

A. Philipp, M. Foltan, M. Gietl, M. Reng<sup>1</sup>,  
A. Liebold, R. Kobuch, C. Keyf<sup>2</sup>, T. Bein<sup>3</sup>,  
T. Müller<sup>2</sup>, F.-X. Schmid und D. E. Birnbaum

Klinik für Herz-, Thorax- und herznahe  
Gefäßchirurgie

<sup>1</sup>Klinik für Innere Medizin I

<sup>2</sup>Klinik für Innere Medizin II

<sup>3</sup>Klinik für Anästhesiologie

Klinikum der Universität Regensburg  
(Direktor: Prof. Dr. D. E. Birnbaum)

# Interventionelle extrakorporale Lungenunterstützung (ILA) mittels arterio-venösem Shunt und einem neu entwickelten Low Resistance Lung Assist Device (LAD)

## ZUSAMMENFASSUNG

Beim akuten, durch konventionelle Maßnahmen nicht beherrschbaren respiratorischen Versagen ist die interventionelle extrakorporale Lungenunterstützung (ILA) eine Therapieoption. ILA nutzt den arterio-venösen Druckgradienten zwischen der A. femoralis und der V. femoralis als treibende Kraft für einen Blutfluss durch ein Gasaustauschmodul. Bei Patienten ohne kardial bedingte Pumpfunktionseinschränkung kann die ILA bzw. PECLA eine bestehende Hypoxie bzw. Hyperkapnie kompensieren. Von dem Verfahren profitieren insbesondere Patienten mit einer gestörten Blutgerinnung oder mit bestimmten Verletzungsmustern, z. B. Schädel-Hirn-Trauma, bei denen eine Kontraindikation gegen eine systemische Heparinisierung besteht.

Als kritischer Punkt ist nach wie vor die Kanülierung der A. femoralis anzusehen. Hier ist besondere Sorgfalt darauf zu verwenden, dass es nicht zu einer unzureichenden Perfusion im Abstromgebiet des arteriell punktierten Gefäßes kommt. Im Vergleich zur konventionellen ECMO/ECLA stellt die ILA eine vielversprechende und gegenüber pumpenbetriebenen Verfahren eine nebenwirkungsärmere Alternative dar. Die Weiterentwicklung zielt auf ein parakorporales System, das zentral anzuschließende LAD für den kompletten Lungenersatz. Unsere ersten Erfahrungen sind sehr vielversprechend.

## SCHLÜSSELWÖRTER

Akutes Lungenversagen (ARDS), extrakorporale Lungenunterstützung (ECLA), extrakorporale Membranoxygenation (ECMO), pumpenlose arterio-venöse Lungenunterstützung (PECLA), parakorporale Lungenunterstützung (PLA), interventionelle extrakorporale Lungenunterstützung (ILA), perkutane Kanülierung, Gasaustauschmodul, Membranoxygenator, Beschichtung und heparininduzierte Thrombozytopenie (HIT).

## SUMMARY

Extracorporeal lung assist strategies such as ECMO (Extracorporeal Membrane Oxygenation) or ECLA (Extracorporeal Lung Assist) are nowadays an established treatment option for acute severe respiratory failure.

Traditionally, the veno-venous approach has been used, favouring the femoral and jugular veins and a roller or centrifugal pump provides blood flow through a membrane oxygenator. As a rule, heparin-coated systems are used, thus the degree of systemic heparinisation of the patient can be kept low, targeting an ACT (Activated Clotting Time) of around 170 sec. However, a pumping device generating between 1.5 to 4.5 l/min imposes a continuous mechanical stress on the cellular blood components, adversely affects physiologic clotting mechanisms and thereby increases the risk of bleeding complications. Conventional ECMO necessitates a high expenditure of technical and financial means as well as making high demands on perfusionist staffing levels, therefore it is used only in a few specialised centres [1, 2].

At the University Hospital of Regensburg, Germany, a new interventional lung assist device (ILA, formerly known as PECLA) was developed in an interdisciplinary approach by perfusionists, cardiac surgeons and the departments of anaesthesia and internal medicine.

Distinguishing features of ILA are the omission of a pumping device and the adaptation in close proximity to the patient. Apart from an oxygen supply the system does not require additional energy or substrate sources [5]. A femo-femoral shunt flow, generated by the arterial blood pressure through the ILA (NovaLung® GmbH, Hechingen, Germany) produces at a flow rate of approx. 1.0 to 2.5 l/min an almost complete CO<sub>2</sub> extraction and a significant improvement of O<sub>2</sub> availability [6, 7]. ILA is suitable for patients with potentially re-

versible respiratory failure due to, for instance, trauma [8], aspiration, pancreatitis and sepsis. Contraindication is a haemodynamic depression of cardiac origin.

In the following article the ILA system is described in detail, covering cannulation techniques, function and efficiency of the device, the anti-coagulation management, weaning, safety aspects as well as dangers and pitfalls. The possibility of implanting the device in an external hospital and transport of the patient is also discussed. Furthermore, two case studies are included.

The first describes the initiation and course of an ILA application in a 22-yr-old patient with cerebral trauma and severe aspiration pneumonia displaying all signs and symptoms of ARDS (Adult Respiratory Distress Syndrome). As a further complication this patient developed a heparin-induced-thrombocytopenia (HIT II), necessitating a system changeout and a different anti-coagulation regimen. After 12 days on ILA, the patient was successfully weaned and 3 weeks later discharged from hospital. The second case study reports on a 30-years-old patient, outlining the switch from a classically cannulated arterial-venous ILA (femoral artery, femoral vein) to firstly a veno-arterial pumped ECMO due to the onset of pulmonary hypertension and right heart failure, and secondly to a paracorporeal thoracic approach (pulmonary artery, left atrium) due to ongoing hypoxemia and hypercapnia. Although the gas exchange requirements of the patient could be met in this way and the blood gas status stabilised, he subsequently developed multiorgan failure and died on the 18<sup>th</sup> day on the assist system.

## KEY WORDS

Acute respiratory distress syndrome (ARDS), extracorporeal lung assist (ECLA), extracorporeal membrane oxygenation (ECMO), pumpless extracorporeal

lung assist (PECLA), paracorporeal lung assist (PLA), interventional extracorporeal lung assist (ILA), percutane canulation, gas exchange module, membranoxxygenator, coating and heparin-induced-thrombocytopenia (HIT II).

## Einleitung

Die extrakorporale Lungenunterstützung (ECMO bzw. ECLA) ist ein etabliertes Behandlungsverfahren beim schweren akuten Lungenversagen. Klassischerweise handelt es sich dabei um ein veno-venöses Bypassverfahren. Bevorzugte Zugangswege sind die V. femoralis und die V. jugularis. Die Blutflussgenerierung erfolgt mittels Roller- oder Zentrifugalpumpe, meist unter Verwendung heparinbeschichteter Kanülen, Schlauchsysteme und Kapillarmembranoxxygenatoren (MO). Durch die Heparinbeschichtung der Systemkomponenten kann die systemische Heparinisierung auf Ziel-ACT-Werte um 170 sec begrenzt werden. Eine Pumpe, deren Fördervolumen zwischen 1,5 und 4,5 l/min liegt, übt einen permanenten mechanischen Stress auf die zellulären Blutbestandteile aus, induziert dadurch eine Beeinträchtigung der physiologischen Gerinnungsabläufe und erhöht somit das Blutungsrisiko. Die konventionelle ECMO erfordert einen hohen technischen, finanziellen und personellen Aufwand und wird deshalb auch nur an wenigen Zentren eingesetzt [1, 2].

Am Klinikum der Universität Regensburg wurde von einer interdisziplinären Arbeitsgruppe, bestehend aus Kardiotechnikern, Herz-Thorax-Chirurgen, Internisten und Anästhesisten, ein neues interventionelles Lungenunterstützungsverfahren (ILA) entwickelt [3, 4]. ILA ist ein Einwegprodukt, das sich durch den Verzicht auf ein Pumpsystem (ILA = PECLA pumpless extracorporeal lung assist) und die Möglichkeit des patientennahen Anschlusses auszeichnet. Außer der Sauerstoffzufuhr ist das System von keiner weiteren Energie- bzw. Substratzufuhr abhängig [5]. Ein passiv, durch den arteriellen Blutdruck erzeugter femoro-femorale Shunt über ein Lung Assist Device (LAD, NovaLung® GmbH, Hechingen) bewirkt bei einer Flussrate von ca. 1,0–2,5 l/min eine nahezu vollständige CO<sub>2</sub>-Elimination und eine signifikante Verbesserung der O<sub>2</sub>-Verfügbarkeit [6, 7]. Das System eignet sich für Patienten mit potenziell reversiblen Lungenversagen, wie z. B. nach Trauma [8], Aspiration, Pankreatitis und Sepsis. Als Kontraindikation für die Systemanwendung gilt eine Kreislaufdepression kardialer Ursache.

## SYSTEMKOMPONENTEN UND -BESCHREIBUNG

Zentrales Element des Unterstützungssystems ist ein LAD (Lung Assist Device), das einen sehr geringen Widerstand (dpMO) in Relation zur durchgeleiteten Blutströmung aufweist. Nur dadurch ist es möglich, einen ausreichend hohen transmembranösen Blutfluss zu generieren. Eine durchschnittliche treibende Druckdifferenz von 60–80 mmHg (A. femoralis – V. femoralis) wird vorausgesetzt. Um prinzipiell auch die Langzeitfunktion des LAD zu gewährleisten, findet als Phasentrennschicht (Blut/Gas) eine neue, gegen Plasmalecks resistente Diffusionsmembran aus Poly(4-methyl-1-pentene) Verwendung. Ein weiterer Vorteil der Diffusionsmembran ist, dass aufgrund der molekularen Struktur der Trennschicht der Übertritt von Gasbläschen bei einem Unterdruck auf der Blutseite gegenüber dem Gaspfad ausgeschlossen ist. Die gesamte wirksame Gasaustauschfläche beträgt 1,3 m<sup>2</sup>. Auf die Integration eines Wärmetauschers kann wegen zu vernachlässigender Temperaturverluste durch Konvektion verzichtet werden. Zur Optimierung der Hämokompatibilität ist das System komplett (Tip to Tip) mit der Beschichtungsmethode Bioline Coating® (Jostra AG) homogen behandelt [9, 10]. Hierbei wird hochmolekulares Heparin (Liquemin®, Hoffmann LaRoche) auf eine Trägerschicht aus immobilisierten Polypeptiden aufgebracht.

Die stabile Koppelung der Heparinmoleküle resultiert aus der Ausbildung kovalenter Bindungen und ionischer Interaktion zwischen Heparinmolekülen und immobilisierten Polypeptiden. Für die Wirksamkeit der Beschichtung ist von Bedeutung, dass sich der Antithrombin-III-Plasmaspiegel (AT III) des Patienten bereits bei Anwendungsbeginn im Normalbereich befindet (AT III > 90 %).

Für den Systemanschluss galt es ein spezielles perkutanes Kanülierungssystem zu entwickeln, welches folgende Bedingungen erfüllt: Einführbarkeit mittels Seldinger-Technik, Widerstandsoptimierung durch dünnwandige Ausführung und Verfügbarkeit in variabler Diameter-Abstufung (15–21 French). Das Füllvolumen des gesamten extrakorporalen Systems einschließlich der Anschlussleitung an die Kanülen beträgt maximal 250 ml. In die Anschlussleitungen wurden Adaptionstellen für (Hämo-)Filtrationsverfahren integriert. Zur Funktionskontrolle dient ein Überwachungsmonitor, der mittels Ultraschalltechnik den Blutfluss durch die Einheit kalkuliert („Clamp On“ Sensor, NovaLung Flowmeter, NovaLung), die Bluttemperatur auf Basis der IR-Absorption erfasst und darüber hinaus auch kontinuierlich den pO<sub>2</sub> über ein opto-chemisches Messverfahren bestimmt. Die Messwerte können in variabler Abtastrate in einem computerisierten Dokumentationssystem gespeichert werden.

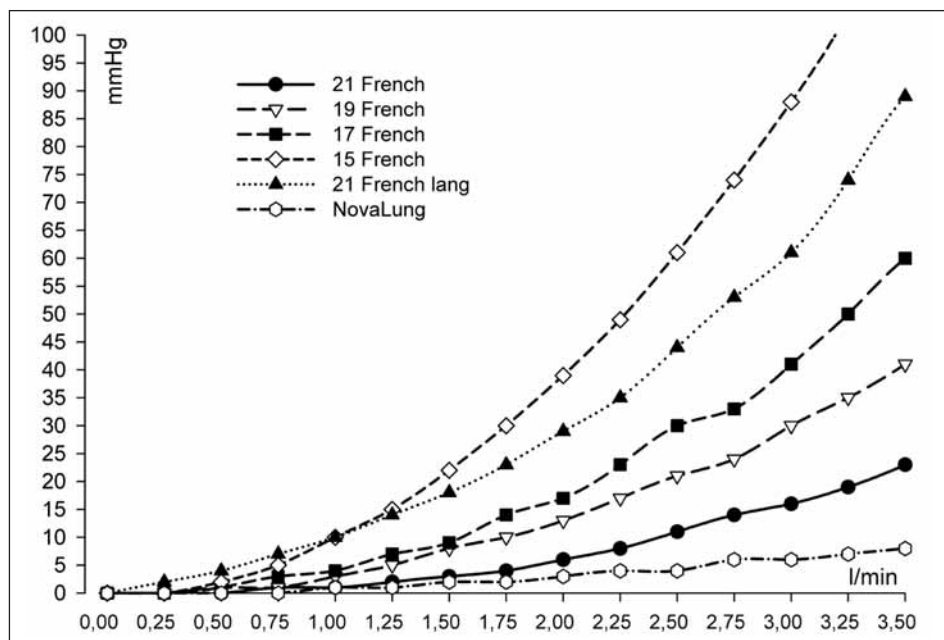


Abb. 1: Druckgradient unterschiedlicher Kanüलगrößen (NovaBreath Cannula 15–21 Fr) und des Gasaustauschmoduls in Abhängigkeit vom Durchfluss. Das Gasaustauschmodul hat im zugelassenen Arbeitsbereich von 0,5–3,0 l/min einen maximalen Druckabfall von 7,0 mmHg. Die Datenevaluierung wurde unter Laborbedingungen (Hb 9,0 g/dl, Temperatur 36,0 °C) durchgeführt. Die pulsatile Flussgenerierung erfolgte mittels Axialpumpe (Deltastream, Medos AG). Die mit „21 Fr lang“ bezeichnete Kanüle ist eine „Standard venous femoral“-Kanüle (CB 96605-021 Medtronic), wie sie üblicherweise zum Anschluss der V.femoralis für die EKZ verwendet wird.

## KANÜLEN UND KANÜLIERUNG

Der Querschnitt des zu kanülierenden Gefäßes bestimmt im Einzelfall die Auswahl der Kanülen. Vor Punktion der A. femoralis sollte deren Querschnitt mittels Sonographie ermittelt werden. Dies ist von besonderer Bedeutung, da die A. femoralis in Seldinger-Technik kanüliert wird. Nach unseren Erfahrungen ist es ausreichend, den Kanülenquerschnitt 20 % kleiner zu wählen als den des zu kanülierenden arteriellen Gefäßes. Unter Berücksichtigung dieser Vorgabe konnte eine Ischämie im abhängigen Stromgebiet (untere periphere Extremität) vermieden werden. Unproblematisch ist die Kanülauswahl für die V. femoralis. Hier findet man auch bei relativ kleinen Menschen ein ausreichend großes Gefäßkaliber, so dass eine 19- bzw. 21-Fr-Kanüle problemlos eingeführt werden kann. Normalerweise kanülieren wir die linke A. femoralis und die rechte V. femoralis (s. Abb. 2). In Ausnahmefällen ist eine Blutrückführung über die V. jugularis möglich. Bei 78 Implantationen wurden folgende Kanülenkombinationen verwendet (Kanülengröße in French): 32 x A19/V21, 21 x A17/V19, 10 x A19/V19, 10 x A21/V21 und 5 x A15/V17. Die Kanülenkombination A21/V21 verwenden wir nur ausnahmsweise bei Patienten (< 40 Jahre) mit einem akut bedrohlichen Sauerstoffmangel ( $\text{PaO}_2 < 45 \text{ mmHg}$ ) und hohen Herzzeitvolumina ( $\text{HZV} > 12 \text{ l/min.}$ ). Bei dieser Kanülenkombination kann sich durchaus ein Av-Shunt von mehr als 3,0l/min durch das LAD einstellen. Sollte bei Indikationsstellung zur ILA die Hyperkapnie maßgeblich sein (z. B. bei SHT), so lässt sich diese mit relativ geringen Flowraten ( $\sim 1,5 \text{ l/min}$ ) kompensieren. Hierfür ist eine Kanülenkombination von A15/V17 bzw. A17/V19 ausreichend (Abb. 1).

Die Kanüengeometrie und der mittlere arterielle Blutdruck (MAP) definieren den Volumenstrom durch das LAD. Ein Herzzeitvolumen größer ca. 7,0 l/min hat keinen messbaren Einfluss mehr auf die Durchflussmenge; der Blutdurchfluss hängt jenseits dieses Wertes ausschließlich von den bekannten Widerständen der Kanülen, des LAD und der Druckdifferenz (A. femoralis – V. femoralis) ab. Der „chirurgische Anschluss“ des Systems an die A. femoralis über eine in End-zu-Seit-Technik anastomosierte GoreTex-Prothese ist insofern problematisch, da durch einen im Vergleich zum LAD-System geringeren Abströmwiderstand in der Femoralarterie ein inadäquater Volumenstrom über das Gasaustauschmodul resultieren kann.



Abb. 2: Anschluss-Situs der interventionellen Lungenunterstützung (ILA). Die Drainage des Blutes erfolgt aus der A. femoralis, die Rückstromkanüle befindet sich in der V. femoralis. Der arterielle Perfusionsdruck treibt den Blutstrom durch das Gasaustauschmodul. Im linken Bild die Versorgung eines polytraumatisierten Patienten mit schwerem Lungenversagen. Das System wurde vom Notarzt (NA) und Kardiotechniker (KT) im peripheren Krankenhaus implantiert. Die Verlegung erfolgte mit dem Intensivtransporthubschrauber (ITH). Im rechten Bild erfolgte die Kanülierung einseitig, was prinzipiell kein Problem darstellt, jedoch bei Bauchlage des Patienten pflegerische Maßnahmen etwas erschweren kann.

## FUNKTION UND EFFIZIENZ

Nach Einbringen der Kanülen werden die Anschlussleitungen des vorgefüllten Systems (z. B. 200 ml Human-Albumin 20% [HA], 50 ml isotone Vollelektrolytlösung) so konnektiert, dass das Modul zwischen den Oberschenkeln des Patienten zu liegen kommt (Abb. 2). Die Spülung bzw. Füllung mit HA bewirkt eine aus der Oxygenator-technik bekannte weitere Absenkung des Strömungswiderstands im Modul. Sinnvollerweise erfolgt zuerst der arterielle Anschluss, um die Entlüftung des somit unter Druck stehenden Systems zu erleichtern. Über ein am Gasanschluss montiertes  $\text{O}_2$ -Flowmeter werden dem Gasaustauschmodul  $\sim 10\text{--}12 \text{ l/min}$   $\text{O}_2$  zugeleitet. Nach Lösen der venösen Klemme stellt sich ein von den zuvor beschriebenen physikalischen Parametern abhängiger Blutfluss ein. Bei korrekter Funktion des Moduls ist im via V. femoralis zurückgeleiteten Blut ein  $\text{pO}_2 > 500 \text{ mmHg}$  und ein  $\text{pCO}_2 < 20 \text{ mmHg}$  erreichbar. Die Effizienz des LAD ist von folgenden Faktoren abhängig: Blutfluss durch das System sowie Hämoglobingehalt und Sättigungsgrad ( $\text{sO}_2$ ) des in das Lung Assist Device einströmenden Blutes [11]. Der  $\text{O}_2$ -Transfer bzw.  $\text{CO}_2$ -Entzug über das LAD lassen sich mit folgenden Gleichungen abschätzen: Die  $\text{O}_2$ -Aufnahme ( $\text{ml O}_2/\text{min}$ ) des Patienten setzt sich zusammen aus der  $\text{O}_2$ -Gehaltsdifferenz über der Lunge zuzüglich des über dem Gasaustauschmodul extrahierten Sauerstoffs. Der  $\text{O}_2$ -Verbrauch ergibt sich aus der Addition der beiden  $\text{O}_2$ -

Gehaltsdifferenzen, multipliziert mit dem jeweiligen Blutfluss ( $\text{HZV}$  und  $\text{BF}[\text{LAD}]$ ). Für die Berechnung der  $\text{CO}_2$ -Elimination müssen die entsprechenden  $\text{CO}_2$ -Gehaltswerte eingesetzt werden. Bei einer  $\text{O}_2$ -Zufuhr von ca. 10 l/min am LAD wird der maximale  $\text{pO}_2$  am Modulausgang erreicht, eine weitere Steigerung des Gasdurchsatzes führt lediglich noch zur weiteren  $\text{CO}_2$ -Elimination (Abb. 3).

## GERINNING

Die optimale systemische Antikoagulation für Patienten an einem extrakorporalen Lungenunterstützungssystem zu finden, ist sehr anspruchsvoll. Eine starke Antikoagulation erhöht einerseits das Risiko gravierender Blutungskomplikationen (intrazerebrale Blutungen, lokale Blutungen an den Kanülierungsstellen, diffuse Spontanblutungen), während andererseits eine nicht ausreichend dosierte Antikoagulation die Thrombenbildung im extrakorporalen System begünstigt. Es gilt, für jeden individuellen Patienten das optimale Antikoagulationsregime zur Vermeidung einer Systemthrombose bei minimalem Blutungsrisiko zu finden. Die angestrebte Antikoagulationswirkung des Heparins wird mittels Activated Clotting-Time (ACT) überprüft. Bei Patienten mit ILA, die keine erhöhten Blutungsrisiken aufweisen, streben wir eine ACT von 150–160 Sekunden an. Bei ILA-Patienten, die aufgrund von Begleiterkrankungen bzw. -verletzungen (Polytrauma, Schädel-Hirn-Trauma) besonders blutungsgefährdet sind, akzeptieren wir

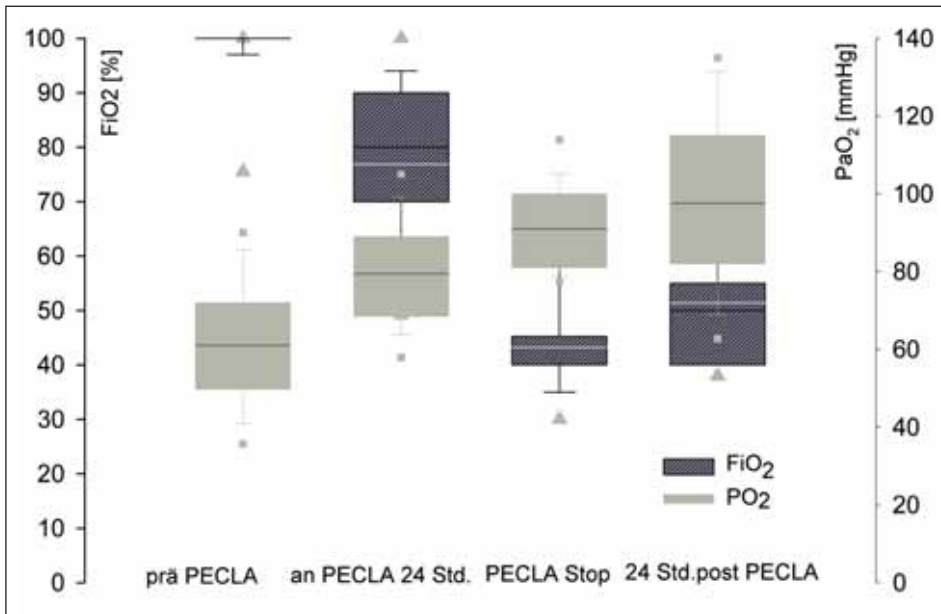


Abb.3: Darstellung des  $FiO_2$  und  $PaO_2$ -Verlaufs der in Tabelle 1 angegebenen Patienten ( $n=76$ ). Vor Implantationsbeginn der PECLA betrug die  $FiO_2$ -Einstellung am Respirator  $0,97 \pm 0,06$ . Der  $PaO_2$  lag zu diesem Zeitpunkt bei  $58 \pm 15$  mmHg, das korrespondierende  $PaCO_2$  bei  $67 \pm 26$  mmHg. Das Herzzeitvolumen wurde vor Implantation des LAD mit  $9,5 \pm 3,1$  l/min gemessen.

auch ACT-Werte von 110 Sekunden, d.h es wird in diesen Fällen kein systemisches Heparin appliziert.

### HEPARIN-INDUZIERTE THROMBOZYTOPENIE (HIT II) – FALLBESCHREIBUNG:

Bei einem 22-jährigen Unfallverletzten mit Schädel-Hirn-Trauma entwickelte sich eine schwere Aspirationspneumonie mit dem Vollbild einer ARDS. Bei  $O_2$ -Sättigungswerten um 80% ( $FiO_2$  1,0) wurde die Indikation zur extrakorporalen arterio-venösen pumpenlosen Lungenunterstützung gestellt (PECLA). Zu diesem Zeitpunkt hatte der Patient eine Low-Dose-Heparinisierung von 100 IE/Std. Unter der PECLA stabilisierte sich der Gasaustausch. Entgegen unserer bisherigen Erfahrung zeigten sich nach kurzer Zeit an der Anströmseite des Gasaustauschmoduls großflächige thrombotische Auflagerungen bei gleichzeitigem massiven Thrombozytenabfall. Als erste Maßnahme erfolgte eine Thrombozytensubstitution (2TKs) und der Austausch des Gasaustauschmoduls. Die naheliegende Verdachtsdiagnose HIT II bestätigte sich im Verlauf des zweiten Tages. Es zeigten sich erneut thrombotische Auflagerungen an der Anströmseite, der Gasaustausch des LAD war jedoch nicht beeinträchtigt. Eine Umstellung der Antikoagulation von Heparin auf Orgaran erbrachte keine Stabilisierung der Thrombozytenzahl (Tag 3–5). Als die Diagnose HIT II gesichert war, wurde – trotz der thrombotischen Auflagerungen – auf einen erneuten Austausch des Gasaus-

tauschmoduls verzichtet, da der Patient nicht mit dem immobilisierten Heparin der Beschichtung in Kontakt gebracht werden sollte. Wir waren der Auffassung, dass sich auf den Gasaustauschfasern eine Neointima-ähnliche sekundäre Beschichtung aus Plasmaproteinen und körpereigenem Albumin gebildet hatte, so dass das auf der Oberfläche stationär fixierte Heparin keine unmittelbare Wirkung haben konnte. Zur Vermeidung einer Systemthrombose des LAD wurde ab dem fünften Tag Prostacyclin (Flolan) in den Anströmschenkel des

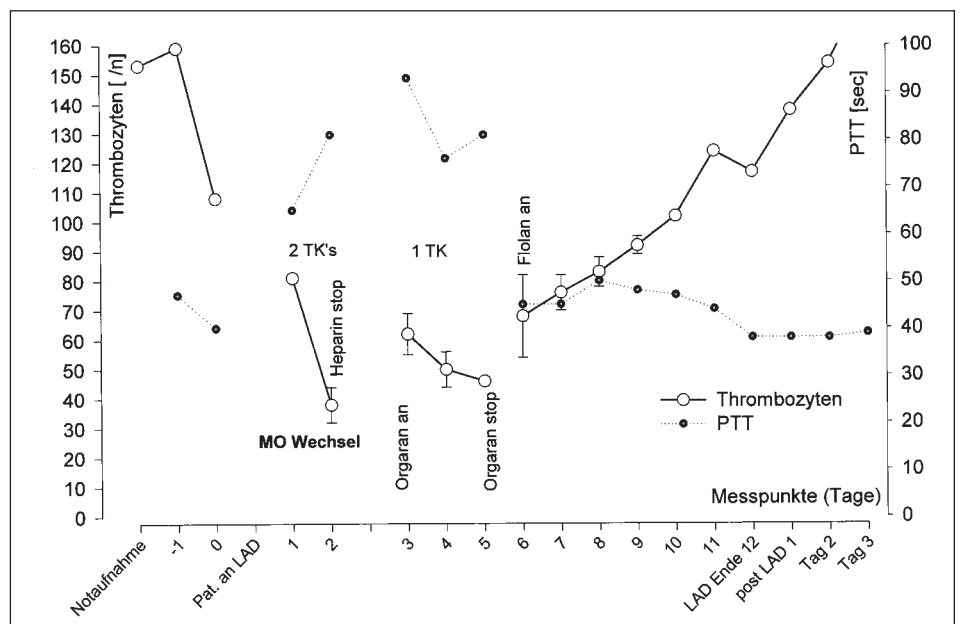


Abb. 4: Extrakorporale Lungenunterstützung bei einem Patienten mit Heparin-induzierter Thrombozytopenie (HIT) Typ II. Bei einem Thrombozytenabfall unter Heparin (100 IE/Std.) wurden PF4-Hep-Komplex-AK nachgewiesen. Die Umstellung auf Orgaran (Tag 3) hatte einen weiteren Thrombozytenabfall zur Folge. Daraufhin erfolgte ab dem 5. Tag die Thrombozytenaggregationshemmung mit Prostacyclin (Flolan).

LAD appliziert. Darunter kam es in den folgenden Tagen, ohne TK-Substitution, zu einem stetigen Anstieg der Thrombozytenzahl (Abb. 4). Es bleibt hierbei offen, ob die Beendigung der Antikoagulation mit Danaparoid (Orgaran) für die Restitution der Thrombozytenzahl maßgeblich verantwortlich war oder aber die Beeinträchtigung der Thrombozytenaggregation durch Prostacyclin. Eine Antikoagulation mit Prostacyclin scheint für einen LAD-Einsatz ausreichend sicher zu sein [12]. Die Sekundärbeschichtung mit Plasmaproteinen konnten wir anhand elektronenrastermikroskopischer Untersuchung nachweisen. Nach einer Unterstützungszeit von 12 Tagen hatte sich die Lungenfunktion so weit stabilisiert, dass das System entfernt werden konnte. Drei Wochen später wurde der Patient in eine REHA-Klinik verlegt.

### SYSTEMANWENDUNG

Das System kam bisher bei 76 Patienten zur Anwendung. Die kumulative Unterstützungsdauer beträgt 542 Tage. Das Patientenkollektiv rekrutierte sich aus den fünf Intensivstationen des Klinikums (Tab. 1). Die zugrunde liegenden Diagnosen zeigten folgendes Verteilungsmuster: Pneumonie ( $n=24$ ), Trauma ( $n=21$ ), ARDS ( $n=16$ ), akute Pankreatitis ( $n=6$ ), Z.n. Chemotherapie ( $n=4$ ), Bilobektomie ( $n=2$ ), Waterhouse-Fridr.-Syndrom ( $n=2$ ) und Wegner-Granulomatose ( $n=1$ ). Bei der Betrachtung der Ergebnisse ist zu beachten, dass es sich bei den Patienten in der Regel um „End-stage“-Patienten handelte.

	† an ILA	† post ILA	Aus KH entlassen
N (76)	37	12	27
Alter (Jahre)	40,6 ± 19,1 [20–72]	52,3 ± 12,1 [22–69]	35,6 ± 17,2 [8–64]
Nierenversagen vor ILA	24	4	7
ILA-Dauer (Tage)	5,1 ± 5,7 [0,1–16]	7,6 ± 5,8 [3–21]	10,2 ± 8,1 [1–32]
Beatmungstage prä ILA	9,5 ± 10,5	6,3 ± 6,1	6,8 ± 7,6
Beatmungstage post ILA	-	15,6 ± 14,2	18,9 ± 13,1

Tab. 1: Patientenkollektiv (61 m/15f), das mittels ILA im Zeitraum 11/1997–10/2002 unterstützt wurde. Bei 16 Patienten betrug die Unterstützungsdauer mehr als 10 Tage. Unter der ILA-Therapie verstarben 37 Patienten, davon 46 % in den ersten 12 Stunden am System. Bei 31 % der Patienten lag bei ILA-Beginn ein CVVHD-therapiebedürftiges Nierenversagen vor. Zur Herstellung der Transportfähigkeit wurde das System bei 6 Patienten in externen KH implantiert. Der Transport erfolgte unter laufendem System, bei 4 Patienten mit dem Intensivtransporthubschrauber (ITH) und bei 2 Patienten mit dem Intensivmobil.

### WEANING VON DER EXTRAKORPORALEN LUNGENUNTERSTÜTZUNG

Grundsätzliches Prinzip unseres Therapieansatzes ist es, die Beatmung während extrakorporaler Unterstützung so schonend wie möglich durchzuführen. Als Primärmaßnahme unter ILA wird versucht, die inspiratorische Sauerstoff-Fraktion  $FiO_2$  sowie den Spitzendruck des Respirators zu reduzieren (siehe Abb. 2). Als Regelgröße gilt der  $PaO_2$  des Patienten. Wir definieren als Zielgröße einen  $PaO_2$  von 70–80 mmHg. Dies entspricht einer  $SO_2 > 95 %$  in der arteriellen BGA. Das  $FiO_2$  wird unter der Maßgabe, dass der  $PaO_2$  nicht unter 70 mmHg abfällt, sukzessive reduziert. Stellt sich über 12–24 Stunden bei einem  $FiO_2$  von 0,4 ein stabiler  $PaO_2 > 80–90$  mmHg ein, beenden wir die extrakorporale Lungenunterstützung. Die Drosselung des Volumenstroms durch das Gasaustauschmodul mittels partieller Ausklemmung der Anschluss- oder Abflussleitung führt sehr schnell zu einem Anstieg der Hämolyseparameter. Dies ist somit kein adäquates Verfahren, das „Weaning“ einzuleiten. Die Kanülen werden gezogen und die Kanülierungsstellen mittels Kompression abgedichtet. Bei 19 Patienten wurde die arterielle Kanülierungsstelle gefäßchirurgisch versorgt.

### PARAKORPORALER LUNGENSATZ

Mit dem „low resistance Lung Assist Device“ (LAD) ist prinzipiell ein kompletter Gasaustausch (Lungenersatz) denkbar, allerdings unter der Voraussetzung, dass die Anschlussstellen modifiziert werden. Es stehen hierbei theoretisch zwei Anschlussoptionen zu Verfügung: der parallele Anschluss zur Lunge (Pulmonalarterie ⇨ linker Vorhof) und der serielle, d. h. Unterbindung der PA und Umleitung des Blutflusses durch das LAD. Eine serielle Anschluss-technik (PA ⇨ PA) bringt allerdings keine

Absenkung des pulmonalen Widerstandes [13]. Mit dem Anschluss von großlumigen Kanülen an die Pulmonalarterie und der Blutrückführung in den linken Vorhof kann beim schwersten Lungenversagen der Gasaustausch sichergestellt werden. Diese Vorgehensweise wurde von uns bei einem Patienten mit ARDS und schwerer pulmonaler Hypertonie (pulmonary veno-occlusive disease) erstmals eingesetzt.

Der 30-jährige Patient wurde zur extrakorporalen Lungenunterstützung zu uns verlegt ( $FiO_2$  1,0,  $PaO_2$  35 mmHg,  $PaCO_2$  150 mmHg,  $apH$  6,95). Unter maximaler Beatmungstherapie (incl. NO-Ventilation, „high-frequency jet ventilation“ und Flolan) verbesserte sich der Gasaustausch nicht signifikant. Es erfolgte ein zügiger Anschluss an ein extrakorporales pumpenloses Lungenunterstützungssystem (PECLA). Die Leistengefäße wurden mit Nova Breath® 19-Fr-Kanülen in Seldinger-Technik kanüliert. Der Fluss durch das LAD lag bei 2,2 L/min bei einem Herzzeitvolumen um 9,0 L/min. Unter dieser Maßnahme verbesserten sich die Blutgasparameter deutlich ( $FiO_2$  0,5,  $PaO_2$  95 mmHg,  $PaCO_2$  37 mmHg). In der Folge entwickelte der Patient ein Rechtsherzversagen bei einem Pulmonalarteriendruck (PMAP) von 70–90 mmHg. Es wurde am vierten Unterstützungstag entschieden, von einem arteriovenösen zu einem veno-arteriellen Unterstützungssystem zu wechseln. Darunter kam es trotz Steigerung des extrakorporalen Flusses zu keiner nennenswerten Absenkung des MPAP und zusätzlich verschlechterte sich der BGA-Status erneut ( $FiO_2$  1,0,  $PaO_2$  um 60 mmHg). Infolgedessen wurde noch am selben Tag im Rahmen einer interdisziplinären Beschlussfassung, sozusagen als Ultima-ratio-Maßnahme, entschieden, ein so genanntes parakorporales LAD-System zur Entlastung des rechten Ventrikels und zur Verbesserung des

Gasaustausches zu implantieren. Zwischenzeitlich hatte die Stabilisierung der Hämodynamik eine weitere Steigerung der Katecholamindosierung sowie ein zusätzlich aufgetretenes akutes Nierenversagen eine CVVH-Filtrationstherapie erforderlich gemacht.

Nach medianer Sternotomie wurden die A. pulmonalis und der linke Vorhof mit Kanülen adaptiert, wie sie üblicherweise für die Implantation von Ventrikelpumpen (10 mm GoreTex ME 6560 bzw. 32 Fr ME 6571; Medos AG) verwendet werden. Das Gasaustauschmodul wurde direkt an die Kanülenenden konnektiert (Abb. 5).



Abb. 5: Patient mit Pulmonary Veno-occlusive Disease (PVO). Anschluss des Lung Assist Device (LAD) an der Pulmonalarterie mit Blutrückführung in den linken Vorhof.

Nach Freigabe des Blutstroms durch das LAD kam es zu einem sofortigen Abfall des PMAP von 80 auf 35 mmHg bei gleichzeitig verbessertem BGA-Status. In den folgenden Tagen stabilisierte sich die Situation bei Flussraten von 3,5–4,0 l/min durch das LAD, das HZV lag im Bereich von 7,0–8,0 l/min, das  $PaO_2$  bei 80–90 mmHg bei einem  $FiO_2$  von 0,45. Am 15. Unterstützungstag entwickelte der Patient ein Fieber  $> 39,0^\circ C$  und ein therapierefraktäres septisches Krankheitsbild. Trotz deutlicher pulmonaler Verbesserung unter dreifach-antibiotischer Abdeckung verstarb der Patient am 18. Tag am LAD-System im Multiorganversagen.

### SICHERHEIT UND SYSTEMKOMPLIKATIONEN

In der Entwicklungsperiode des Projektes „Interventional Lung Assist“ kamen – ausgehend von einem Standardmembranoxygenerator (Quadrox-Bioline) mit einer mikroporösen Polypropylen-Kapillare bis zum

jetzigen Modell NovaLung mit einer Diffusionsmembran – drei modifizierte Oxygeneratoren derselben Firma zum Einsatz. Für 78 Anwendungen (76 Patienten) mit einer kumulativen Assist-Time von 542 Tagen wurden 90 Gasaustauschmodule benötigt (1,2 pro Patient). Bei den ersten Modellen kam es in der Langzeitanwendung relativ rasch (6–7 Tage) zu thrombotischen Auflagerungen in den Kapillarräumen des Oxygenators. Diese bewirkten eine signifikante Widerstandserhöhung und verminderten somit den Volumenstrom durch das Modul. Beim aktuell zur Verfügung stehenden LAD ist die Ausbildung thrombotischer Auflagerungen deutlich reduziert worden. Mit einzelnen LAD wurden Funktionszeiten von 18, 22 und 27 Tagen erreicht. Plasmaleckagen (n=4) wurden nur in der Anfangszeit bei der Verwendung mikroporöser Kapillaren beobachtet. Die Gasaustauschmodule mit der neuen Diffusionsmembran zeigten bis heute keine Anzeichen von Plasmaleckagen. Ein sicherheitsrelevantes Problem stellen momentan noch die Entlüftungsmembranen an den beiden Deckplatten des Gasaustauschmoduls dar. Über sie kann, bei nicht korrektem Verschluss auf der Abströmseite (V. femoralis) und erhöhter Lage des Moduls, Luft in das System eindringen. Diese Entlüftungsmembranen erleichtern zwar den Füllvorgang des Systems, stellen unserer Auffassung nach aber ein unnötiges Risiko dar. Bei den zur Zeit verfügbaren Kanülen mit den entsprechenden Dilatatoren besteht noch Optimierungsbedarf. Die Kanülenthrombose (n=8) war in der Anfangsphase das Hauptproblem. Seit die spiralverstärkten Kanülen ohne seitliche Öffnung an der Spitze verfügbar sind, wurde keine Kanülenthrombose mehr beobachtet. Bei drei

Patienten zeigten sich, am 5., 6. und 7. Tag, unter hoher Katecholamindosierung, an der unteren Extremität Ischämiezeichen. Hier wurde das System bei  $\text{FiO}_2$ -Werten von 0,6 bzw. 0,7 entfernt. Die Kanülierungsstellen wurden gefäßchirurgisch versorgt. Zwei der Patienten verstarben im Multiorganversagen.

### EXTERNE IMPLANTATION UND VERLEGUNG UNTER PECLA

Der Transport von Patienten mit schwerem Lungenversagen aufgrund von Polytraumatisierung bzw. einer internistischen Grunderkrankung in Zentren der Maximalversorgung ist einerseits für das Überleben oftmals unabdingbar, beinhaltet jedoch ein beträchtliches Risiko. Für den Patienten-transport mit PECLA stellt die Abteilung Kardiotechnik dem Rettungszentrum die apparative Ausrüstung und das Personal zur Verfügung [14]. In den zurückliegenden 15 Monaten lagen 11 Anforderungen vor, daraus resultierten 6 Einsätze. Es handelte sich hierbei um ein meist jüngeres Patientenkollektiv mit einem mittleren Alter von 38 Jahren. Der Transport erfolgte in 4 Fällen mit einem Intensivtransporthubschrauber (Abb. 6) und in zwei Fällen mit dem Intensivmobil. Die mittlere Transportdistanz betrug ca. 90 km. Die mittlere Unterstützungsdauer lag bei  $6,9 \pm 2,7$  Tagen. Ein Patient verstarb am System, ein weiterer einen Tag nach Systemexplantation, 4 Patienten konnten in gutem Allgemeinzustand entlassen werden.

### SCHLUSSBEMERKUNG

Beim akuten, durch konventionelle Maßnahmen nicht beherrschbaren, respiratorischen Versagen ist die interventionelle extrakorporale Lungenunterstützung (ILA)

eine Therapieoption. ILA nutzt den arterio-venösen Druckgradienten zwischen der A. femoralis und der V. femoralis als treibende Kraft für einen Blutfluss durch ein Gasaustauschmodul. Bei Patienten ohne kardial bedingte Pumpfunktionseinschränkung kann die ILA bzw. PECLA eine bestehende Hypoxie bzw. Hyperkapnie kompensieren. Von dem Verfahren profitieren insbesondere Patienten mit einer gestörten Blutgerinnung oder mit bestimmten Verletzungsmustern, z. B. Schädel-Hirn-Trauma, bei denen eine Kontraindikation gegen eine systemische Heparinisierung besteht.

Als kritischer Punkt ist nach wie vor die Kanülierung der A. femoralis anzusehen. Hier ist besondere Sorgfalt darauf zu verwenden, dass es nicht zu einer unzureichenden Perfusion im Abstromgebiet des arteriell punktierten Gefäßes kommt. Im Vergleich zur konventionellen ECMO/ECLA stellt die ILA eine vielversprechende und gegenüber pumpenbetriebenen Verfahren eine nebenwirkungsärmere Alternative dar. Die Weiterentwicklung zielt auf ein parakorporales System, das zentral anzuschließende LAD für den kompletten Lungenersatz. Unsere ersten Erfahrungen sind sehr vielversprechend.

### LITERATUR

- [1] Hummel T, Haller M, Briegel J, Peter K: *Heutiger Stand der extrakorporalen Lungenersatztherapie (ECMO)*. *Intensivmed* 1997; 34: 361–369
- [2] Zwischenberger JB, Steinhorn RH, Bartlett RH: *ECMO – Extracorporeal Cardiopulmonary Support in Critical Care. Second Edition (Handbook); Extracorporeal Life Support Organisation 2000*
- [3] [www.dgfk.de/pecla.html](http://www.dgfk.de/pecla.html)
- [4] [www.novalung.com](http://www.novalung.com)
- [5] Pfeifer M, Philipp A, Buch C von: *Extracorporeale Lungenunterstützungsverfahren*. In: *Lauterbach G (Hrsg.): Handbuch der Kardiotechnik*. Urban & Fischer. München, Jena, 42002, S. 305–343
- [6] Reng M, Philipp A, Kaiser M, Pfeifer M, Gruene S, Schoelmerich J: *Pumpless extracorporeal lung assist and adult respiratory distress syndrome*. *Lancet* 2000; 356: 219–220
- [7] Liebold A, Philipp A, Kaiser M, Merk J, Schmid FX, Birnbaum DE: *Pumpless extracorporeal lung assist using an arterio-venous shunt – Applications and limitations*. *Estratto da Minerva Anestesiologica*. Maggio 2002; 68-N. 5: 387–391
- [8] Schmid FX, Philipp A, Link J, Zimmermann M, Birnbaum DE: *Hybrid Management of Aortic Rupture and Lung Failure: Pumpless Extracorporeal Lung Assist and Endovascular Stent-Graft*. *Ann Thorac Surg* 2002; 73: 1618–1620
- [9] Wendel HP: *Beschichtungstechniken für Werkstoffe der EKZ-Systeme*. In: *Lauterbach G (Hrsg.): Handbuch der Kardiotechnik*, Urban & Fischer. München, Jena, 42002, S. 106–124



Abb. 6: Komponenten des Lung Assist Device für die externe Implantation. Für das Verfahren der PECLA ist ein äußerst geringer apparativer Aufwand notwendig. Benötigt werden lediglich eine Sauerstoffquelle mit integriertem Flowmeter, das perkutane Kanülierungsset und das Gasaustauschmodul. Die Abbildung zeigt die Verlegung des Patienten aus Abbildung 2 (links).

- [10] Wendel HP, Weber N, Ziemer G: Vergleichende Untersuchungen zum Adsorptionsverhalten von Plasmaproteinen an heparinbeschichteten Oberflächen. *Biomed Technik* 2000; 45 (10): 282–287
- [11] Sussmane JB, Totabally BR, Hultquist K, Torbati D: Effects of arterio-venous extracorporeal therapy on hemodynamic stability, ventilation, and oxygenation in normal lambs. *Crit Care Med* 2001; 29 (10): 1972–1928
- [12] Aouifi A, Blanc P, Piriou V, Bastien OH, French P, Hanss M, Lehot JJ: Cardiac surgery with cardiopulmonary bypass in patients with type II heparin-induced thrombozytopenia; *Ann Thorac Surg* 2001; 71(2): 678–683
- [13] Zwischenberger JB, Alpard SK: Artificial lungs: a new inspiration; *Perfusion* 2002; 17: 253–268
- [14] Gietl M, Philipp A, Reng M, Zimmermann M, Behr R, Kaiser M, Schmid FX, Birnbaum DE: Pumpless Extra-Corporeal Lung Assist (pECLA) Transfer of critically ill patients: Supplement Nr.1; 31. Internationale Fortbildungs- und Arbeitstagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiotechnik e. V., Halle 2002

Alois Philipp ECCP  
Klinik für Herz-, Thorax- und herznahe  
Gefäßchirurgie  
Klinikum der Universität Regensburg  
Franz-Josef-Strauß-Allee 11  
93042 Regensburg  
Alois.Philipp@klinik.Uni-Regensburg.de