Rudolf-Zenker-Institut für Experimentelle Chirurgie der Universität Rostock
Direktorin: Univ.-Prof. Dr. med. Brigitte Vollmar

„Evaluation der Kohlendioxid-Eliminationskapazität eines neuen extrakorporalen Gasaustauschsystems (i-lung-prototype) im Vergleich zum etablierten System (iLA-activve)“

Inauguraldissertation
zur
Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin
der Universitätsmedizin Rostock

Vorgelegt von:
Marc-Jonas Epping
geboren am 22. April 1986 in Münster

Rostock 2018

https://doi.org/10.18453/rosdok_id00002342

Dekan: Prof. Dr. med. univ. Emil C. Reisinger

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Brigitte Vollmar
Rudolf-Zenker-Institut für Experimentelle Chirurgie
Universitätsmedizin Rostock

2. Gutachter: Prof. Dr. med. Daniel A. Reuter
Klinik & Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie
Universitätsmedizin Rostock

3. Gutachter: Prof. Dr. med. Bernhard Zwißler
Direktor der Klinik für Anaesthesiologie
LMU München

Tag der Verteidigung: 27. November 2018

Inhaltsverzeichnis

1. Glossar **1**

2. Einleitung **4**
2.1 *Chronisch obstruktive Lungenerkrankung* *4*
2.2 *$ECCO_2R$* *5*
2.3 *Extrapulmonale Gasaustauscher* *8*
2.4 *Besonderheit des Tiermodells* *9*
2.5 *Zielsetzung* *11*

3. Materialen und Methoden **12**
3.1 *Studiendesign* *12*
3.2 *Tiermodell* *13*
3.3 *Prämedikation* *14*
3.4 *Präparation* *15*
3.5 *Narkose* *17*
3.6 *Beatmung* *18*
3.7 *Extrakorporaler Kreislauf* *19*
3.7.1 iLA-activve 19
3.7.2 i-lung-prototype 20
3.7.3 Membran 23
3.8 *Datenerhebung* *24*
3.8.1 intraoperativ 24
3.8.2 postoperativ 25
3.9 *Proof-of-Principle* *27*
3.10 *Statistik* *29*

4. Ergebnisse **30**
4.1 *Beatmungsparameter* *30*
4.2 *pCO_2* *32*
4.3 *Laktat und pH-Wert* *33*
4.4 *Hämodynamik* *35*
4.5 *Blutgerinnung* *36*
4.6 *Anämie & Hämolyseparameter* *38*
4.7 *Lungenfunktion* *41*
4.7.1 Horovitz-Quotient 41
4.7.2 Feucht-Trocken-Gewicht 42
4.8 *Leberwerte* *43*
4.9 *Myokard* *46*
4.10 *Mikrobiologie* *48*
4.11 *Infektion* *50*
4.11.1 Infektparameter im Differenzialblutbild 50
4.11.2 Infektparameter in der Molekulardiagnostik 51
4.12 *Histologie* *53*

5. Diskussion **54**
5.1 *Diskussion von Material und Methoden* *54*
5.2 *Diskussion der Ergebnisse* *60*

6. Zusammenfassung **65**

7. Literaturverzeichnis **66**

8. Abbildungs- & Tabellenverzeichnis **71**
8.1 *Abbildungsverzeichnis* *71*
8.2 *Tabellenverzeichnis* *72*

9. Lebenslauf **73**

10. Danksagungen **74**

11. Selbstständigkeitserklärung **75**

12. Bisherige Publikationen und Tagungsbeiträge: **76**
12.1 *Publikation* *76*
12.2 *Tagungsbeitrag* *76*

13. Thesen der Dissertation **77**

14. Anlage **79**

1. GLOSSAR

A – Arteria

Aa – Arteriae

ACT – engl. Activated Clotting Time

AECOPD – engl. Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

AF – Atemfrequenz

ALAT – Alanin-Aminotransferase

ALI – engl. Acute Lung Injury

AMV – Atemminutenvolumen

aPTT – engl. activated Prothrombin Time

ARDS – engl. Acute Respiratory Distress Syndrome

ASAT – Aspartat-Aminotransferase

$AVCO_2R$ – engl. Ambulatory Arterio-Venous Carbon Dioxide Removal

BGA – Blutgasanalyse

CA – engl. California

CH – Charrière

CK – Creatinkinase

CO_2 – chemische Formel für molekulares Kohlendioxid

COPD – engl. Chronic Obstructive Pulmonary Disease

$ECCO_2R$ – engl. Extracorporeal CO_2 Removal

ECLA – engl. Extracorporeal Lung Assist

ELWI – Extravasaler Lungenwasser Index

$etCO_2$ – engl. end tidal CO_2

FEV1 – engl. Forced Expiratory Pressure in 1 Second

FiO_2 – engl. Fraction of inspired Oxygen

Fr – French

fl – Femtoliter

G – Gauge

h – engl. Hour

Hb – Hämoglobin

HCT - Hämatokrit

HF – Herzfrequenz

HPF – engl. High-power field

HZV – Herzzeitvolumen

ID – engl. Internal Diameter

IEC – Institut für Experimentelle Chirurgie

i.E. – internationale Einheiten

IL – Interleukin

iLA – engl. Interventional Lung Assist

i.m. – intramuskulär

INR – engl. International Normalized Ratio

ITBVI – engl. Intrathoracic Blood Volume Index

i.v. – intravenös

k – Kilo

kg – Kilogramm

KG - Körpergewicht

l – Liter

LDH – Laktatdehydrogenase

MAD – Mittlerer Arterieller Druck

MCV – engl. Mean Corpuscular Volume

MCH – engl. Mean Corpuscular Hemoglobin

MCHC – engl. Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration

mg – Milligramm

min – Minute

ml – Milliliter

M_b – Körpermasse

mm - Millimeter

mmHg – Millimeter-Quecksilbersäule

MPV – engl. Mean Platelet Volume

MW – Mittelwert

NaCl – Natriumchlorid, chemische Bezeichnung für Kochsalz

NIPPV – engl. Noninvasive Positive Pressure Ventilation

NIV – engl. Noninvasive Ventilation

O_2 – chemische Formel für molekularen Sauerstoff

Pa – Pascal

PaO_2 – arterieller Sauerstoffpartialdruck

$PaCO_2$ – arterieller Kohlendioxidpartialdruck

pCO2 – Kohlendioxidpartialdruck

PDW – engl. Platelet Distribution Width

PEEP – engl. Positive End-Expiratory Pressure

P-LCR – engl. Platelet Large Cell Ratio

pO2 – Sauerstoffpartialdruck

POP – engl. Proof-Of-Principle

RDW – engl. Red Blood Cell Distribution Width

RR – "Riva-Rocci", umgangssprachliche Bezeichnung für den Blutdruck

s – Sekunden

SIRS – engl. Systemic Inflammatory Response Syndrome

SD – engl. Standard Deviation

SVV – Schlagvolumenvarianz

TNF – Tumornekrosefaktor

U – Umdrehung

USA – engl. United States of America

V – Vena

Vv – Venae

VILI – engl. Ventilator-Induced Lung Injury

VIDD – engl. Ventilator-Induced Diaphragmatic Dysfunction

ZVD – zentraler Venendruck

ZVK – zentraler Venenkatheter

2. EINLEITUNG

2.1 CHRONISCH OBSTRUKTIVE LUNGENERKRANKUNG

Die COPD (engl. Chronic Obstructive Pulmonary Disease) ist mit einer Prävalenz von 65 Millionen Menschen eine der häufigsten Erkrankungen weltweit [1]. Die Mortalität betrug im Jahr 2015 3,2 Millionen Menschen. Somit lag sie an vierter Stelle der häufigsten Todesursachen [2]. Es wird erwartet, dass sie bis zum Jahr 2030 die dritthäufigste Todesursache sein wird [3]. Hauptursache für eine COPD ist der Nikotinkonsum [4]. Weitere Risikofaktoren sind das Rauchen von Wasserpfeife [5, 6], eine berufliche Exposition gegenüber industriellen Stäuben [7-9] sowie eine genetische Disposition [10], beispielsweise der hereditäre alpha-1 Antitrypsin Mangel [11, 12]. Durch die systemische Inflammation der unteren Atemwege, die verminderte Lungenelastizität und die Destruktion der Alveolarmembran kommt es zu einer zunehmenden Fibrosierung, Apoptose, mukösen Hypersekretion, Emphysembildung sowie zu systemischen Effekten, wie einer muskulären Erschöpfung, Depression oder Osteoporose [13]. Leitsymptom des Patienten ist eine verminderte Exspiration. Daher ist die forcierte Exspiration (FEV1; engl. Forced Expiratory Pressure in 1 Second) der wichtigste Parameter in der Diagnostik und Klassifikation der COPD [14]. Bei Zunahme der Entzündung der unteren Atemwege spricht man von einer akut exazerbierten COPD (AECOPD) [13]. Jede akute Exazerbation bedeutet eine Progression der Erkrankung, welche zu einer Abnahme der Lebensqualität führt [15]. Zudem steigt die Mortalität mit der Anzahl an Exazerbationen [16]. Zur objektiven Einschätzung der Oxygenierung und Decarboxylierung dient die Blutgasanalyse (BGA). Liegt eine reine Hypoxie mit einem PaO_2 (arterieller Sauerstoffpartialdruck) <70 mmHg vor, spricht man von einer respiratorischen Partialinsuffizienz. Tritt zusätzlich eine Hyperkapnie ($PaCO_2$ (arterieller Kohlendioxidpartialdruck) > 45 mmHg) auf, liegt eine respiratorische Globalinsuffizienz vor [17]. Bei einer respiratorischen Partialinsuffizienz ist die Sauerstoffgabe indiziert. Besteht jedoch eine respiratorische Globalinsuffzienz und/oder eine respiratorische Azidose (pH-Wert < 7,35), ist die Indikation für eine nichtinvasive Ventilation mit positivem Druck (NIPPV; engl. Noninvasive Positive Pressure Ventilation) gegeben [18]. Allein diese nichtinvasive Ventilation führt zu einer signifikanten Abnahme der Mortalität [19]. Trotzdem kommt es bei bis zu einem Viertel der Patienten zu einem Versagen der NIV (engl. Noninvasive Ventilation) [20]. Bei Versagen oder Kontraindikation kann die invasive Beatmung indiziert sein[18, 21, 22]. Liegt bei

dem Patienten trotz invasiver Beatmung weiterhin eine Hyperkapnie vor, kann ein extrapulmonaler Kohlendioxid-Austauscher ($ECCO_2R$- engl. Extracorporeal CO_2 Removal) eingesetzt werden [23]. Der Nachteil bei der Verwendung einer $ECCO_2R$ ist einerseits die Invasivität des Eingriffes, die Hämolysegefahr, sowie eine Antikoagulation der Patienten. Diese ist notwendig, da es aufgrund der Aktivierung der Blutgerinnung innerhalb des extrakorporalen Kreislaufes zu einer erhöhten Thromboemboliegefahr kommt [24]. Durch die systemische Antikoagulation erhöht sich jedoch wiederum die Gefahr von schweren Blutungen [25]. Andererseits kann auch die invasive Beatmung selbst zu einer Lungenschädigung (VILI; engl. Ventilator-Induced Lung Injury) durch ein hohes Tidalvolumen und/oder einen hohen PEEP (engl. Positive End-Expiratory Pressure) führen [26, 27]. Mögliche weitere Folgen einer invasiven Beatmung sind eine erhöhte mikrovaskuläre Permeabilität mit daraus folgendem Lungenödem [28], eine beatmungsassoziierte Pneumonie [29], ein Barotrauma [30], eine beatmungsinduzierte Zwerchfelldysfunktion (VIDD: engl. Ventilator-Induced Diaphragmatic Dysfunction) [31] sowie eine signifikant erhöhte Morbidität und Mortalität [32]. Weiterhin geht eine endotracheale Intubation mit einer Narkose einher, aus welcher sich weitere Komplikationen ergeben können. Um die Folgen einer invasiven Beatmung zu vermindern, kann eine lungenprotektive Beatmung mit einem niedrigem Tidalvolumen und einem niedrigen PEEP durchgeführt werden. Hierzu ist es wichtig, dass das hierdurch erhöhte Kohlendioxid auf einem anderen Wege als dem der Beatmung aus dem Körper eliminiert wird. Die lungenprotektive Beatmung sowie die Entwöhnung von einer NIV oder invasiven Beatmung [33] und die frühzeitige Extubation [34] sind daher etablierte Einsatzmöglichkeiten einer $ECCO_2R$.

2.2 $ECCO_2R$

Bereits Ende der 70er Jahre publizierten Theodor Kobolow und Luciano Gattinoni Studien, in denen extrakorporale Gasaustauscher zur CO_2-Eliminierung verwendet wurden. Die erste tierexperimentelle Studie, die 1977 erschien, konnte anhand von sieben nicht sedierten und nicht anästhesierten Lämmern zeigen, dass es abhängig von der Blutflussrate des Gasaustauschers (200 – 1.000 ml/min) zu einer linearen Zunahme der CO_2-Eliminierung kam [35]. Drei Jahre später publizierten Gattinoni et al. erstmalig den erfolgreichen Einsatz eines extrapulmonalen Gasaustauschers an drei Patienten in der Therapie des akuten Lungenversagens [36]. Gattinoni vermutete bereits damals, dass diese Technik

ein pulmonales Barotrauma verhindern könnte. Aufgrund der erhöhten Komplikationsrate (erhöhte Anzahl an Blutungen, Thrombozytopenie und Hämolyse) konnte sich der extrapulmonale Gasaustauscher jedoch nicht auf Dauer durchsetzen [37].

Erste Studien mit COPD-Patienten, welche an einer Hyperkapnie und einer respiratorischen Azidose erkrankt waren, wurden ab dem Jahr 2009 veröffentlicht. Diese erfolgten zunächst an intubierten und/oder sedierten, beziehungsweise narkotisierten Patienten. Im Jahr 2009 publizierte Victor J. Cardenas in einem Case Report die sichere und effiziente Möglichkeit der CO_2-Eliminierung durch einen Gasaustauscher bei einem intubierten COPD-Patienten [38]. 2012 berichteten Crotti et al. über einen Patienten mit einer schweren AECOPD, bei dem sich die respiratorische Azidose trotz NIPPV weiter verschlechterte. Dieser Patient wurde mit einer $ECCO_2R$ behandelt, wodurch eine invasive Beatmung verhindert werden konnte [39]. Im selben Jahr publizierten Stefan Kluge et al. eine retrospektive Matched-Fall-Kontroll-Studie. An 42 wachen Patienten (Zeitraum 2007 bis 2012) konnte gezeigt werden, dass ein nicht pumpengestützter extrakorporaler Gasaustauscher die Möglichkeit bot, eine Intubation bei Patienten mit einem Versagen der NIV zu vermeiden [40]. 2013 veröffentlichten Nausherwan K. Burki et al. eine weitere Studie, bei der mittels $ECCO_2R$ eine invasive Beatmung verhindert werden konnte. Es wurden 20 Patienten, die an einer COPD mit hyperkapnischer, respiratorischer Insuffizienz erkrankt waren, mit einer $ECCO_2R$ behandelt. Diese 20 Patienten wurden auf 3 Gruppen aufgeteilt: Die erste Gruppe bestand aus 7 Patienten, die trotz einer NIPPV eine hohe Wahrscheinlichkeit für die Notwendigkeit einer Intubation hatten. Die zweite Gruppe bestand aus zwei Patienten, welche nicht von der NIPPV entwöhnt werden konnten und eine invasive Beatmung ablehnten. Die letzte Gruppe beinhaltete Patienten, welche bereits invasiv beatmet wurden, bei denen jedoch Versuche der Entwöhnung frustran verliefen. Es konnte gezeigt werden, dass in der Versuchsgruppe 1 bei allen Patienten eine Intubation vermieden werden konnte. In den beiden anderen Gruppen konnte teilweise eine Entwöhnung von der Beatmung sowie eine Reduzierung der Beatmung erreicht werden [33]. Im selben Jahr veröffentlichten Raj Kumar Mani et al. eine Arbeit mit zwei schwer erkrankten COPD-Patienten, welche eine Hyperkapnie und einen erniedrigten pH-Wert aufwiesen. Auch hier ließ sich unter Verwendung des Gasaustauschers Hemolung Respiratory Assist System (ALung Technologies, Pittsburg, Pennsylvania, USA) eine Intubation vermeiden und eine Normalisierung des $PaCO_2$ und des pH-Wertes erzielen [41]. Im Jahr 2013 kam noch eine weitere Arbeit zu dem Thema von Darryl C. Abrams

et al. heraus. Diese prospektive Studie beschäftigte sie sich mit der Möglichkeit einer erleichterten Extubation und frühzeitiger Physiotherapie von fünf invasiv beatmeten COPD-Patienten unter Verwendung der CARDIOHELP System (MAQUET GmbH, Rastatt, Deutschland). Auch hier zeigte sich eine Normalisierung des $PaCO_2$ und des pH-Wertes. Alle Patienten konnten innerhalb von 6,8 ± 8,3 Stunden extubiert und während ihres Aufenthalts auf der Intensivstation durch die Physiotherapie mobilisiert werden [34]. Im selben Jahr veröffentlichen Case Report zeigten Frank Bonin et al. anhand des „Hemolung Respiratory Assist Systems" bei einem 50 Jahre alten Mann mit einer AECOPD, welcher für eine Lungentransplantation gelistet war, dass auch hier unter dem Einsatz eines Gasaustauschers eine invasive Beatmung verhindert und eine Entwöhnung von der NIV durchgeführt werden konnte. Es kam zu einer Normalisierung des $PaCO_2$, des pH-Werts und der Atemfrequenz [42]. Weiterhin publizierten Spinelli et al. im Jahr 2013 eine Studie mit sechs Patienten mit COPD, respiratorischer Azidose, Hyperkapnie und Tachypnoe. Auch hier konnte bei allen Patienten gezeigt werden, dass bei einem Versagen der nicht-invasiven Beatmung ein extrakorporaler CO_2-Austauscher eine Möglichkeit ist, die invasive Beatmung zu vermeiden und dem Patienten weiterhin eine spontane Atmung zu ermöglichen [43]. Die erste Studie mit einer höheren Fallzahl erschien 2015 von Lorenzo Del Sorbo et al. In einer „GenMatched" Kohorten Studie verglich er die Möglichkeit der Vermeidung einer invasiven Beatmung. Insgesamt wurden 46 Patienten mit einer COPD und respiratorischem Globalversagen im Zeitraum von Mai 2011 bis November 2013 eingeschlossen. 25 Patienten wurden mit einer „NIV-Plus-$ECCO_2R$" versorgt. Die übrigen Patienten mit einer „NIV-Only" Beatmung behandelt. Del Sorbo et al. konnten in dieser Studie keinen signifikanten Unterschied feststellen. Jedoch war in der „NIV-Only" Gruppe die Wahrscheinlichkeit einer notwendigen Intubation dreimal so hoch wie in der NIV-Plus-ECCO2R" Gruppe (12% versus 33%, p=0,1495) [44]. In einer von Stephan Braune et al. im Jahr 2015 erschienenen retrospektiven Analyse konnte gezeigt werden, dass bei 90% der Patienten, die mit einer $ECCO_2R$ behandelt wurden, eine invasive Beatmung verhindert werden konnte. Zudem war die Behandlungsdauer mit einer $ECCO_2R$ gegenüber der invasiven Beatmung, dem Aufenthalt auf der Intensivstation (Median von 11 Tagen gegenüber 35 Tagen, p=0,01) und dem Krankenhausaufenthalt (Median von 17,5 Tagen gegenüber 51 Tagen, p=0,01) signifikant verringert [45].

2.3 EXTRAPULMONALE GASAUSTAUSCHER

Die iLA-activve (iLA- engl. interventional Lung Assist; Novalung GmbH, Heilbronn, Deutschland) ist ein bereits seit 2011 zugelassener extrapulmonaler Gasaustauscher [46], welcher für die Therapie der AECOPD, des Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) und Acute Lung Injury (ALI) entwickelt wurde [47]. Sie ist ein pumpengestütztes System, das abhängig vom Blutfluss eine partielle CO_2-Eliminierung (500 ml/min) [48], eine effektive CO_2-Eliminierung (1.000 ml/min) [49] und eine Oxygenierung (>3.000 ml/min) [50] erreicht.

Die iLA wurde bereits in mehreren Studien getestet: Im Jahr 2005 zeigten Zhou et al. in einem 72 stündigen Tierversuch die effektive CO_2-Eliminierung auf [51]. In einer retrospektiven Datenanalyse an 12 Patienten, welche an einem hyperkapnischen Lungenversagen erkrankt waren, konnten Hermann et al. im Jahr 2014 die effektive Decarboxylierung durch die iLA-activve beweisen [52]. In einer weiteren Studie aus dem Jahr 2015 zeigten Herrmann et al. an 10 beatmeten Patienten, dass es auch hier zu einer signifikanten Verringerung des $PaCO_2$-Wertes kam [53]. Aufgrund der Größe und des Gewichts des Gerätes (> 15kg) ist die iLA-activve nicht dazu geeignet, den Patienten zu mobilisieren. Die hieraus resultierende Immobilisierung des Patienten führt zur Muskelatrophie mit folglich erschwerter Mobilisation sowie einer erhöhten Prävalenz der Ausbildung einer Pneumonie. Dies führt durch eine weitere Einschränkung der Lungenfunktion zu einer weiteren Progression der Erkrankung. Mögliche Folgen sind ein SIRS (engl. Systemic Inflammatory Response Syndrome), eine Sepsis oder ein septischer Schock, welche mit einer hohen Letalität assoziiert sind. Damit diese schwerwiegenden Komplikationen möglichst frühzeitig verhindert werden können, wurde die i-lung (Novalung GmbH) entwickelt. Es handelt sich hierbei um ein miniaturisiertes und tragbares System, welches den Gasaustausch in Form von CO_2-Eliminierung aus dem Patientenblut ermöglicht. Die in der Versuchsreihe getestete Version der i-lung entspricht einem Prototypen des Entwicklungsstandes der Jahre 2014 und 2015. Im Anschluss an die Versuchsreihe wurden noch weitere Modifikationen des Gasaustauschers vorgenommen. Um eine Verwechslung mit der Endversion zu vermeiden, wird daher in dieser Arbeit die Bezeichnung „i-lung-prototype“ verwendet. Die Zielgruppe sind COPD Patienten, die unter einer respiratorischen Globalinsuffizienz leiden. Hier soll durch den extrakorporalen Gasaustauscher die Spontanatmung weiter ermöglicht bleiben. Die Entwicklung dieses neuartigen

Gasaustauschers soll so den betroffenen Patienten erstmalig eine langfristige Organunterstützung bei erhaltener Mobilität ermöglichen und somit zu einem höheren Therapieerfolg und einer verbesserten Lebensqualität führen.

2.4 BESONDERHEIT DES TIERMODELLS

Das Schwein wird aufgrund der Ähnlichkeit in der Anatomie und Physiologie häufig als Versuchstier verwendet. In der folgenden Tabelle sind Ähnlichkeiten und Unterschiede vom Schwein [54] und Menschen [55-58] aufgelistet:

Tabelle 1: Berechnung des Herzgewichts, der Herzfrequenz, des Lungenvolumens, der Atemfrequenz eines Säugers.

	Referenzwerte Schwein (bei einem Gewicht von 50 kg)	**Referenzwerte Mensch** (bei einem Gewicht von 70 kg)
Herzgewicht:		
$= 0{,}006 \times M_b^{1{,}0}$	300 g	420 g
Herzfrequenz:		
$= 241 \times M_b^{-0{,}25}$	91/min	83/min
Lungenvolumen:		
$= 0{,}046 \times M_b^{1{,}06}$	2,91 Liter	4,15 Liter
Atemfrequenz:		
$= 53{,}5 \times M_b^{-0{,}26}$	19/min	17/min

M_b – Körpermasse in kg.

Der Gefäßaufbau des Schweins gleicht dem des Menschen. Arterien und Venen bestehen aus einer Tunica intima, welche mit Endothel ausgekleidet ist, einer Tunica media und einer Tunica externa [59]. In der Anatomie der Lunge gibt es leichte Unterschiede. So besteht die linke Lunge aus einem Lobus cranialis und Lobus caudalis, die rechte Lunge besteht aus einem Lobus cranialis, medius, caudalis und accessorius [60] .

Tabelle 2: Angegeben sind die Laborwerte vom Schwein und Menschen.

		Referenzwerte Schwein	**Referenzwerte Mensch**
Blutbild:			
	Erythrozyten	5,8-8,1 x 10^{12}/l	M: 4,6 – 6,2 x 10^{12}/l W: 4,2 – 5,4 x 10^{12}/l
	Hämoglobin	6,7-9,2 mmol/l	M: 8,5 – 11,0 mmol/l

			W: 7,5 – 10,0 mmol/l
	Hämatokrit	0,33-0,45 l/l	M: 0,43 – 0,49 mmol/l
			W: 0,36 – 0,46 mmol/l
	Thrombozyten	220-620 x 10^3/µl	150 – 400 x10^3/µl
	Leukozyten	10-22 G/l	4-10 x 10^9/l
Differenzialblutbild:			
	Lymphozyten	49-85%	25-40%
	Monozyten	0-5%	3-13%
Klinische Chemie:			
	Laktat	0,5 – 1,1 mmol/l	0,4 – 0,8 mmol/l
Enzyme:			
	ASAT	Bis 35 U/l	< 30 U/l
	ALAT	Bis 68 U/l	< 30 U/l
	CK		<109 U/l
	LDH		< 248 U/l
Elektrolyte			
	Natrium	140-160 mmol/l	136 – 145 mmol/l
	Kalium	4-5 mmol/l	M: 3,5 – 4,5mmol/l
			W: 3,4 – 4,4 mmol/l
Säure-Basen Haushalt			
	pH-Wert	7,42	7,35 – 7,45
	pCO_2	50 mmHg	M: 35 – 48 mmHg
			W: 32 – 45 mmHg
	pO_2	98 mmHg	83 – 108 mmHg
Gerinnung			
	Thromboplastinzeit (Quick)		70 – 130 %
	INR		0,8 – 1,25
	aptt		27 – 37 s
	Fibrinogen		1,8 – 3,5
Proteine			
	Haptoglobin		0,17-2,13 g/l
	Myoglobin		25 – 72 ng/ml
Spez. Klinische Chemie			
	Freies Hämoglobin		< 0,006 mmol/l

ALAT-Alanin-Aminotransferase; ASAT- Aspartat-Aminotransferase; CK- Creatinkinase; LDH- Laktat-Dehydrogenase.

Ebenso unterscheidet sich das Schwein hinsichtlich der korpuskulären Blutbestandteile und Enzymsysteme nicht wesentlich vom Menschen (Tabelle 2).

2.5 ZIELSETZUNG

Mit der vorliegenden Arbeit soll erstmalig der Einsatz der i-lung-prototype zur Eliminierung von CO_2 aus dem Blut über einen Zeitraum von 72 Stunden im direkten Vergleich zum etablierten iLA-activve-System an beatmeten Schweinen untersucht werden.

1. Ist eine sichere und effektive Verwendung der i-lung-prototype über den gesamten Versuchszeitraum gegeben?
2. Kann eine gleichwertige und effiziente Gasaustauschleistung der i-lung-prototype im Vergleich zur iLA-activve unter gleichen Bedingungen (extrakorporaler Blutfluss von 1,2 l/min, Spülgasfluss von 8 l/min Umgebungsluft) gezeigt werden?
3. Ist die verwendete Oberflächenbeschichtung in puncto Hämokompatibilität sicher oder führt sie zu einer erhöhten Thrombogenität oder Hämolyse?
4. Führt einer der Gasaustauscher zu einer Beeinträchtigung der Hämodynamik?
5. Ist eine sichere Verwendung der Oberflächenbeschichtung in puncto Biokompatibilität möglich oder kommt es zu inflammatorischen oder immunologischen Ereignissen während einer Beobachtungszeit von 72 Stunden?

3. MATERIALEN UND METHODEN

3.1 STUDIENDESIGN

Bei der durchgeführten Studie handelte es sich um einen experimentellen, prospektiven und randomisierten Langzeitversuch am Großtiermodell über 72 Stunden. Die Experimente erfolgten im Institut für Experimentelle Chirurgie (IEC) der Universitätsmedizin Rostock. Es erfolgte die Einteilung der Versuchstiere in 3 Gruppen.
Die erste Gruppe (n = 6) wurde mit der iLA-activve und die zweite Gruppe (n = 7) mit der i-lung-prototype behandelt. Gruppe 3 (n = 2) war die Kontrollgruppe „Sham Tiere". Diese Tiere wurden in gleicher Art und Weise, wie die bisherigen Gruppen präpariert, jedoch wurde hier kein extrapulmonaler Gasaustauscher angeschlossen. Es wurden immer zwei Versuchstiere parallel zueinander getestet, sodass jeweils ein Gasaustauscher der Gruppe 1 und 2 zum Einsatz kam. Eine Ergebnisverfälschung aufgrund einer besseren Performance des Personals durch zunehmendes Wissen aus bereits durchgeführten Versuchen wurde so vorgebeugt.

Gruppe 1 (n=6): iLA-activve
Gruppe 2 (n=7): i-lung-prototype
Gruppe 3 (n=2): Sham Tiere

3.2 TIERMODELL

Die vorliegende tierexperimentelle Studie wurde vom Landesamt für Landwirtschaft, Lebensmittelsicherheit und Fischerei Mecklenburg-Vorpommern unter dem Aktenzeichen 7221.3-1.1-021/14 gemäß EU-Richtlinie 2010/63/EU genehmigt. Als Versuchstiere dienten 15 klinisch gesunde, weibliche Landschweine mit einem Körpergewicht zwischen 50.1 ± 3.5 kg vom Gut Rövershagen bei Rostock (Johannes Wübbel Laboratories, Schweineaufzucht Parkentin GbR, Am Stegebach 34a, 18209 Bartenshagen, Deutschland). Zur Adaptation an die neue Umgebung wurden die Tiere bereits 3 Tage vor Beginn der Operation in der Zentralen Versuchstierhaltung des IEC untergebracht. Die Raumtemperatur betrug konstant 18-21 °C, die relative Luftfeuchtigkeit lag bei 60%. Die Raumbeleuchtung wurde dem Tagesrhythmus angeglichen. Zugang zu Trinkwasser war den Tieren jederzeit gegeben, gefüttert wurden sie mit Alleinfuttermittel für die Schweinehaltung (ssniff MPig-H, Ssniff Spezialdiäten, Soest, Deutschland). Am Vortag der jeweiligen Operation begann für die Versuchstiere spätestens 12 Stunden präoperativ die Nahrungskarenz, Trinkwasser war weiterhin jederzeit zugänglich.

3.3 PRÄMEDIKATION

Über eine intramuskuläre Injektion in die Nackenmuskulatur wurden die Versuchstiere mit Azaperon 5 mg/kg KG i.m. (Stresnil, Janssen-Cilag GmbH, Neuss, Deutschland), Midazolam 0,2 mg/kg KG i.m. (Dormicum, Hoffmann La Roche AG, Grenzach-Wyhlen, Deutschland), Ketamin 45 mg/kg KG i.m. (Belapharm, Vechta, Deutschland) und Atropin 10 µg/kg KG (B. Braun, Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) prämediziert. Unmittelbar vor der Operation wurden die Tiere gewogen, gewaschen und an den zu präparierenden Körperstellen rasiert. Im Operationssaal erfolgte die Lagerung und Fixierung in Rückenlage auf dem Operationstisch. Über eine Wärmedecke (37 °C) wurde eine konstante Körpertemperatur gewährleistet. Ein Pulsoximeter (Microstream, Fa. Nellcor Puritan Bennett Division, Pleasanton, CA USA) am Schwanz der Tiere erlaubte ein kontinuierliches Monitoring der Sauerstoffsättigung und Herzfrequenz. Initial wurde eine 18 G Venenverweilkanüle (Vasofix, B. Braun) in der Ohrvene platziert. Die Narkoseeinleitung erfolgte mit der Applikation von 2 mg/kg KG Propofol i.v. (Propofol-Lipuro, B. Braun) und 3 µg/kg KG Fentanyl i.v. (Fentanyl-Janssen, Janssen-Cilag). Das Atemwegsmanagement erfolgte zunächst durch eine Beutelbeatmung mit 100% O_2 über den Servo300 (Siemens, Erlangen, Deutschland). Lag eine suffiziente Beatmung vor, folgte die Relaxation mit 0,4 mg/kg KG Cisatracurium (Nimbex, GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, München, Deutschland).

3.4 PRÄPARATION

Für die Tracheotomie wurde zunächst die Haut im Operationsgebiet mittels Hautantiseptikum (octeniderm, Schülke & Mayr GmbH, Norderstedt, Deutschland) chirurgisch desinfiziert und mit Abdeckfolie (Foliodrape protect, Hartmann, Heidenheim, Deutschland) abgeklebt. Im Anschluss folgte die chirurgische Tracheotomie, bei der ein Tracheostoma (ID 8 mm Shiley Hi-Lo Tube, Mansfield, Massachusetts, USA) eingelegt und an eine invasive druckkontrollierte Beatmung angeschlossen wurde. Anschließend wurde das Operationsgebiet am Hals in o.g. Arbeitsweise desinfiziert und abgeklebt. Zunächst wurden beide Vv. Jugularis internae chirurgisch freigelegt. Die linke V. jugularis interna wurde chirurgisch eröffnet und es folgte die Installation des zentralvenösen Katheters (8.5 Fr Arrow-Howes-Besteck für vierlumigen zentralen Venenkatheter, Arrow International. Inc., Pennsylvania, Vereinigte Staaten). Im Anschluss erfolgte die Fixierung des Katheters mit Einzelknopfnähten, Schließen der Wunde mittels Wund- und Hautnaht sowie der Anschluss der Perfusoren zur kontinuierlichen Narkose.

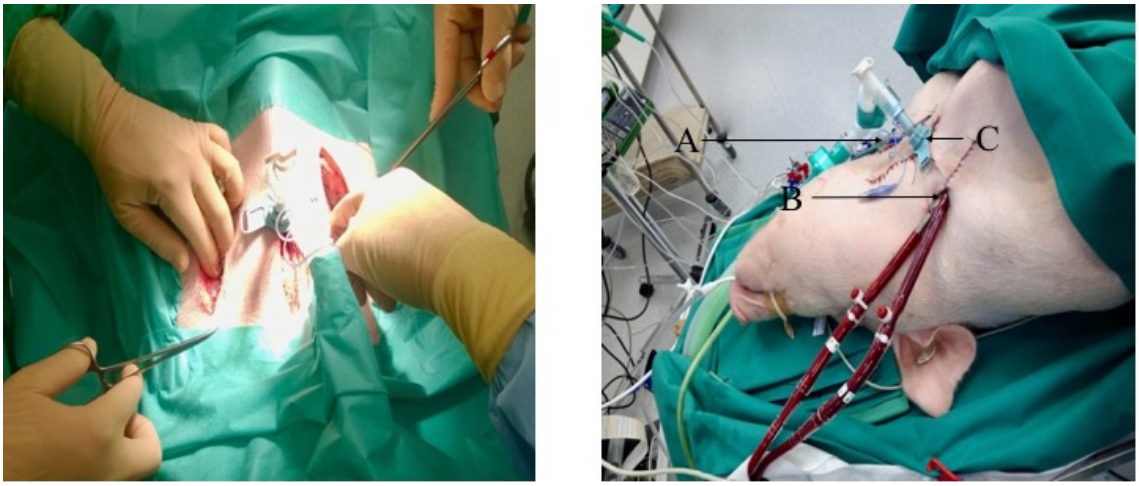

Abbildung 1: Links: Präparation beider Vv. Jugularis internae beidseits. Rechts: Kopf-Hals-Bereich nach erfolgter Tracheotomie (A), Novaport-Kanülen-Einlage (B) und ZVK-Einlage (C).

Zeitgleich wurde auch das Abdomen und die rechte Leiste des Schweines desinfiziert und abgedeckt. Nach der chirurgischen Freilegung der rechten A. femoralis erfolgte die chirurgische Eröffnung und Einlage eines PiCCO-Katheter (5 Fr Thermodilution catheter, 20 cm, Pulsion Medical System, Feldkirchen, Deutschland). Über den arteriellen Zugang konnte somit der systolische und diastolische Blutdruck, der mittlere arterielle Druck (MAD), der Puls und die Körpertemperatur gemessen werden. Zudem wurde über diesen

Zugang die arterielle Blutentnahme durchgeführt. Für die Flüssigkeitsbilanzierung wurde die Harnblase des Schweins chirurgisch exploriert, eröffnet und anschließend ein suprapubischer Blasenkatheter (Rüsch, Teleflex Medical, Kernen, Deutschland) installiert. Dieser wurde an einen 24 h/Urin-Beutel angeschlossen. Außerdem wurde am Bauch eine weitere 18 G Venenverweilkanüle (Vasofix) zur Propofolgabe gelegt. So wurde verhindert, dass – aufgrund der Nähe zwischen ZVK und Doppellumenkanüle – es zu einer Art „Kurzschluss“ des Propofols kommt. Dies hätte ein Verklotten der Membran mit dem lipophilen Propofol bedeutet. Als letzter Präparationsschritt erfolgte die Eröffnung der rechten V. jugularis interna und Installierung der Doppellumenkanüle (22 Fr NovaPort twin catheter, Novalung GmbH) mit anschließender Konnektierung an den zuvor geprimten Gasaustauscher. Die für das Priming notwendige hämokompatible Lösung bestand aus 500 ml NaCl 0,9% (Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Bad Homburg, Deutschland), versetzt mit 1.000 i.E Heparin (Heparin-Natrium, Ratiopharm GmbH, Ulm, Deutschland). Alle an dem extrakorporalen Blutfluss beteiligten Bestandteile (Pumpe, Membran, Schläuche und Katheter) wurden zur Vermeidung von Luftembolien mit dieser Priminglösung gespült. Im Anschluss an die Präparation erfolgte die Einlage einer Magensonde (Freka Sil-Sonde CH 16, Fresenius Kabi Deutschland GmbH). Die korrekte Lage der Magensonde wurde auskultatorisch überprüft.

3.5 NARKOSE

Die Narkotisierung gelang durch die Kombination mehrerer Narkotika. Hierzu wurden folgende Medikamente über einen jeweils separaten Perfusor (Perfusor secura FT, B. Braun) verabreicht: 1,2-2,0 mg/kgKG/h Propofol i.v., 0,06-0,10 mg/kgKG/h Midazolam i.v., 1,5-2,5 mg/kgKG/h KetanestS i.v. (Esketamin, Pfizer, New York, USA), 0,6-1,8 µg/kgKG/h Clonidin i.v. (Paracefan, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Ingelheim, Deutschland) und 30-50 µg/kgKG/h Fentanyl i.v. Zudem erfolgte eine Heparinisierung (Heparin-Natrium, Ratiopharm GmbH) zur Vermeidung der Blutgerinnung innerhalb des extrakorporalen Kreislaufs. Die adäquate Heparinisierung wurde mittels ACT (engl. Activated Clotting Time) Messung (Medtronic Hemotec, Inc., Parker, Colorado, USA) überwacht und gegebenenfalls angepasst. Der Zielbereich der ACT Messung betrug 150-250 [s]. Aufgrund der kardialen Nebenwirkungen der Narkotika musste im Verlauf bei jedem Versuchstier der Herz-Kreislauf durch Medikamente unterstützt werden. Dies geschah mit Hilfe der kristalloiden Infusionslösung Sterofundin 1/1 E ISO (B. Braun), der kolloidalen Infusionslösung Infukoll HES 6% (Serumwerk Bernburg AG, Bernburg (Saale), Deutschland), sowie durch Arterenol (Norepinephrin, Sanofi-aventis Deutschland GmbH, Frankfurt am Main, Deutschland). Zur einheitlichen Indikationsstellung der Kreislaufunterstützung wurden folgende Zielwerte festgelegt: MAD von mindestens 70 mmHg in der invasiven arteriellen Blutdruckmessung, Schlagvolumenvarianz (SVV) von maximal 20%, Extravascular Lung Water Index (ELWI)<10 ml/kg, intrathoracic blood volume index (ITBVI) 800-950 ml/m^2. Bei einer Oligurie < 25 ml/h über 2 h wurde (nach Überprüfung der Durchgängigkeit des Katheters) zunächst Volumen (Sterofundin) gegeben. Bei persistierender Oligurie injizierten wir 10 mg Furosemid i.v. (Furosemid-Natrium, Ratiopharm GmbH). In einer im Abstand von 3 Stunden durchgeführten BGA wurden zudem die Hämoglobinkonzentration (Hb), das pO_2, pCO_2, Laktat und die Elektrolyte untersucht.

3.6 BEATMUNG

Aufgrund der Tatsache, dass es sich bei den Versuchstieren um lungengesunde Tiere handelte, musste eine Hyperkapnie induziert werden. Dies wurde durch eine Hypoventilation erreicht. Die Tiere erhielten eine druckkontrollierte, lungenprotektive Beatmung mit einer geringeren Atemfrequenz. Der Beatmungsdruck wurde so justiert, dass das Tidalvolumen innerhalb des physiologischen Bereichs lag. So war es möglich, der Bildung von Atelektasen und minderbelüfteten Lungenanteilen zu begegnen. Auf eine zusätzliche Hypoxie wurde bewusst verzichtet, um die Versuchstiere nicht noch stärker zu belasten. Die ausreichende Oxygenierung konnte mit einem FiO_2 von 20% Sauerstoff erreicht werden. Bei den Sham Tieren kam es zu einer Ausnahme in der Beatmung. Aufgrund des nicht installierten Gasaustauschers war hier keine Hypoventilation möglich. Eine schwere Hyperkapnie war ethisch nicht vertretbar und hätte rasch letal geendet. Daher wurden die Sham Tiere mit einer physiologischen Atemfrequenz beatmet.

3.7 EXTRAKORPORALER KREISLAUF

3.7.1 ILA-ACTIVVE

Die verwendete iLA-activve (Novalung GmbH) setzt sich aus folgenden Untereinheiten zusammen: Dem iLA-activve iLA Kit (Abbildung 2 links), bestehend aus dem iLA Membranventilator, passgenauen Blutschläuchen, einem integrierten iLA-activve Pumpenkopf, sowie Luer-Lock Ports zur Druckmessung.

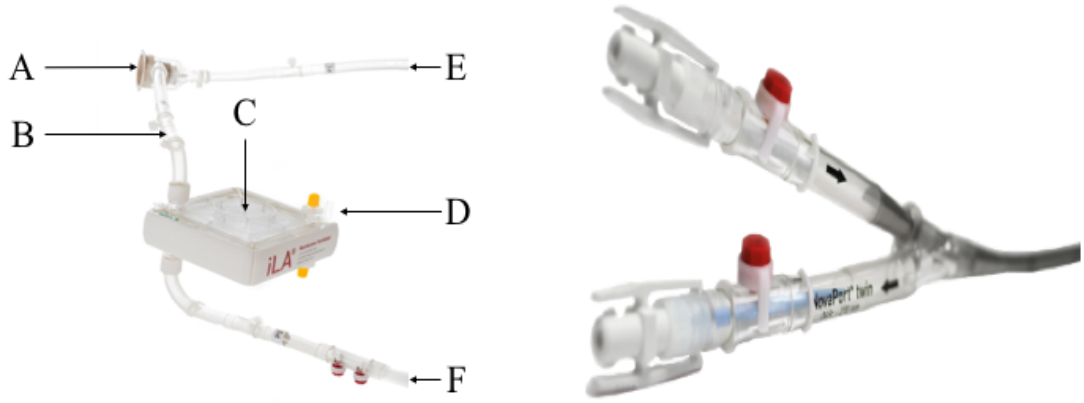

Abbildung 2:

Links: iLA-activve iLA Kit: *Bestehend aus integriertem Pumpenkopf (A), Verbindungsschläuchen (B), iLA-activve Membran (C), Konnektor für den Spülgasfluss (D), zuführender (E) und abführender (F) Schenkel. Quelle: Firma Novalung GmbH.*

Rechts: NovaPort twin Kanüle*. Quelle: novalung.com.*

Der Membranventilator besaß einen Konnektor für den Spülgasfluss (0-8 l/min). Als Gas wurde „Raumluft“ verwendet. Die Gasflussrate lag bei 8 l/min. Weiter verfügt die iLA-activve über eine Zentrifugalpumpe, welche über den Pumpenkopf angeschlossen wird und so einen konstanten Blutfluss von 0-8 l/min ermöglicht. Zudem verfügt sie über die iLA-activve Konsole (Abbildung 3). Hier ist es möglich, Angaben von Blutfluss (l/min), Pumpleistung (U/min) sowie Blutdrücke (mmHg) direkt vor der Pumpe (P1), zwischen Pumpe und Membran (P2), sowie unmittelbar nach der Membran (P3) abzulesen. Zudem konnte die Pumpleistung durch Änderung des Ansaugdruckes justiert werden. Alle bisher genannten Komponenten ließen sich, wie in Abbildung 3 ersichtlich, auf dem iLA-activve Trolley montieren.

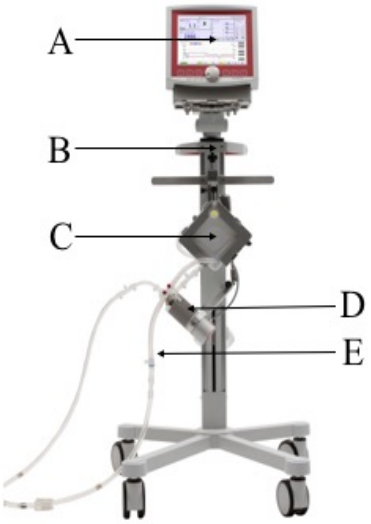

Abbildung 3: Gasaustauscher iLA-activve. *Dieser besteht aus folgenden Untereinheiten: iLA-activve Konsole (A), iLA-activve Trolley (B), iLA-activve Membran (C), iLA-activve Pumpe (D), passende Schlauchsysteme (E). Quelle: novalung.com, nachträglich bearbeitet.*

Die Blutschläuche wurden über eine 22 Fr Doppellumenkanüle (NovaPort twin, Novalung GmbH) (Abbildung 3) an dem Versuchstier installiert. Diese veno-venöse Kanüle lag in der Vena jugularis interna und verfügte über einen zuführenden sowie einen abführenden Schenkel. Über den zuführenden Schenkel wurde das Blut aktiv aus der V. jugularis interna durch die ilA-activve Pumpe mit einem konstant negativen Druck und einem Blutfluss von 1,2 l/min angesaugt. Die geringere Pumpleistung der i-lung-prototype limitierte hier den Blutfluss, da dieser in beiden Gasaustauschern identisch sein musste. Von der Pumpe wurde das Blut weiter zum Membranventilator geleitet. Hier kam es zur Decarboxylierung des Blutes. Im Anschluss gelang das Blut über den abführenden Schenkel zurück in die V. jugularis interna.

3.7.2 I-LUNG-PROTOTYPE

Die in der Versuchsreihe verwendete i-lung-prototype (Novalung GmbH), eine miniaturisierte Variante eines extrapulmonalen Gasaustauschers, ähnelt im Aufbau der iLA-activve. Sie ebenfalls aus einem Membranventilator, einer Pumpe und passgenauen Blutschläuchen.

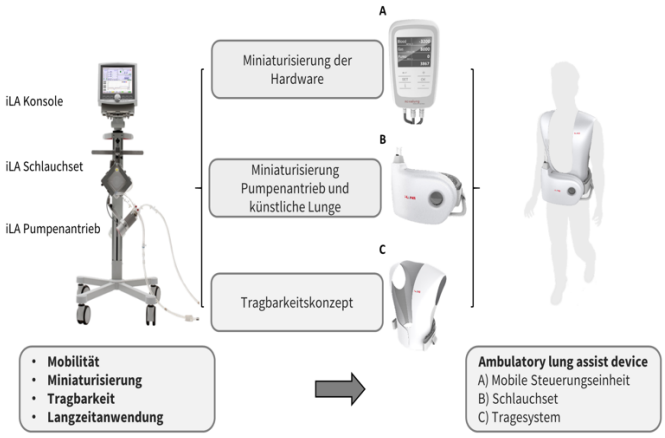

Abbildung 4: Vergleich beider Gasaustauscher iLA-actvve und i-lung. *Quelle: Firma Novalung GmbH.*

Montiert wurden die Komponenten jedoch nicht auf einem Trolley, sondern in einem Bodycase. Ein im Versuch verwendeter Monitor befand sich bewusst nicht innerhalb des Cases, da er nur der Überwachung des Versuches diente. Hier konnte der Blutfluss (l/min), der Spülgasfluss (l/min), die Pumpleistung (U/min) sowie die Drücke an den Stellen P1, P2 und P3 abgelesen werden. In der finalen Version ist ein Monitor jedoch nicht vorgesehen. Ferner wurde auch die i-lung-prototype über dieselbe 22 Fr Doppellumenkanüle (NovaPort twin, Novalung GmbH) konnektiert. Auch hier wurde ein extrakorporaler Blutfluss von 1,2 l/min eingestellt. Durch die Pumpe wurde das Blut der Versuchstiere aktiv mit einem negativen Druck angesaugt, danach weiter auf den Membranventilator und anschließend über den abführenden Schenkel der Kanüle zurück in die V. jugularis interna geleitet. Ein wichtiger Unterschied bei der i-lung-prototype ergab sich aus der späteren Verwendung. Da sie als mobiles Gerät eingesetzt werden soll, war es notwendig, dass sie ihren Spülgasfluss selbst herstellt. Hierzu wurde mittels einer Pumpe aktiv Umgebungsluft (8 l/min) angesaugt. Somit entfiel der Bedarf einer dauerhaften externen Luftzufuhr, wie es bei der iLA-activve der Fall war. Weitere Unterschiede bestehen in der Größe der Membran. Die Austauschfläche der i-lung-prototype beträgt mit 0,6 m^2 im Vergleich zu 1,3 m^2 der iLA-activve nur etwas weniger als die Hälfte. Zudem

bestand ein Unterschied in der Bauweise des Membranventilators. Ziel bei der Konstruktion der i-lung-prototype war es, den Strömungswiderstand zu minimieren und Toträume zu vermeiden. Bei der iLA-activve traf das Blut in einem rechten Winkel auf die quadratische Membran. Dies verursacht einen erhöhten Strömungswiederstand und lässt Toträume mit einem geringeren Blutfluss an den übrigen Rändern der Membran entstehen. Diese zwei Probleme wurden bei der Bauweise der i-lung-prototype bedacht. Durch ein seitliches Auftreffen des Blutes auf die Membran und eine rundliche Bauweise mit einer optimierten zirkulären Strömungsführung sollte der Strömungswiderstand verringert werden. Die Idee war es, hierdurch Toträume, in denen der Blutfluss abnimmt, zu vermeiden und auf diese Weise die Clottinggefahr zu minimieren und Hämolysen zu verhindern. Zudem wurden bei der i-lung-prototype – wie auch bei der iLA-activve- alle Flächen, die mit Blut des Patienten in Kontakt treten können, mit einer Heparinbeschichtung versehen. Die verwendeten Blutschläuche der i-lung-prototype wiesen dabei einen geringeren Durchmesser auf.

3.7.3 MEMBRAN

Bei der Membran Oxyplus (Membrana GmbH, Wuppertal, Wuppertal, Deutschland) handelt es sich um eine Hohlfasermembran auf Basis von poly-Methylpentene [61]. Diese Hohlfasern werden, wie in Abbildung 5 ersichtlich, mehrfach parallel angeordnet und geschichtet.

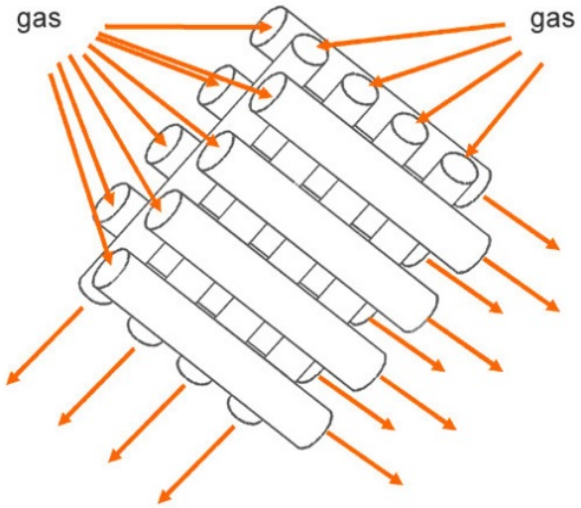

***Abbildung 5: Schematischer Aufbau der Hohlfasermembran mit einer mehrfach parallelen Anordnung der Hohlfasern**. Intraluminal findet der Gasfluss, extraluminal findet der Blutfluss statt. Quelle: novalung.com*

Intraluminal findet der Gasfluss, extraluminal der Blutfluss statt. Durch den Spülgasfluss herrscht intraluminal stets ein niedrigerer pCO_2. Folglich kommt es zu einer Diffusion von CO_2 entlang des Konzentrationsgradienten über die semipermeable Hohlfasermembran von extraluminal nach intraluminal. Die Hohlfasermembran besitzt eine dichte äußere Oberfläche von weniger als 1 µm. Dies ist notwendig, um einerseits ein Passieren von Blutplasma durch die Poren nach intraluminal und infolgedessen einen direkten Kontakt zwischen Blut und O_2 zu verhindern. Andererseits ist aber eine uneingeschränkte Diffusion von O_2 und CO_2 weiterhin möglich. Zusätzlich befindet sich blutseitig eine hydrophobe Schicht aus Albumin und Heparin. Diese Sperrschicht verhinderte den Blutübertritt, sowie eine Gerinnung des Blutes innerhalb der Membran.

Maßgeblichen Einfluss auf die Oxygenierung und Decarboxylierung haben die Blutflussrate sowie der Spülgasfluss. Aufgrund der Gegebenheit, dass die i-lung-prototype bedingt durch ihre Bauweise nur einen Blutfluss von 1,2 l/min ermöglicht, wurde auch die iLA-

activve in dem Versuch mit der gleichen Blutflussrate gefahren. Da jedoch eine Oxygenierung erst ab einem Blutfluss von 2.000 ml/min erreicht wird, kann der Grad der Oxygenierung vernachlässigt werden. Aufgrund der Tatsache, dass die i-lung-prototype ihren Spülgasfluss selbst herstellt und dafür Umgebungsluft verwendet, wurde auch die Membran der iLA-activve mit Umgebungsluft gespült. Beide wurden zwecks Vergleichbarkeit mit einer Flussrate von 8 l/min betrieben.

3.8 DATENERHEBUNG

3.8.1 INTRAOPERATIV

Äquivalent zu der Humanmedizin wurden die Vitalparameter überwacht und eine Flüssigkeitsbilanzierung durchgeführt. Der PiCCO Katheter diente der dauerhaften Kontrolle der Herzfrequenz, des systolischen und diastolischen Blutdruckes, MAD, sowie der Körpertemperatur. Über den ZVK war es möglich, den zentral-venösen Druck (ZVD) zu bestimmen. Zusätzlich wurde per Thermodilution alle 3 Stunden das Herzzeitvolumen (HZV), sowie die Schlagvolumenvarianz gemessen. Eine ausreichende Sauerstoffsättigung wurde pulsoxymetrisch und arteriell per Blutgasanalyse (ABL800 Flex, Fa. Radiometer, Kopenhagen, Dänemark) durch Bestimmung des $paCO_2$ kontrolliert. Weitere kontrollierte Parameter der BGA waren: paO_2, ph-Wert, Hb, Laktat sowie Elektrolyte. Als zusätzlicher Kontrollparameter für die Decarboxylierung diente das $etCO_2$ des Beatmungsgerätes. Zeitgleich wurde die ACT bestimmt. Bei zu niedrigen ACT Werten bestand die Gefahr der Thrombosierung der Membran, während bei einem zu hohen Wert die Gefahr von spontanen Blutungen stieg. Alle 24 Stunden wurde zusätzlich ein großes Blutbild (automated clinical analyzer KX-21, Sysmex Deutschland GmbH, Norderstedt, Germany) abgenommen. Hier wurden folgende Parameter bestimmt: Erythrozyten, Hb, Hämatokrit (HCT), MCV (mean corpuscular volume/mittleres korpuskuläres Volumen), MCH (mean corpuscular hemoglobin/mittlerer korpuskulärer Hämoglobingehalt), MCHC (mean corpuscular hemoglobin concentration/mittlere korpuskuläre Hämoglobin-Konzentration), RDW (Red Blood Cell Distribution Width/Erythrozytenverteilungskurve), Leukozyten, Lymphozyten, Monozyten, Neutrophile, Thrombozyten, PDW (platelet distribution width/Thrombozytenverteilungsbreite), MPV (mean platelet volume/mittleres Thromozytenvolumen) und P-LCR (Platelet large cell ratio/Anteil der grossen Thrombozyten mit einem Volumen >12 fl) [62].

Durch das Zentrallabor der Universitätsmedizin Rostock (Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, Universitätsmedizin Rostock) wurden zusätzlich die Hämolyseparameter Laktatdehydrogenase (LDH), Haptoglobin, freies Hb, die Transaminasen ALAT (Alanin-Aminotransferase) und ASAT (Aspartat-Aminotransferase), die Gerinnungsparameter Quick, INR (International Normalized Ratio), aPTT (activated Prothrombin Time), Fibrinogen, sowie die CK (Creatinkinase), Myoglobin und Triglyceride bestimmt. Zur Flüssigkeitsbilanzierung wurde die Einfuhr (Laufrate der Perfusoren und Infusomaten) und die Ausfuhr (Blasenkatheter und Magensonde) stündlich berechnet. Zu jeder vollen Stunde erfolgte die Dokumentation der Hämodynamik (HF, HZV, MAD, systolischer und diastolischer RR, ZVD) sowie der Beatmungsparameter (AZV, AMV, AF, PEEP). Weiterhin wurde zu diesem Zeitpunkt eine klinische Kontrolle der Lagerung, der Wundverhältnisse, der Durchgängigkeit der Katheter und Schläuche, sowie der Membran durchgeführt.

3.8.2 POSTOPERATIV

Zum Abschluss des 72-stündigen Versuches wurde zunächst Material für eine mikrobielle Aufarbeitung gewonnen. Zu Beginn wurde dazu per bronchioalveolärer Lavage Trachealsekret gewonnen. Im Anschluss erfolgte die arterielle Blutentnahme über den PiCCO Katheter für eine aerobe und anaerobe Blutkultur. Anschließend wurde das Versuchstier durch eine Überdosierung der Narkotika, sowie 4-6 ml/50kgKG T61 i.v. (Embutramid, Mebezoniumiodid, Tetracainhydrochlorid, Merck Sharp & Drohme, Kenilworth, New Jersey, Vereinigte Staaten) euthanasiert. Nach Abwarten des Wirkungseintrittes erfolgte die Thorakotomie. Hier wurden Gewebeproben der Lunge und des Herzventrikels entnommen. Als nächster Schritt folgte die Laparotomie. Als Erstes wurde hier eine Probe des Peritonealsekrets entnommen, danach Gewebeproben aus Darm, Niere, Milz und Leber. Die Gewebeproben des Herzens und Magen-Darm-Traktes wurden makroskopisch begutachtet. Auf eine histopathologische Aufarbeitung wurde zunächst verzichtet, jedoch wurden sie für eventuelle spätere Fragestellungen eingefroren. Die Aufarbeitung des Trachealsekrets, Peritonealsekretes, der Blutkulturen sowie eine Lungenprobe wurde durch das Institut für medizinische Mikrobiologie, Virologie und Hygiene der Universitätsmedizin Rostock entsprechen DIN EN ISO 15189 Norm durchgeführt.

Die Gramfärbungen der bronchoalveolären Lavage, des Peritonealsekretes und des Lungengewebes wurden per automatischer Gramfärbung (Previ Color Gram, bioMérieux, Marcy l'Etoile, Frankreich) durchgeführt. Die Kultivierung der Proben des Peritonealsekretes, des Lungengewebes und der bronchoalveolären Lavage erfolgte jeweils auf unterschiedlichen Agarplatten (Columbio-Agar mit 5% Schafblut (BD, Heidelberg, Deutschland), MacConkey-Agar (BD), Schaedler Agar (BD) und SKV Agar (BD), aeroben und anaeroben Schokoladenagar (BD)). Die Lagerung erfolgte unter aeroben Bedingungen bei 37°C (20% O_2 und 5% CO_2) für 48 Stunden sowie für 120 Stunden unter anaeroben Bedingungen (80% N_2, 10% CO_2 und 10% H_2). Blutkulturen wurden mittels BacT/ALERT 3D System (bioMérieux) inokuliert und für 7 Tage inkubiert. Positive Blutkulturen wurden auf Columbia Agar und Schaedler Agar subkultiviert. Die Identifizierung von Mikroorganismen erfolgte mittels „matrix-assisted laser-desorption-ionization time-of-flight mass spectrometry" (MALDI-TOF-MS). Jeweils 2 Lungenproben (rechter und linker Lungenlappen) pro Versuchstier wurden zur Bestimmung des Feucht-Trocken-Gewichts gewogen. Hierzu wurde die Probe in einem Ofen bei 70° für mindestens 10 Tage getrocknet. Vor- und nachher erfolgte das Wiegen der Lungenproben. So konnte der prozentuale Anteil des Feuchtgewichts am Gesamtgewicht berechnet werden und eine mögliche Überwässerung der Lunge detektiert werden. Zusätzlich wurde aus Gewebeproben der oberen, unteren, mittleren, ventralen und dorsalen Lunge zur histologischen Darstellung der Granulozyten eine Naphtol-AS-D-Chloracetatesterase Färbung (CAE-Färbung) durchgeführt. Hierzu wurden zunächst zwei Lösungen angesetzt: 10 mg Echtgranatsalz wurden in 100 ml phosphatgepufferte Salzlösung (PBS) und 16 mg Naphthol-AS-D-Chlorazetat wurden in 2 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Diese Lösungen wurden anschließend gemischt, geschüttelt, filtriert und stellten die Gebrauchslösung dar. Im Anschluss wurden nun die Schnitte (Kryo oder Parafinschnitte) in der Gebrauchslösung für 1 Stunde bei Raumtemperatur inkubiert, anschließend fließend gewässert, 1x mit Aqua dest. gewaschen und anschließend mit Hämalaun gegengefärbt. Zum Schluss erfolgte das Eindecken mit Glyzeringelatine. Im Verlauf erfolgte dann die Auszählung unter einem Lichtmikroskop mit 400 facher Vergrößerung der Gewebeinfiltration durch Granulozyten pro Gesichtsfeld (HPF- High-power field). Im Anschluss wurde eine Molekulardiagnostik mittels Immunoassay Kit zur Bestimmung der Entzündungsparameter IL-1 beta, IL-6 und TNF-alpha (R&D Systems, Inc. Minneapolis, MN, USA) und P-selectin (Abbexa Ltd., Cambridge, UK) durchgeführt.

3.9 PROOF-OF-PRINCIPLE

Um eine Vergleichbarkeit der Effektivität beider Gasaustauscher zu ermöglichen, führten wir jeweils im Abstand von 12 Stunden (Zeitpunkte 9 h, 21 h, 33 h, 45 h, 57 h und 69 h) ein „*Proof of Principle*“ (POP) durch.

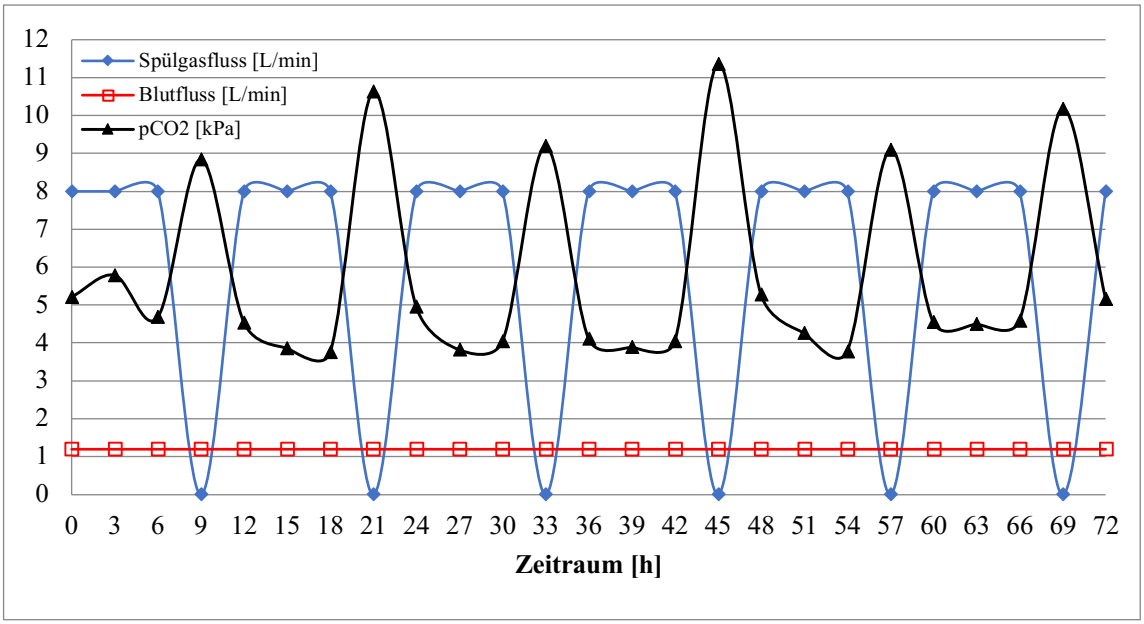

Abbildung 6: „Proof-of-Principle“. *In dieser Abbildung sind der Spülgasfluss, Blutfluss und der $paCO_2$ aufgetragen. Es ist ersichtlich, dass kurz nach dem Abfall des Spülgasflusses von 8 auf 0 l/min es zu einem deutlichen Anstieg des $paCO_2$ Wertes kommt. Der Blutfluss war über den gesamten Zeitraum bei konstanten 1,2 l/min. Die $paCO_2$-Werte wurden beispielhaft anhand eines Versuchstieres aufgezeigt.*

Wie in Abbildung 6 ersichtlich, reduzierten wir den Spülgasfluss von 8 l/min auf 0 l/min. Angesichts der Tatsache, dass der Spülgasfluss entscheidend für die Kohlendioxiddiffusion innerhalb der Membran ist, war eine Decarboxylierung nicht mehr möglich. Der daraufhin folgende Anstieg des Kohlendioxids im Blut entspricht daher derjenigen Menge, die bisher durch den Gasaustauscher eliminiert wurde. Dieses Manöver war wichtig, da nur so der Anteil des Gasaustauschers an der CO_2-Eliminierung gezeigt werden konnte. Kurz vor dem POP wurde eine tiefere Sedation und Relaxation der Schweine durch eine höhere Laufrate der Dauermedikation und einer Bolusgabe von 20 mg Pancuronium i.v. (Inresa Arzneimittel GmbH, Freiburg im Breisgau, Deutschland) erreicht. Dies wurde bei jedem Tier individuell angepasst und war dem physiologisch verstärkten Atemantrieb bei einer Hyperkapnie geschuldet. Aufgrund der vasodilatatorischen Wirkung des Kohlendioxids legten wir einen etwas höheren MAD als Zielwert fest. Um die Versuchstiere bei

dem sich insgesamt sechs Mal durchgeführten POP nicht zusätzlich mit einer Hypoxie zu belasten, wurde die Oxygenierung vor jedem Versuch durch eine Erhöhung der FiO_2 von 20% auf 60-100% verstärkt. Nach der bisher genannten Vorbereitung erfolgte eine Blutgasanalyse. Direkt im Anschluss reduzierten wir den Spülgasfluss von 8 l/min auf 0 l/min. Aufgrund leichter individueller Unterschiede im Kohlendioxidanstieg wurde 30-60 Minuten gewartet, bis das etCO2 einen Steady-State Wert erreicht hatte. Nach Erreichen des Steady-State-Wertes wurde nun eine weitere BGA entnommen. Im Anschluss erfolgte die kontinuierliche Erhöhung des Spülgasflusses um je 2 Liter alle 5 Minuten. Bei jedem dieser Abschnitte wurde nun eine weitere BGA abgenommen. Nachdem wieder ein Spülgasfluss von 8 l/min anlag, wurde zum Schluss noch eine Stunde gewartet, bis eine letzte BGA durchgeführt wurde. Damit sollte sichergegangen werden, dass es keinen Überhang an CO_2 gab, welcher zur Ergebnisverfälschung führen könnte.

Zu einer Besonderheit kam es der dritten Versuchsgruppe. Da hier kein Gasaustauscher angeschlossen wurde, erfolgte hier die Einstellung der Beatmungsparameter auf die der Vergleichsgruppen.

3.10 STATISTIK

Das Erfassen und Ordnen der Versuchsergebnisse erfolgte mit Microsoft Office Exel 2007 (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, Vereinigte Staaten) und Microsoft Office Access 2007. Die statistische Auswertung erfolgte unter Verwendung des Statistikprogramms Sigma Plot 12.0 (Systat Software Inc, Kalifornien, Vereinigte Staaten). Zur Klärung der Normalverteilung wurde der Shapiro-Wilk Test verwendet. Der Vergleich zwischen der iLA-activve und der i-lung-prototype wurde bei normalverteilten Werten mittels t-tests bestimmt (*$p<0,05$). Die Angabe der Werte erfolgte hier in Mittelwert (MW) ± Standardabweichung (SD). Kam es nicht zu einer Normalverteilung, wurde der Mann-Whitney U Test Rank Sum Test durchgeführt. Angaben bei nicht normalverteilten Messwerten erfolgten in Median [25%P (25% Percentile); 75%P (75% Percentile)]. Der Vergleich innerhalb einer Gruppe über die gesamten 72 Stunden wurde mittels One Way Repeated Measures Anova Tests durchgeführt. Kam es hier nicht zu einer Normalverteilung, wurde ein Equal Variance Test oder Friedman Repeated Measures Analysis of Variance on Ranks Test angewendet. Getestet wurden lediglich die Studiengruppen iLA-activve und i-lung-prototype. Aufgrund der geringen Fallzahl der Sham Tiere (n=2) wurde hier auf eine statistische Testung verzichtet. Diese Tiere dienten der Erkennung von Störfaktoren, wie der chirurgischen Präparation, Anästhesie und extrakorporalen Blutzirkulation auf die Decarboxylierung, den Kreislauf und die Infektparameter. Ein p-Wert kleiner 0,05 wurde als statistisch signifikant [63], ein p-Wert kleiner 0,10 als tendenziell betrachtet.

4. ERGEBNISSE

Von den 15 untersuchten Schweinen überlebten 14 die 72 Stunden bis zum Versuchsende. Ein Schwein wurde nach 56 Stunden aufgrund eines vermutlich schweren SIRS (engl. Systemic Inflammatory Response Syndrome) frühzeitig finalisiert (Zeitpunkt 56 h: Leukozytose 28,5 x10^9/l; Laktat 4,0 mmol/l; MAD 59 mmHg unter forzierter Katecholamintherapie). Dieses Tier wurde bis zu dem Zeitpunkt 48 h mit in die Datenanalyse aufgenommen. Beide Geräte zeigten über die gesamten 72 Stunden keine technischen Probleme. In allen Versuchsgruppen konnten weder thromboembolische Ereignisse noch Hämolysen nachgewiesen werden

4.1 BEATMUNGSPARAMETER

In den Tabellen 3 und 4 sind die Beatmungsparameter der Versuchstiere gelistet.

Tabelle 3: Beatmungsparameter der iLA-activve, i-lung-protoype und beider Sham Tiere über einen Beobachtungszeitraum von 72 h.

	Studiengruppe	0 Stunden	24 Stunden	48 Stunden	72 Stunden
exp TV	*iLA-activve*	295 (272; 325)	271 (231; 280)	294 (207; 301)	300 (258; 333)
[ml/kg]	*i-lung-prototype*	314 (260; 372)	275 (225; 389)	285 (233; 369)	300 (258; 333)
	Sham 1	427	449	457	416
	Sham 2	454	478	562	534
Atemfrequenz	*iLA-activve*	8 (8; 8)	9 (6; 10)	9 (6; 11)	8 (7; 12)
[min^{-1}]	*i-lung-prototype*	8 (8; 9)	9 (8; 10)	8 (8; 10)	9 (8; 10)
	Sham 1	18	16	16	16
	Sham 2	16	16	16	16
Ppeak	*iLA-activve*	17 (16; 18)	18 (16; 19)	21 (16; 27)	20 (17; 27)
[mmHg]	*i-lung-prototype*	17 (16; 18)	18 (17; 19)	21 (18; 21)	20 (18; 26)$^{\#}$
	Sham 1	23	23	24	25
	Sham 2	21	24	26	27
Pplat	*iLA-activve*	17 (16; 18)	17 (16; 19)	21 (16; 25)	20 (17; 26)
[mmHg]	*i-lung-prototype*	17 (16; 18)	17 (16; 18)	19 (18; 21)	20 (18; 25)$^{\#}$
	Sham 1	23	23	24	25
	Sham 2	21	24	26	26

PEEP	*iLA-activve*	9 (7; 11)	10 (8; 10)	10 (8; 11)	10 (10; 12)
[mmHg]	*i-lung-prototype*	10 (8; 11)	10 (10; 11)	10 (8; 11)	10 (10; 12)
	Sham 1	11	10	11	10
	Sham 2	9	9	10	9

*Angabe in Median (25%-P;75%-P)**.** Mann-Whitney U Test Rank Sum Test, Friedmann Repeated Measures Analysis of Variance on Ranks Test.*
$^{\#}p<0,05$ gegenüber Zeitpunkt 0 h.
exp TV- exspiratorisches Tidalvolumen; Ppeak– Peak inspiratory airway pressure (Spitzendruck); Pplat- Plateau Pressure.

Tabelle 4: Exspiratorische Atemminutenvolumen der iLA-activve, i-lung-prototype und beider Sham Tiere über einen Beobachtungszeitraum von 72 h.

	Studiengruppe	**0 Stunden**	**24 Stunden**	**48 Stunden**	**72 Stunden**
exp AMV	*iLA-activve*	2,5 ± 0,3	2,3 ± 0,8	2,2 ± 0,8	2,6 ± 1,1
[l/min]	*i-lung-prototype*	2,6 ± 0,4	2,6 ± 0,6	2,7 ± 0,6	2,9 ± 0,9
	Sham 1	7,9	7,2	7,5	6,9
	Sham 2	7,5	7,7	9	8,6

Angabe in MW ± SD. Shapiro-Wilk Test, t-test, One Way Repeated Measures Anova Test.
exp AMV- Exspiratorisches Atemminutenvolumen.

Das exspiratorische Tidalvolumen zeigte sich in der Gruppe der iLA-activve und der i-lung-prototype annähernd gleich. Die Werte der Sham Tiere waren im physiologischen Bereich.

Die Atemfrequenz (Tabelle 3) und das exspiratorische Atemminutenvolumen (Tabelle 4) und waren in der iLA-activve und i-lung-prototype Gruppe ähnlich. Deutlich erhöhte Werte lagen hier erwartungsgemäß bei den Sham Tieren vor. Die Beatmungsdrücke Ppeak und Pplat wiesen in den Gruppen mit konnektiertem Gasautauscher höhere Werte als bei den Sham Tieren. Der PEEP war in allen Gruppen nahezu identisch.

4.2 pCO_2

In der Abbildung 7 sind die per Blutgasanalyse gemessenen arteriellen pCO_2-Werte der Versuchsgruppen iLA-activve, i-lung-prototype und der Sham Tiere über den Zeitraum von 72 h aufgezeigt.

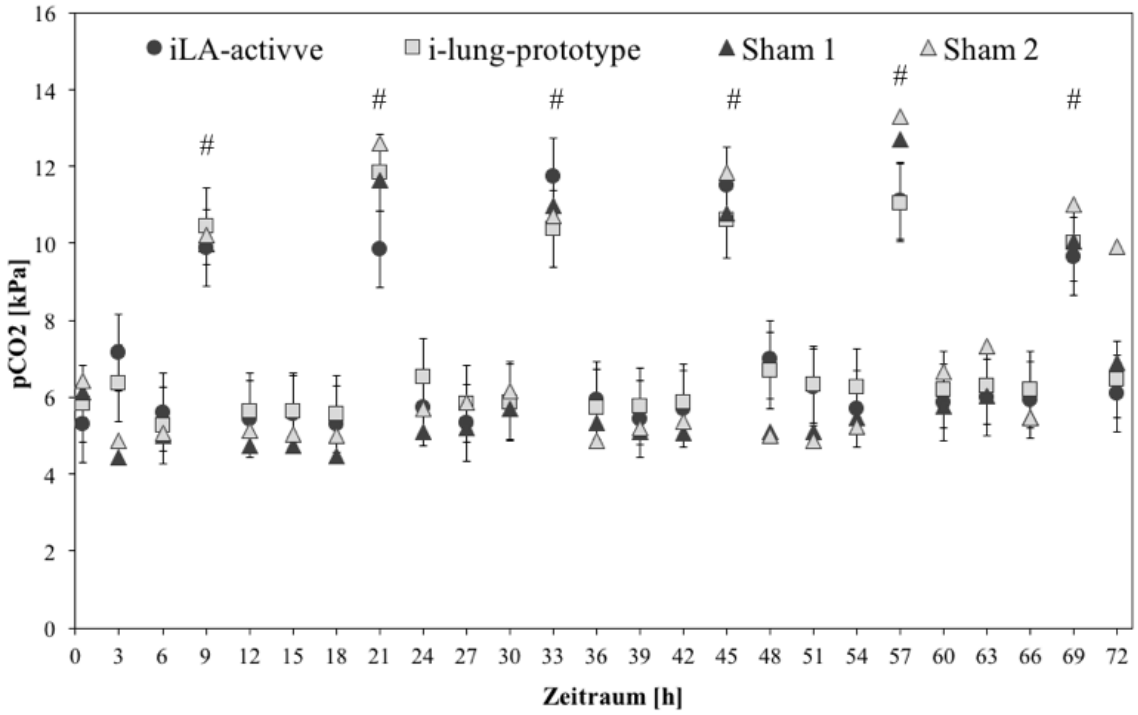

Abbildung 7: pCO_2 Werte der iLA-activve, i-lung-prototype und beider Sham Tiere über einen Beobachtungszeitraum von 72 h. *Ab dem Zeitpunkt 9 h wurde alle 12 Stunden der Spülgasfluss des Gasaustauschers auf 0 L/min gesenkt. Somit kam es zu einem Erliegen der Decarboxylierung durch den Gasaustauscher und zu einem signifikanten Anstieg des pCO_2. Angabe in MW ± SD. Shapiro-Wilk Test, t-test, One Way Repeated Measures Anova Test. $^{\#}p<0,05$ gegenüber Zeitpunkt 0 h.*

Jeweils zum Zeitpunkt des POP (Reduzierung des Spülgasflusses von 8 l/min auf 0 l/min) zeigte sich ein signifikanter Anstieg der pCO_2 Konzentration im Blut in der iLA-activve und i-lung-prototype Gruppe (iLA-activve $^{\#}p<0,05$ 0 gegenüber 9 h, 21 h, 33 h, 45 h, 57 h, 69 h; i-lung-prototype $^{\#}p<0,05$ 0 gegenüber 9 h, 21 h, 33 h, 45 h, 57 h, 69 h) sowie ein deutlicher Anstieg bei beiden Sham Tieren. In den übrigen Zeiträumen zeigte sich in allen Gruppen ein konstanter pCO_2 Wert.

4.3 LAKTAT UND PH-WERT

In Abbildung 8 sind die Laktatwerte aller Versuchsgruppen über den Zeitraum von 72 h aufgezeigt.

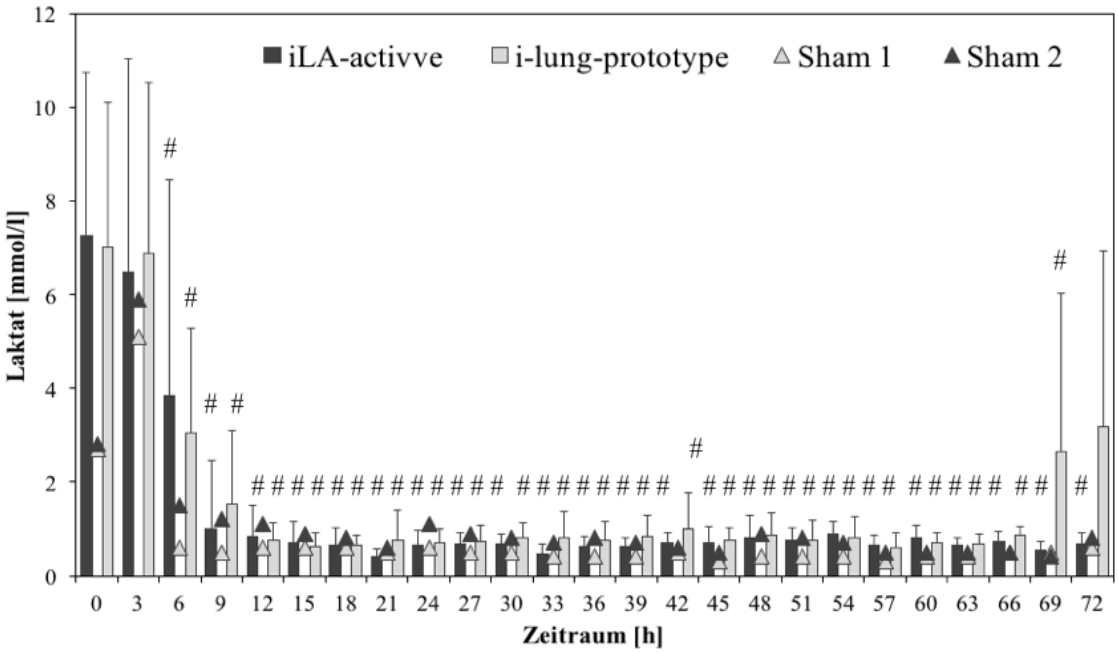

Abbildung 8: Laktatwerte der iLA-activve, i-lung-prototype und beider Sham Tiere über einen Beobachtungszeitraum von 72 h. *Es zeigte sich in jeder Gruppe ein anfänglich hoher Laktatwert, welcher ab dem Zeitpunkt 6h signifikant absank und sich im Verlauf normalisierte. Angabe in MW ± SD. Shapiro-Wilk Test, t-test, One Way Repeated Measures Anova Test.* $^{\#}p<0,05$ *gegenüber Zeitpunkt 0 h.*

Es zeigte sich ein anfänglich hoher Laktatspiegel in allen Gruppen. Dieser erklärt sich durch die zu Beginn durchgeführten operativen Eingriffe und dem damit verbundenen Stress für die Versuchstiere. Im weiteren Verlauf kam es in beiden Gruppen zu einer Normalisierung der Werte. Es ist lediglich ein leicht verzögerter Laktatabbau bei der i-lung-prototype zu erkennen. Gegen Ende kommt es in der Studiengruppe i-lung-prototype wieder zu einem Anstieg des Laktatspiegels. Auch die Sham Tiere zeigten zu Beginn erhöhte Laktatspiegel, welche sich im weiteren Verlauf normalisierten.

In der Abbildung 9 sind die pH-Werte jeder Versuchsgruppe über 72 Stunden aufgetragen. Zur statistischen Berechnung wurde als Referenzwert – aufgrund des zu Beginn erhöhten Laktats – nicht die Stunde 0 gewählt, sondern die Stunde 12. Auch der pH-Wert zeigte zu Beginn einen signifikant erniedrigten Wert in den ersten beiden Studiengruppen (iLA-activve $^{+}p<0,05$ 12 gegenüber 3 h; i-lung-prototype $^{+}p<0,05$ 12 gegenüber 3 h).

Dieser normalisierte sich jedoch in beiden Gruppen – wie auch das Laktat - nach 12 Stunden. Weiter kam es zu intermittierenden signifikant azidotischen Werten (iLA-activve $^{+}p<0,05$ 12 gegenüber 9 h, 33 h, 45 h, 57 h; i-lung-prototype $^{+}p<0,05$ 12 gegenüber 9 h, 21 h, 33 h, 45 h, 69 h), die sich durch das *„POP“* erklären lassen. Im übrigen Zeitraum verhielten sich die pH-Werte konstant.

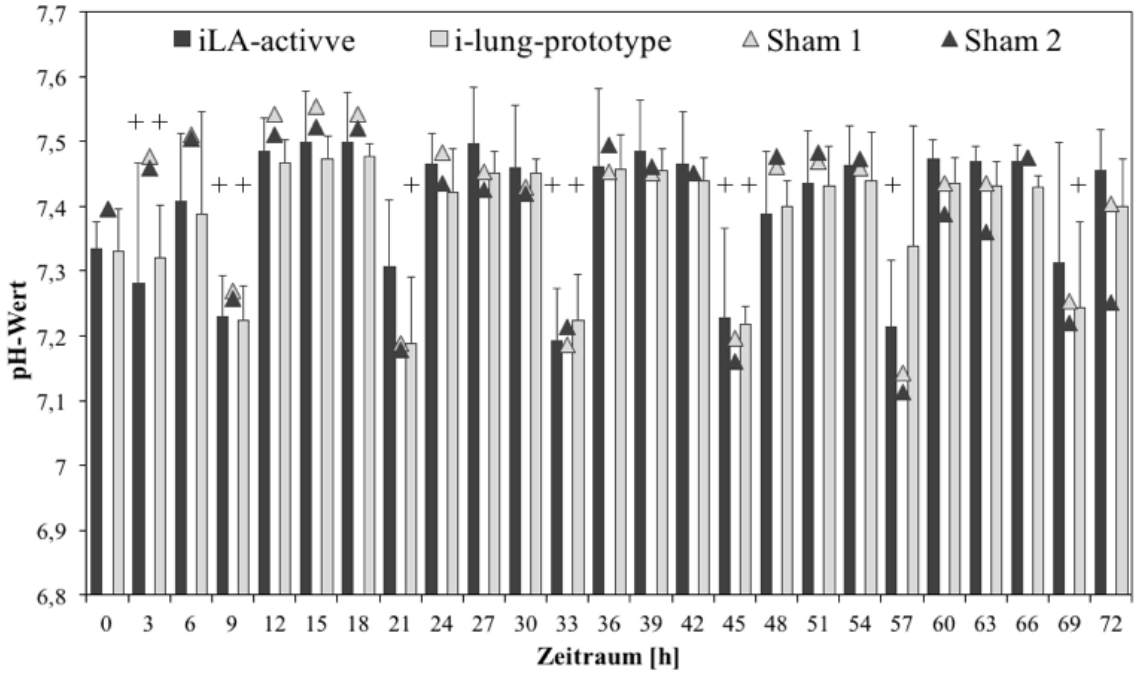

Abbildung 9: pH-Werte der iLA-activve, i-lung-prototype und beider Sham Tiere über einen Beobachtungszeitraum von 72 h. *Es zeigte sich zu Beginn ein signifikant erniedrigter pH-Wert. Dieser normalisierte sich jedoch nach 12 Stunden. Zudem kam es zu intermittierenden signifikanten azidotischen Werten während des POP. Angabe in Median (25%-P;75%-P). Mann-Whitney U Test Rank Sum Test, Friedmann Repeated Measures Analysis of Variance on Ranks Test.* $^{+}p<0,05$ *gegenüber 12 h.*

Äquivalent zu den ersten beiden Studiengruppen zeigte sich auch bei den Sham Tieren zu Beginn ein erniedrigter pH-Wert. Dieser normalisierte sich rasch innerhalb von 3 Stunden. Weiterhin kam es während des „POP“ zu schweren azidotischen Phasen. Zum Ende des Versuches erkennt man eine Abnahme des pH-Wertes beim zweiten Sham Tier. Das erste Sham Tier zeigte konstantere Werte.

4.4 HÄMODYNAMIK

In der Tabelle 5 und 6 sind die Parameter der Hämodynamik aller drei Versuchsgruppen zu den Zeitpunkten 0 h, 24 h, 48 h und 72 h aufgetragen. Zu diesen Parametern gehörten die Herzfrequenz (HF), das Herzzeitvolumen (HZV), der mittlere arterielle Druck (MAD), sowie der zentrale Venendruck (ZVD). Weil es bei dem zentralen Venendruck in der Studiengruppe i-lung-prototype nicht zu einer Normalverteilung kam, wurden zur besseren Übersicht beide Gruppen in Median (25%-P;75%-P) angegeben und in separaten Tabelle 6 aufgeführt.

Tabelle 5: Hämodynamik der iLA-activve, i-lung-prototype und beider Sham Tiere über einen Beobachtungszeitraum von 72 h.

	Studiengruppe	0 Stunden	24 Stunden	48 Stunden	72 Stunden
HF	*iLA-activve*	142 ± 44	89 ± 16^{t}	98 ± 26^{t}	88 ± 13^{t}
[min^{-1}]	*i-lung-prototype*	134 ± 34	82 ± 17$^{\#}$	86 ± 13$^{\#}$	90 ± 23$^{\#}$
	Sham 1	114	68	61	75
	Sham 2	121	73	88	112
HZV	*iLA-activve*	5,78 ± 2,08	3,82 ± 0,66	5,13 ± 2,41	4,34 ± 1,88
[l/min]	*i-lung-prototype*	5,84 ± 1,92	3,39 ± 1,63$^{\#}$	3,82 ± 1,48$^{\#}$	3,41 ± 1,01$^{\#}$
	Sham 1	6,47	4,19	4,15	3,42
	Sham 2	3,92	3,32	4,04	4,39
MAD	*iLA-activve*	71 ± 9	74 ± 14	73 ± 12	81 ± 4
[mmHg]	*i-lung-prototype*	73 ± 10	72 ± 9	73 ± 7	76 ± 17
	Sham 1	81	75	90	83
	Sham 2	67	89	83	72

Angabe in MW ± SD. Shapiro-Wilk Test, t-test, One Way Repeated Measures Anova Test.

$^{\#}p<0,05$ gegenüber Zeitpunkt 0 h, $^{t}p<0,10$ gegenüber Zeitpunkt 0 h.

HF- Herzfrequenz; HZV- Herzzeitvolumen; MAD- mittlerer arterieller Druck.

Bei der HF zeigte sich in allen drei Studiengruppen zum Zeitpunkt 0 Stunden eine Tachykardie. Im Verlauf kam es jedoch in jeder Gruppe zu einem Absinken der Herzfrequenz in einen hochnormalen Bereich. Ein signifikanter Unterschied bestand in der i-lung-prototype Gruppe (i-lung-prototype $^{\#}p<0,05$ 0 gegenüber 24 h, 48 h, 72 h). Eine Tendenz zeigte sich in der iLA-activve Gruppe (iLA-prototype $^{t}p<0,10$ 0 gegenüber 24 h, 48 h, 72 h). Das HZV zeigte sich über den Zeitraum der 72 Stunden sehr inhomogen,

jedoch innerhalb des physiologischen Bereiches. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bestand nicht. Der MAD zeigte sich ein konstanter Wert über den Zeitraum der 72 Stunden in allen 3 Studiengruppen. Auch hier bestand kein signifikanter Unterschied.

Tabelle 6: ZVD der iLA-activve, i-lung-prototype und beider Sham Tiere über einen Beobachtungszeitraum von 72 h.

	Studiengruppe	0 Stunden	24 Stunden	48 Stunden	72 Stunden
ZVD	*iLA-activve*	14 (14; 17)	16 (14; 18)	19 (15; 21)	23 (16; 25)[#]
[mbar]	*i-lung-prototype*	15 (14; 17)	15 (14; 18)	16 (15; 17)	17 (14; 20)
	Sham 1	14	17	19	14
	Sham 2	26	11	13	15

Angabe in Median (25%-P;75%-PMann-Whitney U Test Rank Sum Test, Friedmann Repeated Measures Analysis of Variance on Ranks Test.

[#]p<0,05 gegenüber Zeitpunkt 0 h.

ZVD- zentrale Venendruck.

Der zentrale Venendruck zeigte über den Untersuchungszeitraum meist konstante Werte in allen Versuchsgruppen. Lediglich bei der iLA-activve konnte ein signifikanter Anstieg festgestellt werden (iLA-activve [#]p<0,05 0 gegenüber 72 h).

4.5 BLUTGERINNUNG

Zur Kontrolle der Blutgerinnung wurden aPTT, Fibrinogen, INR sowie die ACT bestimmt. Weil es bei der ACT Messung in der Studiengruppe i-lung-prototype nicht zu einer Normalverteilung kam, wurden zur besseren Übersicht beide Gruppen in Median (25%-P;75%-P) angegeben und in einer separaten Tabelle aufgeführt.

Tabelle 7: Parameter der Blutgerinnung der iLA-activve, i-lung-prototype und beider Sham Tiere über einen Beobachtungszeitraum von 72 h.

	Studiengruppe	0 Stunden	24 Stunden	48 Stunden	72 Stunden
aPTT	*iLA-activve*	214,8 ± 78,7	227,2 ± 55,9	153,7 ± 83,6	74,0 ± 27,6[#]
[s]	*i-lung-prototype*	224,1 ± 68,5	187,7 ± 106,3	132,9 ± 94,6[#]	102,7 ± 81,7[#]
	Sham 1	63,8	250	250	145
	Sham 2	87,5	250	250	66,5

Fibrinogen	*iLA-activve*	3,9 ± 0,4	4,6 ± 1,2	6,8 ± 1,7#	7,9 ± 2,1#
[g/l]	*i-lung-prototype*	4,0 ± 0,6	4,9 ± 0,9	7,3 ± 2,2#	7,9 ± 1,9#
	Sham 1	4,6	5,8	9,3	11
	Sham 2	4	5,5	8,4	9,3
INR	*iLA-activve*	1,09 ± 0,11	1,20 ± 0,10	1,12 ± 0,16	1,03 ± 0,15
	i-lung-prototype	1,14 ± 0,10	1,18 ± 0,13	1,08 ± 0,13	1,04 ± 0,17
	Sham 1	0,94	1,14	1,23	1,05
	Sham 2	1,01	1,22	1,23	1,09
Throm-	*iLA-activve*	361 ± 68*	232 ± 31#	160 ± 62#	144 ± 31#
bozyten	*i-lung-prototype*	242 ± 73*	187 ± 43	162 ± 63#	149 ± 62#
[x10^9/l]	*Sham 1*	305	281	275	252
	Sham 2	330	281	322	291

Angabe in MW ± SD. Shapiro-Wilk Test, t-test, One Way Repeated Measures Anova Test.

**p<0,05 iLA-activve gegenüber i-lung-prototype, #p<0,05 gegenüber Zeitpunkt 0 h.*

aPTT- activated Partial Thromboplastin Time, INR- International Normalized Ratio.

Die aPTT zeigte sich in allen Studiengruppen sehr inkonstant. Zum Ende kam es jedoch in den Studiengruppen iLA-activve und i-lung-prototype zu einem signifikanten Abfall (iLA-activve #p<0,05 0 gegenüber 72 h; i-lung-prototype #p<0,05 0 gegenüber 48 h, 72 h). Das Fibrinogen zeigte in allen Gruppen einen vergleichbaren Ausgangswert mit einem darauffolgenden Anstieg. Dieser fiel in der Gruppe iLA-activve und i-lung-prototype ab 48 Stunden signifikant aus. Die INR war über den gesamten Zeitraum normwertig, ohne signifikante Unterschiede. Die Thrombozyten zeigten in allen Studiengruppen eine progrediente Abnahme. Ein signifikanter Unterschied konnte hier in den Ausgangswerten zwischen iLA-activve und i-lung-prototype festgestellt werden. Im zeitlichen Verlauf kam es in diesen beiden Gruppen zu einer signifikanten Abnahme der Thrombozyten (iLA-activve #p<0,05 0 gegenüber 24h, 48 h, 72 h; i-lung-prototype #p<0,05 0 gegenüber 48 h, 72 h).

Tabelle 8: ACT der iLA-activve, i-lung-prototype und beider Sham Tiere über einen Beobachtungszeitraum von 72 h. *In den ersten beiden Gruppen zeigten sich über den gesamten Zeitraum Werte, die innerhalb der Zielvorgabe von 150-250 [s] lagen. Bei den Sham Tieren kam es gelegentlich zu Werten, die unterhalb der Zielvorgabe lagen.*

	Studiengruppe	0 Stunden	24 Stunden	48 Stunden	72 Stunden
ACT [s]	*iLA-activve*	202,5 (154,5; 244,8)	186,0 (153,8; 229,0)	166,5 (146,3; 184,3)	195,0 (164,0; 232,5)
	i-lung-prototype	181,0 (165,0; 257,0)	209 (178,0; 239,0)	177,0 (163,0; 212,0)	200,0 (163,0; 243,0)
	Sham 1	124	147	198	231
	Sham 2	115	131	149	160

Angabe in Median (25%-P;75%-P). Mann-Whitney U Test Rank Sum Test, Friedmann Repeated Measures Analysis of Variance on Ranks Test.

ACT - Activated Clotting Time.

Zur exakteren Überwachung der Heparinisierung diente die ACT-Messung. Hier konnte ein konstanter Wert in den ersten beiden Versuchsgruppen gezeigt werden. Die Werte den Sham Tieren fielen geringer aus und lagen gelegentlich unterhalb des Zielwertes. Ein signifikanter Unterschied bestand nicht.

4.6 ANÄMIE & HÄMOLYSEPARAMETER

Um eine Hämolyse bzw. eine hämolytische Anämie zu detektieren, wurden folgende Werte bestimmt: Erythrozyten und Hb zur Anämiediagnostik, sowie freies Hb, Haptoglobin, LDH und Kalium zur Hämolysediagnostik. Da in der Studiengruppe der i-lung-prototype das Kalium, die LDH und der Hämatokrit nicht normalverteilt waren, wurden hier zur besseren Vergleichbarkeit alle Werte in Median (25 %-P; 75 %-P) angegeben und in einer separaten Tabelle aufgetragen.

Tabelle 9: Anämie- und Hämolyseparameter der iLA-activve, i-lung-prototype und beider Sham Tiere über einen Beobachtungszeitraum von 72 h.

	Studiengruppe	0 Stunden	24 Stunden	48 Stunden	72 Stunden
Erythrozyten	*iLA-activve*	5,09 ± 0,30	4,84 ± 0,59	4,86 ± 1,11	4,02 ± 0,50
[x10^12/l]	*i-lung-prototype*	4,61 ± 0,73	4,62 ± 0,48	4,72 ± 0,92	4,43 ± 0,58
	Sham 1	5,83	4,86	4,39	4,06
	Sham 2	5,43	5,19	4,91	3,09
Hb	*iLA-activve*	5,5 ± 0,5	5,2 ± 0,4	5,2 ± 1,0	4,3 ± 0,5
[mmol/l]	*i-lung-prototype*	4,9 ± 0,6	4,9 ± 0,4	5,0 ± 1,0	4,7 ± 0,5

	Sham 1	6,1	5,1	4,5	4,2
	Sham 2	5,6	5,3	5,1	3,3
freies Hb	*iLA-activve*	0,003 ± 0,001	0,002 ± 0,001	0,003 ± 0,003	0,002 ± 0,001
[mmol/l]	*i-lung-prototype*	0,008 ± 0,014	0,005 ± 0,007	0,003 ± 0,003	0,002 ± 0,002
	Sham 1	0,002	0,001	0,001	0,001
	Sham 2	0,002	0,001	0,001	0,007
Haptoglobin	*iLA-activve*	0,21 ± 0,13	0,40 ± 0,14[#]	0,58 ± 0,20[#]	0,70 ± 0,20[#]
[g/l]	*i-lung-prototype*	0,25 ± 0,21	0,38 ± 0,11	0,53 ± 0,23[#]	0,70 ± 0,12[#]
	Sham 1	0,04	0,32	0,57	0,69
	Sham 2	0,15	0,35	0,72	0,82

Angabe in MW ± SD. Shapiro-Wilk Test, t-test, One Way Repeated Measures Anova Test.

[#]p<0,05 gegenüber Zeitpunkt 0 h.

Hb- Hämoglobin.

Der Hb (Referenzwert 6,7-9,2 mmol/l) und die Erythrozyten (Referenzwert 5,8-8,1 T/l) zeigten in allen Studiengruppen von Beginn an eine Anämie, welche über den Zeitraum weiter progredient war. Das freie Hb war über den Zeitraum in allen Gruppen konstant. Das Haptoglobin stieg in allen Studiengruppen an. Dieser Anstieg fiel in den ersten beiden Gruppen signifikant aus.

Tabelle 10: Anämie- und Hämolyseparameter der iLA-activve, i-lung-prototype und beider Sham Tiere über einen Beobachtungszeitraum von 72 h.

	Studiengruppe	**0 Stunden**	**24 Stunden**	**48 Stunden**	**72 Stunden**
cK+	*iLA-activve*	3,6 (3,3; 3,8)	4,1 (3,9; 5,2)[t]	4,7 (4,2; 5,5)[#]	4,8 (4,3; 5,1)[#]
[mmol/l]	*i-lung-prototype*	3,5 (3,3; 4,1)	4,6 (4,3; 4,8)	4,5 (4,1; 5,4)[#]	5,5 (4,6; 6,0)[#]
	Sham 1	4,1	4,4	4,2	4,8
	Sham 2	3,9	4,3	4,4	4
LDH	*iLA-activve*	611 (448; 1.168)	688 (668,2; 1.068)	836 (720; 1.057)	686 (588; 1.029)
[U/l]	*i-lung-prototype*	525 (392; 599)	606 (512; 892)	820 (576; 2.273)	606 (554; 1.675)
	Sham 1	637	399	382	345
	Sham 2	573	615	575	503
HCT ***[l/l***	*iLA-activve*	0,282 (0,276; 0,307)	0,264 (0,241; 0,292)	0,231 (0,163; 0,304)	0,214 (0,199; 0,240)[#]

i-lung-prototype	0,265 (0,223; 0,295)	0,257 (0,249; 0,279)	0,260 (0,217; 0,291)	0,231 (0,205; 0,265)
Sham 1	0,320	0,295	0,227	0,210
Sham 2	0,300	0,282	0,261	0,164

Angabe in Median (25%-P; 75%-P). Mann-Whitney U Test Rank Sum Test, Friedmann Repeated Measures Analysis of Variance on Ranks Test.

$^{\#}p<0,05$ gegenüber Zeitpunkt 0 h.

LDH-Laktatdehydrogenase, HCT-Hämatokrit.

Die Kaliumwerte zeigten in den ersten beiden Studiengruppen eine Progredienz. Ab dem Zeitpunkt 48 h war in beiden Gruppen eine Signifikanz festzustellen (iLA-activve $^{\#}p<0,05$ 0 gegenüber 48 h, 72 h; i-lung-prototype $^{\#}p<0,05$ 0 gegenüber 48 h, 72 h). Die Sham Tiere zeigten weitestgehend konstante Kaliumwerte. Die LDH zeigte in den ersten beiden Gruppen einen progredienten Anstieg bis zum Wert 48 Stunden mit einem konsekutiven Abfall. Eine Signifikanz ließ sich nicht feststellen. Das erste Sham Tier zeigte progredient sinkende Werte, das zweite Sham Tier zeigte stark schwankende Werte. Der Hämatokrit zeigte in allen Versuchsgruppen eine leichte Abnahme, in der Gruppe iLA-activve kam es zu einem signifikanten Unterschied (iLA-activve $^{\#}p<0,05$ 0 gegenüber 72 h).

4.7 LUNGENFUNKTION

4.7.1 HOROVITZ-QUOTIENT

In der Abbildung 10 ist der Horovitz-Quotient (Oxygenierungsindex = paO_2/FiO_2) über 72 Stunden aufgetragen.

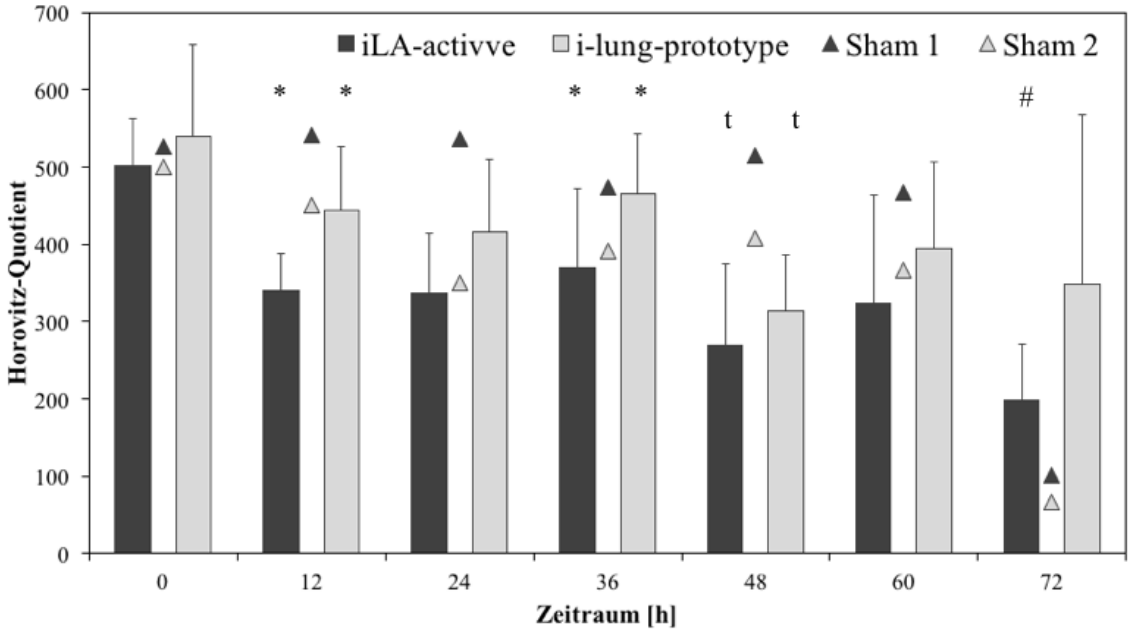

Abbildung 10: Horovitz-Quotient der iLA-activve, i-lung-prototype und beider Sham Tiere über einen Beobachtungszeitraum von 72 h. *Es ist ein tendenzieller und signifikanter Abfall des Quotienten über den Untersuchungszeitraum, sowie ein signifikanter Unterschied zwischen diesen beiden Studiengruppen erkennbar. Auch die Sham Tiere zeigten zum Versuchsende einen Abfall des Horovitz-Quotienten. Angabe in MW ± SD. Shapiro-Wilk Test, t-test, One Way Repeated Measures Anova Test. *p<0,05 iLA-activve gegenüber i-lung-prototype, $^{\#}p<0,05$ gegenüber Zeitpunkt 0 h, $^{t}p<0,10$ gegenüber Zeitpunkt 0 h.*

Der Horovitz-Quotient zeigte in den ersten beiden Studiengruppen zunächst einen tendenziellen Abfall (iLA-activve und i-lung-prototype $^{t}p<0,10$ 0 gegenüber 48 h), später fiel dieser in der Gruppe iLA-activve signifikant (iLA-activve 0 $^{\#}p<0,05$ gegenüber 72 h) aus. Zudem bestand ein signifikant erniedrigter Wert der Gruppe iLA-activve gegenüber i-lung-prototype (iLA-activve gegenüber i-lung-prototype *p<0,05 bei 12 h, 36 h). Die Werte der Sham Tiere zeigten sich zunächst insbesondere beim ersten Sham Tier konstant, fielen aber zum Ende des Versuchszeitraums deutlich ab.

4.7.2 FEUCHT-TROCKEN-GEWICHT

In der Abbildung 11 ist das Feucht-Trocken-Gewicht aller drei Versuchsgruppen aufgezeigt. Angegeben ist jeweils der prozentuale Anteil des Gewichts einer Lungenprobe nach Trocknung im Vergleich zum Gewicht der Lungenprobe direkt nach Organentnahme. Es wurde pro Tier jeweils von der linken und von der rechten Lunge eine Probe entnommen. Da sich keine Unterschiede zwischen den jeweiligen Lungenhälften zeigten, wurden diese Werte zusammengefasst. Die Dauer der Trocknung betrug mindestens 10 Tage.

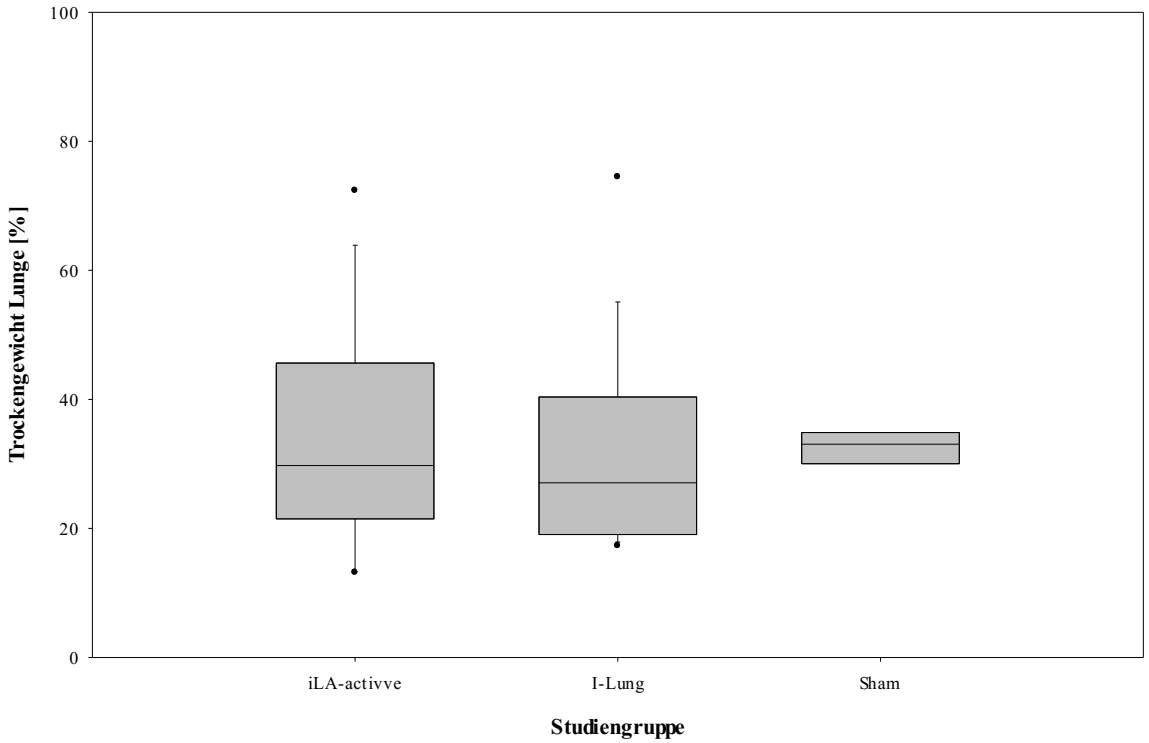

Abbildung 11: Prozentualer Anteil des Gewichts der Lungenproben nach Trocknung im Vergleich zum Gewicht der Lungenproben direkt nach Organentnahme der iLA-activve, i-lung-prototype und beider Sham Tiere über einen Beobachtungszeitraum von 72 h. *Die Dauer der Trocknung betrug mindestens 10 Tage. Es ist kein signifikanter Unterschied zwischen den drei Studiengruppen erkennbar. Angabe in Median (25%-P;75%-P). Shapiro-Wilk Test, Mann-Whitney U Test Rank Sum Test.*

Wie in der Abbildung 11 ersichtlich, war der prozentuale Anteil des Trockengewichts im Vergleich zum Feuchtgewicht in allen drei Gruppen vergleichbar. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Studiengruppen bestand nicht.

4.8 LEBERWERTE

In der Abbildung 12 ist die Alanin-Aminotransferase beider Versuchsgruppen über den Zeitraum von 72 h aufgezeigt.

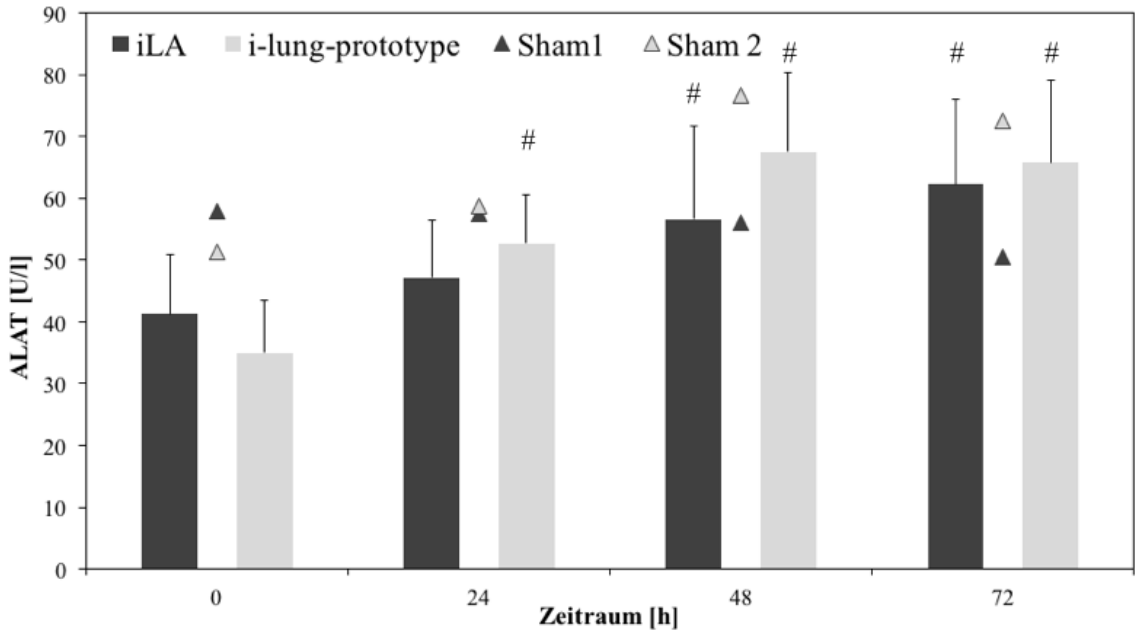

Abbildung 12: ALAT (Alanin-Aminotransferase) der iLA-activve, i-lung-prototype und beider Sham Tiere über einen Beobachtungszeitraum von 72 h. *Angabe in MW ± SD. Shapiro-Wilk Test, t-test, One Way Repeated Measures Anova Test. $^{\#}p<0,05$ gegenüber Zeitpunkt 0 h.*

Wie in der Abbildung 12 ersichtlich, zeigten die ALAT-Werte in den ersten beiden Studiengruppen einen signifikanten Anstieg (iLA-activve $^{\#}p<0,05$ 0 gegenüber 48 h, 72 h; i-lung-prototype $^{\#}p<0,05$ 0 gegenüber 24 h, 48 h, 72 h). Ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen bestand nicht. Auch bei der Studiengruppe der Sham Tiere zeigten sich erhöhte ALAT Werte.

In der Abbildung 13 sind die Werte der Aspartat-Aminotransferase aller Versuchstiere aufgezeichnet.

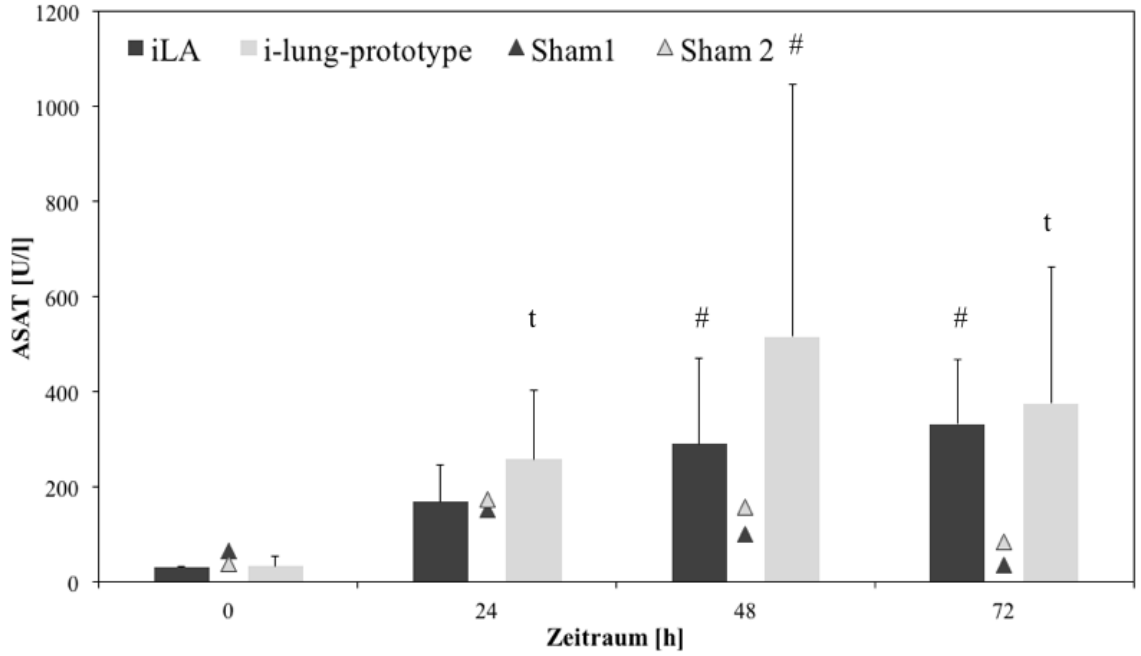

Abbildung 13: ASAT (Aspartat-Aminotransferase) der iLA-activve, i-lung-prototype und beider Sham Tiere über einen Beobachtungszeitraum von 72 h. *Angabe in MW ± SD. Shapiro-Wilk Test, t-test, One Way Repeated Measures Anova Test. $^{\#}p<0,05$ gegenüber Zeitpunkt 0 h, $^{t}p<0,10$ gegenüber Zeitpunkt 0 h.*

Auch bei der ASAT kam es zu einem Anstieg innerhalb der ersten beiden Studiengruppen. Dieser fiel teils tendenziell, teils signifikant aus (iLA-activve $^{\#}p<0,05$ 0 gegenüber 48 h, 72 h; i-lung-prototype $^{t}p<0,10$ 0 gegenüber 24 h, 72 h, $^{\#}p<0,05$ 0 gegenüber 48 h). Bei den Sham Tieren kam es nur kurzzeitig zu einem minimalen Anstieg mit einer konsensuellen Abnahme im Verlauf.

In Tabelle 11 ist für jede Studiengruppe der berechnete De-Ritis-Quotient (De-Ritis= ASAT/ALAT) über 72 Stunden aufgetragen.

Tabelle 11: Angegeben ist der De-Ritis-Quotient aller drei Studiengruppen über 72 Stunden. *Es kam zu einem signifikanten Anstieg der Parameter in den Studiengruppen iLA-activve und i-lung-prototype. In der Gruppe der Sham Tiere kam es nur kurzzeitig zu einem geringen Anstieg mit konsensueller Abnahme im Verlauf.*

	Studiengruppe	0 Stunden	24 Stunden	48 Stunden	72 Stunden
De-Ritis-	*iLA-activve*	48,8	217,2	304,2	346,2
		(45,0;57,2)	(131,8; 239,8)$^{\#}$	(143,1; 501,8)$^{\#}$	(170,8; 463,7)$^{\#}$
Quotient	*i-lung-prototype*	46,1	269,3	414,2	274,4
		(28,5; 59,5)	(213,3; 323,4)	(254,7; 719,0)$^{\#}$	(162,7; 655,7)$^{\#}$
	Sham 1	93,1	179,8	127,6	61,0
	Sham 2	63,9	203,4	194,3	120,2

Angabe in Median (25%-P;75%-P). Mann-Whitney U Test Rank Sum Test, Friedmann Repeated Measures Analysis of Variance on Ranks Test.
$^{\#}p<0,05$ gegenüber Zeitpunkt 0 Stunden.

Der De-Ritis-Quotient zeigte in den ersten beiden Studiengruppen einen signifikanten Anstieg (iLA-activve $^{\#}p<0,05$ 0 gegenüber 24 h, 48 h, 72 h; i-lung-prototype $^{\#}p<0,05$ 0 gegenüber 48 h, 72 h). Die Sham Tiere zeigten hier nur einen kurzzeitigen Anstieg, gefolgt von einer Normalisierung der Werte.

4.9 MYOKARD

Als Maß für die Herzmuskelschädigung wurden Myoglobin und CK bestimmt. Weil in der Studiengruppe i-lung-prototype bei den CK Werten keine Normalverteilung vorlag, wurden hier zur besseren Übersicht die Werte beider Gruppen in Median (25%-P;75%-P) angegeben und in einer separaten Tabelle aufgetragen.

Tabelle 12: Myoglobin der iLA-activve, i-lung-prototype und beider Sham Tiere über einen Beobachtungszeitraum von 72 h.

	Studiengruppe	0 Stunden	24 Stunden	48 Stunden	72 Stunden
Myoglobin [ng/ml]	*iLA-activve*	21 ± 0	39,0 ± 30,4	32,2 ± 10,4	27,7 ± 14,5
	i-lung-prototype	21,7 ± 1,6	48,5 ± 16,6 #	28,1 ± 8,8	25,4 ± 11,8
	Sham 1	21	21	21	21
	Sham 2	21	63	21,9	21

Angabe in MW ± SD. Shapiro-Wilk Test, t-test, One Way Repeated Measures Anova Test.

#p<0,05 gegenüber Zeitpunkt 0 h.

Tabelle 13: CK der iLA-activve, i-lung-prototype und beider Sham Tiere über einen Beobachtungszeitraum von 72 h.

	Studiengruppe	0 Stunden	24 Stunden	48 Stunden	72 Stunden
CK [U/l]	*iLA-activve*	1.668,0 (1.449,0; 2.579,5)	5.530,5 (2.735,8; 7.432,8)[t]	6.915,0 (2.121,5; 9.689,5)[#]	4.048,0 (1.878,5; 6.131,3)
	i-lung-prototype	1.707,0 (1.405,0; 4.708,0)	7.329,0 (4.349,0; 9.152,0)	7.458,0 (5.388,0; 7.570,0)	4.920,0 (3.435,0; 8748,0)
	Sham 1	4348	3242	2680	1912
	Sham 2	1282	7846	6838	3563

Angabe in Median (25%-P;75%-P). Mann-Whitney U Test Rank Sum Test, Friedmann Repeated Measures Analysis of Variance on Ranks Test.

[t]p<0,10 gegenüber Zeitpunkt 0 h, [#]p<0,05 gegenüber Zeitpunkt 0 h.

CK-Creatinkinase.

Tabelle 12 weist in den Studiengruppen iLA-activve, i-lung-prototype und beim zweiten Sham Tier einen Anstieg des Myoglobins zum Zeitpunkt 24 Stunden (i-lung-prototype #p<0,05 0 gegenüber 24 h). Im weiteren Verlauf kam es danach jedoch wieder zu einer Abnahme. In Tabelle 13 zeigte sich ein progredienter Anstieg der CK. Dieser fiel bei der

iLA-activve zuerst tendenziell, später signifikant aus (iLA-activve $^{t}p<0,05$ 0 gegenüber 24 h; $^{\#}p<0,05$ 0 gegenüber 48 h).

4.10 MIKROBIOLOGIE

Tabelle 14: Angegeben sind die jeweils detektierten Bakterien aus dem Lungengewebe, der bronchoalveolären Lavage und der Peritonealflüssigkeit.

	Lungengewebe			*Bronchoalveoläre Lavage*			*Peritonealflüssigkeit*		
Bakterien-kultur	**iLA**	**i-lung**	**Sham**	**iLA**	**i-lung**	**Sham**	**iLA**	**i-lung**	**Sham**
Acinetobacter calcoaceticus				1					
Actinobacillus suis		1							
Bacillus cereus				1				1	
Clostridium glycolicum	1								
Enterococcus cecorum	1								
Enterococcus faecium	1								
Escherichia coli	2	2	1					1	
Fusobacterium necrophorum			1						
Myroides species					1				
Pasteurella multocida	2	2	2	3	4	2	1		1
Proteus vulgaris	1	1							
Peptoniphilus anaerobius		1							
Staphylococcus aureus		1		1					
Staphylococcus capitis	1								
Staphylococcus chromogenes		1						1	
Staphylococcus simulans			1						1
Streptococcus caprae		1							
Streptococcus oralis/mitis		1							
Streptococcus porcinus					1				
Streptococcus salivarius		1							
Streptococcus suis		2		1	2	1			
Spingomonas paucimobilis				1					

Tabelle 15: Angegeben sind die jeweils detektierten Bakterien der aeroben und anaeroben Blutkultur.

	Blutkultur			*Bronchoalveoläre Lavage*			*Peritonealflüssigkeit*		
Bakterien	**iLA**	**i-lung**	**Sham**	**iLA**	**i-lung**	**Sham**	**iLA**	**i-lung**	**Sham**
Samonella Gruppe B		1							
Staphylococcus chromigenes		1							
Streptococcus suis		1							

In der mikrobiologischen Untersuchung zeigten sich keine Häufungen bestimmter Bakterien in Bezug auf die unterschiedlichen Versuchsgruppen. Untersucht wurden jeweils bei jedem Versuchstier Proben aus dem Lungengewebe, der Peritonealflüssigkeit, der bronchoalveolären Lavage sowie aerobe und anaerobe Blutkulturen.

4.11 INFEKTION

Um Infektionen sowie deren vermutliche Genese zu erkennen, bestimmten wir Infektparameter im Differenzialblutbild und im ELISA (Enzyme-linked Immunosorbent Assay).

4.11.1 INFEKTPARAMETER IM DIFFERENZIALBLUTBILD

Im Differenzialblutbild wurden alle 24 Stunden die Leukozyten, Lymphozyten, MXD (Summe aus Basophilen, Eosinophilen und Monozyten) sowie die Neutrophilen bestimmt.

Tabelle 16: Infektparameter der iLA-activve, i-lung-prototype und beider Sham Tiere über einen Beobachtungszeitraum von 72 h.

	Studiengruppe	0 Stunden	24 Stunden	48 Stunden	72 Stunden
Leukozyten	*iLA-activve*	12,0 ± 3,9	14,1 ± 3,7	14,9 ± 5,7	13,0 ± 4,8
[x10^9/l]	*i-lung-prototype*	14,3 ± 7,6	13,4 ± 3,7	10,3 ± 2,5$^{\#}$	9,9 ± 1,6$^{\#}$
	Sham 1	15,5	15,8	12,7	11,2
	Sham 2	16,2	16	12,8	11,6
Lymphozyten	*iLA-activve*	7,6 ± 1,7	9,0 ± 2,2	7,0 ± 3,1	8,0 ± 3,8
[x10^9/l]	*i-lung-prototype*	5,6 ± 1,8	7,0 ± 2,3	5,4 ± 2,3	5,2 ± 1,9
	Sham 1	4,7	9,7	9,5	6,6
	Sham 2	7	6,9	8,5	6,2
MXD	*iLA-activve*	4,1 ± 2,9	7,2 ± 6,5	9,5 ± 8,7	6,5 ± 4,4
[x10^9/l]	*i-lung-prototype*	8,6 ± 6,1	6,2 ± 2,7	4,8 ± 1,8$^{\#}$	4,6 ± 1,6$^{\#}$
	Sham 1	10,7	5,9	3	4,5
	Sham 2	9	8,9	4,2	5,2
Neutrophile	*iLA-activve*	0,2 ± 0,1	0,1 ± 0,1	0,2 ± 0,1	0,2 ± 0,1
[x10^9/l]	*i-lung-prototype*	0,2 ± 0,1	0,1 ± 0,1	0,1 ± 0,0	0,2 ± 0,1
	Sham 1	0,1	0,2	0,2	0,1
	Sham 2	0,2	0,2	0,1	0,2

Angabe in MW ± SD. Shapiro-Wilk Test, t-test, One Way Repeated Measures Anova Test.

$^{\#}p<0,05$ gegenüber Zeitpunkt 0 Stunden.

In Tabelle 16 zeigt die Studiengruppe iLA-activve einen progredienten Anstieg der Leukozyten, Lymphozyten und MXD bis zum Zeitpunkt 48 h, mit konsekutivem Abfall zum Zeitpunkt 72 h.

In der Studiengruppe i-lung-prototype zeigte sich bei den Leukozyten ein höherer Ausgangswert, jedoch kam es hier im Verlauf zu einem signifikanten Abfall (i-lung-prototype $^{\#}p < 0,05$ 0 gegenüber 48 h, 72 h). Die Lymphozyten waren über den gesamten Untersuchungszeitraum konstant. Die MXD sank nach anfänglich höherem Ausgangswert signifikant ab. Die Leukozyten der Sham Tiere zeigten zu Beginn höhere Ausgangswerte, jedoch kam es hier im Verlauf zu einem progredienten Abfall. Die Lymphozyten zeigten bei beiden Sham Tieren einen Anstieg zur Mitte des Versuchszeitraums mit einem konsekutiven Abfall zum Zeitpunkt 72 h. Die Neutrophilen zeigten einen konstant niedrigeren Wert. Eine Signifikanz konnte hier nicht festgestellt werden.

4.11.2 INFEKTPARAMETER IN DER MOLEKULARDIAGNOSTIK

In der molekulardiagnostischen Aufarbeitung per ELISA (Enzyme-linked Immunosorbent Assay) wurde sowohl P-Selectin und TNF-alpha (Tabelle 17) als auch IL-1beta und IL-6 (Tabellle 18) bestimmt.

Tabelle 17: Infektparameter der Molekulardiagnostik der iLA-activve, i-lung-prototype und beider Sham Tiere über einen Beobachtungszeitraum von 72 h.

	Studiengruppe	0 Stunden	24 Stunden	48 Stunden	72 Stunden
P-Selectin [pg/ml]	*iLA-activve*	589,215 ± 416,276	667,592 ± 675,778	956,356 ± 1.173,668	1.256,232 ± 1.667,110
	i-lung-prototype	1.234,278 ± 1.437,011	1.000,939 ± 967,502	1.137,979 ± 1.098,392	879,301 ± 816,911
	Sham 1	3.187,27	2.639,57	3.179,01	3.734,6
	Sham 2	2.567,79	2.706,37	2.136,18	1.974,47
TNF-alpha	*iLA-activve*	54,001 ± 8,382	93,455 ± 43,863	372,505 ± 515,597	216,868 ± 170,279
	i-lung-prototype	46,557 ± 15,987	72,459 ± 28,276	98,944 ± 67,406	125,446 ± 118,435
	Sham 1	56,079	70,694	51,768	58,032
	Sham 2	46,525	57,387	65,082	57,201

Angabe in MW ± SD. Shapiro-Wilk Test, t-test, One Way Repeated Measures Anova Test. TNF-Tumornekrosefaktor.

In Tabelle 17 zeigt das P-Selectin der Gruppe iLA-activve einen konstanten Anstieg. Die Vergleichsgruppe i-lung-prototype beginnt mit einem fast doppelt so hohen Ausgangswert. Allerdings kommt es hier zu einem Abfall des P-Selectin. Die Sham Tiere zeigten

hier die höchsten Werte aller Studiengruppen. Beim TNF-alpha zeigten alle Studiengruppen einen ähnlichen Ausgangswert. Bei der iLA-activve kam es im Verlauf zu dem stärksten Anstieg zum Zeitpunkt 48 h. Auch die i-lung-prototype zeigte einen Anstieg über den Versuchszeitraum. Die Sham Tiere zeigten einen leichten Anstieg zur Mitte des Versuchszeitraums mit einem konsekutiven Abfall. Eine Signifikanz konnte nicht festgestellt werden.

In Tabelle 18 sind die Interleukine IL-1beta und IL-6 über den Zeitraum von 72 Stunden aufgezeichnet:

Tabelle 18: Infektparameter der Molekulardiagnostik der iLA-activve, i-lung-prototype und beider Sham Tiere über einen Beobachtungszeitraum von 72 h.

	Studiengruppe	0 Stunden	24 Stunden	48 Stunden	72 Stunden
IL-1ß	*iLA-activve*	n.m	n.m. (n.m.; 16)	22 (n.m.; 486)	n.m.
[ng/ml]	*i-lung-prototype*	n.m.	n.m.	n.m.	n.m.
	Sham 1	n.m.	n.m.	n.m.	n.m.
	Sham 2	n.m.	n.m.	n.m.	n.m.
IL-6	*iLA-activve*	n.m.	75 (17;545)	81 (26; 491)	36 (28; 368)
[pg/ml]	*i-lung-prototype*	n.m.	36 (23;85) [#]	26 (n.m.; 74)	n.m. (n.m.; 95)
	Sham 1	n.m.	104	46	64
	Sham 2	n.m.	60	34	n.m.

Angabe in Median (25%-P;75%-P). Mann-Whitney U Test Rank Sum Test, Friedmann Repeated Measures Analysis of Variance on Ranks Test.

[#]p<0,05 gegenüber Zeitpunkt 0 Stunden.

IL- Interleukine, n.m.– nicht messbar.

Die IL-1beta-Werte zeigten in der iLA-activve Gruppe zum Zeitpunkt 48h einen einmaligen Anstieg. In der i-lung-prototype-Gruppe war kein Anstieg zu verzeichnen. Eine Signifikanz bestand nicht. Das IL-6 zeigte in der iLA-activve Gruppe einen progredienten Anstieg bis zum Wert 48 h mit darauffolgendem Abfall. Bei der i-lung-prototype kam es zu einem signifikanten Anstieg bis 24 Stunden mit darauffolgendem Abfall.

4.12 HISTOLOGIE

In der folgenden Tabelle sind die Mittelwerte der Granulozyten pro Gesichtsfeld in der Chloracetatesterase-Färbung aufgetragen.

Tabelle 19: Angegeben sind die Werte der CAE positiven Granulozyten der iLA-activve, i-lung-prototype und beider Sham. *Die Werte zeigen sich in allen Gruppen vergleichbar groß. Nur die Werte der iLA-activve waren etwas höher, als die der übrigen Versuchstiere.*

	Studiengruppe	**Lungengewebe**
CAE-Färbung [Granulozyten /Gesichtsfeld]	*iLA-activve*	20,8 (11,6;53,1)
	i-lung-prototype	15,3 (10,6;30,1)
	Sham 1	9,9
	Sham 2	15,5

Angabe in Median (25%-P;75%-P). Mann-Whitney U Test Rank Sum Test.
CAE-Chloracetatesterase.

Die Werte zeigen sich in allen drei Gruppen vergleichbar hoch. Lediglich in der Studiengruppe iLA-activve waren etwas höhere Werte zu verzeichnen, eine Signifikanz bestand jedoch nicht.

5. DISKUSSION

In der durchgeführten Studie wurde erstmalig die i-lung-prototype gegenüber der bereits etablierten iLA-activve [64] im Großtiermodell über einen Zeitraum von 72 Stunden getestet. Es konnte die Machbarkeit, Effektivität und Sicherheit des neuen Prototyps gezeigt werden. In allen getesteten Parametern zeigte die i-lung-prototype eine ebenbürtige Performance im Vergleich zu ihrer Referenz, der iLA-activve. Die effektive Decarboxylierung von beiden Geräten wurde durch das alle 12 Stunden durchgeführte *„Proof of Principle“* bewiesen.
In den gesamten 72 Stunden kam es weder zu technischen Problemen, noch gab es klinische Anzeichen für thromboembolische Ereignisse.

5.1 DISKUSSION VON MATERIAL UND METHODEN

In dem durchgeführten prospektiven Langzeitversuch wurden randomisiert 15 deutsche Landrasse Schweine in drei Versuchsgruppen eingeteilt. Vorteil dieser Studie ist die große Fallzahl und der lange Versuchszeitraum.
Die gute Übertragbarkeit auf die Humanmedizin war der Grund, sich für ein Großtiermodell zu entscheiden. So ist das Großtier Schwein dem Menschen sehr ähnlich, was das Gewicht, Metabolismus, Lungengröße, Hämodynamik und Gefäßkaliber betrifft. Der ähnliche Gefäßdurchmesser ermöglichte die Verwendung der gleichen Doppellumenkanüle (22 Fr NovaPort twin catheter), die sich bereits in klinischen Studien bewährt hat [52, 65]. So war es möglich, beide Gasaustauscher mit dem gleichen extrakorporalen Blutfluss von 1,2 l/min zu betreiben, welcher später für den Patienten vorgesehen ist. Das Besondere an dieser Versuchsreihe war, dass die i-lung-prototype sowohl mit der iLA-activve als auch mit den Sham Tieren im direkten Vergleich geprüft wurden. So konnten einerseits beide Gasaustauscher miteinander verglichen werden, andererseits konnten mögliche Probleme, welche durch die Gasaustauscher bedingt wären, detektiert werden.
Die Tracheotomie führte, im Vergleich zur endotrachealen Intubation, zu einer Reduktion des Atemwiderstands und des Totraumvolumens [66]. Die durchgeführte druckkontrollierte Beatmung diente, aufgrund der geringeren Spitzendrücke, dem Schutz der Lunge vor einem Barotrauma [67]. Des Weiteren ist die iLA-activve, wie auch die i-lung-prototype ein pumpengestütztes System. Ein weiterer Vorteil dieses Systems ist der konstante extrakorporale Blutfluss, welcher eine konstante Decarboxylierung ermöglicht. Bei nicht

pumpengestützten Systemen ist der Nachteil, dass der extrakorporale Blutfluss und die Decarboxylierung stärker abhängig von der Hämodynamik sind [68].

Eine Limitierung des Tierversuches ist die nicht zu simulierende Komplexität der COPD. Aufgrund der Tatsache, dass es sich bei den verwendeten Versuchstieren um primär klinisch gesunde Schweine handelte, konzentrierten wir uns auf die bei einer AECOPD mit respiratorischer Globalinsuffizienz auftretende Hyperkapnie. Diese konnten wir erfolgreich mittels Hypoventilation erreichen. Nicht zu simulieren war dagegen die Infektion der unteren Atemwege, die systemische Inflammation, Emphysembildung, Fibrosierung, Ödembildung und muskuläre Erschöpfung, die mit einer COPD einhergeht [13]. Weiterhin kann es bei Patienten mit langjähriger COPD durch eine Lungenfibrose zu einer pulmonalen Hypertonie mit Entwicklung einer Rechtsherzinsuffizienz im Sinne eines Cor pulmonale kommen [69]. Zudem zählt zu den Hauptrisikofaktoren der COPD der Nikotinkonsum. Daher kann bei dem späteren Patienten von einer erhöhten Inzidenz für weitere nikotinbedingte Komorbiditäten, beispielsweise Arteriosklerose [70] und Karzinome [71-73] ausgegangen werden. Ferner wurde darauf verzichtet, eine Hypoxie bei den Versuchstieren zu induzieren. Grund hierfür war die Sorge, dass eine zusätzliche Hypoxie zu einer erhöhten Mortalität innerhalb des Versuchszeitraum führen würde und der Zeitraum von 72 Stunden hierdurch nicht mehr realisierbar ist. Ein weiteres Problem war, dass die Versuchstiere aus völliger Gesundheit, plötzlich schwer „erkrankten“. Der Patient erlebt die Krankheit als eine langsame, stetig progrediente Erkrankung. Hierdurch ist es ihm möglich, sich an die Veränderungen zu adaptieren. Beispielsweise durch eine vermehrte Erythropoese bei Hypoxie oder die Ausbildung von Kollateralgefäßen bei Gefäßverschlüssen.

Als letzter Punkt muss noch auf die Narkose eingegangen werden. Diese war für die Versuchstiere zur Durchführung der Studie unabdingbar. Die i-lung-prototype wurde jedoch dazu entwickelt, dem Patienten eine Narkose zu ersparen. Die Auswirkungen einer Mobilisation, beispielweise Erschütterungen oder Lageänderungen der Kanüle, auf die Performance der i-lung-prototype konnten so nicht gezeigt werden. Andere Tierexperimente am Großtiermodell, die sich mit der COPD oder aber ARDS beschäftigen, zeigten meist eine geringere Versuchsanzahl und/oder einen kürzeren Zeitraum. 1996 veröffentlichten Brunston et al. eine Arbeit zur möglichen Behandlung des ARDS. Hier wurde ein nichtpumpengestützter Gasaustauscher über einen arteriovenösen Shunt konnektiert. Untersucht wurden 5 Schafe mit einem Gewicht von 34,2 ± 2,1 kg. Über den Versuchszeitraum

gibt es keine Angabe. Bei einem extrakorporalen Blutfluss von 1,4l/min und Spülgasfluss (100% O_2) von 3 l/min konnten das AMV und die Beatmungsdrücke signifikant reduziert werden. Interessant ist, dass in dieser Arbeit die CO_2-Eliminierung des Gasaustauschers (durch den extrakorporalen Blutfluss und die CO_2 Konzentration in der Kapnometrie) und die Eliminierung der vitalen Lunge (mittels AMV und CO_2 in der Kapnometrie) berechnet werden konnten. Außerdem war es möglich, relativ große Kanülen (18 Fr in der A. carotis und 22 Fr in der V. jugularis) zu implementieren. Dies und die konstante Hämodynamik konnten einen extrakorporalen Blutfluss von 1,4 l/min gewährleisten. Ein weiterer Vorteil war die Erwärmung des Blutes mittels Warmwasserzirkulation. Von Nachteil war die geringe Anzahl und das geringe Gewicht der Versuchstiere, eine volumenkontrollierte Beatmung, sowie der nicht genannte Versuchszeitraum [74]. 2005 publizierten Zhou et al. die effektive Möglichkeit der CO_2-Eliminierung über den Zeitraum von 72 Stunden an 6 Schafen. Über eine an einen arteriovenösen Shunt (A. carotis und V. jugularis) konnektierte, nicht pumpengestütze iLA wurde eine effektive Decarboxylierung erreicht. Es konnte gezeigt werden, dass bei einem konstanten Blutfluss die CO_2-Eliminierung direkt und signifikant in Abhängigkeit von dem Spülgasfluss ansteigt. Großer Vorteil dieser Arbeit war die hämodynamische Stabilität der Versuchstiere, welche zu einem konstanten extrakorporalen Blutfluss führte, die durchgeführte Tracheotomie zur Verringerung des Totraumvolumens, der lange Versuchszeitraum sowie die Berechnung der CO_2-Eliminierung anhand des Spülgasflusses und der CO_2-Konzentration in der exspiratorischen Atemluft. Von Nachteil ist das geringere Gewicht (35-45 kg) der Versuchstiere, die volumen-kontrollierte Beatmung, die geringe Anzahl an Versuchstieren, sowie eine fehlende Kontrollgruppe [51]. Im selben Jahr publizierten Wang et al. eine Arbeit, bei der erstmalig ein Prototyp eines ambulanten Gasaustauschers $AVCO_2R$ (engl. Ambulatory Arterio-Venous Carbon Dioxide Removal) getestet wurde. Die hier verwendete Version war nicht pumpengestützt, sondern wurde über einen arteriovenösen Shunt (linke V. jugularis und links A. carotis) betrieben. Der Gasaustauscher verfügte, wie auch die iLA-activve, über eine OxyPlus Membran mit der Größe von 1,3 m^2. In diesem Versuch, der jeweils über 6 Stunden andauerte, konnte eindrücklich die Sicherheit des Gasaustauschers, sowie die effektive Decarboxylierung gezeigt werden. Vorteil dieser Arbeit war auch hier die konstante Hämodynamik, die zu einem konstanten extrakorporalen Blutfluss führte. Zudem wurden die Versuchstiere (Schafe) zur Reduzierung des Totraumvolumens tracheotomiert. Auch in dieser Arbeit konnte die CO_2-Eliminierung

anhand des Spülgasflusses und CO_2-Konzentration des abführenden Spülgases berechnet werden. Ein Nachteil dieser Arbeit ist neben dem nur kurzen Versuchszeitraum, das geringe Gewicht (35-45 kg) der Versuchstiere, eine volumenkontrollierte Beatmung, sowie die nicht genannte Anzahl der Versuchstiere. Zudem wurde die Performance nicht im direkten Vergleich mit einem etablierten Gasaustauscher getestet [75]. Ein Jahr später zeigten Livigni et al. die Möglichkeit der sicheren Verwendung eines veno-venösen pumpengestützten Gasaustauschers (Decapsmart, Medica srl, Medolla (Modena), Italien). An sieben erwachsenen Schafen konnte die effektive Decarboxylierung durch eine signifikante Abnahme des $PaCO_2$ gezeigt werden. Der hier verwendete Gasaustauscher wurde mit einem Blutfluss von 0,3 l/min und einem Spülgasfluss von 8 l/min mit 100% O_2 betrieben. Die Membranaustauschfläche betrug 0,33 m^2. Besonders hervorzuheben ist die Umlagerung der Versuchstiere nach der chirurgischen Prozedur in die Bauchlage. Durch diese Lagerung sollte der Ausbildung von Atelektasen vorgebeugt werden. Jedoch war der Untersuchungszeitraum sehr begrenzt: So wurden fünf Tiere für drei Stunden, nur ein Tier für neun Stunden und ein weiteres Tier für 12 Stunden untersucht. Ein weiterer Nachteil, wie bei den bereits genannten Schafversuchen, ist das geringere Gewicht (25-41 kg) und damit geringere Körpervolumen. Der geringere Gefäßdurchmesser erlaubte nur den Einsatz von Kanülen mit einem Durchmesser von 7,4 Fr. Weiter betrug der extrakorporale Blutfluss nur 0,3 l/min. Solch ein Blutfluss entspricht jedoch nicht dem, der für eine vollständige extrakorporale Decarboxylierung im Humanbereich gefordert ist. Eventuelle Komplikationen eines höheren Blutflusses konnten so nicht detektiert werden. Ein letzter Kritikpunkt ist die endotracheale Intubation, welche mit einem erhöhten Totraumvolumen einhergeht [76]. 2013 beschäftigten sich Zanella et al. mit dem Einfluss des Laktatspiegels auf die extrakorporale CO_2-Eliminierung. Untersucht wurden 10 Schweine über einen Zeitraum von 50 Stunden. Acht Schweine erhielten jeweils eine Laktatinfusion, zwei Schweine bildeten die Kontrollgruppe. Es konnte gezeigt werden, dass bei einem extrakorporalen Blutfluss von 0,25 l/min und Spülgasfluss von 5 l/min O_2 eine signifikant erhöhte Decarboxylierung stattfindet. Ein Vorteil dieser Studie war die durchgeführte Tracheotomie, die Umlagerung in Bauchlage sowie eine Kontrollgruppe [77]. 2016 zeigten Witer et al. anhand von vier Schafen (61,3 ± 6,2 kg) die effektive Decarboxylierung durch einen nicht pumpengestützten Gasaustauscher. Zunächst wurden die Tiere hierfür narkotisiert. Anschließend erfolgte die Implementierung sowie Kanülierung eines arteri-

ovenösen Shunts. Daraufhin wurden die Tiere extubiert und konnten sich auf einer Tierintensivstation erholen. Nach einer Phase der Stabilisierung wurden sie an den iLA Membrane Ventilator (Novalung GmbH) angeschlossen. Zu Beginn kam es bei den Tieren – in wachem Zustand – zu einer Abnahme der spontanen Atemfrequenz (60 ± 25 auf 30 ± 11 Atemzüge/min). Zum Ende des Experiments wurden die Tiere wiederholt anästhesiert und hypoventiliert, um eine Hyperkapnie zu erzeugen. Hier konnte gezeigt werden, dass - abhängig vom Spülgasfluss- die CO_2-Eliminierung durch den Gasaustauscher zunahm, bzw. im Umkehrschluss auch die pCO_2 Konzentration im Blut wieder abnahm. Besonders interessant an dieser Studie ist der zweifache Beweis der CO_2-Eliminierung: Zunächst kam es durch den Gasaustauscher zu einer Abnahme der spontanen Atemfrequenz, später zeigte sich durch die induzierte Hypoventilation eine Zunahme der CO_2-Eliminierung durch den Gasaustauscher. Seltsam ist jedoch, dass die anfängliche spontane Atemfrequenz einer starken Tachypnoe entspricht und die spätere Atemfrequenz eher der physiologischen Normofrequenz [78] [79] . Eine Schwäche der Studie ist die fehlende Angabe zur Ventilationsform, Atemwegssicherung und Lagerung der Tiere im zweiten Studienabschnitt, sowie die geringe Anzahl der Versuchstiere [80].

Trotz einiger wesentlicher Unterschiede sind die Erkenntnisse des durchgeführten Tierversuches für die Humanmedizin sehr wertvoll. So konnte die verwendete i-lung-prototype erstmalig als eine miniaturisierte Variante eines extrapulmonalen Gasaustauschers in vivo getestet werden. Das Ziel, eine $ECCO_2R$ zu etablieren, welche eine effektive Decarboxylierung leisten kann, jedoch deutlich weniger Platz benötigt, wurde erfolgreich erreicht. Die i-lung-prototype soll später im klinischen Alltag primär bei Patienten mit einer AECOPD eingesetzt werden, die aufgrund einer Hyperkapnie auf eine NIPPV oder maschinelle Beatmung angewiesen wären. Hier kann sie die effiziente Decarboxylierung gewährleisten, sodass die Patienten nicht mehr auf eine invasive oder nichtinvasive Beatmung angewiesen sind. Die i-lung-prototype soll später als mobile, akkubetriebene Version direkt an dem Patienten getragen werden können (Abbildung 14). Dem Patienten wird dadurch ein gewisses Maß an Mobilität ermöglicht. Dies wäre beispielsweise Gehtraining im Rahmen einer physiotherapeutischen Behandlung. Es wäre so möglich, die Risiken der Beatmung oder die Folgen einer Immobilisierung, wie Pneumonie, Muskelatrophie, Kontraktur, Thrombose, Dekubitus, Osteoporose und Frakturen [81] zu verringern.

Abbildung 14: Gasaustauscher i-lung. *Zu sehen ist der spätere Einsatz als mobile Einheit, welche direkt an dem Patienten getragen wird. Quelle: Novalung GmbH.*

Für die weitere Etablierung der i-lung und den regelrechten Einsatz in der Humanmedizin zu ermöglichen, sind weitere Studien vonnöten. So wäre der konsequente nächste Schritt nach dem erfolgreichen Tierversuch eine Studie in der Humanmedizin. Diese sollte möglichst eine hohe Fallzahl und wenn möglich einen noch längeren Zeitraum beinhalten. Weiter wäre es von Vorteil, das antikoagulationsbedingte erhöhte Blutungsrisiko zu verringern oder gar zu vermeiden. Hierfür gibt es bereits verschiedene Ansätze: 1993 benetzten Bengtsson et al. erstmalig eine körperfremde Oberfläche mit Endothelzellen, um die Blutgerinnung zu vermeiden. Die hier aufgetragene Endothelschicht auf einer mechanischen Herzklappe wurde allerdings binnen einer Stunde weggespült [82]. Im Jahr 2010 konnten Hess et al. in einer in vitro Studie zeigen, dass es durch eine Endothealisierung einer PMP (Poly 4-Methyl-1-Pentene) Gasaustauschermembran zu einer signifikant niedrigeren Thrombozytenadhäsion und Aktivierung bei gleicher Gasaustauschleistung kam [83]. Auch Cornelissen et al. zeigten 2013 die mögliche Anhaftung von Fibronektin an einer PDMS (Polydimethylsiloxan) Membran unter statischen Bedingungen. Den Beweis dafür, dass die Fibronektinbeschichtung zu einer verringerten Blutgerinnung führt, blieb Cornelissen jedoch schuldig [84]. Weitere Möglichkeiten bestehen in der Bearbeitung von PDMS durch die „Gas-phase“ und „wet-chemical“ Methode, die Benetzung mittels amphiphilen Proteinen und der dynamischen Oberflächenmodifikation durch ionisierte

Flüssigkeiten [85]. Einen anderen Ansatz beschrieben Sharma et al. mit der lokalen Antikoagulation. Diese Antikoagulation beschränkte sich nur auf den extrakorporalen Kreislauf. Durch die Zugabe von Trisodium Citrat 4% in den zuführenden Kanülenschenkel kam es zu einer Chelatkomplexbildung des Calciums und somit zu einer Verhinderung der Blutgerinnung auf den körperfremden Oberflächen. In dem Ausflusstrakt wurde das Calcium durch eine Infusion von Calciumgluconat 10% wieder substituiert [86]. Eine weitere nützliche Modifikation wäre die Implementierung einer automatisierten Kontrolleinheit zur flexiblen Adaptation des Gasaustauschers an eine vermehrte oder verminderte CO_2-Produktion. Solch ein Konzept wurde 2015 von Kopp et al. in Aachen durch Testung der „SmartECLA“ (engl. Extracorporeal lung assist) vorgestellt [87]. Durch die Kontrolle der Sauerstoffsättigung und die Kohlendioxidkonzentration erfolgte die automatische Justierung des extrakorporalen Blutflusses und des Spülgasflusses. Hierdurch wurden eine konstante Sauerstoffsättigung und ein konstanter Kohlendioxidpartialdruck erreicht.

5.2 DISKUSSION DER ERGEBNISSE

Zur Etablierung der i-lung-prototype führten wir über den Zeitraum von 72 Stunden einen Seit-zu-Seit Vergleich mit der iLA-activve durch. Die Parameter der Beatmung, des Gasaustausches, der Hämodynamik, der Antikoagulation, sowie verschiedener Organe wurden regelmäßig kontrolliert. Im Anschluss an die Versuchsreihe erfolgte die Aufarbeitung der Gewebeproben zur histologischen, mikrobiellen und molekularbiologischen Diagnostik.

Der Fokus dieser Arbeit liegt auf der Kohlenstoffdioxidkapazität beider Gasaustauscher. Die CO_2-Eliminierung wurde von zwei Parametern entscheidend beeinflusst: Einerseits durch die Beatmung, andererseits durch den Gasaustauscher. Die Ventilationsparameter der ersten beiden Studiengruppen war in punkto Tidalvolumen, AF und dem AMV annähernd gleich. Hieraus ergibt sich eine gute Vergleichbarkeit des jeweiligen Anteils der einzelnen Gasaustauscher. Die Sham Tiere wurden normoventiliert, um eine dauerhafte Hyperkapnie zu verhindern. Der wichtigste Parameter zur Klärung der Kohlenstoffdioxidkapazität war das pCO_2. In dem alle 12 Stunden durchgeführten *„POP“* konnte eindrucksvoll der signifikante Anstieg des pCO_2 durch Ausschalten des Spülgasflusses gezeigt werden. Es konnte exakt der Anteil an der CO_2-Eliminierung aufgezeigt werden, der durch den Gasaustauscher übernommen wurde. Der pCO_2-Anstieg war in beiden

Gruppen vergleichbar groß. Eine Signifikanz konnte zwischen beiden Gruppen nicht festgestellt werden. Dass die i-lung-prototype diese Leistung mit einer nur halb so großen Membranoberfläche (i-lung-prototype 0,6 m^2 vs. iLA-activve 1,3 m^2 bzw. i-lung-prototype 216 ml/min pro m^2 Oberfläche gegenüber 114 ml/min pro m^2 Oberfläche) erreicht, ist möglicherweise auf die modifizierte Bauweise mit einem verbesserten Blutfluss zurückzuführen. Eventuell ist aber auch für die reine Decarboxylierung eine größere Membran nicht notwendig. Das 1. Fick'sche Diffusionsgesetz beschreibt die Diffusion von Gasen über die Alveolarmembran. Ein wichtiger Bestandteil des Gesetzes ist der Krogh'sche Diffusionskoeffizient. Dieser ist für CO_2 circa 20-mal höher als für O_2 und besagt, dass bei gleichen Bedingungen um den Faktor 20-mal mehr CO_2 als O_2 diffundiert [88]. Daraus könnte man schließen, dass eine größere Membran nur für die Oxygenierung vonnöten ist. Der CO_2 Anstieg spiegelte sich auch im Verlauf des pH-Wertes wieder. Durch das im Blut als H_2CO_3 <->HCO_3^- + H^+ gespeicherte CO_2, kam es zu signifikanten Azidosen in den Phasen des POP. Auch das zu Versuchsbeginn vermehrt anfallende Laktat ist im Verlauf des pH-Wertes ersichtlich. Die Erhöhung des Laktats lässt sich durch den zu Beginn des Versuches enormen Stress und den operativen Eingriff erklären. Ein initial erhöhtes Laktat in einer tierexperimentellen Studie zeigte sich auch in der Arbeit von Schmidt et al.. Hier kam es jedoch im Verlauf zu einer weiteren Progredienz des Laktats [89]. Im Verlauf unserer Studie zeigte sich aber eine rasche Normalisierung des Laktats. Hierdurch ist zudem ersichtlich, dass es im weiteren Versuchsablauf zu keiner Hypoxie beziehungsweise anaeroben Stoffwechsellage kam. Der Stress der Versuchstiere zeigte sich auch in der Hämodynamik. Hier kam es bei Versuchsbeginn in allen drei Studiengruppen zu einer Tachykardie. Diese lässt sich sowohl durch den bereits vermuteten operativen Stress erklären, als auch durch das Volumendefizit durch den extrakorporalen Blutfluss. Die zu Beginn leicht geringere Tachykardie in der i-lung-prototype Gruppe im Vergleich zur iLA-active ist möglicherweise auf die kleinere Membran und die Blutschläuche mit einem geringeren Durchmesser zurückzuführen. Für eine Kombination beider Ursachen spricht, dass die dritte Studiengruppe der Sham Tiere auch zu Beginn eine Tachykardie zeigte, diese jedoch am geringsten ausfiel. Eine anfängliche Tachykardie zu Versuchsbeginn zeigte sich auch in der Arbeit von Zhou 2005 [51] und Kopp 2016 [87]. Das HZV zeigte über den zeitlichen Verlauf abnehmende, teils schwankende Werte in allen Versuchsgruppen. Eine potenzielle Ursache ist die invasive Beatmung, welche durch einen erhöhten intrathorakalen Druck zu einer Abnahme des venösen Rückstroms

zum rechten Herzen und damit zu einer Abnahme des HZV führt. Der mittlere arterielle Druck zeigte unter der durchgeführten Katecholamintherapie dauerhaft konstante Werte oberhalb des Zieldruckes von 70 mmHg. Auch der zentrale Venendruck zeigte sich weitestgehend konstant. Die adäquate Antikoagulation wurde während der gesamten Versuchsdauer sowohl klinisch als auch apparativ getestet. So wurden klinisch die Wunden als auch die Membran auf frische Blutungen sowie Thromben geprüft. Es kam weder zu spontanen Blutungen noch zu einer Thrombose oder Embolie. Die laborchemische Kontrolle, welche zur Dosisanpassung des Heparins führte, geschah über die Bestimmung der ACT. Grund für den Vorzug der ACT-Messung gegenüber der aPTT-Messung sind die exakteren Messwerte in Fällen, bei denen eine besonders effektive Antikoagulation benötigt wird [90]. So konnte sich die ACT-Messung als Standardverfahren in der Herzchirurgie etablieren [91]. Die Werte der ACT-Messung zeigten sich in den ersten beiden Studiengruppen stets innerhalb des Zielbereiches von 150-250 [s]. Die Sham Tiere zeigten hier teilweise Werte unterhalb des Zielbereiches. Auch andere tierexperimentelle Studien legten einen ähnlichen Zielbereich fest. Jedoch wurde auf eine Angabe der gemessenen Werte verzichtet [51, 92]. Die über das Zentrallabor bestimmte aPTT variierte zeitweilig. Grund hierfür ist vermutlich die nur gering ausgeprägte Korrelation zwischen ACT und aPTT [93]. Die INR zeigte erwartungsgemäß keine Veränderung und blieb normwertig. Eine progrediente Anämie zeigte sich in allen Versuchsgruppen. Diese Beobachtung konnte jedoch auch in anderen Tierversuchen gemacht werden [89]. Eine Hämolyse als Ursache konnte jedoch ausgeschlossen werden: Das Haptoglobin zeigte über den Zeitraum signifikant erhöhte Parameter. Aufgrund der Tatsache, dass bei Haptoglobin nur das freie, ungebundene Haptoglobin gemessen wird, welches bei Hämolyse das freigesetzte Hämoglobin bindet, würden hier erniedrigte Werte für eine stattfindende Hämolyse sprechen. Ein erhöhtes Haptoglobin spricht daher gegen eine Hämolyse. Allerdings gehört Haptoglobin zu den Akut-Phase-Proteinen, welche im Falle einer Entzündung erhöht sein können. Das freie Hämoglobin, welches im Rahmen einer Hämolyse freigesetzt wird, zeigte über den gesamten Versuchszeitraum konstant niedrige Werte. Wir verzichteten auf eine ausgiebigere Anämiediagnostik und nahmen als Ursache eine Verdünnungsanämie durch die kontinuierliche Infusionstherapie an. Hierfür sprach auch die kontinuierliche Abnahme des Hämatokrits. Angesichts der sich ständig ändernden FiO_2 und paO_2 Werte zogen wir als Maß für die Lungenfunktion den Horovitz-Quotienten

heran. Bedingt durch die nicht stattfindende Oxygenierung konnte eine Verfälschung dieses Wertes durch den Gasaustauscher ausgeschlossen werden. Der Horovitz-Quotient, welcher als Maßstab für die Schwere eines ARDS betrachtet wird, zeichnete sich in allen Versuchsgruppe durch eine progrediente Abnahme des Quotienten aus. Diese Abnahme zeigte bei dem ersten Sham Tier (72 Stunden: Horovitz-Quotient von 101) und der iLA-activve (72 h: Horovitz-Quotient von 198 ± 73) einen moderaten Schweregrad. Das zweite Sham Tier (72 h: Horovitz-Quotient von 266) zeigte hier eine milde Verlaufsform eines ARDS [94]. Mögliche Ursachen hierfür sind der lange Versuchszeitraum, die mechanische Beatmung [26] und vermutlich die Rückenlage des Tieres [95]. Auf eine Umlagerung in Bauchlage wurde jedoch bewusst verzichtet. Grund hierfür ist die erschwerte Wundkontrolle und Handhabung, die Gefahr der Dislokation von Kathetern und des Tracheostomas während der Umlagerung. Auch bei der Leber zeigten sich pathologische Laborwerte. So kam es -außer bei dem ersten Sham Tier- in jeder Versuchsgruppe zu einem starken Anstieg der Transaminasen. Als mögliche Ursache kommt das schwankende Herzzeitvolumen durch die Beatmung in Betracht. Hieraus resultierte möglicherweise eine Abnahme der Leberdurchblutung, welche infolgedessen zu einer Leberschädigung führte. Makroskopische Auffälligkeiten der Leber zeigten sich jedoch nicht. Eine starke Erhöhung der Aminotransferasen zeigten sich auch in der Arbeit von Zanella et al. 2014 [77]. Andere Vergleichsarbeiten verzichteten häufig auf die Angabe von Leberpathologien. Eine Herzmuskelschädigung konnte laborchemisch und klinisch nicht detektiert werden. Der Anstieg des Myoglobins und der Creatinkinase zum Zeitpunkt 24 Stunden ließ sich durch die Gewebe- und Muskelschädigung während der Präparation erklären. Dies erklärt auch den Abfall im weiteren Versuchszeitraum. Des Weiteren konnten keine Komplikationen einer Myokardischämie, wie beispielsweise Herzrhythmusstörungen oder Pumpfunktionsstörungen festgestellt werden [96]. Das in der Bakterienkultur gefundene Samonella Derby ist am Plausibelsten durch eine Verunreinigung bei der Probenentnahme zu erklären, da dieses Schwein keine Anzeichen einer Infektion zeigte.

Zu einer allgemeinen Erhöhung der Infektparameter kam es nicht. So waren die im Differenzialblutbild bestimmten Leukozyten, Lymphozyten, MXD und Neutrophilen zu keinem Zeitpunkt signifikant erhöht. Im Gegenteil, bei den Leukozyten und MXD kam es zu einer signifikanten Abnahme. Die Werte P-Selectin und TNF-alpha zeigten eine progrediente Erhöhung in den ersten beiden Gruppen. Die Interleukine-6 zeigten in allen Gruppen einen Anstieg zum Wert 24 Stunden mit anschließendem Abfall.

Die durchgeführte Studie zeigt für die Klink eine neue Möglichkeit der Therapie der COPD auf. Die CO_2-Kapazität der i-lung-prototype im Vergleich zur iLA-activve konnte zweifelsfrei gezeigt werden. Es kam zu keinem für den Patienten gefährlichen Vorfall. Die Hämodynamik war über den Versuchszeitraum konstant, eine Hämolyse konnte ausgeschlossen werden. In weiteren Studien sollte die aufgetretene Lungen- und Leberschädigung weiter untersucht werden. Desweiteren sollte, trotz der erwähnten Bedenken, eine Bauchlagerung in Erwägung gezogen werden. Zudem sind die röntgenologische Bildgebung der Lunge sowie die Bestimmung weiterer Laborparameter der Leber weitere sinnvolle Optionen. Die Anämie könnte in einer weiteren Studie durch eine laborchemische Untersuchung differenziert werden. Um die sichere Anwendung auch in der Humanmedizin zu zeigen, sind weitere Studien vonnöten. Geplant ist hierfür die Testung der Handhabung des Bodycases im Schlaflabor der Universität Rostock. Ein weiterer Schritt wäre dann der Einsatz in der Humanmedizin unter intensivmedizinischen Bedingungen. Auch hier sollten die Patienten genauestens inspektorisch, laborchemisch und per Monitoring überwacht werden. Große generelle Gefahren für den Patienten ergeben sich durch die Heparinisierung mit daraus resultierenden spontanen Blutungen oder schweren Blutungen bei kleinen operativen Eingriffen. Zudem kann es zu dem Auftreten von Thrombembolien kommen, sowie Verbrauchskoagulopathien aufgrund des Fremdkontaktes des Blutes.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund: Die COPD gehört zu den häufigsten Erkrankungen weltweit und stellte im Jahr 2015 die vierthäufigste Todesursache dar. Im Fall einer Exazerbation ist die BGA ein wesentlicher diagnostischer Parameter zur Einschätzung der respiratorischen Insuffizienz. Liegt eine Hypoxie in Kombination mit einer Hyperkapnie, besteht die Indikation zur Beatmung. Persistiert die Hyperkapnie, so kann der Einsatz einer $ECCO_2R$ indiziert sein. Durch den primären Einsatz einer extrakorporalen Decarboxylierung besteht jedoch auch die Möglichkeit, eine invasive Beatmung und die sich daraus ergebenen Komplikationen zu verhindern. Die iLA-activve ist als Therapieoption der extrakorporalen Decarboxylierung bereits etabliert und gehört zu den Standardtherapieoptionen bei der Notwendigkeit eines $ECCO_2R$. Ziel dieser Studie war es, sowohl die Sicherheit, die Handhabung, als auch die Effektivität des Gastaustausches einer neuen miniaturisiertes $ECCO_2R$ i-lung-prototype zu zeigen.

Material und Methoden: In dem gewählten Großtiermodell wurden insgesamt 15 Landrasse Schweine über einen Zeitraum von 72 Stunden beobachtet. Aufgeteilt wurden die Versuchstiere in drei Gruppen (iLA-activve n=6; i-lung-prototype n=7; Sham Tiere n=2). Die zu simulierende Hyperkapnie wurde durch eine Hypoventilation erreicht. Um den Anteil des Gasaustauschers an der Decarboxylierung zu zeigen, führten wir in regelmäßigen Abständen ein *„Proof-Of-Principle“* durch. Hierbei wurde der Spülgasfluss der Gasaustauscher auf 0 l/min reduziert. Der ansteigende pCO_2 konnte per BGA dokumentiert werden.

Ergebnisse und Schlussfolgerung: Beide Gasaustauscher zeigten hinsichtlich der Decarboxylierung eine vergleichbare Performance. Auch konnte die sichere Verwendung beider Gasaustauscher gezeigt werden. Thromboembolische Ereignisse oder Hämolysen traten nicht auf, auch gab es keine technischen Probleme mit den verwendeten Geräten. So scheint die i-lung-prototype eine weitere mögliche Therapieoption für die Behandlung der exazerbierten COPD mit respiratorischer Globalinsuffizienz darzustellen. Denkbar sind zudem auch weitere Einsatzgebiete in der Humanmedizin, bei der Patienten unter einer Hyperkapnie leiden.

7. LITERATURVERZEICHNIS

1. World-Health-Organisation. *Burden of COPD*. 2017 03.02.2017 [cited 2017 03.02.]; Available from: http://www.who.int/respiratory/copd/burden/en/.
2. World-Health-Organisation. *Top 10 causes of death worldwide*. 2017 Januar 2017 02.02.2017]; Available from: http://who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/.
3. Decramer, M., W. Janssens, and M. Miravitlles, *Chronic obstructive pulmonary disease.* The Lancet, 2012. **379**(9823): p. 1341-1351.
4. U.S. Department of Health, E.a.W., *The Health Consequences of Smoking: a Report to the Surgeon General.* 1972.
5. She, J., et al., *Chinese water-pipe smoking and the risk of COPD.* Chest, 2014. **146**(4): p. 924-31.
6. Raad, D., et al., *Effects of water-pipe smoking on lung function: a systematic review and meta-analysis.* Chest, 2011. **139**(4): p. 764-74.
7. Mastrangelo, G., et al., *Ascertaining the risk of chronic obstructive pulmonary disease in relation to occupation using a case-control design.* Occup Med (Lond), 2003. **53**(3): p. 165-72.
8. Rushton, L., *Occupational causes of chronic obstructive pulmonary disease.* Rev Environ Health, 2007. **22**(3): p. 195-212.
9. Matheson, M.C., et al., *Biological dust exposure in the workplace is a risk factor for chronic obstructive pulmonary disease.* Thorax, 2005. **60**(8): p. 645-51.
10. Wain, L.V., et al., *Genome-wide association analyses for lung function and chronic obstructive pulmonary disease identify new loci and potential druggable targets.* Nat Genet, 2017.
11. Stoller, J.K., *Alpha1-antitrypsin deficiency.* Thorax, 2004. **59**(2): p. 92-3.
12. Eisner, M.D., et al., *An official American Thoracic Society public policy statement: Novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease.* Am J Respir Crit Care Med, 2010. **182**(5): p. 693-718.
13. Spurzem, J.R. and S.I. Rennard, *Pathogenesis of COPD.* Semin Respir Crit Care Med, 2005. **26**(2): p. 142-53.
14. *Global stragety for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease*, G.I.f.C.O.L. Disease, Editor. 2016.
15. Connors, A.F., Jr., et al., *Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. The SUPPORT investigators (Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments).* Am J Respir Crit Care Med, 1996. **154**(4 Pt 1): p. 959-67.
16. Soler-Cataluna, J.J., et al., *Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease.* Thorax, 2005. **60**(11): p. 925-31.
17. Roewer, E. and H. Thiel, *Taschenatlas der Anästhesie*. 2010, Thieme. p. 246.
18. Vogelmeier, C., et al., *Guidelines for the diagnosis and therapy of COPD issued by Deutsche Atemwegsliga and Deutsche Gesellschaft fur Pneumologie und Beatmungsmedizin.* Pneumologie, 2007. **61**(5): p. e1-40.
19. Brochard, L., et al., *Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease.* N Engl J Med, 1995. **333**(13): p. 817-22.
20. Jolliet, P., et al., *Helium-oxygen versus air-oxygen noninvasive pressure support in decompensated chronic obstructive disease: A prospective, multicenter study.* Crit Care Med, 2003. **31**(3): p. 878-84.

21. Westhoff, M., et al., *Nicht-invasive Beatmung als Therapie der akuten respiratorischen Insuffizienz.* Pneumologie, 2015. **69**(12): p. 719-756.
22. Davidson, A.C., S. Banham, and M. Elliott, *BTS/ICS guideline for the ventilatory management of acute hypercapnic respiratory failure in adults.* Thorax, 2016. **71**: p. ii1-ii35.
23. Braune, S.A. and S. Kluge, *Extracorporeal lung support in patients with chronic obstructive pulmonary disease.* Minerva Anestesiol, 2013. **79**(8): p. 934-43.
24. Annich, G.M., *Extracorporeal life support: the precarious balance of hemostasis.* J Thromb Haemost, 2015. **13 Suppl 1**: p. S336-42.
25. Murphy, D.A., et al., *Extracorporeal membrane oxygenation-hemostatic complications.* Transfus Med Rev, 2015. **29**(2): p. 90-101.
26. Ricard, J.D., D. Dreyfuss, and G. Saumon, *Ventilator-induced lung injury.* Eur Respir J Suppl, 2003. **42**: p. 2s-9s.
27. Tremblay, L.N. and A.S. Slutsky, *Ventilator-induced lung injury: from the bench to the bedside.* Intensive Care Med, 2006. **32**(1): p. 24-33.
28. Dreyfuss, D., et al., *Intermittent positive-pressure hyperventilation with high inflation pressures produces pulmonary microvascular injury in rats.* Am Rev Respir Dis, 1985. **132**(4): p. 880-4.
29. Melsen, W.G., et al., *Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis of individual patient data from randomised prevention studies.* Lancet Infect Dis, 2013. **13**(8): p. 665-71.
30. Eisner, M.D., et al., *Airway pressures and early barotrauma in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome.* Am J Respir Crit Care Med, 2002. **165**(7): p. 978-82.
31. Jaber, S., et al., *Clinical review: ventilator-induced diaphragmatic dysfunction--human studies confirm animal model findings!* Crit Care, 2011. **15**(2): p. 206.
32. Reddy, R.M. and K.K. Guntupalli, *Review of ventilatory techniques to optimize mechanical ventilation in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease.* Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2007. **2**(4): p. 441-52.
33. Burki, N.K., et al., *A novel extracorporeal CO(2) removal system: results of a pilot study of hypercapnic respiratory failure in patients with COPD.* Chest, 2013. **143**(3): p. 678-86.
34. Abrams, D.C., et al., *Pilot study of extracorporeal carbon dioxide removal to facilitate extubation and ambulation in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease.* Ann Am Thorac Soc, 2013. **10**(4): p. 307-14.
35. Kolobow, T., et al., *Control of breathing using an extracorporeal membrane lung.* Anesthesiology, 1977. **46**(2): p. 138-41.
36. Gattinoni, L., et al., *Treatment of acute respiratory failure with low-frequency positive-pressure ventilation and extracorporeal removal of CO2.* Lancet, 1980. **2**(8189): p. 292-4.
37. Sklar, M.C., et al., *Extracorporeal carbon dioxide removal in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review.* Intensive Care Med, 2015. **41**(10): p. 1752-62.
38. Cardenas, V.J., Jr., et al., *Venovenous carbon dioxide removal in chronic obstructive pulmonary disease: experience in one patient.* Asaio j, 2009. **55**(4): p. 420-2.
39. Crotti, S., et al., *Artificial lung as an alternative to mechanical ventilation in COPD exacerbation.* Eur Respir J, 2012. **39**(1): p. 212-5.

40. Kluge, S., et al., *Avoiding invasive mechanical ventilation by extracorporeal carbon dioxide removal in patients failing noninvasive ventilation.* Intensive Care Med, 2012. **38**(10): p. 1632-9.
41. Mani, R.K., et al., *Respiratory dialysis for avoidance of intubation in acute exacerbation of COPD.* Asaio j, 2013. **59**(6): p. 675-8.
42. Bonin, F., et al., *Avoidance of intubation during acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease for a lung transplant candidate using extracorporeal carbon dioxide removal with the Hemolung.* J Thorac Cardiovasc Surg, 2013. **145**(5): p. e43-4.
43. E, S., et al., - *Effect of extracorporeal CO(2)removal on respiratory rate in spontaneously breathing patients with chronic obstructive pulmonary disease exacerbation.* Crit Care, 2013. **17**(Suppl 2): p. 47.
44. Del Sorbo, L., et al., *Extracorporeal Co2 removal in hypercapnic patients at risk of noninvasive ventilation failure: a matched cohort study with historical control.* Crit Care Med, 2015. **43**(1): p. 120-7.
45. Braune, S., et al., *The use of extracorporeal carbon dioxide removal to avoid intubation in patients failing non-invasive ventilation--a cost analysis.* BMC Anesthesiol, 2015. **15**: p. 160.
46. pressebox, *Novalung erhält iLA activve Zulassung*. 2011, United News Network GmbH: Karlsruhe.
47. Novalung, *The full spectrum of extrapulmonary lung support*. 2017.
48. Novalung, *Scientific Information: Partial CO2 removal*. 2014.
49. Novalung, *Scientific Information: CO2 removal and partial Oxygenation*. 2014.
50. Novalung, *Scientific Information: CO2 removal and oxygenation*. 2013.
51. Zhou, X., et al., *Seventy-two hour gas exchange performance and hemodynamic properties of NOVALUNG iLA as a gas exchanger for arteriovenous carbon dioxide removal.* Perfusion, 2005. **20**(6): p. 303-8.
52. Hermann, A., et al., *First experience with a new miniaturized pump-driven venovenous extracorporeal CO2 removal system (iLA Activve): a retrospective data analysis.* Asaio j, 2014. **60**(3): p. 342-7.
53. Hermann, A., et al., *A novel pump-driven veno-venous gas exchange system during extracorporeal CO2-removal.* Intensive Care Med, 2015. **41**(10): p. 1773-80.
54. Thurner, V., *Labordiagnostische Referenzwerte in der Tiermedizin*. Berlin: lehmanns media.
55. Schmidt-Nielsen, K., *Größe und Probleme der Skalierung*, in *Physiologie der Tiere*. 1999, Spektrum Akademischer Verlag GmbH. p. 169-170.
56. Schmidt-Nielsen, K., *Säugerlungen*, in *Physiologie der Tiere*. 1999, Spektrum Akademischer Verlag GmbH: Heidelberg. p. 25-27.
57. Sysmex, *Histogramm-Interpretation 3-part-DIFF Referenzwerte*, S.D. GmbH, Editor. 2011.
58. Higgins, C. and R.M. ApS, *Bulletin No: 44 Compendium of reference interals*, R. GmbH, Editor. 2010, updated 2014: Krefeld. p. 32.
59. Nickel, R., A. Schummer, and E. Sceiferle, *Blutgefäße, Bau und Funktion*, in *Lehrbuch der Anatomie der Haustiere: Kreislaufsystem, Hau und Hautorgane*, K.-H. Habermehl, et al., Editors. 1996, Parey: Berlin.
60. Waibl, H., *Atmungsapparat*, in *Lehrbuch der Anatomie der Haustiere: Eingeweide*. 1999, Parey: Berlin. p. 266.

61. Membrana, *Technical Product Reference OXYPLUS Oxygenation Membrane*, M. GmbH, Editor. 2005. p. 11.
62. Sysmex, *Thrombozytenverteilungskurven: Interpretationen, Möglichkeiten und Grenzen*, S.D. GmbH, Editor. 2013.
63. Kundt, G., H. Krentz, and Ä. Glass, *Epidemiologie und Medizinische Biometrie - Eine kurzgefasste übersichtliche Einführung mit Prüfungsfragen und Übungsaufgaben*. Vol. 8. 2013, Aachen: Shaker Verlag.
64. Abrams, D., R. Roncon-Albuquerque, Jr., and D. Brodie, *What's new in extracorporeal carbon dioxide removal for COPD?* Intensive Care Med, 2015. **41**(5): p. 906-8.
65. Kohler, K., et al., *ECMO cannula review.* Perfusion, 2013. **28**(2): p. 114-124.
66. Klemm, E. and A. Nowak, *Vorteile und Nachteile einer Tracheotomie, Kontraindikationen der perkutanen Dilatationstracheotomie*, in *Kompendium der Tracheotomie*, E. Klemm and A. Nowak, Editors. 2011, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 5-7.
67. Rossaint, R., C. Werner, and B. Zwißler, *Die Anästhesiologie*, in *Lungenphysiologie während der Narkose*. 2012, Springer-Verlag: Berlin.
68. Jayroe, J.B., et al., *The effect of augmented hemodynamics on blood flow during arteriovenous carbon dioxide removal.* Asaio j, 2003. **49**(1): p. 30-4.
69. Baenkler, H.-W., D. Fritze, and H. Füeßl, *Alveolitis und Lungenfibrosen*, in *Innere Medizin*. 2001, Thieme. p. 428.
70. National Center for Chronic Disease, P., S. Health Promotion Office on, and Health, *Reports of the Surgeon General*, in *The Health Consequences of Smoking-50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General*. 2014, Centers for Disease Control and Prevention (US): Atlanta (GA).
71. Jeon, S.Y., et al., *Effects of cigarette smoke extracts on the progression and metastasis of human ovarian cancer cells via regulating epithelial-mesenchymal transition.* Reprod Toxicol, 2016. **65**: p. 1-10.
72. Hanaki, T., et al., *Nicotine enhances the malignant potential of human pancreatic cancer cells via activation of atypical protein kinase C.* Biochim Biophys Acta, 2016. **1860**(11 Pt A): p. 2404-15.
73. American-Cancer-Society. *Small Cell Lung Cancer Rist Factors*. [Webpage] 2016 16. May 2016 [cited 2017 20. Mai]; Available from: https://www.cancer.org/cancer/small-cell-lung-cancer/causes-risks-prevention/risk-factors.htmlq.
74. Brunston, R.L., Jr., et al., *Determination of low blood flow limits for arteriovenous carbon dioxide removal.* Asaio j, 1996. **42**(5): p. M845-9.
75. Wang, D., et al., *Development of ambulatory arterio-venous carbon dioxide removal (AVCO2R): the downsized gas exchanger prototype for ambulation removes enough CO2 with low blood resistance.* Asaio j, 2005. **51**(4): p. 385-9.
76. Livigni, S., et al., *Efficacy and safety of a low-flow veno-venous carbon dioxide removal device: results of an experimental study in adult sheep.* Critical Care, 2006. **10**(5): p. R151.
77. Zanella, A., et al., *Regional blood acidification enhances extracorporeal carbon dioxide removal: a 48-hour animal study.* Anesthesiology, 2014. **120**(2): p. 416-24.
78. Engelhardt, W.v. and G. Breves, in *Physiologie der Haustiere*. 2000, Enke Verlag: Stuttgart. p. 237.

79. Weiss, J., K. Becker, and E. Bernsmann, *Tiefpflege in Forschung und Klinik.* 2008, Georg Thieme Verlag: Stuttgart. p. 456.
80. Witer, L.J., et al., *Large Animal Model of Pumpless Arteriovenous Extracorporeal CO(2) Removal Using Room Air via Subclavian Vessels.* Asaio j, 2016. **62**(1): p. 110-3.
81. Baltes, P., J. Mittelstraß, and U. Staudinger, *Alter und Altern*, in *Ein interdisziplinärer Studientext zur Gerontologie*. 1994, Walter de Gruyter, Berlin. p. 133.
82. Bengtsson, L.A. and A.N. Haegerstrand, *Endothelialization of mechanical heart valves in vitro with cultured adult human cells.* J Heart Valve Dis, 1993. **2**(3): p. 352-6.
83. Hess, C., et al., *Reduced thrombocyte adhesion to endothelialized poly 4-methyl-1-pentene gas exchange membranes-a first step toward bioartificial lung development.* Tissue Eng Part A, 2010. **16**(10): p. 3043-53.
84. Cornelissen, C.G., et al., *Fibronectin coating of oxygenator membranes enhances endothelial cell attachment.* Biomed Eng Online, 2013. **12**: p. 7.
85. Zhou, J., A.V. Ellis, and N.H. Voelcker, *Recent developments in PDMS surface modification for microfluidic devices.* Electrophoresis, 2010. **31**(1): p. 2-16.
86. Sharma, A.S., et al., *Carbon dioxide dialysis in a swine model utilizing systemic and regional anticoagulation.* Intensive Care Med Exp, 2016. **4**(1): p. 2.
87. Kopp, R., et al., *Automatic Control of Veno-Venous Extracorporeal Lung Assist.* Artif Organs, 2016. **40**(10): p. 992-998.
88. Huppelsberg, J. and K. Walter, *Atmung - Der Gasaustausch*, in *Kurzlehrbuch Physiologie*. 2005, Georg Thieme Verlag: Stuttgart. p. 109.
89. Schmidt, F., et al., *Minimal invasive lung support via umbilical vein with a double-lumen cannula in a neonatal lamb model: a proof of principle.* Pediatr Surg Int, 2016. **32**(1): p. 75-82.
90. Simko, R.J., F.F. Tsung, and E.J. Stanek, *Activated clotting time versus activated partial thromboplastin time for therapeutic monitoring of heparin.* Ann Pharmacother, 1995. **29**(10): p. 1015-21; quiz 1061.
91. Reich, D.L., et al., *An evaluation of two activated clotting time monitors during cardiac surgery.* J Clin Monit, 1992. **8**(1): p. 33-6.
92. Pilarczyk, K., et al., *Comparison of a New Miniaturized Extracorporeal Membrane Oxygenation System With Integrated Rotary Blood Pump to a Standard System in a Porcine Model of Acute Lung Injury.* Artif Organs, 2016. **40**(7): p. 645-58.
93. De Waele, J.J., et al., *The use of the activated clotting time for monitoring heparin therapy in critically ill patients.* Intensive Care Med, 2003. **29**(2): p. 325-8.
94. Ranieri, V.M., et al., *Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition.* Jama, 2012. **307**(23): p. 2526-33.
95. Kredel, M., et al., *Combination of positioning therapy and venovenous extracorporeal membrane oxygenation in ARDS patients.* Perfusion, 2014. **29**(2): p. 171-7.
96. Herold, G., *Herzinfarkt*, in *Innere Medizin*. 2013, Gerd Herold: Köln. p. 252-263.

8. ABBILDUNGS- & TABELLENVERZEICHNIS

8.1 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Links: Präparation beider Vv. Jugularis internae beidseits. Rechts: Kopf-Hals-Bereich nach erfolgter Tracheotomie (A), Novaport-Kanülen-Einlage (B) und ZVK-Einlage (C). *..... 15*
Abbildung 2: *..... 19*
Abbildung 3: Gasaustauscher iLA-activve. *Dieser besteht aus folgenden Untereinheiten: iLA-activve Konsole (A), iLA-activve Trolley (B), iLA-activve Membran (C), iLA-activve Pumpe (D), passende Schlauchsysteme (E). Quelle: novalung.com, nachträglich bearbeitet. 20*
Abbildung 4: Vergleich beider Gasaustauscher iLA-actvve und i-lung. *Quelle: Firma Novalung GmbH. 21*
Abbildung 5: Schematischer Aufbau der Hohlfasermembran mit einer mehrfach parallelen Anordnung der Hohlfasern*. Intraluminal findet der Gasfluss, extraluminal findet der Blutfluss statt. Quelle: novalung.com 23*
Abbildung 6: „Proof-of-Principle". *In dieser Abbildung sind der Spülgasfluss, Blutfluss und der $paCO_2$ aufgetragen. Es ist ersichtlich, dass kurz nach dem Abfall des Spülgasflusses von 8 auf 0 l/min es zu einem deutlichen Anstieg des $paCO_2$ Wertes kommt. Der Blutfluss war über den gesamten Zeitraum bei konstanten 1,2 l/min. Die $paCO_2$-Werte wurden beispielhaft anhand eines Versuchstieres aufgezeigt. ... 27*
Abbildung 7: pCO_2 Werte der iLA-activve, i-lung-prototype und beider Sham Tiere über einen Beobachtungszeitraum von 72 h. *Ab dem Zeitpunkt 9 h wurde alle 12 Stunden der Spülgasfluss des Gasaustauschers auf 0 L/min gesenkt. Somit kam es zu einem Erliegen der Decarboxylierung durch den Gasaustauscher und zu einem signifikanten Anstieg des pCO_2. Angabe in MW ± SD. Shapiro-Wilk Test, t-test, One Way Repeated Measures Anova Test. $^{\#}p<0,05$ gegenüber Zeitpunkt 0 h. 32*
Abbildung 8: Laktatwerte der iLA-activve, i-lung-prototype und beider Sham Tiere über einen Beobachtungszeitraum von 72 h. *Es zeigte sich in jeder Gruppe ein anfänglich hoher Laktatwert, welcher ab dem Zeitpunkt 6h signifikant absank und sich im Verlauf normalisierte. Angabe in MW ± SD. Shapiro-Wilk Test, t-test, One Way Repeated Measures Anova Test. $^{\#}p<0,05$ gegenüber Zeitpunkt 0 h. . 33*
Abbildung 9: pH-Werte der iLA-activve, i-lung-prototype und beider Sham Tiere über einen Beobachtungszeitraum von 72 h. *Es zeigte sich zu Beginn ein signifikant erniedrigter pH-Wert. Dieser normalisierte sich jedoch nach 12 Stunden. Zudem kam es zu intermittierenden signifikanten azidotischen Werten während des POP. Angabe in Median (25%-P;75%-P). Mann-Whitney U Test Rank Sum Test, Friedmann Repeated Measures Analysis of Variance on Ranks Test. $^{+}p<0,05$ gegenüber 12 h. 34*
Abbildung 10: Horovitz-Quotient der iLA-activve, i-lung-prototype und beider Sham Tiere über einen Beobachtungszeitraum von 72 h. *Es ist ein tendenzieller und signifikanter Abfall des Quotienten über den Untersuchungszeitraum, sowie ein signifikanter Unterschied zwischen diesen beiden Studiengruppen erkennbar. Auch die Sham Tiere zeigten zum Versuchsende einen Abfall des Horovitz-Quotienten. Angabe in MW ± SD. Shapiro-Wilk Test, t-test, One Way Repeated Measures Anova Test. $^{*}p<0,05$ iLA-activve gegenüber i-lung-prototype, $^{\#}p<0,05$ gegenüber Zeitpunkt 0 h, $^{t}p<0,10$ gegenüber Zeitpunkt 0 h. 41*
Abbildung 11: Prozentualer Anteil des Gewichts der Lungenproben nach Trocknung im Vergleich zum Gewicht der Lungenproben direkt nach Organentnahme der iLA-activve, i-lung-prototype und beider Sham Tiere über einen Beobachtungszeitraum von 72 h. *Die Dauer der Trocknung betrug mindestens 10 Tage. Es ist kein signifikanter Unterschied zwischen den drei Studiengruppen erkennbar. Angabe in Median (25%-P;75%-P). Shapiro-Wilk Test, Mann-Whitney U Test Rank Sum Test. 42*
Abbildung 12: ALAT (Alanin-Aminotransferase) der iLA-activve, i-lung-prototype und beider Sham Tiere über einen Beobachtungszeitraum von 72 h. *Angabe in MW ± SD. Shapiro-Wilk Test, t-test, One Way Repeated Measures Anova Test. $^{\#}p<0,05$ gegenüber Zeitpunkt 0 h. 43*
Abbildung 13: ASAT (Aspartat-Aminotransferase) der iLA-activve, i-lung-prototype und beider Sham Tiere über einen Beobachtungszeitraum von 72 h. *Angabe in MW ± SD. Shapiro-Wilk Test, t-test, One Way Repeated Measures Anova Test. $^{\#}p<0,05$ gegenüber Zeitpunkt 0 h, $^{t}p<0,10$ gegenüber Zeitpunkt 0 h. 44*
Abbildung 14: Gasaustauscher i-lung. *Zu sehen ist der spätere Einsatz als mobile Einheit, welche direkt an dem Patienten getragen wird. Quelle: Novalung GmbH. 59*

8.2 TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Berechnung des Herzgewichts, der Herzfrequenz, des Lungenvolumens, der Atemfrequenz eines Säugers. *... 9*
Tabelle 2: Angegeben sind die Laborwerte vom Schwein und Menschen. *... 9*
Tabelle 3: Beatmungsparameter der iLA-activve, i-lung-protoype und beider Sham Tiere über einen Beobachtungszeitraum von 72 h. *... 30*
Tabelle 4: Exspiratorische Atemminutenvolumen der iLA-activve, i-lung-prototype und beider Sham Tiere über einen Beobachtungszeitraum von 72 h. *... 31*
Tabelle 5: Hämodynamik der iLA-activve, i-lung-prototype und beider Sham Tiere über einen Beobachtungszeitraum von 72 h. *... 35*
Tabelle 6: ZVD der iLA-activve, i-lung-prototype und beider Sham Tiere über einen Beobachtungszeitraum von 72 h. *... 36*
Tabelle 7: Parameter der Blutgerinnung der iLA-activve, i-lung-prototype und beider Sham Tiere über einen Beobachtungszeitraum von 72 h. *... 36*
Tabelle 8: ACT der iLA-activve, i-lung-prototype und beider Sham Tiere über einen Beobachtungszeitraum von 72 h. *In den ersten beiden Gruppen zeigten sich über den gesamten Zeitraum Werte, die innerhalb der Zielvorgabe von 150-250 [s] lagen. Bei den Sham Tieren kam es gelegentlich zu Werten, die unterhalb der Zielvorgabe lagen. ... 38*
Tabelle 9: Anämie- und Hämolyseparameter der iLA-activve, i-lung-prototype und beider Sham Tiere über einen Beobachtungszeitraum von 72 h. *... 38*
Tabelle 10: Anämie- und Hämolyseparameter der iLA-activve, i-lung-prototype und beider Sham Tiere über einen Beobachtungszeitraum von 72 h. *... 39*
Tabelle 11: Angegeben ist der De-Ritis-Quotient aller drei Studiengruppen über 72 Stunden. *Es kam zu einem signifikanten Anstieg der Parameter in den Studiengruppen iLA-activve und i-lung-prototype. In der Gruppe der Sham Tiere kam es nur kurzzeitig zu einem geringen Anstieg mit konsensueller Abnahme im Verlauf. ... 44*
Tabelle 12: Myoglobin der iLA-activve, i-lung-prototype und beider Sham Tiere über einen Beobachtungszeitraum von 72 h. *... 46*
Tabelle 13: CK der iLA-activve, i-lung-prototype und beider Sham Tiere über einen Beobachtungszeitraum von 72 h. *... 46*
Tabelle 14: Angegeben sind die jeweils detektierten Bakterien aus dem Lungengewebe, der bronchoalveolären Lavage und der Peritonealflüssigkeit. *... 48*
Tabelle 15: Angegeben sind die jeweils detektierten Bakterien der aeroben und anaeroben Blutkultur. *... 49*
Tabelle 16: Infektparameter der iLA-activve, i-lung-prototype und beider Sham Tiere über einen Beobachtungszeitraum von 72 h. *... 50*
Tabelle 17: Infektparameter der Molekulardiagnostik der iLA-activve, i-lung-prototype und beider Sham Tiere über einen Beobachtungszeitraum von 72 h. *... 51*
Tabelle 18: Infektparameter der Molekulardiagnostik der iLA-activve, i-lung-prototype und beider Sham Tiere über einen Beobachtungszeitraum von 72 h. *... 52*
Tabelle 19: Angegeben sind die Werte der CAE positiven Granulozyten der iLA-activve, i-lung-prototype und beider Sham. *Die Werte zeigen sich in allen Gruppen vergleichbar groß. Nur die Werte der iLA-activve waren etwas höher, als die der übrigen Versuchstiere. ... 53*

9. LEBENSLAUF

10. DANKSAGUNGEN

Mein besonderer Dank gilt Frau Prof. Vollmar für die Überlassung des Themas und der Möglichkeit der Promotion am Institut für Experimentelle Chirurgie. Vielen Dank für die intensive Förderung über den gesamten Zeitraum.

Weiter gilt mein Dank Frau Dr. Sabine Kischkel. Dank deiner vielen guten Ratschläge und konstruktiven Kritiken war es mir möglich diese Arbeit fertig zu stellen.

Weiterhin möchte ich mich bei allen Mitarbeitern der Experimentellen Chirurgie, meinen Mitdoktoranden Anne Herbst und Johan von Grönheim, sowie Frau Dr. Beate Brock und Herr Dr. Stefan Bergt bedanken, welche durch ihre Hilfe zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Nicht zuletzt danke ich meiner Familie und meiner Freundin Cordula Brandes für die Ermunterungen und Unterstützung während meines gesamten Studiums und meiner Promotion.

11. SELBSTSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG

Ich erkläre an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit mit dem Titel:

„Evaluation der Kohlendioxid-Eliminationskapazität eines neuen extrakorporalen Gasaustauschsystems (i-lung-prototype) im Vergleich zum etablierten System (iLA-activve)“

selbständig ohne unerlaubte fremde Hilfe angefertigt habe. Es wurden keine anderen als die von mir angegebenen Quellen oder Hilfsmittel benutzt. Die aus anderer Literatur verwendeten Quellen wurden als solche kenntlich gemacht.

Die vorliegende Arbeit wurde bisher in gleicher oder ähnlicher Form an keinem anderen Prüfungsamt als der Universität Rostock zur Erlangung des Grades Doktor der Medizin vorgelegt und auch nicht veröffentlicht.

Hamburg, 03.03.2018 Marc-Jonas Epping

12. BISHERIGE PUBLIKATIONEN UND TAGUNGSBEITRÄGE:

12.1 PUBLIKATION

Kischkel S, Bergt S, Brock B, von Gröhnheim J, Herbst A, **Epping M-J**, Matheis G, Novosel E, Schneider J, Warnke P, Podbielski A, Roesner JP, Lelkes PI, Vollmar B. In-vivo testing of extracorporeal membrane ventilators: iLA-Activve versus Prototype I-Lung. ASAIO J. 2017 Mar/Apr;63(2):185-92.

12.2 TAGUNGSBEITRAG

S. Bergt, S. Kischkel, B. Brock, J. Rösner, J. von Grönheim, A. Herbst, **M-J. Epping**, G. Matheis, E. Novosel, J. Schneider, B. Vollmar. Priclinical in vivo long-term testing of extracorporeal membrane ventilators: comparative analysis of iLA activve® vs. the new miniaturizes, wearable and transportable prototype AmbuLung. European Symposium and Exhibition on Biomaterials and Related Areas (Euro BioMat) 21.-22.04.2015, Weimar (Poster).

13. THESEN DER DISSERTATION

- Die COPD gehört zu den häufigsten Erkrankungen weltweit und stellte im Jahr 2015 die vierthäufigste Todesursache dar.
- Bei dem Auftreten einer exazerbierten COPD ist die BGA ein wesentlicher diagnostischer Parameter zur Einschätzung der respiratorischen Insuffizienz. Zeigt sich hierbei eine isolierte Hypoxie, wird von einer respiratorischen Partialinsuffizienz gesprochen. Eine respiratorischen Globalinsuffizenz liegt bei einer kombinierten Hypoxie und Hyperkapnie vor.
- Die Therapie der Wahl bei einer Partialinsuffizienz ist die Sauerstoffgabe. Bei einer Globalinsuffizienz besteht primär die Indikation zur nichtinvasiven bis hin zur invasiven Beatmung. Liegt bei Patienten trotz einer invasiven Beatmung eine Hyperkapnie vor, so kann der Einsatz einer $ECCO_2R$ indiziert sein.
- Die Notwendigkeit einer Beatmung und die hierbei auftretenden Komplikationen können durch den primären Einsatz einer extrakorporalen Decarboxylierung verhindert werden.
- Die iLA-activve ist als Therapieoption der extrakorporalen Decarboxylierung bereits etabliert und gehört zu den Standardtherapieoptionen.
- Ziel dieser Studie war es, anhand eines Tiermodells sowohl die Sicherheit, die Handhabung, als auch die Effektivität des Gastaustausches einer neuen miniaturisiertes ECCO2R i-lung-prototype zu zeigen. Als Referenz hierfür wurde die bereits etablierte iLA-activve herangezogen.
- Um den Anteil des Gasaustauschers an der Decarboxylierung aufzuzeigen, wurde in regelmäßigen Abständen ein *„Proof-Of-Principle“* durchgeführt. Hierzu wurde zunächst der Spülgasfluss auf 0 l/min reduziert. Der daraufhin ansteigende pCO_2 wurde per BGA gemessen.
- Die i-lung-prototype verzeichnete in unserer Versuchsreihe in Bezug auf die extrakorporale Decarboxylierung eine ebenbürtige Leistung wie die iLA-activve. Zudem konnte die sichere Verwendung bestätigt werden. Es kam weder zu Hämolysen, noch zu thromboembolischen Ereignissen oder inflammatorischen Reaktionen.
- Für die weitere Etablierung sowie den regelrechten Einsatz in der Humanmedizin sind weitere Studien vonnöten. Geplant ist die Handhabung des Bodycases im

Schlaflabor der Universität Rostock zu testen. Der nächste Schritt wäre dann der Einsatz in der Humanmedizin unter intensivmedizinischen Bedingungen.

- Zur konsequenten Weiterentwicklung sind folgende Dinge denkbar: Eine automatisierte Echtzeitmessung mit Feinjustierung der CO_2-Eliminierung. Dies hätte den Vorteil, dass schwankende CO_2 Spiegel, bspw. in Ruhe oder bei vermehrter körperlicher Arbeit individuell abgefangen werden. Ein weiterer Ansatzpunkt ist eine Unabhängigkeit von der systemischen Antikoagulation. Hier gibt es bereits interessante Modelle, wie die lokale Antikoagulation oder die Endothelbeschichtung der mit Blut in Kontakt tretenden Anteile des Gasaustauschers.

14. ANLAGE

XENIOS

Xenios AG · Im Zukunftspark 1 · 74076 Heilbronn · Deutschland

Ihr Ansprechpartner
Dr. Maya Kunigo
Fon: +49 7131 2706-319
Fax: +49 7131 2706-299
E-Mail: maya.kunigo@xenios-ag.com

Heilbronn, 22.02.2018

Einverständniserklärung zur Veröffentlichung der Dissertation "Evaluation der Kohlendioxid-Eliminationskapazität eines neuen extrakorporalen Gasaustauschsystems (i-lung-prototype) im Vergleich zum etablierten System (iLA-activve)"

Sehr geehrter Herr Epping,

nach interner Prüfung Ihrer Dissertation zum Thema „Evaluation der Kohlendioxid-Eliminationskapazität eines neuen extrakorporalen Gasaustauschsystems (i-lung-prototype) im Vergleich zum etablierten System (iLA-activve)" bestätigen wir Ihnen, dass der Inhalt Ihrer Arbeit – Dokumentenversion: Dissertation_epping_jan2018.pdf vom 29.01.2018 – in dieser Form von Ihnen veröffentlicht werden darf.

Mit freundlichen Grüßen

PD Dr. med. Jürgen O. Böhm
Vorstand

XENIOS AG
Im Zukunftspark 1
74076 Heilbronn, Deutschland
T +49 7131 2706 0
F +49 7131 2706 299
info@xenios-ag.com
www.xenios-ag.com

Vorstand
PD Dr. med. Jürgen O. Böhm

Aufsichtsrat
Dr. Olaf Schermeier
Christof Hetzer

Sitz der Gesellschaft
Heilbronn
Amtsgericht Stuttgart
HRB 740620

USt-Id-Nr. DE286481366
St.-Nr. 65203/67008

Kreissparkasse Heilbronn
Konto 864 282
BLZ 620 500 00
BAN
DE48 6205 0000 3008 2642 82
SWIFT
HEISDE66