

Aus der Abteilung für Experimentelle Pneumologie und Allergologie

Universitätsklinikum des Saarlandes

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Robert Bals

**Optimierung von Extrakorporaler Kohlenstoffdioxid
Entfernung am Zirkulationsmodell durch Einsatz von
Rezirkulationsschleifen und pH-Senkung**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2023

vorgelegt von:

Anna Maria Jungmann

geb. am: 16. Dezember 1997 in Saarbrücken

Tag der Promotion: 30.08.2023

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Michael D. Menger

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Philipp Lepper

Prof. Dr. med. Thomas Volk

meiner Familie gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1. ZUSAMMENFASSUNG	1
1.1 Deutsche Zusammenfassung	1
1.2 Abstract.....	3
2. EINLEITUNG	5
2.1 Literaturübersicht.....	5
2.1.1 Funktionsweise der extrakorporalen CO ₂ -Eliminierung.....	5
2.1.2 Bedeutung der extrakorporalen CO ₂ -Eliminierung	5
2.1.3 Entwicklung einer effizienten Low Flow-ECCO ₂ R	9
2.1.4 Entwicklung eines Low Flow in-vitro ECCO ₂ R-Modells	10
2.1.5 Entwicklung einer Rezirkulationsschleife	12
2.1.6 Gezielte pH-Senkung durch Azidifizierung.....	13
2.1.7 Einfluss der Bicarbonatkonzentration auf die Kohlenstoffdioxidauswaschung.....	15
2.1.8 Weiterentwicklung der „Homburger Lunge“.....	16
2.2 Ziele und Fragestellung	17
2.2.1 Intention der Arbeit.....	17
2.2.2 Studiendesign.....	19
3. MATERIAL UND METHODE	20
3.1 Aufbau des in-vitro ECCO ₂ R-Modells.....	20
3.1.1 Aufbau des Hauptkreislaufes	20
3.1.2 Aufbau des Testkreislaufes analog zur „Homburger Lunge I“.....	20
3.1.3 Aufbau der „modifizierten Homburger Lunge I“ mit Rezirkulationsschleife	21

3.1.4	Einbau einer optimierten Rezirkulationsschleife mit saurer Kochsalzinfusion	22
3.1.5	Wahl der zirkulierenden Blutkultur	23
3.1.6	Einfluss der Bicarbonatkonzentration auf die Kohlenstoffdioxidauswaschung	24
3.1.7	Aufbau der ECCO ₂ R adaptiert an das Cardiohelp-System, der „Homburger Lunge II“	25
3.1.8	Kontrolle der Testflüssigkeit.....	27
3.1.9	Berechnung der CO ₂ -Auswaschrates	27
3.2	Entwicklung des in-vitro Modells	27
3.2.1	Entwicklung des simulierten Kanülenflusses	27
3.3	Statistische Analyse	28
3.3.1	Verwendete Software	29
4.	ERGEBNISSE	30
4.1	Entwicklung eines in-vitro ECCO ₂ R-Modells.....	30
4.2	Wahl der zirkulierenden Blutkultur	30
4.3	Einfluss der Rezirkulationsschleife auf die Kohlenstoffdioxidauswaschrates.....	31
4.4	Einfluss einer Salzsäureinfusion auf die Kohlenstoffdioxidauswaschrates	35
4.5	Einfluss der Bicarbonatkonzentration auf die Decarboxylierungsrate	36
4.6	Entwicklung einer ECCO ₂ R adaptiert an das Cardiohelp-System, der „Homburger Lunge II“	38
5.	DISKUSSION	41
5.1	Kritische Betrachtung dieser Arbeit im Vergleich mit bisherigen Publikationen ...	41
5.2	Ausblick.....	52

6. LITERATURVERZEICHNIS	53
7. PUBLIKATION	59
8. DANKSAGUNG	60
9. LEBENSLAUF	61
10. ANHANG	62

1. Zusammenfassung

1.1 Deutsche Zusammenfassung

Die extrakorporale Kohlenstoffdioxideliminierung ECCO₂R findet Anwendung in der Therapie des hyperkapnischen Lungenversagens im Rahmen des ARDS, dem Atemnotsyndrom des Erwachsenen. Auch das Management von Patienten mit akuten Exazerbationen der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung, COPD, sowie die „bridge to transplant“ beim Warten auf eine Lungentransplantation bei terminalem Lungenversagen stellen Einsatzgebiete der ECCO₂R dar (Jeffries et al., 2017; Schwärzel, Jungmann et al., 2020; Zanella et al., 2014a). Während maschinelle Ventilation zu beatmungsassoziierten Lungenschäden in der ARDS Therapie führen kann, ermöglicht ECCO₂R die ultraprotektive Beatmung von Patienten ohne lebensbedrohliche Hypoxämie (Hilty et al., 2017; Morelli et al., 2017; Scaravilli et al., 2016; Schwärzel, Jungmann et al., 2020; Zanella et al., 2013). Moderne extrakorporale Kohlenstoffdioxideliminierung benötigt jedoch hohe Blutflüsse von über einem Liter pro Minute für eine effektive Decarboxylierung und macht demnach die Kanülierung mit großlumigen Kathetern notwendig (Hilty et al., 2017; Jeffries et al., 2017; Schwärzel, Jungmann et al., 2020; Zanella et al., 2014a). Die Invasivität der Katheter zur Generierung eines ausreichenden Blutflusses sowie die alleinige Durchlässigkeit der Membran für gasförmige Substanzen und somit nicht für chemisch als Bicarbonat gelöstes Kohlenstoffdioxid stellen Einschränkungen der ECCO₂R-Therapie dar (Scaravilli et al., 2016; Schwärzel, Jungmann et al., 2020; Zanella et al., 2013).

Die Zielsetzung der vorgelegten Arbeit liegt in der Behebung dieser Probleme der modernen extrakorporalen Decarboxylierung. Um verschiedene Gegebenheiten zu konstruieren und gleichzeitig Tierversuche in frühen Forschungsphasen zu reduzieren, wurden folgende Ergebnisse an einem zweischleifigen, mit frischem Schweineblut gefüllten in-vitro Modell gewonnen, welches einen menschlichen Körper verbunden mit einer ECCO₂R simuliert. Die Ziele der Studie liegen in der Entwicklung und Testung einer effizienten Low-Flow ECCO₂R mit einer Rezirkulationsschleife, welche einen Teil des bereits decarboxylierten Blutes erneut durch die Membran führt. Durch pH-Senkung des Systems mittels Infusion einer sauren Kochsalzlösung soll weiterhin die Leistung der ECCO₂R gesteigert werden. Zur besseren Übertragbarkeit auf klinische Szenarien wurde zudem der Einfluss der Bicarbonatkonzentration auf die Kohlenstoffdioxidauswaschung getestet. Zusätzlich erfolgte die Anpassung des in-vitro Modells an große, adulte Membranlungen, um eine breite klinische Anwendung zu

ermöglichen. Die Auswertung der Messungen zeigte, dass Rezirkulationsschleifen mit nur geringem Verlust der Decarboxylierungsleistung in der Lage sind, den Blutfluss durch die Membran zu erhöhen ohne den Kanülenfluss steigern zu müssen. Durch Infusion saurer Kochsalzlösung in die Rezirkulationsschleife wurde sogar eine höhere Kohlenstoffdioxidauswaschung als durch handelsübliche ECCO₂R-Systeme ohne Rezirkulation erreicht. Der Einbau einer Rezirkulationsschleife ermöglichte zudem die Verwendung üblicher adulter Membranlungen, welche einen hohen Membranfluss erfordern, in einer Low-Flow-ECCO₂R. Diese Kombination aus großer Membranlung und Rezirkulationsschleife stellt demnach eine effiziente Alternative zu aktuell verfügbaren Low Flow-Systemen mit pädiatrischen Membranen dar (Schwärzel, Jungmann et al., 2022, 2020).

1.2 Abstract

Extracorporeal carbon dioxide removal, ECCO₂R, applies to therapy of hypercapnic respiratory failure initiated by severe acute respiratory distress syndrome (ARDS). Furthermore, the management of patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) as well as the “bridge to transplant” for patients with terminal respiratory failure while waiting for lung transplantation constitute as possible applications for ECCO₂R (Jeffries et al., 2017; Schwärzel, Jungmann et al., 2020; Zanella et al., 2014a). As mechanical ventilation in ARDS therapy can lead to ventilator induced lung injury and thus influence the healing process negatively, ECCO₂R can be used to enable ultra-protective ventilation in patients without a life-threatening hypoxemia (Hilty et al., 2017; Morelli et al., 2017; Scaravilli et al., 2016; Schwärzel, Jungmann et al., 2020; Zanella et al., 2013). Modern ECCO₂R therapy requires blood flow rates over one liter per minute, however, and consequently cannulation with relatively big catheters (Hilty et al., 2017; Jeffries et al., 2017; Schwärzel, Jungmann et al., 2020; Zanella et al., 2014a). The invasiveness of catheters that generate a sufficient blood flow, as well as the exclusive permeability of the membrane for aeriform substances and hence the impermeability for chemically as bicarbonate dissolved CO₂, represent limitations of ECCO₂R therapy (Scaravilli et al., 2016; Schwärzel, Jungmann et al., 2020; Zanella et al., 2013).

The purpose of the presented study lies in the optimization of these problems of modern extracorporeal carbon dioxide removal. To construct different settings and reduce animal experiments in early phases on the other hand, following results were gained on a dual-loop in-vitro model filled with fresh porcine blood, that simulates a human body connected to an ECCO₂R (Schwärzel, Jungmann et al., 2020). The development and testing of an efficient low-flow ECCO₂R with a recirculation loop that brings back a portion of the decarboxylated blood over the membrane again, represents the primary aim of the study. Furthermore, via controlled pH reduction due to the infusion of an acidified saline solution, the efficiency of the ECCO₂R shall be increased. To enable a better transmission to clinical scenarios, the effect of bicarbonate concentration on decarboxylation was explored. Moreover, the in-vitro model was adapted to large, adult membrane lungs to allow for a wide clinical application. Results show that recirculation loops are able to increase membrane blood flow without the need to rise cannula flow, though at the expense of slightly reduced CO₂ transfer rates. However, when recirculation loops are enhanced with acidic infusions, this disadvantage in decarboxylation can even be overcompensated. On top of that, blood recirculation enables the use of commonly used adult membrane lungs with the need of a high membrane blood flow in a low-flow ECCO₂R. The

combination of large membrane lungs with a recirculation loop therefore presents an efficient alternative to currently available low flow setups based on pediatric membrane lungs (Schwärzel, Jungmann et al., 2022, 2020).

2. Einleitung

2.1 Literaturübersicht

2.1.1 Funktionsweise der extrakorporalen CO₂-Eliminierung

Die extrakorporale Kohlenstoffdioxideliminierung ECCO₂R stellt eine invasive Technik dar, welche insbesondere der Therapie eines hyperkapnischen Lungenversagens verursacht durch das Akute Atemnotsyndrom ARDS dient (Jeffries et al., 2017; Strassmann et al., 2019a; Zanella et al., 2014a). Die ECCO₂R besteht aus einer Membranlunge, einer drainierenden Kanüle platziert in einer zentralen Vene (venovenöses System) oder Arterie (arteriovenöses System) sowie einer rückführenden Kanüle in das venöse System. Der treibende Druck wird bei venovenösen Systemen durch eine Zentrifugen- oder Rollerpumpe erzeugt (Morelli et al., 2017). Im Gegensatz zur Extrakorporalen Membranoxygenierung ECMO generiert die ECCO₂R aufgrund geringerer Blutflüsse durch die Membranlunge keine ausreichende Oxygenierung des venösen Blutes. Eine effiziente Decarboxylierung kann hingegen bereits bei wesentlich niedrigeren Blutflüssen erzielt werden, da sich die Kohlenstoffdioxid- und Sauerstoffkinetik im Blut unterscheiden. Während der Sauerstoffgehalt durch die Hämoglobinkonzentration und Fließgeschwindigkeit des Blutes begrenzt wird, erfolgt der Transport von Kohlenstoffdioxid hauptsächlich als chemisch gelöstes Bicarbonat, welches eliminiertes CO₂ schnell ersetzt (Jeffries et al., 2017). Demnach stellt sich die Dissoziationskurve des Kohlenstoffdioxids linear ohne Sättigung in physiologischen Bereichen des Kohlenstoffdioxidpartialdruckes im Blut dar und ermöglicht eine effiziente Decarboxylierung bereits bei niedrigen Blutflüssen von 0,5 bis 1 l/min. Die Kohlenstoffdioxideliminierung wird allerdings durch die Menge an physikalisch gelöstem CO₂, der Membranoberfläche und der Hämoglobinkonzentration begrenzt (Karagiannidis et al., 2014; Strassmann et al., 2019a). ECCO₂R-Geräte mit konventionellen Membranlungen benötigen aufgrund dieser limitierenden Faktoren häufig mittelhohe Blutflussraten von über 1 l/min und demzufolge eine Kanülierung mit großlumigen Kathetern (Jeffries et al., 2017; Zanella et al., 2009).

2.1.2 Bedeutung der extrakorporalen CO₂-Eliminierung

Durch große technische Fortschritte konnte das Hauptanwendungsgebiet der extrakorporalen CO₂-Eliminierung in der Therapie des ARDS auf weitere Bereiche ausgeweitet werden. So

kommt ECCO₂R heutzutage in der Behandlung zahlreicher Ursachen des akuten respiratorischen Versagens, beispielsweise des schweren Asthmas, der exazerbierten COPD und auch als überbrückendes Lungenersatzverfahren beim Warten auf eine Lungentransplantation zum Einsatz (Morelli et al., 2017). Das Hauptziel der ECCO₂R-Therapie liegt in der Vermeidung einer Hyperkapnie und deren Folgen. Eine erhöhte Konzentration an CO₂ führt durch einen gesteigerten intrazerebralen Blutfluss zu erhöhtem Hirndruck und kann so fatale Folgen für das Hirngewebe haben (Nichani, 1999). Auch Auswirkungen auf das kardiovaskuläre System durch verringerte Kontraktilität und erhöhte Nachlast werden beschrieben (Stengl et al., 2013).

ECCO₂R in der Therapie des ARDS

Beatmungsinduzierte Lungenverletzungen, auch „ventilator induced lung injury“ oder „VILI“ genannt, sind die wichtigste Folge der mechanischen Beatmung. Ungleichmäßige Lungenüberblähungen führen zu Verletzungen des Lungengewebes und hierdurch zur Ausschüttung von Entzündungsmediatoren, welche auch extrapulmonale Organe schädigen (Morelli et al., 2017; Slutsky and Ranieri, 2013). Daher stellt nach Empfehlungen des ARDS-Netzwerkes die lungenprotektive Beatmung mit niedrigen Spitzendrücken und Atemfrequenzen die Standardtherapie des akuten respiratorischen Versagens dar. Bei schweren Verläufen kann es durch die reduzierten Atemzugvolumina jedoch zu einer CO₂-Retention mit schwerer Hyperkapnie und Azidose kommen. Die extrakorporale Decarboxylierung ermöglicht hingegen den Ausgleich der respiratorischen Azidose trotz lungenprotektiver Beatmungseinstellungen, sodass das Risiko für beatmungsinduzierte Verletzungen reduziert wird (Combes et al., 2020; Morelli et al., 2017; Seiler et al., 2019).

ECCO₂R in der Therapie der COPD

Morelli et al. beschreiben den Einsatz von ECCO₂R in der Therapie der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung mit hyperkapnischem Lungenversagen. Die Standardtherapie dieses Krankheitsbildes liegt in der nichtinvasiven Beatmung, welche in über einem Drittel der Fälle versagt und eine invasive Beatmung mit endotrachealer Intubation nötig macht (Morales-Quinteros et al., 2019; Morelli et al., 2017; Nava and Hill, 2009). Diese Patienten weisen eine wesentlich höhere Mortalität auf als nach direkter invasiver Beatmung. Verwendet man ECCO₂R unterstützend zur Decarboxylierung bei nichtinvasiver Beatmung, kann die

Atemfrequenz und Überblähung gesenkt und somit das Risiko des Therapieversagens reduziert werden. Die Vermeidung der endotrachealen Intubation führt außerdem zu einer geringeren Analgosedierung und somit zu einer Minimierung der hiermit verbundenen Komplikationen, wie kardiovaskulärem Versagen, verlängertem Weaning und neurologischen Langzeitschäden (Morales-Quinteros et al., 2019; Morelli et al., 2017).

ECCO₂R als Hilfe bei der Entwöhnung vom Beatmungsgerät

ECCO₂R als unterstützende Therapie bei invasiver Beatmung von Asthmapatienten oder akuten Exazerbationen einer COPD zur Behandlung der Hyperkapnie und Azidose ermöglicht eine Reduktion anderer supportiver Maßnahmen und eine frühere Entwöhnung von der mechanischen Beatmung, dem Weaning (Combes et al., 2020; Elliot et al., 2007). Mehrere Studien zur Behandlung intubierter Patienten mit extrakorporaler CO₂-Eliminierung zeigen eine frühere Extubation und Patientenmobilisierung sowie ein besseres Überleben als die Vergleichsgruppe (Abrams et al., 2013; Burki et al., 2013; Roncon-Albuquerque et al., 2014). Grund hierfür wird in der erniedrigten Atemarbeit und Kohlenstoffdioxidproduktion der Atemmuskeln durch die herabgesetzte Atemfrequenz beim Einsatz von ECCO₂R gesehen. Dies führt zu einem niedrigeren CO₂-Partialdruck und ermöglicht somit eine frühere Extubation (Pisani et al., 2015).

ECCO₂R als „bridge to transplant“

Patienten, welche beim Warten auf eine Lungentransplantation invasive Beatmung benötigen, weisen eine deutlich höhere Mortalität auf als nicht endotracheal Intubierte (Fuehner et al., 2012). Durch die Verwendung von ECCO₂R als unterstützende Maßnahme zur Decarboxylierung bei spontan atmenden Patienten mit Hyperkapnie kann in einigen Fällen die Intubation und invasive Beatmung vermieden werden. Hiermit verbundene Komplikationen, wie die beatmungsassoziierte Pneumonie oder VILI werden somit verhindert. Auch die reduzierte Analgosedierung spielt eine wichtige Rolle, da sie die Aufrechterhaltung des Muskeltonus der Atemmuskulatur und frühe Physiotherapie ermöglicht (Morelli et al., 2017). Mehrere Studien zeigen ein besseres Outcome von Patienten mit Lungentransplantation nach einer Bridgingperiode mit ECCO₂R, reduzierte Hyperkapnie und Azidose, sowie ein besseres Überleben (Schellongowski et al., 2015; Collaud et al., 2016).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die extrakorporale Decarboxylierung eine vielversprechende Maßnahme zur Vermeidung der Intubation bei nichtinvasiver Beatmung sowie beim Bridging zur Lungentransplantation und zur Unterstützung des Weanings bei mechanisch beatmeten Patienten darstellt (Morelli et al., 2017). Hauptziel in der Therapie des ARDS stellt die ultraprotektive Beatmung bei gleichzeitiger Kontrolle der Hyperkapnie und respiratorischen Azidose dar (Combes et al., 2020). Komplikationen der invasiven Beatmung können hierdurch vermindert oder sogar verhindert werden.

Risiken der ECCO₂R-Therapie

Obwohl ECCO₂R eine vielversprechende Therapiemöglichkeit verschiedener Krankheitsbilder darstellt, Komplikationen der mechanischen Beatmung vorbeugen und endotracheale Intubation verhindern kann, treten auch nachteilige Effekte auf das kardiovaskuläre System auf.

Mehrere Studien berichten von einer Verschlechterung der Hypoxämie unter Anwendung der extrakorporalen CO₂-Eliminierung, sodass Patienten in Bauchlage gelagert oder mit Extrakorporaler Membranoxygenierung therapiert werden mussten (Braune et al., 2016; Fanelli et al., 2016; Morelli et al., 2017). Braune et al. zeigten in der ECLAIR-Studie, dass mehr als ein Viertel aller Patienten unter Behandlung mit ECCO₂R durch akute Verschlechterung einer Hypoxämie endotracheal intubiert werden mussten (Braune et al., 2016). Eine mögliche Ursache dieser Hypoxämie begründeten Del Sorbo et al. in dem klinischen Verlauf des akuten respiratorischen Versagens mit Entstehung von Infiltraten und Atelektasen. Weiterhin könne auch die exzessive CO₂-Entfernung durch ECCO₂R mit Abnahme des Tidalvolumens zu einer Verschlechterung führen. Das reduzierte Atemzugvolumen berge ein erhöhtes Risiko für Atelektasenbildung und einen niedrigeren Sauerstoffpartialdruck in den Alveolen (Del Sorbo et al., 2016).

Während ECCO₂R mit niedrigeren Blutflüssen als die extrakorporale Membranoxygenierung arbeitet, benötigt die Technik dennoch eine Kanülierung mit immer noch großlumigen Kathetern (Jeffries et al., 2017). Die venöse oder arterielle Kanülierung stellt demzufolge eine Gefahrenstelle dar, welche zur Ausbildung von Ischämien, retroperitonealen Hämatomen oder Pseudoaneurysmen führen kann (Bein et al., 2013; Del Sorbo et al., 2016). Burki et al. berichteten sogar von einem Todesfall durch retroperitoneales Verbluten nach Perforation einer Iliakalvene (Burki et al., 2013).

Durch niedrige Blutflüsse in modernen ECCO₂R-Systemen steigt das Risiko für Thrombosen und Embolien, was eine therapeutische Antikoagulation mit beispielsweise Heparin notwendig macht (Beloncle and Brochard, 2015; Morelli et al., 2017). Kleine Blutungen stellen die häufigste Nebenwirkung der Therapie dar, welche Folge der Antikoagulation oder Kanülierung sein können (Morelli et al., 2017). Während die Blutverluste meist nicht hämodynamisch relevant sind, berichten einige Studien von der vermehrten Notwendigkeit von Bluttransfusionen unter ECCO₂R-Therapie (Fanelli et al., 2016; Bein et al., 2013; Kluge et al., 2012; Burki et al., 2013; Braune et al., 2016; Del Sorbo et al., 2016). Starke Blutungen traten vor allem in den zuvor erwähnten großen Fallserien auf, teilweise kombiniert mit vermutlich heparininduzierten Thrombozytopenien.

Hauptproblempunkt stellt jedoch weiterhin die Gefahr der Thrombenbildung im ECCO₂R-System dar. Thromben führen zu einer Einschränkung der Kohlenstoffdioxidauswaschung, infolgedessen zu einem raschen Anstieg des CO₂-Partialdrucks und stellen somit ein lebensbedrohliches Ereignis dar, welches mit einem sofortigen Austausch des extrakorporalen Kreislaufs und endotrachealer Intubation therapiert werden muss (Del Sorbo et al., 2016; Fanelli et al., 2016; Morelli et al., 2017; Moss et al., 2016).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die extrakorporale CO₂-Eliminierung eine vielversprechende Methode in der Therapie verschiedener Krankheitsbilder darstellt. Trotz der zahlreichen Einsatzmöglichkeiten der ECCO₂R beschränken sich viele Erkenntnisse jedoch auf experimentelle Studien. Besondere Vorsicht sollte den möglichen Komplikationen der ECCO₂R, insbesondere dem nahen Zusammenliegen von Blutungen und thrombotischen Ereignissen gelten (Morelli et al., 2017). Auch die venöse oder arterielle Kanülierung stellt eine Gefahrenstelle dar, welche zu der Ausbildung von Ischämien, retroperitonealen Hämatomen oder Pseudoaneurysmen führen kann (Bein et al., 2013). Die Anwendung der extrakorporalen CO₂-Eliminierung sollte deshalb auf spezialisierte Zentren beschränkt werden und setzt die genaue klinische Evaluation möglicher Patienten voraus (Morelli et al., 2017; Seiler et al., 2019).

2.1.3 Entwicklung einer effizienten Low Flow-ECCO₂R

Obwohl die extrakorporale Kohlenstoffdioxideliminierung niedrigere Blutflüsse als die extrakorporale Membranoxygenierung benötigt, wird die Effizienz der ECCO₂R-Therapie beispielsweise durch die Membranoberfläche sowie die Hämoglobinkonzentration begrenzt (Karagiannidis et al., 2014; Schwärzel, Jungmann et al., 2022; Strassmann et al., 2019a). Eine

weitere Limitation liegt in der alleinigen Permeabilität der Membranlung für gasförmige Substanzen und somit der Menge des physikalisch gelösten CO₂. Da ein Großteil des Kohlenstoffdioxides im Blut als chemisch gelöstes Bicarbonat transportiert wird, können nur etwa 10 Prozent des gesamten CO₂ die Membran passieren und aus dem Blut ausgewaschen werden (May et al., 2018).

Aufgrund dieser limitierenden Faktoren verwenden viele ECCO₂R-Geräte mit konventionellen Membranlungen hohe Blutflussraten von über 1 l/min und benötigen folglich eine Kanülierung mit großlumigen Kathetern (Jeffries et al., 2017; Schwärzel, Jungmann et al., 2020, 2022; Zanella et al., 2009). Die Gefahr einer Blutung oder Infektion, aber auch die lange Immobilisation der Patienten auf Intensivstation stellen schwerwiegende Einschränkungen der extrakorporalen CO₂-Eliminierung dar und führen zu einer Erhöhung der Morbidität sowie der Mortalität (Bein et al., 2013; Burki et al., 2013; Madhani et al., 2020; Morelli et al., 2017; Schwärzel, Jungmann et al., 2020, 2022).

Aus diesem Grund konzentriert sich die aktuelle Forschung auf die Steigerung der Kohlenstoffdioxideliminierung bei gleichzeitiger Reduktion der Kanülengröße und fokussiert sich auf das Problem des höheren Thromboserisikos bei niedrigen Blutflussraten (Beloncle and Brochard, 2015; Del Sorbo et al., 2016; Funakubo et al., 2003; Morelli et al., 2017). Einige wenige Low Flow ECCO₂R-Plattformen mit reduzierter Kanülengröße wurden bereits erfolgreich in der klinischen Anwendung eingesetzt. Hilty et al. beschreiben ein Low-Flow System mit einem 13 French großen, doppellumigen Hämofiltrationskatheter und einem ProLung ECCO₂R-Gerät, welches mit einer Blutflussrate von 400 Milliliter pro Minute zur Therapie von Patienten mit akutem hyperkapnischem Versagen verwendet wurde (Hilty et al., 2017; Schwärzel, Jungmann et al., 2022).

2.1.4 Entwicklung eines Low Flow in-vitro ECCO₂R-Modells

Zur Vermeidung von Tierversuchen und zur Entwicklung einer kostengünstigen, jedoch effektiven Alternative kreierte wir ein in-vitro Modell, welches einen menschlichen Körper verbunden mit einer Low Flow-ECCO₂R simuliert. Obwohl auf Tierversuchen basierende Verfahren realistischere Ergebnisse in Bezug auf extrakorporale Zirkulation in menschlichen Patienten liefern, tragen sie bei bestimmten wissenschaftlichen Fragestellungen trotz wesentlich höherer Kosten und Komplexität kaum weitere Informationen hinzu (Schwärzel, Jungmann et al., 2020, 2022).

Einige Modellversuche zur Erforschung der extrakorporalen CO₂-Eliminierung wurden bereits in der Literatur beschrieben. So errichteten Barret et al. einen Kreislauf zum extrakorporalen Gasaustausch mit einer ECCO₂R, welche mit zwei Membranoxygenatoren in Serie geschaltet wurde und testeten die Kohlenstoffdioxidauswaschung über der Membran in Abhängigkeit vom Spülgasfluss. Die Ergebnisse zeigten zunächst eine starke Korrelation der CO₂-Auswaschung und des Spülgasflusses bis zum Erreichen eines Plateaus bei Spülgasflüssen größer 4 Liter pro Minute (Barrett et al., 2019; Schwärzel, Jungmann et al., 2020).

Mit einem System bestehend aus zwei Kreisläufen, welches einen hyperkapnischen Patienten verbunden mit einer Low-Flow ECCO₂R darstellt, erforschten de Villiers Hugo et al. die CO₂-Auswaschrage bei niedrigem Blutfluss über der Testmembran. Während der Körperkreislauf aus einem Membranoxygenator mit Pumpe sowie einem venösen Reservoir bestand, simulierte ein pädiatrischer Oxygenator in Kombination mit einem Dialysesystem die Low Flow-ECCO₂R mit Blutflüssen zwischen 200 und 350 ml pro Minute. Nach Variation des Spülgas- sowie des Blutflusses über der Testmembran schlussfolgerten de Villiers Hugo et al. eine größere Abhängigkeit der Kohlenstoffdioxidauswaschung vom Spülgasfluss als von der Blutflussgeschwindigkeit (de Villiers Hugo et al., 2017; Schwärzel, Jungmann et al., 2020).

Zur Entwicklung einer effizienten Low-Flow-ECCO₂R, welche im ambulanten Setting vom Patienten getragen werden kann, testeten May et al. die Kohlenstoffdioxidauswaschung der „Pittsburgh Ambulatory Lung“ bei niedrigem Blutfluss an einem Modellkreislauf. Die Ergebnisse zeigten einen maximalen Blutfluss von 700 ml/min bei der Verwendung eines 15,5 French Doppellumenkatheters mit der Generierung einer maximalen Kohlenstoffdioxidauswaschung von 105 ml/min bei akzeptablen Hämolysegrenzwerten (May et al., 2018).

Auch Jeffries et al. erforschten eine Ultra-Low Flow-ECCO₂R mit Blutflüssen von 250 ml pro Minute jedoch signifikanter Decarboxylierung mittels eines Konzepts aus sich drehenden Laufrädern. Diese wurden im Inneren einer Membran angebracht um eine vollständige Umspülung der Fasern mit Blut zu ermöglichen. Hierdurch sollten Regionen mit stagnierendem Blutfluss minimiert und die CO₂-Auswaschung gesteigert werden. Bei maximal erreichbarer Decarboxylierungsrate von 75 ml/min und normokapnischen Verhältnissen beschrieben Jeffries et al. einen möglichen Einsatz dieses Gerätes zur sicheren und effektiven Kohlenstoffdioxidauswaschung mit minimalinvasiven Kanülierungsmethoden (Jeffries et al., 2017).

2.1.5 Entwicklung einer Rezirkulationsschleife

Zur Reduktion der Invasivität der ECCO₂R-Therapie und der hiermit verbundenen Komplikationen müsste der Blutfluss durch die Kanülen gesenkt werden, um so die Kanülierung mit kleinelumigen Kathetern zu ermöglichen. Hierdurch wäre die extrakorporale Kohlenstoffdioxidauswaschung beispielsweise mithilfe einer doppellumigen Kanüle möglich, welche sowohl Blut aus dem Körper als auch wieder in ihn hineinführt. Die Kanülierung der inneren Jugularvene mit einem doppellumigen Katheter wies in einer retrospektiven Studie von Seiler et al. vergleichbare Risiken wie die Anlage eines zentralvenösen Zugangs auf (Frederik Seiler et al., 2017). Eine große Studie aus dem Jahr 2015 erfasste die Komplikationsrate bei der Anlage zentralvenöser Katheter; lediglich in 1,4 Prozent aller Fälle kam es meist in Folge eines Pneumothorax zu schwerwiegenden Beeinträchtigungen (Parianti et al., 2015). Durch die geringere Invasivität bestünde zudem die Möglichkeit einer ambulanten ECCO₂R-Therapie mit einer deutlichen Verbesserung des Outcomes (Perme et al., 2006; Pruijsten et al., 2014; Biscotti et al., 2017).

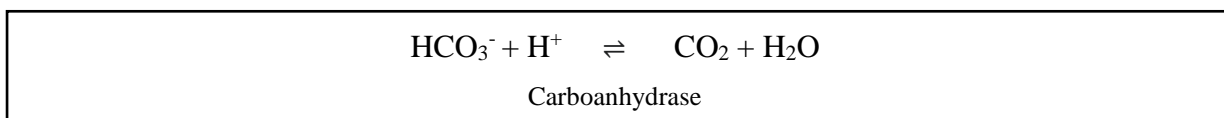
Eine Reduktion des Kanülenflusses führt allerdings konsekutiv zu einem erniedrigten Blutfluss über der Membran, was die Gefahr der Thrombenbildung erhöht. Der Einbau einer Rezirkulationsschleife, welche einen Teil des bereits decarboxylierten Blutes erneut durch die Membran leitet, stellt eine Möglichkeit dar, den Blutfluss über der Membran vom Kanülenfluss zu entkoppeln.

Studien über die Entwicklung einer Rezirkulationsschleife zur Effizienzsteigerung der Low Flow-ECCO₂R wurden bisher nicht veröffentlicht, Madhani et al. erforschten jedoch den Einfluss rezirkulierenden Blutes auf die Oxygenierung sowie die Decarboxylierung an einem ECMO-Modell. Bestehend aus einem Hohlfaserbündel als Oxygenator, einer Rezirkulationsschleife und einer Zentrifugenpumpe entwickelten Madhani et al. ein Single-Pass-System. Unter Verwendung von ECMO-Flussraten wurde der Kanülenfluss auf 3,5 l/min festgelegt und lag somit deutlich über den Blutflussraten, welche bei ECCO₂R-Systemen eine Rolle spielen. Die Ergebnisse zeigten einen signifikanten Anstieg der Oxygenierung um maximal 20 Prozent im Vergleich zu dem System ohne Rezirkulationsschleife, sowie eine Verbesserung der CO₂-Entfernung um 10 Prozent bei akzeptablen Hämolyseparametern. Somit erfüllte das Modell die Erwartungen der Forschungsgruppe für die Oxygenierungs-, nicht jedoch für die Decarboxylierungsrate. Madhani et al. vermuteten, dass die Rezirkulation die Strömungsgeschwindigkeit des Blutes erhöhe. Durch die höhere Fließgeschwindigkeit werde die Grenzschicht aus stehendem Blut auf den Faseroberflächen dünner, somit die

Diffusionsstrecke verkürzt und die Oxygenierungsrate gesteigert. Das Vermischen des bereits decarboxylierten Blutes mit CO₂-haltigem, frischem Blut senke jedoch die Kohlenstoffdioxidkonzentration des Blutes und führe somit trotz schnellerer Fließgeschwindigkeit nicht zu einem Anstieg des Gasaustausches. Schlussfolgernd bezeichneten Madhani et al. die Blutzirkulation als effektive Methode um die Effizienz der Oxygenierung, nicht jedoch der Decarboxylierung zu steigern (Madhani et al., 2020).

2.1.6 Gezielte pH-Senkung durch Azidifizierung

Eine weitere Möglichkeit trotz niedrigem Kanülenfluss genügend Kohlenstoffdioxid zu entfernen, liegt in der Effizienzsteigerung der Decarboxylierungsleistung der Membran. Begrenzender Faktor hierbei stellt die exklusive Durchlässigkeit der Membranlung für gasförmige Substanzen dar. Über 90 Prozent des Kohlenstoffes im Blut werden allerdings als chemisch gelöstes Bicarbonat (HCO₃⁻) transportiert und sind demzufolge nicht in der Lage, die allein für Gase permeable Membran zu passieren (Arazawa et al., 2015b; Schwärzel, Jungmann et al., 2020). Durch die Erzeugung eines sauren Milieus und damit freier Wasserstoffprotonen kann das Gleichgewicht zwischen HCO₃⁻ und CO₂ zugunsten des gasförmigen Kohlenstoffdioxides verschoben werden.



Die Ansäuerung des Blutes zu diesem Zwecke wurde erstmals von Snider et al. im Jahre 1987 beschrieben. Durch eine Infusion mit Milchsäure wurde durch Umwandlung von HCO₃⁻ in physikalisch gelöstes CO₂ der Kohlenstoffdioxidpartialdruck über der Membran erhöht und die CO₂-Auswaschung um 120 bis 170 Prozent gesteigert (Arazawa et al., 2015b). Das beobachtete Problem einer deutlichen Hämolyse wurde in neuen Studien aufgegriffen und durch verfeinerte, präzisere Säureinfusion gemildert (Arazawa et al., 2015b, 2015a; Scaravilli et al., 2016, 2015; Zanella et al., 2014a, 2014b, 2013). Gemäß aktueller Forschungen sind azidifizierte ECCO₂R-Systeme in der Lage, die Kohlenstoffdioxidauswaschung durch Senkung des pHs in Bereiche analog zu Werten nach schwerer körperlicher Anstrengung deutlich zu steigern (Zanella et al., 2009).

Zanella et al. beschrieben Ergebnisse an sechs Schweinen, verbunden mit einer venovenösen ECMO mit einem Blutfluss von 500 ml/min. Direkt vor der Zentrifugenpumpe wurde Milchsäure (0,5 N) mit Flussraten von 1, 2 und 5 mEq/min in den Kreislauf hinzugefügt und die CO₂-Auswaschung über der Membran mithilfe des CO₂-Partialdruckes bestimmt. Die Studie schlussfolgerte, dass die Azidifizierung des Blutes am Bluteinfluss der Membranlung

mittels Milchsäure die Kohlenstoffdioxidauswaschungsrate um bis zu 70 Prozent steigern konnte (Zanella et al., 2009).

Eine weiterführende Studie erforschte die Sicherheit und Effizienz der mittels Säureinfusion verbesserten ECCO₂R-Therapie über einen Anwendungszeitraum von 48 Stunden. Zehn Schweine wurden mit einer venovenösen ECCO₂R mit niedrigem Blutfluss von 250 ml/min verbunden. In acht Schweinen konnte eine Ansäuerung des Blutes über eine kontinuierliche Infusion von 2,5 mEq/min Milchsäure erreicht werden, die übrigen zwei Tiere dienten als Kontrolle. Ergebnisse zeigten eine leichte Reduktion des pHs, kaum Anstieg der Blutlactatwerte, welche stetig unter 4 mEq/l lagen, sowie keinerlei Anzeichen für Organ- oder Erythrozytenschäden. Schlussfolgernd stellte die mittels Milchsäureinfusion verbesserte ECCO₂R eine sichere Methode dar, bei niedrigem Fluss über der Membranlung dennoch ausreichend Kohlenstoffdioxid, circa die Hälfte der CO₂-Produktion eines Erwachsenen, auszuwaschen (Zanella et al., 2014b).

Eine innovative ECCO₂R-Technik zur CO₂-Entfernung aus angesäuertem Dialysat beschrieben Zanella et al. an vier Schweinen, welche mit einem venovenösen Dialysekreislauf mit einem Blutfluss von 250 ml/min verbunden wurden. Das Dialysat rezirkulierte in einem Kreislauf mit einer Membranlung, bevor es zu dem Dialysator zurücktransportiert und in das Schwein geleitet wurde. Vier verschiedene Dialyseflüsse von 200, 400, 600 und 800 ml/min wurden sowohl mit als auch ohne Milchsäureinfusion getestet. Die Forschungsgruppe kam zu dem Schluss, dass durch die Ansäuerung des Blutes über einen Dialysekreisfluss weitgehend unabhängig von dem Dialysefluss die CO₂-Auswaschungsrate auf etwa 40 Prozent der Kohlenstoffdioxidproduktion eines Erwachsenen gesteigert werden kann. Durch die Infusion der Milchsäure in einen geschlossenen Dialysekreislauf könne die hoch konzentrierte Säure sicher, ohne direkten Kontakt zum Patientenblut verwendet und der pH-Wert in einem physiologischen Bereich gehalten werden (Zanella et al., 2014a).

Auch Scaravilli et al. experimentierten mit sechs Schafen und der Einleitung von Milchsäure in den ECCO₂R-Kreislauf bei einem Blutfluss von 250 ml/min. Die lokale Azidifizierung des Blutes mit Milchsäure mit einer Infusionsrate von 1,5 mEq/min wurde in der Studie als „acid load carbon dioxide removal (ALCO₂R)“ (Scaravilli et al., 2016) bezeichnet. Phasen der üblichen ECCO₂R- Therapie und Phasen der ALCO₂R, welche jeweils 12 Stunden andauerten, wechselten sich ab. Mithilfe eines Kapnometers wurden das Atemminutenvolumen, Tidalvolumen und die CO₂-Auswaschrage bestimmt. Die Ergebnisse zeigten eine Verbesserung der Kohlenstoffdioxidauswaschung um 50 Prozent verglichen mit der Standard-ECCO₂R-

Therapie. Obwohl die Infusion mit Milchsäure den allgemeinen Energieverbrauch steigerte, konnte die Sicherheit und Effizienz der Azidifizierung anhand der Resultate aufgezeigt werden (Scaravilli et al., 2016).

Eine weitere Studie von Scaravilli et al. verglich den Effekt von drei metabolisierbaren Säuren, Milch- (4,4 M), Zitronen- (0,4 M) und Essigsäure (4,4 M), auf die Kohlenstoffdioxidauswaschung einer ECCO₂R-Membran. Der Blutfluss über die Membranlunge betrug auch hier 250 ml/min, die Infusionsrate der Säuren ebenfalls 1,5 mEq/min. Die Studie schlussfolgerte eine gleichwertige Absenkung des pHs und Bicarbonats sowie eine Verbesserung der CO₂-Auswaschung um mehr als ein Drittel bei allen drei Säuren (Scaravilli et al., 2015).

Mithilfe einer anderen Herangehensweise versuchte die Arbeitsgruppe von Arazawa, Kimmel und Federspiel das Gleichgewicht zwischen chemisch und physikalisch gelöstem Kohlenstoff zugunsten der gasförmigen Form zu verschieben. Sie forschte an einer Hohlfaser-Membranlunge, welche mit Carboanhydrase beschichtet wurde, dem Enzym, das die Umwandlung von Bicarbonat in CO₂ katalysiert. Die Ergebnisse zeigten durch die direkte Umwandlung von Bicarbonat in Kohlenstoffdioxid an der Membranoberfläche einen signifikanten Anstieg der Decarboxylierungsrate (Arazawa et al., 2015b).

Weiterführend wurde versucht, den Prozentsatz an gasförmigem Kohlenstoffdioxid durch Azidifizierung mittels Schwefeldioxids (SO₂) zu steigern. Verdünntes SO₂ wurde in das sauerstoffhaltige Spülgas geleitet und erzeugte so ein saures Milieu auf der mit Carboanhydrase beschichteten Seite der Membranlunge. Die mit Schwefeldioxid verbesserte ECCO₂R steigerte die Kohlenstoffdioxidauswaschung um 17 Prozent im Vergleich zu reinem Sauerstoff. Die Kombination der Carboanhydrase-beschichteten Membran mit der Zuleitung von Schwefeldioxid führte hingegen zu einer Verdoppelung der Decarboxylierungsrate bei physiologischen pH-Werten und stellte somit eine Möglichkeit eines modernen effizienten ECCO₂R-Gerätes bei niedrigen Blutflüssen und kleinelumigen Kathetern dar (Arazawa et al., 2015b).

2.1.7 Einfluss der Bicarbonatkonzentration auf die Kohlenstoffdioxidauswaschung

Wie zuvor beschrieben, werden über 90 Prozent des Kohlenstoffes im Blut als chemisch gelöstes Bicarbonat transportiert. Die Umwandlung in gasförmiges CO₂ wird durch das Enzym Carboanhydrase katalysiert und somit ein Gleichgewicht der beiden chemischen Formen des

Kohlenstoffes aufrechterhalten. Veränderungen des Bicarbonatgehaltes des Blutes müssten sich demnach direkt auf den CO₂-Gehalt auswirken.

Da insbesondere respiratorische Erkrankungen Einfluss auf den Säure-Basen-Haushalt nehmen, ist die Erforschung der Auswirkung der Bicarbonatkonzentration auf die Kohlenstoffdioxidauswaschung einer ECCO₂R von besonderer Bedeutung. Vor allem Erniedrigungen des Bicarbonatwertes im Rahmen einer metabolischen Azidose sind für das klinische Setting von großer Wichtigkeit. Durch Anreicherung von Lactat, Ketonkörpern oder durch Nierenversagen weisen kritisch kranke Patienten in Folge einer Hypoxämie, Sepsis oder eines Schockgeschehens häufig erniedrigte pH-Werte auf (Lim, 2007). Ein erhöhter Bicarbonatwert ist vor allem als Kompensation einer respiratorischen Azidose durch Hyperkapnie bei Hypoventilation oder bei starkem Erbrechen zu erwarten (Frederik Seiler et al., 2017). Studien zu dem Einfluss der Bicarbonatkonzentration auf die Kohlenstoffdioxidauswaschung liegen bisher nicht vor.

2.1.8 Weiterentwicklung der „Homburger Lunge“

Als minimal-invasive ECCO₂R-Technik wird an mehreren deutschen Zentren, unter anderem an unserer Universitätsklinik in Homburg, die „Homburger Lunge“ zur extrakorporalen CO₂-Eliminierung verwendet. Dabei stellt die Homburger Lunge ein pumpengetriebenes venovenöses Low Flow-ECCO₂R-System bestehend aus einer Zentrifugenpumpe sowie einem Membranoxygenator dar, welches durch einen 19 French großen Avalon Elite Doppellumenkatheter in der rechten inneren Jugularvene mit dem Patienten verbunden wird (Frederik Seiler et al., 2017). Um stagnierende Blutvolumen zu verhindern, verwendet die Homburger Lunge zur Erhöhung der Fließgeschwindigkeit über der Membran einen pädiatrischen Membranoxygenator mit kleiner Oberfläche. Seiler et al. beschrieben eine retrospektive Analyse der Daten von 24 Patienten zweier deutscher Kliniken, welche zur Behandlung eines hyperkapnischen Lungenversagens mit der Homburger Lunge therapiert wurden. Die Ergebnisse zeigten eine deutliche Reduktion des Kohlenstoffdioxidgehaltes des Blutes sowie keine fatalen Komplikationen, welche mit der Kanülierungsmethode in Verbindung standen. Aufgrund des reduzierten extrakorporalen Blutvolumens und des relativ erhöhten Blutflusses in den kleinen Kanülen wurde Membranthrombosierung in lediglich zwei Fällen (< 1 Prozent) beobachtet. Seiler et al. schlussfolgerten, dass die Homburger Lunge eine effektive Methode der CO₂-Eliminierung bei hyperkapnischem Lungenversagen darstellt (Frederik Seiler et al., 2017).

Unser im Folgenden beschriebenes in-vitro ECCO₂R-Modell orientiert sich an dem Aufbau der Homburger Lunge mit Rotaflow-Zentrifugenpumpe und pädiatrischem Membranoxygenator. Da die Verwendung besser verfügbarer adulter Membranlungen mit größerem Querschnitt in der breiten klinischen Anwendung allerdings zu bevorzugen ist, beschreiben wir außerdem Möglichkeiten der Weiterentwicklung der Homburger Lunge zu dem nachfolgend als „Homburger Lunge II“ bezeichneten Modell mit Rezirkulationsschleife adaptiert an das Getinge Cardiohelp-System (Schwärzel, Jungmann et al., 2022).

2.2 Ziele und Fragestellung

2.2.1 Intention der Arbeit

In der Literatur finden sich bereits Vorarbeiten zur Entwicklung effizienter Low Flow-ECCO₂R-Geräte. Die meisten dieser Studien basieren weiterhin auf Experimenten an Schweinen (Arazawa et al., 2015a, 2015b; Scaravilli et al., 2016, 2015; Zanella et al., 2014b, 2014a, 2013, 2009), welche vermehrt von wissenschaftlichen und politischen Organisationen boykottiert werden, höhere Kosten aufweisen und zahlreichen Auflagen der artgerechten Tierhaltung unterliegen.

Zur Vermeidung überflüssiger Tierversuche in frühen Phasen der Forschung entschieden wir uns für die Konstruktion eines in-vitro Modells, welches einen menschlichen Körper verbunden mit einer ECCO₂R nachahmt. Durch die Entwicklung des Zirkulationsmodells erhofften wir uns eine einfachere Kontrolle der Blutgasparameter sowie des Hämoglobinwertes bei gleichzeitig realistischer Simulation des menschlichen Blutflusses. Einige Studien berichteten ebenfalls von Modellversuchen zur Entwicklung effizienter Low Flow-Zirkulationen, testeten allerdings oftmals die Kohlenstoffdioxidauswaschung handelsüblicher extrakorporaler Membranen bei niedrigen Blutflüssen (Barrett et al., 2019; de Villiers Hugo et al., 2017; May et al., 2018). Nur wenige Arbeiten erforschten Maßnahmen zur Steigerung der Decarboxylierungsrate der Low Flow-ECCO₂R (Jeffries et al., 2017).

Über die Entwicklung einer Rezirkulationsschleife, welche einen Teil des bereits decarboxylierten Blutes erneut über die Membran führt und somit den Blutfluss durch den Membranoxygenator bei unverändert niedrigen Kanülenflüssen steigert, wurde allein am ECMO-Modell berichtet (Madhani et al., 2020). Madhani et al. zeigten vor allem die Möglichkeit einer verbesserten Oxygenierungsleistung mittels Rezirkulationsschleife auf, eine relevante Optimierung der Kohlenstoffdioxidauswaschung wurde nicht beobachtet. Unser Modell ermöglichte uns die Erforschung des Einflusses einer Rezirkulationsschleife auf die

Decarboxylierungsleistung einer ECCO₂R und somit die Entdeckung neuer Methoden der Effizienzsteigerung.

Des Weiteren eröffnete uns unser in-vitro Modell aus zwei miteinander verbundenen Kreisläufen mit jeweils eigener Zentrifugenpumpe die Möglichkeit der Einstellung individueller Blutflüsse des Test- und Körperkreislaufes. Im Gegensatz zu bisher erläuterten Zirkulationsmodellen ermöglichte uns dies eine exaktere Simulation des physiologischen menschlichen Herzzeitvolumens sowie eines separaten extrakorporalen Blutkreislaufes (Barrett et al., 2019; de Villiers Hugo et al., 2017). Zum anderen erlaubte uns unser Aufbau eine kontinuierliche Messung der Decarboxylierungsrate und die Erzeugung eines konstanten venösen Milieus, während andere einschleifige Modelle Momentaufnahmen darstellten (Arazawa et al., 2015b; Jeffries et al., 2017; May et al., 2018; Schwärzel, Jungmann et al., 2020). Durch die Generierung zusammenhängender Daten erhofften wir uns, den exakten Zusammenhang zwischen bestimmten Parametern, insbesondere dem Blutfluss und der Decarboxylierungsrate, darzustellen. Des Weiteren testeten wir zur besseren Anwendung unserer Ergebnisse auf klinische Szenarien den Einfluss variabler Einflussgrößen wie der Bicarbonatkonzentration auf die Kohlenstoffdioxidauswaschung, welche sich bei Patienten mit respiratorischem Versagen sowie kritisch Kranken im Vergleich zu gesunden Menschen verändert darstellt. Vorarbeiten zu diesem Thema finden sich bisher nicht in der Literatur.

Zur Effizienzsteigerung bestimmten wir außerdem den Einfluss einer Säureinfusion in die Rezirkulationsschleife auf die Kohlenstoffdioxidauswaschung. Im Gegensatz zu anderen Studien, welche zur lokalen pH-Senkung Milch-, Zitronen- oder Essigsäure verwendeten (Scaravilli et al., 2016, 2015; Zanella et al., 2013), wurde hierbei mit stoffwechselneutraler Salzsäure gearbeitet. Durch die Infusion einer nicht metabolisierbaren Säure erhofften wir uns eine geringere Beeinflussung des Lactatwertes sowie eine minimierte Beeinträchtigung der Blutparameter (Schwärzel, Jungmann et al., 2020). Des Weiteren stellt unsere Studie den ersten Ansatz dar, eine Rezirkulationsschleife mit einer Säureinfusion zu kombinieren und beschreibt somit eine neuartige Möglichkeit der Effizienzsteigerung einer Low Flow-ECCO₂R (Schwärzel, Jungmann et al., 2020).

Zur Ermöglichung einer breiten klinischen Anwendung passten wir unser ursprüngliches Modell auf Basis pädiatrischer Membranoxygenatoren weiterhin an adulte Membranlungen an. Durch die Kombination adulter Membranoxygenatoren mit einer Rezirkulationsschleife erhoffen wir uns die Entwicklung einer universalen, effizienten Low Flow-ECCO₂R, der „Homburger Lunge II“, welche bisher nicht in der Literatur beschrieben wurde.

2.2.2 Studiendesign

Speziell befasst sich folgende Studie mit der Entwicklung eines minimalinvasiven, effizienten Low Flow-in-vitro-ECCO₂R Modells.

Um das oben genannte Ziel zu erreichen, wurden in dieser Arbeit folgende Teilaspekte untersucht:

- a) Das optimale Testmedium zur Befüllung des in-vitro Modells wurde erprobt.
- b) Der Einfluss einer Rezirkulationsschleife auf die Kohlenstoffdioxidauswaschung wurde getestet.
- c) Zur weiteren Effizienzsteigerung wurde Salzsäure in die Rezirkulationsschleife infundiert und der Einfluss auf die Kohlenstoffdioxidauswaschung beobachtet.
- d) Zur besseren Übertragbarkeit auf klinische Szenarien wurde der Einfluss der Bicarbonatkonzentration auf die Kohlenstoffdioxidauswaschung getestet.
- e) Weiterhin wurde das ECCO₂R-Modell durch Adaptation an das Cardiohelp-System mit ECMO-Membran und Einbau einer Rezirkulationsschleife zur „Homburger Lunge II“ weiterentwickelt. Der Einfluss der Rezirkulationsschleife auf die Decarboxylierungsleistung wurde getestet, sowie die Effizienz des ursprünglichen Modells mit der „Homburger Lunge II“ direkt verglichen.

3. Material und Methode

3.1 Aufbau des in-vitro ECCO₂R-Modells

Zur Vermeidung von Tierversuchen in frühen Phasen der Forschung entwickelten wir ein in-vitro ECCO₂R-Modell, welches die Anatomie eines menschlichen Körpers verbunden mit einer ECCO₂R veranschaulichen sollte. Der Hauptkreislauf repräsentierte die menschliche Vena Cava mit einem venösen, demzufolge hypoxischen und hyperkapnischen Milieu, während der ECCO₂R-Testkreislauf für die Decarboxylierung des venösen Blutes aus dem Hauptkreislauf verantwortlich war (Schwärzel, Jungmann et al., 2022, 2020).

3.1.1 Aufbau des Hauptkreislaufes

Das Hauptsystem setzte sich aus einem Getinge PLS Kreislauf (Maquet Cardiopulmonar GmbH, Getinge Group, Rastatt, Germany) bestehend aus einer Rotaflow Zentrifugenpumpe, einer Quadrox Membranlunge und 3/8" mit BIOLine® überzogenen Polyvinylchlorid-Schläuchen zusammen. Zwei Luer-Lock Konnektoren wurden bei 10 sowie 30 Zentimetern an der Saugseite der Pumpe installiert (vgl. Abbildung 1). An den Gasanschluss der Quadrox PLS wurde ein Gasblender angebracht, welcher Stickstoff, Sauerstoff und Kohlenstoffdioxid separat regulierte. Um ein venöses Milieu mit einem Kohlendioxidpartialdruck von 45 ± 5 mmHg und einer venösen Sauerstoffsättigung von 65 ± 5 Prozent zu erreichen, wurde ein Gasfluss von 7,5 l/min Stickstoff und 0,55 l/min Kohlenstoffdioxid eingestellt. Der Blutfluss innerhalb des Hauptkreislaufes betrug 5 l/min. Um die menschliche Körpertemperatur zu simulieren, wurde das System mithilfe einer Maquet HU 35 Heizung (Maquet Cardiopulmonar GmbH, Getinge Group, Rastatt, Germany) über die Quadrox PLS auf 37 °C temperiert (Schwärzel, Jungmann et al., 2022, 2021, 2020).

3.1.2 Aufbau des Testkreislaufes analog zur „Homburger Lunge I“

Mittels zweier Luer-Lock Konnektoren wurde der Hauptkreislauf mit dem ECCO₂R-Testkreislauf verbunden. Diese Verbindung zwischen Haupt- und Testkreislauf repräsentierte die Kanülierung der Vena Cava in unserem Modell. Der Blutfluss durch die Luer-Lock Konnektoren wird nachfolgend als „Kanülenfluss“ bezeichnet. Der Testkreislauf bestand aus einer Getinge Quadrox iD pediatric Membran (Maquet Cardiopulmonar GmbH, Getinge Group, Rastatt, Germany) und einer zweiten Rotaflow Zentrifugenpumpe, die Verbindung wurde durch 1/4" Polyvinylchloridschläuche hergestellt. Reiner Sauerstoff als Spülgas floss

durch den Gaseinlass der pädiatrischen Quadrox iD, der Gasfluss wurde mit 5 l/min konstant gehalten. Zum Messen der Gasflüsse wurde ein Hitzdrahtanemometer (TSI41403) als Massenflusssensor sowie ein Nebenstrom-Kapnometer (Philips Intellivue) an den Gasausfluss der Geringe Quadrox Membran angeschlossen. Der Blutfluss in dem Testkreislauf konnte durch teilweises Schließen eines Luer-Lock Konnektors oder durch Anpassung der Rotationen pro Minute der Rotaflow Pumpe reguliert werden (Schwärzel, Jungmann et al., 2022, 2020). Da sich der Aufbau des Testkreislaufs an einer bereits klinisch etablierten ECCO₂R-Methode, der Homburger Lunge, orientierte, wird dieser Versuchsaufbau nachfolgend als „Homburger Lunge I“ (HL I) bezeichnet.

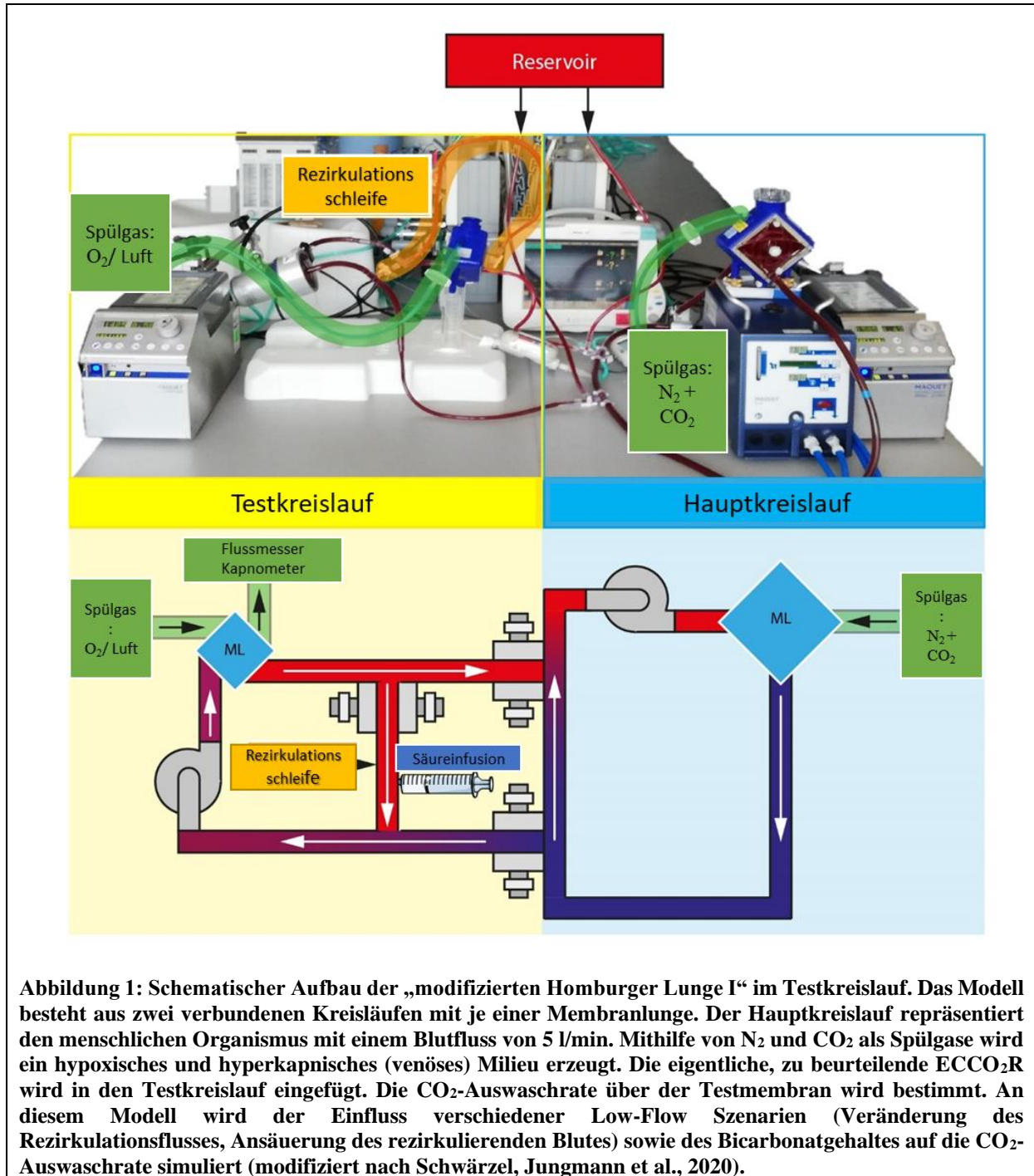
Pro Experiment wurden jeweils neue, sterile Membranlungen verwendet. Nach einer Versuchslaufzeit von maximal zwei Stunden wurde das System gereinigt und mit einer neuen Blutkultur befüllt. Ein Anstieg von bis zu zwei Base Excess Punkten innerhalb der Versuchsdauer wurde toleriert (Schwärzel, Jungmann et al., 2020).

3.1.3 Aufbau der „modifizierten Homburger Lunge I“ mit Rezirkulationsschleife
Mithilfe zweier weiterer Luer-Lock Konnektoren wurde eine Rezirkulationsschleife bestehend aus ¼“ Polyvinylchloridschläuchen in den Testkreislauf eingebaut (vgl. Abbildung 1). Somit wurde ein Teil des bereits decarboxylierten Blutes zurück zur Pumpe des Testkreislaufes befördert und durchfloss erneut die Membran. Auf diese Weise wurde der Blutfluss durch die Kanülen bei gleichzeitig hohem Membranfluss gesenkt. Auch in diesem Aufbau wurde der Spülgasfluss mit reinem Sauerstoff konstant bei 5 l/min gehalten. Der Einfluss der Rezirkulationsschleife auf die Kohlenstoffdioxidauswaschung konnte durch den Verschluss der Schleife mithilfe der Luer-Lock Konnektoren bemessen und somit die „modifizierte Homburger Lunge I“ (mod. HL I) mit der ursprünglichen „Homburger Lunge I“ (HL I) ohne Rezirkulationsschleife verglichen werden (Schwärzel, Jungmann et al., 2020). Der Blutfluss durch die Membran, der Membranfluss, wurde durch die Summe des Rezirkulationsflusses und Kanülenflusses kalkuliert. Zur genaueren Beurteilung des Rezirkulationsflusses und zur Berücksichtigung dessen Abhängigkeit vom Kanülenfluss wurde der Anteil an rezirkulierendem Blut, die Rezirkulationsrate, gemäß der folgenden Formel berechnet (Schwärzel, Jungmann et al., 2022, 2020):

$$\text{Rezirkulationsrate} = \frac{\text{Rezirkulationsfluss}}{\text{Membranfluss}} * 100\%$$

3.1.4 Einbau einer optimierten Rezirkulationsschleife mit saurer Kochsalzinfusion

Der Aufbau der optimierten Rezirkulationsschleife folgte identisch zu dem zuvor beschriebenen Modell (vgl. 3.1.3). Eine Infusion mit 0,9-prozentiger Kochsalzlösung, welche mittels 25-prozentiger Salzsäure auf einen pH-Wert von 1,0 eingestellt wurde, floss über einen Luer-Lock Konnektor in die Rezirkulationsschleife (vgl. Abbildung 1). Mithilfe eines Infusomaten konnte eine Infusionsrate der Säure von 500 beziehungsweise 1200 ml/h ausgewählt werden, der Spülgasfluss von reinem Sauerstoff blieb bei 5 l/min konstant. Durch Variation des simulierten Kanülen- sowie Rezirkulationsflusses wurden verschiedene Szenarien miteinander verglichen (Schwärzel, Jungmann et al., 2020). Ein Versuchsaufbau diente der Bestimmung der Kohlenstoffdioxidauswaschrates bei einer Säureinfusionsrate von 500 ml/h sowie einem Kanülenfluss von 260 ml/min und einem Rezirkulationsfluss von 180 ml/min (A), während Szenario B eine Infusionsrate von 1200 ml/h, einen Kanülenfluss von 290 ml/min und einen Rezirkulationsfluss von 170 ml/min aufwies. Eine weitere Simulation verglich die Kohlenstoffdioxidauswaschung bei einem simulierten Kanülenfluss von 250 ml/min sowie einem Rezirkulationsfluss von 190 ml/min jeweils mit einer Säureinfusionsrate von 500 ml/h (C) oder 1200 ml/h (D). Mit einer Infusionsrate von 1200 ml/h wurde anschließend eine dritte Messung durchgeführt, welche die Kohlenstoffdioxidauswaschraten bei einem Kanülenfluss von 280 (E) oder 320 ml/min (F) und einem Rezirkulationsfluss von 210 ml/min (E), beziehungsweise 490 ml/min (F) bei geschlossener sowie geöffneter Rezirkulationsschleife und nach Zugabe der Säureinfusion gegenüberstellte.



3.1.5 Wahl der zirkulierenden Blutkultur

In diesem Versuch wurde das in-vitro ECCO₂R-Modell entweder mit 600 Milliliter frischem Schweineblut oder mit abgelaufenen Erythrozytenkonzentraten gefüllt, um beide Testflüssigkeiten miteinander zu vergleichen. Das frische Schweineblut wurde mit 10.000 IE Heparin zur Vermeidung der Blutgerinnung sowie einem Gramm Meropenem zur Reduktion des Bakterienwachstums versetzt. Um eine Hämoglobin-Konzentration von 7 g/dl zu erreichen, wurde das Schweineblut mit 0,9-prozentiger Kochsalzlösung verdünnt. Als Alternative konnten

auch abgelaufene menschliche Erythrozytenkonzentrate zur Füllung des Modells verwendet werden, welche mittels Phosphat-gepufferter Kochsalzlösung auf einen Hämoglobinwert von 7 g/dl verdünnt und deren pH-Wert mit Hilfe 1000 mmol/l Natriumbicarbonatlösung auf $7,20 \pm 0,30$ eingestellt wurden. Standard in dieser Arbeit stellte allerdings die Verwendung des unverdünnten Schweineblutes dar (Schwärzel, Jungmann et al., 2020).

Zum Vergleich beider zirkulierender Blutkulturen wurde die Kohlenstoffdioxidauswaschrates sowohl des frischen Schweineblutes als auch der Erythrozytenkonzentrate für unterschiedliche Variationen des Rezirkulations- und Kanülenflusses bestimmt sowie Blutgasanalysen durchgeführt. Bei der Verwendung des Schweineblutes lag der pH-Wert zwischen $7,20 \pm 0,30$, Bicarbonat zwischen 20 und 25 mmol/l und die venöse Sauerstoffsättigung bei 65 ± 5 Prozent. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich bei der Füllung des Systems mit abgelaufenen Erythrozytenkonzentraten. So ergab sich hierbei ein pH-Bereich zwischen $7,10 \pm 0,30$, ein Bicarbonatwert zwischen 13 und 25 mmol/l sowie eine venöse Sauerstoffsättigung von 65 ± 5 Prozent. Unterschiede zeigten sich im Lactatgehalt des Blutes, welcher als Parameter der Blutqualität herangezogen wurde. Während bei frischem Schweineblut Lactatwerte bis 10 mmol/l vor Beginn der Messung toleriert wurden, zeigten die abgelaufenen Erythrozytenkonzentrate einen Lactatanstieg bis 20 mmol/l (Schwärzel, Jungmann et al., 2020).

3.1.6 Einfluss der Bicarbonatkonzentration auf die Kohlenstoffdioxidauswaschung

Zur Untersuchung des Einflusses der Bicarbonatkonzentration auf die Kohlenstoffdioxidauswaschung verglichen wir die Decarboxylierungsrate bei geschlossener sowie geöffneter Rezirkulationsschleife und jeweils drei unterschiedlichen Bicarbonatwerten. Einerseits wurde die Kohlenstoffdioxidauswaschrates bei einem physiologischen HCO_3^- -Wert von 25,7 mmol/l, andererseits bei erniedrigtem (16,2 mmol/l) und erhöhtem (36,9 mmol/l) Bicarbonat getestet. Die Änderung des Bicarbonats erzielten wir bei einer anfänglichen Bicarbonatkonzentration von 19,6 mmol/l in frischem Schweineblut durch Verdünnung mit 0,9-prozentiger Kochsalzlösung sowie anschließender schrittweiser Infusion von Natriumbicarbonat; die Kontrolle der Konzentration erfolgte mittels Blutgasanalyse. Insgesamt wurde die Kohlenstoffdioxidauswaschung für drei Szenarien mit unterschiedlichen Variationen des Rezirkulations- und Kanülenflusses bestimmt.

3.1.7 Aufbau der ECCO₂R adaptiert an das Cardiohelp-System, der „Homburger Lunge II“

Die „Homburger Lunge II“ (HL II) stellte eine neue ECCO₂R Konfiguration dar, welche wir im Testkreislauf des Modells erprobten.

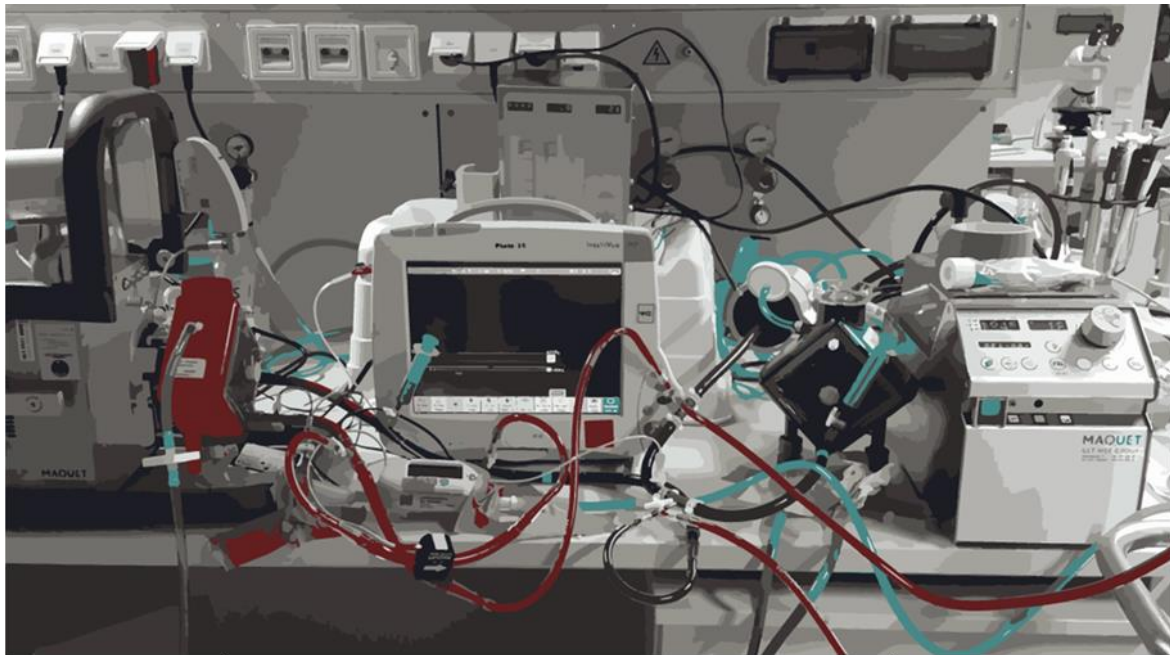
Der Aufbau des Hauptkreislaufes erfolgte dabei identisch zu dem vorherigen in-vitro ECCO₂R-Modell mit einer Getinge Quadrox PLS Membran, einer Zentrifugenpumpe und 3/8” Polyvinylchloridschläuchen. Mittels 7,5 Liter Stickstoff pro Minute sowie 550 Milliliter Kohlenstoffdioxid pro Minute als Spülgase wurde ein venöses Milieu mit einem Kohlenstoffdioxidpartialdruck von 45 ± 5 mmHg und einer venösen Sauerstoffsättigung von 65 ± 5 Prozent geschaffen. Zur Simulation des menschlichen Herzzeitvolumens wurde auch hier ein konstanter Blutfluss von 5 l/min gewählt und das System mit einer Maquet HU 35 auf 37° C temperiert (vgl. Abbildung 2) (Schwärzel, Jungmann et al., 2022, 2020).

Über zwei Luer-Lock Konnektoren wurde der Haupt- mit dem Testkreislauf verbunden. Der Blutfluss durch die Konnektoren wurde ebenfalls als Kanülenfluss bezeichnet. Der Testkreislauf bestand aus einem Getinge Cardiohelp System verbunden mit einem Quadrox HLS Membranoxygenator (Maquet Cardiopulmonar GmbH, Getinge Group, Rastatt, Germany) und 3/8” Polyvinylchloridschläuchen. Durch den Gaseinlass flossen 5 l/min reiner Sauerstoff als Spülgas. Zusätzlich wurde analog zu dem zuvor beschriebenen Modell mithilfe zweier weiterer Luer-Lock Konnektoren eine Rezirkulationsschleife bestehend aus 1/4” Polyvinylchloridschläuchen in den Testkreislauf eingebaut. Am Gasauslass der Membranlunge wurde ebenfalls ein Hitzdrahtanemometer (TSI41403) als Massenflusssensor sowie ein Nebenstrom-Kapnometer (Philips Intellivue) angeschlossen (vgl. Abbildung 2) (Schwärzel, Jungmann et al., 2022).

Zunächst wurde durch teilweises Schließen der Luer-Lock Konnektoren der Kanülen- sowie Rezirkulationsfluss analog zu den Messungen der „modifizierten Homburger Lunge I“ variiert und somit der Einfluss der Rezirkulationsschleife auf die Kohlenstoffdioxidauswaschung an diesem Modell beobachtet.

In einem Unterversuch wurde anschließend die „Homburger Lunge II“ direkt mit der „Homburger Lunge I“ verglichen. Diese Messung war Teil einer anderen Messserie, sodass hier ein Spülgasfluss von 4 l/min reinem Sauerstoff sowie ein pCO₂ von 50 ± 5 mmHg bei ansonst unverändertem Messprotokoll eingestellt wurden. Die Kohlenstoffdioxidauswaschungsraten beider Modelle wurden bei einem Kanülenfluss von 600

beziehungsweise 1200 ml und gleichbleibendem Rezirkulationsfluss von 1000 ml der „Homburger Lunge II“ miteinander verglichen (Schwärzel, Jungmann et al., 2022).



„Homburger Lunge II“ im Testkreislauf

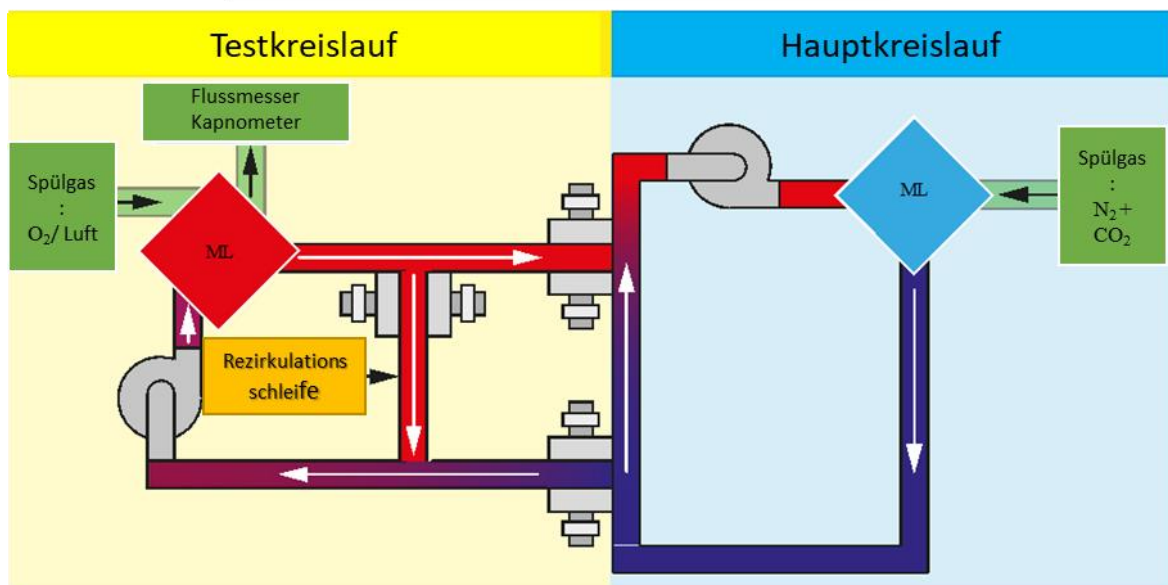


Abbildung 2: Darstellung der “Homburger Lunge II” im Testkreislauf. Das Modell besteht aus zwei verbundenen Kreisläufen mit je einer Membranlunge. Der Hauptkreislauf repräsentiert den menschlichen Organismus mit einem Blutfluss von 5 l/min. Mithilfe von N₂ und CO₂ als Spülgase wird ein hypoxisches und hyperkapnisches (venöses) Milieu erzeugt. Die eigentliche, zu beurteilende ECCO₂R wird in den Testkreislauf eingefügt. Die CO₂-Auswaschrade über der Testmembran wird bestimmt. Der Testkreislauf besteht aus einer Quadrox HLS Membran mit einer Cardiohelp und einer Rezirkulationsschleife. In dieser Arbeit wird der Einfluss der Rezirkulationsschleife auf die Kohlenstoffdioxid auswaschrade beobachtet sowie die “Homburger Lunge II” mit dem zuvor beschriebenen ECCO₂R-Modell (vgl. Abbildung 1) verglichen (modifiziert nach Schwärzel, Jungmann et al., 2022).

3.1.8 Kontrolle der Testflüssigkeit

Die Befüllung sowohl des in-vitro ECCO₂R-Modells zum Testen der „modifizierten Homburger Lunge I“ als auch der „Homburger Lunge II“ erfolgte mit frischem Schweineblut, welches mit 10.000 IE Heparin zur Vermeidung der Blutgerinnung und einem Gramm Meropenem zur Verhinderung bakteriellen Wachstums versetzt wurde. Zur Kontrolle der Blutqualität wurden Blutgasanalysen durchgeführt (Schwärzel, Jungmann et al., 2022, 2020).

Während aller Messungen blieb der Hämoglobinwert gemäß der Blutgasanalyse konstant bei 12 g/dl. Der pH-Wert schwankte in einem Bereich von $7,20 \pm 0,30$, Bicarbonat von 20 bis 25 mmol/l und die venöse Sauerstoffsättigung lag bei 65 ± 5 Prozent. Lactatwerte bis zu 10 mmol/l zu Beginn der Messung wurden toleriert (Schwärzel, Jungmann et al., 2022, 2020).

3.1.9 Berechnung der CO₂-Auswaschrates

Die CO₂-Auswaschrates \dot{V}_{CO_2} (N = 6 pro Gruppe) wurde anhand der Gasflussrate \dot{V}_{sweep} am Gasausfluss der Testmembran, dem Kohlenstoffdioxidpartialdruck p_{CO_2} und dem Atmosphärendruck p_{ges} gemäß der folgenden Formel berechnet:

$$\dot{V}_{CO_2} = \dot{V}_{sweep} * \frac{p_{CO_2}}{p_{ges}}$$

Mithilfe des Hitzdrahtanemometers (TSI41403) als Massenflusssensor, welches am Gasausfluss der Testmembran angeschlossen wurde, konnten die Gasflussrate \dot{V}_{sweep} , sowie der Atmosphärendruck p_{ges} bestimmt werden. Das Nebenstrom-Kapnometer von Philips Intellivue diente der Messung des Kohlenstoffdioxidpartialdruckes p_{CO_2} (Schwärzel, Jungmann et al., 2022, 2020).

3.2 Entwicklung des in-vitro Modells

3.2.1 Entwicklung des simulierten Kanülenflusses

Um einen Kanülenzugang zu simulieren, verwendeten wir zu Beginn unserer Messungen einen Shaldon-Katheter, welcher an den Testkreislauf über Luer-Lock-Konnektoren angeschlossen und in den Schlauch des Körperkreislaufs eingeklebt wurde. Als Doppellumenkatheter führte er sowohl das oxygenierte Blut in den Körper, als auch das venöse Blut zurück in den Testkreislauf (vgl. Abbildung 3). Da der Blutfluss durch den Shaldon-Katheter auf diese Weise allerdings schlecht regulierbar war und die Mündung in den Körperkreislauf eine undichte Stelle darstellte, aus welcher Blut aus- und Luft eintreten konnte, wurde das Modell vereinfacht.

Anstelle des Shaldonkatheters simulierten nun zwei Luer-Lock Konnektoren als Verbindung zwischen Test- und Körperkreislauf die Kanülierung und der Blutfluss durch diese den Kanülenfluss. Auf diese Weise konnte durch teilweises Schließen der Luer-Lock Konnektoren der Kanülenfluss variiert und somit unterschiedliche Verhältnisse des Blutflusses durch die Rezirkulationsschleife und die Kanülen eingestellt werden. Alle folgenden Messungen beziehen sich auf dieses Modell mit simuliertem Kanülenfluss (vgl. Abbildung 1 und 2).

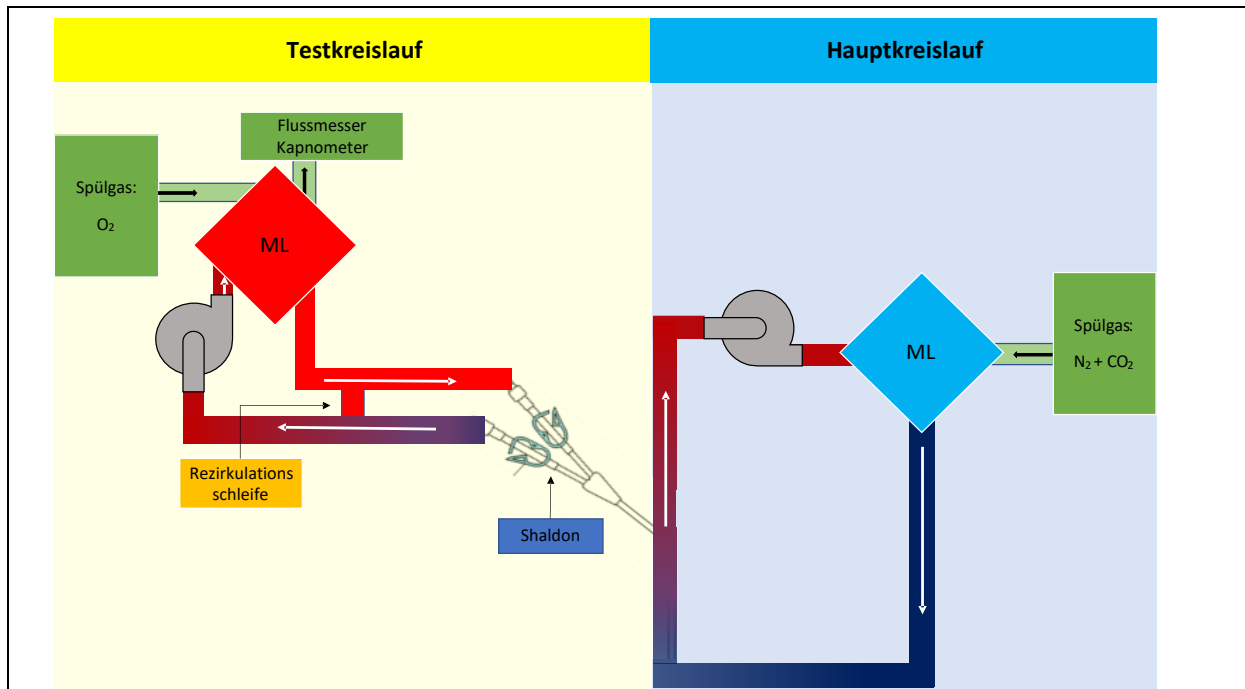


Abbildung 3: Schematischer Aufbau des in-vitro ECCO₂R-Modells mit Shaldonkatheter und Rezirkulationsschleife. In folgenden Versuchen wurde der Shaldonkatheter durch zwei Luer-Lock Konnektoren als Verbindung zwischen Test- und Körperkreislauf simuliert.

3.3 Statistische Analyse

Die statistische Analyse erfolgte mithilfe GraphPad Prism 5.02 (GraphPad Software, Inc., La Jolla, CA). Die Daten wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung dargestellt. Um auf eine Gauß'sche Normalverteilung zu schließen, kam der Kolmogorov-Smirnov Test zum Einsatz. Signifikante Unterschiede zwischen normalverteilten Gruppen wurden mittels des t-Tests für unabhängige Stichproben und ANOVA ermittelt, für nicht-normalverteilte Werte wurden der Mann-Whitney-U- und der Kruskal-Wallis-Test zum Testen auf Signifikanz verwendet. p-Werte kleiner 0.05 (*) und kleiner 0.01 (**) wurden als signifikant, p-Werte kleiner 0.001 (***) als hochsignifikant angesehen (Schwärzel, Jungmann et al., 2022, 2020).

3.3.1 Verwendete Software

Tabelle 1: verwendete Software

Programm	Hersteller	Verwendung
GraphPad Prism 5.02	GraphPad Software, Inc.	Statistische Analyse Graphen
Excel 2016	Microsoft	Tabellen
PowerPoint 2016	Microsoft	Abbildungen
Word 2016	Microsoft	Mathematische Formeln
Zotero	Corporation for Digital Scholarship	Zitate Literaturverzeichnis

4. Ergebnisse

4.1 Entwicklung eines in-vitro ECCO₂R-Modells

Unser in-vitro ECCO₂R-Modell ermöglichte kontinuierliche Messungen mit variablem Kohlenstoffdioxidpartialdruck und beeinflussbarer Sauerstoffsättigung. Die Kohlenstoffdioxidauswaschraten der getesteten pädiatrischen Maquet Quadrox Membran zeigten Werte vergleichbar mit Herstellerangaben gemäß ISO 7199 und Ergebnissen von Strassmann et al. bei Versuchen mit Schweinemodellen (vgl. Tabelle 2).

Tabelle 2: Vergleichbarkeit der Ergebnisse zwischen in-vitro Modell, Tiermodell und Herstellerangaben

	In-vitro Modell	Strassmann et al. (Strassmann et al., 2019b)	Getinge Spezifikationen
Blutfluss in l/min	0,9	0,9	1
Spülgasfluss in l/min	5	6	1
CO₂-Auswaschungsrate in ml/min	66,67	66,3	60

4.2 Wahl der zirkulierenden Blutkultur

Die Messungen mit abgelaufenen Erythrozytenkonzentraten wiesen ähnliche Kohlenstoffdioxidauswaschraten wie bei der Verwendung frischen Schweinebluts auf, welches auf Hämoglobinwerte von 7 g/dl verdünnt wurde (Schwärzel, Jungmann et al., 2020). Frisches Schweineblut zeigte im Vergleich zu Erythrozytenkonzentraten etwas niedrigere Decarboxlierungsraten, die Abweichungen waren allerdings in den meisten Messungen nicht signifikant. Lediglich der Versuchsaufbau mit einem Rezirkulationsfluss von 1500 ml/min sowie einem Kanülenfluss von 500 ml/min und demzufolge einer hohen Rezirkulationsrate von 75 Prozent wies einen signifikanten Unterschied der Kohlenstoffdioxidauswaschung zwischen Erythrozytenkonzentraten und Schweineblut auf (vgl. Abbildung 4).

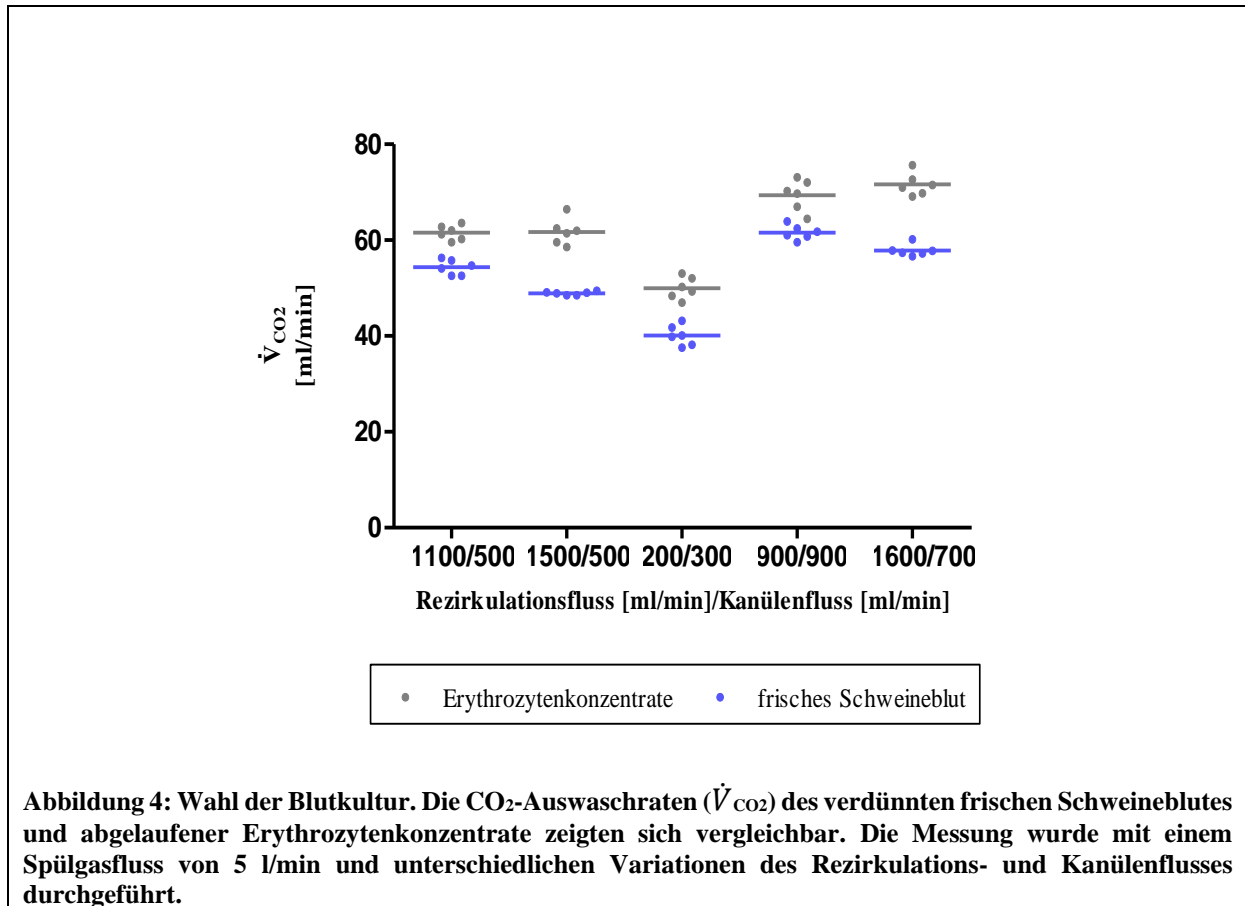


Abbildung 4: Wahl der Blutkultur. Die CO₂-Auswaschraten (\dot{V}_{CO_2}) des verdünnten frischen Schweineblutes und abgelaufener Erythrozytenkonzentrate zeigten sich vergleichbar. Die Messung wurde mit einem Spülgasfluss von 5 l/min und unterschiedlichen Variationen des Rezirkulations- und Kanülenflusses durchgeführt.

4.3 Einfluss der Rezirkulationsschleife auf die Kohlenstoffdioxidauswaschrates

Der Versuchsaufbau wurde gemäß Abbildung 1 mit Rezirkulationsschleife durchgeführt. Ein konstanter Blutfluss von 5 l/min durch den Hauptkreislauf mit 1600 bis 1865 Umdrehungen pro Minute der Rotaflow Pumpe simulierte das menschliche Herzzeitvolumen. Der Spülgasfluss mit reinem Sauerstoff durch den Gaseinfluss der ECMO-Testmembran wurde mit 5 l/min konstant gehalten. Durch teilweises Schließen der Verbindungskonnektoren zwischen Haupt- und Testkreislauf wurde der Blutfluss durch den Testkreislauf gemäß Tabelle 3 variiert und die CO₂-Auswaschrates mit geschlossener und geöffneter Rezirkulationsschleife verglichen. Auf diese Weise konnte die „modifizierte Homburger Lunge I“ (mod. HL I) lediglich durch Verschluss der Rezirkulationsschleife in die ursprüngliche „Homburger Lunge I“ (HL I) umgewandelt und die Effizienz beider Modelle gegenübergestellt werden.

Das Öffnen der Rezirkulationsschleife führte zu einer Zunahme des Blutflusses über der Testmembran sowie zu einer signifikanten Abnahme der CO₂-Auswaschrates. Das reguläre System ohne Schleife zeigte sich somit um 10 bis 15 Prozent effektiver als das Modell mit Rezirkulationsschleife (vgl. Tabelle 3).

Durch das Öffnen der Rezirkulationsschleife veränderte sich allerdings zusätzlich die Strömungsdynamik des Blutes und der Druck über der Testmembran nahm ab, was einen um 10 Prozent niedrigeren Kanülenfluss bedingte (vgl. Tabelle 3). Um diesem Effekt entgegenzuwirken, wurde in folgendem Versuch, dargestellt in Tabelle 4, die Rotationsgeschwindigkeit der Pumpe des Testkreislaufs erhöht, um den Blutfluss durch die Kanülen sowohl mit geöffneter als auch geschlossener Schleife konstant zu halten. Diese Maßnahme führte zu deutlich geringeren Unterschieden in der Kohlenstoffdioxidauswaschung und zu einer Annäherung der Werte bei geschlossener und offener Rezirkulationsschleife. Während manche Versuchseinstellungen sogar eine erhöhte Kohlenstoffdioxidauswaschung zeigten, wiesen andere niedrigere Werte auf. Reduzierte CO₂-Auswaschungen zeigten sich hauptsächlich bei sehr großen Rezirkulationsraten, wie beispielsweise 88 Prozent (Schwärzel, Jungmann et al., 2020).

Tabelle 3: Vergleich der CO₂-Auswaschraten (\dot{V}_{CO_2}) mit geschlossener (HL I) und geöffneter Rezirkulationsschleife (mod. HL I)

Kanülenfluss [ml/min]	Rezirkulationsfluss [ml/min]	Membranfluss [ml/min]	Rezirkulationsrate [%]	RPM	\dot{V}_{CO_2} [ml/min] +/- SD	Signifikanz
890	geschlossen	890		2380	60,57 +/- 1,06	p < 0,05
810	940	1740	54,0	2380	57,84 +/- 1,36	
520	geschlossen	520		2535	59,95 +/- 1,07	p < 0,05
500	1130	1630	69,3	2535	54,34 +/- 1,47	
290	geschlossen	290		2535	46,02 +/- 1,6	p < 0,05
250	220	470	46,8	2538	40,09 +/- 1,94	
260	geschlossen	260		535	48,01 +/- 1,85	p < 0,05
270	120	380	31,6	621	44,47 +/- 2,33	

Ergebnisse

80	geschlossen	80		1810	39,50 +/- 1,35	p < 0,05
80	800	880	90,9	1810	33,29 +/- 1,21	
310	geschlossen	310		2955	50,05 +/- 2,49	p < 0,05
300	800	1100	72,7	2955	38,48 +/- 2,01	
200	geschlossen	200		1810	39,74 +/- 1,57	p < 0,05
170	810	980	82,7	1810	33,17 +/- 1,11	
290	geschlossen	290		2695	48,27 +/- 1,78	p < 0,05
260	1070	1330	80,4	2695	37,08 +/- 2,23	
230	geschlossen	230		2100	40,86 +/- 1,55	p < 0,05
200	770	970	79,4	2100	36,78 +/- 2,12	
480	geschlossen	480		3280	55,84 +/- 0,43	p < 0,05
430	1490	1920	77,6	3280	48,92 +/- 0,28	
890	geschlossen	890		3668	66,03 +/- 1,58	p < 0,05
810	1650	2460	67,1	3668	61,58 +/- 1,60	
2400	geschlossen	2400		5000	80,68 +/- 1,30	ns
2160	2490	4650	53,5	5000	80,73 +/- 0,52	

Tabelle 4: Effekt einer RPM-adjustierten Rezirkulationsschleife auf die CO₂-Auswaschrate (\dot{V}_{CO_2})

Kanülen- fluss [ml/min]	Rezirkulations- fluss [ml/min]	Membran- fluss [ml/min]	Rezirkulations- rate [%]	RPM	\dot{V}_{CO_2} [ml/min] +/- SD	Signifikanz
910	geschlossen	910		2530	66,67 +/- 0,69	p < 0,05
900	560	1460	35,7	2705	69,63 +/- 0,73	
500	geschlossen	500		1630	58,31 +/- 0,61	ns
500	280	780	35,9	1700	57,97 +/- 0,4	
300	geschlossen	300		1110	48,66 +/- 0,46	p < 0,05
300	240	540	44,4	1277	49,93 +/- 0,43	
200	geschlossen	200		535	42,25 +/- 0,71	ns
200	140	340	41,2	621	42,32 +/- 0,99	
100	geschlossen	100		3715	28,76 +/- 1,22	p < 0,05
100	80	180	44,4	3965	30,93 +/- 0,62	
330	geschlossen	330		3445	55,38 +/- 0,88	ns
330	1140	1470	77,6	3715	54,45 +/- 1,26	
180	geschlossen	180		3715	45,16 +/- 0,96	p < 0,05
180	1310	1490	87,9	3965	41,24 +/- 0,43	

4.4 Einfluss einer Salzsäureinfusion auf die Kohlenstoffdioxidauswaschrates

Die Infusion von Salzsäure führte sowohl bei einer Geschwindigkeit von 500 als auch von 1200 ml/h in allen Szenarien zu einem signifikanten Anstieg der Kohlenstoffdioxidauswaschung (vgl. Abbildung 5). Bei einer Infusionsrate von 1200 ml/h zeigte sich der Effekt deutlicher als bei 500 ml/h (Schwärzel, Jungmann et al., 2020).

Die Gegenüberstellung der Kohlenstoffdioxidauswaschung bei geschlossener sowie geöffneter Rezirkulationsschleife und nach Salzsäureinfusion zeigte, dass die Ansäuerung des rezirkulierenden Blutes das Defizit in der CO₂-Auswaschung durch die Öffnung der Schleife ausgleichen und sogar überkompensieren konnte (vgl. Abbildung 5).

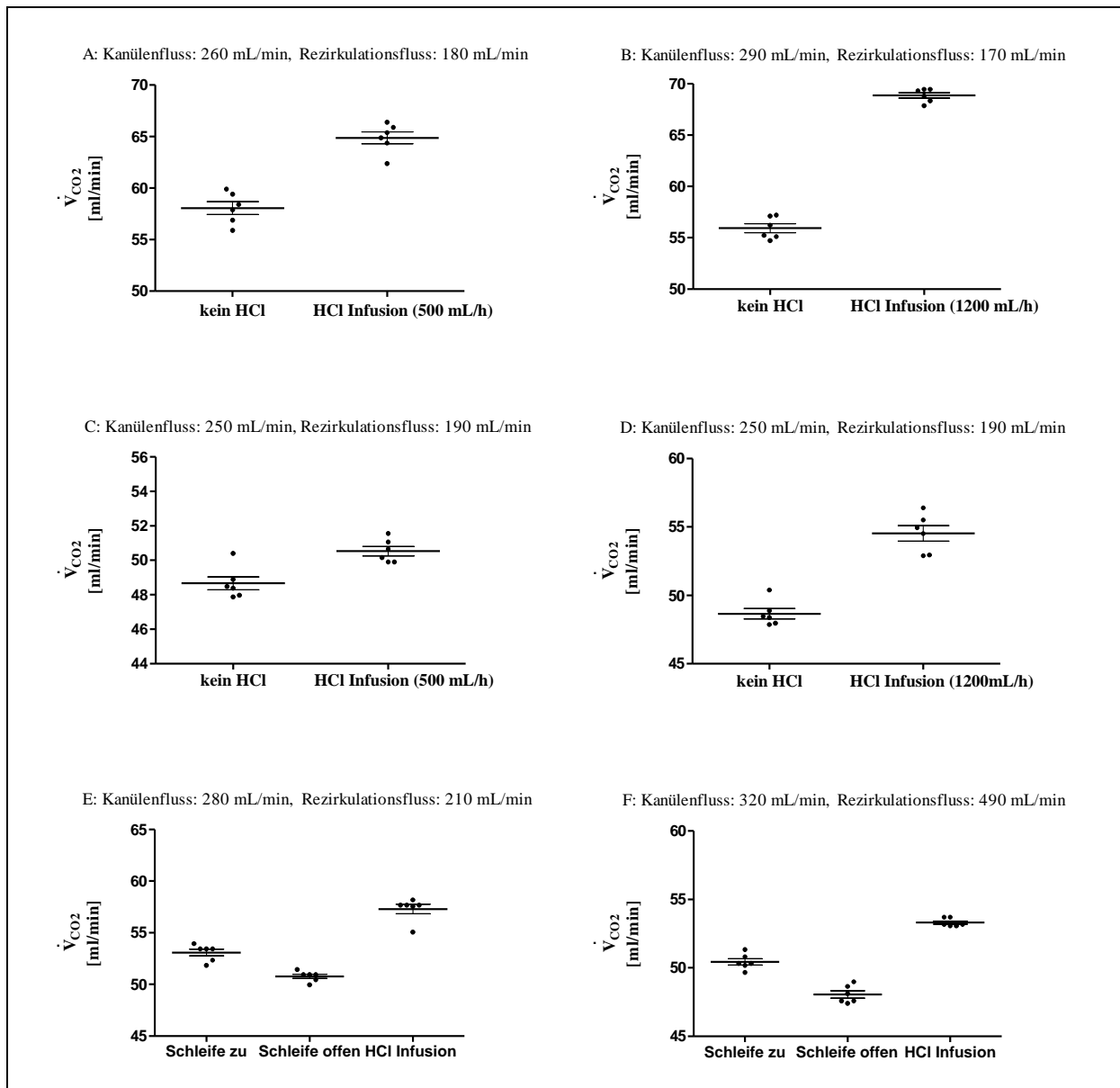


Abbildung 5: Ansäuerung des rezirkulierenden Blutes. Die Infusion von Salzsäure in die Rezirkulationsschleife führt zu einem signifikanten Anstieg der Kohlenstoffdioxidauswaschung. (A) Simulierter Kanülenfluss von 260 ml/min, Rezirkulationsfluss von 180 ml/min und eine HCl-Infusionsrate von 500 ml/h. (B) Simulierter Kanülenfluss von 290 ml/min, Rezirkulationsfluss von 170 ml/min und eine HCl-Infusionsrate von 1200 ml/h. (C) Simulierter Kanülenfluss von 250 ml/min, Rezirkulationsfluss von 190 ml/min, HCl-Infusionsrate von 500 ml/h. (D) Simulierter Kanülenfluss von 250 ml/min, Rezirkulationsfluss von 190 ml/min, HCl-Infusionsrate von 1200 ml/h. (E) Simulierter Kanülenfluss von 280 ml/min, Rezirkulationsfluss von 210 ml/min, HCl-Infusionsrate von 1200 ml/h. (F) Simulierter Kanülenfluss von 320 ml/min, Rezirkulationsfluss von 490 ml/min, HCl-Infusionsrate von 1200 ml/h. Der Spülgasfluss von reinem Sauerstoff betrug in allen Szenarien 5 l/min (modifiziert nach Schwärzel, Jungmann et al., 2020).

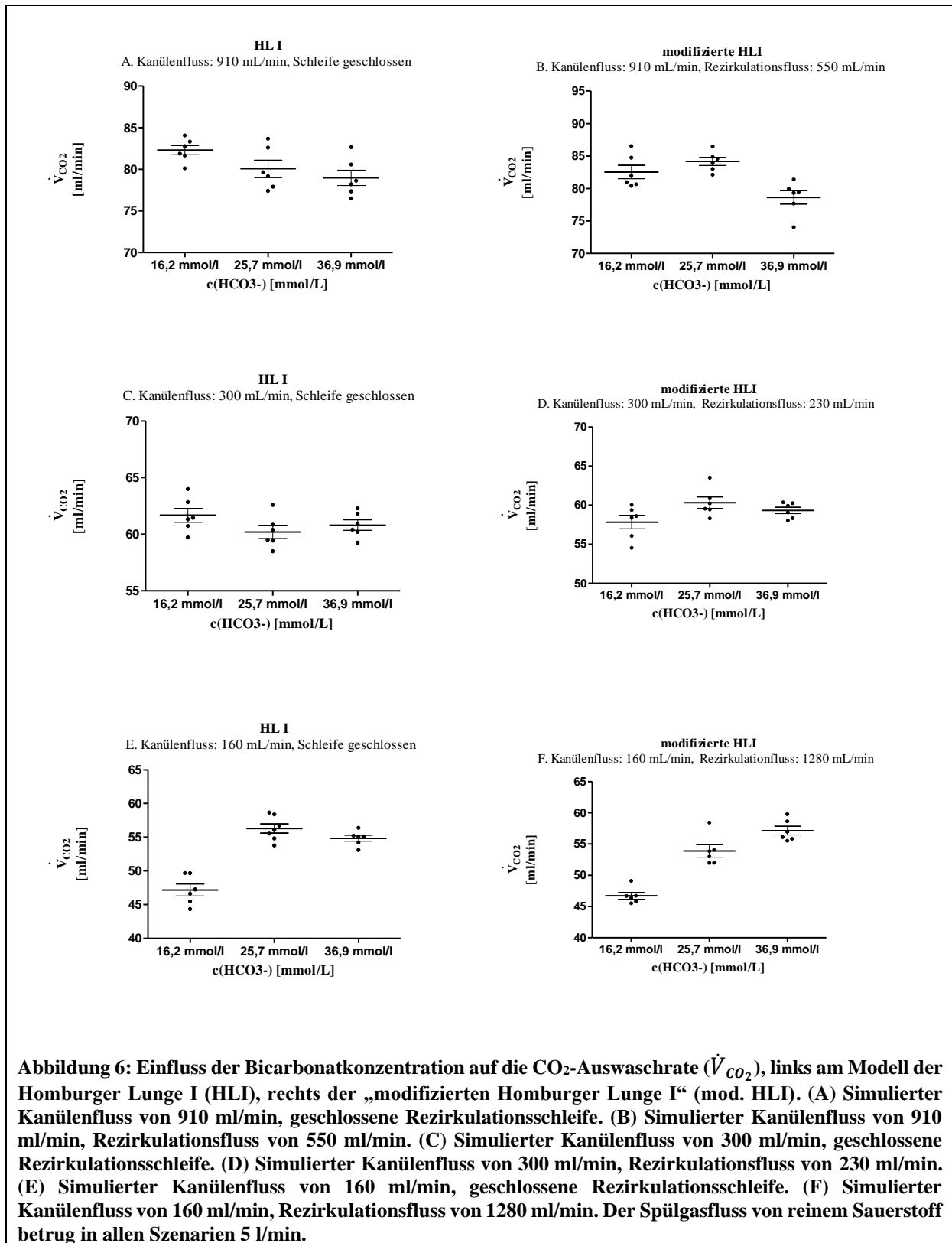
4.5 Einfluss der Bicarbonatkonzentration auf die Decarboxylierungsrate

Bei einem Kanülenfluss von 910 ml/min mit geschlossener Rezirkulationsschleife zeigte sich bei der niedrigen Bicarbonatkonzentration die höchste, und bei der hohen Bicarbonatkonzentration die niedrigste CO₂-Auswaschrates. Auch die „modifizierte Homburger Lunge I“ wies bei diesen Einstellungen und einem Rezirkulationsfluss von 550 ml/min bei der höchsten Bicarbonatkonzentration die niedrigste Effizienz auf.

Bei einem Kanülenfluss von 300 ml/min zeigte sich bei geschlossener Rezirkulationsschleife ein ähnliches Verhalten mit der höchsten CO₂-Auswaschrates bei niedriger Bicarbonatkonzentration, welche bei höheren Konzentrationen abfiel. Nach Öffnen der Schleife mit einem Rezirkulationsfluss von 230 ml/min stieg hingegen die Kohlenstoffdioxidauswaschung mit zunehmender Bicarbonatkonzentration. Bei mittlerer Bicarbonatkonzentration von 25,7 mmol/l zeigte sich somit bei geschlossener Rezirkulationsschleife die niedrigste, bei geöffneter Schleife die höchste CO₂-Auswaschrates.

Wählte man einen niedrigen Kanülenfluss von 160 ml/min, war die Kohlenstoffdioxidauswaschung der „Homburger Lunge I“ bei niedriger Bicarbonatkonzentration am geringsten und bei mittlerer am höchsten. Bei geöffneter Rezirkulationsschleife und hohem Rezirkulationsfluss von 1280 ml/min stieg die CO₂-Auswaschrates mit zunehmender Bicarbonatkonzentration.

Die Unterschiede der CO₂-Auswaschrates bei den verschiedenen Bicarbonatkonzentrationen und Variationen des Kanülen- und Rezirkulationsflusses waren jedoch in den meisten Fällen nicht signifikant. Wenn man alle Messungen betrachtet, ist kein gemeinsamer Trend erkennbar (vgl. Abbildung 6).



4.6 Entwicklung einer ECCO₂R adaptiert an das Cardiohelp-System, der „Homburger Lunge II“

Der Versuchsaufbau wurde gemäß Abbildung 2 mit zwei adulten ECMO-Membranen sowie Rezirkulationsschleife durchgeführt, das Modell wird nachfolgend als „Homburger Lunge II“ bezeichnet. Zur Vergleichbarkeit mit dem ursprünglichen Modell mit pädiatrischer Membran wurde der Blutfluss durch den Testkreislauf durch teilweises Schließen der Verbindungskonnektoren gemäß Tabelle 5 analog zu den Versuchen an dem ursprünglichen Modell variiert und die CO₂-Auswaschraten mit geschlossener und geöffneter Rezirkulationsschleife verglichen.

Wie in den vorherigen Versuchen beobachtet, veränderte das Öffnen der Rezirkulationsschleife die Strömungsdynamik des Blutes und führte somit zu einer Reduktion des Kanülenflusses. Daher wurde nach Öffnen der Rezirkulationsschleife die Rotationsgeschwindigkeit der Pumpe des Testkreislaufs erhöht, um den Blutfluss durch die Kanülen sowohl mit geöffneter als auch geschlossener Schleife konstant zu halten.

Die CO₂-Auswaschraten bei geöffneter und geschlossener Rezirkulationsschleife zeigten lediglich geringe Unterschiede. Während die Decarboxylierungsleistung insbesondere bei sehr hoher Rezirkulationsrate von größer 70 Prozent durch Öffnen der Rezirkulationsschleife abfiel, stieg sie in anderen Versuchseinstellungen hingegen sogar an (vgl. Tabelle 5).

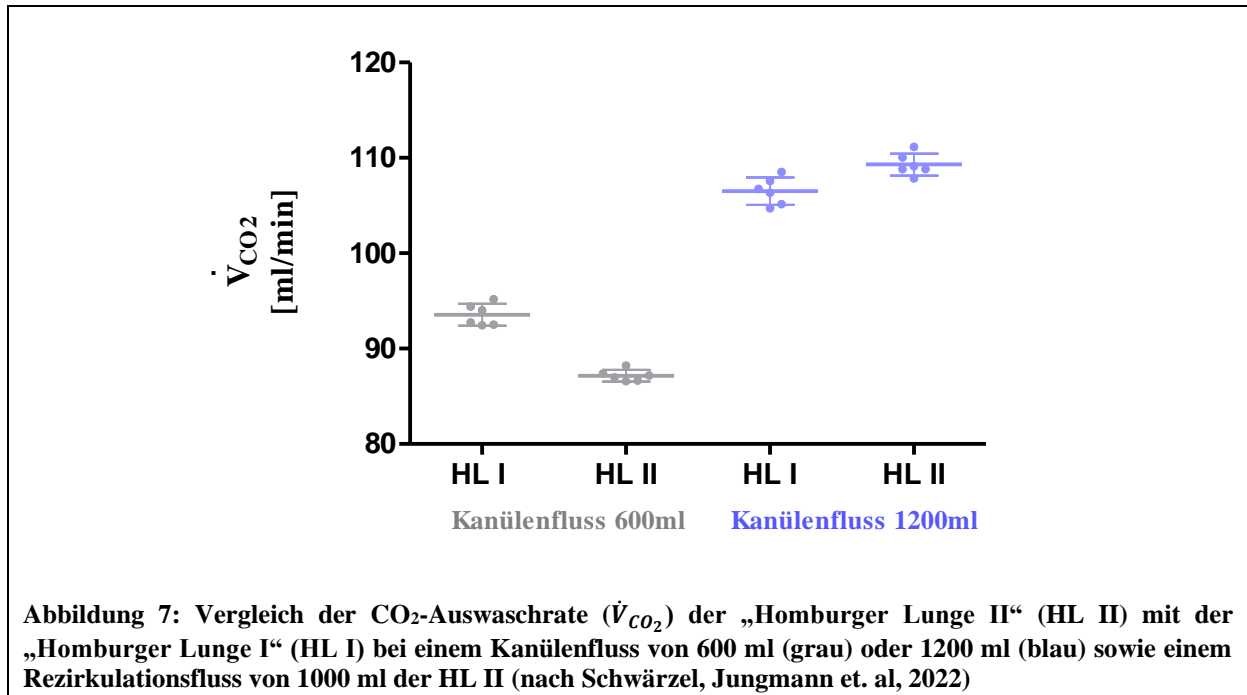
Tabelle 5: Effekt einer RPM-adjustierten Rezirkulationsschleife auf die CO₂-Auswaschraten (\dot{V}_{CO_2}) der „Homburger Lunge II“

Kanülenfluss [ml/min]	Rezirkulationsfluss [ml/min]	Membranfluss [ml/min]	Rezirkulationsrate [%]	RPM	\dot{V}_{CO_2} [ml/min] +/- SD	Signifikanz
900	geschlossen	900		3100	93,71 +/- 1,75	p < 0,05
900	590	1490	39,6	3130	98,72 +/- 0,82	
500	geschlossen	500		1835	87,56 +/- 1,06	p < 0,05
500	270	770	35,1	1875	83,80 +/- 1,54	

Ergebnisse

300	geschlossen	300		1205	63,30 +/- 3,42	ns
300	270	570	47,4	1225	70,93 +/- 0,76	
200	geschlossen	200		825	60,26 +/- 1,08	p < 0,05
200	140	340	41,2	825	55,93 +/- 0,83	
100	geschlossen	100		865	43,03 +/- 0,72	ns
100	80	180	44,4	865	41,94 +/- 0,83	
330	geschlossen	330		4070	75,23 +/- 0,93	p < 0,05
330	1140	1470	77,6	4075	69,85 +/- 1,95	
180	geschlossen	180		4785	56,48 +/- 1,90	p < 0,05
180	1250	1430	87,4	4810	51,06 +/- 1,38	

Die Gegenüberstellung der „Homburger Lunge II“ (HL II) mit der „Homburger Lunge I“ (HL I) mit geschlossener Rezirkulationsschleife zeigte vergleichbare Werte der beiden Systeme. Bei einem Kanülenfluss von 600 ml/min stellte sich die „Homburger Lunge I“ ein wenig effektiver dar, während die „Homburger Lunge II“ bei einem Kanülenfluss von 1200 ml/min eine moderat gesteigerte Effizienz zeigte (vgl. Abbildung 7) (Schwärzel, Jungmann et al., 2022).



5. Diskussion

5.1 Kritische Betrachtung dieser Arbeit im Vergleich mit bisherigen Publikationen

Entwicklung eines in-vitro ECCO₂R-Modells

Zur Erforschung einer effizienten Low Flow-ECCO₂R entschieden wir uns für die Entwicklung eines in-vitro Modells. Wie im Ergebnisteil dargestellt, liefert unser Aufbau Kohlenstoffdioxidauswaschraten vergleichbar mit Versuchen am Tiermodell (Strassmann et al., 2019b) und Herstellerangaben. Auf Tierversuchen basierende ECMO- und ECCO₂R-Modelle bleiben weiterhin der Goldstandard zur Erforschung extrakorporaler Zirkulationen. Insbesondere in frühen Phasen der Forschung sowie bei speziellen Fragestellungen bieten sie trotz höherer Komplexität und Kosten jedoch nicht immer zusätzliche Informationen. Aufgrund des komplexen Kreislaufs des Tieres kann beispielsweise der Einfluss unterschiedlicher Blutgasparameter wie der Bicarbonatkonzentration auf die Effizienz des Systems am in-vitro-Modell einfacher erforscht werden bei gleichzeitiger Einsparung von Tierversuchen (Schwärzel, Jungmann et al., 2020).

Der Testkreislauf unseres Modells wurde von der „Homburger Lunge“ inspiriert, eine häufig verwendete ECCO₂R-Methode unserer Universitätsklinik. Die Homburger Lunge basiert ebenfalls auf einer Rotaflow Pumpe sowie einem pädiatrischen Quadrox iD Oxygenator (Frederik Seiler et al., 2017).

In der Literatur wurden bereits verschiedene in-vitro ECCO₂R-Modelle beschrieben, welche sich dennoch von unserem Ansatz unterscheiden. Im Gegensatz zu dem von Barret et al. beschriebenen single-loop System besteht unser Modell aus zwei miteinander verbundenen Kreisläufen mit jeweils eigener Zentrifugenpumpe (Barrett et al., 2019). Hierdurch werden individuelle Einstellungen der Blutflüsse des Körper- und Testkreislaufes und somit eine exaktere Simulation eines menschlichen Körpers verbunden mit einer ECCO₂R ermöglicht. Mit einem ähnlichen Ansatz entwickelten de Villiers Hugo et al. ein zweischleifiges in-vitro Modell, um ein Low Flow-System mit einer modifizierten Dialyse-Einheit zu untersuchen (de Villiers Hugo et al., 2017).

Im Unterschied zu der Mehrzahl aller beschriebener in-vitro Modelle erlaubt unser Aufbau eine kontinuierliche Messung der Decarboxylierungsrate (Arazawa et al., 2015b; Jeffries et al.,

2017; May et al., 2018). Durch die Verwendung von Stickstoff und Kohlenstoffdioxid als Spülgase der simulierten Körpermembran wird ein konstantes venöses Milieu mit einem CO₂-Partialdruck von 45 ± 5 mmHg erzielt (Schwärzel, Jungmann et al., 2020).

Grenzen des in-vitro ECCO₂R-Modells

Trotz aller Vorteile unterliegt unser in-vitro-Modell einigen Einschränkungen. Da die meisten unserer Versuche mit frischem Schweineblut anstelle menschlichen Blutes durchgeführt wurden, ist keine direkte Übertragung der Daten auf klinische Studien möglich. In einem Versuchsaufbau verglichen wir allerdings die Verwendung von Schweineblut und Erythrozytenkonzentraten und konnten keine signifikanten Unterschiede in der Kohlenstoffdioxidauswaschung feststellen (Schwärzel, Jungmann et al., 2020).

Darüber hinaus verwendeten wir zur Füllung des Modells standardmäßig unverdünntes Schweineblut frisch von einem lokalen Metzger, um den bereits komplizierten Versuchsaufbau so einfach wie möglich zu halten. Die Hämoglobinkonzentration des unverdünnten, frischen Schweineblutes wies mit $13,5 \pm 5$ g/dl im Vergleich zu typischen ECCO₂R-Patienten mit hyperkapnischem respiratorischem Versagen höhere Werte auf. Der Einfluss des Hämoglobingehaltes im Blut auf die Kohlenstoffdioxidauswaschungsrate wurde jedoch in einer anderen Arbeit unserer Forschungsgruppe anhand verdünnter Schweineblutproben erforscht (Schwärzel, Jungmann et al., 2022, 2020).

Des Weiteren begrenzt die Abwesenheit menschlicher Zellen und Endothelien wie in den meisten in-vitro Modellen die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Patienten (Schwärzel, Jungmann et al., 2020).

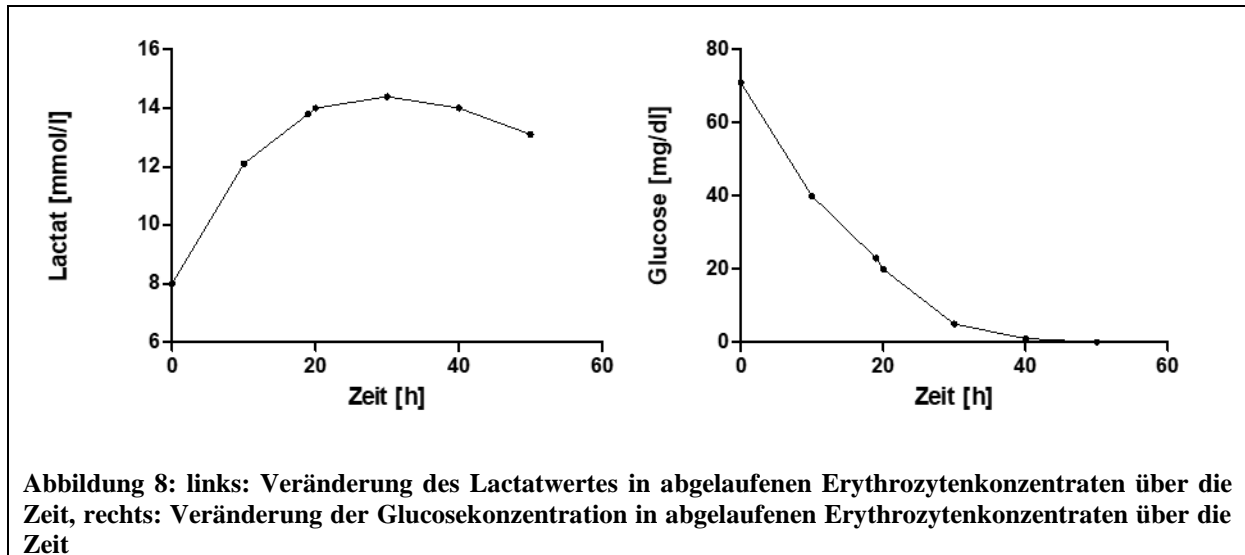
Wahl der zirkulierenden Blutkultur

Dieser Versuch diente dem Vergleich von frischem Schweineblut und abgelaufenen Erythrozytenkonzentraten als zirkulierende Blutkulturen, welche ähnliche Decarboxylierungsraten aufwiesen. Während die ersten Versuche an unserem in-vitro ECCO₂R-Modell mit abgelaufenen Erythrozytenkonzentraten durchgeführt wurden, entschieden wir uns nach dem Vergleich der Kohlenstoffdioxidauswaschung für die Verwendung frischen Schweineblutes für alle folgenden Szenarien. Insbesondere die begrenzte Verfügbarkeit von abgelaufenen Erythrozytenkonzentraten, welche erst nach einer Lagerzeit

von sechs Wochen für Forschungszwecke verwendet werden dürfen, führte zu diesem Entschluss. Zwar fallen im Klinikalltag in unregelmäßigen Zeitabständen einige abgelaufene Blutkonserven an, deren Qualität und Alter allerdings stark variieren. Darüber hinaus stellten wir fest, dass die Deoxygenierung des Körperkreislaufes zur Erzeugung eines suffizienten venösen Milieus bei Verwendung des frischen Schweineblutes einfacher gelang. Die Abhängigkeit der Qualität der Erythrozytenkonzentrate von der Lagerungszeit wurde bereits in einigen Studien beschrieben (Schwärzel, Jungmann et al., 2020).

Die Lagerung roter Blutkörperchen führt zu einer Linksverschiebung der Sauerstoffsättigungskurve und somit zu einer Steigerung der Sauerstoffaffinität des Hämoglobins (Kennedy and Valtis, 1954). Den Grund dafür sahen Chanutin und Curnish in dem permanenten Verlust von 2,3-Bisphosphoglycerat (2,3-BPG) bei länger als zwei Wochen andauernden Lagerungszeiten, welches die Sauerstoffaffinität von Hämoglobin herabsetzt und somit die Sauerstoffabgabe an das Gewebe erleichtert (Chanutin and Curnish, 1967). Ein Mangel an 2,3-Bisphosphoglycerat führt zu einem gegenteiligen Effekt, demnach zu einer verstärkten Bindung des Sauerstoffs an rote Blutkörperchen sowie einer erschwerten Sauerstoffabgabe im Gewebe. Auch eine Azidose führt durch Hemmung der Glykolyse zu einem Verlust von 2,3-Bisphosphoglycerat, ebenfalls ein Phänomen der Lagerung von Erythrozytenkonzentraten. Je älter die Erythrozytenkonzentrate, desto höher steigt das von den roten Blutkörperchen gebildete Lactat und desto niedriger sinkt der pH des Blutes (Högman et al., 2006). Dieses Geschehen bestätigten auch Blutgasanalysen während der Verwendung abgelaufener Erythrozytenkonzentrate zur Füllung des Zirkulationsmodells; je länger die Laufzeit des Modells, desto höher zeigte sich der Lactat- und desto niedriger der Glucosewert in der Blutkultur (vgl. Abbildung 8). Durch die erschwerte Sauerstoffabgabe der Erythrozyten wird die Deoxygenierung des Blutes im Körperkreislauf unseres in-vitro-Modells erschwert und ein unzureichendes venöses Milieu geschaffen. Durch die Verwendung frischen Schweineblutes wird dieses Problem umgangen, da Sauerstoff durch ausreichend hohe 2,3-Bisphosphoglycerat-Level leicht über die Membran ausgewaschen werden kann (Schwärzel, Jungmann et al., 2020).

Des Weiteren zeigte frisches Schweineblut niedrigere Lactat-, sowie höhere Glucosewerte und benötigte keine Anpassung des pH-Wertes. Da die Vermeidung starker pH-Schwankungen während der Versuche von großer Bedeutung ist, stellt auch dieser Faktor einen wesentlichen Vorteil der Verwendung frischen Schweineblutes dar (Schwärzel, Jungmann et al., 2020).



Entwicklung einer Low Flow-ECCO₂R

Im Fokus moderner ECCO₂R-Forschung steht die Entwicklung von Low Flow-Geräten, welche Doppellumen- und kleinumige Katheter verwenden, somit das Punktions- und Infektionsrisiko senken und die Mobilität der Patienten fördern (Burki et al., 2013; Madhani et al., 2020; Scaravilli et al., 2016). Ein großes Problem der ECCO₂R-Therapie mit niedrigen oder moderaten Blutflüssen besteht in dem Unvermögen, einen ausreichenden Blutfluss über der Membranlung zu generieren und somit in dem erhöhten Risiko der Membranthrombosierung (Funakubo et al., 2003; Morelli et al., 2017, Schwärzel, Jungmann et al., 2020). Thrombenbildung während ECCO₂R kann aufgrund eines schnellen Anstiegs des CO₂ im Körper schwerwiegende Folgen haben und zu einer intubationspflichtigen respiratorischen Azidose führen (Beloncle and Brochard, 2015; Del Sorbo et al., 2016). Del Sorbo et al. berichteten von Membran- oder Katheterthrombosen bei sechs Patienten (30 Prozent) unter ECCO₂R-Therapie (Schwärzel, Jungmann et al., 2022).

Wie in der Literatur beschrieben, hängt das Risiko der Thrombenbildung im Oxygenator von der linearen Blutgeschwindigkeit sowie dem Auftreten stagnierender oder turbulenter Blutströme ab (Funakubo et al., 2003). Während biokompatible Materialien wie Heparin-beschichtete Oberflächen zwar die Blutgerinnung hemmen, können sich weiterhin Thromben bilden. Mithilfe von Analysen der Strömungsvektoren bestätigten Funakubo et al. die signifikante Korrelation zwischen Thrombenbildung und Regionen mit niedrigem Blutfluss in der Membranlung. Morelli et al. beobachteten ein erhöhtes Risiko der

Membranthrombosierung in Low Flow-Geräten (Funakubo et al., 2003; Morelli et al., 2017; Schwärzel, Jungmann et al., 2022).

Ansätze zur Lösung dieses Problems und somit zur Entwicklung einer effizienten Low Flow-ECCO₂R wurden bereits in der Literatur beschrieben. So forschten Jeffries et al. an einem System mit in die Membran integrierten Laufrädern, welche stagnierende Blutvolumen verhindern und somit das Risiko der Thrombenbildung senken sollten (Jeffries et al., 2017). Eine andere Möglichkeit die Fließgeschwindigkeit über der Membran zu erhöhen, liegt in der Verwendung pädiatrischer Membranoxygenatoren mit kleineren Querschnitten und somit geringeren Füllungsvolumina (Frederik Seiler et al., 2017; de Villiers Hugo et al., 2017).

Zur einfachen klinischen Anwendung stellt allerdings die Nutzung allgemein verbreiteter adulter Membranlungen mit größerer Oberfläche einen bedeutenden Vorteil dar. Aus diesem Grund entwickelten wir eine Rezirkulationsschleife, welche einen Teil des limitierten Blutvolumens erneut über die Membran führt und somit zu einem erhöhten Blutfluss durch den Oxygenator beiträgt. Da eine solche Rezirkulationsschleife allein die Fließgeschwindigkeit des Blutes, wegen der Vermischung von bereits decarboxyliertem mit kohlenstoffdioxidreichem Blut allerdings nicht den CO₂-Gehalt erhöht, infundierten wir zur Steigerung der Decarboxylierungsrate in einem nächsten Schritt Salzsäure in das System (Schwärzel, Jungmann et al., 2020).

Einfluss einer Rezirkulationsschleife auf die Kohlenstoffdioxidauswaschung

Zur Testung des Einflusses der Rezirkulationsschleife auf die Kohlenstoffdioxidauswaschung verglichen wir die Decarboxylierungsrate mit geschlossener und geöffneter Schleife bei ansonst identischem Versuchsaufbau. Die ersten Ergebnisse zeigten einen deutlichen Abfall der CO₂-Auswaschung bei Öffnung der Rezirkulationsschleife, jedoch auch eine veränderte Strömungsdynamik und einen Druckabfall über der Testmembran. Dies führte zu einem erniedrigten Kanülenfluss und folglich zu einer geringeren Decarboxylierungsrate (vgl. Tabelle 3).

Zum Ausgleich dieses Effektes wurden in einem zweiten Versuch die Rotationen der Rotaflow Pumpe angepasst um einen konstanten simulierten Kanülenfluss zu erzielen. Dieser bestimmt die Menge des kohlenstoffdioxidreichen Blutes, welches in den Testkreislauf geleitet wird. Bei konstantem Kanülenfluss glich sich der Unterschied der Decarboxylierungsraten bei geöffneter

und geschlossener Rezirkulationsschleife auf Kosten höherer Rotationsgeschwindigkeiten aus (Schwärzel, Jungmann et al., 2020).

Während die Decarboxylierungsleistung insbesondere bei sehr hoher Rezirkulationsrate von größer 80 Prozent durch Öffnen der Rezirkulationsschleife abfiel, stieg sie in anderen Versuchseinstellungen hingegen sogar an. Grund dafür liegt in dem inversen Infekt der Rezirkulationsschleife auf die Kohlenstoffdioxidauswaschung (Madhani et al., 2020; Schwärzel, Jungmann et al., 2020). Ein erhöhter Anteil an rezirkulierendem Blut führt einerseits zu einem Anstieg des Membranflusses im Vergleich zum Kanülenfluss, aber andererseits zu einem erniedrigten Kohlenstoffdioxidpartialdruck p_{CO_2} in dem gemischt-venösen Blut, welches die Membranlung passiert. Federspiel et al. vermuteten, dass ein gesteigerter Blutfluss über der Membran zu einer dünneren Grenzschicht auf den Gasfasern führt und somit die Diffusion von CO_2 und O_2 mit der Quadratwurzel der Fließgeschwindigkeit ansteigt (Madhani et al., 2020; Schwärzel, Jungmann et al., 2022; Wnek and Bowlin, 2008). Wie in einer anderen Studie unserer Forschungsgruppe gezeigt, steht die Decarboxylierungsrate jedoch in einer nahezu linearen Korrelation mit dem Kohlenstoffdioxidpartialdruck (Schwärzel, Jungmann et al., 2022). Durch die Vermischung von bereits decarboxyliertem mit venösem, kohlenstoffdioxidreichem Blut wird der p_{CO_2} und somit der transmembranöse Kohlenstoffdioxidgradient erniedrigt; die Decarboxylierungsleistung sinkt. Bei hohen Rezirkulationsraten prädoppiert der Effekt des erniedrigten Kohlenstoffdioxidpartialdruckes und führt somit zu einer reduzierten Decarboxylierungsleistung. Ist der Anteil an rezirkulierendem Blut gering, überwiegt hingegen der Effekt des gesteigerten Membranflusses und die Effizienz des Systems steigt (Schwärzel, Jungmann et al., 2022).

Diesen Effekt beschrieben auch Madhani et al. in einer Studie am ECMO-Modell mit Rezirkulationsschleife. So zeigten Madhanis Ergebnisse zwar einen gesteigerten Gasaustausch über der Membran, jedoch einen Abfall der CO_2 -Konzentration, was lediglich eine minimale Verbesserung der Decarboxylierungsleistung zur Folge hatte (Madhani et al., 2020). Im Gegensatz zu unserem Ansatz verwendeten Madhani et al. einen ECMO-üblichen Kanülenfluss von 3,5 l/min sowie einen Rezirkulationsfluss von 6,5 l/min. Der Anteil an rezirkulierendem Blut von 65 Prozent lag über unseren effizienzsteigernden, jedoch unter den effizienz mindernden Einstellungen (Madhani et al., 2020). Vermutlich existiert ein optimales Verhältnis von Kanülen- und Rezirkulationsfluss bei einer Rezirkulationsrate zwischen 50 und 70 Prozent. Die Evaluation dieses Optimums sollte im Fokus zukünftiger Forschungsarbeiten stehen (Schwärzel, Jungmann et al., 2022, 2020).

Einfluss einer HCl-Infusion auf die Kohlenstoffdioxidauswaschung

Die Steigerung der CO₂-Auswaschrates durch Säureinfusion wurde bereits in anderen Studien beschrieben (Arazawa et al., 2015c; Scaravilli et al., 2016, 2015; Zanella et al., 2014a, 2014b, 2013, 2009). Allerdings stellt diese Arbeit die erste Studie zur Kombination eines Azidifizierungsschrittes und einer Rezirkulationsschleife dar. Durch die Infusion von Säure kann das geringe Defizit der Kohlenstoffdioxidauswaschung bei hohem Anteil an rezirkulierendem Blut ausgeglichen und sogar überkompensiert werden. Die Säure wandelt Bicarbonat, chemisch gelöstes CO₂, in physikalisch gelöstes, gasförmiges Kohlenstoffdioxid um. Durch die Erzeugung eines sauren Milieus werden freie Wasserstoffprotonen gewonnen, welche das Gleichgewicht zwischen Bicarbonat und CO₂ zugunsten des gasförmigen Kohlenstoffdioxids verschieben. Dies erhöht den Kohlenstoffdioxidpartialdruck des Blutes und führt zu einer gesteigerten Decarboxylierungsrate (Schwärzel, Jungmann et al., 2020).

Im Gegensatz zu Zanella et al. und Scaravilli et al., welche mit Milchsäure arbeiteten, sowie einer weiterführenden Studie von Scaravilli et al., welche den Effekt von Milch-, Zitronen- und Essigsäure verglich, verwendeten wir die starke, stoffwechselneutrale Salzsäure (Scaravilli et al., 2016, 2015; Zanella et al., 2014b, 2014a, 2013, 2009). Diese beeinflusst im Unterschied zu metabolisierbaren Säuren den Stoffwechsel nur in geringem Maße. Wie bereits in vorherigen Studien beschrieben, stellte jedoch auch in unseren Versuchen die Hämolyse durch Zugabe von Säure und durch mechanische Traumata in der Rezirkulationsschleife ein großes Problem dar, welches vor Anwendung in klinischen Studien gelöst werden muss (Schwärzel, Jungmann et al., 2020; Zanella et al., 2009).

Einfluss der Bicarbonatkonzentration auf die Kohlenstoffdioxidauswaschung

Alle Blutgasparameter, wie Kohlenstoffdioxid- sowie Sauerstoffpartialdruck, pH-Wert, Elektrolyte, Hämoglobin- und auch Bicarbonatkonzentration wurden in unserem Versuchsaufbau möglichst im physiologischen Bereich gehalten, um eine Übertragung der Daten auf klinische Szenarien zu ermöglichen. So lag bei der Verwendung frischen Schweineblutes in allen Versuchen der pH-Wert zwischen $7,20 \pm 0,30$, Bicarbonat zwischen 20 und 25 mmol/l und die venöse Sauerstoffsättigung bei 65 ± 5 Prozent. Da insbesondere respiratorische Erkrankungen Einfluss auf den Säure-Basen-Haushalt nehmen, variierten wir in diesem Versuch die Bicarbonatkonzentration, um Veränderungen der Kohlenstoffdioxidauswaschung zu beobachten. Da das Bicarbonat einen wichtigen CO₂-

Speicher im Blut darstellt, erwarteten wir eigentlich, dass eine erhöhte Konzentration auch die CO₂-Auswaschrateschwindigkeit steigert. Dieser Effekt konnte nicht beobachtet werden, stattdessen zeigte sich bei den unterschiedlichen Blutflussvariationen kein gemeinsames Muster. Die Ursache hierfür konnte bisher nicht geklärt werden. Eine mögliche Erklärung könnte jedoch darin liegen, dass das Bicarbonat in den Blutgasanalysen nicht direkt gemessen, sondern nur anhand von pH und pCO₂ indirekt berechnet wird.

Entwicklung der „Homburger Lunge II“

Im Gegensatz zu der „Homburger Lunge I“, einer klinisch bereits etablierten ECCO₂R-Methode basierend auf einer pädiatrischen Membranlunge, stellt die „Homburger Lunge II“ eine Weiterentwicklung dieser Low Flow-Technik dar (F. Seiler et al., 2017). Die „Homburger Lunge II“ ermöglicht die Verwendung von handelsüblichen großen Membranlungen, welche den meisten Intensivstationen zur Verfügung stehen. Wie bereits beschrieben, steht die Entwicklung von Low Flow-Geräten im Fokus der modernen ECCO₂R-Forschung (Burki et al., 2013; Madhani et al., 2020; Scaravilli et al., 2016). Durch Reduktion des Membranflusses steigt allerdings das Risiko der Membranthrombosierung, einer schwerwiegenden und potentiell lebensbedrohlichen Komplikation der ECCO₂R-Therapie, da die Thrombenformation im Membranoxygenator sowohl abhängig vom linearen Blutfluss als auch von Gebieten der Stagnation und Turbulenz ist (Funakubo et al., 2003; Beloncle and Brochard, 2015; Del Sorbo et al., 2016; Morelli et al., 2017). Bei gleichem Blutfluss weisen adulte Membranlungen wie die Quadrox HLS eine niedrigere Fließgeschwindigkeit über der Membran als Membranoxygenatoren mit kleinerer Oberfläche auf (Funakubo et al., 2003; Karagiannidis et al., 2017). Gartner et al. bestätigten die Korrelation zwischen Gebieten mit niedriger Fließgeschwindigkeit in der Membranlunge und höherer Inzidenz der Thrombenformation (Gartner et al., 2000; Schwärzel, Jungmann et al., 2022).

Um trotz niedriger Blutflüsse dennoch eine ausreichende Fließgeschwindigkeit über der Membranlunge zu erreichen, verwendete die „Homburger Lunge“ einen pädiatrischen Membranoxygenator mit kleinem Querschnitt. Diese Methode weist allerdings einige Nachteile auf. So muss aufgrund der geringen Oberfläche im Falle eines hypoxischen Versagens mit Bedarf einer vollständigen ECMO-Therapie die komplette pädiatrische Membranlunge ausgetauscht werden. Des Weiteren unterstützen einige ECMO-Plattformen mit integrierten Pumpensystemen wie beispielsweise das weit verbreitete Cardiohelp-System lediglich

Membranoxygenatoren für Erwachsene mit großem Querschnitt (Schwärzel, Jungmann et al., 2022).

Die „Homburger Lunge II“ verwendet daher einen anderen Ansatz, um das Risiko der Membranthrombosierung zu reduzieren. Trotz des Gebrauches einer adulten Membranlunge mit höherer Inzidenz an Gebieten mit niedrigem Blutfluss wird die Fließgeschwindigkeit in der Membran durch Rezirkulation erhöht. Durch das erneute Umleiten von Blut durch die Membran, welches bereits einmal die Membranlunge passierte, wird ein höherer Membran- als Kanülenfluss erzielt. Auf diese Weise wird eine hohe Fließgeschwindigkeit in der Membran trotz niedrigem Kanülenfluss sogar bei Verwendung adulter Membranlungen erreicht und somit das Risiko der Thrombenbildung in der Quadrox HLS herabgesetzt. Ziel der Rezirkulation der „Homburger Lunge II“ bestand jedoch nicht etwa in der reduzierten Thrombenbildung im Vergleich zur „Homburger Lunge I“, sondern in einer Reduktion der Thrombosierung gegenüber Low Flow-ECCO₂R-Systemen mit adulten Membranoxygenatoren ohne Rezirkulationsschleife (Schwärzel, Jungmann et al., 2022).

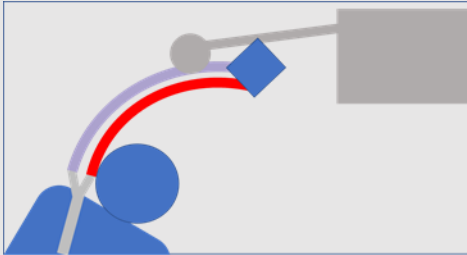
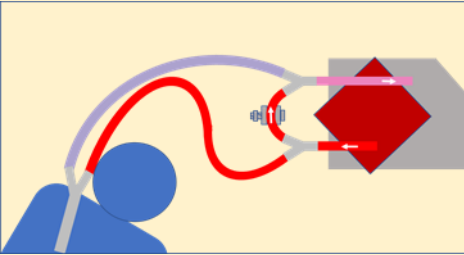
Zum jetzigen Zeitpunkt erlaubt unser in-vitro-Modell keine Quantifizierung der Thrombenbildung, da sich das verwendete Schweineblut für die hierfür benötigten langen Versuchslaufzeiten nicht stabil genug zeigte. Die genaue Messung der Thrombenbildung in beiden Versuchsaufbauten sollte Thema zukünftiger Versuche an Tiermodellen darstellen. Die Rezirkulationsschleife ermöglichte uns allerdings die Steigerung des Membranflusses der „Homburger Lunge II“ in Bereiche, in welchen die Quadrox HLS Membranlunge in der klinischen Anwendung keine Thrombenbildung zeigte. Darüber hinaus könnte die „Homburger Lunge II“ abgesehen von dem größeren Oxygenator und der Rezirkulationsschleife mit den gleichen Kanülen und Schläuchen wie die „Homburger Lunge I“ betrieben werden. Bei ähnlichem Kanülenfluss wird daher kein höheres Risiko der Thrombosierung in diesen Teilen des Systems erwartet. Gemäß unseres Versuchsaufbaus stellen jedoch die Luer Lock-Konnektoren und Dreiwegehähne, welche zur Verbindung und Drosselung der Rezirkulationsschleife verwendet wurden, Einschränkungen der „Homburger Lunge II“ dar. Während diese einen effektiven und einfachen Versuchsaufbau ermöglichten, könnten solche Rechte Winkel in der Anwendung am Patienten Traumata und Hämolyse verursachen und sollten daher durch flussoptimierte Y-Konnektoren ersetzt werden (Schwärzel, Jungmann et al., 2022).

In der klinischen Anwendung stellt die „Homburger Lunge II“ durch Verwendung adulter Membranoxygenatoren ein vielseitiges ECCO₂R-System dar, welches mit jeder ECMO-

Plattform kombiniert werden kann. Sollte ein Patient an ECCO₂R mit zunächst isolierter Hyperkapnie während des intensivmedizinischen Aufenthaltes ein zusätzliches hypoxisches Versagen entwickeln, könnte die „Homburger Lunge II“ darüber hinaus schnell in eine ECMO umgewandelt werden. Hierfür müsste lediglich eine neue Kanülierung mit großlumigen Kathetern sowie eine Hochregulierung des Blutflusses erfolgen. Durch die Rezirkulationsschleife wird trotz geklemmter Kanülen ein ausreichender Membranfluss aufrechterhalten, sodass die Membranlunge keinen Austausch erfordert. In dieser Arbeit untersuchten wir lediglich die Cardiohelp und Rotaflow Plattform von Getinge sowie passende 7 Liter Membranlungen, das System ist allerdings auf Oxygenatoren anderer Firmen mit ähnlichem Aufbau übertragbar (Schwärzel, Jungmann et al., 2022).

Im direkten Vergleich der „Homburger Lunge II“ mit der „Homburger Lunge I“ zeigte sich lediglich ein geringer Unterschied der Kohlenstoffdioxidauswaschraten. Das Hauptziel der „Homburger Lunge II“ lag in der Entwicklung einer flexiblen Low Flow-ECCO₂R, welche im Falle eines hypoxischen Versagens schnell in eine ECMO umgewandelt werden kann. Die präsentierten Ergebnisse zielten demnach hauptsächlich darauf ab, einen Effizienznachteil der „Homburger Lunge II“ gegenüber der „Homburger Lunge I“ auszuschließen. Ein Erklärungsansatz der verminderten Kohlenstoffdioxidauswaschung der „Homburger Lunge II“ bei einem Kanülenfluss von 600 ml, jedoch einer gesteigerten CO₂-Auswaschung bei einem Kanülenfluss von 1200 ml, liegt in den unterschiedlichen Rezirkulationsraten. Wie zuvor beschrieben, können Rezirkulationsschleifen sowohl positive als auch negative Einflüsse auf die Kohlenstoffdioxidauswaschraten nehmen (Madhani et al., 2020; Schwärzel, Jungmann et al., 2020). Bei hohem Anteil an rezirkulierendem Blut von 63 Prozent im ersten Versuch überwiegt der herabgesetzte Kohlenstoffdioxidpartialdruck in dem gemischt-venösen Blut und führt zu einer niedrigeren Decarboxylierungsrate. Geringe Rezirkulationsraten wie 45 Prozent in der zweiten Einstellung erhöhen hingegen insbesondere den Membranfluss und somit die Effizienz der Kohlenstoffdioxidauswaschung (s. *„Einfluss einer Rezirkulationsschleife auf die Kohlenstoffdioxidauswaschung“*). Um die prädominante Steigerung des Membranflusses und somit die reduzierte Grenzschicht auf den Gasfasern auszunutzen, sollte die Rezirkulationsrate bei der Anwendung der „Homburger Lunge II“ bei niedrigen Blutflüssen kleiner 1 l/min auf etwa 50 Prozent festgelegt werden (Schwärzel, Jungmann et al., 2022).

Tabelle 6: tabellarischer Vergleich der „Homburger Lunge I“ und der „Homburger Lunge II“ (modifiziert nach Schwärzel, Jungmann et al., 2022)

	Homburger Lunge I	Homburger Lunge II
Aufbau:		
Oxygenator:	Quadrox iD pediatric Gasaustauschfläche von 0,8 m ²	Quadrox HLS oder PLS Gasaustauschfläche von 1,8 m ²
Plattform:	<ul style="list-style-type: none"> • Rotaflow 	<ul style="list-style-type: none"> • Rotaflow • Cardiohelp
Kanülierung:	<ul style="list-style-type: none"> • pädiatrischer Avalon Elite • High Flow Shaldon 	<ul style="list-style-type: none"> • pädiatrischer Avalon Elite • High Flow Shaldon
Kanülenflussrate:	0,5 L/min – 2,8 L/min	0,5 L/min – 7 L/min
Vorteile:	<ul style="list-style-type: none"> • in klinischer Anwendung getestet 	<ul style="list-style-type: none"> • kompatibel mit mehreren Plattformen • Umwandlung von ECCO₂R in ECMO möglich

Als Ergebnis dieser Forschungsarbeit wird ein innovatives in-vitro ECCO₂R-Modell präsentiert, welches die Entwicklung und präklinische Testung einer vielversprechenden minimalinvasiven Low Flow-ECCO₂R, der „Homburger Lunge II“, ermöglichte. Im direkten Vergleich zu dem ECCO₂R-Goldstandard der Universitätsklinik des Saarlandes, der „Homburger Lunge I“, zeigte sich das neue Modell ebenso effizient, wies jedoch insbesondere in Hinblick auf die vielfältigen Anwendungsmöglichkeiten bedeutende praktische Vorteile auf (vgl. Tabelle 6) (Schwärzel, Jungmann et al., 2022).

5.2 Ausblick

Insbesondere die COVID-19-Pandemie der letzten Jahre zeigte sowohl medizinischem Personal als auch der gesamten Bevölkerung die Wichtigkeit aber auch die Grenzen extrakorporaler Lungenersatzverfahren auf. Trotz intensiver Forschung und stetiger Weiterentwicklung stellen sowohl die ECMO als auch die ECCO₂R weiterhin stark invasive Verfahren dar, welche durch großlumige Kanülen und hierdurch eingeschränkte Mobilität der Patienten zahlreiche Risiken bergen. Da beide Faktoren die Komplikationsrate in Bezug auf Blutungen und Thrombosen aber auch die Mortalität der Patienten erhöhen, scheint die Minimierung der Invasivität von großer Bedeutung.

Die Entwicklung einer effizienten Low Flow-ECCO₂R, welche trotz niedriger Blutflüsse eine hohe Kohlenstoffdioxidauswaschung erzielt und somit eine Kanülierung mit kleinlumigeren Kathetern ermöglicht, sollte demnach im Fokus der zukünftigen Forschung stehen. Durch die Ergebnisse dieser Arbeit und weiterer Studien scheint eine maximale Optimierung der ECCO₂R bis hin zur Elimination des gesamten CO₂-Haushaltes eines Patienten über einen doppelumigen Katheter möglich. Sollte dieser wissenschaftliche Fortschritt in den nächsten Jahren gelingen, wäre eine wesentlich schnellere und bessere Mobilisierung der Patienten sowie ein gesteigerter Patientenkomfort durch geringere Invasivität des Verfahrens möglich. Voraussichtlich könnte hierdurch der Anteil an nicht sedierten, wachen Patienten an ECCO₂R gesteigert und somit weitere Risiken der Therapie minimiert werden.

Es ist wünschenswert, dass durch die nun breite Bekanntheit der extrakorporalen Lungenersatzverfahren über den medizinischen Bereich hinaus weiterführende Forschung angeregt wird und unsere angestrebten Ziele bereits in naher Zukunft in die Wirklichkeit und den klinischen Alltag umgesetzt werden können.

6. Literaturverzeichnis

1. Abrams, D.C., Brenner, K., Burkart, K.M., Agerstrand, C.L., Thomashow, B.M., Bacchetta, M., Brodie, D., 2013. Pilot study of extracorporeal carbon dioxide removal to facilitate extubation and ambulation in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 10, 307–314.
2. Arazawa, D.T., Kimmel, J.D., Federspiel, W.J., 2015a. Kinetics of CO₂ exchange with carbonic anhydrase immobilized on fiber membranes in artificial lungs. *J. Mater. Sci. Mater. Med.* 26, 193.
3. Arazawa, D.T., Kimmel, J.D., Finn, M.C., Federspiel, W.J., 2015b. Acidic sweep gas with carbonic anhydrase coated hollow fiber membranes synergistically accelerates CO₂ removal from blood. *Acta Biomater.* 25, 143–149.
4. Barrett, N.A., Hart, N., Camporota, L., 2019. In-vitro performance of a low flow extracorporeal carbon dioxide removal circuit. *Perfusion* 267659119865115.
5. Bein, T., Weber-Carstens, S., Goldmann, A., Müller, T., Staudinger, T., Brederlau, J., Muellenbach, R., Dembinski, R., Graf, B.M., Wewalka, M., Philipp, A., Wernecke, K.-D., Lubnow, M., Slutsky, A.S., 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 Med.* 39, 847–856.
6. Beloncle, F., Brochard, L., 2015. Extracorporeal CO₂ removal for chronic obstructive pulmonary disease: too risky or ready for a trial? *Crit. Care Med.* 43, 245–246.
7. Biscotti, M., Gannon, W.D., Agerstrand, C., Abrams, D., Sonett, J., Brodie, D., Bacchetta, M., 2017. Awake Extracorporeal Membrane Oxygenation as Bridge to Lung Transplantation: A 9-Year Experience. *Ann. Thorac. Surg.* 104, 412–419.
8. Braune, S., Sieweke, A., Brettner, F., Staudinger, T., Joannidis, M., Verbrugge, S., Frings, D., Nierhaus, A., Wegscheider, K., Kluge, S., 2016. The feasibility and safety of extracorporeal carbon dioxide removal to avoid intubation in patients with COPD unresponsive to noninvasive ventilation for acute hypercapnic respiratory failure (ECLAIR study): multicentre case-control study. *Intensive Care Med.* 42, 1437–1444.
9. Burki, N.K., Mani, R.K., Herth, F.J.F., Schmidt, W., Teschler, H., Bonin, F., Becker, H., Randerath, W.J., Stieglitz, S., Hagemeyer, L., Priegnitz, C., Pfeifer, M., Blaas, S.H., Putensen, C., Theuerkauf, N., Quintel, M., Moerer, O., 2013. A novel extracorporeal

- CO(2) removal system: results of a pilot study of hypercapnic respiratory failure in patients with COPD. *Chest* 143, 678–686.
10. Chanutin, A., Curnish, R.R., 1967. Effect of organic and inorganic phosphates on the oxygen equilibrium of human erythrocytes. *Arch. Biochem. Biophys.* 121, 96–102.
 11. Collaud, S., Benden, C., Ganter, C., Hillinger, S., Opitz, I., Schneiter, D., Schuepbach, R., Inci, I., Weder, W., 2016. Extracorporeal Life Support as Bridge to Lung Retransplantation: A Multicenter Pooled Data Analysis. *Ann. Thorac. Surg.* 102, 1680–1686.
 12. Combes, A., Auzinger, G., Capellier, G., du Cheyron, D., Clement, I., Consales, G., Dabrowski, W., De Bels, D., de Molina Ortiz, F.J.G., Gottschalk, A., Hilty, M.P., Pestaña, D., Sousa, E., Tully, R., Goldstein, J., Harenski, K., 2020. ECCO2R therapy in the ICU: consensus of a European round table meeting. *Crit. Care* 24, 490.
 13. de Villiers Hugo, J., Sharma, A.S., Ahmed, U., Weerwind, P.W., 2017. Quantification of Carbon Dioxide Removal at Low Sweep Gas and Blood Flows. *J. Extra. Corpor. Technol.* 49, 257–261.
 14. Del Sorbo, L., Fan, E., Nava, S., Ranieri, V.M., 2016. ECCO2R in COPD exacerbation only for the right patients and with the right strategy. *Intensive Care Med.* 42, 1830–1831.
 15. Elliot, S.C., Paramasivam, K., Oram, J., Bodenham, A.R., Howell, S.J., Mallick, A., 2007. Pumpless extracorporeal carbon dioxide removal for life-threatening asthma. *Crit. Care Med.* 35, 945–948.
 16. Fanelli, V., Ranieri, M., Mancebo, J., 2016. Feasibility and safety of low-flow extracorporeal carbon dioxide removal to facilitate ultraprotective ventilation in patients with moderate acute respiratory distress syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 20, 36.
 17. Fuehner, T., Kuehn, C., Hadem, J., Wiesner, O., Gottlieb, J., Tudorache, I., Olsson, K.M., Greer, M., Sommer, W., Welte, T., Haverich, A., Hoeper, M.M., Warnecke, G., 2012. Extracorporeal membrane oxygenation in awake patients as bridge to lung transplantation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 185, 763–768.
 18. Funakubo, A., Taga, I., McGillicuddy, J.W., Fukui, Y., Hirschl, R.B., Bartlett, R.H., 2003. Flow vectorial analysis in an artificial implantable lung. *ASAIO J. Am. Soc. Artif. Intern. Organs* 1992 49, 383–387.
 19. Gartner, M.J., Wilhelm, C.R., Gage, K.L., Fabrizio, M.C., Wagner, W.R., 2000. Modeling Flow Effects on Thrombotic Deposition in a Membrane Oxygenator. *Artif. Organs* 24, 29–36.

20. Hilty, M.P., Riva, T., Cottini, S.R., Kleinert, E.-M., Maggiorini, A., Maggiorini, M., 2017. Low flow veno-venous extracorporeal CO₂ removal for acute hypercapnic respiratory failure. *Minerva Anesthesiol.* 83, 812–823.
21. Högman, C.F., Löf, H., Meryman, H.T., 2006. Storage of red blood cells with improved maintenance of 2,3-bisphosphoglycerate. *Transfusion (Paris)* 46, 1543–1552.
22. Jeffries, R.G., Lund, L., Frankowski, B., Federspiel, W.J., 2017. An extracorporeal carbon dioxide removal (ECCO₂R) device operating at hemodialysis blood flow rates. *Intensive Care Med. Exp.* 5.
23. Karagiannidis, C., Kampe, K.A., Sipmann, F.S., Larsson, A., Hedenstierna, G., Windisch, W., Mueller, T., 2014. Venovenous extracorporeal CO₂ removal for the treatment of severe respiratory acidosis: pathophysiological and technical considerations. *Crit. Care* 18, R124.
24. Karagiannidis, C., Strassmann, S., Brodie, D., Ritter, P., Larsson, A., Borchardt, R., Windisch, W., 2017. Impact of membrane lung surface area and blood flow on extracorporeal CO₂ removal during severe respiratory acidosis. *Intensive Care Med. Exp.* 5, 34.
25. Kennedy, A.C., Valtis, D.J., 1954. The Oxygen Dissociation Curve in Anemia Of Various Types. *J. Clin. Invest.* 33, 1372–1381.
26. Kluge, S., Braune, S.A., Engel, M., Nierhaus, A., Frings, D., Ebel, H., Uhrig, A., Metschke, M., Wegscheider, K., Suttrop, N., Rousseau, S., 2012. Avoiding invasive mechanical ventilation by extracorporeal carbon dioxide removal in patients failing noninvasive ventilation. *Intensive Care Med.* 38, 1632–1639.
27. Lim, S., 2007. Metabolic acidosis. *Acta Medica Indones.* 39, 145–150.
28. Madhani, S.P., May, A.G., Frankowski, B.J., Burgreen, G.W., Federspiel, W.J., 2020. Blood Recirculation Enhances Oxygenation Efficiency of Artificial Lungs. *ASAIO J. Artif. Organ Res. Dev.* Online First.
29. May, A.G., Jeffries, R.G., Frankowski, B.J., Burgreen, G.W., Federspiel, W.J., 2018. Bench Validation of a Compact Low-Flow CO₂ Removal Device. *Intensive Care Med. Exp.* 6, 34.
30. Morales-Quinteros, L., Del Sorbo, L., Artigas, A., 2019. Extracorporeal carbon dioxide removal for acute hypercapnic respiratory failure. *Ann. Intensive Care* 9.
31. Morelli, A., Del Sorbo, L., Pesenti, A., Ranieri, V.M., Fan, E., 2017. Extracorporeal carbon dioxide removal (ECCO₂R) in patients with acute respiratory failure. *Intensive Care Med.* 43, 519–530.

32. Moss, C., Galtrey, E., Camporota, L., Meadows, C., Gillon, S., Ioannou, N., Barrett, N., 2016. A retrospective observational case series of low flow veno-venous extracorporeal carbon dioxide removal use in patients with respiratory failure. *62 4* 458–462.
33. Nava, S., Hill, N., 2009. Non-invasive ventilation in acute respiratory failure. *Lancet Lond. Engl.* 374, 250–259.
34. Nichani, S., 1999. Combined lung injury, meningitis and cerebral edema: how permissive can hypercapnia be? *Intensive Care Med.* 25, 125–126.
35. Parienti, J.-J., Mongardon, N., Mégarbane, B., Mira, J.-P., Kalfon, P., Gros, A., Marqué, S., Thuong, M., Pottier, V., Ramakers, M., Savary, B., Seguin, A., Valette, X., Terzi, N., Sauneuf, B., Cattoir, V., Mermel, L.A., du Cheyron, D., 2015. Intravascular Complications of Central Venous Catheterization by Insertion Site. *N. Engl. J. Med.* 373, 1220–1229.
36. Perme, C.S., Southard, R.E., Joyce, D.L., Noon, G.P., Loebe, M., 2006. Early mobilization of LVAD recipients who require prolonged mechanical ventilation. *Tex. Heart Inst. J.* 33, 130–133.
37. Pisani, L., Fasano, L., Corcione, N., Comellini, V., Guerrieri, A., Ranieri, M.V., Nava, S., 2015. Effects of Extracorporeal CO₂ Removal on Inspiratory Effort and Respiratory Pattern in Patients Who Fail Weaning from Mechanical Ventilation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 192, 1392–1394.
38. Pruijsten, R., van Thiel, R., Hool, S., Saeijs, M., Verbiest, M., Reis Miranda, D., 2014. Mobilization of patients on venovenous extracorporeal membrane oxygenation support using an ECMO helmet. *Intensive Care Med.* 40, 1595–1597.
39. Roncon-Albuquerque, R., Carona, G., Neves, A., Miranda, F., Castelo-Branco, S., Oliveira, T., Paiva, J.A., 2014. Venovenous extracorporeal CO₂ removal for early extubation in COPD exacerbations requiring invasive mechanical ventilation. *Intensive Care Med.* 40, 1969–1970.
40. Scaravilli, V., Kreyer, S., Belenkiy, S., Linden, K., Zanella, A., Li, Y., Dubick, M.A., Cancio, L.C., Pesenti, A., Batchinsky, A.I., 2016. Extracorporeal Carbon Dioxide Removal Enhanced by Lactic Acid Infusion in Spontaneously Breathing Conscious Sheep. *Anesthesiology* 124, 674–682.
41. Scaravilli, V., Kreyer, S., Linden, K., Belenkiy, S., Pesenti, A., Zanella, A., Cancio, L.C., Batchinsky, A.I., 2015. Enhanced Extracorporeal CO₂ Removal by Regional Blood Acidification: Effect of Infusion of Three Metabolizable Acids. *ASAIO J. Am. Soc. Artif. Intern. Organs* 1992 61, 533–539.

42. Schellongowski, P., Riss, K., Staudinger, T., Ullrich, R., Krenn, C.G., Sitzwohl, C., Bojic, A., Wohlfarth, P., Sperr, W.R., Rabitsch, W., Aigner, C., Taghavi, S., Jaksch, P., Klepetko, W., Lang, G., 2015. Extracorporeal CO₂ removal as bridge to lung transplantation in life-threatening hypercapnia. *Transpl. Int. Off. J. Eur. Soc. Organ Transplant.* 28, 297–304.
43. Schwärzel, L.S., Jungmann, A.M., Schmoll, N., Caspari, S., Seiler, F., Muellenbach, R.M., Bewarder, M., Dinh, Q.T., Bals, R., Lepper, P.M., Omlor, A.J., 2021. Comparison of Circular and Parallel-Plated Membrane Lungs for Extracorporeal Carbon Dioxide Elimination. *Membranes* 11, 398.
44. Schwärzel, L.S., Jungmann, A.M., Schmoll, N., Caspari, S., Seiler, F., Muellenbach, R.M., Bewarder, M., Thai Dinh, Q., Bals, R., Lepper, P.M., Omlor, A.J., 2022. Preclinical Evaluation of a New ECCO₂R Setup. *ASAIO J.*
45. Schwärzel, L.S., Jungmann, A.M., Schmoll, N., Seiler, F., Muellenbach, R.M., Schenk, J., Dinh, Q.T., Bals, R., Lepper, P.M., Omlor, A.J., 2020. A mock circulation loop to test extracorporeal CO₂ elimination setups. *Intensive Care Med. Exp.* 8, 52.
46. Seiler, F., Trudzinski, F., Hennemann, K., Niermeyer, T., Schmoll, C., Kamp, A., Bals, R., Muellenbach, R., Haake, H., Lepper, P.M., 2017. Effektivität und Sicherheit der extrakorporalen CO₂-Elimination unter Verwendung der Homburger Lunge – eine retrospektive Fallserie, in: *Pneumologie*. Presented at the 58. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V., Georg Thieme Verlag KG, p. V465.
47. Seiler, Frederik, Trudzinski, F.C., Hennemann, K., Niermeyer, T., Schmoll, C., Kamp, A., Bals, R., Muellenbach, R.M., Haake, H., Lepper, P.M., 2017. The Homburg Lung: Efficacy and Safety of a Minimal-Invasive Pump-Driven Device for Venovenous Extracorporeal Carbon Dioxide Removal. *ASAIO J. Am. Soc. Artif. Intern. Organs* 1992 63, 659–665.
48. Seiler, F., Trudzinski, F.C., Kredel, M., Lotz, C., Lepper, P.M., Muellenbach, R.M., 2019. Update: akute hyperkapnische respiratorische Insuffizienz. *Med. Klin. - Intensivmed. Notfallmedizin* 114, 234–239.
49. Slutsky, A.S., Ranieri, V.M., 2013. Ventilator-induced lung injury. *N. Engl. J. Med.* 369, 2126–2136.
50. Stengl, M., Ledvinova, L., Chvojka, J., Benes, J., Jarkovska, D., Holas, J., Soukup, P., Svirglerová, J., Matejovic, M., 2013. Effects of clinically relevant acute hypercapnic and

- metabolic acidosis on the cardiovascular system: an experimental porcine study. *Crit. Care Lond. Engl.* 17, R303.
51. Strassmann, S., Merten, M., Schäfer, S., de Moll, J., Brodie, D., Larsson, A., Windisch, W., Karagiannidis, C., 2019a. Impact of sweep gas flow on extracorporeal CO₂ removal (ECCO₂R). *Intensive Care Med. Exp.* 7, 17.
52. Wnek, G., Bowlin, G. (Eds.), 2008. Lung, Artificial: Basic Principles and Current Applications / William J. Federspiel, Kristie A. Henchir, in: *Encyclopedia of Biomaterials and Biomedical Engineering*. CRC Press, pp. 1693–1704.
53. Zanella, A., Giani, M., Redaelli, S., Mangili, P., Scaravilli, V., Ormas, V., Costanzi, M., Albertini, M., Bellani, G., Patroniti, N., Pesenti, A., 2013. Infusion of 2.5 meq/min of Lactic Acid minimally increases CO₂ production compared to an isocaloric glucose infusion in healthy anesthetized, mechanically ventilated pigs. *Crit. Care Lond. Engl.* 17, R268.
54. Zanella, A., Mangili, P., Giani, M., Redaelli, S., Scaravilli, V., Castagna, L., Sosio, S., Pirrone, F., Albertini, M., Patroniti, N., Pesenti, A., 2014a. Extracorporeal carbon dioxide removal through ventilation of acidified dialysate: an experimental study. *J. Heart Lung Transplant. Off. Publ. Int. Soc. Heart Transplant.* 33, 536–541.
55. Zanella, A., Mangili, P., Redaelli, S., Scaravilli, V., Giani, M., Ferlicca, D., Scaccabarozzi, D., Pirrone, F., Albertini, M., Patroniti, N., Pesenti, A., 2014b. Regional blood acidification enhances extracorporeal carbon dioxide removal: a 48-hour animal study. *Anesthesiology* 120, 416–424.
56. Zanella, A., Patroniti, N., Isgro, S., 2009. Blood acidification enhances carbon dioxide removal of membrane lung: an experimental study. *Intensive Care Med.*

7. Publikation

Teile dieser Arbeit wurden publiziert:

- Schwärzel, L.S.*, **Jungmann, A.M.***, Schmoll, N., Seiler, F., Muellenbach, R.M., Schenk, J., Dinh, Q.T., Bals, R., Lepper, P.M., Omlor, A.J., 2020. A mock circulation loop to test extracorporeal CO₂ elimination setups. *Intensive Care Med. Exp.* 8, 52.
* equal contribution
- Schwärzel, L.S.*, **Jungmann, A.M.***, Schmoll, N., Caspari, S., Seiler, F., Muellenbach, R.M., Bewarder, M., Thai Dinh, Q., Bals, R., Lepper, P.M., Omlor, A.J., 2022. Preclinical Evaluation of a New ECCO₂R Setup. *ASAIO J.*
* equal contribution
- Schwärzel, L.S.*, **Jungmann, A.M.***, Schmoll, N., Caspari, S., Seiler, F., Muellenbach, R.M., Bewarder, M., Dinh, Q.T., Bals, R., Lepper, P.M., Omlor, A.J., 2021. Comparison of Circular and Parallel-Plated Membrane Lungs for Extracorporeal Carbon Dioxide Elimination. *Membranes* 11, 398.
* equal contribution

Weitere Publikationen:

- Caspari, S., Schwärzel, L.S., **Jungmann, A.M.**, Schmoll, N., Seiler, F., Muellenbach, R.M., Krawczyk, M., Dinh, Q.T., Bals, R., Lepper, P.M., Omlor, A.J., 2022. A Novel Mock Circuit to Test Full-Flow Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Membranes* 12, 493.

Vorträge und Tagungsbeiträge:

- September 2019: PowerPoint Präsentation und Poster Discussion bei dem ERS International Congress 2019 in Madrid zum Thema “ECMO, ECCO₂R and other rescue therapies in acute respiratory failure”

8. Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Philipp Lepper, der durch seine Unterstützung und Beratung diese Arbeit erst ermöglichte.

Weiterhin danke ich meinem Betreuer Herrn Dr. med. Albert Omlor, welcher mit seinen Ideen Lösungen für alle Probleme fand und selbst nach einem langen Arbeitstag bei Experimenten immer helfend beiseite stand.

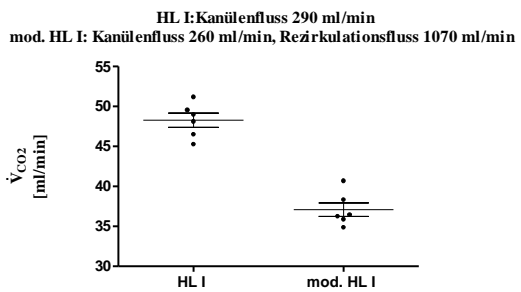
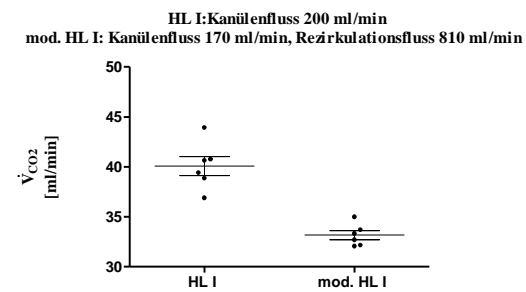
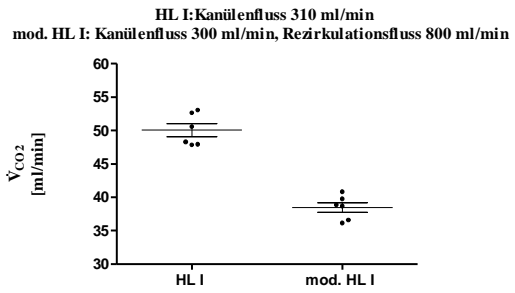
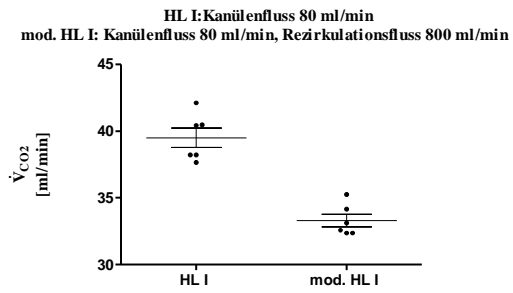
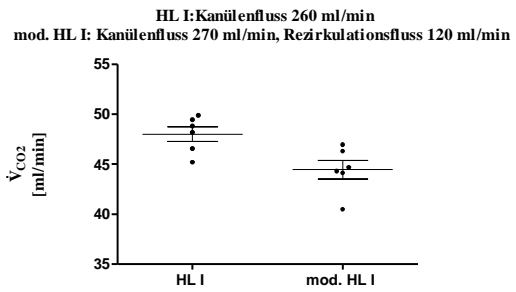
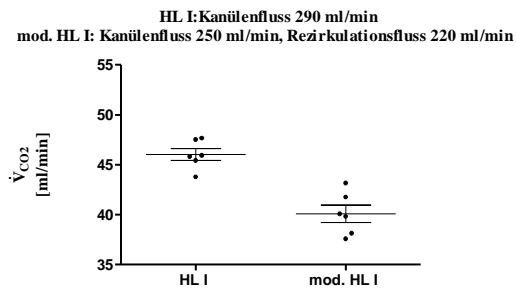
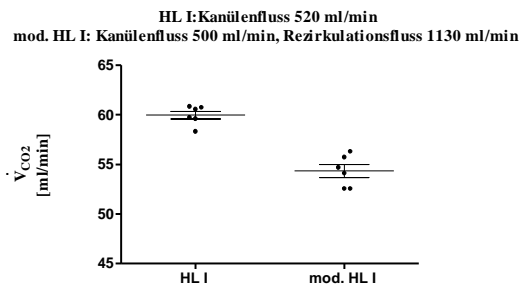
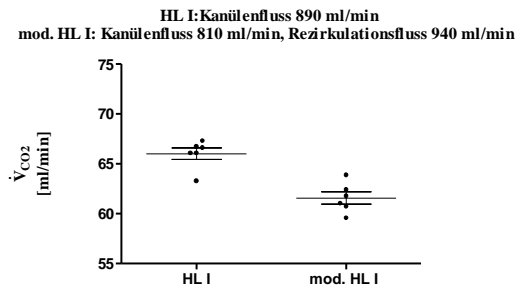
Hervorheben möchte ich zudem die Zusammenarbeit mit der Hämatookologie unter Herrn PD Dr. Moritz Bewarder, welche uns nach einem Wasserrohrbruch ihr Labor zur Verfügung stellten.

Nicht zuletzt danke ich dem Metzger „Peter Braun“ in Homburg, der uns kostenlos frisches Schweineblut zur Verfügung stellte und somit unsere Experimente überhaupt ermöglichte.

9. Lebenslauf

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.

10. Anhang



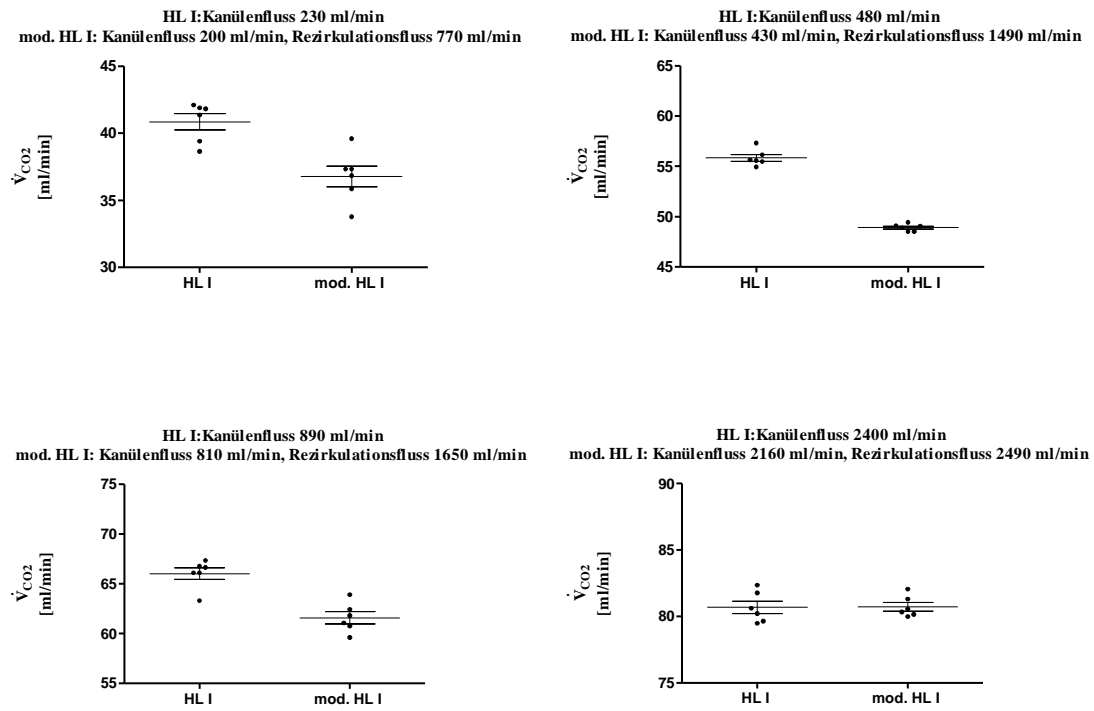


Abbildung 9: Grafiken zu Tabelle 3: Vergleich der CO₂-Auswaschraten (\dot{V}_{CO_2}) mit geschlossener (HL I) und geöffneter Rezirkulationsschleife (mod. HL I)

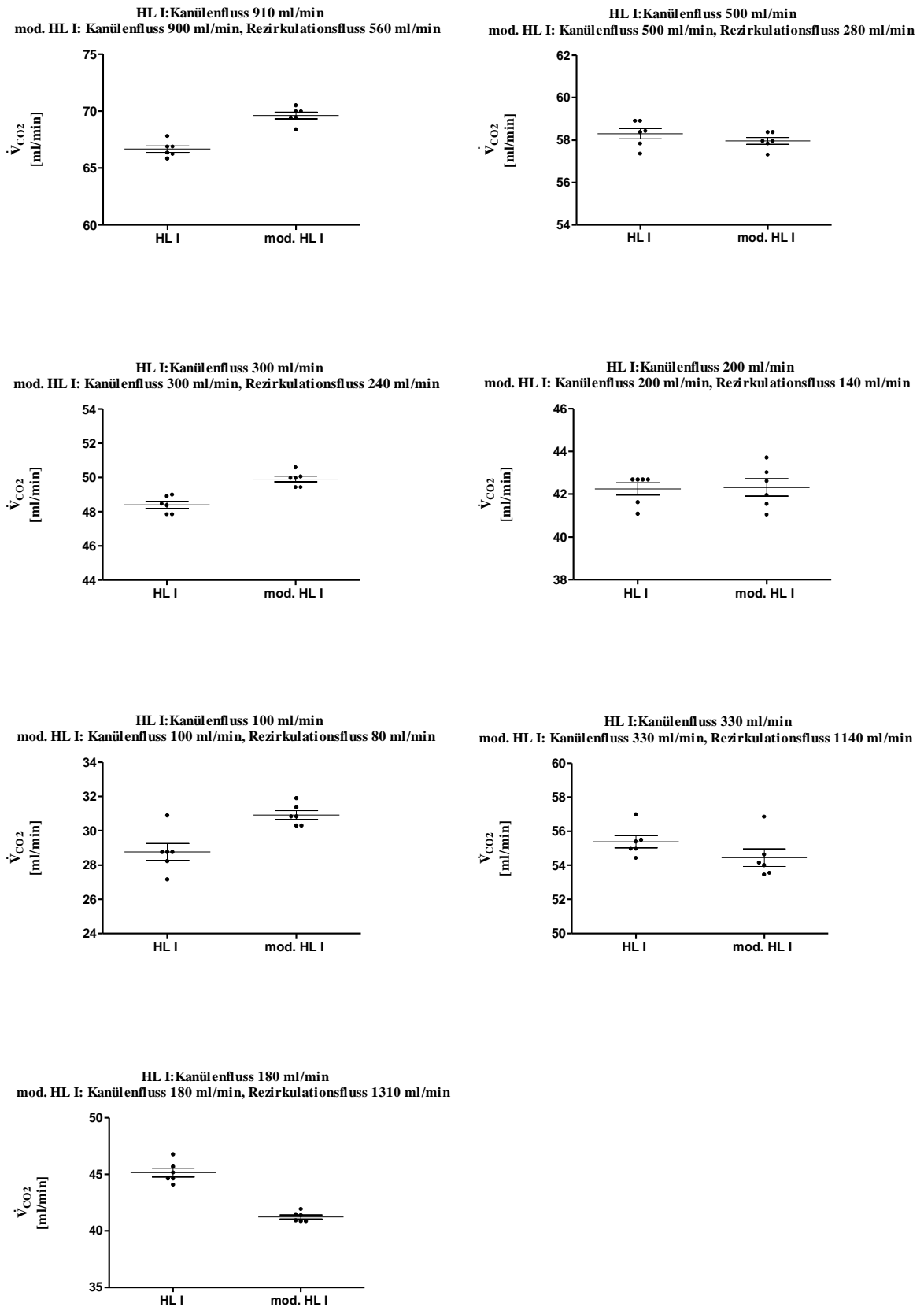


Abbildung 10: Grafiken zu Tabelle 4: Effekt einer RPM-adjustierten Rezirkulationsschleife auf die CO₂-Auswaschrates (\dot{V}_{CO_2})

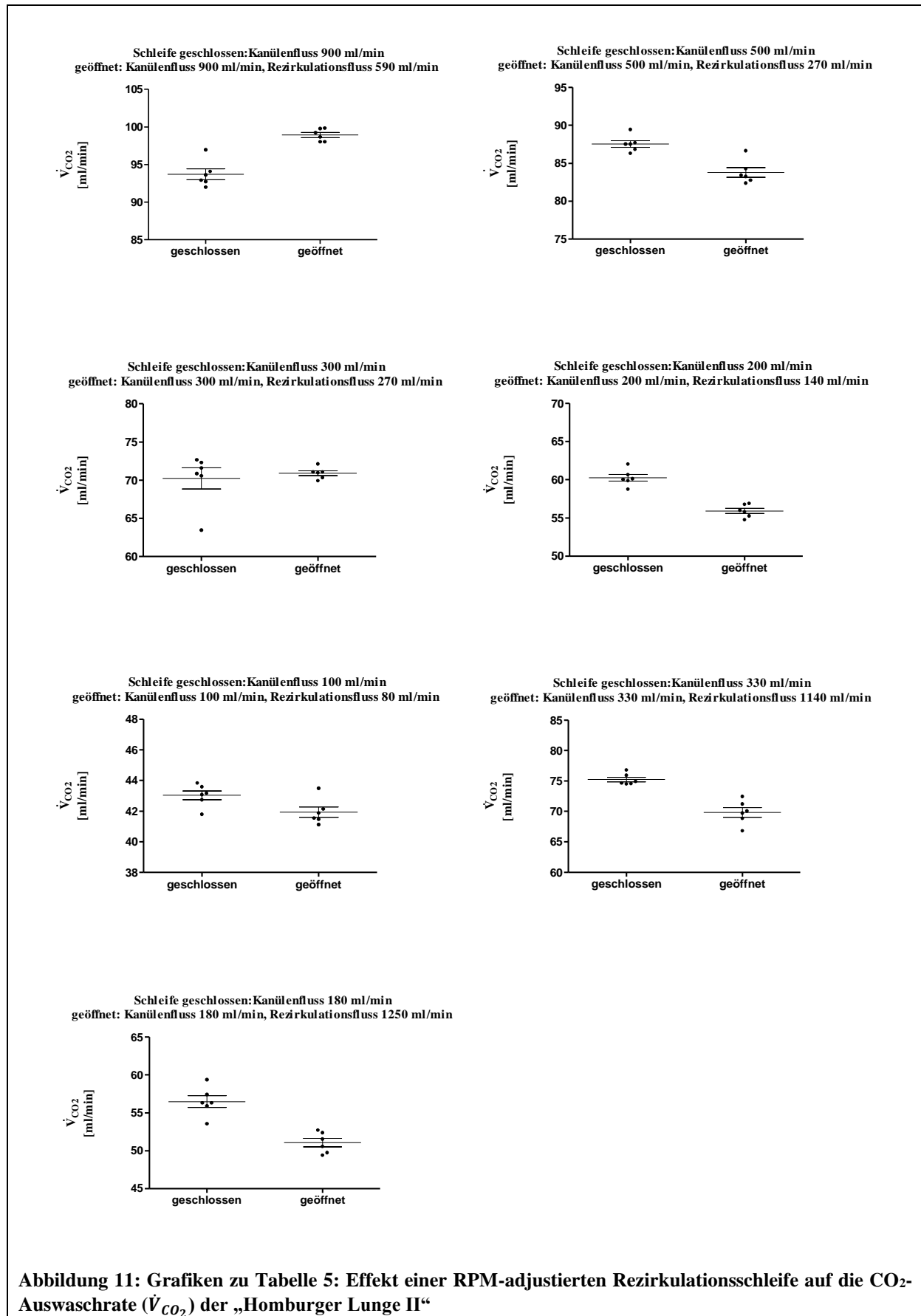


Abbildung 11: Grafiken zu Tabelle 5: Effekt einer RPM-adjustierten Rezirkulationsschleife auf die CO₂-Auswaschrate (\dot{V}_{CO_2}) der „Homburger Lunge II“

Tabelle 7: Vergleich der CO₂-Auswaschrate (\dot{V}_{CO_2}) der „Homburger Lunge II“ mit der „Homburger Lunge I“ (HL I) (modifiziert nach Schwärzel, Jungmann et. al, 2022)

Kanülen- fluss [ml/min]	Rezirkulations- fluss [ml/min]	Membran- fluss [ml/min]	Rezirkula- tionsrate [%]	Testauf- bau	\dot{V}_{CO_2} [ml/min] +/- SD	Signifikanz
600	geschlossen	600		HL I	93,6 +/- 1,15	p = 0,001
600	1000	1600	62,5	HL II	87,2 +/- 0,61	
1200	geschlossen	1200		HL I	106,5 +/- 1,44	ns
1200	1000	2200	45,45	HL II	109,3 +/- 1,15	