

# Extrakorporale Lungenunterstützung

## Extracorporeal lung assist

### Autoren

T. Bein<sup>1</sup> A. Philipp<sup>2</sup> M. Zimmermann<sup>1</sup> T. Mueller<sup>3</sup> F.-X. Schmid<sup>2</sup>

### Institut

<sup>1</sup> Klinik für Anästhesiologie

<sup>2</sup> Klinik für Herz-, Thorax- und herznahe Gefäßchirurgie

<sup>3</sup> Klinik für Innere Medizin II, Universitätsklinikum Regensburg

### Pneumologie, Intensivmedizin

#### Schlüsselwörter

- ▶ extrakorporale Membranoxygenierung
- ▶ interventionelle Lungenunterstützung
- ▶ akutes Lungenversagen
- ▶ Oxygenierung
- ▶ Kohlendioxidelimination

#### Key words

- ▶ extracorporeal membrane oxygenation
- ▶ interventional lung assist
- ▶ acute respiratory distress syndrome
- ▶ oxygenation
- ▶ carbon dioxide elimination

eingereicht 5.1.2007

akzeptiert 8.2.2007

#### Bibliografie

DOI 10.1055/s-2007-970363  
Dtsch Med Wochenschr 2007;  
132: 488–491 · © Georg Thieme  
Verlag KG Stuttgart · New York ·  
ISSN 0012-0472

#### Korrespondenz

**Prof. Dr. Thomas Bein**  
Klinik für Anästhesiologie  
Universitätsklinikum  
93042 Regensburg  
Tel. 0941/9440  
Fax 0941/9447802  
eMail thomas.bein@  
klinik.uni-regensburg.de

### Einleitung



Die Behandlung des schweren akuten Lungenversagens des Erwachsenen (acute respiratory distress syndrome [ARDS]) hat in den letzten Jahren aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse erhebliche Impulse erfahren. Dennoch ist die Letalität nach wie vor hoch. Viele akute Erkrankungen kommen als Auslöser in Betracht. Die häufigsten Ursachen sind Pneumonie, Sepsis und Polytrauma. Das ARDS ist gekennzeichnet durch eine Schädigung des alveolären Epithels, die eine massive Flüssigkeitseinlagerung, den Verlust von Surfactant und eine Destruktion der alveolären Architektur nach sich zieht [10]. Die akute Phase des ARDS ist charakterisiert durch die rasche Entwicklung einer respiratorischen Insuffizienz mit Hypoxämie und/oder ausgeprägter Hyperkapnie. Das grundlegende Behandlungskonzept ist die maschinelle Beatmung unter Berücksichtigung einer „lungenprotektiven“ Strategie [4], da die Beatmung mit hohen Tidalvolumina oder mit erhöhten inspiratorischen Maximaldrücken *per se* lungenschädigend wirkt. In einer großen, prospektiven multizentrischen Studie wurde gezeigt, dass die konsequente Umsetzung eines lungenprotektiven Konzeptes die Letalität bei ARDS-Patienten im Vergleich mit der „konventionellen“ Beatmung reduzierte [8].

Weitere Behandlungskonzepte bei ARDS beinhalten oft – neben der Therapie des Grundleidens – ein balanciertes Volumenmanagement mit Hilfe eines erweiterten hämodynamischen Monitorings, die Anwendung von Vasodilatoren (Stickstoffmonoxid, Prostazykline) per Inhalation, sowie den systematischen Wechsel der Lagerungsposition des Patienten (intermittierende Bauchlage, kontinuierliche laterale Rotation).

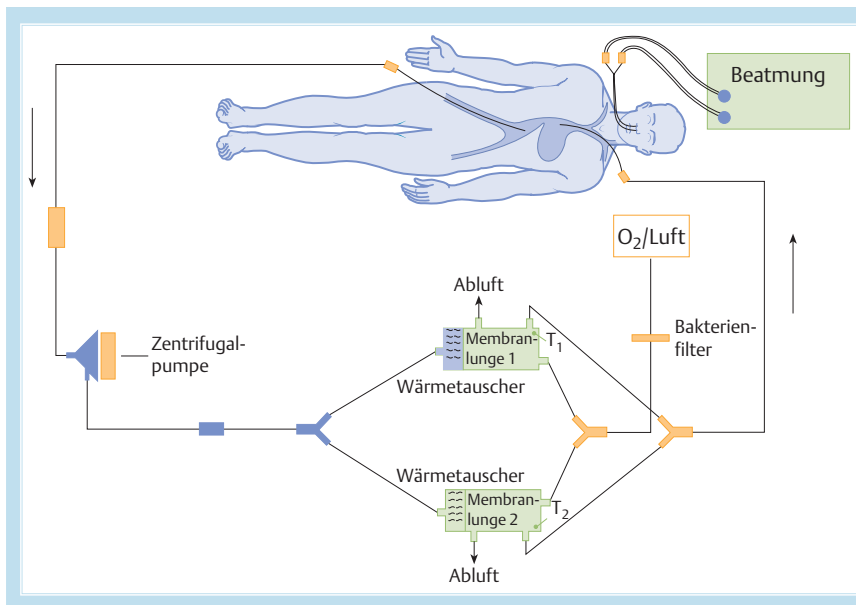
Seit ca. 20 Jahren stehen bei schwersten Manifestationen des ARDS mit lebensbedrohlicher Hypoxämie/Hyperkapnie, die trotz Anwendung der aktuellen Therapiekonzepte persistiert, extrakorporale

Lungenunterstützungssysteme zur Verfügung. Diese Systeme wurden zunächst als Konzept einer pumpengetriebenen extrakorporalen Membranoxygenierung (extracorporeal membrane oxygenation [ECMO]) entwickelt und in mehreren prospektiven Studien untersucht (Übersicht in [6]). ECMO wird in speziellen Zentren angewendet und erfordert einen hohen personellen und finanziellen Aufwand. Seit kurzem ist ein neues System der extrakorporalen Lungenunterstützung im Einsatz (interventional lung assist [iLA]), das keine Pumpe benötigt, da durch Schaffung eines arterio-venösen Bypasses, in den eine Gasaustauschmembran geschaltet ist, das Herz die treibende Kraft ist.

### Extrakorporale Membranoxygenierung



1972 wurde erstmals über die erfolgreiche Behandlung eines ARDS bei einem jungen Unfallopfer mittels eines extrakorporalen Membranoxygenators berichtet, der in eine Herz-Lungenmaschine integriert worden war [5]. In den folgenden Jahren wurde dieses Verfahren weiterentwickelt. Das Konzept besteht in der Kanülierung großlumiger Venen (V. femoralis, V. subclavia) und der pumpengetriebenen Perfusion des Blutes durch Membranoxygenatoren (▶ Abb. 1). Die Pumpe produziert einen Blutfluss von ca. 4 l/min., sodass eine effiziente Oxygenierungsleistung und Kohlendioxidelimination ermöglicht wird. Dieses Verfahren beinhaltet ursprünglich eine hoch dosierte Heparinisierung zur systemischen Antikoagulation, was zu erheblichen Blutungskomplikationen führte. Nach Einführung der Heparinbeschichtung der ECMO-Oberflächen konnte das Ausmaß der Antikoagulation und damit die Rate von Blutungskomplikationen gesenkt werden. Allerdings war dieses Verfahren in mehreren prospektiven Studien mit einer hohen Inzidenz von schwerwiegenden Komplikationen (ca. 50%; Blutung, Membranleckage, Hämolyse) verknüpft [7]. Darüber hinaus ist ECMO



**Abb. 1** Schema zur pumpengetriebenen venösen Membranoxygenierung (ECMO).

personal- und kostenintensiv. Weiter zurückliegende prospektiv-randomisierte Studien bei ARDS-Patienten, bei denen der Einsatz von ECMO im Vergleich zur konventionellen Behandlung überprüft wurde, konnten keinen Überlebensvorteil durch den Einsatz von ECMO aufzeigen. Eine aktuelle multizentrische prospektive Studie mit modernen ECMO-Systemen (CESAR-Studie) ist abgeschlossen und wird demnächst publiziert [11]. Im Gegensatz zur Behandlung erwachsener ARDS-Patienten konnte schon 1996 ein klarer Überlebensvorteil für reife Neugeborene mit schwerem Lungenversagen durch den Einsatz von ECMO nachgewiesen werden [9].

#### kurzgefasst

**Die pumpengetriebene extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) ermöglicht eine effiziente Oxygenierung und Kohlendioxidelimination beim schweren akuten Lungenversagen mit lebensbedrohlicher Einschränkung des Gasaustausches. Der personelle und finanzielle Aufwand sowie die Komplikationsrate sind beträchtlich.**

#### Pumpenfreie extrakorporale Lungenunterstützung

In den letzten Jahren wurde an unserem Klinikum von einer interdisziplinären Arbeitsgruppe ein Lungenunterstützungssystem entwickelt, das sich erheblich vom ECMO-Verfahren unterscheidet: Es verzichtet auf ein Pumpsystem und bedarf lediglich einer Sauerstoffzufuhr [1]. Nach Kanülierung von Arteria und Vena femoralis wird durch den arteriellen Blutdruck ein „passiver“ Shunt mit einer Flussrate von 1,5 – 2,0 l/min erzeugt, in den ein Membransystem zum Gasaustausch eingeschaltet ist. Diese Membran ist charakterisiert durch einen sehr geringen Widerstand in Relation zur durchgeleiteten Blutströmung, da es nur so möglich ist, eine ausreichend hohe Druckdifferenz von ca. 70 mmHg zwischen Arterie und Vene zu generieren. Ein solch geringer Widerstand sowie eine problemlose Langzeitfunktion bis 21 Tage wird ermöglicht durch eine spezielle Diffusionsmembran aus Poly(-4-methyl-1-penten) mit einer gesamten wirksamen Gasaustauschfläche von 1,3 m<sup>2</sup>.



**Abb. 2** Implantiertes iLA-System (Novalung GmbH, Hechingen, Deutschland) bei einem Patienten mit einem ARDS aufgrund einer Pneumonie. Neben dem Sauerstoff-zuführenden Schlauch ist der Ultraschallsensor zur Erfassung des Blutflusses erkennbar.

Das iLA-System – verbunden mit einem kontinuierlichen Sauerstoffgasfluss von 10 – 12 l/min – bewirkt eine effektive CO<sub>2</sub>-Elimination und eine moderate Steigerung der Oxygenierung des durchströmenden Blutes (Hersteller: Fa. Novalung GmbH, Hechingen, Deutschland). Das System ist komplett und homogen mit hochmolekularem Heparin beschichtet, eine Vollheparinisierung ist daher nicht erforderlich. Eine Low-dose-Heparinisierung (ca. 100 IU/kg KG/Tag), die nicht über das übliche Maß der Thrombose- und Embolieprophylaxe bei Intensivpatienten hinausgeht, ist ausreichend. Dieser Aspekt ist besonders vorteilhaft bei Patienten nach Poly- oder Schädel-Hirntrauma oder bei Patienten mit akutem Lungenversagen nach ausgedehnten Operationen.

Die Vorbereitung und Inbetriebnahme des Systems wird folgendermaßen vorgenommen: Vor der Punktion werden die Durchmesser von Arteria und Vena femoralis mittels Ultraschall bestimmt und eine adäquat große Kanüle ausgesucht, welche das Lumen nicht komplett ausfüllt (empfohlene Größen: Arterie=15 F, Vene=17-19 F). Mit einem speziellen perkutanen Kanülierungssystem werden die Kanülen in Seldinger-Technik eingebracht. Zwischenzeitlich wird das System mit einer kristalloiden oder kolloi-

den Lösung gefüllt und entlüftet. Anschließend erfolgt die Konnektion und Freigabe des arterio-venösen Bypasses. Zur Kontrolle des generierten Blutflusses eignet sich ein Monitor, der mit Hilfe von Ultraschall den Blutfluss durch die Einheit kalkuliert. Die Sauerstoffzufuhr von ca. 10 l/min in das System kann durch Wandanschluss oder Flaschen (z. B. zum Transport des Patienten) erfolgen. Wenn das System in Betrieb gegangen ist, wird keine weitere Wartung erforderlich (▶ Abb. 2). Allerdings sollte ein besonderes Augenmerk der arteriell kanülierten Extremität gelten, um Durchblutungsstörungen frühzeitig zu erkennen. Deswegen ist der Pulsoxymetriesensor an einem Zeh der arteriell kanülierten Extremität zu befestigen. Darüber hinaus sollte stündlich die Extremität klinisch beurteilt (Blässe, Temperatur), und einmal täglich mittels Doppler-Untersuchung der Arterien (A. politea, A. tibialis posterior, A. dorsalis pedis) die Perfusion abgeschätzt werden.

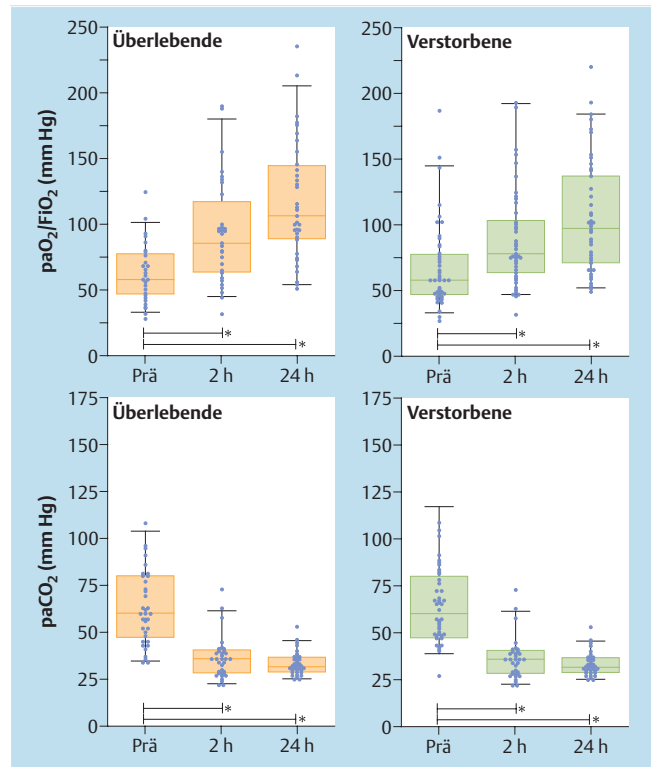
Als Kontraindikation für die Anwendung von iLA gilt das akute Schocksyndrom, bzw. eine ausgeprägte Kreislaufdepression, da für die Funktion stabile Kreislaufverhältnisse mit einem ausreichenden mittleren arteriellen Blutdruck ( $\geq 80$  mmHg) zu fordern sind. Die kontinuierliche Zufuhr von vasoaktiven Substanzen stellt *per se* keine Kontraindikation dar, hier muss die individuelle hämodynamische Situation, insbesondere die Pumpleistung des Myokards, beurteilt werden.

#### kurzgefasst

**Das pumpenfreie extrakorporale Lungenunterstützungssystem beruht auf der Etablierung eines arterio-venösen Shunts (1,5–2,0 l/min.), in den eine gasaustauschende Membran integriert ist. Da das Herz die treibende Kraft ist, sind stabile Kreislaufverhältnisse die Voraussetzung. iLA ermöglicht eine effektive CO<sub>2</sub>-Elimination und eine moderate Steigerung der Oxygenierung. Wegen der Implantation einer großlumigen Kanüle in die Arteria femoralis besteht die Möglichkeit einer Ischämie der Extremität.**

#### Erfahrungen mit iLA

Zwischen 1997 und 2006 wurden 150 iLA-Implantationen am Universitätsklinikum Regensburg vorgenommen. Die überwiegenden Ursachen für das ARDS waren Pneumonien und schwere Verletzungen. Im Rahmen der „Lernphase“ an unserem Klinikum waren noch keine strikten Einschlusskriterien definiert, bei nicht wenigen Patienten wurde iLA als „ultima ratio“ auch im Stadium eines Multiorganversagens implantiert. Als allgemeines Einschlusskriterium galt die kritisch eingeschränkte Oxygenierung ( $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ -ratio  $< 100$  mmHg) in Kombination mit schwerer Hyperkapnie, welche trotz Anwendung moderner Beatmungs- und Behandlungsstrategien (adäquat hoher positiv endexpiratorischer Druck (PEEP), Lagerungstherapie, Inhalation vasoaktiver Substanzen) fortbestanden. In einer retrospektiven Analyse an 90 Patienten [3] ließ sich durch die Anwendung von iLA eine rasche und eindrucksvolle CO<sub>2</sub>-Eliminierung aufzeigen (▶ Abb. 3), so dass in der Folge die Invasivität der Beatmung reduziert werden konnte. Es zeigte sich darüber hinaus eine moderate Steigerung der Oxygenierung, welche im Wesentlichen von der Höhe des generierten Blutflusses, der durch die gasaustauschende Membran passiert, beeinflusst wird. Die Flussrate wiederum ist – abgesehen von der myokardialen Leistung – vom Durchmesser der arteriell implantierten Kanüle ab-



**Abb. 3** Effekte von iLA auf die Oxygenierung und die CO<sub>2</sub>-Elimination bei 90 Patienten (retrospektive Analyse, entnommen aus [3]). „Box and whisker plots“ mit entsprechenden Perzentilen. \* =  $p < 0,05$ , prä = vor Implantation – 2h = 2 Stunden nach Implantation – 24h = 24 Stunden nach Implantation.

hängig, so dass eine Abwägung zwischen angestrebter Steigerung der Oxygenierung und einem maximal vertretbaren Durchmesser der Kanüle vorgenommen werden muss.

In unserer retrospektiven Analyse fand sich eine Komplikationsrate von 24,4%, überwiegend hervorgerufen durch transiente Ischämien der unteren Extremität. Seit 2004 ist von uns der Durchmesser der arteriell implantierten Kanüle auf  $\leq 17$  F limitiert. Seither beobachten wir eine eindrucksvolle Reduktion der Komplikationsrate. Andererseits ergibt sich hieraus ein Wandel in der Indikation: Aus der reduzierten Kanülengröße resultiert ein geringerer Blutfluss durch das System (ca. 1,5 l/min.), der eine effektive CO<sub>2</sub>-Elimination, aber nur eine geringe Oxygenierungsverbesserung hervorruft. Eine daraus abgeleitete Indikation ist daher für uns die Entwicklung eines Lungenversagens mit ausgeprägter Hyperkapnie, bei dem iLA zur Lungenprotektion beiträgt. – Inwieweit die Etablierung eines arterio-venösen Shunts durch iLA mit konsekutiver Steigerung der pulmonalen Perfusion die Flüssigkeitshomöostase der Lunge beeinträchtigt (Ödembildung), ist nicht systematisch untersucht. Wir haben klinisch keine entsprechenden Hinweise gewonnen.

#### Perspektiven

ECMO und iLA unterscheiden sich als Systeme zur extrakorporalen Lungenunterstützung erheblich bezüglich der technischen Voraussetzungen, der Effekte auf den Gasaustausch sowie im Hinblick auf Komplikationen und Kosten (Tab. 1), so dass ein spezifischer Einsatz mit einer individuell überprüften Indikati-

**Tab. 1** Vergleich der Verfahren zur extrakorporalen Lungenunterstützung.

	ECMO	iLA
Effekt auf den Gasaustausch	Oxygenierung ↑↑ CO <sub>2</sub> -Elimination ↑↑	Oxygenierung ↑ CO <sub>2</sub> -Elimination ↑↑
Kanülierung	veno-venös	arterio-venös
Extrakorporaler Blutfluss	ca. 4 l/min	1,5 – 2,0 l/min
Antikoagulation	Heparinisierung	„low-dose“-Heparin
Komplikationen	Blutung, Membran-Leckage, Hämolyse	Blutung, Ischämie untere Extremität
Kontraindikationen	Gerinnungsversagen	„low-output“-Syndrom Gerinnungsversagen
Kosten, Aufwand	hohe Kosten, hoher personeller und technischer Aufwand	moderate Kosten, geringer personeller und technischer Aufwand
ECMO = pumpengetriebene extrakorporale Membranoxygenierung iLA = pumpenfreie arterio-venöse extrakorporale Lungenunterstützung		

onsstellung zu fordern ist. In jedem Falle sollte bei Patienten mit schwerem ARDS vor dem Entschluss zum Einsatz eines extrakorporalen Verfahrens ein „Optimierungs-Versuch“ unter Anwendung aller aktuellen supportiven Maßnahmen vorgenommen werden. Zu diesen zählen vor allem die Angleichung des Beatmungsschemas an ein lungenprotektives Konzept („hoher PEEP, niedrige Tidalvolumina“) sowie weitere Verfahren zum Rekrutment kollabierten Lungenparenchyms (Bauchlage, „Blähmanöver“). Besondere Bedeutung kommt der balancierten Volumentherapie mittels erweiterter hämodynamischem Monitoring (Pulmonalis-Katheter, PiCCO-System) zu.

Im Falle einer schwersten, hypoxämischen Gasaustauschstörung (PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub>-ratio < 60 mmHg) ist – unabhängig von einer zusätzlich bestehenden Hyperkapnie – das ECMO-Verfahren die Methode der Wahl. Die Stärke der iLA liegt in der effektiven CO<sub>2</sub>-Elimination, daher ist ihr Einsatz bei Patienten mit moderater Einschränkung der Oxygenierung und ausgeprägter Hyperkapnie gerechtfertigt, die unter der Anwendung eines lungenprotektiven Konzeptes mit entsprechender Azidose (arterieller pH < 7,2) aggraviert. In diesem Sinne ist derzeit eine multizentrische prospektive randomisierte Studie in Vorbereitung, in welcher der Effekt einer konsequenten Umsetzung des lungenprotektiven Konzeptes – unterstützt durch extrakorporale CO<sub>2</sub>-Elimination mittels iLA – auf die Beatmungsdauer und die Letalität von Patienten im frühen Stadium eines ARDS geprüft werden soll. Darüber hinaus ergibt sich nach unseren Erfahrungen eine spezielle Indikation für iLA bei Patienten mit Schädel-Hirntrauma und ARDS [2], da mit diesem Verfahren das Problem widerstreitender Konzepte (zerebroprotektive Normokapnie versus lungenprotektive „permissive“ Hyperkapnie) für solche Patienten gelöst werden kann. Auch für den Transport kritisch kranker ARDS-Patienten hat sich der Einsatz von iLA wegen des geringen technischen Aufwandes als vorteilhaft erwiesen [12].

**Autorenerklärung:** T. Bein und T. Müller haben Vortragshonore der Fa. Novalung erhalten. Die übrigen Autoren erklären, dass sie keine Verbindungen mit einer Firma besitzen, deren Produkt in diesem Artikel eine wichtige Rolle spielt (oder mit einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt).

### kurzgefasst

**Die Entwicklung eines schweren ARDS mit lebensbedrohlicher Hypoxämie stellt eine Indikation für das ECMO-Verfahren dar. Bei einer ausgeprägten Hyperkapnie mit begleitender Azidose, die unter lungenprotektiver Beatmung zunimmt, ist – in Kombination mit moderater Oxygenierungsstörung – die Anwendung von iLA empfehlenswert. Die Frage, ob iLA als unterstützende Maßnahme zur konsequenten Anwendung einer Lungenprotektion beim (frühen) ARDS einen positiven Einfluss auf die Beatmungsdauer und die Letalität ausübt, wird in naher Zukunft in einer prospektiven Studie geklärt.**

### Konsequenz für Klinik und Praxis

- ▶ Die extrakorporale pumpengetriebene Membranoxygenierung (ECMO) ist eine wirksame Maßnahme beim schwersten Lungenversagen mit lebensbedrohlicher Hypoxämie. Dieses Verfahren ist allerdings mit einem hohen technischen, personellen und finanziellen Aufwand verknüpft, sein Einsatz ist speziellen Zentren vorbehalten.
- ▶ Das pumpenfreie extrakorporale arterio-venöse Lungenunterstützungssystem (iLA) ist ein Verfahren mit geringerem Aufwand und reduzierten Kosten, das durch eine effektive CO<sub>2</sub>-Elimination gekennzeichnet ist. Die Kanülierung der Arteria femoralis kann ischämische Komplikationen induzieren und erfordert eine sorgfältige Kontrolle. Zukünftige Studien werden zeigen, ob der Einsatz von iLA zur konsequenten Lungenprotektion geeignet ist und zur Reduktion der Letalität beitragen kann.

### Literatur

- 1 Bein Th, Prasser C, Philipp A et al. Pumpenfreie extrakorporale Lungenunterstützung mit arteriovenösem Shunt beim schweren akuten Lungenversagen des Erwachsenen. *Anaesthesist* 2004; 53: 813–819
- 2 Bein Th, Scherer M, Philipp A, Weber F, Woertgen C. Pumpless extracorporeal lung assist (pecla) in patients with acute respiratory distress syndrome and severe brain injury. *J Trauma* 2005; 58: 1294–1297
- 3 Bein Th, Weber F, Philipp A et al. A new pumpless extracorporeal interventional lung assist in critical hypoxemia/hypercapnia. *Crit Care Med* 2006; 34: 1372–1377
- 4 Fessler HE, Brower RG. Protocols for lung protective ventilation. *Crit Care Med* 2005(Suppl33): S223–S227
- 5 Hill JD, O'Brien TG, Murray JJ. Prolonged extracorporeal oxygenation for acute post-traumatic respiratory failure (shock-lung syndrome). *N Engl J Med* 1972; 286: 629–634
- 6 Kopp R, Henzler D, Dembinski R, Kuhlen R. Extrakorporale Membranoxygenierung beim akuten Lungenversagen. *Anaesthesist* 2004; 53: 168–174
- 7 Morris AH, Wallace CJ, Menlove RL. Randomized clinical trial of pressure-controlled inverse ratio ventilation and extracorporeal CO<sub>2</sub> removal for adult respiratory distress syndrome. *Am J Crit Care Med* 1994; 149: 295–305
- 8 The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes in comparison with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342: 1301–1308
- 9 UK –Collaborative ECMO Trial Group. UK collaborative randomised trial of neonatal extracorporeal membrane oxygenation. *Lancet* 1996; 348: 75–82
- 10 Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342: 1334–1349
- 11 www.cesar-trialorg 2.2.2007
- 12 Zimmermann M, Bein Th, Philipp A et al. Interhospital transportation of patients with severe lung failure on pumpless extracorporeal lung assist. *Br J Anaesth* 2006; 96: 63–66