

Aus der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie  
der Universität Würzburg  
Direktor: Professor Dr. med. N. Roewer

**Einfluss einer arteriovenösen extrakorporalen Lungenassistenz auf den Gasaustausch  
im Großtier-ARDS-Modell**

Inaugural - Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde der  
Medizinischen Fakultät  
der  
Julius-Maximilians-Universität Würzburg  
vorgelegt von

Julian Küstermann  
aus Würzburg

Würzburg, im Juli 2010



Aus der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie  
der Universität Würzburg  
Direktor: Professor Dr. med. N. Roewer

**Einfluss einer arteriovenösen extrakorporalen Lungenassistenz auf den Gasaustausch  
im Großtier-ARDS-Modell**

Inaugural - Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde der  
Medizinischen Fakultät  
der  
Julius-Maximilians-Universität Würzburg  
vorgelegt von  
  
Julian Küstermann  
aus Würzburg

Würzburg, im Juli 2010

Referent: Prof. Dr. N. Roewer  
Koreferent: Priv.-Doz. Dr. S. Maier  
Dekan: Prof. Dr. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 4. 10.2010

Der Promovend ist Arzt.

*Für Sanne*



# Einfluss einer arteriovenösen extrakorporalen Lungenassistentz auf den Gasaustausch im Großtier-ARDS-Modell

## Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Historischer Überblick, Definitionen	1
1.2	Inzidenz und Letalität	2
1.3	Ätiologie	2
1.4	Pathophysiologie	2
1.5	Klinik und Diagnostik des ARDS	4
1.6	Therapie des ARDS	6
1.6.1	Intensivbetreuung	6
1.6.2.	Respiratortherapie	6
1.6.2.1	Grundlagen der Beatmung	6
1.6.2.2	Beatmungsassoziierte Lungenschädigung	7
1.6.2.3	Beatmung des ARDS-Patienten	8
1.6.2.4	Sonderformen der Respiratortherapie	10
1.6.3	Pharmakologische Ansätze	11
1.6.4	Extrakorporale Verfahren	11
1.6.5	Enterale Ernährung	12
1.6.6	Ausblick der ARDS-Therapie	12
1.7	Versuchsvorhaben	13
2	Methodik	12
2.1	Versuchstiere	13
2.2	Narkose und Instrumentierung der Versuchstiere	14
2.3	Vorbereitung und Präparation der Leistengefäße zum Einbau der ECLA	16
2.4	Monitoring von Hämodynamik, Beatmung sowie Blutgasbestimmung	18
2.5	Induktion des Lungenversagens	19
2.6	Versuchsprotokoll	19
2.7	Messpunkte	22
2.8	Berechnungen und Formeln	21
2.9	Datenerhebung und Statistik	22
3	Ergebnisse	22
3.1	Biometrische Daten	22
3.2	Induktion des Akuten Lungenversagens	22
3.3	ARDS-Modell	22
3.3.1	Beatmungsparameter	22
3.3.2	Gasaustausch	
3.3.3	Hämodynamik	23
3.4	av-ECLA	23
3.4.1	Fluß und Druckabfall über die Membran	23
3.4.2	Gasaustausch über die Membran	24
3.5	PCV-PEEP-Gruppe vs. av-ECLA-Gruppe	24
3.5.1	Beatmungsparameter	24

3.5.2	Gasaustausch	25
3.5.3	Hämodynamik	30
4	<b>Diskussion</b>	34
4.1	Kernaussagen	34
4.2	Effektivität und Stabilität des ARDS-Modells	34
4.3	Instrumentierung der Versuchstiere mit av-ECLA-Kanülen	36
4.4	Handhabung der av-ECLA	36
4.5	Therapie des Lavage-induzierten ARDS	37
4.6	av-ECLA Einsatz: Patienten, Zeitpunkt, Kontraindikation, Mobilität	40
4.7	ECMO-Therapie	41
4.8	Limitationen des Versuchs	41
5	<b>Zusammenfassung</b>	43
6	<b>Abkürzungen</b>	45
7	<b>Literaturverzeichnis</b>	46
8	<b>Abbildungs-, Bild-, Diagramm-, Tabellenverzeichnis</b>	52
9	<b>Danksagung</b>	
10	<b>Lebenslauf</b>	

## **1 Einleitung**

### 1.1 Historischer Überblick, Definitionen

1967 publizierten Ashbaugh et al. erstmalig eine schwerwiegende respiratorische Komplikation ihrer Intensivpatienten: das **Acute Respiratory Distress Syndrom (ARDS)**.

Gekennzeichnet durch klinische Kriterien wie Tachypnoe, rasch einsetzende therapieresistente Hypoxie, Abnahme der Lungencompliance sowie diffuse Infiltrate in der Röntgen-Thorax-Aufnahme stellt das ARDS eine schwerwiegende Komplikation der Intensivmedizin dar. Schwerste Gasaustauschstörungen bedrohen das Leben der Patienten durch eine Mangelversorgung des Organismus mit Sauerstoff (1).

Das Fehlen von spezifischen Kriterien und Definitionen für die Erkennung dieses Krankheitsbildes sowie einheitlicher Maßstäbe für die Einteilung des ARDS machte vergleichenden Studien schwierig und führte 1988 zu einer Erweiterung der ursprünglichen Kriterien. Mit Hilfe einer Vier-Punkt-Skala, in welche u.a. die Parameter positiver endexpiratorischer Druck (PEEP), inspiratorische Sauerstoffkonzentration ( $\text{FiO}_2$ ), Compliance (C) sowie eine Graduierung der Infiltrate einfließen (2), lässt sich die Schwere des ARDS besser einschätzen. Die führt somit zu einer verbesserten Standardisierung der Einteilung dieses Krankheitsbildes, was für Forschung und Therapiestudien entscheidend ist (3). 1994 wurde von der amerikanisch-europäischen Konsensus-Konferenz eine neue Einteilung des ARDS vorgenommen, welche deutlich weniger Parameter zur Definition des Lungenversagens heranzieht: bilaterale Lungeninfiltrate,  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Index (ohne Rücksicht auf PEEP und Beatmungsparameter), pulmonalarterieller Verschlussdruck (PCWP)  $\leq 18$  mmHg bzw. Ausschluss kardialer Ursachen für das beim ARDS auftretende Lungenödem. Auch wird in dieser neuen Einteilung zwischen einer weniger schweren Form des Lungenversagens, dem Acute Lung Injury (ALI) sowie dem ARDS unterschieden. Entscheidend ist hier der  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Index: Werte  $\leq 300$  mmHg = ALI sowie  $\leq 200$  mmHg = ARDS (4). Sowohl die Einteilungskriterien von 1988 als auch die der Konsensus-Konferenz tragen zur standardisierten Einteilung des Lungenversagens bei. Aktuell wird jedoch die Definition von 1994 empfohlen. Neben der einfachen klinischen Durchführbarkeit aufgrund der wenigen Parameter ist auch eine Erfassung bzw. Erkennung von Patienten mit einem ALI möglich. Zudem können eigene Patienten schnell mit Studienkollektiven verglichen werden (3;5).

## 1.2 Inzidenz und Letalität

Durch das Fehlen eines einheitlichen Maßstabes zur Einteilung des ARDS war es lange Zeit nicht möglich, eine genaue Inzidenz zu erheben (3). Abhängig von der Definition des Lungenversagens gehen prospektive Schätzungen heute von jährlich 1 bis 13 ARDS Fällen pro 100000 Menschen aus (6).

Die Letalität des ARDS liegt je nach Autor zwischen 40 und 75% (7-10).

## 1.3 Ätiologie

Häufige Auslöser des Akuten Lungenversagen sind zum einen direkt die Lunge schädigende Vorgänge wie Aspiration, Pneumonie, Rauchgasinhalation, Thoraxtrauma, etc., als auch indirekt die Lunge schädigende Ursachen wie Sepsis, Verbrennung, Polytrauma, Pankreatitis, etc. (4;11;12).

## 1.4 Pathophysiologie

Das akute Lungenversagen ist Ausdruck einer uniformen Reaktion des Lungengewebes auf verschiedene Trigger. Allen Auslösern liegt am Ende das gleiche Resultat zugrunde: der Verlust der Integrität der alveolokapillären Membran und daraus resultierend ein proteinreiches, alveoläres Lungenödem (3;13;14).

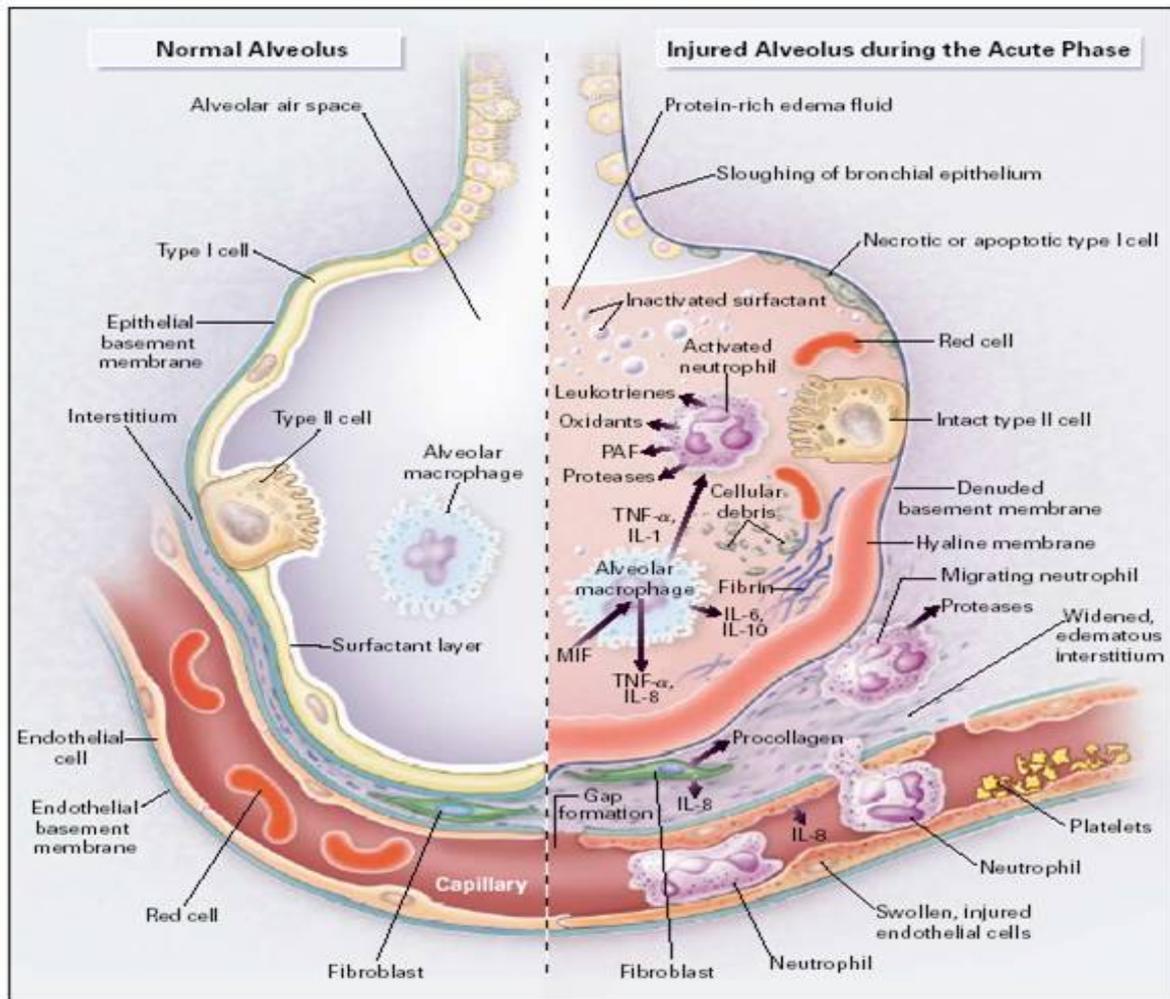
Durch ihre anatomische Lage im Hauptstrom des Kreislaufs wirkt die Lunge wie ein Filter, der unter pathologischen Bedingungen durch sämtliche vom Körper erzeugten Entzündungszellen und –mediatoren ebenfalls mitbetroffen ist. Dieser Mechanismus spielt v.a. für die indirekten Auslöser eine wichtige Rolle: es kommt z.B. im Rahmen der Sepsis oder Pankreatitis zur systemischen Produktion von Zytokinen wie Tumornekrosefaktor, Interleukinen, etc. Durch die Filterwirkung der Lunge kommt es in dieser zu einer Mediatorenüberflutung, was sehr früh zu einer massiven, pulmonalen Entzündungsreaktion (humoral und zellulär) führt. Diese zieht eine Leukozytenadhäsion am Endothel der Lunge mit anschließender Freisetzung von Proteasen, Thromboxan A<sub>2</sub>, Prostazyklin und Prostaglandin E<sub>2</sub>, etc. nach sich. Hierdurch kommt es neben der pulmonalen Endothelschädigung u.a. zur Aktivierung der Gerinnung und zur Induktion von Fieber. Es kommt durch Chemotaxis zu einer massiven pulmonalen Granulozytose sowie zur Thrombozytenaggregation mit Ausschüttung von Thromboxan A<sub>2</sub>. Durch die vasokonstriktorische Wirkung des Thromboxan A<sub>2</sub> kommt es zur Erhöhung des pulmonalarteriellen Widerstands. Physiologischer Gegenspieler der Vasokonstriktion ist in der gesunden Lunge Stickstoffmonoxid (NO), welches u.a. durch intakte Endothelzellen

produziert wird und sowohl der Vasokonstriktion als auch der Thrombozytenaggregation entgegenwirkt. Neben der Schädigung des Endothels kommt es zur Störung und Zerstörung des alveolären Epithels, bestehend aus Alveolarzellen Typ I (AT I) und Typ II (AT II). AT I Zellen kleiden nahezu 95% des Alveolarraums aus, AT II Zellen produzieren Surfactant, welcher für die Herabsetzung der alveolären Oberflächenspannung sowie in der Immunmodulation eine wichtige Rolle spielt. Desweiteren bedecken sie die restlichen 5% des Alveolarraumes.

Durch die Störung und Zerstörung der Homöotase der alveolären Endo- und Epithelien ergeben sich eine Reihe von Folgen: die Endothelschädigung zieht ein kapilläres Leck mit zunächst interstitiellem, später alveolärem Lungenödem nach sich (Permeabilitätsödem). Das ventilierbare Lungenvolumen als auch die Gasaustauschfläche wird vermindert, was einer restriktiven Ventilationsstörung entspricht. Zudem kommt es zu einer Abnahme der Compliance der Lunge. Durch die Schwerkraft kommt es v.a. in den tiefer liegenden Lungenabschnitten (dorsal und basal) zum Alveolarkollaps. Begünstigt wird dies durch die eingeschränkte Surfactantproduktion der AT II Zellen sowie den ödematös veränderten Alveolen. Es entstehen im weiteren Verlauf massive Atelektasen, eine Verringerung der alveolären Ventilation und in deren Folge eine Erhöhung des pulmonalen Rechts- Links-Shunts mit erheblicher Verschlechterung der Oxygenierung im Sinne einer arteriellen Hypoxämie (3;4;11;12;15).

Im Rahmen der erforderlichen Respiratortherapie kann es dann zu weiterer Schädigung durch die Beatmung selbst kommen (Ventilator Associated Lung Injury= VALI) (16), weshalb spezielle Regeln zur Beatmung von ARDS Patienten zu beachten sind.

Im weiteren Verlauf kommt es zur bindegewebigen Organisation des Lungengewebes mit weiterer Abnahme der Compliance. Es kann im Spätstadium eine Lungenfibrose entstehen (3;13).

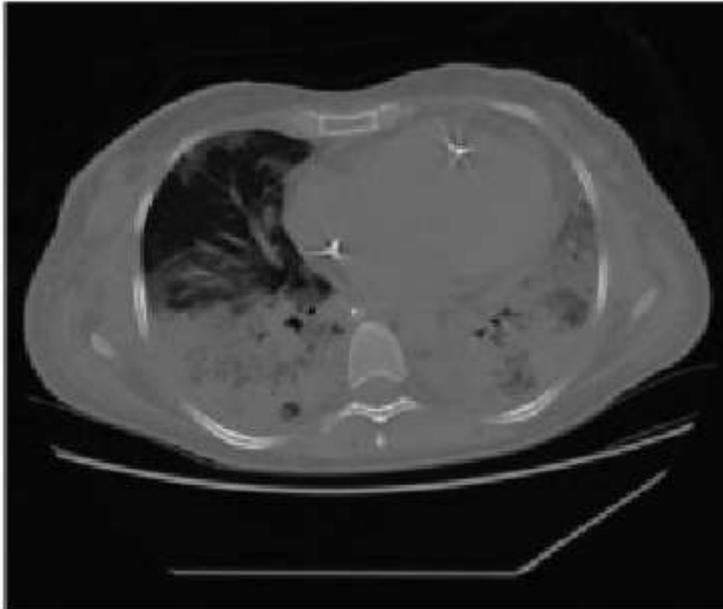


**Abbildung 1:** Pathophysiologie des ARDS aus Ware et al. N Engl J Med. 2000 (3)

### 1.5 Klinik und Diagnostik des ARDS

Die Diagnostik des akuten Lungenversagens beginnt mit der Anamnese: sind direkte oder indirekte Ursachen für ein ARDS eruierbar und können zudem kardiale sowie pulmonale Ursachen für eine Verschlechterung des Gasaustausches sicher ausgeschlossen werden, gibt es hier bereits wichtige Hinweise (4). Klinisch fallen die Patienten -wie bereits Ashbaugh et al. beschrieben haben- durch rasch einsetzende Hypoxämie mit Tachypnoe (primärer Abfall des PaCO<sub>2</sub> durch Hyperventilation unter Spontanatmung (17)) sowie durch diffuse Infiltrate in der Lunge auf. Die Compliance nimmt in diesem Stadium rapide ab, die Patienten werden beatmungspflichtig (1). Oft ist eine frühe Diagnose aufgrund von Überlagerung mit anderen Krankheitsbildern wie einer nicht-infektiösen systemischen Entzündungsreaktion (SIRS) oder Sepsis erschwert. Verschiedene Stadien lassen sich hier schwierig abgrenzen (3). Liegen jedoch akut einsetzende, zeitlich genau erfassbare Ereignisse wie Aspiration oder Polytraumatisierung vor, lassen sich verschiedenen Stadien unterscheiden:

Im *Initialstadium* zeigen sich weder radiologisch noch klinisch Hinweise auf eine Schädigung der Lunge. Die pulmonalen Funktionsreserven sind noch ausreichend, das Lungenödem noch zu gering um radiologisch erfasst zu werden. Innerhalb der nächsten ein bis zwei Tage folgt das Stadium der *exsudativen Phase* (auch als *akute Phase* beschrieben), in der das Lungenödem in Folge des kapillären Lecks ausgeprägt nachweisbar ist. Hier kommt es zu bilateralen, fleckförmigen, asymmetrischen Infiltraten der Lunge. Im CT lassen sich die Verdichtungen v.a. in den dorso-basalen Bereichen der Lunge lokalisieren (3;18).



**Abbildung 2:** Thorax-CT mit dorso-basalen Verdichtungen aus Gattinoni et al. N Engl J Med. 2006 (19)

Es kommt nun zur schweren, therapieresistenten Hypoxämie, die Compliance nimmt weiter ab. Der erhöhte Rechts-Links-Shunt ist hauptsächlich für die schlechte Oxygenierung verantwortlich. Die Erhöhung des pulmonalen Widerstands kann zum Versagen des rechten Herzens führen (3;20). Im Anschluss folgt die *proliferative Phase* mit zunehmender bindegewebiger Organisation des Lungengewebes und damit verbunden Beatmungsschwierigkeiten. Wird diese Phase überlebt, kann es zur Besserung der Hypoxämie und der Compliance kommen, die Wiederherstellung der Lungenfunktion mit Normalisierung des Gasaustausches tritt ein. Radiologisch ist kein Infiltrat mehr erkennbar. Es kann jedoch zu einer pulmonalen Hyperreagibilität sowie einer Rarefizierung der pulmonalen Kapillarstrombahn kommen (3).

## 1.6 Therapie des ARDS

Die Therapie des ARDS gestaltet sich aufgrund der Schwere des Krankheitsbildes komplex und multimodal. Neben der Intensivbetreuung der Patienten mit entsprechender Beatmungstherapie steht die kausale Therapie der zugrunde liegenden Erkrankung des ARDS an vorderster Stelle (z.B. chirurgische/antibiotische Sanierung eines infektiösen Fokus). Hinzu kommen pharmakologische Behandlungskonzepte sowie ggf. die Verbesserung des Gasaustausches durch extrakorporale Verfahren. Experimentelle Verfahren wie die Stammzelltherapie sind Gegenstand aktueller Forschungen.

### 1.6.1 Intensivbetreuung

Die Intensivbetreuung des ARDS-Patienten steht neben der Beatmungstherapie an vorderster Stelle. Die kontinuierliche Überwachung sämtlicher Vitalparameter ist ebenso obligat wie die invasive Blutdruckmessung sowie die Instrumentierung des Patienten mit einem zentralvenösen oder auch pulmonalarteriellen Katheter.

Des Weiteren müssen regelmäßigen Blutgasanalysen sowie eine genaue Bilanzierung des Flüssigkeitshaushalts durchgeführt werden. Lagerung, Pneumonieprophylaxe (durch Lagerungsdrainage, Absaugung, Blähmanöver), Thromboseprophylaxe, Darmtoniebehandlung sowie die Ernährung sind weitere wichtige Eckpunkte der Intensivtherapie (21).

### 1.6.2 Respiratortherapie

#### 1.6.2.1 Grundlagen der Beatmung

Grundsätzlich werden invasive (z.B. über Endotrachealtubus oder Trachealkanüle) und non-invasive (z.B. mit Hilfe einer CPAP-Maske) Beatmungsformen unterschieden. Weiterhin wird zwischen manuell bzw. maschinell assistierten und kontrollierten Beatmungsformen differenziert. Hierbei können nun wiederum volumen- als auch druckkontrollierte Beatmungsmuster zum Einsatz kommen.

Bei volumenkontrollierter Beatmung wird ein zuvor eingestelltes Tidalvolumen bei konstantem Gasfluß mit steigendem Beatmungsdruck appliziert. Druckkontrollierte Beatmung ermöglicht über die Einstellung des Beatmungsdruckes das Erreichen des Tidalvolumens bei gleich bleibendem Druck und dezelerierendem Gasfluß.

Aus dem Tidalvolumen ( $V_T$ ) und der Beatmungsfrequenz (RR) ergibt sich das Atemminutenvolumen (AMV). Desweiteren werden bei allen Beatmungsformen der Spitzendruck (PIP) sowie der Plateaudruck ( $P_{Plat}$ ) registriert: der Spitzendruck ist der höchste

gemessene Druck während der Inspiration, der Plateaudruck der Druck, der benötigt wird, um das applizierte Volumen in der Lunge während der Einatmung zu halten. Der Plateaudruck ist direkt proportional zur Elastance der Lunge und der Thoraxwand und gilt als Maß für den transalveolären Druck (= Plateaudruck minus Pleuradruck). Dieser Druck sollte während der Beatmung 30-35 cmH<sub>2</sub>O nicht überschreiten, andernfalls kann es zur Überdehnung der Alveolen kommen.

Neben den genannten Beatmungsdrücken wird zudem noch der PEEP, der am Ende einer jeden Expiration im respiratorischen System verbleibt, gemessen bzw. durch den Respirator appliziert. Es wird hier wiederum zwischen einem „extrinsic“ und einem „intrinsic“ (oder „auto“) PEEP unterschieden. Der extrinsische PEEP ist ein positiver, endexpiratorische Druck, der durch die Beatmungsmaschine erzeugt wird. Der intrinsische PEEP ist das Resultat einer unvollständigen Expiration, z.B. bei hohen Beatmungsfrequenzen, umgekehrtem Atemzeitverhältnis oder auch in Folge obstruktiver Lungenerkrankungen.

PEEP-Effekte auf die Lunge sind neben der Erhöhung (der für den Gasaustausch wichtigen) funktionellen Residualkapazität (= FRC: Residualvolumen plus expiratorisches Reservevolumen) und des „Closing Volume“ (= Lungenvolumen, bei dem der Kollaps der Atemwege beginnt) die daraus resultierende Verringerung des Alveolen- und Bronchiolenkollapses.

Die führt wiederum zu einer Abnahme der Atelektasenbildung und somit zu einer Verbesserung der Oxygenierung (u.a. durch Erniedrigung des Rechts-Links-Shunts). Allerdings kann ein zu hoch gewählter PEEP auch zur Überblähung der Alveolen und damit zu einer Erhöhung der Totraumventilation führen. Ursächlich ist hier die Kompression der Alveolarkapillaren mit entsprechender Abnahme der Perfusion. Des Weiteren führt ein hoher PEEP über einen damit verbunden intrathorakalen Druckerhöhung, v.a. bei Hypovolämie, zu einer Abnahme des venösen Rückstromes zum Herzen und damit zu einer Reduktion des Herzzeitvolumens. Hypotonie und verminderte Organdurchblutung sind ebenso wie eine Erhöhung des intrakraniellen Druckes die Folge (22;23).

#### 1.6.2.2 Beatmungsassoziierte Lungenschädigung (VALI)

Obwohl die mechanische Beatmung seit vielen Jahrzehnten zum Standard der modernen intensivmedizinischen Versorgung gehört und maßgeblich für das Überleben von Patienten mit ALI/ARDS verantwortlich ist, birgt diese aber trotzdem eine Reihe von Komplikationen und Risiken. Die schwerwiegenden Folgen, welche durch mechanische Beatmung verursacht

werden können, wurden im Tierexperiment an den Lungen gesunder Tiere verschiedener Spezies untersucht.

Die alleinige Überdruckbeatmung mit hohen Tidalvolumina ( $V_T$ ) ist ausreichend, um schwerwiegende, ARDS-ähnliche Veränderungen an den Lungen hervorzurufen.

Schwere pulmonale Gewebeschäden und die Entstehung eines Lungenödems in Folge der Erhöhung der Permeabilität der alveolo-kapillären Membran werden beschrieben. Zudem kann es neben einer Erhöhung der pulmonalen Leukozyten zur Hochregulation der Transkription pro-inflammatorischer Zytokine und Chemokine kommen, welche wiederum die Alveolarzellen „primen“ können, so dass diese anfälliger für den mechanischen Scherstress während der Beatmung werden (24;25).

Ursächlich für die Entstehung des VALI im Tierexperiment ist die Beatmung mit hohen  $V_T$  und hohen end-inspiratorischen Volumen, weniger die Ventilation mit hohem Spitzendruck. Während hohe  $V_T$  die Lunge schädigen, kommt es bei Beatmung mit niedrigem  $V_T$  außer zu Veränderungen der Compliance und Störungen im Gasaustausch zu keinen schwerwiegenden Lungenschäden (24;26;27).

Aus diesem Grund müssen besonders die vorgeschädigten Lungen von ARDS-Patienten entsprechend beatmet werden, um eine weitere Verschlechterung der pulmonalen Situation im Therapieverlauf zu vermeiden.

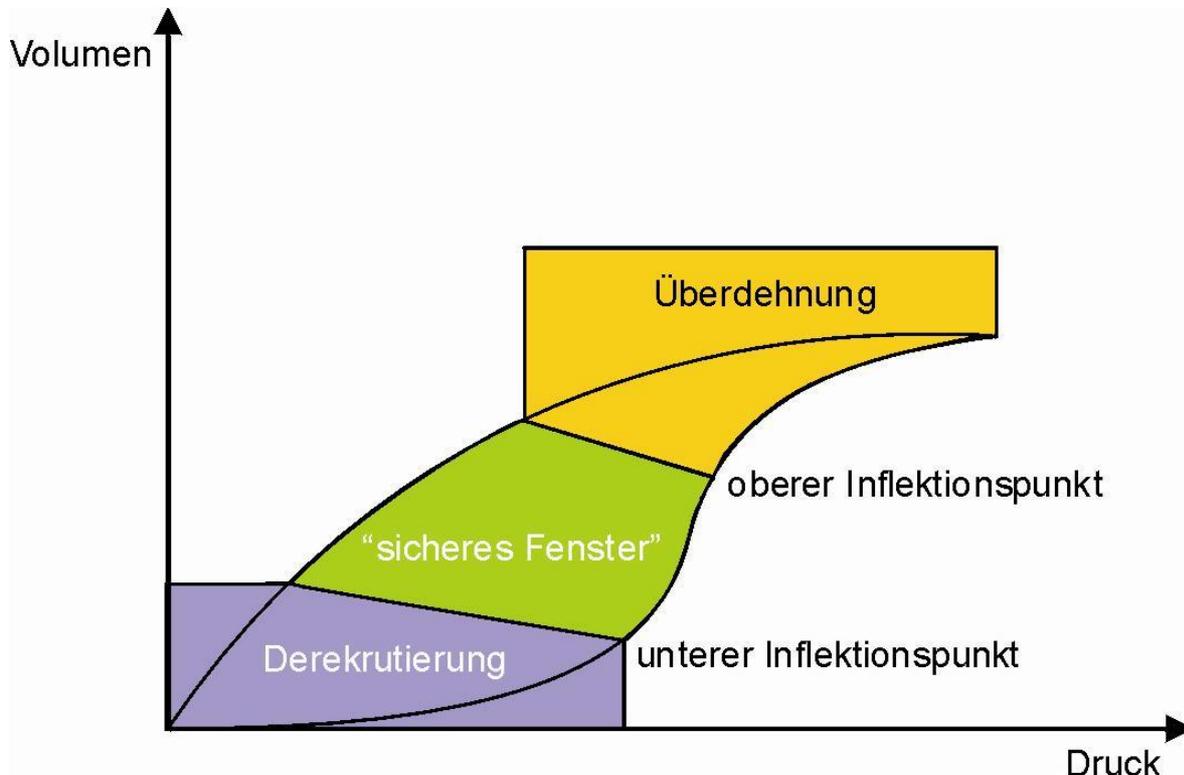
### 1.6.2.3 Beatmung des ARDS Patienten

Ziel einer modernen Beatmungstrategie beim Patienten mit ARDS muss neben der Optimierung der Oxygenierung eine effiziente Decarboxylierung sowie die Vermeidung von weiteren, iatrogen durch die Respiratortherapie verursachten Lungen- und Organschäden sein (28;29). Hier gilt es, das Baro-, Volu-, und Atelektrauma mit dem daraus resultierendem Biotrauma (= Freisetzung von Entzündungsmediatoren) zu begrenzen bzw. zu vermeiden (30).

Der lungenschonenden Beatmungsansatz hat daher zentralen Stellenwert in der Therapie des akuten Lungenversagens. Neben der Verwendung kleiner Tidalvolumen ( $V_T= 5-8$  ml/kg) spielen in diesem Kontext der optimale PEEP, die Rekrutierung (Wiedereröffnung) kollabierter Lungenareale sowie die permissive Hyperkapnie eine wichtige Rolle. In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass die Limitierung des Tidalvolumens mit einer daraus resultierenden Verringerung des Atemwegsspitzendruckes sowohl zu einer signifikanten Verringerung der lokalen und systemischen Entzündungsantwort führt (31), als auch zu einer Verringerung der Letalität. Die Anzahl beatmungsassozierten Barotraumata

war ebenfalls signifikant geringer (32). Der Vorteil kleiner Tidalvolumina von 6 ml/kg im Vergleich zu 12 ml/kg bei der Beatmung von ARDS-Patienten bestätigte sich in einer multizentrischen, randomisierten und kontrollierten Studie des ARDS Network 2000: hier kam es zum vorzeitigen Studienabbruch, da sich ein signifikanter Überlebensvorteil der Patienten zeigte, die mit 6 ml/kg Tidalvolumen beatmet wurden. Die Zahl der beatmungsfreien Tage auf der Intensivstation war ebenfalls signifikant höher (33).

Neben einer Reduzierung des Tidalvolumens spielt die möglichst optimale Einstellung des PEEP eine weitere wichtige Rolle in der ARDS-Therapie: die Größenordnung des PEEP muss so gewählt werden, dass die Alveolen offen gehalten werden und gleichzeitig das atemzyklische Kollabieren möglichst minimiert wird. Die ödematös veränderten Alveolen der ARDS-Lungen neigen durch die Gravitationskräfte besonders leicht zum Kollabieren, verstärkt wird dieser Effekt durch die verminderte Produktion von Surfactant. Ein zu niedriges PEEP-Niveau ist ebenso ineffektiv wie ein zu hohes Niveau: in dessen Folge kommt es zur Überdehnung der Alveolen mit Erhöhung des physiologischen Totraums (34;35). Möglichkeiten zur Ermittlung des optimalen PEEP-Levels sind die Erstellung von Druck-Volumen-Schleifen, die Titration des PEEP-Niveaus sowie die Einstellung anhand von empirischen Daten (31;36).



**Abbildung 3:** Druck-Volumen-Beziehung: Darstellung des „sicheren Fensters“ zur optimalen Wahl von PEEP-Niveau und Beatmungsdruck

Bereits kollabierte Lungenareale können durch Rekrutierungsmanöver wiedereröffnet werden. Es werden hier verschiedene Methoden beschrieben: das als „Lachmann-Manöver“ bekannt gewordene Verfahren sieht vor, für 15 Atemzüge den inspiratorischen Spitzendruck auf 60 cmH<sub>2</sub>O zu erhöhen. Gleichzeitig wird das PEEP-Niveau auf bis zu 25 cmH<sub>2</sub>O angehoben. Im Anschluss werden Spitzendruck und PEEP langsam reduziert, um einen erneuten Kollaps zu vermeiden (37). Auch das langsame Erhöhen des Spitzendrucks auf Werte um 60 cmH<sub>2</sub>O wird beschrieben. Die Alveolen sollen auf diese Weise möglichst schonend eröffnet werden (38). Auch gibt es spezielle Beatmungsmuster („Seufzer-Beatmung“) für die Rekrutierung kollabierter Lungenareale: hier werden intermittierend Drücke bis 45 cmH<sub>2</sub>O während der maschinellen Beatmung appliziert (39).

Ein weiterer Eckpunkt der lungenprotektiven Beatmung ist die permissive Hyperkapnie. Hier werden unter bestimmten Voraussetzungen (u.a. Ausschluß eines Schädel-Hirn-Trauma) erhöhte PaCO<sub>2</sub>-Werte bis 100 mmHg toleriert, um niedrige Spitzendrücke bei kleinen Tidalvolumen zu erreichen (40).

#### 1.6.2.4 Sonderformen der Respiratortherapie

Neben der konventionellen, lungenprotektiven Beatmung in Rückenlage spielen die Beatmung in Bauchlage (Prone-Position) und die Hochfrequenzoszillations-Beatmung (HFO) eine weitere Rolle in der Therapie des ARDS.

Die Beatmung in Bauchlage zeigt zwar keine Reduktion der Mortalität im Vergleich zur Rückenlage, kann aber dennoch bei lebensbedrohlich refraktärer Hypoxämie als „Rescue-Therapie“ zur Verbesserung des Gasaustauschs beitragen (je nach Studie bis zu vier Tage) (41-43).

Die Hochfrequenzoszillationsbeatmung stellt theoretisch die Maximalform der lungenprotektiven Beatmung dar. Hier wird mit kleinsten Tidalvolumina, welche - abhängig von der Beatmungsfrequenz - sogar unter der Totraumventilation liegen, beatmet. Frequenzen zw. 1-15 Hertz sind möglich. Ist dieses Beatmungsverfahren in der Neonatologie bereits etabliert, liegen für die Beatmung von Erwachsenen mit ARDS bisher wenige Daten vor (44).

Die partielle Flüssigkeitsbeatmung mit inertem Perfluorocarbon stellt eine weitere Spezialbeatmungsform dar, der allerdings aufgrund von fehlenden positiven Effekten im Vergleich zur konventionellen lungenprotektiven Beatmung kein Stellenwert in der ARDS-Therapie des Erwachsenen eingeräumt wird (45).

### 1.6.3 Pharmakologische Ansätze

Pharmakologische Behandlungsansätze des ARDS bestehen z.B. aus der inhalativen Gabe von selektiven pulmonalen Vasodilantien wie inhaliertem Stickstoffmonoxid (iNO), Prostacyclin oder dessen länger wirksamen Analogon Iloprost (46). NO wirkt muskelrelaxierend auf die glatte Muskulatur der Atemwege und der pulmonalen Gefäße und trägt auf diesem Wege zu einer Reduzierung der pulmonalen Hypertonie bei. Hiermit kommt es zur Entlastung des rechten Herzens, zur Linderung des Lungenödems sowie zu einer Verbesserung des Ventilations-/ Perfusionsverhältnisses. iNO wird zudem ein anti-inflammatorischer Effekt in Rahmen des ARDS zugeschrieben (47). Die therapeutische Wirkung von NO ist von Patient zu Patient sehr unterschiedlich. Am meisten scheinen Patienten mit stark erhöhtem pulmonalarteriellen Druck sowie Patienten mit schwersten Oxygenierungsstörungen im Sinne einer „Rescue-Therapie“ zu profitieren (17;47).

Ein weiterer pharmakologischer Ansatz kann die intravenöse Gabe von Glukokortikoiden sein: bei längeren Verlaufsformen des ARDS scheint niedrigdosiertes Methylprednisolon (1-3 mg/kg/die) in der Spätphase (>7 Tage Dauer des ARDS) einen positiven Einfluss auf die pulmonale Situation sowie die Mortalität zu haben (48).

Keine überzeugenden Daten werden für die hochdosierte Gabe von Ambroxol, Acetylcystein, Pentoxifyllin, Theophyllin oder andere Bronchodilatoren geliefert (17).

### 1.6.4 Extrakorporale Verfahren

Schwerste Formen des akuten Lungenversagens, welche das Leben der Patienten durch eine therapieresistente Hypoxämie oder Hyperkapnie bedrohen und nicht mehr im Rahmen der Respiratortherapie zu beherrschen sind, bedürfen extrakorporaler Verfahren zur Sicherstellung des Gasaustausches.

Seit mehr als 20 Jahren wird bei schwersten ARDS Formen in einigen Zentren die extrakorporale, venovenöse Membranoygenierung als Therapieoption herangezogen.

Dieses pumpengestützte Verfahren (ECMO) ist neben einem hohem personellen und finanziellen Aufwand auch mit einer Vielzahl von Risiken behaftet: erhöhtes Blutungsrisiko durch Vollheparinisierung, Bluttraumatisierung, Blutverlust (49).

Um sowohl den erheblichen Aufwand als auch die potentiellen Risiken, die im Rahmen der ECMO-Therapie auftreten zu senken, wurden Membranen mit niedrigem Flußwiderstand entwickelt, die ohne eine Pumpe (angetrieben durch den arterio-venösen Druckgradient) funktionieren (pECLA, iLA, av-ECLA). Auch eine Vollheparinisierung wird durch eine Spezialbeschichtung mit Trockenheparin vermieden (50). Dieses Verfahren kann bei

Patienten mit stabilen Kreislaufverhältnissen zur Anwendung kommen, da zur Aufrechterhaltung eines genügend hohen Membranflusses (> 1,5 Liter) ein mittlerer arterieller Druck von  $\geq 80$  mmHg erforderlich ist. Durch dieses Verfahren ist eine nahezu vollständige CO<sub>2</sub>-Elimination und eine Verbesserung der Oxygenierung möglich.

Die Patienten werden in den meisten Kliniken nach so genannten „slow“- und „fast“-Eintrittskriterien sowohl für den Einsatz der ECMO als auch der av-ECLA ausgewählt.

Unter optimierter Therapie (= Recruitment Manöver, PEEP-Titrierung, lungenprotektive Beatmungstherapie) gelten bestimmte Zeiträume zur Erfüllung der entsprechenden Kriterien.

	„fast“-Kriterien	„slow“-Kriterien
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> -Index	< 80 mmHg	< 150 mmHg
PaCO <sub>2</sub>	> 70 mmHg	> 60 mmHg
Zeitraum	Akute Verschlechterung	> 48h

**Tabelle 1:** „fast“- und „slow“-Kriterien für die Anwendung extrakorporaler Verfahren

Ausschlußkriterien für den Einsatz der av-ECLA sind inkurable Grunderkrankungen, schwere Kreislaufdepression (dekompensierte Herzinsuffizienz, akutes Schocksyndrom), heparininduzierten Thrombozythopathie (HIT) und die schwere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK Stadium  $\geq 3$ ) (51).

### 1.6.5 Enterale Ernährung

In einer randomisierten Studie konnte gezeigt werden, dass die Ernährung von ARDS-Patienten mit Omega-3-reicher Diät einen positiven Einfluß auf die Oxygenierung sowie auf das Neuaufreten von zusätzlichem Organversagen hat. Dies führt zu einer kürzeren Beatmungs- und Intensivverweildauer und rechtfertigt somit den adjuvanten Einsatz in der ARDS-Therapie (52).

### 1.6.6 Ausblick der ARDS Therapie

Im Tierexperiment scheint eine Option in der Therapie des ARDS (Spätphase) die Stammzelltransplantation (hämatopoetische Stammzellen und Knochenmarksvorläuferzellen) nach vorheriger zytoablativer Therapie zu sein. Aufgrund geringer Eigenregeneration des Lungengewebes, was in der Endphase des ARDS zu einer Lungenfibrose führen kann, scheint dieser Aspekt der Forschung sehr viel versprechend zu sein. Hier kann es in der Lunge

sowohl zu einem reparativen Effekt im Bereich des Alveolarepithels als auch des Kapillarendothels kommen (47).

### 1.7 Versuchsvorhaben

Im folgenden Versuch sollen verschiedene Fragestellungen am Großtier-ARDS-Modell zur Therapie dieses Krankheitsbildes beantwortet werden. Hierzu wurde das akute Lungenversagen durch wiederholte Lavage der Lungen ausgelöst. Im Anschluß wurden die Tiere randomisiert und die zwei Versuchsgruppen gebildet. Eine mit lungenprotektiver PEEP-Beatmung (PEEP Steigerung zu definierten Zeitpunkten) therapierte Gruppe (PCV-PEEP-Gruppe) von sieben Tieren wurde einer Gruppe von ebenfalls sieben Tieren gegenübergestellt, die zusätzlich noch mit einer av-ECLA ausgestattet wurden (av-ECLA-Gruppe). Des Weiteren wurde ein Kontrolltier ohne differenzierte ARDS-Therapie behandelt.

Folgende Fragen sollen mit dieser Studie (prospektiv, randomisiert) beantwortet werden:

1. Wie gestaltet sich der Einbau der av-ECLA? Was ist bei der Anwendung der Membran zu beachten?
2. Wie beeinflusst eine av-ECLA die Hämodynamik?
3. Kann eine av-ECLA den Gasaustausch beeinflussen?
4. Welche hämodynamischen Effekte sind durch die hohen PEEP-Niveaus zu erwarten?

## **2 Methodik**

### 2.1 Versuchstiere

Die Experimente wurden mit behördlicher Genehmigung durch die örtliche Tierschutzkommission der Regierung von Unterfranken durchgeführt.

Es wurden ausschließlich gesunde, auf Maligne Hyperthermie negative getestete, weibliche Pietrain Schweine für die Versuche herangezogen. Die Tiere befanden sich eine Woche vor Versuchsbeginn zur Eingewöhnung und Beobachtung in Gruppen zu je vier Schweinen in den klinikeigenen Tierställen. 24 Stunden vor Beginn des Versuchs wurden die Tiere isoliert und bekamen zur Erzielung von Nüchternheit kein Futter mehr. Der Zugang zu Wasser war nicht limitiert. Die Prämedikation am Versuchstag wurde mit 10 mg/kg Ketamin, 1 mg/kg Azaperone sowie 25 µg/kg Atropin vorgenommen. Die Substanzen wurden intramuskulär verabreicht. Am Ende der Versuche wurden die Tiere gemäß den Vorgaben der Tierschutzkommission eingeschläfert.

## 2.2 Narkose und Instrumentierung der Versuchstiere

Zur Narkoseeinleitung wurden die prämedizierten Tiere auf einen OP-Tisch gelegt und an den Extremitäten fixiert. Die Basisüberwachung war durch die periphere Pulsoxymetrie (SpO<sub>2</sub>; Ohrsensor, PM8050®, Dräger, Lübeck, Deutschland) sowie das Elektrokardiogramm (EKG; Servomed®, Hellige, Freiburg, Deutschland) gewährleistet. Im Anschluß wurde eine 22G Venenverweilkanüle (Vasofix® Braunüle®, Braun, Melsungen, Deutschland) in eine Ohrvene gelegt und sicher befestigt. Über eine selbstentworfene Maske wurden die Tiere unter Spontanatmung während der Vorbereitungen mit 10 L/min Sauerstoff präoxygeniert. Die Einleitung erfolgte mit 5 mg/kg Thiopental intravenös. Die Intubation mit einem EDGAR Tubus (6,5 mm Innendurchmesser) und zusätzlichem Lumen zur intratrachealen Druckbestimmung (Rueschelit®, Ruesch, Kernen, Deutschland) wurde nach Laryngoskopie mit einem Miller-Spatel (Größe 4) durchgeführt. Die Beatmung erfolgte druckkontrolliert mit einem Tidalvolumen von 6 ml/kg, FiO<sub>2</sub> = 1,0 sowie 5 cmH<sub>2</sub>O PEEP über einen Servo® 900 C Respirator (Siemens-Elema AB, Solna, Schweden). Mit Hilfe der Kapnometrie (PM8050®, Dräger, Lübeck, Deutschland) wurde die Beatmungsfrequenz zur Erzielung von Normokapnie initial zwischen 25 und 30/min eingestellt, Verhältnis Inspiration zu Expiration 1:1.

Zur Aufrechterhaltung der Narkose wurde während des Versuchszeitraums die Medikation kontinuierlich über Spritzenpumpen (Perfusor® , Braun, Melsungen, Deutschland) appliziert: 2 mg/kg/h Ketamin, 0,5 mg/kg/h Midazolam, 0,01 mg/kg/h Fentanyl sowie 0.01 mg/kg/h Vecuronium zur vollständigen Relaxierung. Flüssigkeitshomöostase wurde durch Infusion von 2 ml/kg/h isotoner, kristalloider Lösung unter Berücksichtigung des Nüchternbedarfs erreicht. Zur Überwachung der Ausscheidung von 1 ml/kg/h wurde die Blase der Tiere suprapubisch punktiert und ein ZVK (Arrow, Reading, PA, USA) nach Seldinger eingebracht. Mit Hilfe einer Heizdecke sowie eines Heizstrahlers für Tiere konnte eine konstante Körperkerntemperatur erzielt werden, welche kontinuierlich über den Temperatursensor des Swan-Ganz-Katheters gemessen wurde. Die weitere Instrumentierung der Versuchstiere erfolgte unter antibiotischer Abdeckung mit zwei Gramm Cefotiam (Spizef®, Grünenthal, Aachen, Deutschland) sowie Heparinisierung mit 300 IE/kg (Liquemin®, Roche, Reinach, Schweiz) intravenös. Die Kontrolle der Heparinisierung erfolgte mit Hilfe der Bestimmung der aktivierten Gerinnungszeit (Activated Clotting Time = ACT; ACT II, Medtronic, Minneapolis, MN, USA). Diese wurde stündlich bestimmt und im Bereich von 300-500 Sekunden gehalten. Unter sonographischer Kontrolle (Sonosite 180 Plus®, SonoSite Inc., Botell, WA, USA) wurde zur invasiven Blutdruckmessung und zur Gewinnung arterieller

Blutproben (Blutgasbestimmung) die A. Carotis Communis (hauptsächlich links) punktiert, um einen 20G Femoraliskatheter (Vygon, Ecoen, Frankreich) nach Seldinger einzuführen. Im Anschluss wurde die rechte V. jugularis interna ultraschallgesteuert punktiert und eine 9 French Pulmonalisschleuse (Arrow, Reading, PA, USA) nach Seldinger eingebracht. Danach wurde über diese ein 7 French Swan-Ganz-Thermodilutionskatheter (Ref.: 131F7, Edwards Lifescience, Irvine ,CA, USA) unter kontinuierlichem Druckmonitoring in die A. Pulmonalis bis in Wedge-Position eingeschwenkt und anschließend sofort entblockt.

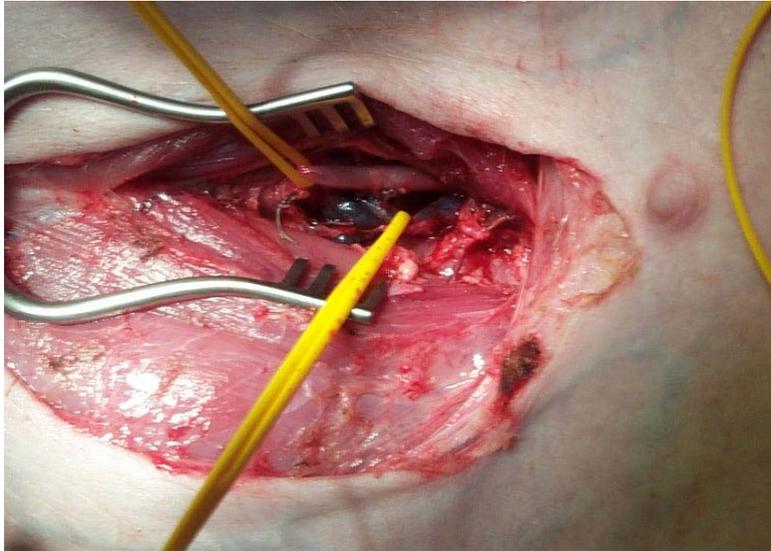


**Bild 1:** Ultraschall-gesteuerte Punktion der Halsgefäße

Am Ende des Versuchs wurden die Tiere in tiefer Narkose mit einer Überdosis Thiopental sowie T 61 ®(Intervet, Unterschleißheim, Deutschland) euthanasiert.

### 2.3 Vorbereitungen und Präparation der Leistengefäße zum Einbau der ECLA

Mit einer Hautreinigung und Desinfektion (Skinsept®, ECOLAB, Düsseldorf, Deutschland) der Leistenbereiche wurden die sieben Schweine der av-ECLA Gruppe auf den Einbau vorbereitet. Unter sterilem Vorgehen erfolgte nach Abdeckung des OP-Feldes chirurgische Freilegung der Femoralgefäße auf beiden Seiten.



**Bild 2:** Präparation und Anschlingen der Leistengefäße (oben: A. femoralis, unten: V. femoralis)

Nach direkter Punktion der Gefäße und Platzierung eines Seldinger-Drahtes wurden die 15 French (A. Femoralis) bzw. 17 French (V. Femoralis) Kanülen (Novalung®, Hechingen, Deutschland) eingeführt und anschließend mit Ligaturen fixiert. Distal der Punktionsstellen wurden die Gefäße ligiert. Nach Aspiration und Spülung mit Kochsalzlösung erfolgte die Ausklemmung mit armierten Klemmen. Die Wunden wurden mit einer Naht verschlossen.



**Bild 3:** In die Leistengefäße eingebrachte und ausgeklemmte av-ECLA-Kanülen

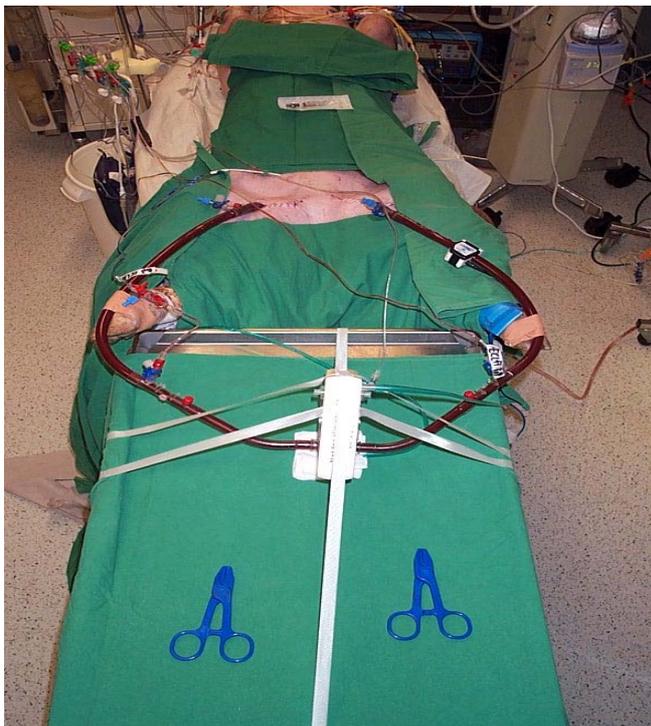
Die heparinbeschichtete Membranlung (Novalung®, Hechingen, Deutschland) wurde mit isotoner Kochsalzlösung gefüllt (150 ml) und entlüftet. Die Schlauchenden wurden ebenfalls mit armierten Klemmen abgeklemmt.

Im Anschluß erfolgte die Verbindung mit den Kanülen, wobei die Enden der Kanüle sowie der Schlauch der Membranlung (jeweils distal der Klemmen) während dieses Vorgangs kontinuierlich mit Kochsalzlösung aufgefüllt wurden.

Zur endgültigen Entlüftung wurde bei geschlossener Klemme der av-ECLA die Klemme der Kanüle geöffnet und über den distalen, mit einem Dreivegehahn versehenen Anschluss der Kanüle aspiriert und anschließend mit Kochsalzlösung gespült.

Zur Messung des Blutflusses über die Membran wurde ein Doppler-Monitoring am zuführenden, arteriellen Schenkel installiert (T 110, Transsonic System, Ithaca, NY, USA).

Des Weiteren wurde die av-ECLA so zwischen den unteren Extremitäten der Versuchstiere fixiert, dass die Blut zuführenden Schläuche von unten in diese führen.



**Bild 4:** av-ECLA Aufbau im Überblick

Die Sauerstoffversorgung mit 10 L/min wurde über einen geeichten Flussmesser (Dräger, Lübeck, Deutschland) sichergestellt.

Zur Messung der abgegebenen Kohlendioxid-Konzentration wurde die pECLA an eine Nebenstromkapnometrie angeschlossen (PM8050®, Dräger, Lübeck, Deutschland).

#### 2.4 Monitoring von Hämodynamik, Beatmung sowie Blutgasbestimmung

Das weitere Monitoring bestand neben EKG und SpO<sub>2</sub> aus der invasiven Messung des mittleren arteriellen Blutdrucks (MAP) sowie aller mit dem Pulmonalkatheter messbaren Drücke: zentraler Venendruck (ZVD), pulmonalarterieller Druck (PAP) und pulmonalarterieller Verschlussdruck (PCWP). Diese wurden über Druckabnehmer (Combitrans®, Braun, Melsungen, Deutschland) und einem Monitor (Servomed®, Hellige, Freiburg, Deutschland) gemessen. Vor dem Einsatz erfolgte der hydrostatische Nullpunktabgleich der Druckwandler gegen die Atmosphäre auf mittlerem Herzniveau.

Um in der av-ECLA-Gruppe die Drücke vor bzw. nach der Membranlung zu messen wurde an die Anschlüsse kurz vor und kurz nach der Membran Druckabnehmer installiert und ebenfalls mit dem Monitor verbunden.

Zur Bestimmung des Herzzeitvolumens (HZV) wurde neben dem Swan-Ganz-Thermodilutionskatheter ein spezielles Monitorsystem benutzt (Explorer®, Edwards Lifescience, Irvine, CA, USA), das nach Injektion von 10 ml kalter Kochsalzlösung in den proximalen Schenkel des Pulmonalkatheters (V. cava superior) das HZV nach der Thermodilutionsmethode berechnet. Die kühle Flüssigkeit gelangt über den rechten Vorhof und Ventrikel in die Pulmonalarterie, wo der Temperaturabfall über den Thermosistor des Swan-Ganz Katheters registriert wird. Dieser Abfall der Temperatur wird graphisch als Zeit-Temperatur-Kurve aufgezeichnet. Das Integral der Kurve stellt sich umgekehrt proportional zur Strömungsrate dar, welche dem HZV entspricht (53). Die Injektion wurde drei Mal in Folge vorgenommen und der Mittelwert gebildet. Über dieses Monitorsystem konnte nach entsprechender Eichung auch kontinuierlich die gemischtvenöse Sättigung photometrisch bestimmt werden. Es wurden zudem zu festgesetzten Zeitpunkten arterielle, zentralvenöse und gemischtvenöse Blutgasbestimmungen vorgenommen. Nach Abnahme des Blutes in heparinisierte 2 ml Spritzen wurde diese umgehend analysiert (AVL 995®, AVL Medizintechnik, Bad Homburg, Deutschland). Das Blutgasanalysegerät wurde intermittierend Kalibrationen sowie Qualitätschecks unterzogen um eine gleich bleibende Analysequalität der Proben zu gewährleisten.

Die Messung von SpO<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub> (endexpiratorisch und am Gas abführenden Schenkel der av-ECLA), FiO<sub>2</sub> und des Beatmungsdrucks (intratracheal an der Tubuspitze) wurde über ein PM 8050® Monitor (Dräger, Lübeck, Deutschland) vorgenommen.

### 2.5 Induktion des Lungenversagens

Zur Induktion des ARDS wurde die Lungen über den Beatmungstubus mit Hilfe eines Schlauch-Trichter-System (nach Diskonnektion vom Respirator) lavagiert. Hierzu kam im Wärmeschrank auf Körpertemperatur vorgewärmte, isotone Kochsalzlösung (0,9% NaCl) zum Einsatz.

Die Lavagen wurden mit 30 ml/kg Körpergewicht durchgeführt. Nach Einbringung der Lösung wurde der Thorax zu besserer Verteilung des 0,9% NaCl manuell in der Horizontalen bewegt und geschüttelt. Sobald die SpO<sub>2</sub> unter 90% fiel, wurde die Lösung entfernt und die Tiere wieder beatmet. Zwischen den einzelnen Spülungen wurde mit einem Tidalvolumen von 6 ml/kg bei FiO<sub>2</sub> = 1,0 und einem PEEP von 5 cmH<sub>2</sub>O ventiliert.

Die Beatmungsdrücke wurden nach jeder Lavage an das errechnete Tidalvolumen adaptiert und ständig kontrolliert. Zum besseren Abfluß der Lavagelösung wurden die Versuchstiere in Trendelenburg-Lagerung (10-20°) gebracht.



**Bild 5:** Schlauch-Trichter-System zur ARDS -Induktion

### 2.6 Versuchsprotokoll

Im vorliegenden Experiment wurden zwei Versuchsgruppen mit jeweils sieben Tieren gebildet. Die PCV-PEEP-Gruppe wurde nach Induktion des ARDS und 60-minütiger Stabilisierungsphase mit einer PCV-PEEP-Beatmung behandelt. Unter lungenprotektiver Beatmungseinstellung ( $V_T = 6$  ml/kg) wurde kontinuierlich zu festgesetzten Zeitpunkten der PEEP um 3 cmH<sub>2</sub>O erhöht. Die Beatmungsfrequenz (RR) betrug initial 30/min (zur Erzielung von Normokapnie) und wurde nach Induktion des ARDS auf 40/min fest eingestellt bei FiO<sub>2</sub> = 1,0. Die av-ECLA-Gruppe wurde zusätzlich zur Beatmung mit einer av-ECLA ausgestattet.

Des Weiteren wurde ein einzelnes Tier zur Überprüfung der Stabilität des ARDS mit der Ausgangsbeatmung über die gesamte Dauer des Versuchszeitraumes beatmet ( $V_T= 6$  ml/kg, PEEP 5 cmH<sub>2</sub>O, RR= 40/min, FiO<sub>2</sub>= 1,0).

Die Randomisierung erfolgte nach Induktion des ARDS mit einem hierfür präparierten Würfel. Zu definierten Zeitpunkten erfolgte bei allen Versuchstieren die Registrierung sämtlicher hämodynamischer Parameter: Herzfrequenz (HR), MAP, ZVD, PAP, PCWP, HZV. Zudem wurden alle Beatmungsparameter aufgezeichnet:  $V_T$ , AMV, RR, PEEP, PIP,  $P_{\text{Plateau}}$  sowie der Druck an der Tubusspitze ( $P_{\text{Tubus}}$ ).

Folgende Gasaustauschdaten wurden registriert: SpO<sub>2</sub>, endexpiratorische CO<sub>2</sub>-Konzentration, expiratorische O<sub>2</sub>-Konzentration sowie Sauerstoffpartialdruck (PO<sub>2</sub>), Kohlendioxidpartialdruck (PCO<sub>2</sub>), Sättigung (SO<sub>2</sub>) und pH der arteriellen, zentralvenösen und gemischtvenösen Blutgasanalysen.

In der av-ECLA Gruppe wurde zudem der Blutfluss über die Membranlung (Flow<sub>ECLA</sub>), die Drücke vor bzw. nach der Membran ( $P_{\text{praeECLA}}/ P_{\text{postECLA}}$ ) sowie PaO<sub>2</sub> und PaCO<sub>2</sub> vor und nach der Membran gemessen. Das durch die av-ECLA eliminierte CO<sub>2</sub> wurde am Gasauslass der Membran ebenfalls quantifiziert.

## 2.7 Messpunkte

Insgesamt erfolgte die Datenerhebung an zwölf Messpunkten, der Abstand zwischen den einzelnen Punkten T<sub>15</sub>- T<sub>135</sub> beträgt jeweils 15 Minuten. T<sub>135</sub> zu T<sub>165</sub> 30 Minuten.

In der Kontrollgruppe wurde zwischen den einzelnen Messpunkten der PEEP um jeweils 3 cmH<sub>2</sub>O gesteigert, in der Versuchsgruppe liegt zudem ein Sauerstofffluß von 10 L/min an der av-ECLA an.

### **Messpunkte PCV-PEEP-Gruppe:**

T<sub>Baseline</sub>: Baseline vor Induktion des ARDS, 30 Minuten nach Instrumentierung

T<sub>0</sub>: Baseline nach Induktion des ARDS und 60-minütiger Stabilität (PaO<sub>2</sub> < 100mmHG)

T<sub>15/30/45</sub>: PEEP 5

T<sub>60</sub>: PEEP 8

T<sub>75</sub>: PEEP 11

T<sub>90</sub>: PEEP 14

T<sub>105</sub>: PEEP 17

T<sub>120</sub>: PEEP 20

T<sub>135</sub>: PEEP 23

T<sub>165</sub>: PEEP 5

**Messpunkte av-ECLA-Gruppe:**

T<sub>Baseline</sub>: Baseline vor Induktion des ARDS, 30 Minuten nach Instrumentierung

T <sub>0</sub> :	Baseline nach Induktion des ARDS und 60-minütiger Stabilität (PaO <sub>2</sub> < 100mmHG)
T <sub>15</sub> :	PEEP 5 av-ECLA geschlossen
T <sub>30</sub> :	PEEP 5 av-ECLA geöffnet, kein O <sub>2</sub> -Fluss über die Membran, reiner av- Shunt
T <sub>45</sub> :	PEEP 5 av-ECLA geöffnet, 10Liter/Minute O <sub>2</sub> - Fluss über die Membran
T <sub>60</sub> :	PEEP 8 av-ECLA geöffnet, 10Liter/Minute O <sub>2</sub> - Fluss über die Membra
T <sub>75</sub> :	PEEP 11 av-ECLA geöffnet, 10Liter/Minute O <sub>2</sub> - Fluss über die Membran
T <sub>90</sub> :	PEEP 14 av-ECLA geöffnet, 10Liter/Minute O <sub>2</sub> - Fluss über die Membran
T <sub>105</sub> :	PEEP 17 av-ECLA geöffnet, 10Liter/Minute O <sub>2</sub> - Fluss über die Membran
T <sub>120</sub> :	PEEP 20 av-ECLA geöffnet, 10Liter/Minute O <sub>2</sub> - Fluss über die Membran
T <sub>135</sub> :	PEEP 23 av-ECLA geöffnet, 10Liter/Minute O <sub>2</sub> - Fluss über die Membran
T <sub>165</sub> :	PEEP 5 av-ECLA ausgeklemmt

**2.8 Formeln und Berechnungen**

Die Berechnung der Kohlendioxidabgabe über die Membran erfolgt mit folgender Formel:

$$\text{CO}_2\text{-Elimination}_{\text{av-ECLA}} = (\text{etCO}_2_{\text{av-ECLA}} / P_{\text{atm}}) \times \text{O}_2\text{-Flow}_{\text{ECLA}}$$

Die Sauerstoffaufnahme über die av-ECLA wird über die Differenz des Sauerstoffgehaltes postECLA und praeECLA, multipliziert mit dem Blutfluss über die Membran berechnet:

$$\text{O}_2\text{-Aufnahme}_{\text{av-ECLA}} = (C_{\text{postECLA}} - C_{\text{praeECLA}}) \times \text{Blut-Flow}_{\text{ECLA}}$$

Der Sauerstoffgehalt wird nach folgender Standardformel errechnet:

$$C_{\text{O}_2} = (\text{Hb} \times 1,39) \times \text{SaO}_2 + (P_{\text{aO}_2} \times 0,0031)$$

Die Ermittlung des Rechts-Links-Shunts erfolgt mit der Formel nach Berggren:

$$Q_s/Q_t = C_{\text{cO}_2} - C_{\text{aO}_2} / C_{\text{cO}_2} - C_{\text{vO}_2}$$

C<sub>cO<sub>2</sub></sub> wird wie folgt errechnet:

$$C_{\text{cO}_2} = (\text{Hb} \times 1,39) \times \text{SaO}_2 + (\text{PAO}_2 \times 0,0031)$$

mit  $\text{PAO}_2 = (P_{\text{atm}} - P_{\text{H}_2\text{O}}) \times \text{FiO}_2 - (P_{\text{aCO}_2}/RQ)$

## 2.9 Datenerhebung und Statistik

Sämtliche Daten wurden in EXCEL® (Microsoft, USA) übertragen und mit Hilfe von Statistika für Windows®, Version 5.1 Windows (StatSoft, Tulsa, USA) analysiert.

Die graphische Aufbereitung erfolgte durch SigmaPlot®, Version 8.0 (Access Softecc Inc., USA).

Nach Berechnung des Mittelwertes  $\pm$  Standardabweichung und Varianzanalyse (Intragruppenvergleich: One Way ANOVA, Intergruppenvergleich: Two Way ANOVA) wurden die sich signifikant unterscheidenden Gruppen mit Hilfe des Tukey Post hoc Tests identifiziert. Als signifikant wurden alle Werte  $p \leq 0,05$  angenommen (Irrtumswahrscheinlichkeit  $\leq 5\%$ ).

Alle Ergebnisse werden als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung angegeben.

## **3 Ergebnisse**

### 3.1 Biometrische Daten, Volumenübersicht, Temperatur

Die Versuchstiere waren 14-18 Wochen alt und hatten ein Gewicht von  $52 \text{ kg} \pm 4,1 \text{ kg}$ . Die Hämoglobin Konzentration lag über den gesamten Versuchszeitraum bei  $9,3 \pm 0,5 \text{ mg/dl}$ , das Serumlaktat betrug stets unter  $1,5 \text{ mg/dl}$ . Es wurden pro Tier  $2655 \pm 157 \text{ ml}$  Vollelektrolytlösung infundiert, das ausgeschiedene Urinvolumen wurde mit  $758 \pm 73 \text{ ml}$  gemessen. Die Körperkerntemperatur war über den gesamten Versuchszeitraum bei  $37,5^\circ \text{ C} \pm 0,8^\circ \text{ C}$  stabil. Alle Tiere überlebten den kompletten Versuchszeitraum.

### 3.2 Induktion des akuten Lungenversagens

Die Lungen der Versuchstiere wurden zu Versuchsbeginn intermittierend mit  $30 \text{ ml/kg}$   $0,9\%$  NaCl pro Lavage gespült. Dieses Prozedere musste  $19 \pm 2$  Mal wiederholt werden um stabile  $\text{PaO}_2$ -Werte von  $\leq 100 \text{ mmHg}$  (bei  $\text{FiO}_2 = 1,0$ ) zu erreichen.

### 3.3 ARDS-Modell

Zur Überprüfung der Beständigkeit des Akuten Lungenversagens wurde ein Kontrolltier mit der Ausgangsbeatmung über den gesamten Versuchszeitraum mit konstantem PEEP beatmet.

#### 3.3.1 Beatmungsparameter

Nach Auslösung des ARDS stieg  $P_{\text{Plateau}}$  von  $10 \text{ cmH}_2\text{O}$  auf  $15 \text{ cmH}_2\text{O}$  an und PIP von  $17$  auf  $27 \text{ cmH}_2\text{O}$ .  $P_{\text{Tubus}}$  verhielt sich parallel zu  $P_{\text{Plateau}}$ . Das AMV stieg von  $6 \text{ L/min}$  auf  $13,3 \text{ L/min}$ .

Im weiteren Verlauf zeigte sich  $P_{\text{Plateau}}$  (ebenfalls  $P_{\text{Tubus}}$ ) mit  $14 \pm 0,5$  cmH<sub>2</sub>O sowie PIP mit  $25 \pm 0,5$  cmH<sub>2</sub>O stabil bis zum Versuchsende.

### 3.3.2 Gasaustausch

Der PaO<sub>2</sub> fiel nach der Lavage der Lunge von 643 mmHg auf 51 mmHg und blieb gemittelt über die kommenden Messpunkte bei  $62,8 \pm 3,9$  mmHg. Es kam zum Anstieg des PaCO<sub>2</sub> von 44 mmHg auf 59 mmHg, bis zum Ende des Versuchs lag der Wert bei  $69,2 \pm 3,4$  mmHg.

Die SaO<sub>2</sub> fiel von 100% auf 75% und stabilisierte sich im weiteren Verlauf auf  $84 \pm 3,6\%$ . Der pH fiel von 7,4 auf 7,19, bis zum Versuchsende wurden  $7,18 \pm 0,01$  verzeichnet. Die gemischtvenöse Sauerstoffsättigung nahm von 78% auf 51% ab, bis zum Ende des Versuchs lag diese bei  $63 \pm 4,2\%$ . Der pulmonale Rechts-Links-Shunt (Qs/Qt) stieg nach Erreichen des ARDS von 1% auf 62%, im Verlauf war dieser Wert mit  $58 \pm 4\%$  bis zum Versuchsende ohne wesentliche Veränderung.

### 3.3.3 Hämodynamik

Nach Induktion des ARDS stieg die HR von 70 auf 95/min und blieb mit  $90 \pm 2$  Schlägen/min stabil über den Versuchszeitraum. Der MAP war mit  $80 \pm 2$  mmHg konstant über den gesamten Versuchszeitraum und zeigte keine Änderung nach Induktion des Akuten Lungenversagens. Ebenfalls stabil im Verlauf zeigte sich der mittlere pulmonalarterielle Blutdruck (mPAP) mit Werten von  $38 \pm 1$  mmHg, nachdem ein Anstieg nach ARDS Induktion von 18 mmHg auf 40 mmHg zu verzeichnen war. Der ZVD stieg von 5 auf 8 mmHg, im Verlauf sank dieser wieder auf  $5 \pm 1$  mmHg. Keine Änderung zeigte sich beim PCWP, welcher über die gesamte Dauer des Versuchs mit  $8 \pm 1$  mmHg konstant war. Das Herzzeitvolumen stieg nach Induktion des ARDS von 3,8 L/min auf 5,5 L/min, im weiteren Verlauf lag dieses gemittelt über die Messpunkte stabil bei  $5,38 \pm 0,49$  L/min.

## 3.4 av-ECLA

### 3.4.1 Flow und Druckabfall über die Membran

Der Fluss über die Membran der av-ECLA betrug in der entsprechenden Versuchsgruppe  $1,02 \pm 0,01$  L/min. Bei einem HZV von  $4,00 \pm 1,09$  L/min entspricht der Shunt-Anteil über die av-ECLA  $27 \pm 3\%$  des HZV. Der mittlere Druck vor der Membran betrug  $38,25 \pm 3,2$  mmHg, nach der Membran  $35,31 \pm 2,24$  mmHg, die Druckdifferenz bzw. der Druckverlust über die av-ECLA folglich  $2,9 \pm 0,7$  mmHg, was nicht signifikant ist.

### 3.4.2 Gasaustausch über die Membran

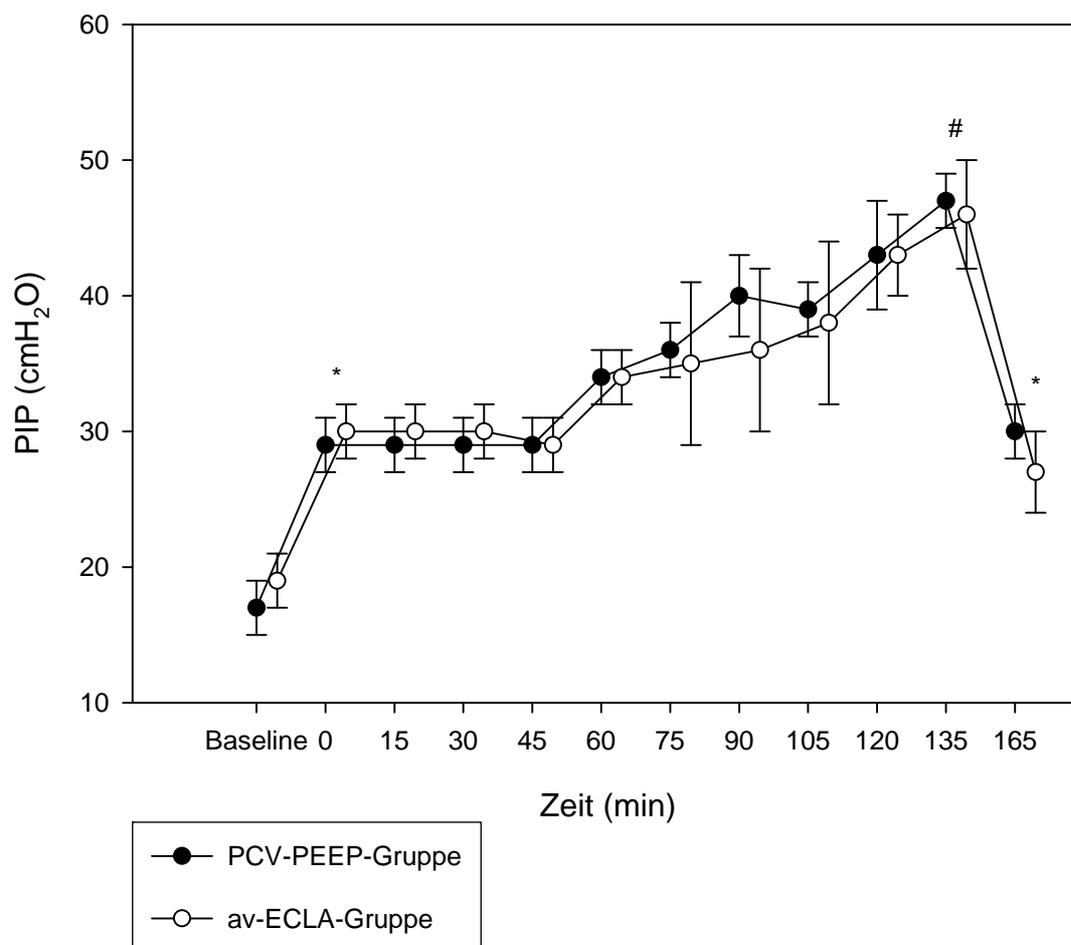
Über den Sauerstoffanschluss der av-ECLA wurde an den entsprechenden Punkten des Versuchsprotokolls 10 L/min angelegt. Der am Auslaß gemessene PaCO<sub>2</sub> betrug  $10 \pm 1,22$  mmHg. Die SaO<sub>2</sub> wurde vor der Membran mit  $92,6 \pm 6,5\%$ , danach mit 99,9% gemessen. Der PaO<sub>2</sub> lag vor der av-ECLA bei  $172,95 \pm 130,52$  mmHg, nach der Membran signifikant höher bei  $685,85 \pm 11,87$  mmHg. Der PaCO<sub>2</sub> verringerte sich signifikant von  $38,45 \pm 5,57$  mmHg auf  $18,98 \pm 1,15$  mmHg nach erfolgtem Gasaustausch in der Membran. Der pH stieg von  $7,32 \pm 0,08$  auf  $7,60 \pm 0,01$ .

Während die Kohlendioxidabgabe der Membran über den gesamten Versuch mit  $134 \pm 16,7$  ml/min stabil war, nahm die Sauerstoffaufnahme von 40,45 ml/min auf 6,0 ml/min zum Versuchsende hin signifikant ab. Die mittlere Sauerstoffaufnahme lag bei  $22,23 \pm 11,61$  ml/min.

## 3.5 PCV-PEEP-Gruppe vs. av-ECLA-Gruppe (Inter- und Intragruppen Vergleich)

### 3.5.1 Beatmungsparameter

Der PIP stieg signifikant in der PCV-PEEP-Gruppe von  $17 \pm 2$  cmH<sub>2</sub>O (T<sub>Baseline</sub>) auf  $29 \pm 2$  cmH<sub>2</sub>O (T<sub>0</sub>), in der av-ECLA-Gruppe von  $19 \pm 2$  cmH<sub>2</sub>O auf  $30 \pm 2$  cmH<sub>2</sub>O nach Erreichen des ARDS. Im weiteren Verlauf (T<sub>45</sub>-T<sub>135</sub>) konnte mit steigendem PEEP und steigendem Plataudruck (PEEP-Anhebung laut Versuchsprotokoll um 3cmH<sub>2</sub>O alle 15 Minuten, Start-PEEP: 5 cmH<sub>2</sub>O) ein signifikanter Anstieg des PIP bis auf  $47 \pm 2$  cmH<sub>2</sub>O in der PCV-PEEP-Gruppe, sowie  $46 \pm 4$  cmH<sub>2</sub>O in der av-ECLA-Gruppe beobachtet werden. Am Versuchsende (T<sub>165</sub>, PEEP 5cmH<sub>2</sub>O) konnte ein signifikanter Abfall auf  $30 \pm 2$  cmH<sub>2</sub>O in der PCV-PEEP-Gruppe sowie  $27 \pm 3$  cmH<sub>2</sub>O in der av-ECLA-Gruppe registriert werden. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

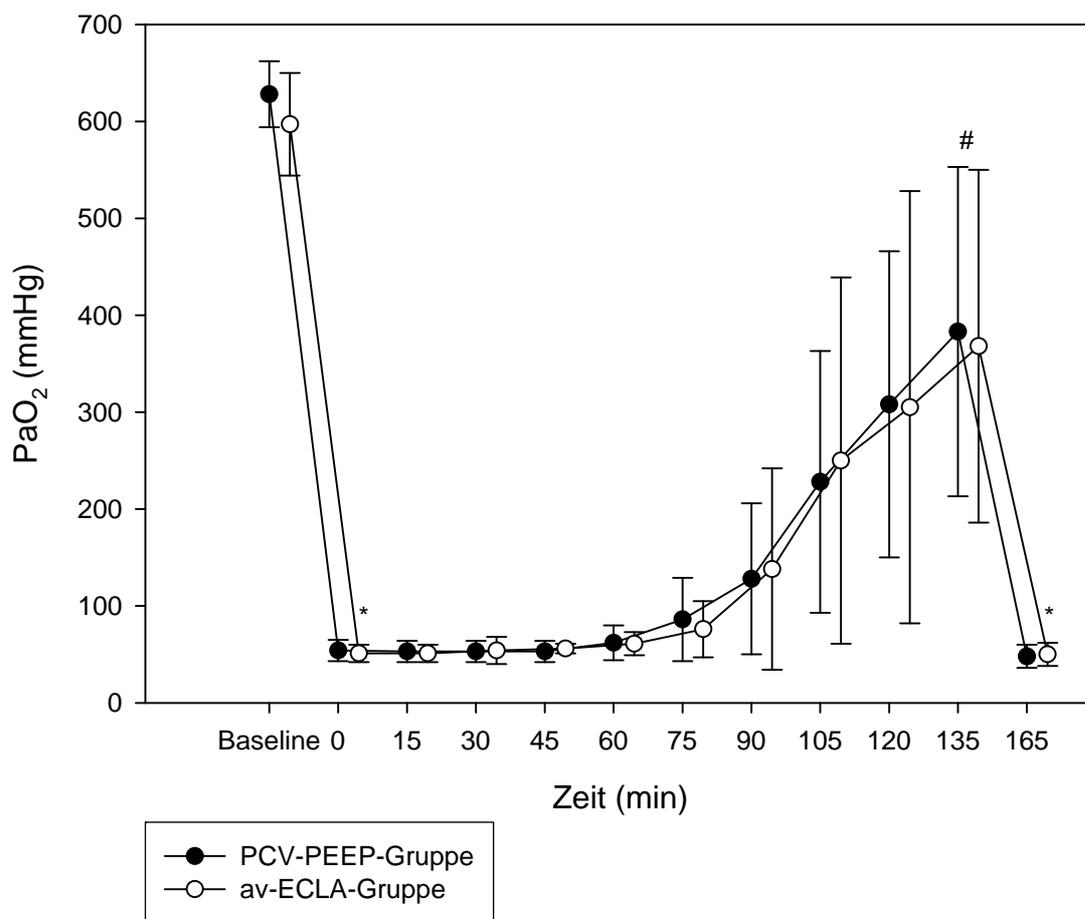


**Diagramm 1:** PIP-Verlauf:  $p < 0,05$ : \* = vorhergehender Zeitpunkt, # =  $T_{135}$  zu  $T_{45}$

Nach Umstellung der Beatmungsfrequenz auf 40/min stieg das Atemminutenvolumen entsprechend an, es ergab sich hier keine signifikante Differenz zwischen den Gruppen. Der intrinsische PEEP betrug in beiden Gruppen stets  $< 1$  cmH<sub>2</sub>O.

### 3.5.2 Gasaustausch

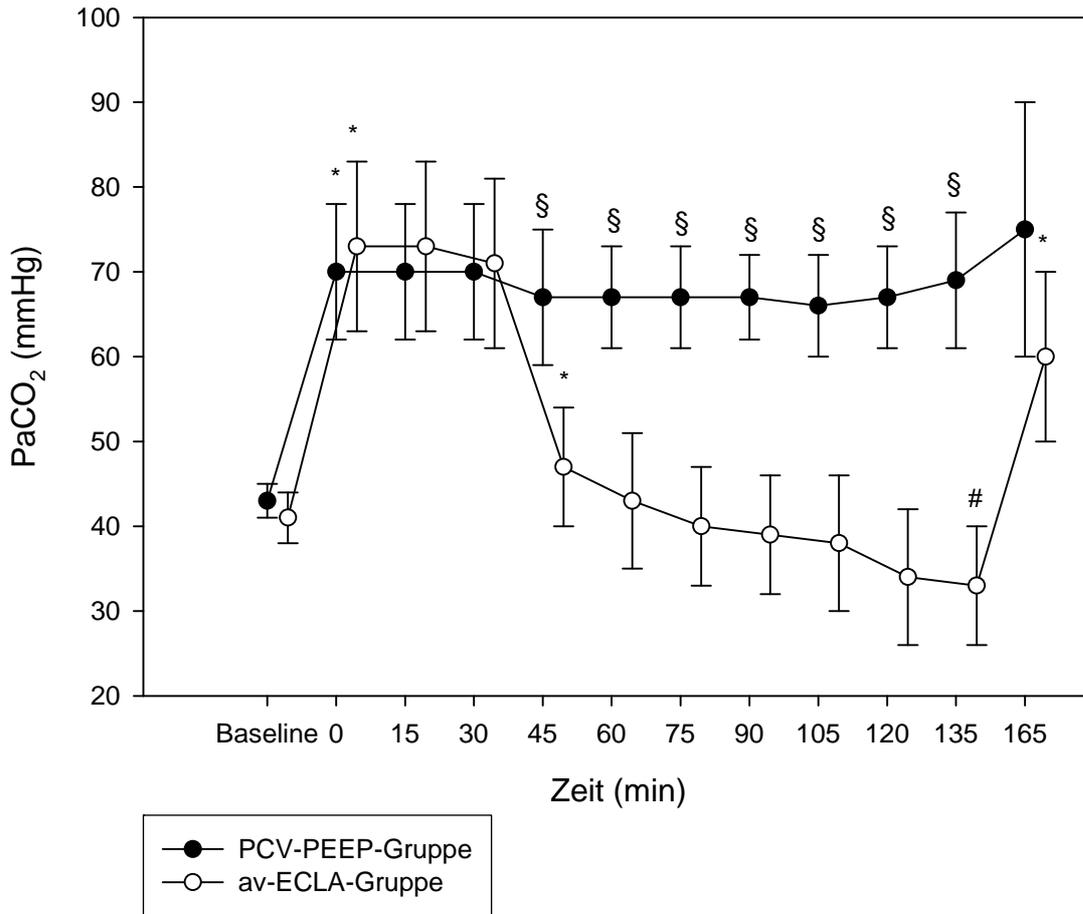
Der PaO<sub>2</sub> fiel in beiden Versuchsgruppen signifikant nach Lavage der Lungen von  $628 \pm 34$  mmHg auf  $54 \pm 11$  mmHg (PCV-PEEP-Gruppe) sowie von  $597 \pm 53$  mmHg auf  $51 \pm 9$  mmHg (av-ECLA-Gruppe). Im weiteren Verlauf kam es im Intergruppenvergleich zu keinem signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen, im Intergruppenvergleich kam es zum signifikanten Anstieg des PaO<sub>2</sub> ( $T_{45}$  bis  $T_{135}$ ) von  $53 \pm 11$  mmHg auf  $383 \pm 170$  mmHg in der PCV-PEEP-Gruppe, in der av-ECLA Gruppe kam es zum Anstieg von  $56 \pm 5$  mmHg auf  $368 \pm 170$  mmHg. Es gab in dieser Gruppe auch keinen signifikanten Unterschied des PaO<sub>2</sub> nach Freigabe des Blutflusses über die av-ECLA, bzw. nach Öffnung des Sauerstoffflusses ( $T_{15}$ - $T_{45}$ ). Am Versuchsende (mit Ausgangsbeatmung) fielen die Werte wieder signifikant auf  $48 \pm 12$  mmHg (PCV-PEEP-Gruppe), bzw.  $50 \pm 12$  mmHg (av-ECLA-Gruppe).



**Diagramm 2:** PaO<sub>2</sub>-Verlauf : p < 0,05: \* = vorhergehender Zeitpunkt, # = T<sub>135</sub> zu T<sub>45</sub>

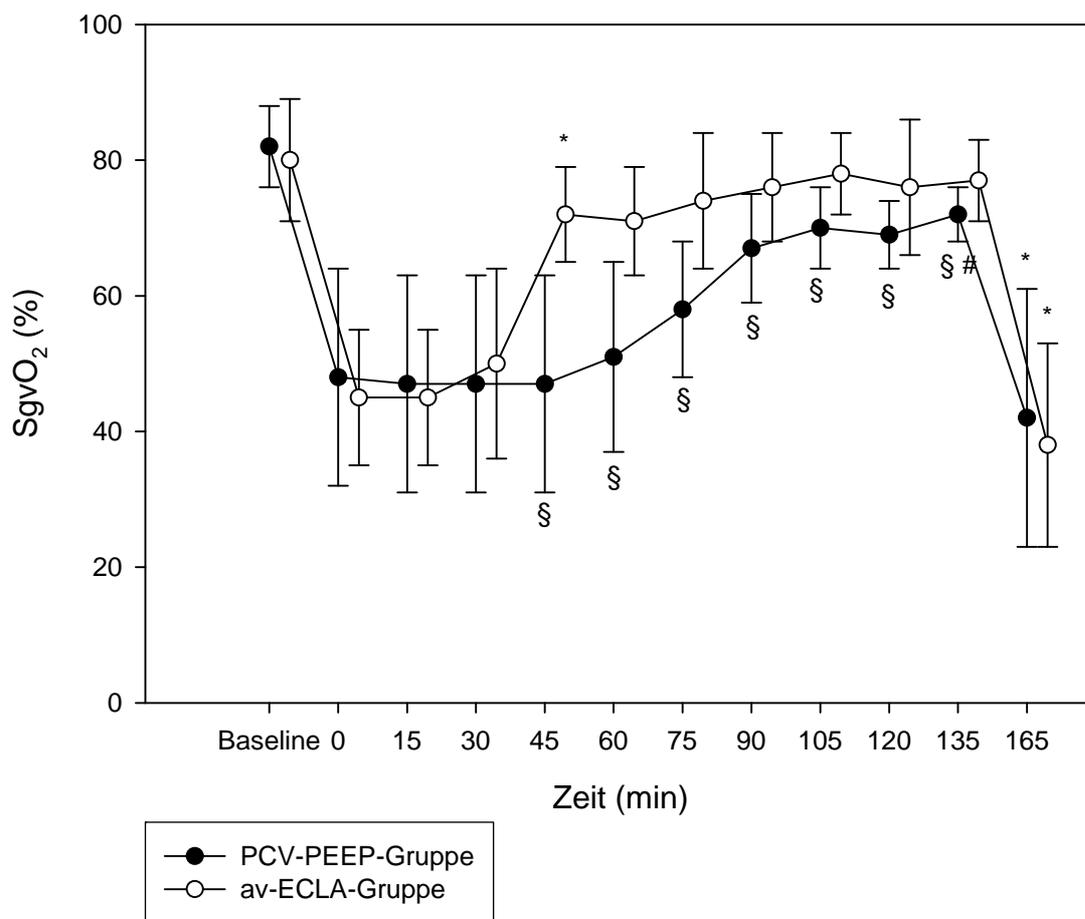
Der PaCO<sub>2</sub> stieg nach ARDS Induktion signifikant von  $43 \pm 2$  mmHg auf  $70 \pm 8$  mmHg in der PCV-PEEP-Gruppe, in der av-ECLA-Gruppe gab es einen Anstieg von  $41 \pm 3$  mmHg auf  $73 \pm 10$  mmHg.

In der PCV-PEEP-Gruppe gab es innerhalb der Gruppe bis zum Versuchsende keine signifikante Veränderung, innerhalb der av-ECLA-Gruppe fiel der PaCO<sub>2</sub> nach Freigabe der av-ECLA und Sauerstoffdurchströmung von  $71 \pm 10$  mmHg signifikant (Intra- und Intergruppenvergleich) auf  $47 \pm 7$  mmHg (T<sub>30</sub> zu T<sub>45</sub>), im weiteren Verlauf (T<sub>45</sub> bis T<sub>135</sub>) kam es zur weiteren, signifikanten Verringerung des PaCO<sub>2</sub> auf  $33 \pm 7$  mmHg. Mit ausgeklemmter av-ECLA zum Zeitpunkt T<sub>165</sub> stieg der Kohlendioxidpartialdruck erneut signifikant (Intra- und Intergruppenvergleich) auf  $60 \pm 10$  mmHg.



**Diagramm 3:** PaCO<sub>2</sub>-Verlauf:  $p < 0,05$ : \* vorhergehender Zeitpunkt, # = T<sub>135</sub> zu T<sub>45</sub>, § = PCV-PEEP-Gruppe vs. av-ECLA-Gruppe

Der Blut-pH fiel nach Erreichen der ARDS-Kriterien von  $7,41 \pm 0,06$  auf  $7,17 \pm 0,06$  in der PCV-PEEP-Gruppe, hier zeigte sich auch bis zum Versuchsende keine signifikante Veränderung. In der av-ECLA-Gruppe fiel der pH in gleichem Maß auf  $7,18 \pm 0,07$ , stieg jedoch nach Durchströmung der av-ECLA auf physiologische Werte, am Versuchsende konnte ein Abfall auf  $7,24 \pm 0,08$  verzeichnet werden. Die gemischtvenöse Sauerstoffsättigung (SgvO<sub>2</sub>) fiel nach ARDS-Induktion von  $82 \pm 6\%$  auf  $48 \pm 16\%$  in der PCV-PEEP-Gruppe, bis zum Zeitpunkt T<sub>135</sub> kam es zum signifikanten Anstieg auf  $72 \pm 4\%$ , am Versuchsende mit Ausgangsbeatmung wurde ein Wert von  $38 \pm 15\%$  ermittelt (Signifikanz T<sub>165</sub> zu T<sub>135</sub>). In der av-ECLA-Gruppe kam es ebenfalls zum initialen Abfall der gemischtvenösen Sättigung auf  $45 \pm 10\%$ . Nach Eröffnung der av-ECLA kam es bereits zum Anstieg auf  $50 \pm 14\%$ , nach Einsetzen des Sauerstoffflusses (T<sub>45</sub>) stieg die Sättigung signifikant (Intra- und Intergruppenvergleich) auf  $72 \pm 7\%$ . Im weiteren Verlauf bis T<sub>135</sub> kam es zu keiner weiteren Zunahme der SgvO<sub>2</sub>, am Ende des Versuchs fiel sie ebenfalls signifikant auf  $38 \pm 15\%$ .



**Diagramm 4:** SgvO<sub>2</sub>-Verlauf:  $p < 0,05$ : \* = vorhergehender Zeitpunkt, # = T<sub>135</sub> zu T<sub>45</sub>, § = PCV-PEEP-Gruppe vs. av-ECLA-Gruppe

Qs/Qt nahm in beiden Gruppen signifikant von  $2 \pm 3\%$  auf  $63 \pm 3\%$  (PCV-PEEP-Gruppe) bzw. von  $5 \pm 3\%$  auf  $59 \pm 7\%$  (av-ECLA-Gruppe) nach Auslösung des Lungenversagens zu. Im weiteren Verlauf kam es in der av-ECLA-Gruppe zu einem Anstieg von  $59 \pm 7\%$  auf  $62 \pm 11\%$  nach Freigabe des Blutflusses über die Membran. Qs/Qt stieg anschließend auf  $68 \pm 8\%$ , nachdem die Membran mit 10 L/min Sauerstoff durchflossen wurde. In beiden Gruppen kam es dann schließlich zur signifikanten Verringerung des Shunts bis zum Zeitpunkt T<sub>135</sub> auf  $16 \pm 12\%$  (PCV-PEEP-Gruppe) und  $21 \pm 12\%$  (av-ECLA-Gruppe). Am Versuchsende (T<sub>165</sub>) stieg Qs/Qt wieder signifikant auf  $65 \pm 10\%$  und  $55 \pm 12\%$  an. Im Intergruppenvergleich gab es keine signifikanten Unterschiede.

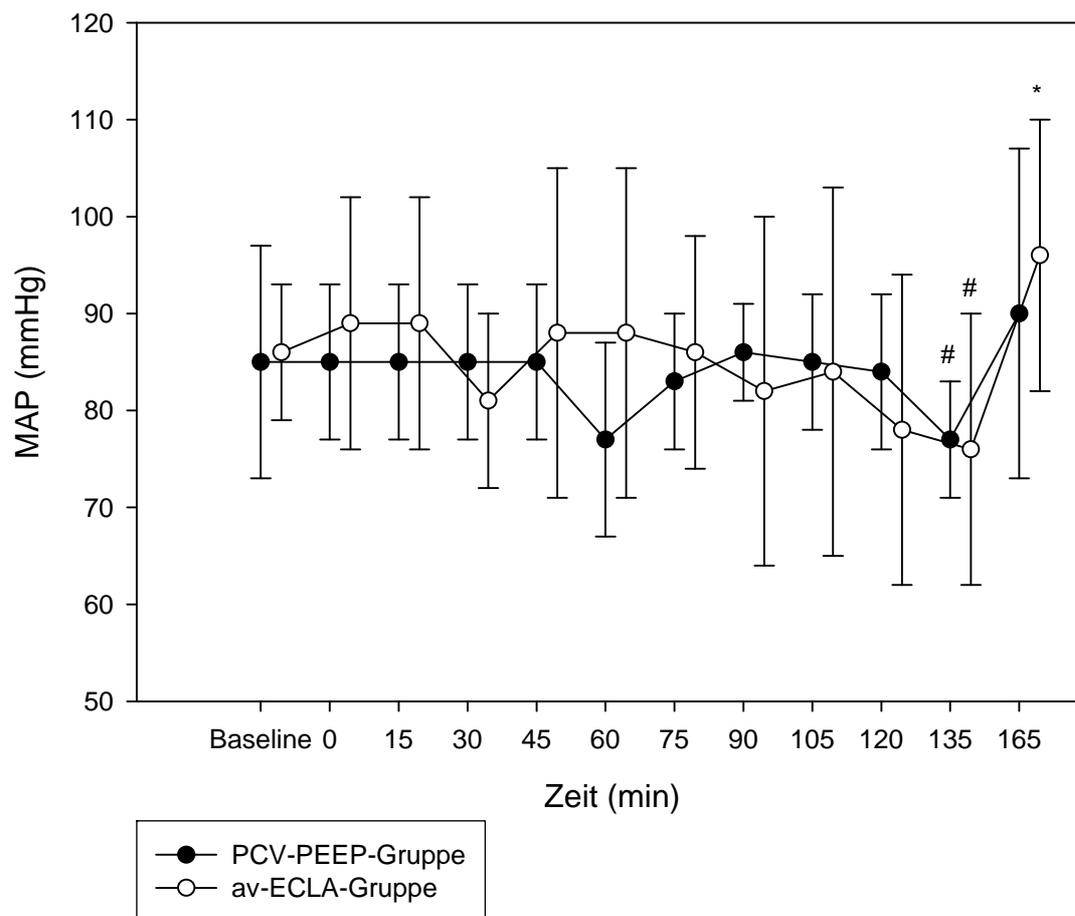
**Tabelle 2:** Beatmung/ Gasaustausch PCV-PEEP-Gruppe vs. av-ECLA-Gruppe :  $p < 0,05$ : \* = vorhergehender Zeitpunkt, # = T135 zu T45, § = PCV-PEEP-Gruppe vs. av-ECLA-Gruppe

	Zeit	Baseline	0	15	30	45	60	75	90	105	120	135	165
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	PCV-PEEP Gruppe	628±34	54±11*	53±11	53±11	53±11	62±18	86±43	128±78	228±135	308±158	383±170#	48±11*
	av-ECLA Gruppe	597±53	51±9*	51±9	54±14	56±5	61±12	76±29	138±104	250±189	305±223	368±182#	50±12*
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	PCV-PEEP Gruppe	43±2	70±8*	70±8	70±8	70±8 §	67±6 §	67±6 §	67±5 §	66±6 §	67±6 §	69±8 §	75±15 §
	av-ECLA Gruppe	41±3	73±10*	73±10	71±10	47±7*	43±8	40±7	39±7	38±8	34±8	33±7#	60±10*
pH	PCV-PEEP Gruppe	7,41±0,06	7,17±0,06	7,17±0,06	7,17±0,06	7,17±0,06	7,2±0,04	7,22±0,04	7,22±0,06	7,21±0,03	7,22±0,06	7,19±0,03	7,2±0,11
	av-ECLA Gruppe	7,41±0,04	7,18±0,07	7,18±0,07	7,18±0,07	7,33±0,08	7,37±0,08	7,4±0,08	7,4±0,08	7,39±0,08	7,39±0,08	6,77±1,73	7,24±0,08
Qs/Qt	PCV-PEEP Gruppe	0,02±0,03	0,63±0,06*	0,62±0,08	0,62±0,08	0,62±0,08	0,56±0,11	0,43±0,15	0,41±0,14	0,27±0,11	0,21±0,12	0,16±0,12#	0,65±0,1*
	av-ECLA Gruppe	0,05±0,03	0,59±0,07*	0,59±0,07	0,62±0,11	0,68±0,08	0,6±0,12	0,56±0,13	0,46±0,18	0,36±0,21	0,27±0,18	0,21±0,12#	0,55±0,09*
PIP (cmH <sub>2</sub> O)	PCV-PEEP Gruppe	17±2	29±2*	29±2	29±2	29±2	34±3	36±2	40±4	39±2	43±2	47±2#	30±2*
	av-ECLA Gruppe	19±2	30±2*	30±2	30±2	29±2	34±2	35±6	6±6	38±6	43±3	46±4#	27±3*
SgVO <sub>2</sub> (%)	PCV-PEEP Gruppe	82±6	48±16*	47±16	47±16	47±17 §	51±14 §	58±10 §	67±8 §	70±6 §	69±5 §	77±6 §	38±15*
	av-ECLA Gruppe	80±9	45±10*	45±10	50±14	72±7*	71±8	74±10	76±8	78±6	76±10	76±3	54±10*

### 3.5.3 Hämodynamik

Nach Erreichen des ARDS kam es in der PCV-PEEP-Gruppe zu keiner signifikanten Änderung der HR: diese fiel von  $81 \pm 15/\text{min}$  ( $T_{\text{Baseline}}$ ) auf  $78 \pm 12/\text{min}$  ( $T_0$ ). In der av-ECLA-Gruppe kam es zur Reduktion von  $74 \pm 10/\text{min}$  auf  $58 \pm 20/\text{min}$ . Im weiteren Versuchsverlauf kam es dann vom Zeitpunkt  $T_{45}$  bis zum Zeitpunkt  $T_{135}$  zu einer signifikanten Abnahme der HR auf  $61 \pm 8/\text{min}$  in der PCV-PEEP-Gruppe. Der Abfall der HR auf  $66 \pm 15/\text{min}$  in der av-ECLA-Gruppe war jedoch nicht signifikant. Ebenfalls nicht signifikant war der Anstieg der Herzfrequenz in der av-ECLA-Gruppe bei Öffnung der AV-ECLA, hier kam es zu einer Steigerung von  $58 \pm 20/\text{min}$  auf  $74 \pm 17/\text{min}$ . Zum Versuchsende (PEEP 5 cmH<sub>2</sub>O, Zeitpunkt  $T_{165}$ ) kam es wieder zum Anstieg der HR auf  $80 \pm 21/\text{min}$  (PCV-PEEP-Gruppe) bzw.  $74 \pm 13/\text{min}$  (av-ECLA-Gruppe).

Der MAP zeigte sich auch unter ARDS-Bedingungen stabil. Bei Freigabe des Blutflusses über die av-ECLA kam es zum nicht signifikanten Abfall des MAP von  $89 \pm 13$  mmHg auf  $81 \pm 9$  mmHg, nach Freigabe des Sauerstoffflusses stieg dieser wieder auf  $88 \pm 17$  mmHg. Im Verlauf von  $T_{45}$  bis  $T_{135}$  sank der MAP signifikant von  $85 \pm 8$  mmHg auf  $77 \pm 6$  mmHg (PCV-PEEP-Gruppe), bzw. von  $88 \pm 17$  mmHg (av-ECLA-Gruppe) auf  $76 \pm 14$  mmHg. Zum Zeitpunkt  $T_{165}$  stieg der MAP wieder auf  $90 \pm 17$  mmHg (PCV-PEEP-Gruppe), in der av-ECLA-Gruppe signifikant nach Ausklemmung der Membran auf  $96 \pm 14$  mmHg.



**Diagramm 5:** MAP-Verlauf:  $p < 0,05$ : \* = vorhergehender Zeitpunkt, # =  $T_{135}$  zu  $T_{45}$

Nach Induktion des ARDS zeigte sich ein Anstieg des HZV von  $2,8 \pm 0,2$  L/min auf  $5,7 \pm 1,4$  L/min in der PCV-PEEP-Gruppe, sowie von  $2,7 \pm 0,2$  auf  $5,8 \pm 0,8$  L/min in der av-ECLA-Gruppe. Die Öffnung der av-ECLA führte zu keiner signifikanten Abnahme des HZV, jedoch kam es von  $T_{45}$  bis  $T_{135}$  zu einer signifikanten Reduktion des HZV in beiden Gruppen auf  $3,1 \pm 0,5$  L/min (PCV-PEEP-Gruppe) und  $2,9 \pm 0,4$  L/min (av-ECLA-Gruppe). Zum Zeitpunkt  $T_{165}$  nahm das HZV wieder signifikant zu (im Vergleich zu  $T_{135}$ ).

Der mittlere pulmonalarterielle Blutdruck (mPAP) stieg nach Erreichen der ARDS-Kriterien in beiden Gruppen von  $20 \pm 3$  mmHg auf  $27 \pm 4$  mmHg (PCV-PEEP-Gruppe) sowie von  $19 \pm 3$  mmHg auf  $27 \pm 6$  mmHg (av-ECLA-Gruppe). Bis zum Zeitpunkt  $T_{135}$  kam es zur signifikanten Steigerung des mPAP in beiden Versuchsgruppen auf  $36 \pm 4$  mmHg in der PCV-PEEP-Gruppe sowie auf  $31 \pm 5$  mmHg in der av-ECLA-Gruppe. Die Absenkung des PEEP und die Ausklemmung der Membranlung hatten keinen signifikanten Einfluss auf den mPAP.

HR, MAP, HZV, mPAP zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Der ZVD zeigte keine signifikanten Veränderungen nach der Lungenlavage, stieg aber im Intragruppenvergleich signifikant während des Versuches von  $8,1 \pm 2,8$  mmHg auf  $14,4 \pm 3,2$  mmHg (PCV-PEEP-Gruppe) sowie von  $6,4 \pm 2$  mmHg auf  $10,4 \pm 3,9$  mmHg (av-ECLA-Gruppe) an (T<sub>45</sub> bis T<sub>135</sub>). Auch im Intergruppenvergleich zeigen sich beim ZVD signifikant höhere Werte in der PCV-PEEP-Gruppe, verglichen mit der av-ECLA-Gruppe. Am Ende des Versuchs fielen die ZVD-Werte in beiden Gruppen signifikant ab (T<sub>135</sub> zu T<sub>160</sub>).

Auch beim PCWP kam es zum signifikanten Anstieg (T<sub>45</sub> bis T<sub>135</sub>) von  $9,8 \pm 2,5$  mmHg auf  $16,3 \pm 2,1$  mmHg (PCV-PEEP-Gruppe) und von  $9,3 \pm 3,2$  mmHg auf  $13,8 \pm 1,4$  mmHg (av-ECLA-Gruppe). Hier kam es ebenfalls wie beim ZVD zum signifikanten Abfall des PCWP am Zeitpunkt T<sub>165</sub>. Innerhalb der Gruppen gab es keine signifikanten Unterschiede.



## **4 Diskussion**

### 4.1 Kernaussagen

Im Rahmen dieser Studie geht es um die Beantwortung verschiedener Fragen zum Einsatz einer av-ECLA in Kombination mit PCV-PEEP-Beatmung im Großtier-ARDS-Modell.

Die wichtigsten Ergebnisse sind:

1. Das durch die saline Lavage ausgelöste ARDS scheint beständig über mehrere Stunden zu sein.
2. Der Einbau einer av-ECLA erfordert geschultes Assistenzpersonal.
3. Es kommt zur initialen Abnahme des MAP durch den Einsatz der av-ECLA.
4. Hohe PEEP-Niveaus führen zur signifikanten Abnahme des MAP.
5. Normokapnie in Kombination mit lungenprotektiver Beatmung kann im vorliegenden Versuch nur durch den Einsatz einer av-ECLA erzielt werden.
6. Die Sauerstoffaufnahme über die Membranlungge ist hocheffektiv, der Beitrag zum Gesamtsauerstoffangebot ( $DO_2$ ) jedoch gering.
7. Es kommt zum signifikanten Anstieg der gemischtvenösen Sauerstoffsättigung durch die av-ECLA.
8. Die Kohlendioxidelimination über die av-ECLA ist hocheffektiv.
9. Der arteriovenöse Druckabfall über die Membran ist sehr gering.
10. Es kommt nach Freigabe des Blutflusses über die av-ECLA zum Anstieg von  $Q_s/Q_t$ , mit Start des Sauerstoffflusses kommt es zur weiteren Steigerung.

### 4.2 Das ARDS-Modell

Der Gasaustausch der Versuchstiere verschlechterte sich nach den Lavagen signifikant. Mit einem  $PaO_2/FiO_2$ -Index von deutlich unter 200 mmHg wurde bei allen Versuchstieren dieses Kriterium für ein schweres Lungenversagen erfüllt. Das lediglich mit der Ausgangsbeatmung versehene Kontrolltier zeigte keine Verbesserung des Gasaustauschs im Versuchszeitraum. Dies kann als Hinweis auf die Stabilität dieses ARDS-Modells gewertet werden. Nachfolgende Versuche bestätigten die Beständigkeit dieses salinen Lavagemodells (54).

Die Tiere der PCV-PEEP-Gruppe sowie der av-ECLA-Gruppe zeigten im Verlauf unter differenzierter ARDS-Therapie eine signifikante Besserung des  $PaO_2/FiO_2$ -Quotienten, fielen jedoch am Versuchsende mit Beendigung der Therapie wieder signifikant mit dem Sauerstoffpartialdruck. Somit wurden erneut die Kriterien für ein Akutes Lungenversagen erfüllt, was für die Stabilität des Lavage-induzierten ARDS spricht.

Der signifikante Anstieg des HZV nach Induktion des ARDS ging ohne einen signifikanten Abfall des Hämoglobin-Gehalts bzw. des Hämatokrits einher, so dass hier eine Resorption der Lavagelösung ausgeschlossen werden kann. Die Flüssigkeit wurde nach allen Lavagen durch Lagerung der Tiere in Kopftieflage nahezu vollständig aus den Lungen entfernt. Auch wenn es zu keinem wesentlichen Anstieg der Herzfrequenz kam, muss doch die systemische Entzündungsreaktion (SIRS), wie sie beim ARDS vorkommen kann, als Ursache der HZV-Erhöhung in Erwägung gezogen werden.

Es kommt beim Lavage-induzierten ARDS-Modell hauptsächlich aufgrund der Auswaschung von Surfactant mit daraus resultierender Erhöhung der alveolären Oberflächenspannung sowie Herabsetzung der Lungencompliance zum Alveolarkollaps. Hiermit kommt es zur rapiden Verschlechterung des Gasaustauschs und zur schnellen Erfüllung von ALI- bzw. ARDS-Kriterien (55). Der Verlust von Surfactant ist allerdings nur ein Teilaspekt der Pathogenese des humanen Lungenversagens, weshalb sich dieses Modell z.B. zur Untersuchung der Rolle des Surfactant im ARDS und dessen Substitution eignet. Ebenfalls passend sind Studien zu Atemwegsdrücken im Hinblick auf alveoläres Recruitment sowie zyklischem Recruitment/Derecruitment. Für Untersuchungen zur Pathogenese des Akuten Lungenversagens ist dieses Modell nicht geeignet (56), da eine primäre Schädigung des Alveolarepithels ohne weitere Beeinflussung wie maschinelle Beatmung oder Gabe von Endotoxinen nicht beobachtet wird (57).

Andere Möglichkeiten zur Auslösung eines ALI/ARDS im Tiermodell stellen z.B. die systemische Infusion von Ölsäure, Lipopolysacchariden, Bleomycin und Bakterien dar. Auch die Aspiration von Säure oder die intrapulmonale Gabe von Bakterien ist möglich. Mit hohem Aufwand verbunden ist die Auslösung eines Lungenversagens durch pulmonale und nicht-pulmonale Ischämie/Reperusionsmodelle. Die iatrogen herbeigeführte Darmperforation führt ebenfalls zu Sepsis mit ARDS (57).

Auch wenn alle genannten Möglichkeiten zur Auslösung eines ALI oder ARDS mit Verschlechterung des pulmonalen Gasaustauschs führen, kann doch keines dieser Modelle alle Charakteristika eines humanen ARDS reproduzieren. Alle Tiermodelle basieren auf der Auslösung des Lungenversagens durch hauptsächlich eine Ursache. Das menschliche ARDS ist jedoch häufig ein Zusammenspiel von mehreren Faktoren in Kombination mit Komorbidität. Ein einzelner Auslöser ist sehr selten. Im Tiermodell kommt es zur Schädigung des alveolären Epithels oder des Endothels, in manchen Modellen auch zum Defekt beider Strukturen mit den entsprechenden Folgen. Im humanen ARDS ist allerdings bisher noch nicht vollständig geklärt, welches Gewebe primär geschädigt wird (57).

#### 4.3 Instrumentierung der Versuchstiere mit av-ECLA-Kanülen

Im vorliegenden Versuch wurde der Einbau der av-ECLA-Kanülen chirurgisch realisiert. Nach steriler Vorbereitung des Operationsgebiets wurden die Femoralgefäße auf beiden Seiten freipräpariert. Insgesamt erforderte dieses Prozedere neben dem Operateur die Assistenz von mindestens zwei weiteren, chirurgisch erfahrenen Personen. Nach erfolgter Präparation wurden die Gefäße mit farbigen Bändern („LOOPS“) gekennzeichnet, mittels Gefäßklemmen kurzfristig ausgeklemmt und direkt punktiert. Das Einführen der entsprechenden Kanülen erfolgte mittels Seldinger-Technik. Aufgrund der großen Wundfläche ist streng steriles Vorgehen obligat um eine Kontamination und Infektion der Versuchstiere zu vermeiden. Aufgrund der lokalen Reaktion der Gefäße (Vasospasmus) auf den OP-Reiz war es schwierig, den exakten Durchmesser der Gefäße zu ermitteln. Dies ist wichtig für die Wahl des richtigen Durchmessers der av-ECLA-Kanülen, da stets ein genügend hoher Blutfluss neben den Kanülen für die Versorgung der Extremität erhalten bleiben muss. Neben der regelmäßigen Bestimmung des Serumlaktats ist die periphere Pulsoxymetrie der Extremität ein hilfreiches Mittel um Ischämien frühzeitig zu erkennen. In dieser Studie kam es bei keinem Versuchstier zu Ischämien.

Eine Alternative zu diesem Verfahren stellt die ultraschallgesteuerte, perkutane Punktion der Gefäße mit Platzierung des Seldinger-Drahts dar. Bei diesem Verfahren muss ebenfalls streng steril gearbeitet werden, jedoch ist das Risiko einer Infektion aufgrund des bedeutend kleineren Eingriffsbereichs mutmaßlich geringer. Auch der instrumentelle und personelle Aufwand ist im Vergleich zur operativen Freilegung kleiner. Sowohl im Tierexperiment als auch beim humanen Patienten ist dieses Verfahren mittlerweile etabliert (58;59). Auch kann der Durchmesser des zu punktierenden Gefäßes vorher exakt sonographisch ausgemessen werden, um die korrekte Kanülen-Größe zu wählen. Eine Irritation des Gefäßes mit z.B. einer Reaktion im Sinne eines Vasospasmus unterbleibt durch die nicht-invasive Vermessung. 30% des Durchmessers des Gefäßlumens sollten für die Perfusion der Extremität erhalten bleiben (59).

#### 4.4 Handhabung der av-ECLA, Komplikationen

Nach erfolgreicher Einbringung der Kanülen in die Femoralgefäße wird wie beschrieben die av-ECLA konnektiert. Hierbei ist die absolute Luftfreiheit des Systems von großer Wichtigkeit um z.B. Luftembolien zu vermeiden. Mit oben beschriebener Methode ist die luftfreie Konnektierung der Membran mit den Kanülen problemlos möglich, erfordert aber den Einsatz von zwei mit der Maßnahme vertrauten Personen. Die Entlüftung der av-ECLA

Membran dauerte bis zu 30 Minuten und ist nach beigefügter Anleitung problemlos durchzuführen. Die Zeit, welche bis zur kompletten Entlüftung des Systems benötigt wird, sollte bei Erwägung eines av-ECLA-Einsatzes in einer Notfallsituation bedacht werden. Ebenso müssen die Personen, welche den Einbau vorbereiten bzw. assistieren mit diesem Verfahren vertraut sein. Die Membran wird auf der beigefügten Halterung befestigt und z.B. mit Klebestreifen gegen Umkippen gesichert. Wichtig ist, dass der CO<sub>2</sub>-Auslass am unteren Pol der Membran ein freies Abblasen des Kohlendioxids erlaubt und nicht durch z.B. Decken o.ä. verschlossen wird.

Die Zufuhr von Sauerstoff darf nur durch geeichte Flussmesser ohne Wasseranfeuchtung erfolgen. Durch den Einsatz von Befeuchtern („AquaPak“) kann Wasser in die Membran eindringen und so die Funktion beeinträchtigen. Sehr wichtig ist die Sicherung der Schlauchverbindungen mit den beigefügten Sicherungsclips. Am Einsatzort der Membran müssen zudem die speziellen, armierten Klemmen vorgehalten werden, um im Falle einer akzidentellen Diskonnektion die av-ECLA-Kanülen abklemmen zu können und somit hohen Blutverlust zu vermeiden.

In dieser Studie kam es zu keinerlei Problemen in der Handhabung der Membran, was sowohl auf die gewissenhafte Vorbereitung des Einbaus unter Studienbedingungen als auch den kleinen Kreis der an dieser Maßnahme beteiligten Personen zurückzuführen ist. Wird av-ECLA z.B. auf einer Intensivstation eingesetzt, müssen alle beteiligten Pflegekräfte und Ärzte in die Gefahren und Verhaltensweisen im Umgang mit der Membran eingewiesen werden.

Technische Probleme können z.B. das Auftreten einer Luft- oder Plasma-Leckage sowie die Bildung von großen Blutgerinnseln an der Gasaustauschfläche sein (51;60). Hier kann der Einbau einer neuen Membran bei Belassen der Kanülen nötig werden. In dieser Studie kam es, mutmaßlich bedingt durch die Kürze des Versuchszeitraums, zu keinen technischen Defekten. Ebenfalls wurde zu keinem Zeitpunkt eine Thrombosierung der Kanülen oder eine relevante Blutung bei den Versuchstieren durch die Heparinisierung beobachtet. Insgesamt liegt die Komplikationsrate der av-ECLA-Technik beim Menschen bei 15-20% (51;60).

#### 4.5 Therapie des Lavage-induzierten ARDS: PCV-PEEP-Gruppe vs. av-ECLA-Gruppe

Im Versuchsverlauf kam es mit steigendem PEEP und Beatmungsdrücken zu einer signifikanten Verbesserung des Gasaustauschs in beiden Versuchsguppen, jedoch zeigte sich kein Unterschied zwischen den Gruppen. Ab T<sub>90</sub> kam es in beiden Gruppen bei einem PEEP von 14 cmH<sub>2</sub>O zum Anstieg des PaO<sub>2</sub> auf > 100 mmHg. Im weiteren Verlauf verbesserte sich die Oxygenierung auf > 350mmHg bei PEEP 23 cmH<sub>2</sub>O. Mit Zunahme der Beatmungsdrücke

kam es zum signifikanten Abfall des MAP, alle Tiere kamen jedoch ohne Unterstützung des Kreislaufs mit Katecholaminen aus. Ebenfalls sank die Herzfrequenz der PCV-PEEP-Gruppe signifikant, die av-ECLA-Gruppe zeigte ebenfalls eine Reduktion, welche allerdings nicht signifikant war. MPAP, ZVD, PCWP stiegen bis zum Versuchsende in beiden Gruppen signifikant an. Hier zeigte sich ein geringerer ZVD in der av-ECLA-Gruppe.

Die Freigabe des av-ECLA-Shunts führte in der av-ECLA-Gruppe zu einem kurzzeitigen Abfall des MAP ( $T_{30}$ ), welcher nicht signifikant war. Bis zum nächsten Messpunkt ( $T_{45}$ ) stieg der MAP bereits wieder auf den Ausgangswert. Es kann also eindeutig festgestellt werden, dass der Einsatz der av-ECLA bei ausreichendem HZV und Normovolämie zu keinen signifikanten hämodynamischen Veränderungen führt.

Die Öffnung des Blutflusses über die Membran führte zu keiner Veränderung des Gasaustauschs, erst das Anlegen von 10 L/min Sauerstoff hob die gemischtvenöse Sauerstoffsättigung signifikant an. Es war keine Veränderung am arteriellen Sauerstoffpartialdruck zu verzeichnen, was mutmaßlich auf den hohen Rechts-Links-Shunt mit  $68 \pm 8\%$  zu diesem Zeitpunkt zurückzuführen ist. Die hohe Beimischung von nicht-oxygeniertem Blut lässt keine Änderung des  $PaO_2$  zu. Bereits bei Öffnung des av-ECLA-Shunts kommt es zur leichten Erhöhung von  $Q_s/Q_t$ , die Freigabe des Sauerstoffflusses erhöht den Rechts-Links-Shunt weiter. Mit Verbesserung des Gasaustauschs bei steigendem PEEP-Niveau und Plateaudruck kam es zur deutlichen Abnahme des Beitrages der av-ECLA zum  $DO_2$ . Es kommt über die av-ECLA stets zur maximalen Aufsättigung des Hb sowie des physikalisch gelösten Sauerstoffs im Blut, welches über die Membran fließt. Der limitierende Faktor für die Menge des aufgenommenen Sauerstoffs über die av-ECLA ist der Blutfluss. Mit Verbesserung der Oxygenierung über die Lunge kommt es zum Anstieg der arteriellen Sauerstoffsättigung. Das nun besser oxygenierte Blut gelangt über den arteriellen Schenkel in die av-ECLA und erfährt hier die weitere Aufsättigung auf 100%. Da die Menge des über die av-ECLA aufgenommenen Sauerstoffs neben dem Blutfluss hauptsächlich von der Sättigung des in der Membran zu oxygenierendem Hb abhängt, kommt es hier zu diesem Ergebnis. Schlecht oxygeniertes Blut wird demnach maximal aufgesättigt, die Sauerstoffaufnahme über die Membran ist hoch, ebenfalls der Beitrag zur  $DO_2$ . Je besser die Oxygenierung über die Lunge wird, desto weniger Hb ist über die Membran aufzusättigen. Der Beitrag der av-ECLA zum  $DO_2$  lässt folglich nach. Der weiterhin hohe Sauerstoffpartialdruck nach der av-ECLA fällt durch die geringe Löslichkeit von Sauerstoff im Blut in der Gesamtmenge des aufgenommenen  $O_2$  nicht ins Gewicht. Nach dem Bunsen'schen Löslichkeitskoeffizienten werden pro mmHg Sauerstoffpartialdruck 0,003 ml  $O_2$  im Blut gelöst (23).

Der Druckabfall über die 1,3m<sup>2</sup> Membran ist mit  $2,9 \pm 0,7$  mmHg nicht signifikant, es wurde bei ausreichendem hohem HZV stets ein Fluss von  $1,02 \pm 0,01$  L/min gemessen. Der Shuntanteil betrug  $27 \pm 3$  %.

Die Kohlendioxidelimination war bei konstantem Sauerstofffluss von 10 L/min konstant bei  $134 \pm 16,7$  ml/min. Bei einem Durchschnittsgewicht der Versuchstiere von 52 kg und einer hiermit errechneten Kohlendioxidproduktion von 156 ml/min (bei einer Produktion von 3 ml/kg/min (23)) ist die CO<sub>2</sub>-Elimination als hocheffektiv anzusehen. Auch die Erzielung von Normokapnie in der av-ECLA-Gruppe bestätigt dieses Ergebnis. Hier kam es unter lungenprotektiver Ventilation mit einem Tidalvolumen von 6 ml/kg zu physiologischen CO<sub>2</sub>-Werten.

Auch der pH normalisierte sich in der av-ECLA Gruppe, was unter klinischen Bedingungen eine wichtige Rolle z.B. in der Gerinnungsphysiologie spielt. Hier zählt der physiologische pH neben Hb, Kalzium und Normothermie als wichtiger Kofaktor für eine optimale Gerinnung (61). Eine Azidose führt zudem zur: Zunahme der cerebralen Durchblutung, Rechts-Verschiebung der Sauerstoffbindungskurve mit Verschlechterung der Sauerstoffaufnahme, Erhöhung des PAP sowie zu einer begleitenden Hyperkaliämie. Proarrhythmische Effekte am Myokard werden ebenfalls beschrieben (22).

Wird unter lungeprotektiver Beatmung mit kleinen Tidalvolumen ein hoher PaCO<sub>2</sub> zugunsten von Lungenprotektion toleriert (= permissive Hyperkapnie), kommt es ebenfalls zu diesen Folgen. Eine intakte Nierenfunktion kann die respiratorische Azidose teilweise metabolisch kompensieren, so dass PaCO<sub>2</sub>-Werte von bis zu 100 mmHg unter Berücksichtigung der Nebenwirkungen unter bestimmten Umständen toleriert werden können (40).

In dieser Studie kam es in beiden Gruppen am gleichen Messpunkt (T<sub>90</sub>) zur Verbesserung des PaO<sub>2</sub> auf > 100mmHg, allerdings mit Beatmungsspitzenrücken von  $40 \pm 4$  cmH<sub>2</sub>O (PCV-PEEP-Gruppe) bzw.  $36 \pm 6$  cmH<sub>2</sub>O (av-ECLA-Gruppe). Beatmungsdrücke > 35 cmH<sub>2</sub>O können die Mortalität bei beatmeten Patienten erhöhen (62), so dass das Ziel einer modernen Beatmungstherapie die Reduktion des maximalen Spitzendruckes sein muss, auch wenn dies- wie in dieser Studie- oft nicht in ausreichendem Maße möglich ist. Die Studie des ARDS-Network empfiehlt hier als obere Druckbegrenzung 30 cmH<sub>2</sub>O (33). Wird der PEEP jedoch zur Optimierung der Oxygenierung erhöht, fällt die Druckamplitude zur Generierung des Tidalvolumens entsprechend gering aus. Dies kann zu kleinen Tidalvolumina und hiermit auch steigenden PaCO<sub>2</sub>-Werten führen. Eine av-ECLA kann dann, z.B. bei Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma, zu Normokapnie und Neuroprotektion führen (63).

Eine Möglichkeit, die PEEP-Bestimmung bzw. -Optimierung durchzuführen ist neben der PEEP-Titrierung oder Einstellung nach empirischen Daten die Bestimmung einer Druckvolumenbeziehung. Nach Bestimmung des unteren und oberen Umschlagspunkts kann der optimale Bereich der Beatmung ermittelt werden. Dieser Bereich der Druckvolumenkurve wird auch als „sicheres Fenster“ bezeichnet. Das Atelektrauma wird durch entsprechend hohen PEEP (über dem unteren Umschlagspunkt) vermieden. Die Gefahr der Überblähung der Lunge mit Entstehung von Baro- und Volutrauma wird durch Eingrenzung des Spitzendrucks auf Werte unterhalb des oberen Umschlagspunkts gering gehalten (31;36). Somit kann es zur Begrenzung der Lungenschädigung durch den Respirator kommen (64). Die Durchführung einer Druckvolumenbeziehung setzt allerdings einen entsprechenden Volumenstatus und kardiale Stabilität des Patienten voraus, um die hämodynamischen Auswirkungen des hohen intrathorakalen Drucks während der Bestimmung der Kurve kompensieren zu können.

#### 4.6 av-ECLA-Einsatz: Patienten, Zeitpunkt, Kontraindikation, Mobilität

Der Gebrauch der av-ECLA erlaubt die Verwendung von niedrigen, lungenschonenden Tidalvolumina und kann zu Normokapnie im schweren ARDS führen. Obwohl hocheffektive Kohlendioxid-Elimination erzielt werden kann, kommt es lediglich zu einem minimalen Beitrag zur Oxygenierung. Einzelne Fallberichte beschreiben den Gebrauch der Membran als „Rescue-Therapie“ im schwersten Lungenversagen (65;66). Von anderen Autoren werden „slow“- und „fast“-Einschlusskriterien für den Gebrauch von extrakorporalen Membranen definiert (51). Die Arbeitsgruppe um Prof. Bein aus Regensburg entwickelte einen Algorithmus, nach dem Patienten entweder einer av-ECLA oder einer ECMO zugeführt werden. Nach einem primärem Stabilisierungsversuch des Patienten mit Lagerung in Bauchlage, Infekt- und Volumenmanagement sowie Einstellung des PEEP-Niveaus nach dem ARDS-Network (Kopplung von PEEP und  $FiO_2$ = je höher  $FiO_2$  gewählt werden muss, desto höher wird der PEEP eingestellt) in Kombination mit lungenprotektiven Tidalvolumina (= 6 ml/kg), kommt es zu Reevaluierung des Gasaustauschs. Kommt es unter dieser optimierten Therapie zu einem  $PaO_2/FiO_2$ -Quotienten von  $\leq 80$  mmHg, wird der Einsatz einer ECMO als Rescue-Maßnahme bei schwerster Hypoxämie indiziert. Ist der  $PaO_2/FiO_2$ -Quotient  $> 80$  mmHg und liegt zeitgleich eine schwere Azidose mit einem pH von  $< 7,25$  vor, ist der Einsatz einer av-ECLA anzustreben. Voraussetzung hierfür ist eine ausreichende myokardiale Pumpfunktion, welche z.B. durch eine Echokardiographie nachzuweisen ist. Absolute

Kontraindikationen für den Einsatz sind das Vorliegen einer HIT, schwere Schocksymptomatik, dekompensierte Herzinsuffizienz, pAVK (Stadium  $\geq 3$ ) (60).

Eine optimale Kombination von lungenprotektiver Beatmung und Normokapnie bietet die av-ECLA für Patienten mit der Kombination von ARDS und schwerem Schädel-Hirn-Trauma: durch effektive Decarboxylierung kann Normokapnie und hiermit Neuroprotektion bei gleichzeitiger Lungenprotektion erzielt werden. Eine Vollheparinisierung mit der Gefahr der intrakraniellen Blutung wird durch die Spezialbeschichtung des Systems vermieden (PTT < 50 Sekunden) (63).

Auch der mobile Einsatz der av-ECLA wird in der Literatur beschrieben. Sowohl im nationalen als auch im internationalen Interhospitaltransport (boden- und luftgebunden) konnte gezeigt werden, dass die Membran den sicheren Transport von Patienten mit ARDS auch über längere Strecken in spezialisierte Zentren erlaubt (67;68).

#### 4.7 ECMO-Therapie

Die „klassische“ ECMO kann im schwersten Lungenversagen die Oxygenierung und Decarboxylierung übernehmen und so die Lunge des Patienten komplett ersetzen. Absolute Kontraindikationen bestehen nicht, zu den relativen gehören das Versagen der Gerinnung, die akute Schocksymptomatik sowie die HIT. Häufige Komplikationen sind Blutungen, Membranleckagen, Hämolyse und Thrombosierung des Systems. Angetrieben durch eine Rollerpumpe wird venovenös das Blut unter Heparinisierung (PTT > 60 Sekunden) durch den Oxygenator bewegt, was zu hoher Bluttraumatisierung führt. Das Verfahren zeigt in entsprechenden Studien keinen Überlebensvorteil und ist kosten- und personalintensiv (60). Die Komplikationsrate wird mit 20-50% angegeben (69). Neue Entwicklungen brachten eine miniaturisierte ECMO hervor, welche mit Zentrifugalpumpen arbeitet. Diese Pumpen sollen zu einer geringeren systemischen Belastung (Hämolyse/Inflammationssyndrom) führen. Auch soll die Blutungskomplikation aufgrund der geringeren Heparinisierung geringer sein (70).

#### 4.8 Limitationen des Versuchs

Eine Limitation unseres Versuchs ist die nicht durchgeführte Wiedereröffnung kollabierter Lungenareale durch entsprechende Rekrutierungsmanöver nach ARDS-Induktion. Dieses Procedere steht bei schlechter Oxygenierung in der Klinik als eine der Therapieoptionen an erster Stelle (38;39;71). Der Gasaustausch hätte hierdurch mutmaßlich verbessert werden können. Jedoch hätten durch Rekrutierungsmanöver zusätzliche Risiken wie hämodynamische Instabilität oder auch Barotrauma entstehen können.

Eine weitere Einschränkung muss hinsichtlich des ARDS-Modells gemacht werden: der Surfactantverlust und -mangel dieses Modells stellt nur einen Teilaspekt des humanen ALI/ARDS dar. V.a. hinsichtlich der pulmonalen Entzündungsreaktion mit proteinreichem Lungenödem ist das Surfactant-Auswasch-Modell nicht mit einem menschlichen Lungenversagen vergleichbar (1;56;57). Dennoch konnte der Effekt der av-ECLA auf den Gasaustausch realistisch studiert werden, da dieses Modell die Kriterien für ein schweres ARDS deutlich erfüllt hat.

Eine weitere Limitation dieses Versuchs stellt die Kürze des Versuchszeitraums dar: es lagen zwischen den einzelnen Messpunkten maximal 30 Minuten, während der Steigerung des PEEP und der Atemwegsdrücke lediglich 15 Minuten. Hier kann es bei längerer Beatmung sicherlich zu anderen Oxygenierungs-Ergebnissen aufgrund besserer Rekrutierung atelektatischer Areale bei niedrigeren Atemwegsdrücken und PEEP-Niveaus kommen. Zudem könnten bei längerer Versuchsdauer auch Probleme mit der av-ECLA wie Leckagen oder Thrombosierung von Membran oder Kanülen auftreten.

## **5 Zusammenfassung**

Das ARDS ist auch über 40 Jahre nach der klinischen Erstbeschreibung ein komplexes Krankheitsbild mit hoher Letalität. Ausgelöst durch eine Vielzahl von direkten und indirekten Ursachen stellt die schwere Gasaustauschstörung das Hauptproblem im ARDS dar. Durch Entwicklung neuer Therapiekonzepte gelingt es der modernen Intensivmedizin zunehmend die Symptome der Hypoxämie und Hyperkapnie zu beherrschen, wenn gleich die Letalität hoch bleibt.

In dieser Studie wird der Einfluss einer av-ECLA auf den Gasaustausch sowie die Hämodynamik im ARDS-Großtier-Modell untersucht. Hierzu wurden fünfzehn Pietrain-Schweine narkotisiert, mit intensivmedizinischer Ausstattung instrumentiert und anschließend iatrogen das ARDS herbeigeführt. Hierzu wurde die Methode des Lavage-induzierten Lungenversagens gewählt, in der die Induktion des ARDS über die Auswaschung von Surfactant erfolgt. Nach Induktion des ARDS und einer Stabilisierungsphase von 60 Minuten, in der der PaO<sub>2</sub> bei 100% Sauerstoffbeatmung stets < 100 mmHg war, erfolgte die Aufteilung in die Versuchsgruppen. Ein Kontrolltier wurde mit einer lungenprotektiven Beatmung ( $V_T=6$  ml/kg) und einem festen PEEP-Niveau von 5 cmH<sub>2</sub>O über den gesamten Versuchszeitraum beatmet. Eine Gruppe von sieben Versuchstieren wurde ebenfalls lungenprotektiv, jedoch mit steigenden PEEP-Niveaus beatmet. Sieben Tiere wurden zusätzlich zur Beatmung mit PEEP-Steigerung mit einer av-ECLA ausgestattet.

Das Modell des Lavage-induzierten ARDS war über den Versuchszeitraum beständig, nachfolgende Versuche konnten die Stabilität bestätigen.

Die Versuchstiere, welche mit einer av-ECLA ausgestattet waren, zeigten einen leichten Abfall des mittleren arteriellen Blutdrucks nach Eröffnung des Blutflusses über die Membran, welcher sich jedoch zügig stabilisierte, so dass auf kreislaufunterstützende Medikamente verzichtet werden konnte. Zeitgleich stieg der Rechts-Links-Shunt an. Mit Freigabe des Sauerstoffflusses über die Membran kam es zur signifikanten Reduktion des PaCO<sub>2</sub> sowie zu signifikanten Erhöhung der gemischtvenösen Sättigung und des Rechts-Links-Shunts. Die Sauerstoffaufnahme über die Membran war hocheffektiv, der Beitrag zum Gesamtsauerstoffangebot nahm im Verlauf des Versuchs stetig ab (bei zunehmender Oxygenierung durch die Lungen mit steigendem PEEP/PIP). Die Kohlendioxidelimierung war stets hocheffektiv. Es konnte in der Versuchsgruppe ohne av-ECLA zu keinem Zeitpunkt des Versuchs unter lungenprotektiver Beatmung Normokapnie erzielt werden.

Der Versuch zeigte eindrücklich die Effektivität der Decarboxlierung einer av-ECLA im schweren ARDS. Es wird hierdurch die Beatmung mit lungenschonendem Ansatz ermöglicht,

was weitere Schäden an der Lunge im Sinne eines VALI verringern kann. Zudem wird Normokapnie erreicht, was bei Krankheitsbildern wie dem schweren Schädelhirntrauma ein obligates Therapieziel sein muss. Ebenso kann av-ECLA helfen, den pH über Beherrschung der respiratorischen Azidose zu normalisieren, was u.a. für die Funktion der Gerinnung eine wichtige Rolle spielt. Schwere Nebenwirkungen der av-ECLA werden in der Literatur mit 15-20% angegeben, in dieser Studie konnte keine Komplikation beobachtet werden. Im Gegensatz zu ECMO-Therapie ist der Einsatz einer av-ECLA weniger kosten- und personalintensiv, kann jedoch nur die Decarboxylierung übernehmen. Durch die einfache Handhabung ist der Einsatz dieser Membranen nahezu überall möglich, so dass Patienten mit ARDS unter Zuhilfenahme dieses Verfahrens sicher in spezielle ARDS-Zentren verlegt werden können. Die Komplikationsrate bei av-ECLA ist deutlich unter der Rate einer ECMO-Therapie.

## 6 Abkürzungen

A.fem.= Arteria femoralis	NO= Stickstoffmonoxid
ALI= Acute Lung Injury	O <sub>2</sub> = Sauerstoff
AMV= Atemminutenvolumen	O <sub>2</sub> -Flow <sub>ECLA</sub> = Sauerstofffluß über die av-ECLA
ARDS= Acute Respiratory Distress Syndrom	PAO <sub>2</sub> = alveoläre Sauerstoffspannung
AT I= Alveolarzellen Typ I	P <sub>atm</sub> = Atmosphärendruck
AT II= Alveolarzellen Typ II	PaO <sub>2</sub> = Sauerstoffpartialdruck
av-ECLA= arterio-venöse ECLA	PaCO <sub>2</sub> = Kohlendioxidpartialdruck
BGA= Blutgasanalyse	PAP= pulmonalarterieller Druck
Blut-Flow <sub>ECLA</sub> = Blutfluß über die av-ECLA	PCV= druckkontrollierte Beatmung
CaO <sub>2</sub> = arterieller Sauerstoffgehalt	
C <sub>O<sub>2</sub></sub> = Sauerstoffgehalt des Blutes	PCWP= pulmonalarterieller Verschlussdruck
CcO <sub>2</sub> = pulmonal-kapillärer Sauerstoffgehalt	pECLA= pumpless ECLA
CO <sub>2</sub> = Kohlendioxid	
C <sub>postECLA</sub> = Sauerstoffgehalt des Blutes nach der av-ECLA	PEEP= positiv, endexpiratorischer Druck
C <sub>praeECLA</sub> = Sauerstoffgehalt des Blutes vor der av-ECLA	PIP= Beatmungsspitzenndruck
CvO <sub>2</sub> = gemischt-venöser Sauerstoffgehalt	PH <sub>2</sub> O= Wasserdampfdruck bei Körpertemperatur
ECLA= Extracorporal Lung Assist	P <sub>Tubus</sub> = Druck an der Tubuspitze
etCO <sub>2 av-ECLA</sub> = CO <sub>2</sub> -Konzentration am Auslass der av-ECLA	P <sub>praeECLA</sub> = Blutdruck vor der av-ECLA
Compliance= C	P <sub>postECLA</sub> = Blutdruck nach der av-ECLA
DO <sub>2</sub> = Sauerstoffangebot	P <sub>Plat</sub> = Plateaudruck der Beatmung
FiO <sub>2</sub> = inspiratorischer Sauerstoffgehalt	Qs/Qt= intrapulmonaler Rechts-Links-Shunt
FRC= funktionelle Residualkapazität	RR= Beatmungsfrequenz
HF/HR= Herzfrequenz	RQ= respiratorischer Quotient
Hb= Hämoglobin	SIRS= Systemic Inflammatory Response Syndrome
HFO= Hochfrequenzoszillations-Beatmung	SgvO <sub>2</sub> = gemischtvenöse Sauerstoffsättigung
HZV= Herzzeitvolumen	SpO <sub>2</sub> = periphere Sauerstoffsättigung
iLA= Interventional Lung Assist	SaO <sub>2</sub> = arterielle Sauerstoffsättigung
IL= Interleukine	V.fem.= Vena femoralis
iNO= inhaliertes Stickstoffmonoxid	VALI= beatmungsassoziierte Lungenschädigung
MAP= mittlerer arterieller Druck	V <sub>T</sub> = Tidalvolumen
mPAP= mittlerer pulmonalarterieller Druck	ZVD= zentralvenöser Druck

## 7 Literaturverzeichnis

1. Ashbaugh,D.G., Bigelow,D.B., Petty,T.L., and Levine,B.E. 1967. Acute respiratory distress in adults. *Lancet* **2**:319-323.
2. Murray,J.F., Matthay,M.A., Luce,J.M., and Flick,M.R. 1988. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am. Rev. Respir. Dis.* **138**:720-723.
3. Ware,L.B., and Matthay,M.A. 2000. The acute respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.* **342**:1334-1349.
4. Bernard,G.R., Artigas,A., Brigham,K.L., Carlet,J., Falke,K., Hudson,L., Lamy,M., Legall,J.R., Morris,A., and Spragg,R. 1994. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am. J. Respir. Crit Care Med.* **149**:818-824.
5. Abraham,E., Matthay,M.A., Dinarello,C.A., Vincent,J.L., Cohen,J., Opal,S.M., Glauser,M., Parsons,P., Fisher,C.J., Jr., and Repine,J.E. 2000. Consensus conference definitions for sepsis, septic shock, acute lung injury, and acute respiratory distress syndrome: time for a reevaluation. *Crit Care Med.* **28**:232-235.
6. Hudson,L.D., and Steinberg,K.P. 1999. Epidemiology of acute lung injury and ARDS. *Chest* **116**:74S-82S.
7. Doyle,R.L., Szaflarski,N., Modin,G.W., Wiener-Kronish,J.P., and Matthay,M.A. 1995. Identification of patients with acute lung injury. Predictors of mortality. *Am. J. Respir. Crit Care Med.* **152**:1818-1824.
8. Luhr,O.R., Antonsen,K., Karlsson,M., Aardal,S., Thorsteinsson,A., Frostell,C.G., and Bonde,J. 1999. Incidence and mortality after acute respiratory failure and acute respiratory distress syndrome in Sweden, Denmark, and Iceland. The ARF Study Group. *Am. J. Respir. Crit Care Med.* **159**:1849-1861.
9. Monchi,M., Bellenfant,F., Cariou,A., Joly,L.M., Thebert,D., Laurent,I., Dhainaut,J.F., and Brunet,F. 1998. Early predictive factors of survival in the acute respiratory distress syndrome. A multivariate analysis. *Am. J. Respir. Crit Care Med.* **158**:1076-1081.
10. Zilberberg,M.D., and Epstein,S.K. 1998. Acute lung injury in the medical ICU: comorbid conditions, age, etiology, and hospital outcome. *Am. J. Respir. Crit Care Med.* **157**:1159-1164.
11. Rubenfeld,G.D. 2003. Epidemiology of acute lung injury. *Crit Care Med.* **31**:S276-S284.
12. Rubenfeld,G.D., and Herridge,M.S. 2007. Epidemiology and outcomes of acute lung injury. *Chest* **131**:554-562.
13. Anderson,W.R., and Thielen,K. 1992. Correlative study of adult respiratory distress syndrome by light, scanning, and transmission electron microscopy. *Ultrastruct. Pathol.* **16**:615-628.

14. Bachofen,M., and Weibel,E.R. 1982. Structural alterations of lung parenchyma in the adult respiratory distress syndrome. *Clin. Chest Med.* **3**:35-56.
15. Deja,M., Lojewski,C., Hommel,M., Menk,M., and Weimann,J. 2008. [Epidemiology and Pathophysiology of the acute respiratory distress syndrome (ARDS)]. *Anesthesiol. Intensivmed. Notfallmed. Schmerzther.* **43**:758-766.
16. Gajic,O., Dara,S.I., Mendez,J.L., Adesanya,A.O., Festic,E., Caples,S.M., Rana,R., St,S.J., Lymp,J.F., Afessa,B. et al 2004. Ventilator-associated lung injury in patients without acute lung injury at the onset of mechanical ventilation. *Crit Care Med.* **32**:1817-1824.
17. Rossaint.Werner.Zwißler 2004. *Die Anästhesiologie.* Springer. Berlin-Heidelberg. 1504-1507 pp.
18. Aberle,D.R., Wiener-Kronish,J.P., Webb,W.R., and Matthay,M.A. 1988. Hydrostatic versus increased permeability pulmonary edema: diagnosis based on radiographic criteria in critically ill patients. *Radiology* **168**:73-79.
19. Gattinoni,L., Caironi,P., Cressoni,M., Chiumello,D., Ranieri,V.M., Quintel,M., Russo,S., Patroniti,N., Cornejo,R., and Bugeo,G. 2006. Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.* **354**:1775-1786.
20. Zapol WM, and Snider MT 1997. Pulmonary hypertension in severe acute respiratory failure. *N. Engl. J. Med.* **296**:476-480.
21. Kopp,R., Kühlen,R., Max,M., and Rossaint,R. 2002. Evidence-based medicine in the therapy of the acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med.* **28**:244-255.
22. Norbert Roewer, and Holger Thiel 2004. *Taschenatlas der Anästhesie.* Thieme Verlag, Stuttgart-New York.
23. Oczenski W. 2008. *Atmen-Atemhilfen.* Georg Thieme Verlag. Stuttgart-New York.
24. Bregeon,F., Roch,A., Delpierre,S., Ghigo,E., utillo-Touati,A., Kajikawa,O., Martin,T.R., Pugin,J., Portugal,H., Auffray,J.P. et al 2002. Conventional mechanical ventilation of healthy lungs induced pro-inflammatory cytokine gene transcription. *Respir. Physiol Neurobiol.* **132**:191-203.
25. Lopez-Aguilar,J., Villagra,A., Bernabe,F., Murias,G., Piacentini,E., Real,J., Fernandez-Segoviano,P., Romero,P.V., Hotchkiss,J.R., and Blanch,L. 2005. Massive brain injury enhances lung damage in an isolated lung model of ventilator-induced lung injury. *Crit Care Med.* **33**:1077-1083.
26. Dreyfuss,D., and Saumon,G. 1998. Ventilator-induced lung injury: lessons from experimental studies. *Am. J. Respir. Crit Care Med.* **157**:294-323.
27. Ricard,J.D., Dreyfuss,D., and Saumon,G. 2003. Ventilator-induced lung injury. *Eur. Respir. J. Suppl* **42**:2s-9s.
28. Slutsky,A.S., and Tremblay,L.N. 1998. Multiple system organ failure. Is mechanical ventilation a contributing factor? *Am. J. Respir. Crit Care Med.* **157**:1721-1725.

29. Slutsky,A.S. 1999. Lung injury caused by mechanical ventilation. *Chest* **116**:9S-15S.
30. Uhlig,S., and Frerichs,I. 2008. [Lung protective ventilation - pathophysiology and diagnostics]. *Anesthesiol. Intensivmed. Notfallmed. Schmerzther.* **43**:438-445.
31. Ranieri,V.M., Suter,P.M., Tortorella,C., De,T.R., Dayer,J.M., Brienza,A., Bruno,F., and Slutsky,A.S. 1999. Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* **282**:54-61.
32. Amato,M.B., Barbas,C.S., Medeiros,D.M., Magaldi,R.B., Schettino,G.P., Lorenzi-Filho,G., Kairalla,R.A., Deheinzelin,D., Munoz,C., Oliveira,R. et al 1998. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.* **338**:347-354.
33. The Acute Respiratory Distress Syndrom Network 2000. 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.* **342**:1301-1308.
34. Hickling,K.G. 1990. Ventilatory management of ARDS: can it affect the outcome? *Intensive Care Med.* **16**:219-226.
35. Putensen,C., Theuerkauf,N., Zinserling,J., Wrigge,H., and Pelosi,P. 2009. Meta-analysis: ventilation strategies and outcomes of the acute respiratory distress syndrome and acute lung injury. *Ann. Intern. Med.* **151**:566-576.
36. Amato,M.B., Barbas,C.S., Medeiros,D.M., Schettino,G.P., Lorenzi,F.G., Kairalla,R.A., Deheinzelin,D., Morais,C., Fernandes,E.O., Takagaki,T.Y. et al 1995. Beneficial effects of the "open lung approach" with low distending pressures in acute respiratory distress syndrome. A prospective randomized study on mechanical ventilation. *Am. J. Respir. Crit Care Med.* **152**:1835-1846.
37. Lachmann B. 1992. Open up the lung and keep the lung open. *Intensive Care Med.*319-321.
38. Lapinsky,S.E., Aubin,M., Mehta,S., Boiteau,P., and Slutsky,A.S. 1999. Safety and efficacy of a sustained inflation for alveolar recruitment in adults with respiratory failure. *Intensive Care Med.* **25**:1297-1301.
39. Pelosi,P., Bottino,N., Panigada,M., Eccher,G., and Gattinoni,L. 1999. [The sigh in ARDS (acute respiratory distress syndrome)]. *Minerva Anesthesiol.* **65**:313-317.
40. Laffey,J.G., O'Croinin,D., McLoughlin,P., and Kavanagh,B.P. 2004. Permissive hypercapnia--role in protective lung ventilatory strategies. *Intensive Care Med.* **30**:347-356.
41. Gattinoni,L., Tognoni,G., Pesenti,A., Taccone,P., Mascheroni,D., Labarta,V., Malacrida,R., Di,G.P., Fumagalli,R., Pelosi,P. et al 2001. Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure. *N. Engl. J. Med.* **345**:568-573.

42. Guerin C 2004. Effects of systematic prone positioning in hypoxemic acute respiratory failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2379-87.
43. Voggenreiter,G., Aufmkolk,M., Stiletto,R.J., Baacke,M.G., Waydhas,C., Ose,C., Bock,E., Gotzen,L., Obertacke,U., and Nast-Kolb,D. 2005. Prone positioning improves oxygenation in post-traumatic lung injury--a prospective randomized trial. *J. Trauma* 59:333-341.
44. Ritacca,F.V., and Stewart,T.E. 2003. Clinical review: high-frequency oscillatory ventilation in adults--a review of the literature and practical applications. *Crit Care* 7:385-390.
45. Kacmarek,R.M., Wiedemann,H.P., Lavin,P.T., Wedel,M.K., Tutuncu,A.S., and Slutsky,A.S. 2006. Partial liquid ventilation in adult patients with acute respiratory distress syndrome. *Am. J. Respir. Crit Care Med.* 173:882-889.
46. Zwissler,B., Kemming,G., Habler,O., Kleen,M., Merkel,M., Haller,M., Briegel,J., Welte,M., and Peter,K. 1996. Inhaled prostacyclin (PGI<sub>2</sub>) versus inhaled nitric oxide in adult respiratory distress syndrome. *Am. J. Respir. Crit Care Med.* 154:1671-1677.
47. Luh,S.P., and Chiang,C.H. 2007. Acute lung injury/acute respiratory distress syndrome (ALI/ARDS): the mechanism, present strategies and future perspectives of therapies. *J. Zhejiang. Univ Sci. B* 8:60-69.
48. Meduri,G.U., Headley,A.S., Golden,E., Carson,S.J., Umberger,R.A., Kelso,T., and Tolley,E.A. 1998. Effect of prolonged methylprednisolone therapy in unresolving acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 280:159-165.
49. Kopp,R., Henzler,D., Dembinski,R., and Kuhlen,R. 2004. [Extracorporeal membrane oxygenation by acute respiratory distress syndrome]. *Anaesthesist* 53:168-174.
50. Philipp A.,F.M.G.M.R.M.L.A.K.R.K.C.B.T.M.T.S.FX.B.D. 2003. Interventionelle extrakorporale Lungenunterstützung (ILA) mittels arterio-venösem Shunt und einem neu entwickelten Low Resistance Lung Assist Device (LAD). *Kardiotechnik* 1:7-13.
51. Bein,T., Prasser,C., Philipp,A., Muller,T., Weber,F., Schlitt,H.J., Schmid,F.X., Taeger,K., and Birnbaum,D. 2004. [Pumpless extracorporeal lung assist using arterio-venous shunt in severe ARDS. Experience with 30 cases]. *Anaesthesist* 53:813-819.
52. Gadek,J.E., DeMichele,S.J., Karlstad,M.D., Pacht,E.R., Donahoe,M., Albertson,T.E., Van,H.C., Wennberg,A.K., Nelson,J.L., and Noursalehi,M. 1999. Effect of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants in patients with acute respiratory distress syndrome. Enteral Nutrition in ARDS Study Group. *Crit Care Med.* 27:1409-1420.
53. Rossaint.Werner.Zwißler 2004. *Die Anästhesiologie*. Springer. Berlin-Heidelberg. 20-21 pp.
54. Muellenbach,R.M., Kredel,M., Zollhoefer,B., Johannes,A., Kuestermann,J., Schuster,F., Schwemmer,U., Wurmb,T., Wunder,C., Roewer,N. et al 2009. Acute respiratory distress induced by repeated saline lavage provides stable experimental conditions for 24 hours in pigs. *Exp. Lung Res.* 35:222-233.

55. Kuckelt,W., Dauberschmidt,R., Bender,V., Hieronymi,U., Mrochen,H., Winsel,K., and Meyer,M. 1981. Experimental investigations in adult respiratory distress syndrome (ARDS). Repeated pulmonary lavage in LEWE-mini-pigs. I. Pulmonary mechanics, gas exchange, and pulmonary hemodynamics. *Exp. Pathol.* **20**:88-104.
56. Wang,H.M., Bodenstein,M., and Markstaller,K. 2008. Overview of the pathology of three widely used animal models of acute lung injury. *Eur. Surg. Res.* **40**:305-316.
57. Matute-Bello,G., Frevert,C.W., and Martin,T.R. 2008. Animal models of acute lung injury. *Am. J. Physiol Lung Cell Mol. Physiol* **295**:L379-L399.
58. Muellenbach,R.M., Kredel,M., Kuestermann,J., Klingelhoef,M., Schuster,F., Wunder,C., Kranke,P., Roewer,N., and Brederlau,J. 2009. Combining "open-lung" ventilation and arteriovenous extracorporeal lung assist: influence of different tidal volumes on gas exchange in experimental lung failure. *Med. Sci. Monit.* **15**:BR213-BR220.
59. Zimmermann,M., Bein,T., Arlt,M., Philipp,A., Rupprecht,L., Mueller,T., Lubnow,M., Graf,B.M., and Schlitt,H.J. 2009. Pumpless extracorporeal interventional lung assist in patients with acute respiratory distress syndrome: a prospective pilot study. *Crit Care* **13**:R10.
60. Bein,T., and Weber-Carstens,S. 2008. [Techniques of extracorporeal lung support]. *Anesthesiol. Intensivmed. Notfallmed. Schmerzther.* **43**:786-791.
61. Lier,H., Krep,H., and Schochl,H. 2009. [Coagulation management in the treatment of multiple trauma.]. *Anaesthesist.*
62. Esteban,A., Anzueto,A., Frutos,F., Alia,I., Brochard,L., Stewart,T.E., Benito,S., Epstein,S.K., Apezteguia,C., Nightingale,P. et al 2002. Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study. *JAMA* **287**:345-355.
63. Bein,T., Scherer,M.N., Philipp,A., Weber,F., and Woertgen,C. 2005. Pumpless extracorporeal lung assist (pECLA) in patients with acute respiratory distress syndrome and severe brain injury. *J. Trauma* **58**:1294-1297.
64. Ware,L.B., and Matthay,M.A. 2000. The acute respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.* **342**:1334-1349.
65. Brederlau,J., Anetseder,M., Wagner,R., Roesner,T., Philipp,A., Greim,C., and Roewer,N. 2004. Pumpless extracorporeal lung assist in severe blunt chest trauma. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* **18**:777-779.
66. Muellenbach,R.M., Wunder,C., Nuechter,D.C., Smul,T., Trautner,H., Kredel,M., Roewer,N., and Brederlau,J. 2007. Early treatment with arteriovenous extracorporeal lung assist and high-frequency oscillatory ventilation in a case of severe acute respiratory distress syndrome. *Acta Anaesthesiol. Scand.* **51**:766-769.
67. Zimmermann,M., Bein,T., Philipp,A., Ittner,K., Foltan,M., Drescher,J., Weber,F., and Schmid,F.X. 2006. Interhospital transportation of patients with severe lung failure on pumpless extracorporeal lung assist. *Br. J. Anaesth.* **96**:63-66.

68. Zimmermann,M., Philipp,A., Schmid,F.X., Dorlac,W., Arlt,M., and Bein,T. 2007. From Baghdad to Germany: use of a new pumpless extracorporeal lung assist system in two severely injured US soldiers. *ASAIO J.* **53**:e4-e6.
69. Hemmila,M.R., Rowe,S.A., Boules,T.N., Miskulin,J., McGillicuddy,J.W., Schuerer,D.J., Haft,J.W., Swaniker,F., Arbabi,S., Hirschl,R.B. et al 2004. Extracorporeal life support for severe acute respiratory distress syndrome in adults. *Ann. Surg.* **240**:595-605.
70. Christiansen,S., Gobel,C., Buhre,W., Reul,H., and Autschbach,R. 2003. Successful use of a miniaturized bypass system with the DeltaStream extracorporeal rotary blood pump. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **125**:43-44.
71. Lachmann B. 1992. Open up the lung and keep the lung open. *Intensive Care Med.*319-321.

**8 Abbildungs-, Bild-, Diagramm-, Tabellenverzeichnis**

<u>Lfd. Nr.</u>	<u>Abbildungstitel</u>	<u>Seite</u>
1	Pathophysiologie des ARDS	4
2	Thorax-CT mit dorso-basalen Verdichtungen	5
3	Druck-Volumen-Beziehung	9

<u>Lfd. Nr.</u>	<u>Bildtitel</u>	<u>Seite</u>
1	Ultraschall-gesteuerte Punktion der Halsgefäße	15
2	Präparation und Anschlingen der Leistengefäße	16
3	In die Leiste eingebrachte av-ECLA-Kanülen	16
4	av-ECLA Aufbau im Überblick	17
5	Schlauch-Trichter-System zur ARDS-Induktion	19

<u>Lfd. Nr.</u>	<u>Diagrammtitel</u>	<u>Seite</u>
1	PIP-Verlauf	25
2	PaO <sub>2</sub> -Verlauf	26
3	PaCO <sub>2</sub> -Verlauf	27
4	SgvO <sub>2</sub> - Verlauf	28
5	MAP-Verlauf	31

<u>Lfd. Nr.</u>	<u>Tabellentitel</u>	<u>Seite</u>
1	„fast“- und „slow“- Kriterien	12
2	Beatmung/Gasaustausch	29
3	Hämodynamik	33

## **9 Danksagung**

Ich danke Herrn Professor Dr. N. Roewer für die Vergabe des Themas, die Bereitstellung der Arbeitsplätze und die Durchsicht der Arbeit.

Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Jörg Brederlau danke ich für die freundliche Überlassung dieses Themas, die sehr gute Betreuung und die Durchsicht der Niederschrift.

Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Ralf Muellenbach bin ich für den stetigen Ansporn zur Niederschrift dieser Arbeit sowie für die vielen hilfreichen Tipps sehr dankbar.

Ich danke meinen Eltern, die mir das Medizinstudium ermöglicht haben und mich konsequent zur Fertigstellung dieser Dissertation angetrieben haben.

## 10 Lebenslauf

### Persönliche Daten

Name: Julian Manuel Küstermann  
Wohnort: Sonnenweg 17 in 97080 Würzburg  
Geburtstag: 28.12.1978  
Geburtsort: Würzburg  
Familienstand: verheiratet  
Nationalität: deutsch

### Schulbildung

09/1985- 07/1989 Grundschole  
09/1989- 06/1998 Deutschhaus-Gymnasium Würzburg  
06/1998 Abitur

### Zivildienst

11/1998- 12/1999 Rettungshelfer, Bayerisches Rotes Kreuz, Würzburg

### Hochschulausbildung: Studium der Humanmedizin

05/ 2000- 04/ 2002 Vorklinisches Studium, Universität Würzburg  
04/ 2002 Ärztliche Vorprüfung  
05/ 2002- 04/ 2003 Klinisches Studium, Universität Würzburg  
04/ 2003 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
05/ 2003- 04/2005 Klinisches Studium, Universität Würzburg  
04/ 2005 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
04/ 2005- 04/ 2006 Praktisches Jahr  
04/ 2006 3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

### Approbation

27.04.2006 Approbation als Arzt

### Beruflicher Werdegang

ab 16.05.2006 Assistenzarzt in der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie der Universität Würzburg, Direktor: Prof. Dr. N. Roewer

## Publikationen

Küstermann, J., Tannert A., Roewer N., Muellenbach RM: Successful resuscitation after cardiac arrest using a precordial thump. Anaesthesist.2010 Jun 13

Muellenbach, R.M., Kredel, M., Wilhelm, J., Küstermann, J., Fink, L., Siebenlist, G., Klosterhalfen, B., Foerster, C.Y., Kranke, P., Wunder, C., Roewer, N., Brederlau, J.: High-frequency oscillation combined with arteriovenous extracorporeal lung assist reduces lung injury. Experimental Lung Research. In Press.

Kuestermann, J.; Kranke, P.; Brederlau, J.; Roewer, N.; Muellenbach, R.M.: Which perioperative tidal volume for patients with healthy lungs undergoing elective surgery? A qualitative systematic review of current evidence. Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther. 2009 Jun;44(6):404-11. Epub 2009 Jun 12. Review.

Muellenbach, R.M., Kredel, M., Kuestermann, J., Klingelhofer, M., Schuster, F., Wunder, C., Kranke, P., Roewer, N., Brederlau, J.: Combining "open-lung" ventilation and arteriovenous extracorporeal lung assist: Influence of different tidal volumes on gas exchange in experimental lung failure. Med Science Mon., Aug. 15 (8): BR213-220.

Muellenbach, R.M., Kredel, M., Zollhoefer, B., Johannes, A., Kuestermann, J., Schuster, F., Schwemmer, U., Wurmb, T., Wunder, C., Roewer, N., Brederlau, J.: Acute respiratory distress induced by repeated saline lavage provides stable experimental conditions for 24 h in pigs. Experimental Lung Research. 2009 Apr.; 35 (3):222-233.

Muellenbach, R.M., 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. 8:7(2008)

Muellenbach, R., Kredel, M., Wunder, C., Küstermann, J., Wurmb, T., Schwemmer, U., Schuster, F., Anetseder, M., Roewer, N., Brederlau, J.: Arteriovenous extracorporeal lung assist as integral part of a multimodal treatment concept: A retrospective analysis of 22 patients with ARDS refractory to standard care. Eur J Anaesthesiol. 2008 Jul 29:1-8.

Brederlau, J., Muellenbach, R., Kredel, M., Kuestermann, J., Anetseder, M., Greim, C., Roewer, N.: Combination of arteriovenous extracorporeal lung assist and high frequency oscillatory ventilation in a porcine model of lavage-induced acute lung injury: A randomized controlled trial. J Trauma. 2007 Feb;62(2):336-46; discussion 345-6.