

Aus der Klinik für Pneumologie, Allergologie, Beatmungs- und Umweltmedizin,  
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

Direktor: Univ.-Prof. Dr. Dr. Robert Bals

**Ein tierversuchsfreies Modell für extrakorporale  
Kohlenstoffdioxideliminierung: Entwicklung und  
Anwendung zur Erforschung portabler Ansätze**

*Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin*

**der Medizinischen Fakultät**

**der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES**

2023

vorgelegt von:

Leonie Sophie Omlor, geboren Leonie Sophie Schwärzel

am: 21.09.1996 in Crailsheim

*meiner Familie gewidmet*

# Inhaltsverzeichnis

<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>I</b>
<b>TABELLENVERZEICHNIS .....</b>	<b>II</b>
<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....</b>	<b>III</b>
<b>1. ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>1</b>
1.1 Deutsche Zusammenfassung .....	1
1.2 Abstract: Animal-experiment-free model for extracorporeal carbon dioxide elimination: Development and Application for the exploration of portable approaches .....	2
<b>2. EINLEITUNG .....</b>	<b>4</b>
2.1 Literaturübersicht.....	4
2.1.1 Extrakorporale Lungenersatzverfahren.....	4
2.1.2 Funktion und klinische Anwendung von extrakorporaler Kohlenstoffdioxideliminierung.....	5
2.1.3 Risiken und Komplikationen der Therapie von verschiedenen Krankheitsbildern mit extrakorporaler Kohlenstoffdioxideliminierung.....	8
2.1.4 Extrakorporale Kohlenstoffdioxideliminierung als Alternative zu Tierversuchen.....	9
2.1.5 Modelltestung von extrakorporaler Kohlenstoffdioxideliminierung.....	10
2.1.6 Entwicklung eines portablen Systems für extrakorporale Kohlenstoffdioxideliminierung.....	12
2.2 Ziel der Arbeit und Fragestellung.....	13
2.2.1 Intention der Arbeit.....	13
2.2.2 Studiendesign.....	14

<b>3. MATERIAL UND METHODE .....</b>	<b>15</b>
3.1 Entwicklung eines „in-vitro“ ECCO <sub>2</sub> R-Modell.....	15
3.1.1 Verwendete Materialien.....	15
3.1.2 Allgemeiner Aufbau des Modells .....	21
3.2 Anwendung des Modells zur Erforschung der zugrundeliegenden Physiologie .....	23
3.2.1 Abhängigkeit der CO <sub>2</sub> -Auswaschrates vom Spülgasfluss.....	23
3.2.2 Abhängigkeit der Sauerstofftransferrates vom Spülgasfluss.....	23
3.2.3 Einfluss des Hämoglobinwerts im Blut auf die CO <sub>2</sub> -Auswaschrates.....	24
3.2.4 Einfluss des venösen CO <sub>2</sub> -Partialdruck im Gesamtsystem auf die CO <sub>2</sub> - Auswaschrates .....	24
3.2.5 Einfluss der Kontaktzeit auf die CO <sub>2</sub> -Auswaschrates für verschiedene CO <sub>2</sub> - Partialdrücke im Blut .....	24
3.2.6 Alterungsprozesse im Oxygenator .....	24
3.2.7 Regenerierungsprozess des Oxygenators.....	25
3.3 Anwendung des Modells zur Entwicklung einer portablen extrakorporalen Kohlenstoffdioxideliminierung.....	25
3.3.1 Unterschied von reinem Sauerstoff und Raumluft als Spülgases auf die CO <sub>2</sub> - Auswaschrates und die Sauerstofftransferrates.....	25
3.3.2 Unterschied von Überdruck und Unterdruck zur Erzeugung des Gasflusses .....	25
3.3.3 Autonomie einer portablen extrakorporalen Kohlenstoffdioxideliminierung .....	25
3.4 Statistik .....	26
<b>4. ERGEBNISSE .....</b>	<b>27</b>
4.1 Entwicklung eines „in-vitro“ ECCO <sub>2</sub> R-Modell.....	27
4.1.1 Kalibrierung der Massendurchflussmesser .....	27

4.1.2	Zirkulierende Flüssigkeit .....	27
4.2	Anwendung des Modells zur Erforschung der zugrundeliegenden Physiologie .....	28
4.2.1	Abhängigkeit der CO <sub>2</sub> -Auswaschrates vom Spülgasfluss.....	28
4.2.2	Abhängigkeit der Sauerstofftransferrate vom Spülgasfluss.....	29
4.2.3	Einfluss des Hämoglobinwerts im Blut auf die CO <sub>2</sub> -Auswaschrates.....	29
4.2.4	Einfluss des venösen CO <sub>2</sub> -Partialdruck im Gesamtsystem auf die CO <sub>2</sub> - Auswaschrates .....	30
4.2.5	Einfluss der Kontaktzeit auf die CO <sub>2</sub> -Auswaschrates für verschiedene CO <sub>2</sub> - Partialdrücke im Blut .....	31
4.2.6	Alterungsprozesse im Oxygenator .....	31
4.2.7	Regenerierungsprozess des Oxygenators.....	32
4.3	Anwendung des Modells zur Entwicklung einer portablen extrakorporalen Kohlenstoffdioxideliminierung.....	33
4.3.1	Unterschied von reinem Sauerstoff und Raumluft als Spülgase auf die CO <sub>2</sub> - Auswaschrates und die Sauerstofftransferrates.....	33
4.3.2	Unterschied von Überdruck und Unterdruck zur Erzeugung des Gasflusses .....	35
4.3.3	Autonomie einer portablen extrakorporalen Kohlenstoffdioxideliminierung .....	36
<b>5.</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>37</b>
5.1	Entwicklung eines „in-vitro“ ECCO <sub>2</sub> R-Modell.....	37
5.2	Anwendung des Modells zu Erforschung der zugrundeliegenden Physiologie .....	42
5.3	Anwendung des Modells zur Entwicklung einer portablen extrakorporalen Kohlenstoffdioxideliminierung.....	47
5.4	Ausblick.....	49
<b>6.</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>50</b>

<b>7. PUBLIKATION UND DANKSAGUNG.....</b>	<b>60</b>
7.1 Publikation.....	60
7.2 Danksagung .....	62
<b>8. LEBENSLAUF .....</b>	<b>63</b>

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematischer Aufbau eines Einweg-Fluss-Modells.....	11
Abbildung 2: Schematischer Aufbau eines Einzelkreislaufmodells. ....	11
Abbildung 3: Schematischer Aufbau eines Doppelkreislaufmodells.....	12
Abbildung 4: Aufbau eines Oxygenators. ....	16
Abbildung 5: Aufbau des Rotaflow-Zentrifugalpumpensystem. ....	17
Abbildung 6: Außendarstellung des Quadrox iD pediatric.....	18
Abbildung 7: Darstellung des eingesetzten Massendurchflussmessers. ....	19
Abbildung 8: Darstellung eines Luer-Lock-Dreiwegehahns. ....	20
Abbildung 9: Schematische und photographische Darstellung des Modells.....	21
Abbildung 10: Versuchsaufbau zur Bestimmung des Stromverbrauchs einer Turbine. ....	26
Abbildung 11: Kalibrierung der Massendurchflussmesser für verschiedene Gasflüsse.....	27
Abbildung 12: Einfluss der zirkulierenden Flüssigkeit auf die CO <sub>2</sub> -Eliminierung. ....	28
Abbildung 13: Zusammenhang zwischen Spülgasfluss und CO <sub>2</sub> -Eliminierung.....	28
Abbildung 14: Einfluss des Spülgasfluss auf die Sauerstofftransferrate ..... 29	29
Abbildung 15: Abhängigkeit der CO <sub>2</sub> -Eliminierung vom Hämoglobinwert für Werte von 12; 7 und 4 g/dL. ....	30
Abbildung 16: Einfluss des p <sub>v</sub> CO <sub>2</sub> auf die CO <sub>2</sub> -Eliminierung bei Spülgasflüssen von 4 und 7 L/min. ....	30
Abbildung 17: Einfluss der Kontaktzeit t auf den p <sub>g</sub> CO <sub>2</sub> für p <sub>v</sub> CO <sub>2</sub> -Werte im Blut von 50mmHg und 35mmHg.....	31
Abbildung 18: Alterung des Oxygenators über die Zeit. ....	32
Abbildung 19: Regenerierung eines bereits eingesetzten Oxygenators mit Natronlauge.....	32
Abbildung 20: Vergleich der Sauerstofftransferrate von reinem Sauerstoff und Raumluft. ...	33
Abbildung 21: Aufbau der Homburger Lunge mit einer Avalon-Elite Kanüle, einer Rotaflow- Zentrifugalpumpe und dem Quadrox iD pediatric als Testoxygenator.....	37

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Übersicht der verwendeten Materialien in den beiden Kreisläufen des Doppelkreislaufmodells .....	22
Tabelle 2: Verwendete Software .....	26
Tabelle 3: Vergleich der CO <sub>2</sub> -Auswaschrates von reinem Sauerstoff und Raumluft als Spülgase .....	34
Tabelle 4: Vergleich von Unterdruck und Überdruck zur Erzeugung des Spülgases .....	35
Tabelle 5: Gegenüberstellung von dem erzeugten Druck durch die Turbine und dem jeweiligen Stromverbrauch .....	36

## Abkürzungsverzeichnis

$A_{\text{Faser}}$	Gesamtquerschnitt Hohlfaser
ARDS	Acute respiratory distress syndrome
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CPAP	Continuous positive airway pressure
ECCO <sub>2</sub> R	Extrakorporale Kohlenstoffdioxideliminierung
EKs	Erythrozytenkonzentrate
$FiO_2$	Inspiratorische Sauerstofffraktion
Hb	Hämoglobinwert
IMV-Therapie	Invasive Beatmungstherapie
$l_{\text{Faser}}$	Länge Hohlfaser
NIV-Therapie	Nicht invasive Beatmungstherapie
$p_aO_2$	Arterieller Sauerstoffpartialdruck
$p_{\text{atm}}$	Atmosphärischer Druck
PBS	Phosphatgepufferte Kochsalzlösung
PECLA	Pumpenlose extrakorporale Lungenunterstützungssysteme
PEEP	Positiver endexpiratorischer Druck
$p_gCO_2$	Kohlenstoffdioxidpartialdruck am Spülgas
$pO_2$	Sauerstoffpartialdruck
PVC	Polyvinylchlorid
$p_vCO_2$	Venöser Kohlenstoffdioxidpartialdruck
$Q_{\text{blood}}$	Blutfluss
$QCO_2$	Kohlenstoffdioxidauswaschrage / Kohlenstoffdioxideliminierungsrate
$QO_2$	Sauerstofftransferrate
$Q_{\text{sweep}}$	Spülgasfluss
RPM	Rotationen pro Minute
$S_aO_2$	Arterielle Sauerstoffsättigung

S <sub>v</sub> O <sub>2</sub>	Venöse Sauerstoffsättigung
t	Kontaktzeit
vv-ECMO	Veno-venöse extrakorporale Membranoxygenierung

# 1. Zusammenfassung

## 1.1 Deutsche Zusammenfassung

Die extrakorporale Kohlenstoffdioxideliminierung ist ein wichtiges Verfahren, welches zur Therapie des hyperkapnischen Lungenversagens im klinischen Alltag zum Einsatz kommt. Sie wird hauptsächlich zur Vermeidung eines beatmungsassoziierten Lungenschadens eingesetzt. Die für diese Therapiemethode wesentlichen physiologischen Zusammenhänge sind nur unvollständig erforscht. Dementsprechend gibt es auch noch viel Potential zur Verbesserung und Weiterentwicklung der extrakorporalen Kohlenstoffdioxideliminierung. Ein wichtiger Aspekt, bei dem die aktuell verfügbaren Systeme Schwächen aufweisen, ist die Mobilität der Apparatur und des Patienten. Die Mobilität ist durch verschiedene technische Gegebenheiten wie die Systemgröße, die Kanülengröße und die Abhängigkeit von einem Sauerstoffreservoir beschränkt.

Goldstandard in der Weiterentwicklung und Erforschung der Technik ist bislang das Tiermodell. In der vorliegenden Dissertation wurde ein Modell entwickelt, mit dem ein extrakorporales Kohlenstoffdioxideliminierungssystem angeschlossen an einen Säugetierkörper ohne die Notwendigkeit von Tierversuchen simuliert werden kann. Mit diesem Modell wurden für die Therapie wichtige physiologische Zusammenhänge, wie die gesteigerte Leistungsfähigkeit der extrakorporalen Kohlenstoffdioxideliminierung in Bezug auf die Kohlenstoffdioxidauswaschung bei höheren Hämoglobinwerten, bei höheren Kohlenstoffdioxidpartialdrücken im Blut sowie bei höheren Spülgasflüssen unter standardisierten Bedingungen quantifiziert.

In einem weiteren Schritt dieser Arbeit wurde das Modell angewendet, um Lösungsansätze für das Zukunftskonzept einer portablen und mobilen extrakorporalen Kohlenstoffdioxideliminierung zu finden. Insbesondere die bisher notwendigen schweren Gasflaschen sind bei einem portablen System limitierend. Konkret wurde in den hier vorliegenden Experimenten festgestellt, dass Spülgasflüsse oberhalb von 6 Liter pro Minute nur wenig Zusatznutzen in Bezug auf die Kohlenstoffdioxidauswaschung bringen. Eine Begrenzung des Spülgasflusses auf den hier identifizierten ökonomischen Bereich würde somit schon die Verwendung kleinerer und leichter Gasflasche ermöglichen. Darüber hinaus war es aber auch ein Anliegen herauszufinden, ob man gegebenenfalls ganz auf eine Sauerstoffflasche verzichten kann, indem die ubiquitär verfügbare Raumluft als Spülgas verwendet wird. In diesem Fall könnte in einer zukünftigen portablen extrakorporalen Kohlenstoffdioxideliminierung eine Turbine einen Spülgasfluss aus Raumluft bereitstellen. Um diese Option zu testen wurden Raumluft und reiner Sauerstoff in Bezug auf die Kohlenstoffdioxideliminierung bei verschiedenen Flussraten gegenübergestellt. Es konnte zwar gezeigt werden, dass die Raumluft pro Volumeneinheit weniger Kohlenstoffdioxid auswäscht als reiner Sauerstoff, aber die Unterschiede waren relativ klein, sodass das Konzept nicht verworfen wurde. Daher

wurden in einem weiteren Schritt auch die technischen Aspekte einer möglichen Umsetzung im Modell simuliert. So wurde der Stromverbrauch einer Turbine bei verschiedenen Spülgasflüssen gemessen und daraus abgeschätzt, welche minimale Akkugröße für ein späteres portables System benötigt wird. Außerdem wurde gezeigt, dass es in Bezug auf die Effizienz keinen relevanten Unterschied macht, ob das Spülgas mit Unterdruck oder Überdruck durch den Oxygenator getrieben wird. In Zusammenschau der Ergebnisse ist davon auszugehen, dass ein mit einer Turbine betriebenes System ein vielversprechender Ansatz für eine portable extrakorporale Kohlenstoffdioxideliminierung darstellt.

### 1.2 Abstract: Animal-experiment-free model for extracorporeal carbon dioxide elimination: Development and Application for the exploration of portable approaches

Extracorporeal carbon dioxide elimination is an important method used in clinical settings to counteract hypercapnic respiratory lung failure and reduce ventilator induced lung injury. However, many of the physiological relationships for this therapy method have not been explained yet. Therefore, there is much potential to improve and further develop extracorporeal carbon dioxide elimination. One important aspect, where present systems show weaknesses, is the limited mobility due to different technical circumstances such as size of the system, size of the cannulas and dependence of an oxygen reservoir.

So far, the gold standard in the development and research of the technique is the animal model. In the following doctoral thesis, a mock model was developed to simulate an extracorporeal carbon dioxide elimination system connected to a mammal body and to perform experiments without the need of a living animal. The mock allowed us to quantify important physiological relationships under standardized conditions, such as the improved efficiency of extracorporeal carbon dioxide elimination in carbon dioxide removal for higher haemoglobin levels in blood, higher carbon dioxide partial pressure in blood and higher sweep gas flow rates.

In a further step of this work, the model was used to develop possible solutions for the future concept of a portable extracorporeal carbon dioxide elimination. In particular, the dependence of heavy oxygen bottles is a limiting factor for a portable system. In specific, it was shown, that sweep gas flow rates greater than 6 litre per minute only yield very limited increases in carbon dioxide transfer. Limiting the sweep gas flow to the identified economic area could allow the use of smaller and lighter oxygen bottles. On top of that, the goal was to find out, if it is possible to avoid the use of oxygen bottles completely by using ubiquitously available air as sweep gas. In this scenario, sweep gas could be provided with a turbine in a portable system. To test this option, pure oxygen and air were compared as sweep gases in their efficiency in carbon dioxide removal for different sweep gas flow rates. Air showed slightly lower carbon dioxide removal rates than pure oxygen. However, the difference was small, so we did not reject the concept. In the next step, technical aspects for realization of a portable system with a turbine to

provide sweep gas were simulated. The power consumption of a turbine for different sweep gas flow rates was measured to estimate the minimal size of a battery. Moreover, it was shown, that driving the sweep gas through the oxygenator with positive pressure or negative pressure does not show any difference in efficiency. All in all, it can be concluded that a system operated with a turbine is a promising approach for a portable extracorporeal carbon dioxide elimination system.

## 2. Einleitung

### 2.1 Literaturübersicht

#### 2.1.1 Extrakorporale Lungenersatzverfahren

Extrakorporale Lungenersatzverfahren werden zur Therapie eines schweren respiratorischen Versagens im Rahmen eines „Acute Respiratory Distress Syndrome“ (ARDS) und bei hyperkapnischer respiratorischer Insuffizienz mit einem hohen Risiko für einen beatmungsassoziierten Lungenschaden eingesetzt (Boeken et al., 2017; Lotz et al., 2016; Muellenbach, 2018). Sie dienen ausschließlich der Lungenunterstützung und können somit von den extrakorporalen Herz-Lungen-Unterstützungsverfahren (veno-arterielle extrakorporale Membranoxygenierung) abgegrenzt werden (Boeken et al., 2017). Die extrakorporale Lungenunterstützung lässt sich in zwei Verfahren kategorisieren: die veno-venöse extrakorporale Membranoxygenierung (vv-ECMO) und die extrakorporale Kohlenstoffdioxideliminierung (ECCO<sub>2</sub>R). Bei beiden Verfahren wird dem Körper über abführende Kanülen und Schläuche venöses Blut entzogen, mit einer Pumpe über einen Oxygenator geleitet und über zuführende Schläuche in das venöse System des Körpers zurückgegeben (Lotz et al., 2016; Muellenbach, 2018)..

Die vv-ECMO wird für potenziell reversibles hypoxisches respiratorisches Lungenversagen, als Überbrückung bis zur Rückgewinnung der eigenen Organfunktion und für irreversibles hypoxisches Lungenversagen als Überbrückung bis zur Transplantation eingesetzt (Boeken et al., 2017; Shaheen et al., 2016). Der Oxygenator ist hierbei für die Sauerstoffanreicherung und Kohlenstoffdioxid (CO<sub>2</sub>)-Eliminierung des Blutes zuständig und ersetzt vollständig die Funktion der Lunge (Federspiel and Henchir, 2004). Die Oxygenierungsleistung wird hauptsächlich über den Blutfluss des extrakorporalen Kreislaufs und den Hämoglobingehalt im Blut bestimmt (Cove et al., 2012; May et al., 2018a; Morales-Quinteros et al., 2019b; Schwärzel et al., 2022). Für eine adäquate Oxygenierung des Blutes über einen extrakorporalen Oxygenator wird ein Blutfluss >60% des Herzzeitvolumens benötigt (Lotz et al., 2016; Schmidt et al., 2013). Dies entspricht ungefähr einem Blutfluss im System von 4-7 Litern pro Minute (L/min) (Schmidt et al., 2013). Um solch hohe Blutflüsse zu ermöglichen werden großlumige Kanülen mit 24-30 French benötigt (Schmidt et al., 2013). Die CO<sub>2</sub>-Eliminierung des Blutes wird dagegen weitgehend über den Spülgasfluss des Oxygenators bestimmt (Baker et al., 2012; Camporota and Barrett, 2016). Da der Blutfluss hierbei eine geringere Rolle spielt, wurden speziell hierauf ausgelegte kleinere vv-ECMO Systeme entwickelt, sogenannte ECCO<sub>2</sub>R-Systeme. Der Fokus liegt auf der Eliminierung von überschüssigem CO<sub>2</sub> im hyperkapnischen respiratorischen Versagen, ohne einen signifikanten Effekt auf die Oxygenierung des Blutes herbeizuführen (Camporota and Barrett, 2016; Pettenuzzo et al., 2018). Die durch die kleinen Blutflüsse bedingte geringe Oxygenierungsleistung stellt

hierbei kein Problem dar, da die Oxygenierung des Blutes weiterhin über die menschliche Lunge erfolgt. Es liegt folglich nur ein partieller Lungenersatz vor (Boeken et al., 2017). Die Tatsache, dass auch bei geringen Blutflüssen immer noch relevante CO<sub>2</sub>-Mengen eliminiert werden können, hat mehrere Gründe. Der Permeabilitätskoeffizient für CO<sub>2</sub> über die Hohlfasern des Oxygenators ist zwanzig Mal höher ist als für Sauerstoff (Lotz et al., 2016; Schmidt et al., 2013). Außerdem kann venöses Blut deutlich mehr CO<sub>2</sub> pro Volumeneinheit abgeben, als es Sauerstoff aufnehmen kann. Während die Transportfähigkeit des Blutes für Sauerstoff durch das Plateau der Sauerstoffbindungskurve bei einem Sauerstoffpartialdruck (pO<sub>2</sub>) >100mmHg faktisch limitiert ist, ist die Transportkapazität für CO<sub>2</sub> im physiologisch relevanten Bereich annähernd linear zum venösen Kohlenstoffdioxidpartialdruck (p<sub>v</sub>CO<sub>2</sub>) im Blut (Lund and Federspiel, 2013). Je höher der Kohlenstoffdioxidpartialdruck im Blut, desto höher ist die Kapazität des Blutes CO<sub>2</sub> zu transportieren und umso höher ist auch die mögliche CO<sub>2</sub>-Menge, die pro Volumeneinheit Blut über den Oxygenator eliminiert werden kann (Lund and Federspiel, 2013; May et al., 2018). Schon ein Viertel des Herzzeitvolumens ist in einem idealen System ausreichend, um eine Eliminierung des gesamten pro Minute entstehenden Kohlenstoffdioxids zu ermöglichen (Muellenbach, 2018). Dies ermöglicht für ECCO<sub>2</sub>R die Anwendung von kleineren Kanülen und Pumpen und somit eine verbesserte Handhabbarkeit im Vergleich zur vv-ECMO (Boeken et al., 2017).

Neben den mit Pumpen betriebenen vv-ECMO und ECCO<sub>2</sub>R-Verfahren gibt es noch pumpenlose extrakorporale Lungenunterstützungssysteme (PECLA) (Boeken et al., 2017). Bei der PECLA wird das Blutvolumen mit dem herzeigenen Blutdruck durch das extrakorporale System bewegt. Die Systeme erlauben eine effektive CO<sub>2</sub>-Eliminierung mit moderater Oxygenierung (Bein, 2009). Der große Nachteil besteht aus der Notwendigkeit einer hämodynamischen Stabilität des Patienten um einen ausreichenden arteriovenösen Blutfluss über das System zu generieren (Boeken et al., 2017). Daher wird das Verfahren doch eher selten im klinischen Alltag eingesetzt und wird in dieser Arbeit nicht weiter berücksichtigt werden.

### 2.1.2 Funktion und klinische Anwendung von extrakorporaler Kohlenstoffdioxideliminierung

Das Hauptaugenmerk dieser Arbeit soll auf der pumpengetriebenen ECCO<sub>2</sub>R zur Therapie des hyperkapnischen Lungenversagens liegen.

Schwere Hyperkapnie führt über verschiedene Mechanismen zu Organschädigungen (Morelli et al., 2017). Ein Großteil der schädlichen Wirkung der Hyperkapnie wird über die respiratorische Azidose vermittelt. Diese führt zu einem erhöhten Hirndruck durch erhöhte zerebrale Perfusion (Giraud et al., 2021; Morelli et al., 2017; Slutsky and Ranieri, 2013; Tasker and Peters, 1998). Zudem kann es zu negativen Auswirkungen auf Lunge und Herz durch pulmonale Vasokonstriktion kommen, die mit einer rechtsventrikulären Dysfunktion einhergehen kann (Morelli et al., 2017; Stengl et al., 2013). Auf zellulärer Ebene führt die Hyperkapnie zu einer verschlechterten Gewebereparatur und einer Reduktion

des Flüssigkeitstransports in den Alveolen (Briva et al., 2007; Lecuona et al., 2013; Morales-Quinteros et al., 2019a; O'Toole et al., 2009; Welch et al., 2010).

Auf der anderen Seite wird in der Literatur auch diskutiert, dass CO<sub>2</sub> mehr als nur ein schädliches Stoffwechselprodukt darstellt (Morales-Quinteros et al., 2019a). So werden einige positive physiologische Prozesse über CO<sub>2</sub> reguliert. Es wird vermutet, dass Hyperkapnie zu einer Reduktion der pulmonalen Inflammation und des oxidativen Stress im akuten Lungenversagen führt (Broccard et al., 2001; Laffey et al., 2000; Morales-Quinteros et al., 2019a; Peltekova et al., 2010; Shibata et al., 1998). Daher wird in diesem Zusammenhang von manchen Autoren kritisch hinterfragt, wie häufig eine strenge Regulierung des CO<sub>2</sub> im Blut durch eine invasive Beatmung oder über extrakorporalen Verfahren notwendig ist (Morales-Quinteros et al., 2019a). Dennoch überwiegt im klinischen Alltag meist die schädliche Wirkung der Hyperkapnie.

Um die oben beschriebenen Komplikationen der Hyperkapnie zu vermeiden, wird die ECCO<sub>2</sub>R in der Intensivmedizin eingesetzt. Viele derzeit im klinischen Alltag eingesetzten ECCO<sub>2</sub>R-Systeme sind nur auf eine Eliminierung von circa 25% des pro Minute vom Körper produzierten CO<sub>2</sub> ausgelegt (Camporota and Barrett, 2016; Morales-Quinteros et al., 2019b; Terragni et al., 2012). Trotzdem zeigt sich meist zu Beginn der Therapie ein deutlicher Abfall des Kohlenstoffdioxidpartialdruck im Blut, der im Verlauf immer geringer wird. Initial kann die ECCO<sub>2</sub>R durch Elimination des physikalisch gelösten CO<sub>2</sub>, was circa 10% der Gesamtmenge an CO<sub>2</sub> im Blut entspricht, den p<sub>v</sub>CO<sub>2</sub> deutlich reduzieren (Schwärzel et al., 2020; Zanella et al., 2013). Da CO<sub>2</sub> im Blut hauptsächlich in chemisch gebundener Form als Bicarbonat vorliegt, muss dieses im Verlauf zuerst aus Bicarbonat umgewandelt werden und wird dann stetig eliminiert (Camporota and Barrett, 2016; Muller et al., 2009).

Eine Hauptanwendung der ECCO<sub>2</sub>R liegt in der Therapie des ARDS und der exazerbierten chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) (Winiszewski et al., 2018). Beim ARDS besteht durch die Anwendung von mechanischer Ventilation ein hohes Risiko für ein beatmungsassozierten Lungenschaden (Morelli et al., 2017). Dieser Lungenschaden basiert hauptsächlich auf 4 Mechanismen: einem Barotrauma der Lunge, bedingt durch den Einsatz von hohen Beatmungsdrücken; einem Atektasentrauma bedingt durch Kollaps von Alveolen durch Scherkräfte, einem Volumentrauma durch Überdehnung der Lunge und einem Biotrauma durch inflammatorische Reaktionen (Beitler et al., 2016). In einer Multizentrischen Studie des ARDS Network konnte gezeigt werden, dass die Anwendung einer lungenprotektiven Beatmung mit Tidalvolumina von 6 mL/kg Körpergewicht im ARDS die Mortalität um 22% reduziert ("Ventilation with Lower Tidal Volumes as Compared with Traditional Tidal Volumes for Acute Lung Injury and the Acute Respiratory Distress Syndrome," 2000). Allerdings stellten Terragni et al. fest, dass der Einsatz von lungenprotektiver Beatmung nach dem ARDS Network Protokoll in manchen Patienten trotzdem zu einem beatmungsassozierten Lungenschaden führen kann (Morelli et al., 2017; Terragni et al., 2007). Der Einsatz von ECCO<sub>2</sub>R im ARDS ermöglicht eine ultralungenprotektive Beatmung mit reduzierten Tidalvolumina von < 6 mL/kg

Körpergewicht und einer deutlichen Reduktion der inspiratorischen Spitzendrücke ohne exzessive Hyperkapnie mit respiratorischer Azidose im Blut (Fanelli et al., 2016; Terragni et al., 2009). In mehreren Studien konnte bereits gezeigt werden, dass die Anwendung von ECCO<sub>2</sub>R in Kombination mit ultralungenprotektiver Beatmung prinzipiell praktikabel und sicher ist (Bein et al., 2013; Chiumello et al., 2022; Fanelli et al., 2016; On behalf of the European Society of Intensive Care Medicine Trials Group and the “Strategy of Ultra-Protective lung ventilation with Extracorporeal CO<sub>2</sub> Removal for New-Onset moderate to severe ARDS” (SUPERNOVA) investigators et al., 2019). Rückschlüsse auf die Mortalität der Anwendung von ECCO<sub>2</sub>R wurden bei den oben genannten Studien allerdings nicht gemacht.

Eine große Studie mit der Fragestellung, ob ultralungenprotektive Beatmung in Kombination mit ECCO<sub>2</sub>R bei Patienten mit ARDS die 90-Tage Mortalität im Vergleich zur konventionellen Beatmung nach dem Schema des ARDS-Networks senkt, wurde mit dem REST-Trail von McNamee et al. veröffentlicht. Insgesamt wurden 412 Patienten in die Studie eingeschlossen. Es konnte keine verbesserte Mortalität für ECCO<sub>2</sub>R festgestellt werden. Allerdings musste die Studie frühzeitig abgebrochen werden und könnte daher zu wenig Aussagekraft haben, um einen signifikanten Unterschied festzustellen (McNamee et al., 2021). Unter Berücksichtigung dieses Ergebnisses kommen Combes et al. in ihrem Review-Artikel zur Schlussfolgerung, dass das Risiko-Nutzen-Verhältnis und die Indikation der ECCO<sub>2</sub>R in weiteren klinischen Studien evaluiert werden sollten (Combes et al., 2022).

Insgesamt könnte der Einsatz von ECCO<sub>2</sub>R eine vielversprechende Rolle im Beatmungsmanagement von ARDS und der Reduktion von beatmungsassoziiertem Lungenschaden spielen (Morelli et al., 2017).

Des Weiteren spielt ECCO<sub>2</sub>R auch in der Therapie der COPD eine wichtige Rolle. Respiratorische Azidose und dekompensierte Hyperkapnie im Rahmen einer exazerbierten COPD erhöhen sowohl die kurze als auch die langfristige Mortalität der Patienten (O’Donnell and Parker, 2006). Der Goldstandard zur Therapie der exazerbierten COPD ist die nicht-invasive Beatmungstherapie (NIV-Therapie), die eine mechanische Ventilation ohne die Anwendung einer invasiven Beatmungstherapie (IMV-Therapie) ermöglicht (Chandra et al., 2012; Pettenuzzo et al., 2018; Vogelmeier et al., 2017). Problematisch ist allerdings, wie von Lightowler et al. in einer Metaanalyse (Cochrane review) festgestellt wurde, ein signifikantes Therapieversagen der NIV-Therapie (Lightowler et al., 2003). Eine Konversion zur IMV-Therapie kann erforderlich werden, die mit einer signifikant erhöhten Mortalität einhergeht (Morelli et al., 2017). Das Ziel der Anwendung von ECCO<sub>2</sub>R bei der exazerbierten COPD ist, die Lunge von der CO<sub>2</sub>-Eliminierung zu entlasten (Pettenuzzo et al., 2018). Zudem kann die CO<sub>2</sub>-Auswaschrates der NIV-Therapie weiter gesteigert werden und dadurch das benötigte Tidalvolumen, die Atemfrequenz und die Lungenüberblähung reduziert werden (Morelli et al., 2017). Die reduzierte Atemfrequenz führt zu einer geringeren Atemarbeit des Patienten, die sich wiederum in einer reduzierten CO<sub>2</sub>-Produktion der Atemmuskeln niederschlägt (Morelli et al., 2017; Pisani et al., 2015). In mehreren Studien konnte

zeigt werden, dass durch die Anwendung der ECCO<sub>2</sub>R-Therapie die Rate an Intubationen aufgrund des Versagens von NIV-Therapie deutlich reduziert werden kann (Azzi et al., 2021; Burki et al., 2013; Del Sorbo et al., 2015; Morelli et al., 2017, 2015). Zudem kann eine Analgosedierung verhindert werden. Diese ermöglicht dem Patienten am Leben teilzunehmen und reduziert gleichzeitig neurologische Langzeitschäden (Morelli et al., 2017).

Der Einsatz von ECCO<sub>2</sub>R bietet vielversprechende Therapieansätze von ARDS und COPD. Auch der Einsatz von ECCO<sub>2</sub>R beim refraktären Status asthmaticus wurde in einigen Fallserien beschrieben (Brenner et al., 2014; Elliot et al., 2007; Jung et al., 2011; Morales-Quinteros et al., 2019b; Sakai et al., 1996). Nichtsdestotrotz geht die ECCO<sub>2</sub>R-Therapie auch mit einigen Risiken und Komplikationen einher, die ebenfalls beachtet werden müssen. Die Anwendung von ECCO<sub>2</sub>R sollte in jedem Fall kritisch hinterfragt und gut durchdacht werden.

### 2.1.3 Risiken und Komplikationen der Therapie von verschiedenen Krankheitsbildern mit extrakorporaler Kohlenstoffdioxideliminierung

Den Vorteilen der ECCO<sub>2</sub>R-Therapie stehen einige unerwünschte Ereignisse entgegen, die zu schweren Herausforderungen im klinischen Alltag führen können.

Morelli et al. teilen die Komplikationen in drei Untergruppen ein: Mechanische Komplikationen (z.B. Fehlfunktion der Pumpe und des Oxygenators; Luftembolien und Blutgerinnselbildung im System), Anlage bedingte Komplikationen (z.B. Hämatom und Aneurysmabildung, Fehlpositionierung oder Abknicken der Kanülen) und patientenbezogene Komplikationen (z.B. Antikoagulation bedingte Blutungen, Hämolyse, Heparin-induzierte Thrombozytopenien und Hypoxieereignisse während ultralungenprotektiver Beatmung) (Morelli et al., 2017).

In einem systematischen Review konnten Sklar et al. anhand von 10 Einzelstudien als häufigste Komplikationen Antikoagulation bedingte Blutungen und Blutgerinnselbildung im System identifizieren (Pettenuzzo et al., 2018; Sklar et al., 2015).

Die beiden Komplikationen stehen in einem paradoxen Zusammenhang. Der Einsatz von ECCO<sub>2</sub>R erlaubt die Verwendung von niedrigeren Blutflüssen und kleineren Kanülen im Vergleich zur vv-ECMO. Hierdurch ist allerdings das Risiko für Blutgerinnsel erhöht. Um diese zu vermeiden, muss eine therapeutische Antikoagulation angewendet werden, die das Risiko für Blutungen deutlich erhöht (Beloncle and Brochard, 2015; Sklar et al., 2015).

Blutgerinnsel im System und insbesondere im Oxygenator stören die CO<sub>2</sub>-Eliminierung und können zu einer respiratorischen Azidose im Körper führen. Dies kann zu der Notwendigkeit einer mechanischen Ventilation durch Intubation von initial nicht intubierten Patienten oder zur notwendigen Erhöhung der Tidalvolumina bei intubierten Patienten führen (Beloncle and Brochard, 2015; Del Sorbo et al., 2015).

Antikoagulation bedingte Blutungen wiederum können zu schweren hämorrhagischen Zwischenfällen bis zum Tod führen, mit der Notwendigkeit von Transfusionen von Blutprodukten. Der schmale Grat zwischen Blutgerinnsel Bildung und Blutungen muss bei jeder Anwendung der ECCO<sub>2</sub>R-Therapie in Betracht gezogen werden. Eine optimale Antikoagulation, um die beiden Hauptkomplikationen zu minimieren, sollte in Zukunft noch etabliert werden (Sklar et al., 2015).

Ein weiteres Problem der ECCO<sub>2</sub>R-Therapie stellt die progressive Hypoxie während der Anwendung von ECCO<sub>2</sub>R dar. Fanelli et al. untersuchten in einer Studie die Anwendung von ultralungenprotektiver Beatmung in Kombination mit ECCO<sub>2</sub>R in Patienten mit ARDS und mussten feststellen, dass circa ein Drittel der Patienten eine lebensgefährliche Hypoxie erlitten und die ECCO<sub>2</sub>R zu ECMO umgestellt werden musste (Fanelli et al., 2016; Gattinoni, 2016).

Ähnliches zeigte sich in der ECLAIR-Studie von Braune et al.: das Ziel dieser Studie war es, die Umsetzbarkeit von ECCO<sub>2</sub>R zur Vermeidung von invasiver Beatmung zu untersuchen. Ein Drittel der Patienten mussten aufgrund progredienter Hypoxie im Verlauf intubiert werden (Braune et al., 2017; Morelli et al., 2017). Die Gründe für die Entstehung der Hypoxämie sind noch nicht geklärt.

Gattinoni et al. beschrieben verschiedene Mechanismen der Entstehung der Hypoxie und daraus resultierende Möglichkeiten diese zu vermeiden. Zum einen erwähnen sie, dass durch die reduzierte ultralungenprotektive Ventilation der Lungenarealen der mittlere Atemwegsdruck abfällt. Es kommt zum Kollaps von Lungenarealen und zur Entstehung von Gravitationsatelektasen. Entgegenwirken könnte man der Entstehung von Atelektasen durch Anwendung eines erhöhten positiven endexpiratorischen Druckes (PEEP) bei der Beatmung. Durch ein Ungleichgewicht zwischen Ventilation und Perfusion der Lunge zu Gunsten der Perfusion können Resorptionsatelektasen entstehen. Mit intermittierenden Rekrutierungsmanövern wie unter anderem kurzzeitige Applikation von Blähmanövern könnten kollabierte Lungenareale wieder eröffnet werden. Als letzten Punkt in der Entstehung der Hypoxämie gehen sie auf die Alveolargasgleichung ein und stellen fest, dass zur Aufrechterhaltung eines ausreichenden alveolaren Sauerstoffpartialdruck eine Beatmung mit erhöhter inspiratorischer Sauerstofffraktion (FIO<sub>2</sub>) nötig ist. Gattinoni et al. schlussfolgern, dass mit angepasstem PEEP, FIO<sub>2</sub> und Blähmanövern die Hypoxieereignisse während ECCO<sub>2</sub>R vermieden werden können (Gattinoni, 2016).

Trotz der beschriebenen Komplikationen sehen Morelli et al. ECCO<sub>2</sub>R als eine vielversprechende ergänzende Therapiemöglichkeit für die oben genannten Erkrankungen, die sich allerdings zum aktuellen Zeitpunkt noch in der experimentellen Entwicklung befindet (Morelli et al., 2017).

#### 2.1.4 Extrakorporale Kohlenstoffdioxideliminierung als Alternative zu Tierversuchen

Als Goldstandard für die Forschung und Entwicklung von ECCO<sub>2</sub>R werden in der Wissenschaft hauptsächlich Tiermodelle angewendet (Di Nardo et al., 2020; Karagiannidis et al., 2017; Scaravilli et

al., 2016, 2015; Strassmann et al., 2019; Zanella et al., 2014, 2009). Russel et al. definierten im Jahr 1959 das 3R-Prinzip, bestehend aus den drei Rubriken „Replacement, Reduction, Refinement“, mit dem Ziel die Behandlung von Labortieren und die Qualität der auf Tierforschung basierenden Experimenten zu verbessern und die Tierversuche auf ein notwendiges Minimum zu reduzieren (“The Principles of Humane Experimental Technique,” 1960).

Tannenbaum et al. definierten in einer wissenschaftlichen Publikation die drei Rubriken noch einmal genauer. Replacement steht hierbei für den Einsatz von empfindungslosem Material wie Mikroorganismen und Pflanzen. Zudem wird zwischen einem relativen und einem absoluten „Replacement“ unterschieden: im absoluten „Replacement“ werden keine Tierversuche benötigt, im relativen „Replacement“ ist der Einsatz von Tierversuchen unerlässlich, die Tiere sollten aber möglichst keiner Tierquälerei ausgesetzt werden. Der Begriff „Reduction“ steht für die Reduktion von Tierquälerei und Unmenschlichkeit. Ziel soll es sein, auch mit einer reduzierten Anzahl von Tieren präzise Informationen aus der Forschung zu generieren. Der dritte Begriff „Refinement“ bezieht sich auf die unerlässliche Tierforschung. Hierbei sollen schwere Unmenschlichkeit und Tierquälerei so weit wie möglich reduziert werden. Das Ziel der drei Prinzipien ist die Reduktion und wenn möglich Eliminierung von Tierquälerei unter Erhalt von solider Wissenschaft (Tannenbaum and Bennett, 2015).

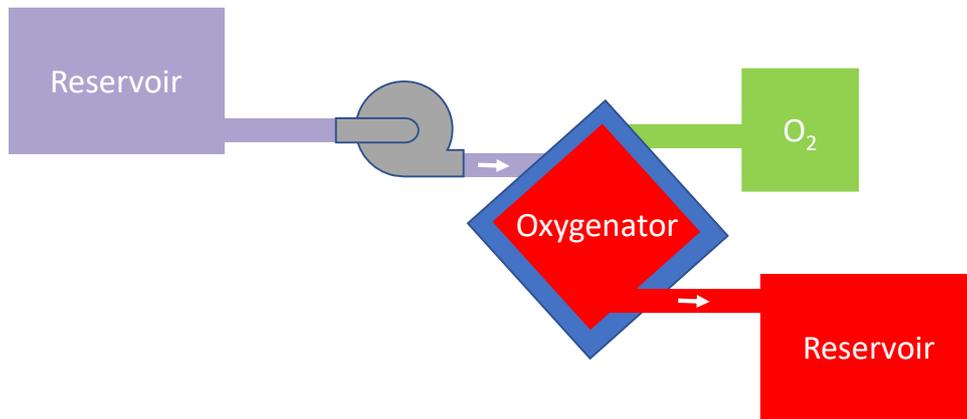
Diese Bemühungen von Politik und Wissenschaft, Alternativen zu Tierversuchen zu etablieren, spielen auch bei der Entwicklung von in-vitro Modellen zur Simulation von ECCO<sub>2</sub>R eine Rolle.

### 2.1.5 Modelltestung von extrakorporaler Kohlenstoffdioxideliminierung

Verschiedene Ansätze von in-vitro Modellen zur Simulation von ECCO<sub>2</sub>R wurden in der Literatur bereits vorgestellt (Barrett et al., 2019; de Villiers Hugo et al., 2017; Jeffries et al., 2017; May et al., 2018, 2017; Schumer et al., 2018; Sun et al., 2018; Takahashi et al., 2018).

Generell existieren drei verschiedene Arten von Modellen: Einweg-Fluss-Modelle, Einzelkreislauf-Modelle und Doppelkreislauf-Modelle. Alle Arten von Modellen sind mit einem zirkulierenden Medium gefüllt und simulieren eine ECCO<sub>2</sub>R bestehend aus mindestens einer Pumpe sowie mindestens einem Testoxygenator.

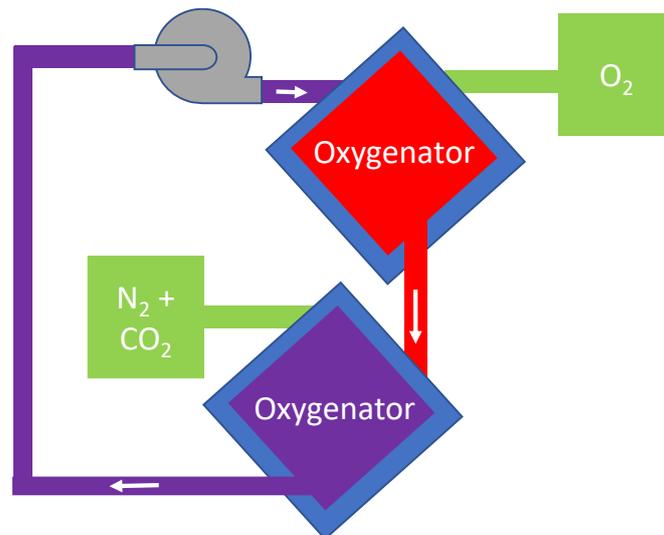
In den Einweg-Fluss-Modellen erfolgt eine diskontinuierliche Messung (**Abbildung 1**). Das zirkulierende Medium (Blut) wird vor jeder Messung in einem Reservoir oder externen Kreislauf in einen venösen Zustand gebracht. Anschließend wird das zirkulierende Medium durch einen Oxygenator geleitet und die Messung erfolgt. Um eine erneute Messung zu starten, muss das zirkulierende Medium zuerst wieder in einen venösen Zustand gebracht werden, die Messreihe kann somit nur mit Unterbrechungen erfolgen (Jeffries et al., 2017; May et al., 2018, 2017; Sun et al., 2018; Takahashi et al., 2018).



**Abbildung 1: Schematischer Aufbau eines Einweg-Fluss-Modells.**

**Das venöse Blut fließt von einem Reservoir über den Oxygenator in ein zweites Reservoir und wird anschließend während einer Unterbrechung der Messreihe erneut in einen venösen Zustand gebracht.**

Neben den Einweg-Fluss-Modellen werden auch verschiedene Einzelkreislauf-Modelle in der Literatur präsentiert (**Abbildung 2**). Diese erlauben kontinuierliche Messreihen. Hierbei werden zwei Oxygenatoren mit einer Pumpe in einen geschlossenen Kreislauf eingebaut. Der Blutfluss durch die beiden Oxygenatoren ist gleich. Einer der Oxygenatoren ist für die Deoxygenierung und Bildung einer venösen Umgebung zuständig. Der zweite in Serie geschaltete Oxygenator ist der Testoxygenator, mit dem verschiedenen Messreihen durchgeführt werden können (Barrett et al., 2019; Schumer et al., 2018).

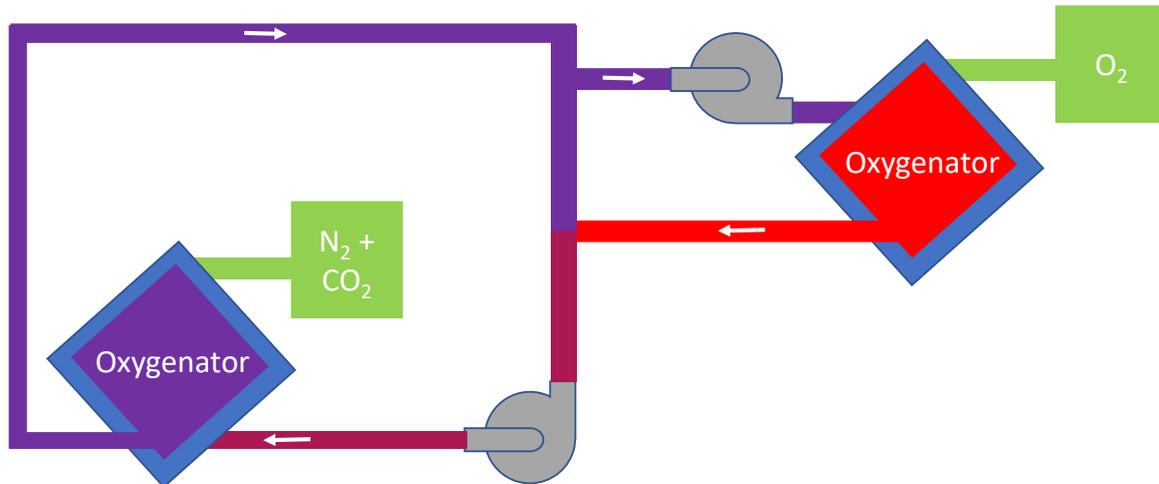


**Abbildung 2: Schematischer Aufbau eines Einzelkreislaufmodells.**

**Das Blut fließt kontinuierlich in einem Kreislauf mit zwei hintereinander geschalteten Oxygenatoren. Einer der Oxygenatoren ist für die Generierung einer venösen Umgebung zuständig, der andere ist der Testoxygenator.**

Zudem werden auch Doppelkreislaufmodelle beschrieben, die ebenfalls die Durchführung von kontinuierlichen Messreihen erlauben (**Abbildung 3**). Hierbei werden zwei Kreisläufe, jeweils bestehend aus einem eigenen Oxygenator mit Pumpe miteinander verbunden. In jedem der beiden Kreisläufe kann ein eigener Blutfluss eingestellt werden. Einer der beiden Kreisläufe ist für die Generierung einer venösen Umgebung zuständig. Der zweite Kreislauf, der Testkreislauf, wird an den venösen Kreislauf angeschlossen. Nur ein Teil des Blutes fließt kontinuierlich durch den Testkreislauf

und anschließend zurück in den venösen Kreislauf. Der venöse Kreislauf wird in Analogie zum Kreislauf des simulierten Organismus oft mit einem Fluss nahe des menschlichen Herzzeitvolumens eingestellt (de Villiers Hugo et al., 2017).



**Abbildung 3: Schematischer Aufbau eines Doppelkreislaufmodells.**

**Durch zwei unabhängige Kreisläufe mit unterschiedlichen Blutflüssen kann das Blut kontinuierlich in einen venösen Zustand gebracht werden und der Testkreislauf unabhängig betrieben werden.**

Das in dieser Dissertation präsentierte Modell basiert ebenfalls auf dem Prinzip des Doppelkreislaufmodells mit kontinuierlichen Messungen (Schwärzel et al., 2022, 2021, 2020).

### 2.1.6 Entwicklung eines portablen Systems für extrakorporale Kohlenstoffdioxideliminierung

Eines der größten Probleme der extrakorporalen Lungenersatzverfahren auf den Intensivstationen ist die Immobilität der Patienten bedingt durch Kreislaufinstabilität, Komplexität und Gewicht der Systeme sowie mögliche Komplikationen bei der Mobilisierung wie das Abknicken von Kanülen (Braune et al., 2017; Marhong et al., 2017; Strudthoff et al., 2021).

Wie in dem Review von Truong et al. gezeigt wurde, beeinflusst die Immobilisierung von Patienten auf den Intensivstationen verschiedene Organsysteme negativ (Strudthoff et al., 2021; Truong et al., 2009). Im muskuloskelettalen System kommt es zu Muskelatrophie (Truong et al., 2009). Im respiratorischen System kommt es zu vermehrten Atelektasen und einer erhöhten Rate an Pneumonien (Bloomfield, 1997; Haubrich, 1976; Loeb et al., 1999; Truong et al., 2009). Zudem hat die Immobilisierung auch negative Effekte auf das kardiovaskuläre System und das endokrinologische System (Truong et al., 2009). Insgesamt geht die Immobilisierung und Sedierung von Patienten auf der Intensivstation mit einem schlechteren Behandlungsergebnis einher (Balzer et al., 2015; Marhong et al., 2017; Shehabi et al., 2013). Erste Versuche, Patienten mit extrakorporalen Lungenersatzverfahren zu mobilisieren, wurden bereits erfolgreich gemacht (Abrams et al., 2019; Braune et al., 2017).

Speziell für ECCO<sub>2</sub>R ist die Mobilität der Patienten durch das Spülgas und die Systemgröße eingeschränkt. Viele Systeme benötigen immer noch einen Blutfluss von >1 L/min, um ausreichend CO<sub>2</sub>

zu eliminieren und die Koagulation des Blutes im System zu verhindern. Hierzu werden große Kanülen verwendet, welche die Mobilität der Patienten weiter einschränken (Jeffries et al., 2017; Lund and Federspiel, 2013; May et al., 2018; Schwärzel et al., 2022; Zanella et al., 2009). Zudem wird in der ECCO<sub>2</sub>R-Therapie reiner Sauerstoff als Spülgas verwendet. Der Anschluss an den Wandsauerstoff oder die Verwendung von schweren Sauerstoffgasflaschen schränken die Mobilität der ECCO<sub>2</sub>R-Systeme ein.

## 2.2 Ziel der Arbeit und Fragestellung

### 2.2.1 Intention der Arbeit

Die Einsparung von unnötigen Tierversuchen spielt in der aktuellen Politik und Wissenschaft eine große Rolle. Für die Entwicklung und Erforschung von ECCO<sub>2</sub>R stellen in-vitro ECCO<sub>2</sub>R-Kreisläufe einen angemessenen Lösungsweg als Alternative zum Tiermodell dar.

Die hierzu bislang in der Literatur beschriebenen Modelle sind jedoch entweder nicht realitätsnah genug, um komplexere Fragestellungen abzubilden oder aber so aufwendig, dass sie nur in spezialisierten Forschungslaboren umsetzbar sind. Das Hauptziel dieser Arbeit ist es daher, einen goldenen Mittelweg zu entwickeln, ein „in-vitro“ Modell, das leistungsstark aber dennoch in Bezug auf Handhabung und Gerätschaften für eine breiteren Gruppe von Forschern zugänglich ist. Hierbei soll auch untersucht werden, ob im Vergleich zum Tiermodell gleichwertige Ergebnisse generiert werden können und ob für bestimmten Fragestellungen sogar methodische Vorteile des „in-vitro“ Modells bestehen. In einem weiteren Punkt der Arbeit soll dieses Modell angewendet werden, um klinisch bedeutende physiologische Zusammenhänge zu beleuchten und gleichzeitig Leistungsgrenzen von ECCO<sub>2</sub>R zu erforschen. Abschließend soll in dieser Arbeit noch das Zukunftskonzept einer portablen ECCO<sub>2</sub>R aufgegriffen werden, die den Einsatz von ECCO<sub>2</sub>R im klinischen Alltag vereinfachen und erleichtern soll. Aufgrund verschiedenster technischer Herausforderungen sind solche Systeme derzeit in der Klinik noch nicht umsetzbar. Eines dieser Probleme ist, dass die bisherigen ECCO<sub>2</sub>R-Systeme auf reinen Sauerstoff als Spülgas angewiesen sind und somit in einem portablen System schwere Gasflaschen mitgeführt werden müssen. Je kleiner und leichter diese ausfallen, umso transportfähiger kann das resultierende System letztendlich sein. Mit dem vorgestellten Modell wurde daher untersucht, welche Spülgasflussraten in Bezug auf die daraus resultierende CO<sub>2</sub>-Auswaschung ökonomisch sinnvoll sind. Weiterhin wurde untersucht, wie sich die Verwendung von ubiquitär verfügbarer Raumluft als Spülgas im Vergleich zu reinem Sauerstoff auf die Kohlenstoffdioxidauswaschung des Oxygenators auswirkt. Diese Fragestellung erschien uns insbesondere deshalb interessant, weil ein Spülgasfluss aus Luft in einer zukünftigen portablen ECCO<sub>2</sub>R ganz ohne Gasflaschen über eine kleine elektrische Turbine realisierbar wäre.

## 2.2.2 Studiendesign

Um die oben genannten Ziele zu erreichen, wurden die im folgenden genannten Experimente durchgeführt. Diese wurden in drei Untergruppen unterteilt:

- a) Entwicklung eines „in-vitro“ Modells (in Publikationen auf Englisch auch „Mock-Model“ genannt): Hierzu wurden verschiedene zirkulierende Flüssigkeiten evaluiert und Möglichkeiten zur Vereinfachung der Handhabung des Modells untersucht.
- b) Anwendung des Modells zur Erforschung von physiologischen Zusammenhängen der ECCO<sub>2</sub>R: Hierzu wurde der Einfluss der Spülgasflussrate auf die CO<sub>2</sub>-Auswaschrates und Oxygenierung bestimmt. Zudem wurde der Einfluss der Hämoglobinkonzentration und des CO<sub>2</sub>-Partialdrucks im Blut auf die CO<sub>2</sub>-Eliminierung bestimmt. In einem weiteren Teil wurde der Verschleiß des Oxygenators über die Zeit und eine potenzielle Regenerationsmethode evaluiert.
- c) Anwendung des Modells zur Entwicklung einer portablen ECCO<sub>2</sub>R: Hierzu wurde die Verwendung von Raumluft als Spülgas im Vergleich zu reinem Sauerstoff getestet. Zudem wurde die Effizienz von Unterdruck und Überdruck als Spülgasapplikationswege untersucht. Anhand des gemessenen Stromverbrauchs einer zur Generierung des Spülgasflusses eingesetzten Turbine wurde bei verschiedenen Flüssen die notwendige Akkugröße eines derartigen portablen Systems abgeschätzt. Als Turbine wurde exemplarisch ein continuous positive airway pressure (CPAP)-Gerät verwendet.

## 3. Material und Methode

### 3.1 Entwicklung eines „in-vitro“ ECCO<sub>2</sub>R-Modell

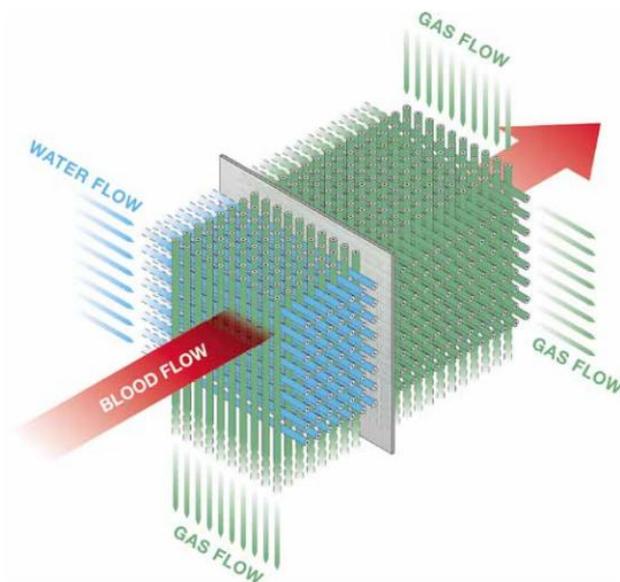
Das hier präsentierte in-vitro ECCO<sub>2</sub>R-Modell diente zur Demonstration und Simulation eines ECCO<sub>2</sub>R-Systems angeschlossen an einen Säugetierkörper. Das Modell basierte auf zwei miteinander verbundenen extrakorporalen Kreisläufen: dem Primärkreislauf und dem Testkreislauf. Der Primärkreislauf stellte eine Simulation einer großen Hohlvene eines Säugetierkörpers dar. Der Testkreislauf wurde an die simulierte Hohlvene angeschlossen, um verschiedene Anwendungen zu testen.

#### 3.1.1 Verwendete Materialien

##### *Aufbau einer künstlichen Lunge und eingesetzte Oxygenatoren*

In extrakorporalen Lungenersatzverfahren werden für die Oxygenierung und CO<sub>2</sub>-Auswaschung des Blutes sogenannte Oxygenatoren verwendet, die aus verschiedenen Schichten von Hohlfasern bestehen. Es existieren hauptsächlich zwei Arten von Oxygenatoren: runde und quadratische Oxygenatoren (Schwärzel et al., 2021). Da in dieser Arbeit ausschließlich quadratische Oxygenatoren eingesetzt wurden, möchte ich mich auf diese konzentrieren. Die Hohlfasern in den Oxygenatoren für langfristigen extrakorporalen Support bestehen aus Polymethylpenten, das eine gute Faserstabilität bietet (Betit, 2018). Jede Hohlfaser ist mikroporös und erlaubt die Diffusion von Gasmolekülen entlang eines Konzentrationsgradienten (Federspiel and Henchir, 2004; Potkay, 2014). Im quadratischen Oxygenator sind die Hohlfasern parallel angeordnet. Das Spülgas, das dem Oxygenator hinzugeführt wird, fließt hierbei direkt durch die Lumina der Hohlfasern. Das Blut fließt senkrecht zum Gasfluss an der Außenseite der Hohlfasern (**Abbildung 4**) (Betit, 2018). Zudem kann über eine weitere Schicht an Hohlfasern, durch die Wasser fließt, das Blut über einen Wärmeaustauscher erwärmt werden (Betit, 2018; Schwärzel et al., 2020).

Konkret wurden in diesem Modell zwei verschiedene Arten von quadratischen Oxygenatoren eingesetzt, die beide nach dem oben beschriebenen Prinzip aufgebaut sind. Im Primärkreislauf wurde ein PLS-i-Oxygenator der Firma Getinge mit einer Oberfläche von 1,8m<sup>2</sup> und einem zugelassenen Blutfluss von 0,5 bis 7 L/min verwendet. An diesen wurde eine Heizungsunit HU 35 angeschlossen, um das im Kreislauf zirkulierende Medium auf physiologische Bedingungen zu erwärmen. Für das Test-ECCO<sub>2</sub>R-System wurde ein Quadrox iD pediatric, ebenfalls von der Firma Getinge eingebaut. Dieser hat eine Oberfläche von 0,8 m<sup>2</sup> und ist laut Herstellerangaben für einen Blutfluss von 0,2 – 2,8 L/min zugelassen.

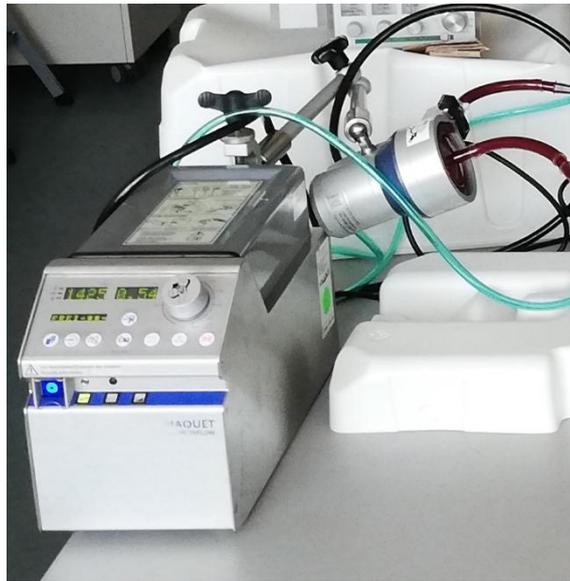


**Abbildung 4: Aufbau eines Oxygenators.**

**Anordnung Hohlfasern im Oxygenator und Darstellung der Flussrichtung von Blut, Gas und Wasser. Das Blut fließt im Oxygenator senkrecht zum Gas (mit Genehmigung von Getinge Deutschland GmbH).**

#### *Aufbau der Rotaflow-Plattform*

In einem extrakorporalen Kreislauf wird Blut mit einer Pumpe durch das Schlauchsystem und den Oxygenator gefördert. Generell werden für extrakorporale Kreisläufe hauptsächlich zwei verschiedene Arten von Pumpen verwendet: Zentrifugalpumpen und Rollerpumpen (Misoph et al., 2001). Für den Aufbau des Modells wurden zwei Rotaflow-Zentrifugalpumpensysteme der Firma Getinge benutzt. Jedes dieser Pumpensystem wiederum besteht aus zwei Anteilen: der Rotaflow-Zentrifugalpumpe Rotaflow RF32 und der Rotaflow-Konsole. Die Pumpe ist aus einem Pumpkopf und einem Pumpenantrieb aufgebaut. Mit der Rotaflow-Konsole können die Rotationen pro Minute der Pumpe und somit der Blutfluss im System verändert werden. Die Rotaflow-Pumpe ist eine Impellerpumpe, bestehend aus einem magnetisch angekoppelten Rotor (Yulong Guan et al., 2010). Der Hersteller verspricht durch den hier beschriebenen Aufbau verringerte Reibungskräfte und niedrigere Hämolyseraten (Horton et al., 2004; Thiara et al., 2007; Yulong Guan et al., 2010). Der Pumpenantrieb besitzt zudem einen Sensor, mit dem der Blutfluss am Pumpenauslass über Ultraschall bestimmt werden kann und Luftblasen erkannt werden können (Yulong Guan et al., 2010). Der Blutfluss wird auf einem Bildschirm an der Konsole angezeigt. Hier können mit einem Drehknopf die Rotationen pro Minute auf maximal 5000 Rotationen pro Minute eingestellt werden. Laut Herstellerangaben ergibt dies einen Blutfluss zwischen 0 bis 9,9 L/min (Yulong Guan et al., 2010).



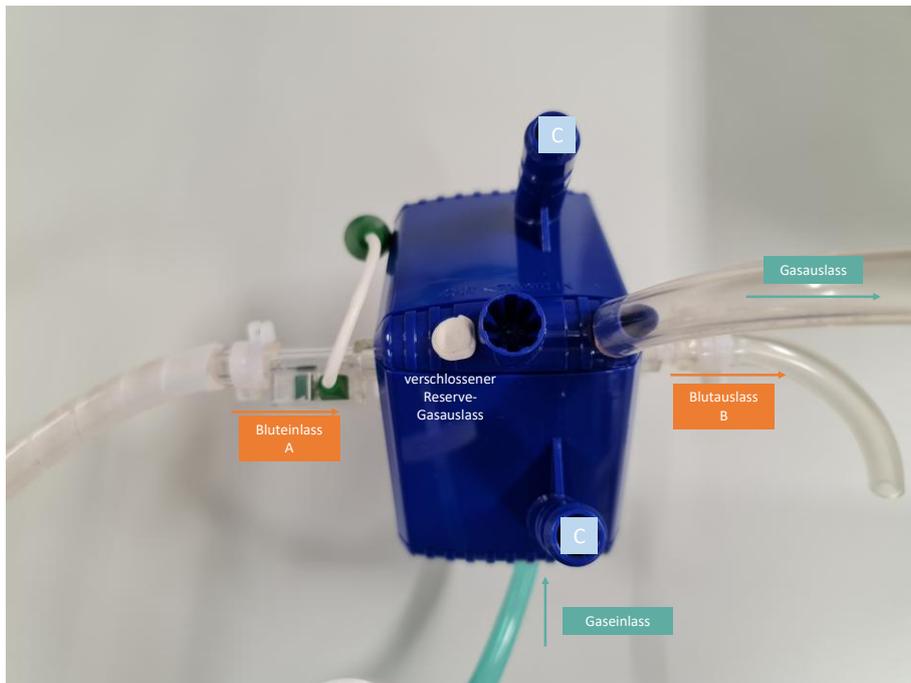
**Abbildung 5: Aufbau des Rotaflow-Zentrifugalpumpensystem.**

**Dieses besteht aus der Rotaflow-Konsole und der Rotaflow-Zentrifugalpumpe Rotaflow RF32 mit Pumpkopf.**

#### *Aufbau der Anschlüsse des Oxygenators*

Ein quadratischer Oxygenator besteht wie oben in **Abbildung 4** dargestellt hauptsächlich aus drei Kompartimenten: dem Blut-, Gas- und Wasserkompartiment. Die Richtung des Blutflusses ist vom Hersteller vorgegeben, das Blut fließt wie in **Abbildung 6** dargestellt vom Bluteinlass A um die Hohlfasern des Oxygenators herum zum Blutauslass B. Am Bluteinlass und Auslass werden Schläuche angeschlossen, die Größe variiert je nach Oxygenator. Die Heizung wird an der in der **Abbildung 6** mit C markierten Stellen angeschlossen und warmes Wasser fließt durch die für die Heizung vorgesehenen Hohlfasern. Das Spülgas fließt senkrecht zum Blut vom Gaseinlass durch die Hohlfasern zum Gasauslass. Der Spülgasfluss über den Oxygenator wird über einen Gasblender gesteuert. Über diesen kann sowohl die Spülgasflussrate als auch die Anteile eines Gases im Gasgemisch bestimmt werden.

Um die CO<sub>2</sub>-Eliminierungsrate und somit die Effektivität des Testoxygenators zu bestimmen, wurde in der Versuchsserie am Gasauslass ein zusätzlicher inoffizieller Anschluss geschaffen, indem ein 3/8" Schlauch über den Gasauslass gestülpt wurde und eine Kapnographie und ein Massendurchflussmesser angeschlossen wurde. Der Quadrox iD pediatric besitzt zusätzlich zum Hauptgasauslass noch einen weiteren Reserve-Gasauslass. Um die Messwerte nicht zu verfälschen, wurde dieser mit Patafixmasse verschlossen.



**Abbildung 6: Außendarstellung des Quadrox iD pediatric.**

**Aufbau des Quadrox iD pediatric mit Gaseinlass und improvisiertem Gasauslass, Bluteinlass und Auslass und Darstellung des verschlossenen Reserve-Gasauslass**

### *Kapnographie*

Um den  $\text{CO}_2$ -Partialdruck im Spülgas ( $p_g\text{CO}_2$ ) am Gasauslass des eingebauten Oxygenators im Testkreislauf zu messen, wurde eine Kapnographie mit Nebenstromverfahren (Philipps M3015A Microstream- $\text{CO}_2$ ) angewendet. Diese basiert auf einem Infrarot-Spektrometer. Hierbei wird infrarotes Licht durch  $\text{CO}_2$ -Moleküle absorbiert. Die Absorption der Lichtmenge ist proportional zu der Konzentration beziehungsweise zu dem Partialdruck der  $\text{CO}_2$ -Moleküle und wird in einer Messkammer mit der Absorption eines  $\text{CO}_2$  freien Gases verglichen (Bhavani-Shankar et al., 1992; Oczenski, 2008). Somit kann der  $\text{CO}_2$ -Partialdruck als  $p_g\text{CO}_2$  in Kilopascal (kPa) bestimmt und graphisch dargestellt werden.

Konkret wurde im Modell über ein T-Stück ein Teil des Spülgases am Gasauslass des Oxygenators abgeleitet und der gemessene  $p_g\text{CO}_2$  auf einem Monitor (Philips Inellivue MP50) dargestellt. Der Monitor kann den gemessene  $p_g\text{CO}_2$  nur als endtidalen Wert ausgeben. Hierfür muss sich dieser im Verlauf analog zu einem Atemzyklus verändern. Da das Spülgas aber kontinuierlich fließt wurde keine Zahl vom Monitor ausgegeben und der  $p_g\text{CO}_2$  musste manuell auf dem Graph am Monitor abgelesen werden. Hierzu wurde die Kapnometrieurve am Monitor mit der Skala fotografiert. Anschließend wurden der  $p_g\text{CO}_2$  mit der Android App „Image-Meter“ von den Fotos ausgemessen.

### *Verwendete Gasflusssensoren und Kalibrierung*

Am Gasausfluss der beiden eingesetzten Oxygenatoren wurden zwei Massendurchflussmesser der Firma TSI (Modell 41403) eingesetzt, um die genauen Gasflüsse zu messen (**Abbildung 7**) (Schwärzel et al., 2020). Der an den Test-Oxygenator angeschlossene Flusssensor wurde als Standardsensor festgelegt. Dieser wurde vor der Anwendung im Modell bereits vom Hersteller kalibriert. In einem weiteren Experiment wurde von uns der zweite Sensor gegen den Standardsensor abgeglichen, sodass beide Sensoren vergleichbare Gasflüsse ermittelten. Dazu wurden die Sensoren mit Gasschläuchen hintereinandergeschaltet und eine nach dem Standardflusssensor definierte Stickstoffmenge am Gasblender eingestellt. Der Fluss des zweiten Flussmessers bei dem definierten Standardgasfluss wurde abgelesen und gegen den Standardfluss aufgetragen (**Abbildung 11**).



**Abbildung 7: Darstellung des eingesetzten Massendurchflussmessers.**

### *Verwendete Schläuche und Adapter*

3/8“ Schläuche aus Polyvinylchlorid (PVC) mit passenden Adaptern wurden mit dem PLS-i-Oxygenator zu einem Kreislauf, dem Primärkreislauf, verbunden. Um eine gute Biokompatibilität der eingebauten Schläuche mit dem zirkulierenden Blut zu ermöglichen, sind die Schläuche mit der sogenannten „BIOLINE“ beschichtet (Wendel, 1999). Diese besteht aus einer Albuminschicht, die mit Heparinmolekülen kovalent verbunden ist. Im Testkreislauf wurden ebenfalls „BIOLINE“ beschichtete 1/4“ Schläuche verwendet. Um die beiden Kreisläufe miteinander zu verbinden, wurden übliche Luer-Lock-Dreiwegehähne eingebaut (**Abbildung 8**).



**Abbildung 8: Darstellung eines Luer–Lock–Dreiwegehahns.**

### *Zirkulierende Flüssigkeit*

Als zirkulierende Flüssigkeit wurde hauptsächlich frisches Schweineblut gewählt. Dieses konnte als überschüssiges Abfallprodukt von einem lokalen Metzger kostenlos bezogen werden. Um eine Gerinnung im Schlauchsystem und im Oxygenator zu vermeiden, wurden dem Schweineblut 10000 Einheiten Heparin hinzugefügt. Zudem wurde 1 Gramm Meropenem als Antibiotikum zugesetzt, um Bakterienwachstum zu verhindern. Zur Beobachtung der Qualität des Schweineblutes während des Messvorgangs wurden regelmäßige Blutgasanalysen durchgeführt. Kleine Schwankungen im pH-Wert im Bereich von  $7,20 \pm 0,30$  mussten toleriert werden. Der Hämoglobinwert (Hb) war während jeder Messreihe stabil, das Bicarbonat schwankte in einem Bereich von 20 zu 25 mmol/L. Zur Bewertung der Qualität der zirkulierenden Flüssigkeiten wurde der Laktatwert herangezogen. Für Schweineblut mussten Laktatwerte von bis zu 10 mmol/L toleriert werden. Das Laktat verzeichnete nur einen leichten Anstieg während einer Messreihe. Glucose wurde in Abhängigkeit von der Blutgasanalyse intermittierend substituiert.

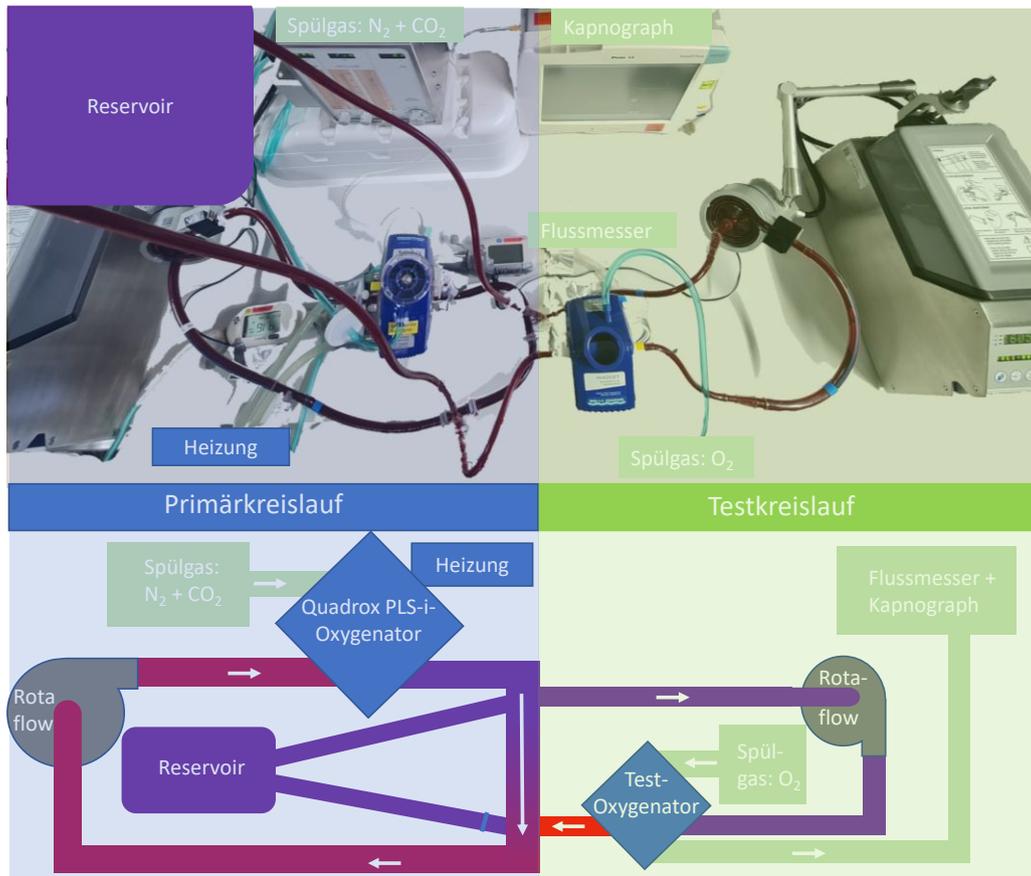
In einem alternativen Ansatz wurden statt des Schweinebluts verdünnte abgelaufene menschliche Blutkonserven, die über die klinikeigene Blutbank bezogen werden konnten, als zirkulierendes Medium verwendet. Ein Erythrozytenkonzentrat enthält circa 300 mL Volumen. Für die Erythrozytenkonzentrate mussten Laktatwerte von bis zu 20 mmol/L ab Messbeginn toleriert werden.

Um die beiden Flüssigkeiten zu evaluieren, wurden die  $\text{CO}_2$ -Auswaschraten von frischem Schweineblut und von abgelaufenen menschlichen Blutkonserven miteinander verglichen. Hierzu wurden 600 mL frisches Schweineblut mit 0,9% Natriumchloridlösung auf eine Hämoglobinkonzentration von 7 g/dL verdünnt. Um das Bicarbonat in dem oben vorgegebenen Bereich zu halten, wurde dieses mit Natriumbicarbonatlösung substituiert. 600 mL von abgelaufenen Erythrozytenkonzentraten wurden mit Phosphatpufferlösung ebenfalls zu einem Hb von 7 g/dL verdünnt und zu einem pH von  $7,20 \pm 0,30$  mit

1000 mmol/L NaHCO<sub>3</sub> Lösung adjustiert. Die venöse Ausgangssättigung lag für beide zirkulierenden Medien bei 65% ± 5%. CO<sub>2</sub>-Auswaschraten für einen Blutfluss von 0,6 L/min im Testkreislauf und einer Spülgasflussvariation 0,3; 0,5; 0,7; 1; 2; 4; 6; und 7 L/min wurden bestimmt und verglichen.

Da die Handhabung der abgelaufenen Blutkonserven deutlich schwieriger und deren Verfügbarkeit nicht planbar war, wurde für alle weiteren Experimente frisches Schweineblut als zirkulierendes Medium eingesetzt.

### 3.1.2 Allgemeiner Aufbau des Modells



**Abbildung 9: Schematische und fotografische Darstellung des Modells.**

**Dieses besteht aus zwei Kreisläufen: dem Primärkreislauf und dem Testkreislauf.**

Das Modell bestand aus den zwei oben genannten Kreisläufen (Primärkreislauf und Testkreislauf). Der Primärkreislauf war analog zum venösen System im Säugetierkörper für die Herstellung einer hypoxischen und hyperkapnischen venösen Umgebung zuständig. Da das Modell im Vergleich zum Tierkörper (mit Ausnahme der Blutzellen) keinen relevanten Stoffwechsel besaß, musste der Sauerstoff anderweitig verbraucht und das Kohlenstoffdioxid anderweitig angereichert werden, um ein venöses Milieu zu generieren. Hierzu wurde ein Oxygenator im Primärkreislauf verwendet, an dem ein Gasgemisch aus Stickstoff und Kohlenstoffdioxid als Spülgas angeschlossen wurde. Sauerstoffreiches und CO<sub>2</sub>-armes Blut, welches durch diesen Oxygenator im Primärkreislauf floss, wurde entlang des Konzentrationsgradienten im Oxygenator deoxygeniert und mit CO<sub>2</sub> angereichert. Dies sollte den

Stoffwechsel eines lebenden Tieres simulieren. Der Testkreislauf hingegen, die simulierte ECCO<sub>2</sub>R angeschlossen an das venöse System, war für die Auswaschung von überschüssigem CO<sub>2</sub> und Oxygenierung des Blutes zuständig.

Konkret bestand der Primärkreislauf aus einer einem PLS-i-Oxygenator, einer Rotaflow-Zentrifugalpumpe mit der dazugehörigen Rotaflow-Plattform und 3/8“ Bioline beschichteten Schläuchen. An den Spülgasauslass des Oxygenators wurde ein Massendurchflussmesser angeschlossen. Mit Flussraten von 7,5 L/min N<sub>2</sub> und 0,55 L/min CO<sub>2</sub> konnte ein venöses Milieu mit einem venösen CO<sub>2</sub>-Partialdruck von 45 mmHg ± 5 mmHg und einer Sauerstoffsättigung von 65% ± 5% im Primärkreislauf erreicht werden. Analog zum Herzzeitvolumen eines menschlichen Körpers wurde der Blutfluss im Primärkreislauf auf 5 L/min gesetzt. Ein Großteil des Blutes zirkulierte somit im Primärkreislauf. Die Heizungseinheit HU35 wurde an den PLS-i-Oxygenator angeschlossen und das zirkulierende Blut wurde auf 37°C erwärmt.

Über zwei Luer–Lock-Verbindungsstücke wurde an den Schlauch 10 cm und 30 cm vor der Sogseite der Zentrifugalpumpe des Primärkreislaufes der Testkreislauf angeschlossen. Diese beiden Anschlüsse sollten die Kanülen des extrakorporalen Kreislaufs simulieren. Der Testkreislauf bestand aus einem Quadrox iD pediatric, einer Rotaflow-Zentrifugalpumpe mit zugehöriger Plattform und 1/4“ Schläuchen. An den Gasauslass des Oxygenators wurde ein Kapnograph und ebenfalls ein Massendurchflussmesser angeschlossen. Unterschiedliche Spülgase (reiner Sauerstoff, Raumluft) wurden je nach Experiment dem Testoxygenator hinzugefügt. Um den gewünschten Blutfluss einzustellen, wurden die Rotationen pro Minute an der Zentrifugalpumpe adjustiert.

**Tabelle 1: Übersicht der verwendeten Materialien in den beiden Kreisläufen des Doppelkreislaufmodells**

	<b>Primärkreislauf</b>	<b>Testkreislauf</b>
<b>Oxygenator</b>	PLS-i Oxygenator	Quadrox iD pediatric
<b>Pumpe und Plattform</b>	Rotaflow-Zentrifugalpumpe RF 32 mit Rotaflow-Plattform	Rotaflow-Zentrifugalpumpe RF 32 mit Rotaflow-Plattform
<b>Schläuche</b>	3/8“ Bioline beschichtete Schläuche	1/4“ Bioline beschichtete Schläuche
<b>Verwendetes Spülgas</b>	N <sub>2</sub> und CO <sub>2</sub>	Entweder O <sub>2</sub> oder Raumluft
<b>Gasauslass des Oxygenators</b>	Massendurchflussmesser	Massendurchflussmesser und Kapnographie

### Bestimmung CO<sub>2</sub>-Auswaschrates

Die CO<sub>2</sub> – Auswaschrates (QCO<sub>2</sub>) für (N=6 pro Messwert) wurde aus dem Spülgasfluss (Q<sub>sweep</sub>) in [L/min], dem CO<sub>2</sub>-Partialdruck im Spülgas (p<sub>g</sub>CO<sub>2</sub>) in [kPa] und dem atmosphärischen Druck (p<sub>atm</sub>) in [kPa], gemessen im Gasschlauch am Gasauslass des Oxygenators, berechnet:

$$QCO_2 = Q_{sweep} * \frac{p_g CO_2}{p_{atm}} \quad (I)$$

### Bestimmung der Sauerstofftransferrates

Für die Bestimmung der Sauerstofftransferrates (QO<sub>2</sub>) des Testoxygenators wurde ein CDI 550 Blood Parameter Monitor System von Terumo in den Testkreislauf eingebaut. Mit dem venösen Sensor konnte die venöse Sättigung und der Hämoglobinwert vor dem Testoxygenator in Echtzeit bestimmt werden. Zudem besitzt das System einen arteriellen Nebenstromsensor, der in einem Nebenstromverfahren die arterielle Sättigung, den Hämoglobinwert und den arteriellen O<sub>2</sub>-Partialdruck bestimmen kann. Die Sauerstofftransferrates wurde unter Berücksichtigung vom Blutfluss (Q<sub>blood</sub>) in [dL/min], dem Echtzeithämoglobinwert (Hb) in [g/dL], der in-vivo Hüfner-Zahl (1,34) [mL/g], der arteriellen Sättigung (S<sub>a</sub>O<sub>2</sub>), der venösen Sättigung (S<sub>v</sub>O<sub>2</sub>) und dem arteriellen Sauerstoffpartialdruck (p<sub>a</sub>O<sub>2</sub>) in [mmHg] mit der folgenden Formel berechnet:

$$QO_2 = Q_{blood} [dL/min] \times (Hb [g/dL] \times 1,34 [mL/g] \times S_a O_2 + p_a O_2 [mmHG] \times 0,0031 [1/mmHG \times ml/dL] - Hb [g/dL] \times 1,34 [mL/g] \times S_v O_2) \quad (II)$$

## 3.2 Anwendung des Modells zur Erforschung der zugrundeliegenden Physiologie

### 3.2.1 Abhängigkeit der CO<sub>2</sub>-Auswaschrates vom Spülgasfluss

Die QCO<sub>2</sub> für verschiedene Spülgasflüsse von 0,3; 0,5; 0,7; 1; 2; 4; 6 und 7 L/min bei einem konstanten Blutfluss im Testkreislauf von 0,6 L/min wurde bestimmt. Als Spülgas für den Test-Oxygenator wurde reiner Sauerstoff eingesetzt. Zudem wurde der gemessene p<sub>g</sub>CO<sub>2</sub> gegen den Spülgasfluss aufgetragen.

### 3.2.2 Abhängigkeit der Sauerstofftransferrates vom Spülgasfluss

Das Experiment wurde in zwei Unterexperimente aufgeteilt. Reiner Sauerstoff wurde als Spülgas appliziert. Die QO<sub>2</sub> für verschiedene Spülgasflüsse von 0,3; 0,5; 0,7; 1; 2; 4; 6 und 7 L/min bei einem konstanten Blutfluss im Testkreislauf von 0,6 L/min wurde bestimmt. In einem Unterexperiment wurde eine venöse Ausgangssättigung im Gesamtkreislauf von 44% gewählt, in dem zweiten wurde eine Ausgangssättigung von 60% gewählt.

### 3.2.3 Einfluss des Hämoglobinwerts im Blut auf die CO<sub>2</sub>-Auswaschrates

Drei Ansätze unterschiedlicher Hämoglobinkonzentrationen (12, 7, 4 g/dL) wurden hergestellt. Hierzu wurde frisches Schweineblut mit 0,9% Natriumchloridlösung verdünnt und das Bicarbonat mit einer Natriumbicarbonatlösung adjustiert. Blutgasanalysen bestätigten konstante Bikarbonatwerte von 24 mmol/L ± 3 mmol/L. Der Einfluss der Hämoglobinkonzentration auf die QCO<sub>2</sub> für verschiedene Spülgasflüsse von 0,3; 0,5; 0,7; 1; 2; 4; 6 und 7 L/min unter der Verwendung von reinem Sauerstoff als Spülgas wurde getestet.

### 3.2.4 Einfluss des venösen CO<sub>2</sub>-Partialdruck im Gesamtsystem auf die CO<sub>2</sub>-Auswaschrates

Der Einfluss des  $p_v\text{CO}_2$  auf die CO<sub>2</sub>-Auswaschrates wurde getestet. Hierzu wurde der CO<sub>2</sub>-Zufluss am Oxygenator des Primärkreislaufes nach Blutgasanalysen adjustiert und der  $p_v\text{CO}_2$  somit verändert.  $P_v\text{CO}_2$  Werte von 14,2; 42,5; 50,5; 64, 75,8 mmHg wurden eingestellt. Der Blutfluss im Testkreislauf war bei 0,6 L/min. Spülgasflüsse aus reinem Sauerstoff von 4 L/min und 7 L/min wurde angewendet.

### 3.2.5 Einfluss der Kontaktzeit auf die CO<sub>2</sub>-Auswaschrates für verschiedene CO<sub>2</sub>-Partialdrücke im Blut

In diesem Experiment wurden die  $p_g\text{CO}_2$  für  $p_v\text{CO}_2$  Werte von 50 und 35 mmHg bestimmt. Die Kontaktzeit  $t$ , die der Spülgasfluss für einen bestimmten  $Q_{\text{sweep}}$  (0,3; 0,5; 0,7; 1; 2; 4; 6 und 7 L/min) braucht, um eine Hohlfaser im Quadrox iD pediatric mit der Länge  $l_{\text{Faser}}$  und einer Gesamtquerschnittsgröße  $A_{\text{Faser}}$  für alle Hohlfasern zu durchfließen, wurde mit folgender Formel berechnet:

$$t = \frac{l_{\text{Faser}}}{\frac{Q_{\text{sweep}}}{A_{\text{Faser}}}} \quad (\text{III})$$

Die Faserlänge war bei 0,05 m, der Gesamtinnenquerschnitt wurde aus der Gesamtanzahl an Fasern und dem Faserinnendurchmesser berechnet. Die Kontaktzeit  $t$  wurde gegen den  $p_g\text{CO}_2$  aufgetragen.

### 3.2.6 Alterungsprozesse im Oxygenator

Die CO<sub>2</sub>-Auswaschrates für die Spülgasflüsse von 0,3; 0,5; 0,7; 1; 2; 4; 6 und 7 L/min (reiner Sauerstoff) für einen neu eingesetzten und unbenutzten Oxygenator wurden mit den Werten für einen Oxygenator, der bereits im Voraus für circa 30h für mehrere andere Messreihen eingesetzt wurde, verglichen. Der bereits eingesetzte Oxygenator wurde vor jeder Messreihe ausführlich gespült und mit neuem Blut gefüllt. Der Blutfluss im Testkreislauf war bei 0,6 L/min.

### 3.2.7 Regenerierungsprozess des Oxygenators

Um die im oberen Experiment beschriebene Alterung des Oxygenators, am ehesten bedingt durch Fibrinablagerungen, rückgängig zu machen, wurde ein Kreislauf bestehend aus dem Testoxygenator, einer Pumpe und Schläuchen gebildet und mit 0,5 molarer Natronlauge gefüllt. Der Kreislauf wurde für circa 24h mit der Lauge als flüssiges Medium betrieben. Anschließend wurde der Oxygenator ausführlich mit destilliertem Wasser gespült, bis mit einem Indikatorpapier keine Lauge im Oxygenator mehr nachgewiesen werden konnte. Der Kreislauf wurde mit dem regenerierten Oxygenator erneut aufgebaut. CO<sub>2</sub>-Auswaschraten für die Spülgasflüsse von 0,3; 0,5; 0,7; 1; 2; 4; 6 und 7 L/min für reinen Sauerstoff und einen Blutfluss von 0,6 L/min wurden gemessen und mit der CO<sub>2</sub>-Eliminierung eines neuen Oxygenators verglichen.

## 3.3 Anwendung des Modells zur Entwicklung einer portablen extrakorporalen Kohlenstoffdioxideliminierung

### 3.3.1 Unterschied von reinem Sauerstoff und Raumluft als Spülgase auf die CO<sub>2</sub>-Auswaschraten und die Sauerstofftransferrate

Die CO<sub>2</sub>-Eliminierungsrate und die Sauerstofftransferrate für die Spülgasflüsse von 0,3; 0,5; 0,7; 1; 2; 4; 6 und 7 L/min bei einem Blutfluss im Testkreislauf von 0,6 L/min von reinem Sauerstoff und Raumluft wurden bestimmt und miteinander verglichen. Zur Generierung eines Spülgasfluss mit Raumluft wurde ein continuous positive airway pressure Gerät an den Gaseinlass angeschlossen und durch Druckvariation unterschiedliche Spülgasflüsse nach dem Standardflussmesser eingestellt.

### 3.3.2 Unterschied von Überdruck und Unterdruck zur Erzeugung des Gasflusses

Raumluft wurde auf zwei verschiedene Arten als Spülgas durch den Oxygenator mobilisiert. Zum einen mit Überdruck über ein CPAP-Gerät, zum anderen mit Unterdruck mit einer Membranvakuumpumpe. Die CO<sub>2</sub>-Eliminierung wurde für beide Formen verglichen. Zur Generierung eines Unterdrucks am Oxygenator wurde die Membranvakuumpumpe an den Spülgasauslass des Oxygenators angeschlossen und Raumluft durch den Oxygenator mittels Unterdrucks gezogen. Die QCO<sub>2</sub> für die Spülgasflüsse von 0,3; 0,5; 0,7; 1; 2; 4; 6 und 7 L/min bei einem Blutfluss im Testkreislauf von 0,6 L/min wurde bestimmt.

### 3.3.3 Autonomie einer portablen extrakorporalen Kohlenstoffdioxideliminierung

Zur Bestimmung des Stromverbrauchs einer Turbine bei verschiedenen Spülgasflüssen wurde ein eigener Versuchsaufbau gewählt. Hierzu wurde als exemplarische Turbine ein CPAP-Gerät (Philipps A30 im CPAP-Modus) verwendet. Das CPAP-Gerät wurde mit einem Gasschlauch mit dem Gasflusseinlass des Quadrox iD pediatric und über dessen Auslass mit dem Standard Massendurchflussmesser verbunden. Mit der Turbine wurden Spülgasflüsse von 2,5; 4; 6; 7 und 11 L/min generiert, der hierzu notwendige Druck durch die Turbine in cmH<sub>2</sub>O konnte am elektronischen

Bildschirm abgelesen werden. Zur Messung des Stromverbrauchs wurde die Turbine an eine schaltbare 230 Volt Steckdose mit Stromverbrauchszähler (Fritz! Powerline 546E) angeschlossen.



**Abbildung 10: Versuchsaufbau zur Bestimmung des Stromverbrauchs einer Turbine. Der Gasfluss wurde mit einem CPAP-Gerät erzeugt und über den Oxygenator zum Standardflussmesser geleitet. Das CPAP-Gerät wurde an eine Steckdose mit Stromverbrauchszähler angeschlossen.**

### 3.4 Statistik

Die statistische Auswertung wurde mit dem Programm GraphPad Prism 5.02 durchgeführt (Tabelle 2). Mithilfe des Kolmogorov-Smirnov Tests wurden die Daten auf Normalverteilung untersucht. Die verschiedenen Gruppen wurden mit einem ungepaarten T-Test und ANOVA für die normalverteilten Gruppen und mit dem Mann-Whitney-U Test und dem Kruskal-Wallis Test für die nicht normalverteilten Gruppen auf Signifikanz untersucht. P-Werte  $<0,05$  und  $<0,01$  wurden als signifikant, p-Werte  $<0,001$  als hoch signifikant angesehen. P-Werte  $>0,05$  wurden als nicht-signifikant (ns) angesehen.

**Tabelle 2: Verwendete Software**

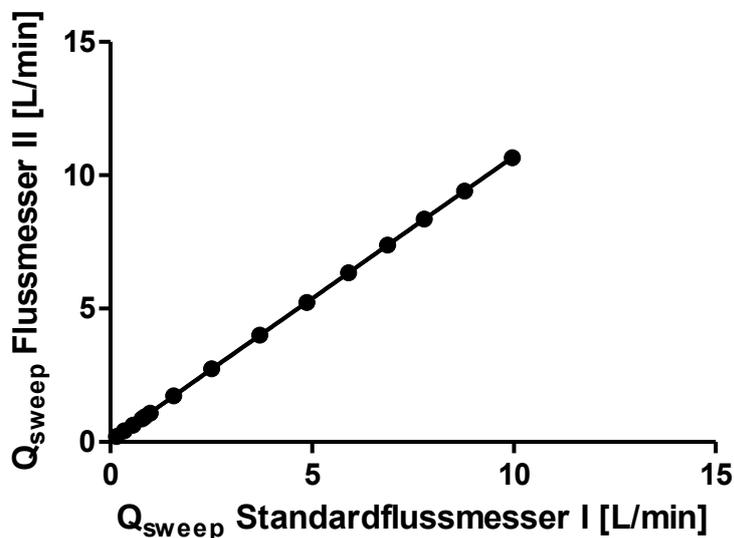
Programm	Hersteller	Zweck
GraphPad Prism 5.02	GraphPad Software, Inc.	Statistik und Abbildungen
PowerPoint 2019	Microsoft	Abbildungen
Excel 2019	Microsoft	Tabellenkalkulation, Statistik
Paint 3D	Microsoft	Abbildungen
Zotero	Corporation for Digital Scholarship	Quellenangaben

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Entwicklung eines „in-vitro“ ECCO<sub>2</sub>R-Modell

#### 4.1.1 Kalibrierung der Massendurchflussmesser

Der Spülgasfluss des zu kalibrierenden Flussmessers wurde gegen den Spülgasfluss des Standardflussmessers aufgetragen. Es zeigte sich ein linearer Zusammenhang zwischen den beiden Massendurchflussmessern, der mit der Geradengleichung  $y = 1,0675 x + 0,0404$  (IV) beschrieben wurde. Zur Umrechnung des Gasflusses des zu kalibrierenden Flussmessers auf den Standardflussmesser wurde die hier beschriebene Formel angewendet.



**Abbildung 11: Kalibrierung der Massendurchflussmesser für verschiedene Gasflüsse.**  
 Zum Vergleich der Gasflüsse der beiden Massendurchflussmessern wurden diese gegeneinander kalibriert, es zeigte sich ein linearer Zusammenhang.

#### 4.1.2 Zirkulierende Flüssigkeit

Die CO<sub>2</sub>-Eliminierungsraten von frischem Schweineblut waren vergleichbar mit den Werten von abgelaufenen Erythrozytenkonzentraten. Die beiden zirkulierenden Medien wurden auf denselben Hämoglobinwert verdünnt. Beide Graphen zeigten zudem eine nicht-lineare Progression mit steigendem Spülgasfluss sowie eine Plateaubildung.

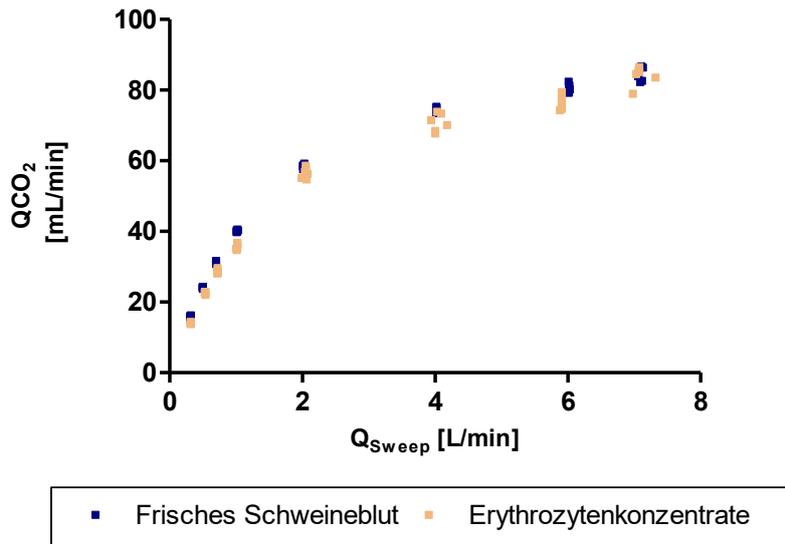


Abbildung 12: Einfluss der zirkulierenden Flüssigkeit auf die CO<sub>2</sub>-Eliminierung.

Die CO<sub>2</sub>-Eliminierung für verschiedene Spülgasflüsse unter Verwendung von frischem Schweineblut und menschlichen Erythrozytenkonzentraten wurde bestimmt. Es zeigten sich kaum Unterschiede in der QCO<sub>2</sub> für die beiden getesteten zirkulierenden Flüssigkeiten.

## 4.2 Anwendung des Modells zur Erforschung der zugrundeliegenden Physiologie

### 4.2.1 Abhängigkeit der CO<sub>2</sub>-Auswaschrates vom Spülgasfluss

Die CO<sub>2</sub>-Eliminierungsrate zeigten eine nicht-lineare Progression abhängig vom Spülgasfluss. Bei Spülgasflüssen < 6 L/min stieg die QCO<sub>2</sub> mit steigendem Q<sub>sweep</sub> an. Bei Spülgasflüssen ≥ 6 L/min näherte sich die QCO<sub>2</sub> einem Plateau an. Der kapnographisch bestimmte p<sub>g</sub>CO<sub>2</sub> nahm mit steigendem Spülgasfluss ab. Bei niedrigen Spülgasflüssen näherte sich der p<sub>g</sub>CO<sub>2</sub> dem p<sub>v</sub>CO<sub>2</sub> an.

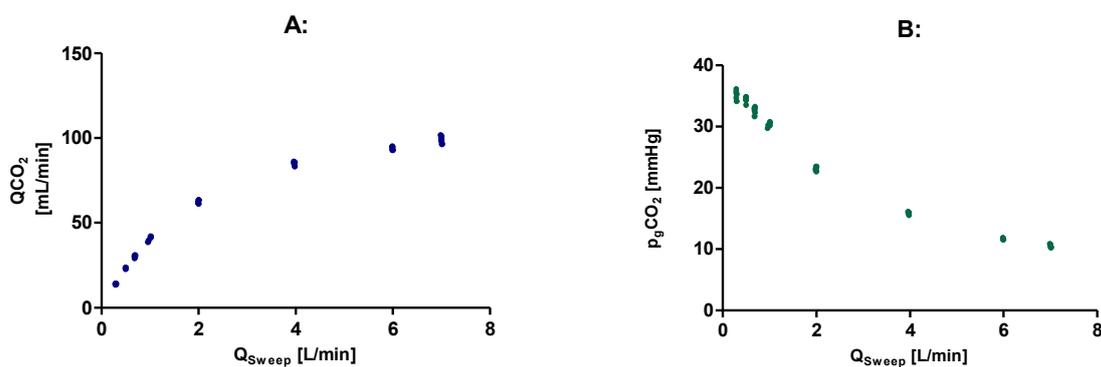


Abbildung 13: Zusammenhang zwischen Spülgasfluss und CO<sub>2</sub>-Eliminierung.

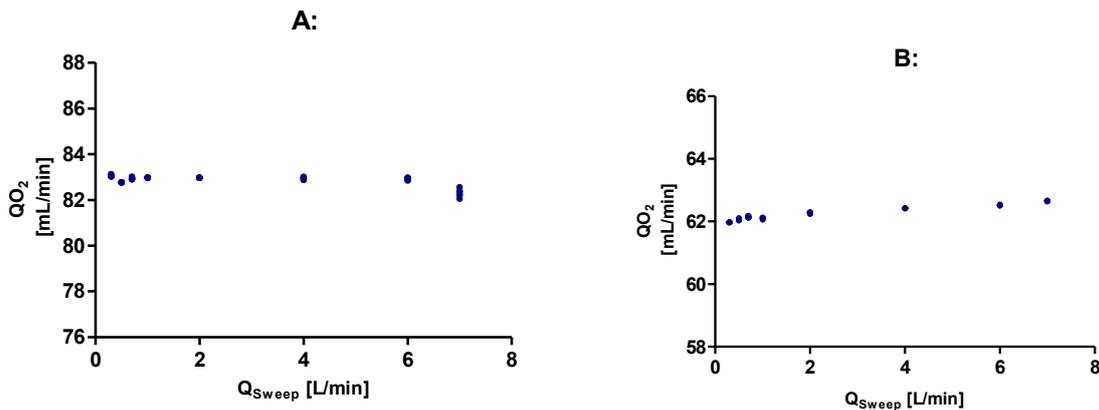
A: Einfluss des Spülgasflusses auf die CO<sub>2</sub>-Eliminierung

B: Zusammenhang zwischen dem Spülgasfluss und dem p<sub>g</sub>CO<sub>2</sub>.

Mit zunehmendem Spülgasfluss näherte sich die CO<sub>2</sub>-Eliminierung einem Plateau an. Der p<sub>g</sub>CO<sub>2</sub> fiel mit zunehmendem Spülgasfluss ab.

## 4.2.2 Abhängigkeit der Sauerstofftransferrate vom Spülgasfluss

Bei einem konstanten Blutfluss von 0,6 L/min zeigte die Sauerstofftransferrate keine Abhängigkeit vom Spülgasfluss, sondern war lediglich von der venösen Ausgangssättigung abhängig. Je niedriger die Ausgangssättigung, desto mehr Sauerstoff konnte dem Blut zugeführt werden. Für die Ausgangssättigung von 44% lag die durchschnittliche Sauerstofftransferrate für alle Spülgasflüsse bei 82,9 mL/min, für die Ausgangssättigung von 60% war sie bei 62,3 mL/min.



**Abbildung 14: Einfluss des Spülgasflusses auf die Sauerstofftransferrate**

**A:** Bei einer venösen Ausgangssättigung von 44%,

**B:** Bei einer venösen Ausgangssättigung von 60%.

Beide Graphen zeigten keine Abhängigkeit der QO<sub>2</sub> vom Spülgasfluss.

## 4.2.3 Einfluss des Hämoglobinwerts im Blut auf die CO<sub>2</sub>-Auswaschrates

Es zeigte sich ein starker Zusammenhang zwischen der CO<sub>2</sub>-Auswaschung und dem Hämoglobinwert im Blut. Je höher die Hämoglobinkonzentration im Blut, desto höher war die CO<sub>2</sub>-Eliminierung des Testoxygenators. Die Unterschiede in der QCO<sub>2</sub> für die drei Hb-Konzentrationen waren hochsignifikant ( $p < 0,001$ ). Je größer der Spülgasfluss, desto größer war der absolute Unterschied der QCO<sub>2</sub> für die Hämoglobinkonzentrationen.

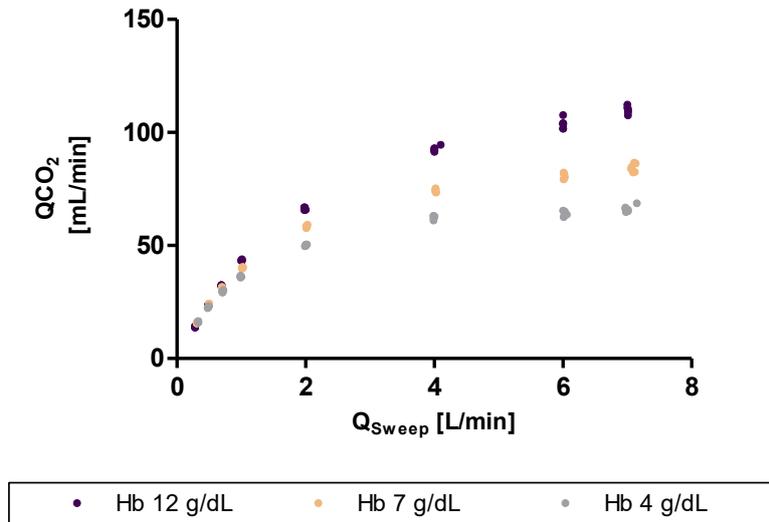


Abbildung 15: Abhängigkeit der CO<sub>2</sub>-Eliminierung vom Hämoglobinwert für Werte von 12; 7 und 4 g/dL. Es zeigte sich ein starker Zusammenhang zwischen dem Hämoglobinwert im Blut und der CO<sub>2</sub>-Eliminierung mit steigender QCO<sub>2</sub> bei höheren Hämoglobinwerten.

#### 4.2.4 Einfluss des venösen CO<sub>2</sub>-Partialdruck im Gesamtsystem auf die CO<sub>2</sub>-Auswaschrates

Für beide Spülgasflüsse zeigte sich ein linearer Zusammenhang zwischen dem  $p_v\text{CO}_2$  und der  $Q_{\text{CO}_2}$ , insbesondere im Bereich des physiologischen  $p_v\text{CO}_2$ . Je niedriger der  $p_v\text{CO}_2$ , desto geringer war der Unterschied zwischen den beiden Spülgasflüssen. Im Bereich der höheren  $p_v\text{CO}_2$  Werte war die CO<sub>2</sub>-Eliminierung für den höheren Spülgasfluss moderat erhöht.

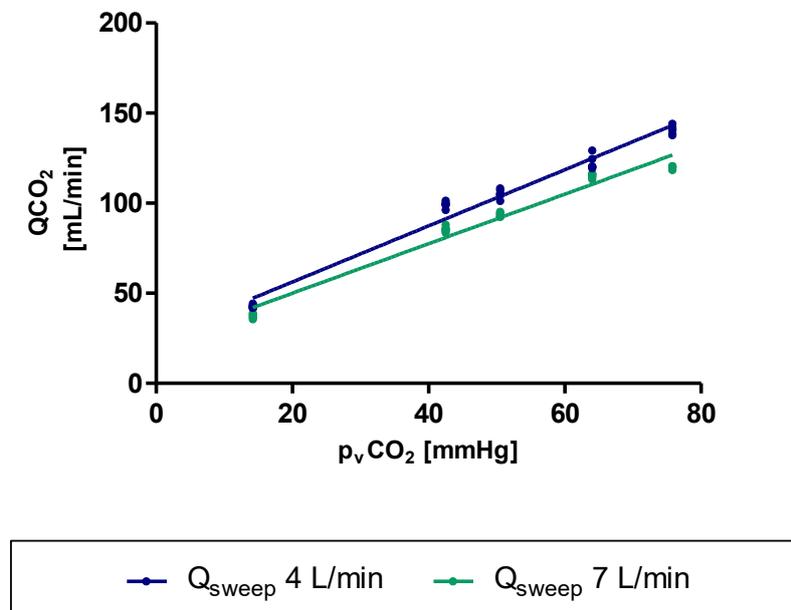


Abbildung 16: Einfluss des  $p_v\text{CO}_2$  auf die CO<sub>2</sub>-Eliminierung bei Spülgasflüssen von 4 und 7 L/min. Es zeigte sich ein linearer Zusammenhang zwischen der  $p_v\text{CO}_2$  und der  $Q_{\text{CO}_2}$ .

#### 4.2.5 Einfluss der Kontaktzeit auf die CO<sub>2</sub>-Auswaschrates für verschiedene CO<sub>2</sub>-Partialdrücke im Blut

Die beiden Graphen zeigten ein limitiertes Wachstum des p<sub>g</sub>CO<sub>2</sub>. Dieser erreichte mit längerer Kontaktzeit ein Plateau nahe jeweiligem am p<sub>v</sub>CO<sub>2</sub> von 35 und 50 mmHg.

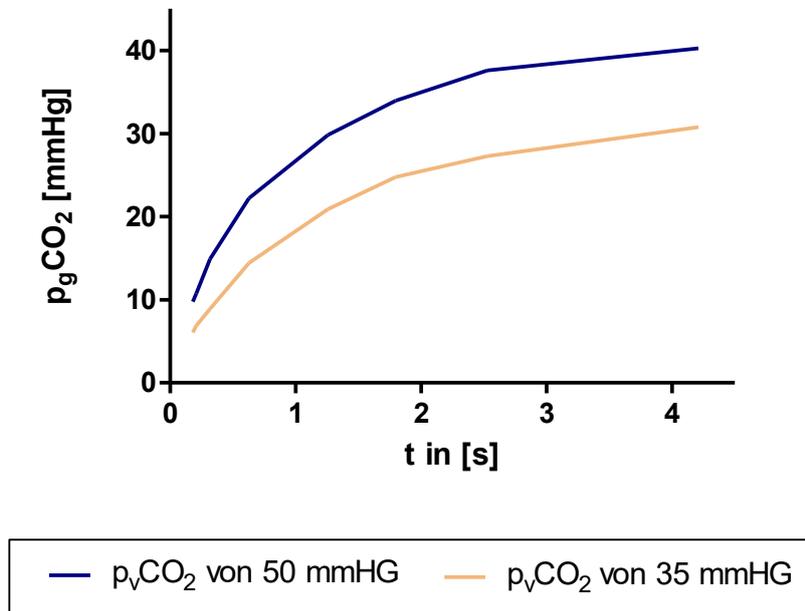


Abbildung 17: Einfluss der Kontaktzeit t auf den p<sub>g</sub>CO<sub>2</sub> für p<sub>v</sub>CO<sub>2</sub>-Werte im Blut von 50mmHg und 35mmHg.

Der p<sub>g</sub>CO<sub>2</sub> näherte sich mit längerer Kontaktzeit einem Plateau an.

#### 4.2.6 Alterungsprozesse im Oxygenator

Für kleine Spülgasflüsse war kaum ein Unterschied zwischen dem neuen Oxygenator und dem bereits für 30 Stunden (h) eingesetzten Oxygenator festzustellen. Für Spülgasflüsse >2 L/min zeigte der neue Oxygenator eine deutlich höhere CO<sub>2</sub>-Auswaschung. Abgesehen für einen Spülgasfluss von 0,3 L/min waren die CO<sub>2</sub>-Eliminierungsraten zwischen den beiden Oxygenatoren signifikant unterschiedlich.

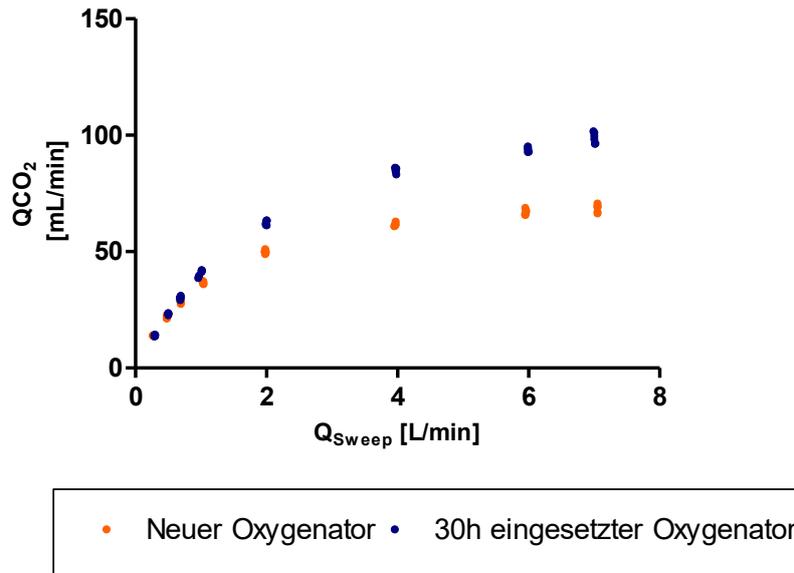


Abbildung 18: Alterung des Oxygenators über die Zeit.

Der für 30 Stunden (30 h) bereits eingesetzte Oxygenator zeigte deutlich schlechtere CO<sub>2</sub>-Eliminierungsraten im Vergleich zu einem neuen Oxygenator.

#### 4.2.7 Regenerierungsprozess des Oxygenators

Nach der Regeneration des bereits für 30 Stunden eingesetzten Oxygenators mit 0,5 molarer Lauge zeigten sich nur minimale Unterschiede in der  $Q_{\text{CO}_2}$  im Vergleich zu einem neu eingesetzten und unbenutzten Oxygenator. Für hohe Spülgasflüsse lag eine tendenziell bessere  $Q_{\text{CO}_2}$  für den regenerierten Oxygenator vor.

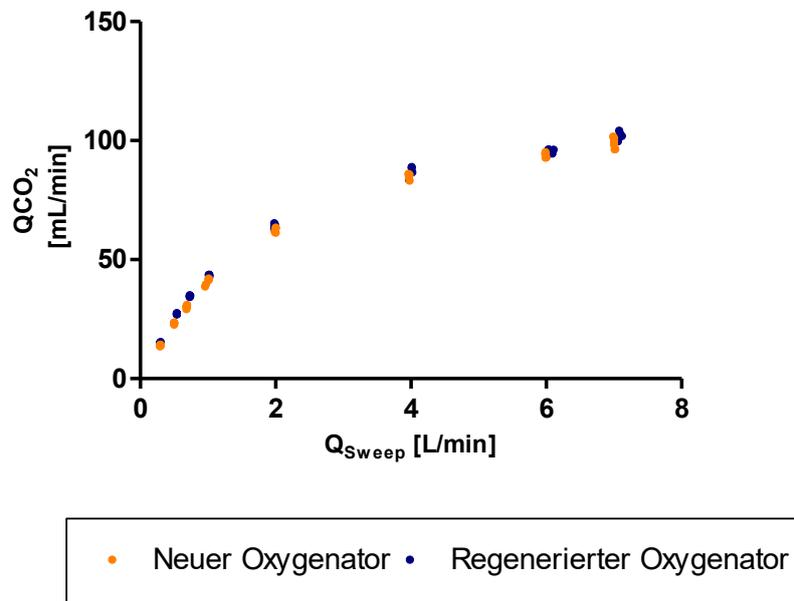


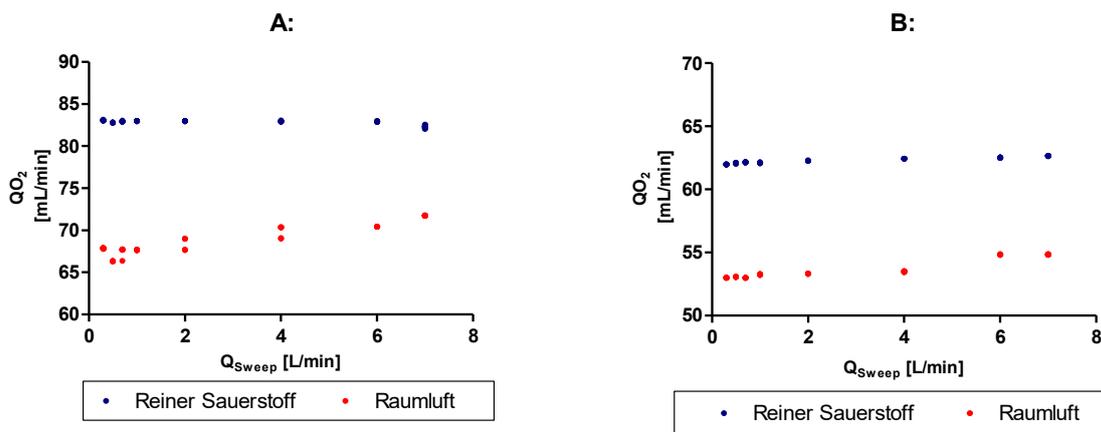
Abbildung 19: Regenerierung eines bereits eingesetzten Oxygenators mit Natronlauge.

Der regenerierte Oxygenator zeigte eine ähnliche CO<sub>2</sub>-Eliminierungsleistung wie der neue Oxygenator.

### 4.3 Anwendung des Modells zur Entwicklung einer portablen extrakorporalen Kohlenstoffdioxideliminierung

#### 4.3.1 Unterschied von reinem Sauerstoff und Raumluft als Spülgase auf die CO<sub>2</sub>-Auswaschrate und die Sauerstofftransferrate

Im Durchschnitt war die Sauerstofftransferrate von Raumluft 15% niedriger als die Sauerstofftransferrate von reinem Sauerstoff. Während die Kurve der Sauerstofftransferrate von reinem Sauerstoff keine Steigung zeigte und für alle Spülgasflüsse ungefähr gleich war, nahm die Sauerstofftransferrate von Raumluft mit steigendem Spülgasfluss leicht zu.



**Abbildung 20: Vergleich der Sauerstofftransferrate von reinem Sauerstoff und Raumluft.**  
**A: einer Ausgangssättigung von 44%, B: einer Ausgangssättigung von 60%. Die Sauerstofftransferrate von Raumluft war deutlich geringer als die von reinem Sauerstoff.**

Für dieselben Spülgasflüsse war  $QCO_2$  von Raumluft in den meisten Fällen 15-20% niedriger als die  $QCO_2$  von reinem Sauerstoff. Der Unterschied war abgesehen für einen Spülgasfluss von 0,7 L/min hoch signifikant.

**Tabelle 3: Vergleich der  $CO_2$ -Auswaschrates von reinem Sauerstoff und Raumluft als Spülgas**

<b>Spülgasfluss in L/min</b>	<b>Spülgasart</b>	<b><math>QCO_2</math> in mL/min ± Standardabweichung</b>	<b>Signifikanz</b>
7	O <sub>2</sub>	98,92 ± 2,28	p<0,001
7	Air	89,68 ± 4,06	
6	O <sub>2</sub>	94,03 ± 0,97	p<0,001
6	Air	81,37 ± 1,07	
4	O <sub>2</sub>	85,05 ± 1,04	p<0,001
4	Air	72,00 ± 1,16	
2	O <sub>2</sub>	62,51 ± 0,98	p<0,001
2	Air	54,67 ± 0,64	
1	O <sub>2</sub>	40,91 ± 1,41	p<0,001
1	Air	36,14 ± 0,57	
0,7	O <sub>2</sub>	30,14 ± 0,62	Ns
0,7	Air	29,61 ± 0,55	
0,5	O <sub>2</sub>	23,29 ± 0,32	p<0,001
0,5	Air	20,11 ± 0,40	
0,3	O <sub>2</sub>	13,99 ± 0,25	p<0,001
0,3	Air	13,13 ± 0,11	

### 4.3.2 Unterschied von Überdruck und Unterdruck zur Erzeugung des Gasflusses

Die  $Q_{CO_2}$  für einen Spülgasfluss, der mit Unterdruck erzeugt wurde, lag für alle Spülgasflüsse nahe der  $Q_{CO_2}$  erzeugt durch einen Überdruck. Der  $p_{atm}$ , gemessen im Gasschlauch hinter dem Oxygenator war für Unterdruck geringer als für Überdruck.

**Tabelle 4: Vergleich von Unterdruck und Überdruck zur Erzeugung des Spülgases**

Spülgasfluss in L/min	Gasfluss- Erzeugung	$p_{atm}$ in [kPa]	$Q_{CO_2}$ mL/min ± Standardabweichung	Signifikanz
7	Überdruck	98,90	78,22 ± 2,13	p<0,01
7	Unterdruck	98,0	82,65 ± 1,31	
6	Überdruck	98,90	76,24 ± 3,23	Ns
6	Unterdruck	98,20	75,53 ± 2,37	
4	Überdruck	98,80	68,68 ± 0,56	p<0,001
4	Unterdruck	98,40	65,17 ± 1,69	
2	Überdruck	98,80	41,17 ± 0,90	p<0,01
2	Unterdruck	98,60	53,76 ± 0,41	
1	Überdruck	98,80	32,29 ± 0,40	p<0,01
1	Unterdruck	98,70	33,66 ± 0,73	
0,7	Überdruck	98,80	24,48 ± 0,40	Ns
0,7	Unterdruck	98,70	24,77 ± 0,26	
0,5	Überdruck	98,80	19,00 ± 0,17	Ns
0,5	Unterdruck	98,70	19,13 ± 0,22	
0,3	Überdruck	98,80	7,14 ± 0,18	p<0,01
0,3	Unterdruck	98,70	12,52 ± 0,12	

### 4.3.3 Autonomie einer portablen extrakorporalen Kohlenstoffdioxideliminierung

Je höher der Druck und somit auch der gemessene Spülgasfluss, desto höher war der Stromverbrauch des CPAP-Geräts. Für einen Spülgasfluss von 2,5 L/min war der Stromverbrauch bei 7,3 Watt, für 11,3 L/min war er bei 14 Watt. Für einen Spülgasfluss mit Raumluft von 7 L/min ergab sich ein Stromverbrauch von circa 12 Watt.

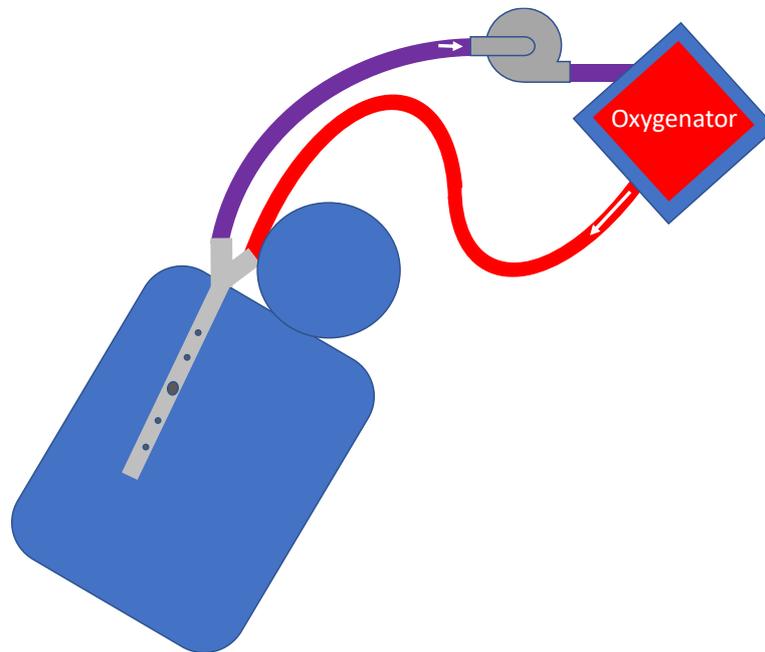
**Tabelle 5: Gegenüberstellung von dem erzeugten Druck durch die Turbine und dem jeweiligen Stromverbrauch**

<b>Erzeugter Druck durch die Turbine in cmH<sub>2</sub>O</b>	<b>Spülgasfluss in L/min</b>	<b>Stromverbrauch in Watt</b>
20,0	11,28	14,09
13,0	7,02	11,87
11,0	5,91	10,72
6,5	4,00	8,29
4,0	2,51	7,29

## 5. Diskussion

### 5.1 Entwicklung eines „in-vitro“ ECCO<sub>2</sub>R-Modell

Ein wichtiges Anliegen dieser Arbeit ist die Entwicklung eines leistungsfähigen Simulationsmodell für ECCO<sub>2</sub>R. In den Grundzügen orientiert sich das Modell dabei an der „Homburger Lunge“, einem bereits publizierten und im klinischen Alltag der pneumologischen Intensivstation in Homburg erfolgreich etablierten ECCO<sub>2</sub>R-System (**Abbildung 21**). Analog zur „Homburger Lunge“ wird daher auch im hier vorgestellten Modell die „Rotaflow-Plattform“ mit einer Zentrifugalpumpe sowie der Quadrox iD pediatric Oxygenator verwendet (Schwärzel et al., 2020; Seiler et al., 2017).



**Abbildung 21: Aufbau der Homburger Lunge mit einer Avalon-Elite Kanüle, einer Rotaflow-Zentrifugalpumpe und dem Quadrox iD pediatric als Testoxygenator.**

Im Vergleich zur „Homburger Lunge“ wird der zu testende Oxygenator allerdings nicht an einen Patienten angeschlossen, sondern an einen zweiten Kreislauf, dem Primärkreislauf, der über eine weitere Rotaflow-Apparatur mit einem Blutfluss von 5 L/min analog zum menschlichen Herzzeitvolumen betrieben wird (Schwärzel et al., 2020). Im Gegensatz zum klinischen Vorbild wird dabei im Modell bewusst auf eine Doppellumenkanüle verzichtet, sondern die beiden Schlauchkreise über drosselbare Adapter direkt gekoppelt, was letztlich simulierten Kanülen entspricht. Es liegt also ein Kompromiss aus guter Praktikabilität und realitätsnaher Simulation vor.

Die Testung und Etablierung eines neuen Oxygenators oder ECCO<sub>2</sub>R-Systems erfolgt zumeist an Tierversuchen. Nach dem von Russel et al. präsentierten 3R-Prinzip, mit dem Ziel Tierquälerei unter Erhalt von solider Wissenschaft zu reduzieren und zu eliminieren, gibt es immer wieder Aufrufe von Politik und Wissenschaft, Alternativen zur Tierforschung zu entwickeln (Tannenbaum and Bennett,

2015; “The Principles of Humane Experimental Technique,” 1960). Das in dieser Arbeit präsentierte Modell könnte man auch als „in-vitro Modell“ bezeichnen, da es lediglich empfindungslose Blutzellen als zirkulierendes Blutmedium verwendet. Diese wurden im Laufe des Projekts zum Teil aus abgelaufenen menschlichen Erythrozytenkonzentraten gewonnen, jedoch zuletzt hauptsächlich in Form von frischem Schweineblut von einem lokalen Metzger. Da das Schweineblut ohnehin bei der Fleischherstellung angefallen und sonst verworfen worden wäre, mussten für diese Experimente keine zusätzlichen Tiere leiden oder sterben. Man könnte die Arbeit daher nach dem 3R-Prinzip von Russel et al. in die Rubrik „Replacement“ einordnen (“The Principles of Humane Experimental Technique,” 1960).

Ein Vorteil des Modells im Vergleich zu Tierversuchen ist, dass zum Beispiel Blutgaswerte und Hämoglobinwerte im Modell leichter verändert werden können (Schwärzel et al., 2020). Eine Gegenregulation, wie bei einem lebenden Organismus auf z.B. eine Änderung des  $p_v\text{CO}_2$  auftreten würde, existiert im Modell nicht.

Es gibt allerdings auch Nachteile: Zum einen kann mit dem Modell lediglich die Simulation einer ECCO<sub>2</sub>R-Apparatur gemacht werden. Ab einem Blutfluss  $>1,5$  L/min im Testkreislauf ist es nicht mehr möglich, im Primärkreislauf ausreichend Sauerstoff auszuwaschen. Die Testung einer ECMO-Apparatur mit ihren prinzipbedingt viel höheren Blutflüssen ist somit nicht möglich. Im Tiermodell hingegen kann relativ einfach von einer ECCO<sub>2</sub>R zu einer ECMO-Simulation mit Blutflüssen  $>1,5$  L/min gewechselt werden.

Ein weiterer Nachteil ist, dass die verwendete zirkulierende Flüssigkeit über die Zeit in ihrer Funktion nachlässt. Im Vergleich zum Tiermodell hat dieses System weder Leber noch Niere, die entgiften und Stoffwechselprodukte umwandeln können. Zudem besteht keine Möglichkeit Laktat abzubauen. In einem initialen Versuch, das System mit menschlichen Erythrozytenkonzentraten über einen Zeitraum von 30h zu nutzen, zeigte sich ein deutlicher Anstieg des Laktats im Blut. Zudem konsumierten die Erythrozyten in dem Zeitraum die gesamte Glucose. Für Schweineblut konnten ähnliche Feststellungen gemacht werden. Der Lactatwert stieg zwar etwas geringer an und war initial deutlich niedriger. Letztendlich musste allerdings festgestellt werden, dass das Modell auf eine Anwendungsdauer von circa 6h pro Messreihe begrenzt ist und das zirkulierende Medium spätestens dann ausgetauscht werden muss.

Zur Verifizierung der gemessenen Messwerte für die CO<sub>2</sub>-Eliminierung wurde ein Teil der Daten, der analog zum Testprotokoll 7199 für Oxygenatoren der International Organization for Standardization (ISO) gemessen wurde, mit den Herstellerangaben für den Quadrox iD pediatric (gemäß ISO 7199) verglichen. Die CO<sub>2</sub>-Eliminierungsraten des Testoxygenators, gemessen mit dem Modell, waren fast identisch mit den Herstellerangaben, was die Validität der Daten bestärkt.

Zwar handelt es sich bei dem hier präsentierten Mock-Model nicht um das erste beschriebene ECCO<sub>2</sub>R-Modell in der Literatur. Im Vergleich zu den Vorarbeiten weist der vorgelegte Ansatz in vielerlei Hinsichten Vorteile zu den vorbestehenden Modellen auf. Viele der Vorarbeiten verwenden Einweg-Fluss Modelle. Das größte Problem hierbei ist die diskontinuierliche Messung. Durch die zeitlichen Unterbrechungen ist es schwierig, einen gleichen Ausgangspunkt für jede Messreihe zu bekommen. Zudem ist der Aufwand, die Modelle zu betreiben, groß, da das Blut nach jeder Messreihe erst in einem Reservoir oder externen Kreislauf in einen venösen Zustand gebracht werden muss (Jeffries et al., 2017; May et al., 2018, 2017; Sun et al., 2018; Takahashi et al., 2018).

Aus diesem Grund sind in der Literatur als weitere Option auch die Einzelkreislaufmodelle beschrieben. Hier ist der Testoxygenator mit einem weiteren Oxygenator zur Regenerierung des venösen Milieus in Serie geschaltet. Der Kreislauf besteht nur aus einer Pumpe, somit werden beide Oxygenatoren mit demselben Blutfluss betrieben. Diese Modelle erlauben zwar kontinuierliche Messreihen, allerdings stellt dieser Aufbau nicht die Anatomie eines menschlichen Körpers angeschlossen an eine ECCO<sub>2</sub>R dar (Barrett et al., 2019; Schumer et al., 2018).

Im Gegensatz hierzu könnte man das Mock-Model als Doppelkreislaufmodell bezeichnen, bei dem der Primärkreislauf einer simulierten Hohlvene entspricht (Schwärzel et al., 2020). Dieser Ansatz wurde ansonsten bisher nur von Villier et Hugo er al. beschrieben (de Villiers Hugo et al., 2017). Dennoch unterscheidet sich dessen Ansatz grundlegend von dem hier präsentierten Doppelkreislaufmodell. Zwar basiert es ebenfalls aus zwei miteinander verbundenen Kreisläufen, in denen individuelle Blutflüsse eingestellt werden können, jedoch wird der Testkreislauf mit einem modifizierten Dialysesystem anstatt einer Zentrifugpumpe betrieben. Dies schränkt den maximalen Blutfluss im Testkreislauf stark ein. Außerdem ist der Aufbau sehr individuell und für Arbeitsgruppen, die an ECCO<sub>2</sub>R forschen wollen, schwieriger zu reproduzieren als Modelle, die auf Standardkomponenten basieren. Obwohl der Aufbau eigentlich auf eine kontinuierliche Messreihe hindeutet, wird in der Publikation aufgeführt, dass zu Beginn der Messreihe das Blut mit CO<sub>2</sub> in einen venösen Zustand gebracht wurde und die CO<sub>2</sub>-Zufuhr anschließend gestoppt wurde. Dies impliziert wiederum, dass in dem Modell diskontinuierlich gemessen wurde, da vor jeder Messung eine Unterbrechung erfolgte. Warum die Autoren diese Vorgehensweise wählten, bleibt unklar. Durch die diskontinuierliche Messung sind die CO<sub>2</sub>-Eliminierungsraten von Beginn der Messreihe nicht mit Daten, die später generiert wurden vergleichbar, da durch die fehlende CO<sub>2</sub>-Zufuhr das venöse Milieu im Gesamtsystem durch CO<sub>2</sub>-Auswaschung des Testoxygenators verändert wird. Aus diesem Grund könnte man hier durchaus auch von einem Einweg-Fluss-Modell sprechen (de Villiers Hugo et al., 2017). Im Gegensatz dazu erfolgt in dem hier präsentierten Mock-Modell die Messung komplett kontinuierlich im Steady-State-Fließgleichgewicht.

Die Modellentwicklung war langwierig. So musste der Aufbau mehrfach hinterfragt und angepasst werden. Initial war an Stelle der simulierten Kanülen noch ein physischer Shaldon-Katheter in den Schlauch des Primärkreislaufs eingeklebt worden. Allerdings war die Insertionsstelle des Shaldon-

Katheters in den Schlauch immer wieder undicht und der Blutfluss im Testkreislauf war aufgrund von Abknicken des weichen Shaldon-Katheters in der eher harten Wand des PVC-Schlauchs während der Messung schlecht steuerbar. Aus diesem Grund wurde dieser Ansatz letztlich zugunsten der simulierten Kanülen bestehend aus Luer–Lock-Adapter zu Dreiwegehahn Verbindungen verworfen. Zudem wurde am Anfang der Gasfluss ausschließlich am Gasblender mit Kugelflussmessern eingestellt. Deutliche Schwankungen im Gasfluss konnten festgestellt werden und es zeigte sich, dass diese Methode sehr ungenau war. Der Einbau der Massendurchflussmesser und deren Kalibrierung gegeneinander führte zu einer deutlich verbesserten Genauigkeit der Einstellungen. Auch bei der Auswahl der zirkulierenden Flüssigkeit wurden während des Projekts verschiedene Optionen evaluiert. In den meisten Experimenten wurde frisches Schweineblut als zirkulierende Flüssigkeit im Kreislauf verwendet. Problematisch ist hierbei, dass man die Daten, die mit Schweineblut erhoben wurden, nicht direkt auf Patienten im klinischen Alltag übertragen kann (Schwärzel et al., 2020).

Daher wurde initial in einem Experiment die CO<sub>2</sub>-Eliminierung von reinem Schweineblut mit abgelaufenen menschlichen Blutkonserven verglichen (**Abbildung 12**). Es zeigt sich kein relevanter Unterschied für die CO<sub>2</sub>-Auswaschung, sodass sich grundsätzlich beide Blutmedien als zirkulierende Flüssigkeiten im Modell eignen (Schwärzel et al., 2020).

Problematisch in der Anwendung von abgelaufenen Erythrozytenkonzentraten ist deren Verfügbarkeit. Erythrozytenkonzentrate (EKs), die länger als sechs Wochen aufbewahrt wurden, müssen in Deutschland von der Blutbank verworfen werden und dürfen dann in der Wissenschaft als abgelaufene Blutkonserven eingesetzt werden. Im klinischen Alltag fallen bei der aktuell niedrigen Anzahl an Blutspenden eher selten abgelaufene Blutkonserven an. Zudem ist der Zeitpunkt, wann diese anfallen, schwer vorherzusehen und die Qualität und Aufbewahrungszeit variieren deutlich, wodurch eine zusätzliche Störvariable bei den Messreihen entsteht. Frisches Schweineblut kann auf der anderen Seite in großen Mengen problemlos und planbar von einem lokalen Metzger zu verschiedenen Wochentagen bezogen werden. Die Schlachtung erfolgt hierbei sehr früh am Morgen, sodass das Blut direkt anschließend heparinisiert werden und für die Experimente verwendet werden kann. Qualität und Aufbewahrungszeit sind hierdurch relativ konstant und ermöglichen vergleichbare Messreihen.

Zudem konnte festgestellt werden, dass die Einstellung einer venösen Umgebung (Deoxygenierung des Systems) im Primärkreislauf viel einfacher war, wenn frisches Schweineblut verwendet wurde. Dies ist am ehesten bedingt durch die Linksverschiebung der Sauerstoffbindungskurve mit fortschreitender Aufbewahrungszeit der Erythrozytenkonzentrate (Högman et al., 2006; Valtis, 1954). Die Linksverschiebung führt zu einer erhöhten Affinität von Sauerstoff zu Hämoglobin und der Sauerstoff wird somit im Gewebe schlechter abgegeben (Högman et al., 2006; Valtis, 1954). Die Anwesenheit von Adenosintriphosphat und 2,3-Bisphosphoglycerat im Blut reduziert die Affinität von Sauerstoff zu Hämoglobin und fördert somit die Sauerstoffabgabe im Gewebe (Chanutin and Curnish, 1967). Bartlett et al. zeigten auf, dass bereits nach einer Aufbewahrung von zwei Wochen die Konzentration von 2,3-

Bisphosphoglycerat im Blut rasch sinkt und auch die Konzentration von Adenosintriphosphat abnimmt. Dadurch nimmt die Affinität von Sauerstoff zu Hämoglobin zu (Bartlett and Barnet, 1960; Chanutin and Curnish, 1967). Zudem wird während der Aufbewahrung von EKs eine große Menge Laktat gebildet und der pH in der Konserve nimmt ab (Högman et al., 1999). Dies führt über die Aktivierung der 2,3-Bisphosphoglycerat-Phosphatase zu einem weiteren Abbau von 2,3-Bisphosphoglycerat und somit zu einer weiteren Linksverschiebung der Sauerstoffbindungskurve (Duhm, 1973; Högman et al., 2006; Rapoport and Wing, 1947). Durch die verbesserte Möglichkeit von frischem Schweineblut eine venöse Umgebung im System einzustellen, erleichtert sich die Handhabung des Systems (Schwärzel et al., 2020).

Ein weiterer Vorteil des Schweineblutes ist, dass die verfügbare Menge ausreichend ist, um das ganze System (ca. 600 mL) mehrmals zu füllen. Unverdünntes Schweineblut braucht zudem keine pH-Anpassung und hat auch deutlich niedrigere Laktatwerte zu Beginn der Messreihe im Vergleich zu EKs. Von den Blutkonserven steht am Messtag pro Experiment oft nur eine einzige mit einem Volumen von circa 300 mL zur Verfügung. Da Blutkonserven ein höherer Hämatokrit (ca. 70%) im Vergleich zu Vollblut aufweisen, können sie mit phosphatgepufferter Kochsalzlösung (PBS) zwar auf ein größeres Volumen verdünnt werden (Roberts, 2017). Dennoch lag bei den Experimenten nach der Verdünnung auf die benötigte Volumenmenge bei der Hämoglobinwerte oft sogar unterhalb des ISO 7199 Standard. Zusätzlich muss nach der Verdünnung auch der Bicarbonatgehalt aufwendig über Titration auf ein physiologisches Niveau justiert werden. Bei dem unverdünnten Schweineblut war der Hämoglobinwert mit  $13,5 \pm 1,5$  g/dL auch nicht ganz den ISO 7199 Standards entsprechend. Außerdem musste das Tierblut aufgrund der enthaltenen Gerinnungsfaktoren zusätzlich noch heparinisiert werden. Dafür waren die ganzen anderen Blutgasparameter insbesondere der Base Excess praktisch immer im anvisierten physiologischen Bereich. Dadurch wurde das Experimentieren im Vergleich zu den EKs enorm erleichtert. Um diesen Vorteil nicht zu verspielen und zusätzliche Fehlerquellen zu vermeiden wurde der leicht erhöhte Hämoglobinwert des Schweineblutes im Vergleich zum ISO 7199 Standard toleriert und (sofern nicht explizit Teil der Fragestellung) auf Verdünnungsschritte verzichtet (Schwärzel et al., 2020).

Insgesamt hat die Verwendung von Schweineblut als zirkulierendem Medium trotz der geringeren Übertragbarkeit auf den klinischen Alltag doch deutliche Vorteile in der Handhabbarkeit. Über eine schrittweise Optimierung konnte so am Ende ein leistungsfähiges Doppelkreislauf Modell entwickelt werden, welches durch den Einsatz von herkömmlichen Standard-Gerätschaften auch von anderen Arbeitsgruppen mit geringem Aufwand reproduziert werden kann.

## 5.2 Anwendung des Modells zu Erforschung der zugrundeliegenden Physiologie

Der zweite wichtige Aspekt dieser Arbeit war die Anwendung des Modells. Wie bestimmte physiologische Kenngrößen die Effizienz einer ECCO<sub>2</sub>R-Apparatur beeinflussen, wird in der Klinik oft nur anhand von Erfahrungswerten und Beobachtungen abgeschätzt. Das Mock-Model stellt jedoch eine Art Prüfstand zur Verfügung, mit dem unter reproduzierbaren Bedingungen Messungen erfolgen können. Eine zentrale Kenngröße in der folgenden Arbeit ist der Spülgasfluss.

**Abbildung 13** zeigt, dass die Anwendung von Spülgasflüssen von  $\geq 6$  L/min bei einem Blutfluss von 600 mL/min im Testkreislauf zu einer Plateaubildung der CO<sub>2</sub>-Auswaschung führt. Barrett et al. konnten bereits ähnliche Ergebnisse feststellen: für einem Blutfluss von 400 mL/min erreichte die CO<sub>2</sub>-Auswaschung unter Anwendung von Spülgasflüssen  $\geq 4$  L/min ein Plateau (Barrett et al., 2019). Die Gründe für die Entstehung des Plateaus sind allerdings noch nicht abschließend geklärt. Vermutlich entsteht das Plateau durch einen Abfall des  $p_g\text{CO}_2$  bei höheren Spülgasflüssen, der in dem Modell kapnographisch am Gasausfluss des Oxygenators gemessen wurde. Die Verwendung von niedrigen Spülgasflüssen führt zur Entstehung eines Gleichgewichts zwischen dem CO<sub>2</sub>-Partialdruck im Gas und im Blut schon im vorderen Bereich der Hohlfaser. Der  $p_g\text{CO}_2$  nähert sich dem  $p_v\text{CO}_2$  im Blut an. Höhere Spülgasflüsse führen dazu, dass das Gleichgewicht entweder erst später in der Hohlfaser eingestellt wird oder die Kontaktzeit zwischen Blut und Gas zu kurz ist, um ein Gleichgewicht einzustellen. Hierdurch ist der gemessene  $p_g\text{CO}_2$  für hohe Spülgasflüsse niedriger als der für niedrige Spülgasflüsse (**Abbildung 13**). Nach dem Fickschen Gesetz führt ein hoher Konzentrationsunterschied zwischen dem CO<sub>2</sub> im Blut und im Gas zu einer erhöhten CO<sub>2</sub>-Diffusion über den Oxygenator und daher zu einer erhöhten CO<sub>2</sub>-Eliminierung. Allerdings nähert sich der  $p_g\text{CO}_2$  für sehr hohe Spülgasflüsse null an. Da der  $p_g\text{CO}_2$  aber nicht negativ werden kann, führt eine weitere Erhöhung des Spülgasflusses zu keiner weiteren Abnahme des  $p_g\text{CO}_2$  und hat daher nur minimale Effekte auf den Diffusionsgradienten. Der fast stagnierende Diffusionsgradient führt somit zu einer Plateaubildung der CO<sub>2</sub>-Eliminierung (Schwärzel et al., 2020).

Anderes sieht es bei dem Sauerstofftransport über die Membran aus. Die Oxygenierungsleistung des Quadrox iD pediatric für reinen Sauerstoff zeigt sich nämlich weitgehend unabhängig vom Spülgasfluss, da bereits ein Spülgasfluss von 0,3 L/min bei einem konstanten Blutfluss zu einer arteriellen Sättigung von 100% führt (**Abbildung 14**). Bei höheren Spülgasflussraten steigt zwar der arterielle Sauerstoffpartialdruck an, die hiermit einhergehende Erhöhung des physikalisch gelösten Sauerstoffs führt allerdings in der Berechnung zu keinem relevanten Anstieg der Sauerstofftransferrate. Die Oxygenierungsleistung ist letztlich hauptsächlich von der venösen Sättigung, dem Hämoglobinwert und dem Blutfluss abhängig (Cove et al., 2012; Morales-Quinteros et al., 2019b; Schwärzel et al., 2022).

Die von uns gemessenen Werte der Sauerstofftransferrate für ECCO<sub>2</sub>R bei einer venösen Ausgangssättigung von 60%, was relativ nah an der physiologischen zentral-venösen Sättigung des Körpers liegt, war mit ca. 60 mL/min deutlich unter dem Sauerstoffbedarf eines Patienten von circa 250

mL/min. Da die Patienten, die eine ECCO<sub>2</sub>R-Therapie erhalten, noch über eine ausreichende eigene Oxygenierungsleistung ihrer Lunge verfügen, kann die nur geringe Sauerstofftransferrate des ECCO<sub>2</sub>R-Systems toleriert werden. Da sich die Sauerstofftransferrate nur mit hohem Aufwand bestimmen lässt und die Aussagekraft im Rahmen des hier vorgestellten ECCO<sub>2</sub>R-Modells eher gering ist, wurde diese Messung nicht regelmäßig durchgeführt.

Im Gegensatz zum Sauerstofftransport ist die Bedeutung des Hämoglobinwerts für den CO<sub>2</sub>-Transport nicht auf den ersten Blick ersichtlich. Die Messungen konnten jedoch deutlich zeigen, dass die Hämoglobinkonzentration für die CO<sub>2</sub>-Abgabe ähnlich wichtig ist, wie für die Sauerstoffaufnahme (**Abbildung 15**) (Schwärzel et al., 2020). Diesen starken Einfluss der Hämoglobinkonzentration auf die CO<sub>2</sub>-Eliminierungsrate des Testoxygenators kann auf drei Mechanismen zurück werden:

Zum einen beeinflusst die Menge an vorliegendem Hämoglobin direkt den CO<sub>2</sub>-Transport, da circa 13% des gesamten CO<sub>2</sub> im Blut als Carbaminohämoglobin transportiert wird (Chanutin and Curnish, 1967; Dash and Bassingthwaighe, 2004). Wenn mehr Hämoglobin vorliegt, kann auch mehr CO<sub>2</sub> als Carbaminohämoglobin gebunden, transportiert und dementsprechend auch abgegeben werden (Schwärzel et al., 2020).

Auch das Bicarbonation ist für den Transport von CO<sub>2</sub> im Blut entscheidend. In der Lunge bzw. im Oxygenator wird durch den sogenannten Haldane-Effekt das Gleichgewicht zwischen CO<sub>2</sub> und Bicarbonat in Richtung CO<sub>2</sub> verschoben. Die Bindung von Sauerstoff an Hämoglobin in der Lunge oder dem Oxygenator führt dabei vermehrt zur Freisetzung von Protonen vom Hämoglobin, welche Bicarbonat in physikalisch gelöstes CO<sub>2</sub> umwandeln. (Christiansen et al., 1914; Dash and Bassingthwaighe, 2004; Hsia, 1998; Siggaard-Andersen and Garby, 1973). Auch hier führt ein höherer Hämoglobinwert zu einem verbesserten CO<sub>2</sub>-Transfer, indem mehr Protonen abgegeben und somit mehr CO<sub>2</sub> aus Bicarbonat gebildet werden kann (Schwärzel et al., 2020).

Als dritter Faktor ist das Enzym Carboanhydrase zu nennen, welches die oben genannte Gleichgewichtsreaktion zwischen CO<sub>2</sub> und Bicarbonat katalysiert (May et al., 2020). Die in diesem Versuch von uns durchgeführte Verdünnung von Schweineblut zur Absenkung des Hämoglobinwerts entspricht im klinischen Setting im Wesentlichen der Entstehung einer normochromen, normozytären Anämie durch einen akuten Blutverlust, der mit kristalloider Flüssigkeitslösung ausgeglichen wurde. Durch die Verdünnung verringern sich Hämoglobinwert und Hämatokrit annähernd proportional zueinander. Umgekehrt liegen in dem Versuch in den Messungen mit höheren Hämoglobinwerten dadurch auch entsprechend höhere Hämatokritwerte und somit mehr Erythrozyten vor. Bei einer größeren Zahl an Erythrozyten stehen auch mehr Carbonanhydrasemoleküle zur Verfügung. Wie bei jedem Katalysator hat die Enzymmenge dabei erstmal keinen Einfluss auf die Gleichgewichtslage. Allerdings erlaubt eine größere Enzymmenge, dass sich schneller ein neues Gleichgewicht einstellt, wenn es durch äußere Einflüsse, wie durch den oben genannte Haldane-Effekt, zu einer Verschiebung des Gleichgewichts kommt. Da die Zeit in dem das Bluts im Oxygenator CO<sub>2</sub> abgeben kann begrenzt

ist, kann diese schnellere Gleichgewichtseinstellung zu einem höheren CO<sub>2</sub>-Transport führen. Somit gilt auch hier die Beziehung, bei einem höheren Hämatokritwert und Hämoglobinwert kann mehr CO<sub>2</sub> transportiert werden (Schwärzel et al., 2020).

Die in dieser Messung untersuchten Hämoglobinwerte von 12 g/dL und 4 g/dL sind bei Intensivpatienten eher selten und wurden bewusst nur deshalb gewählt, um eine große Spanne abzudecken, damit der Effekt deutlicher wird. Nichtsdestotrotz sind die Ergebnisse dieser Messung klinisch sehr bedeutsam, da bei vielen Patienten im respiratorischen Versagen häufig eine Anämie festgestellt werden kann (Schwärzel et al., 2020).

Ein weiterer zentraler Faktor für die CO<sub>2</sub>-Auswaschung stellte die Höhe des CO<sub>2</sub>-Partialdrucks im Blut da. Es entspricht dabei der Intuition, dass bei einem höheren p<sub>v</sub>CO<sub>2</sub> mehr CO<sub>2</sub> abgegeben wird. Dieser Effekt sollte jedoch quantitativ untersucht werden. Aus diesem Grund wurde für dieses Experiment im Gegensatz zu den anderen Experimenten (wo ein p<sub>v</sub>CO<sub>2</sub> von 45 mmHg ± 5 mmHg gewählt wurde) eine breite Spanne an p<sub>v</sub>CO<sub>2</sub>-Werten zwischen 14 mmHg und 76 mmHg gewählt. Möglicherweise war der in den anderen Experimenten als Standard gewählte Bereich von 45 mmHg ± 5 mmHg kritisch betrachtet auch eher niedrig. Patienten im hyperkapnischen Lungenversagen liegen nämlich zu Beginn der Therapie oft deutlich höher. Dies gilt sowohl für Patienten mit einer bekannten COPD als auch Patienten ohne COPD (Diehl et al., 2020; Grasselli et al., 2019; Seiler et al., 2017). Auf der anderen Seite haben wir in der Variation des CO<sub>2</sub>-Partialdrucks mit einem p<sub>v</sub>CO<sub>2</sub> von 14 mmHg auch einen Wert verwendet, den man im klinischen Alltag selten findet. Wie auch schon bei der Variation der Hämoglobinwerte sollte auch hier bewusst ein großer Wertebereich abgedeckt werden, um kleine Effekte deutlicher abbilden zu können (Schwärzel et al., 2022).

Wie in **Abbildung 16** dargestellt, steht CO<sub>2</sub>-Eliminierung in einem linearen Zusammenhang zum p<sub>v</sub>CO<sub>2</sub>. In der Literatur wurde dieser lineare Zusammenhang bereits mehrfach beschrieben (Galletti et al., 1972; Joyce et al., 2018; Kolobow et al., 1977; Zwischenberger et al., 1999). Galletti et al. konnten ihn in einem Tiermodell nachweisen, Joyce et al. nutzte eine mathematische Berechnung (Galletti et al., 1972; Joyce et al., 2018). Eine verständliche und logische Erklärung für den linearen Zusammenhang konnte in der Literatur bisher nicht gefunden werden (Schwärzel et al., 2022).

Um die Linearisierung zu erklären, wurde daher eine Vereinfachung des Modells gemacht. Es wurde angenommen, dass der Testoxygenator nur aus einer Schicht von Hohlfasern für den Gasfluss besteht, die senkrecht zum Blutfluss verlaufen. In einem Szenario mit unbegrenzter Kontaktzeit zwischen Gas und Blut, kann angenommen werden, dass am Ende der Hohlfaser ein Gleichgewicht zwischen p<sub>g</sub>CO<sub>2</sub> und p<sub>v</sub>CO<sub>2</sub> entsteht und der p<sub>g</sub>CO<sub>2</sub>, der am Spülgasauslass bestimmt wird, dem p<sub>v</sub>CO<sub>2</sub> entspricht. In der **Formel I** ist der p<sub>g</sub>CO<sub>2</sub> ein direkter Faktor des QCO<sub>2</sub> und der lineare Zusammenhang zwischen QCO<sub>2</sub> und p<sub>v</sub>CO<sub>2</sub> kann somit einfach erklärt werden. Allerdings funktioniert dies nur unter der angenommenen idealen Modellberechnung. In Wirklichkeit entspricht der p<sub>g</sub>CO<sub>2</sub> in einer Hohlfaser nie dem p<sub>v</sub>CO<sub>2</sub>. Um eine Erklärung für den linearen Zusammenhang unter realistischen Gegebenheiten zu finden, wurde ein

weiteres Subexperiment durchgeführt (**Abbildung 17**). Hierbei wurde die Annäherung des  $p_g\text{CO}_2$  an den  $p_v\text{CO}_2$  mit steigender Kontaktzeit zwischen Blut und Gas untersucht. Wie in **Abbildung 17** dargestellt, bilden die Kurven für die längste Kontaktzeit (4,2s) ein Plateau, ein Gleichgewicht zum  $p_v\text{CO}_2$  wird allerdings nicht ganz erreicht.

Basierend auf den theoretischen Überlegungen und dem Kurvenverlauf von **Abbildung 17** lässt sich die Annäherung vom  $p_g\text{CO}_2$  in der Gasfaser zum  $p_v\text{CO}_2$  mit der mathematischen Formel eines limitierten exponentiellen Wachstums modellieren:

$$p_{g\text{CO}_2} = p_{v\text{CO}_2} * (1 - e^{-\frac{t}{\tau}}) \quad (\text{V})$$

In Kombination mit **Formel I** ergibt sich:

$$Q_{\text{CO}_2} = Q_{\text{sweep}} * \frac{p_{g\text{CO}_2}}{p_{\text{atm}}} = Q_{\text{sweep}} * \frac{p_{v\text{CO}_2} * (1 - e^{-\frac{t}{\tau}})}{p_{\text{atm}}} = \frac{Q_{\text{sweep}} * (1 - e^{-\frac{t}{\tau}})}{p_{\text{atm}}} * p_{v\text{CO}_2} = \text{const} * p_{v\text{CO}_2} \quad (\text{VI})$$

Obwohl der Zusammenhang zwischen  $p_g\text{CO}_2$  und Kontaktzeit nicht linear ist, hat die modellierte **Formel VI** den  $p_v\text{CO}_2$  als einen direkten Faktor. Dadurch ergibt sich, dass der  $p_g\text{CO}_2$  in einem linearen Zusammenhang zum  $p_v\text{CO}_2$  steht. Mit der Formel kann auch erklärt werden, dass für kürzere Kontaktzeiten, in denen das Gleichgewicht nicht erreicht wird, die  $\text{CO}_2$ -Eliminierung proportional zum  $p_v\text{CO}_2$  ist (Schwärzel et al., 2022).

Allerdings hat die Argumentation auch eine Einschränkung: Die Oxygenatoren haben wie oben angenommen nicht nur eine, sondern mehrere Schichten an Hohlfasern. Faserschichten, die sich weiter unten im Blutweg befinden, haben Kontakt mit Blut, das bereits  $\text{CO}_2$  in das Spülgas abgegeben hat. Der  $p_v\text{CO}_2$  ist somit niedriger als zu Beginn der Hohlfaser. Diese Hohlfasern haben ein niedrigeres Gleichgewichtsniveau zwischen Gas und Blut. Der gemessene  $p_g\text{CO}_2$  am Spülgasauslass ist der Durchschnitt von verschiedenen Hohlfaserschichten und ist daher wahrscheinlich niedriger als der oben modellierte  $p_g\text{CO}_2$  für nur eine Schicht (Schwärzel et al., 2022).

Als weiterer Punkt wurde noch ein anderer Einflussfaktor auf die  $\text{CO}_2$ -Auswaschung untersucht: die Alterung der Membran. Die Verwendung von Heparin beschichteten Schläuchen in extrakorporalen Kreisläufen minimiert die Aktivierung der Gerinnung im System und kann dadurch wahrscheinlich die Überlebensrate der Patienten verbessern (Muehrcke et al., 1995; Videm et al., 1991). Allerdings kann trotz Beschichtung bei längerer Anwendung eines Oxygenators eine Verschlechterung des Gasaustausches festgestellt werden. Das Ausmaß der Verschlechterung war speziell bei hohen Spülgasflüssen sichtbar. Die fremde und nicht-biologische Oberfläche des Oxygenators und der Schläuche führt bei Kontakt mit dem menschlichen Blut zu einer systemischen Entzündungsreaktion und Koagulation des Blutes (Epis and Belliato, 2018; Mulder et al., 2018; Oliver, 2009). In Bezug auf Oxygenatoren werden verschiedene Mechanismen, die zu einem Leistungsverlust führen, beschrieben: Durch die Gerinnselbildung im System wird ein Teil des Blutkompartiments im Oxygenator

verschlossen, die betroffene Region wird analog zur menschlichen Lunge ausschließlich ventiliert und nicht perfundiert und es entsteht ein „Totraumeffekt“, der die CO<sub>2</sub>-Eliminierung negativ beeinflusst. Des Weiteren kommt es zu zellulären Ablagerungen und Fibrinablagerungen an der Oberfläche der Hohlfasern des Oxygenators. Hierdurch wird die Diffusionsstrecke erhöht, was den Gastransfer über die Hohl-faser behindert. Die Perfusion wird nicht beeinflusst, lediglich wird der Gastransfer verändert, was wiederum zu einem „Shunt-Effekt“ führt und die schlechtere CO<sub>2</sub>-Eliminierung zusätzlich erklärt (Epis and Belliato, 2018; Lehle et al., 2008).

Um dem Alterungsprozess des Oxygenators entgegenzuwirken, gibt es folgende Möglichkeiten: Zum einen sollte der Durchmesser der Schläuche und die Größe des Oxygenators so weit wie möglich reduziert werden, um die Gesamtoberfläche an fremdem Material zu verringern (Mulder et al., 2018). Den Blutgerinnsel im System und dem dadurch erhöhten Widerstand des Blutes kann zum einen durch eine Erhöhung der RPM-Zahl (Rotationen pro Minute) entgegengewirkt werden (Lehle et al., 2008). Dies führt allerdings zu vermehrtem mechanischem Stress und Zellschaden und kann durch vermehrte Ablagerungen die Diffusionsstrecke weiter erhöhen (Lehle et al., 2008). Ein weiterer wichtiger Faktor, um der Koagulation des Blutes entgegenzuwirken, ist die Antikoagulation, die wie in der Einleitung beschrieben allerdings auch das Blutungsrisiko deutlich erhöht (Oliver, 2009). Eine sinnvolle Möglichkeit, um den Oxygenator zu regenerieren und speziell dem „Shunt-Effekt“ entgegenzuwirken, während sie in ein laufendes System am Patienten eingebaut ist, muss in Zukunft noch etabliert werden.

In dem in-vitro Kreislauf zeigte sich, dass die Spülung des Oxygenators mit Natronlauge über 24h die oben beschriebenen Alterungsprozesse rückgängig machen konnte. Lauge kann durch Hydrolyse unspezifisch Peptidbindungen zerstören und führt somit zu einem Abbau von Proteinen wie Fibrin und zellulären Ablagerungen an den Hohlfasern. In Hinblick auf eine klinische Anwendung kann das Experiment allerdings nur eingeschränkt genutzt werden. Unter dem Aspekt von Sterilität und Hygiene ist das Konzept eines Mehrweg-Oxygenators kaum umsetzbar. Zum anderen muss für die Regenerierung ein externer Kreislauf mit Lauge konstruiert werden und über mehrere Stunden betrieben werden, was im klinischen Alltag auch wenig praktikabel wäre. Des Weiteren konnte beobachtet werden, dass die Lauge bei Anwendung >24h am Oxygenator Klebstoffe und Dichtungen auflöst. Die Regenerierung des Oxygenators wurde mehrfach durchgeführt, allerdings nur in dem oben präsentierten Experiment konnte die Lauge rechtzeitig gestoppt werden, bevor die Dichtungen aufgelöst waren. Die tendenziell bessere QCO<sub>2</sub> des regenerierten Oxygenators ist wahrscheinlich durch die Messungenauigkeit des Systems und kleine Schwankungen in der Blutgasanalyse bedingt.

### 5.3 Anwendung des Modells zur Entwicklung einer portablen extrakorporalen Kohlenstoffdioxideliminierung

Eine wichtige Intention dieser Arbeit war es, Möglichkeiten zu evaluieren, wie man die ECCO<sub>2</sub>R-Methode insgesamt mobiler machen kann. Der Fokus lag hierbei nicht in der konkreten Konstruktion einer portablen Apparatur, sondern es ging vielmehr darum, in dem weiterhin stationären ECCO<sub>2</sub>R-Modell Konzepte zur Optimierung der Spülgasautomie zu erforschen. Auf der Intensivstation wird für Patienten an ECCO<sub>2</sub>R der Spülgasfluss bei Transporten über eine Druckflasche bereitgestellt, welche sowohl durch ihre Ausmaße als auch durch ihr Gewicht die Mobilität des Geräts erheblich limitiert. In einem ersten Schritt wurde daher versucht, einen ökonomisch sinnvollen Bereich für den Spülgasfluss zu finden. Letztlich konnte man mit dem ECCO<sub>2</sub>R-Modell zeigen, dass für den Quadrox iD pediatric Oxygenator die CO<sub>2</sub>-Auswaschung bei ca. 6 L/min ein Plateau bildet (Schwärzel et al., 2020). Höhere Spülgasflüsse bringen nur noch eine geringe Zunahme der CO<sub>2</sub>-Auswaschung. Aus diesem Ergebnis lässt sich schlussfolgern, dass man eine portable ECCO<sub>2</sub>R auf Basis eines Quadrox iD pediatric ohne größere Einschränkungen mit einem auf 6 L/min beschränkten Spülgasfluss betreiben kann (Schwärzel et al., 2020). Das Ergebnis bedeutet auch, dass im Vergleich zu dem im klinischen Alltag bei Transporten üblich eingesetzten Spülgasfluss von 12 L/min halb so große Gasflaschen für die gleiche Laufzeit verwendet werden können.

Obwohl dies schon ein gutes Ergebnis ist, war der Grundgedanke noch ambitionierter. Könnte man nicht ganz auf eine Gasflasche verzichten, indem man die verfügbare Raumluft als Spülgas verwendet? Aus diesen Gründen wurde im Modell Raumluft und Sauerstoff in Bezug auf Oxygenierung und CO<sub>2</sub>-Entfernung unter vergleichbaren Bedingungen betrachtet. In Bezug auf die Oxygenierung ist, wie in **Abbildung 20** gezeigt, die QO<sub>2</sub> deutlich geringer für Raumluft als für reinen Sauerstoff. Interessant ist hierbei der Fakt, dass die Kurve von Raumluft mit höheren Spülgasflüssen ansteigt. Dies liegt daran, dass die arterielle Sättigung und auch der pO<sub>2</sub> im Blut mit zunehmendem Spülgasfluss ansteigen und in der Gesamtberechnung somit zu einer erhöhten Sauerstofftransferrate führen. Bei geringen Spülgasflüssen reicht die zugeführte Menge von Sauerstoff über Raumluft bei einem Blutfluss von 0,6 L/min nicht aus, um eine arterielle Sättigung von 100% zu erreichen. Je höher der Spülgasfluss, desto mehr Sauerstoff wird pro Minute dem System hinzugefügt. Dies resultiert in einem Anstieg der arteriellen Sättigung und des pO<sub>2</sub>. Im Bereich der höheren Spülgasflüsse kann auch mit Raumluft eine arterielle Sättigung von 100% erreicht werden. Der Unterschied der QO<sub>2</sub> für beide Gase ist hauptsächlich durch den pO<sub>2</sub> bedingt, der in der Formel zwar nur mit einem sehr kleinen Faktor multipliziert wird, aber letztendlich doch zu einer sichtbaren Differenz führt. Dennoch spielt der erhöhte Sauerstofftransfer bei reinem Sauerstoff klinisch wahrscheinlich nur eine untergeordnete Rolle, da ECCO<sub>2</sub>R nur eingesetzt wird, wenn die Oxygenierung über die eigene Lunge erfolgen kann. Insbesondere bei der Subgruppe von ECCO<sub>2</sub>R Kandidaten, für die ein portables System überhaupt in Frage kommen, sollte dies der Fall sein.

Problematischer ist auf den ersten Blick die hier beobachtete signifikant geringer  $Q_{CO_2}$  für Raumluft im Vergleich zu Sauerstoff. Diese kann auf den Haldane-Effekt zurückgeführt werden (Siggaard-Andersen and Garby, 1973). Raumluft führt zu einer geringeren Sauerstoffkonzentration im Blut. Wenn weniger Sauerstoff auf Hämoglobinmoleküle geladen wird, dissoziiert im Austausch auch weniger  $CO_2$  vom Hämoglobin ins Blut (Dash and Bassingthwaite, 2004). Zudem führt der niedrigere Sauerstoffpartialdruck im Blut zu einer geringeren Abgabe von Protonen vom Hämoglobin und somit zu einer verringerten  $CO_2$ -Produktion im Gewebe (Klocke, 1988). Trotz der 10 bis 20% besseren  $CO_2$ -Auswaschung bei Verwendung von reinem Sauerstoff ist das Konzept der luftbetriebenen ECCO<sub>2</sub>R weiter interessant, schließlich kann der Nachteil aufgrund der unbegrenzten Verfügbarkeit von Raumluft in einem gewissen Maße durch höhere Spülgasflüsse ausgeglichen werden (Schwärzel et al., 2020).

Allerdings muss hierbei berücksichtigt werden, dass die für die Bereitstellung des Luft-Spülgasflusses über eine Turbine natürlich auch zusätzliche Akkukapazität eingeplant werden muss, was den Vorteil der nicht benötigten Gasflasche wieder zum Teil abschwächt. Um dies genauer abschätzen zu können wurde der Energieverbrauch für Spülgasflüsse bis 7 L/min mit einem A30 CPAP-Gerät als Turbine bestimmt. Eine 5 L Sauerstoffflasche wiegt gefüllt 8,5 kg. Bei 200 bar Füllungsdruck kann sie etwa 1000 L Sauerstoff abgeben, was bei einem Spülgasfluss von 4 L/min für 250 Minuten Betrieb ausreicht. Aus **Tabelle 3** wird ersichtlich, dass für die gleiche  $CO_2$ -Eliminierung von 4 L/min reinem Sauerstoff ein Spülgasfluss mit Raumluft von 6 – 7 L/min benötigt wird.

Für einen Spülgasfluss mit Raumluft von 7 L/min war hierbei eine elektrische Leistung von 12 Watt notwendig. Für eine Betriebsdauer von 250 Minuten (4,17h) wären also 50 Wh an elektrischer Energie notwendig. Bei einer Energiedichte von 150 Wh/kg von Lithium-Ionen-Akkus, wäre also ein Zusatzgewicht von 1/3 kg notwendig. Dies ist zwar nur eine grobe Abschätzung, aber dennoch ist der Unterschied von 8,5 kg Sauerstoffflasche und 0,33 kg Akkugewicht durchaus bemerkenswert.

Man kann den Spülgasfluss mit Raumluft natürlich nicht nur mit Überdruck, sondern auch mit Unterdruck erzeugen. Während wir für Überdruck ein CPAP-Gerät als Turbine an den regulären Spülgasanschluss des Oxygenators befestigen konnten, wurde zur Erzeugung des Unterdrucks eine Membranvakuumpumpe mit dem Hauptspülgasauslass verbunden. Für eine zuverlässige Lösung im klinischen Alltag müsste allerdings wahrscheinlich das Design der Oxygenatoren angepasst werden. Während das CPAP-Gerät durch den Überdruck den Gesamtdruck ( $p_{atm}$ ) am Massendurchflussmesser geringfügig erhöhen sollte, verringert die Vakuumpumpe den Druck (**Tabelle 4**). Der vom Flusssensor gemessene  $p_{atm}$  ermöglicht eine Abschätzung des Druckes am Ende der Gasfasern. Das  $CO_2$  diffundiert vom Blut ins Gas entlang eines Gradienten in die Hohlfaser, in der sich ein geringer  $p_gCO_2$  befindet. Wird der Gesamtdruck in der Hohlfaser verringert, so verringert sich auch  $p_gCO_2$ , sodass der Diffusionsgradient für  $CO_2$  größer wird. Wir hatten daher erwartet, dass durch Unterdruck in den Fasern mehr  $CO_2$  aus dem Blut gezogen werden kann. Dies konnte so jedoch nicht beobachtet werden. Vermutlich ist der Effekt jenseits der Messgenauigkeit.

## 5.4 Ausblick

In der Arbeit wurden verschiedene Ansätze beschrieben, um zum einen das physiologische Verständnis von ECCO<sub>2</sub>R zu verbessern und zum anderen die Entwicklung eines portablen Systems zu fördern. Strudthoff et al. präsentierten bereits ein Konzept für ein mobiles und verkleinertes veno-venöses ECMO-System, bei dem alle Komponenten des Systems in Körpernähe getragen werden können (Strudthoff et al., 2021). Hierdurch soll der Einsatz von extrakorporalen Verfahren im klinischen Alltag vereinfacht und erleichtert werden.

Langfristig wäre die Vision für ECCO<sub>2</sub>R ein System zu etablieren, dass bei Patienten mit chronischer Hyperkapnie wie bei der Dialyse mobil, minimalinvasiv und ggf. auch intermittierend CO<sub>2</sub>-Eliminierung ermöglicht. Die ECCO<sub>2</sub>R könnte man an einen Dialyse-Dauerkatheter anschließen. Zwar können hiermit keine hohen Blutflüsse generiert werden, die CO<sub>2</sub>-Eliminierung im Niedrigflussbereich könnte allerdings bei mehrfacher Anwendung pro Woche ausreichen. Wichtig wäre die Optimierung des Hämoglobinwertes dieser Patienten sowie die Verwendung einer neuen Membran, um die Effizienz des Systems so weit wie möglich zu steigern. Als Spülgas würde sich die Anwendung von Raumluft anbieten. Eine moderate Reduktion der CO<sub>2</sub>-Eliminierung müsste toleriert werden, dafür könnte das System ohne Gasflaschen betrieben werden. Das System selbst müsste aus einem Oxygenator mit kleinstmöglicher Oberfläche bestehen, um die Interaktion zwischen Blut und Fremdmaterial so weit wie möglich zu reduzieren und eine Koagulation bei den angewendeten Blutflüssen zu verhindern.

Wahrscheinlich ist es noch ein weiter Weg, bis solch eine portable ECCO<sub>2</sub>R realisierbar wird. Zumindest erste Ansätze konnten in dieser Arbeit jedoch bereits erforscht werden. Nehmen wir die Herausforderung an.

## 6. Literaturverzeichnis

- Abrams, D., Garan, A.R., Brodie, D., 2019. Awake and fully mobile patients on cardiac extracorporeal life support. *Ann. Cardiothorac. Surg.* 8, 44–53. <https://doi.org/10.21037/acs.2018.08.03>
- Azzi, M., Aboab, J., Alviset, S., Ushmorova, D., Ferreira, L., Ioos, V., Memain, N., Issoufaly, T., Lermuzeaux, M., Laine, L., Serbouti, R., Silva, D., 2021. Extracorporeal CO<sub>2</sub> removal in acute exacerbation of COPD unresponsive to non-invasive ventilation. *BMJ Open Respir Res* 8, e001089. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2021-001089>
- Baker, A., Richardson, D., Craig, G., 2012. Extracorporeal Carbon Dioxide Removal (ECCO<sub>2</sub>R) in Respiratory Failure: An Overview, and where Next? *Journal of the Intensive Care Society* 13, 232–237. <https://doi.org/10.1177/175114371201300313>
- Balzer, F., Weiß, B., Kumpf, O., Treskatsch, S., Spies, C., Wernecke, K.-D., Krannich, A., Kastrup, M., 2015. Early deep sedation is associated with decreased in-hospital and two-year follow-up survival. *Crit Care* 19, 197. <https://doi.org/10.1186/s13054-015-0929-2>
- Barrett, N.A., Hart, N., Camporota, L., 2019. In-vitro performance of a low flow extracorporeal carbon dioxide removal circuit. *Perfusion* 267659119865115. <https://doi.org/10.1177/0267659119865115>
- Bartlett, G.R., Barnet, H.N., 1960. Changes in the phosphate compounds of the human red blood cell during blood bank storage. *J Clin Invest* 39, 56–61. <https://doi.org/10.1172/JCI104026>
- Bein, T., 2009. Lungenersatzverfahren. *Intensivmed.up2date* 5, 105–113. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1119479>
- 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 ( $\approx 3$  ml/kg) combined with extracorporeal CO<sub>2</sub> removal versus ‘conventional’ protective ventilation (6 ml/kg) in severe ARDS: The prospective randomized Xtravent-study. *Intensive Care Med* 39, 847–856. <https://doi.org/10.1007/s00134-012-2787-6>
- Beitler, J.R., Malhotra, A., Thompson, B.T., 2016. Ventilator-induced Lung Injury. *Clin Chest Med* 37, 633–646. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2016.07.004>
- Beloncle, F., Brochard, L., 2015. Extracorporeal Co<sub>2</sub> Removal for Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Too Risky or Ready for a Trial?\*. *Critical Care Medicine* 43, 245–246. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000677>
- Betit, P., 2018. Technical Advances in the Field of ECMO. *Respir Care* 63, 1162–1173. <https://doi.org/10.4187/respcare.06320>
- Bhavani-Shankar, K., Moseley, H., Kumar, A.Y., Delph, Y., 1992. Capnometry and anaesthesia. *Can J Anaesth* 39, 617–632. <https://doi.org/10.1007/BF03008330>
- Bloomfield, S.A., 1997. Changes in musculoskeletal structure and function with prolonged bed rest: *Medicine & Science in Sports & Exercise* 29, 197–206. <https://doi.org/10.1097/00005768-199702000-00006>

- Boeken, U., Assmann, A., Born, F., Klotz, S., Schmid, C. (Eds.), 2017. *Mechanische Herz-Kreislauf-Unterstützung*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg. <https://doi.org/10.1007/978-3-662-53490-8>
- Braune, S., Sieweke, A., Jarczak, D., Kluge, S., 2017. Extrakorporale Verfahren zur Lungenunterstützung. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 112, 426–436. <https://doi.org/10.1007/s00063-017-0304-y>
- Brenner, K., Abrams, D.C., Agerstrand, C.L., Brodie, D., 2014. Extracorporeal carbon dioxide removal for refractory status asthmaticus: experience in distinct exacerbation phenotypes. *Perfusion* 29, 26–28. <https://doi.org/10.1177/0267659113494964>
- Briva, A., Vadász, I., Lecuona, E., Welch, L.C., Chen, J., Dada, L.A., Trejo, H.E., Dumasius, V., Azzam, Z.S., Myrianthefs, P.M., Batlle, D., Gruenbaum, Y., Sznajder, J.I., 2007. High CO<sub>2</sub> levels impair alveolar epithelial function independently of pH. *PLoS One* 2, e1238. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0001238>
- Broccard, A.F., Hotchkiss, J.R., Vannay, C., Markert, M., Sauty, A., Feihl, F., Schaller, M.D., 2001. Protective effects of hypercapnic acidosis on ventilator-induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 164, 802–806. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.164.5.2007060>
- 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<sub>2</sub> removal system: results of a pilot study of hypercapnic respiratory failure in patients with COPD. *Chest* 143, 678–686. <https://doi.org/10.1378/chest.12-0228>
- Camporota, L., Barrett, N., 2016. Current Applications for the Use of Extracorporeal Carbon Dioxide Removal in Critically Ill Patients. *BioMed Research International* 2016, 1–8. <https://doi.org/10.1155/2016/9781695>
- Chandra, D., Stamm, J.A., Taylor, B., Ramos, R.M., Satterwhite, L., Krishnan, J.A., Mannino, D., Scieurba, F.C., Holguín, F., 2012. Outcomes of noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in the United States, 1998–2008. *Am J Respir Crit Care Med* 185, 152–159. <https://doi.org/10.1164/rccm.201106-1094OC>
- 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. [https://doi.org/10.1016/0003-9861\(67\)90013-6](https://doi.org/10.1016/0003-9861(67)90013-6)
- Chiumello, D., Pozzi, T., Mereto, E., Fratti, I., Chiodaroli, E., Gattinoni, L., Coppola, S., 2022. Long term feasibility of ultraprotective lung ventilation with low-flow extracorporeal carbon dioxide removal in ARDS patients. *J Crit Care* 71, 154092. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2022.154092>
- Christiansen, J., Douglas, C.G., Haldane, J.S., 1914. The absorption and dissociation of carbon dioxide by human blood. *J Physiol* 48, 244–271. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1914.sp001659>
- Combes, A., Brodie, D., Aissaoui, N., Bein, T., Capellier, G., Dalton, H.J., Diehl, J.-L., Kluge, S., McAuley, D.F., Schmidt, M., Slutsky, A.S., Jaber, S., 2022. Extracorporeal carbon dioxide removal for acute respiratory failure: a review of potential indications, clinical practice and open research questions. *Intensive Care Med* 48, 1308–1321. <https://doi.org/10.1007/s00134-022-06796-w>

- Cove, M.E., MacLaren, G., Federspiel, W.J., Kellum, J.A., 2012. Bench to bedside review: Extracorporeal carbon dioxide removal, past present and future. *Crit Care* 16, 232. <https://doi.org/10.1186/cc11356>
- Dash, R.K., Bassingthwaite, J.B., 2004. Blood HbO<sub>2</sub> and HbCO<sub>2</sub> dissociation curves at varied O<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>, pH, 2,3-DPG and temperature levels. *Ann Biomed Eng* 32, 1676–1693. <https://doi.org/10.1007/s10439-004-7821-6>
- 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.
- Del Sorbo, L., Pisani, L., Filippini, C., Fanelli, V., Fasano, L., Terragni, P., Dell'Amore, A., Urbino, R., Mascia, L., Evangelista, A., Antro, C., D'Amato, R., Sucre, M.J., Simonetti, U., Persico, P., Nava, S., Ranieri, V.M., 2015. Extracorporeal Co<sub>2</sub> Removal in Hypercapnic Patients At Risk of Noninvasive Ventilation Failure: A Matched Cohort Study With Historical Control\*. *Critical Care Medicine* 43, 120–127. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000607>
- Di Nardo, M., Annoni, F., Su, F., Belliato, M., Lorusso, R., Broman, L.M., Malfertheiner, M., Creteur, J., Taccone, F.S., 2020. Evaluation of a New Extracorporeal CO<sub>2</sub> Removal Device in an Experimental Setting. *Membranes* 11, 8. <https://doi.org/10.3390/membranes11010008>
- Diehl, J.-L., Piquilloud, L., Vimpere, D., Aissaoui, N., Guerot, E., Augy, J.L., Pierrot, M., Hourton, D., Arnoux, A., Richard, C., Mancebo, J., Mercat, A., 2020. Physiological effects of adding ECCO<sub>2</sub>R to invasive mechanical ventilation for COPD exacerbations. *Ann Intensive Care* 10, 126. <https://doi.org/10.1186/s13613-020-00743-y>
- Duhm, J., 1973. Metabolism and function of 2, 3-diphosphoglycerate in red blood cells. The human red cell in vitro.
- 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. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000257462.04514.15>
- Epis, F., Belliato, M., 2018. Oxygenator performance and artificial-native lung interaction. *J. Thorac. Dis.* 10, S596–S605. <https://doi.org/10.21037/jtd.2017.10.05>
- Fanelli, V., Ranieri, M.V., Mancebo, J., Moerer, O., Quintel, M., Morley, S., Moran, I., Parrilla, F., Costamagna, A., Gaudiosi, M., Combes, A., 2016. Feasibility and safety of low-flow extracorporeal carbon dioxide removal to facilitate ultra-protective ventilation in patients with moderate acute respiratory distress syndrome. *Crit Care* 20, 36. <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1211-y>
- Federspiel, W.J., Henchir, K.A., 2004. Lung, artificial: basic principles and current applications. *Encyclopedia of biomaterials and biomedical engineering* 910–921. <https://doi.org/10.1081/E-EBBE 120007349>
- Galletti, P.M., Richardson, P.D., Snider, M.T., Friedman, L.I., 1972. A standardized method for defining the overall gas transfer performance of artificial lungs. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 18, 359–368, 374. <https://doi.org/10.1097/00002480-197201000-00090>
- Gattinoni, L., 2016. Ultra-protective ventilation and hypoxemia. *Crit Care* 20, 130. <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1310-9>

- Giraud, R., Banfi, C., Assouline, B., De Charrière, A., Cecconi, M., Bendjelid, K., 2021. The use of extracorporeal CO<sub>2</sub> removal in acute respiratory failure. *Ann. Intensive Care* 11, 43. <https://doi.org/10.1186/s13613-021-00824-6>
- Grasselli, G., Castagna, L., Bottino, N., Scaravilli, V., Corcione, N., Guzzardella, A., Bonifazi, M., Rossi, N., Zanella, A., Pesenti, A., 2019. Practical Clinical Application of an Extracorporeal Carbon Dioxide Removal System in Acute Respiratory Distress Syndrome and Acute on Chronic Respiratory Failure. *ASAIO J.* <https://doi.org/10.1097/MAT.0000000000001050>
- Haubrich, V.R., 1976. [Marginal atelectasis of the lower lobes (author's transl)]. *Rofu* 125, 1–5. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1230404>
- Högman, C.F., Knutson, F., Löf, H., 1999. Storage of whole blood before separation: the effect of temperature on red cell 2,3 DPG and the accumulation of lactate. *Transfusion* 39, 492–497. <https://doi.org/10.1046/j.1537-2995.1999.39050492.x>
- Högman, C.F., Löf, H., Meryman, H.T., 2006. Storage of red blood cells with improved maintenance of 2,3-bisphosphoglycerate. *Transfusion* 46, 1543–1552. <https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2006.00893.x>
- Horton, S., Thuys, C., Bennett, M., Augustin, S., Rosenberg, M., Brizard, C., 2004. Experience with the Jostra Rotaflow and QuadroxD oxygenator for ECMO. *Perfusion* 19, 17–23. <https://doi.org/10.1191/0267659104pf702oa>
- Hsia, C.C.W., 1998. Respiratory Function of Hemoglobin. *N Engl J Med* 338, 239–248. <https://doi.org/10.1056/NEJM199801223380407>
- Jeffries, R.G., Lund, L., Frankowski, B., Federspiel, W.J., 2017. An extracorporeal carbon dioxide removal (ECCO<sub>2</sub>R) device operating at hemodialysis blood flow rates. *Intensive Care Med Exp* 5, 41. <https://doi.org/10.1186/s40635-017-0154-1>
- Joyce, C.J., Shekar, K., Cook, D.A., 2018. A mathematical model of CO<sub>2</sub>, O<sub>2</sub> and N<sub>2</sub> exchange during venovenous extracorporeal membrane oxygenation. *ICMx* 6, 25. <https://doi.org/10.1186/s40635-018-0183-4>
- Jung, C., Lauten, A., Pfeifer, R., Bahrmann, P., Figulla, H.R., Ferrari, M., 2011. Pumpless extracorporeal lung assist for the treatment of severe, refractory status asthmaticus. *J Asthma* 48, 111–113. <https://doi.org/10.3109/02770903.2010.528500>
- 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 CO<sub>2</sub> removal during severe respiratory acidosis. *ICMx* 5, 34. <https://doi.org/10.1186/s40635-017-0147-0>
- Klocke, R.A., 1988. Velocity of CO<sub>2</sub> Exchange in Blood. *Annu. Rev. Physiol.* 50, 625–637. <https://doi.org/10.1146/annurev.ph.50.030188.003205>
- Kolobow, T., Gattinoni, L., Tomlinson, T., White, D., Pierce, J., 1977. The carbon dioxide membrane lung (CDML): a new concept. *ASAIO Journal* 23, 17–21.
- Laffey, J.G., Tanaka, M., Engelberts, D., Luo, X., Yuan, S., Tanswell, A.K., Post, M., Lindsay, T., Kavanagh, B.P., 2000. Therapeutic hypercapnia reduces pulmonary and systemic injury following in vivo lung reperfusion. *Am J Respir Crit Care Med* 162, 2287–2294. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.162.6.2003066>
- Lecuona, E., Sun, H., Chen, J., Trejo, H.E., Baker, M.A., Sznajder, J.I., 2013. Protein kinase A- $\alpha$  regulates Na,K-ATPase endocytosis in alveolar epithelial cells exposed to high

- CO(2) concentrations. *Am J Respir Cell Mol Biol* 48, 626–634. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2012-0373OC>
- Lehle, K., Philipp, A., Gleich, O., Holzamer, A., Müller, T., Bein, T., Schmid, C., 2008. Efficiency in extracorporeal membrane oxygenation-cellular deposits on polymethylpentene membranes increase resistance to blood flow and reduce gas exchange capacity. *ASAIO J* 54, 612–617. <https://doi.org/10.1097/MAT.0b013e318186a807>
- Lightowler, J.V., Wedzicha, J.A., Elliott, M.W., Ram, F.S.F., 2003. Non-invasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure resulting from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ* 326, 185. <https://doi.org/10.1136/bmj.326.7382.185>
- Loeb, M., McGeer, A., McArthur, M., Walter, S., Simor, A.E., 1999. Risk factors for pneumonia and other lower respiratory tract infections in elderly residents of long-term care facilities. *Arch Intern Med* 159, 2058–2064. <https://doi.org/10.1001/archinte.159.17.2058>
- Lotz, C., Roewer, N., Muellenbach, R., 2016. Organersatzverfahren - Lungenersatzverfahren. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 51, 574–581. <https://doi.org/10.1055/s-0041-109828>
- Lund, L.W., Federspiel, W.J., 2013. Removing extra CO<sub>2</sub> in COPD patients. *Curr Respir Care Rep* 2, 131–138. <https://doi.org/10.1007/s13665-013-0057-x>
- Marhong, J.D., DeBacker, J., Viau-Lapointe, J., Munshi, L., Del Sorbo, L., Burry, L., Fan, E., Mehta, S., 2017. Sedation and Mobilization During Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation for Acute Respiratory Failure: An International Survey. *Critical Care Medicine* 45, 1893–1899. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002702>
- May, A.G., Jeffries, R.G., Frankowski, B.J., Burgreen, G.W., Federspiel, W.J., 2018. Bench Validation of a Compact Low-Flow CO<sub>2</sub> Removal Device. *Intensive Care Med Exp* 6, 34. <https://doi.org/10.1186/s40635-018-0200-7>
- May, A.G., Omecinski, K.S., Frankowski, B.J., Federspiel, W.J., 2020. Effect of Hematocrit on the CO<sub>2</sub> Removal Rate of Artificial Lungs. *ASAIO J*. <https://doi.org/10.1097/MAT.0000000000001140>
- May, A.G., Sen, A., Cove, M.E., Kellum, J.A., Federspiel, W.J., 2017. Extracorporeal CO<sub>2</sub> removal by hemodialysis: in vitro model and feasibility. *ICMx* 5, 20. <https://doi.org/10.1186/s40635-017-0132-7>
- McNamee, J.J., Gillies, M.A., Barrett, N.A., Perkins, G.D., Tunnicliffe, W., Young, D., Bentley, A., Harrison, D.A., Brodie, D., Boyle, A.J., Millar, J.E., Szakmany, T., Bannard-Smith, J., Tully, R.P., Agus, A., McDowell, C., Jackson, C., McAuley, D.F., REST Investigators, 2021. Effect of Lower Tidal Volume Ventilation Facilitated by Extracorporeal Carbon Dioxide Removal vs Standard Care Ventilation on 90-Day Mortality in Patients With Acute Hypoxemic Respiratory Failure: The REST Randomized Clinical Trial. *JAMA* 326, 1013–1023. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.13374>
- Misoph, M., Reents, W., Babin-Ebell, J., 2001. Ist die Zentrifugalpumpe der konventionellen Rollerpumpe im klinischen Einsatz überlegen?, in: Bartels, C., Babin-Ebell, J., Boeken, U., Doenst, T., Feindt, P., Gerdes, A., Heiermann, M., Schlensak, C. (Eds.),

- Extrakorporale Zirkulation — wissenschaftlich begründet? Steinkopff, Heidelberg, pp. 3–9. [https://doi.org/10.1007/978-3-662-21896-9\\_1](https://doi.org/10.1007/978-3-662-21896-9_1)
- Morales-Quinteros, L., Camprubí-Rimblas, M., Bringué, J., Bos, L.D., Schultz, M.J., Artigas, A., 2019a. The role of hypercapnia in acute respiratory failure. *ICMx* 7, 39. <https://doi.org/10.1186/s40635-019-0239-0>
- Morales-Quinteros, L., Del Sorbo, L., Artigas, A., 2019b. Extracorporeal carbon dioxide removal for acute hypercapnic respiratory failure. *Ann Intensive Care* 9, 79. <https://doi.org/10.1186/s13613-019-0551-6>
- Morelli, A., D'Egidio, A., Orecchioni, A., Alessandri, F., Mascia, L., Ranieri, V., 2015. Extracorporeal co2 removal in hypercapnic patients who fail noninvasive ventilation and refuse endotracheal intubation: a case series. *ICMx* 3, A824, 2197-425X-3-S1-A824. <https://doi.org/10.1186/2197-425X-3-S1-A824>
- 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. <https://doi.org/10.1007/s00134-016-4673-0>
- Muehrcke, D.D., McCarthy, P.M., Stewart, R.W., Seshagiri, S., Ogella, D.A., Foster, R.C., Cosgrove, D.M., 1995. Complications of extracorporeal life support systems using heparin-bound surfaces: The risk of intracardiac clot formation. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 110, 843–851.
- Muellenbach, R.M., 2018. Extrakorporale Membranoxygenierung. Lotz C, Muellenbach RM: Extrakorporale Membranoxygenierung 316–325. <https://doi.org/10.19224/ai2018.316>
- Mulder, M., Fawzy, I., Lancé, M., 2018. ECMO and anticoagulation: a comprehensive review. *Neth J Crit Care* 26, 6–13.
- Muller, T., Lubnow, M., Philipp, A., Bein, T., Jeron, A., Luchner, A., Rupperecht, L., Reng, M., Langgartner, J., Wrede, C.E., Zimmermann, M., Birnbaum, D., Schmid, C., Riegger, G.A.J., Pfeifer, M., 2009. Extracorporeal pumpless interventional lung assist in clinical practice: determinants of efficacy. *European Respiratory Journal* 33, 551–558. <https://doi.org/10.1183/09031936.00123608>
- Oczenski, W. (Ed.), 2008. *Atmen – Atemhilfen: Atemphysiologie und Beatmungstechnik*, 8th ed. Georg Thieme Verlag, Stuttgart. <https://doi.org/10.1055/b-002-21532>
- O'Donnell, D.E., Parker, C.M., 2006. COPD exacerbations . 3: Pathophysiology. *Thorax* 61, 354–361. <https://doi.org/10.1136/thx.2005.041830>
- Oliver, W.C., 2009. Anticoagulation and coagulation management for ECMO. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 13, 154–175. <https://doi.org/10.1177/1089253209347384>
- On behalf of the European Society of Intensive Care Medicine Trials Group and the “Strategy of Ultra-Protective lung ventilation with Extracorporeal CO2 Removal for New-Onset moderate to severe ARDS” (SUPERNOVA) investigators, Combes, A., Fanelli, V., Pham, T., Ranieri, V.M., 2019. Feasibility and safety of extracorporeal CO2 removal to enhance protective ventilation in acute respiratory distress syndrome: the SUPERNOVA study. *Intensive Care Med* 45, 592–600. <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05567-4>
- O'Toole, D., Hassett, P., Contreras, M., Higgins, B.D., McKeown, S.T.W., McAuley, D.F., O'Brien, T., Laffey, J.G., 2009. Hypercapnic acidosis attenuates pulmonary epithelial wound repair by an NF- B dependent mechanism. *Thorax* 64, 976–982. <https://doi.org/10.1136/thx.2008.110304>

- Peltekova, V., Engelberts, D., Otulakowski, G., Uematsu, S., Post, M., Kavanagh, B.P., 2010. Hypercapnic acidosis in ventilator-induced lung injury. *Intensive Care Med* 36, 869–878. <https://doi.org/10.1007/s00134-010-1787-7>
- Pettenuzzo, T., Fan, E., Del Sorbo, L., 2018. Extracorporeal carbon dioxide removal in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann. Transl. Med.* 6, 31–31. <https://doi.org/10.21037/atm.2017.12.11>
- Pisani, L., Fasano, L., Corcione, N., Comellini, V., Guerrieri, A., Ranieri, M.V., Nava, S., 2015. Effects of Extracorporeal CO<sub>2</sub> Removal on Inspiratory Effort and Respiratory Pattern in Patients Who Fail Weaning from Mechanical Ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 192, 1392–1394. <https://doi.org/10.1164/rccm.201505-0930LE>
- Potkay, J.A., 2014. The promise of microfluidic artificial lungs. *Lab Chip* 14, 4122–4138. <https://doi.org/10.1039/C4LC00828F>
- Rapoport, S., Wing, M., 1947. DIMENSIONAL, OSMOTIC, AND CHEMICAL CHANGES OF ERYTHROCYTES IN STORED BLOOD. II. EVALUATION OF SEVERAL ACID AND NEUTRAL PRESERVATION MIXTURES. EFFECT OF STORAGE AT 25 degrees C. IN ALSEVER'S SOLUTION. *J. Clin. Invest.* 26, 616–621. <https://doi.org/10.1172/JCI101844>
- Roberts, J.R., 2017. Roberts and Hedges' Clinical Procedures in Emergency Medicine and Acute Care E-Book. Elsevier Health Sciences.
- Sakai, M., Ohteki, H., Doi, K., Narita, Y., 1996. Clinical use of extracorporeal lung assist for a patient in status asthmaticus. *Ann Thorac Surg* 62, 885–887.
- 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. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000000995>
- Scaravilli, V., Kreyer, S., Linden, K., Belenkiy, S., Pesenti, A., Zanella, A., Cancio, L.C., Batchinsky, A.I., 2015. Enhanced Extracorporeal CO<sub>2</sub> Removal by Regional Blood Acidification: Effect of Infusion of Three Metabolizable Acids. *ASAIO J.* 61, 533–539. <https://doi.org/10.1097/MAT.0000000000000238>
- Schmidt, M., Tachon, G., Devilliers, C., Muller, G., Hekimian, G., Bréchet, N., Merceron, S., Luyt, C.E., Trouillet, J.-L., Chastre, J., Leprince, P., Combes, A., 2013. Blood oxygenation and decarboxylation determinants during venovenous ECMO for respiratory failure in adults. *Intensive Care Med* 39, 838–846. <https://doi.org/10.1007/s00134-012-2785-8>
- Schumer, E., Höffler, K., Kuehn, C., Slaughter, M., Haverich, A., Wiegmann, B., 2018. In-vitro evaluation of limitations and possibilities for the future use of intracorporeal gas exchangers placed in the upper lobe position. *J Artif Organs* 21, 68–75. <https://doi.org/10.1007/s10047-017-0987-0>
- 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 (Basel)* 11, 398. <https://doi.org/10.3390/membranes11060398>
- 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 Journal* Publish Ahead of Print. <https://doi.org/10.1097/MAT.0000000000001638>
- 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 CO<sub>2</sub> elimination setups. *Intensive Care Med Exp* 8, 52. <https://doi.org/10.1186/s40635-020-00341-z>
- Seiler, F., 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.* 63, 659–665. <https://doi.org/10.1097/MAT.0000000000000522>
- Shaheen, A., Tanaka, D., Cavarocchi, N.C., Hirose, H., 2016. Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation (VV ECMO): Indications, Preprocedural Considerations, and Technique. *J Card Surg* 31, 248–252. <https://doi.org/10.1111/jocs.12690>
- Shehabi, Y., Chan, L., Kadiman, S., Alias, A., Ismail, W.N., Tan, M.A.T.I., Khoo, T.M., Ali, S.B., Saman, M.A., Shaltut, A., Tan, C.C., Yong, C.Y., Bailey, M., Sedation Practice in Intensive Care Evaluation (SPICE) Study Group investigators, 2013. Sedation depth and long-term mortality in mechanically ventilated critically ill adults: a prospective longitudinal multicentre cohort study. *Intensive Care Med* 39, 910–918. <https://doi.org/10.1007/s00134-013-2830-2>
- Shibata, K., Cregg, N., Engelberts, D., Takeuchi, A., Fedorko, L., Kavanagh, B.P., 1998. Hypercapnic acidosis may attenuate acute lung injury by inhibition of endogenous xanthine oxidase. *Am J Respir Crit Care Med* 158, 1578–1584. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.158.5.9804039>
- Siggaard-Andersen, O., Garby, L., 1973. The Bohr effect and the Haldane effect. *Scand J Clin Lab Invest* 31, 1–8. <https://doi.org/10.3109/00365517309082411>
- Sklar, M.C., Beloncle, F., Katsios, C.M., Brochard, L., Friedrich, J.O., 2015. Extracorporeal carbon dioxide removal in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Intensive Care Med* 41, 1752–1762. <https://doi.org/10.1007/s00134-015-3921-z>
- Slutsky, A.S., Ranieri, V.M., 2013. Ventilator-Induced Lung Injury. *N Engl J Med* 369, 2126–2136. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1208707>
- Stengl, M., Ledvinova, L., Chvojka, J., Benes, J., Jarkovska, D., Holas, J., Soukup, P., Sviglerová, J., Matejovic, M., 2013. Effects of clinically relevant acute hypercapnic and metabolic acidosis on the cardiovascular system: an experimental porcine study. *Crit Care* 17, R303. <https://doi.org/10.1186/cc13173>
- Strassmann, S., Merten, M., Schäfer, S., de Moll, J., Brodie, D., Larsson, A., Windisch, W., Karagiannidis, C., 2019. Impact of sweep gas flow on extracorporeal CO<sub>2</sub> removal (ECCO2R). *Intensive Care Med Exp* 7, 17. <https://doi.org/10.1186/s40635-019-0244-3>
- Strudthoff, L.J., Lüken, H., Jansen, S.V., Petran, J., Schlanstein, P., Schraven, L., Schürmann, B.J., Steuer, N.B., Wagner, G., Schmitz-Rode, T., Steinseifer, U., Arens, J., Kopp, R., 2021. In-vitro and In-vivo Feasibility Study for a Mobile VV-ECMO and ECCO2R System (preprint). *ENGINEERING*. <https://doi.org/10.20944/preprints202112.0128.v1>

- Sun, L., Kaesler, A., Fernando, P., Thompson, A.J., Toomasian, J.M., Bartlett, R.H., 2018. CO<sub>2</sub> clearance by membrane lungs. *Perfusion* 33, 249–253. <https://doi.org/10.1177/0267659117736379>
- Takahashi, N., Nakada, T.-A., Oda, S., 2018. Efficient CO<sub>2</sub> removal using extracorporeal lung and renal assist device. *J Artif Organs* 21, 427–434. <https://doi.org/10.1007/s10047-018-1058-x>
- Tannenbaum, J., Bennett, B.T., 2015. Russell and Burch's 3Rs then and now: the need for clarity in definition and purpose. *J Am Assoc Lab Anim Sci* 54, 120–132.
- Tasker, R.C., Peters, M.J., 1998. Combined lung injury, meningitis and cerebral edema: how permissive can hypercapnia be? *Intensive Care Med* 24, 616–619. <https://doi.org/10.1007/s001340050624>
- Terragni, P., Maiolo, G., Ranieri, V.M., 2012. Role and potentials of low-flow CO(2) removal system in mechanical ventilation. *Curr Opin Crit Care* 18, 93–98. <https://doi.org/10.1097/MCC.0b013e32834f17ef>
- Terragni, P.P., Del Sorbo, L., Mascia, L., Urbino, R., Martin, E.L., Birocco, A., Faggiano, C., Quintel, M., Gattinoni, L., Ranieri, V.M., 2009. Tidal Volume Lower than 6 ml/kg Enhances Lung Protection. *Anesthesiology* 111, 826–835. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181b764d2>
- Terragni, P.P., Rosboch, G., Tealdi, A., Corno, E., Menaldo, E., Davini, O., Gandini, G., Herrmann, P., Mascia, L., Quintel, M., Slutsky, A.S., Gattinoni, L., Ranieri, V.M., 2007. Tidal Hyperinflation during Low Tidal Volume Ventilation in Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 175, 160–166. <https://doi.org/10.1164/rccm.200607-915OC>
- The Principles of Humane Experimental Technique, 1960. . *Medical Journal of Australia* 1, 500–500. <https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.1960.tb73127.x>
- Thiara, A.P.S., Hoel, T.N., Kristiansen, F., Karlsen, H.M., Fiane, A.E., Svennevig, J.L., 2007. Evaluation of oxygenators and centrifugal pumps for long-term pediatric extracorporeal membrane oxygenation. *Perfusion* 22, 323–326. <https://doi.org/10.1177/0267659107086270>
- Truong, A.D., Fan, E., Brower, R.G., Needham, D.M., 2009. Bench-to-bedside review: mobilizing patients in the intensive care unit--from pathophysiology to clinical trials. *Crit Care* 13, 216. <https://doi.org/10.1186/cc7885>
- Valtis, D.J., 1954. Defective gas-transport function of stored red blood-cells. *Lancet* 266, 119–124. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(54\)90978-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(54)90978-2)
- Ventilation with Lower Tidal Volumes as Compared with Traditional Tidal Volumes for Acute Lung Injury and the Acute Respiratory Distress Syndrome, 2000. . *N Engl J Med* 342, 1301–1308. <https://doi.org/10.1056/NEJM200005043421801>
- Videm, V., Mollnes, T.E., Garred, P., Svennevig, J.L., 1991. Biocompatibility of extracorporeal circulation: in vitro comparison of heparin-coated and uncoated oxygenator circuits. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 101, 654–660.
- Vogelmeier, C.F., Criner, G.J., Martinez, F.J., Anzueto, A., Barnes, P.J., Bourbeau, J., Celli, B.R., Chen, R., Decramer, M., Fabbri, L.M., Frith, P., Halpin, D.M.G., López Varela, M.V., Nishimura, M., Roche, N., Rodriguez-Roisin, R., Sin, D.D., Singh, D., Stockley, R., Vestbo, J., Wedzicha, J.A., Agustí, A., 2017. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report:

- GOLD Executive Summary. Eur Respir J 49, 1700214.  
<https://doi.org/10.1183/13993003.00214-2017>
- Welch, L.C., Lecuona, E., Briva, A., Trejo, H.E., Dada, L.A., Sznajder, J.I., 2010. Extracellular signal-regulated kinase (ERK) participates in the hypercapnia-induced Na,K-ATPase downregulation. FEBS Lett 584, 3985–3989.  
<https://doi.org/10.1016/j.febslet.2010.08.002>
- Wendel, H., 1999. Coating-techniques to improve the hemocompatibility of artificial devices used for extracorporeal circulation. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery 16, 342–350. [https://doi.org/10.1016/S1010-7940\(99\)00210-9](https://doi.org/10.1016/S1010-7940(99)00210-9)
- Winiszewski, H., Aptel, F., Belon, F., Belin, N., Chaignat, C., Patry, C., Clermont, C., David, E., Navellou, J.-C., Labro, G., Piton, G., Capellier, G., 2018. Daily use of extracorporeal CO2 removal in a critical care unit: indications and results. j intensive care 6, 36. <https://doi.org/10.1186/s40560-018-0304-x>
- Yulong Guan, Xiaowei Su, McCoach, R., Kunselman, A., El-Banayosy, A., Ündar, A., 2010. Mechanical performance comparison between RotaFlow and CentriMag centrifugal blood pumps in an adult ECLS model. Perfusion 25, 71–76. <https://doi.org/10.1177/0267659110365366>
- 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 17, R268. <https://doi.org/10.1186/cc13098>
- Zanella, A., Mangili, P., Giani, M., Redaelli, S., Scaravilli, V., Castagna, L., Sosio, S., Pirrone, F., Albertini, M., Patroniti, N., Pesenti, A., 2014. Extracorporeal carbon dioxide removal through ventilation of acidified dialysate: an experimental study. J. Heart Lung Transplant. 33, 536–541. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2013.12.006>
- Zanella, A., Patroniti, N., Isgrò, S., Albertini, M., Costanzi, M., Pirrone, F., Scaravilli, V., Vergnano, B., Pesenti, A., 2009. Blood acidification enhances carbon dioxide removal of membrane lung: an experimental study. Intensive Care Med 35, 1484–1487. <https://doi.org/10.1007/s00134-009-1513-5>
- Zwischenberger, J.B., Tao, W., Bidani, A., 1999. Intravascular membrane oxygenator and carbon dioxide removal devices: a review of performance and improvements. ASAIO J 45, 41–46. <https://doi.org/10.1097/00002480-199901000-00010>

## 7. Publikation und Danksagung

### 7.1 Publikation

Teile dieser Arbeit wurden publiziert:

**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 (Basel)* 11, 398. <https://doi.org/10.3390/membranes11060398>

**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 Journal Publish Ahead of Print*. <https://doi.org/10.1097/MAT.0000000000001638>

**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 CO<sub>2</sub> elimination setups. *Intensive Care Med Exp* 8, 52. <https://doi.org/10.1186/s40635-020-00341-z>

\* 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 (Basel)* 12, 493. <https://doi.org/10.3390/membranes12050493>

Omlor, A.J., **Schwärzel, L.S.**, Bewarder, M., Casper, M., Damm, E., Danziger, G., Mahfoud, F., Rentz, K., Sester, U., Bals, R., Lepper, P.M., 2022. Comparison of immersive and non-immersive virtual reality videos as substitute for in-hospital teaching during coronavirus lockdown: a survey with graduate medical students in Germany. *Med Educ Online* 27, 2101417. <https://doi.org/10.1080/10872981.2022.2101417>

\* Equal contribution

Vorträge und Tagungsbeiträge:

März 2019: Poster-Präsentation auf dem Kongress der deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin in München zum Thema „Anwendung eines „in-vitro-mock-circuit“ ECCO<sub>2</sub>R-Modells als Alternative zu Tierversuchen“

September 2019: Mündlicher Vortrag und Poster-Präsentation bei ERS International Congress in Madrid zum Thema „O<sub>2</sub> as sweep gas shows slightly more effective decarboxylation compared to air in an in-vitro ECCO<sub>2</sub>R test setup“

Forschungspreis:

April 2022

Die Arbeitsgruppe hat den saarländischer Forschungspreis “Alternativen zu Tierversuchen” 2022 gewonnen, Teile dieser Arbeit sind hier mit eingeflossen

## 7.2 Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt meinem Doktorvater und Mentor, Herrn Prof. Dr. Philipp Lepper, der mir als Leitender Oberarzt der Klinik für Pneumologie, Allergologie, Beatmungs- und Umweltmedizin und als Leiter der klinikeigenen Intensivstation die Durchführung dieser Arbeit ermöglicht hat.

Des Weiteren möchte ich mich bei allen anderen Mitarbeitern im Labor unter anderem bei Albert Omlor, Anna Jungmann, Stefan Caspari und Nicole Schmoll bedanken, die mir immer mit einer helfenden Hand beiseite standen und mich großartig im Labor unterstützt haben.

Ein großer Dank gilt auch Herrn PD Dr. Moritz Bewarder und PD Dr. Frank Neumann, der uns nach einem Wasserrohrbruch sein Labor für die Durchführung der Experimente zur Verfügung gestellt hat. Für die Bereitstellung der abgelaufenen Blutkonserven und Beantwortung vieler Fragen möchte ich mich bei dem stellvertretenden Direktor der Klinik für Hämostaseologie, Prof. Dr. Joachim Schenk bedanken. Mein Dank gilt auch dem gesamten Team von Metzger Peter Braun aus Homburg und Umgebung für die zuverlässige Zusammenarbeit und die kostenlose Bereitstellung des Schweinebluts.

Hervorheben möchte ich auch die exzellente Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Robert Bals.

Ein großer Dank geht auch an das Team der Intensivstation der Klinik für Pneumologie und das Team der Kardiotechnik, die mir immer wieder bei Technischen Fragen und bei der Bedienung der Systeme ausgeholfen haben.

## **8. Lebenslauf**

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

---

Tag der Promotion: 13.06.2025

Dekan: Univ.-Prof. Matthias Hannig

Berichterstatter: Univ.-Prof. Philipp Lepper  
Prof. Henning Madry  
Univ.-Prof. Michael Bauer