

**Einfluss eines perkutanen extrakorporalen
Lungenunterstützungsverfahrens auf die regionale
intestinale Perfusion bei experimenteller
Lungenschädigung**

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Corinna Christine Michel, geb. Kricklies

aus Köln

2025

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Christian Putensen
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Wilhelm Röll

Tag der Mündlichen Prüfung: 17.12.2024

Aus der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin

Meinen Großeltern

Inhaltsverzeichnis

	Abkürzungsverzeichnis	7
1.	Einleitung	9
1.1	Definition des ARDS	9
1.2	Ätiologie und Pathogenese	10
1.3	Inzidenz und Letalität des ARDS	12
1.4	Beatmungsassoziierter Lungenschaden	13
1.5	Lungenprotektive Beatmung	14
1.6	Therapie des ARDS nach aktuellen Leitlinien	16
1.7	Permissive Hyperkapnie und Probleme der lungenprotektiven Beatmung beim ARDS	17
1.8	Extrakorporale Membranoxygenierung und pumpenlose extrakorporale Lungen-assistenz	20
1.9	Unser Experiment	23
2.	Material und Methoden	24
2.1	Versuchsmodell	24
2.2	Versuchstiere	24
2.3	Narkoseführung	24
2.4	Instrumentierung der Versuchstiere	25
2.5	Messung kardiozirkulatorischer und ventilatorischer Parameter	27
2.6	Blutgasanalyse	30
2.7	pECLA	31
2.8	Gewebeperfusionmessungen	32
2.9	Versuchsprotokoll	36
2.10	Probenverarbeitung und Laborprotokoll	40
2.11	Statistische Analyse	41
3.	Ergebnisse	43

3.1	Ventilatorische Parameter	43
3.2	Hämodynamische Parameter	44
3.3	Blutfluss über die pECLA	46
3.4	Regionaler Blutfluss	47
3.5	Vermischung und Verteilung der Mikrosphären	49
4.	Diskussion	51
4.1	Versuchstierauswahl	51
4.2	Wahl des Narkoseverfahrens	51
4.3	Modell des Lungenschadens	52
4.4	Wahl der Messmethode	54
4.5	Diskussion der Messergebnisse	54
4.5.1	Effekt der pECLA auf Decarboxylierung und Oxygenierung	55
4.5.2	Effekt der Hyperkapnie und pECLA auf die Hämodynamik	55
4.5.3	Regionale Perfusion der Nebennieren unter Hyperkapnie	57
4.5.4	Regionale Organperfusion unter Hyperkapnie	58
4.5.5	Effekt der pECLA auf die regionale Perfusion	60
4.5.6	Bedeutung für den Einsatz der pECLA	61
4.5.7	Stellenwert der pECLA	62
4.6	Limitationen	66
4.7	Schlussfolgerung	67
5.	Zusammenfassung	69
6.	Abbildungsverzeichnis	71
7.	Tabellenverzeichnis	72
8.	Literaturverzeichnis	73
9.	Danksagung	97

Abkürzungsverzeichnis

Af	Atemfrequenz
AMV	Atemminutenvolumen
ANOVA	Varianzanalyse, engl. Analysis of variance
ARDS	Acute respiratory distress syndrome
avECCO ₂ R	arteriovenöse extrakorporale CO ₂ -Elimination
BE	Base Excess
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
COVID	Coronavirus-Krankheit, engl. Coronavirus-disease
CPAP	kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck
DO ₂	Sauerstoffangebot
ECCO ₂ R	extrakorporale CO ₂ -Elimination
ECMO	extrakorporale Membranoxygenierung
FiO ₂	inspiratorische Sauerstofffraktion
GEDV	globales enddiastolisches Volumen
Hb	Hämoglobinkonzentration
Hf	Herzfrequenz
HK	Hyperkapnie
HZV	Herzzeitvolumen
KG	Körpergewicht
MAD	mittlerer arterieller Druck
MPAD	mittlerer pulmonalarterieller Druck
NaCl	Kochsalz
NK	Normokapnie
O ₂	Sauerstoff
p _a CO ₂	arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck
p _a O ₂	arterieller Sauerstoffpartialdruck
PAOD	pulmonalarterieller Verschlussdruck
P _{AW max}	maximaler Atemwegsdruck
P _{AW mit}	mittlerer Atemwegsdruck
pECLA	pumpenlose arteriovenöse extrakorporale Lungenassistenz

PEEP	positiver endexpiratorischer Druck
pH _a	arterieller pH-Wert
S _a O ₂	arterielle Sauerstoffsättigung
SV	Schlagvolumen
SVR	systemischer vaskulärer Widerstand
V _T	Tidalvolumen
vvECCO ₂ R	venovenöse extrakorporale CO ₂ -Elimination
ZVD	zentralvenöser Druck

1. Einleitung

1.1 Definition des ARDS

Erstmals beschrieben Ashbough et al. (1967) eine akute Erkrankung, die mit schwerer Dyspnoe, Tachypnoe und therapierefraktärer Zyanose einherging. Sie stellten bei den Patienten klinisch eine erniedrigte Lungencompliance und diffuse alveoläre Infiltrate im Thorax-Röntgenbild fest. In der Lungenautopsie beschrieben sie eine Hyperämie, Atelektasen, interstitielle und alveoläre Blutungen, Ödeme sowie hyaline Membranen. Unabhängig von der Ätiologie prägten sie den Begriff des „Acute respiratory distress syndrome“ (ARDS) für dieses Symptombild.

Konkreter definiert wurde dieses Krankheitsbild 1994 von der American European Consensus Conference (Bernard et al., 1994).

Demnach ist ARDS eine Erkrankung mit:

- akutem Beginn,
- einer Hypoxämie mit einem Quotienten aus arteriellem Sauerstoffpartialdruck (p_{aO_2}) und inspiratorischer Sauerstofffraktion (F_{iO_2}) ≤ 200 mmHg (Horowitz-Koeffizient),
- bilateralen Infiltraten im Thorax-Röntgenbild und
- klinischem Ausschluss einer linksatrialen Hypertension bzw. falls gemessen einem pulmonalarteriellen Verschlussdruck ≤ 18 mmHg.

Weniger schwere Fälle mit einem Horowitz-Koeffizienten ≤ 300 mmHg, die ansonsten die o. g. Kriterien erfüllen, wurden hier als „Acute lung injury“ zusammengefasst. Durch die konkretere Definition wurde eine einheitlichere Basis für Studien geschaffen.

2012 wurde die Definition von der ARDS Task-Force erneut überarbeitet (Ranieri et al., 2012). Nach dieser sog. „Berlin-Definition“ gelten als Kriterien des ARDS:

- ein akutes Auftreten – konkret wird hierunter der Beginn innerhalb einer Woche nach Lungenschädigung oder respiratorischer Verschlechterung verstanden -,
- bilaterale Infiltrate im Thorax-Röntgenbild oder ggf. auch in der computertomographischen Thorax-Bildgebung sowie

- ein respiratorisches Versagen, welches durch kardiales Versagen oder Flüssigkeitsüberladung nach allen verfügbaren Daten nicht vollständig erklärt wird. Bei Patienten ohne Risikofaktoren wird ein objektiver Ausschluss einer anderen Genese, z. B. mittels Echokardiographie, gefordert.
- Ein minimaler positiver endexpiratorischer Druck (PEEP) wird als Kriterium ergänzt.

Der Begriff des „Acute lung injury“ wurde verlassen. Es wurden aber 3 verschiedene Schweregrade des ARDS nach dem Grad der Oxygenierungsstörung differenziert, die mit der zunehmenden Letalität besser korrelieren:

- das milde ARDS:
mit einem p_aO_2/F_iO_2 von 200-300 mmHg bei einem PEEP oder einem kontinuierlichen positiven Atemwegsdruck (CPAP) von ≥ 5 cmH₂O
- das moderate ARDS:
mit einem p_aO_2/F_iO_2 von 100-200 mmHg bei einem PEEP von ≥ 5 cmH₂O
- das schwere ARDS:
mit einem $p_aO_2/F_iO_2 \leq 100$ mmHg und einem PEEP von ≥ 5 cmH₂O.

1.2 Ätiologie und Pathogenese

Als Risikofaktoren bzw. Auslöser für die Entwicklung eines ARDS sind einerseits direkte Schädigungen der Lungenzellen durch Aspiration, Pneumonie, Beinahe-Ertrinken, Inhalationstrauma oder Lungenkontusion, andererseits auch indirekt schädigende Effekte durch eine akute systemische Entzündungsantwort auf zellulärer und humoraler Ebene beschrieben. So können neben einer Sepsis auch schwere Polytraumata - auch ohne Beteiligung des Thorax -, Massivtransfusionen, Fettembolien, eine Pankreatitis oder selten auch eine stattgehabte Therapie an der Herz-Lungen-Maschine zu einem ARDS führen (Bernard et al., 1994). Mittlerweile ist auch bekannt, dass genetische Faktoren einen Einfluss auf die Entwicklung eines ARDS haben können (Reilly et al., 2017).

Auslöser des ARDS ist eine Neutrophileninvasion und -aktivierung im Lungengewebe (Huppert et al., 2019; Matthay und Zemans, 2011). Die Neutrophilen schütten proinflammatorische Zytokine, Mediatoren, Proteasen, Oxidantien und prokoagu-

latorische Moleküle aus. Infolgedessen steigt die Permeabilität des Gefäßendothels, so dass es seine normale Barrierefunktion verliert. Ebenso wird das Alveolarepithel geschädigt. Dadurch entsteht ein Ödem des Lungeninterstitiums und der distalen Luftwege. Der Gasaustausch am Alveolarepithel wird durch die größere Diffusionsstrecke verschlechtert. Zudem zerstören die Mediatoren die Produktion und Aktivität des Surfactant, was zu Atelektasenbildung führt. Vor allem dorso-basal entstehen Atelektasen, auch schwerkraftbedingt durch das höhere Gewicht des ödematösen Lungengewebes. Der sog. Euler-Liljestrand-Mechanismus würde in einer gesunden Lunge zu einer reduzierten Durchblutung dieser nicht ventilierten Lungenanteile führen. Dieser ist jedoch beim ARDS durch die Schädigung des Gefäßendothels ebenfalls beeinträchtigt, so dass das Ventilations-Perfusions-Verhältnis verschlechtert wird (Price et al., 2012). Durch den entstehenden funktionellen rechts-links-Shunt wird die Gasaustauschstörung weiter aggraviert und die Hypoxämie kann häufig trotz Erhöhung der F_iO_2 nicht mehr behoben werden. Aus der erhöhten funktionellen Totraumventilation resultiert neben der Hypoxämie eine Hyperkapnie. Die Atemarbeit wird kompensatorisch stark erhöht, was die Gasaustauschstörung ebenfalls nur begrenzt kompensieren kann. Es kommt zudem durch Mikroembolisation und prothrombotische Veränderungen zum Verschluss kleiner Lungengefäße, der pulmonalvaskuläre Widerstand kann ansteigen und bis zur rechtsventrikulären Dysfunktion führen.

Nach der akuten Phase folgen in der subakuten Phase Reparaturversuche durch Alveolarepithelzellen des Typs II und Fibroblasten. In der chronischen Phase findet die Resorption des neutrophilen Infiltrats statt, die mit einem fibrotischem Umbau einhergehen kann (Matthay und Zemans, 2011).

Es konnte gezeigt werden, dass der beschriebene diffuse Alveolarschaden vor allem bei den Patienten vorliegt, die nach der Berlin-Definition ein schweres ARDS haben (Thompson und Matthay, 2013). Nimmt man die histologischen Zeichen einer Pneumonie als Kriterium hinzu, erfüllen insgesamt zumindest 88 % der ARDS-Patienten nach der Berlin-Definition auch histologisch diese Kriterien. Es liegt also eine gewisse Diskrepanz zwischen der klinischen und der histologischen Klassifikation vor.

Wenn eine primäre Lungenschädigung, z. B. durch Säureaspiration, der Auslöser des ARDS ist, verursacht diese einen sekundären systemischen Organschaden auf Grund der

Inflammationsreaktion (St John et al., 1993). Bei sekundärer Lungenschädigung kommen die systemischen Effekte der ursächlichen Erkrankung noch hinzu.

1.3 Inzidenz und Letalität des ARDS

Die Inzidenz des ARDS schwankt regional nach aktueller Studienlage, teils auch methodenbedingt. In Europa wird sie nach der ALIVE-Studie von 2003 mit 7,1 % der Intensivaufnahmen angegeben (Brun-Buisson et al., 2004), nach der 2016 publizierte internationalen LUNG-SAFE-Studie mit 10,4 % der Intensivaufnahmen und 23,4 % der beatmeten Patienten (Bellani et al., 2016). In einer australischen Multicenterstudie (Bersten et al., 2002) wird die Inzidenz des ARDS mit 34 bzw. 28 Fällen pro 100.000 Patientenjahre ermittelt. Die USA geben sogar 78,9 Fälle mildes bzw. 58,7 Fälle moderates bis schweres ARDS pro 100.000 Patientenjahre an (Rubenfeld et al., 2005). Es handelt sich demnach weltweit um ein häufiges intensivmedizinisches Krankheitsbild. Nach einer Metaanalyse von Zambon und Vincent (2008) zeigt die Letalität in Studien eine breite Streuung von 15-72 %, im Mittel 43 %. Dabei ist die durchschnittliche Letalität in den Studien bis zum Jahre 2005 tendenziell rückläufig. Dies wird vor allem dem Effekt der „protektiven Beatmung“ zugeschrieben (Jardin et al., 1999; Kallet et al., 2005), die im Folgenden noch genauer erklärt wird (Kapitel 1.5). Insgesamt ist die Letalität dieses Krankheitsbildes jedoch immer noch sehr hoch. So beträgt sie nach der ALIVE-Studie (Brun-Buisson et al., 2004) auch in Europa immer noch 57,9 % für das moderate bis schwere ARDS bzw. 32,7 % für das milde ARDS, damit insgesamt ca. 45 %. Eine prospektive Studie aus Spanien zeigt eine ähnliche Letalität von 47,8 % (Villar et al., 2011). Die recht aktuelle LUNG-SAFE-Studie (Bellani et al., 2016) kommt ebenfalls global auf eine Letalität im Krankenhaus von 40 %. Auch wenn seitdem wieder einige Jahre vergangen sind, steht die Intensivmedizin hier weiterhin vor einer großen Herausforderung. Dies hat auch die Coronavirus-Krankheit(COVID)-19-Pandemie deutlich gemacht, wo unter Ausschöpfung der aktuellen Therapiemöglichkeiten ähnliche Todesraten bei Patienten, die die ARDS-Kriterien erfüllen, berichtet werden (Barbaro et al., 2020).

Haupttodesursache der Patienten mit ARDS ist die Sepsis mit konsekutivem Multiorganversagen in 30-50 % der Fälle (Stapleton et al., 2005), wobei die große Mehrheit der Patienten zu diesem Zeitpunkt ein therapierefraktäres respiratorisches Versagen aufweist. Ursächlich für den Tod ist dieses allerdings nur in 13-19 % der Fälle.

1.4 Beatmungsassoziierter Lungenschaden

Die kausale Therapie des ARDS besteht in der Therapie der auslösenden Grunderkrankung. Bei schwerwiegenden Oxygenierungsstörungen ist eine mechanische Beatmung meist vital indiziert (Ashbaugh et al., 1967). Beatmung per se kann jedoch das Lungengewebe weiter schädigen bzw. eine Erholung verhindern. Man spricht hier vom sog. „beatmungsassozierten“ Lungenschaden.

Bereits 1974 ergaben Tierstudien, dass mechanische Beatmung mit hohen Spitzendrücken das Lungengewebe schädigen kann (Egan, 1976; Webb und Tierney, 1974). Dies wird auch als „Barotrauma“ bezeichnet.

Dreyfuss et al. (1988, 1985) prägten den Begriff des „Volutraumas“. Sie zeigten, dass eine Beatmung mit hohen Tidalvolumina durch einen hohen transpulmonalen Druck, d. h. eine hohe Differenz zwischen Alveolar- und Pleuradruck, die Kapillarpermeabilität der Lungengefäße beeinflusst. Dadurch entsteht ein nichthydrostatisches Lungenödem mit Schädigung des Lungengewebes. Sie konnten nachweisen, dass dies durch Anwendung eines PEEPs deutlich reduziert wird.

Ebenso wurde eine Mediatorenausschüttung i. R. der beatmungsassozierten Lungenschädigung beschrieben, das sog. „Biotrauma“ (Tremblay et al., 1997). Es gibt Hinweise darauf, dass dies nicht nur pulmonale, sondern auch systemische Entzündungsreaktionen und damit ein Multiorganversagen begünstigen bzw. verschlimmern (Ranieri et al., 2000; Slutsky und Tremblay, 1998) und zumindest initial durch die Beatmungseinstellungen modifiziert werden kann (Stüber et al., 2002).

Es konnte des Weiteren gezeigt werden, dass durch einen rezidivierenden expiratorischen Kollaps der Alveolen mit inspiratorischer Wiedereröffnung die Lunge geschädigt wird (Muscedere et al., 1994), das sog. „Atelectrauma“. Durch Anwendung eines PEEPs kann der Kollaps der Alveolen und damit diese Schädigung vermindert werden.

Die Verwendung eines PEEPs kann jedoch, wie Sahetya et al. (2017) zusammenfassen, auch Nachteile haben. Durch den PEEP erhöht sich der intrathorakale Druck, was den venösen Rückstrom zum Herzen und damit letztlich das Herzzeitvolumen senkt. Dieser Effekt kann noch verstärkt werden durch eine Erhöhung des pulmonalvaskulären Widerstands. Durch eine regionale Überblähung kann auch der PEEP unter Umständen zum beatmungsassozierten Lungenschaden beitragen, vor allem, wenn das ARDS nicht

diffus alle Lungenareale betrifft, sondern regional unterschiedlich ausgeprägt ist (Puybasset et al., 2000).

1.5 Lungenprotektive Beatmung

Hickling et al. (1990) setzten ein modifiziertes Beatmungskonzept mit niedrigeren Spitzendrücken und geringeren Tidalvolumina ein als damals üblich. Die aus dem geringeren Atemminutenvolumen resultierende Hyperkapnie wurde hierfür in Kauf genommen und als „permissive Hyperkapnie“ bezeichnet. Sie beobachteten darunter eine niedrigere Letalität als auf Grund der Krankheitsschwere der Patienten zu erwarten gewesen wäre.

Das Konzept einer „lungenprotektiven Beatmung“ zielt darauf ab, den beatmungsassoziierten Lungenschaden zu minimieren. In der großen ARDSNet-Studie (Brower et al., 2000) wurden ARDS-Patienten mit Tidalvolumina von 6 ml/kg ideales Körpergewicht (KG), einer oberen Druckbegrenzung von 30 cmH₂O und unter Verwendung eines PEEPs nach vorgegebener Tabelle beatmet. Dadurch konnte die Letalität um 22 % reduziert werden. Diese Studie revolutionierte die Beatmung von Intensivpatienten. Der Vorteil konnte durch weitere Studien bestätigt werden (Needham et al., 2012; Villar et al., 2006). Um sich dem optimalen PEEP für den jeweiligen Patienten anzunähern, wird unter anderem empfohlen, sich an o. g. in der Klinik etablierten PEEP/FiO₂-Tabellen zu orientieren (Brower et al., 2004) und im Anschluss den PEEP individuell so zu titrieren, dass die Compliance und der sog. „driving pressure“, also die Differenz zwischen end-inspiratorischem Druck und PEEP beim nicht spontan atmenden Patienten, minimiert wird. Dass ein geringerer „driving pressure“ mit einem verbesserten Überleben assoziiert ist, konnten Amato et al. zeigen (2015). Zudem kann der transpleurale Druck, also die Differenz zwischen Alveolar- und Pleuradruck, mittels Messung des ösophagealen Drucks abgeschätzt und der PEEP danach titriert werden (Sahetya et al., 2017). Eine geringere Letalität durch Kombination eines höheren PEEP mit kleinen Tidalvolumina konnte zumindest für Patienten mit schwerem oder moderatem ARDS gezeigt werden (Briel et al., 2010; Falke et al., 1972). Ansätze, den PEEP individuell an die Patientenbedingungen anzupassen, gibt es mittels Impedanztomographie mit dem Ziel einer minimalen tidalen De-/Rekrutierung während des Atemzyklus sowie anhand der maximalen individuellen Oxygenierung im Anschluss an ein Rekrutierungsmanöver. Beides scheint der PEEP-Einstellung mittels fixer Tabellen überlegen (Muders et al., 2020). Auch unter Verwendung

einer extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) zeigen individualisierte Einstellungen, hier orientiert am transpulmonalen Druck, einen Vorteil bezüglich des beatmungsassoziierten Lungenschadens und des erfolgreichen Weanings von der extrakorporalen Unterstützung (Wang et al., 2020).

Nach dem „Baby-Lung“-Konzept entspricht der belüftete Anteil des Lungengewebes beim ARDS-Patienten der Größe einer Kleinkindlung (Gattinoni und Pesenti, 2005). Die nach dem idealen Körpergewicht berechneten Tidalvolumina werden also de facto auf ein viel kleineres Lungenvolumen verteilt. Auch wenn dieses funktionelle Volumen am Patientenbett nicht so einfach bestimmt werden kann, macht das Konzept deutlich, dass die verwendeten Tidalvolumina im Einzelfall immer noch zu groß sein können und eine sichere Grenze, ab der es zu keinem beatmungsassoziierten Lungenschaden mehr kommt, nicht existiert.

Im Tiermodell verstärkt eine hohe „mechanische Power“ - eine Funktion aus „driving pressure“, Elastance der Lunge sowie Beatmungsfrequenz - den beatmungsassoziierten Lungenschaden, selbst bei Verwendung niedriger Tidalvolumina (Santos et al., 2018). Dazu passend konnten Costa et al. (2021) zeigen, dass die Parameter „driving pressure“ sowie Beatmungsfrequenz bei ARDS-Patienten mit der Letalität korrelieren.

Es gibt Hinweise, dass Patienten von einer sog. „ultraprotektiven Beatmung“ mit noch niedrigeren Tidalvolumina profitieren können (Frank et al., 2002; Terragni et al., 2007), gegebenenfalls unter Einsatz eines extrakorporalen Verfahrens (Bein et al., 2013; Grasso et al., 2014; Terragni et al., 2009), wie im Verlauf noch diskutiert wird (Kapitel 4.5.7). Dieser Ansatz wird dadurch gestützt, dass unter Einsatz eines extrakorporalen Verfahrens eine weitere Deeskalation der Beatmungsparameter annähernd bis zur Apnoe den Lungenschaden im Tiermodell weiter reduzieren kann (Araos et al., 2019; Iglesias et al., 2008).

Ein weiterer Ansatz, um den Lungenschaden zu reduzieren, ist die frühzeitige Etablierung von Spontanatmung, unter welcher sich ein verbesserter Gasaustausch bei protektiven Beatmungseinstellungen sowie eine verbesserte globale sowie zerebrale Hämodynamik zeigt, sowie die Kombination von Spontanatmung und extrakorporalen Verfahren (Kreyer, 2021).

1.6 Therapie des ARDS nach aktuellen Leitlinien

Nach aktuellen Leitlinien (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) e.V., 2017; Fan et al., 2017) wird, abgesehen von der Therapie des Grundleidens, beim ARDS folgendes supportives Therapieregime empfohlen:

- Primär erfolgt die invasive Beatmung bei Patienten mit schwerem ARDS. Nur bei Patienten mit mildem ARDS kann in spezialisierten Zentren ein Versuch mit nicht-invasiver Beatmung erwogen werden, bei mildem oder moderatem ARDS ist zudem ein Versuch mit High-Flow-Sauerstofftherapie möglich.
- Die invasive Beatmung soll erfolgen mit:
 - niedrigen Tidalvolumina $< 6 \text{ ml/kg KG}$,
 - einem endinspiratorischen Atemwegsdruck von $< 30 \text{ cmH}_2\text{O}$,
 - einem driving pressure von $< 15 \text{ cmH}_2\text{O}$ und
 - einem höheren PEEP, der nach dem $p_a\text{O}_2/\text{FiO}_2$ -Verhältnis adaptiert wird und eine arterielle Sauerstoffsättigung von mindestens 90 % zum Ziel hat.
- Für das milde und moderate ARDS wird vorgeschlagen, frühzeitig innerhalb der ersten 48 Stunden nach Intubation eine unterstützende Beatmung zur Ermöglichung von Spontanatmung durchzuführen und die Anwendung einer druckkontrollierten Beatmung mit Möglichkeit der Spontanatmung in In- und Expiration bei fehlenden Kontraindikationen zu erwägen.
- Eine permissive Hyperkapnie soll bis zu einem arteriellen $\text{pH} \geq 7,2$ toleriert werden, sofern es zu keinen relevanten hämodynamischen Nebenwirkungen kommt und keine zerebrale Pathologie mit erhöhtem intrakraniell Druck vorliegt.
- Die Volumensubstitution soll restriktiv erfolgen, sich am mittleren arteriellen Druck (MAD) orientieren und zudem echokardiographisch oder mit anderen Messsystemen, z. B. einer invasiven Messung des HZVs (HZV) mittels Thermodilution, optimiert werden.
- Dies soll kombiniert werden mit einer frühzeitigen, mindestens 16 Stunden dauernden intermittierenden Bauchlagerung bei Patienten mit einem $p_a\text{O}_2/\text{FiO}_2 < 150$, was eine verminderte Atelektasenbildung bewirkt und nachgewiesenermaßen die Letalität senkt (Tonelli et al., 2014).

Wenn diese Strategien versagen, so dass eine adäquate Oxygenierung nicht mehr aufrechterhalten werden kann, die Beatmungsparameter deutlich außerhalb der o. g. Grenzen eingestellt werden müssen oder eine schwere respiratorische Azidose auftritt, können auch Therapien mit weniger sicherer Studienlage in Betracht gezogen werden. Unklar ist die Datenlage (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) e.V., 2017) zu Rekrutierungsmanövern, der frühen, zeitlich beschränkten neuromuskulären Relaxierung sowie zur frühen Glucocorticoid-Therapie zur Verhinderung entzündlicher pulmonaler Gewebeumbauprozesse; eine Gabe jenseits von 14d soll jedoch wegen erhöhter Letalität definitiv nicht erfolgen.

Empfohlen wird (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) e.V., 2017; Tonelli et al., 2014):

- im Einzelfall die Stickstoffmonoxid-Inhalation bei schwerer Hypoxämie sowie bei zusätzlichen Zeichen einer Rechtsherzdekompensation mit dem Ziel, den pulmonalarteriellen Blutfluss in die belüfteten Lungenareale umzuverteilen,
- die Behandlung in einem überregionalen Zentrum bei schwerem ARDS und therapierefraktärer Hypoxämie und
- die ECMO-Therapie bei schwerem ARDS und therapierefraktärer Hypoxämie als Rescue-Therapie in einem Zentrum (Tramm et al., 2015) sowie ggf. bei therapierefraktärer Hyperkapnie mit schwerer respiratorischer Azidose und einem $\text{pH} < 7,2$. Währenddessen sollen Plateaudruck sowie „driving pressure“ weiter reduziert werden.

Dies entspricht auch der internationalen Leitlinie (Tonna et al., 2021), die als Grenzwerte für einen zeitnahen Therapieversuch des ARDS mittels venovenöser ECMO-Therapie einen $\text{p}_a\text{O}_2/\text{F}_i\text{O}_2 < 80$ mmHg oder einen $\text{pH} < 7,25$ mit einem arteriellen Kohlenstoffdioxidpartialdruck (p_aCO_2) > 60 mmHg nach Ausschöpfung der konventionellen Therapie inklusive Bauchlagerung angibt.

Andere Verfahren werden außerhalb von Studien nicht empfohlen.

1.7 Permissive Hyperkapnie und Probleme der lungenprotektiven Beatmung beim ARDS

Lungenprotektive Beatmungseinstellungen können durch niedrige Tidalvolumina zur vermehrten Totraumventilation, damit zur Hyperkapnie und in deren Folge zu einer

respiratorischen Azidose führen. Zudem geht das ARDS per se auf Grund des Ventilations-Perfusions-Ungleichgewichtes mit einer vermehrten Totraumventilation einher, wie oben bereits ausgeführt. Eine milde Hyperkapnie kann im Rahmen der sog. „permissiven Hyperkapnie“ in vielen Fällen toleriert werden.

In diversen Studien zeigte die hyperkapnische Azidose sogar protektive Effekte auf die Organe (Contreras et al., 2015; Morales-Quinteros et al., 2019). Insbesondere wirkte sie lungenprotektiv dem beatmungsassoziierten Lungenschaden entgegen und verbesserte die Oxygenierung, so dass sogar ein therapeutischer Effekt diskutiert wird. Dieser konnte auch im Sepsis-Modell nachgewiesen werden (Laffey et al., 2004). Dabei legen verschiedene Studien nahe, dass der Effekt durch CO₂ direkt vermittelt wird (Morales-Quinteros et al., 2019), gleichzeitig gibt es Hinweise, dass auch eine metabolische Azidose protektiv gegen einen beatmungsassoziierten Lungenschaden wirken kann (Kapetanakis et al., 2011). Demgegenüber stehen aber auch potentiell negative Auswirkungen der respiratorischen Azidose in Tiermodellen auf molekularer und zellulärer Ebene, auf die myokardiale Funktion, den pulmonalen Gefäßwiderstand, die Nierenfunktion, den Hirndruck und die neuromuskuläre Funktion und die Immunkompetenz (Contreras et al., 2015; Masterson et al., 2021; Morales-Quinteros et al., 2019).

Am Patienten konnte ein letalitätssenkender Effekt einer Hyperkapnie bisher nur bei nicht-lungenprotektiver Beatmungsstrategie nachgewiesen werden (Kregenow et al., 2006). Dies entspricht Ergebnissen von Ismaiel et al. (2022), die am Tiermodell mit Salzsäure-induziertem Lungenschaden positive Effekte einer Hyperkapnie auf die Ausprägung des Lungenschadens ebenfalls nur bei nicht-lungenprotektiver Ventilation beobachteten. Einzig konnte bei Hyperkapnie unter protektiver Beatmung ein niedrigerer Spiegel des proinflammatorischen Interleukin-1beta sowie ein höherer Spiegel des antiinflammatorischen Interleukin-10 nachgewiesen werden als Hinweis auf einen gewissen Schutz der Lungen und anderer Organe, v. a. der Leber, vor dem „Biotrauma“, sprich der inflammatorischen Reaktion. In einem Surfactant-Auswasch-Modell konnte im Gegensatz dazu der Vorteil einer Hyperkapnie nur bei Kombination mit einer lungenprotektiven Beatmung gezeigt werden (Hummler et al., 2016).

Nin et al. (2017) konnten bei beatmeten Patienten mit moderatem oder schwerem ARDS nachweisen, dass eine schwere Hyperkapnie mit einer erhöhten Letalität auf der

Intensivstation sowie einer erhöhten Rate an Organversagen und Komplikationen einhergeht, wobei dies nicht einer Kausalität gleichzusetzen ist. Muthu et al. (2017) schlussfolgern nach weiterer Analyse, dass eher der Schweregrad des ARDS und der Azidose entscheidend sind. Es stellt sich zumindest die Frage, bis zu welchem Ausmaß eine permissive Hyperkapnie tolerabel ist. Tiruvoipati et al. (2017) konnten bei beatmeten Patienten ebenso wie Gendreau et al. (2022) in einer Metaanalyse von protektiv beatmeten ARDS-Patienten bestätigen, dass die Letalität bei vorliegender hyperkapnischer Azidose höher ist. Bei prolongierter Pneumonie gibt es Hinweise darauf, dass der Lungenschaden durch die Hyperkapnie aggraviert werden könnte (O’Croinin et al., 2008). Auch wenn dieser Effekt bei adäquater antiinfektiver Therapie nicht mehr nachweisbar war, bleibt dies insofern relevant, als dass die initiale kalkulierte antiinfektive Therapie nicht immer den im Einzelfall auslösenden Erreger abdeckt.

Es stellt sich die Frage, ob die Aufhebung der hyperkapnischen Azidose die Prognose verbessern und auf welchem Wege dies am besten erreicht werden kann.

Insbesondere bei speziellen Patientenkollektiven kann die Hyperkapnie nur in begrenztem Maße toleriert werden (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) e.V., 2017; Curley et al., 2010), da die potentiellen Risiken hier von besonderer Bedeutung sind. Dies betrifft zum einen das Patientengut mit erhöhtem intrakraniell Druck, da dieser durch Hyperkapnie weiter zunehmen kann. Des Weiteren steigt durch die Hyperkapnie auch der pulmonalvaskuläre Widerstand, parallel sinkt die myokardiale Kontraktilität, was insbesondere bei vorbestehender pulmonalvaskulärer Hypertonie sowie Rechtsherzinsuffizienz zur kardialen Dekompensation führen kann (Mekontso et al., 2009). Es konnte gezeigt werden, dass eine pulmonalvaskuläre Dysfunktion mit einem schlechteren Outcome assoziiert ist (Bull et al., 2010).

Für die genannten Patientenkollektive kommt der frühzeitige Einsatz einer extrakorporalen Zirkulation zur Elimination von Kohlenstoffdioxid (CO₂) als mögliche Therapieoption in Frage, um ein lungenprotektives Beatmungsregime trotz eingeschränkter Hyperkapnietoleranz durchführen zu können. Mit diesem Ansatz haben wir uns in unserer Versuchsreihe beschäftigt, so dass ich diesen im Folgenden weiter ausführe.

1.8 Extrakorporale Membranoxygenierung und pumpenlose extrakorporale Lungenassistentz

Hill et al. (1972) berichteten über den erfolgreichen Einsatz einer ECMO zur Therapie des hypoxischen Lungenversagens und im Verlauf über den Einsatz eines venovenösen sowie veno-arteriellen Systems bei mehreren Patienten (Fallot et al., 1974). Patientenblut wird dabei über Gefäßkanülen mittels Pumpen außerhalb des Körpers über eine semipermeable, von Sauerstoff (O_2) umspülte Membran mit minimalem Flusswiderstand geleitet. Hier findet der Gasaustausch entlang der Konzentrationsgradienten von O_2 und CO_2 statt.

Eingeteilt werden die Systeme nach der Art der Kanülierung sowie der Therapieindikation (Conrad et al., 2018): Bei veno-arterieller Kanülierung wird die Herzfunktion unterstützt oder sogar vorübergehend vollständig übernommen. Dies soll hier nicht detaillierter thematisiert werden, da Gegenstand der Arbeit der Einsatz beim ARDS ist. Die venovenöse ECMO kommt bei schwerem respiratorischem Versagen zum Einsatz. Auch eine Kombination beider Verfahren ist im Einzelfall möglich.

Zunächst konnten sich diese Therapieansätze beim ARDS auf Grund hoher Komplikationsraten nicht durchsetzen, durch technische Verbesserungen konnte jedoch im Verlauf gezeigt werden, dass der Einsatz dieser Systeme recht sicher ist und gleichzeitig führte die Schweinegrippe-Pandemie 2009 mit gehäuftem Auftreten eines schweren therapierefraktären ARDS zum vermehrten Einsatz und zu positiven Fallberichten (Brodie et al., 2019). Mittlerweile hat die ECMO-Therapie Einzug in die nationalen und internationalen Leitlinien des ARDS gefunden, wie bereits zuvor ausgeführt (Kapitel 1.7).

1983 beschrieben Ohtake et al. (1983) erstmals eine pumpenlose extrakorporale Lungenassistentz (pECLA). Hierbei wird der Blutfluss nicht über eine Pumpe generiert, sondern die arteriovenöse Druckdifferenz als treibende Kraft genutzt. Das Blut gelangt passiv über eine Kanüle in der Arteria femoralis aus dem Körper und wird dann wie bereits oben beschrieben über eine Membranlung mit minimalem Flusswiderstand geleitet. Über eine Kanüle in der Vena femoralis gelangt das Blut passiv, weiterhin dem arteriovenösen Druckgefälle folgend, in den Patientenkreislauf zurück. Das System stellt somit funktionell einen systemischen arteriovenösen Shunt zwischen Arteria und Vena femoralis dar. Dieser kann, abhängig vom arteriovenösen Druckgefälle, in der Praxis 1-3 l/min betragen

(Brederlau et al., 2005). Der Diffusionskoeffizient nach Krogh, der die Teilchendiffusion in Abhängigkeit von der Konzentrationsdifferenz bestimmt, ist für CO₂ ca. 20-mal höher als für O₂. Das bedeutet, dass in einem Zeitraum ungefähr 20-mal so viel CO₂ wie O₂ durch die Membran diffundieren kann. Der maximale Blutfluss des pumpenlosen arteriovenösen Systems ist durch die arteriovenöse Druckdifferenz begrenzt. Dadurch ist der Effekt auf die Oxygenierung - abhängig von der arteriellen Sauerstoffsättigung und demzufolge der Konzentrationsdifferenz - relativ gering, während die Decarboxylierung zu 90 % erfolgen kann.

Besteht das Problem eines ARDS-Patienten bei ausreichender Oxygenierung in der Entwicklung einer intolerablen Hyperkapnie und respiratorischen Azidose unter lungenprotektiven Beatmungsparametern und hat der Patient zudem eine ausreichende linksventrikuläre Pumpfunktion, kann eine pECLA zum Einsatz kommen (Bein und Weber-Carstens, 2008). Dies ermöglicht dann, die Einstellung der Beatmungsparameter vorrangig an der Oxygenierung zu orientieren.

Unter Verwendung einer pECLA konnte im Tiermodell eine signifikante Änderung der Beatmungsparameter im Sinne der lungenprotektiven Beatmung nachgewiesen werden (Alpard et al., 1999; Jayroe et al., 2001). Schmalstieg et al. (2007) zeigten ein verbessertes Kurzzeitüberleben unter Verwendung einer pECLA im Tiermodell. Das System ist auch im klinischen Setting als effektive Methode der CO₂-Elimination beschrieben und kann eine lungenprotektive Beatmung unter Vermeidung einer schweren respiratorischen Azidose ermöglichen (Bein et al., 2006; Conrad et al., 2001; Floerchinger et al., 2008; Zimmermann et al., 2009). Dabei war in der Studie von Bein et al. (2006) die Mortalität geringer, als nach klinischen Scores zu erwarten gewesen wäre. Ebenso sind sog. „ultraprotektive“ Beatmungskonzepte mit Tidalvolumina deutlich < 6 ml/kg KG durch Verwendung einer pECLA realisierbar (Bein et al., 2013), die den beatmungsassoziierten Lungenschaden weiter vermindern sollen. Es wird auch die Möglichkeit beschrieben, eine primär veno-arterielle ECMO nach hämodynamischer Stabilisierung zu einem pumpenlosen arteriovenösen System umzubauen, wenn vor allem die Hyperkapnie im Vordergrund des respiratorischen Versagens steht, um dadurch pumpenbedingte Komplikationen zu vermeiden, den Fremdoberflächenkontakt zu vermindern und die Antikoagulation reduzieren zu können (Floerchinger et al., 2010).

Im Vergleich zur konventionellen pumpenbetriebenen venovenösen ECMO ist eine pECLA kostengünstiger, weniger aufwendig und kompakter, so dass ein solches System ggf. auch an kleineren Kliniken ohne ECMO-Zentrum zur Verfügung stehen kann (Bein et al., 2006; Brederlau et al., 2005; Reng et al., 2000). Zudem wurde ein günstigeres Nebenwirkungsprofil vermutet.

In der internationalen Nomenklatur werden extrakorporale Niedrigfluss-Systeme, die hauptsächlich dem Ziel der CO₂-Elimination dienen, in Abgrenzung zur ECMO auch je nach Kanülierungsmethode als arteriovenöse (avECCO₂R) bzw. venovenöse extrakorporale CO₂-Elimination (vvECCO₂R), entsprechend einer pECLA, bezeichnet (Conrad et al., 2018).

Durch die Verwendung einer pECLA tritt – eine adäquate kardiale Pumpfunktion vorausgesetzt - keine wesentliche hämodynamische Instabilität auf (Brunston et al., 1997a; Jayroe et al., 2003). Wenig untersucht ist jedoch der Einfluss der Verwendung einer pECLA auf die regionale Organperfusion, vor allem gibt es bisher keine Untersuchung der Mikroperfusion bei bestehendem Lungenschaden und kontrollierter Beatmung. Der Anteil des HZVs, der über die pECLA fließt, entspricht funktionell einem links-rechts-Shunt und steht zur Perfusion der Organe nicht mehr zur Verfügung. Unklar ist, ob dies zu einer Minderperfusion führt, in welchem Ausmaß einzelne Organe betroffen sind und ob regulatorische Mechanismen des Körpers erfolgen. Eine Minderperfusion einzelner Organe könnte beim kritisch kranken Patienten Komplikationen bis hin zum Organversagen bewirken und dadurch die Krankheitsschwere zusätzlich aggravierend. Andererseits wurde bereits gezeigt, dass eine Hyperkapnie die Autoregulation verschiedener Organe beeinflussen kann. Sie führt zu einer gesteigerten Durchblutung der hepatosplanchnischen Organe (Dutton et al., 1976; Fujita et al., 1989; Hughes et al., 1979; McGinn et al., 1967; Stengl et al., 2013; Tashkin et al., 1969), des Colons (Gilmour et al., 1980), der Nebennieren (Bloom et al., 1977), zu einer Steigerung des zerebralen Blutflusses (Stengl et al., 2013) sowie zu einer renalen Vasokonstriktion (Weissman et al., 1976). Eine verbesserte Organperfusion könnte Komplikationen im weiteren Krankheitsverlauf verhindern oder mildern.

Es stellt sich die Frage, wie sich die Normalisierung des CO₂ unter Verwendung einer pECLA auf die Organperfusion auswirkt.

1.9 Unser Experiment

Unser Experiment untersuchte erstmals, welchen Einfluss der systemische arteriovenöse Shunt einer pECLA mit und ohne CO₂-Elimination auf die regionale intestinale Organperfusion während experimentellem Lungenschaden hat. Unserer Hypothese nach verbessert die CO₂-Elimination mittels pECLA die regionale Organperfusion.

Mittels Salzsäureaspiration verursachten wir bei anästhesierten Schweinen ein ARDS, welches bei protektiver Beatmungseinstellung mit einer respiratorischen Azidose einherging. Um die beim kritisch kranken Intensivpatienten klinisch häufig vorkommende gemischt respiratorisch-metabolische Azidose zu imitieren, induzierten wir zusätzlich eine metabolische Azidose mittels intravenöser Salzsäuregabe. Wir setzten dann zur CO₂-Elimination eine pECLA ein. Wir quantifizierten die regionale Organperfusion in Abhängigkeit von pH, p_aCO₂ sowie Shuntfluss über die pECLA. Zur Messung der regionalen Organperfusion verwendeten wir die Farbmikrosphärenmethode (Kowallik et al., 1991).

2. Material und Methoden

2.1 Versuchsmodell

Die regionale Hämodynamik lässt sich zuverlässig mit der Farbmikrosphärenmethode erfassen (Kowallik et al., 1991). Dabei werden gefärbte Polystyrenkugeln, die auf Grund ihres Durchmessers im kapillären Stromgebiet haften bleiben, in den linken Ventrikel injiziert. Im Anschluss werden repräsentative Gewebeproben mit Kaliumhydroxyd verdaut. Mittels Spektrophotometrie wird die Farbkonzentration in den Proben bestimmt. Daraus kann die Perfusion errechnet werden. Methodenbedingt kann dies auf Grund der Invasivität nicht am kritisch kranken Patienten erfolgen, so dass wir ein Schweinemodell verwendet haben. An diesem wurde nach Narkose der Tiere, Beatmung und Induktion eines Lungenschadens eine pECLA etabliert und die Durchblutung ausgewählter Organe in Abhängigkeit vom CO₂ und dem Blutfluss über den pECLA-bedingten Shunt gemessen. Die beschriebene Versuchsanordnung wurde bereits von unserer Gruppe publiziert (Kreyer et al., 2014, 2013) und wird im Folgenden detailliert beschrieben.

2.2 Versuchstiere

Das Projekt wurde nach Genehmigung durch das Landesamt für Natur, Umwelt und Verbraucherschutz Nordrhein-Westfalen durchgeführt (Aktenzeichen 50.203.2-BN 43, 16/05 und 8.87-50.10.31.08.237).

Neun gesunde Hausschweine (gemischte Rassen, Lehr- und Forschungsstation Frankenforst der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, Königswinter) wurden für die Versuche ausgewertet. Vor Versuchsbeginn erhielten die Schweine freien Zugang zu Wasser, aber 24 h Nahrungskarenz. Sie wogen vor Beginn des Versuchs $41,2 \pm 5,3$ kg (Mittelwert $\pm$ Standardabweichung).

2.3 Narkoseführung

Die Schweine erhielten initial eine Kombination aus S-Ketaminhydrochlorid 10 % 15 mg/kg KG (Pharmanovo GmbH, Hannover, Deutschland) und 0,5 mg Atropinsulfat (B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) intramuskulär. Nach Eintreten der sedierenden Wirkung erfolgte der Transport in den Operationssaal unter Spontanatmung, die Lagerung auf den Rücken und die Anlage eines intravenösen Zugangs am Ohr. Hierüber wurde intravenös die Narkose mittels 15 mg Midazolam (Ratiopharm GmbH,

Ulm, Deutschland) und 0,25 mg Fentanyl (Janssen-Cilag GmbH, Neuss, Deutschland) eingeleitet. Die Muskelrelaxation erfolgte mit 4 mg Pancuronium (Ratiopharm GmbH, Ulm, Deutschland). Danach wurden die Schweine mit einem Tubus mit 7,0 mm Innendurchmesser (Mallinckrodt Medical, Athlone, Ireland) intubiert. Initial wurde eine volumenkontrollierte maschinelle Beatmung (Evita 4, Dräger Medical GmbH, Lübeck, Deutschland) mit einem Tidalvolumen von 8 ml/kg KG eingestellt. Die Beatmungsfrequenz wurde so gewählt, dass eine Normokapnie in der arteriellen Blutgasanalyse erreicht wurde. Diese Einstellung wurde danach über den gesamten Präparationszeitraum beibehalten.

Die Narkose wurde im weiteren Verlauf mit einer kontinuierlichen Zufuhr von 0,2 mg/kg KG/h Midazolam, 10 µg/kg KG/h Fentanyl, 6 mg/kg KG/h S-Ketaminhydrochlorid über Perfusoren (Secura, B. Braun, Deutschland) aufrechterhalten. Des Weiteren erfolgte die kontinuierliche Muskelrelaxation mittels 0,2 mg/kg KG/h Pancuronium, um durchgehend eine kontrollierte Ventilation ohne Spontanaktivität zu gewährleisten.

Außerdem erhielten die Tiere initial 5000 IE Heparin (Ratiopharm GmbH, Ulm, Deutschland) und 500 ml isotonische Vollelektrolytlösung (Jonosteril, Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Bad Homburg, Deutschland). Die Körperkerntemperatur wurde mittels Wärmematte und bei Bedarf zusätzlich angewärmten Jonosteril-Infusionen bei 37,5-38,5° C entsprechend der normalen Körpertemperatur für Schweine gehalten (Hannon et al., 1990). Die Schweine erhielten zur Aufrechterhaltung der Flüssigkeitshomöostase 250 ml/h gewärmte Jonosteril-Lösung sowie dazu 2500 IE/h Heparin, um eine Katheterthrombosierung auf Grund von Hyperkoagulabilität zu verhindern.

2.4 Instrumentierung der Versuchstiere

Nach chirurgischer Freilegung der entsprechenden Gefäße wurden folgende Katheter mittels operativer Präparation platziert:

- linksventrikulärer Pigtail-Katheter (4 Fr, Duct Occlud 147420, PFM, Köln, Deutschland) durch die Arteria carotis communis sinistra
 - zur Injektion der Mikrosphären und
 - zur Messung des linksventrikulären Drucks

- 5-Lumen-Thermodilutions-Pulmonalarterienkatheter (Arrow Deutschland, GmbH, Erding, Deutschland) durch die Vena jugularis interna dextra
 - zur Messung des zentralvenösen Drucks (ZVD),
 - der pulmonalarteriellen Drücke sowie
 - des pulmonalarteriellen Verschlussdrucks,
 - zur Abnahme gemischtvenöser Blutproben,
 - zur Applikation von Medikamenten und
 - zur Applikation kalter 0,9 %iger Kochsalz(NaCl)-Lösung (Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Bad Homburg, Deutschland) zwecks Thermodilutionsmessung
- zentralvenöser 3-Lumen-Katheter (8,5 Fr, 20 cm, Arrow Deutschland GmbH, Erding, Deutschland) in die Vena cava superior durch die Vena jugularis interna sinistra
 - zur ZVD-Messung sowie
 - zur intravenösen Salzsäureapplikation
- Doppellumenkatheter (8 Fr, 20 cm, Arrow Deutschland GmbH, Erding, Deutschland) in der Aorta abdominalis durch die Arteria femoralis sinistra zur herznahen Aspiration der Blutreferenzproben
- 5 Fr Katheter mit Thermistor (Pulsiocath PV2015L20, 20 cm, Pulsion Medical Systems AG, München, Deutschland) in die Aorta descendens, ebenfalls durch die Arteria femoralis sinistra
 - zur Messung des arteriellen Blutdrucks und
 - zur Thermodilutionsmessung
- arterielle 15 Fr und venöse 17 Fr Kanüle der pECLA (Novalung®-Kanüle, Novalung® GmbH, Hechingen, Deutschland) durch die Arteria und Vena femoralis dextra
- Harnblasenkatheter zur Flüssigkeitsbilanzierung

Bei Vorliegen typischer Druckkurven wurde von einer korrekten Katheterlage ausgegangen. Nach Versuchsende wurde diese Annahme jeweils durch Freipräparieren verifiziert.

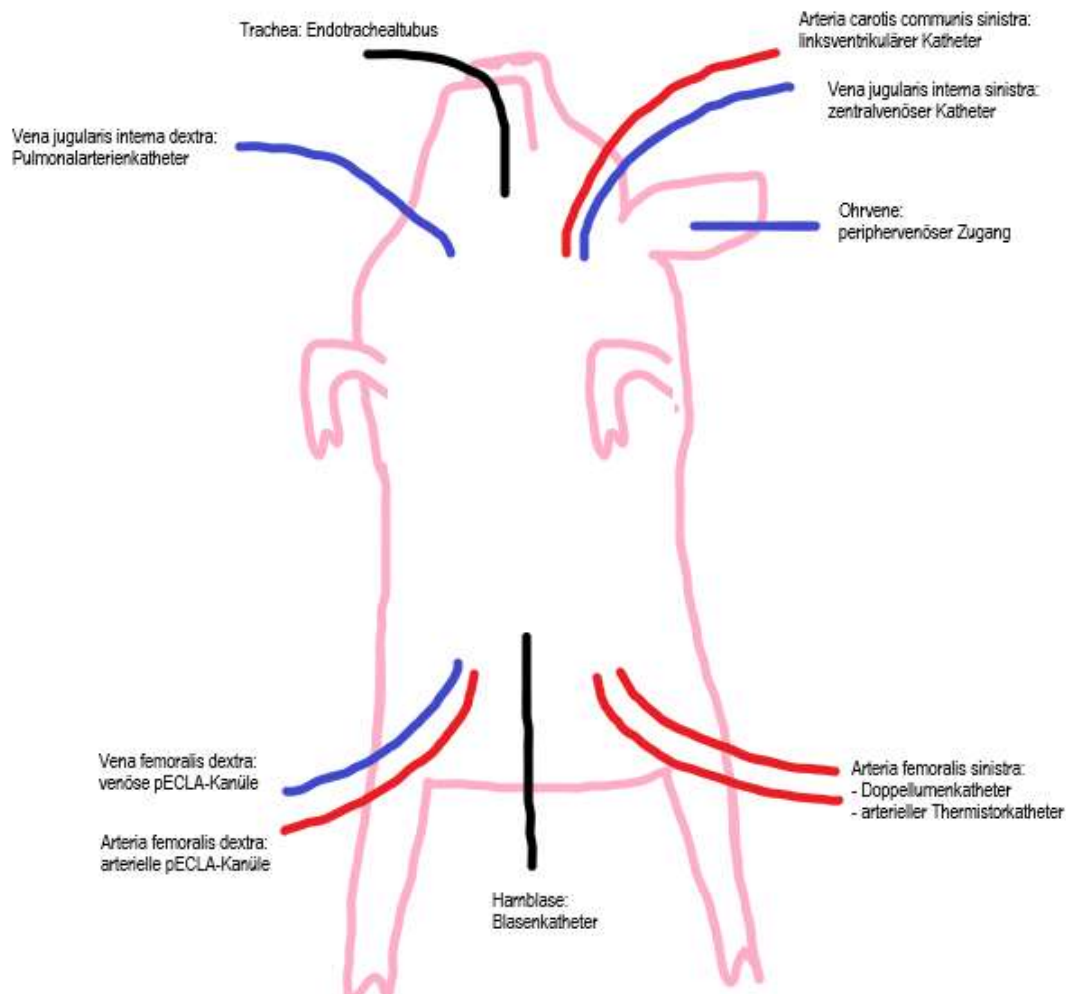


Abbildung 1: Schematische Übersicht der am Versuchstier eingebrachten Invasivitäten

2.5 Messung kardiozirkulatorischer und ventilatorischer Parameter

Die Versuchstiere wurden mit dem Beatmungsgerät Evita 4 beatmet. Die Beatmungsparameter und Messungen wurden von der im Beatmungsgerät integrierten Messtechnik übernommen und mit dem VentView-System (Dräger Medical GmbH, Lübeck, Deutschland) analysiert und dargestellt.

In Intervallen von 3 s wurden die Daten über einen analog-digitalen Umwandler (DT 2801-a, Data-Translation, Marlboro, MA) auf einem IBM-kompatiblen Computer zur Analyse protokolliert. Zur Programmierung der Software zur Datensammlung und Evaluation wurde das Programm Asyst (Asyst 4.0, Keithly Asyst, Taunton, MA) verwendet. Des Weiteren wurde das Elektrokardiogramm aufgezeichnet und die Herzfrequenz registriert.

Die intravaskulären Drücke wurden mittels Combitrans-Monitoring-Set (B. Braun Melsungen AG, Germany) auf einem Monitorsystem dargestellt (Datec Ohmeda, Helsinki, Finnland).

Über die einliegenden Katheter wurde der systolische und diastolische sowie mittlere arterielle Druck in der Aorta abdominalis, der ZVD in der Vena cava superior sowie der linksventrikuläre Druck im linken Ventrikel gemessen. Über den Pulmonalarterienkatheter wurde der pulmonalarterielle Druck sowie der pulmonalarterielle Verschlussdruck gemessen. Vor jedem Versuchsabschnitt erfolgte ein Nullabgleich zur Umgebung auf Höhe des mittleren dorso-ventralen Durchmessers der Schweine.

Mit dem transpulmonalen Thermodilutionsverfahren (Hoeft, 1995) wurde das HZV ermittelt. Dies beruht auf der Stewart-Hamilton-Methode (Stewart, 1921), wonach bei einer herznah injizierten Indikatormenge stromabwärts wiederholte Indikatormessungen durchgeführt und die Ergebnisse in einer Konzentrations-Zeit-Kurve aufgetragen werden. Aus dem Verhältnis der injizierten Indikatormenge zur Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve ergibt sich bei konstantem Blutfluss das HZV. Mittels PiCCO-plus®-Computer (Pulsion Medical Systems AG, München, Germany) wurde nach dieser Methode das HZV nach zentralvenöser Injektion von je 10 ml 8°C kalter 0,9 %iger Kochsalzlösung aus der in der Aorta abdominalis erfassten Thermodilutionskurve errechnet und der Mittelwert von drei aufeinanderfolgenden Messungen ermittelt.

$$\text{HZV} = \frac{(T_b - T_i) \cdot (V_i - V_{\text{Tot}}) \cdot K}{\int_0^{\infty} -\Delta T_b \cdot dt} \quad (\text{ml/min})$$

mit	HZV	=	Herzzeitvolumen
	T_b	=	Bluttemperatur
	T_i	=	Temperatur des Injektats
	V_i	=	Volumen des Injektats
	V_{Tot}	=	Totraumvolumen des Katheters
	K	=	Korrekturkonstante, die das spezifische Gewicht und die Wärmekapazität von Blut und Injektat berücksichtigt
	$\int_0^{\infty} -\Delta T_b \cdot dt$	=	Fläche unter der Thermodilutionskurve

Berechnung des Herzzeitvolumens mittels der Thermodilution nach modifiziertem Stewart-Hamilton-Algorithmus

Unter Verwendung des ermittelten HZVs wurde nach Standardformeln das intrathorakale Kälteverteilungsvolumen, das globale enddiastolische Volumen (GEDV), der systemische vaskuläre Widerstand (SVR) sowie das Sauerstoffangebot durch den PiCCO-plus®-Computer berechnet.

$$\text{ITTV} = \text{HZV} \cdot mT_t \quad (\text{ml})$$

mit ITTV = intrathorakales Kälteverteilungsvolumen
 HZV = Herzzeitvolumen
 mT_t = mittlere Transitzeit, nach der die Hälfte des Kälteindikators den Detektionsort passiert hat

Berechnung des intrathorakalen Thermovolumens mit Hilfe des aus der Thermodilution berechneten Herzzeitvolumens

$$\text{PTV} = \text{HZV} \cdot \text{DST} \quad (\text{ml})$$

mit PTV = pulmonales Kälteverteilungsvolumen
 HZV = Herzzeitvolumen
 DST = exponentielle Abfallzeit, die das Volumen der größten Mischkammer charakterisiert

Berechnung des pulmonalen Kälteverteilungsvolumens mit Hilfe des aus der Thermodilution berechneten Herzzeitvolumens

$$\text{GEDV} = \text{ITTV} - \text{PTV} \quad (\text{ml})$$

mit GEDV = globales enddiastolisches Volumen
 ITTV = intrathorakales Kälteverteilungsvolumen
 PTV = pulmonales Kälteverteilungsvolumen

Berechnung des globalen enddiastolischen Volumens mit Hilfe der aus der transpulmonalen Thermodilution errechneten Parameter intrathorakales Kälteverteilungsvolumen sowie pulmonales Kälteverteilungsvolumen

$$\text{SVR} = \frac{(\text{MAD} - \text{ZVD})}{\text{HZV}} \cdot 80 \quad (\text{dyn} \cdot \text{sec}/\text{cm}^5)$$

mit SVR = systemvaskulärer Widerstand
 MAD = mittlerer arterieller Druck
 ZVD = zentralvenöser Druck
 80 = Umrechnungsfaktor der Einheit mmHg·min/l in dyn · sec/cm⁵

Berechnung des systemvaskulären Widerstands mit Hilfe des mittleren arteriellen Drucks, des zentralvenösen Drucks sowie des mittels Thermodilution ermittelten Herzzeitvolumens

2.6 Blutgasanalyse

Zur Blutgasanalyse wurde ein ABL 5 Radiometer (Kopenhagen, Dänemark) verwendet. Unmittelbar nach Entnahme wurden jeweils arterieller und pulmonalarterieller Sauerstoffpartialdruck, CO₂-Partialdruck sowie pH-Wert, Base Excess (BE) und Bikarbonat-konzentration bestimmt, zusätzlich die Glukose- und Laktatkonzentration (EML 100 Radiometer, Kopenhagen, Dänemark). Spektrophotometrisch wurden außerdem die arterielle Sauerstoffsättigung und die Hämoglobinkonzentration (Hb) gemessen (OSM3, Radiometer, Kopenhagen, Dänemark).

Das Sauerstoffangebot wurde nach folgenden Formeln berechnet:

$$\text{DO}_2 = \text{HZV} \cdot \text{CaO}_2 \quad (\text{ml/min})$$

mit DO_2 = Sauerstoffangebot
 HZV = Herzzeitvolumen
 CaO_2 = arterieller Sauerstoffgehalt

$$\text{CaO}_2 = \text{Hb} \cdot 1,34 \cdot \text{SaO}_2 + \text{paO}_2 \cdot 0,031 \quad (\text{ml O}_2/\text{l Blut})$$

mit CaO_2 = arterieller Sauerstoffgehalt
 Hb = arterielle Hämoglobinkonzentration
 $1,34$ = Hüfner-Zahl als Maß für die maximale Sauerstoffbindungskapazität des Hämoglobins
 SaO_2 = arterielle Sauerstoffsättigung
 paO_2 = arterieller Sauerstoffpartialdruck
 $0,031$ = Löslichkeitskoeffizient von Sauerstoff in Blut

Berechnung des Sauerstoffangebots aus Herzzeitvolumen und arteriellem Sauerstoffgehalt

2.7 pECLA

Als pECLA-System setzten wir das Novalung®-System (Novalung®-GmbH, Hechingen, Deutschland) ein. Abbildung 2 zeigt eine schematische Darstellung. Über eine Kanüle mit 15 Fr Durchmesser (Novalung®-GmbH, Hechingen, Deutschland) in der Arteria femoralis dextra gelangt das Blut passiv über eine plasmadichte, heparinbeschichtete Membran aus Poly(-4-methyl-1-penten)-Fasern mit einem geringen Flusswiderstand. Treibende Kraft ist hierbei der arteriovenöse Druckgradient. Über eine venöse Kanüle mit 17 Fr Durchmesser (Novalung®-GmbH, Hechingen, Deutschland) in der Vena femoralis dextra fließt das Blut wieder in den systemischen Kreislauf zurück. In der Vorkammer des Systems befindet sich eine Entlüftungsmembran zum Entweichen akzidentell vorhandener Luft. Durch die Membranlung wird reiner Sauerstoff mit einem Fluss von 10-12 l/min geleitet. Hier findet auf einer Austauschfläche von 1,3 m² die Decarboxylierung über Diffusion entlang des Konzentrationsgefälles statt. Dabei können beim Menschen ca. 70 % des CO₂ eliminiert werden (Zwischenberger et al., 1999). Eine Blutflussmessung erfolgt am abführenden Schenkel des Systems mittels Ultraschallsensor nach dem Dopplerprinzip. Nach Brederlau et al. (2005) ist ein Herzindex von > 3 l/min/m² und ein MAD ≥70 mmHg

notwendig, um einen adäquaten Blutfluss über die Membran zu erreichen. Dann resultiert ein Blutfluss von 1-3 l/min über die Membran, entsprechend 20-30 % des HZVs. Dies stellt funktional aufgrund der Parallelschaltung zum Körperkreislauf einen links-rechts-Shunt dar. Wegen der Heparinbeschichtung des Systems ist eine prophylaktische Antikoagulation ausreichend.

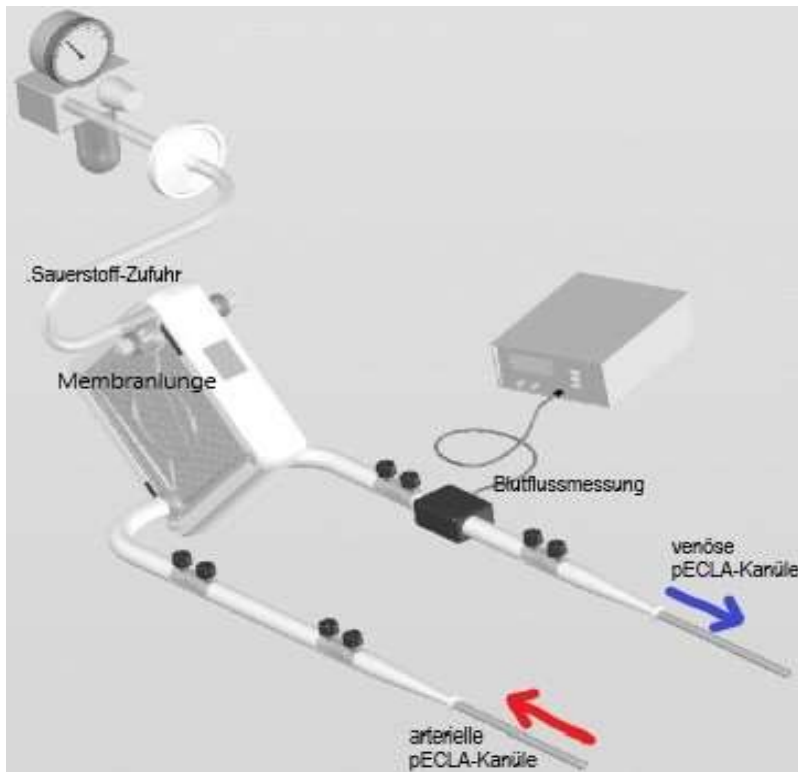


Abbildung 2: Schematische Darstellung einer pECLA (pumpenlose extrakorporale Lungenassistentz)

(modifiziert nach Floerchinger et. al (2008))

2.8 Gewebep erfusionsmessungen

Zur Messung der regionalen Gewebep erfusion wurde die Farbmikrosphärenmethode (Kowallik et al., 1991) verwendet. Diese Methode erlaubt die Quantifizierung der Mikrozirkulation in unterschiedlichen Regionen innerhalb eines Organs zu einem bestimmten Zeitpunkt.

Die Mikrosphärenmethode wurde ursprünglich von Rudolph und Heymann eingeführt (1967) und danach in vielen Studien zur Blutflussmessung verwendet (Levine et al.,

1984). Damals wurden zunächst radioaktiv beschichtete kleine Kügelchen, die sog. Mikrosphären, mit einer spezifischen Dichte ähnlich der des Blutes verwendet. Diese wurden in den linken Herzventrikel injiziert und in den Organen auf Grund ihrer Größe präkapillär zurückgehalten. Die Menge an Mikrosphären ist bei gleichmäßiger Verteilung proportional zum regionalen Blutfluss. Kennt man die Gesamtzahl an Mikrosphären und bestimmt mit einer unabhängigen Methode das HZV, so kann dies als Referenz zur Ermittlung der Organperfusion verwendet werden.

Alternativ kann die absolute Perfusion für jedes einzelne Organ unter Verwendung eines „virtuellen Organs“ mit bekannter Flussrate als Referenz bestimmt werden nach der Gleichung (Makowski et al., 1968):

$$\frac{\text{Blutfluss}_{\text{Organ}}}{\text{Mikrosphären}_{\text{Organ}}} = \frac{\text{Fluss}_{\text{Referenz}}}{\text{Mikrosphären}_{\text{Referenz}}}$$

Formel für die Berechnung der absoluten Perfusion eines Organs nach der Mikrosphärenmethode unter Verwendung der Messwerte eines Referenzorgans mit bekanntem Fluss

Die Flussrate der Referenzprobe sollte dabei weniger als 1 % des erwarteten Herzminutenvolumens betragen, um den Einfluss hämodynamischer Veränderungen zu minimieren (Levine et al., 1984).

Kowallik et al. (1991) vereinfachten die Methode durch die Verwendung von verschiedenen farbbeschichteten Mikrosphären. Jede Farbe hat ein spezifisches Absorptionsspektrum. Die quantitative Bestimmung erfolgt mittels eines Spektrophotometers, welches die Intensitätsabschwächung einer Strahlung beim Durchgang durch ein absorbierendes Medium misst. Daraus kann nach dem Lambert Beer'schen Gesetz die Konzentration des absorbierenden Stoffes bestimmt werden. Bei Verwendung mehrerer Farben ergibt sich ein gemischtes Spektrum, aus welchem computergestützt der Anteil der einzelnen Spektren berechnet werden kann. Der Blutfluss für ein Organ kann dann nach folgender Formel berechnet werden:

$$\text{RBF} = \frac{A_0 \cdot V_{\text{ref}}}{A_{\text{ref}} \cdot W_0} \frac{\text{ml}}{\text{g} \cdot \text{min}}$$

mit	RBF	=	regionaler Blutfluss
	A_0	=	Absorption der Organprobe
	V_{ref}	=	Referenzblutfluss
	A_{ref}	=	Absorption der Referenzblutprobe
	W_0	=	Gewicht der Organprobe

Berechnung des regionalen Blutflusses in einem Organ mit Hilfe der Absorption der Mikrosphären in der jeweiligen Organprobe sowie in der Referenzblutprobe bei bekanntem Referenzblutfluss

Wir verwendeten Polystyrene Mikrosphären (Dye Trak®, Triton Technology, Inc., San Diego, CA, USA) mit einem Durchmesser von $15 \mu\text{m} \pm 0,3$. Diese verwendeten wir randomisiert mit folgender Farbbeschichtung bzw. folgendem spezifischem Absorptionsspektrum: Lemon (390 nm), Yellow (440 nm), Orange (495 nm), Tangerine (525 nm), Persimmon (545 nm) und Berry (594 nm) sowie Blue (672 nm) zur Prozesskontrolle.

Die Mikrosphären sind gelöst in NaCl 0,9 % mit 0,5 % Tween 80 und 0,1 % Thimerosid (Dye Trak, Triton Technology Inc., San Diego, CA, USA). Insgesamt wurden je 8 ml entsprechend 24 Millionen Mikrosphären der Farben Lemon, Orange, Tangerine, Persimmon und Berry sowie je 5 ml entsprechend 15 Millionen Mikrosphären der Farbe Yellow gemäß der jeweiligen Farbeigenschaften injiziert, um eine Mindestanzahl an Mikrosphären pro Gewebeprobe, die auf Erfahrungswerten basiert, nicht zu unterschreiten. Nach Verdauung und Filterung der Proben sowie Ablösung der Farbe von den Mikrosphären quantifizierten wir den Farbgehalt mittels Spektrophotometeranalyse (Tecan, Safire, Männedorf, Schweiz).

Voraussetzungen für eine valide Messung mittels der Mikrosphären-Methode sind nach Kaihara et al. (1968):

1. eine gleichmäßige Vermischung des Blutes mit den Mikrosphären bei Ejektion aus dem Herzen.

Hierzu darf keine Aggregation der Mikrosphären auftreten. Dies wurde durch Zusetzen von Tween Lösung, vorheriges Mischen mit einem Vortexrüttler, kurze Injektionszeit < 10 s und niedriges Injektionsvolumen (< 1 % des HZVs) in unserem Versuch verhindert, wie es in der Literatur beschrieben wird (Levine et al., 1984; Rudolph und Heymann, 1967).

Die Vermischung mit dem Blut ist üblicherweise gesichert durch den turbulenten Fluss speziell über die atrioventrikuläre Klappe. Bei größeren Tieren zeigte sich bei Nutzung eines linksventrikulären Katheters zur Injektion kein signifikanter Unterschied in der Mikrosphärenverteilung verglichen mit der Injektion ins linke Atrium (Vikenes et al., 2002), mit Ausnahme des Koronararterienflusses (Kaihara et al., 1968; Kobrin et al., 1984), der ungenauer erfasst wird. Wir wählten diese Variante, um chirurgischen Stress für die Tiere zu vermeiden.

Des Weiteren wird beschrieben, dass durch Verwendung einer gewissen Mindestanzahl von Mikrosphären von 400 pro Gewebeprobe der prozentuale Fehler durch eine nicht adäquate Vermischung minimiert werden kann (Buckberg et al., 1971). Die Mikrosphärenmengen in unserem Versuch wurden entsprechend gewählt.

Eine gleichmäßige Verteilung der Mikrosphären in den Femoralarterien und das Fehlen einer präferentiellen Verteilung z. B. in die Nierenarterien sind ebenso nachgewiesen worden (Hoffbrand und Forsyth, 1969). Um dies zu kontrollieren, verglichen wir die Verteilung der Mikrosphären in den beiden Referenzblutproben aus verschiedenen Höhen der Aorta mit dem Blutfluss in beiden Nebennieren.

2. das komplette Abfangen der Mikrosphären im Kapillarbett während der ersten Zirkulation.

Dafür ist der Durchmesser der verwendeten Mikrosphären entscheidend. Für Mikrosphären von 15 μm Durchmesser, wie in unserem Modell verwendet, konnte gezeigt werden, dass nur in vernachlässigbar kleinem Rahmen Mikrosphären während der ersten Kapillarbettpassage nicht zurückgehalten werden, auch unter Vasodilatation durch CO_2 (Fan et al., 1979). Maxwell et al. (1985) bestätigten dies und empfahlen ebenso die Verwendung dieses Durchmessers, konnten aber einen Shunt durch eine Erhöhung des Perfusionsdrucks nachweisen (1982).

3. keine Beeinflussung der Hämodynamik, der Blutflussverteilung sowie der Messungen durch die Mikrosphären selbst.

Rudolph und Heymann (1967) beobachteten keine Beeinflussung der physiologischen Parameter durch die Mikrosphäreninjektion, ebenso wenig eine Änderung der Verteilung der Mikrosphären nach einer repetitiven Mikrosphäreninjektion, was durch andere Gruppen bestätigt werden konnte (Archibald et al., 1975; Kaihara et al., 1968; Levine et al., 1984; McNay und Abe, 1970). Sowohl für Tween 80 wie auch die Dextranlösung, in der die Mikrosphären verabreicht werden, sind allerdings kardiovaskuläre Effekte beschrieben (Flaim et al., 1978; Millard et al., 1977). Das HZV wurde in unserem Versuch kontinuierlich mittels Pulskonturanalyse überwacht, so dass solche Effekte während der Injektion erfasst würden.

Ein signifikanter Verlust der Farbbeschichtung nach Injektion oder eine Interaktion der einzelnen Farben bei der Extinktionsmessung tritt nicht auf (Kowallik et al., 1991).

4. keine Metabolisierung oder sekundäre Dislokation der Mikrosphären.

Dies konnten Kaihara et al. (1968) selbst belegen.

2.9 Versuchsprotokoll

Nach der Instrumentierung der Versuchstiere folgte eine 30-minütige Stabilisierungsphase. Dann wurden die Kanülen in der Arteria und Vena femoralis dextra ebenso wie das Novalung®-System mit 0,9 %iger NaCl-Lösung entlüftet und mit diesem verbunden.

Mittels initialer intratrachealer Gabe von 3 ml/kg KG 0,1-molarer Salzsäure (Merck, Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland) wurde ein Lungenschaden induziert, gefolgt von wiederholter Gabe von je 1 ml/kg KG bis zum Erreichen einer $p_{aO_2}/F_{iO_2} < 300$ mmHg – somit definitionsgemäß eines ARDS – nach 60-minütiger Stabilisierungsphase.

Zusätzlich wurde 0,2 molare Salzsäure (Merck, Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland) intravenös infundiert bis zum Erreichen einer metabolischen Azidose mit einem Base Excess (BE) von -10.

In randomisierter Reihenfolge wurden unter folgenden Bedingungen Messreihen durchgeführt:

1. Ohne pECLA-Shunt, Normoventilation (Normokapnie/ohne Shunt)

2. Ohne pECLA Shunt, Hypoventilation (Hyperkapnie/ohne Shunt)
3. Offener pECLA Shunt, Hypoventilation, keine CO₂-Elimination, ohne Frischgasfluss über die Membran (Hyperkapnie/mit Shunt)
4. Offener pECLA Shunt, Hypoventilation, CO₂-Elimination mit 12 l/min Frischgasfluss über die Membran (Normokapnie/mit Shunt)

Vor Randomisierung wurden die Beatmungsparameter für die Versuchsphasen definiert. Die Beatmung erfolgte im volumenkontrollierten Beatmungsmodus (Evita 4, Dräger, Lübeck, Deutschland). Für die Versuchsanordnung Normokapnie/ohne Shunt wurde ein Tidalvolumen von 8 ml/kg KG eingestellt. Die Atemfrequenz wurde nach Kapnographie mit dem Ziel der Normokapnie gewählt. Hierfür wurde ein p_aCO₂ von 45 mmHg angestrebt. Für die anderen Versuchsphasen wurde ein Tidalvolumen von 6 ml/kg KG sowie die Atemfrequenz nach Kapnographie mit dem Ziel einer Hyperkapnie eingestellt. Hierfür wurde ein p_aCO₂ von 100 mmHg als Ziel gewählt. Es wurde ein PEEP von 5 cmH₂O und ein Inspirations-Expirations-Zeitverhältnis von 1:1 gewählt. Die F_iO₂ wurde so eingestellt, dass die pulsoxymetrisch bestimmte periphere Sauerstoffsättigung bei ca. 90 % lag. Als Ziel-pH wurde bei Normokapnie 7,2 und bei Hyperkapnie 7,0 festgelegt. Die Zielwerte für pH, BE, Tidalvolumen und p_aCO₂ in den jeweiligen Versuchsphasen sind in Tabelle 1 zur besseren Übersicht dargestellt.

Tabelle 1: Zielwerte für pH-Wert, p_aCO₂, BE sowie Einstellung des Tidalvolumens und der pECLA während der vier Versuchsphasen

mit p_aCO₂ = arterieller Kohlendioxidpartialdruck, BE = Base Excess, V_T = Tidalvolumen, pECLA = pumpenlose extrakorporale Lungenassistenz, NK = Normokapnie, HK = Hyperkapnie

	NK/ ohne Shunt	HK/ ohne Shunt	HK/ mit Shunt	NK/ mit Shunt
Ziel-pH-Wert	7,2	7,0	7,0	7,2
Ziel-p_aCO₂ (mmHg)	40	100	100	40
Ziel-BE	-10	-10	-10	-10
V_T (ml/kg KG)	8	6	6	6
pECLA Blutfluss	nein	nein	ja	ja
pECLA Gasfluss	nein	nein	nein	ja

Der Etablierung jeder Messsituation folgte eine 30-minütige Stabilisierungsphase. Im Anschluss wurden für 10 Minuten Beatmungsparameter, Blutgaswerte, der regionale Blutfluss sowie hämodynamische Ausgangsmessungen erhoben.

Zu jedem Messzeitpunkt wurden Mikrosphären in der jeweils randomisiert gewählten Farbe gleichmäßig in den linken Ventrikel injiziert, nachdem die Katheterlage zuvor anhand der linksventrikulären Druckkurve verifiziert und der Katheter kurz mit Kochsalzlösung angespült worden war. Unmittelbar vor Injektion wurden die Mikrosphären mittels eines Vortex-Rüttlers (VM2, CAT, Ingenieurbüro M. Zipper GmbH, Staufen, Deutschland) 2 min lang geschüttelt, um eine Klumpenbildung zu vermeiden und damit eine gleichmäßige Verteilung zu gewährleisten. Während der Injektion wurde das HZV in der Pulskonturanalyse des PiCCO-plus®-Computers kontinuierlich beobachtet, so dass eine Veränderung ausgeschlossen werden konnte. Im Anschluss wurde der linksventrikuläre Injektionskatheter ebenfalls gleichmäßig mit 10 ml Kochsalzlösung gespült.

Beginnend 10 s vor der Mikrosphäreninjektion bis 2 min danach wurden unter gleichmäßiger Aspiration von 5 ml/min zwei Referenzblutproben in mit 1000 IE Heparin versetzten Perfusorspritzen mittels einer Präzisionspumpe (AH55-2226, Harvard Apparatus GmbH, March-Hugstetten, Deutschland) aus dem Aorta-descendens-Katheter gewonnen. Diese stellen ein virtuelles Referenzorgan mit bekannter Durchblutung, entsprechend der Aspirationsgeschwindigkeit, dar. Den Referenzblutproben wurde umgehend 4-molare Kaliumhydroxid zugesetzt. Jeder Probe wurden 100 µl einer mit dem Vortex-Mixer gut vermischten Referenzlösung zugegeben. Dies entspricht einer Menge von 10000 blauen Mikrosphären.

Außerdem wurden zu jedem Messzeitpunkt erfasst: HZV, GEDV, Schlagvolumen, SVR, pulmonalarterieller Verschlussdruck, Atemminutenvolumen, Tidalvolumen, Atemfrequenz, mittlerer Atemwegsdruck sowie Atemwegsspitzendruck. Es erfolgte jeweils eine arterielle und gemischtvenöse Blutgasanalyse. Kontinuierlich wurden zudem die Herzfrequenz, der arterielle und pulmonalarterielle Blutdruck, der ZVD und pulsoxymetrisch die periphere Sauerstoffsättigung gemessen.

Nach Ende der letzten Messung wurden die Tiere in tiefer Narkose mittels Injektion von Kaliumchlorid 7,45 % (B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) getötet und über die liegenden Katheter ausgeblutet. Es folgte die Organentnahme, Präparation incl.

Befreiung von Fett- und Bindegewebe, Gewichtsmessung der Proben mittels einer Präzisionswaage (Waage Kern ABS, Kern & Sohn GmbH, Balingen-Frommen, Deutschland) und die sofortige Versetzung mit 4-molarer Kaliumhydroxid-Lösung. Anzahl und Gewicht der Organproben sind der Tabelle 2 zu entnehmen. Im Anschluss wurden zur Prozesskontrolle und Abschätzung etwaiger Verluste während der Verarbeitung jeder Organprobe 100 µl Referenzlösung mit bekannter Mikrosphärenkonzentration, entsprechend 10000 blauen Mikrosphären gelöst in 100 µl Microsphere Carrier Solution (NaCl 0,9 % mit 0,5 % Tween 10 %), zugesetzt.

Den Versuchstieren wurden ebenfalls Organproben verschiedener Hirnregionen entnommen. Die Ergebnisse betreffend die Hirnperfusion sind Teil einer eigenständigen Dissertation, so dass das hierzu erhaltene Datenmaterial in dieser Arbeit ausgeklammert und auf o. g. Dissertation verwiesen wird (Universitäts- und Landesbibliothek Bonn, 2013). Die erhobenen hämodynamischen Messdaten sind folglich identisch.

Tabelle 2: Anzahl und Gewicht der nach Versuchsende entnommenen Organproben

Organ	Anzahl der Gewebeproben	Gewicht der Einzelprobe (g)
Colon	5	1,4
Duodenum	4	1,0
Ileum	5	1,4
Jejunum	5	1,2
Leber rechts	3	1,0
Leber links	3	1,0
Milz	3	0,6
Niere Rinde rechts	3	0,4
Niere Mark rechts	2	0,4
Niere Rinde links	3	0,4
Niere Mark links	2	0,4
Pankreaskopf	3	1,4
Pankreasschwanz	3	1,4
Epikard rechts	3	0,5

Organ	Anzahl der Gewebeproben	Gewicht der Einzelprobe (g)
Endokard rechts	3	0,4
Epikard links	3	0,6
Endokard links	3	0,5
Nebenniere rechts	1	1,0
Nebenniere links	1	1,0

2.10 Probenverarbeitung und Laborprotokoll

Die Referenzblutproben und Gewebeproben in Kaliumhydroxid-Lösung wurden jeweils mindestens 4 Tage bei 50° C im Wasserbad (Memmert GmbH & Co. KG, Schwabach, Deutschland) verdaut und während dieser Zeit regelmäßig geschüttelt, bis makroskopisch keine korpuskulären Bestandteile mehr erkennbar waren. Danach wurden die Mikrosphären unter Verwendung einer Vakuumpumpe nach vorherigem Mischen mittels Vortex-Mixer (VM2, CAT, Ingenieurbüro M. Zipper GmbH, Staufen, Deutschland) durch Aspiration über einen Polyesterfilter (Porengröße 8 µm, Durchmesser 25 mm, Nucleopore Track-Etch Membrane, Whatman GmbH, Dassel, Deutschland) aus den noch warmen Proben isoliert. Die Probengläschen und Filter wurden zur Vermeidung von Probenverlusten mit 2 % Tween 80 (Merck Schuchard, Hohenbrunn, Deutschland) ausgespült und gemischt. Die Spüllösung wurde nochmals filtriert. Die Filter wurden danach mit 2 % Tween 80 unter Sog der Vakuumpumpe gewaschen und im Anschluss in Zentrifugengläsern (Assistent, Deutschland) 24 h getrocknet. Dann wurden die Farbpartikel von den Mikrosphären durch Zugabe von je 300 µl CellSolve (angesäuertes 2-Ethoxyethyl-acetat, MerckSchuchard OHG, Hohenbrunn, Deutschland) und Mixen mittels Vortex-Rüttler gelöst. Es folgte die Zentrifugation bei 3000 U/min für 10 min (Multifuge 1s, Heraeus, Kendro Laboratory Products GmbH, Langenselbold, Deutschland), so dass sich Mikrosphären und Filter am Boden absetzten. Vom Überstand, der die Farbe enthält, wurden je 100 µl in eine Mikrotiterplatte (96 Well Standard Polypropylen, AB 0797, ABgene, UK) abpipettiert und spektrophotometrisch die jeweilige Absorption gemessen (Tecan, Safire², Männedorf, Schweiz).

Die spektrophotometrisch erhaltenen Daten wurden mit der Software Magellan (Tecan, Austria GmbH, Grödig, Österreich) auf einen Computer überspielt und das Farbspektrum der jeweiligen Lösung in die einzelnen spezifischen Farbspektren der Mikrosphärenfarben aufgeteilt und ausgewertet (Dye-Trak-matrix Inversion Software Paket, Triton Technologies, Inc., San Diego, CA, USA). Für jedes einzelne Organ wurde dann gemäß Formel (s. Kapitel 2.8) der mittlere Blutfluss berechnet.

Zu Anfang, Mitte und Ende des Versuchs wurden je fünf leere Zentrifugengläser mit 100 µl Referenzlösung (s. o.) befüllt. Diese wurden nicht verdaut oder filtriert, so dass hier keine verarbeitungsbedingten Verluste eintreten konnten. Es erfolgte ebenfalls die Absorptionsmessung. Da auch die Organproben wie oben beschrieben mit Prozesskontrolle versetzt wurden, konnte der Verlust an Mikrosphären in den Proben verglichen zu 100 % festgestellt werden. Aus dem prozentualen Verlust wurde ein Verlustfaktor im Sinne eines Korrekturfaktors errechnet, so dass die Daten um diesen Verlust korrigiert werden konnten.

2.11 Statistische Analyse

Die Daten werden als Mittelwert $\pm$ Standardabweichung angegeben.

Die Normalverteilung wurde durch den Shapiro-Wilks-W-Test bestätigt. Dieser auf der Varianzanalyse der Stichprobe basierende Test wurde ausgewählt auf Grund der hohen Teststärke bei kleinen Stichproben im Vergleich zu anderen Tests (Shapiro und Wilk, 1965).

Um die adäquate Vermischung sowie Verteilung der Mikrosphären und des Blutflusses auf verschiedene Organe zu verifizieren, wurden lineare Regressionen berechnet und durch Bland-Altman-Analysen überprüft, die die Anzahl der Mikrosphären in zwei Referenzblutproben sowie den Blutproben aus der rechten und linken Nebenniere verglichen.

Beatmungsparameter, lungenmechanische Parameter, Gasaustauschparameter, Organperfusion sowie systemische hämodynamische Daten, die während der vier Versuchsphasen erhoben wurden, wurden mittels univariater Varianzanalyse für Messwiederholungen verglichen. Wenn ein signifikantes Globaltestergebnis vorlag, wurden Unterschiede zwischen den einzelnen Messzeitpunkten durch post-hoc-Tests nach Newman-Keuls ermittelt. Ein p-Wert $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant gewertet.

Für die statistische Analyse wurden Statistica 6.0 (Stat Soft, Tulsa, USA) sowie Graph Pad Prism 5.0 (GraphPad Software, Inc., La Jolla, Ca, USA) verwendet.

3. Ergebnisse

Im Folgenden wird von signifikanten Änderungen gesprochen, wenn der p-Wert kleiner 0,05 ist (post-hoc-Test nach Newman-Keuls).

3.1 Ventilatorische Parameter

Die ventilatorischen Parameter sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Respiratorische und Blutgasparameter während der vier Versuchsphasen

mit NK = Normokapnie, HK = Hyperkapnie, Hb = Hämoglobinkonzentration, S_aO_2 = arterielle Sauerstoffsättigung, p_aCO_2 = arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck, pH_a = arterieller pH-Wert, $V_T/kg\ KG$ = Tidalvolumen pro Kilogramm Körpergewicht, Af = Atemfrequenz, AMV = Atemminutenvolumen, $P_{AW\ mit}$ = mittlerer Atemwegsdruck, $P_{AW\ max}$ = maximaler Atemwegsdruck, p_aO_2/F_iO_2 = Quotient aus arteriellem Sauerstoffpartialdruck und inspiratorischer Sauerstofffraktion; die Werte sind angegeben als Mittelwert $\pm$ Standardabweichung (Post-hoc-Test (Newman-Keuls) bei signifikantem ANOVA-Ergebnis); *: $p < 0.05$ im Vergleich zu NK/ohne Shunt, #: $p < 0.05$ im Vergleich zu HK/ohne Shunt, \$: $p < 0.05$ im Vergleich zu HK/mit Shunt; † randomisierte Reihenfolge der Versuchsphasen

	NK/ohne Shunt†	HK/ohne Shunt†	HK/mit Shunt†	NK/mit Shunt†
Hb (g/dl)	11,2 $\pm$ 1,3	11,8 $\pm$ 1,3	11 $\pm$ 1	10,2 $\pm$ 1,4 [#]
S_aO_2 (%)	95 $\pm$ 5,9	86,7 $\pm$ 4,5 [*]	86,7 $\pm$ 4,3 [*]	95,1 $\pm$ 3,2 ^{##\$}
p_aCO_2 (mmHg)	44,9 $\pm$ 5,3	102,6 $\pm$ 13,8 [*]	106,3 $\pm$ 7,7 [*]	43,9 $\pm$ 4,1 ^{##\$}
pH_a	7.2 $\pm$ 0.04	6,97 $\pm$ 0.03 [*]	6,95 $\pm$ 0.03 [*]	7,23 $\pm$ 0,03 ^{##\$}
$V_T/kg\ KG$ (ml/kg)	7.8 $\pm$ 0.6	5.8 $\pm$ 0.6 [*]	5.5 $\pm$ 0.9 [*]	5.7 $\pm$ 1.2 [*]
Af (1/min)	31.3 $\pm$ 4.5	11 $\pm$ 3.1 [*]	10.7 $\pm$ 3.3 [*]	11.3 $\pm$ 3.7 [*]
AMV (l/min)	10.2 $\pm$ 2	2.6 $\pm$ 0.8 [*]	2.4 $\pm$ 0.9 [*]	2.7 $\pm$ 1.3 [*]
$P_{AW\ mit}$ (cmH₂O)	13.1 $\pm$ 4.3	11.2 $\pm$ 2.8 [*]	11.7 $\pm$ 3.5 [*]	12 $\pm$ 3.7 [*]
$P_{AW\ max}$ (cmH₂O)	29 $\pm$ 9.5	23.8 $\pm$ 8.1 [*]	23.9 $\pm$ 8.7 [*]	25.3 $\pm$ 10 [*]
p_aO_2/F_iO_2 (mmHg)	184,1 $\pm$ 76,8	135 $\pm$ 35,9 [*]	132,7 $\pm$ 31,8 [*]	152,4 $\pm$ 52,7 [*]

Eine reduzierte Ventilation in den Versuchsphasen Hyperkapnie/ohne Shunt, Hyperkapnie/mit Shunt sowie Normokapnie/mit Shunt führte zu einem niedrigeren Tidalvolumen/kg Körpergewicht, einem niedrigeren mittleren und maximalem

Atemwegsdruck, Atemminutenvolumen sowie Atemfrequenz im Vergleich zu Normokapnie/ohne Shunt. Es gab keine statistisch signifikanten Änderungen innerhalb dieser Versuchsphasen.

Die arteriellen CO₂-Partialdrücke waren in beiden hyperkapnischen Phasen signifikant höher, korrelierend die pH-Werte niedriger als unter Normokapnie/ohne Shunt. Unter Normokapnie/Shunt sank dann der arterielle CO₂-Partialdruck signifikant im Vergleich zu beiden hyperkapnischen Phasen, korrelierend stiegen die pH-Werte auf Level vergleichbar zur Normokapnie/ohne Shunt.

Die arterielle Sauerstoffsättigung war in beiden hyperkapnischen Phasen signifikant vermindert im Vergleich zu Normokapnie/ohne Shunt, der Horowitz-Index zeigte sich in beiden hyperkapnischen Phasen sowie auch unter Normokapnie/mit Shunt im Vergleich zu Normokapnie/ohne Shunt signifikant vermindert, zeigte jedoch unter Normokapnie/mit Shunt zumindest wieder eine steigende Tendenz. Die arterielle Sauerstoffsättigung stieg unter Normokapnie/mit Shunt wieder signifikant auf Ausgangsniveau an.

Der arterielle Hämoglobingehalt war unter Normokapnie/mit Shunt signifikant vermindert im Vergleich zu Hyperkapnie/ohne Shunt.

3.2 Hämodynamische Parameter

Die hämodynamischen Parameter sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Hämodynamische Parameter während der vier Versuchsphasen

mit NK = Normokapnie, HK = Hyperkapnie, Hf = Herzfrequenz, MAD = mittlerer arterieller Druck, MPAD = mittlerer pulmonalarterieller Druck, PAOD = pulmonalarterieller Verschlussdruck, GEDV = globales enddiastolisches Volumen, HZV = Herzzeitvolumen, KG = Körpergewicht, SV = Schlagvolumen, ZVD = zentralvenöser Druck, DO₂ = Sauerstoffangebot, SVR = systemischer vaskulärer Widerstand; die Werte sind angegeben als Mittelwert $\pm$ Standardabweichung (Post-hoc-Test (Newman-Keuls) bei signifikantem ANOVA-Ergebnis); *: $p < 0.05$ im Vergleich zu NK/ohne Shunt, #: $p < 0.05$ im Vergleich zu HK/ohne Shunt, \$: $p < 0.05$ im Vergleich zu HK/mit Shunt; † randomisierte Reihenfolge der Versuchsphasen

	NK/ohne Shunt†	HK/ohne Shunt†	HK/mit Shunt†	NK/mit Shunt†
Hf (1/min)	87,8 $\pm$ 25,2	104,3 $\pm$ 19,7	117,8 $\pm$ 28,7*	114,6 $\pm$ 28,6*
MAD (mmHg)	115,9 $\pm$ 19,5	107,7 $\pm$ 17	105,2 $\pm$ 14,2	98,8 $\pm$ 14,5*
MPAD (mmHg)	30,5 $\pm$ 7,1	32,5 $\pm$ 6,1	34,3 $\pm$ 6,1	31,9 $\pm$ 5,2
PAOD (mmHg)	6,6 $\pm$ 4,2	6,1 $\pm$ 4,6	7,1 $\pm$ 4	5,3 $\pm$ 4,5
GEDV (ml/kg)	818,2 $\pm$ 99	841,9 $\pm$ 143,4	817,7 $\pm$ 86,7	754,2 $\pm$ 102,2
HZV/kg KG (ml/kg/min)	101 $\pm$ 23,6	140,1 $\pm$ 32,2*	165,6 $\pm$ 18,2*/#	138,9 $\pm$ 28,8*/\$
SV/kg KG (ml/kg)	1,2 $\pm$ 0,3	1,4 $\pm$ 0,3*	1,5 $\pm$ 0,3*	1,3 $\pm$ 0,3\$
ZVD (mmHg)	6,8 $\pm$ 4,2	6 $\pm$ 3,5	6,2 $\pm$ 4,1	5,8 $\pm$ 4,4
DO₂ (ml/min)	611,3 $\pm$ 142,5	844 $\pm$ 309,8*	928,8 $\pm$ 180,1*	767,4 $\pm$ 128,1*
SVR (dyn-sec/cm ⁵)	2133,6 $\pm$ 579,8	1439,8 $\pm$ 363,2*	1156,2 $\pm$ 238,2*	1298,3 $\pm$ 255,3*

In den Versuchsphasen Hyperkapnie/ohne Shunt, Hyperkapnie/mit Shunt sowie Normokapnie/mit Shunt waren sowohl HZV, Schlagvolumen als auch Sauerstoffangebot im Vergleich zu Normokapnie/ohne Shunt signifikant erhöht, der SVR vermindert (Tabelle 4).

Das HZV war während Hyperkapnie/ohne Shunt um 45,3 % $\pm$ 45,7 gesteigert, stieg während Hyperkapnie/mit Shunt auf Höchstwerte um 72,4 % $\pm$ 46,1 und blieb während Normokapnie/mit Shunt um 42,9 % $\pm$ 38,7 höher im Vergleich zu Normokapnie/ohne Shunt (Abbildung 3).

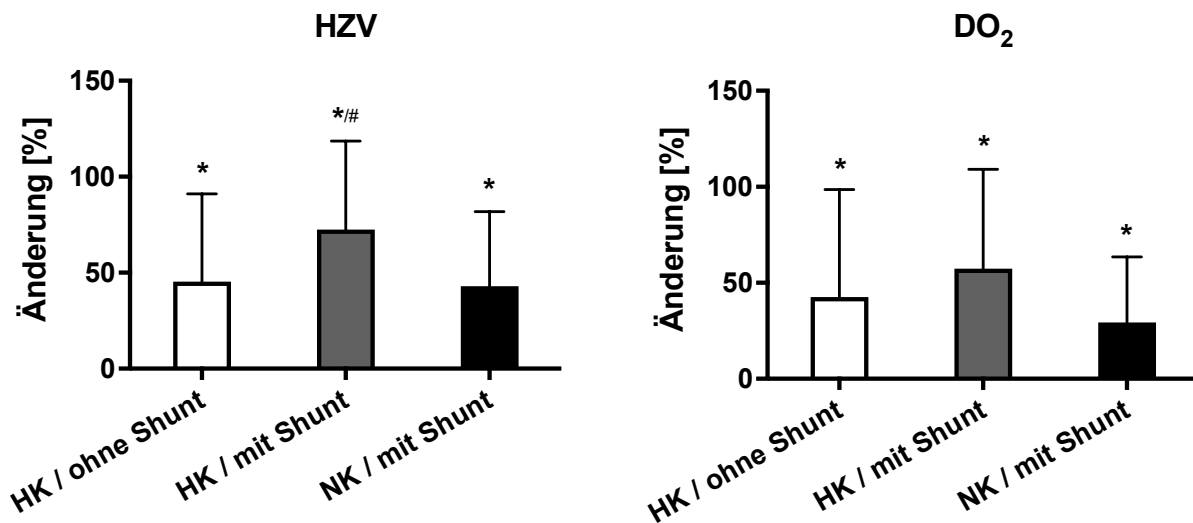


Abbildung 3: Prozentuale Zunahme von Herzzeitvolumen und Sauerstoffangebot während der vier Versuchsphasen als prozentuale Zunahme im Vergleich zu Normokapnie/ohne Shunt

Die Werte sind angegeben als Mittelwert $\pm$ Standardabweichung (Post-hoc-Test (Newman-Keuls) bei signifikantem ANOVA-Ergebnis); *: $p < 0.05$ im Vergleich zu NK/ohne Shunt, #: $p < 0.05$ im Vergleich zu HK/ohne Shunt

Die Herzfrequenz stieg in beiden Phasen mit Shunt signifikant an im Vergleich zu Normokapnie/ohne Shunt. Der MAD war unter Normokapnie/mit Shunt signifikant niedriger als unter Normokapnie/ohne Shunt (Tabelle 4). Der mittlere pulmonalarterielle Druck war ebenso wie der pulmonalarterielle Verschlussdruck, GEDV sowie ZVD nicht signifikant verändert während der vier Versuchsphasen (Tabelle 4).

3.3 Blutfluss über die pECLA

Der Blutfluss über die pECLA und dessen Anteil am HZV, also die arteriovenöse Shuntfraktion, waren nicht signifikant unterschiedlich in den einzelnen Versuchsphase.

Tabelle 5: Übersicht über den Blutfluss über die pECLA und die durch die pECLA fließende arteriovenöse Shuntfraktion während der beiden Versuchsphasen mit Shunt

mit NK = Normokapnie, HK = Hyperkapnie, pECLA = extrakorporale Lungenassistentz, HZV = Herzzeitvolumen, KG = Körpergewicht; die Werte sind angegeben als Mittelwert $\pm$ Standardabweichung

	HK/mit Shunt	NK/mit Shunt
Fluss über pECLA (l/min)	1,29 $\pm$ 0,29	1,27 $\pm$ 0,37
Fluss/kg KG über pECLA (ml/kg/min)	30,5 $\pm$ 5,7	30,4 $\pm$ 6,7
Fluss über pECLA in % des HZVs	19 $\pm$ 4	25 $\pm$ 7

3.4 Regionaler Blutfluss

Die Organperfusionsdaten sind in den folgenden Abbildungen und Tabellen dargestellt.

Tabelle 6: Regionaler Blutfluss in ml/g/min während der vier Versuchsphasen

mit NK = Normokapnie, HK = Hyperkapnie; die Werte sind angegeben als Mittelwert $\pm$ Standardabweichung (Post-hoc-Test (Newman-Keuls) bei signifikantem ANOVA-Ergebnis); *: $p < 0.05$ im Vergleich zu NK/ohne Shunt

	NK/ ohne Shunt	HK/ ohne Shunt	HK/ mit Shunt	NK/ mit Shunt
Colon	0,36 $\pm$ 0,16	0,45 $\pm$ 0,20	0,58 $\pm$ 0,30*	0,43 $\pm$ 0,15
Duodenum	0,33 $\pm$ 0,16	0,46 $\pm$ 0,39	0,55 $\pm$ 0,32	0,35 $\pm$ 0,08
Leber	0,38 $\pm$ 0,19	0,48 $\pm$ 0,33	0,58 $\pm$ 0,26	0,40 $\pm$ 0,20
Pankreas	0,33 $\pm$ 0,29	0,28 $\pm$ 0,19	0,34 $\pm$ 0,16	0,37 $\pm$ 0,21
rechtes Herz	0,86 $\pm$ 0,32	1,32 $\pm$ 1,26	1,52 $\pm$ 1,08	1,39 $\pm$ 0,95
linkes Herz	1,23 $\pm$ 0,39	1,40 $\pm$ 0,78	1,72 $\pm$ 0,67	1,53 $\pm$ 0,68

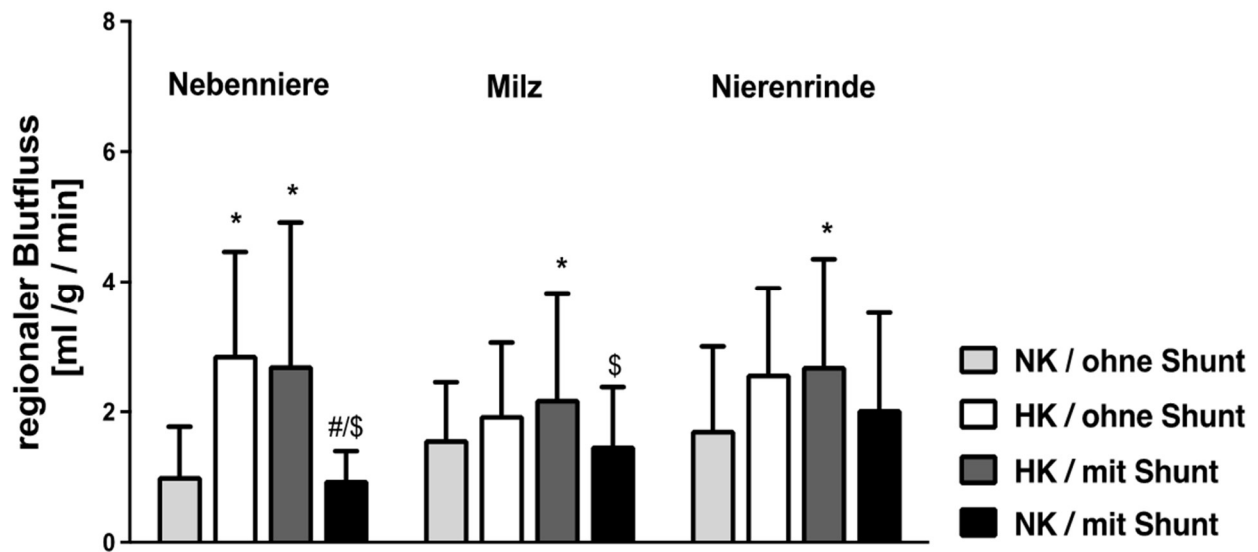


Abbildung 4: Regionaler Blutfluss von Nebenniere, Milz und Nierenrinde in ml/g/min während der vier Versuchsphasen

NK = Normokapnie, HK = Hyperkapnie; die Werte sind angegeben als Mittelwert $\pm$ Standardabweichung (Post-hoc-Test (Newman-Keuls) bei signifikantem ANOVA-Ergebnis); *: $p < 0.05$ im Vergleich zu NK/ohne Shunt, #: $p < 0.05$ im Vergleich zu HK/ohne Shunt, \$: $p < 0.05$ im Vergleich zu HK/mit Shunt

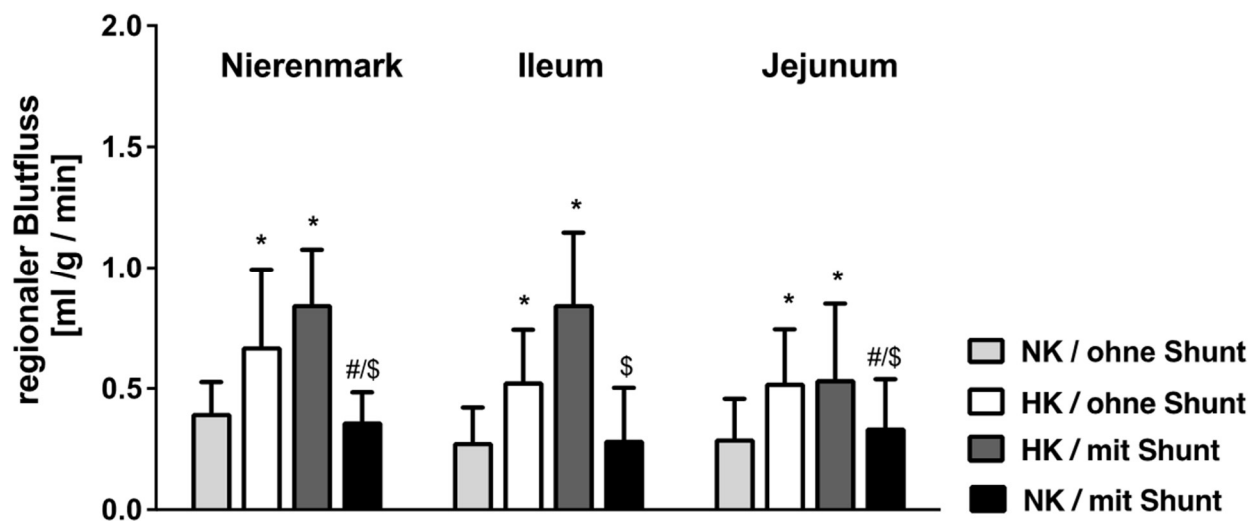


Abbildung 5: Regionaler Blutfluss in Nierenmark, Ileum und Jejunum in ml/g/min während der vier Versuchsphasen

NK = Normokapnie, HK = Hyperkapnie; die Werte sind angegeben als Mittelwert $\pm$ Standardabweichung (Post-hoc-Test (Newman-Keuls) bei signifikantem ANOVA-Ergebnis); *: $p < 0.05$ im Vergleich zu NK/ohne Shunt, #: $p < 0.05$ im Vergleich zu HK/ohne Shunt, \$: $p < 0.05$ im Vergleich zu HK/mit Shunt

Der regionale Blutfluss war unter Hyperkapnie/ohne Shunt in den Nebennieren, im Nierenmark, im Ileum und Jejunum signifikant höher (Abbildung 4 und 5) als unter Normokapnie/ohne Shunt ($p < 0,05$). Unter Hyperkapnie/mit Shunt war er ebenfalls in den benannten Organen sowie zusätzlich in Nierenrinde, Nierenmark, Milz (Abbildung 4 und 5) und Colon (Tabelle 6) signifikant höher als unter Normokapnie/ohne Shunt.

Unter Normokapnie/mit Shunt sank der regionale Blutfluss in allen o. g. Organen abgesehen vom Colon signifikant im Vergleich zu Hyperkapnie/mit Shunt auf vergleichbare Werte wie unter Normokapnie/ohne Shunt (Abbildung 4 und 5, Tabelle 6). In Nebennieren, Nierenmark und Jejunum war dies ebenfalls signifikant im Vergleich zu Hyperkapnie/ohne Shunt (Abbildung 4 und 5).

Die anderen untersuchten Organe zeigten keine signifikante Änderung des Blutflusses.

3.5 Vermischung und Verteilung der Mikrosphären

Es bestand eine hoch signifikante Korrelation zwischen der Anzahl gesammelter Mikrosphären in den zwei Blutreferenzproben (28060 ± 11608 vs. 28898 ± 11547 , $r^2=0,86$ ($p < 0,0001$), systematische Abweichung von 838,0 bei einer Streuung von -12145 bis

10469) und dem Blutfluss in der rechten und linken Nebenniere ($2,79 \pm 1,73$ ml/g/min vs. $2,75 \pm 1,84$ ml/g/min, $r^2=0,95$, systematische Abweichung von 0,034 bei einer Streuung von -1,10 bis 1,17).

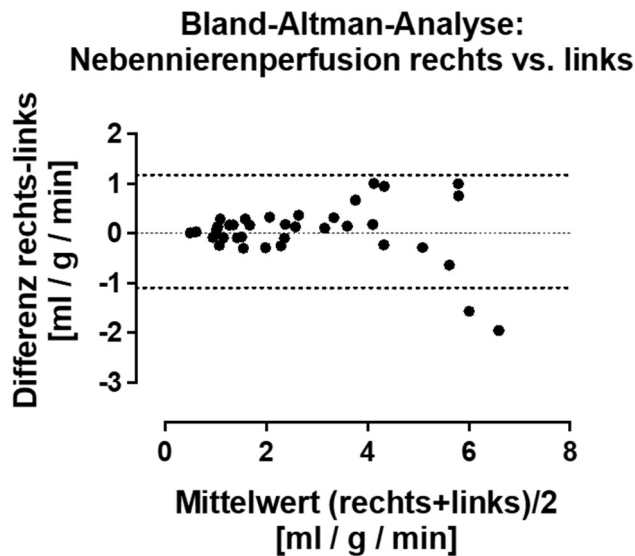


Abbildung 6: Bland-Altman-Analyse zur Nebennierenperfusion rechts vs. links in ml/g/min

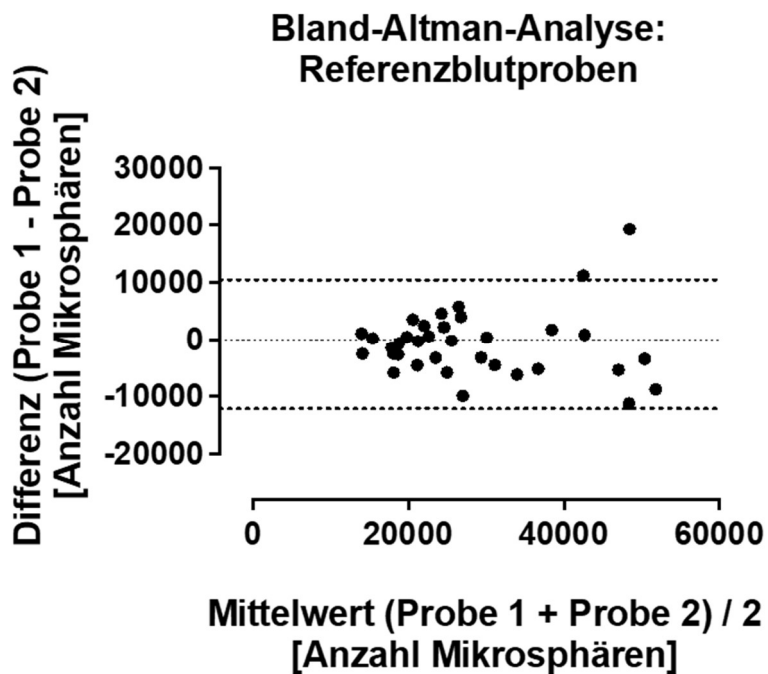


Abbildung 7: Bland-Altman-Analyse zur Anzahl der Mikrosphären in den Referenzblutproben

4. Diskussion

4.1 Versuchstierauswahl

Die hier verwendete direkte Messung der Mikroperfusion der einzelnen Organe mittels Mikrosphärenmethode kann methodenbedingt nicht an kritisch kranken Patienten erfolgen, da die postmortale Präparation und Probeentnahme erforderlich sind. Auf Grund der Körpergröße, des Gewichts (die von uns verwendete pECLA ist ab einem Gewicht von > 20 kg sowie einem Katheterdurchmesser von 13 Fr entsprechend 4,3 mm einsetzbar) und der gut vergleichbaren Anatomie wählten wir ein Schweinemodell. Zudem sind Schweine als Nutztiere gut verfügbar. Ein Großtiermodell vereinfacht zudem die Präparation und Katheteranlage und damit die hämodynamischen Messungen. Es konnte gezeigt werden, dass das Hausschwein ein gutes Großtiermodell mit Vergleichbarkeit zum erwachsenen Menschen darstellt, auch wenn einige Unterschiede in den physiologischen Parametern berücksichtigt werden müssen (Hannon et al., 1990). Betrachtet man die Veränderung der gemessenen Parameter in Bezug zu einer Basismessung, sollten diese Unterschiede die Versuchsergebnisse nicht beeinflussen. Unsere Messwerte der Vitalfunktionen und Laborwerte entsprachen den physiologischen Messwerten für Hausschweine nach Hannon et al., mit Ausnahme der im Verlauf durch den Lungenschaden beeinflussten Parameter.

4.2 Wahl des Narkoseverfahrens

Die Schweine erhielten initial eine nuchale Injektion von Ketavet und Xylacin, da eine Aufregung beim Schwein zu starker metabolischer Azidose bis hin zum Tod führen kann und außerdem nur eine gut zu erreichende Vene am Ohr zu punktieren ist (Heinritzi und König, 1988). Es wurde Atropin zugesetzt, um vor vagalen Reflexen zu schützen, die Bronchialsekretion zu vermindern und parasymphomimetische Wirkungen von Opiaten zu reduzieren (Erhardt et al., 2012).

Die Verwendung einer Ketamin-basierten totalintravenösen Narkose in Kombination mit Midazolam sowie Fentanyl als Opioid gilt für Schweine als sichere, gleichbleibend tiefe Narkose, die Stressreaktionen des Tieres vermeidet und eine anhaltende kardiopulmonale Stabilität gewährleistet (Boschert et al., 1996; Husby et al., 1998; Swindle, 2007).

Potentielle Effekte der Narkose auf die regionale Durchblutung, wie es z. B. für Ketamin bei Ratten gezeigt werden konnte (Idvall et al., 1980), sind nicht auszuschließen. Auch beatmete ARDS-Patienten stehen jedoch unter einem ähnlichen Sedierungskonzept.

Es konnte gezeigt werden, dass sich ein Beatmungsmodus mit erhaltener Spontanatmung positiv auf die kardiopulmonale Funktion sowie die Beatmungsdauer auswirkt (Kreyer, 2021; Putensen et al., 2001) und die Aufrechterhaltung der Spontanatmung wird auch bei schwerer pulmonaler Erkrankung wie dem ARDS empfohlen (Putensen et al., 2006). Auch die Spontanatmung hat jedoch wiederum einen Einfluss auf die Organperfusion (Hering et al., 2003). Hämodynamische Effekte einer Spontanatmung wurden in unserer Versuchsanordnung daher durch die kontinuierliche Gabe von Pancuronium verhindert. In der klinischen Situation werden Effekte der Spontanatmung jedoch spätestens in der Phase der Entwöhnung von der mechanischen Beatmung hinzukommen.

4.3 Modell des Lungenschadens

Wir verwendeten mit dem Salzsäure-induzierten Lungenschaden ein primäres Lungenschadensmodell, um die Hämodynamik nicht durch systemische Interventionen potentiell zu beeinflussen und damit eine Interpretation der Ergebnisse zu erschweren.

Es gibt verschiedene Methoden, im Tiermodell einen dem ARDS vergleichbaren primären Lungenschaden zu verursachen, die von Rosenthal et al. (1998) sowie Matute-Bello et al. (2008) verglichen werden:

Die Lungenschadensinduktion durch Ölsäure-Infusion verursacht Hypoxie, pulmonalarterielle Hypertonie sowie hämodynamischen Dysfunktion. Für unsere Untersuchungen wäre dies problematisch, da sich die Effekte des pECLA-Shunts und der Hyperkapnie von den hämodynamischen Auswirkungen des Lungenschadens schwerlich differenzieren ließen.

Bei Induktion durch Endotoxin-Infusion fehlt die ausgeprägte Hypoxie, außerdem bestehen speziebedingte Unterschiede in der Immunantwort. Hier besteht ebenfalls das Problem der pulmonalarteriellen Hypertonie und hämodynamischen Instabilität.

Das Salzwasser-Auswasch-Modell bildet die Zerstörung der Surfactant-Schicht ab, ohne jedoch eine dem ARDS vergleichbare Zerstörung des Alveolarepithels und ein Alveolarödem zu verursachen.

Die von uns verwendete Methode der Induktion des Lungenschadens mittels bronchoalveolär verabreichter Salzsäure ergibt dagegen einen direkten Lungenschaden mit stabiler Hypoxämie über die Versuchszeit bei limitierten systemischen Effekten und hämodynamischer Stabilität, was als gutes Modell für Untersuchungen unterschiedlicher Beatmungsmodifikationen beschrieben wird und damit auch für unser Experiment geeignet erscheint.

Das Modell bildet zudem eine häufige klinische Ursache des ARDS, die Aspiration sauren Mageninhalts, ab. Einschränkung liegt der pH-Wert des Mageninhalts jedoch in der Regel über dem der verabreichten Salzsäure, außerdem besteht der Mageninhalt neben Salzsäure aus weiteren potentiell lungenschädigenden Bestandteilen.

Rabinovici et al. (1995) zeigten, dass beim Salzsäure-induzierten Lungenschaden ein Lungenödem, ein mikrovaskulärer Permeabilitätsdefekt sowie eine Leukosequestration im Sinne einer Entzündungsreaktion entsteht. Auch Varelmann et al. (2008) fanden eine erniedrigte Lungencompliance, Alveolarepithelschäden sowie eine verminderte Surfactantproduktion nach Salzsäureaspiration. Das Modell des Salzsäure-induzierten Lungenschadens ähnelt damit den pulmonalen Effekten des ARDS. Eine systemische Reaktion mit extrapulmonalen Organschäden, wie sie für das ARDS beschrieben ist, tritt auch durch einen Salzsäure-induzierten Lungenschaden im Schweinmodell auf (Heuer et al., 2012).

Bei unseren Tieren konnte durch repetitive intratracheale Gabe der Salzsäure bei niedriger Letalität ein stabiler Lungenschaden mit einem $p_aO_2/FiO_2 < 200$ mmHg über den gesamten Versuchszeitraum erreicht werden, womit unsere Versuchstiere ein moderates ARDS nach der ARDS-Task-Force-Definition aufwiesen. Es zeigte sich keine relevante hämodynamische Instabilität, so dass der für den Einsatz der pECLA benötigte $MAD > 70$ mmHg durchgehend gegeben war.

Der kritisch kranke Intensivpatient weist häufig bedingt durch ein multiples Organversagen eine multifaktorielle Azidose auf (Fidkowski und Helstrom, 2009), zudem produziert das Lungengewebe im ARDS selbst Laktat (Brown et al., 1996). Im Endeffekt liegt dadurch beim ARDS-Patienten unter lungenprotektiver Beatmung häufig eine gemischt respiratorisch-metabolische Azidose vor. Um diese klinische Situation abzubilden, wurde zusätzlich zur Induktion des Lungenschadens die metabolische Azidose mittels intravenöser Salzsäuregabe imitiert. Dieses Verfahren wurde bereits von anderen

Arbeitsgruppen mit stabilem Versuchsverlauf verwendet (Nilsson et al., 2011; Stengl et al., 2013). Für die Laktatazidose, die eine klinisch häufige Form der metabolischen Azidose bei kritisch kranken Patienten abbilden würde, wird im Schweinmodell eine Hämolyse und eine hohe Letalität beschrieben (Martini und Holcomb, 2007), so dass diese für unser Modell nicht gewählt wurde. Es ist jedoch nicht auszuschließen, dass Laktat per se unabhängig vom pH-Wert Auswirkungen auf die regionale Hämodynamik hat und damit je nach Ursprung der vorliegenden Azidose im klinischen Fall die Auswirkungen differieren könnten.

4.4 Wahl der Messmethode

Für die Blutflussmessungen verwendeten wir die Farbmikrosphären-Methode, welche in unserer Arbeitsgruppe etabliert ist. Diese Methode erlaubt die Quantifizierung der Mikrozirkulation, während z. B. die kontinuierliche, ultraschallbasierte Flussmessung nur die globale Perfusion eines Organs erfassen kann. Zudem wird, v. a. bei Injektion der Mikrosphären über einen linksventrikulären Katheter, chirurgischer Stress für die Tiere vermieden.

In unserer Studie war die adäquate Verteilung der Mikrosphären durch die Korrelation und niedrige systematische Abweichung in der Bland-Altman-Analyse zwischen den Mikrosphären in den Referenzblutproben aus verschiedenen Höhen der Aorta sowie der beiden Nebennieren ersichtlich. Während der Injektion der Mikrosphären kam es zu keiner relevanten Änderung der kontinuierlich gemessenen hämodynamischen Daten.

4.5 Diskussion der Messergebnisse

Diese Studie hat gezeigt, dass hyperkapnische Azidose in höheren systemischen und regionalen Blutflüssen diverser intestinaler Organe resultiert. Während extrakorporaler CO₂-Elimination mittels pECLA war der regionale Blutfluss vergleichbar zu normokapnischen Kontrollbedingungen. Das HZV blieb jedoch so hoch wie unter hyperkapnischer Azidose. Daraus lässt sich schließen, dass die höhere systemische Perfusion offensichtlich zur Kompensation des arteriovenösen Shunts benötigt wurde, während die regionale Durchblutung trotz gesteigertem globalem Blutfluss nicht anstieg.

4.5.1 Effekt der pECLA auf Decarboxylierung und Oxygenierung

In unserem Tiermodell des Lungenschadens war der Einsatz der pECLA hoch effektiv zur CO₂-Elimination. In Übereinstimmung mit bisherigen Studienergebnissen (Alpard et al., 1999; Bein et al., 2006; Conrad et al., 2001; Jayroe et al., 2003; Tao et al., 1997; Zimmermann et al., 2009) waren wir in der Lage, CO₂ bei vergleichbarem Shuntfluss im experimentellen akuten Lungenschaden auf normokapnische Werte zu eliminieren. Währenddessen lag das Tidalvolumen im Bereich von 6 ml/kg KG, was einer gängigen lungenprotektiven Beatmung entspricht.

Wie bereits zuvor erklärt (Abschnitt 2.7), ist die pECLA in der Decarboxylierung deutlich effektiver als in der Oxygenierung. Bei schwerer Hypoxämie wird jedoch ein kleiner Beitrag zur Oxygenierung geleistet, da die Differenz des Sauerstoffgehalts im arteriellen Blut und im Frischgas in diesem Fall relativ hoch ist. In unserer Studie war die arterielle Sauerstoffsättigung unter Einsatz der pECLA mit Frischgasfluss, entsprechend der Versuchsphase Normokapnie/mit Shunt, im Vergleich zu beiden hyperkapnischen Phasen signifikant erhöht. Dies konnten auch Alpard et al. (1999) im Schweinemodell nachweisen. Ebenso konnten Kopp et al. (2012) eine Verbesserung der Oxygenierung feststellen, obwohl nur 10 % der gesamten Sauerstoffaufnahme über die pECLA stattfand. Sie postulierten, dass der Bohr-Effekt hierzu beitrage. Durch Reduktion des CO₂-Partialdrucks sowohl arteriell wie in der Folge auch alveolär steige der alveoläre Sauerstoffpartialdruck bei konstanter F_iO₂. Zudem sei die Sauerstoffbindung an Hämoglobin durch den pH-Anstieg unter pECLA durch Linksverschiebung der Sauerstoffbindungskurve erhöht. Dazu passt unsere Beobachtung, dass die arterielle Sauerstoffsättigung in beiden hyperkapnischen Phasen sinkt. Auch im Patienteneinsatz berichten einige Studien von einer verbesserten Oxygenierung unter pECLA (Bein et al., 2013; Reng et al., 2000; Terragni et al., 2009; Zimmermann et al., 2009).

4.5.2 Effekt der Hyperkapnie und pECLA auf die Hämodynamik

Unsere Versuchstiere zeigten zu keinem Zeitpunkt eine klinisch relevante hämodynamische Instabilität. Frühere Studien konnten unter pECLA ebenfalls keine hämodynamische Instabilität feststellen, sowohl im Tiermodell (Alpard et al., 1999; Brunston et al., 1997a; Jayroe et al., 2001; Tao et al., 1997) als auch am Patienten (Bein et al., 2006; Reng et al., 2000; Zimmermann et al., 2009). Im Gegensatz zu den o. g. Ergebnissen war der MAD bei unseren Versuchstieren jedoch signifikant niedriger und die

Herzfrequenz signifikant erhöht unter Normokapnie/mit Shunt, d. h. unter laufender pECLA-Therapie, im Vergleich zu normokapnischen Bedingungen ohne Shunt.

Chapman et al. (1990) beschrieben eine hämodynamische Instabilität unter pECLA bei Hunden, jedoch verwendeten sie ein Ölsäuremodell für den Lungenschaden, für welches diese beschrieben ist (Matute-Bello et al., 2008; Rosenthal et al., 1998). Durch Infusion von Dopamin konnten auch sie die Hämodynamik soweit stabilisieren, dass ausreichende pECLA-Flüsse erreicht wurden, um die Blutgase zu verbessern. Während der induzierte Lungenschaden bei ihnen einen Anstieg des SVR bewirkte, beobachteten sie durch Öffnung des Shunts einen Abfall des SVR. In unserem Experiment sank der SVR durch Hyperkapnie signifikant. Unter Shuntfluss erholte sich der SVR zwar nicht, sank jedoch auch nicht noch weiter ab. Für die klinische Praxis würde dies bedeuten, dass der SVR zumindest nicht stärker durch den pECLA-Fluss beeinflusst wird als durch die (permissive) Hyperkapnie.

Auch Stengl et al. (2013) beschrieben beim gesunden Schwein einen erniedrigten SVR bedingt durch eine hyperkapnische Azidose bei erhöhtem MAD, im Gegensatz zu deren Ergebnissen war der MAD unter Hyperkapnie in unserem Versuch unverändert. Ebenso konnten wir den bei Stengl et al. sowohl unter rein hyperkapnischer sowie rein metabolischer Azidose auftretenden erhöhten pulmonalarteriellen Druck nicht bestätigen. Unsere Daten zeigen, entsprechend zu anderen Studienergebnissen, dass das HZV sowohl durch hyperkapnische Azidose (Akça et al., 2002; Andersen und Mouritzen, 1966; Cardenas et al., 1996; Fujita et al., 1989; Hering et al., 2017; Mas et al., 2000; Richardson et al., 1961; Wang et al., 2008) wie durch einen vergleichbaren arteriovenösen Shunt - bei uns durch die pECLA - unter normokapnischen Verhältnissen (Awad et al., 1990; Chapman et al., 1990; Frank et al., 1955) erhöht wird.

Eine rein hyperkapnische Azidose führte im Gegensatz zur rein metabolischen Azidose bei Stengl et al. (2013) jedoch nicht zu einem erhöhten HZV. Demgegenüber konnten Richardson et al. (1961) dies bei einer rein metabolischen Azidose bei gesunden Versuchspersonen nicht beobachten. Den Effekt der hyperkapnischen versus dem einer metabolischen Azidose können wir auf Grund unseres Versuchsmodells, in dem eine gemischte Azidose vorliegt, nicht diskriminieren. Teplinski et al. (1990) beschrieben widersprüchlich zu unserem Ergebnis einen HZV-Abfall unter metabolischer Azidose,

wobei diese durch Laktatinfusion verursacht war. Der Induktionsmechanismus der metabolischen Azidose mag hierbei demnach einen Einfluss haben.

Brunston et al. (Brunston et al., 1997b) dokumentieren keinen Anstieg des HZVs, jedoch untersuchten sie gesunde, spontan atmende Tiere. Auch Jayroe et al. (2001) stellten keinen HZV-Anstieg fest, allerdings bei deutlich geringerem Shuntfluss von 10-13 % des HZVs. Ebenfalls ein stabiles HZV zeigte sich bei Kopp et al. (2012) unter Verwendung eines Surfactant-Auswasch-Modells, welches sich von unserem durch das Fehlen einer systemischen Entzündungsreaktion unterscheidet.

4.5.3 Regionale Perfusion der Nebennieren unter Hyperkapnie

In unserem Tiermodell haben wir eine signifikant höhere regionale Perfusion der Nebennieren während kombiniert hyperkapnisch-metabolischer Azidose gemessen. Dies entspricht dem Ergebnis von Hering et al. (2017), ebenfalls unter Verwendung der Mikrosphärenmethode. Bloom et al. (1977) wiesen - allerdings bei wachen, spontan atmenden Schafen unter Hyperkapnie durch CO₂-Inhalation - ebenfalls einen Anstieg der Nebennierendurchblutung nach, wobei sie ein gravimetrisches Verfahren zur Blutflussmessung verwendeten. Sie beobachteten vor allem eine Stimulation der Nebennierenrinde mit Ausschüttung von Glucocorticoiden. Dies entspricht einer Stressreaktion des Körpers. In geringerem Maße wiesen sie auch eine Aktivierung des Nierenmarks mit Katecholaminausschüttung nach, wobei die Ausschüttung von Noradrenalin überwog.

Parallel zum Anstieg der Nebennierenperfusion beobachteten wir einen signifikant höheres HZV verbunden mit der kombinierten Azidose. Dies deckt sich mit früheren Ergebnissen (Hering et al., 2017). Die Zunahme des HZVs durch hyperkapnische Azidose ist auch in anderen Studien berichtet worden (Andersen und Mouritzen, 1966; Cardenas et al., 1996; Cullen und Eger, 1974; Wang et al., 2008) und ist hauptsächlich bedingt durch Sympathikusaktivierung und Katecholaminfreisetzung (Biesold et al., 1989; Brofman et al., 1990; Nahas et al., 1967; Norman und Atkinson, 1970). Mit unserer Versuchsanordnung können wir die Katecholamine nicht messen. Dennoch wird die Hypothese einer Sympathikusaktivierung durch hyperkapnische Azidose indirekt untermauert durch die von uns beobachtete Perfusionssteigerung in den Nebennieren, wo die Katecholaminproduktion stattfindet.

Unter pECLA-Therapie in der Phase Normokapnie/mit Shunt war die Durchblutung der Nebennieren im Vergleich zu beiden hyperkapnischen Phasen signifikant reduziert, d. h. der Effekt der hyperkapnischen Azidose war reversibel. Dies bedeutet einerseits, dass die Sympathikusaktivierung mittels einer pECLA reversibel ist, zum anderen, dass die durch die pECLA induzierter HZV-Erhöhung auf anderem Wege vermittelt wird. Da wir eine erhöhte Herzfrequenz bei erniedrigtem SVR nachgewiesen haben, erscheint eine barorezeptor-vermittelte Reflextachykardie (Kirchheim, 1976) auf Grund des SVR-Abfalls plausibel, Gupta und Singh (1979) fanden – nicht unter Einsatz einer pECLA, jedoch bei einem vergleichbaren femoro-femoralen arteriovenösen Shunt - Hinweise, dass der Herzfrequenzanstieg ein vagal vermittelter kardioakzeleratorischer Reflex ist.

4.5.4 Regionale Organperfusion unter Hyperkapnie

In unserem Versuch war der regionale Blutfluss unter Hyperkapnie/ohne Shunt in den Nebennieren, im Nierenmark, im Ileum und Jejunum signifikant höher als unter Normokapnie/ohne Shunt

Während diverse Studien eine höhere Perfusion im Splanchnikusgebiet oder zumindest Teilen davon während hyperkapnischer Azidose festgestellt haben (Cardenas et al., 1996; Dutton et al., 1976; Fujita et al., 1989; Gilmour et al., 1980; Hughes et al., 1979; McGinn et al., 1967; Tashkin et al., 1969; Weissman et al., 1976), konnten andere dies nicht belegen (Kiefer et al., 2001; Mas et al., 2000). Dabei untersuchten die erstgenannten Arbeiten gesunde Tiere, die beiden letzteren schwerstkranken Patienten. Die Ausprägung der Hyperkapnie bzw. Azidose ist in den Studien unterschiedlich. Stengl et al. (2013) verglichen den Effekt einer rein hyperkapnischen mit dem einer rein metabolischen Azidose. Sie konnten nur unter hyperkapnischer Azidose eine erhöhte Splanchnikusdurchblutung feststellen. Zum gleichen Ergebnis kamen McGinn et al. (1967). Cardenas et al. (1996) beschrieben demgegenüber, dass die erhöhte mesenteriale Perfusion unter Hyperkapnie durch Puffern des pH aufgehoben werden kann. Hierzu können wir mit unserem Versuch keine Aussage machen.

Es wurden in den o. g. Studien unterschiedliche Methoden verwendet, um den Portalvenen- bzw. gesamten Leberblutfluss, den Fluss in der Arteria mesenterica oder die gastroarterielle CO₂-Partialdruckdifferenz als Marker für das gesamte Splanchnikusgebiet zu messen. Somit wurde im Unterschied zu unserem Versuch nur die globale Blutzufuhr der mesenterialen Organe, jedoch nicht die regionale Mikroperfusion einzelner Organe

erfasst. Fujita et al. (1989) erfassten neben der erhöhten portalvenösen und gesamtheptatischen Perfusion auch einen Parameter für die Leberfunktion mit der Indocyaningrün-Auswaschmethode. Es stellte sich heraus, dass die Leberfunktion trotz der erhöhten Perfusion negativ beeinträchtigt war. Dies zeigt, dass Perfusionsmessungen, insbesondere wenn nicht die Mikroperfusion erfasst wird, nicht zwingend mit gleichsinnig veränderter Organfunktion einhergehen.

Hering et al. (2017) konnten eine Perfusionserhöhung unter Hyperkapnie in der jejunalen und duodenalen Mukosa feststellen, wir nur in Jejunum und Ileum, wobei wir nicht zwischen den Wandschichten differenzierten. Außerdem konnten sie eine höhere Perfusion in Ösophagus, Schilddrüse, Gallen- und Harnblase messen, die wir nicht untersucht haben.

Ob die intestinale Perfusionserhöhung Sekundäreffekt der oben beschriebenen Katecholaminausschüttung oder direkter Effekt der Hyperkapnie ist, wie es von McGinn et al. (1967) sowie Tashkin et al. (1969) unter adrenerger Blockade beschrieben wird, können wir in unserer Versuchsanordnung nicht differenzieren. Ein dosisabhängiger Effekt ist denkbar.

Gilmour et al. (1980) stellten bei isolierter Blutflussmessung im Colon mit Hilfe der Xenon-Auswaschmethode fest, dass bei prolongierter Hyperkapnie – in ihrem Versuchsprotokoll 75 min entsprechend – die anhaltende Blutflussteigerung nicht so hoch ausfällt wie die initiale, was auf Adaptationsprozesse hindeutet. Auch Hughes et al. (1979) konnten dies nach 20 min für den portalvenösen sowie gesamten Leberblutfluss bei ähnlicher Versuchsanordnung zeigen. Solche Adaptationsprozesse könnten zu unseren Messzeitpunkten nach 30 min Stabilisierungsphase ggf. noch nicht stattgefunden haben bzw. vom zeitlichen Verlauf bei unterschiedlichen Spezies oder interindividuell verschieden sein. Bei Patienten, zumal unter deutlich länger bestehender Hyperkapnie, sind sie aber denkbar. Auch hier bleibt zu erwähnen, dass die genannten Studien gesunde Windhunde untersucht haben ohne bestehendes ARDS und die begleitende systemische Reaktion, durch welche potentielle Adaptationsprozess beeinträchtigt sein könnten.

Wir wiesen zudem eine Perfusionserhöhung im Nierenmark nach. Die Nierenperfusion bei Stengl et al. (2013) war unverändert, während Cardenas et al. (1996) zumindest nach 2h unter Hyperkapnie einen erhöhten renalen Blutfluss feststellten. Bei Hering et al. (2017) zeigte sich bei ähnlicher Versuchsanordnung unter hyperkapnischer Azidose kein

erhöhter Blutfluss in der Niere, jedoch wurde hier nicht zwischen Nierenmark und -rinde differenziert.

Hering et al. (2017) konnten auch einen erhöhten Blutfluss im Myokard messen. Bei uns war hingegen der Blutfluss im Myokard nicht signifikant verändert. Einschränkend bleibt hierbei jedoch darauf zu verweisen, dass die Mikrosphärenmethode bei Injektion der Mikrosphären in den linken Ventrikel die Koronarperfusion ungenauer erfasst als die der anderen Organe, wie bereits erläutert (Kap 2.8).

4.5.5 Effekt der pECLA auf die regionale Perfusion

Unter Normokapnie/mit Shunt beobachteten wir keine signifikanten Unterschiede in der regionalen Perfusion durch den pECLA-assoziierten Shunt im Vergleich zu Normokapnie/ohne Shunt.

Der Effekt unterschiedlich großer Shunt-Fractionen während der extrakorporalen CO₂-Elimination auf die Organperfusion wurde untersucht von Brunston et al. (1997b). Diese konnten bei Shuntraten von 5-25 % des HZVs eine moderate Reduktion bis max. 20 % der Perfusion - proportional zum Shuntfluss - von Magen-Darm-Trakt, Pankreas und Nierenrinde sowie Nebennieren, eine stärker erniedrigte Perfusion der Skelettmuskeln sowie eine erhöhte Perfusion von Myokard, Haut und v. a. der Leber feststellen, ohne dass damit ein signifikanter Anstieg von Herzfrequenz oder HZV einherging. Dabei bestand Normokapnie, da die Versuchstiere ihr Atemminutenvolumen während extrakorporaler CO₂-Elimination spontan reduzierten. Diese Ergebnisse sind jedoch auf Grund der Unterschiede im Versuchstiermodell nicht ohne Weiteres mit unseren vergleichbar. Brunston et al. führten ihre Untersuchungen an gesunden, spontanatmenden Schafen durch. Gesunde Tiere können möglicherweise einen Shuntfluss von 20 % und eine proportionale Reduktion der lokalen regionalen Perfusion auch ohne kompensatorische HZV-Steigerung durchaus tolerieren. Eine Aussage über kranke, beatmete Tiere mit ARDS wie in unserem Versuchsmodell kann hieraus nicht getroffen werden.

Die in unserer Studie unveränderte Organperfusion unter Normokapnie/mit Shunt legt für die klinische Praxis nahe, dass keine shuntbedingten Organkomplikationen durch Minderperfusion zu erwarten sind, zumindest so lange das HZV entsprechend erhöht werden kann, wie im nächsten Abschnitt genauer erläutert wird.

4.5.6 Bedeutung für den Einsatz der pECLA

Während CO₂-Elimination mittels pECLA nahm in unserem Versuch die regionale Perfusion nahezu jedes untersuchten Organs auf ein Niveau vergleichbar zu normokapnischen Bedingungen ohne Shunt ab, während das HZV signifikant höher blieb. Wir können schlussfolgern, dass die Erhöhung des Herzzeitvolumens benötigt wurde, um den artifiziellen Shunt zu kompensieren, der zwischen 19-23 % des HZVs lag, während die regionale Perfusion nicht von der HZV-Steigerung profitierte. Auch wenn wir die myokardiale Arbeit in unserem Versuch nicht quantifiziert haben, ist somit davon auszugehen, dass sie erhöht blieb. Dies ist potentiell schädlich für Patienten mit beeinträchtigter Herzfunktion oder Koronarperfusion, die möglicherweise nicht in der Lage sind, das HZV adäquat zu steigern. Obwohl der Druckgradient die treibende Kraft für die CO₂-Elimination mittels pECLA ist, führt auch ein reduziertes HZV zu einem reduzierten Shuntfluss durch die pECLA, was die Funktion beeinträchtigen kann. Die Perfusion des Myokards steigt trotz erhöhter Herzarbeit nicht an. Patienten, deren Myokard ohnehin bereits am Rande der koronaren Reserve arbeitet und die bereits eine erhöhte koronare Sauerstoffausschöpfung haben, könnten dadurch dekompensieren.

Hyperkapnie und pECLA-Shunt erhöhten den kardialen Auswurf in unserem Tiermodell trotz einer schweren Azidose mit einem pH von 7,0. Wie bereits oben beschrieben (Kapitel 4.5.3) legen unsere Daten der Nebenniere nahe, dass dies ein Effekt der Sympathikusaktivierung ist. Dieser kompensatorische Effekt ist beeinträchtigt bei Patienten mit Sepsis und hämodynamischer Instabilität, die eine differenzierte Katecholamintherapie benötigen und auch nur darunter den für die pECLA erforderlichen MAD von > 70 mmHg aufrechterhalten können.

Es ist untersucht worden, dass auch unter Verabreichung von α - und β -adrenergen Substanzen eine effektive pECLA-Therapie möglich ist (Jayroe et al., 2003). α -Agonisten steigern den pECLA-Fluss parallel zum MAD, β -Agonisten vermindern diesen bei zwar erhöhtem HZV, jedoch niedrigerem MAD.

Es gibt Hinweise, dass die Therapie mit Adrenozeptoragonisten Einfluss auf die anteilige regionale Perfusion und Mikroperfusion der Organe hat (Hiley und Thomas, 1987; Vatner et al., 1974). Andere Studien wiesen keinen direkten Effekt auf die makro- und mikrozirkulatorische Situation nach, konnten jedoch unter septischen Bedingungen wie Bakterien- bzw. Endotoxininfusion eine Beeinflussung der regionalen Perfusion feststellen

(Krouzecky et al., 2006; Revelly et al., 2000). In weiteren Studien bliebe zu klären, welchen Einfluss diese Faktoren auf die Organperfusion unter pECLA haben.

Bein et al. (Bein et al., 2006) fanden heraus, dass bei nicht-überlebenden ARDS-Patienten mit pECLA-Therapie eine höhere Vasopressordosierung und ein höherer Sepsis-related-organ-failure-assessment -Score entsprechend einer höheren Krankheitsschwere vorlag. Dass diese Patienten zur Kompensation des Shunts durch weitere Steigerung des HZVs nicht in der Lage waren, ist eine mögliche plausible Erklärung. Primär kardial kompromittierte Patienten wurden in der Studie von Bein et al. jedoch ausgeschlossen. Bei diesen Patienten kann auf Grund eines nicht ausreichenden HZVs als treibende Kraft möglicherweise kein ausreichender pECLA-Fluss generiert werden, so dass ein pumpengetriebenes System die bessere Wahl scheint. Es ist zudem gut vorstellbar, dass sich bei einer teils oder ganz ausbleibenden Kompensation die Organperfusion unter pECLA verschlechtern könnte, dies bliebe in weiteren Studien zu klären.

Problematisch ist die Tatsache, dass zum einen kardiale Vorerkrankungen nicht immer bekannt bzw. bereits diagnostiziert sind, zudem kann sich, z. B. durch eine septische Kardiomyopathie, die kardiale Funktion auch Rahmen der bestehenden Erkrankung verschlechtern, ohne dass dies in seinem Ausmaß vorhersagbar wäre. Dies macht dann ggf. einen Verfahrenswechsel notwendig.

4.5.7 Stellenwert der pECLA

Es gibt Ansätze, eine pECLA zu verwenden, um in Form einer „ultraprotektiven“ Beatmung mit Tidalvolumina $<6 \text{ ml/kg KG}$ den beatmungsassoziierten Lungenschaden weiter zu reduzieren. Beispielsweise setzten Dembinski et al. (2007) eine pECLA bei Schweinen ein, um bei Versuchstieren Tidalvolumina von 3 ml/kg KG zu erreichen, allerdings mussten sie, am ehesten bei Fehlen eines ausreichenden PEEP, eine pulmonale Derekrutierung mit daraus resultierendem schlechterem Gasaustausch in der pECLA-Gruppe feststellen. Sie konnten immerhin zeigen, dass die Parameter für die Organfunktion, sowohl in vivo wie auch nach histologischen Kriterien, in der pECLA-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe mit protektiver Beatmung unverändert waren. Bein et al. (2013) konnten in einer prospektiv randomisierten Studie keinen Überlebensvorteil durch pECLA-Einsatz nachweisen. Unser Ergebnis, dass ein erhöhtes HZV zur Kompensation des Shunts benötigt und dadurch die kardiale Belastung erhöht wird, während gleichzeitig die potentiell auch positiven Auswirkungen der

Perfusionssteigerung in einigen Organen durch die Hyperkapnie aufgehoben werden, mag zur Erklärung beitragen, warum bisher in keiner Studie ein Überlebensvorteil unter pECLA nachgewiesen werden konnte und das System sich in der klinischen Anwendung bislang nicht durchgesetzt hat. Bei Verwendung eines pECLA-Systems kam es in 11-24 % zu distalen Ischämien sowie in 7,5-10 % zu arteriellen Verletzungen (Bein et al., 2006; Zimmermann et al., 2009), zudem wird ein erhöhter Transfusionsbedarf beschrieben (Bein et al., 2013). Ein möglicher geringer Benefit mag durch diese Komplikationsraten klinisch ggf. auch aufgehoben werden. Bei vv-ECCO₂R handelt es sich um pumpenbetriebene Systeme, bei denen kein arteriovenöser Shuntfluss generiert wird und die Flussrate über das decarboxylierende System auch nicht vom HZV bzw. MAD abhängt. Jedoch kommt es auch bei diesen zu Komplikationen auf Grund der notwendigen Antikoagulation und der Kanülierung (insgesamt ca. 44 %), so dass der Nutzen aktuell als unklar gewertet wird und damit das Verfahren Studien vorbehalten werden soll (Morales-Quinteros et al., 2019). Vor dem Hintergrund dieser Komplikationsraten und bei fehlendem Nachweis eines Überlebensvorteils raten aktuelle Leitlinien vom Einsatz eines Verfahrens zur extrakorporalen CO₂-Elimination(ECCO₂R), sei es eine pECLA oder ein venovenöses pumpengetriebenes Verfahren, zur Reduktion der Beatmungsinvasivität ab (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) e.V., 2017; Fan et al., 2017; Papazian et al., 2019). Bei entsprechender Indikation wird gemäß Leitlinien, wie oben beschrieben, eine veno-venöse ECMO-Therapie eingesetzt. Diese konnte in einer Studie einen Vorteil nachweisen (Peek et al., 2009), jedoch ist dieses Ergebnis eher umstritten, da die Verlegung an ein erfahrenes Zentrum nur bei Patienten der Interventionsgruppe stattfand und außerdem ein Teil der Patienten aus der Interventionsgruppe im Anschluss doch keine ECMO erhielt. In der aktuellsten Studie (Combes et al., 2018) konnte zumindest die Sicherheit des Verfahrens belegt und der Stellenwert als Rescue-Therapie bei Patienten, die andernfalls wahrscheinlich gestorben wären, gezeigt werden (Sameed et al., 2019), was zur Empfehlung in den Leitlinien geführt hat.

Nichts desto trotz erscheint auch das pathophysiologische Konzept der ECCO₂R-Therapie weiterhin vielversprechend und es konnten durchaus einzelne Vorteile klinisch nachgewiesen werden, z. B. in Form eines geringeren Analgosedierungsbedarfs, vermehrter Spontanatmung, reduzierter Inflammationsmarker sowie einer kürzeren

Beatmungszeit bei Patienten mit einem $p_{aO_2}/F_{iO_2} < 150$ mmHg (Bein et al., 2013). Führende Kliniker Europas halten einen Benefit von ECCO₂R-Systemen sowohl beim ARDS wie auch bei COPD-Patienten weiterhin für möglich (Combes et al., 2020). Auf Grund der verbesserten Pumpentechnologie konzentrieren sich Studien aktuell auf pumpengetriebene, teils in Nierenersatztherapieeinheiten integrierte ECCO₂R-Systeme (Cappadona et al., 2023). Diese dürften aus pathophysiologischen Überlegungen keinen Einfluss auf die Organperfusion nehmen, denn sie gehen im Gegensatz zur pECLA nicht mit einem funktionellen Shunt einher.

Es gibt Ansätze, als Gefäßzugang einen dünnen Doppellumenkatheter mit ähnlichen Flüssen wie bei einer Nierenersatztherapie zu verwenden (Duscio et al., 2019; Schmidt et al., 2018). Bereits 2009 integrierten Terragni et al. (2009) eine Membranlung in eine kontinuierliche Nierenersatztherapie und konnten dadurch bei ihren Patienten das Tidalvolumen auf knapp über 4 ml/kg KG senken. Da bei einer Koinzidenz des ARDS mit einem akuten Nierenversagen von 60 % oft eine kontinuierliche Nierenersatztherapie indiziert ist, wird dieser Ansatz auch von anderen verfolgt (Allardet-Servent et al., 2015; Consales et al., 2022; Forster et al., 2013; Nentwich et al., 2019) und es wird versucht, die Effizienz der CO₂-Elimination mittels verschiedener Methoden zu steigern (Redant et al., 2021; Zanella et al., 2022). Auch im Rahmen der COVID-19-Pandemie gab es dazu positive Fallberichte (Alessandri et al., 2023; Chen et al., 2021; Husain-Syed et al., 2020). Die Integration in ein Nierenersatzverfahren besitzt das Potential, die Therapie auch außerhalb von ECMO-Zentren einer größeren Anzahl an Patienten verfügbar zu machen (Cappadona et al., 2023), denn Nierenersatztherapie ist ein verbreitetes Standardtherapieverfahren auf Intensivstationen, so dass die technischen Möglichkeiten sowie praktische Erfahrungen mit dem System vorhanden sind. Sowohl die Zusatzkosten wie auch der zusätzliche Schulungsbedarf sind vergleichsweise gering. Zudem sind die Komplikationen überschaubar, zumal wenn die Indikation zur Nierenersatztherapie bereits gegeben ist. Auf Grund der genannten Vorteile wird der Einsatz jedoch auch unabhängig davon erwogen.

Combes et al. (2019) und Fanelli et al. (2016) zeigten erfolgreich den Einsatz eines venovenösen pumpengetriebenen Systems über einen Doppellumenkatheter, mit dem ein ultraprotektives Beatmungskonzept mit Tidalvolumina von 4 ml/kg KG realisierbar war. McNamee et al. (2021) konnten, ebenfalls unter Verwendung eines venovenösen

Systems, weder kurz- noch langfristig (Boyle et al., 2023) ein verbessertes Outcome nachweisen. Sie postulierten, dass ggf. ein höherer Blutfluss über die ECCO₂R mit noch stärkerer Reduktion des Tidalvolumens und ein längerer Einsatz des Systems nötig gewesen wäre. Es wird kritisiert, dass in allen ECCO₂R-Studien die Indikation zum Einsatz des decarboxylierenden Systems nicht anhand von lungenmechanischen Parametern gestellt wurde (Gattinoni et al., 2019), d. h. ggf. wurde nicht die am meisten von einem beatmungsassoziierten Lungenschaden bedrohte Patientengruppe, die damit auch am meisten von einer Deeskalation der Beatmungsparameter profitieren könnte, betrachtet. Dies wäre ein möglicher Grund dafür, dass auch in den neuesten Studien kein Überlebensvorteil durch extrakorporale CO₂-Elimination gezeigt werden konnte. Die Autoren halten es vor dem Hintergrund, dass niedrige p_aO₂ bis ca. 50 mmHg gut toleriert werden, solange der Mechanismus der hypoxischen Vasokonstriktion erhalten ist, für möglich, dass Niedrigflusssysteme, also ECCO₂R, in Zukunft doch noch bedeutsamer werden könnten.

Millar et al. (2022) kommen in einer aktuellen Metaanalyse zu dem Schluss, dass es bisher keine Hinweise gibt, dass die Verwendung von ECCO₂R-Systemen das Outcome verbessert und zukünftige Studien, die einen Überlebensvorteil von > 10 % nachweisen könnten, nach aktueller Datenlage auf Grund der Größe der zu akquirierenden Studienpopulation zwecklos bzw. in der Durchführung unrealistisch sind. Auch sie weisen jedoch darauf hin, dass die Auswahl der Patienten, die potentiell von einer weiteren Reduktion des Tidalvolumens profitieren könnten, eines der Schlüsselkriterien für weitere Studien sein dürfte und die Möglichkeit besteht, dass Subgruppen durchaus einen Vorteil haben könnten.

Jedoch konnten Inal et al. (2021) bei ARDS-Patienten kürzlich zumindest in einer retrospektiven Studie einen Benefit bezüglich des Überlebens, der Beatmungsdauer sowie Dauer des intensivstationären Aufenthaltes durch ein vvECCO₂R-System, das mit einem Katheter ähnlich Dialysekathetern arbeitet, feststellen. Außerdem scheinen Patienten mit akutem respiratorischem Versagen auf Grund einer exazerbierten COPD als Indikation einen Vorteil in Form einer geringeren Intubations- und Tracheotomie rate sowie kürzeren Beatmungsdauer zu haben (Zhou et al., 2023). In einer post-hoc-Analyse der Studie von Boyle et al. (2023) konnten Dianti et al. (2023) zeigen, dass der Nutzen einer ECCO₂R-Therapie ab einer bestimmten sog. „Ventilatory Ratio“, welche ein

Parameter für den Einfluss von Totraumventilation und rechts-links-Shunt ist, durchaus den möglichen Schaden durch dieses Verfahren überwog sowie außerdem Patienten mit einer $p_aO_2/F_iO_2 > 110$ mmHg zum Zeitpunkt des Therapiebeginns eher davon profitierten als bei geringerem Horowitz-Koeffizienten. Auch in einer Analyse der Studienpopulation von Combes et al. (2019) wird dargelegt, dass Patienten mit größerem Totraum und niedrigerer respiratorischer Compliance mit einer höheren Wahrscheinlichkeit von einer ECCO₂R-Therapie profitieren und dies auch von der CO₂-Eliminationsleistung des verwendeten Geräts abhängig ist (Goligher et al., 2019). Tiruvoipati et al. (Tiruvoipati et al., 2023) konstatieren für ein bestimmtes Niedrigfluss-ECCO₂R-Verfahren beim akuten respiratorischen Versagen eine höhere Wahrscheinlichkeit der Entlassung von der Intensivstation bei einer $p_aO_2/F_iO_2 > 100$ mmHg zum Zeitpunkt des Therapiebeginns sowie bei einem Alter < 65 Jahre. Sie konnten feststellen, dass Patienten mit einem Status asthmaticus als Ursache des Lungenversagens die Intensivstation nach Einsatz des ECCO₂R -Verfahrens mit einer höheren Wahrscheinlichkeit lebend verließen als bei Vorliegen eines ARDS, dies jedoch mit einer günstigeren Prognose einherging als COVID-19. Die dezidiertere Untersuchung des Verfahrens beim therapierefraktären Status asthmaticus wird auf Grund von positiven klinischen Erfahrungen auch von anderen empfohlen (Fox et al., 2024).

Insgesamt ist vor dem beschriebenen Hintergrund zu erwarten, dass weitere Studien folgen werden mit dem Ziel, Patienten zu identifizieren, deren Outcome durch Einsatz eines ECCO₂R-Systems verbessert werden kann.

4.6 Limitationen

Auf Grund gleicher Versuchsanordnung sind einige Limitationen bereits von Katharina Linden beschrieben worden (2013).

Die Übertragung unserer Daten aus einem Tiermodell des ARDS auf Patienten muss mit Vorsicht erfolgen.

Die Stärke der inflammatorischen Antwort auf den durch Salzsäure-Aspiration induzierten Lungenschaden kann möglicherweise bei unterschiedlichen Spezies differieren und in unserer Versuchsanordnung nicht quantifiziert werden, ebenso wenig der Einfluss auf die lokale Vasomotorik.

Das ARDS wird nach klinischen Kriterien diagnostiziert und ist ein Syndrom mit unterschiedlichen Auslösern. Es ist nicht auszuschließen, dass der primäre Schädigungsmechanismus Einfluss auf die globale und regionale Hämodynamik hat.

Hyperkapnische Azidose wurde in unserem Versuchsmodell erreicht durch Anpassen der Atemfrequenz sowie durch Reduktion des Tidalvolumens um 2 ml/kg KG. Ein geringeres Tidalvolumen ist verbunden mit einem niedrigeren intrathorakalen Druck, was potentiell den venösen Rückfluss und das HZV verbessert sowie zu einer höheren Mikroperfusion führt (Hering et al., 2003; Putensen et al., 2001; Theres et al., 1999). In unserer Studie hingegen änderten sich die Messungen der Vorlast, z. B. das GEDV, nicht signifikant, ebenso gab es keine signifikante Änderung des ZVD, was nahelegt, dass keine direkten hämodynamischen Effekte durch die Änderung der Beatmungsparameter eintraten.

Wir können nicht sicher differenzieren, ob die beobachteten Effekte durch die Azidose oder die Hyperkapnie entstehen, was Diskussionsgegenstand ist (Diaz et al., 2010). Außerdem ist es denkbar, dass die beobachteten Effekte dosisabhängig sind, was mit der vorliegenden Versuchsanordnung nicht abgebildet werden kann.

Auf Grund der relativ kurzen Versuchsdauer kann eine Änderung der Effekte unter längerem Bestehen einer Hyperkapnie und Azidose auf Grund von Adaptationsprozessen des Organismus nicht ausgeschlossen werden.

Über die Mechanismen der gesteigerten Perfusion kann mit der vorliegenden Versuchsanordnung ebenfalls keine Aussage gemacht werden.

In dieser Studie haben wir die Organperfusion gemessen, jedoch nicht die Organfunktion. Eine Verbesserung der Organperfusion führt üblicherweise zur Optimierung der Ernährungsbedingungen des Organs, aber man kann nicht generell schlussfolgern, dass eine verbesserte Organperfusion in verbesserter Organfunktion und damit reduzierter Inzidenz des multiplen Organversagens beim ARDS resultiert.

Zu berücksichtigen ist auch, dass Vorerkrankungen, insbesondere kardiovaskulärer Art, und genetische Dispositionen einen nicht unerheblichen Einfluss auf die individuellen hämodynamischen und auch Blutfluss- und Verteilungsverhältnisse haben können.

4.7 Schlussfolgerung

In unserem Modell des Lungenschadens durch Salzsäureaspiration war die hyperkapnisch-metabolische Azidose beim Schwein verbunden mit einem erhöhten systemischen und regionalen Blutfluss in mehreren Organen. Der Einsatz der pECLA

ermöglichte eine effektive CO₂-Elimination, benötigte aber ein höheres HZV zur Perfusion der pECLA, ohne dass dadurch der regionale Blutfluss verbessert wurde. Der Anstieg der regionalen Perfusion durch die hyperkapnisch-metabolische Azidose wurde durch den Einsatz der pECLA zur CO₂-Elimination auf Grund des arteriovenösen Shuntflusses wieder aufgehoben.

5. Zusammenfassung

Das ARDS ist ein akut auftretendes, nicht kardial bedingtes Lungenversagen mit bilateralen pulmonalen Infiltraten. Es ist ein häufiges intensivmedizinisches Krankheitsbild mit hoher Letalität. Die oft vital indizierte invasive Beatmung kann ihrerseits einen beatmungsassoziierten Lungenschaden bedingen. Eine protektive Beatmung mit Tidalvolumina < 6 ml/kg KG und limitierten Beatmungsdrücken ist daher in aktuellen Leitlinien fest verankert. Überschreitet die darunter häufig auftretende respiratorische Azidose für den individuellen Patienten tolerable Grenzen oder wird eine weitere Reduktion des Tidalvolumens und der Beatmungsdrücke zur Minimierung des beatmungsassoziierten Lungenschadens im Rahmen von Studien angestrebt, ist der Einsatz einer pECLA zur CO_2 -Elimination möglich. Dies ist eine Membranlunge, der arterielles Blut zur Decarboxylierung zugeführt wird, welches dann venös wieder in den Kreislauf eingespeist wird. Treibende Kraft dieses pumpenlosen Systems ist die arteriovenöse Druckdifferenz.

Der systembedingte arteriovenöse Shunt kann jedoch Einfluss auf die Organperfusion haben. Gleiches gilt für die Hyperkapnie bzw. die Aufhebung derselben mittels pECLA. Wir untersuchten erstmals am Schweinmodell mit Salzsäure-induziertem Lungenschaden und kombiniert respiratorisch-metabolischer Azidose unter Einsatz einer pECLA die regionale Organperfusion in Abhängigkeit von pH, p_aCO_2 sowie dem Shuntfluss über die pECLA. Hierzu verwendeten wir die Farbmikrosphärenmethode, bei der injizierte gefärbte Polystyrenkugeln im kapillären Stromgebiet der Organe hängen bleiben und deren postmortale quantitative Analyse eine Aussage über die Organperfusion zum jeweiligen Versuchszeitpunkt ermöglicht.

Eine hyperkapnische Azidose resultierte in unserem Versuch in höheren systemischen und regionalen Blutflüssen diverser intestinaler Organe. Die pECLA war hoch effektiv zur CO_2 -Elimination, ohne dass eine klinisch relevante kardiovaskuläre Instabilität auftrat. Während extrakorporaler CO_2 -Elimination mittels pECLA war der regionale intestinale Blutfluss vergleichbar zu normokapnischen Kontrollbedingungen. Das HZV blieb jedoch so hoch wie unter hyperkapnischer Azidose. Unter Hyperkapnie konnten wir unter anderem eine gesteigerte Nebennierendurchblutung messen, was für eine Sympathikusaktivierung spricht. Diese war unter pECLA ebenfalls reversibel.

Zusammenfassend wurde offenbar die höhere systemische Perfusion unter pECLA-Therapie zur Kompensation des arteriovenösen Shunts benötigt, während die regionale Durchblutung trotz gesteigertem globalem Blutfluss nicht profitierte.

Einerseits sind somit keine shuntbedingten Organkomplikationen durch Minderperfusion zu erwarten, solange das HZV entsprechend erhöht werden kann. Andererseits wird der möglicherweise positive Effekt einer vermehrten Perfusion unter Hyperkapnie durch die pECLA aufgehoben, während gleichzeitig trotzdem die myokardiale Arbeit erhöht bleibt. Zudem kann bei schwerstkranken Patienten die Herzfunktion auch ohne kardiale Vorerkrankung beeinträchtigt sein, so dass unter Umständen die hierfür erforderliche Erhöhung der myokardialen Leistung nicht möglich ist. Bei schwerer kardialer Vorerkrankung wird primär ein pumpengetriebenes Verfahren bevorzugt, jedoch wird diese nicht immer zuvor bekannt sein. Der Effekt einer ggf. notwendigen Katecholamintherapie auf die Organperfusion unter pECLA ist bisher nicht untersucht.

Insgesamt kann unser Ergebnis zur Erklärung beitragen, warum für ein pECLA-System bisher in keiner Studie ein Letalitätsvorteil nachgewiesen werden und sich das System in der Praxis nicht durchsetzen konnte. In aktuellen Leitlinien wird vom Einsatz einer pECLA im Gegensatz zur veno-venösen ECMO-Therapie, für die gewisse Indikationen gesehen werden, abgeraten. Auch pumpengetriebene ECCO₂R-Verfahren werden außerhalb von Studien aktuell nicht empfohlen. Da hier der Nachteil einer HZV-Kompensation nicht gegeben ist, konzentrieren sich aktuelle Studien eher auf diese Systeme, welche teils in Nierenersatzverfahren integriert oder mit ähnlichen Kathetern durchgeführt werden. Ein Schlüsselkriterium für weitere Studien scheint die Auswahl geeigneter Patienten zu sein, die vom Einsatz eines solchen Verfahrens profitieren.

6. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Übersicht der am Versuchstier eingebrachten Invasivitäten	27
Abbildung 2: Schematische Darstellung einer pECLA (pumpenlose extrakorporale Lungenassistentz)	32
Abbildung 3: Prozentuale Zunahme von Herzzeitvolumen und Sauerstoffangebot während der vier Versuchsphasen als prozentuale Zunahme im Vergleich zu Normokapnie/ohne Shunt	46
Abbildung 4: Regionaler Blutfluss von Nebenniere, Milz und Nierenrinde in ml/g/min während der vier Versuchsphasen	48
Abbildung 5: Regionaler Blutfluss in Nierenmark, Ileum und Jejunum in ml/g/min während der vier Versuchsphasen	49
Abbildung 6: Bland-Altman-Analyse zur Nebennierenperfusion rechts vs. links in ml/g/min	50
Abbildung 7: Bland-Altman-Analyse zur Anzahl der Mikrosphären in den Referenzblutproben	50

7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Zielwerte für pH-Wert, paCO_2 , BE sowie Einstellung des Tidalvolumens und der pECLA während der vier Versuchsphasen	37
Tabelle 2: Anzahl und Gewicht der nach Versuchsende entnommenen Organproben	39
Tabelle 3: Respiratorische und Blutgasparameter während der vier Versuchsphasen	43
Tabelle 4: Hämodynamische Parameter während der vier Versuchsphasen	45
Tabelle 5: Übersicht über den Blutfluss über die pECLA und die durch die pECLA fließende arteriovenöse Shuntfraktion während der beiden Versuchsphasen mit Shunt	47
Tabelle 6: Regionaler Blutfluss in ml/g/min während der vier Versuchsphasen	47

8. Literaturverzeichnis

Akça O, Doufas AG, Morioka N, Iscoe S, Fisher J, Sessler DI. Hypercapnia Improves Tissue Oxygenation. *Anesthesiology* 2002; 97: 801-806

Alessandri F, Tonetti T, Pistidda L, Busani S, Borrazzo C, Fanelli V, Polzoni M, Piazza O, Lorini L, Cattaneo S, Ricci D, Zanoni A, Girardis M, Terragni P, Tempesta M, Di Luca M, Pugliese F, Ranieri VM, On behalf of the RECORD Group. Extracorporeal CO₂ Removal During Renal Replacement Therapy to Allow Lung-Protective Ventilation in Patients With COVID-19-Associated Acute Respiratory Distress Syndrome. *ASAIO J* 2023; 69: 36-42

Allardet-Servent J, Castanier M, Signouret T, Soundaravelou R, Lepidi A, Seghboyan J-M. Safety and Efficacy of Combined Extracorporeal Co₂ Removal and Renal Replacement Therapy in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome and Acute Kidney Injury: The Pulmonary and Renal Support in Acute Respiratory Distress Syndrome Study. *Crit Care Med* 2015; 43: 2570-2581

Alpard SK, Zwischenberger JB, Tao W, Deyo DJ, Bidani A. Reduced ventilator pressure and improved P/F ratio during percutaneous arteriovenous carbon dioxide removal for severe respiratory failure. *Ann Surg* 1999; 230: 215

Amato MBP, Meade MO, Slutsky AS, Brochard L, Costa ELV, Schoenfeld DA, Stewart TE, Briel M, Talmor D, Mercat A, Richard J-CM, Carvalho CRR, Brower RG. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2015; 372: 747-755

Andersen MN, Mouritzen C. Effect of acute respiratory and metabolic acidosis on cardiac output and peripheral resistance. *Ann Surg* 1966; 163: 161-168

Araos J, Alegria L, Garcia P, Cruces P, Soto D, Erranz B, Amthauer M, Salomon T, Medina T, Rodriguez F, Ayala P, Borzone GR, Meneses M, Damiani F, Retamal J, Cornejo R, Bugedo G, Bruhn A. Near-Apneic Ventilation Decreases Lung Injury and Fibroproliferation in an Acute Respiratory Distress Syndrome Model with Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 199: 603-612

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) e.V. 2017: S3-Leitlinie Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei

akuter respiratorischer Insuffizienz. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/001-021> (zugegriffen 31. Oktober 2022)

Archibald LH, Moody FG, Simons M. Measurement of gastric blood flow with radioactive microspheres. *J Appl Physiol* 1975; 38: 1051-1056

Ashbaugh DG, Boyd Bigelow D, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 1967; 290: 319-323

Awad J, Rao TJ, Deslauriers J, Martin L, Lautier A, Guidoin R. Cardiopulmonary dynamics during pumpless arteriovenous bypass for respiratory assistance. *Int J Artif Organs* 1990; 13: 672-680

Barbaro RP, MacLaren G, Boonstra PS, Iwashyna TJ, Slutsky AS, Fan E, Bartlett RH, Tonna JE, Hyslop R, Fanning JJ, Rycus PT, Hyer SJ, Anders MM, Agerstrand CL, Hryniewicz K, Diaz R, Lorusso R, Combes A, Brodie D, Alexander P, Barrett N, Bělohávek J, Fisher D, Fraser J, Hssain AA, Jung JS, McMullan M, Mehta Y, Ogino MT, Paden ML, Shekar K, Stead C, Abu-Omar Y, Agnoletti V, Akbar A, Alfoudri H, Alviar C, Aronsky V, August E, Auzinger G, Aveja H, Bakken R, Balcells J, Bangalore S, Barnes BW, Bautista A, Bellows LL, Beltran F, Benharash P, Benni M, Berg J, Bertini P, Blanco-Schweizer P, Brunsvold M, Budd J, Camp D, Caridi-Scheible M, Carton E, Casanova-Ghosh E, Castleberry A, Chipongian CT, Choi CW, Circelli A, Cohen E, Collins M, Copus S, Coy J, Crist B, Cruz L, Czuczwar M, Daneshmand M, Li DD, Cruz KD, Devers C, Duculan T, Durham L, Elapavaluru S, Kraemer CVE, Filho EC, Fitzgerald J, Foti G, Fox M, Fritschen D, Fullerton D, Gelandt E, Gerle S, Giani M, Goh SG, Govener S, Grone J, Guber M, Gudzenko V, Gutteridge D, Guy J, Haft J, Hall C, Hassan IF, Herrán R, Hirose H, Ibrahim AS, Igielski D, Ivascu FA, Blasco JI, Jackson J, Jain H, Jaiswal B, Johnson AC, Juryneć JA, Kellter NM, Kohl A, Kon Z, Kredel M, Kriska K, Kunavarapu C, Lansink-Hartgring O, LaRocque J, Larson SB, Layne T, Ledot S, Lena N, Lillie J, Lotz G, Lucas M, Ludwigson L, Maas JJ, Maertens J, Mast D, McCardle S, McDonald B, McLarty A, McMahon C, Meybohm P, Meyns B, Miller C, Neto FM, Morris K, Muellenbach R, Nicholson M, O'Brien S, O'Keefe K, Ogston T, Oldenburg G, Oliveira FM, Oppel E, Pardo D, Parker SJ, Pedersen FM, Pellecchia C, Pelligrini JAS, Pham TTN, Phillips AR, Pirani T, Piwowarczyk P, Plambeck R, Pruett W, Quandt B, Ramanathan K, Rey A, Reyher C, Brio JR del,

Roberts R, Roe D, Roeleveld PP, Rudy J, Rueda LF, Russo E, Ballesteros JS, Satou N, Saueressig MG, Saunders PC, Schlotterbeck M, Schwarz P, Scriven N, Serra A, Shamsah M, Sim L, Smart A, Smith A, Smith D, Smith M, Sodha N, Sonntagbauer M, Sorenson M, Stallkamp EB, Stewart A, Swartz K, Takeda K, Thompson S, Toy B, Tuazon D, Uchiyama M, Udeozo OI, Poppel S van, Ventetuolo C, Vercaemst L, Chau NVV, Wang I-W, Williamson C, Wilson B, Winkels H. Extracorporeal membrane oxygenation support in COVID-19: an international cohort study of the Extracorporeal Life Support Organization registry. *Lancet* 2020; 396: 1071-1078

Bein T, Weber F, Philipp A, Prasser C, Pfeifer M, Schmid FX, Butz B, Birnbaum D, Taeger K, Schlitt HJ. A new pumpless extracorporeal interventional lung assist in critical hypoxemia/hypercapnia. *Crit Care Med* 2006; 34: 1372-1377

Bein T, Weber-Carstens S. Techniques of extracorporeal lung support. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2008; 43: 786-791

Bein T, Weber-Carstens S, Goldmann A, Müller T, Staudinger T, Brederlau J, Muellenbach R, Dembinski R, Graf BM, Wewalka M, Philipp A, Wernecke K-D, Lubnow M, Slutsky AS. Lower tidal volume strategy (≈ 3 ml/kg) combined with extracorporeal CO₂ removal versus 'conventional' protective ventilation (6 ml/kg) in severe ARDS: The prospective randomized Xtravent-study. *Intensive Care Med* 2013; 39: 847-856

Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A, Gattinoni L, van Haren F, Larsson A, McAuley DF, Ranieri M, Rubenfeld G, Thompson BT, Wrigge H, Slutsky AS, Pesenti A, for the LUNG SAFE Investigators and the ESICM Trials Group. Epidemiology, patterns of care and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries. *JAMA* 2016; 315: 788

Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, Lamy M, LeGall JR, Morris A, Spragg R. Report of the American-European consensus conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes and clinical trial coordination. The Consensus Committee. *Intensive Care Med* 1994; 20: 225-232

Bersten AD, Edibam C, Hunt T, Moran J, Group TAANZICSC. Incidence and mortality of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome in three Australian states. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 443-448

Biesold D, Kurosawa M, Sato A, Trzebski A. Hypoxia and hypercapnia increase the sympathoadrenal medullary functions in anesthetized, artificially ventilated rats. *Jpn J Physiol* 1989; 39: 511-522

Bloom SR, Edwards AV, Hardy RN. Adrenal and pancreatic endocrine responses to hypoxia and hypercapnia in the calf. *J Physiol* 1977; 269: 131-154

Boschert K, Flecknell PA, Fosse RT, Framstad T, Ganter M, Sjøstrand U, Stevens J, Thurman J. Ketamine and its use in the pig. Recommendations of the Consensus meeting on Ketamine Anaesthesia in Pigs, Bergen 1994. Ketamine Consensus Working Group. *Lab Anim* 1996; 30: 209-219

Boyle AJ, McDowell C, Agus A, Logan D, Stewart JD, Jackson C, Mills J, McNamee JJ, McAuley DF. Acute hypoxaemic respiratory failure after treatment with lower tidal volume ventilation facilitated by extracorporeal carbon dioxide removal: long-term outcomes from the REST randomised trial. *Thorax* 2023; 78: 767-774

Brederlau J, Anetseder M, Muellenbach R, Wurmb T, Schwemmer U, Roewer N. The present role of interventional lung assist (ILA) in critical care medicine. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2005; 40: 74-78

Briel M, Meade M, Mercat A, Brower RG, Talmor D, Walter SD, Slutsky AS, Pullenayegum E, Zhou Q, Cook D, Brochard L, Richard J-CM, Lamontagne F, Bhatnagar N, Stewart TE, Guyatt G. Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2010; 303: 865

Brodie D, Slutsky AS, Combes A. Extracorporeal Life Support for Adults With Respiratory Failure and Related Indications: A Review. *JAMA* 2019; 322: 557-568

Brofman JD, Leff AR, Munoz NM, Kirchhoff C, White SR. Sympathetic secretory response to hypercapnic acidosis in swine. *J Appl Physiol* (1985) 1990; 69: 710-717

Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, Matthay MA, Morris A, Ancukiewicz M, Schoenfeld D, Thompson BT, National Heart, Lung, and Blood Institute ARDS Clinical Trials Network. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2004; 351: 327-336

Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson TB, Wheeler A, The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342: 1301-1308

Brown SD, Clark C, Gutierrez G. Pulmonary lactate release in patients with sepsis and the adult respiratory distress syndrome. *J Crit Care* 1996; 11: 2-8

Brun-Buisson C, Minelli C, Bertolini G, Brazzi L, Pimentel J, Lewandowski K, Bion J, Romand J-A, Villar J, Thorsteinsson A, Damas P, Armaganidis A, Lemaire F. Epidemiology and outcome of acute lung injury in European intensive care units: Results from the ALIVE study. *Intensive Care Med* 2004; 30: 51-61

Brunston RL, Tao W, Bidani A, Alpard SK, Traber DL, Zwischenberger JB. Prolonged hemodynamic stability during arteriovenous carbon dioxide removal for severe respiratory failure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 114: 1107-1114

Brunston RL, Tao W, Bidani A, Traber DL, Zwischenberger JB. Organ blood flow during arteriovenous carbon dioxide removal. *ASAIO J* 1997; 43: M821-824

Buckberg GD, Luck JC, Payne DB, Hoffman JI, Archie JP, Fixler DE. Some sources of error in measuring regional blood flow with radioactive microspheres. *J Appl Physiol* 1971; 31: 598-604

Bull TM, Clark B, McFann K, Moss M. Pulmonary Vascular Dysfunction Is Associated with Poor Outcomes in Patients with Acute Lung Injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 1123-1128

Cappadona F, Costa E, Mallia L, Sangregorio F, Nescis L, Zanetti V, Russo E, Bianzina S, Viazzi F, Esposito P. Extracorporeal Carbon Dioxide Removal: From Pathophysiology

to Clinical Applications; Focus on Combined Continuous Renal Replacement Therapy. *Biomedicines* 2023; 11: 142

Cardenas VJ, Zwischenberger JB, Tao W, Nguyen PD, Schroeder T, Traber LD, Traber DL, Bidani A. Correction of blood pH attenuates changes in hemodynamics and organ blood flow during permissive hypercapnia. *Crit Care Med* 1996; 24: 827-834

Chapman J, Adams M, Geha AS. Hemodynamic response to pumpless extracorporeal membrane oxygenation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 99: 741-750

Chen Y, Wang S, Huang J, Fu Yingyun, Wen J, Zhou C, Fu Yang, Liu L. Application of extracorporeal carbon dioxide removal combined with continuous blood purification therapy in ARDS with hypercapnia in patients with critical COVID-19. *Clin Hemorheol Microcirc* 2021; 78: 199-207

Combes A, Auzinger G, Capellier G, du Cheyron D, Clement I, Consales G, Dabrowski W, De Bels D, de Molina Ortiz FJG, Gottschalk A, Hilty MP, Pestaña D, Sousa E, Tully R, Goldstein J, Harenski K. ECCO2R therapy in the ICU: consensus of a European round table meeting. *Crit Care* 2020; 24: 490

Combes A, Fanelli V, Pham T, Ranieri VM, Goligher EC, Brodie D, Pesenti A, Beale R, Brochard L, Chiche J-D, Fan E, de Backer D, Francois G, Ferguson N, Laffey J, Mercat A, Mc Auley DF, Müller T, Quintel M, Vincent J-L, Taccone FS, Peperstraete H, Morimont P, Schmidt M, Levy B, Diehl J-L, Guervilly C, Capelier G, Vieillard-Baron A, Messika J, Karagiannidis C, Moerer O, Urbino R, Antonelli M, Mojoli F, Alessandri F, Grasselli G, Donker D, Ferrer R, Slutsky JMAS, On behalf of the European Society of Intensive Care Medicine Trials Group and the “Strategy of Ultra-Protective lung ventilation with Extracorporeal CO2 Removal for New-Onset moderate to severe ARDS” (SUPERNOVA) investigators. Feasibility and safety of extracorporeal CO2 removal to enhance protective ventilation in acute respiratory distress syndrome: the SUPERNOVA study. *Intensive Care Med* 2019; 45: 592-600

Combes A, Hajage D, Capellier G, Demoule A, Lavoué S, Guervilly C, Da Silva D, Zafrani L, Tirot P, Veber B, Maury E, Levy B, Cohen Y, Richard C, Kalfon P, Bouadma L, Mehdaoui H, Beduneau G, Lebreton G, Brochard L, Ferguson ND, Fan E, Slutsky AS, Brodie D,

Mercat A. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med* 2018; 378: 1965-1975

Conrad SA, Broman LM, Taccone FS, Lorusso R, Malfertheiner MV, Pappalardo F, Di Nardo M, Belliato M, Grazioli L, Barbaro RP, McMullan DM, Pellegrino V, Brodie D, Bembea MM, Fan E, Mendonca M, Diaz R, Bartlett RH. The Extracorporeal Life Support Organization Maastricht Treaty for Nomenclature in Extracorporeal Life Support. A Position Paper of the Extracorporeal Life Support Organization. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 198: 447-451

Conrad SA, Zwischenberger JB, Grier LR, Alpard SK, Bidani A. Total extracorporeal arteriovenous carbon dioxide removal in acute respiratory failure: a phase I clinical study. *Intensive Care Med* 2001; 27: 1340-1351

Consales G, Zamidei L, Turani F, Atzeni D, Isoni P, Boscolo G, Saggioro D, Resta MV, Ronco C. Combined Renal-Pulmonary Extracorporeal Support with Low Blood Flow Techniques: A Retrospective Observational Study (CICERO Study). *Blood Purif* 2022; 51: 299-308

Contreras M, Masterson C, Laffey JG. Permissive hypercapnia: what to remember. *Curr Opin Anaesthesiol* 2015; 28: 26-37

Costa ELV, Slutsky AS, Brochard LJ, Brower R, Serpa-Neto A, Cavalcanti AB, Mercat A, Meade M, Morais CCA, Goligher E, Carvalho CRR, Amato MBP. Ventilatory Variables and Mechanical Power in Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2021; 204: 303-311

Cullen DJ, Eger EI. Cardiovascular effects of carbon dioxide in man. *Anesthesiology* 1974; 41: 345-349

Curley G, Laffey JG, Kavanagh BP. Bench-to-bedside review: Carbon dioxide. *Crit Care* 2010; 14: 220

Dembinski R, Hochhausen N, Terbeck S, Uhlig S, Dassow C, Schneider M, Schachtrupp A, Henzler D, Rossaint R, Kuhlen R. Pumpless extracorporeal lung assist for protective mechanical ventilation in experimental lung injury. *Crit Care Med* 2007; 35: 2359-2366

Dianti J, McNamee JJ, Slutsky AS, Fan E, Ferguson ND, McAuley DF, Goligher EC. Determinants of Effect of Extracorporeal CO₂ Removal in Hypoxemic Respiratory Failure. *NEJM Evid* 2023; 2

Diaz JV, Brower R, Calfee CS, Matthay MA. Therapeutic strategies for severe acute lung injury. *Crit Care Med* 2010; 38: 1644-1650

Dreyfuss D, Basset G, Soler P, Saumon G. Intermittent positive-pressure hyperventilation with high inflation pressures produces pulmonary microvascular injury in rats. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 880-884

Dreyfuss D, Soler P, Basset G, Saumon G. High inflation pressure pulmonary edema: respective effects of high airway pressure, high tidal volume and positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137: 1159-1164

Duscio E, Cipulli F, Vasques F, Collino F, Rapetti F, Romitti F, Behnemann T, Niewenhuys J, Tonetti T, Pasticci I, Vassalli F, Reupke V, Moerer O, Quintel M, Gattinoni L. Extracorporeal CO₂ Removal: The Minimally Invasive Approach, Theory, and Practice. *Crit Care Med* 2019; 47: 33

Dutton R, Levitzky M, Berkman R. Carbon dioxide and liver blood flow. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1976; 12: 265-273

Egan EA. Effect of lung inflation on alveolar permeability to solutes. *Ciba Foud Symp* 1976; 38: 101-124

Erhardt W, Kölle P, Henke J, Baumgartner C, Tacke S. Anästhesie und Analgesie beim Klein- und Heimtier: mit Exoten, Labortieren, Vögeln, Reptilien, Amphibien und Fischen. Stuttgart: Schattauer, 2012

Falke KJ, Pontoppidan H, Kumar A, Leith DE, Geffin B, Laver MB. Ventilation with end-expiratory pressure in acute lung disease. *J Clin Invest* 1972; 51: 2315-2323

Fallot RJ, Hill JD, Eberhart RC, Bramson ML, Tucker HJ, Ratliff JL. Treatment of acute respiratory failure with prolonged extracorporeal oxygenation. *Chest* 1974; 66: 38S-40S

Fan E, Del Sorbo L, Goligher EC, Hodgson CL, Munshi L, Walkey AJ, Adhikari NKJ, Amato MBP, Branson R, Brower RG, Ferguson ND, Gajic O, Gattinoni L, Hess D, Mancebo J, Meade MO, McAuley DF, Pesenti A, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Rubin E, Seckel M, Slutsky AS, Talmor D, Thompson BT, Wunsch H, Uleryk E, Brozek J, Brochard LJ. An official American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine clinical practice guideline: Mechanical ventilation in adult patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195: 1253-1263

Fan FC, Schuessler GB, Chen RY, Chien S. Determinations of blood flow and shunting of 9- and 15-micrometer spheres in regional beds. *Am J Physiol* 1979; 237: H25-33

Fanelli V, Ranieri MV, Mancebo J, Moerer O, Quintel M, Morley S, Moran I, Parrilla F, Costamagna A, Gaudiosi M, Combes A. Feasibility and safety of low-flow extracorporeal carbon dioxide removal to facilitate ultra-protective ventilation in patients with moderate acute respiratory distress syndrome. *Crit Care* 2016; 20: 36

Fidkowski C, Helstrom J. Diagnosing metabolic acidosis in the critically ill: bridging the anion gap, Stewart, and base excess methods. *Can J Anaesth* 2009; 56: 247-256

Flaim SF, Morris ZQ, Kennedy TJ. Dextran as a radioactive microsphere suspending agent: severe hypotensive effect in rat. *Am J Physiol* 1978; 235: H587-591

Floerchinger B, Philipp A, Foltan M, Rupprecht L, Klose A, Camboni D, Bruenger F, Schopka S, Arlt M, Hilker M, Schmid C. Switch from venoarterial extracorporeal membrane oxygenation to arteriovenous pumpless extracorporeal lung assist. *Ann Thorac Surg* 2010; 89: 125-131

Floerchinger B, Philipp A, Klose A, Hilker M, Kobuch R, Rupprecht L, Keyser A, Pühler T, Hirt S, Wiebe K, Müller T, Langgartner J, Lehle K, Schmid C. Pumpless Extracorporeal Lung Assist: A 10-Year Institutional Experience. *Ann Thorac Surg* 2008; 86: 410-417

Forster C, Schriewer J, John S, Eckardt K-U, Willam C. Low-flow CO₂ removal integrated into a renal-replacement circuit can reduce acidosis and decrease vasopressor requirements. *Crit Care* 2013; 17: R154

Fox S, Mehkri O, Latifi M, Krishnan S, Dill T, Duggal A. Using a Low-Flow Extracorporeal Carbon Dioxide Removal (ECCO2R) System in the Management of Refractory Status Asthmaticus: A Case Series. *ASAIO J* 2024; 70(5): e70-e74

Frank CW, Wang HH, Lammerant J, Miller R, Wegria R. An experimental study of the immediate hemodynamic adjustments to acute arteriovenous fistulae of various sizes. *J Clin Invest* 1955; 34: 722-731

Frank JA, Gutierrez JA, Jones KD, Allen L, Dobbs L, Matthay MA. Low Tidal Volume Reduces Epithelial and Endothelial Injury in Acid-injured Rat Lungs. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 242-249

Fujita Y, Sakai T, Ohsumi A, Takaori M. Effects of hypocapnia and hypercapnia on splanchnic circulation and hepatic function in the beagle. *Anesth Analg* 1989; 69: 152-157

Gattinoni L, Pesenti A. The concept of „baby lung“. *Intensive Care Med* 2005; 31: 776-784

Gattinoni L, Vassalli F, Romitti F, Vasques F, Pasticci I, Duscio E, Quintel M. Extracorporeal gas exchange: when to start and how to end? *Crit Care* 2019; 23: 203

Gendreau S, Geri G, Pham T, Vieillard-Baron A, Mekontso Dessap A. The role of acute hypercapnia on mortality and short-term physiology in patients mechanically ventilated for ARDS: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2022; 48: 517-534

Gilmour DG, Douglas IH, Aitkenhead AR, Hothersall AP, Horton PW, Ledingham IM. Colon blood flow in the dog: effects of changes in arterial carbon dioxide tension. *Cardiovasc Res* 1980; 14: 11-20

Goligher EC, Combes A, Brodie D, Ferguson ND, Pesenti AM, Ranieri VM, Slutsky AS, Beale R, Brochard L, Chiche J-D, Fan E, de Backer D, Francois G, Laffey J, Mercat A, McAuley DF, Müller T, Quintel M, Vincent J-L, Taccone FS, Peperstraete H, Morimont P, Schmidt M, Levy B, Diehl J-L, Guervilly C, Capelier G, Vieillard-Baron A, Messika J, Karagiannidis C, Moerer O, Urbino R, Antonelli M, Mojoli F, Alessandri F, Grasselli G, Donker D, Ferrer R, Mancebo J, Fanelli V, Pham T, for the SUPERNOVA investigators (European Society of Intensive Care Medicine trials group) and for the International ECMO Network (ECMONet). Determinants of the effect of extracorporeal carbon dioxide

removal in the SUPERNOVA trial: implications for trial design. *Intensive Care Med* 2019; 45: 1219-1230

Grasso S, Stripoli T, Mazzone P, Pezzuto M, Lacitignola L, Centonze P, Guarracino A, Esposito C, Herrmann P, Quintel M, Trerotoli P, Bruno F, Crovace A, Staffieri F. Low Respiratory Rate Plus Minimally Invasive Extracorporeal Co2 Removal Decreases Systemic and Pulmonary Inflammatory Mediators in Experimental Acute Respiratory Distress Syndrome. *Crit Care Med* 2014; 42: e451

Gupta PD, Singh M. Neural mechanism underlying tachycardia induced by nonhypotensive a-v shunt. *Am J Physiol* 1979; 236: H 35-41

Hannon JP, Bossone CA, Wade CE. Normal physiological values for conscious pigs used in biomedical research. *Lab Anim Sci* 1990; 40: 293-298

Heinritzi K, König HE. Anesthesia in swine. *Tierarztl Prax* 1988; 16: 45-52

Hering R, Kreyer S, Putensen C. Effects of lung protective mechanical ventilation associated with permissive respiratory acidosis on regional extra-pulmonary blood flow in experimental ARDS. *BMC Anesthesiol* 2017; 17: 149

Hering R, Viehöfer A, Zinserling J, Wrigge H, Kreyer S, Berg A, Minor T, Putensen C. Effects of spontaneous breathing during airway pressure release ventilation on intestinal blood flow in experimental lung injury. *Anesthesiology* 2003; 99: 1137-1144

Heuer JF, Sauter P, Pelosi P, Herrmann P, Brück W, Perske C, Schöndube F, Crozier TA, Bleckmann A, Beißbarth T, Quintel M. Effects of pulmonary acid aspiration on the lungs and extra-pulmonary organs: a randomized study in pigs. *Crit Care* 2012; 16: R35

Hickling KG, Henderson SJ, Jackson R. Low mortality associated with low volume pressure limited ventilation with permissive hypercapnia in severe adult respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 1990; 16: 372-377

Hiley CR, Thomas GR. Effects of alpha-adrenoceptor agonists on cardiac output and its regional distribution in the pithed rat. *Br J Pharmacol* 1987; 90: 61-70

Hill JD, De Leval MR, Fallat RJ, Bramson ML, Eberhart RC, Schulte HD, Osborn JJ, Barber R, Gerbode F. Acute respiratory insufficiency. Treatment with prolonged extracorporeal oxygenation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1972; 64: 551-562

Hoeft A. Transpulmonary indicator dilution: An alternative approach for hemodynamic monitoring. In: Vincent JL, Hrsg. *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*. Berlin, Heidelberg: Springer, 1995: 593-605

Hoffbrand BI, Forsyth RP. Validity studies of the radioactive microsphere method for the study of the distribution of cardiac output, organ blood flow, and resistance in the conscious rhesus monkey. *Cardiovasc Res* 1969; 3: 426-432

Hughes RL, Mathie RT, Campbell D, Fitch W. Effect of hypercarbia on hepatic blood flow and oxygen consumption in the greyhound. *Br J Anaesth* 1979; 51: 289-296

Hummler HD, Banke K, Wolfson MR, Buonocore G, Ebsen M, Bernhard W, Tsikas D, Fuchs H. The Effects of Lung Protective Ventilation or Hypercapnic Acidosis on Gas Exchange and Lung Injury in Surfactant Deficient Rabbits. *PLOS ONE* 2016; 11: e0147807

Huppert LA, Matthay MA, Ware LB. Pathogenesis of Acute Respiratory Distress Syndrome. *Semin Respir Crit Care Med* 2019; 40: 31-39

Husain-Syed F, Birk H-W, Wilhelm J, Ronco C, Ranieri VM, Karle B, Kuhnert S, Tello K, Hecker M, Morty RE, Herold S, Kehl O, Walmrath H-D, Seeger W, Vadász I. Extracorporeal Carbon Dioxide Removal Using a Renal Replacement Therapy Platform to Enhance Lung-Protective Ventilation in Hypercapnic Patients With Coronavirus Disease 2019-Associated Acute Respiratory Distress Syndrome. *Front Med (Lausanne)* 2020; 7: 598379

Husby P, Heltne JK, Koller ME, Birkeland S, Westby J, Fosse R, Lund T. Midazolam-fentanyl-isoflurane anaesthesia is suitable for haemodynamic and fluid balance studies in pigs. *Lab Anim* 1998; 32: 316-323

Idvall J, Aronsen KF, Stenberg P. Tissue perfusion and distribution of cardiac output during ketamine anesthesia in normovolemic rats. *Acta Anaesthesiol Scand* 1980; 24: 257-263

Iglesias M, Jungebluth P, Petit C, Matute MP, Rovira I, Martínez E, Catalan M, Ramirez J, Macchiarini P. Extracorporeal lung membrane provides better lung protection than conventional treatment for severe postpneumectomy noncardiogenic acute respiratory distress syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 135: 1362-1371

İnal V, Efe S. Extracorporeal carbon dioxide removal (ECCO2R) in COPD and ARDS patients with severe hypercapnic respiratory failure. A retrospective case-control study. *Turk J Med Sci* 2021; 51: 2127-2135

Ismaiel N, Whynot S, Geldenhuys L, Xu Z, Slutsky AS, Chappe V, Henzler D. Lung-Protective Ventilation Attenuates Mechanical Injury While Hypercapnia Attenuates Biological Injury in a Rat Model of Ventilator-Associated Lung Injury. *Front Physiol* 2022; 13: 814968

Jardin F, Fellahi J-L, Beauchet A, Vieillard-Baron A, Loubières Y, Page B. Improved prognosis of acute respiratory distress syndrome 15 years on. *Intensive Care Med* 1999; 25: 936-941

Jayroe JB, Alpard SK, Wang D, Deyo DJ, Murphy JA, Zwischenberger JB. Hemodynamic Stability During Arteriovenous Carbon Dioxide Removal for Adult Respiratory Distress Syndrome: A Prospective Randomized Outcomes Study in Adult Sheep. *ASAIO J* 2001; 47: 211

Jayroe JB, Wang D, Deyo DJ, Alpard SK, Bidani A, Zwischenberger JB. The effect of augmented hemodynamics on blood flow during arteriovenous carbon dioxide removal. *ASAIO J* 2003; 49: 30-34

Kaihara S, Van Heerden PD, Migita T, Wagner HN. Measurement of distribution of cardiac output. *J Appl Physiol* 1968; 25: 696-700

Kallet RH, Jasmer RM, Pittet J-F, Tang JF, Campbell AR, Dicker R, Hemphill C, Luce JM. Clinical implementation of the ARDS network protocol is associated with reduced hospital mortality compared with historical controls. *Crit Care Med* 2005; 33: 925-929

Kapetanakis T, Siempos II, Metaxas EI, Kopterides P, Agrogiannis G, Patsouris E, Lazaris AC, Stravodimos KG, Roussos C, Armaganidis A. Metabolic acidosis may be as protective

as hypercapnic acidosis in an ex-vivo model of severe ventilator-induced lung injury: a pilot study. *BMC Anesthesiol* 2011; 11: 8

Kiefer P, Nunes S, Kosonen P, Takala J. Effect of an acute increase in PCO₂ on splanchnic perfusion and metabolism. *Intensive Care Med* 2001; 27: 775-778

Kirchheim HR. Systemic arterial baroreceptor reflexes. *Physiol Rev* 1976; 56: 100-177

Kobrin I, Kardon MB, Oigman W, Pegram BL, Frohlich ED. Role of site of microsphere injection and catheter position on systemic and regional hemodynamics in rat. *Am J Physiol* 1984; 247: H35-39

Kopp R, Bensberg R, Wardeh M, Rossaint R, Kuhlen R, Henzler D. Pumpless arterio-venous extracorporeal lung assist compared with veno-venous extracorporeal membrane oxygenation during experimental lung injury. *Br J Anaesth* 2012; 108: 745-753

Kowallik P, Schulz R, Guth BD, Schade A, Paffhausen W, Gross R, Heusch G. Measurement of regional myocardial blood flow with multiple colored microspheres. *Circulation* 1991; 83: 974-982

Kregenow DA, Rubenfeld GD, Hudson LD, Swenson ER. Hypercapnic acidosis and mortality in acute lung injury. *Crit Care Med* 2006; 34: 1-7

Kreyer S. Integration von Spontanatmung und extrakorporalen Gasaustauschverfahren in die Therapie des schweren akuten Lungenversagens (Acute Respiratory Distress Syndrome). Bonn: Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, 2021

Kreyer S, Muders T, Luepschen H, Kricklies C, Linden K, Soehle M, Zinserling J, Putensen C, Wrigge H. The effect of pumpless extracorporeal CO₂ removal on regional perfusion of the brain in experimental acute lung injury. *J Neurosurg Anesthesiol* 2013; 25: 324-329

Kreyer S, Muders T, Luepschen H, Kricklies C, Linden K, Tolba R, Varelmann D, Zinserling J, Putensen C, Wrigge H. Pumpless extracorporeal CO₂ removal restores normocapnia and is associated with less regional perfusion in experimental acute lung injury. *Acta Anaesthesiol Scand* 2014; 58: 52-60

- Krouzecky A, Matejovic M, Radej J, Rokyta R, Novak I. Perfusion pressure manipulation in porcine sepsis: effects on intestinal hemodynamics. *Physiol Res* 2006; 55: 527-533
- Laffey JG, Honan D, Hopkins N, Hyvelin J-M, Boylan JF, McLoughlin P. Hypercapnic Acidosis Attenuates Endotoxin-induced Acute Lung Injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 46-56
- Levine BA, Sirinek KR, Gaskill HV. The radiolabeled microsphere technique in gut blood flow measurement-current practice. *J Surg Res* 1984; 37: 241-255
- Makowski EL, Meschia G, Droegemueller W, Battaglia FC. Measurement of umbilical arterial blood flow to the sheep placenta and fetus in utero. Distribution to cotyledons and the intercotyledonary chorion. *Circ Res* 1968; 23: 623-631
- Martini WZ, Holcomb JB. Acidosis and coagulopathy: the differential effects on fibrinogen synthesis and breakdown in pigs. *Ann Surg* 2007; 246: 831-835
- Mas A, Saura P, Joseph D, Blanch L, Baigorri F, Artigas A, Fernández R. Effect of acute moderate changes in PaCO₂ on global hemodynamics and gastric perfusion. *Crit Care Med* 2000; 28: 360-365
- Masterson C, Horie S, McCarthy SD, Gonzalez H, Byrnes D, Brady J, Fandiño J, Laffey JG, O'Toole D. Hypercapnia in the critically ill: insights from the bench to the bedside. *Interface Focus* 2021; 11: 20200032
- Matthay MA, Zemans RL. The acute respiratory distress syndrome: Pathogenesis and treatment. *Annu Rev Pathol* 2011; 6: 147-163
- Matute-Bello G, Frevert CW, Martin TR. Animal models of acute lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2008; 295: L379-399
- Maxwell LC, Shepherd AP, McMahan CA. Microsphere passage through intestinal circulation: via shunts or capillaries? *Am J Physiol* 1985; 248: H217-224
- Maxwell LC, Shepherd AP, Riedel GL. Vasodilation or altered perfusion pressure moves 15-micrometers spheres trapped in the gut wall. *Am J Physiol* 1982; 243: H123-127

McGinn FP, Mendel D, Perry PM. The effects of alteration of CO₂ and pH on intestinal blood flow in the cat. *J Physiol* 1967; 192: 669-680

McNamee JJ, Gillies MA, Barrett NA, Perkins GD, Tunnicliffe W, Young D, Bentley A, Harrison DA, Brodie D, Boyle AJ, Millar JE, Szakmany T, Bannard-Smith J, Tully RP, Agus A, McDowell C, Jackson C, McAuley DF. Effect of Lower Tidal Volume Ventilation Facilitated by Extracorporeal Carbon Dioxide Removal vs Standard Care Ventilation on 90-Day Mortality in Patients With Acute Hypoxemic Respiratory Failure. *JAMA* 2021; 326: 1013-1023

McNay JL, Abe Y. Pressure-dependent heterogeneity of renal cortical blood flow in dogs. *Circ Res* 1970; 27: 571-587

Mekontso AD, Charron C, Devaquet J, Aboab J, Jardin F, Brochard L, Vieillard-Baron A. Impact of acute hypercapnia and augmented positive end-expiratory pressure on right ventricle function in severe acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 2009; 35: 1850-1858

Millar JE, Boyle AJ, Drake TM, Adams CE, Glass AW, Blackwood B, McNamee JJ, McAuley DF. Extracorporeal carbon dioxide removal in acute hypoxaemic respiratory failure: a systematic review, Bayesian meta-analysis and trial sequential analysis. *Eur Respir Rev* 2022; 31: 220030

Millard RW, Baig H, Vatner SF. Cardiovascular effects of radioactive microsphere suspensions and Tween 80 solutions. *Am J Physiol* 1977; 232: H331-334

Morales-Quinteros L, Camprubí-Rimblas M, Bringué J, Bos LD, Schultz MJ, Artigas A. The role of hypercapnia in acute respiratory failure. *Intensive Care Med Exp* 2019; 7: 39

Muders T, Luepschen H, Meier T, Reske AW, Zinserling J, Kreyer S, Pikkemaat R, Maripu E, Leonhardt S, Hedenstierna G, Putensen C, Wrigge H. Individualized Positive End-expiratory Pressure and Regional Gas Exchange in Porcine Lung Injury. *Anesthesiology* 2020; 132: 808-824

Muscedere JG, Mullen JB, Gan K, Slutsky AS. Tidal ventilation at low airway pressures can augment lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 1327-1334

Muthu V, Agarwal R, Sehgal IS, Peñuelas Ó, Nin N, Muriel A, Esteban A. 'Permissive' hypercapnia in ARDS: is it passé? *Intensive Care Med* 2017; 43: 952-953

Nahas GG, Zagury D, Milhaud A, Manger WM, Pappas GD. Acidemia and catecholamine output of the isolated canine adrenal gland. *Am J Physiol* 1967; 213: 1186-1192

Needham DM, Colantuoni E, Mendez-Tellez PA, Dinglas VD, Sevransky JE, Dennison Himmelfarb CR, Desai SV, Shanholtz C, Brower RG, Pronovost PJ. Lung protective mechanical ventilation and two year survival in patients with acute lung injury: prospective cohort study. *BMJ* 2012; 344: e2124-e2124

Nentwich J, Wichmann D, Kluge S, Lindau S, Mutlak H, John S. Low-flow CO₂ removal in combination with renal replacement therapy effectively reduces ventilation requirements in hypercapnic patients: a pilot study. *Ann Intensive Care* 2019; 9: 3

Nilsson MCA, Fredén F, Wiklund P, Hambræus-Jonzon K. No effect of metabolic acidosis on nitric oxide production in hypoxic and hyperoxic lung regions in pigs. *Acta Physiol (Oxf)* 2011; 202: 59-68

Nin N, Muriel A, Peñuelas O, Brochard L, Lorente JA, Ferguson ND, Raymondos K, Ríos F, Violi DA, Thille AW, González M, Villagomez AJ, Hurtado J, Davies AR, Du B, Maggiore SM, Soto L, D'Empaire G, Matamis D, Abroug F, Moreno RP, Soares MA, Arabi Y, Sandi F, Jibaja M, Amin P, Koh Y, Kuiper MA, Bülow H-H, Zeggwagh AA, Anzueto A, Sznajder JI, Esteban A, for the VENTILA Group. Severe hypercapnia and outcome of mechanically ventilated patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 2017; 43: 200-208

Norman J, Atkinson SA. The effect of cardiac sympathetic blockade on the relationship between cardiac output and carbon dioxide tension in the anaesthetized dog. *Br J Anaesth* 1970; 42: 592-602

O'Croinin DF, Nichol AD, Hopkins N, Boylan J, O'Brien S, O'Connor C, Laffey JG, McLoughlin P. Sustained hypercapnic acidosis during pulmonary infection increases bacterial load and worsens lung injury. *Crit Care Med* 2008; 36: 2128-2135

Ohtake S, Kawashima Y, Hirose H, Matsuda H, Nakano S, Kaku K, Okuda A. Experimental evaluation of pumpless arteriovenous ECMO with polypropylene hollow fiber membrane oxygenator for partial respiratory support. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1983; 29: 237-241

Papazian L, Aubron C, Brochard L, Chiche J-D, Combes A, Dreyfuss D, Forel J-M, Guérin C, Jaber S, Mekontso-Dessap A, Mercat A, Richard J-C, Roux D, Vieillard-Baron A, Faure H. Formal guidelines: management of acute respiratory distress syndrome. *Ann Intensive Care* 2019; 9: 69

Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, Wilson A, Allen E, Thalanany MM, Hibbert CL, Truesdale A, Clemens F, Cooper N, Firmin RK, Elbourne D, CESAR trial collaboration. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 1351-1363

Price LC, McAuley DF, Marino PS, Finney SJ, Griffiths MJ, Wort SJ. Pathophysiology of pulmonary hypertension in acute lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2012; 302: L803-L815

Putensen C, Muders T, Varelmann D, Wrigge H. The impact of spontaneous breathing during mechanical ventilation. *Curr Opin Crit Care* 2006; 12: 13-18

Putensen C, Zech S, Wrigge H, Zinserling J, Stüber F, Von Spiegel T, Mutz N. Long-term effects of spontaneous breathing during ventilatory support in patients with acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 43-49

Puybasset L, Gusman P, Muller J-C, Cluzel P, Coriat P, Rouby J-J, the Group and CSASG. Regional distribution of gas and tissue in acute respiratory distress syndrome. III. Consequences for the effects of positive end-expiratory pressure. *Intensive Care Med* 2000; 26: 1215-1227

Rabinovici R, Neville LF, Abdullah F, Phillip DR, Vernick J, Fong KL, Hillegas L, Feuerstein G. Aspiration-induced lung injury: role of complement. *Crit Care Med* 1995; 23: 1405-1411

Ranieri MV, Rubenfeld GD, Thompson TB, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, Comporata L, Slutsky AS. Acute respiratory distress syndrome: The Berlin definition. *JAMA* 2012; 307(23): 2526-2533

Ranieri VM, Giunta F, Suter PM, Slutsky AS. Mechanical ventilation as a mediator of multisystem organ failure in acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 2000; 284: 43-44

Redant S, Bels DD, Barbance O, Loulidi G, Honoré PM. Extracorporeal CO₂ Removal Integrated within a Continuous Renal Replacement Circuit Offers Multiple Advantages. *BPU* 2021; 50: 9-16

Reilly JP, Christie JD, Meyer NJ. Fifty Years of Research in ARDS. Genomic Contributions and Opportunities. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196: 1113-1121

Reng M, Philipp A, Kaiser M, Pfeifer M, Gruene S, Schoelmerich J. Pumpless extracorporeal lung assist and adult respiratory distress syndrome. *Lancet* 2000; 356: 219-220

Revelly JP, Liaudet L, Frascarolo P, Joseph JM, Martinet O, Markert M. Effects of norepinephrine on the distribution of intestinal blood flow and tissue adenosine triphosphate content in endotoxic shock. *Crit Care Med* 2000; 28: 2500-2506

Richardson DW, Wasserman AJ, Patterson JL. General and regional circulatory responses to change in blood pH and carbon dioxide tension. *J Clin Invest* 1961; 40: 31-43

Rosenthal C, Caronia C, Quinn C, Lugo N, Sagy M. A comparison among animal models of acute lung injury. *Crit Care Med* 1998; 26: 912-916

Rubenfeld GD, Caldwell E, Peabody E, Weaver J, Martin DP, Neff M, Stern EJ, Hudson LD. Incidence and outcomes of acute lung injury. *N Engl J Med* 2005; 353: 1685-1693

Rudolph AM, Heymann MA. The circulation of the fetus in utero. Methods for studying distribution of blood flow, cardiac output and organ blood flow. *Circ Res* 1967; 21: 163-184

Sahetya SK, Goligher EC, Brower RG. Fifty Years of Research in ARDS. Setting Positive End-Expiratory Pressure in Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195: 1429-1438

Sameed M, Meng Z, Marciniak ET. EOLIA trial: the future of extracorporeal membrane oxygenation in acute respiratory distress syndrome therapy? *Breathe (Sheff)* 2019; 15: 244-246

Santos RS, Maia L de A, Oliveira MV, Santos CL, Moraes L, Pinto EF, Samary C dos S, Machado JA, Carvalho AC, Fernandes MV de S, Martins V, Capelozzi VL, Morales MM, Koch T, Gama de Abreu M, Pelosi P, Silva PL, Rocco PRM. Biologic Impact of Mechanical Power at High and Low Tidal Volumes in Experimental Mild Acute Respiratory Distress Syndrome. *Anesthesiology* 2018; 128: 1193-1206

Schmalstieg FC, Keeney SE, Rudloff HE, Palkowetz KH, Cevallos M, Zhou X, Cox RA, Hawkins HK, Traber DL, Zwischenberger JB. Arteriovenous CO₂ Removal Improves Survival Compared to High Frequency Percussive and Low Tidal Volume Ventilation in a Smoke/Burn Sheep Acute Respiratory Distress Syndrome Model. *Ann Surg* 2007; 246: 512-523

Schmidt M, Jaber S, Zogheib E, Godet T, Capellier G, Combes A. Feasibility and safety of low-flow extracorporeal CO₂ removal managed with a renal replacement platform to enhance lung-protective ventilation of patients with mild-to-moderate ARDS. *Crit Care* 2018; 22: 122

Shapiro SS, Wilk MB. An analysis of variance test for normality (Complete samples). *Biometrika* 1965; 52: 591-611

Slutsky AS, Tremblay LN. Multiple system organ failure: Is mechanical ventilation a contributing factor? *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1721-1725

St John RC, Mizer LA, Kindt GC, Weisbrode SE, Moore SA, Dorinsky PM. Acid aspiration-induced acute lung injury causes leukocyte-dependent systemic organ injury. *J Appl Physiol* (1985) 1993; 74: 1994-2003

Stapleton RD, Wang BM, Hudson LD, Rubenfeld GD, Caldwell ES, Steinberg KP. Causes and timing of death in patients with ARDS. *Chest* 2005; 128: 525-532

Stengl M, Ledvinova L, Chvojka J, Benes J, Jarkovska D, Holas J, Soukup P, Svirglerová J, Matejovic M. Effects of clinically relevant acute hypercapnic and metabolic acidosis on the cardiovascular system: an experimental porcine study. *Crit Care* 2013; 17: R303

Stewart GN. The pulmonary circulation time, the quantity of blood in the lungs and the output of the heart. *Am J Physiol* 1921; 58: 20-44

Stüber F, Wrigge H, Schroeder S, Wetegrove S, Zinserling J, Hoeft A, Putensen C. Kinetic and reversibility of mechanical ventilation-associated pulmonary and systemic inflammatory response in patients with acute lung injury. *Intensive Care Med* 2002; 28: 834-841

Swindle MM. Swine in the laboratory: Surgery, anesthesia, imaging and experimental techniques. Boca Raton: CRC Press, 2007

Tao W, Brunston RL, Bidani A, Pirtle P, Dy J, Cardenas VJ, Traber DL, Zwischenberger JB. Significant reduction in minute ventilation and peak inspiratory pressures with arteriovenous CO sub 2 removal during severe respiratory failure. *Crit Care Med* 1997; 25: 689

Tashkin DP, Goldstein PJ, Simmons DH. Effect of acute respiratory acidosis on mesenteric circulation of dogs. *Am J Physiol* 1969; 217: 1549-1558

Teplinski K, OToole M, Olman M, Walley KR, Wood L. Effect of lactic acidosis on canine hemodynamics and left ventricular function. *Am J Physiol* 1990; 258: H923-H1259

Terragni PP, Del Sorbo L, Mascia L, Urbino R, Martin EL, Birocco A, Faggiano C, Quintel M, Gattinoni L, Ranieri MV. Tidal volume lower than 6 ml/kg enhances lung protection. *Anesthesiology* 2009; 111: 826-835

Terragni PP, Rosboch G, Tealdi A, Corno E, Menaldo E, Davini O, Gandini G, Herrmann P, Mascia L, Quintel M, Slutsky AS, Gattinoni L, Ranieri VM. Tidal hyperinflation during low tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 160-166

Theres H, Binkau J, Laule M, Heinze R, Hundertmark J, Blobner M, Erhardt W, Baumann G, Stangl K. Phase-related changes in right ventricular cardiac output under volume-controlled mechanical ventilation with positive end-expiratory pressure. *Crit Care Med* 1999; 27: 953-958

Thompson BT, Matthay MA. The Berlin Definition of ARDS versus Pathological Evidence of Diffuse Alveolar Damage. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 675-677

Tiruvoipati R, Akkanti B, Dinh K, Barrett N, May A, Kimmel J, Conrad SA. Extracorporeal Carbon Dioxide Removal With the Hemolung in Patients With Acute Respiratory Failure: A Multicenter Retrospective Cohort Study. *Crit Care Med* 2023; 51: 892-902

Tiruvoipati R, Pilcher D, Buscher H, Botha J, Bailey M. Effects of Hypercapnia and Hypercapnic Acidosis on Hospital Mortality in Mechanically Ventilated Patients. *Crit Care Med* 2017; 45: e649

Tonelli AR, Zein J, Adams J, Ioannidis JPA. Effects of interventions on survival in acute respiratory distress syndrome: an umbrella review of 159 published randomized trials and 29 meta-analyses. *Intensive Care Med* 2014; 40: 769-787

Tonna JE, Abrams D, Brodie D, Greenwood JC, RUBIO Mateo-Sidron JA, Usman A, Fan E. Management of Adult Patients Supported with Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation (VV ECMO): Guideline from the Extracorporeal Life Support Organization (ELSO). *ASAIO J* 2021; 67: 601-610

Tramm R, Ilic D, Davies AR, Pellegrino VA, Romero L, Hodgson C. Extracorporeal membrane oxygenation for critically ill adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 1: CD010381

Tremblay L, Valenza F, Ribeiro SP, Li J, Slutsky AS. Injurious ventilatory strategies increase cytokines and c-fos m-RNA expression in an isolated rat lung model. *J Clin Invest* 1997; 99: 944-952

Universitäts- und Landesbibliothek Bonn. 2013: Beeinflussung der regionalen zerebralen Perfusion durch den Einsatz einer interventionellen Lungenassistenz im experimentellen

Lungenschaden. <https://nbn-resolving.org/urn:nbn:de:hbz:5n-33585> (zugegriffen 9. September 2022)

Varelmann D, Muders T, Zinserling J, Guenther U, Magnusson A, Hedenstierna G, Putensen C, Wrigge H. Cardiorespiratory effects of spontaneous breathing in two different models of experimental lung injury: a randomized controlled trial. *Crit Care* 2008; 12: R135

Vatner SF, McRitchie RJ, Braunwald E. Effects of dobutamine on left ventricular performance, coronary dynamics, and distribution of cardiac output in conscious dogs. *J Clin Invest* 1974; 53: 1265-1273

Vikenes K, Westby J, Matre K, Farstad M, Nordrehaug JE. Percutaneous assessment of coronary blood flow and cardiac biomarkers. *Ultrasound Med Biol* 2002; 28: 39-48

Villar J, Blanco J, Añón JM, Santos-Bouza A, Blanch L, Ambrós A, Gandía F, Carriedo D, Mosteiro F, Basaldúa S, Fernández RL, Kacmarek RM. The ALIEN study: incidence and outcome of acute respiratory distress syndrome in the era of lung protective ventilation. *Intensive Care Med* 2011; 37: 1932-1941

Villar J, Kacmarek RM, Pérez-Méndez L, Aguirre-Jaime A. A high positive end-expiratory pressure, low tidal volume ventilatory strategy improves outcome in persistent acute respiratory distress syndrome: A randomized, controlled trial. *Crit Care Med* 2006; 34: 1311-1318

Wang R, Sun B, Li X, Tang X, He H, Li Y, Yuan X, Li H, Chu H, Tong Z. Mechanical Ventilation Strategy Guided by Transpulmonary Pressure in Severe Acute Respiratory Distress Syndrome Treated With Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Crit Care Med* 2020; 48: 1280

Wang Z, Su F, Bruhn A, Yang X, Vincent J-L. Acute hypercapnia improves indices of tissue oxygenation more than dobutamine in septic shock. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 178-183

Webb HH, Tierney DF. Experimental pulmonary edema due to intermittent positive pressure ventilation with high inflation pressures. Protection by positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis* 1974; 110: 556-565

Weissman ML, Rubinstein EH, Sonnenschein RR. Vascular response to short-term systemic hypoxia, hypercapnia, and asphyxia in the cat. *Am J Physiol* 1976; 230: 595-601

Zambon M, Vincent JL. Mortality rates for patients with acute lung Injury/ARDS have decreased over time. *Chest* 2008; 133: 1120-1127

Zanella A, Pesenti A, Busana M, De Falco S, Di Girolamo L, Scotti E, Protti I, Colombo SM, Scaravilli V, Biancolilli O, Carlin A, Gori F, Battistin M, Dondossola D, Pirrone F, Salerno D, Gatti S, Grasselli G. A Minimally Invasive and Highly Effective Extracorporeal CO₂ Removal Device Combined With a Continuous Renal Replacement Therapy. *Crit Care Med* 2022; 50: e468-e476

Zhou Z, Li Z, Liu C, Wang F, Zhang L, Fu P. Extracorporeal carbon dioxide removal for patients with acute respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. *Ann Med* 2023; 55: 746-759

Zimmermann M, Bein T, Arlt M, Philipp A, Rupprecht L, Mueller T, Lubnow M, Graf BM, Schlitt HJ. Pumpless extracorporeal interventional lung assist in patients with acute respiratory distress syndrome: a prospective pilot study. *Crit Care* 2009; 13: R10

Zwischenberger JB, Conrad SA, Alpard SK, Grier LR, Bidani A. Percutaneous extracorporeal arteriovenous CO₂ removal for severe respiratory failure. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 181-187

9. Danksagung

Zuletzt möchte ich allen danken, die zur erfolgreichen Fertigstellung dieser Arbeit beigetragen haben.

Prof. Dr. med. Hermann Wrigge danke ich für die Vergabe des Themas und die Ermöglichung und Betreuung der Versuchsdurchführung. Mein Dank gilt Prof. Dr. med. Christian Putensen für die weitere Übernahme der Betreuung sowie das mir entgegengebrachte Vertrauen bei dieser wissenschaftlichen Arbeit und während meiner klinischen Laufbahn.

Ohne meine geschätzten Kollegen PD Dr. med. Thomas Muders und PD Dr. med. Stefan Kreyer wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen. Daher gilt ihnen mein besonderer Dank für die steten geduldigen Erklärungen und Anleitungen, die Hilfe bei der Durchführung der Versuche, der Auswertung sowie der Veröffentlichung der Arbeit und für die immer angenehme Arbeitsatmosphäre. Sie haben nicht zuletzt während der Versuchstage mein Interesse für die Intensivmedizin geweckt. Herzlichen Dank an Thomas Muders für seine Korrekturen und Anregungen bei der Fertigstellung der Arbeit und für seine Geduld mit mir. Was lange währt...

Ich danke Herrn Dr. rer. nat. Dipl. Phys. Jörg Zinserling für seine Mithilfe bei der Durchführung der Versuche sowie der statistischen Auswertung.

Auch ein Dankeschön an Ute Lohmer für ihre Ratschläge im Labor.

Ich danke Herrn Mario Sitzia für die fachliche Hilfe bei der Tierpräparation im OP.

Mit Dr. med. Katharina Linden habe ich viele gemeinsame Stunden während der Versuchs- und Labortage verbracht, in denen wir neben der Arbeit auch viel gelacht und uns schätzen gelernt haben. Wir waren ein tolles Team, danke dafür!

Ich danke meinen Großeltern Gerda und Hartmut, ohne die ich niemals die Chance gehabt hätte, zu sein, wo ich heute bin.

Meinem Mann Florian danke ich für seine bedingungslose Unterstützung, seine motivierenden Worte und seine Geduld.