oder der inspiratorischen Sauerstoffkonzentration (FiO_2) beeinflusst werden, während die Ventilation über die Druckamplitude, die Oszillationsfrequenz und / oder die Inspirationszeit gesteuert werden kann [10].

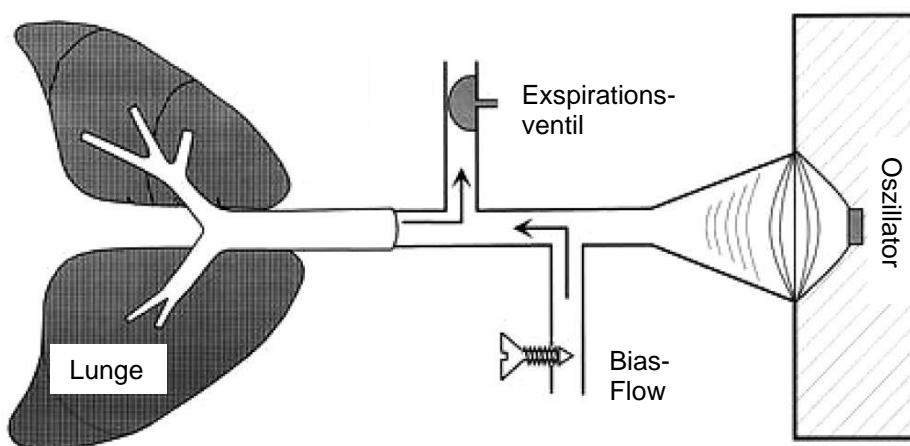


Abbildung 5: HFOV. Funktionsprinzip des Hochfrequenzoszillators [31]

Das befeuchtete und angewärmte Atemgas wird kontinuierlich mit einer hohen Flussrate (bis zu 60 l/min; Bias-Flow) quer an der schwingenden Oszillationsmembran vorbeigeleitet (vgl. Abb. 5) und erzeugt einen kontinuierlichen Distensionsdruck (CDP = continuous distending pressure). Dieser wird auch als „Super-CPAP“ bezeichnet und entspricht dem mittleren Atemwegsdruck (mPaw), über den das Lungenvolumen reguliert wird. Der CDP ist über die Höhe des Bias-Flow und die Stellung des Expirationsventils einstellbar (von 0 – 55 mbar) und soll oberhalb des unteren Inflektionspunkts liegen, um ein De-Recruitment und Atelekttrauma zu verhindern. Darüber hinaus kann durch eine Erhöhung des CDP ein alveoläres Recruitment mit Erhöhung der funktionellen Residualkapazität und damit eine konsekutiven Verbesserung der Oxygenierung und Reduzierung der pulmonalen Shunt-Fraktion erreichen werden. Der CDP ist bei der HFOV folglich der entscheidende Parameter für die Oxygenierung, des Weiteren kann die inspiratorische Sauerstoffkonzentration (FiO_2) angepasst werden.

Die elektromagnetisch angetriebene Oszillationsmembran schwingt mit einer Frequenz zwischen 3 – 15 Hz, wobei die Beatmungszyklen um den mittleren Atemwegsdruck (mPaw) oszillieren.

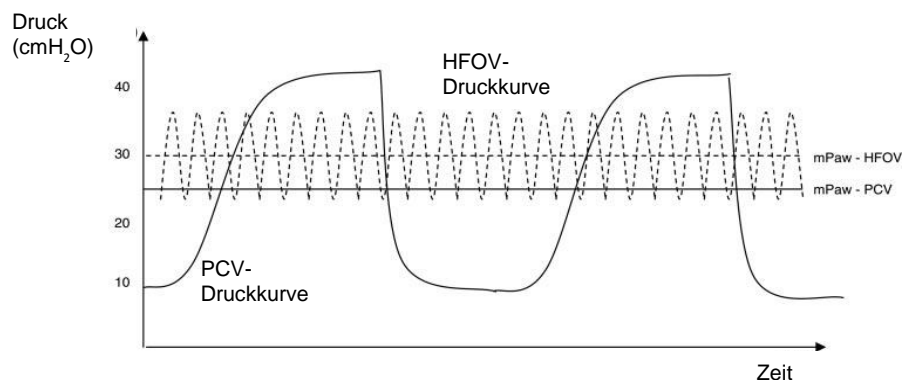


Abbildung 6: Druckkurven und mittlerer Atemwegsdruck (mPaw) bei HFOV (und zum Vergleich bei PCV) [31]

Über die Druckamplitude (ΔP), die durch das Ausmaß der Membranauslenkung entsteht, die Oszillationsfrequenz und die Inspirationszeit wird das

Tidalvolumen (VT) definiert; dieses ist in der Regel deutlich kleiner als bei der konventionellen Beatmung. Die drei Beatmungsparameter werden am Respirator eingestellt und beeinflussen über das Tidalvolumen die Ventilation. Hierbei gilt: Tidalvolumen und CO₂-Elimination sind direkt proportional zur Druckamplitude und dem I:E-Verhältnis und umgekehrt proportional zur Oszillationsfrequenz, mit anderen Worten: Je niedriger die Oszillationsfrequenz, desto höher das resultierende Tidalvolumen [10, 32].

Wenngleich die Tidalvolumina mitunter kleiner als der anatomische Totraum sind, ist unter HFOV eine suffiziente Oxygenierung und Ventilation möglich. Verschiedene Mechanismen, die alle gleichzeitig wirken und abhängig sind von der intrapulmonalen Lokalisation, dem jeweiligen Belüftungszustand und den jeweils vorherrschenden Strömungsverhältnissen, werden dem Gastransport zugrunde gelegt: der Gasaustausch erfolgt in den zentralen Atemwegen vorwiegend durch Konvektion, in den peripheren Lungenabschnitten überwiegend durch molekulare Diffusion, kollaterale Ventilation und Pendelluftphänomene [33, 34].

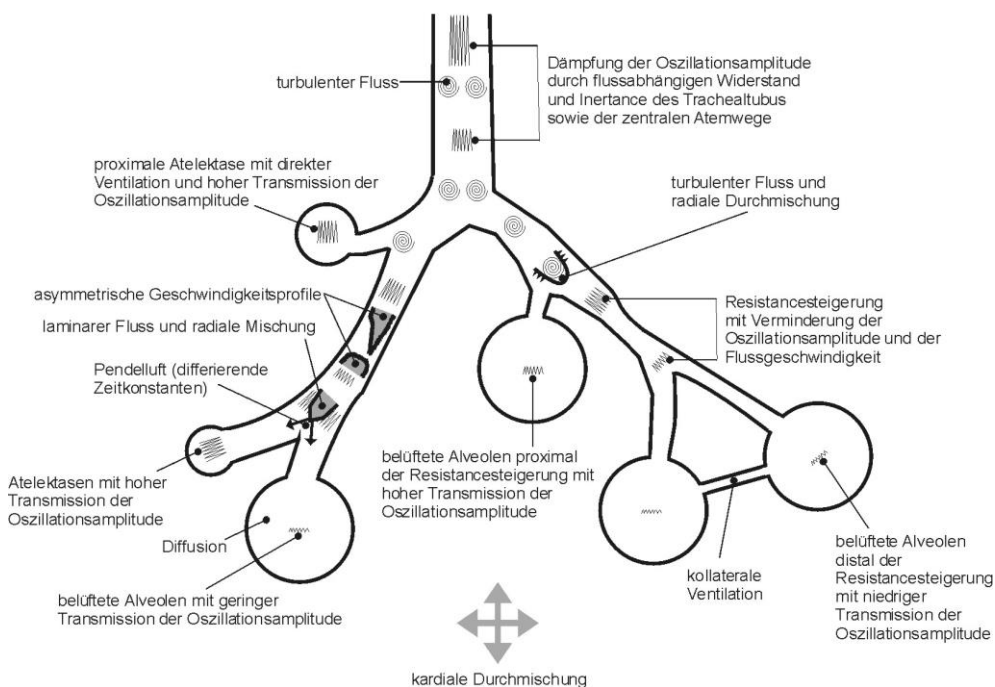


Abbildung 7: Aktuelle Arbeitshypothese der Gasaustauschmechanismen und Dämpfung der Oszillationsamplitude während der Hochfrequenzoszillationsbeatmung nach Slutsky et al. [33]

Die am Respirator eingestellte Druckamplitude entspricht nicht den intraalveolären Druckverhältnissen. So kann die geräteseitige Einstellung beispielsweise bis zu 100 mbar betragen; bis zum Erreichen der Alveolen wird die Druckamplitude jedoch auf einen Bruchteil gedämpft, so dass die Drücke hier schließlich nur noch 0,1 bis ca. 10 mbar betragen [10, 35].

Mit Reduktion der Druckamplitude kommt es zu einer zunehmenden „Ruhigstellung“ der Lunge, woraus eine Minimierung von Scherkräften und damit eine Verminderung von Volutraumata resultiert [10].

Des Weiteren ist es mit der HFOV insbesondere bei höheren Oszillationsfrequenzen möglich, mit einem höheren mittleren Atemwegsdruck (mPaw) und einem niedrigeren Inspirationsdruck (P_{insp}) zu beamten als unter konventioneller Beatmung [10]. Damit kann die Gefahr eines Barotraumas reduziert werden. Nicht zuletzt kann es unter der HFOV zu einer verbesserten Sekretolyse via innerer Perkussion (sog. Thixotropie-Effekt) kommen [10].

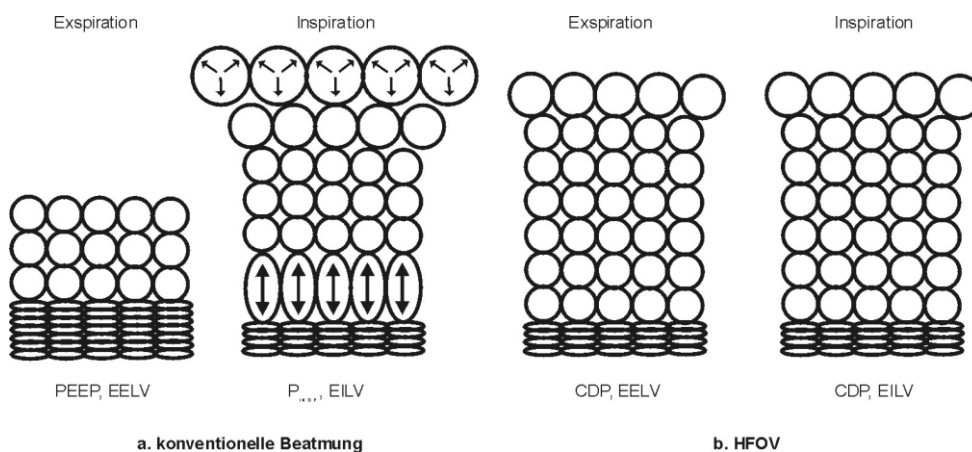


Abbildung 8: a.) Bei konventioneller Beatmung können durch die Druckdifferenz ($P_{\text{insp}} - \text{PEEP}$) und Volumendifferenz (EILV – EELV) Baro-, Volu- und Atelektraumata entstehen.

b.) Bei HFOV wird eine annähernd konstante Distension der Lunge erreicht (idealerweise EILV = EELV).

CDP: „continuous distending pressure“; EELV: endexpiratorisches Lungenvolumen; EILV: endinspiratorisches Lungenvolumen [36]

Nicht abschließend geklärt ist, wie sich verschiedene Oszillationsfrequenzen auf die CO₂-Elimination auswirken und welche Oszillationsfrequenzen mit einer relevanten Hyperkapnie und damit einer schweren respiratorischen Azidose einhergehen.

1.6.3. Extrakorporale Lungenassistenz und -ersatztherapien

Durch den Einsatz extrakorporaler Lungenersatztherapie-Verfahren ist es möglich, die Oxygenierung und die Ventilation (CO₂-Elimination) bei Patienten mit schwerem ARDS zu unterstützen und zu verbessern und gleichzeitig möglichst lungenschonende Beatmungsregime zu verwenden. Hierbei kann zwischen folgenden Systemen unterschieden werden: denen, die primär der extrakorporalen CO₂-Eliminierung dienen (ECCO₂-R und avECLA), und solchen, die sowohl die Ventilation als auch die Oxygenierung unterstützen (Extracorporeal Membrane Oxygenation – ECMO).

Der erste erfolgreiche Einsatz einer ECMO erfolgte 1971 durch Hill et al. bei einem polytraumatisierten 24-jährigen Patienten [37]. 1982 konnten Barlett et al. ein verbessertes Outcome bei neonatologischen Patienten mit IRDS unter Einsatz einer ECMO zeigen, woraufhin das allgemeine Interesse an Systemen zur extrakorporalen Membranoxygenierung deutlich zunahm und die Technik stetig weiterentwickelt wurde [38].

Zunächst wurde die ECMO unter der Zielvorstellung eingesetzt, die schwerwiegende Oxygenierungsstörung im Rahmen des ARDS durch eine möglichst hohe extrakorporale Sauerstoffzufuhr zu kompensieren.

Heutige Verfahren dienen hingegen vorwiegend der extrakorporalen Ventilation (extrakorporale CO₂-Elimination – ECCO₂-R), wobei über den Membranoxygenator je nach System eine nahezu vollständige CO₂-Elimination möglich ist. Die Oxygenierung wird extrakorporal zwar unterstützt, erfolgt maßgeblich aber weiterhin über die native Lunge durch eine möglichst schonende Beatmung. Insbesondere bei Patienten, bei denen eine klinisch relevante Hyperkapnie besteht oder eine solche grundsätzlich vermieden werden sollte,

bietet die Hinzunahme einer extrakorporalen CO₂-Elimination die Möglichkeit, lungenschonender zu beatmen.

Ursprünglich standen ausschließlich pumpengesteuerte extrakorporale Lungenassistenz-Systeme zur Verfügung, allerdings ist der Einsatz mit einem höheren personellen und technischen Aufwand verbunden, weshalb diese Systeme nur an spezialisierten Zentren zum Einsatz kommen. Das Patientenblut wird durch Rollenpumpen an einem Membranoxygenator vorbeigeleitet, der von einem angefeuchteten und angewärmten Gasgemisch durchströmt wird. Durch die Variation der Gas- und Blutflussraten (letztere betragen etwa 1/3 des Herzminutenvolumens) ist eine Steuerung von Oxygenierung und Ventilation möglich. Seit der Entwicklung Heparinbeschichteter Systeme hat zwar die Anzahl an schweren Blutungskomplikationen deutlich abgenommen, allerdings kommt es bei den pumpengesteuerten Systemen weiterhin zu relevanten Hämolyse und Blutgerinnungsstörungen durch die Traumatisierung der Blutbestandteile. Ein weiterer Nachteil besteht in der Induktion einer Inflammationsreaktion durch die Blutpumpe [39, 40].

Die pumpenlose arteriovenöse extrakorporale Lungenassistenz („Pumpless Arteriovenous Extracorporeal Lung Assist“ – avECLA) stellt eine vielversprechende Alternative zu den pumpengesteuerten Systemen dar. Das Funktionsprinzip der avECLA ist mit einer arteriovenösen Hämofiltration vergleichbar [10]; das System besteht aus einem Membranoxygenator mit extrem niedrigem Widerstand, der in einen arteriovenösen Shunt zwischen A. und V. femoralis eingefügt wird [41]. Über die dichte Hohlfaser-Membran aus Polymethylpenten (PMP) mit einer Gesamtoberfläche von 1,3 m² erfolgt die Diffusion von Gasen. Die Membranfasern, durch die das Blut geleitet wird, sind mit hochmolekularem Heparin aus Schweinemukosa beschichtet, wodurch eine biokompatible und nicht thrombogene Oberfläche entsteht [42]. Als Pumpe der avECLA fungiert die körpereigene arteriovenöse Blutdruckdifferenz. Abhängig vom Durchmesser der Kanülen, dem Herzzeitvolumen (HZV) und dem mittleren arteriellen Druck (MAP) beträgt der transmembranöse Blutfluss 20 – 30 % des

Herzzeitvolumens [43]. Mit diesen Flussraten konnte in ARDS-Tiermodellen eine nahezu komplette extrakorporale CO₂-Elimination (95 %) erreicht werden [44, 45].

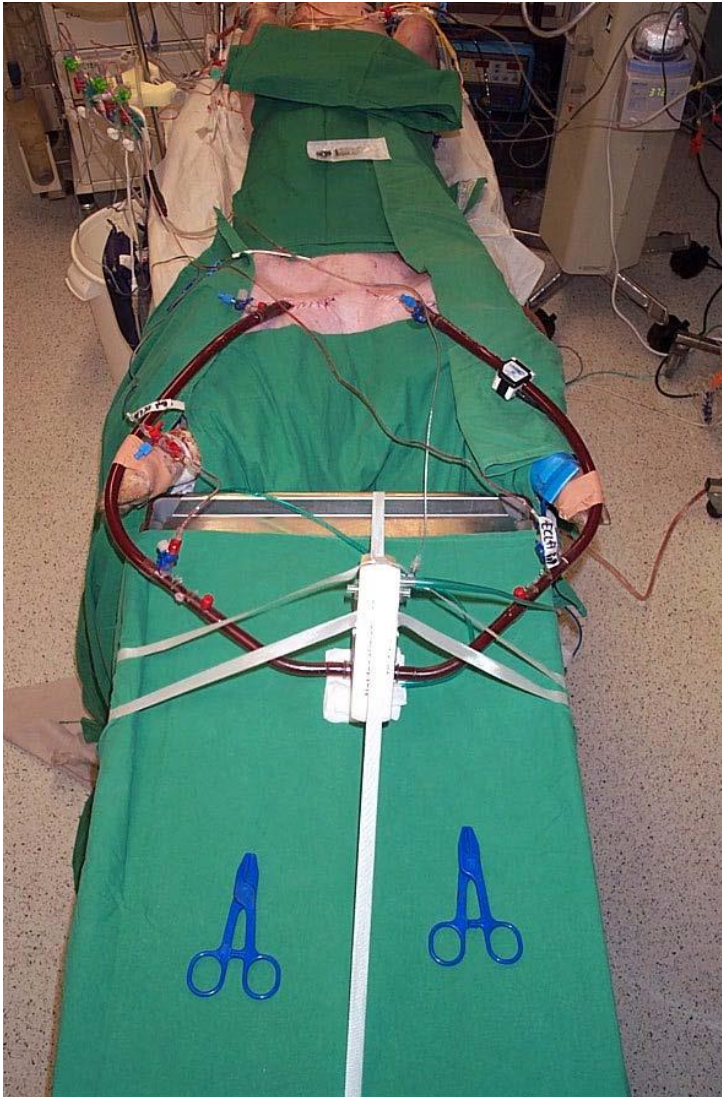


Abbildung 9: Aufbau einer avECLA im Überblick [46]

Die CO₂-Elimination ist direkt proportional zur Höhe des Sauerstoff-Gasflusses, der Sauerstoff-Austausch wiederum ist proportional zur Höhe des Blutflusses [10]. Da bei der avECLA das arterielle, oxygenierte Blut in die Membran fließt, wird die Oxygenierungskapazität des Systems aber auch bei höheren Blutflussraten limitiert bleiben [47].

Voraussetzungen für den Einsatz einer avECLA ist ein normales Herzzeitvolumen (HZV) und ein adäquater mittlerer arterieller Druck (MAP \geq 60 – 70 mmHg). Kontraindiziert ist sie daher bei Patienten im kardiogenen Schock oder mit schwerer peripherer arterieller Verschlusskrankheit [42].

Im Vergleich zu pumpengesteuerten Lungenassistenz-Systemen erfordert die avECLA deutlich weniger personellen, technischen und organisatorischen Aufwand und ist damit nicht zuletzt deutlich weniger kostenintensiv, auch ist der Transfusionsbedarf von Blutprodukten signifikant niedriger, da es kaum zur Traumatisierung von Blutbestandteilen kommt [48]. Bezüglich weiterer Komplikationen wie Ischämien der unteren Extremitäten, Kompartmentsyndrom oder auch technischen Problemen wie Thrombenbildungen in Kanülen oder der Membran, Perforationen oder Diskonnektionen im System sowie das Auftreten von Luftembolien sind bei pumpengesteuerten und pumpenlosen Systemen in etwa vergleichbar häufig [40]. Insgesamt wird in der Literatur eine Komplikationsrate von ca. 24 % angegeben [41].

1.6.4. Additive Therapiemaßnahmen

1.6.4.1. Bauchlagerung

In der großen, prospektiv-randomisierten Multicenter-Studie PROSEVA konnte 2013 gezeigt werden, dass die 28- und 90-Tage-Mortalität bei Patienten mit schwerem ARDS, die frühzeitig für mindestens 16 Stunden in Bauchlage verbracht worden waren, signifikant reduziert werden konnte [49].

Die Bauchlagerung führt durch die Abnahme des ventrodorsalen Pleuradruckgradienten zum Recruitment dorsobasaler Atelektasen und damit zu einer Verbesserung und Homogenisierung des Ventilations-/Perfusions-Verhältnisses und zur Reduktion intrapulmonaler Rechts-Links-Shunts [10, 50]. Zudem wird die Sekretmobilisierung aus den dystelektatischen Lungenarealen begünstigt [51]. Hierunter kann sich insbesondere während der frühen Phase des ARDS der pulmonale Gasaustausch zum Teil erheblich verbessern [22].

1.7. Fragestellung der Arbeit

Wie wirken sich verschiedene Oszillationsfrequenzen bei der Hochfrequenz-oszillationsbeatmung (HFOV) auf die CO₂-Elimination mit und ohne Hinzunahme einer pumpenlosen arteriovenösen extrakorporalen Lungenassistenz (avECLA) im Großtier-ARDS-Modell aus?

Unsere Hypothese: die Verwendung hoher Oszillationsfrequenzen und damit die Minimierung des Tidalvolumens erfordert die Kombination einer HFOV mit einer avECLA, um Normokapnie zu erhalten oder wiederherzustellen.

Das Ziel dieser Großtier-ARDS-Studie bestand in der Evaluation der Auswirkung der HFOV mit verschiedenen Oszillationsfrequenzen auf die CO₂-Elimination mit und ohne Hinzunahme einer avECLA.

2. Material und Methoden

2.1. Versuchstiere

Die Studie wurde in Übereinstimmung mit den nationalen Tierversuchs-Richtlinien und mit behördlicher Genehmigung durch die örtliche Tierschutzkommission der Regierung von Unterfranken an 8 gesunden weiblichen Pietrain-Schweinen ($56,5 \pm 4,4$ kg) durchgeführt. Vor Versuchsbeginn wurden die Tiere veterinärmedizinisch untersucht.

Einige Tage vor Versuchsbeginn waren die Schweine zur Eingewöhnung in Kleingruppen zu je 4 Tieren in den klinikeigenen Tierställen untergebracht worden.

Prämedikation, Aufrechterhaltung der Narkose und initiale Beatmung:

Zur Prämedikation verabreichte man den Tieren am Morgen des Versuchstages 1 mg/kg Azaperone (Stressnil[®]), 10 mg/kg Ketamin (Ketanest[®]S) und 25 µg/kg Atropin intramuskulär.

Nach Etablierung einer 22 Gauge – Venenverweilkanüle (Vasofix[®] Braunüle[®], Braun, Melsungen, Deutschland) in eine Ohrvene erfolgte die Narkoseeinleitung durch die intravenöse Gabe von 5 – 10 mg/kg Thiopental (Trapanal[®]) und 10 µg/kg Fentanyl. Präoxygeniert wurden die Versuchstiere über eine Maske mit 10 l O₂/min.

Unter erhaltener Spontanatmung und Fortführung der Präoxygenierung wurden die Tiere auf einen Operationstisch in Rückenlage gelagert. Durch eine Wärmematte (Warmtouch[®], Covidien, Neustadt/Donau, Deutschland) und einen Heizstrahler gelang während der gesamten Versuchsdauer die Aufrechterhaltung einer Körperkerntemperatur von $38,0 \pm 0,5$ °C, was kontinuierlich über den Temperatursensor des Pulmonalkatheters überwacht wurde. Dann erfolgte die Etablierung einer Basisüberwachung mittels

peripherer Pulsoxymetrie (Ohrsensor, PM8050[®], Dräger, Lübeck, Deutschland) und Elektrokardiogramm (Servomed[®], Hellige, Freiburg, Deutschland).

Zur Aufrechterhaltung der Narkose wurde den Versuchstieren kontinuierlich via Perfusor (Injectomat c-IS, Fresenius, Bad Homburg, Deutschland) 5 – 10 mg/kg/h Thiopental (Trapanal[®]), 10 µg/kg/h Fentanyl sowie 4 mg/h Pancuronium zur Muskelrelaxation verabreicht.

Mit Hilfe eines Miller-Spatels (Größe 4) wurden die Tiere anschließend orotracheal mit einem 8,5 mm ID Endotracheal-Tubus (Rueschelit[®], Ruesch AG, Kernen, Deutschland) intubiert. Der Tubus enthielt ein zusätzliches Lumen zur intratrachealen Druckmessung. Die Beatmung der Versuchstiere erfolgte mit einer EvitaXL[®] (Dräger Medical, Lübeck, Deutschland) im druckkontrollierten Modus (PCV). Die initialen Parametereinstellungen lauteten wie folgt: PEEP von 5 cmH₂O, Tidalvolumen (VT) von 6 ml/kg, Atemfrequenz (AF) von 30/min und einem Verhältnis von Inspiration zu Expiration (I:E) von 1:1. Die inspiratorische Sauerstofffraktion (FiO₂) betrug während der gesamten Versuchsdauer 1,0.

Die Flüssigkeitshomöostase wurde während des Versuchs durch die Gabe kristalloider Vollelektrolytlösung (Sterofundin[®], Fresenius Kabi, Bad Homburg, Deutschland) sowie kolloidaler Infusionslösung (Voluven[®] 6% / HAES 130/0.4, Fresenius Kabi, Bad Homburg, Deutschland) aufrechterhalten. Initial erhielt jedes Tier zum Ausgleich des Nüchternheits-Defizites einen Bolus von 250 ml Sterofundin[®], anschließend dann 5 – 10 ml/kg/h kontinuierlich weiter. Zusätzlich wurden zunächst ca. 10 ml/h Voluven[®] 6% verabreicht, die weitere Flüssigkeitssubstitution erfolgte fortan bedarfsgerecht. Zur Quantifizierung der Stundenurinportionen wurde ein suprapubischer Harnblasenkatheter (Cystofix[®], B. Braun, Melsungen, Deutschland) angelegt.

Zur Antibiotikaprophylaxe wurde den Versuchstieren vor der Instrumentierung 2000 mg Cefazolin (Basocef[®], Actavis, München-Riem, Deutschland) intravenös als Kurzinfusion verabreicht. Zur Gerinnungshemmung und als Thromboseprophylaxe erhielten die Tiere zudem eine intravenöse Injektion von

initial 5.000 IE Heparin (Liquemin[®], Roche, Reinach, Schweiz). Zur Fortführung erfolgte dann, unter regelmäßiger Kontrolle der aktivierten Gerinnungszeit (Activated Clotting Time = ACT; ACT II, Medtronic, Minneapolis, MN, USA), die kontinuierliche Gabe von 1000 – 2000 IE/h Heparin, wobei der Zielbereich zwischen 300 – 400 s lag.

2.2. Instrumentierung der Versuchstiere

In Seldinger-Technik und unter sonographischer Kontrolle (Sonosite 180 Plus[®], SonoSite Inc., Botell, WA, USA) erfolgte die Instrumentierung der Tiere. Zur invasiven Blutdruckmessung und Gewinnung arterieller Blutgasproben wurde in die A. carotis communis links zunächst ein 20 Gauge Arterienkatheter (Vygon, Ecoen, Frankreich) eingebracht. Anschließend erfolgte die Anlage eines zentralen Venenkatheters (Arrow[®], 7-French, 3-lumig 16/16/18 Gauge, 30 cm, Arrow International, Reading, PA, USA) in die V. jugularis interna rechts zur Gewinnung zentralvenöser Blutgasproben und Verabreichung von Medikamenten und Flüssigkeit. Die korrekte Lage des Katheters wurde durch eine EKG-Lagekontrolle verifiziert.

Des Weiteren erfolgte nach Anlage einer 9-Frech Pulmonalis-Schleuse (Arrow[®] International, Reading, PA, USA) ebenfalls in die V. jugularis interna rechts die Einbringung eines 7-French Swan-Ganz-Thermodilutionskatheters (831F75, Edwards Lifescience, Irvine, CA, USA). Unter kontinuierlichem Druckmonitoring wurde dieser in die A. pulmonalis bis in Wedge-Position eingeschwemmt. Die Sicherstellung der korrekten Lage des Katheters erfolgte durch die Darstellung der typischen Wellenform.

Erst nach Induktion des Lungenversagens (vergleiche unten) erfolgte die Anlage der pumpenlosen arteriovenösen extrakorporalen Lungenassistentz (avECLA). Hierzu wurden, ebenfalls in Seldinger-Technik und unter sonographischer Kontrolle, zunächst die A. femoralis rechts, dann die V. femoralis links kanüliert und je eine 17-French-Kanüle (NovaLung[®], Hechingen, Deutschland) eingeführt und sicher fixiert. Nach Aspiration und Spülen der Kanülen mit isotoner Kochsalzlösung (NaCl 0,9%[®]; B. Braun,

Melsungen, Deutschland) erfolgte das Ausklemmen mit armierten Klemmen. Die heparinbeschichtete Oxygenatormembran (iLA-Membran-Ventilator[®], NovaLung[®], Hechingen, Deutschland), die zuvor zur Entlüftung ebenfalls mit Kochsalzlösung (150 ml) gefüllt worden war, wurde nun mit den beiden Kanülen verbunden. Um embolische Ereignisse bei den Versuchstieren und / oder die Thrombosierung der avECLA zu vermeiden, wurde hierbei genauestens auf die Vermeidung von Lufteinschlüssen geachtet. Zuletzt wurde die abgeklemmte avECLA sicher zwischen den unteren Extremitäten der Versuchstiere platziert (vgl. Abb. 9).

2.3. Studienprotokoll und Induktion des Lungenversagens

Nach der Instrumentierung der Versuchstiere wurden diese für 30 min mit den bereits oben genannten Parametern (PCV; PEEP = 5 cmH₂O, VT = 6 ml/kg, AF = 30/min, I:E = 1:1, FiO₂ = 1,0) kontrolliert beatmet. In dieser Zeit wurden unter anderem die Ausgangswerte (T_{BASELINE}) für Kreislauf- und Beatmungsparameter erhoben und Blutgasproben gesammelt (vergleiche auch Messmethoden).

Anschließend wurde durch eine bilaterale pulmonale Lavage ein schweres Lungenversagen induziert. Durch das Auswaschen des Surfactant kann eine Pathologie generiert werden, die sowohl im Hinblick auf die Veränderungen der Blutgaswerte, Beatmungs- und Kreislaufparameter als auch histologisch und elektronenmikroskopisch dem Krankheitsbild des ARDS weitestgehend entspricht [52, 53].

Die pulmonale Lavage wurde nach Diskonnektion des Tieres vom Respirator durch die Applikation von 30 ml/kg vorgewärmter (38°C), isotoner Kochsalzlösung (NaCl 0,9%[®]) über den Endotrachealtubus durchgeführt. Die Lösung wurde bis zum Abfall der peripheren Sauerstoffsättigung auf ca. 90 % intrapulmonal belassen, wobei der Thorax der Tiere zur besseren Verteilung der Lösung hin und her bewegt wurde. Anschließend wurde die Kochsalzlösung passiv abgeleitet, was durch eine leichte Kopftieflagerung der Tiere (10 – 20°) unterstützt werden konnte. Die Lavage wurde unter Kontrolle der Blutgaswerte

im Abstand von jeweils 10 min so oft wiederholt, bis der PaO_2 unter 80 mmHg abgefallen war und für weitere 60 min auf diesem Niveau unter der oben genannten Beatmung stabil blieb (T_{ARDS}). Der Horovitz-Quotient oder $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Index (P/F) entsprach nun dem eines schweren ARDS ($\text{P/F} < 100$ mmHg).

Zwischen den einzelnen Lavagen wurden die Tiere weiter mit den Ausgangs-Beatmungsparametern (PCV ; $\text{PEEP} = 5$ cmH₂O, $\text{VT} = 6$ ml/kg, $\text{AF} = 30/\text{min}$, $\text{I:E} = 1:1$, $\text{FiO}_2 = 1,0$) beatmet. Aufgrund der zunehmend verminderten Lungendehnbarkeit durch die Surfactant-Auswaschung musste der Inspirationsdruck (P_{insp}) nach jeder Lavage an das zuvor errechnete Tidalvolumen angepasst, d.h. erhöht werden. Im Durchschnitt waren 7 ± 2 Lavagen mit insgesamt ca. 12.000 ml NaCl 0,9%[®] pro Tier erforderlich, um ein ARDS zu induzieren. Zur Stabilisierung des Kreislaufes waren während der Induktion des Lungenschadens wiederholte Bolus-Gaben von Voluven[®] 6% erforderlich.

Die bereits oben beschriebene Anlage der pumpenlosen arteriovenösen extrakorporalen Lungenassistenz (avECLA) erfolgte nach der Induktion des Lungenversagens.

Nach einer einstündigen Stabilisierungsphase wurden zunächst erneut Blutgaswerte sowie Beatmungs- und Kreislaufparameter erhoben und dokumentiert (T_{ARDS}). Danach wurde mit Hilfe des Druck-Volumen-Programms der EvitaXL[®] bei jedem Versuchstier der untere Inflektionspunkt der Lunge (P_{low}) anhand einer Druck-Volumen-Kurve (PV) ermittelt. Anschließend wurden die Tiere an den Hochfrequenzoszillator (Sensor Medics 3100 B[®], Yorba Linda, CA, USA) angeschlossen und ein Recruitment-Manöver durchgeführt. Hierbei wurde der mittlere Atemwegsdruck (mPaw) ohne Oszillation für 60 Sekunden auf 50 cmH₂O angehoben. Hiernach wurde der intratracheale mPaw (P_{Tubus} ; messbar über das zusätzliche Lumen des Endotrachealtubus) auf 3 cmH₂O über dem zuvor bestimmten P_{low} eingestellt und alle Messdaten nach Recruitment (T_{RM}) erhoben.

2. Material und Methoden

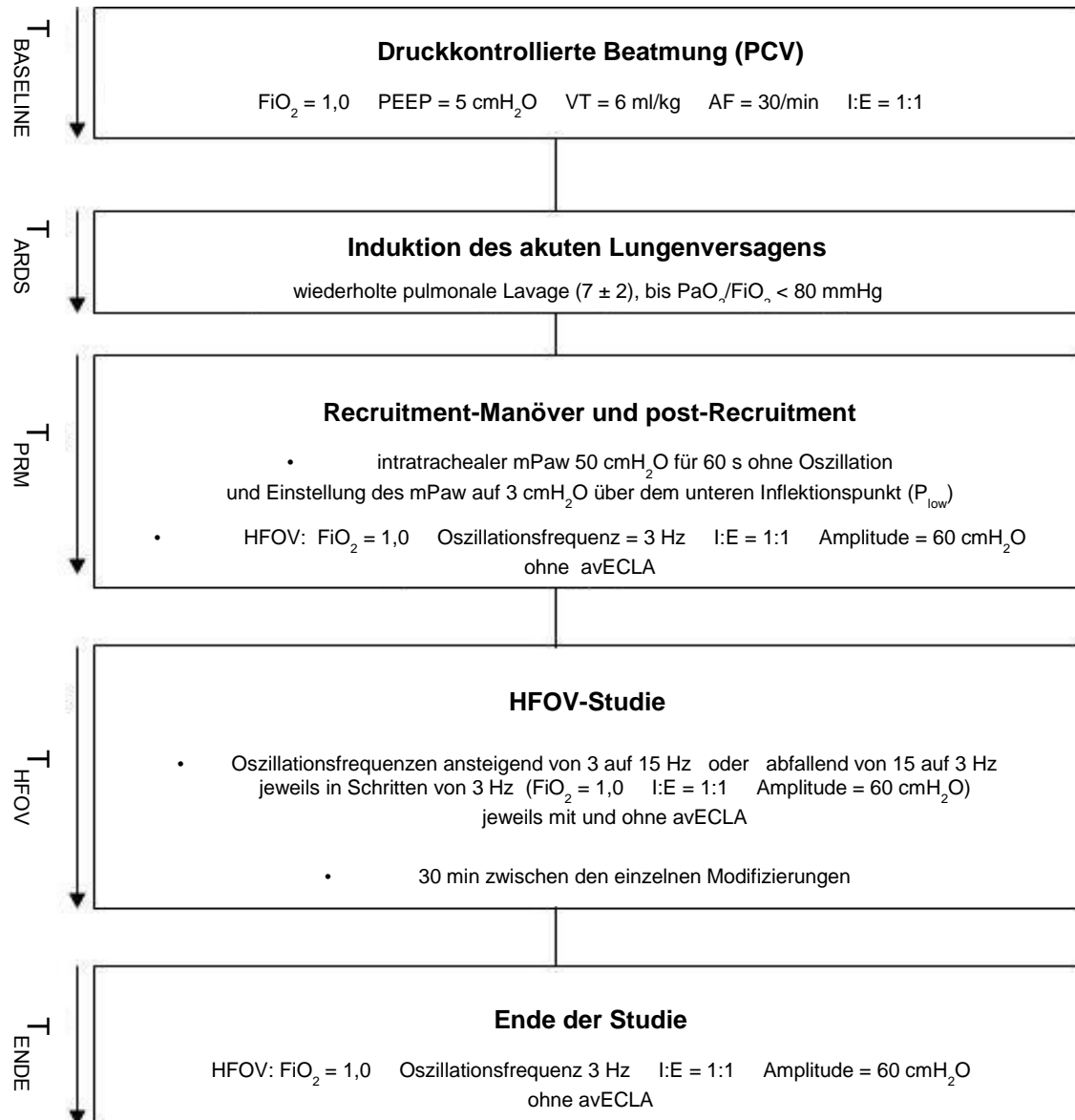


Abbildung 10: Studienprotokoll

PCV = druckkontrollierter Beatmungsmodus; FiO_2 = inspiratorische Sauerstoffkonzentration; PEEP = positiver endexpiratorischer Druck; VT = Tidalvolumen; AF = Atemfrequenz; I:E = Inspirations- zu Expirationsverhältnis; PaO_2 = arterieller Sauerstoffpartialdruck; mPaw = mittlerer Atemwegsdruck; P_{low} = unterer Inflektionspunkt; HFOV = Hochfrequenzoszillationsbeatmung; avECLA = pumpenlose arteriovenöse extrakorporale Lungenassistentz

Die übrigen Einstellungen der Hochfrequenzoszillationsbeatmung (HFOV) lauteten wie folgt: Amplitude = 60 cmH₂O, Bias-Flow = 30 l/min, I:E = 1:1, FiO₂ = 1,0. Diese Einstellungen blieben für die Dauer des gesamten weiteren Versuchs durchgehend unverändert.

Die initiale Oszillationsfrequenz wurde randomisiert zugeteilt (3 Hz vs. 15 Hz bei jeweils 4 Tieren). Anschließend wurden die Versuchstiere mit Oszillationsfrequenzen von 3 bis 15 Hz beatmet, wobei die Frequenzen um jeweils 3 Hz in auf- oder absteigender Reihenfolge verändert wurden. Bei jeder Oszillationsfrequenz wurden Messungen (T_{HFOV}) mit und ohne den Einsatz der avECLA (HFOV/avECLA vs. HFOV) erhoben. Zwischen den einzelnen Datenerhebungen verging jeweils eine Zeitspanne von ca. 30 min, um zwischen den Modifikationen ein Gleichgewicht entstehen zu lassen.

Zur Aufrechterhaltung der Normokapnie unter HFOV/avECLA (= HFOV mit avECLA) wurde die Sauerstoffzufuhr durch die Oxygenatormembran wie folgt angepasst:

	HFOV 3 – 15 Hz
PaCO ₂ > 45 mmHg	avECLA-Sweep-Gasfluss (SGF) ↑ (max. 14 l O ₂ /min)
PaCO ₂ < 35 mmHg	avECLA-Sweep-Gasfluss (SGF) ↓ (min. 0,5 l O ₂ /min)

Hierdurch ließ sich bei jeder Oszillationsfrequenz unter HFOV/avECLA eine relevante Hyperkapnie und respiratorische Azidose vermeiden.

Unter HFOV ohne avECLA wurde bei Erreichen folgender Werte auch vor Ablauf des 30-minütigen Intervalls die avECLA wieder aufgeklemmt: PaCO₂ > 90 mmHg, pH < 7,1 und / oder instabile Hämodynamik.

Das Ende der Versuche (T_{ENDE}) bildete in beiden Versuchsgruppen ein Intervall mit einer Oszillationsfrequenz von 3 Hz ohne avECLA (übrige Einstellungen unverändert). Zuletzt erfolgte die erneuter Erstellung einer Druck-Volumen-

Kurve unter PCV (PEEP = 5 cmH₂O, VT = 6 ml/kg, AF = 30/min, I:E = 1:1 und FiO₂ = 1,0).

Am Ende der Versuche wurden die Tiere in tiefer Narkose durch die Gabe einer Überdosis Thiopental, Embutramid, Mebezonium und Tetracain (T 61[®], Intervet, Unterschleißheim, Deutschland) gemäß den Vorgaben der Tierschutzkommission euthanisiert.

Die Gesamtdauer der Versuche betrug ca. 9 Stunden.

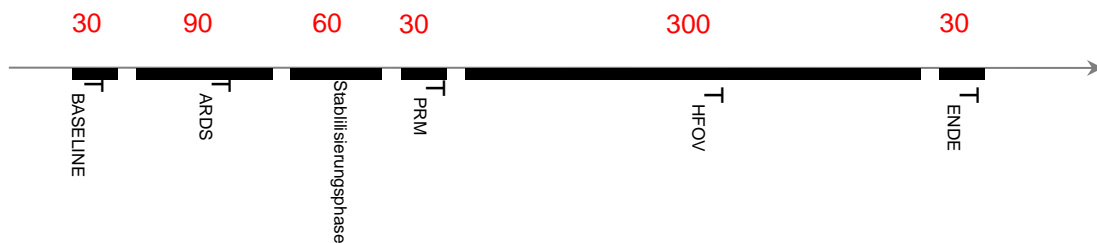


Abbildung 11: schematische Darstellung des zeitlichen Ablaufs der Versuche in der Übersicht

2.4. Messmethoden und Überwachung

Messungen und gleichzeitige Dokumentation von Beatmungs- und Kreislaufparametern sowie arteriellen, gemischt- sowie zentralvenösen Blutgasproben wurden, wie oben bereits erwähnt, zu folgenden Zeitpunkten vorgenommen:

- T_{BASELINE}: Ausgangswerte vor Induktion des akuten Lungenversagens
- T_{ARDS}: Werte unmittelbar nach Induktion des akuten Lungenversagens
- T_{PRM}: Werte nach Recruitment und Randomisierung
- T_{HFOV}: Werte unter HFOV und HFOV/avECLA bei verschiedenen Oszillationsfrequenzen (3, 6, 9, 12 und 15 Hz)
- T_{ENDE}: Werte am Ende der Studie unter 3 Hz ohne avECLA

Zu diesen Zeitpunkten erfolgte bei allen Versuchstieren die Erfassung folgender hämodynamischer Parameter: Herzfrequenz (HF), mittlerer arterieller Druck

(MAP), zentraler Venendruck (ZVD), pulmonaler arterieller Mitteldruck (mPAP), pulmonaler arterieller Verschlussdruck (PCWP), Herzzeitvolumen (HZV), systemischer Gefäßwiderstand (SVR) und pulmonaler Gefäßwiderstand (PVR). Zudem wurden alle Beatmungsparameter aufgezeichnet: Atemfrequenz (AF), Tidalvolumen (VT), Atemminutenvolumen (AMV), positiver endexpiratorischer Druck (PEEP), Inspirationsdruck (P_{insp}), mittlerer Atemwegsdruck (mPaw), Oszillationsfrequenz, Amplitude, Bias-Flow, Inspirations- zu Expirationsverhältnis (I:E) sowie der Druck an der Tubusspitze (P_{Tubus}). Auch Gasaustauschdaten wurden registriert: periphere Sauerstoffsättigung (SpO_2), arterielle Sauerstoffsättigung (SaO_2), gemischtvenöse Sättigung (SvO_2), arterieller Sauerstoffpartialdruck (PaO_2), arterieller Kohlendioxidpartialdruck (PaCO_2) sowie der pH-Wert der Blutgasanalysen. Zudem wurde der Blutfluss über die Oxygenatormembran (avECLA Blutfluss), der Sauerstoffpartialdruck ($P_{\text{ECLA O}_2}$) sowie der Kohlendioxidpartialdruck ($P_{\text{ECLA CO}_2}$) nach der Membran und die Sauerstoffzufuhr über die Membran (ECLA-Sweep-Gasfluss, SGF) erfasst. Das durch die avECLA eliminierte CO_2 wurde am Gasauslass der Membran ebenfalls quantifiziert.

Zur Überwachung hämodynamischer Parameter (MAP, ZVD, mPAP und PCWP) wurde ein Druckabnehmer (Combitrans[®], B. Braun, Melsungen, Deutschland) sowie ein Monitor (Servomed[®], Hellige, Freiburg, Deutschland) eingesetzt. Alle Messwerte wurden in Rückenlage der Tiere ermittelt. Die Herzfrequenz (HF) wurde über das Elektrokardiogramm (Servomed[®], Hellige, Freiburg, Deutschland) abgeleitet. Die periphere Sauerstoffsättigung (SpO_2) wurde anhand eines Pulsoxymeters (PM8050[®], Dräger, Lübeck, Deutschland) aufgezeichnet.

Das Herzzeitvolumen (HZV) wurde mit Hilfe der Thermodilutionsmethode ermittelt und an einem weiteren Monitor (Explorer[®], Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA) abgelesen. Hierzu wurde über den zentralen Venenkatheter 10 ml einer 10 – 15°C kalten Kochsalzlösung als Indikator in den rechten Vorhof injiziert. Das HZV wurde dann als Mittelwert von drei aufeinander folgenden Messungen angegeben. Am gleichen Monitor konnte auch die über den

Thermistor des Pulmonalkatheters bestimmte Körpertemperatur abgelesen werden.

Zur Messung des Blutflusses über die avECLA wurde ein Doppler-Monitoring am zuführenden, arteriellen Schenkel installiert (HT 110[®], Transonic System, Ithaca, NY, USA). Zur Messung der abgegebenen CO₂-Konzentration erfolgte der Anschluss an eine Nebenstromkapnometrie (PM8050[®], Dräger, Lübeck, Deutschland). Die Sauerstoffversorgung der avECLA mit 10 l/min wurde über einen geeichten Flussmesser (Dräger, Lübeck, Deutschland) sichergestellt.

Arterielle, post-avECLA-Proben, zentral- und gemischtvenöse Blutgasproben wurden nach Abnahme des Blutes in heparinisierten 2 ml-Spritzen umgehend analysiert. Mittels Standardblutgaselektroden (ABL 505[®], Radiometer, Bronshoj, Dänemark) wurden in jeder Probe Sauerstoffpartialdruck (PO₂), Kohlenstoffdioxidpartialdruck (PCO₂) und pH-Wert bestimmt, zusätzlich wurden zeitgleich via Spektrometrie (OSM3[®], Radiometer, Bronshoj, Dänemark) Hämoglobin und Sauerstoffsättigung ermittelt. Um eine gleich bleibende Analysequalität der Proben zu gewährleisten, wurde das Blutgasanalysegerät regelmäßig kalibriert und überprüft.

Die Messung des mittleren Atemwegsdrucks (mPaw) wurde intratracheal an der Tubusspitze über den PM8050[®] Monitor (Dräger, Lübeck, Germany) vorgenommen.

Die Druck-Volumen-Kurven des respiratorischen Systems der Tiere wurden mit Hilfe eines Manövers erstellt, welches durch den Respiратор (EvitaXL[®]) ausgeführt werden kann. Der Ausgangsdruck beträgt hierbei 0 cmH₂O, der inspiratorische Spitzendruck 50 cmH₂O mit einer Flussrate von 4 l/min und einem maximalen Volumen von 2 l.

2.5. Standardformeln

- Horovitz-Index: PaO_2 / FiO_2
- pulmonaler Rechts-Links-Shunt (Q_s/Q_t): $(CcO_2 - CaO_2) / (CcO_2 - CvO_2)$
- Sauerstoffangebot (DO_2): $HZV \times Hb \times 1,34 \times SaO_2$
- Sauerstoffverbrauch (VO_2): $HZV \times Hb \times 1,34 \times (SaO_2 - SvO_2)$

Der Horovitz-Index dient der Beurteilung des transpulmonalen Sauerstofftransports und ist damit ein guter Parameter zur Beurteilung des Schweregrads einer Lungenschädigung.

Der pulmonale Rechts-Links-Shunt stellt den Teil des Herzzeitvolumens dar, der die Lunge ohne Teilnahme am Gasaustausch passiert (Perfusion ohne Ventilation). Zur Berechnung wird die Differenz von pulmonalkapillärem und arteriellem Sauerstoffgehalt durch die Differenz von pulmonalkapillärem und gemischtvenösem Sauerstoffgehalt dividiert.

2.6. Statistische Analysen

Bei allen Tieren wurden sowohl die initiale Oszillationsfrequenz (3 oder 15 Hz bei jeweils 4 Tieren; Veränderung der Frequenz um je 3 Hz alle 30 Minuten) und die Reihenfolge von Hinzu- oder Wegnahme der avECLA bei jeder Frequenz randomisiert. Die Daten der aufsteigenden wie absteigenden Oszillationsfrequenz-Versuche wurden gepoolt und mit Hilfe von SigmaStat 2.03[®] (Systat Software Inc., Point Richmond, USA) analysiert. Die graphische Aufbereitung erfolgte durch SigmaPlot[®], Version 8.0 (Access Softec Inc., USA). Die Daten wurden durch den Kolmogorov-Smirnov-Test auf die Normalverteilung hin untersucht. Alle Ergebnisse werden als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben. Als parametrische Testverfahren wurden die Ein- und Zwei-Weg Multivarianzanalyse (ANOVA) für Messwertwiederholungen durchgeführt. Als Post hoc Test bei signifikanten ANOVA-Ergebnissen kam der Student-Newman-Keuls Test zur Anwendung.

Als signifikant wurden alle Werte $p < 0,05$ angenommen (Irrtumswahrscheinlichkeit $< 5 \%$).

3. Ergebnisse

Der Gasaustausch und die hämodynamischen Parameter vor und nach Induktion der Lungenschädigung unterschieden sich zwischen den beiden randomisierten Versuchsgruppen (aufsteigende oder absteigende Oszillationsfrequenzen bei der HFOV) nicht.

3.1. Biometrische Daten, Flüssigkeitsmanagement, Temperatur

Die Versuchstiere waren 14 – 18 Wochen alt und wogen $56,5 \pm 4,4$ kg. Die Körperkerntemperatur der Tiere konnte über den gesamten Versuchszeitraum bei $38,0 \pm 0,5$ °C stabil gehalten werden. Alle 8 Versuchstiere überlebten die gesamte Versuchsdauer.

3.2. Pulmonale Lavage

Zur Induktion des akuten Lungenversagens wurden die Versuchstiere wiederholt mit jeweils 30 ml/kg isotoner Kochsalzlösung (NaCl 0,9%®) pulmonal lavagiert. Durchschnittlich waren $7,1 \pm 1,6$ Lavagen mit $12,287 \pm 3,228$ l NaCl 0,9%® pro Tier erforderlich.

Nach Induktion des Lungenversagens betrug der PaO_2 der Tiere 60 ± 12 mmHg (bei einer FiO_2 von 1,0), was gemäß der „Berlin-Definition“ einem schweren ARDS entspricht.

3.3. Pulmonaler Gasaustausch

3.3.1. Oxygenierung und intrapulmonale Shunt-Fraktion zum Zeitpunkt T_{ARDS} bis T_{ENDE}

Das Recruitment-Manöver und die Einstellung des mittleren Atemwegsdrucks (mPaw) auf 3 cmH₂O über dem zuvor bestimmten unteren Inflektionspunkt (P_{low}) während der HFOV führten zu einer signifikanten Verbesserung der Oxygenierung und zur Reduktion der intrapulmonalen Shunt-Fraktion.

So stieg der arterielle Sauerstoffpartialdruck (PaO_2) von 60 ± 12 mmHg auf 532 ± 116 mmHg an [Tabelle 1, Abb. 12, $p < 0,05$]. Die gemischtvenöse Sauerstoffsättigung (SvO_2) verbesserte sich von $67,9 \pm 6,1$ mmHg auf $85,5 \pm 2,7$ mmHg [Tabelle 1, Abb. 13, $p < 0,05$]. Die intrapulmonale Shunt-Fraktion (Qs/Qt -Quotient) fiel von $0,54 \pm 0,1$ auf $0,12 \pm 0,1$ ab [Tabelle 1, Abb. 14, $p < 0,05$].

Bis zum Versuchsende (T_{ENDE}) verbesserten sich die Werte dann erneut signifikant. So stieg der PaO_2 auf 579 ± 25 mmHg und die SvO_2 auf $80,7 \pm 4,5$ mmHg an, während der Qs/Qt -Quotient auf $0,08 \pm 0,03$ abfiel [Tabelle 1, Abb. 12-14, $p < 0,05$].

Des Weiteren ergaben sich unter der Hinzunahme der avECLA (verglichen mit den Werten ohne avECLA) während des Zeitraums T_{HFOV} (HFOV-Versuchsdauer) folgende Unterschiede des PaO_2 und der SvO_2 :

Lediglich bei einer Oszillationsfrequenz von 15 Hz war der PaO_2 unter Hinzunahme der avECLA mit 550 ± 53 mmHg signifikant höher als ohne avECLA mit 508 ± 70 mmHg [Tabelle 1, Abb. 12, $p < 0,05$].

Die SvO_2 war bei Oszillationsfrequenzen von 6 bis 15 Hz unter Hinzunahme der avECLA jeweils signifikant höher als ohne avECLA (am Beispiel 9 Hz: HFOV mit avECLA $86,5 \pm 3,1$ mmHg vs. HFOV ohne avECLA $74,2 \pm 5,5$ mmHg) [Tabelle 1, Abb. 13, $p < 0,05$].

Zusammenfassend konnte also durch das Recruitment-Manöver und die Einstellung des mittleren Atemwegsdrucks (mPaw) auf 3 cmH₂O über dem zuvor bestimmten unteren Inflektionspunkt (P_{low}) eine relevante Verbesserung des pulmonalen Gasaustausches erzielt werden. Zwischen den beiden randomisierten Gruppen (aufsteigende oder absteigende Oszillationsfrequenzen bei der HFOV) ließ sich dabei kein relevanter Unterschied feststellen.

3. Ergebnisse

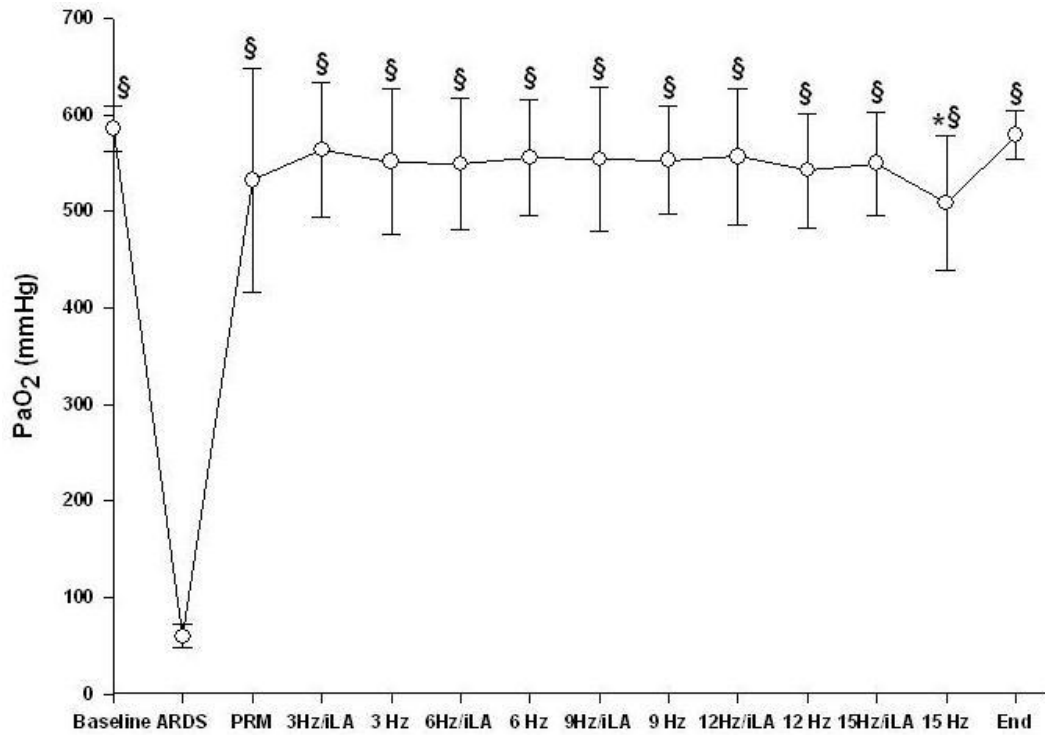


Abbildung 12: Verlauf des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks PaO₂ (mmHg) [54]

Höhe des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks PaO₂ (mmHg) zu Versuchsbeginn (585 ± 24 mmHg), nach Induktion des akuten Lungenversagens (60 ± 12 mmHg), nach Recruitment (532 ± 116 mmHg) und während der Applikation unterschiedlicher Oszillationsfrequenzen mit und ohne Hinzunahme der avECLA

Daten werden als Mittelwert ± Standardabweichung angegeben; § p < 0.05 vs. ARDS; * p < 0.05 ECLA vs. ohne ECLA

3. Ergebnisse

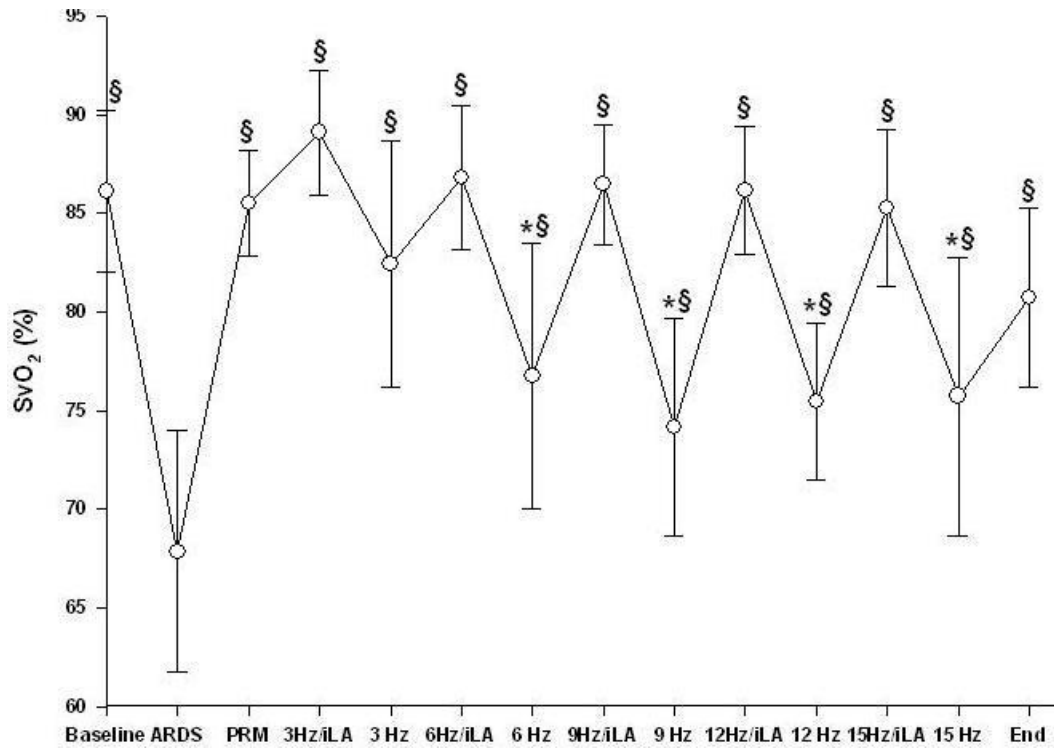


Abbildung 13: Verlauf der gemischtvenösen Sättigung SvO₂ (%) [54]

Höhe der gemischtvenösen Sättigung SvO₂ (%) zu Versuchsbeginn (86,1 ± 4,1 %), nach Induktion des akuten Lungenversagens (67,9 ± 6,1 %), nach Recruitment (85,5 ± 2,7 %) und während der Applikation unterschiedlicher Oszillationsfrequenzen mit und ohne Hinzunahme der avECLA

Daten werden als Mittelwert ± Standardabweichung angegeben; § p < 0.05 vs. ARDS; * p < 0.05 ECLA vs. ohne ECLA

3. Ergebnisse

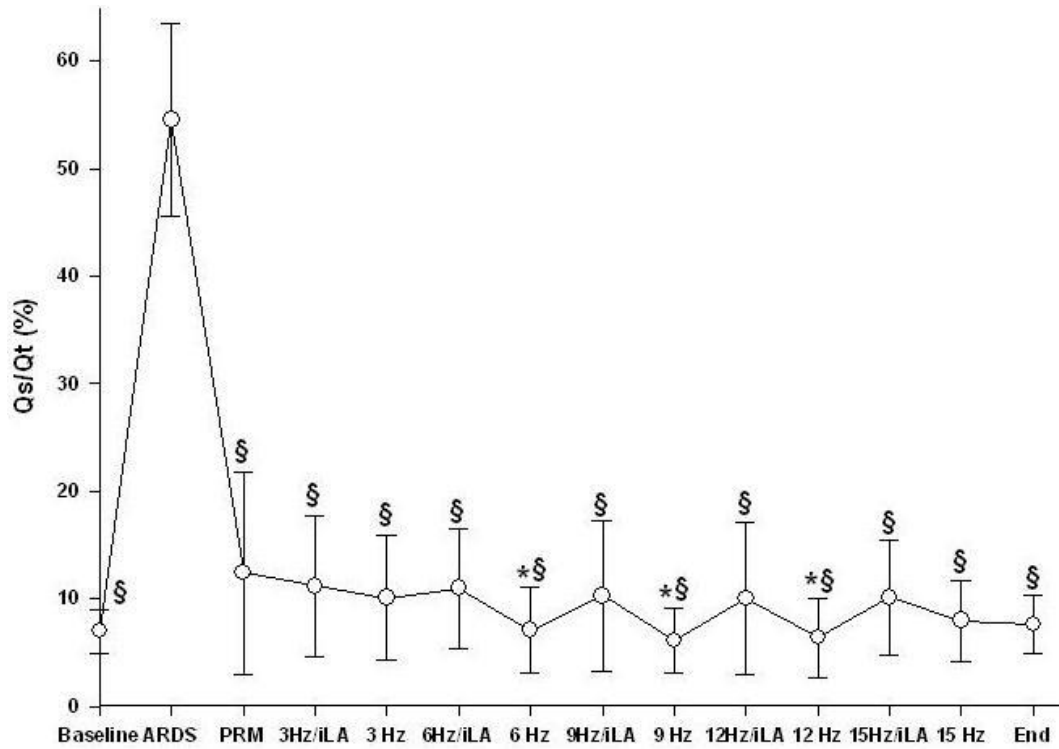


Abbildung 14: Verlauf der intrapulmonalen Shunt-Fraktion Qs/Qt (%) [54]

Höhe der intrapulmonalen Shunt-Fraktion Qs/Qt (%) zu Versuchsbeginn ($0,07 \pm 0,02$ %), nach Induktion des akuten Lungenversagens ($0,54 \pm 0,09$ %), nach Recruitment ($0,12 \pm 0,09$ %) und während der Applikation unterschiedlicher Oszillationsfrequenzen mit und ohne Hinzunahme der avECLA

Daten werden als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben; § $p < 0,05$ vs. ARDS; * $p < 0,05$ ECLA vs. ohne ECLA

3.3.2. Ventilation und pH-Wert zum Zeitpunkt T_{ARDS} bis T_{ENDE}

Nach dem Recruitment-Manöver (T_{PRM}) war, verglichen mit dem Zeitpunkt nach der Induktion des akuten Lungenversagens (T_{ARDS}), der arterielle Kohlenstoffdioxidpartialdruck ($PaCO_2$) bei 3 Hz (mit und ohne HFOV) wieder signifikant niedriger und lag sogar noch unter dem Ausgangswert (T_{PRM} : $27,7 \pm 3,5$ mmHg vs. T_{ARDS} : $42,7 \pm 5,3$ mmHg) [Tabelle 1, Abb. 15, $p < 0,05$].

Der pH-Wert war zu den gleichen Mess-Zeitpunkten signifikant höher (T_{PRM} : $7,55 \pm 0,04$ vs. T_{ARDS} : $7,41 \pm 0,06$) [Tabelle 1, $p < 0,05$].

Am Versuchsende (T_{ENDE}) waren der $PaCO_2$ und der pH-Wert wieder nahezu unverändert zu den Werten nach dem Recruitment-Manöver (T_{PRM}) ($PaCO_2$ $29,5 \pm 3,6$ mmHg und pH $7,54 \pm 0,05$) [Tabelle 1].

Des Weiteren ergaben sich unter der Hinzunahme der avECLA (verglichen mit den Werten ohne avECLA) während des Zeitraums T_{HFOV} (HFOV-Versuchsdauer) folgende Unterschiede des $PaCO_2$ und des pH-Werts:

Der $PaCO_2$ war bei Oszillationsfrequenzen von 6 bis 15 Hz unter Hinzunahme der avECLA jeweils signifikant niedriger als ohne avECLA (am Beispiel 15 Hz: HFOV mit avECLA $39,9 \pm 5,5$ mmHg vs. HFOV ohne avECLA $66,8 \pm 12,7$ mmHg). Der Unterschied wurde dabei umso größer, je höher die Oszillationsfrequenz war [Tabelle 1, Abb. 15, $p < 0,05$].

Der pH-Wert war bei Oszillationsfrequenzen von 6 bis 15 Hz unter Hinzunahme der avECLA jeweils signifikant höher als ohne avECLA (am Beispiel 15 Hz: HFOV mit avECLA $7,43 \pm 0,06$ vs. HFOV ohne avECLA $7,26 \pm 0,07$); auch hier wurde der Unterschied umso größer, je höher die Oszillationsfrequenz war [Tabelle 1, Abb. 15, $p < 0,05$].

Zusammenfassend konnte bei Oszillationsfrequenzen ab 6 Hz nur unter Hinzunahme der avECLA Normokapnie erhalten und eine zunehmende respiratorische Azidose verhindert werden, wobei die Hyperkapnie und die Azidose ohne avECLA umso ausgeprägter auftraten, je höher die Oszillationsfrequenz wurde.

3. Ergebnisse

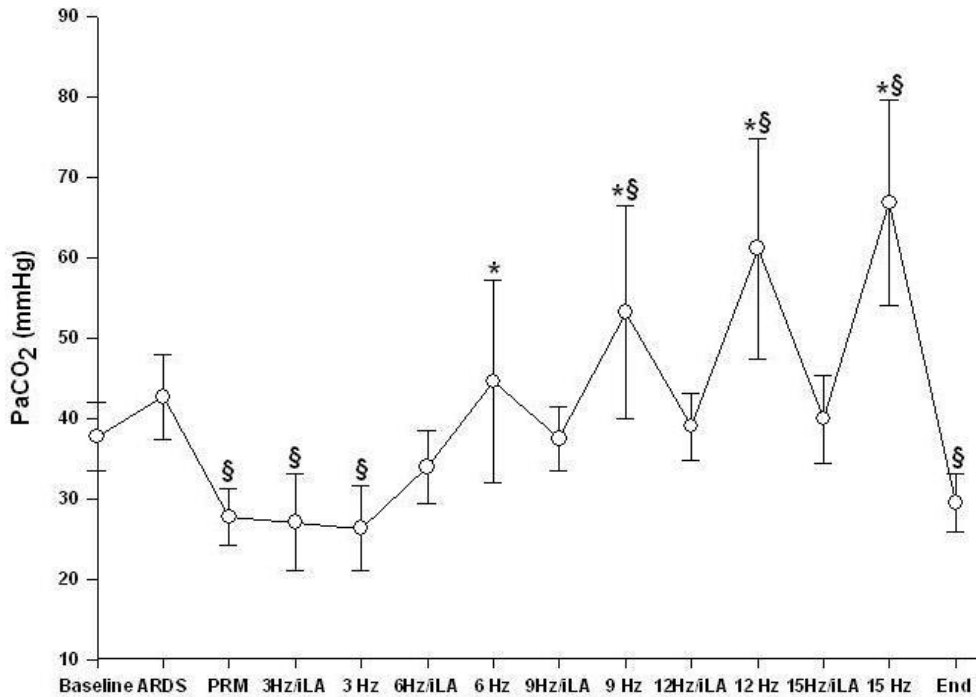


Abbildung 15: Verlauf des arteriellen Kohlenstoffdioxidpartialdrucks PaCO₂ (mmHg) [54]

Höhe des arteriellen Kohlenstoffdioxidpartialdrucks PaCO₂ (mmHg) zu Versuchsbeginn (37,7 ± 4,2 mmHg), nach Induktion des akuten Lungenversagens (42,7 ± 5,3 mmHg), nach Recruitment (27,7 ± 3,5 mmHg) und während der Applikation unterschiedlicher Oszillationsfrequenzen mit und ohne Hinzunahme der avECLA

Daten werden als Mittelwert ± Standardabweichung angegeben; § p < 0.05 vs. ARDS; * p < 0.05 ECLA vs. ohne ECLA

3.4. Hämodynamische Parameter und Sauerstoffangebot

3.4.1. Druckbasierte Vorlastparameter zum Zeitpunkt T_{ARDS} bis T_{ENDE}

Nach dem Recruitment-Manöver (T_{PRM}) waren, verglichen mit dem Zeitpunkt nach der Induktion des akuten Lungenversagens (T_{ARDS}), folgende hämodynamische Parameter signifikant angestiegen:

- ZVD (von $4,8 \pm 2$ mmHg auf $11,5 \pm 1,9$ mmHg),
- mPAP (von $15,6 \pm 2,1$ mmHg auf $22,3 \pm 2,3$ mmHg) sowie
- PCWP (von $7,3 \pm 2$ mmHg auf $14,6 \pm 3,2$ mmHg) [Tabelle 1, $p < 0,05$].

Während der weiteren Versuchsdauer (T_{HFOV}) bleiben der zentrale Venendruck (ZVD), der pulmonalarterielle Mitteldruck (mPAP) und der pulmonalarterielle Verschlussdruck (PCWP) dann auf diesem Niveau stabil [Tabelle 1].

Unter der Hinzunahme der avECLA (verglichen mit den Werten ohne avECLA) ergaben sich während des Zeitraums T_{HFOV} (HFOV-Versuchsdauer) folgende Unterschiede bezüglich des pulmonalarteriellen Verschlussdrucks (PCWP) und des pulmonalen Gefäßwiderstands (PVR):

Der PCWP war bei Oszillationsfrequenzen von 9 bis 15 Hz unter Hinzunahme der avECLA jeweils signifikant höher als ohne avECLA (am Beispiel 9 Hz: HFOV mit avECLA $13,9 \pm 1,5$ mmHg vs. HFOV ohne avECLA $12,3 \pm 1,3$ mmHg) [Tabelle 2, $p < 0,05$].

Der PVR war bei Oszillationsfrequenzen von 6 bis 15 Hz unter Hinzunahme der avECLA jeweils signifikant niedriger als unter HFOV ohne avECLA (am Beispiel 9 Hz: HFOV mit avECLA 171 ± 54 dyn x s/cm⁵ vs. HFOV ohne avECLA 282 ± 100 dyn x s/cm⁵) [Tabelle 2, $p < 0,05$].

Der Sauerstoffverbrauch (VO_2) war nach dem Recruitment-Manöver (T_{PRM}), verglichen mit dem Zeitpunkt nach der Induktion des akuten Lungenversagens (T_{ARDS}), signifikant angestiegen (von 169 ± 30 l/min/m² auf 214 ± 34 l/min/m²) [Tabelle 1].

Während des Zeitraums T_{HFOV} (HFOV-Versuchsdauer) unterschieden sich die Werte dann nicht mehr relevant voneinander [Tabelle 1].

Zusammenfassend kam es durch die Erhöhung des mittleren Atemwegsdrucks (mPaw) nach dem Recruitment-Manöver (T_{PRM}) zu einer Erhöhung der hämodynamischen pulmonalen Parameter pulmonalarterieller Mitteldruck (mPAP) und pulmonalarterieller Verschlussdruck (PCWP).

3.4.2. Herzfrequenz (HF), mittlerer arterieller Blutdruck (MAP), systemischer Gefäßwiderstand (SVR), Herzzeitvolumen (HZV) und Sauerstoffangebot (DO_2) zum Zeitpunkt T_{ARDS} bis T_{ENDE}

Der mittlere arterielle Blutdruck (MAP) veränderte sich während des Zeitraums T_{HFOV} (HFOV-Versuchsdauer) nicht signifikant im Vergleich zu den Werten zum Zeitpunkt nach der Induktion des akuten Lungenversagens (T_{ARDS}) [Tabelle 2]. Lediglich bei Oszillationsfrequenzen von 3 und 6 Hz war der MAP unter Hinzunahme der avECLA signifikant niedriger als ohne avECLA (am Beispiel 3 Hz: HFOV mit avECLA 74 ± 9 mmHg vs. HFOV ohne avECLA 83 ± 13 mmHg) [Tabelle 2, $p < 0,05$].

Die Herzfrequenzen (HF) veränderten sich während des Zeitraums T_{HFOV} (HFOV-Versuchsdauer) ebenfalls nicht signifikant im Vergleich zu den Werten zum Zeitpunkt nach der Induktion des akuten Lungenversagens (T_{ARDS}) [Tabelle 2].

Bei Oszillationsfrequenzen von 3, 9 und 12 Hz waren sie unter Hinzunahme der avECLA allerdings signifikant erhöht (am Beispiel 9 Hz: HFOV mit avECLA 69 ± 17 vs. HFOV ohne avECLA 60 ± 15) [Tabelle 2, $p < 0,05$].

Der systemische Gefäßwiderstand (SVR) war bei Oszillationsfrequenzen von 3 bis 15 Hz unter Hinzunahme der avECLA jeweils signifikant erniedrigt (am Beispiel 6 Hz: HFOV mit avECLA 968 ± 260 dyn \times s/cm⁵ vs. HFOV ohne avECLA 1506 ± 511 dyn \times s/cm⁵) [Tabelle 2, $p < 0,05$].

Das Herzzeitvolumen (HZV) und das Sauerstoffangebot (DO_2) waren bei Oszillationsfrequenzen von 3 bis 15 Hz unter Hinzunahme der avECLA jeweils signifikant erhöht (für HZV am Beispiel 9 Hz: HFOV mit avECLA $5,7 \pm 1,5$ l/min vs. HFOV ohne avECLA 4 ± 1 l/min und für DO_2 am Beispiel 15 Hz: HFOV mit avECLA 819 ± 194 l/min/m² vs. HFOV ohne avECLA 590 ± 169 l/min/m²) [Tabelle 1 und 2, $p < 0,05$].

Zusammenfassend kam es unter HFOV ohne Hinzunahme der avECLA zu einer Erhöhung des mittleren arteriellen Blutdrucks (MAP), des systemischen Gefäßwiderstands (SVR) und des pulmonalen Gefäßwiderstands (PVR), wohingegen bei HFOV unter Hinzunahme der avECLA die Herzfrequenz (HF), das Herzzeitvolumen (HZV) und das Sauerstoffangebot (DO_2) angestiegen waren.

3.5. Arteriovenöse extrakorporale Lungenassistenz

In Blutgasproben, welche direkt nach der Oxygenatormembran der avECLA abgenommen wurden, war aufgrund des Sauerstoff-Gasflusses über die avECLA der Sauerstoffpartialdruck ($P_{\text{ECLA O}_2}$) von 564 ± 36 mmHg bei 3 Hz auf maximal 628 ± 22 mmHg bei 12 Hz angestiegen.

Bei höheren Oszillationsfrequenzen konnte Normokapnie durch die Erhöhung des ECLA-Sweep-Gasflusses über die avECLA (von $2,4 \pm 2,3$ l/min bei 6 Hz auf $5,0 \pm 4,1$ l/min bei 12 – 15 Hz) aufrechterhalten werden.

Der Blutfluss über die avECLA betrug während der gesamten Versuchsdauer konstant $1,4 \pm 0,2$ l/min, was einer HZV-Fraktion von 21 ± 6 % bis 27 ± 6 % entspricht.

3. Ergebnisse

Tabelle 1 Parameter zu Gasaustausch, Beatmung und avECLA vor und nach pulmonaler Lavage, nach Recruitment, während der Versuchszeit mit HFOV bis zum Versuchsende [54]

	Baseline	ARDS	PRM	3 Hz/ECLA	3 Hz	6 Hz/ECLA	6 Hz	9 Hz/ECLA	9 Hz	12 Hz/ECLA	12 Hz	15 Hz/ECLA	15 Hz	Ende
AF (min)	30 +/- 0	30 +/- 0	180 +/- 0\$	180 +/- 0\$	180 +/- 0\$	360 +/- 0\$	360 +/- 0	540 +/- 0\$	540 +/- 0\$	720 +/- 0\$	720 +/- 0\$	900 +/- 0\$	900 +/- 0\$	180 +/- 0\$
mPaw (cmH ₂ O)	9,3 +/- 0,4\$	13,2 +/- 1,4	22,6 +/- 1,1\$	22,6 +/- 1,1\$	22,6 +/- 1,1\$	22,6 +/- 1,1\$	22,6 +/- 1,1\$	22,6 +/- 1,1\$	22,6 +/- 1,1\$	22,6 +/- 1,1\$	22,6 +/- 1,1\$	22,6 +/- 1,1\$	22,6 +/- 1,1\$	22,6 +/- 1,1\$
FIO ₂	1,0 +/- 0	1,0 +/- 0	1,0 +/- 0	1,0 +/- 0	1,0 +/- 0	1,0 +/- 0	1,0 +/- 0	1,0 +/- 0	1,0 +/- 0	1,0 +/- 0	1,0 +/- 0	1,0 +/- 0	1,0 +/- 0	1,0 +/- 0
pH-Wert	7,45 +/- 0,09	7,41 +/- 0,06	7,55 +/- 0,04\$	7,55 +/- 0,04\$	7,59 +/- 0,07\$	7,48 +/- 0,07	7,4 +/- 0,08*	7,46 +/- 0,05	7,34 +/- 0,08*	7,45 +/- 0,05	7,29 +/- 0,08*	7,43 +/- 0,06	7,26 +/- 0,07*	7,54 +/- 0,05\$
PaO ₂ (mmHg)	585 +/- 24\$	60 +/- 12	532 +/- 116\$	532 +/- 69\$	551 +/- 75\$	549 +/- 60\$	556 +/- 60\$	554 +/- 74\$	553 +/- 56\$	557 +/- 71\$	542 +/- 59\$	550 +/- 53\$	508 +/- 70\$*	579 +/- 25\$
PaCO ₂ (mmHg)	37,7 +/- 4,2	42,7 +/- 5,3	27,7 +/- 3,5\$	27,7 +/- 6\$	26,3 +/- 5,3\$	34 +/- 4,6	44,6 +/- 12,5*	37,5 +/- 4	53,2 +/- 13,3\$*	39 +/- 4,2	61,1 +/- 13,7\$*	39,9 +/- 5,5	66,8 +/- 12,7\$*	29,5 +/- 3,6\$
SVO ₂	86,1 +/- 4,1\$	67,9 +/- 6,1	85,5 +/- 2,7\$	89,1 +/- 3,2\$	82,4 +/- 6,3\$*	86,8 +/- 3,7\$	76,8 +/- 6,7\$	86,5 +/- 3,1\$	74,2 +/- 5,5\$*	86,1 +/- 3,2\$	75,5 +/- 4,4\$*	85,3 +/- 4,4\$	75,7 +/- 7\$*	80,7 +/- 4,5\$
DO ₂ (l/min/m ²)	906 +/- 295	739 +/- 251	919 +/- 223	920 +/- 198	706 +/- 189*	804 +/- 192	593 +/- 211*	764 +/- 152	538 +/- 118*	767 +/- 110	558 +/- 135*	819 +/- 194	590 +/- 169*	616 +/- 76
VO ₂ (l/min/m ²)	197 +/- 35	169 +/- 30	214 +/- 34\$	192 +/- 31	184 +/- 31	182 +/- 39	182 +/- 38	177 +/- 38	181 +/- 32	180 +/- 34	181 +/- 36	194 +/- 33	182 +/- 29	178 +/- 38
Qs/Qt	0,07 +/- 0,02\$	0,54 +/- 0,09	0,12 +/- 0,09\$	0,11 +/- 0,07\$	0,1 +/- 0,06\$	0,11 +/- 0,06\$	0,07 +/- 0,04\$*	0,1 +/- 0,07\$	0,06 +/- 0,03\$*	0,1 +/- 0,07\$	0,06 +/- 0,04\$*	0,1 +/- 0,05\$	0,08 +/- 0,04\$	0,08 +/- 0,03\$
Flow (cmH ₂ O)	5,8 +/- 0,5\$	19,6 +/- 1,1												20,7 +/- 3,5
P _{rec} O ₂ (mmHg)				564 +/- 36		574 +/- 45		608 +/- 36		628 +/- 22		620 +/- 28		
ECLA-Sweep-Gasfluss (l/min)				0 +/- 0		2,4 +/- 2,3		3,9 +/- 4,1		5 +/- 4		5 +/- 4,1		
ECLA-Blutfluss (l/min)				1,4 +/- 0,2		1,4 +/- 0,2		1,5 +/- 0,2		1,4 +/- 0,2		1,4 +/- 0,3		
ECLA-Blutfluss/HZV (%)				21 +/- 0,6		25 +/- 6		27 +/- 6		26 +/- 2		24 +/- 4		

Daten werden als Mittelwert +/- Standardabweichung angegeben;

ARDS = Akutes Lungenversagen des Erwachsenen; ECLA = arteriovenöse extrakorporale Lungenassistentz; PRM = Werte nach Recruitment; AF = Atemfrequenz; mPaw = mittlerer Atemwegsdruck; FIO₂ = inspiratorische Sauerstoffkonzentration; PaO₂ = arterieller Sauerstoffpartialdruck; PaCO₂ = arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck; SvO₂ = gemischtenöse Sauerstoffsättigung; DO₂ = Sauerstoffangebot; VO₂ = Sauerstoffverbrauch; Qs/Qt = intrapulmonaler Rechts-Links-Shunt; Flow = unterer Inflektionspunkt; P_{rec}O₂ = Sauerstoffpartialdruck nach der ECLA; HZV = Herzzeitvolumen; * p < 0,05 HFOV mit ECLA vs. ohne ECLA; § p < 0,05 vs. ARDS

Tabelle 2 Hämodynamische Parameter vor und nach pulmonaler Lavage, nach Recruitment, während der Versuchszeit mit HFOV bis zum Versuchsende [54]

	Baseline	ARDS	PRM	3 Hz/ECLA	3 Hz	6 Hz/ECLA	6 Hz	9 Hz/ECLA	9 Hz	12 Hz/ECLA	12 Hz	15 Hz/ECLA	15 Hz	Ende
HF/min	72 +/- 18	75 +/- 20	78 +/- 24	84 +/- 19	75 +/- 18*	75 +/- 19	71 +/- 17	69 +/- 17	60 +/- 15*	71 +/- 16	62 +/- 14*	69 +/- 19	63 +/- 21	180 +/- 0,5
MAP (mmHg)	66 +/- 3§	81 +/- 8	79 +/- 8	74 +/- 9	83 +/- 13*	78 +/- 9	86 +/- 14*	80 +/- 13	84 +/- 14	77 +/- 11	80 +/- 13	77 +/- 10	75 +/- 15	22,6 +/- 1,1§
ZVD (mmHg)	4,3 +/- 3,2	4,8 +/- 2	11,5 +/- 1,9§	10,3 +/- 1,5§	10,4 +/- 1,3§	9,9 +/- 1,6§	10,8 +/- 1,8§	11 +/- 1,7§	11 +/- 2,3§	10,9 +/- 1,6§	10,6 +/- 1,2§	11,3 +/- 1,6§	10,1 +/- 1,6§	1,0 +/- 0
mPAP (mmHg)	13 +/- 3,3	15,6 +/- 2,1	22,3 +/- 2,3§	23,5 +/- 3,5§	22,1 +/- 3,4§	24,1 +/- 3,3§	25 +/- 3,9§	25,1 +/- 1,8§	25,3 +/- 3§	23,8 +/- 1,9§	25,1 +/- 3,5§	23,3 +/- 3,3§	25 +/- 3,8§	7,54 +/- 0,05§
PCWP (mmHg)	6,1 +/- 2	7,3 +/- 2	14,6 +/- 3,2§	13,1 +/- 1,6§	12,3 +/- 1,3§	13,1 +/- 2,2§	12,8 +/- 2,1§	13,9 +/- 1,5§	12,3 +/- 1,3§*	13,3 +/- 1,3§	12,8 +/- 1,8§	14,6 +/- 2,1§	13,3 +/- 1,3§*	57,9 +/- 2,5§
HZV (l/min)	5,6 +/- 1,5	6,8 +/- 2	6,7 +/- 1,4#	6,8 +/- 2	5,3 +/- 1,8*	6 +/- 1,9	4,4 +/- 2§*	5,7 +/- 1,5	4 +/- 1§*	5,6 +/- 0,7	4,1 +/- 0,9§*	6 +/- 1,1	4,3 +/- 1,1§*	29,5 +/- 3,6§
SVR (dyn * s/cm ⁵)	926 +/- 264	950 +/- 232	854 +/- 228#	801 +/- 253	1220 +/- 449*	968 +/- 260	1506 +/- 511§	1008 +/- 226	1542 +/- 405§*	949 +/- 140	1385 +/- 285§*	900 +/- 142	1224 +/- 262*	80,7 +/- 4,5§
PVR (dyn * s/cm ⁵)	98 +/- 20	106 +/- 29	94 +/- 46#	134 +/- 61	168 +/- 75	159 +/- 66	269 +/- 168§*	171 +/- 54	282 +/- 100§*	154 +/- 44	242 +/- 59§*	119 +/- 38	218 +/- 63§*	616 +/- 76

Daten werden als Mittelwert +/- Standardabweichung angegeben;

ARDS = Akutes Lungenversagen des Erwachsenen; ECLA = arteriovenöse extrakorporale Lungenassistenz; PRM = Werte nach Recruitment; HF = Herzfrequenz; MAP = mittlerer arterieller Druck; ZVD = zentraler Venendruck; mPAP = pulmonalarterieller Mitteldruck; PCWP = pulmonalarterieller Verschlussdruck; HZV = Herzzeitvolumen; SVR = systemischer Gefäßwiderstand; PVR = pulmonaler Gefäßwiderstand; * p < 0,05 HFOV mit ECLA vs. ohne ECLA; § p < 0,05 vs. ARDS; # p < 0,05 PRM vs. Ende

4. Diskussion

Die beiden Hauptergebnisse dieser Arbeit lauten:

1. Bei Oszillationsfrequenzen von 9 – 15 Hz konnte Normokapnie nur dann aufrechterhalten werden, wenn die Hochfrequenzoszillationsbeatmung (HFOV) mit einer pumpenlosen arteriovenösen extrakorporalen Lungenassistenz (avECLA) kombiniert wurde.
2. Nach dem Recruitment-Manöver und der Einstellung des mittleren Atemwegsdrucks (mPaw) auf 3 cmH₂O über dem zuvor bestimmten unteren Inflektionspunkt (P_{low}) konnte eine dauerhafte Verbesserung der Oxygenierung verzeichnet werden, auch noch bei sehr hohen Oszillationsfrequenzen von bis zu 15 Hz.

Eine druckkontrollierte Beatmung kann im Rahmen eines schweren ARDS die Lungenschädigung aggravieren, insbesondere durch die Verwendung hoher Tidalvolumina (Volutrauma) sowie durch das repetitive Kollabieren und Wiedereröffnen von bereits geschädigten Lungenarealen (Atelekttrauma) [7]. Hinzu kommt häufig noch ein Barotrauma des Lungengewebes infolge inadäquat hoher Beatmungsdrücke [24]. Die oben genannten Traumata induzieren darüber hinaus ein sog. Biotrauma, also die Freisetzung schädigender proinflammatorischer Mediatoren, welche nicht nur Schäden an pulmonalen, sondern auch an extrapulmonalen Epithelien hervorrufen und / oder verstärken. Dadurch kann sich aus einem Ein-Organversagen (ARDS) ein Mehr- oder gar Multiorganversagen entwickeln, was die Therapie des Patienten noch deutlich verkompliziert. In Studien konnte gezeigt werden, dass im Rahmen einer lungenschonenden Beatmungsstrategie die Menge an pulmonal und systemisch freigesetzten Zytokinen erniedrigt und damit auch die Anzahl an Tagen mit extrapulmonalen Organdysfunktionen reduziert war [18, 19]. Zusätzlich kann die Begrenzung des Tidalvolumens auf 6 ml/kg des Idealkörpergewichts in Kombination mit einem adäquaten PEEP zur Erhaltung einer „open lung“ die Sterblichkeit bei ARDS-Patienten signifikant

reduzieren [16, 17]. So konnten Amato et al. 1998 als erste Arbeitsgruppe einen Rückgang der 28-Tage-Letalität bei der Wahl niedriger Tidalvolumina (6 ml/kg) im Vergleich zu hohen Tidalvolumina (12 ml/kg) zeigen [17]. In der ARDS-Network-Studie von 2000 wurde dieses Ergebnis bestätigt und darüber hinaus gezeigt, dass die Anzahl der Beatmungstage verringert war [16]. Bezüglich der Verwendung eines adäquat hohen PEEP konnte 2010 in einer Metaanalyse ein Mortalitätsvorteil bei Verwendung eines hohen PEEP bei einem $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ mmHg gezeigt werden [23].

Durch die Verwendung einer HFOV ist eine weitere – je nach Oszillationsfrequenz zum Teil erhebliche – Reduzierung des Tidalvolumens (VT) möglich [55]. Das Tidalvolumen beträgt unter typischen Einstellungsparametern ca. 2 ml/kg und ist damit kleiner als der anatomische Totraum [8]. Es sei zudem darauf hingewiesen, dass das genaue Tidalvolumen in den distalen Atemwegen zwar nicht exakt gemessen werden kann, jedoch davon auszugehen ist, dass die geräteseitig applizierte Druckamplitude bis zum Erreichen der Alveolen auf einen Bruchteil gedämpft wird [10, 35].

Kombiniert wird das reduzierte Tidalvolumen bei der HFOV mit der Applikation eines hohen mittleren Atemwegsdrucks (mPaw) [55], wodurch nicht nur ein gleichmäßigeres Recruitment der Lunge möglich ist, sondern insbesondere eine inspiratorische Überblähung und ein expiratorisches De-Recruitment weitestgehend vermieden werden kann [31, 55, 56]. Die HFOV erfüllt damit also die Zielsetzungen eines lungenschonenden Beatmungsregimes durch die Verminderung eines Atelekt-, Volu- und Barotraumas.

In den meisten publizierten Studien zur HFOV bei erwachsenen ARDS-Patienten kamen Oszillationsfrequenzen von lediglich 3 – 6 Hz zum Einsatz, da die Verwendung höherer Frequenzen zu einer insuffizienten CO_2 -Elimination mit teils schwerer respiratorischer Azidose führte [57, 58]. Trat eine relevante Hyperkapnie auf, wurden die Oszillationsfrequenzen häufig sogar auf 3 Hz reduziert und die Druckamplitude auf 90 – 100 cmH₂O angehoben. Oszillationsfrequenzen unter 4 Hz in Kombination mit sehr hohen Druckamplituden resultieren allerdings in Tidalvolumina, die vergleichbar sind

mit denen bei einer lungenschonenden druckkontrollierten Beatmung. Folglich werden hierdurch die potentiellen Vorteile der HFOV antagonisiert [32, 59].

In Kleintier-ARDS-Modellen, wie auch in unserem Großtier-Versuch, konnte bereits mehrfach gezeigt werden, dass unter HFOV der Gasaustausch verbessert werden kann [60-63]. In zahlreichen Studien über HFOV bei neonatologischen Patienten, bei denen diese Form der Beatmung seit Jahren klinisch etabliert ist, konnte zwar keine signifikante Reduktion der Gesamtmortalität nachgewiesen werden, allerdings ließen sich unter HFOV (in Kombination mit einem Recruitment-Manöver) die Oxygenierung und die pulmonale Compliance signifikant verbessern und die Morbidität der Patienten senken [7, 64, 65]. Die hierbei verwendeten Oszillationsfrequenzen betragen üblicherweise zwischen 10 – 15 Hz und nutzen somit die Vorteile der HFOV aus.

Im Jahr 2007 konnte von unserer Arbeitsgruppe am Großtier-ARDS-Modell zudem gezeigt werden, dass bei der HFOV im Vergleich zur CMV die histologischen Zeichen einer pulmonalen Inflammation sowie die Expression der mRNA von Interleukin-1- β im Lungengewebe reduziert waren [66]. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen weitere Studien an Tiermodellen [67-69].

Die Nachteile der HFOV bestehen neben dem höheren technischen Aufwand in einer erhöhten Inzidenz an Pneumothoraxen [70], der Erforderlichkeit einer tieferen Sedierung und ggf. auch einer Relaxierung des Patienten, was die frühe Umstellung auf einen Spontanatmungsmodus verzögert [31, 71].

Unlängst wurden zwei Studien zur HFOV bei Erwachsenen publiziert. Zunächst die britische OSCAR-Studie mit 398 ARDS-Patienten, welche entweder zur HFOV oder zur CMV randomisiert wurden. Hier unterschied sich die 30-Tage-Mortalität in beiden Gruppen nicht signifikant (41,7 % vs. 41,1 %) [72]. Die kanadische OSCILLATE-Studie mit ähnlichem Studiendesign musste nach 548 von geplanten 1200 ARDS-Patienten abgebrochen werden, da in der HFOV-Gruppe die Mortalität erhöht war (47 % vs. 35 %; $p=0,005$) [73]. In vorhergehenden Studien konnte meist keine Überlegenheit der HFOV

gegenüber einer lungenschonenden druckkontrollierten Beatmung nachgewiesen werden, wenngleich unter HFOV vielfach eine verbesserte Oxygenierung erzielt werden konnte [71].

Durch die Kombination der HFOV mit einer extrakorporalen CO₂-Eliminierung zur Unterstützung der Ventilation – und damit der Vermeidung einer relevanten Hyperkapnie – ist jedoch auch bei erwachsenen ARDS-Patienten die Verwendung höherer Oszillationsfrequenzen und damit die Nutzung der Vorteile einer HFOV möglich.

Die Idee, die Ventilation von der Oxygenierung zu entkoppeln, wurde bereits 1978 durch Gattinoni et al. vorgestellt [74-76]: die extrakorporale CO₂-Elimination wurde von einer venovenösen Gasaustausch-Membran übernommen, wohingegen die Oxygenierung von der mechanischen Beatmung aufrechterhalten wurde. In mehreren Studien an Tieren und Menschen konnte gezeigt werden, dass es unter einer pumpenbetriebenen extrakorporalen CO₂-Elimination möglich war, die Invasivität der maschinellen Beatmung zu reduzieren [74, 75, 77, 78]. 1986 konnte Gattinoni et al. bei 43 Patienten mit schwerem ARDS eine reduzierte Mortalitätsrate von 51,2 % zeigen [79]. Auch bei Neugeborenen mit IRDS konnte in einer prospektiv randomisierten Studie ein verbessertes klinisches Outcome durch die Verwendung eines extrakorporalen Lungenassistenzverfahrens gezeigt werden [80, 81]. In der 2009 publizierten multizentrischen, randomisierten CESAR-Studie war die 28-Tage-Mortalität in der ECMO-Patienten-Gruppe (mit 76 % vs. 50 %) signifikant erniedrigt, zudem war das 6-Monate-Überleben ohne schwere Behinderung (mit 63 % vs. 47 %) signifikant erhöht [82].

Trotz aller technischen Fortschritte werden die Vorteile dieser extrakorporalen CO₂-Eliminations-Systeme durch diverse Nebenwirkungen und Komplikationen geschmälert. Insbesondere bei den pumpengesteuerten Systemen kann es durch die Traumatisierung der Blutbestandteile zu relevanten Hämolysen, einer Aktivierung der Blutgerinnung und der Induktion einer Inflammationsreaktion kommen [39, 40].

Durch die Einführung von Oxygenatormembranen mit sehr niedrigem Widerstand wurden pumpenlose extrakorporale Lungenassistenzsysteme (avECLA) praxistauglich. Interponiert werden diese Systeme in einen simplen Shunt zwischen der Arteria und Vena femoralis [83]; mit dem Herz des Patienten als treibende Kraft beträgt der transmembranöse Blutfluss bis zu 25 – 30 % des Herzeitvolumens (HZV). Hierdurch wird eine vergleichbare CO₂-Elimination und Reduktion der Beatmungsinvasivität wie beim Einsatz pumpenbetriebener Systeme möglich [84]. In einer Studie mit adulten Schafen mit ARDS ermöglichte die avECLA eine signifikante Reduktion der Tidalvolumina (von 15 ± 1,6 auf 3 ± 1,5 ml/kg), des Inspirationsdrucks (von 40 ± 2,1 auf 20 ± 7,5 cmH₂O) sowie des Atemminutenvolumens (von 10 ± 1,4 auf 0,5 ± 0 l/min) [84].

Trotz der potentiellen Vorteile hinsichtlich des lungenschonenderen Beatmungsregimes sind verschiedene Komplikationen unter avECLA beschrieben. Diese beinhalten Infektionen, Ischämien distal der Punktionsstelle der großlumigen Kanülen, Blutungen und die Thrombosierung der Kanülen [41]. Des Weiteren sollte das Verfahren nicht bei Patienten im kardiogenen Schock oder mit schwerer peripherer arterieller Verschlusskrankheit zum Einsatz kommen.

Das Ziel dieser Großtier-ARDS-Studie bestand in der Evaluation der Auswirkung der HFOV mit verschiedenen Oszillationsfrequenzen auf die CO₂-Elimination mit und ohne die Hinzunahme einer avECLA. Unsere Ergebnisse zeigten deutlich, dass es bei höheren Oszillationsfrequenzen (ab 9 Hz) ohne eine avECLA nicht möglich war, Normokapnie aufrecht zu erhalten und sich infolge dessen eine zunehmend relevante respiratorische Azidose entwickelte. Wenngleich die „permissive Hyperkapnie“ aufgrund ihrer potentiell positiven Auswirkungen ein Element der lungenschonenden Beatmungsstrategie ist (unter anderem aufgrund der Suppression der pulmonalen Inflammationsreaktion mit konsekutiv verminderter Permeabilität der pulmonalen und kapillären Endothelien), bleibt unklar, bis zu welchem Level eine Hyperkapnie und eine respiratorische Azidose unbedenklich sind [85].

Des Weiteren gibt es klinische Situationen, in denen eine Hyperkapnie kontraindiziert ist, insbesondere bei Patienten mit reduzierter zerebraler Compliance (z. B. bei Schädel-Hirn-Traumata oder intrazerebralen Blutungen), aber auch bei Patienten mit zerebralem Krampfleiden oder mit vorbestehender schwerer pulmonaler Hypertonie aufgrund der Gefahr eines Rechtsherzversagens [86].

Allgemeine Übereinkunft besteht darin, dass die Reduzierung des Tidalvolumens einer der Schlüsselfaktoren zur Verbesserung des Outcomes und zur Vermeidung weiterer Lungenschäden ist, wohingegen das „optimale“ Tidalvolumen nach wie vor unklar ist [16, 87]. In unserer Studie ermöglichte die Implementierung einer avECLA den Einsatz hoher Oszillationsfrequenzen (bis zu 15 Hz) – gleich denen der HFOV bei neonatalen Patienten – ohne das Risiko einer Hyperkapnie oder respiratorischen Azidose.

Bei den in dieser Studie gewählten Einstellungen kann, wenngleich nicht gemessen, sicher davon ausgegangen werden, dass die resultierenden Tidalvolumina < 1 ml/kg des Idealkörpergewichts betragen haben [41, 88]. Bei einer konventionellen Beatmung führt die alleinige Reduktion des Tidalvolumens zwar zu einer Beatmung mit einem niedrigeren Inspirationsdruck (P_{insp}), dies kann jedoch ein De-Recruitment der Lunge weiter begünstigen [89].

Dembinski et al. verglichen 2007 in einem Großtier-ARDS-Modell den Einsatz einer avECLA plus der Reduzierung des Tidalvolumens (VT) auf 3 ml/kg mit einer konventionellen Beatmung mit niedrigem VT (6 ml/kg) [90]. Nach 24 Stunden resultierte die Reduktion des VT in der avECLA-Gruppe, verglichen mit der CMV-Gruppe, in einer signifikanten Beeinträchtigung der Oxygenierung und einer erhöhten pulmonalen Shunt-Fraktion. Allerdings waren die in der Studie benutzten PEEP-Werte sehr niedrig gewählt und damit zur Vermeidung eines De-Recruitment ungeeignet. Bei ARDS-Patienten, die mit niedrigen Tidalvolumina beatmet werden, kann ein pulmonales De-Recruitment durch ein Recruitment-Manöver reversibel sein und / oder durch einen adäquaten PEEP verhindert werden [89].

Den mittleren Atemwegsdruck (mPaw) unter HFOV so einzustellen, dass damit ein optimales Recruitment möglich ist, bleibt schwierig. Üblicherweise wird der mPaw unter HFOV 3 – 5 cmH₂O höher eingestellt als der mPaw bei einer konventionellen lungenschonenden Beatmung [31]. In einem Tiermodell konnten Chan et al. darüber hinaus zeigen, dass die beste Oxygenierung mit einem mPaw von 6 cmH₂O über dem unteren Inflektionspunkt der Druck-Volumen-Kurve erzielt werden konnte [31]. Unter Verwendung der gleichen Recruitment-Strategie konnten auch wir bei hohen Oszillationsfrequenzen eine dauerhafte Verbesserung der Oxygenierung erreichen. Da das Tidalvolumen bei HFOV in Kombination mit avECLA minimiert werden kann, scheint ein optimales Recruitment der Lunge in diesem Setting äußerst relevant zu sein.

In unserer Untersuchung konnten wir auch zeigen, dass die HFOV, zumindest bei zuvor kardiopulmonal gesunden Tieren, auch bei hohen Oszillationsfrequenzen keinen relevanten negativen Einfluss auf wichtige hämodynamische Parameter hat. Zwar kam es durch das Recruitment-Manöver zu einer signifikanten Erhöhung der pulmonalen hämodynamischen Parameter wie dem pulmonalarteriellen Mitteldruck und dem pulmonalarteriellen Verschlussdruck. Die systemisch relevanten hämodynamischen Parameter wie Herzfrequenz, mittlerer arterieller Blutdruck oder Herzzeitvolumen wurden durch die HFOV jedoch nicht negativ beeinflusst, zudem konnte der Sauerstoffpartialdruck über den Sauerstoff-Frischgasfluss der avECLA erhöht werden. Dies ist hinsichtlich der Erhaltung der Funktion anderer lebenswichtiger Organsysteme von entscheidender klinischer Bedeutung.

Aus diesen Ergebnissen ergeben sich gegebenenfalls Limitierungen für den Einsatz der HFOV (mit avECLA) bei Patienten mit vorbestehender schwerer pulmonaler Hypertonie, während kardiale Vorerkrankungen keine absolute Kontraindikation darstellen. Gegebenenfalls kann bei schwer kardial vorerkrankten Patienten zur Unterstützung des Herzzeitvolumens auch ein pumpengestützter Membranoxygenator zum Einsatz kommen.

Das Studiendesign weist folgende Einschränkungen auf:

Erstens induzierten wir das ARDS bei unseren Versuchstieren durch das Auswaschen von Surfactant. Bei erwachsenen ARDS-Patienten stellt allerdings nicht der primäre Surfactant-Mangel, sondern ein ausgeprägtes alveoläres Lungenödem das Hauptproblem dar. Lungen mit Surfactant-Mangel sprechen jedoch deutlich besser auf ein Recruitment-Manöver an [91], was das verbesserte Outcome unter HFOV beim IRDS, aber nicht beim ARDS miterklären kann.

Zweitens kann bei Verwendung des Respirators Sensormedics 3100 B das Tidalvolumen weder direkt gemessen noch kontrolliert werden. Daher kann in dieser Studie keine direkte Aussage bezüglich der applizierten Tidalvolumina gemacht werden. Allerdings wurde in einer Beobachtungsstudie von 2007 das Tidalvolumen während der HFOV bei ARDS-Patienten direkt gemessen: hier konnte gezeigt werden, dass die Tidalvolumina während der HFOV mit Frequenzen zwischen 5 – 12 Hz zwischen 0,8 und 3,3 ml/kg des Idealkörpergewichts betragen [59].

Drittens sah das Studienprotokoll keine Veränderung von Druckamplitude und / oder I:E-Verhältnis mit dem Ziel einer besseren CO₂-Elimination vor. Beide Parameter begründen sich auf vorhergehende Großtier-ARDS-Studien und auf klinische Erfahrung [58, 66, 92]. Jedoch entwickelte sich (auch) bei hohen Oszillationsfrequenzen ohne Hinzunahme der avECLA nur eine milde Hyperkapnie und respiratorische Azidose. Demzufolge könnte man argumentieren, dass auch ohne avECLA die CO₂-Elimination durch die Anpassung von Druckamplitude (auf 90 – 100 cmH₂O) und I:E-Verhältnis (auf 1:2) hätte verbessert werden können. Da durch die avECLA eine nahezu komplette CO₂-Elimination möglich war, hätte andererseits der applizierte Druck und das applizierte Tidalvolumen weiter reduziert werden können, was wiederum den alveolären Scher-Stress minimiert. Schlussendlich erlaubt eine avECLA die Entkopplung von Ventilation und Oxygenierung. Demzufolge ist die Verwendung von lungenschonenderen Respirator-Einstellungen möglich und sollte in weiteren Studien untersucht werden. Den Effekt höherer

Oszillationsfrequenzen auf Lungenschäden zu untersuchen war jedoch nicht Ziel dieser Studie.

5. Zusammenfassung

Das akute Lungenversagen des Erwachsenen (ARDS) stellt nach wie vor ein häufiges, komplexes und schwerwiegendes Krankheitsbild auf Intensivstationen dar und geht trotz aller Fortschritte in der Beatmungstherapie weiterhin mit einer hohen Letalität einher. Für die Entstehung des Krankheitsbildes ARDS, welches klinisch durch schwere bis schwerste Gasaustauschstörungen mit Hypoxie und Hyperkapnie imponiert, kommen nicht nur direkte und indirekte Auslöser in Frage, auch eine invasive Beatmungstherapie kann durch alveoläre Überblähung und repetitives Kollabieren und Wiedereröffnen geschädigter Alveolen ein ARDS zur Folge haben.

In dieser Studie haben wir untersucht, wie sich verschiedene Oszillationsfrequenzen bei der Hochfrequenzoszillationsbeatmung (HFOV) auf die CO₂-Elimination mit und ohne Hinzunahme einer arteriovenösen extrakorporalen Lungenassistenz (avECLA) im Großtier-ARDS-Modell auswirken. Hierzu wurden 8 Pietrain-Schweine narkotisiert, orotracheal intubiert, instrumentiert und mit warmer Kochsalzlösung pulmonal lavagiert, um ein schweres iatrogenes ARDS herbeizuführen. Auf die Induktion des ARDS folgte eine Stabilisierungsphase von 60 Minuten, in welcher der PaO₂ stets < 100 mmHg betrug. Das Modell des Lavage-induzierten ARDS blieb über den gesamten weiteren Versuchszeitraum bestehen, was bereits in vorausgegangenen Versuchen zu dieser Studie gezeigt werden konnte.

Nach der Stabilisierungsphase erfolgte ein Recruitment-Manöver mit Einstellung des mittleren Atemwegsdrucks (mPaw) auf 3 cmH₂O über dem zuvor bestimmten unteren Inflektionspunkt (P_{low}), worunter sich die Oxygenierung der Tiere wieder deutlich erholte und die im Rahmen der ARDS-Induktion signifikant angestiegene intrapulmonale Shunt-Fraktion wieder deutlich abnahm. Anschließend wurden die Tiere der HFOV zugeführt, randomisiert und mit entweder auf- oder absteigenden Oszillationsfrequenzen jeweils mit und ohne Hinzunahme einer avECLA beatmet.

Hinsichtlich der Gasaustausch- und hämodynamischen Parameter, welche während des Versuches jeweils alle 30 Minuten bestimmt und erhoben wurden, unterschieden sich die Ergebnisse der beiden Gruppen (auf- vs. absteigende Oszillationsfrequenzen) nicht voneinander.

Ohne die Hinzunahme einer avECLA entwickelten die Versuchstiere ab Oszillationsfrequenzen von 9 Hz zügig eine Hyperkapnie (und somit eine respiratorische Azidose), welcher nur durch die Hinzunahme der avECLA adäquat entgegengewirkt werden konnte. Somit konnten wir in dieser Großtier-ARDS-Studie zeigen, dass durch die Kombination einer Hochfrequenzoszillationsbeatmung (HFOV) mit einer arteriovenösen extrakorporalen Lungenassistenz (avECLA) auch noch bei Verwendung hoher Oszillationsfrequenzen von 9 – 15 Hz problemlos Normokapnie aufrecht erhalten werden kann. In diesem Zusammenhang demaskiert die avECLA also das gesamte lungenprotektive Potential der HFOV: die Minimierung der applizierten Tidalvolumina begrenzt nicht nur eine alveoläre Überblähung und damit Volutraumata, die Applikation höherer mittlerer Atemwegsdrücke ermöglicht darüber hinaus ein pulmonales Recruitment und schützt die Lunge damit vor Atelektraumata [55, 93]. Zudem ließ sich, auch bei Oszillationsfrequenzen von 15 Hz, eine dauerhafte Verbesserung der Oxygenierung und eine deutliche Reduktion der intrapulmonalen Shunt-Fraktion erzielen.

Somit erfüllt die Hochfrequenzoszillationsbeatmung die Zielsetzungen der lungenschonenden Beatmung, wodurch sich nicht nur pulmonale, sondern auch sekundäre extrapulmonale Schäden des Organismus reduzieren lassen. Hierdurch kann wiederum die Letalität von Patienten mit ARDS reduziert werden [16, 94, 95], worin letztlich das Ziel jeder Beatmungsstrategie bestehen muss.

In zukünftigen Studien sollte evaluiert werden, ob die Kombination aus einer HFOV (unter Verwendung hoher Oszillationsfrequenzen) mit einer avECLA einer konventionellen lungenschonenden Beatmung überlegen ist. Des

Weiteren sollten die lungenprotektiven Effekte des vorgeschlagenen therapeutischen Konzepts durch die Erhebung histologischer und immunologischer Daten belegt werden.

6. Literaturverzeichnis

- 1 Carl August Wunderlich, ed. Geschichte der Medicin, Vorlesungen. Gehalten zu Leipzig im Sommersemester 1858. Stuttgart: Ebner & Seubert, 1859
- 2 Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 1967; 2: 319-323
- 3 www.ardsnetwork.de / www.ardsnet.org
- 4 Villar J, Blanco J, Anon JM et al. The ALIEN study: incidence and outcome of acute respiratory distress syndrome in the era of lung protective ventilation. *Intensive Care Med* 2011; 37: 1932-1941
- 5 Deja M, Lojewski C, Hommel M, Menk M, Weimann J. Lungenversagen, Epidemiologie und Pathophysiologie des akuten Lungenversagens (ARDS). *Anästh Intensivmed Notfallmed Schmerzth* 2008; 43: 758–768
- 6 Haitsma JJ, Lachmann RA, Lachmann B. Lung protective ventilation in ARDS: role of mediators, PEEP and surfactant. *Monaldi Arch Chest Dis* 2003; 59: 108–118
- 7 Imai Y, Slutsky AS. High-frequency oscillatory ventilation and ventilator-induced lung injury. *Crit Care Med* 2005 Vol. 33; No. 3 (Suppl.): 129–134
- 8 Downar J, Metha S. Bench-to-bedside review: High-frequency oscillatory ventilation in adults with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care* 2006; 10: 240 (doi:10.1186/cc5096)
- 9 Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2000; 342: 1334-1349
- 10 Oczenski W, Andel H, Werba A. Atmen – Atemhilfe, Atemphysiologie und Beatmungstechnik. *Thieme-Verlag* 2008, 8.überarbeitete Auflage
- 11 Fresenius M, Heck M. Repetitorium Intensivmedizin. *Springer Verlag* 2011, 4.Auflage
- 12 Silbernagel S, Lang F. Taschenatlas der Pathophysiologie. *Thieme Verlag*, 2.korrigierte Auflage

- 13 Milne EN, Pistolesi M, Miniati M, Giuntini C. The radiologic distinction of cardiogenic and noncardiogenic edema. *AJR Am J Roentgenol.* 1985 May; 5: 879-894
- 14 Gattinoni L, Pesenti A, Bombino M, Baglioni S, Rivolta M, Rossi F, Rossi G, Fumagalli R, Marcolin R, Mascheroni D et al. Relationships between lung computer tomographic density, gas exchange, and PEEP in acute respiratory failure. *Anesthesiology* 1988 Dec; 69(6): 824-832
- 15 Gattinoni L, Caironi P, Cressoni M, Chiumello D. et al. Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2006; 354(17): 1775-1786
- 16 Brower M. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med.* 2000; 342: 1301-1308
- 17 Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 1998 Feb 5; 338(6): 347-354
- 18 Imai Y, Parodo J, Kajikawa O. Injurious mechanical ventilation and end-organ epithelial cell apoptosis and organ dysfunction in an experimental model of acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 289:2104-2112
- 19 Ranieri VM, Suter PM, Tortorella C. Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 282:54-61
- 20 Rouby JJ, Lu Q, Goldstein I. Selecting the right level of positive end-expiratory pressure in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 165:1182-1186
- 21 Lachmann B. et al. Open up the lung and keep the lung open. *Intensive Care Med.* 1992; 18(6):319-321
- 22 Braune S, Kluge S. Akutes Lungenversagen – ein Update. *Dtsch Med Wochenschr* 2013; 138: 1019-1022
- 23 Briel M, Meade M, Mercat A. Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2010; 303:865-873

- 24 Dreyfuss D, Saumon G. Ventilator-induced lung injury: lessons from experimental studies. *Am J Respir Crit Care Med*, 1998; 157(1): 294-323
- 25 Mehta S et al. Temporal change, reproducibility, and interobserver variability in pressure-volume curves in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*, 2003; 31(8): 2118-25
- 26 Laffey JG, Engelberts D, Kavanagh BP. Buffering hypercapnic acidosis worsens acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 161: 141-146
- 27 Moore TM, Khimenko PL, Taylor AE. Restoration of normal pH triggers ischemia-reperfusion injury in lung by Na⁺/H⁺ exchange activation. *Am J Physiol*. 1995; 269: H1501-505
- 28 Shibata K, Cregg N, Engelberts D, Takeuchi A, Fedorko L, Kavanagh BP. Hypercapnic acidosis may attenuate acute lung injury by inhibition of endogenous xanthine oxidase. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998; 158: 1578-1584
- 29 Feihl F, Perret C. Permissive hyperkapnia. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1722-1737
- 30 Lunkenheimer PP, Rafflenbeul W, Keller H, Frank I, Dickhut HH, Fuhrmann C. Application of transtracheal pressure oscillations as a modification of "diffusing respiration". *Br J Anaesth*. 1972 Jun; 44(6): 627
- 31 Chan K, Stewart T, Metha S. High-frequency oscillatory ventilation for adult patients with ARDS. *Chest* 2007; 131: 1907-1916
- 32 Sedeek KA, Takeuchi M, Suchodolski K, Kacmarek RM. Determinants of tidal volume during high-frequency oscillation. *Crit Care Med* 2003; 31: 227-231
- 33 Slutsky AS, Drazen JM. Ventilation with small tidal volumes. *N Engl J Med* 2002; 347(9): 630-631
- 34 Chan HK. Mechanism of gas transport during ventilation by high-frequency oscillation. *J Appl Physiol* 1984; 56: 553-563
- 35 Thome U et al. Effect of the TI/TE ratio on mean intratracheal pressure in high-frequency oscillatory ventilation. *J Appl Physiol*. 1998; 84: 1520-27

- 36 Werner MDC. Hochfrequenz-Oszillations-Ventilation Beatmungsverfahren bei Erwachsenen mit akutem Lungenversagen. *Anaesthesist* 2007; 56: 485–490
- 37 Hill JD, O'Brien TG, Murray JJ, Dontigny L, Bramson ML, Osborn JJ. Prolonged extracorporeal oxygenation for acute post-traumatic respiratory failure (shock-lung syndrome). Use of the Bramson membrane lung. *N Engl J Med* 1972; 286(12): 629-634
- 38 Bartlett et al. Extracorporeal membrane oxygenation for newborn respiratory failure: forty-five cases. *Surgery* 1982; 9(2): 425-433
- 39 Liebold A, Reng CM, Philipp A, Pfeifer M, Birnbaum DE. Pumpless extracorporeal lung assist – experience with the first 20 cases. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 2000; 17: 608-613
- 40 Kopp R, Dembinski R, Kuhlen R. Role of extracorporeal lung assist in the treatment of acute respiratory failure. *Minerva Anesthesiol* 2006; 72: 587-595
- 41 Bein T, Weber F, Philipp A, Prasser C, Pfeifer M, Schmid FX. A new pumpless extracorporeal interventional lung assist in critical hypoxemia/hypercapnia. *Crit Care Med* 2006; 34: 1372-1377
- 42 Novalung® iLA interventional lung assist – instructions for use. NovaLung GmbH 2004
- 43 Brederlau J, Muellenbach R, Kredel M, Schwemmer U, Anetseder M, Greim C. The contribution of arterio-venous extracorporeal lung assist to gas exchange in a porcine model of lavage-induced acute lung injury. *Perfusion* 2006; 21: 277-284
- 44 Brunston RL Jr., Tao W, Bidani A, Cardenas VJ Jr., Traber DL, Zwischenberger JB. Determination of low blood flow limits for arteriovenous carbon dioxide removal. *ASAIO J* 1996; 42: M845-849
- 45 Tao W, Brunston RL Jr., Bidani A, Pirtle R, Dy J, Cardenas VJ Jr. Significant reduction in minute ventilation and peak inspiratory pressures with arteriovenous CO₂ removal during severe respiratory failure. *Crit Care Med* 1997; 25: 689-695
- 46 Küstermann, J. Einfluss einer arteriovenösen extrakorporalen Lungenassistenz auf den Gasaustausch im Großtier-ARDS-Modell. *AG ARDS Universitätsklinik Würzburg, Dissertation* 2010

- 47 Kopp R, Henzler D, Dembinski R, Kuhlen R. Extrakorporale Membranoxygenierung beim akuten Lungenversagen. *Anaesthesist* 2004; 53: 168-174
- 48 Reng M, Phillip A, Kaiser M, Pfeifer M, Gruene S, Schoelmerich J. Pumpless extracorporeal lung assist and adult respiratory distress syndrome. *Lancet* 2000; 356: 219-220
- 49 Guérin C, Reignier J, Richard J-C, Beuret P, Gacouin A, Boulain T. Prone Positioning in Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med* 2013; 368: 2159-2168
- 50 Lamm WJ, Graham MM, Albert RK. Mechanism by which the prone position improves oxygenation in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 184-193
- 51 Papazian L, Paladini MH, Bregeon F, Huiart L, Thirion X, Saux P, Jammes Y. Is a short trial of prone positioning sufficient to predict the improvement in oxygenation in patients with acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 2001; 27: 1044-1049
- 52 Lachmann B, Jonson B, Lindroth M, Robertson B. Models of artificial ventilation in severe respiratory distress syndrome. Lung function and morphology in rabbits after wash-out of alveolar surfactant. *Crit Care Med* 1982; 10: 724-732
- 53 Kredel M, Muellenbach RM, Schlegel N, Wunder C. Pulmonary effects of positive end-expiratory pressure and fluid therapy in experimental lung injury. *Experimental Lung Research*. 2011 Feb; 37(1): 35-43
- 54 Muellenbach RM, Kuestermann J, Kredel M, Johannes A, Wolfsteiner U, Schuster F, Wunder C, Kranke P, Roewer N, Brederlau J. Arteriovenous extracorporeal lung assist allows for maximization of oscillatory frequencies: a large-animal model of respiratory distress. *BMC Anesthesiology* 2008; 8:7 doi:10.1186/1471-2253-8-7
- 55 Ferguson ND, Villar J, Slutsky AS. Understanding high-frequency oscillation: lessons from the animal kingdom. *Intensive Care Med* 2007; 33: 1316-1318
- 56 Luecke T, Herrmann P, Kraincuk P, Pelosi P: Computer tomography scan assessment of lung volume and recruitment during high-frequency oscillatory ventilation. *Crit Care Med* 2005; 33: 155-162

- 57 Fort P, Farmer C, Westerman J, Johannigman J, Beninati W, Dolan S. High-frequency oscillatory ventilation for adult respiratory distress syndrome - a pilot study. *Crit Care Med* 1997; 25: 937-947
- 58 Derdak S, Mehta S, Stewart TE, Smith T, Rogers M, Buchman TG. High-frequency oscillatory ventilation for acute respiratory distress syndrome in adults: a randomized, controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 801-808
- 59 Hager DN, Fessler HE, Kaczka DW, Shanholtz CB, Fuld MK, Simon BA. Tidal volume delivery during high-frequency oscillatory ventilation in adults with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2007; 35: 1522-1529
- 60 Imai Y, Nakagawa S, Ito Y, Kawano T, Slutsky AS, Miyasaka K. Comparison of lung protection strategies using conventional and high-frequency oscillatory ventilation. *J Appl Physiol* 2001; 91: 1836-1844
- 61 Von der Hardt K, Kandler MA, Fink L, Schoof E, Dotsch J, Brandenstein O, Bohle RM, Rascher W. High frequency oscillatory ventilation suppresses inflammatory response in lung tissue and microdissected alveolar macrophages in surfactant depleted piglets. *Pediatr Res* 2004; 339-346
- 62 deLemos RA, Coalson JJ, Meredith KS, Gerstmann DR, Null DM Jr. A comparison of ventilation strategies for the use of high-frequency oscillatory ventilation in the treatment of hyaline membrane disease. *Acta Anaesthesiol Scand (Suppl)* 1989; 90: 102-107
- 63 McCulloch PR, Forkert PG, Froese AB. Lung volume maintenance prevents lung injury during high frequency oscillatory ventilation in surfactant-deficient rabbits. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137: 1185-1192
- 64 Gerstmann DR, Minton SD, Stoddard RA. The Provo multicenter early high-frequency oscillatory ventilation trial: improved pulmonary and clinical outcome in respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1996; 98 (6 Pt 1): 1044-1057
- 65 Ogawa Y, Miyasaka K, Kawano T. A multicenter randomized trial of high frequency oscillatory ventilation as compared with conventional mechanical ventilation in preterm infants with respiratory failure. *Early Hum Dev* 1993; 32: 1-10

- 66 Muellenbach RM, Kredel M, Said HM, Klosterhalfen B, Zollhoefer B, Wunder C. High-frequency oscillatory ventilation reduces lung inflammation: a large-animal 24-h model of respiratory distress. *Intensive Care Med* 2007; 33: 1423-143
- 67 Imai Y, Nakagawa S, Ito Y, Kawano T, Slutsky AS, Miyasaka K. Comparison of lung protection strategies using conventional and high-frequency oscillatory ventilation. *J Appl Physiol* 2001; 91(4): 1836-1844
- 68 Matsuoka T, Kawano T, Miyasaka K. Role of high-frequency ventilation in surfactant-depleted lung injury as measured by granulocytes. *J Appl Physiol* 1994; 76(2): 539-544
- 69 Sugiura M, McCulloch PR, Wren S, Dawson RH, Froese AB. Ventilator pattern influences neutrophil influx and activation in atelectasis-prone rabbit lung. *J Appl Physiol* 1994; 77(3): 1355-1365
- 70 Mehta S, Granton J, MacDonald RJ, Bowman D, Matte-Martyn A, Bachman T. High-frequency oscillatory ventilation in adults: the Toronto experience. *Chest* 2004; 126(2): 518-527
- 71 Fessler HE, Hess DR. Does high-frequency ventilation offer benefits over conventional ventilation in adult patients with acute respiratory distress syndrome. *Respir Care* 2007; 52(5): 595-605
- 72 Young D, Lamb SE, Shah S. High-frequency oscillation for acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2013; 368: 806-813
- 73 Ferguson ND, Cook DJ, Guyatt GH. High-frequency oscillation in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2013; 368(9): 795-805
- 74 Gattinoni L, Kolobow T, Tomlinson T, Iapichino G, Samaja M, White D. Low-frequency positive pressure ventilation with extracorporeal carbon dioxide removal (LFPPV-ECCO2R): an experimental study. *Anesth Analg* 1978; 57: 470-477
- 75 Gattinoni L, Kolobow T, Tomlinson T, White D, Pierce J. Control of intermittent positive pressure breathing (IPPB) by extracorporeal removal of carbon dioxide. *Br J Anaesth* 1978; 50: 753-758
- 76 Kolobow T, Gattinoni L, Tomlinson T, Pierce JE. An alternative to breathing. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1978; 75: 261-266

- 77 Gattinoni L, Kolobow T, Agostoni A, Damia G, Pelizzola A, Rossi GP. Clinical application of low frequency positive pressure ventilation with extracorporeal CO₂ removal (LFPPV-ECCO₂R) in treatment of adult respiratory distress syndrome (ARDS). *Int J Artif Organs* 1979; 2: 282-283
- 78 Gattinoni L, Agostoni A, Pesenti A, Pelizzola A, Rossi GP, Langer M. Treatment of acute respiratory failure with low-frequency positive-pressure ventilation and extracorporeal removal of CO₂. *Lancet* 1980; 2: 292-294
- 79 Gattinoni L, Pesenti A, Mascheroni D, Marcolin R, Fumagalli R, Rossi F. Low-frequency positive-pressure ventilation with extracorporeal CO₂ removal in severe acute respiratory failure. *JAMA* 1986; 256: 881-886
- 80 UK-Collaborative ECMO Trial Group. UK collaborative randomised trial of neonatal extracorporeal membrane oxygenation. *Lancet* 1996; 348: 75-82
- 81 Petrou S, Edwards L. Cost effectiveness analysis of neonatal extracorporeal membrane oxygenation based on four year results from the UK Collaborative ECMO Trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal ED* 2004; 89: F263-268
- 82 Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support vs extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 1351-1363
- 83 Grubitzsch H, Beholz S, Wollert HG, Eckel L. Pumpless arteriovenous extracorporeal lung assist: what is its role? *Perfusion* 2000; 15: 237-242
- 84 Tao W, Brunston RL, Bidani A, Pirtle P, Dy J, Cardenas VJ. Significant reduction in minute ventilation and peak inspiratory pressures with arteriovenous CO₂ removal during severe respiratory failure. *Crit Care Med* 1997; 25: 689-695
- 85 Sinclair SE, Kregenow DA, Lamm WJ, Starr IR, Chi EY, Hlastala MP. Hypercapnic acidosis is protective in an in vivo model of ventilator-induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 403-408

- 86 Bein T, Scherer MN, Philipp A, Weber F, Woertgen C. Pumpless extracorporeal lung assist (pECLA) in patients with acute respiratory distress syndrome and severe brain injury. *J Trauma* 2005; 58: 1294-1297
- 87 Ranieri VM, Suter PM, Tortorella C, De Tullio R, Dayer JM, Brienza A. Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 282: 54-61
- 88 Fessler HE, Hess DR. Respiratory controversies in the critical care setting. Does high-frequency ventilation offer benefits over conventional ventilation in adult patients with acute respiratory distress syndrome? *Respir Care* 2007; 52: 595-605
- 89 Richard JC, Maggiore SM, Jonson B, Mancebo J, Lemaire F, Brochard L. Influence of tidal volume on alveolar recruitment. Respective role of PEEP and a recruitment maneuver. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1609-1613
- 90 Dembinski R, Hochhausen N, Terbeck S, Uhlig S, Dassow C, Schneider M. Pumpless extracorporeal lung assist for protective mechanical ventilation in experimental lung injury. *Crit Care Med* 2007; 35: 2359-2366
- 91 Karmrodt J, Bletz C, Yuan S, David M, Heussel CP, Markstaller K. Quantification of atelectatic lung volumes in two different porcine models of ARDS. *Br J Anaesth* 2006; 97: 883-895
- 92 Sedeek KA, Takeuchi M, Suchodolski K, Vargas SO, Shimaoka M, Schnitzer JJ. Open-lung protective ventilation with pressure control ventilation, high-frequency oscillation, and intratracheal pulmonary ventilation results in similar gas exchange, hemodynamics, and lung mechanics. *Anesthesiology* 2003; 99: 1102-1111
- 93 Luecke T, Herrmann P, Kraincuk P, Pelosi P. Computer tomography scan assessment of lung volume and recruitment during high-frequency oscillatory ventilation. *Crit Care Med* 2005; 33: 155-162
- 94 Pinhu L, Whitehead T, Evans T, Griffiths M. Ventilator-associated lung injury. *Lancet* 2003; 361: 332-340
- 95 Ranieri VM, Giunta F, Suter PM, Slutsky AS. Mechanical ventilation as a mediator of multisystem organ failure in acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 2000; 284: 43-44

7. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildungen		Seite
Abb. 1	Pathophysiologie des ARDS	5
Abb. 2	Druck-Volumen-Kurve einer gesunden Lunge und einer ARDS-Lunge	6
Abb. 3	CT-Thorax eines ARDS-Patienten mit ausgeprägten dorsalen Atelektasen und ventraler sog. „Baby lung“	6
Abb. 4	Druck-Volumen-Kurve mit zwei Inflektionspunkten	9
Abb. 5	Funktionsprinzip des Hochfrequenzoszillators	12
Abb. 6	Druckkurven und mPaw bei HFOV (und zum Vergleich bei PCV)	13
Abb. 7	Aktuelle Arbeitshypothese der Gasaustauschmechanismen und Dämpfung der Oszillationsamplitude während der Hochfrequenzoszillationsbeatmung	14
Abb. 8	Schematische Auswirkung konventioneller Beatmung versus HFOV auf die Alveolarstruktur	15
Abb. 9	Aufbau einer avECLA im Überblick	18
Abb. 10	Studienprotokoll	26
Abb. 11	Schematische Darstellung des zeitlichen Ablaufs der Versuche in der Übersicht	28
Abb. 12	Verlauf des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks	34
Abb. 13	Verlauf der gemischtvenösen Sättigung	35
Abb. 14	Verlauf der intrapulmonalen Shunt-Fraktion	36
Abb. 15	Verlauf des arteriellen Kohlenstoffdioxidpartialdrucks	38

Tabellen		Seite
Tabelle 1	Parameter zu Gasaustausch, Beatmung und avECLA vor und nach pulmonaler Lavage, nach Recruitment, während der Versuchszeit mit HFOV bis zum Versuchsende	42
Tabelle 2	Hämodynamische Parameter vor und nach pulmonaler Lavage, nach Recruitment, während der Versuchszeit mit HFOV bis zum Versuchsende	43

8. Abkürzungsverzeichnis

A.	Arterie / Arteria
Abb.	Abbildung
AF	Atemfrequenz
AMV	Atemminutenvolumen
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome / akutes Lungenversagen des Erwachsenen
BIPAP	biphasischer positiver Atemwegsdruck
CaO ₂	arterieller Sauerstoffgehalt
CcO ₂	pulmonalkapillärer Sauerstoffgehalt
CDP	Continuous Distending Pressure / kontinuierlicher Distensionsdruck
cm	Zentimeter
cmH ₂ O	Zentimeter Wassersäule
CMV	kontrollierte Beatmung
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
CPAP	kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck
CT	Computertomographie
CvO ₂	gemischtvenöser Sauerstoffgehalt
DO ₂	Sauerstoffangebot
ECCO ₂ -R	extrakorporale Kohlenstoffdioxidelimination
ECLA	arteriovenöse extrakorporale Lungenassistenz
avECLA	(pumpenlose) arteriovenöse extrakorporale Lungenassistenz

8. Abkürzungsverzeichnis

ECMO	Extracorporeal Membrane Oxygenation / extrakorporale Membranoxygenierung
EELV	endexpiratorisches Lungenvolumen
EILV	endinspiratorisches Lungenvolumen
EKG	Elektrokardiogramm
EVLW	extravaskuläres Lungenwasser
FiO ₂	inspiratorische Sauerstoffkonzentration
h	Stunde
H ⁺	Wasserstoff-Ion
H ₂ O	Wasser
Hb	Hämoglobin-Wert
HF	Herzfrequenz
HFOV	High Frequency Oscillation Ventilation / Hochfrequenzoszillationsbeatmung
Hz	Hertz
HZV	Herzzeitvolumen
ID	Innendurchmesser
IE	Internationale Einheit
I:E	Inspirations- zu Expirationsverhältnis
IRDS	Infant Respiratory Distress Syndrome / Atemnotsyndrom des Neugeborenen
kg	Kilogramm
l	Liter
LIP	lower inflection point / unterer Inflektionspunkt
m ²	Quadratmeter

8. Abkürzungsverzeichnis

MAP	mittlerer arterieller Druck
mbar	Millibar
mg	Milligramm
min	Minute
ml	Milliliter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mPAP	pulmonalarterieller Mitteldruck
mPaw	mittlerer Atemwegsdruck
mRNA	messenger RNA (Ribonukleinsäure)
O ₂	Sauerstoff
P/F	Horovitz-Index (PaO ₂ / FiO ₂)
ΔP	Druckamplitude
PaCO ₂	arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck
PaO ₂	arterieller Sauerstoffpartialdruck
PAP	pulmonalarterieller Druck
PCO ₂	Kohlenstoffdioxidpartialdruck
PCV	druckkontrollierte Beatmung
PCWP	pulmonalarterieller Verschlussdruck
PEEP	positiver endexpiratorischer Druck
P _{insp}	Inspirationsdruck
P _{low}	unterer Inflektionspunkt
PO ₂	Sauerstoffpartialdruck
PvO ₂	gemischtvenöser Sauerstoffpartialdruck

8. Abkürzungsverzeichnis

PVR	pulmonaler Gefäßwiderstand
Qs/Qt	intrapulmonaler Rechts-Links-Shunt
SaO ₂	arterielle Sauerstoffsättigung
s	Sekunde
SpO ₂	periphere Sauerstoffsättigung
SvO ₂	gemischtvenöse Sauerstoffsättigung
SVR	systemischer Gefäßwiderstand
TAF	Thrombozytenaktivierender Faktor
TNF α	Tumornekrosefaktor α
UIP	upper inflection point / oberer Inflektionspunkt
μ g	Mikrogramm
V.	Vene / Vena
VILI	Ventilator-induced lung injury / beatmungsinduzierte Lungenschädigung
VO ₂	Sauerstoffverbrauch
vs.	versus
VT	Tidalvolumen
ZVD	zentraler Venendruck

Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Norbert Roewer danke ich für die Vergabe dieses interessanten Themas und die Bereitstellung des Arbeitsplatzes.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Ralf Muellenbach für seine geduldige und engagierte Betreuung und Unterstützung bei der praktischen wie theoretischen Umsetzung meiner Arbeit.

Weiterhin möchte ich mich bei Herrn Dr. med. Julian Küstermann für die freundliche und kompetente Anleitung während der Arbeit im Tierlabor bedanken.

Auch meinem Chefarzt Prof. Dr. med. Hauke Rensing gilt ein besonderer Dank für die Motivation, Zeit und konstruktive Hilfe bei der Erstellung sowie Durchsicht der Niederschrift.

Michael danke ich für seine liebevolle, geduldige und kompetente Unterstützung bei der Fertigstellung dieser Arbeit.

Vor allem aber danke ich meinen Eltern für die immerwährende und bedingungslose Unterstützung in allen Belangen, den Rückhalt und die positiven Ermutigungen, die mir das Medizinstudium und die Anfertigung dieser Arbeit überhaupt erst ermöglicht haben.