

Der Einfluss der inspiratorischen Sauerstofffraktion
auf die Herzfunktion der Ratte
unter femoral kanülierter Venno-arterieller Extrakorporaler
Membranoxygenierung

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Charlotte Rebecca Schulte
aus Paderborn

Gießen, den 11. Juli 2023

Aus dem Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen
Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, UKGM, Standort Gießen

Betreuer: Prof. Dr. Michael Sander

Gutachter/in: Prof. Dr. Oliver Dörr

Prüfungsvorsitz: Prof. Dr. Till Keller

Prüfungsmittglied: Prof. Dr. Andreas Hecker

Tag der Disputation: 3. Juli 2024

Es ist nicht genug, zu wissen,

man muss auch anwenden.

Es ist nicht genug, zu wollen,

man muss auch tun.

- J.W. von Goethe

Für die Prinzen und Füchse dieses Planeten,
deren Herzen wissen, wie man das Wesentliche sieht.

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
1.1	Entwicklung der ECMO	1
1.2	Funktionsweise und Anwendung der ECMO	2
1.3	Zugrundeliegendes Funktionsprinzip	2
1.3.1	Kanülierungstechniken	3
1.3.2	Antikoagulation	6
1.4	Indikationen	7
1.4.1	Veno-Venöse ECMO	8
1.4.2	Veno-Arterielle ECMO	9
1.5	Kontraindikationen	10
1.6	Allgemeine Komplikationen	11
1.6.1	Hämodilution	12
1.7	V-A ECMO spezifische Komplikationen	13
1.7.1	Verminderung der koronaren Perfusion	13
1.7.2	Die Wasserscheide	14
1.7.3	Alternative Kanülierungen	17
1.8	V-A ECMO-Rattenmodelle	17
1.9	Wach-ECMO	18
1.9.1	CO ₂ -Elimination unter Wach-ECMO	21
1.10	Fragestellungen	22
2.	Material und Methoden	24

2.1	Versuchsvorbereitungen	24
2.1.1	Versuchstiere	24
2.1.2	Ort der Versuchsdurchführung	24
2.1.3	Gerätemanagement	25
2.1.3.1	Inhalationsnarkose	25
2.1.3.2	Beatmungsgerät	25
2.1.3.3	Medikamentenperfusor	25
2.1.3.4	ECMO	26
2.1.3.5	Druck-Volumen Katheter	26
2.1.3.6	Zentrifuge	26
2.2	Präparation und Gefäßkanülierung	27
2.2.1	Narkose und Monitoring	27
2.2.2	Operative Maßnahmen	29
2.3	Versuchsablauf	33
2.3.1	Oxygenatorvergleich	33
2.4.2	Einfluss der $F_{iO_{2vent}}$ auf die Herzfunktion	35
2.4	Versuchsende	36
2.4.1	Tötung der Versuchstiere	36
2.4.2	Aufbereitung der Materialien und Instrumente	36
2.5	ECMO	37
2.5.1	Schlauchsystem	37
2.5.2	Pumpe	38
2.5.3	Venöses Reservoir	38

2.5.4	Kleintiermembranoxygenator.....	39
2.5.5	Gaszufuhr	41
2.5.6	Wärmetauscher.....	42
2.6	Beatmung und Narkose	42
2.6.1	Beatmungsgerät.....	42
2.6.2	Kapnographie	42
2.6.3	Medikamentenperfusor.....	42
2.7	Druck-Volumen-Katheter (PV-Katheter).....	43
2.7.1	Zugrundeliegende Technik des PV-Katheters	43
2.7.2	Kalibrierung	43
2.8	Probenentnahme und Verarbeitung	44
2.8.1	Blutentnahmen	44
2.8.1.2	Oxygenator-Vergleich.....	44
2.8.1.3	F _i O ₂ -Vergleich	44
2.8.2	Blutgasanalysen und Probengewinnung.....	44
2.9	Statistische Auswertung	45
2.9.1	Oxygenator-Vergleich.....	46
2.9.2	Einfluss der F _i O _{2vent} auf die Herzfunktion.....	46
3.	Ergebnisse	48
3.1	Oxygenator-Vergleich.....	48
3.1.1	Hämodilution.....	48
3.1.2	Oxygenierungsleistung.....	49
3.1.3	Blutgasanalysen.....	50

3.1.4	Inflammatorische Parameter	53
3.1.5	Hämodynamische Parameter.....	55
3.2	Einfluss der F_iO_{2vent} auf die Herzfunktion.....	57
3.2.1	Hämodynamische Parameter.....	57
3.2.2	LDH.....	61
3.2.3	Blutgasanalyse.....	62
4.	Diskussion.....	66
4.1	Vergleich des V-A ECMO-Rattenmodells mit anderen Modellen.....	68
4.2	Vergleich der Kleintiermembranoxygenatoren SAMO und Micro-1 unter Anwendung einer femoral kanülierten V-A ECMO an der Ratte.....	69
4.2.1	Der Einfluss der Membranoberflächengröße der Membranoxygenatoren SAMO und Micro-1 auf die Oxygenierungs- und Decarboxylierungsleistung	69
4.2.2	Der Einfluss des Primingvolumens der Membranoxygenatoren SAMO und Micro-1 auf die Dilutionsanämie	70
4.2.3	Der Einfluss der Membranoberflächengröße der Membranoxygenatoren SAMO und Micro-1 auf die ECMO-induzierte Inflammation.....	71
4.3	Der Einfluss der F_iO_{2vent} auf die kardialen Funktionsparameter der Ratte unter femoral kanülierter V-A ECMO	74
4.3.1	Hämodynamik	74
4.3.2	LDH-Dynamik	76
4.3.3	$S_{cv}O_2$	78
4.3.4	Oxygenierung und ECMO-Flow	78
4.3.5	Beatmung unter ECMO-Support.....	81
4.3.6	Linksventrikuläre Funktion während einer V-A ECMO mit femoraler Kanülierung.....	83

4.4	Limitationen	84
5.	Zusammenfassung	90
6.	Summary	92
7.	Abkürzungsverzeichnis	94
8.	Abbildungsverzeichnis	97
9.	Tabellenverzeichnis	99
10.	Literaturverzeichnis.....	100
11.	Materialliste.....	111
12.	Publikationsverzeichnis.....	117
13.	Erklärung zur Dissertation	118
14.	Danksagung.....	119

1. Einleitung

1. Einleitung

1.1 Entwicklung der ECMO

Der erste erfolgreiche Einsatz der extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) am Menschen erfolgte im Jahre 1953 im Rahmen einer Ventrikelseptumoperation eines Vierjährigen [55]. Der verantwortliche Chirurg Gibbon verfolgte bereits zu dieser Zeit die Idee, die ECMO in der Akutversorgung des respiratorischen und kardiozirkulatorischen Versagens einzusetzen. Dieses Vorhaben sowie die Anwendung der ECMO über einen Zeitraum von mehreren Stunden bis Tagen stellte sich im Laufe der folgenden Jahre als realisierbar heraus [82].

Seit den letzten zwei Jahrzehnten gewinnt die ECMO-Therapie zunehmend an Bedeutung in der Intensiv- und Notfallversorgung kritisch kranker Patient*innen. Es ist eine zunehmende Zahl von Einsätzen und spezialisierten ECMO-Zentren zu verzeichnen [83, 23]. Ebenfalls erweiterte sich das Anwendungsspektrum [46, 83]. Dieses reicht gegenwärtig von Einsätzen mit einer Dauer von Minuten bis Stunden im Rahmen kardiochirurgischer Eingriffe bis zu länger andauernden Einsätzen für den respiratorischen oder kardiozirkulatorischen Support. Ebenfalls zu nennen ist der Einsatz zur präklinischen Versorgung im Rahmen des Extracorporeal Life Supports (ECLS) [46, 82]. Die Entwicklung verschiedener ECMO-Systeme und die Kombinationen dieser mit weiteren kardialen Unterstützungssystemen tragen dazu bei [46]. Durch die Verkleinerung der Geräte ist mittlerweile der Patiententransport unter ECMO-Support mit wenig Aufwand durchführbar [8, 44]. Darüber hinaus trägt eine Zunahme an Erkenntnissen über die Wirkungen der ECMO-Therapie auf die Physiologie des Körpers und die dadurch ermöglichte Weiterentwicklung von Therapiekonzepten im Laufe der letzten Jahre zu einem zunehmend sicheren Einsatz bei [46, 82].

In der Vergangenheit existierten verschiedene Oxygenatormodelle, wie z.B. der Blasenoxxygenator, weiterentwickelt von Clarke, Gollan und Gupta im Jahre 1952 [98]. Das heute überwiegend verwendete Modell ist der Membranoxygenator. Eine gaspermeable Membran ermöglicht den Oberflächenkontakt zwischen Blut und Luft sowie den dadurch verursachten Zellschaden zu reduzieren. Mit dem Membranoxygenator gelang im Jahre 1972 der erste über drei Tage andauernde Einsatz einer ECMO bei einem Patienten mit akutem Lungenversagen (ARDS) nach Polytrauma [82, 57]. Es konnte eine nahezu vollständige Genesung des Patienten erzielt werden [3]. Dieser Präzedenzfall veranlasste in der ECMO-Therapie eine vielversprechende Methode in der Therapie des ARDS zu sehen [82]. Allerdings

1. Einleitung

konnte eine folgende Studie des National Heart, Lung and Blood Institute keinen Unterschied bezüglich der Überlebensraten pädiatrischer und adulter Patient/innen mit ARDS bei Behandlung mit einer ECMO zeigen [61, 82]. Dennoch hielten einige Forscher an der Weiterentwicklung dieser Therapieoption fest. Für einen verbesserten wissenschaftlichen Austausch der Forschungsergebnisse wurde im Jahre 1989 die Extracorporeal Life Support Organisation (ELSO) gegründet, ein Netzwerk von Spezialisten und spezialisierten Zentren [22].

Durch den 2009 veröffentlichten CESAR Trial erfuhr die ECMO eine Renaissance. Es zeigte einen Überlebensvorteil bei ARDS-Patient*innen, welche in einem spezialisierten Zentrum mit ECMO-Verfügbarkeit behandelt wurden, bzw. in ein solches verlegt wurden. Eine klare Evidenz über den Nutzen der ECMO selbst ließ sich aus dieser Studie nicht ableiten, doch setzten sich die Entwicklungen weiterer Therapiekonzepte mit ECMO-Einsatz fort [98, 29]. Seitdem etabliert sich der Einsatz der ECMO zunehmend. Im Jahre 2020 registrierte die ELSO 151.683 Einsätze, die Anzahl der ECMO-Zentren weltweit stieg innerhalb der letzten 20 Jahre von 115 (2000) auf 492 (2020) an [23].

1.2 Funktionsweise und Anwendung der ECMO

Eine ECMO-Apparatur besteht aus einer Pumpe, einem Membranoxygenator und einem Wärmetauscher. Das Blut wird, angetrieben durch die Pumpe, über eine venöse Kanüle angesaugt und durch den Membranoxygenator mit integriertem Wärmetauscher gepumpt. Über die gaspermeable Membran des Oxygenators erfolgen simultan Oxygenierung und Decarboxylierung des Blutes. Zurückgeführt wird das Blut entweder in das venöse (V-V ECMO) oder arterielle (V-A ECMO) Gefäßsystem. Um Lufteinschlüsse zu vermeiden wird das Schlauchsystem vor Anschluss an das Gefäßsystem meist mit Infusionslösungen, dem sogenannten Primingvolumen, luftleer aufgefüllt [33, 45].

1.3 Zugrundeliegendes Funktionsprinzip

Das der ECMO zugrundeliegende Funktionsprinzip basiert auf dem Vorgang der Diffusion. Oxygenierungs- und Decarboxylierungsprozesse des Blutes erfolgen an der Oxygenatormembran, einem Kapillarnetz, welches meistens aus Polymethylpenten, einem gaspermeablen Kunststoff besteht [82, 45]. Analog zum Gasaustausch in der Lunge erfolgt die Diffusion der Gase O_2 und CO_2 in der Membran des Oxygenators von flüssiger (Kapillarblut)

1. Einleitung

in gasförmige (Alveolarraum, bzw. Oxygenator) Phase und umgekehrt entlang eines Konzentrationsgefälles der Partialdrücke in den jeweiligen Kompartimenten. Verglichen mit der gasaustauschenden Oberfläche einer gesunden Lunge eines Erwachsenen von ca. 100 - 150 m² und einem Gasaustausch von 200 - 300 ml/min, beträgt die Oberfläche der Oxygenatormembran 1,3 - 2,5 m² und erbringt eine Transferleistung von ca. 400 ml/min [33]. Reguliert wird die Diffusion von O₂ und CO₂ durch die Höhe des Blutflusses und der Gaszufuhr zur Membran (sogenannter Sweep Flow) durch einen Gasblender. Eine Erhöhung des Sweep Flows steigert die Decarboxylierung des Blutes [82]. Die Hauptdeterminanten der Oxygenierung sind die Höhe des Blutflusses durch die Membran und des O₂-Anteils des Sweep Flows. Je höher der Blutfluss (ml/min) und die Zufuhr von O₂, desto höher fällt die Oxygenierung des Blutes aus [33, 82]. Durch regelmäßige Blutgasanalysen (BGA) erfolgt die Überwachung des arteriellen Sauerstoff- und Kohlenstoffdioxidpartialdrucks (pO₂, pCO₂) um ggf. den Gasfluss der ECMO adaptieren zu können [33, 82, 45]. Die Eliminierung von CO₂ aus dem Blut erfolgt wesentlich leichter und schon bei niedrigeren Partialdruckdifferenzen, als die Anreicherung des Blutes mit O₂. Dies ist auf den ca. 20-fach höheren Löslichkeitskoeffizienten des CO₂ und die dadurch höhere Diffusionskapazität zurückzuführen [45, 82, 69, 76].

1.3.1 Kanülierungstechniken

Die Drainage und Rückgabe des Blutes erfolgt über die Kanülierung venöser, bzw. arterieller Gefäße. Es werden verschiedene Kanülierungstechniken unterschieden. Hierunter lassen sich die Lokalisation der Kanülen in verschiedenen Gefäßen, sowie das Vorgehen für die Kanülenplatzierung betrachten. Indikation der ECMO-Therapie, Vorerkrankungen, Gefäßgröße und –status sowie pulmonale und kardiale Funktion des/der Patient*in sind bei der Wahl der Kanülierungstechnik zu berücksichtigen [46]. Der Anschluss einer V-A ECMO erfolgt durch zentrale oder periphere Kanülierung. Bei der zentralen Kanülierung wird die Kanüle für die venöse Drainage im rechten Atrium platziert. Die Kanüle für die arterielle Blutrückgabe liegt in der Aorta ascendens (Abb. 1). Diese Art der Kanülierung erfolgt mittels chirurgischer Technik und erfordert eine Sternotomie und die Präparation der entsprechenden Strukturen [82, 46]. Die Verwendung großlumiger Kanülen (venös: 29-40 French (Fr), arteriell: 18-24 Fr) ermöglicht einen hohen Blutfluss bei geringem Widerstand [45, 82]. Die zentrale Kanülierung wird überwiegend im Rahmen kardiochirurgischer Eingriffe eingesetzt [46]. Durch hier bereits erfolgte Sternotomie und Anschluss der Herz-Lungen-Maschine (HLM) ist eine einfache

1. Einleitung

Platzierung der Kanülen in den genannten Strukturen möglich. Die V-A ECMO wird in diesem Kontext postoperativ zur passageren Herz-Kreislaufunterstützung eingesetzt. Dies kann im Falle einer zu schwachen linksventrikulären Pumpfunktion, bzw. eines erschwerten Weanings von der HLM nach kardiopulmonalem Bypass (CPB) notwendig sein [57, 82]. Ebenso dient sie als Alternative zur peripheren Kanülierung für Patient/innen mit ausgeprägten Erkrankungen des peripheren Gefäßsystems, sowie als Eskalationsmöglichkeit, sollten sich bei der peripheren Kanülierung Komplikationen ergeben [82].

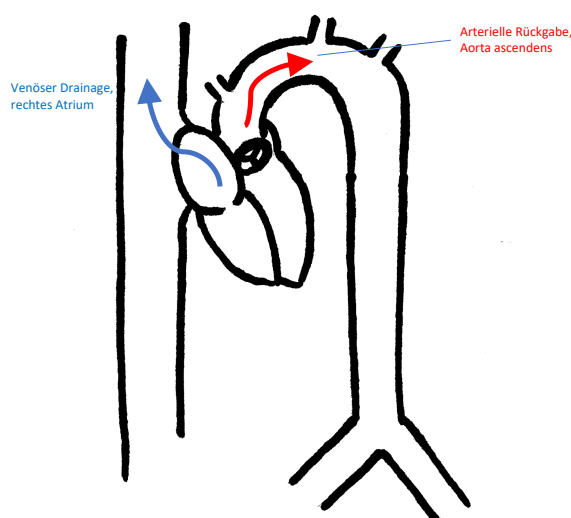


Abb. 1: zentrale Kanülierung der V-A ECMO, bei Sternotomie erfolgt die venöse Drainage über das rechte Atrium, die arterielle Blutrückgabe über Kanülierung der Aorta ascendens in den linken Ventrikel

1. Einleitung

Bei der peripheren Kanülierung erfolgt die Drainage des Blutes über periphere Gefäße. Diese Art des ECMO-Supports erfolgt ohne vorherige Sterno- oder Thorakotomie. Die Platzierung der Kanülen erfolgt entweder nach chirurgischer Gefäßfreilegung oder durch die perkutane (sonographisch gestützte) Punktion mittels Seldingertechnik. Bevorzugt verwendete Gefäße sind die Arteria und Vena femoralis, ebenso möglich sind Iliacal-, Axillar- und Cervicalgefäße (Abb. 2). Die Mündungen der Gefäßkatheter werden im rechten Atrium, bzw. im Bereich der Vena cava inferior (für die venöse Drainage) und in der Aorta abdominalis (für die arterielle Blutrückgabe) platziert. Die Kanülen verfügen über ein kleineres Lumen (21 - 27 Fr), wodurch sich, verglichen zur zentralen Kanülierung, der Widerstand erhöht und die Durchflussrate verringert [82]. Bei der Kanülierung der A. femoralis kann eine antegrade Perfusion des kanülierten Beines mit einer zusätzlichen Kanüle (7 – 8 Fr) erforderlich sein, um einer Beinischämie distal der Punktionsstelle vorzubeugen [45, 82].

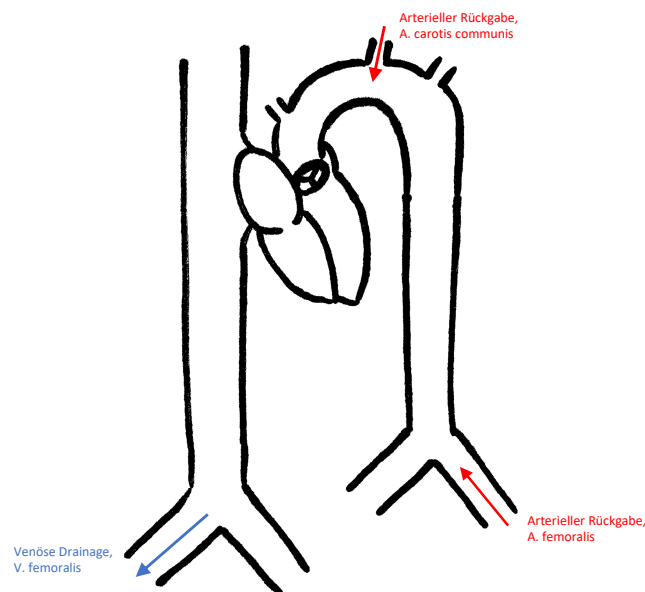


Abb. 2: periphere Kanülierung der V-A ECMO, venöser Drainage und arterieller Blutrückgabe erfolgen über periphere Gefäße wie z.B. die V./A. femoralis oder die A. carotis communis

Eine periphere Kanülierung erfordert im Vergleich zur zentralen Kanülierung weniger Zeit- und Personalaufwand, zudem erleichtert sie den Patiententransport. Die Invasivität des Eingriffs ist deutlich geringer [82]. Aufgrund dieser Charakteristika wird die periphere Kanülierung überwiegend in zeitkritischen Situationen eingesetzt, die einen sofortigen kardiozirkulatorischen Support erfordern [82, 57, 46]. Dementsprechend findet die periphere

1. Einleitung

Kanülierung in den meisten Fällen außerhalb des OP-Saals Anwendung, wie z.B. bei primärem Herz-Kreislaufversagen im Rahmen eines Myokardinfarkts, Myokarditis oder schwerer Lungenarterienembolie. Ebenfalls wird sie als Technik bei der präklinischen Kardiopulmonalen Reanimation (CPR) im Rahmen des ECLS angewandt [82, 45, 57]. Aufgrund der geringen Invasivität dieser Maßnahme kann des Weiteren die Extubation bei zeitgleich fortlaufender Kreislaufunterstützung erwogen werden. Dieses Konzept der sogenannten Wach-ECMO trägt dazu bei, die mit einer invasiven Beatmung assoziierten Komplikationen und organschädigenden Prozesse zu minimieren, bzw. vermeiden zu können. Ebenfalls kann eine frühzeitige Mobilisierung des/der Patient*in angestrebt werden. Diese und weitere Aspekte scheinen sich laut bisheriger Erkenntnisse positiv auf das Outcome der Patient*innen auszuwirken [82].

1.3.2 Antikoagulation

Thromboembolische, sowie blutungsassoziierte Ereignisse sind die häufigsten, mit der ECMO-Therapie assoziierten Komplikationen [82, 57]. Der großflächige Kontakt des Blutes zur Fremdoberfläche des ECMO-Systems (Schlauchsystem, Oxygenatormembran, Gefäßkatheter) führt zu einer Aktivierung des intrinsischen Gerinnungssystems. Zugleich erfolgt eine Aktivierung des extrinsischen Gerinnungssystems durch die im Rahmen der Prozedur auftretende Schädigung von Gewebe (Präparation sowie Kanülierung der Gefäße und weitere invasive Interventionen) [60, 82]. Die Entdeckung des Heparins im Jahre 1916 ist deshalb als ein essentieller Meilenstein in der Entwicklung der ECMO zu betrachten. Die medikamentöse Antikoagulation ermöglicht es, Blut mit Fremdmaterial und Luft in Kontakt zu bringen ohne eine sofortige Aktivierung des Gerinnungssystems auszulösen [98]. Die medikamentöse Antikoagulation vor Beginn und während des ECMO-Supports erfolgt mit unfraktioniertem Heparin (UFH) [82, 45]. Das Dosierungsregime richtet sich nach der Kanülierungstechnik, dem Risikoprofil des/der Patient*in, sowie der Art der ECMO (V-V vs. V-A ECMO, periphere vs. zentrale Kanülierung) [45, 82]. Bei der peripheren Kanülierung kann beispielsweise ein initialer UFH-Bolus von 50 bis 100 internationalen Einheiten (I.E.) / kg KG, gefolgt von einer kontinuierlichen Gabe von 20 - 70 I.E. / kg KG / h appliziert werden [82]. Verglichen dazu wird die Antikoagulation während eines CPB an der HLM mit wesentlich höherer Dosierung von 300 bis 500 I.E. / kg KG durchgeführt und nach Beendigung der Prozedur durch die Gabe von Protamin antagonisiert [60]. Trotz standardisierter Abläufe und Dosierungen wird der Großteil

1. Einleitung

der ECMO-Komplikationen durch hämostase-assoziierte Vorfälle, z.B. in Form von Blutungen, vaskulären Verschlüssen oder Verbrauchskoagulopathien verursacht [82, 57, 45]. Das höchste Risiko für hämostase-assoziierte Komplikationen steht im Zusammenhang mit der überwiegend nach kardiochirurgischen Eingriffen angewandten zentralen Kanülierung. Diese geht aufgrund der vorherigen Thorakotomie und des Operationsprozederes mit einem großflächigen Wundgebiet und ausgeprägten Luftkontakt einher. Außerdem erfolgt während des Einsatzes der HLM im Rahmen kardiochirurgischer Eingriffe eine höhere Dosierung der Antikoagulation [82, 60]. Wichtige Parameter zur Steuerung der Antikoagulation sind die Activated Clotting Time (ACT), die Thrombozytenkonzentration, die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (TTP) und die Antithrombinkonzentration [45, 82]. Die Anwendung einer ECMO ohne Antikoagulation ist Ausnahmefällen vorbehalten, wie z.B. bei Erkrankten mit unkontrollierbaren Blutungen oder Heparin-induzierter Thrombozytopenie Typ 2 (HIT 2). Dies wurde bisher in einzelnen Fällen erfolgreich durchgeführt und ist Gegenstand aktueller Untersuchungen [82, 52, 62, 63, 45]. Im Falle einer HIT 2 kann als Alternative zu UFH die Gabe eines direkten Thrombininhibitors erwogen werden [45, 101, 82]. Des Weiteren verringert eine Wandbeschichtung der Materialien mit Heparin die Kontaktaktivierung des Gerinnungssystems und die Bildung von Thromben [57, 82].

1.4 Indikationen

Die extrakorporale Membranoxygenierung dient der temporären respiratorischen und / oder kardiozirkulatorischen Unterstützung. Die Anwendung an sich erzielt keinen kurativen Effekt, vielmehr stellt sie eine zeitüberbrückende und supportive Maßnahme während der Therapie erkrankter Organsysteme dar [57]. Zusammenfassend kann man als Indikationen einer ECMO-Therapie die zeitliche Überbrückung bis zur Transplantation ("Bridge to transplantation"), bis zur Rekompensation eines erkrankten Organsystems ("Bridge to recovery") und bis zu einer Entscheidungsfindung bezüglich des weiteren Vorgehens ("Bridge to decision") nennen [45, 82]. Als vierte Möglichkeit sei zudem die "Bridge to permanent left ventricular assist device", bzw. "Bridge to bridge" zu nennen, im Sinne einer temporären Kreislaufunterstützung bis zur Anlage eines permanenten linksventrikulären Unterstützungssystems (LVAD). Außerdem kann die ECMO beim Herz-Kreislauf-Stillstand im Rahmen der extrakorporalen kardiopulmonalen Reanimation (ECLS) eingesetzt werden [92]. Der Einsatz der ECMO im Rahmen eines akuten kardiozirkulatorischen/ respiratorischen Versagens wird in der Regel als eine letzte rettende

1. Einleitung

Maßnahme eingesetzt, nach dem Versagen aller weiteren konventionellen Therapieoptionen [46].

1.4.1 Venö-Venöse ECMO

Die V-V ECMO dient der Unterstützung des respiratorischen Systems im Rahmen einer therapierefraktären respiratorischen Insuffizienz (in den meisten Fällen im Rahmen des ARDS) [33]. Eine weitere Indikation ist der Einsatz als Bridgingmethode zur Lungentransplantation [60]. Die Drainage sowie Rückgabe des Blutes erfolgt in das venöse System [45, 82]. Die invasive Beatmung von Patient*innen mit pulmonalen Funktionsstörungen erfordert häufig unphysiologisch hohe Beatmungsdrücke, um eine suffiziente Oxygenierung, bzw. CO₂-Elimination des Blutes erreichen zu können. Die mechanische Beatmung generell geht mit negativen Einflüssen auf die Hämodynamik (verminderter venöser Rückstrom, Senkung der Vorlast und folglich reduziertes HMV) und einem erhöhten Risiko für Infektionen einher. Des Weiteren führt speziell die mechanische Belastung zu strukturellen Schäden des Lungengewebes, dem sogenannten Biotrauma, auch als Beatmungsassoziierter Lungenschaden bezeichnet (VILI). Das VILI scheint laut aktuellem Forschungsstand weitere schädigende Prozesse auf Zellebene auszulösen und einen systemisch-inflammatorischen Einfluss auf den gesamten Organismus auszuüben [42]. Um die Schäden durch ein VILI minimieren bzw. vermeiden zu können, wurde das Therapiekonzept der lungenprotektiven Beatmung (LPV) entwickelt. Dieses Beatmungsregime zeichnet sich durch niedrigere Beatmungsdrücke (Driving Pressure < 15 mmHg) und Tidalvolumina ($V_t \leq 6 \text{ ml / kg Körpergewicht (KG)}$) aus [87, 94]. Aufgrund der reduzierten V_t wird die pulmonale CO₂-Abgabe reduziert. Diese sogenannte permissive Hyperkapnie wird in einem gewissen Maße toleriert, da der Schutz des Lungengewebes vor schädigend hohen Sauerstoffkonzentrationen und mechanischer Schädigung bei der LPV im Fokus liegen [87, 11]. Eine zu starke Einschränkung der CO₂-Abgabe ist ein limitierender Faktor für den Einsatz der LPV. Der Einsatz einer V-V ECMO, bzw. einer Varianten dieser, der extrakorporalen CO₂ Entfernung (ECCOR), kann den Einsatz der LPV ermöglichen [46]. Ein effizienter Gasaustausch des Blutes (sowohl Oxygenierung, als auch Decarboxylierung) und Endorganperfusion können sichergestellt werden, während zeitgleicher Anwendung der LPV. Da der Gasaustausch des Blutes im Falle einer respiratorischen Insuffizienz nahezu vollständig von der Maschine übernommen wird, ist eine

1. Einleitung

hohe Sauerstoffzufuhr an der ECMO (F_iO_{2mem}) notwendig, um eine ausreichende Oxygenierung sicherzustellen [45, 48].

1.4.2 Venö-Arterielle ECMO

Die V-A ECMO wird im Rahmen der Akutversorgung bei kardiozirkulatorischen Versagen mit oder ohne Beteiligung des respiratorischen Systems eingesetzt. Zu den Indikationen zählen beispielsweise eine akute linksventrikuläre Herzinsuffizienz mit resultierendem kardiogenem Schock, die zeitliche Überbrückung bis zur Etablierung eines permanenten LVAD oder die Entwöhnung von der HLM nach CPB [57, 82, 45]. Ebenfalls zu nennen ist die Anwendung der V-A ECMO während der CPR als sogenannter ECLS [45, 59]. Bei der V-A ECMO erfolgt die Drainage des Blutes aus dem venösen System. Nach Oxygenierung und Decarboxylierung in der Oxygenatormembran wird das Blut in das arterielle System zurückgeleitet. Es wird durch die Erzeugung eines kontinuierlichen Blutflusses und die in der Oxygenatormembran ablaufende extrakorporale Oxygenierung und Decarboxylierung des Blutes die Endorganperfusion aufrechterhalten [45, 82]. Die Wahl der Kanülierungstechnik hängt u.a. von der Indikation der Anwendung, den Umgebungsbedingungen und der kardialen und pulmonalen Funktion der behandelten Person ab [46]. Während nach herzchirurgischer Intervention mit vorrausgehender Thorakotomie die zentrale Kanülierung bevorzugt wird, ist in Akutsituationen z.B. im Rahmen des kardiogenen Schocks oder unter Reanimation die periphere Kanülierung die Methode der Wahl [57, 46].

Die Pumpe der ECMO erzeugt einen kontinuierlichen Blutfluss. Bei peripherer Kanülierung der A. femoralis kommt es durch die Rückführung des Blutes in die Aorta zur Erhöhung der linksventrikulären Nachlast. Eine daraus resultierende Reduktion des Schlagvolumens bei beeinträchtigter linksventrikulärer Funktion kann sich durch ein Abflachen der arteriellen Blutdruckkurve präsentieren. Die Regeneration der kardialen Funktion unter dem Einsatz einer V-A ECMO kann durch eine zunehmende Pulsatilität und Größenzunahme der invasiven arteriellen Druckkurve detektiert und eingeschätzt werden [45, 82]. Aus einer zeitgleich vorliegenden respiratorischen Insuffizienz kann ein akut gesteigerter pulmonaler Widerstand resultieren und zu einer Rechtsherzbelastung führen. Dieser Problematik kann durch die rechtsventrikuläre Vorlastsenkung durch die venöse Drainage des Blutes aus der Vena cava mittels der V- A ECMO vorgebeugt, bzw. therapeutisch begegnet werden. Dies kann z.B. im Rahmen eines ARDS einer sekundären kardialen Insuffizienz entgegenwirken [57, 45, 44].

1. Einleitung

1.5 Kontraindikationen

Es werden absolute und relative Kontraindikationen gegen den Einsatz einer ECMO-Therapie unterschieden [57, 82, 45]. Der Übergang von relativen zu absoluten Kontraindikationen kann fließend und nicht immer eindeutig zu differenzieren sein, weshalb die Entscheidung für oder gegen den Einsatz der Maßnahme individuell unter Berücksichtigung der Gesamtsituation erfolgen sollte. Eine ECMO-Therapie stellt per se keine kurative Maßnahme dar. Daher muss evaluiert werden, inwieweit ihr Einsatz den zeitüberbrückenden Nutzen für die Entscheidungsfindung weiterer therapeutischer Maßnahmen (bridge to decision), für eine Organerholung (bridge to recovery) oder für eine Transplantation (bridge to transplantation) erfüllen kann [64, 45]. Absolute Kontraindikationen sind neben weiteren eine bereits verminderte Lebenserwartung und weit fortgeschrittene Organdysfunktionen (z.B. COPD GOLD IV, Leberinsuffizienz, schwere Herz- und Niereninsuffizienz, schweres respiratorisches Versagen), sowie ein unbeobachteter Herz-Kreislaufstillstand, bzw. ein Herz-Kreislaufstillstand mit prolongierter Reanimation und Hypoperfusion des Gewebes [57, 45, 82, 44]. Die Ablehnung der maschinellen Kreislaufunterstützung lässt sich ebenfalls den absoluten Kontraindikationen zuordnen. Bestenfalls wird diese vor Einleitung der Maßnahmen in Erfahrung gebracht, was jedoch aufgrund der oftmals anzutreffenden Akutsituation und zeitlichen Dringlichkeit der Maßnahme erschwert sein kann [45].

Relative Kontraindikation sind beispielsweise Patientenalter und Übergewicht [57]. Aufgrund der häufig auftretenden hämostaseassoziierten Komplikationen im Rahmen der erforderlichen Antikoagulation sind eine erhöhte Blutungsneigung, bzw. unkontrollierbare Blutungen (z.B. in Folge von Trauma oder intrakraniellen Blutungen) weitere relative Kontraindikationen, die eine sorgfältige Evaluation des Nutzens und der Risiken für den/die Patient*in bedürfen [57, 45]. Die Anwendung einer ECMO ohne vorausgehende Antikoagulation konnte bereits als letzte lebensrettende Maßnahme durchgeführt werden, ist bisher jedoch Ausnahmefällen vorbehalten [45, 64, 52, 62, 64, 63].

Spezifisch kontraindiziert für den Einsatz der peripher femoral kanülierten V-A ECMO ist das Vorliegen einer hochgradigen Aortenklappeninsuffizienz [45, 64, 82]. Der retrograde ECMO-Blutfluss in der Aorta kann zu einem Anstieg der linksventrikulären Nachlast, charakterisiert durch eine Erhöhung des endsystolischen linksventrikulären Volumens und Drucks (LVESV und LVESP) und Abfall der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) führen [82].

1. Einleitung

Pappalardo et al. beobachteten, dass Patient*innen mit moderater Aortenklappeninsuffizienz unter femoral-kanülierter V-A ECMO höhere LVESV aufwiesen, als Patient*innen mit milder Klappenfehlfunktion oder intakter Aortenklappe. Daraus schlussfolgerten die Autoren, dass der ECMO-induzierte retrograde Blutfluss in der Aorta zu verstärkter Regurgitation des Blutes in den linken Ventrikel führt, was den Pathomechanismus der Aortenklappeninsuffizienz verstärken kann [70]. Die linksventrikuläre Nachlasterrhöhung führt zu einer Verringerung des Schlagvolumens und einer Druck- und Volumenbelastung des linken Ventrikels. Eine linksventrikuläre Dilatation und eine erhöhte Wandspannung mit Erhöhung des kardialen Sauerstoffverbrauchs können resultieren und zu kardialer Schädigung führen [82, 64]. Klinisch manifestieren kann sich diese linksventrikuläre Dekompensation in Form eines durch den Blutrückstau in die Lungenstrombahn entstehenden kardialen Lungenödems [64, 46]. Echokardiographisch zeigt sich ein erweiterter linker Ventrikel, die Abnahme der kardialen Auswurfleistung kann sich ebenfalls durch die Abflachung der invasiven arteriellen Druckmessung präsentieren. Aufgrund dieser Zusammenhänge erklärt sich die wichtige Rolle eines engmaschigen Monitorings der linksventrikulären Funktion [64, 82].

1.6 Allgemeine Komplikationen

Komplikationen der ECMO-Therapie können in geräte- und patientenassoziierte Kategorien unterschieden werden [45, 60]. Die geräteassoziierten Komplikationen umfassen Aspekte wie technisches Versagen und Fehlfunktion der Geräte sowie Kanülierungsprobleme. Diese umfassen z.B. die Dislokation oder das Ansaugen der Kanüle an der Wand des Gefäßes, wodurch ein kontinuierlicher Blutfluss zum Erliegen kommen kann [45]. Ebenfalls werden thromboembolische Verschlüsse des Schlauchsystems zu den geräteassoziierten Komplikationen gezählt, die auch zu einer Unterbrechung des kontinuierlichen Blutflusses führen können [45, 57]. Speziell bei der peripher kanülierten V-A ECMO kann es durch die Anlage eines Katheters in der A. femoralis zu einer Gewebeischämie des Beines der entsprechenden Seite kommen, da die arterielle Blutversorgung distal der Punktionsstelle vermindert, bzw. unterbrochen wird [45]. Eine geräteassoziierte Komplikation der V-V ECMO ist die Rezirkulation des Blutes, wenn die Mündungen der beiden Kanülen zu nah beieinander liegen. In diesem Fall wird das extrakorporal oxygenierte Blut unmittelbar zurück über die drainierende Kanüle in das Schlauchsystem geleitet und steht nicht dem Kreislauf zur Verfügung [45, 82].

1. Einleitung

Allgemein lassen sich die patientenassoziierten Komplikationen der ECMO-Therapie auf die Auswirkungen auf die Physiologie einzelner Organsysteme, wie z.B. die Hämodynamik und auf die Grunderkrankung bzw. bereits bestehenden Komorbiditäten des/der Patient*in zurückführen [57]. Dieser Kategorie werden die hämorrhagiebedingten Komplikationen zugeordnet, welche insgesamt den größten Anteil aller im Rahmen der ECMO-Therapie auftretenden Komplikationen ausmachen [45, 57]. Darüber hinaus stellen sie die häufigste tödliche Komplikation unter ECMO-Therapie dar [82]. Relevante Blutungen sind entweder iatrogen (aus katheterisierten Gefäßen, Dislokation von Kanülen, OP-Wunden) oder durch vorbestehende Begleitverletzungen verursacht [57]. Außerdem kann es zu hämostasebedingten Fehlfunktionen, z.B. in Form einer Verbrauchskoagulopathie kommen [45, 82, 57]. Patient*innen, die einer ECMO-Therapie unterzogen werden entwickeln häufiger durch die medikamentöse Antikoagulation mit Heparin eine Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT) als Patient*innen ohne ECMO-Therapie [82].

Als eine weitere patientenassoziierte Komplikation ist die ECMO-induzierte Inflammation zu nennen. Die maschinelle Kreislaufunterstützung führt im Organismus über unterschiedliche Wege zu einer dem SIRS ähnlichen inflammatorischen Reaktion des Körpers. Durch den Kontakt des Blutes mit Fremdmaterial erfolgt neben der Aktivierung des Gerinnungssystems ebenfalls die Aktivierung des Komplementsystems und weiterer Signalkaskaden, die zu einer Aktivierung des Immunsystems führen. Es ist von einer engen Verknüpfung und Interaktion der Systeme der Blutgerinnung und des Immunsystems auszugehen [60, 82].

1.6.1 Hämodilution

Durch das Primingvolumen des ECMO-Systems kommt es zu einer Verdünnung des Blutes, zur Hämodilution, wodurch sich der Anteil der zellulären Blutbestandteile relativ verringert [57]. Vor allem die Absenkung der Hämoglobinkonzentration kann hinsichtlich des Einflusses auf die Sauerstoffversorgung des Organismus eine weitere Komplikation im Rahmen der ECMO-Therapie darstellen [36]. Die Ausprägung der sogenannten Dilutionsanämie hängt vom initialen Hämoglobinwert (Hb), dem Blutvolumen des/der Erkrankten sowie der Größe des erforderlichen Primingvolumens ab. Das Sauerstoffangebot (DO_2) wird durch das Herzzeitvolumen (HZV, ml / min), die arterielle Sauerstoffsättigung (S_aO_2 , %) und den Hb (mg / dl) determiniert. Das DO_2 des arteriellen Blutes lässt sich durch die folgende Formel berechnen:

1. Einleitung

$$DO_2 = \text{HZV} \times S_aO_2 \times \text{Hb} \times 1,34 \text{ ml}$$

Daraus wird ersichtlich, dass sowohl eine Reduktion des HZV und der S_aO_2 (welche wiederum in direkter Abhängigkeit zum pO_2 steht), als auch des Hb gleichermaßen das DO_2 vermindern [49]. Das entstehende Missverhältnis zwischen DO_2 und Sauerstoffbedarf führt zu einer Gewebhypoxie. Die durch die Hämodilution induzierte Anämie muss dementsprechend bei der Etablierung eines ECMO-Systems hinsichtlich des DO_2 berücksichtigt und ggf. therapiert werden. Je größer das Verhältnis von Primingvolumen zu Blutvolumen ist, desto stärker fällt die Verdünnung der zellulären Bestandteile aus. Das Primingvolumen kann durch die Verwendung möglichst kleiner Oxygenatormembranen und Kanülierungssysteme reduziert werden. Die Entscheidung zur Bluttransfusion sollte anhand der Berücksichtigung des Hb-Wertes und physiologischer Transfusionstrigger erfolgen [12]. Weitere Faktoren, die zu der Entwicklung einer relevanten Anämie beitragen können, umfassen einen Volumenverlust durch Blutungen und einen inflammationsbedingten Volumenverlust durch die erhöhte Permeabilität des Kapillarsystems [45, 60].

1.7 V-A ECMO spezifische Komplikationen

Insgesamt birgt der Einsatz einer V-A ECMO zur kardiozirkulatorischen Unterstützung mehr Komplikationen, als der einer V-V ECMO bei respiratorischer Insuffizienz [57].

Die für eine femoral kanülierte V-A ECMO spezifischen Komplikationen sind überwiegend auf den in der Aorta entstehenden retrograden Blutfluss zurückzuführen. Der resultierende Anstieg der linksventrikulären Nachlast vermindert die Perfusion der Koronargefäße [82, 64, 43]. Ein bestehender oder im Rahmen der Therapie wieder auftretender linksventrikulärer Auswurf führt zur Entstehung einer Wasserscheide. Dieses Phänomen verursacht Perfusionsbehinderungen in der Aorta und ihrer Gefäßabgänge mit daraus resultierendem Hypoxierisiko der entsprechenden Organe [35, 63, 64, 93, 43].

1.7.1 Verminderung der koronaren Perfusion

Die Perfusion der Koronararterien erfolgt während der Diastole passiv durch die Windkesselfunktion der Aorta. Deren hohe Wandelastizität ermöglicht eine Vordehnung und Speicherung von Blutvolumen während der Systole, welches in der sich anschließenden Diastole die Koronargefäße perfundiert [69, 43]. Der bei peripherer Kanülierung erzeugte

1. Einleitung

retrograde Blutfluss in der Aorta erhöht die linksventrikuläre Nachlast. Es kommt zu einem verminderten linksventrikulären Schlagvolumen (SV) und einer Steigerung des LVEDP. Unter Berücksichtigung physiologischer Zusammenhänge ist davon auszugehen, dass eine Zunahme der linksventrikulären Wandspannung und des koronaren Gefäßwiderstandes folgen, sowie die koronare Gefäßperfusion sinkt [64]. Kato et al. leiteten diesen Zusammenhang aus ihren Untersuchungen im Tiermodell ab. Es konnte nachgewiesen werden, dass die koronare Perfusion mit steigendem ECMO-Fluss sinkt, während der koronare Gefäßwiderstand zunimmt [43]. Eine weitere Ursache der reduzierten koronaren Perfusion könnte außerdem der kontinuierliche, nicht pulsatile Fluss der ECMO sein, der die zyklische Vordehnung der Aorta und damit die Wirkung der Windkesselfunktion vermindert [82, 43]. Die linksventrikuläre Nachlastserhöhung kann neben einer linksventrikulären Dilatation zu einem Blutrückstau und Druckbelastung in der Lungenstrombahn führen [64, 46]. Die unter V-A ECMO-Support auftretende Verminderung der koronaren Perfusion könnte zu weiteren myokardialen Schäden führen, bzw. die Regeneration der kardialen Funktion verzögern oder verhindern [64].

1.7.2 Die Wasserscheide

Die in der A. femoralis peripher kanülierte V-A ECMO führt zu einem retrograden Fluss in der Aorta. Bei Regeneration der kardialen Funktion im Laufe der ECMO-Therapie erzeugt die wiederkehrende Pumpaktion des linken Ventrikels einen antegraden Blutfluss in der Aorta. Das Aufeinandertreffen des von der ECMO in die Aorta zurückgeleiteten retrograden Blutflusses und des vom linken Ventrikel antegrad ausgeworfenen Blutvolumens bildet die sogenannte Wasserscheide und führt zu einer inhomogenen Perfusion der betroffenen Gefäßabschnitte [93, 63, 64, 35, 43]. Kontrastmittelgestützte computertomografische Untersuchungen von Patient*innen mit V-A ECMO-Support unter femoraler Kanülierung zeigten, dass bei erhaltenem linksventrikulärem Auswurf das retrograd in die Aorta geleitete ECMO-Blut nicht oder nur bedingt die Aorta ascendens erreicht. Stattdessen werden diese Abschnitte durch linksventrikulär ausgeworfenes Blut perfundiert [35]. Ergebnisse von Kato et al. sind mit diesem Phänomen vereinbar. Es zeigte sich trotz einer Erhöhung des ECMO-Flows ein konstant niedriger pO_2 des Blutes im linken Ventrikel und Aorta ascendens, wohingegen der pO_2 gemessen in der A. femoralis anstieg. Dies untermauert die Annahme, dass retrograd fließendes, reichhaltig oxygeniertes ECMO-Blut nicht die proximalen Anteile der Aorta erreicht [43]. Da die beiden aufeinandertreffenden Blutflüsse unterschiedliche Oxygenierungsgrade aufweisen

1. Einleitung

(ECMO-Blut: pO_2 von 200 bis 300 mmHg, linksventrikuläres Blut: pO_2 abhängig von der pulmonalen Funktion, 50-100 mmHg [64]) wird in der Literatur dieses Phänomen auch mit dem Begriff *Mixing Zone* bezeichnet [82, 93]. Die Lokalisation der Wasserscheide in der Aorta scheint von der Pumpleistung des linken Ventrikels, vom Gefäßwiderstand und der Höhe des ECMO-Blutflusses abzuhängen (siehe Abb. 2) [82, 35, 93].

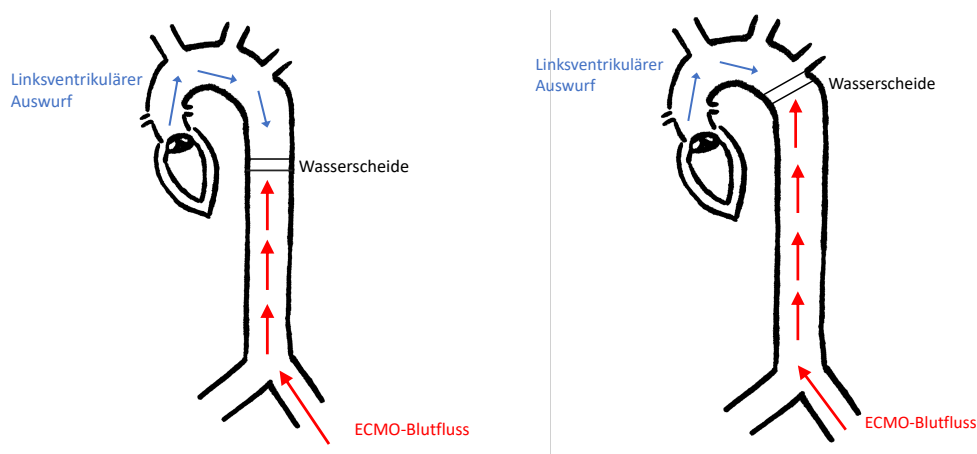


Abb. 3: Bildung und Verschiebung der Wasserscheide bei peripher kanulierter V-A ECMO

Aus weiteren Untersuchungen lässt sich ableiten, dass sich die Wasserscheide mit einer Zunahme des linksventrikulären SV nach distal, bzw. mit Erhöhung des ECMO-Blutflusses nach proximal verschiebt [93, 63, 65, 14]. Allerdings wiesen Gehron et al. in ihren Untersuchungen in einem Kreislaufsimulator keine absolute Verschiebung der Wasserscheide durch Variation des ECMO-Blutflusses, sondern lediglich eine Verschmälerung der *Mixing Zone* nach [28]. Von Lokalisation und Breite der Wasserscheide hängt ab, welche Gefäßabgänge der Aorta von linksventrikulär ausgeworfenem Blutvolumen, bzw. von ECMO-Blut perfundiert werden. Die Sauerstoffversorgung der entsprechenden proximalen Abschnitte der Aorta wird von der pulmonalen Oxygenierungskapazität bestimmt. Bei Patient*innen mit herabgesetzter Lungenfunktion besteht demzufolge das Risiko einer Hypoxie in den proximal der Wasserscheide lokalisierten Organen. Koronargefäße, sowie die der oberen Körperhälfte und dem Gehirn Blut zuführenden großen Gefäßabgänge der Aorta (Truncus brachiocephalicus, A. carotis communis sinistra, A. subclavia sinistra) können betroffen sein [64, 82, 4]. Neben einer schlechten nativen Lungenfunktion trägt außerdem die ECMO-Therapie selbst zu einer Verminderung der pulmonalen Oxygenierungskapazität bei. Die Drainage des venösen Blutes aus dem rechten Atrium senkt die Vorlast des rechten Herzens und vermindert das die Lungenstrombahn passierende Blutvolumen. Aus der reduzierten Perfusion resultiert über eine

1. Einleitung

Angleichung des Ventilations-Perfusions-Quotienten eine verminderte Ventilation. Es entsteht ein funktioneller Rechts-Links-Shunt, also eine reduzierte Oxygenierung des die Lunge perfundierenden Blutvolumens. Konsekutiv nimmt der Anteil des aus den Bronchialvenen in die Pulmonalvenen drainierenden desoxygenierten Blutes zu und vermischt sich mit dem in der Lungenstrombahn oxygenierten Blut. Durch diese Mechanismen wird der Sauerstoffgehalt des vom linken Ventrikel ausgeworfenen Blutes herabsetzt [82]. Des Weiteren kann durch die bereits erläuterte linksventrikuläre Dekompensation im Rahmen der Nachlaststeigerung ein pulmonaler Rückstau mit Lungenödem entstehen, was ebenso zu einer verringerten Oxygenierungskapazität der Lunge beiträgt [74, 64, 65]. Das Gefälle der Oxygenierung zwischen Gewebe der unteren und oberen Körperhälfte wird als Harlequin-Syndrom bezeichnet [1, 82, 64, 79]. Aufgrund der bestehenden Hypoxiegefahr der Organe der oberen Körperhälfte, insbesondere des Gehirns und des Herzens, sollten die suffiziente Verteilung des oxygenierten Blutes im Körper und eine ausreichende Sauerstoffversorgung der Organe der oberen Körperhälfte u.a. anhand regelmäßiger arterieller BGA an der rechten oberen Extremität, sowie durch das Messverfahren der zerebralen Nahinfrarotspektrometrie (NIRS) überwacht werden [82, 45, 57, 64]. Die Blutproben der BGA sollten aus der rechten oberen Extremität, z.B. der A. radialis entnommen werden. Entspricht der arterielle pO_2 der radial entnommenen BGA dem des oxygenierten ECMO-Blutes, kann näherungsweise angenommen werden, dass die Wasserscheide proximal des Truncus brachiocephalicus in der Aorta ascendens zu lokalisieren ist und demzufolge die Perfusion der großen Abgänge der Aorta mit ausreichend oxygeniertem Blut erfolgt [82, 45]. Da die Koronargefäße jedoch weiter proximal der Aorta entspringen, kann anhand dieses Monitorings keine sichere Beurteilung der Perfusion und Sauerstoffversorgung des Herzens getroffen werden [35, 35]. Maßnahmen zur Optimierung der Perfusion des Aortenbogens mit oxygeniertem Blut sind die Anpassung der invasiven Beatmung, mittels Erhöhung der inspiratorischen Sauerstofffraktion ($F_{iO_{2vent}}$) [82], eine alternative (zentrale oder veno-arterio-venöse) Kanülierung [46] oder der Einsatz positiv inotrop wirkender Medikamente, um einem sinkenden Schlagvolumen und einer Ventrikeldilatation vorzubeugen [65]. Bei Betrachtung der physiologischen Zusammenhänge können die genannten Maßnahmen zu einer Beeinflussung der Wasserscheide, bzw. zu einer Optimierung der Oxygenierungs- und Perfusionssituation beitragen. Es ist dennoch zu berücksichtigen, dass auch diese ggf. mit komplikationsbehafteten Effekten assoziiert sind, welche die Umsetzung erschweren können.

1. Einleitung

1.7.3 Alternative Kanülierungen

Um eine Verbesserung der Perfusion in Aorta ascendens und Aortenbogen zu erzielen und sicherzustellen, dass auch proximal der Wasserscheide lokalisierte Organe mit ausreichend oxygeniertem ECMO-Blut versorgt werden, können alternative Kanülierungstechniken eingesetzt werden. Eine Alternative ist die zentrale Kanülierung. Die Blutrückführung erfolgt direkt in die Aorta ascendens und erzeugt im Unterschied zur peripheren Kanülierung einen antegraden Blutfluss. Diese Kanülierungstechnik setzt eine Sternotomie voraus und geht insgesamt mit einem höheren chirurgischen Arbeitsaufwand und aufgrund der hohen Invasivität der Maßnahme mit erhöhten Komplikationsrisiken einher. Sie wird primär überwiegend im Rahmen kardiochirurgischer Eingriffe angewendet [45, 82, 46]. Eine weitere Alternative ist die veno-arterio-venöse, bzw. Triple-Kanülierung. Zusätzlich zur venösen und arteriellen Kanüle (zum Beispiel femoro-femoral) wird eine zusätzliche, Blut rückführende Kanüle in die Vena jugularis interna eingeführt, welche membranoxxygeniertes Blut direkt in das rechte Atrium leitet. Dadurch erfolgt die Perfusion des Lungenkreislaufs mit oxygeniertem Blut. Trotz einer ggf. verminderten Oxygenierungsleistung der Lunge des/der Patient*in gelangt ausreichend oxygeniertes Blut zum linken Ventrikel, welches die proximal der Wasserscheide liegenden Anteile der Aorta perfundiert [82, 64, 46]. Voraussetzung hierfür ist eine suffiziente rechtsventrikuläre Pumpfunktion. Sollte diese nicht gegeben sein, kann die Blutrückführung direkt in die Aa. pulmonales erfolgen [64].

1.8 V-A ECMO-Rattenmodelle

Für die Erforschung der Wirkungen einer ECMO auf das Herz-Kreislaufsystem wurden bereits verschiedene tierexperimentelle Modelle entwickelt. Häufig wurden für Versuche dieser Art Schweine, Schafe oder Hunde als Versuchstiere verwendet. Die Verwendung von Ratten, bzw. Nagetieren als Versuchstiere erwies sich als vorteilhaft bezüglich ihres geringeren Kosten-, Arbeits- und Personalaufwands [41, 73]. Viele der bereits existierenden Rattenmodelle dienen der Untersuchung der Auswirkungen eines CPB während eines Herz-Kreislauf-Stillstandes und/oder Hypothermie auf den Körper, als etablierte Vorgehensweise im Rahmen kardiochirurgischer Interventionen [41, 73, 6]. Im Unterschied dazu wurden die Versuche des hier vorgestellten Rattenmodells unter kontinuierlicher Aufrechterhaltung des Herz-Kreislaufsystems der Versuchstiere durchgeführt. Außerdem erfolgte eine kontinuierliche mechanische Ventilation der Versuchstiere, um die Lungenperfusion während der ECMO-

1. Einleitung

Therapie aufrechtzuerhalten. Ischämie-induzierte pulmonale Reperfusionsschäden, wie sie nach einem CPB auftreten, wurden dadurch vermieden. Ischämie-induzierte pulmonale Reperfusionsschäden führen zu pulmonaler Dysfunktion und aggravieren eine systemisch-inflammatorische Reaktion [37]. In vielen bereits existierenden Studien mit Rattenmodellen wurden Blasen- oder Membranoxygenatoren verwendet, deren hohe Primingvolumina zu einer ausgeprägten Hämodilution führten und Blutspenden von Spenderratten erforderten [41]. Die Transfusion von Fremdblutzellen kann über immunmodulatorische Signalwege zu systemisch-inflammatorischen Reaktionen führen [77, 37]. Der Vergleich zweier Membranoxygenatoren unterschiedlich hoher Primingvolumina durch Jungwirth et al. zeigte höhere Interleukin-6-Konzentrationen (IL-6) im Blut der Versuchstiere, die aufgrund eines hohen Primingvolumens Fremdblutspenden erhielten. Die Versuchstiere, die aufgrund eines geringeren Primingvolumens keine Blutspenden benötigten wiesen niedrigere IL-6-Konzentrationen auf [40]. Bluttransfusionen im Rahmen eines CPB erhöhen das Risiko für Inflammation und pulmonale Dysfunktion [37]. Modelle ohne erforderliche Fremdblutspenden ermöglichen eine genauere Beurteilung der ECMO-induzierten inflammatorischen Prozesse. In den Jahren 2005 und 2006 wurden zwei Kleintiermembranoxygenatoren entwickelt, deren geringe Primingvolumina keine Fremdblutspenden erforderlich machen [81, 20, 95, 10]. Der Micro-1 Oxygenator (Dougguan Kewei Medical Instrument Co., Dougguan City, Guangdong, China) mit einer Gasaustauschfläche von 50 cm² hat ein Primingvolumen von 3,5 ml. Bei dem Kleintieroxygenator (SAMO, M. Humbs, 83626 Valley, Dtl.) mit einer Austauschfläche von 500 cm² beträgt das Primingvolumen 7 ml. Beide Modelle wurden bereits in diversen Studien erfolgreich in verschiedenen Rattenmodellen angewandt [10, 18, 95, 51, 56, 58, 71, 81]. In dem hier vorgestellten Rattenmodell war ebenfalls aufgrund der niedrigen Primingvolumina keine Bluttransfusion notwendig.

1.9 Wach-ECMO

Die invasive Beatmung ist eine wichtige und häufige Maßnahme in der Therapie kritisch kranker Patient*innen. Mit ihr sind verschiedene, teils schwerwiegende Komplikationen assoziiert, die Verlauf und Prognose des/der Patient*in negativ beeinflussen können. Zusammengefasst werden die auf makro- und mikrozellulärer Ebene ablaufenden schädigenden Prozesse unter dem Begriff Ventilations-induzierter Lungenschaden (VILI) [42, 97]. Mit diesem Begriff werden Schädigungsprozesse auf verschiedenen Ebenen zusammengefasst.

1. Einleitung

Hohe Beatmungsdrücke und Scherkräfte führen zu direkter mechanischer Schädigung des Lungengewebes (Baro-, Volu- und Atelektotrauma) auf makrozellulärer Ebene. Indirekt schädigende Prozesse sind ein erhöhtes Infektions- und Sepsisrisiko und die Beeinflussung des Herz-Kreislaufsystems [42, 38, 82]. Das auf mikrozellulärer Ebene ablaufende sogenannte Biotrauma verursacht Störungen der endothelialen Integrität. Erhöhte Endothelpermeabilität und daraus resultierende Flüssigkeitsverschiebungen können zu einem Lungenödem führen. Die Freisetzung und Translokation von Entzündungsmediatoren in extrapulmonale Gewebe löst eine systemische Inflammation aus und führt zur Dysfunktion extrapulmonaler Organe [38, 42, 97]. Als ein weiterer schädigender Faktor der invasiven Ventilation wurden die Hyperoxie und Hyperoxämie durch die Applikation zu hoher O_2 -Konzentrationen im Rahmen der Beatmungstherapie identifiziert. Durch eine hochdosierte O_2 -Therapie soll eine Hypoxie bei kritisch kranken Patient*innen vermieden werden, welche jedoch in zu starkem Ausmaß ebenfalls mit schädigenden Wirkungen einhergeht [38, 34]. Eine Hyperoxie-Beatmung führt zur Inhibition des Surfactants. Daraus resultieren eine vermehrte Atelektasenbildung und eine Hemmung des Hustenreflexes, was das Risiko für bronchio-pulmonale Fehlbesiedlungen erhöht [38]. Eine zu hohe O_2 -Zufuhr hemmt darüber hinaus die Aktivität von Alveolarmakrophagen und weiteren Zellen des angeborenen Immunsystems. Als weitere Komplikation kann sich ein Hyperämisch-toxischer Lungenschaden (HALI) entwickeln, dessen Pathophysiologie dem des ARDS ähnelt. Diese und weitere Aspekte erhöhen das Risiko für beatmungsassoziierte Pneumonien (VAP), die zu einem Anstieg der Mortalität bei intensivmedizinisch betreuten Patient*innen führen [38]. Im Tiermodell zeigte sich im Zusammenhang mit einer Hyperoxie eine Erhöhung proinflammatorischer Zytokin-Konzentrationen im Blut, sowie eine reduzierte antiinflammatorische Reaktion [37]. Eine resultierende Hyperoxämie ist mit einer längeren Hospitalisierung, einer Zunahme an Beatmungstagen und einer höheren Mortalität assoziiert [38, 34].

Um beatmungsassoziierte Komplikationen minimieren zu können wurde das Konzept der LPV entwickelt. Die LPV zeichnet sich durch niedrige Tidalvolumina (V_t , 6 ml / kg KG Sollgewicht), niedrige Beatmungsdrücke (P_{max} , < 30 mbar), hohe Atemfrequenzen (AF, 15 – 30 / min) und hohe positive endexpiratorische Atemwegsdrücke (PEEP) aus [94]. Diverse Untersuchungen zeigten entscheidende positive Effekte der LPV auf Therapieverlauf und -erfolg. Beatmungsassoziierte Komplikationen, wie z.B. pulmonale Infektionen traten seltener auf, ebenfalls war eine geringere Morbidität und Mortalität zu verzeichnen [26, 88, 90]. Die LPV hat sich dementsprechend sowohl bei von Lungenerkrankungen betroffenen

1. Einleitung

Patient*innen, vor allem sei hier das ARDS zu nennen, als auch bei lungengesunden Patient*innen als vorteilhaftes Therapieregime erwiesen [42, 88]. Bei ausgeprägter respiratorischer Insuffizienz kann die Reduktion des V_t zu Hyperkapnie und Azidose führen, weshalb die Kapazität der verbliebenen CO_2 -Abgabe der Lunge einen limitierenden Faktor der LPV darstellt [42, 7, 46, 45]. Zunehmend zeigt sich, dass die maschinelle CO_2 -Elimination durch den Einsatz einer ECMO diesem Problem entgegenwirken kann. Durch die maschinelle ergänzte CO_2 -Elimination lässt sich die LPV als Beatmungsregime auch bei ausgeprägter respiratorischer Insuffizienz zunehmend anwenden [46, 45]. Das Konzept der ultraprotektiven Beatmung ($V_t \leq 3 \text{ ml / kg KG Sollgewicht}$) ist Objekt weiterführender Studien [42, 7]. Bein et al. zeigten, dass die ultraprotektive Beatmung in Kombination mit einer ECMO-gestützten CO_2 -Elimination möglich und einfach durchzuführen ist [7]. Eine klare Evidenz für ein verbessertes Outcome durch dieses Verfahren der Beatmung existiert bisher nicht [7, 17]. Ergebnisse diverser weiterer Studien weisen darauf hin, dass eine ECMO-Therapie die Anwendung lungenprotektiver und darüber hinaus ultraprotektiver Beatmungskonzepte möglich macht und mit positiven Effekten bezüglich des Therapieverlaufes assoziiert ist [27, 86, 89].

Weiterentwicklungen der ECMO-Therapie sollen ermöglichen, eine invasive Beatmung vollständig vermeiden zu können. Es wurde das Konzept der Wach-ECMO entwickelt, bei welchem der/die Patient*in nicht sediert und invasiv beatmet, sondern wach und spontan atmend respiratorische und/oder kardiozirkulatorische Unterstützung durch eine ECMO-Therapie erfährt [53, 82]. Dieses Konzept wurde bisher vor allem im Rahmen der Bridge-to-transplant-Strategie bei Patient*innen mit Lungenversagen während einer V-V ECMO-Therapie erfolgreich eingesetzt [82, 24, 16, 53]. Einige wenige bereits existierende Untersuchungen zeigen, dass diese Maßnahme ebenso im Rahmen der V-A ECMO-Therapie durchführbar ist [85, 91, 44, 82].

Neben der Vermeidung beatmungsassoziierter Komplikationen sind darüber hinaus die Möglichkeiten einer frühen Mobilisierung und einer präziseren Beurteilung des neurologischen Status des/der Patient*in zu nennen. Des Weiteren kann durch eine erleichterte Interaktion und Kommunikation die psychische Belastung des/der Patient*in sowie des betreuenden Personals und der Angehörigen verringert werden. Durch diese und weitere Aspekte scheint die Wach-ECMO-Therapie potentiell zu einem verbesserten Therapieverlauf führen zu können [82, 53, 85, 68]. Ergebnisse diverser Untersuchungen zeigten, dass Patient*innen, welche während einer ECMO-Therapie wach und spontan atmend verblieben, hinsichtlich einer höheren

1. Einleitung

Überlebensrate und niedrigerer postoperativer Beatmungs- und Hospitalisierungstage profitierten [53, 16, 24, 91, 85]. Patient*innen unter ECMO-Therapie ohne invasive Ventilation sollten hinsichtlich ihrer Spontanatmung engmaschig überwacht werden, um frühzeitig eine insuffiziente Atmung oder zu hohe Atemanstrengungen zu detektieren. Neben der Beurteilung von Atemfrequenz und –tiefe, sowie sichtbarer Atemanstrengungen kann die Erfassung transösophagealer Druckschwankungen Hinweise auf zu hohe Atemwegsdrücke und damit einhergehender Verletzungsrisiken geben [53]. Da unter der Anwendung einer femoral kanülierten V-A ECMO die Anteile der proximalen Aorta und Gewebe der oberen Körperhälfte von linksventrikulär ausgeworfenem Blut perfundiert werden, sollte eine suffiziente Oxygenierung dieses Blutvolumens durch die Lunge sichergestellt werden. Schmidt et al. setzten zudem eine stabile kardiopulmonale Situation als Bedingung für eine Extubation und Beendigung der invasiven Beatmung voraus [85].

1.9.1 CO₂-Elimination unter Wach-ECMO

Während einer ECMO-Therapie erfolgt die Decarboxylierung des Blutes sowohl durch den in der Oxygenatormembran erfolgenden Gas- und Blutfluss, als auch durch die Ventilation und Perfusion der Lunge [53]. Die extrakorporale CO₂-Elimination kann durch die Einstellung der Höhe des Sweep Flows (der Gaszufuhr) und des Blutflusses genau überwacht und beeinflusst werden [53, 45, 82]. Demgegenüber ist die Kontrolle bzw. exakte Einschätzung der Decarboxylierungsleistung der Lunge bei Spontanatmung kaum möglich. Ein exaktes volumetrisches Monitoring der Ventilation ist nicht wie bei invasiv beatmeten Patient*innen verfügbar. Darüber hinaus müssen ECMO-induzierte Veränderungen der Lungenperfusion und vorbestehende pulmonale Erkrankungen berücksichtigt werden [53].

Es besteht ein unmittelbarer Zusammenhang zwischen pCO₂ und der alveolären Ventilation. Eine Hyperkapnie ist der einflussreichste Stimulator des Atemantriebs [69]. In Tiermodellen konnte gezeigt werden, dass auch die CO₂-Elimination durch die Oxygenatormembran und ein dadurch sinkender pCO₂ zu Hypoventilation und Apnoe führt [50, 72]. Weitere Untersuchungen zeigten gleiche Reaktionen bei spontan atmenden Patient*innen unter ECMO-Support [82, 53]. Neben einer reduzierten nativen Lungenfunktion vermindert eine reduzierte alveoläre Ventilation ebenfalls den Oxygenierungsgrad des die Lungenstrombahn perfundierenden und linksventrikulär ausgeworfenen Blutes. Es folgt eine reaktive hypoxische Vasokonstriktion der Gefäße, welche die pulmonale Perfusion verringert. Durch den sogenannten Euler-Liljestrand-

1. Einleitung

Mechanismus kommt es zum pulmonalen Druckanstieg und zur Rechtsherzbelastung. Es resultiert außerdem eine vermehrte Atelektasenbildung [53]. Bei der Bildung der Wasserscheide im Rahmen der femoral kanülierten V-A ECMO erfolgt die koronare Perfusion (und der Abschnitte der Aorta proximal der Wasserscheide) durch linksventrikulär ausgeworfenes Blutvolumen [35, 63]. Da dessen Oxygenierungsgrad unbekannt und von der pulmonalen Funktion des/der behandelten Person abhängig ist, sind die Organe der betroffenen Abschnitte womöglich einem erhöhten Hypoxierisiko ausgesetzt [65, 82]. Bei Patient*innen unter femoral kanülierter V-A ECMO und sich regenerierender kardialer Funktion, deren pulmonale Funktion jedoch herabgesetzt ist, besteht ein Hypoxierisiko der oberen Körperhälfte [46]. Folglich ist anzunehmen, dass ebenfalls durch eine reduzierte alveoläre Ventilation im Rahmen der Wach-ECMO-Therapie ein Hypoxierisiko für das Herz und weitere Organe der oberen Körperhälfte besteht und zu Organschäden führen kann.

1.10 Fragestellungen

Die vorgestellte Studie thematisiert die Wirkungen einer femoral kanülierten V-A ECMO-Therapie auf die kardiale Funktion der Ratte. Außerdem werden zwei Kleintiermembranoxygenatoren im V-A ECMO-Rattenmodell hinsichtlich ihres Nutzens und Anwendbarkeit für weitere Untersuchungen der ECMO-Therapie am Tiermodell verglichen.

Die Hauptfragestellung dieser Studie lautet: Besteht ein Einfluss der $F_{iO_{2vent}}$ auf die Herzfunktion der Ratte unter einer femoral kanülierten V-A ECMO-Therapie?

Mit den Versuchen an dem hierfür entwickelten Rattenmodell wurde untersucht, inwieweit eine Reduktion der pulmonalen Oxygenierungsleistung die kardiale Funktion unter einer femoral kanülierten V-A ECMO bei erhaltenem linksventrikulären Auswurf beeinflusst. Dies geschah im Hinblick der V-A ECMO spezifischen Komplikation der Wasserscheide und der durch Hyperkapnie reduzierten alveolären Ventilation bei wachen, nicht mechanisch ventilierten Patient*innen. Es wurde fokussiert untersucht, wie eine mechanische Ventilation mit einer $F_{iO_{2vent}}$ von 0 die linksventrikuläre Funktion der Ratten beeinflusst, um Wirkungen einer tatsächlichen Apnoe, bzw. insuffizienten Spontanatmung auf die kardiale Funktion ableiten zu können. In der folgenden Ausarbeitung werden diese Versuche als "F_iO₂-Vergleich" bezeichnet. In einem Vorversuch, in der folgenden Ausarbeitung als "Oxygenator-Vergleich" bezeichnet, wurden zwei Modelle von Kleintiermembranoxygenatoren mit unterschiedlich großen Primingvolumina und Membranoberflächen verglichen. Im Rahmen dieses Vergleiches werden

1. Einleitung

folgende Fragestellungen thematisiert: Führt eine größere Membranoberfläche des Oxygenators zu einer höheren Oxygenierungskapazität? Führt eine geringere Dilutionsanämie durch ein kleineres Primingvolumen zu einer höheren Oxygenierungskapazität? Führt eine größere Membranoberfläche zu einer stärkeren inflammatorischen Reaktion?

Für die Versuche wurde ein Rattenmodell konzipiert, bei welchem die Versuchstiere unter femoral kanülierter V-A ECMO mit einer variierenden $F_{iO_{2vent}}$ mechanisch ventiliert wurden.

2. Material und Methoden

2. Material und Methoden

2.1 Versuchsvorbereitungen

2.1.1 Versuchstiere

Alle an den Versuchstieren durchgeführten Maßnahmen wurden nach Beantragung gemäß des § 8 Abs. 1 des Tierschutzgesetzes (TierSchG) genehmigt und durchgeführt (GI 20/26 G45/2018; Regierungspräsidium Gießen, Deutschland). Es wurden männliche Ratten ($n = 36$) des Inzuchtstamms Lewis (Janvier Labs, Le Genest St. Isle, Frankreich) verwendet. Die Tiere wurden unter einem Tag-/Nacht-Zyklus von 14 / 10 h mit freiem Zugang zu Nahrung und Wasser bei einer Umgebungstemperatur von 22°C und 55% relativer Luftfeuchtigkeit gehalten. Das Gewicht der Versuchstiere betrug 350 g bis 400 g, das durchschnittliche Blutvolumen lag bei 24,5 ml.

Für den Versuch Oxygenator-Vergleich wurden randomisiert zwei Versuchsgruppen gebildet. Die Randomisierung der Gruppen erfolgte verblindet per Losverfahren. Die Versuchstiere wurden einer femoral kanülierten V-A ECMO-Therapie unterzogen und mechanisch ventiliert. Als Membranoxygenator der ECMO wurde entweder der Micro-1 ($n = 8$) oder der SAMO ($n = 8$) eingesetzt. Die Durchführung der Versuche erfolgte unter Verblindung der Versuchsdurchführenden hinsichtlich der Gruppe und des verwendeten Oxygenatormodells.

Für den F_iO_2 -Vergleich wurden randomisiert drei Versuchsgruppen per Losverfahren gebildet (jeweils $n = 6$). Die Versuchstiere wurden unter femoral kanülierter V-A ECMO unter Verwendung des Micro-1-Membranoxygenators mit unterschiedlicher F_iO_{2vent} (0,5; 0,21; 0) mechanisch ventilert. Eine Verblindung der Versuchsdurchführenden erfolgte bezüglich der Bildung der Versuchsgruppen. Die Versuchsdurchführenden waren hinsichtlich der Gruppe während des Versuches aufgrund des Versuchsprozederes nicht verblindet, da während des Versuches die Einstellung der F_iO_{2vent} kontinuierlich mittels Rotameter und Variation des Gasflusses durch die Versuchsdurchführenden durchgeführt wurde.

2.1.2 Ort der Versuchsdurchführung

Die durchgeführten Versuche fanden im Forschungslabor der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin des Universitätsklinikums Marburg und Gießen, Standort Gießen statt (Abb. 4). Die Versuchstiere wurden im zentralen Tierstall der veterinärmedizinischen

2. Material und Methoden

Fakultät Gießen gehalten und an jedem Versuchstag von den Tierpflegern in das Universitätsklinikum Gießen transportiert und den Versuchsdurchführenden übergeben.

2.1.3 Gerätemanagement

2.1.3.1 Inhalationsnarkose

Für die Inhalationsnarkose wurde eine Einleitungskammer verwendet. Diese wurde vor Versuchsbeginn über einen Zeitraum von 10 Minuten mit Narkosegas (5 Vol.-% Isofluran (Baxter Deutschland GmbH, 85716 Unterschleißheim, Deutschland (Dtld.)) und 95 Vol.-% O₂) mittels Vapor (Dräger, 23558 Lübeck, Dtld.) geflutet.

2.1.3.2 Beatmungsgerät

Das Beatmungsgerät (Apparatus Inspira asv, Harvard Apparatus, Holliston, Massachusetts, USA) wurde eingeschaltet und die Beatmungsparameter anhand der folgenden Formeln errechnet und eingestellt:

Tidalvolumen (V_t) = 6,2 x kg KG^{1,01};

Atemfrequenz (AF) / min = 53,5 x kg KG^{-0,26} [31].

2.1.3.3 Medikamentenperfusor

Die perioperative intravenöse Narkose wurde mittels Perfusor (Perfusor segura, B. Braun, 34212 Melsungen, Deutschland (Dtld.); Original-Perfusor®-Spritze 50 ml, Original-Perfusor®- Line Type IV Standard PVC Luer Lock Länge: 150 cm Durchmesser: 1,5x2,7mm, B. Braun, 34212 Melsungen, Dtld.) durchgeführt. Verwendet wurde eine Substanzkombination zur perioperativen Sedierung (Midazolam, Roche Pharma AG, 79639 Grenzach-Wyhlen, Dtld.), Muskelrelaxierung (Pancuronium, Inresa Arzneimittel GmbH, 79114 Freiburg, Dtld.), Analgesie (Fentanyl, Albrecht GmbH, 88326 Aulendorf, Dtld.) und Volumentherapie (Sterofundin, B. Braun, 34212 Melsungen, Dtld.). Die jeweiligen Medikamentendosierungen wurden wie folgt berechnet:

Midazolam: 2 mg / kg KG / h

Pancuronium: 0,1 mg / kg KG / h

Fentanyl: 10 µg / kg KG / h

Sterofundin: 5 ml / kg KG / h

2. Material und Methoden

2.1.3.4 ECMO

Für die Verwendung des SAMO-Oxygenators (Ing. M. Humbs, 83626 Valley, Dtl.) wurde eine gassterilisierte Oxygenatormembran (Hohlfasermembran, dreilagig, Fläche: 10cm x 10cm, Membrana GmbH, 42289 Wuppertal, Dtl.) in eine Plexiglaskammer eingelegt und durch Schraubverschlüsse luftdicht verschlossen. Der integrierte Wärmetauscher wurde an eine Heizung (Maquet Heater Unit HU 35, Maquet, 76437 Rastatt, Dtl.) mit 39°C warmem Wasser angeschlossen.

Für die Verwendung des Micro-1-Oxygenators (Dougguan Kewei Medical Instrument Co., Dougguan City, Guangdong, China) wurde eine Perfusorleitung (Perfusorverlängerung Extension Line Type: Heidelberger, Durchmesser: 3 x 4,1mm, Länge: 75cm, B. Braun, 34212 Melsungen, Dtl.) um den die Oxygenatormembran enthaltenden Zylinder gewickelt und mit warmem Wasser (ebenfalls durch Anschluss an die Heizung) gefüllt. Bei beiden Oxygenatoren erfolgte der Frischgasfluss über einen Gasblender (Cole Parmer, Illinois, US) zur Regulation der Sauerstofffraktion der Gaszufuhr über die Membran ($F_{iO_{2mem}}$) und des Gasflusses.

Nach Zusammenbau der einzelnen Elemente (Schlauchsystem, venöses Reservoir, Oxygenatormembran) wurde die Apparatur der ECMO vor Versuchsbeginn mit Hydroxyethylstärke (HAES-steril 6%, Fresenius Kabi, 61352 Bad Homburg, Dtl.) und 250 I.E. Heparin (Ratiopharm, 89231 Ulm, Dtl.) luftleer befüllt. Beim SAMO entsprach dies einem Volumen von 11 ml, beim Micro-1 von 9 ml.

2.1.3.5 Druck-Volumen Katheter

Ein Druck-Volumen-Katheter (PV-Katheter, Millar SPS-838, AD-Instruments, Oxford, UK) wurde vor Versuchsbeginn gereinigt und in Heparin (5000 I.E./ml) eingelegt. Es erfolgte eine temperaturbasierte Eichung in 36,5°C warmem Wasser.

2.1.3.6 Zentrifuge

Die Zentrifuge (Andreas Hettich GmbH & Co. KG, 78532 Tuttlingen, Dtl.) wurde vor Versuchsbeginn in Betrieb genommen und auf 4°C gekühlt.

2. Material und Methoden

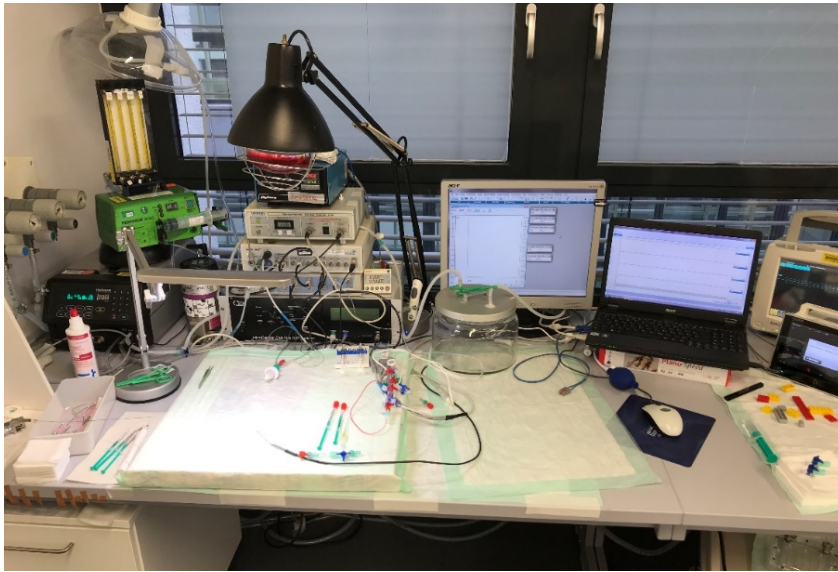


Abb. 4: Arbeitsplatz, Anästhesiologisches Forschungslabor, UKGM, Standort Gießen

2.2 Präparation und Gefäßkanülierung

2.2.1 Narkose und Monitoring

Die Narkoseeinleitung erfolgte inhalativ mit Isofluran (5% Isofluran, 95% O₂) in einer luftdichten Einleitungskammer über 1,5 Minuten (Abb. 5).

2. Material und Methoden



Abb. 5: Inhalative Narkoseeinleitung

Nach Überwindung des Exzitationsstadiums (beurteilt an Tonus und Atemfrequenz) wurde das Versuchstier mit den Schneidezähnen an einer schrägen Fläche fixiert. Die endotracheale Intubation erfolgte unter Sicht mittels eines 16 G-Katheters (Vasofix Braunüle, B. Braun, 34212 Melsungen, Dtl.) mit Führungsdraht und Laryngoskop mit modifiziertem Macintosh-Spatel, Größe 0 (Ratiomed, 45452 Witten, Dtl.). Nach Anschluss an das Beatmungsgerät wurde die Ratte in Rückenlage auf einer Styropormatte gelagert. Der Tubus wurde mittels einer Pinzette auf der Styroporunterlage fixiert. Das Schlauchsystem des Beatmungsgerätes (Rauclair E3/1 3 x 5, Innendurchmesser 3 mm, Wandstärke 1 mm, Rehau, 95111 Rehau, Dtl.) umfasste jeweils einen inspiratorischen und expiratorischen Schenkel, letzterer mit integrierter Leitung zur Kapnographiemessung (MicroCapStar End Tidal CO₂ Analyzer, CWE, Colorado Springs, US). Es wurde eine volumenkontrollierte Beatmung mit einer F_iO_{2vent} von 0,5 und Isofluran-Konzentration von initial 2,5% (während des Versuches adaptiert an die Narkosetiefe) durchgeführt.

Das nicht-invasive Monitoring umfasste ein Drei-Pol-EKG (MPVS Ultra Single Segment Pressure-Volume Unit, AD Instruments, Oxford, UK, Vertrieb durch: FMS Medical Instruments GmbH 64342 Seeheim/Ober-Beerbach, Dtl.) mit subkutan platzierten Nadelelektroden, eine Messung der peripheren O₂-Sättigung (SpO₂) (Intelli Vue, Philipps Medizin Systeme GmbH, 71034 Boeblingen, Dtl.) über einen an der linken Hinterpfote angebrachten SpO₂-Sensor und der Temperatur mittels rektal eingeführter Temperatursonde, die mit der Wärmematte verbunden war. Über die Wärmelampe (TCAT-2 Temperature Controllers, Harvard Apparatus,

2. Material und Methoden

Holliston, Massachusetts, US) und die in der Styroporunterlage integrierte Wärmematte (Homeothermic Blanket Control Unit, Harvard Apparatus, Holliston, Massachusetts, US) wurde die Körpertemperatur bei 36,5°C konstant gehalten.

2.2.2 Operative Maßnahmen

Ein intravenöser Gefäßkatheter wurde in einer möglichst distal lokalisierten Schwanzvene etabliert. Hierzu wurde der Schwanz nach reinigender Sprüh- und Wischdesinfektion (KODAN Tinktur forte farblos Pumpspray, Schülke & Mayr GmbH, 22851 Norderstedt, Dtl.) kurzzeitig für eine Gefäßdilatation in warmes Wasser eingetaucht. Es wurde eine 24 G-Venenverweilkanüle (Jelco IV Catheter, 24 G, Smith medical, Kent, UK) verwendet (Abb. 6).

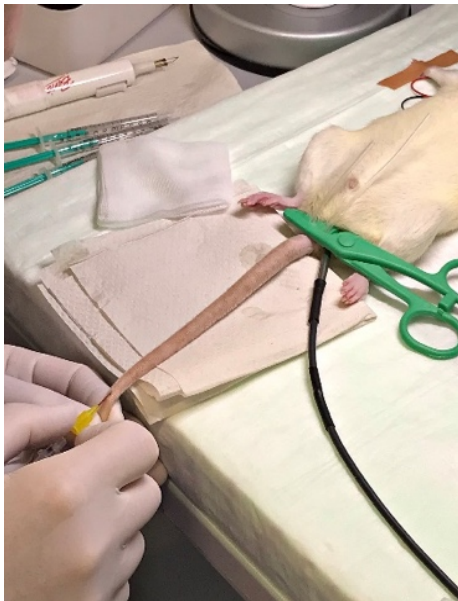


Abb. 6: Punktion der Schwanzvene

Der Perfusor wurde an den venösen Zugang angeschlossen. Das Versuchstier wurde mittels Klebebands (Leukoplast, BSN medical GmbH, 30165 Hamburg, Dtl.) im relaxierten Zustand mit abgespreizten Extremitäten fixiert. Die Kanülierung der Schwanzarterie und aller weiteren Gefäßzugänge erfolgte in Seldingertechnik. Das entsprechende Gefäß wurde nach Freipräparation mit einer proximalen locker vorgelegten und distal geschlossenen Ligatur mittels Nadelhaltern auf Zug gehalten. Danach wurde eine weitere proximale Ligatur locker vorgelegt (Abb. 7).

2. Material und Methoden



Abb. 7: Präparation der Schwanzarterie

Nach Eröffnung des Gefäßes durch die gebogene Kanüle wurde ein Führungsdraht eingeführt, über welchen der Gefäßkatheter vorgeschoben wurde. Anschließend wurde der Katheter mit der zuvor locker vorgelegten Ligatur fixiert. Verwendet wurden ein Skalpell (Feather Disposable Scalpel, Feather Safety Razor CO, Osaka, Japan), eine gerade und eine gebogene Spitzpinzette, eine vorher manuell an der Spitze gebogene Kanüle (BD Microlance 3 Becton, Dickinson & Company Limited Drogheda, Co. Louth, Irland), aufgesteckt auf eine 1ml Spritze (Injekt-F Tuberkulin, B. Braun, 34212 Melsungen, Dtl.) sowie ein Führungsdraht (Arrow Einführungsbesteck mit Federführungsdraht, Teleflex Medical, Co. Westmeath, Irland). Für die Präparation der Schwanzarterie wurde eine Wisch- und Sprühdesinfektion durchgeführt. Daraufhin wurde mit dem Skalpell zunächst durch einen medianen Längsschnitt die Haut und die Faszie auf Höhe des proximalen Drittels an der ventralen Seite des Schwanzes eröffnet. In das Gefäß wurde ein Gefäßkatheter (BD Insyte-W 24 G, Becton Dickinson Infusion Therapy Systems, Utah, US) eingeführt und das System für die invasive arterielle Druckmessung angeschlossen (Combitrans 1-fach Set Mod. II Uni Gießen, B. Braun, 34212 Melsungen, Dtl.; Überwachungsmonitor: PulsioFlex, Pulsion Medical Systems, 85622 Feldkirchen, Dtl.). Für den arteriellen Zufluss der ECMO wurde die A. femoralis kanüliert. Nach Rasur der rechten Inguinalregion mittels elektrischer Schermaschine (Aesculap Isis, B. Braun, 34212 Melsungen, Dtl.) wurden nach Wisch- und Sprühdesinfektion Haut, subkutanes Fettgewebe und Faszie

2. Material und Methoden

chirurgisch eröffnet und der Gefäßkatheter nach bereits erläuterten Vorgehen in das Gefäß vorgeschoben (Abb. 8).

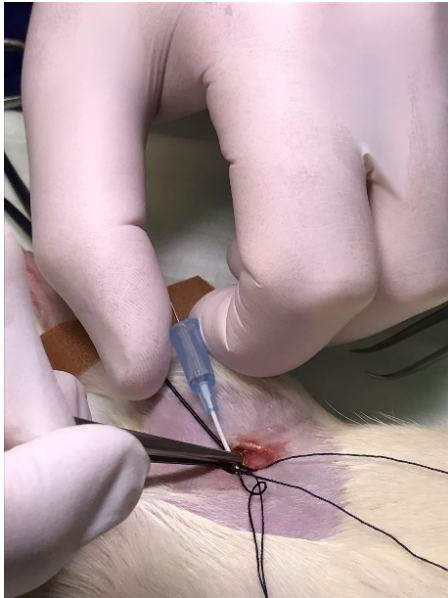


Abb. 8: Kanülierung der A. femoralis

An den 22 G Katheter (Führungsmandrin: Arterial Leadercath, VYGON, 95440 Ecoen, Frankreich; Gefäßkatheter: Terumo Surflo i.v. catheter 22 G, Terumo Deutschland, 65760 Eschborn, Dtl.) wurde ein Drei-Wege-Hahn (Discofix, B. Braun, 34212 Melsungen, Dtl.) angeschlossen, an den im weiteren Verlauf das Schlauchsystem der ECMO angeschlossen wurde. Nach korrekter Platzierung und Fixierung des Katheters im Gefäß wurden 0,5 ml Heparin (75 I.E. / ml) appliziert, um einer Thrombosierung von im Katheter befindlichem Blut vorzubeugen. Die Wunde wurde mit einer angefeuchteten sterilen Kompresse abgedeckt.

Als nächstes folgte die Präparation der Halsgefäße. Nach Rasur, Desinfektion und chirurgischer Freipräparation der Strukturen wurde der PV-Katheter (Millar SPS-838, AD Instruments, Oxford, UK) über die rechte A. carotis mit der Spitze bis in den linken Ventrikel vorgeschoben. Eine Lagekontrolle erfolgte mittels der simultanen Ableitung und Visualisierung der Druck-Volumen-Kurve am Monitor (Abb. 9).

2. Material und Methoden



Abb. 9: Einführung des Druck-Volumen-Katheters in die A. Carotis

Daraufhin erfolgte die Applikation von Heparin (400 I.E. / kg KG). Für den venösen ECMO-Anschluss wurde die V. jugularis punktiert (Führungsdraht und Dilatator: Arterial Leadercath 20 G, VYGON, 95440 Ecoen, Frankreich; Kanüle: modifizierte Vasofix Braunüle, weiß, 17 G, B. Braun, 34212 Melsungen, Dtl.). Der verwendete Gefäßkatheter wurde mit zusätzlich eingefrästen Öffnungen an der Katheterspitze modifiziert. An die venöse Kanüle wurde ein Drei-Wege-Hahn angeschlossen, an welchen im weiteren Verlauf das Schlauchsystem der ECMO angeschlossen wurde (Abb. 10). Nach Etablierung der Gefäßzugänge wurde der PV-Katheter durch die Applikation eines Bolus hyperosmolarer NaCl-Lösung (NaCl 10%, B. Braun, 34212 Melsungen, Dtl.) kalibriert (sogenannte Saline Calibration). Danach erfolgte die erste Blutprobenentnahme über den Gefäßkatheter der Schwanzarterie und die Registrierung der Herzparameter (zum Zeitpunkt t_0). Die ECMO wurde angeschlossen und der Fluss stufenweise von 45 ml / kg KG / min auf einen Zielblutfluss von 90 ml / kg KG / min erhöht. (Datenaufzeichnung des PV-Katheters: MPVS Ultra Single Segment Pressure-Volume Unit, AD Instruments, Oxford, UK, Vertrieb durch: FMS Medical Instruments GmbH 64342 Seeheim/Ober-Beerbach, Dtl.; Software: LabChart Version 7.0, AD Instruments, Oxford, UK; Laptop: Acer 5635, Betriebssystem Windows 7 Pro, Acer, Taipeh, Taiwan).

2. Material und Methoden

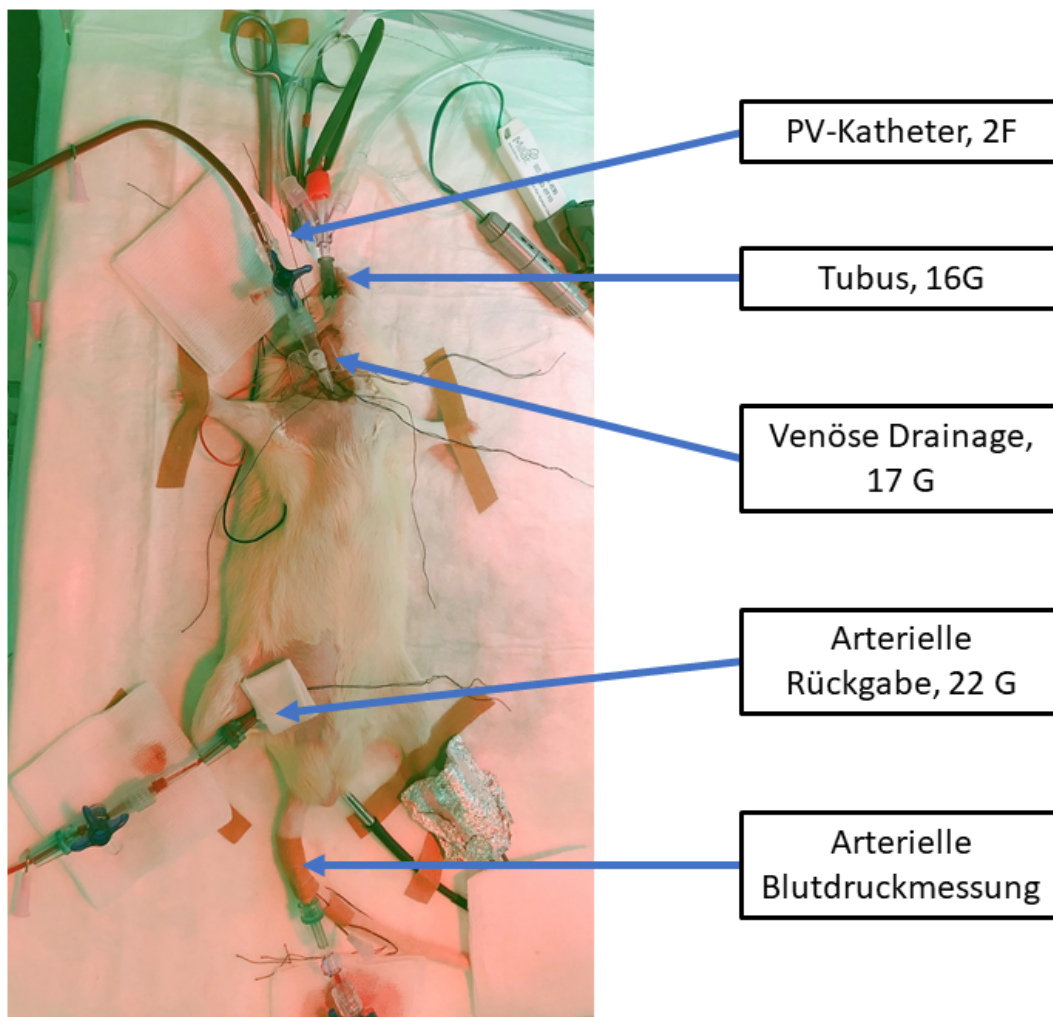


Abb. 10: Vollständige Präparation und Kanülierung des Versuchstieres

2.3 Versuchsablauf

2.3.1 Oxygenatorvergleich

Für das oben beschriebene Prozedere der Narkoseeinleitung und der operativen Maßnahmen wurden ca. 120 Minuten benötigt. Der Beobachtungszeitraum nach Anschluss der ECMO wurde auf weitere 120 Minuten festgelegt (Abb.11).

Die initiale O_2 -Zufuhr mittels Gasblender zur Oxygenatormembran ($F_{iO_{2mem}}$) betrug 1,0. Innerhalb der ersten Stunde des Versuchs wurde die $F_{iO_{2mem}}$ in 15-minütigen Abständen

2. Material und Methoden

stufenweise reduziert ($t_{0,5}$: 0,75, $t_{0,75}$: 0,5 und t_1 : 0,21). Während der zweiten Stunde des Versuchs ($t_{1,5}$ und t_2) wurde die F_iO_{2mem} konstant bei 0,5 gehalten. Es erfolgte ein kontinuierliches Monitoring von Herzfrequenz (HF), Herzzeitvolumen (HZV), Schlagvolumen (SV), linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF), linksventrikulärem enddiastolischen Druck und Volumen (LVEDP und LVEDV) sowie des arteriellen systolischen, mittleren und diastolischen Blutdrucks (SAP, MAP und DAP). Für die Analyse der Werte fand alle 15 Minuten eine Dokumentation unter kurzzeitiger Pausierung der mechanischen Ventilation statt. Während der ersten Stunde erfolgten ebenfalls in 15-minütigen Intervallen (t_0 , $t_{0,25}$, $t_{0,5}$, $t_{0,75}$ und t_1) arterielle Blutentnahmen über den Schwanzarterienkatheter. Ab der zweiten Stunde wurde das Entnahmeintervall auf 30 Minuten ($t_{1,5}$ und t_2) verlängert. Die Blutproben wurden durch direkt erfolgende BGA hinsichtlich des arteriellen pO_2 und pCO_2 , Hb, Hämatokrit (Hkt), pH, Bicarbonat (HCO_3^-), Basenüberschuss (BE), Laktat (Lak), Glukose (Glu), Natrium (Na^+), Kalium (K^+), Calcium (Ca^{2+}) und Chlorid (Cl^-) analysiert (ABL 800 Flex Blutgasanalysator, Rotameter, 47807 Krefeld, Dtl.). Durch Zentrifugation und Einfrieren (Lagerung bei $-80^\circ C$) wurden weitere Blutproben für den späteren Nachweis der Inflammationsparameter Tumornekrosefaktor α (TNF- α), IL-6 und Interleukin 10 (IL-10) mittels Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA, ELISA Kits R6000B, RTA00 und R1000 R&D System, Wiesbaden, Dtl.; Photometer: Elx50, BioTek Instruments, Winooski, US) bereitgehalten. Die Proben wurden dafür einmalig aufgetaut. Die erste Erhebung der Parameter (zum Zeitpunkt t_0) erfolgte vor Anschluss der ECMO.

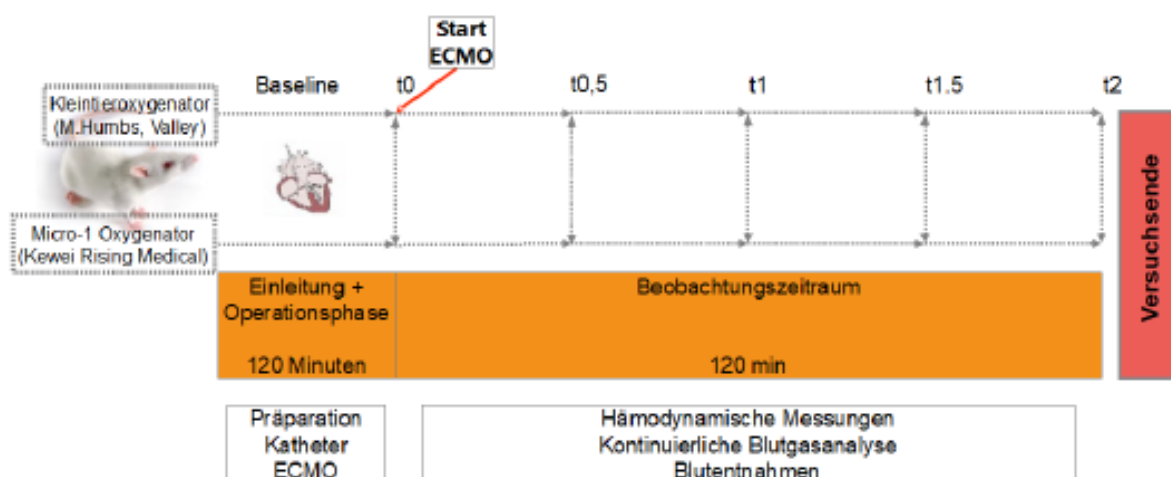


Abb. 11: Versuchsablauf Oxygenatorvergleich

2. Material und Methoden

2.4.2 Einfluss der $F_{iO_{2vent}}$ auf die Herzfunktion

Für das bereits beschriebene Prozedere der Narkoseeinleitung und die operativen Maßnahmen wurden ca. 120 Minuten benötigt. Der Beobachtungszeitraum nach Anschluss der ECMO wurde auf weitere 120 Minuten, bzw. für die anoxisch ventilierte Gruppe auf weitere 60 Minuten festgelegt (Abb. 12).

Nach Anschluss der ECMO und Erreichen der Zielflussrate von 90 ml / kg KG / min wurde die $F_{iO_{2mem}}$ bei allen Gruppen auf 1,0 eingestellt. Je nach Versuchsgruppe erfolgte die mechanische Ventilation mit einer $F_{iO_{2vent}}$ von 0,5; 0,21 oder 0.

Es erfolgte eine kontinuierliche Aufzeichnung von HF, HZV, SV, LVEF, LVEDP und LVEDV, sowie SAP, MAP und DAP. Eine Dokumentation und Analyse der erhobenen Parameter erfolgte in 7,5-minütigen Intervallen während kurzzeitiger Pausierung der mechanischen Ventilation. In 30-minütigen Abständen wurden arterielle Blutentnahmen für BGA (Messung von pO_2 , pCO_2 , Hb, Hkt, pH, HCO_3^- , BE, Lak, Glu, Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Cl^-) und zur Probengewinnung für die spätere Messung der Laktatdehydrogenase (LDH) mittels ELISA abgenommen. Ebenso erfolgte alle 30 Minuten eine venöse Blutentnahme, gewonnen aus dem venösen Reservoir zur Bestimmung der zentral-venösen O_2 -Sättigung (S_{cvO_2}).

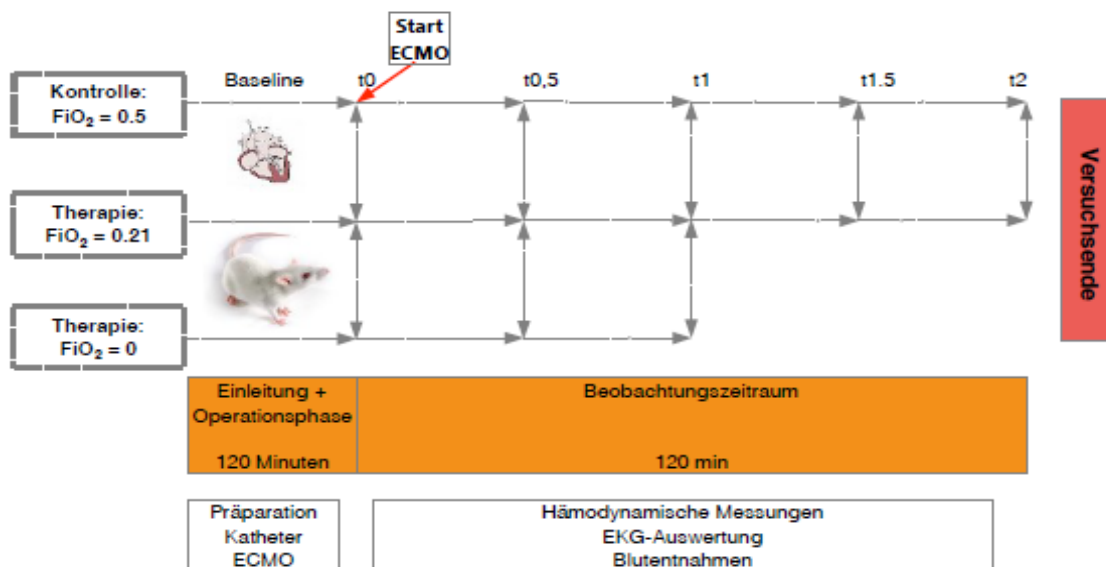


Abb. 12: Versuchsablauf Einfluss der FiO_{2vent} auf die Herzfunktion

2. Material und Methoden

2.4 Versuchsende

2.4.1 Tötung der Versuchstiere

Nach Ablauf der Versuchszeit wurde die Narkose vertieft durch die Gabe eines Bolus von 1 ml der Narkosemedikamente Midazolam, Fentanyl und Pancuronium mittels Perfusor und die Erhöhung der inhalativen Isoflurankonzentration auf 5%. Der Fluss der ECMO wurde stufenweise reduziert. Daraufhin folgte die Tötung des Versuchstieres durch Entbluten.

Die Organe Milz, Herz und Lunge wurden entnommen und mittels Einfrierens konserviert. Dafür erfolgten zunächst eine Sterno- und Laparotomie und die Identifizierung der einzelnen Strukturen. Daraufhin wurde die Milznische aufgesucht. Mit einem Skalpell und Pinzette wurde die Milz freipräpariert und nach Durchtrennung des Ligamentum Splenorenale entnommen. Nach Eröffnung des Perikards mit einem Skalpell wurde die Herzbasis aufgesucht. Nach Absetzen der oberen und unteren Hohlvene, der Aorta ascendens und der Vv. Pulmonales wurde das Herz entnommen. Verbliebenes Blutvolumen in den Herzhöhlen wurde durch Spülung mit einem Bolus NaCl in einer Spritze entfernt. Die Lungenflügel wurden beidseits jeweils durch die Durchtrennung des Hauptbronchus entnommen. Die einzelnen Organe wurden in kleinere Fragmente geschnitten, in flüssigen Stickstoff getaucht und in Eppendorfgläsern bei -80°C eingefroren.

2.4.2 Aufbereitung der Materialien und Instrumente

Die für die Präparation verwendeten Instrumente wurden mit warmem Wasser von groben Verunreinigungen befreit und durch fünfminütiges Einlegen in Enzymreiniger (Helizym, enzymatischer Enzymreiniger, B. Braun, 34212 Melsungen, Dtl.) gereinigt. Die für die invasiven Maßnahmen verwendeten Instrumente wurden im Dampfsterilisator (Varioklav Dampfsterilisator, H+P Labortechnik, 85764 Oberschleißheim, Dtl.) sterilisiert (Abb. 13).

2. Material und Methoden



Abb. 13: Sterilisierte Instrumente

2.5 ECMO

Analog zu einer für Menschen verwendeten ECMO bestand die Versuchsapparatur aus einem Blut zu- und abführenden Schlauchsystem, einem venösen Reservoir, einer Pumpe, einem Membranoxygenator, einer Gaszufuhr mit Gasblender und einem Wärmetauscher.

2.5.1 Schlauchsystem

Das Schlauchsystem untergliederte sich in den Abschnitt der venösen Drainage, des Pumpenschlauchs und der arteriellen Rückgabe. Der venös ableitende Schlauch (Perfusorverlängerung Extension Line Type: Heidelberger, Durchmesser: 3 x 4,1 mm, Länge: 30 cm, B. Braun, 34212 Melsungen, Dtl.) wurde über einen Drei-Wege-Hahn an den venös platzierten Gefäßkatheter (V. jugularis) angeschlossen. Durch Unterdruck im venösen Reservoir wurde eine Sogwirkung auf das Blut ausgeübt. Aus dem Reservoir wurde das Blut über einen in die Pumpe eingespannten Schlauch (Durchmesser: 1,6 mm, Wandstärke: 1,6 mm, Länge: 21 cm) in das Kammersystem des Oxygenators gepumpt, wo der Gasaustausch erfolgte. Anschließend leitete der arteriell zurückführende Schlauch (Original Perfusor Line Type IV Standard PVC Luer Lock, Durchmesser: 1,5 x 2,7 mm, Länge: von 150 cm auf 35 cm gekürzt, B. Braun, 34212 Melsungen, Dtl.) das oxygenierte Blut über einen Drei-Wege-Hahn und den Gefäßkatheter in die A. femoralis zurück. Das Schlauchsystem wurde vor der Anwendung mit HAES 6% und 250 I.E. Heparin luftleer aufgefüllt.

2. Material und Methoden

2.5.2 Pumpe

Die verwendete Rollerpumpe (Verderflex Vantage 3000, Verder Limited, Castleford WF10, UK) erzeugte einen kontinuierlichen Blutfluss. Der vom venösen Reservoir ableitende Schlauch wurde in den Pumpenkopf eingespannt. Dadurch wurde das Blut in die Kammer mit der Oxygenatormembran mit einem Zielblutfluss von 90 ml / kg KG / min gepumpt. Da der Pumpenschlauch durch die Pumpfähigkeit unter mechanischer Belastung stand, wurde er nach zweimaliger Benutzung ausgetauscht, um einem vorzeitigen Verschleiß des Materials vorzubeugen.

2.5.3 Venöses Reservoir

Das venöse Reservoir bestand aus einem luftdichten Plexiglasgehäuse mit Öffnungen für den venösen Drainage- und Pumpenschlauch, sowie Zuspritzeinrichtungen für die Zufuhr von Volumenersatzlösung (HAES 6%) und Heparin um das Schlauchsystem luftleer aufzufüllen und einer Koagulation des Blutes vorzubeugen. Der durch Tieferlegung entstehende Unterdruck im venösen Reservoir erzeugte eine Sogwirkung und verbesserte die venöse Drainage. Über den Anschluss eines Adapters mit Drei-Wege-Hahn wurden in regelmäßigen Abständen venöse Blutproben des im Reservoir enthaltenen Blutes entnommen. Dieses Blut wurde unmittelbar aus dem rechten Atrium, bzw. der unteren Hohlvene drainiert und ermöglichte eine zentral-venöse BGA. Anhand kontinuierlicher Aufzeichnung der Druck-Volumen-Arbeit des Herzens durch den PV-Katheter und der invasiven Blutdruckmessung erfolgte eine an den Volumenstatus des Versuchstieres adaptierte Volumensubstitution über die Zuspritzeinrichtung in das venöse Reservoir (Abb. 14).

2. Material und Methoden

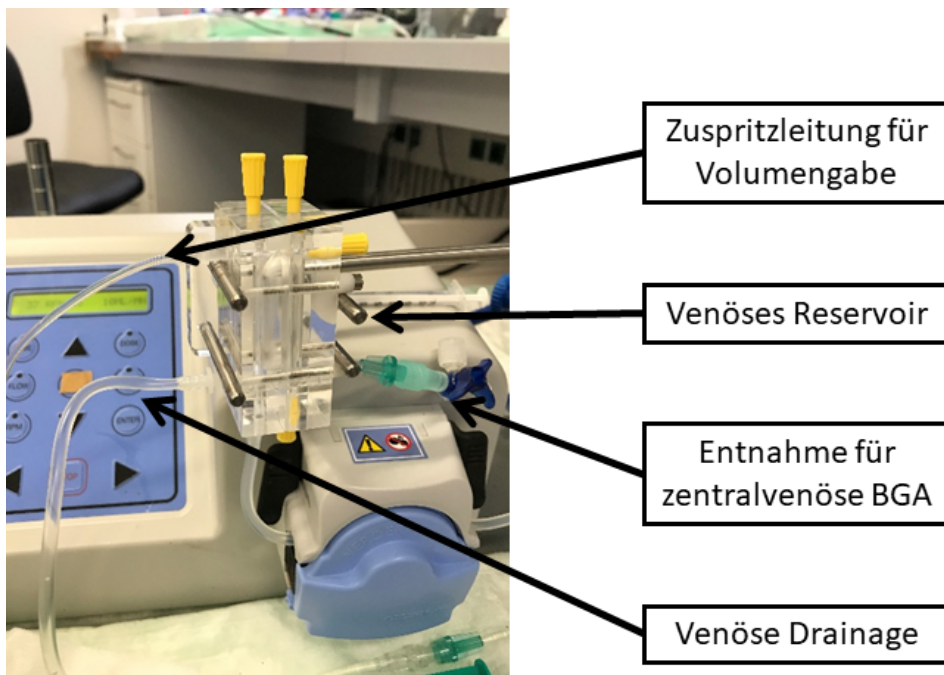


Abb. 14: Venöses Reservoir, Schlauchsystem und Adapter für zentralvenöse BGA

2.5.4 Kleintiermembranoxygenator

Für den Kleintiermembranoxygenator SAMO (Ingenieur M. Humbs, 83626 Valley, Dtl.) wurde eine quadratische dreilagige Hohlfasermembran (10 x 10 cm, Membrana GmbH, 42289 Wuppertal, Dtl.) verwendet, die in eine dafür vorgesehene Plexiglasskammer eingelegt und durch Gummidichtungen und Schrauben luftdicht verschlossen wurde. Eine die Membran umrahmende Kammer wurde an den Wärmetauscher angeschlossen und kontinuierlich mit gewärmtem Wasser (39 °C) durchströmt. Über die entsprechenden Schläuche wurde das desoxygenierte Blut in die Kammer und Oxygenatormembran ein- und das oxygenierte Blut ausgeleitet (Abb. 15). Das gesamte Volumen des SAMO-Oxygenators (inklusive des zu- und abführenden Schlauchsystems) betrug 11 ml. Das Primingvolumen vor Anschluss an das Versuchstier setzte sich aus 10 ml HAES 6% und 1 ml Heparin zusammen.

2. Material und Methoden

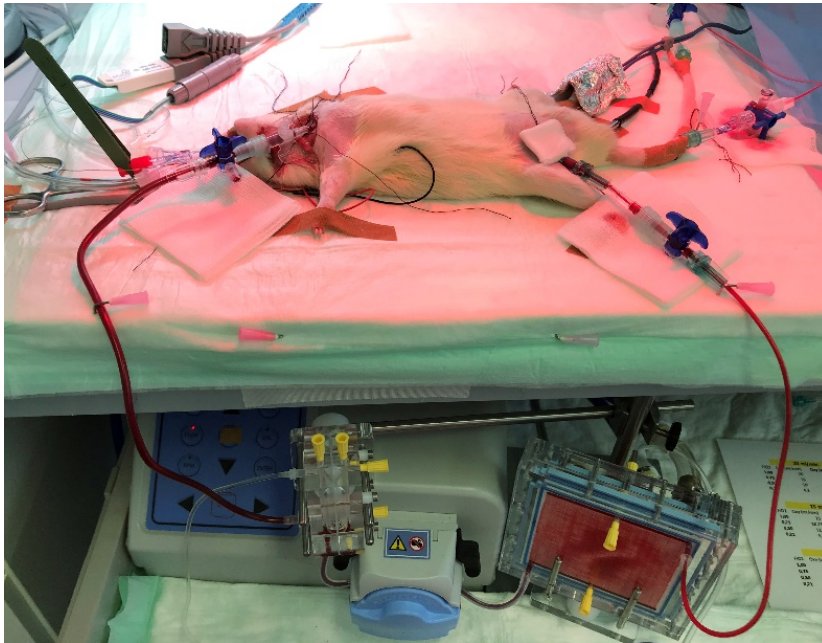


Abb. 15: Vollständiger Versuchsaufbau mit SAMO-Oxygenator

Der Micro-1-Rat-Oxygenator (Douggnan Kewei Medical Instrument Co., Douggnan City, Guangdong, China) bestand aus einem Kunststoffzylinder, der eine aufgerollte Hohlfasermembran enthielt (Abb. 16). Die Blutzufuhr- und -abfuhr erfolgte über das Schlauchsystem an den entgegengesetzten Enden des Zylinders. Die Gaszufuhr erfolgte über einen gekürzten Absaugkatheter (Einmal-Absaugkatheter Typ Steridan CH10, ConvaTec Limited, Flintshire, UK). Da bei diesem Modell kein Wärmekammersystem integriert war, wurde der Kunststoffzylinder mit einem Schlauch (Perfusorverlängerung Extension Line Type: Heidelberger, Durchmesser: 3 x 4,1 mm, Länge: 75 cm, B. Braun, 34212 Melsungen, Dtl.) umwickelt, welcher an den Wärmetauscher angeschlossen und mit erwärmtem Wasser (39°C) durchspült wurde (Abb. 17). Das Volumen des Micro-1-Rat-Oxygenators (inklusive des Schlauchsystems) betrug 9 ml. Das Primingvolumen vor Anschluss an das Versuchstier setzte sich aus 8 ml HAES 6% und 1 ml Heparin zusammen.

2. Material und Methoden



Abb. 16: Micro-1-Rat-Oxygenator

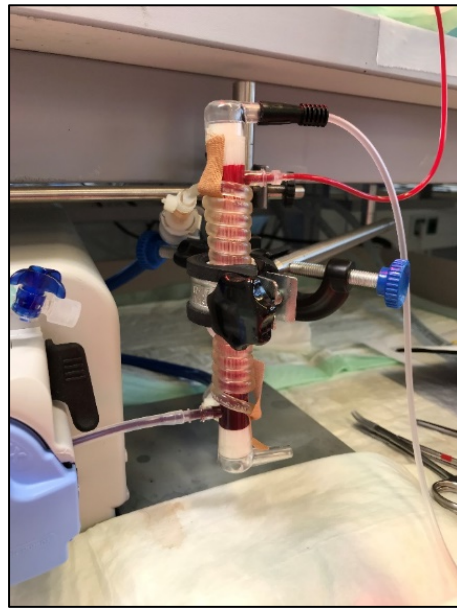


Abb.17: Micro-1-Rat-Oxygenator mit unwickelter Wärmeleitung



Abb.18: ECMO mit Micro-1-Rat-Oxygenator

2.5.5 Gaszufuhr

Die Gaszufuhr wurde über einen gekürzten Absaugkatheter (CH 10, ConvaTec Limited, Flintshire, UK) und einen Gasblender (Rotameter für O₂ und N₂, Cole Parmer, Illinois, US) reguliert. Mit einem Sensor (Oxyquant S, Envitec, 23966 Wißmar, Dtl.) konnte die Gaszusammensetzung (insbesondere die F_iO_{2mem}) kontrolliert und feinreguliert werden.

2. Material und Methoden

2.5.6 Wärmetauscher

Die Heizung (Maquet Heater Unit HU 35, Maquet, 76437 Rastatt, Dtl.) leitete 39 °C warmes Wasser in das Kammersystem des SAMO, bzw. in die um den Micro-1-Oxygenator gewickelte Leitung.

2.6 Beatmung und Narkose

2.6.1 Beatmungsgerät

Es wurde das für Kleintiere konzipierte Beatmungsgerät Apparatus Inspira asv (Harvard Apparatus, 01746 Holliston, US) verwendet. Über ein Rotameter wurden sowohl $F_{iO_{2vent}}$ als auch die Höhe des zugeführten Gasflusses reguliert. Durch eine Schlauchverbindung zum Vapor erfolgte die Beimischung des Narkosegases. Das Gasgemisch wurde, gesteuert mittels eines Drei-Wege-Hahns, entweder in die Einleitungskammer oder zum Schlauchsystem des Beatmungsgerätes geleitet. Nach erfolgter Intubation des Versuchstieres wurde der Beatmungsschlauch (Rauclair E3/1 3x5, Innendurchmesser 3 mm, Wandstärke 1 mm, Rehau, 95111 Rehau, Dtl.), der sich in einen inspiratorischen und einen expiratorischen Schenkel gliederte und durch ein Y-förmiges Zwischenelement zusammengeführt wurde, an den Endotrachealtubus angeschlossen.

2.6.2 Kapnographie

Zur Lagekontrolle des Tubus und der Beurteilung einer suffizienten Ventilation wurde eine kontinuierliche Kapnographie durchgeführt. Die Messung erfolgte durch den MicroCapStar End Tidal CO₂ Analyzer (CWE, Colorado Springs, US). Über den expiratorischen Schenkel des Beatmungsschlauches führte eine Leitung zur Kapnographiemesseinheit, wodurch die Messung des endtidalen CO₂ (etCO₂) erfolgte. Während des Versuches wurde das etCO₂ zwischen 35 und 40 mmHg gehalten.

2.6.3 Medikamentenperfusor

Für die perioperative Narkoseführung wurde ergänzend zur inhalativen Narkose eine intravenöse Anästhesie durchgeführt. Die Medikamente wurden mittels Medikamentenperfusor (Perfusor Secura, B. Braun, 34212 Melsungen, Dtl.) kontinuierlich über den in der Schwanzvene lokalisierten Gefäßkatheter appliziert.

2. Material und Methoden

2.7 Druck-Volumen-Katheter (PV-Katheter)

Der Druck-Volumen-Katheter (PV-Katheter, Millar SPS-838, AD Instruments, Oxford, UK), diente der Aufzeichnung der dynamischen Herzparameter und wurde über die rechte A. carotis mit der Spitze im linken Ventrikel platziert.

2.7.1 Zugrundeliegende Technik des PV-Katheters

Durch die Platzierung des PV-Katheters im linken Ventrikel des Versuchstieres konnten in Echtzeit Messungen der linksventrikulären Druck- und Volumen-Arbeit durchgeführt werden. Regelmäßige Analysen (alle 15 Minuten beim Oxygenator-, bzw. alle 7,5 Minuten beim F_iO_2 -Vergleich) der erhobenen Messwerte bildeten die Herzleistung und ihre Entwicklung im zeitlichen Verlauf ab. Die analysierten Parameter waren SV, HZV, LVEF, sowie LVEDP und LVEDV. Durch zwei an der Spitze des Katheters lokalisierte Sonden fand eine kontinuierliche Messung der elektrischen Leitfähigkeit des im Ventrikel enthaltenen Blutes statt, wodurch die linksventrikulären Volumina berechnet wurden. Zwischen den Sonden befand sich ein Drucksensor, durch den zeitgleich eine linksventrikuläre Druckmessung erfolgte. Durch simultane Ableitung eines EKG wurden die gemessenen Volumina und Drücke der jeweiligen Phase des Herzzyklus zugeordnet [67]. Die maschinelle Ventilation erzeugt einen positiven intrathorakalen Druck während der Inspiration. Durch diesen werden der venöse Rückstrom reduziert und dementsprechend die dem Herzen zur Verfügung stehenden Blutvolumina verändert. Um die Beeinflussung der maschinellen Ventilation auf die Herzfunktion zu vermeiden, wurde während der Messungen die Beatmung kurzzeitig pausiert. Die Aufzeichnung und Berechnung der erhobenen Parameter, sowie die graphische Visualisierung in Form eines Herz-Arbeits-Diagramms erfolgte über die Software LabChart Version 7.0 (AD Instruments, Oxford, UK).

2.7.2 Kalibrierung

Die dem PV-Katheter zugrundeliegende Technik basiert auf der Messung der Leitfähigkeit des im linken Ventrikel befindlichen Blutes. Um Messungenauigkeiten aufgrund benachbarter, ebenfalls mit Blut gefüllter Räume und leitfähiger Strukturen (u.a. Blutvolumen im rechten Ventrikel, Lunge, Myokard) zu vermeiden, wird eine Kalibrierung des Katheters durchgeführt.

2. Material und Methoden

Bei der hier verwendeten Methode der Saline Calibration wird durch die Bolusgabe hypertoner Kochsalzlösung (NaCl 10%) kurzzeitig die Leitfähigkeit des linksventrikulären Blutvolumens erhöht und von den umgebenen, ebenso leitfähigen Strukturen abgegrenzt. Störgrößen können in den darauffolgenden Messungen herausgefiltert und von dem eigentlich zu messenden Blutvolumen differenziert werden. Für die Kalibrierung während des hier vorgestellten Versuches wurde bei pausierter Beatmung ein Bolus von 50 µl hypertoner Kochsalzlösung über die kanülierte V. jugularis appliziert und die Druck-Volumenverschiebungen im Herz-Arbeits-Diagramm aufgezeichnet [67].

2.8 Probenentnahme und Verarbeitung

2.8.1 Blutentnahmen

2.8.1.2 Oxygenator-Vergleich

Die Blutentnahmen erfolgten in 30-minütigen Abständen (t_0 , $t_{0,5}$, t_1 , $t_{1,5}$ und t_2). Ein Teil der Proben wurde für spätere Analysen zentrifugiert und bei -80°C eingefroren, ein weiterer Teil wurde für unmittelbar durchgeführte arterielle BGA verwendet. In der ersten Stunde des Versuches wurden zusätzlich weitere Proben für arterielle BGA in einem Abstand von 15 Minuten entnommen (t_0 , $t_{0,25}$, $t_{0,5}$ und $t_{0,75}$).

2.8.1.3 $F_i\text{O}_2$ -Vergleich

Die Blutentnahmen erfolgten in 30-minütigen Abständen (t_0 , $t_{0,5}$, t_1 , $t_{1,5}$ und t_2). Ein Teil der gewonnenen Proben wurde für spätere Analysen zentrifugiert und bei -80°C eingefroren, ein weiterer Teil wurde für direkt durchgeführte arterielle BGA verwendet. Ab $t_{0,5}$ erfolgten für die venösen BGA alle 30 Minuten Blutentnahmen aus dem venösen Reservoir.

2.8.2 Blutgasanalysen und Probengewinnung

Für die BGA wurde das BGA-Gerät ABL 800 Flex Blutgasanalysator (Rotameter, 47807 Krefeld, Dtl.) verwendet. Die Proben wurden mittels heparinbeschichteter Kapillaren (Safe Clinitubes, Radiometer, 47807 Krefeld, Dtl.) aus dem Drei-Wege-Hahn des Schwanzarteriensystems, bzw. des venösen Reservoirs gewonnen. Weitere Proben wurden mittels 1 ml-Spritzen ebenfalls über den Drei-Wege-Hahn des Schwanzarteriensystems entnommen. Die Zentrifugation dieser Proben erfolgte bei 4°C mit 5000 Umdrehungen pro

2. Material und Methoden

Minute für 5 Minuten. Das Blutplasma wurde abpipettiert und für später erfolgende EILSA bei -80 °C gelagert.

2.9 Statistische Auswertung

Zu Auswahl der optimalen Testverfahren im Rahmen der statistischen Auswertung sind normalverteilte von nicht-normalverteilten Stichproben zu unterscheiden. Normalverteilte Stichproben verteilen sich symmetrisch um einen Mittelwert, in graphischer Darstellung entsprechen sie der Gauß'schen Kurve. Der Median- und der Mittelwert entsprechen demselben Wert. Nicht-Normalverteilte Stichproben zeigen keine symmetrische Verteilung, Median- und Mittelwert sind nicht identisch. Darüberhinaus werden unabhängige von abhängigen Stichproben unterschieden. Bei unabhängigen Stichproben stehen die erhobenen Werte in keiner Beziehung zueinander. Werte von abhängigen Stichproben stehen in Beziehung zueinander, beispielsweise indem sie während des Versuches mehrfach erhoben werden. Hierbei stehen die Ausgangswerte in Beziehung zu den Werten, die im zeitlichen Verlauf der Untersuchung erhoben werden. Von der Art der Verteilung und Unabhängigkeit oder Abhängigkeit der Stichproben hängt die Auswahl des Testverfahrens ab, das für einen Vergleich der Ergebnisse gewählt werden muss [19]. Bei den in der vorliegenden Untersuchung erhobenen Werten der festgelegten Zielparameter handelt es sich um nicht-normalverteilte, abhängige Werte, weshalb für die statistische Auswertung nichtparametrische Tests angewendet wurden. Fehler erster und zweiter Art geben an, mit welcher Wahrscheinlichkeit die Null-Hypothese zutrifft, jedoch verworfen wird (Fehler erster Art, α -Fehler), bzw. mit welcher Wahrscheinlichkeit die Nullhypothese nicht zutrifft, jedoch angenommen wird (Fehler zweiter Art, β -Fehler). Um gemessene Werte bzw. Unterschiede zwischen Stichproben als signifikant bezeichnen zu können, müssen α - und β -Fehler unter dem vorher festgelegten Signifikanzniveau p liegen [30]. Das für die hier angewendeten Tests festgelegte Signifikanzniveau des Fehlers erster Art betrug $p < 0,05$, das Signifikanzniveau des Fehlers zweiter Art betrug ebenfalls $p < 0,05$. Die Effektstärke d zeigt an, wie stark sich die Werte verschiedener Stichproben voneinander unterscheiden und wird anhand der biologisch relevanten Differenz und der Varianz berechnet. Diese beiden Werte werden entweder geschätzt oder aus bereits existierenden Untersuchungen abgeleitet. Eine Effektstärke über 0,8 gilt als hoch. Mit ihr lässt sich die optimale Stichprobengröße festlegen, um signifikante Unterschiede zwischen den Stichproben möglichst früh darzustellen [30]. Für die Ermittlung des optimalen

2. Material und Methoden

Stichprobenumfangs der vorgestellten Versuche wurden Daten aus bereits existierenden Untersuchungen herangezogen. Aus den Berechnungen ergab sich eine Gesamtzahl an notwendigen Versuchstieren von $n = 48$.

2.9.1 Oxygenator-Vergleich

Als Hauptzielparameter für die Untersuchung der Dilutionsanämie wurde der Hb festgelegt. Unter Berücksichtigung bereits vorliegender Daten aus Untersuchungen mit dem Micro-1-Oxygenator wurde mit einer Effektstärke von 1,25 bei einem α -Fehler von $p < 0,05$ eine Stichprobengröße von $n = 9$ Tiere je Gruppe festgelegt [25](Tab.1). Für die Berechnungen wurde die Statistiksoftware G-Power 3.1.9.2 verwendet.

Die erhobenen Messwerte wurden als Medianwerte und dem dazugehörigen Interquartilsabstand (25. und 75. Perzentile) angegeben. Für den Vergleich der beiden Versuchsgruppen wurde der Wilcoxon-Mann-Whitney-Test angewendet. Die statistische Analyse erfolgte durch die Software SPSS Version 20 (IBM, 71032 Böblingen, Dtl.). Für die graphische Darstellung wurde die Software GraphPad Prism Version 7 (GraphPad Software, San Diego, US) verwendet.

Gruppe	Beschreibung	Anzahl der Versuchstiere
0	SAMO	$n = 9$
1	Micro-1-Rat-Oxygenator	$n = 9$
Gesamtzahl Versuchstiere		$n = 18$

Tab. 1: Versuchsgruppen Oxygenator-Vergleich

2.9.2 Einfluss der F_iO_{2vent} auf die Herzfunktion

Als Hauptzielparameter für die Untersuchung der kardialen Funktion wurde die LVEF festgelegt. Zur Schätzung der benötigten Gruppengröße wurden Daten aus dem Versuch Oxy-Vergleich verwendet. Es wurde die R Statistical Software Version 3.6.2 (<http://www.r-project.org>) verwendet. Es wurde pro Gruppe eine Stichprobengröße von $n=10$ Versuchstieren festgelegt (Tab.2). Diese Gruppengröße ermöglichte bei signifikanten Unterschieden zwischen den Stichproben eine Darstellung von zwei Standardabweichungen bezüglich der Werte der

2. Material und Methoden

LVEF (α - und β -Fehler von 0,05 bzw. 0,2). Entsprechend der Tierschutzbestimmungen wurden Zwischenanalysen durchgeführt. Im Rahmen dieser Analysen ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen den Versuchsgruppen bei einer Gruppengröße von $n = 6$, weshalb die Versuche vorzeitig beendet wurden.

Die erhobenen Messwerte wurden als Medianwerte und im jeweiligen Interquartilsabstand (25. und 75. Perzentile) angegeben. Die Varianzhomogenität wurde durch Anwendung des Levene-Tests untersucht. Für die Analyse der Unterschiede zwischen den Gruppen zu gleichen Zeitpunkten, wurde bei positivem Levene-Test der ANOVA und post-hoc Tukey-Test verwendet. Bei negativem Levene-Test wurden der Welch- und post-hoc Games-Howell-Test verwendet. Da bei der Versuchsgruppe C die Versuchszeit bei t_1 endete, wurden die erhobenen Werte der Gruppen A und B während der übrigen Versuchszeit (t_1 bis t_2) mittels des Wilcoxon-Mann-Whitney-Tests verglichen. Für die Analyse der zeitlichen Entwicklung der LDH-Konzentrationen innerhalb der einzelnen Gruppen wurde der Friedmann-Test eingesetzt. Die statistische Analyse erfolgte durch die Software SPSS Version 20. Für die graphische Darstellung wurde die Software GraphPad Prism Version 7 verwendet.

Gruppe	Beschreibung	Anzahl der Versuchstiere
A	$F_iO_{2vent} = 50\%$	$n = 10$
B	$F_iO_{2vent} = 21\%$	$n = 10$
C	$F_iO_{2vent} = 0\%$	$n = 10$
Gesamtanzahl Versuchstiere		$n = 30$

Tab. 2: Versuchsgruppen F_iO_2 -Vergleich

3. Ergebnisse

3. Ergebnisse

Aus Gründen der Übersichtlichkeit werden im folgenden Abschnitt zuerst die Ergebnisse des Oxygenator-Vergleichs dargestellt. Danach folgt die Ausführung der Ergebnisse zu der Untersuchung des Einflusses der F_iO_{2vent} auf die Herzfunktion während einer V-A ECMO mit femoraler Kanülierung (F_iO_2 -Vergleich).

3.1 Oxygenator-Vergleich

3.1.1 Hämodilution

Für den Vergleich der resultierenden Hämodilution zwischen den verwendeten Oxygenatormodellen, wurde die Differenz zwischen dem initialen Hb (mg/dl) vor Anschluss der ECMO (t_0) mit dem Hb 15 Minuten nach ECMO-Anschluss ($t_{0,25}$) gebildet (ΔHb).

Die Versuchstiere der Micro-1-Gruppe zeigten einen signifikant geringer ausgeprägten Hb-Abfall (ΔHb SAMO 6,3 [5,6 – 7,5] g/dl vs. Micro-1 5,6 [4,6 – 5,8] g/dl; $p = 0,028$; Abb. 19)). Die weiteren Messungen des Hb wiesen ebenfalls signifikante Unterschiede auf, beim Micro-1 fielen die Hb-Werte signifikant höher aus ($t_{0,25}$ SAMO 6,8 [6,8 – 7,7] g/dl vs. Micro-1 7,9 [7,5 – 8,1] g/dl, $p = 0,01$; $t_{0,5}$ SAMO 7,3 [6,9 – 7,5] g/dl vs. Micro-1 7,7 [7,3 – 8,0] g/dl, $p = 0,065$; $t_{0,75}$ SAMO 7,7 [7,2 – 7,7] g/dl vs. Micro-1 7,5 [6,8 – 7,8] g/dl, $p = 0,721$; t_1 SAMO 7,4 [7,2 – 7,7] g/dl vs. Micro-1 7,4 [7,0 – 7,8] g/dl, $p = 0,878$; $t_{1,5}$ SAMO 7,5 [7,3 – 7,6] g/dl vs. Micro-1 7,2 [6,9 – 7,5] g/dl, $p = 0,161$; t_2 SAMO 7,1 [6,7 – 7,5] g/dl vs. Micro-1 6,9 [6,5 – 7,2] g/dl, $p = 0,442$).

3. Ergebnisse

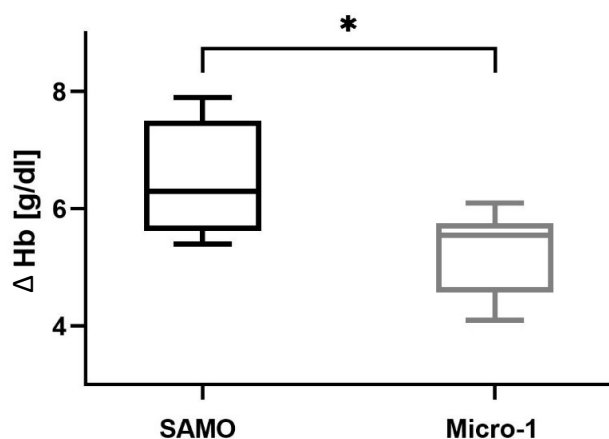


Abb. 19: Dilutionsanämie

Die Dilutionsanämie wurde aus der Differenz des Hb-Wertes vor Anschluss der ECMO (t_0) und 15 Minuten nach Anschluss der ECMO ($t_{0,25}$) berechnet. Es sind Median-, sowie Minimum/Maximum-Werte angegeben. * stellt die signifikante Differenz der Werte dar ($p < 0,05$), getestet mit dem Wilcoxon-Mann-Whitney-Test. Abk.: Hb: Hämoglobin

3.1.2 Oxygenierungsleistung

Die Oxygenierungs- und Decarboxylierungsleistung wurde anhand der arteriellen Messung von $p\text{O}_2$ und $p\text{CO}_2$ unter variierender $F_i\text{O}_{2\text{mem}}$ alle 15 Minuten verglichen.

Bei Versuchstieren der SAMO-Gruppe wurden während der ersten Stunde (bis t_1) signifikant höhere $p\text{O}_2$ -Werte gemessen als bei Versuchstieren der Micro-1-Gruppe ($F_i\text{O}_{2\text{mem}}$ 0,75: SAMO 380 [356 – 388] mmHg vs. Micro-1 314 [263 – 352] mmHg, $p = 0,002$; $F_i\text{O}_{2\text{mem}}$ 0,5: SAMO 267 [249 – 273] mmHg vs. Micro-1 197 [140 – 222] mmHg, $p = 0,002$; $F_i\text{O}_{2\text{mem}}$ 0,21: SAMO 87 [82 – 106] mmHg vs. Micro-1 76 [60 – 79] mmHg, $p = 0,021$; Abb. 20). Auch bei einer konstanten $F_i\text{O}_{2\text{mem}}$ von 0,5 ab t_1 zeigten die Versuchstiere der SAMO-Gruppe signifikant höhere $p\text{O}_2$ -Werte, als die Micro-1-Gruppe ($t_{1,5}$ SAMO 247 [239 – 262] mmHg vs. Micro-1 176 [122 – 194] mmHg, $p < 0,001$; t_2 SAMO 241 [237 – 256] mmHg vs. Micro-1 158 [104 – 189] mmHg, $p < 0,001$). Die beiden Gruppen zeigten keine signifikanten Unterschiede bezüglich der $p\text{CO}_2$ -Werte.

3. Ergebnisse

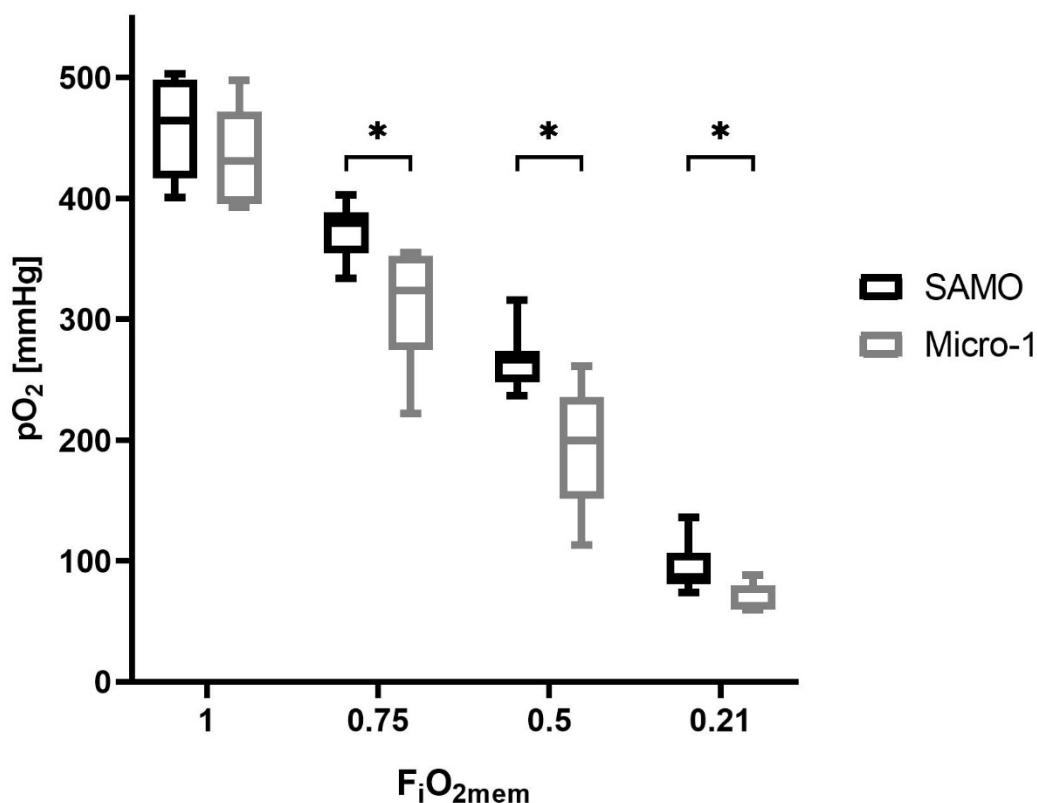


Abb. 20: O₂-Partialdruck

Begonnen wurde bei einer F_iO₂mem von 1,0, der pO₂ wurde in 15-minütigen Zeitintervallen ermittelt, die F_iO₂mem wurde auf 0,75; 0,5 und 0,21 variiert. Es sind Median-, sowie Minimum/Maximum-Werte angegeben. * stellt die signifikante Differenz der Werte dar ($p < 0,05$), getestet mit dem Wilcoxon-Mann-Whitney-Test. Abk.: F_iO₂mem: Oxygenatormembran applizierte inspiratorische Sauerstofffraktion; pO₂: Sauerstoffpartialdruck

3.1.3 Blutgasanalysen

Die pH-Werte der Versuchstiere der SAMO-Gruppe waren zwischen t_{0,5} und t₂ signifikant höher, als bei Versuchstieren der Micro-1-Gruppe (t_{0,5} SAMO 7,49 [7,48 – 7,49] vs. Micro-1 7,47 [7,46 – 7,47], $p = 0,021$; t_{0,75} SAMO 7,49 [7,47 – 7,51] vs. Micro-1 7,45 [7,44 – 7,48], $p = 0,015$; t₁ SAMO 7,48 [7,47 – 7,49] vs. Micro-1 7,47 [7,44 – 7,48], $p = 0,028$; t_{1,5} SAMO 7,47

3. Ergebnisse

[7,46 – 7,49] vs. Micro-1 7,43 [7,42 – 7,44], $p = 0,005$; t_2 SAMO 7,46 [7,44 – 7,48] vs. Micro-1 7,41 [7,39 – 7,42], $p = 0,001$). Ebenfalls signifikant erhöht waren die HCO_3^- -Werte in der SAMO-Gruppe zum Zeitpunkt $t_{0,75}$, t_1 , $t_{1,5}$ und t_2 ($t_{0,75}$ SAMO 26,5 [24,7 – 27,9] mmol/l vs. Micro-1 24,3 [22,6 – 25,4] mmol/l, $p = 0,038$; t_1 SAMO 26,5 [25,0 – 27,9] mmol/l vs. Micro-1 24,0 [23,4 – 25,9] mmol/l, $p = 0,021$; $t_{1,5}$ SAMO 26,5 [24,6 – 27,5] mmol/l vs. Micro-1 23,0 [22,0 – 24,4] mmol/l, $p = 0,010$; t_2 SAMO 24,8 [23,3 – 26,7] mmol/l vs. Micro-1 22,1 [21,4 – 22,6] mmol/l, $p = 0,002$). Auch der BE war in der SAMO-Gruppe signifikant höher als in der Micro-1-Gruppe ($t_{0,75}$ SAMO 2,3 [0,3 – 3,8] vs. Micro-1 -0,2 [-2,1 – 1,1], $p = 0,038$; t_1 SAMO 2,4 [0,6 – 3,8] vs. Micro-1 -0,5 [-1,0 – 1,7], $p = 0,028$; $t_{1,5}$ SAMO 2,4 [0,1 – 3,4] vs. Micro-1 -1,7 [-2,9 – -0,1], $p = 0,010$; t_2 SAMO 0,3 [-1,3 – 2,6] vs. Micro-1 -2,8 [-3,6 – -2,2], $p = 0,002$). Die Konzentrationen von Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Cl^- , Glukose und Laktat zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (Tab. 3).

Parameter	Gruppe	Zeitpunkte						
		t_0	$t_{0,25}$	$t_{0,5}$	$t_{0,75}$	t_1	$t_{1,5}$	t_2
Hb (g/dl)	SAMO	13,6 [13,2 – 14,2]	6,8 [6,8 – 7,7] *	7,3 [6,9 – 7,5]	7,7 [7,2 – 7,7]	7,4 [7,2 – 7,7]	7,5 [7,3 – 7,6]	7,1 [6,7 – 7,5]
	Micro- 1	13,4 [12,2 – 14,0]	7,9 [7,5 – 8,1]	7,7 [7,3 – 8,0]	7,5 [6,8 – 7,8]	7,4 [7,0 – 7,8]	7,2 [6,9 – 7,5]	6,9 [6,5 – 7,2]
pO ₂ (mmHg)	SAMO	184 [115 – 196]	465 [418 – 498]	380 [356 – 388] **	267 [249 – 273] **	87 [82 – 106] *	247 [239 – 262] ***	241 [237 – 256] ***
	Micro- 1	166 [128 – 197]	408 [394 – 475]	314 [263 – 352]	197 [140 – 222]	76 [60 – 79]	176 [122 – 194]	158 [104 – 189]
pCO ₂ (mmHg)	SAMO	43 [39 – 48]	37 [36 – 38]	34 [31 – 35]	33 [31 – 35]	35 [33 – 36]	35 [32 – 36]	34 [32 – 37]
	Micro- 1	40 [38 – 44]	36 [34 – 37]	34 [32 – 35]	33 [31 – 35]	33 [30 – 35]	33 [32 – 35]	35 [34 – 35]

3. Ergebnisse

pH	SAMO	7,40	7,44	7,49	7,49	7,48	7,47	7,46
		[7,37 – 7,42]	[7,43 – 7,45]	[7,48 – 7,49] *	[7,47 – 7,51] *	[7,47 – 7,49] *	[7,46 – 7,49] **	[7,44 – 7,48] **
Micro-1		7,40	7,45	7,47	7,45	7,47	7,43	7,41
		[7,37 – 7,41]	[7,43 – 7,48]	[7,46 – 7,47]	[7,44 – 7,48]	[7,44 – 7,48]	[7,42 – 7,44]	[7,39 – 7,42]
HCO ₃ ⁻ (mmol/l)	SAMO	25,9	25,6	26,7	26,5	26,5	26,5	24,8
		[24,0 – 26,7]	[24,2 – 26,4]	[24,2 – 26,4]	[24,7 – 27,9] *	[25,0 – 27,9] *	[24,6 – 27,5] *	[23,3 – 26,7] **
Micro-1		24,8	25,1	25,2	24,3	24,0	23,0 [22	22,1
		[23,0 – 25,4]	[24,3 – 26,2]	[23,7 – 25,7]	[22,6 – 25,4]	[23,4 – 25,9]	– 24,4]	[21,4 – 22,6]
BE (mmol/l)	SAMO	1,7 [-0,6 – 2,6]	1,3 [-0,4 – 2-2]	2,5 [-0,4 – 3,2]	2,3 [0,3 – 3,8] *	2,4 [0,6 – 3,8] *	2,4 [0,1 – 3,4] *	0,3 [-1,3 – 2,6] **
	Micro-1	0,4 [-1,7 – 1,1]	0,7 [-0,2 – 1,9]	0,8 [-0,9 – 1,4]	-0,2 [-1,1 – 1,1]	-0,5 [-1,0 – 1,7]	-1,7 [-2,9 – 0,1]	-2,8 [-3,6 – 2,2]
Na ⁺ (mmol/l)	SAMO	141	141	141	141	142	142	141
		[139 – 143]	[140 – 142]	[140 – 142]	[141- 142]	[141 – 142]	[141 – 143]	[141 – 144]
Micro-1		142	141	141	140	141	142	142
		[141 – 144]	[140 – 141]	[140 – 142]	[139 – 142]	[140 – 142]	[141 – 142]	[140 – 143]
K ⁺ (mmol/l)	SAMO	3,8 [3,6 – 4,0]	3,7 [3,6 – 3,9]	3,9 [3,8 – 4,2]	4,0 [3,8 – 4,2]	3,9 [3,8 – 4,2]	3,9 [3,7 – 4,1]	4,0 [3,9 – 4,2]
	Micro-1	3,9 [3,8 – 4,0]	3,7 [3,6 – 3,8]	4,1 [3,9 – 4,3]	4,1 [4,0 – 4,2]	4,0 [3,9 – 4,1]	4,1 [3,8 – 4,3]	4,2 [4,1 – 4,3]
Ca ²⁺ (mmol/l)	SAMO	1,41	1,47	1,44	1,44	1,45	1,45	1,46
		[1,37 – 1,44]	[1,44 – 1,48]	[1,42 – 1,46]	[1,43 – 1,48]	[1,44 – 1,48]	[1,43 – 1,48]	[1,44 – 1,50]

3. Ergebnisse

	Micro-	1,43	1,45	1,47	1,46	1,47	1,47	1,48
	1	[1,41 – 1,46]	[1,44 – 1,47]	[1,46 – 1,49]	[1,42 – 1,49]	[1,46 – 1,48]	[1,45 – 1,48]	[1,47 – 1,52]
Cl ⁻ (mmol/l)	SAMO	106	108	108	108	108	108	109
		[103 – 107]	[108 – 109]	[107 – 111]	[106 – 108]	[107 – 109]	[107 – 109]	[108 – 109]
	Micro-	107	108	109	108	109	109	109
	1	[105 – 108]	[107 – 109]	[108 – 110]	[108 – 110]	[107 – 111]	[108 – 110]	[108 – 110]
Glu (mg/dl)	SAMO	165	153	128	123	129	127	118
		[154 – 172]	[143 – 163]	[118 – 138]	[116 – 141]	[121 – 138]	[118 – 135]	[111 – 125]
	Micro-	176	163	133	122	122	121	112
	1	[154 – 181]	[161 – 169]	[118 – 135]	[112 – 149]	[120 – 139]	[113 – 125]	[111 – 119]
Lak (mmol/l)	SAMO	2,1 [1,6 – 2,2]	1,8 [1,5 – 2,3]	1,8 [1,6 – 2,1]	1,5 [1,3 – 1,7]	1,4 [1,0 – 1,5]	1,6 [1,4 – 1,8]	1,6 [1,4 – 1,8]
	Micro-	1,9 [1,5 – 2,0]	1,8 [1,5 – 2,1]	1,6 [1,4 – 1,7]	1,2 [1,1 – 1,5]	1,2 [1,0 – 1,5]	1,6 [1,4 – 1,9]	1,5 [1,4 – 1,9]

Tab. 3: Blutgasanalysen Oxygenator-Vergleich

Es sind die Medianwerte und das Interquartilintervall (25. Und 75. Perzentile) dargestellt. * stellt die signifikante Differenz der Werte dar: $p < 0,05$; **: $p < 0,01$; ***: $p < 0,001$. Abk.: Hb: Hämoglobin; pO_2 : Sauerstoffpartialdruck; pCO_2 : Kohlenstoffdioxidpartialdruck; HCO_3^- : Bikarbonat; BE: Basenüberschuss; Na^+ : Natrium; K^+ : Kalium; Ca^{2+} : Calcium; Cl^- : Chlorid; Glu: Glukose; Lak: Laktat

3.1.4 Inflammatorische Parameter

Zum Vergleich der ECMO-induzierten inflammatorischen Reaktion der beiden Membranoxygenatoren wurden die Konzentrationen von TNF- α , IL-6 und IL-10 im Blut der Versuchstiere mittels ELISA gemessen. Die Blutentnahme erfolgte im halbstündigen Intervall

3. Ergebnisse

(t_0 , $t_{0,5}$, t_1 , $t_{1,5}$, t_2). Die Versuchstiere der Micro-1-Gruppe zeigten signifikant höhere Konzentrationen des TNF- α zum Zeitpunkt t_1 , als die Versuchstiere der SAMO-Gruppe (SAMO 26 [16 – 32] pg/ml vs. Micro-1 39 [36 – 56] pg/ml, $p = 0.005$; Abb. 21). Gleiches gilt für die IL-6-Konzentrationen zum Zeitpunkt t_2 (SAMO 229 [147 – 269] pg/ml vs. Micro-1 314 [268 – 378] pg/ml, $p = 0,028$; Abb. 22). Weitere Messungen der TNF- α und IL-6 Konzentrationen, sowie der IL-10 Werte ergaben keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

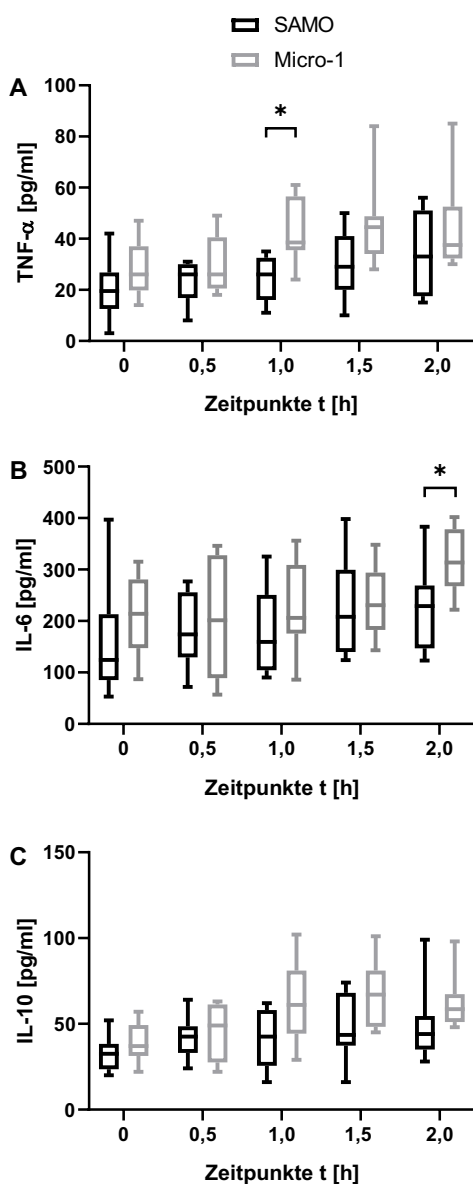


Abb. 21: ECMO-induzierte Inflammation

A: TNF- α , B: IL-6, C: IL-10 wurden vor Anschluss der ECMO (t_0) und danach alle 30 Minuten nach Start der ECMO gemessen ($t_{0,5}$, t_1 , $t_{1,5}$ und t_2). TNF- α und IL-6 geben die

3. Ergebnisse

proinflammatorische Reaktion wieder, IL-10 zeigt die antiinflammatorische Reaktion. * stellt die signifikante Differenz der Werte dar ($p < 0,05$), getestet mit dem Wilcoxon-Mann-Whitney-Test. Abk.: TNF- α : Tumor-Nekrose-Faktor α ; IL-6: Interleukin 6; IL-10: Interleukin 10

3.1.5 Hämodynamische Parameter

Die hämodynamischen Parameter wurden in 15-minütigen Abständen über eine Gesamtdauer von 120 Minuten nach ECMO-Start erhoben und analysiert. Es wurden keine signifikanten Unterschiede bezüglich der HF und DAP zwischen den beiden Gruppen gemessen. MAP und HZV ergaben ebenfalls keine signifikanten Unterschiede (Abb. 22). Der SAP war zum Zeitpunkt $t_{1,75}$ und t_2 in der Micro-1 Gruppe signifikant höher als in der SAMO-Gruppe ($t_{1,75}$ SAMO 122 [118 – 132] mmHg vs. Micro-1 132 [129 – 141] mmHg, $p = 0,038$; t_2 SAMO 122 [120 – 125] mmHg vs. Micro-1 126 [123 – 130] mmHg, $p = 0,038$). Die Messungen von SV, LVEDV, LVEDP und LVEF zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen Versuchstieren der SAMO- und der Micro-1 Gruppe.

3. Ergebnisse

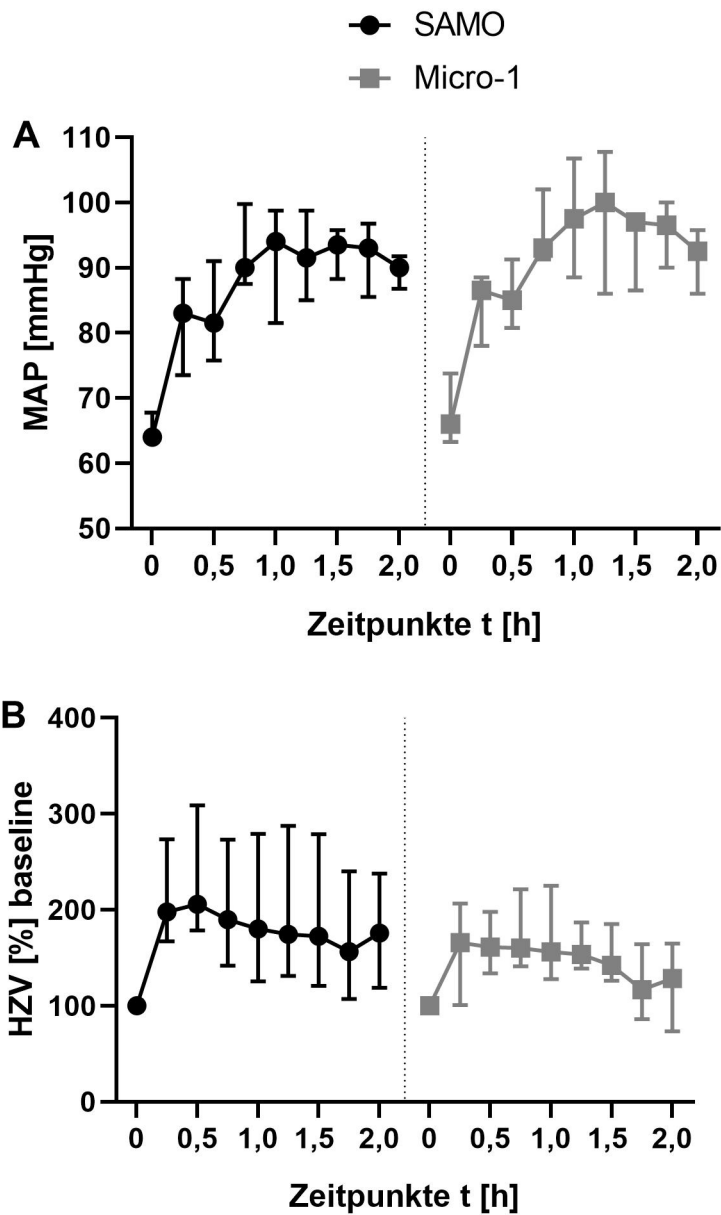


Abb. 22: Hämodynamisches Monitoring

A: MAP und B: HZV wurden kontinuierlich gemessen, eine Analyse der aufgezeichneten Werte erfolgte vor Anschluss der ECMO (t_0) und danach im 15-minütigen Zeitintervall. Es sind die Medianwerte und das Interquartilintervall dargestellt. * stellt die signifikante Differenz der Werte dar ($p < 0,05$), getestet mit dem Wilcoxon-Mann-Whitney-Test. Abk.: MAP: Mittlerer arterieller Druck; HZV: Herz-Zeit-Volumen

3. Ergebnisse

3.2 Einfluss der $F_{iO_{2vent}}$ auf die Herzfunktion

3.2.1 Hämodynamische Parameter

Die Messung der hämodynamischen Parameter erfolgte vor Anschluss der ECMO (t_0) und daraufhin alle 7,5 Minuten über einen Gesamtzeitraum von 120 Minuten. Die Werte des SAP, DAP und MAP wiesen signifikant geringere Werte in der anoxisch ventilierten Gruppe C ($F_{iO_{2vent}}$: 0) auf. Die Gruppen A und B ($F_{iO_{2vent}}$: 1,0, bzw. 0,5) zeigten keine signifikanten Unterschiede zueinander (Abb. 23). Die drei Gruppen wiesen keine Unterschiede hinsichtlich der HF auf. In der Gruppe C wurden signifikant niedrigere Werte des HZV, SV und der LVEF gemessen. Die Gruppen A und B wiesen keine signifikanten Unterschiede zueinander hinsichtlich dieser Parameter auf (Abb. 24 und 25). Zum Zeitpunkt $t_{0,625}$ und $t_{1,75}$ war der LVEDP in Gruppe B erhöht (Abb. 25). Bezüglich des LVEDV zeigten die drei Gruppen keine Unterschiede.

3. Ergebnisse

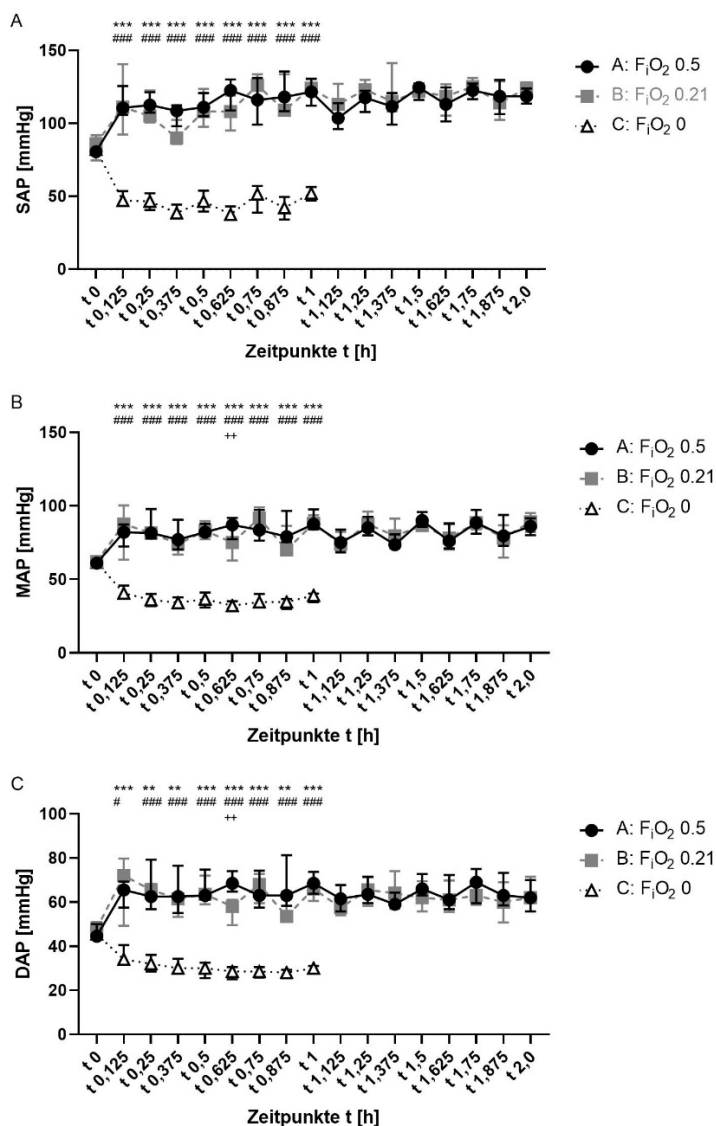


Abb. 23: invasive Blutdruckmessung

A: SAP, B: MAP, C: DAP wurden kontinuierlich über einen Katheter in der Schwanzarterie invasiv gemessen, eine Analyse der Werte erfolgte vor Anschluss der ECMO (t_0) und danach im 7,5-minütigen Zeitabständen. Es sind die Medianwerte und das Interquartilintervall dargestellt. *, # und + stellen die signifikante Differenz der Werte zwischen den einzelnen Gruppen dar. A vs. C: **: $p < 0,01$; ***: $p < 0,001$; B vs. C: #: $p < 0,05$; ###: $p < 0,001$; A vs. B: ++: $p < 0,01$. Abk.: F_{iO_2} : inspiratorische Sauerstofffraktion; SAP: systolischer arterieller Druck; MAP: mittlerer arterieller Druck; DAP: diastolischer arterieller Druck

3. Ergebnisse

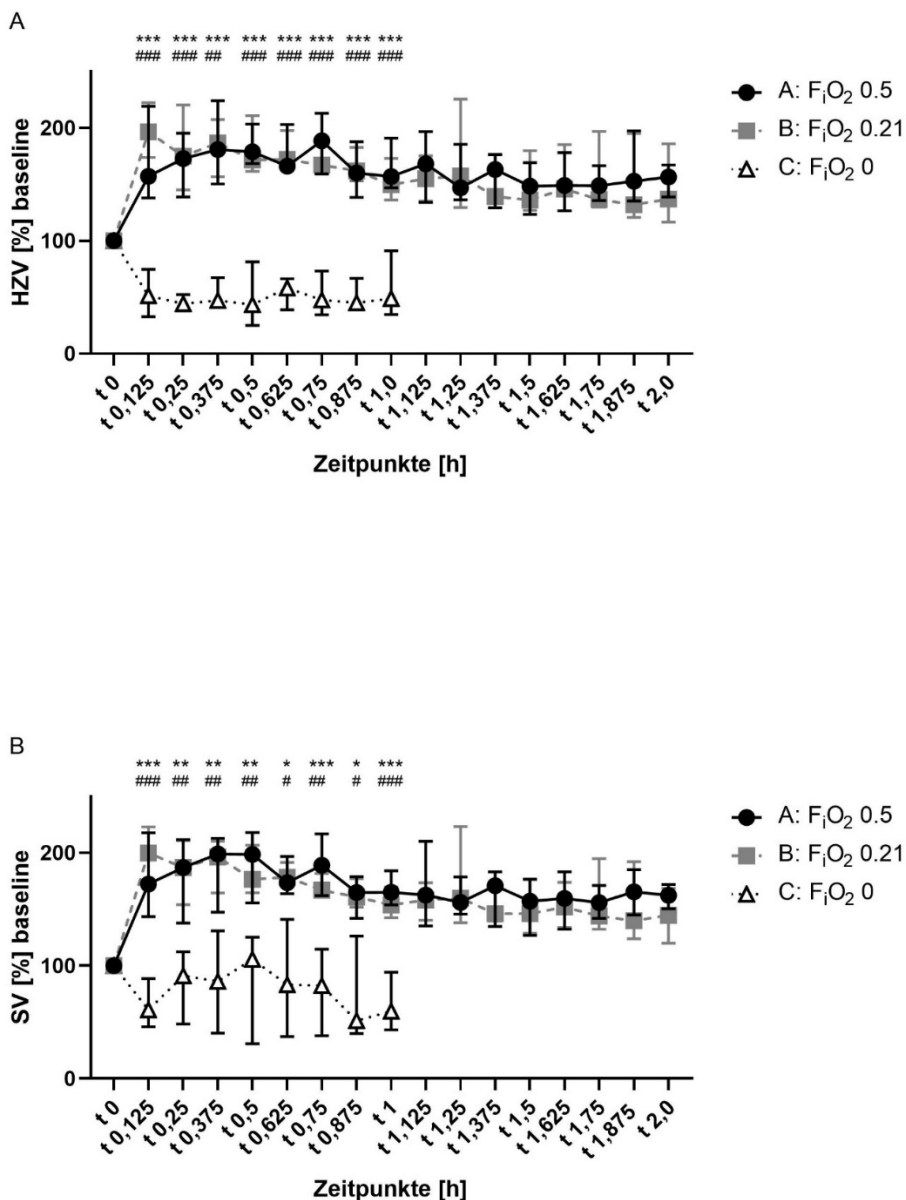


Abb. 24: Hämodynamisches Monitoring, HZV und SV

Es sind die Medianwerte und das Interquartilintervall angegeben. *, # und + stellen die signifikante Differenz der Werte zwischen den einzelnen Gruppen dar. A vs. C: *: $p < 0,05$; **: $p < 0,01$; ***: $p < 0,001$; B vs. C: #: $p < 0,05$; ## $p < 0,01$; ###: $p < 0,001$; A vs. B: +: $p < 0,05$.
Abk.: F_iO_2 : inspiratorische Sauerstofffraktion; HZV: Herzzeitvolumen; SV: Schlagvolumen

3. Ergebnisse

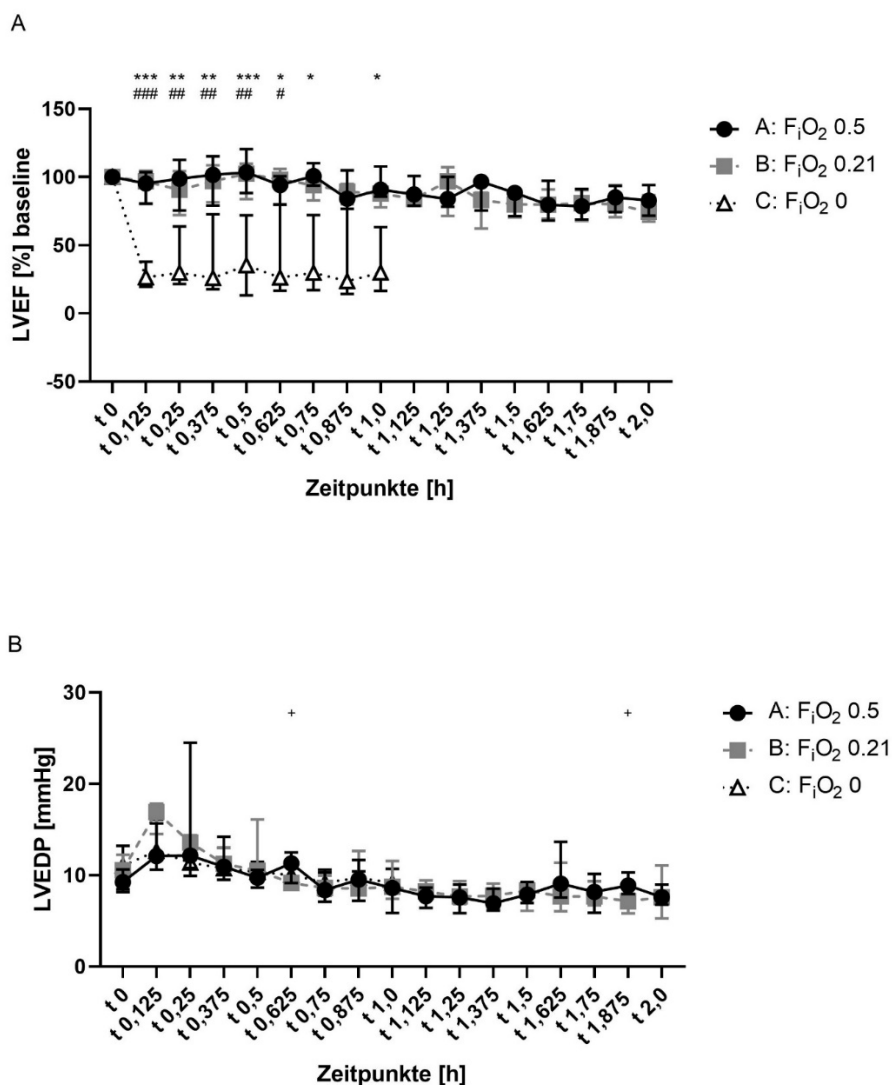


Abb. 25: Hämodynamisches Monitoring LVEF und LVEDP

Es sind die Medianwerte und das Interquartilintervall angegeben. *, # und + stellen die signifikante Differenz der Werte zwischen den einzelnen Gruppen dar. A vs. C: *: $p < 0,05$; **: $p < 0,01$; ***: $p < 0,001$; B vs. C: #: $p < 0,05$; ## $p < 0,01$; ###: $p < 0,001$; A vs. B: +: $p < 0,05$.
Abk.: F_iO₂: inspiratorische Sauerstofffraktion; LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVEDP: Linksventrikulärer enddiastolischer Druck

3. Ergebnisse

3.2.2 LDH

Es wurde bei allen Gruppen ein kontinuierlicher Anstieg der LDH gemessen. Dieser war innerhalb der Gruppen B und C signifikant (A: $p = 0,199$; B: $p < 0,001$; C: $p = 0,007$). Es traten keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen auf (Abb. 26).

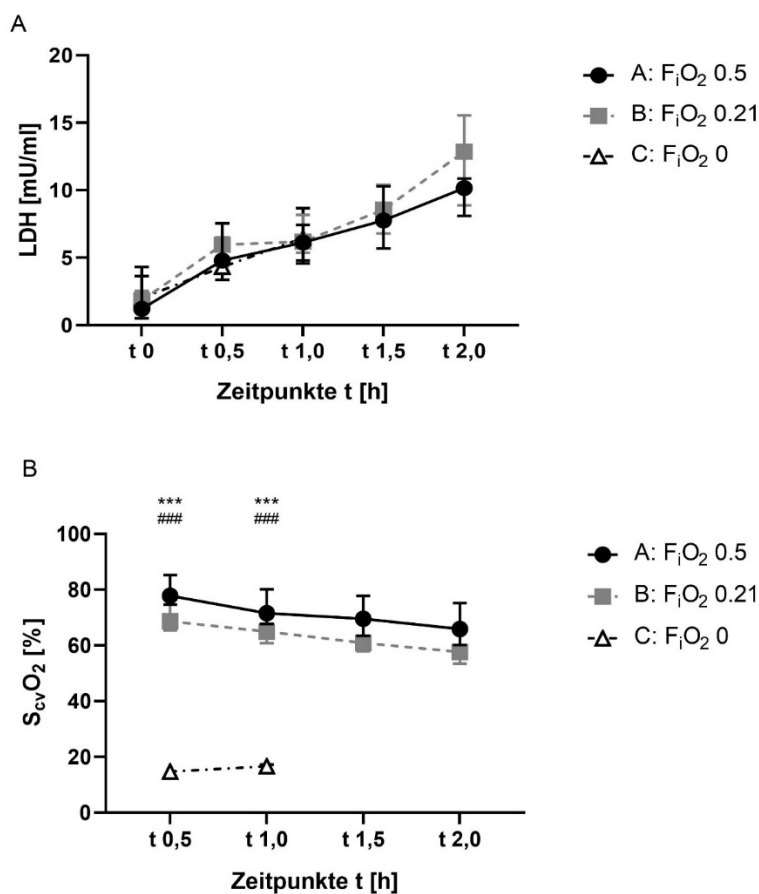


Abb. 26: Zeitverlauf LDH und S_{cvO_2}

Es sind der Medianwert und das Interquartilintervall dargestellt. * und # stellen die signifikante Differenz der Werte zwischen den einzelnen Gruppen dar. A: A: $p = 0,199$; B: $p < 0,001$; C: $p = 0,007$. B: A vs. C: ***: $p < 0,001$; B vs. C: ###: $p < 0,001$. Abkürzungen: F_iO_2 : inspiratorische Sauerstofffraktion; LDH: Laktat-Dehydrogenase; S_{cvO_2} : zentral-venöse O_2 -Sättigung

3. Ergebnisse

3.2.3 Blutgasanalyse

Die Entnahme von Blutproben für die BGA erfolgte alle 30 Minuten. Zu den Zeitpunkten $t_{0,5}$ und t_1 war bei anoxischer Ventilation der Gruppe C der pO_2 signifikant erniedrigt und der pCO_2 signifikant erhöht (Tab. 3, Abb. 28). Die Gruppen A und B zeigten untereinander keine signifikanten Unterschiede bezüglich dieser Werte. Ebenso erhöht waren in Gruppe C die Werte des K^+ und Ca^{2+} , sowie Glucose- und Laktatspiegel zu den Zeitpunkten $t_{0,5}$ und t_1 . BE, pH-Wert, HCO_3^- sowie $S_{cv}O_2$ waren in der Gruppe C bei $t_{0,5}$ und t_1 signifikant niedriger als in den Gruppen A und B (Tab. 4, Abb. 27).

	Gruppe	t_0	$t_{0,5}$	t_1	$t_{1,5}$	$t_{2,0}$
Hb (g/dl)	A	13,7 [13,3-14,0]	7,9 [7,7-8,3]	7,8 [7,4-8,0]	7,6 [7,3-7,8]	7,3 [6,6-7,8]
	B	13,7 [13,5-13,9]	8,5 [7,9-8,6]	8,0 [7,3-8,1]	7,8 [7,3-8,1]	7,6 [7,4-7,8]
	C	13,2 [12,9-13,6]	7,8 [7,6-8,1]	8,0 [7,6-8,2]		
pO_2 (mmHg)	A	169 [151-198]	431 [405-468]	413 [357-431]	417 [359-454]	415 [349-425]
	B	156 [114-206]	399 [353-451]	387 [336-439]	367 [334-402]	349 [299-387]
	C	179 [147-208]	160 [115-213] *** ###	171 [126-239] *** ###		
pCO_2 (mmHg)	A	42 [39-45]	36 [33-36]	34 [32-36]	35 [33-36]	34 [32-36]
	B	42 [40-48]	34 [33-37]	34 [32-35]	35 [33-36]	36 [32-38]
	C	42 [39-44]	43 [42-46] *** ###	42 [42-43] *** ###		
$S_{cv}O_2$ (%)	A		78 [75-85]	72 [68-80]	70 [63-78]	66 [61-75]
	B		69 [65-78]	65 [61-73]	61 [58-68]	58 [53-66]
	C		15 [12-16] *** ###	17 [15-17] *** ###		
pH	A	7,42 [7,38-7,43]	7,48 [7,46-7,51]	7,48 [7,47-7,50]	7,45 [7,44-7,48]	7,44 [7,42-7,45]
	B	7,40 [7,37-7,42]	7,47 [7,47-7,52]	7,47 [7,46-7,51]	7,45 [7,43-7,48]	7,42 [7,41-7,46]
	C	7,39 [7,37-7,40]	7,19 [7,18-7,24] *** ###	7,15 [7,09-7,18] *** ###		
HCO_3^-	A	25,9 [24,4-26,9]	27,0 [26,3-27,8]	26,1 [22,7-27,0]	24,7 [23,7-26,4]	23,8 [22,8-24,2]

3. Ergebnisse

(mmol/l)	B	25,2 [24,9-27,2]	27,3 [26,0-27,7]	26,1 [24,9-26,4]	23,8 [22,8-24,2]	23,8 [23,7-24,2]
	C	24,8 [24,0-25,3]	16,3 [14,7-17,5] *** ###	13,8 [12,3-14,8] *** ###		
BE (mmol/l)	A	1,7 [-0,1-2,7]	2,9 [2,1-3,8]	2,5 [0,8-3,5]	0,2 [-0,9-2,2]	-0,9 [-1,9--0,3]
	B	0,8 [0,5-3,1]	3,2 [1,6-3,7]	1,8 [0,5-2,2]	0,6 [-0,2-1,7]	-0,9 [-0,9--0,3]
	C	0,3 [-0,5-1,0]	-10,4 [-12,1-- 8,6] *** ###	-13,5 [-15,6-- 12,2] *** ###		
Na ⁺ (mmol/l)	A	142 [141-150]	141 [139-142]	141 [140-142]	142 [141-143]	142 [141-143]
	B	141 [140-142]	140 [140-141]	140 [140-142]	142 [141-142]	141 [140-142]
	C	143 [141-143]	141 [140-141]	143 [142-144] * #		
K ⁺ (mmol/l)	A	3,9 [3,8-4,2]	3,9 [3,9-4,0]	3,9 [3,8-4,0]	3,9 [3,8-4,1]	3,9 [3,9-4,2]
	B	4,0 [3,7-4,1]	3,9 [3,8-4,0]	3,9 [3,8-4,0]	4,0 [3,9-4,0]	4,1 [3,9-4,3]
	C	4,1 [3,8-4,2]	4,6 [4,5-4,8] *** ###	4,9 [4,7-5,3] *** ###		
Ca ⁺⁺ (mmol/l)	A	1,44 [1,39-1,55]	1,43 [1,43-1,44]	1,43 [1,41-1,45]	1,47 [1,45-1,47]	1,48 [1,46-1,50]
	B	1,41 [1,39-1,42]	1,43 [1,43-1,44]	1,44 [1,41-1,45]	1,47 [1,44-1,47]	1,46 [1,45-1,48]
	C	1,41 [1,39-1,44]	1,47 [1,46-1,50] * ##	1,52 [1,49-1,53] *** ###		
Cl ⁻ (mmol/l)	A	105 [104-107]	108 [107-108]	107 [106-109]	108 [107-109]	107 [107-109]
	B	106 [105-107]	108 [108-110]	108 [107-108]	109 [108-109]	109 [107-109]
	C	106 [105-108]	109 [108-110]	110 [110-111] * #		
Glu (mg/dl)	A	175 [165-180]	139 [133-141]	121 [119-128]	113 [103-119]	107 [101-114]
	B	179 [170-187]	142 [133-152]	124 [111-140]	124 [110-138]	118 [114-119] ++
	C	184 [166-194]	351 [311-363] *** ###	301 [274-310] *** ###		
Lak (mmol/l)	A	1,9 [1,8-2,2]	1,7 [1,5-1,9]	1,2 [1,0-1,4]	1,5 [1,2-1,6]	1,4 [1,4-1,5]
	B	1,8 [1,6-1,9]	1,7 [1,5-1,9]	1,3 [1,0-1,5]	1,6 [1,3-2,1]	1,7 [1,6-2,0] +
	C	2,1 [1,9-2,3]	9,4 [9,0-9,9] *** ###	11,5 [10,8-13,2] *** ###		

3. Ergebnisse

Tab. 4: Blutgasanalysen F_iO_2 -Vergleich

Es sind die Medianwerte und das Interquartilintervall (25. Und 75. Perzentile) angegeben. *, # und + stellen den Grad der statistischen Signifikanz dar: A vs. C: *: $p < 0,05$; ***: $p < 0,001$; B vs. C: #: $p < 0,05$; ## $p < 0,01$; ###: $p < 0,001$; A vs. B: +: $p < 0,05$ ++: $p < 0,01$. Abk.: Hb: Hämoglobin; pO_2 : Sauerstoffpartialdruck; pCO_2 : Kohlenstoffdioxidpartialdruck; $S_{cv}O_2$: zentral-venöse O_2 -sättigung; HCO_3^- : Bikarbonat; BE: Basenüberschuss; Na^+ : Natrium; K^+ : Kalium; Ca^{++} : Calcium; Cl⁻: Chlorid; Glu: Glukose; Lak: Laktat

3. Ergebnisse

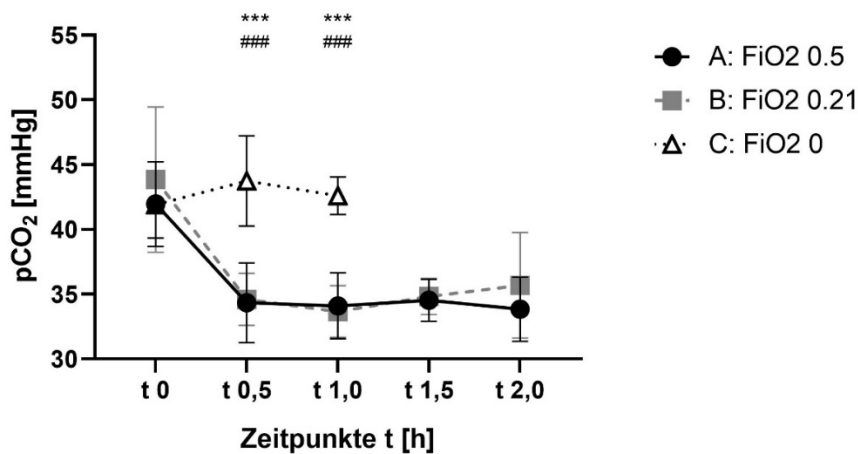
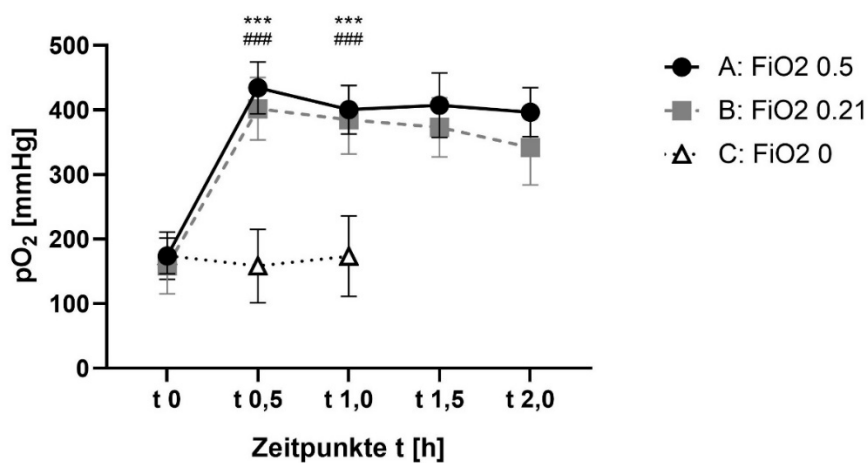


Abb. 27: pO₂- und pCO₂-Werte

Es sind die Medianwerte und das Interquartilintervall (25. Und 75. Perzentile) angegeben. * und # stellen den Grad der statistischen Signifikanz dar: A vs. C: ***: $p < 0,001$; B vs. C: ###: $p < 0,001$; Abk.: F_iO₂: inspiratorische Sauerstofffraktion; pO₂: Sauerstoffpartialdruck; pCO₂: Kohlenstoffdioxidpartialdruck

4. Diskussion

4. Diskussion

Der Einsatz der V-A ECMO nimmt in der Therapie intensivmedizinisch behandelter Patient*innen einen zunehmend hohen Stellenwert ein. Im Rahmen eines kardiozirkulatorischen Supports wird die periphere Kanülierung der A. femoralis bevorzugt eingesetzt. Im Vergleich zur zentralen Kanülierungstechnik geht sie mit einer geringerer Invasivität, sowie einem geringeren Zeit- und Personalaufwand einher [57]. Ein bei dieser Kanülierungsart auftretendes Phänomen ist die sogenannte Wasserscheide. Sie wird charakterisiert durch das Aufeinandertreffen des retrograd erzeugten ECMO-Blutflusses und des linksventrikulär ausgeworfenen antegraden Blutflusses in der Aorta. Die Wasserscheide tritt bei Patient*innen auf, deren linksventrikuläre Funktion entweder zu Beginn der Therapie noch vorhanden ist oder sich unter der Anwendung der femoral kanülierten V-A ECMO-Therapie regeneriert. Dadurch erreicht der retrograde ECMO-Blutfluss nicht die proximalen Bereiche der Aorta. Die entsprechenden Anteile der Aorta und ihre Gefäßabgänge, allen voran die Koronargefäße, werden mit linksventrikulär ausgeworfenem Blut perfundiert. Dessen Oxygenierungsgrad ist unbekannt und abhängig von der pulmonalen Funktion [35]. Aufgrund des unbekanntes Oxygenierungsgrades dieses Blutvolumens sind Herz und Organe der oberen Körperhälfte bei peripherer ECMO-Kanülierung und Bildung der Wasserscheide einem erhöhten Hypoxierisiko ausgesetzt [46, 82, 65]. Eine respiratorische Insuffizienz könnte zu einem verminderten Oxygenierungsgrad führen und somit einen unmittelbar schädigenden Einfluss auf die Herzfunktion ausüben.

Während einer ECMO-Therapie wache, nicht mechanisch ventilierte Patient*innen profitieren durch die Vermeidung beatmungsassoziierter Komplikationen [24, 16]. Der Atemantrieb der spontan atmenden Patient*innen kann durch einen sinkenden $p\text{CO}_2$ im Rahmen der Decarboxylierungsvorgänge durch die ECMO gehemmt werden [53]. Die resultierende Verminderung der alveolären Ventilation führt zu einer verminderten Oxygenierung des Blutes in der Lungenstrombahn. Im Kontext der Wasserscheide könnte demzufolge eine Hemmung des Atemantriebs unter femoral kanülierter V-A ECMO ebenfalls ein Hypoxierisiko mit schädigendem Einfluss auf die Herzfunktion darstellen.

In dem vorgestellten V-A ECMO-Rattenmodell wurde untersucht, welchen Einfluss die pulmonale Oxygenierungskapazität auf die Herzfunktion der Ratte unter femoraler Kanülierung ausübt. In den Versuchen zeigte sich, dass eine Reduktion der $F_i\text{O}_{2\text{vent}}$ zu einer Abnahme der linksventrikulären Funktion bis zum kardialen Schock der Versuchstiere führte.

4. Diskussion

Zur Auswahl eines für die Untersuchungen geeigneten Kleintiermembranoxygenators, wurden in einem vorangestellten Versuch zunächst die beiden Oxygenatormodelle Micro-1 und SAMO verglichen. Untersucht wurde der Einfluss der Membranoberflächengröße auf die Oxygenierungs- und Decarboxylierungskapazität, der Einfluss des Primingvolumens auf die Hämodilution und der Einfluss der Membranoberflächengröße auf die ECMO-induzierte Inflammation. Es hat bisher noch kein Vergleich dieser beiden Kleintiermembranoxygenatoren stattgefunden.

Der Vergleich zeigte, dass das Oxygenatormodell mit der größeren Membranoberfläche (SAMO) zu einer höheren Oxygenierungskapazität führte. Die Versuchstiere dieser Gruppe wiesen signifikant höhere pO_2 -Werte auf als die der Micro-1-Gruppe. Die Messungen der pCO_2 -Werte beider Gruppen ergaben keine signifikanten Unterschiede. Die Verwendung des Modells mit dem größeren Primingvolumen (SAMO) verursachte eine stärkere Hämodilution. Der Hb-Abfall der Versuchstiere in der SAMO-Gruppe fiel nach Initiierung des extrakorporalen Kreislaufs stärker aus als in der Micro-1-Gruppe. Bezüglich der ECMO-induzierten Inflammation fielen höhere Inflammationsmarker bei Verwendung des Micro-1 auf, dem Modell mit der kleineren Membranoberfläche. Aufgrund der beim Micro-1-Oxygenators geringer ausgeprägten Dilutionsanämie, wurde dieses Modell für die weiteren Untersuchungen verwendet.

Es wurde der Einfluss der $F_{iO_{2vent}}$ auf die Herzfunktion der Ratte unter femoral kanülierter V-A ECMO untersucht. Als Hauptparameter für die Herzfunktion wurde die LVEF definiert. Als Nebenzielgrößen wurden HF, HZV, SV, LVEDP, LVEDV, SAP, MAP und DAP, sowie LDH-Konzentration und $S_{zV}O_2$ im Blut der Versuchstiere definiert.

Durch die Variation der $F_{iO_{2vent}}$ wurde eine herabgesetzte Oxygenierungskapazität der Lunge, bzw. ein Atemstillstand imitiert. Neben BGA wurden hämodynamische Veränderungen kontinuierlich mittels eines PV-Katheters und einer invasiven Blutdruckmessung aufgezeichnet.

Es zeigte sich, dass eine Reduktion der $F_{iO_{2vent}}$ zu einer negativen Beeinflussung der linksventrikulären Funktion sowie zu Veränderungen bestimmter Blutparameter führte. Die Versuchstiere der anoxisch ventilierten Versuchsgruppe ($F_{iO_{2vent}}$ von 0) zeigten eine Abnahme der linksventrikulären Funktion. Es fiel eine signifikante Reduktion des HZV und der LVEF auf. Ebenso kam es zu einem signifikanten Abfall des SAP, DAP und MAP. Die Abnahme des HZV war nicht auf eine Abnahme der HF (welche keine Unterschiede zwischen den drei Gruppen zeigte), jedoch auf eine Reduktion des SV zurückzuführen. Die BGA der anoxisch

4. Diskussion

ventilierten Gruppe zeigten die Entwicklung einer Laktatazidose. Die Beobachtungen und erhobenen Messwerte sind in der Zusammenschau hinweisend für eine myokardiale Schädigung, welche sich am ehesten auf die mechanische Ventilation mit einer $F_{iO_{2vent}}$ von 0 zurückführen lässt.

4.1 Vergleich des V-A ECMO-Rattenmodells mit anderen Modellen

Das für diese Versuche entwickelte V-A ECMO-Rattenmodell weist grundlegende Unterschiede zu bereits existierenden Modellen auf. Verschiedene Aspekte sind bei einem Vergleich der Ergebnisse zu berücksichtigen.

In dem hier vorgestellten Rattenmodell erfolgte die kardiozirkulatorische Unterstützung durch eine V-A ECMO unter kontinuierlicher Aufrechterhaltung der Herzfunktion der Versuchstiere. Im Unterschied dazu existieren bereits diverse Publikationen von Rattenmodellen, bei denen im Rahmen eines CPB ein hypoxischer Herzstillstand oder ein tief hypothermer Kreislaufstillstand (DHCA) ab Beginn der Untersuchung oder intermittierend herbeigeführt wurde [20, 51, 56, 81]. Es stehen nur wenige weitere Modelle zur Verfügung, die das HZV der Versuchstiere erfasst haben und einen Vergleich mit Messungen dieses Versuchsmodells ermöglichen. Ali et al. nutzten ebenfalls einen PV-Katheter zur Erfassung der linksventrikulären Funktion. Jedoch provozierten sie zu Versuchsbeginn zeitweise einen Herzstillstand der Versuchstiere [2]. Da aufgrund dieses Versuchsprozederes bereits von einer kardialen Schädigung ausgegangen werden muss, lassen sich die erhobenen Daten nur bedingt mit den Ergebnissen dieses Versuchsmodells vergleichen. Kato et al. führten ihre Versuche zwar an Tieren mit erhaltener Kreislauffunktion durch, jedoch erfolgten keine Messungen des HZV [43].

Ein weiteres Unterscheidungsmerkmal dieses Versuchsmodells zu anderen Modellen ist die gewählte Art der Kanülierung. Für die arterielle Rückgabe des ECMO-Blutes wurde in dieser Studie die A. femoralis in der Leistenregion gewählt. Der dadurch erzeugte retrograde Fluss in der Aorta ermöglichte eine hämodynamische Untersuchung im Hinblick auf das Phänomen der Wasserscheide. In den meisten Versuchsmodellen der bereits existierenden Studien wurden entweder zentrale Kanülierungstechniken im Rahmen eines CPB [81, 20, 51, 18] oder eine periphere Kanülierung der A. carotis durchgeführt [43, 25]. Ali et al. und Magnet et al. nutzten ebenfalls die A. femoralis für eine arterielle Kanülierung, gingen in ihren Untersuchungen jedoch anderen Fragestellungen nach [2, 56].

4. Diskussion

In einigen Tiermodellen wurde im Rahmen der Versuche ein CPB mit Herzstillstand herbeigeführt [81, 20, 51, 18]. Ein CPB unter kardialen Arrest ist eine Form der kurzweiligen Kreislaufunterstützung (Dauer von Minuten bis Stunden) im Rahmen von kardiochirurgischen Eingriffen. Demgegenüber wird eine ECMO, je nach Grunderkrankung über Tage bis Wochen und bei noch erhaltener bzw. sich erholender kardialer Funktion eingesetzt. Des Weiteren besteht bei einem CPB im Rahmen einer kardiochirurgischen Intervention ein großflächiger Blut-Luftkontakt, der bei peripherer Kanülierung der ECMO geringer ausfällt. Die bei beiden Anwendungen erforderliche Antikoagulation mit Heparin unterscheidet sich daher bezüglich der Dosierung. Beim CPB liegt sie mit 300-500 I.E./kg KG höher, als bei der ECMO-Therapie (40-80 I.E./kg KG) [60]. In diesem Rattenmodell wurde in den extrakorporalen Kreislauf ein venöses Reservoir integriert, wodurch die Kontaktfläche des Blutes mit Umgebungsluft vergrößert wurde. Um einer Überstimulation des Gerinnungssystems der Versuchstiere entgegenzuwirken, erfolgte eine Heparinisierung mit 400 I.E. / kg KG. Die Höhe dieser Dosierung liegt daher in einem vergleichbaren Bereich anderer Rattenmodelle mit CPB (200-500 I.E. / kg KG), jedoch in einem höheren Bereich als bei der Anwendung einer ECMO [18, 20, 51, 56, 81].

4.2 Vergleich der Kleintiermembranoxygenatoren SAMO und Micro-1 unter Anwendung einer femoral kanülierten V-A ECMO an der Ratte

4.2.1 Der Einfluss der Membranoberflächengröße der Membranoxygenatoren SAMO und Micro-1 auf die Oxygenierungs- und Decarboxylierungsleistung

Die in der SAMO-Gruppe gemessenen signifikant höheren pO_2 -Werte lassen sich am ehesten auf die größere Oberfläche der Oxygenatormembran zurückführen (SAMO: 500 cm² vs. Micro-1: 50 cm²). Magnet et al. erzielten in ihrem Rattenmodell mit dem SAMO-Oxygenator nach 15-minütigem Blutfluss an der ECMO (100 ml / kg / min, $F_{iO_{2mem}}$: 1,0) mit den hier vorgestellten Ergebnissen vergleichbar hohe pO_2 -Werte [56].

Nach einem Beobachtungszeitraum von 120 Minuten wurden in der Micro-1-Gruppe signifikant geringere pO_2 -Werte im Vergleich zur SAMO-Gruppe gemessen. Daraus lässt sich

4. Diskussion

schlussfolgern, dass der SAMO-Oxygenator besser für länger andauernde Versuche geeignet ist als der Micro-1.

Dong et al. verwendeten den Micro-1-Oxygenator in einem Rattenmodell mit CPB. Die gemessenen pO_2 -Werte waren bei vergleichbar hohem Blutfluss und gleicher F_iO_{2mem} von 1,0 geringer als in den Messungen dieser Untersuchung (Dong et al.: 286 ± 21 mmHg vs. diese Studie: 408 [394 – 475] mmHg) [18]. Die in diesem Modell höher ausfallenden pO_2 -Werte lassen sich mit der kontinuierlich fortgeführten invasiven Beatmung mit einer F_iO_{2vent} von 0,5 erklären. Demgegenüber beendeten Dong et al. die Beatmung während des CPB [18].

Die Frischgaszufuhr wurde über die Oxygenatormembran reguliert, wodurch der pCO_2 zwischen 35 und 45 mmHg gehalten wurde. Die beiden Oxygenatoren wiesen untereinander und im Vergleich mit anderen Studien keine Unterschiede hinsichtlich der Decarboxylierung auf [18, 56, 104].

4.2.2 Der Einfluss des Primingvolumens der Membranoxygenatoren SAMO und Micro-1 auf die Dilutionsanämie

Der gesamte extrakorporale Kreislauf, bestehend aus Oxygenatormembran, venösem Reservoir, Rollerpumpe sowie zu- und ableitendem Schlauchsystem, wurde vor Anschluss an das Versuchstier luftleer mit HAES 6% und 250 I.E. Heparin befüllt, um Lufteinschlüssen mit dem Risiko für das Auftreten von Thromboembolien innerhalb des maschinellen Kreislaufs vorzubeugen. Angaben über die Primingvolumina variieren in Studien, in denen der Micro-1 oder der SAMO verwendet wurden. Je nach Gesamtfüllvolumen der Materialien lag es zwischen 8 und 15 ml [81, 71, 10]. In dem hier beschriebenen Versuchsmodell betrug das Primingvolumen des SAMO 11 ml und des Micro-1-Oxygenators 9 ml.

Das DO_2 wird durch die arterielle Sauerstoffsättigung (eine direkte Funktion des pO_2), das HZV und den Hb bestimmt. Die durch das Primingvolumen verursachte Verdünnung des Blutes führt durch eine relative Verminderung des Hb zu einem reduzierten peripheren DO_2 [49]. Konkrete Grenzwerte des Hb-Gehaltes, die zu einer Gewebhypoxie führen können, lassen sich nur aus experimentellen Untersuchungen abschätzen, da neben dem Hb-Gehalt des Blutes noch weitere Faktoren (wie z.B. der aktuelle Sauerstoffverbrauch, Stoffwechsellage, Gewebepfusion) Einfluss auf den aktuellen Sauerstoffbedarf nehmen. In der Literatur wird ein Hb von 5 – 7 g / dl, je nach Vorerkrankungen und Risikoprofil für bestimmte Patientengruppen, als kritisch beschrieben [102].

4. Diskussion

Das Ausmaß der Hämodilution hängt neben dem Primingvolumen vom initialen Hkt und vom Gesamtblutvolumen der Versuchstiere vor Anschluss des ECMO-Kreislaufs ab.

Die angegebenen Hkt-Werte bei anderen Rattenmodellen mit Einsatz einer extrakorporalen Zirkulation befanden sich in einem Bereich zwischen 22% und 32% [51, 56, 104]. Der Hkt in dem hier vorgestellten Modell lag nach Anschluss des extrakorporalen Kreislaufs bei 21% in der SAMO-Gruppe und 24% in der Micro-1-Gruppe.

Um vergleichbar hohe Blutvolumina aller Versuchstiere zu erzielen, wurden nur Ratten mit einem Gewicht zwischen 350 und 400 g verwendet. Dies entspricht einem Blutvolumen von ca. 24,5 ml. Das Blutvolumen der Ratten wurde mit der folgenden Formel ermittelt:

Blutvolumen = KG (g) x 0,06 + 0,77 [54].

Laut Angaben der auf Lewis-Ratten spezialisierten Zuchtlabore beträgt das Alter der Lewis-Ratten in der ausgewählten Gewichtsklasse 10 bis 12 Wochen. Ab einem Alter von ca. 12 Wochen nehmen Lewis-Ratten nicht wesentlich weiter an Gewicht zu [39, 21]. Es wurden deshalb ausschließlich Versuchstiere dieser Alters- und Gewichtsklasse gewählt, um bei möglichst hohem Blutvolumen einer kardialen Insuffizienz durch Alterungsprozesse vorzubeugen. Versuchstiere in anderen publizierten Modellen lagen in einem vergleichbaren Gewichtsbereich von 300 bis 500 g, was einem Blutvolumen zwischen 19 und 31 ml entspricht [56, 10, 2, 51, 56, 81, 25].

Der Micro-1 verursachte eine geringer ausgeprägte Dilutionsanämie, weshalb dieses Modell für den zweiten Versuchsteil der vorliegenden Studie (F_iO_2 -Vergleich) verwendet wurde. Bereits in der Planung dieses Versuches war bei mindestens einer der drei Versuchsgruppen von einer Verminderung des HZV durch eine anoxische Ventilation auszugehen. Deshalb sollte durch einen geringeren Abfall des Hb beim Micro-1 das DO_2 der Versuchstiere optimiert werden.

4.2.3 Der Einfluss der Membranoberflächengröße der Membranoxygenatoren SAMO und Micro-1 auf die ECMO-induzierte Inflammation

Aufgrund des Oberflächenkontaktes des Blutes mit Fremdmaterial und Luft, sowie der durch den ECMO-Anschluss verursachten Gewebeschäden (Präparation der Gefäße, Kanülierung) werden Signalkaskaden des Gerinnungs- und Immunsystems aktiviert. Die ECMO-induzierte Inflammation wird durch einen Anstieg von pro- und antiinflammatorischen Zytokinen, wie z.B. $TNF-\alpha$, IL-6 und IL-10 abgebildet [60].

4. Diskussion

In dem vorgestellten Rattenmodell kam es bei allen Versuchstieren zu einem Anstieg der Zytokine TNF- α , IL-6 und IL-10, was auf eine ECMO-induzierte Inflammation schließen lässt. Der Anstieg der Zytokine TNF- α und IL-6 war bei den Versuchstieren der Micro-1-Gruppe signifikant.

Der Oberflächenkontakt von Blutbestandteilen mit Fremdmaterialien (v.a. der Oxygenatormembran, Schlauchsysteme, Gefäßkatheter) und die im Rahmen der Prozedur auftretende Zellschädigung (z.B. durch Gefäßpunktionen und chirurgische Interventionen) führen zu einer Aktivierung des Gerinnungs- und Komplementsystems. Beide Systeme sind sowohl miteinander, als auch mit Signalwegen des angeborenen Immunsystems verknüpft, was zu einer sich gegenseitig beeinflussenden Aktivierung führt [60]. Durch den Kontakt von Blutbestandteilen mit körperfremden Oberflächen erfolgt die Aktivierung des Faktor XII zu XIIa, woraufhin Bradykinin und Kallikrein aktiviert werden. Diese beiden Signalmoleküle lösen neben der intrinsischen Gerinnungskaskade ebenfalls eine inflammatorische Reaktion aus, indem sie zu einer Neutrophilenaktivierung und vermehrten Produktion von TNF- α und IL-10 führen [99, 78]. Durch die Aktivierung des Faktor X zu Xa ist die intrinsische Gerinnungskaskade außerdem mit dem extrinsischen Gerinnungssystem verknüpft und führt zu einer Aktivierung weiterer Gerinnungsfaktoren [69]. Zusätzlich scheinen steigende TNF- α - und IL-6-Spiegel mit einer Freisetzung des Tissue Factors assoziiert zu sein, der zu einer Aktivierung des extrinsischen Gerinnungssystems beiträgt [96]. Als gemeinsame Endstrecke des intrinsischen und extrinsischen Gerinnungssignalweges aktiviert Faktor Xa den Gerinnungsfaktor Thrombin (Faktor II), über weitere Signalwege resultieren steigende Zytokinlevel durch Neutrophilenaktivierung [69, 75]. Die folgende systemische Entzündungsreaktion verursacht durch endotheliale Schäden Störungen der Mikrozirkulation und Endorganperfusion [60].

Bei Betrachtung des Anstiegs der Zytokine in dem vorgestellten Versuchsmodell ist zu berücksichtigen, dass vorbestehende Unterschiede der gesundheitlichen Konstitution der Versuchstiere zu unterschiedlich starker Ausprägung der inflammatorischen Reaktion geführt haben könnten. Dieser potentielle Störfaktor sollte durch die Verwendung von Tieren ausschließlich desselben Inzuchtstammes und desselben Alters- und Gewichtsbereiches minimiert werden.

Um den ebenfalls proinflammatorisch wirkenden Gewebeschaden so gering wie möglich zu halten, wurden die Kanülierungstechniken möglichst atraumatisch durchgeführt. Die zentrale Kanülierung verursacht durch die erforderliche Sternotomie die am höchsten ausgeprägte

4. Diskussion

Gewebeschädigung, während die periphere perkutane Kanülierung als am wenigsten invasiv gilt [82, 57]. In diesem Modell konnte auf eine Sternotomie verzichtet werden. Die anatomischen Gegebenheiten der Ratte erlaubten eine periphere chirurgische Kanülierungstechnik, welche mit einem deutlich kleineren Ausmaß an Gewebeschaden als bei der zentralen Kanülierung einhergeht.

Es ist anzunehmen, dass das Ausmaß der inflammatorischen Reaktion beim CPB mit kardialen Arrest aufgrund verschiedener, die Prozedur betreffenden Aspekte (zentrale Kanülierungstechnik, größeres Ausmaß der Gewebeschädigung, größerer Blut-Luftkontakt, höhere Dosierung der Antikoagulation) höher, als bei Verwendung der ECMO ausfällt [60]. Dies erschwert den Vergleich der hier, in einem ECMO-System auftretenden inflammatorischen Reaktion mit Versuchsmodellen anderer Studien, deren Versuchstiere während eines kardialen Arrestes unter CPB oder DHCA untersucht wurden [18, 81, 51, 20].

Durch den Herzstillstand während eines CPB wird die Perfusion der Lungen stark verringert, was zur Ischämie der jeweiligen Gewebe und zu Reperfusionsschäden nach Beendigung des CPB führen kann. Reperfusionsschäden sind mit einer inflammatorischen Reaktion assoziiert [37]. Aufgrund der kontinuierlich durchgeführten maschinellen Ventilation, sowie des kontinuierlichen Blutflusses bei eigenständig schlagendem Herzen ist in diesem Versuchsmodell nicht von Reperfusionsschäden auszugehen, die zu der gemessenen inflammatorischen Reaktion beigetragen haben könnten. Im Unterschied dazu ist in anderen Rattenmodellen, bei denen der Micro-1 oder SAMO als Oxygenator eingesetzt wurde, ein Herzstillstand oder eine Unterbrechung der Beatmung herbeigeführt worden, was zu einer Beeinflussung der gemessenen Inflammation geführt haben könnte [81, 20, 51, 18].

Bei der Etablierung eines CPB erfolgt im Rahmen kardiochirurgischer Interventionen eine Thorakotomie. Hierbei kommt es sowohl zu einem ausgeprägten Gewebeschaden, als auch zu einem großflächigen Kontakt des Blutes mit Luft, was zu einer Aktivierung des Gerinnungs- und inflammatorischen Systems führt. Da ECMO und Gefäßsystem einen in sich geschlossenen Kreislauf bilden, besteht hier eine geringere Kontaktfläche des Blutes mit Luft [60]. Orime et al. beobachteten eine geringere Zytokinfreisetzung und einen geringeren Endothelschaden beim Einsatz eines CPB mit pulsatilem Blutfluss [66]. Der in dem vorliegenden Modell und in den zum Vergleich hinzugezogenen Modellen erzeugte kontinuierliche Blutfluss könnte die inflammatorische Reaktion verstärkt haben.

Die Oxygenatormembran des Micro-1 verfügt über eine kleinere Oberfläche als die des SAMO (Micro-1: 50 cm², SAMO: 500 cm²). Trotz des geringeren Fremdoberflächenkontakts des

4. Diskussion

Blutes wurden in der Micro-1-Gruppe signifikant höhere Konzentrationen der proinflammatorischen Zytokine TNF- α - und IL-6 gemessen. Der Micro-1-Oxygenator wurde vor Benutzung gassterilisiert, das Produkt ist für den einmaligen Gebrauch vorgesehen. Die für den Einmalgebrauch vorgesehene Oxygenatormembran des SAMO, eine dreilagige Hohlfasermembran, wurde ebenfalls vor Benutzung gassterilisiert und zwischen zwei Plexiglasscheiben (für den Mehrfachgebrauch bestimmt) gespannt, welche vor Benutzung händisch mittels Enzymreiniger gereinigt wurden. Die weiteren Materialien des extrakorporalen Kreislaufs (Schlauchsystem, Gefäßkatheter, venöses Reservoir) wurden ebenfalls vor jedem Versuch mittels Enzymreiniger gereinigt und teilweise dampfsterilisiert. Die im klinischen Alltag standardisierte Verwendung von Materialien mit einer Heparininnenwandbeschichtung ist mit einer geringeren Rate von hämostatischen Komplikationen, wie z.B. thromboembolischen Komplikationen oder einer überschießender Aktivierung des Gerinnungssystems assoziiert [82, 57, 45]. Die in dem vorgestellten Versuch mehrfach verwendeten Materialien wurden zwar so weit wie möglich gereinigt und sterilisiert, waren jedoch nicht mit einer Heparinwandbeschichtung versehen, wie bei Materialien des Einmalgebrauchs. Die fehlende Wandbeschichtung der Materialien mit Heparin könnte die gemessene Inflammation beeinflusst haben.

4.3 Der Einfluss der $F_{iO_{2vent}}$ auf die kardialen Funktionsparameter der Ratte unter femoral kanülierter V-A ECMO

4.3.1 Hämodynamik

Die anoxisch ventilierten Versuchstiere ($F_{iO_{2vent}}$: 0) entwickelten im Verlauf des Versuches einen kardiogenen Schock. Dieser manifestierte sich durch einen Abfall der $S_{cv}O_2$ und des HZV und einen Anstieg des Laktats. Zudem entwickelten die Versuchstiere im Verlauf der Untersuchung eine metabolische Azidose, neben dem Laktatanstieg charakterisiert durch einen Abfall des BE, pH, und HCO_3^- . Diese Konstellation an Parametern lässt auf eine Erschöpfung der Kompensationsmechanismen des Säure-Basen-Puffersystems schließen und entspricht den Beobachtungen von Engels et al., in deren Versuchen ebenfalls verminderte BE- und HCO_3^- -Werte während der Wiedererwärmung der Versuchstiere nach DHCA gemessen wurden [20]. Das Ansteigen der K^+ - und Ca^{2+} -Spiegel könnte auf die metabolische Azidose zurückgeführt werden. Die erhöhten Glucose-Spiegel könnten durch eine bei metabolischer Azidose entstehende Insulinresistenz bedingt sein [5].

4. Diskussion

Die anoxisch ventilierten Versuchstiere entwickelten trotz einer Gaszufuhr von 100% O₂ über die Oxygenatormembran (F_iO_{2mem}) einen kardiogenen Schock. Die Versuchsgruppen, in denen die mechanische Ventilation mit einer F_iO_{2vent} von 0,5, bzw. 0,21 durchgeführt wurde, entwickelten keine derartig ausgeprägte Reduktion der linksventrikulären Funktion oder kardiogenen Schock. Es kann daraus geschlussfolgert werden, dass bei einer femoral kanülierten ECMO und bestehendem linksventrikulären Auswurf die kardiale Funktion der Versuchstiere unter Einfluss der inspiratorischen Sauerstoffzufuhr (F_iO_{2vent}) zu stehen scheint. Das zugrundeliegende Phänomen könnte die Bildung der Wasserscheide in der Aorta sein, die eine Perfusion der Koronararterien mit oxygeniertem ECMO-Blut behindert [65, 4, 14, 35, 63, 93, 43]. Bei Reduktion der F_iO_{2vent} erfolgt die Perfusion der Koronararterien stattdessen mit unzureichend oxygeniertem Blut des linken Ventrikels, was zu einer hypoxiebedingten Schädigung des Herzens zu führen scheint.

MAP und HZV waren unter anoxischer Ventilation signifikant erniedrigt. Eine Erhöhung des MAP wäre durch eine Erhöhung des ECMO-Blutflusses möglich gewesen. Diese Maßnahme hätte jedoch ebenfalls zu einem Anstieg der bereits erhöhten linksventrikulären Nachlast geführt, charakterisiert durch eine Zunahme des LVEDPs. Als Folge wären eine Reduktion von SV und LVEF zu erwarten gewesen. Dies hätte die Beurteilung der kardialen Funktion und den Vergleich der Versuchsgruppen miteinander beeinflusst. Abzuleiten ist dies aus den Untersuchungen von Koning et al., in denen bei einem höheren ECMO-Flow (Koning et al.: 150 – 200 ml / kg KG / min) eine abgeflachte arterielle Blutdruckkurve in der Schwanzarterie gemessen wurde, was auf einen reduzierten linksventrikulären Auswurf hinweist [51]. Im Gegensatz dazu gelang es in diesem Versuch bei niedrigerem und konstant gehaltenem ECMO-Flow von 90 ml / kg KG / min kontinuierlich eine pulsatile Blutdruckkurve abzuleiten. Ein Anstieg der linksventrikulären Nachlast verringert laut Kato et al. und Napp et al. außerdem die koronare Perfusion, was wiederum Einfluss auf die kardiale Leistung ausübt [65, 43]. In allen drei Versuchsgruppen wurden gleich hohe LVEDP gemessen. Dies spricht für eine gleich hohe linksventrikuläre Nachlast aller Versuchstiere und ließ einen Vergleich bezüglich der linksventrikulären Funktion durch die Erhebung der LVEF und des HZV zu (Abb. 25 und 26). Der Einfluss der F_iO_{2vent} auf die linksventrikuläre Funktion des Herzens wurde untersucht, indem bei der Versuchsgruppe C die Imitation eines Atemstillstandes durch die Reduktion der F_iO_{2vent} durchgeführt wurde. Dies sollte Aufschluss darüber geben, inwieweit eine reduzierte Sauerstoffaufnahme über die Lunge des/der Patient*in, z.B. aufgrund einer reduzierten Atemtätigkeit, bzw. eines Atemstillstandes bei Anwendung einer Wach-ECMO ein

4. Diskussion

Hypoxierisiko für die kardiale Funktion darstellt. Bei allen drei Versuchsgruppen wurde eine kontrolliert-invasive Beatmung durchgeführt, die F_iO_{2mem} betrug in allen Gruppen 1,0. Die F_iO_{2vent} wurde zwischen den Gruppen variiert (A: 0,5, B: 0,21 und C: 0). Bei Spontanatmung wird während der Inspiration ein negativer intrathorakaler Druck erzeugt, der den venösen Rückstrom zum Herzen erhöht. Die Perfusion des Lungenkreislaufs wird dadurch positiv beeinflusst, das linksventrikuläre Schlagvolumen erhöht [69, 53]. Durch die Fortführung der mechanischen Ventilation bei allen Versuchstieren wurde ein beatmungsassoziierter positiver intrathorakaler Druck während der Inspiration aufrechterhalten, was den venösen Rückstrom in allen drei Versuchsgruppen gleichermaßen reduziert haben könnte. Die hämodynamische Situation war dadurch bei allen drei Gruppen vergleichbar.

Ein tatsächlicher Atemstillstand der Gruppe C hätte vermutlich durch das Fehlen des positiven intrathorakalen Drucks während der Inspiration zu einer Veränderung der hämodynamischen Verhältnisse geführt. Neben einer Beeinflussung der Lungenperfusion hätten Veränderungen der intraventrikulären Drücke und Volumina die Messungen des PV-Katheters beeinflusst und die Vergleichbarkeit zwischen den Gruppen erschwert. Um eine Beeinflussung der Lungenperfusion und der thorakalen Druckverhältnisse durch Eigenatemtätigkeiten der Versuchstiere zu vermeiden wurden die Versuchstiere außerdem unter neuromuskulärer Blockade invasiv beatmet. Aufgrund der beschriebenen Mechanismen erfolgten die Aufzeichnung und Analyse der kardialen Funktionsparameter durch den PV-Katheter unter kurzzeitigem Sistieren der mechanischen Ventilation. Eine mögliche Messabweichung der tatsächlichen linksventrikulären Volumina und Drücke durch den hämodynamischen Einfluss der mechanischen Ventilation sollte so umgangen werden.

4.3.2 LDH-Dynamik

Als Parameter für eine myokardiale Gewebeschädigung wurde der Anstieg der LDH-Konzentration im zeitlichen Verlauf determiniert. Ein Anstieg der LDH steht im Zusammenhang mit dem Zelluntergang verschiedener Gewebe [47]. Die Blutentnahmen für den Nachweis der LDH wurden während des Versuches in 30-minütigen Abständen durchgeführt.

Es kam in allen drei Versuchsgruppen zu einem kontinuierlichen Anstieg der LDH. Dieser war in den Versuchsgruppen B und C (F_iO_{2vent} von 0,21, bzw. 0) innerhalb der jeweiligen Gruppe signifikant. Zwischen den drei Gruppen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

4. Diskussion

Das Enzym LDH ist in Zellen verschiedener Gewebe enthalten und kann bei einer Gewebeschädigung bzw. dem Untergang von Zellen im Blutplasma nachgewiesen werden. Die Messung eines Anstiegs der LDH-Konzentration kann daher zu diagnostischen Zwecken genutzt werden und auf einen organunspezifischen Gewebeschaden hinweisen [76, 47]. In den Zellen unterschiedlicher Gewebe liegt die LDH in Form verschiedener Isoenzyme vor [76]. Ein Nachweis eines organspezifischen Zelluntergangs ist durch die Messung des entsprechenden Isoenzyms möglich [47].

Der in diesem Modell gemessene LDH-Anstieg in allen drei Versuchsgruppen deutet am ehesten auf einen unspezifischen Gewebeschaden bzw. Zelluntergang hin. Anzunehmen ist, dass es sich hierbei um eine generelle, ECMO-induzierte Schädigung handelt. Diese könnte sowohl die Gewebeschädigung im Rahmen des operativen Prozederes (Präparation der Gefäße, Kanülierungen), als auch den Untergang von Blutzellen durch den extrakorporalen Kreislauf umfassen. Eine Hämolyse kann durch die von der extrakorporalen Kreislaufunterstützung verursachten Scherkräfte verursacht werden, z.B. durch die Pumpe oder bei Flussbehinderungen [57, 82].

Da keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Versuchsgruppen auftraten, lässt sich aus den Ergebnissen keine eindeutige Abhängigkeit zwischen der $F_{iO_{2vent}}$ und dem Anstieg der LDH ableiten. Der signifikante LDH-Anstieg innerhalb der Gruppen B und C könnte hinweisend auf eine stärkere Gewebeschädigung durch die reduzierte $F_{iO_{2vent}}$, bzw. anoxische Ventilation sein.

Es erfolgte in diesem Modell keine Messung organspezifischer Isoenzyme, sondern lediglich der gesamten LDH. Die Spezifität dieses Parameters ist demzufolge als gering einzustufen. Aus diesem Grund sind keine Aussagen über eine organspezifische, myokardiale Schädigung möglich. Ein isoliert in der anoxisch ventilierten Gruppe auftretender signifikanter LDH-Anstieg hätte in der Zusammenschau mit den weiteren Zielparametern, die eine Abnahme der kardialen Funktion abbilden, hinweisend auf eine myokardiale Schädigung sein können.

Clements et al. untersuchten die Anstiegssdynamik der LDH bei Ratten nach Isoproterenol-induzierter myokardialer Schädigung und beschrieben ein Maximum nach vier Stunden [15]. Der deutlich kürzere Beobachtungszeitraum von 60 bzw. 120 Minuten dieses Versuchsmodells könnte ursächlich für die fehlenden signifikanten Unterschiede zwischen den Versuchsgruppen sein.

4. Diskussion

Aufgrund der für diesen Versuch ungünstigen Dynamik der kardialen Troponine (verzögerter Anstieg und Maximum nach zwei bis drei Stunden), wurden keine Messungen dieser Marker zur Detektion einer myokardialen Schädigung durchgeführt [15, 103].

Dennoch lässt sich die kardiale Schocksymptomatik, die die Tiere der Gruppe C entwickelten auch ohne einen spezifischen serologischen Nachweis von Ischämie markern als Hinweis für eine myokardiale Schädigung interpretieren.

4.3.3 $S_{cv}O_2$

Die Messung der $S_{cv}O_2$ wurde als Parameter für die Abnahme des HMV festgelegt. Die Höhe der $S_{cv}O_2$ steht in Zusammenhang mit der O_2 -Ausschöpfung des Körpers aus dem zirkulierenden Blut. Bei sinkendem HZV wird die O_2 -Ausschöpfung des Blutes erhöht, wodurch die $S_{cv}O_2$ abnimmt [94]. Die Messung der $S_{cv}O_2$ erfolgte alle 30 Minuten durch venöse Blutentnahmen über das venöse Reservoir des ECMO-Systems. In der Versuchsgruppe C wurden verglichen mit den Gruppen A und B signifikant erniedrigte Werte der $S_{cv}O_2$ gemessen. Dieses Ergebnis weist in der Zusammenschau mit den weiteren Herzfunktionsparametern auf eine Abnahme der kardialen Funktion der anoxisch ventilierten Versuchstiere hin.

4.3.4 Oxygenierung und ECMO-Flow

Die signifikant niedrigeren pO_2 - und höheren pCO_2 -Werte in der anoxisch ventilierten Gruppe im Vergleich zu den übrigen zwei Versuchsgruppen sind auf die inspiratorische Sauerstoffzufuhr von 0% (F_iO_{2vent} : 0) zurückzuführen. Koning et al. erzielten unter vergleichbaren Versuchsbedingungen (femorale Kanülierung und Apnoe bei provoziertem Herzstillstand unter CPB) bis zum Beginn des CPB höhere pO_2 -Werte von 150 - 200 mmHg. Dies lässt sich am ehesten auf den Einsatz von signifikant höheren ECMO-Flussraten (Koning et al.: 150 - 200 ml / kg KG / min vs. diese Studie: 90 ml / kg KG / min) zurückführen [51]. Höhere ECMO-Flussraten in Konings und weiteren Modellen wurden vermutlich durch eine erleichterte venöse Drainage durch die Unterbrechung der mechanischen Ventilation und den kardialen Arrest ermöglicht [18, 20, 51, 81]. Eine kontinuierliche mechanische Ventilation, wie sie in diesem Versuch durchgeführt wurde, führt zu einem inspiratorischen positiven intrathorakalen Druck und einer Verminderung des venösen Rückstroms [69]. Eine

4. Diskussion

Unterbrechung der mechanischen Ventilation, wie in anderen Modellen erfolgt, könnte den venösen Rückstrom positiv beeinflusst haben, was die venöse Drainage erleichtert und zu höheren Flussraten beigetragen haben könnte. Durch einen kardialen Arrest kommt es außerdem zu einem Anstieg der Vorlast, was das für die venöse Drainage verfügbare Blutvolumen erhöht haben könnte. Dieser Zusammenhang wird bei einem Vergleich des Rattenmodells von Fuji et al. mit dem hier vorgestellten Versuch bestärkt. In diesem wurde ebenfalls bei kontinuierlicher Ventilation und schlagenden Herzen ein vergleichbarer Fluss von 70 ml / kg KG / min erzielt [25].

Die Höhe der ECMO-Flussrate wird außerdem durch die Kanülengröße und die jeweilige Durchflussrate beeinflusst. Je nach Kanülierungsort und Gefäßdurchmesser werden Kanülen unterschiedlicher Größe verwendet. In dem hier vorgestellten Modell wurde für die venöse Kanülierung der V. jugularis interna eine Kanüle der Größe 17 G eingesetzt. Engels et al. kanülierten für die venöse Drainage die V. jugularis interna mit einer Kanüle der Größe 4,5 Fr (entspricht 16,8 G [80]) und erzielten damit eine ECMO-Flussrate von 160 - 180 ml / kg KG / min [20]. Beim Vergleich mit weiteren Modellen, in denen ebenfalls höhere ECMO-Flussraten als in diesem Rattenmodell erzielt wurden, kamen ebenfalls venöse Katheter der Größe 4,5 Fr mit dementsprechend höheren Durchflussraten zum Einsatz [51, 81, 18]. Bei der Entwicklung dieses V-A ECMO-Rattenmodells wurden anfangs explorativ Kanülen der Größe 16 G für die venöse Drainage verwendet. Dadurch wurde zwar ein höherer Blutfluss erzielt, jedoch kam es bei der Platzierung der Kanüle deutlich häufiger zur Perforation des rechten Atriums mit nachfolgendem Versterben der Tiere. Deshalb wurde für die Versuche eine Kanüle der Größe 17 G mit angepasstem Blutfluss gewählt.

Es zeigte sich während der Weiterentwicklung dieses Tiermodells, dass eine Abnahme des HZV (ein Parameter der kardialen Funktion) der Ratte deutlich höhere Flussraten ermöglicht. Dies untermauert die Annahme, dass der kardiale Arrest, wie er in anderen Versuchsmodellen angewendet wurde, zu höheren Flussraten beigetragen haben könnte [18, 20, 81, 51]. Da in dieser Studie die Effekte einer peripher kanülierten V-A ECMO unter kontinuierlich erhaltener kardialer Funktion untersucht werden sollten, wurde ein ECMO-Fluss von 90 ml / min / kg KG gewählt und während des gesamten Untersuchungszeitraums konstant gehalten.

Der pO_2 der anoxisch ventilierten Gruppe C war signifikant geringer im Vergleich zu den Gruppen A und B mit einer $F_{iO_{2vent}}$ von 0,5, bzw. 0,21, was für einen Einfluss der $F_{iO_{2vent}}$ auf die Gesamtoxygenierung des Blutes spricht. Der ECMO-Fluss wurde nicht für eine Verbesserung der Oxygenierung erhöht, da die damit einhergehende Erhöhung von MAP und

4. Diskussion

Nachlast höchst wahrscheinlich zu einer verschlechterten koronaren Perfusion und Herzleistung geführt hätten. Eine Vergleichbarkeit der drei Gruppen hinsichtlich der kardialen Funktion wäre daher nicht mehr möglich gewesen.

Der $p\text{CO}_2$ war in der anoxisch ventilerten Gruppe signifikant erhöht. Dieser hätte mit einer Variation des Gasflusses über die Oxygenatormembran korrigiert werden können. Während der Versuche wurde durch eine kontinuierliche Kapnographie näherungsweise der etCO_2 -Wert gemessen und zeitgerecht durch Variation des Gasflusses in einem Bereich von 35-40mmHg gehalten. Da die Messung des $p\text{CO}_2$ lediglich alle 30 Minuten im Rahmen von BGA erfolgte, fand keine zeitgerechte Anpassung des Gasflusses an den aktuellen $p\text{CO}_2$ -Wert statt.

Alle drei Versuchsgruppen wurden invasiv-kontrolliert beatmet. Um eine Apnoe bei einem Teil der Versuchstiere zu imitieren, wurde lediglich die $F_i\text{O}_{2\text{vent}}$ auf 0 reduziert. Eine maschinelle Beatmung führt zu einer intrathorakalen Druckumkehr. Es entsteht, anders als beim physiologischen Atemprozess, ein positiver intrathorakaler Druck während der Inspiration, wodurch der venöse Rückstrom und die Lungenperfusion vermindert werden [69, 53]. Vermutlich hätte demzufolge eine tatsächliche Apnoe zu Veränderungen von LVEDP, LVEF und HZV in der Gruppe C geführt und einen Vergleich hinsichtlich der kardialen Funktion nicht ermöglicht. Ebenso wären bei Aussetzen der kontrollierten Beatmung womöglich Störartefakte durch spontane Thoraxexkursionen aufgetreten, die die Messungen des PV-Katheters beeinflusst hätten. Der mit seiner Spitze im linken Ventrikel platzierte PV-Katheter ermittelte durch Messung des Drucks und der Leitfähigkeit des ihn umgebenden Gewebes kontinuierlich die linksventrikulären Drücke und Volumina. Hieraus erfolgte die Berechnung der für die linksventrikuläre Funktion festgelegten Zielparameter (HZV, LVEF, LVEDP, LVEDV), welche über die dazugehörige Software visuell dargestellt wurden. Die Messung der Leitfähigkeit des den Katheter umgebenden Blutvolumens erfolgte durch zwei an der Spitze lokalisierten Sonden. Die intraventrikulären Drücke wird durch einen Drucksensor ermittelt [67].

Bei der Interpretation der Ergebnisse ist zu berücksichtigen, dass die Physiologie eines Atemstillstandes nicht allein mit einer $F_i\text{O}_{2\text{vent}}$ von 0 gleichgesetzt werden kann. Das Residualvolumen der Lunge, welches unter physiologischen Bedingungen auch bei einem Atemstillstand noch anteilig O_2 enthält, war in unserem Versuch vermutlich frei von O_2 . Des Weiteren fand durch das abgeschlossene Beatmungssystem keine passive Oxygenierung durch Raumluft statt, möglicherweise anders als bei einem Atemstillstand in vivo bei extubierten Patient*innen. Daher ist davon auszugehen, dass in diesem Versuchsmodell näherungsweise die

4. Diskussion

Imitation eines Atemstillstandes gelang und dabei möglicherweise ein stärkerer hypoxischer Effekt erzielt wurde, als unter physiologischen Bedingungen auftreten wird.

4.3.5 Beatmung unter ECMO-Support

Studien zur Untersuchung der invasiven Beatmung unter ECMO-Support wurden bisher größtenteils an Patient*innen unter V-V ECMO-Support, häufig im Rahmen der ARDS-Therapie, durchgeführt. Die Anzahl der Studien an Patient*innen unter V-A ECMO-Support ist deutlich kleiner.

Der Anschluss der V-V ECMO erfolgt ausschließlich an das venöse Gefäßsystem und führt zu keiner Unterbrechung der Perfusion des Lungenkreislaufs. Im Unterschied dazu bildet die V-A ECMO einen zum Herzkreislaufsystem parallelgeschalteten Kreislauf, was zu Veränderungen der kardialen Vor- und Nachlast, der Lungenperfusion und der linksventrikulären Funktion führt. Speziell bei der peripher kanülierten V-A ECMO sind, anders als im Rahmen einer V-V ECMO-Therapie, Herz und Gehirn einem Hypoxierisiko ausgesetzt [82]. Die komplexe Interaktion einer V-A ECMO mit dem Herzkreislauf- und respiratorischen System und die sich daraus ergebenden Risiken und Komplikationen unterstreichen die Notwendigkeit für weitergehende Untersuchungen.

Aufgrund der nachweisbaren direkten und indirekten beatmungsassoziierten Schäden wird neben verschiedenen Beatmungsregimen (lungenprotektive und ultraprotektive Beatmung) die Strategie der Wach-ECMO zunehmend etabliert. Die Wach-ECMO ermöglicht eine Oxygenierung und Kreislaufunterstützung an wachen und spontan atmenden Patient*innen unter vollständiger Vermeidung der mechanischen Ventilation [16, 85, 91]. Die Extubation und Beendigung der mechanischen Ventilation hat sich laut diverser Studien bei von ECMO-Support betroffenen Patient*innen im Rahmen der V-V ECMO-Therapie bereits als ein erfolgreiches Konzept erwiesen [82, 100, 53, 24, 13]. Daneben existieren bereits einige wenige Studien und Fallberichte zur V-A ECMO-Therapie ohne mechanische Ventilation, die ebenfalls auf die Anwendbarkeit und positiven Aspekte dieser Strategie hinweisen [16, 44, 85, 91, 100]. Laut aktueller Studienlage scheinen Patient*innen unter Wach-ECMO-Support von der Vermeidung der invasiven Beatmung zu profitieren [24, 44, 85, 91, 16, 100]. So berichten beispielsweise Fühner et al. von einer signifikant höheren 6-Monats-Überlebensrate bei lungentransplantierten Patient*innen, bei denen als Bridgingstrategie eine Wach-V-V ECMO eingesetzt wurde, verglichen zu der Anwendung der V-V ECMO mit mechanischer Ventilation

4. Diskussion

[24]. Auch die Anwendung einer V-A ECMO bei Patient*innen im wachen, spontan atmenden Zustand scheint mit positiven Effekten auf den Therapieverlauf verknüpft zu sein, wie z.B. einer geringeren Mortalität [91, 85]. Vorteilhafte Aspekte der Wach-ECMO-Therapie sind neben der Vermeidung beatmungsassoziierter Komplikationen (VILI, Kreislaufdepression aufgrund der Sedierung, Infektionen) auch eine frühere und präzisere Beurteilung des neurologischen Status, eine frühere Möglichkeit der Mobilisierung, sowie eine geringere psychische Belastung des/der Patient*in, der Angehörigen und des zuständigen Personals [24, 91, 85, 44].

Neben den vielversprechenden positiven Aspekten ist eine Wach-ECMO-Therapie mit potentiellen Risiken verbunden. Als individuell zu betrachten ist der Aspekt der psychischen Belastung und dem damit einhergehenden tolerierbaren Stresslevel des/der Patient*in, welches sich aus der intensivmedizinischen Betreuungssituation und der damit einhergehenden Maßnahmen ergeben kann. Bei Aufhebung der Sedierung könnte der/die Patient*in einem hohen psychischen Stresslevel ausgesetzt sein. Psychischer Stress stellt aufgrund hormoneller, neurogener und inflammatorischer Reaktionen des Körpers einen potentiell schädigenden Einfluss auf Organsysteme dar und kann den Therapieverlauf und –erfolg negativ beeinflussen [68]. Die Aufhebung der Sedierung kann durch die Zunahme von unwillkürlichen, wie auch bewussten Bewegungen des/der Patient*in das Risiko des Abknickens oder der Dislokation der Kanülen und Blutungen erhöhen. Als fatale Folge kann die Flussunterbrechung des extrakorporalen Kreislaufs resultieren, gleichzusetzen mit einem Herz-Kreislaufstillstand [53]. Des Weiteren können bei pulmonal vorerkrankten Patient*innen hohe Atemanstrengungen den Sauerstoffverbrauch erhöhen, bzw. hohe Atemwegsdrücke zu Schäden des respiratorischen Systems führen. Husten- und Würgereflexe können zu intrathorakalen Druckschwankungen führen und Flussbehinderungen des extrakorporalen Kreislaufs verursachen [53]. Die Decarboxylierung des Blutes über die Oxygenatormembran und die Lunge des/der Patient*in kann zur Hypokapnie führen, worauf Hypoventilation bzw. Apnoe folgen können [53]. Eine Verminderung der alveolären Ventilation führt über eine hypoxische Vasokonstriktion der pulmonalen Gefäße zur Abnahme der Lungenperfusion (Euler-Liljestrand-Mechanismus) [69]. Dadurch folgt ein Anstieg des pulmonal arteriellen Drucks mit Rechtsherzbelastung [53]. Weitere Konsequenz der geringeren alveolären Ventilation ist die Bildung von Atelektasen der unzureichend ventilierten Lungenareale [53]. Durch die verringerte Oxygenierung des Blutes über die Lunge (also einem Absinken der $F_{iO_{2vent}}$) resultiert das speziell bei der femoral kanülierten V-A ECMO auftretende Risiko der Hypoxie von Herz und den proximal der Wasserscheide liegenden Stromgebieten der Aorta [35, 64, 65, 93, 1].

4. Diskussion

4.3.6 Linksventrikuläre Funktion während einer V-A ECMO mit femoraler Kanülierung

Der Einsatz der V-A ECMO erfolgt bei akutem kardiozirkulatorischen Versagen bevorzugt über die periphere Kanülierung der A. femoralis [57, 82, 46]. Aus dem retrograden Fluss in der Aorta resultiert eine linksventrikuläre Nachlastserhöhung und Steigerung des LVEDP, was die koronare Perfusion vermindert und zu myokardialen Schäden führen könnte [43]. Bei noch erhaltenem linksventrikulärem Auswurf treffen Blut, welches in der Lungenstrombahn oxygeniert wurde und ECMO-Blut in der Aorta aufeinander und bilden eine Wasserscheide. Durch eine herabgesetzte Oxygenierungsfähigkeit der Lunge kann dieses Phänomen ebenfalls zu einer negativen Beeinflussung der Herzfunktion führen, da proximal der Wasserscheide liegende Gefäße mit unzureichend oxygeniertem Blut perfundiert werden und zur myokardialen Ischämie führen können [35, 57, 63, 64, 93, 1]. Die sichere Durchführung einer femoral kanülierten V-A ECMO-Therapie bei erhaltenem linksventrikulärem Auswurf erfordert dementsprechend eine ausreichende Oxygenierungsfähigkeit der Lunge und eine engmaschige Überwachung der Sauerstoffversorgung der Organe der oberen Körperhälfte. Übertragen auf die sichere Durchführung einer Wach-ECMO-Therapie ist des Weiteren eine suffiziente Spontanatmung notwendig, um das Hypoxierisiko für die entsprechenden Organe zu verringern.

Dabei zu berücksichtigen ist der Einfluss einer Hyperkapnie auf den Atemantrieb. Die CO₂-Elimination erfolgt sowohl über die Lunge, als auch über die ECMO-Membran. Während die CO₂-Elimination durch die Oxygenatormembran anhand des ECMO-Blutflusses, des Gasflusses und des pCO₂ genau kalkuliert und angepasst werden kann, ist die Evaluation der CO₂-Abgabe über das respiratorische System bei invasiv beatmeten Patient*innen nur bedingt, bzw. bei spontan atmenden Patient*innen nahezu nicht möglich. Einfluss nehmen hier die Lungenperfusion und die Oxygenierungskapazität der Lunge, die im Rahmen einer ECMO-Therapie verändert und nur bedingt zu evaluieren sind. Außerdem stehen bei spontan atmenden Patient*innen keine exakten volumetrischen Messmöglichkeiten wie bei der maschinellen Beatmung zur Verfügung [53]. Der pCO₂ ist unter physiologischen Bedingungen der ausschlaggebende Stimulator des Atemantriebs, dementsprechend führt eine zu starke Senkung zu Hypoventilation, bzw. zu Apnoe [53, 50, 72, 69].

Anzunehmen ist außerdem, dass es im Rahmen eines Atemstillstandes durch den Mechanismus der hypoxisch pulmonalen Vasokonstriktion zu einer Angleichung des Ventilations-Perfusions-

4. Diskussion

Verhältnisses in der Lunge kommt. Der daraus folgende pulmonale Druckanstieg verursacht eine fortschreitende Reduktion des Gasaustausches und führt zu Rechtsherzbelastung [53]. Der Erhalt der Spontanatmung während der ECMO-Therapie nimmt Einfluss auf die Hämodynamik und dabei vor allem auf die kardiale Pumpfunktion. Eine maschinelle Ventilation vermindert durch einen positiven intrathorakalen Druck während der Inspiration und aufgrund des PEEP den venösen Rückstrom zum Herzen und führt damit zu einem Absinken des HZV. Die Erhaltung der Spontanatmung kann demzufolge zu einer Steigerung des HZV führen [53]. Zu berücksichtigen ist dabei, dass durch den Zugewinn der kardialen Auswurfleistung die Wasserscheide nach distal verschoben werden könnte. Distal lokalisierte Stromgebiete, wie der Abgang der renalen und enteralen Gefäße könnten somit von linksventrikulär ausgeworfenem Blut perfundiert werden und im Falle einer pulmonal bedingten Oxygenierungsstörung die betroffenen Organe hypoxisch schädigen.

Die Ergebnisse dieser Untersuchung zeigten, dass eine Reduktion der $F_{iO_{2vent}}$ bei einer femoral kanülierten V-A ECMO bei erhaltenem linksventrikulären Auswurf zu einer negativen Beeinflussung der kardialen Funktion bei Ratten führt. In Kombination mit Ergebnissen bereits publizierter Studien ist anzunehmen, dass die Abnahme der kardialen Funktion eine hypoxiebedingte myokardiale Schädigung charakterisieren könnte. Ein ausschlaggebender Einflussfaktor scheint die inspiratorische Sauerstofffraktion zu sein, beeinflusst durch die Oxygenierungskapazität der Lunge an sich und durch die Atemtätigkeit des/der Patient*in. Diese Erkenntnis unterstreicht, dass neben der Sicherstellung einer ausreichenden Organfunktion ein adäquates Monitoring bei Patient*innen an einer Wach-ECMO hinsichtlich der Atemparameter und Blutgase notwendig ist, um eine suffiziente Atemfrequenz und –tiefe aufrechtzuerhalten. Mit der Einstellung eines restriktiven Gasflusses über die Membran kann einer zu starken CO_2 -Elimination vorgebeugt werden.

4.4 Limitationen

Die vorgestellte Studie unterliegt bezüglich der Versuchsplanung und –durchführung Limitationen, die für die Beurteilung der Ergebnisse und ihre Übertragbarkeit auf den klinischen Alltag und den Menschen zu beachten sind.

Eine genaue Beurteilung der ECMO-induzierten Inflammation wird durch Faktoren, die dem Versuchsprozedere zugrunde liegen erschwert. Bei einer peripheren Kanülierung besteht das Risiko einer Ischämie der entsprechenden Extremität distal der Punktionsstelle [82, 64]. Es

4. Diskussion

muss bei dem vorgestellten Modell in Betracht gezogen werden, dass die periphere Kanülierung der A. femoralis distal des Gefäßzugangs zu einer Gewebeischämie des Hinterlaufs einiger Versuchstiere geführt haben könnte. Die potentielle Gewebeschädigung könnte den Anstieg der Inflamationsparameter sowie die laktatinduzierte Azidose bei den Versuchstieren verstärkt haben. Magnet et al. beobachteten in ihrem ähnlich konzipierten Versuchsmodell bei einem der Versuchstiere Nekrosen der Hinterläufe [56]. Um einer Ischämie an der entsprechenden Extremität vorzubeugen, kann eine zusätzliche arterielle Inflow-Kanüle in der A. femoralis eine antegrade Perfusion des Beines sicherstellen [45, 82]. Diese Maßnahme wäre in dem vorgestellten Modell aufgrund der anatomischen Gegebenheiten der Ratte mit einem hohen Aufwand umsetzbar gewesen und hätte womöglich im Rahmen der Präparation den Gewebeschaden vergrößert. Ein weiterer, die inflammatorische Reaktion beeinflussender Aspekt betrifft die mechanische Ventilation, welche durch Schädigungen auf makro- und mikrozellulärer Ebene eine systemisch inflammatorische Reaktion auslöst [42, 97]. Alle Versuchstiere wurden während der gesamten Versuchszeit mechanisch ventiliert, was sich verstärkend auf den Anstieg der inflammatorischen Zytokine ausgewirkt haben könnte.

Neben den genannten Aspekten, die die inflammatorische Reaktion verstärkt haben könnten, sind in diesem Modell weitere Aspekte zu betrachten, durch die, verglichen mit anderen Modellen, die Ausprägung der Inflammation vermutlich verringert werden konnte.

Wie bereits erläutert, wurde eine kontinuierliche mechanische Ventilation der Lunge durchgeführt. Es wurde außerdem kein Herzstillstand herbeigeführt, der die Perfusion der Lunge verringert hätte. Es ist dementsprechend nicht von reperfusionsbedingten Schäden auszugehen, die die Inflamationsreaktion verstärkt hätten, was bei dem Vergleich mit anderen Modellen zu berücksichtigen ist. Messungen von IL-6 und TNF- α bei Versuchstieren nach CPB ergaben höhere Werte, als in der vorliegenden Studie [51, 25, 20, 81]. Bei Modellen, bei denen im Rahmen des CPB die Perfusion der Lunge durch einen kardialen Arrest verringert und die mechanische Ventilation der Tiere unterbrochen wurde, ist vermutlich von ischämiebedingten Reperfusionsschäden der Lunge auszugehen. Diese wirken ebenfalls proinflammatorisch und könnten die Messungen der Inflamationsmarker beeinflusst haben [37]. Die Gesamtoberfläche der für das Versuchsmodell verwendeten Schläuche und Katheter wurde so klein wie möglich gewählt, um den Einfluss der Membranoberfläche der beiden Oxygenatormodelle auf Inflammation und Oxygenierungsfähigkeit untersuchen zu können. Da alle Tiere dem gleichen Prozedere unterzogen wurden, blieb es möglich, die Inflammation der Versuchstiere miteinander zu vergleichen.

4. Diskussion

Die gewählte Kanülengröße für die venöse Drainage (17 G) ermöglichte keine Erhöhung des ECMO-Flusses über 90 ml / kg KG / min. Im Vergleich dazu wurden bei anderen Modellen größere venöse Kanülen gewählt, die eine höhere Durchflussrate und dadurch einen höheren ECMO-Blutfluss ermöglichten [18, 20, 81, 51]. Während der Entwicklung des Versuchsmodells kam es bei der Verwendung einer größeren Kanüle von 16 G wesentlich häufiger zu Perforationen und vorzeitigem Versterben der Versuchstiere. Eine Variation des ECMO-Blutflusses war mit der verwendeten Kanülengröße nur bedingt möglich. Ein zu hoch eingestellter ECMO-Blutfluss hätte zu einem Kollaps des Gefäßes (V. jugularis) und zum Ansaugen der Kanüle an der Gefäßwand, bzw. der Wand des rechten Atriums führen können, was den Blutfluss der ECMO unterbrochen hätte. Des Weiteren wurde in einigen der verglichenen Modelle ein Herzstillstand ausgelöst. Durch die damit verbundene Vorlaststeigerung könnte dies einen höheren ECMO-Blutfluss ermöglicht haben [56, 81, 20, 51, 18].

Durch das Priming des extrakorporalen Kreislaufs trat bei den Versuchstieren eine Dilutionsanämie auf. Die dadurch herabgesetzte DO_2 könnte die kardiale Funktion negativ beeinflusst haben. In keiner der drei Gruppen kam es zu einem Anstieg des Laktats. Daher scheint der kritische Hb, bei welchem der Sauerstoffbedarf das Sauerstoffangebot übersteigt, nicht erreicht worden zu sein [102]. Eine vergleichbar signifikante Reduktion des Hb wurde ebenfalls in anderen ECMO-Modellen mit Ratten gemessen [81, 25, 2]. Samarska et al. beobachteten eine signifikante Reduktion des Hb nach Beginn des CPB, der das DO_2 signifikant herabsetzte. Es kam zu keinem signifikanten Laktatanstieg. Gleiches ist den Ergebnissen von Ali et al. zu entnehmen [81, 2].

Das erforderliche Primingvolumen wurde in dem vorgestellten Modell durch die Verwendung möglichst kurzer Schläuche und die bereits in anderen Versuchsmodellen erprobten Kleintiermembranoxygenatoren auf 11 ml (SAMO), bzw. 9 ml (Micro-1) reduziert. Die beiden verwendeten Kleintiermembranoxygenatoren SAMO und Micro-1 erforderten in anderen Modellen keine Blutspenden durch Spenderratten [10, 18, 95, 51, 56, 58, 71, 81]. Auf die Transfusion von Blutkonserven durch Spenderratten konnte auch in dem vorgestellten Modell verzichtet werden. Die allogene Transfusion von Blutprodukten steht im Zusammenhang mit einer systemischen inflammatorischen Reaktion und hätte die Analyse der ECMO-induzierten Inflammation im vorliegenden Versuchsmodell behindert [81, 77, 37]. Durch ein möglichst gewebeschonendes Operations- und Kanülierungsprozedere wurde der weitere Blutverlust möglichst geringgehalten. Für die alle 15 Minuten durchgeführten BGA wurden jeweils

4. Diskussion

Blutproben von 100 µl entnommen. Samarska et al. verwendeten die gleiche Probengröße für die BGA [81].

Die anoxisch ventilierten Versuchstiere wurden nicht in einen tatsächlichen Zustand der Apnoe versetzt, sondern kontinuierlich mit einer F_{iO_2} von 0 maschinell ventilert. Das Beibehalten der endotrachealen Intubation und die fortgeführte mechanische Ventilation in dem zur Raumlaut abgeschlossen Schlauchsystem verhinderte eine möglicherweise passiv stattfindende Oxygenierung durch Raumlaut. Der Sauerstoffgehalt des Residualvolumens der Tiere wurde dadurch gesenkt. Dadurch könnte möglicherweise ein stärkerer hypoxischer Effekt erzielt worden sein, als bei einem tatsächlichen Atemstillstand ohne maschinelle Ventilation. In anderen Tiermodellen wurde die Beatmung im Rahmen eines CPB sistiert, die endotracheale Intubation blieb jedoch auch hier am nach außen geschlossenes System erhalten und verhinderte vermutlich eine passive Oxygenierung. Zudem führte der herbeigeführte kardiale Arrest zu einer reduzierten Lungenperfusion [20, 18, 81, 56, 51]. Untersuchungen über den Einfluss einer tatsächlichen Spontanatmung, bzw. Apnoe auf die kardiale Funktion unter V-A ECMO-Therapie bleiben daher noch abzuwarten.

Durch die Fortführung der mechanischen Ventilation wurde in allen drei Versuchsgruppen der gleiche Einfluss auf Hämodynamik und Herzfunktion ausgeübt. Der während der Inspiration erzeugte positive intrathorakale Druck vermindert den venösen Rückfluss zum Herzen. Dies führt zu Veränderungen der Lungenperfusion, sowie des linksventrikulär verfügbaren Schlagvolumens [69, 53]. Ein Sistieren der mechanischen Ventilation zur Simulation einer Apnoe hätte möglicherweise den venösen Rückfluss zum Herzen erhöht und damit einhergehend die linksventrikuläre Funktion der Versuchstiere beeinflusst.

Die Versuchsdauer dieses Modells wurde auf zwei Stunden festgelegt. Die Anwendung einer ECMO kann, je nach Indikation und Zustand des/der Patient*in, über Tage bis Wochen fortgeführt werden [60]. Es können daher keine Aussagen über die damit assoziierten langfristigen Wirkungen der ECMO auf die kardiale Funktion und das inflammatorische System getroffen werden. Modelle mit vergleichbaren Versuchsdesign und Zielparametern wurden über einen Zeitraum von 100 bis zu 175 Minuten ab Beginn des extrakorporalen Supports durchgeführt [43]. In diesen wie auch in dem hier vorgestellten Modell konnten innerhalb dieses Zeitraums signifikante Werte erhoben werden, die Aussagen bezüglich unmittelbarer Wirkungen einer ECMO auf Inflammation und kardiale Funktion der Versuchstiere ermöglichen [71, 25, 20].

4. Diskussion

Als Beobachtungszeitraum wurde eine Dauer von 120 Minuten festgelegt, um ein unkontrolliertes Versterben der Versuchstiere durch Komplikationen im Rahmen des operativen Prozederes (Blutungen durch Präparation und Kanülierung, Organschädigung) und der ECMO-Therapie (Hämodilution, Blutungen durch Antikoagulation, Extremitätenischämie) zu vermeiden. Die Versuchsdauer der anoxisch ventilierten Gruppe wurde auf die Dauer von 60 Minuten verkürzt. Aufgrund der bei dieser Gruppe zu erwartenden relevanten negativen Beeinflussung der linksventrikulären Funktion sollte damit ein Versuchsabbruch durch vorzeitiges Versterben der Tiere verhindert werden. Es zeigten sich unmittelbar nach ECMO-Anschluss signifikante Veränderungen der linksventrikulären Funktion. Dong et al. und Samarska et al. legten ebenfalls eine Versuchszeit von 60 Minuten unter CPB fest, in der sie signifikante Ergebnisse erzielten [18, 81].

Ein Beobachtungszeitraum von 120 Minuten ermöglichte es, eine zeitlich versetzt eintretende inflammatorische Immunantwort der Versuchstiere nach ECMO-Anschluss nachzuweisen. Es konnten signifikante Konzentrationsunterschiede von TNF- α nach einer, bzw. von IL-6 nach zwei Stunden nachgewiesen werden. In anderen Modellen wurde ein signifikanter Anstieg proinflammatorischer Zytokine innerhalb der ersten Stunde nach Beginn der extrakorporalen Kreislaufunterstützung beobachtet [66, 25, 20, 81].

Die vorgeschriebenen Zwischenanalysen und statistischen Berechnungen zeigten bereits bei weniger als der initial geplanten Menge an Versuchstieren signifikante Ergebnisse. Deshalb wurde im Verlauf der Untersuchungen die Gruppengröße verkleinert ($n = 6$, anstelle von $n = 10$).

Ergebnisse aus Tierversuchen wie der vorgestellten Studie können nur näherungsweise auf den Menschen übertragen werden. Die Verwendung von Ratten als Versuchstiere für Untersuchungen, die das Herz-Kreislaufsystem betreffen, eignet sich aufgrund ihrer anatomischen Ähnlichkeit zum Menschen hinsichtlich des Aufbaus und der Physiologie des Herzens und der proximalen Aorta [2, 32, 25]. Die Untersuchung der unter ECMO auftretenden Hämodilution bei Ratten lässt sich näherungsweise auf den Menschen übertragen. Blutbestandteile und die entsprechenden Referenzbereiche von Ratten weisen große Ähnlichkeiten zu denen des Menschen auf [9, 54]. Das Blutvolumen beim Menschen, wie auch bei der Ratte wird näherungsweise mit ca. 70 ml / kg KG berechnet [69, 54].

Mit der Verwendung von Versuchstieren eines Inzuchtstammes aus gleicher Alters- und Gewichtsklasse sollte das Risiko für vorbestehende Grunderkrankungen des Herzens oder anderer Organsysteme als Störfaktor so klein wie möglich gehalten werden. Vorbestehende

4. Diskussion

Variationen von Blutwerten oder Organdysfunktionen können trotzdem nicht ausgeschlossen werden und könnten zu einer größeren Streuung der gemessenen Werte geführt haben.

Gegenüber den verwendeten mutmaßlich gesunden Versuchstieren sind Patient*innen mit der Notwendigkeit einer ECMO-Therapie in der Regel schwer vorerkrankt und weisen möglicherweise bereits eine starke Einschränkung der kardialen Funktion auf [60]. Die unmittelbaren Wirkungen der ECMO-Therapie auf ein bereits vorerkranktes Herz könnte sich dementsprechend abweichend zu den hier erzielten Ergebnissen präsentieren.

5. Zusammenfassung

5. Zusammenfassung

Die Extrakorporale Membran Oxygenierung (ECMO) erlangt in der Akuttherapie kritisch kranker Patient*innen einen zunehmend wichtigen Stellenwert. Für die Untersuchung der Effekte der ECMO auf den menschlichen Körper wurden bereits verschiedene Tiermodelle entwickelt, bei denen unterschiedliche Kleintiermembranoxygenatoren zum Einsatz kamen. In der vorliegenden Studie wurde der Einfluss der inspiratorischen Sauerstofffraktion ($F_{iO_{2vent}}$) auf die kardiale Funktion während einer femoral kanülierten venoarteriellen (V-A) ECMO an der Ratte untersucht. Im Rahmen einer V-A ECMO-Therapie wird bei der peripheren Kanülierung der A. femoralis das oxygenierte ECMO-Blut retrograd in die Aorta geleitet. Bei erhaltenen linksventrikulären Auswurf erreicht dieser ECMO-Blutfluss nicht die proximalen Anteile der Aorta, sowie ihre Gefäßabgänge, sondern trifft auf das antegrad fließende, linksventrikulär ausgeworfene Blut. Es bildet sich eine sogenannte Wasserscheide. Abhängig von der Lokalisation der Wasserscheide erfolgt die Perfusion der Organe der oberen Körperhälfte, allen voran des Herzens, durch das linksventrikulär ausgeworfene Blut. Dessen Oxygenierungsgrad ist von der Lungenfunktion des/der Patient*in abhängig. Eine reduzierte Oxygenierungskapazität der Lunge, z.B. durch eine reduzierte Atemtätigkeit bei wachen, spontan atmenden Patient*innen unter ECMO-Therapie könnte kardiale Schäden verursachen. In der vorliegenden Studie fand ein Vergleich des Kleintiermembranoxygenators (SAMO) und des Micro-1 Oxygenators statt. Untersucht wurden ihre Oxygenierungsfähigkeit und systemisch induzierte Inflammation, sowie die Ausprägung der Dilutionsanämie. Durch den großflächigen Kontakt des Blutes mit Fremdoberflächen führt eine ECMO-Therapie zu einer Aktivierung des Gerinnungs- und Immunsystems und zu einer systemischen Inflammation. Das Priming des extrakorporalen Kreislaufs verursacht eine Dilutionsanämie, wodurch das Sauerstoffangebot (DO_2) reduziert wird. Da die beiden Modelle aufgrund ihrer geringen Primingvolumina keine Transfusion von Spenderratten erforderlich machten, war eine genaue Beurteilung der ECMO-induzierten Inflammation möglich.

Die Versuche wurden an männlichen Lewis Ratten (350 – 400 g) durchgeführt, welche mechanisch ventiliert und mittels peripherer Kanülierung der A. femoralis und V. jugularis an eine V-A ECMO angeschlossen wurden. Neben einer arteriellen Blutdruckmessung über die Schwanzarterie und einem linksventrikulär platzierten Druck-Volumen-Katheter umfassten die Messungen Tumor-Nekrose-Faktor α (TNF- α), Interleukin 6 (IL-6) und Interleukin 10 (IL-10). Durch regelmäßige Blutgasanalysen wurden die Dilutionsanämie und Oxygenierung der

5. Zusammenfassung

Kleintiermembranoxygenatoren SAMO und Micro-1 ermittelt. Für den Vergleich der beiden Oxygenatoren wurden zwei Gruppen ($n = 8$) randomisiert um eine ECMO-Therapie für 2 Stunden mit dem SAMO oder Micro-1 durchzuführen. Die Sauerstoffzufuhr über die Membran (F_iO_{2mem}) wurde für jeweils 15 Minuten auf 1,0; 0,75; 0,5 und 0,21 eingestellt. Die Untersuchung des Einflusses der F_iO_{2vent} auf die Herzfunktion erfolgte in drei randomisierten Gruppen ($n = 6$) mit verschiedenen inspiratorischen Sauerstofffraktionen der Beatmung (F_iO_{2vent} 0,5, 0,21 und 0) bei konstanter F_iO_{2mem} von 1,0.

In der SAMO-Gruppe wurden signifikant höherer pO_2 -Werte gemessen. Versuchstiere der Micro-1-Gruppe zeigten eine signifikant geringer ausgeprägte hämodilutionsbedingte Anämie und wiesen einen stärkeren Anstieg von TNF- α und IL-6 auf.

Die anoxisch ventilierten Tiere (F_iO_{2vent} von 0) zeigten nach Anschluss der V-A ECMO signifikant reduzierte Werte des mittleren arteriellen Blutdrucks und Herzzeitvolumens, sowie der zentralvenösen Sättigung und entwickelten eine Laktatazidose.

Die größere Oxygenierungskapazität des SAMO ist am ehesten auf die größere Membranoberfläche zurückzuführen. Die mildere Dilutionsanämie durch den Micro-1 ist vermutlich auf das geringere Primingvolumen zurückzuführen. Für weitere Untersuchungen der ECMO-induzierten Inflammation sollte der Micro-1 verwendet werden, während der SAMO zur Untersuchung der Oxygenierung geeignet erscheint. Tiere der anoxisch ventilierten Gruppe entwickelten einen kardiogenen Schock, vermutlich zurückzuführen auf eine hypoxiebedingte kardiale Schädigung. Bei erhaltenem linksventrikulärem Auswurf und Bildung einer Wasserscheide unter einer femoral kanülierten V-A ECMO scheint die Sauerstoffaufnahme über die Lunge essentiell für die Sauerstoffversorgung des Herzens zu sein.

6. Summary

6. Summary

Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) therapy is gaining increasing importance in acute treatment of critically ill patients. Various animal models have already been established to study the effects of ECMO treatment on the human body using different membrane oxygenators. In the present study, the effect of inspiratory oxygen fraction ($F_{iO_{2vent}}$) on cardiac function was investigated during femoral cannulated venoarterial (V-A) ECMO in the rat. During femoral V-A ECMO therapy, oxygenated ECMO blood is delivered retrograde to the aorta. With preserved left ventricular ejection, this ECMO blood flow does not reach the proximal portions of the aorta, as well as its vascular outlets, but meets the antegrade ejected left ventricular blood. A so-called watershed is formed. Depending on the location of the watershed, perfusion of the organs of the upper half of the body, especially of the heart, takes place through the left ventricular ejected blood. Its degree of oxygenation depends on the patient's pulmonary function. Reduced oxygenation capacity of the patient's lungs, for example, due to reduced respiratory activity in awake, spontaneously breathing patients on ECMO therapy could cause cardiac damage.

In the present study, a comparison of the small animal membrane oxygenator (SAMO) and Micro-1 oxygenator was performed. Their oxygenation capacity and induced systemic inflammation as well as the degree of dilutional anemia, were investigated. Due to the extensive contact of blood with foreign surfaces, ECMO therapy leads to activation of the coagulation and immune systems and, therefore, to systemic inflammation. Priming of the extracorporeal circuit causes dilutional anemia, reducing oxygen supply (DO_2). Since the two models did not require transfusion of donor rats because of their low priming volumes, accurate assessment of ECMO-induced inflammation was possible.

Experiments were performed in male Lewis rats (350 – 400 g), which were mechanically ventilated and connected to V-A ECMO by peripheral cannulation of the femoral artery and jugular vein. In addition to arterial blood pressure measurement via the tail artery and a left ventricular placed pressure-volume catheter, measurements included tumor necrosis factor α (TNF- α), interleukin 6 (IL-6), and interleukin 10 (IL-10). Dilution anemia and oxygenation of the small animal membrane oxygenators SAMO and Micro-1 were determined by regular blood gas analysis. To compare the two oxygenators, two groups ($n = 8$) were randomized to receive ECMO treatment for 2 hours using SAMO or Micro-1. The oxygen fraction of the membrane ($F_{iO_{2mem}}$) was set to 1.0; 0.75; 0.5; and 0.21 for 15 minutes, respectively. The effect of $F_{iO_{2vent}}$

6. Summary

on cardiac function was examined in three randomized groups ($n = 6$) with different inspiratory oxygen fractions of ventilation ($F_{iO_{2vent}}$ 0.5, 0.21, and 0) at a constant $F_{iO_{2mem}}$ of 1.0.

Significantly higher pO_2 -values were measured in the SAMO group. Experimental animals of the Micro-1 group showed significantly lower hemodilution-induced anemia and increased values of TNF- α and IL-6.

The anoxically ventilated animals ($F_{iO_{2vent}}$ of 0) showed significantly reduced values of mean arterial pressure and cardiac output, as well as central venous saturation, and developed lactic acidosis after connection of V-A ECMO.

The greater oxygenation capacity of the SAMO is most likely attributable to the larger membrane surface area. The milder dilutional anemia in the Micro-1 group is probably caused by the smaller priming volume. Therefore, Micro-1 should be used for investigation of ECMO-induced inflammation, whereas the SAMO seems suitable for studying of oxygenation during V-A ECMO therapy. Animals in the anoxically ventilated group developed cardiogenic shock, presumably attributable to hypoxia-induced cardiac injury. With preserved left ventricular ejection and formation of a watershed during femoral cannulated V-A ECMO, oxygen uptake via the lungs appears to be essential for cardiac oxygenation.

7. Abkürzungsverzeichnis

7. Abkürzungsverzeichnis

ACT	Activated Clotting Time
ARDS	Akutes Lungenversagen
AF	Atemfrequenz
BE	Basenüberschuss
BGA	Blutgasanalyse
Ca ²⁺	Calcium
Cl ⁻	Chlorid
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
CPB	Kardio-pulmonaler Bypass
CPR	Kardio-pulmonale Reanimation
CT	Computertomogramm/ Computertomographie
DAP	Diastolischer arterieller Druck
DHCA	Tief hypothermer Kreislaufstillstand
DO ₂	Sauerstoffangebot
Dtld.	Deutschland
ECCOR	Extrakorporale CO ₂ Entfernung
ECLS	Extracorporeal Life Support
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
ELSO	Extracorporeal Life Support Organisation
etCO ₂	endtidales CO ₂
F _i O ₂	inspiratorische Sauerstofffraktion
F _i O ₂ mem	Oxygenatormembran-applizierte F _i O ₂
F _i O ₂ vent	Ventilator-applizierte F _i O ₂
Fr	French
G	Gauge
Glu	Glukose
HALI	Hyperämie-assoziiertes Lungen-Schaden
Hb	Hämoglobin
HIT	Heparin-induzierte Thrombozytopenie

7. Abkürzungsverzeichnis

Hkt	Hämatokrit
HMV	Herzminutenvolumen
I.E.	Internationale Einheit
IL	Interleukin
K ⁺	Kalium
KG	Körpergewicht
LAE	Lungenarterienembolie
Lak	Laktat
LDH	Laktat-Dehydrogenase
LPV	Lungenprotektive Beatmung
LVAD	Linksventrikuläres Unterstützungssystem
LVEDV	Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen
LVEDP	Linksventrikulärer enddiastolischer Druck
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MAP	Mittlerer arterieller Druck
N ₂	Stickstoff
Na ⁺	Natrium
O ₂	Sauerstoff
pCO ₂	arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck
pO ₂	arterieller Sauerstoffpartialdruck
PEEP	Positiver endexpiratorischer Druck
PV	Druck-Volumen
S _a O ₂	arterielle Sauerstoffsättigung
S _p O ₂	periphere Sauerstoffsättigung
SAP	Systolischer arterieller Druck
S _{cv} O ₂	zentral-venöse Sauerstoffsättigung
SV	Schlagvolumen
TNF	Tumor-Nekrose-Faktor
TPP	(aktivierte) partielle Thromboplastinzeit
UFH	Unfraktioniertes Heparin
V-A ECMO	Veno-Arterielle ECMO
VAP	Beatmungsassoziierte Pneumonie
VILI	Beatmungsassoziiertes Lungenschaden

7. Abkürzungsverzeichnis

V_t	Tidalvolumen
V-V ECMO	Veno-Venöse ECMO

8. Abbildungsverzeichnis

8. Abbildungsverzeichnis	
Abb. 1: zentrale Kanülierung der V-A ECMO	4
Abb. 2: periphere Kanülierung der V-A ECMO.....	5
Abb. 3: Bildung und Verschiebung der Wasserscheide bei peripher kanülierter V-A ECMO .	15
Abb. 4: Arbeitsplatz, Anästhesiologisches Forschungslabor, UKGM, Standort Gießen	27
Abb. 5: Inhalative Narkoseeinleitung.....	28
Abb. 6: Punktion der Schwanzvene	29
Abb. 7: Präparation der Schwanzarterie.....	30
Abb. 8: Kanülierung der A. femoralis	31
Abb. 9: Einführung des Druck-Volumen-Katheters in die A. Carotis.....	32
Abb. 10: Vollständige Präparation und Kanülierung des Versuchstieres	33
Abb. 11: Versuchsablauf Oxygenatorvergleich	34
Abb. 12: Versuchsablauf Einfluss der FiO ₂ vent auf die Herzfunktion.....	35
Abb. 13: Sterilisierte Instrumente	37
Abb. 14: Venöses Reservoir, Schlauchsystem und Adapter für zentralvenöse BGA.....	39
Abb. 15: Vollständiger Versuchsaufbau mit SAMO-Oxygenator	40
Abb. 16: Micro-1-Rat-Oxygenator.....	41
Abb. 17: Micro-1-Rat-Oxygenator mit umwickelter Wärmeleitung.....	41
Abb. 18: ECMO mit Micro-1-Rat-Oxygenator.....	41
Abb. 19: Dilutionsanämie	49
Abb. 20: O ₂ -Partialdruck.....	50
Abb. 21: ECMO-induzierte Inflammation	54
Abb. 22: Hämodynamisches Monitoring	56
Abb. 23: invasive Blutdruckmessung.....	58

8. Abbildungsverzeichnis

Abb. 24: Hämodynamisches Monitoring, HZV und SV	59
Abb. 25: Hämodynamisches Monitoring LVEF und LVEDP	60
Abb. 26: Zeitverlauf LDH und $S_{cv}O_2$	61
Abb. 27: pO_2 - und pCO_2 -Werte.....	65

9. Tabellenverzeichnis

9. Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Versuchsgruppen Oxygenator-Vergleich	46
Tab. 2: Versuchsgruppen F_iO_2 -Vergleich.....	47
Tab. 3: Blutgasanalysen Oxygenator-Vergleich	53
Tab. 4: Blutgasanalysen F_iO_2 -Vergleich.....	64

10. Literaturverzeichnis

10. Literaturverzeichnis

1. Al Hanshi SAM, Al Othmani F (2017) A case study of Harlequin syndrome in VA-ECMO. *Qatar Medical Journal* 2017(1): 39. doi: 10.5339/qmj.2017.swacelso.39
2. Ali AA, Downey P, Singh G et al (2014) Rat model of veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation. *Journal of translational medicine* 12: 37. doi: 10.1186/1479-5876-12-37
3. Apex CoVantage LLC. Prolonged Extracorporeal Oxygenation for Acute Post-Traumatic Respiratory Failure (Shock-Lung Syndrome)
4. Avgerinos DV, DeBois W, Voevidko L et al (2013) Regional variation in arterial saturation and oxygen delivery during venoarterial extracorporeal membrane oxygenation. *The journal of extra-corporeal technology* 45(3): 183–186
5. Baldini N, Avnet S (2018) The Effects of Systemic and Local Acidosis on Insulin Resistance and Signaling. *International journal of molecular sciences* 20(1). doi: 10.3390/ijms20010126
6. Ballaux PK, Gourlay T, Ratnatunga CP et al (1999) A literature review of cardiopulmonary bypass models for rats. *Perfusion* 14(6): 411–417. doi: 10.1177/026765919901400603
7. Bein T, Weber-Carstens S, Goldmann A et al (2013) 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 medicine* 39(5): 847–856. doi: 10.1007/s00134-012-2787-6
8. Bein T, Zonies D, Philipp A et al (2012) Transportable extracorporeal lung support for rescue of severe respiratory failure in combat casualties. *The journal of trauma and acute care surgery* 73(6): 1450–1456. doi: 10.1097/TA.0b013e3182782480
9. Berndt Zur Laborchemische Referenzbereiche für Wistarratten und C57BL/6-Mäuse 2005
10. Bianchini EP, Sebestyen A, Abache T et al (2018) Inactivated antithrombin as anticoagulant reversal in a rat model of cardiopulmonary bypass: a potent and potentially

10. Literaturverzeichnis

- safer alternative to protamine. *British journal of haematology* 180(5): 715–720. doi: 10.1111/bjh.15091
11. Braun J, Müller-Wieland D, Renz-Polster H et al (eds) (2018) *Basislehrbuch Innere Medizin*, 6. Auflage. Elsevier, München
 12. Bundesärztekammer Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten – Gesamtnovelle 2020
 13. Cara Agerstrand, Darryl Abrams, Matthew Bacchetta, Daniel Brodie (2015) Endotracheal extubation in patients with respiratory failure receiving venovenous ECMO. *Respiratory Support Guidelines*.
https://www.else.org/Portals/0/Files/ELSO_ExtubationGuidelines_May2015.pdf.
Zugegriffen: 21.10.20
 14. Cheong C, Xie A, Chew H et al (2017) Investigation of Watershed Areas During Femoro-Femoral Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation (VA-ECMO) Using a Mock Loop Circuit. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 36(4): S384. doi: 10.1016/j.healun.2017.01.1095
 15. Clements P, Brady S, York M et al (2010) Time course characterization of serum cardiac troponins, heart fatty acid-binding protein, and morphologic findings with isoproterenol-induced myocardial injury in the rat. *Toxicologic pathology* 38(5): 703–714. doi: 10.1177/0192623310374969
 16. Deng L, Xia Q, Chi C et al (2020) Awake veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation in patients with perioperative period acute heart failure in cardiac surgery. *Journal of thoracic disease* 12(5): 2179–2187. doi: 10.21037/jtd.2020.04.38
 17. Deutsche Akademie für Anästhesiologische Fortbildung (2015) *Refresher course*. Aktiv Druck und Verl., Ebelsbach
 18. Dong G-H, Xu B, Wang C-T et al (2005) A rat model of cardiopulmonary bypass with excellent survival. *The Journal of surgical research* 123(2): 171–175. doi: 10.1016/j.jss.2004.08.007
 19. Dr. med. Tanja Kottmann *Tipps für Doktorarbeiten*. <http://www.tipps-fuer-doktorarbeiten.de/statistische-auswertung.htm>

10. Literaturverzeichnis

20. Engels M, Bilgic E, Pinto A et al (2014) A cardiopulmonary bypass with deep hypothermic circulatory arrest rat model for the investigation of the systemic inflammation response and induced organ damage. *Journal of inflammation (London, England)* 11: 26. doi: 10.1186/s12950-014-0026-3
21. Envigo (2013) Lewis Inbred Rats. Growth Curve. <https://www.envigo.com/model/lewis-hsd>. Zugegriffen: 20.10.20
22. Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) Extracorporeal Life Support Organization (ELSO). <https://www.elseo.org/Home.aspx>. Zugegriffen: 16. September 2020
23. Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) (2020) ECLS Registry Report. International Summary. <https://www.elseo.org/Registry/Statistics/InternationalSummary.aspx>. Zugegriffen: 16. September 2020
24. Fuehner T, Kuehn C, Hadem J et al (2012) Extracorporeal membrane oxygenation in awake patients as bridge to lung transplantation. *American journal of respiratory and critical care medicine* 185(7): 763–768. doi: 10.1164/rccm.201109-1599OC
25. Fujii Y, Shirai M, Inamori S et al (2015) A novel small animal extracorporeal circulation model for studying pathophysiology of cardiopulmonary bypass. *Journal of artificial organs : the official journal of the Japanese Society for Artificial Organs* 18(1): 35–39. doi: 10.1007/s10047-014-0804-y
26. Futier E, Constantin J-M, Paugam-Burtz C et al (2013) A trial of intraoperative low-tidal-volume ventilation in abdominal surgery. *The New England journal of medicine* 369(5): 428–437. doi: 10.1056/NEJMoa1301082
27. Gattinoni L, Tonetti T, Quintel M (2017) How best to set the ventilator on extracorporeal membrane lung oxygenation. *Current opinion in critical care* 23(1): 66–72. doi: 10.1097/MCC.0000000000000376
28. Gehron J, Schuster M, Rindler F et al (2020) Watershed phenomena during extracorporeal life support and their clinical impact: a systematic in vitro investigation. *ESC heart failure* 7(4): 1850–1861. doi: 10.1002/ehf2.12751
29. Giles J Peek, Miranda Mugford, Ravindranath Tiruvoipati et al Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane

10. Literaturverzeichnis

- oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial
30. Hain J Biometrische Planung von Versuchsvorhaben - Einführung in das Prinzip der Poweranalyse
 31. Harvard Apparatus Harvard Inspira Advanced Safety Ventilator User's Manual. Inspira Advanced Safety Ventilator, Volume Controlled 55-7058 Inspira Advanced Safety Ventilator, Pressure Controlled 55-7059.
https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwis-5uzyt7sAhXlzKQKHVXODgYQFjAAegQIBhAC&url=http%3A%2F%2Fwww.harvardapparatus.com%2Fmedia%2Fharvard%2Fpdf%2FInspira_557058_9.pdf&usg=AOvVaw1Es9cEbKpu61GjFf__sulZ. Zugegriffen: 31. Oktober 2020
 32. Hebel R, Stromberg MW (1986) Anatomy and embryology of the laboratory rat. BioMed Verl., Wörthsee
 33. Hecker M, Bandorski D, Hecker A (2012) Extrakorporale Lungenunterstützungsverfahren (Extracorporeal lung support). Medizinische Klinik, Intensivmedizin und Notfallmedizin 107(6): 491-500; quiz 501. doi: 10.1007/s00063-012-0142-x
 34. Helmerhorst HJF, Arts DL, Schultz MJ et al (2017) Metrics of Arterial Hyperoxia and Associated Outcomes in Critical Care. Critical care medicine 45(2): 187–195. doi: 10.1097/CCM.0000000000002084
 35. Hoepfer MM, Tudorache I, Kühn C et al (2014) Extracorporeal membrane oxygenation watershed. Circulation 130(10): 864–865. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011677
 36. Horton J (2017) ELSO Guidelines General All Cases
 37. Huffmyer JL, Groves DS (2015) Pulmonary complications of cardiopulmonary bypass. Best practice & research. Clinical anaesthesiology 29(2): 163–175. doi: 10.1016/j.bpa.2015.04.002
 38. Jaffal K, Six S, Zerimech F et al (2017) Relationship between hyperoxemia and ventilator associated pneumonia. Annals of translational medicine 5(22): 453. doi: 10.21037/atm.2017.10.15

10. Literaturverzeichnis

39. Janvier Labs Lewis Rat. Detailed Specifications- Growth Curve. https://www.janvier-labs.com/en/fiche_produit/lewis_rat/. Zugegriffen: 20.10.20
40. Jungwirth B, Eckel B, Blobner M et al (2010) The impact of cardiopulmonary bypass on systemic interleukin-6 release, cerebral nuclear factor-kappa B expression, and neurocognitive outcome in rats. *Anesthesia and analgesia* 110(2): 312–320. doi: 10.1213/ANE.0b013e3181bbc42e
41. Jungwirth B, Lange F de (2010) Animal models of cardiopulmonary bypass: development, applications, and impact. *Seminars in cardiothoracic and vascular anesthesia* 14(2): 136–140. doi: 10.1177/1089253210370491
42. Karsten J, Heinze H (2016) Beatmung als Trigger für Organdysfunktion und Sepsis (Ventilation as a trigger for organ dysfunction and sepsis). *Medizinische Klinik, Intensivmedizin und Notfallmedizin* 111(2): 98–106. doi: 10.1007/s00063-015-0030-2
43. Kato J, Seo T, Ando H et al (1996) Coronary arterial perfusion during venoarterial extracorporeal membrane oxygenation. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 111(3): 630–636
44. Keller D, Lotz C, Kippnich M et al (2015) Venoarterielle extrakorporale Membranoxygenierung am wachen Patienten : Einsatz des mobilen ECMO-Teams bei fulminanter Lungenarterienembolie (Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation in an awake patient : Use of the mobile ECMO team for fulminant pulmonary embolism). *Der Anaesthesist* 64(5): 385–389. doi: 10.1007/s00101-015-0025-7
45. Kilic A (2017) Extracorporeal Membrane Oxygenation. In: Sawyer DB, Vasan RS (eds) *Encyclopedia of Cardiovascular Research and Medicine*. Elsevier Science, Saint Louis, pp 281–284
46. Kiran Shekar, Daniel V Mullany, Bruce Thomson et al Extracorporeal life support devices and strategies for management of acute cardiorespiratory failure in adult patients: a comprehensive review
47. Klein R, Nagy O, Tóthová C et al (2020) Clinical and Diagnostic Significance of Lactate Dehydrogenase and Its Isoenzymes in Animals. *Veterinary medicine international* 2020: 5346483. doi: 10.1155/2020/5346483

10. Literaturverzeichnis

48. Klotz S Zur „S3-Leitlinie Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz“
49. Köhler (2015) CaO₂-Wert zur Beurteilung der Sauerstofforganversorgung. Klinische Bedeutung des Sauerstoffgehaltes. Deutsches Ärzteblatt 102(28-29)
50. Kolobow T, Gattinoni L, Tomlinson TA et al (1977) Control of breathing using an extracorporeal membrane lung. *Anesthesiology* 46(2): 138–141. doi: 10.1097/00000542-197702000-00012
51. Koning NJ, Lange F de, Vonk ABA et al (2016) Impaired microcirculatory perfusion in a rat model of cardiopulmonary bypass: the role of hemodilution. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology* 310(5): H550-8. doi: 10.1152/ajpheart.00913.2015
52. Lamarche Y, Chow B, Bédard A et al (2010) Thromboembolic events in patients on extracorporeal membrane oxygenation without anticoagulation. *Innovations (Philadelphia, Pa.)* 5(6): 424–429. doi: 10.1097/IMI.0b013e3182029a83
53. Langer T, Santini A, Bottino N et al (2016) "Awake" extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): pathophysiology, technical considerations, and clinical pioneering. *Critical care (London, England)* 20(1): 150. doi: 10.1186/s13054-016-1329-y
54. Lee HB, Blafox MD (1985) Blood volume in the rat. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 26(1): 72–76
55. Litwak RS (2002) Leland C. Clark and Frank Gollan: bubble oxygenators and perfusion hypothermia. *The Annals of Thoracic Surgery* 74(2): 612–614. doi: 10.1016/S0003-4975(02)03733-5
56. Magnet IAM, Ettl F, Schober A et al (2017) Extracorporeal Life Support Increases Survival After Prolonged Ventricular Fibrillation Cardiac Arrest in the Rat. *Shock (Augusta, Ga.)* 48(6): 674–680. doi: 10.1097/SHK.0000000000000909
57. Makdisi G, Wang I-W (2015) Extra Corporeal Membrane Oxygenation (ECMO) review of a lifesaving technology. *Journal of thoracic disease* 7(7): E166-76. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.07.17

10. Literaturverzeichnis

58. Melanie Engels, Esra Bilgic, Antonio Pinto et al A cardiopulmonary bypass with deep hypothermic circulatory arrest rat model for the investigation of the systemic inflammation response and induced organ damage
59. Michels G, Wengenmayer T, Hagl C et al (2018) Empfehlungen zur extrakorporalen kardiopulmonalen Reanimation (eCPR). *Kardiologie* 12(5): 332–341. doi: 10.1007/s12181-018-0268-z
60. Millar JE, Fanning JP, McDonald CI et al (2016) The inflammatory response to extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): a review of the pathophysiology. *Critical care (London, England)* 20(1): 387. doi: 10.1186/s13054-016-1570-4
61. Morris AH, Wallace CJ, Menlove RL et al (1994) Randomized clinical trial of pressure-controlled inverse ratio ventilation and extracorporeal CO₂ removal for adult respiratory distress syndrome. *American journal of respiratory and critical care medicine* 149(2 Pt 1): 295–305. doi: 10.1164/ajrccm.149.2.8306022
62. Muellenbach RM, Kredel M, Kunze E et al (2012) Prolonged heparin-free extracorporeal membrane oxygenation in multiple injured acute respiratory distress syndrome patients with traumatic brain injury. *The journal of trauma and acute care surgery* 72(5): 1444–1447. doi: 10.1097/TA.0b013e31824d68e3
63. Napp LC, Brehm M, Kühn C et al (2015) Heart against veno-arterial ECMO: Competition visualized. *International journal of cardiology* 187: 164–165. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.03.311
64. Napp LC, Kühn C, Bauersachs J (2017) ECMO bei Herz-Kreislauf-Stillstand und kardiogenem Schock (ECMO in cardiac arrest and cardiogenic shock). *Herz* 42(1): 27–44. doi: 10.1007/s00059-016-4523-4
65. Napp LC, Schmitto JD, Tongers J et al (2018) The short- and long-term risks of venoarterial extracorporeal membrane oxygenation watershed. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 53(4): 892–896. doi: 10.1093/ejcts/ezx446
66. Orime Y, Shiono M, Hata H et al (1999) Cytokine and endothelial damage in pulsatile and nonpulsatile cardiopulmonary bypass. *Artificial organs* 23(6): 508–512. doi: 10.1046/j.1525-1594.1999.06392.x

10. Literaturverzeichnis

67. Pacher P, Nagayama T, Mukhopadhyay P et al (2008) Measurement of cardiac function using pressure-volume conductance catheter technique in mice and rats. *Nature protocols* 3(9): 1422–1434. doi: 10.1038/nprot.2008.138
68. Papathanassoglou EDE (2010) Psychological support and outcomes for ICU patients. *Nursing in critical care* 15(3): 118–128. doi: 10.1111/j.1478-5153.2009.00383.x
69. Pape H-C, Klinke R, Brenner B et al (2014) *Physiologie, 7., vollst. überarb. und erw. Aufl.* Georg Thieme Verlag KG, s.l.
70. Pappalardo F, Regazzoli D, Mangieri A et al (2016) Hemodynamic and echocardiographic effects of aortic regurgitation on femoro-femoral veno-arterial ECMO. *International journal of cardiology* 202: 760–762. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.10.062
71. Peterss S, Guenther S, Kellermann K et al (2014) An experimental model of myocardial infarction and controlled reperfusion using a miniaturized cardiopulmonary bypass in rats. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery* 19(4): 561–566. doi: 10.1093/icvts/ivu187
72. Phillipson EA, Duffin J, Cooper JD (1981) Critical dependence of respiratory rhythmicity on metabolic CO₂ load. *Journal of applied physiology: respiratory, environmental and exercise physiology* 50(1): 45–54. doi: 10.1152/jappl.1981.50.1.45
73. Popovic P, Horecky J, Popovic VP (1967) Instrumental responses in rats after hypothermic cardiopulmonary by-pass. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine. Society for Experimental Biology and Medicine (New York, N.Y.)* 126(1): 225–228. doi: 10.3181/00379727-126-32408
74. Prasad A, Ghodsizad A, Brehm C et al (2018) Refractory Pulmonary Edema and Upper Body Hypoxemia During Venous-Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation-A Case for Atrial Septostomy. *Artificial organs* 42(6): 664–669. doi: 10.1111/aor.13082.
75. Prescott SM, Zimmerman GA, McIntyre TM (1984) Human endothelial cells in culture produce platelet-activating factor (1-alkyl-2-acetyl-sn-glycero-3-phosphocholine) when stimulated with thrombin. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 81(11): 3534–3538. doi: 10.1073/pnas.81.11.3534
76. Rassow J (2012) *Biochemie. Mit 67 Tabellen ; [mit Stoffwechselweg-Animationen, 3., vollst. überarb. u. erw. Aufl. Duale Reihe.* Thieme, Stuttgart

10. Literaturverzeichnis

77. Remy KE, Hall MW, Cholette J et al (2018) Mechanisms of red blood cell transfusion-related immunomodulation. *Transfusion* 58(3): 804–815. doi: 10.1111/trf.14488
78. Rodell TC, Naidoo Y, Bhoola KD (1995) Role of Kinins in Inflammatory Responses. *Clin. Immunother.* 3(5): 352–361. doi: 10.1007/BF03259501
79. Rupperecht L, Lunz D, Philipp A et al (2015) Pitfalls in percutaneous ECMO cannulation. *Heart, Lung and Vessels* 7(4): 320–326
80. SAI Infusion Technologies (2021) Referencetables. Compatibility Key. <https://cdn.shopify.com/s/files/1/0244/0887/files/Referencetables.pdf?4195>
81. Samarska IV, Henning RH, Buikema H et al (2013) Troubleshooting the rat model of cardiopulmonary bypass: effects of avoiding blood transfusion on long-term survival, inflammation and organ damage. *Journal of pharmacological and toxicological methods* 67(2): 82–90. doi: 10.1016/j.vascn.2013.01.002
82. Sangalli F, Patroniti N, Pesenti A (2014) ECMO-Extracorporeal Life Support in Adults. Springer Milan, Milano
83. Sauer CM, Yuh DD, Bonde P (2015) Extracorporeal membrane oxygenation use has increased by 433% in adults in the United States from 2006 to 2011. *ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs : 1992)* 61(1): 31–36. doi: 10.1097/MAT.0000000000000160
84. Schaub C, OD T, Fridh L Å et al (2013) Protamine dosage effects on complement activation and sonoclot coagulation analysis after cardiac surgery. *Cardio Vasc Syst* 1(1): 1. doi: 10.7243/2052-4358-1-1
85. Schmidt F, Jack T, Sasse M et al (2015) "Awake Venous-arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation" in Pediatric Cardiogenic Shock: A Single-Center Experience. *Pediatric cardiology* 36(8): 1647–1656. doi: 10.1007/s00246-015-1211-8
86. Schmidt M, Stewart C, Bailey M et al (2015) Mechanical ventilation management during extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory distress syndrome: a retrospective international multicenter study. *Critical care medicine* 43(3): 654–664. doi: 10.1097/CCM.0000000000000753
87. Seeber, Christian S3-Leitlinie invasive Beatmung und ECMO bei resp. Insuff

10. Literaturverzeichnis

88. Serpa Neto A, Cardoso SO, Manetta JA et al (2012) Association between use of lung-protective ventilation with lower tidal volumes and clinical outcomes among patients without acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis. *JAMA* 308(16): 1651–1659. doi: 10.1001/jama.2012.13730
89. Serpa Neto A, Schmidt M, Azevedo LCP et al (2016) Associations between ventilator settings during extracorporeal membrane oxygenation for refractory hypoxemia and outcome in patients with acute respiratory distress syndrome: a pooled individual patient data analysis : Mechanical ventilation during ECMO. *Intensive care medicine* 42(11): 1672–1684. doi: 10.1007/s00134-016-4507-0
90. Severgnini P, Selmo G, Lanza C et al (2013) Protective mechanical ventilation during general anesthesia for open abdominal surgery improves postoperative pulmonary function. *Anesthesiology* 118(6): 1307–1321. doi: 10.1097/ALN.0b013e31829102de
91. Sommer W, Marsch G, Kaufeld T et al (2015) Cardiac awake extracorporeal life support-bridge to decision? *Artificial organs* 39(5): 400–408. doi: 10.1111/aor.12396
92. Staudacher DL, Biever PM, Dürschmied D et al (2017) Passagere Herzunterstützungssysteme. *Notfall Rettungsmed* 20(1): 63–79. doi: 10.1007/s10049-016-0264-4
93. Stevens MC, Callaghan FM, Forrest P et al (2017) Flow mixing during peripheral veno-arterial extra corporeal membrane oxygenation - A simulation study. *Journal of biomechanics* 55: 64–70. doi: 10.1016/j.jbiomech.2017.02.009
94. Striebel HW (2017) *Anästhesie - Intensivmedizin - Notfallmedizin. Für Studium und Ausbildung. Mit Video-Download, 9.Aufl.* Schattauer Verlag, s.l.
95. Sun Y, Song D, Wang M et al (2017) $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor agonist attenuates the cerebral injury in a rat model of cardiopulmonary bypass by activating the Akt/GSK3 β pathway. *Molecular medicine reports* 16(6): 7979–7986. doi: 10.3892/mmr.2017.7600
96. Szotowski B, Antoniak S, Poller W et al (2005) Procoagulant soluble tissue factor is released from endothelial cells in response to inflammatory cytokines. *Circulation research* 96(12): 1233–1239. doi: 10.1161/01.RES.0000171805.24799.fa

10. Literaturverzeichnis

97. Villar J, Blanco J, Zhang H et al (2011) Ventilator-induced lung injury and sepsis: two sides of the same coin? *Minerva anesthesiologica* 77(6): 647–653
98. Vuylsteke A, Brodie D, Combes A et al (2017) ECMO in the adult patient. Core critical care. Cambridge University Press, Cambridge United Kingdom, New York
99. Wachtfogel YT, Hack CE, Nuijens JH et al (1995) Selective kallikrein inhibitors alter human neutrophil elastase release during extracorporeal circulation. *The American journal of physiology* 268(3 Pt 2): H1352-7. doi: 10.1152/ajpheart.1995.268.3.H1352
100. Wang H, Jia M, Mao B et al (2017) Atelectasis after airway extubation during veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation support. *Perfusion* 32(6): 511–513. doi: 10.1177/0267659117698216
101. Welp H, Sidemann J, Martens S et al (2018) Anticoagulation with Argatroban in Patients Undergoing Extracorporeal Life Support System Therapy. *Thorac cardiovasc Surg* 66(S 01): S1-S110. doi: 10.1055/s-0038-1627974
102. Welte M (2001) Gibt es einen “kritischen Hämatokrit”? *Der Anaesthesist* 50(0): S2-S8. doi: 10.1007/s001010170002
103. York M, Scudamore C, Brady S et al (2007) Characterization of troponin responses in isoproterenol-induced cardiac injury in the Hanover Wistar rat. *Toxicologic pathology* 35(4): 606–617. doi: 10.1080/01926230701389316
104. Zhou J, Zhou N, Wu X-N et al (2015) Role of the Toll-like receptor 3 signaling pathway in the neuroprotective effect of sevoflurane pre-conditioning during cardiopulmonary bypass in rats. *Molecular medicine reports* 12(6): 7859–7868. doi: 10.3892/mmr.2015.4420

11. Materialliste

11. Materialliste

Geräte Narkoseüberwachung und Beatmung

<u>Gerät</u>	<u>Produktbezeichnung</u>	<u>Hersteller</u>	<u>Ort</u>
Beatmungsgerät	Apparatus Inspira asv	Harvard Apparatus	Holliston, US
Kapnometrie	MicroCapStar End Tidal CO2 Analyzer	CWE	Colorado Springs, US
Gasmischer	Vapor 19.1	Dräger	23558 Lübeck, Dtl.
Beatmungsschlauch	Rauclair E3/1 3x5, Innendurchmesser 3mm, Wandstärke 1mm	Rehau	95111 Rehau, Dtl.
Perfusor	Perfusor segura	B. Braun	34212 Melsungen, Dtl.
Wärmelampe	TCAT-2 Temperature Controllers	Harvard Apparatus	Holliston, US
Wärmematte	Homeothermic Blanket Control Unit	Harvard Apparatus	Holliston, US
EKG-Gerät	MPVS Ultra Single Segment Pressure-Volume Unit	AD Instruments	Oxford, UK Vertrieb durch: FMS Medical Instruments GmbH 64342 Seeheim/Ober- Beerbach, Dtl.
Überwachungsmonitor O2-Sättigung	Intelli Vue	Philipps Medizin Systeme Boeblingen GmbH	71034 Boeblingen, Dtl.
Überwachungsmonitor invasive Blutdruckmessung	PulsioFlex	Pulsion Medical Systems	85622 Feldkirchen, Dtl.
PV-Katheter	Millar SPS-838	AD Instruments	Oxford, UK
Überwachungseinheit PV- Messung	MPVS Ultra Single Segment Pressure-Volume Unit	Ad Instruments	Oxford, UK Vertrieb durch: FMS Medical Instruments GmbH, 64342

11. Materialliste

			Seeheim/Ober-Beerbach, Dtld.
Laptop	Acer extensa 5635 series, Betriebssystem Windows 7 pro	Acer	Taipeh, Taiwan

ECMO und Zubehör

<u>Produkt</u>	<u>Produktbezeichnung</u>	<u>Hersteller</u>	<u>Ort</u>
Venöser Outflow	Perfusorverlängerung Extension Line Type: Heidelberger, Durchmesser: 3x4,1mm, Länge: 30cm	B. Braun	34212 Melsungen, Dtld.
Arterieller Inflow	Original Perfusor Line Type IV Standard PVC Luer Lock Durchmesser: 1,5 x 2,7mm, Länge: von 150cm auf 36cm gekürzt	B. Braun	34212 Melsungen, Dtld.
Pumpenschlauch	Durchmesser: 1,6mm Wandstärke: 1,6mm Länge: 21cm		
Pumpe (ECMO)	Verderflex vantage 3000	Verder Limited	Castleford, UK
Kleintieroxygenator Humbs	Kleintieroxygenator	Ing. M. Humbs	83626 Valley, Dtld.
Kleintieroxygenator Micro-1	Micro-1-Rat-Oxygenator	Dougguan Kewei Medical Instrument Co.	Dougguan City, Guangdong, China
Oxygenatormembran	Hohlfasermembran dreilagig, 10cm x10cm	Membrana	42289 Wuppertal, Dtld.
Blender	Rotameter O2 Rotameter N2	Cole Parmer	Illinois, US
Oxy-Sensor	Oxyquant S	Envitec	23966 Wismar, Dtld.
Gaszuführender Schlauch	Einmal-Absaugkatheter Typ Steridan, CH 10	ConvaTec Limited	Flintshire, UK
Wärmetauscher	Maquet Heater Unit HU 35	Maquet	76437 Rastatt, Dtld.

11. Materialliste

Narkoseeinleitung

<u>Produkt</u>	<u>Produktbezeichnung</u>	<u>Hersteller</u>	<u>Ort</u>
Endotrachealtubus	Vasofix Braunüle, grau, 16 G	B. Braun	34212 Melsungen, Dtld.
Tubus-Gleitgel	Vaseline weiß EuAB, Hautschutzsalbe	Bombastus- Werke AG	01705 Freital, Dtld.
Laryngoskopgriff	ResQ-Blade Laryngoskopgriff Kaltlicht, Standard	Servoprax	46485 Wesel, Dtld.
Spatel	Modifizierter Macintosh- Spatel, Größe 0	Ratiomed	58452 Witten, Dtld.
Gaskammer	Vorratsglas Modifiziert mit gaszuführendem Schlauch		

Gefäßzugänge

<u>Produkt</u>	<u>Produktbezeichnung</u>	<u>Hersteller</u>	<u>Ort</u>
Venöser Katheter (Schwanz)	Venenverweilkanüle Jelco IV Catheter, 24G	Smith medical	Kent, UK
Perfusorspritze	Original-Perfusor®-Spritze 50 ml, mit Aspirationskanüle	B. Braun	34212 Melsungen, Dtld.
Perfusorleitung	Original-Perfusor®- Line Type IV Standard PVC Luer Lock Länge: 150 cm Durchmesser: 1,5x2,7mm	B. Braun	34212 Melsungen, Dtld.
Arterieller Katheter (Schwanz)	BD Insyte-W, 24G	Becton Dickinson Infusion Therapy Systemes	Utah, US
Führungsdraht für Schwanzarterie	Arrow Einführungsbesteck mit Federführungsdraht	Teleflex Medical	Co. Westmeath, Irland
Arteriensystem	Combitrans 1-fach Set Mod. II Uni Gießen	B. Braun	34212 Melsungen, Dtld.

11. Materialliste

Arterieller ECMO-Katheter (A. femoralis), blau	Terumo Surflo i.v. catheter 22G	Terrumo Deutschland	65760 Eschborn, Dtld.
Führungsdraht für A. femoralis- und V. jugularis-Katheter	Arterial Leadercath	VYGON	95440 Ecouen, Frankreich
Drei-Wege-Hahn mit Verlängerung		B. Braun	34212 Melsungen, Dtld.
Venöser ECMO-Katheter (V. jugularis)	Vasofix Braunüle, weiß, 17 G	B. Braun	34212 Melsungen, Dtld.
Drei-Wege-Hahn	Discofix	B. Braun	34212 Melsungen, Dtld.
Drei-Wege-Hahn	IMF	Impromediform	58513 Lüdenscheid, Dtld.
Führungsdraht für venösen ECMO-Katheter	Arterial Leadercath	VYGON	95440 Ecouen, Frankreich
Dilatator	Aterial Leadercath	VYGON	95440 Ecouen, Frankreich
1ml Spritze, grün	Injekt-F Tuberkulin	B. Braun	34212 Melsungen, Dtld.
1ml Spritze, weiß	BD Plastipak	Becton Dickinson S.A.	28750 San Augustin, Spanien
Kanüle, grau	BD Microlance 3	Becton, Dickinson & Company Limited	Drogheda, Irland
Tupfer, breit		Meditrade	83088 Kiefersfelden, Dtld.
Tupfer, schmal	Raucotupf	Lohmann & Rauscher	56567 Neuwied/ Feldkirchen, Dtld.
Kompressen, steril	Medicomp	Hartmann	89522 Heidenheim, Dtld.
Kompressen, unsteril	Medicomp	Hartmann	89522 Heidenheim, Dtld.
Kompressen unsteril	Mullkompressen	Fuhrmann	53804 Much, Dtld.
Skalpell	Feather Disposable Scalpel	Feather Safety Razor CO	Osaka, Japan
Desinfektionsspray	KODAN Tinktur forte farblos Pumpspray	Schülke & Mayr GmbH	22851 Norderstedt, Dtld.
Pflaster, weiß	Leukosilk	BSN medical GmbH	30165 Hamburg, Dtld.
Pflaster, braun	Leukoplast	BSN medical GmbH	30165 Hamburg, Dtld.
Rasierer	Aesculap Isis	B. Braun	34212 Melsungen, Dtld.
Kauder	Aaron Low Temperature Cauteries	Bovie Medical	Clearwater, US
Kombi-Stopfen	Combi Stopper, rot	B. Braun	34212 Melsungen, Dtld.
Legobausteine		Lego	7190 Billund, Dänemark
Unterlagen Arbeitsplatte	MoliNea normal	Paul Hartmann AG	89522 Heidenheim, Dtld.

11. Materialliste

Probenentnahme

<u>Produkt</u>	<u>Produktbezeichnung</u>	<u>Hersteller</u>	<u>Ort</u>
2ml Spritze	Injekt® 2 ml, Luer-Ansatz, zentrisch	B. Braun	34212 Melsungen, Dtld.
5ml, 10ml, 20ml Spritze	Injekt® 5 ml, 10ml, 20ml, Luer-Ansatz, exzentrisch	B. Braun	34212 Melsungen, Dtld.
Perfusorspritze, 50 ml	Original-Perfusor®-Spritze 50 ml, mit Aspirationskanüle	B. Braun	34212 Melsungen, Dtld.
Perfusorspritzenverlängerung	Original-Perfusor®- Line Type IV Standard PVC Luer Lock Länge: 150 cm Durchmesser: 1,5x2,7mm	B. Braun	34212 Melsungen, Dtld.
Kapillarröhrchen	Safe Clinitubes	Radiometer	47807 Krefeld. Dtld.
Kombistopfen, mittiges Loch	Combistopper, rot	B. Braun	34212 Melsungen, Dtld.
EppendorfgeläÙe	ReagiergefäÙ Microtube 0,5ml/1,5ml	Sarstedt AG	51588 Nümbrecht, Dtld.
Pipette 1000µl	Eppendorf Research® Plus G 1000 µl	Eppendorf AG	22339 Hamburg, Dtld.
Pipette 200 µl	Eppendorf Research® Plus G 200 µl	Eppendorf AG	22339 Hamburg, Dtld.
Pipettenspitze	BioClean Ultra Pipettenspitzen	Sarstedt AG	51588 Nümbrecht, Dtld.

Medikamente

<u>Wirkstoff</u>	<u>Produktname</u>	<u>Hersteller</u>	<u>Ort</u>
Isofluran	Isofluran Baxter	Baxter Deutschland GmbH	85716 Unterschleißheim, Dtld
Sterofundin	Sterofundin ISO	B. Braun	34212 Melsungen, Dtld.
Fentanyl	Fentadon 50µg/ml	Albrecht GmbH	88326 Aulendorf, Dtld.
Midazolam	Dormicum 15mg/3ml	Roche Pharma AG	79639 Grenzach-Wyhlen, Dtld.

11. Materialliste

Pancuronium	Pancuronium Inresa 4mg/2ml	Inresa Arzneimittel GmbH	79114 Freiburg, Dtld.
Natrium-Chlorid	NaCl Braun 10%	B. Braun	34212 Melsungen, Dtld.
Heparin	Heparin-Natrium 25.000 ratiopharm	Ratiopharm	89231 Ulm, Dtld.
HAES 6%	HAES 6% Voluven	Fresenius Kabi	61352 Bad Homburg, Dtld.

Geräte und Material Blutanalyse

<u>Produkt</u>	<u>Produktbezeichnung</u>	<u>Hersteller</u>	<u>Ort</u>
BGA-Gerät	ABL 800 Flex Blutgasanalysator	Radiometer	47807 Krefeld, Dtld.
Zentrifuge	Mikro 200R	Andreas Hettich GmbH & Co. KG	78532 Tuttlingen, Dtld.
Photometer	Elx50	BioTek Instruments	Winooski, US
ELISA Kit	ELISA Kits R6000B, RTA00 und R1000	R&D System	65205 Wiesbaden, Dtld.

Nachbereitung, Säuberung Materialien

<u>Produkt</u>	<u>Produktbezeichnung</u>	<u>Hersteller</u>	<u>Ort</u>
Dampfsterilisator	Varioklav Dampfsterilisator	H+P Labortechnik	85764 Oberschleißheim, Dtld.
Enzymreiniger	Helizym	B. Braun	34212 Melsungen, Dtld.

Software zur Datenerhebung und Auswertung

<u>Anwendungsbereich</u>	<u>Produktbezeichnung</u>	<u>Hersteller</u>	<u>Ort</u>
Aufzeichnungssoftware PV-Katheter	LabChart Software Version 7.0	AD Instruments	Oxford, UK
Statistische Auswertung	Software SPSS Version 20	IBM	71032 Böblingen, Dtld.
Diagramme	GraphPad Prism Version7	GraphPad Software	San Diego, US

12. Publikationsverzeichnis

12. Publikationsverzeichnis

1. Vergleich der Verdünnungsanämie und Oxygenierungsleistung zweier Membranoxygenatoren in einem Modell der venoarteriellen extrakorporalen Membranoxygenierung in der Ratte
F. Edinger, **C. Schulte**, E. Schneck, M. Sander, C. Koch. Poster Deutscher Anästhesie Kongress 2019
2. Comparison of the effect of membrane sizes and fibre arrangements of two membrane oxygenators on the inflammatory response, oxygenation and decarboxylation in a rat model of extracorporeal membrane oxygenation.
Edinger F, Schneck E, **Schulte C**, Gehron J, Mueller S, Sander M, Koch C. BMC Cardiovasc Disord. 2020 Jun 15;20(1):294. doi: 10.1186/s12872-020-01581-3
3. Impact of the inspiratory oxygen fraction on the cardiac output during jugulo-femoral venoarterial extracorporeal membrane oxygenation in the rat.
Edinger F, Schneck E, **Schulte C**, Schmidt G, Gehron J, Sander M, Koch C. BMC Cardiovasc Disord. 2022 Apr 15;22(1):174. doi: 10.1186/s12872-022-02613

13. Erklärung zur Dissertation

13. Erklärung zur Dissertation

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Ort, Datum Unterschrift

14. Danksagung

14. Danksagung

Ich möchte mich bei all den Menschen bedanken, die mich während einer langen Phase der Arbeit und Anstrengung unterstützt und begleitet haben. Zu Beginn gilt mein besonderer Dank Herrn Prof. Dr. med. Michael Sander für die Überlassung des Themas, der freundlichen Unterstützung und der Gelegenheit unter seiner Verantwortung diese Arbeit zu erstellen.

Ganz besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. Fabian Edinger für die Betreuung meiner Arbeit, dessen Fleiß und Begeisterung an der Forschung und der Medizin ich mir zum Vorbild nehme. Mein besonderer Dank gilt außerdem Dr. Melanie Markmann für die Beratung bei der Auswertung der Rohdaten, sowie der statistischen Analyse, ebenso Ilona Magel und Gaby Michel für die gute Einarbeitung und welche mit ihrem Wissen und ihrer Erfahrung diese Dissertation ermöglicht haben. Danke, dass ihr mir bei Problemen immer mit Rat und Tat beiseite gestanden habt.

Ich danke meiner Familie, deren Unterstützung ich mir jederzeit sicher sein kann. Petra Schulte, meiner Mutter, deren Interesse an meiner Arbeit und an mir mich auch in anstrengenden Phasen ermutigt und bestärkt hat. Hermann Morguet, meinem Vater, dem ich meine Neugier und meinen Wissensdurst verdanke. Meinen Geschwistern Stephan und Alexandra Morguet, meinem Fast-Bruder Christian Morguet, und ihren fantastischen Kindern, die mir meine Zweifel nehmen, meine Kraft sehen und sagen: „Tanz durchs Leben wie ein Orkan!“.

Ganz besonders danke ich abschließend den Menschen, die mich während meines Studiums begleitet haben und es zu einer ganz besonderen und unvergesslichen Zeit werden ließen. Ich darf mich glücklich schätzen, einige von ihnen zu Freunden gemacht zu haben.