

Aus dem
CharitéCentrum 7 für Anästhesiologie und Intensivmedizin
Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin
Direktorin: Univ.-Prof. Dr. med. Claudia D. Spies

Habilitationsschrift

Organersatzverfahren im akuten Lungenversagen (ARDS) – experimentelle und klinische Arbeiten zur Organdysfunktion und Biokompatibilität extrakorporaler Systeme

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Anästhesiologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Martin Ruß

Eingereicht: Mai 2024

Dekan: Prof. Dr. med. Joachim Spranger

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1. Einleitung	6
1.1 Das akute Lungenversagen des Erwachsenen (ARDS)	6
1.1.1 Definition, Prävalenz und klinische Relevanz	6
1.1.2 Pulmonales ARDS	9
1.1.3 Extrapulmonales ARDS	11
1.1.4 Konsekutives und koinzidentes Multiorganversagen im ARDS	11
1.1.5 Besonderheiten eines durch Covid-19 induzierten Lungenversagens	13
1.2 Extrakorporale Therapie im ARDS	14
1.2.1 Maschinelle Beatmung	14
1.2.2 Extracorporale Membranoxygenierung (ECMO)	17
1.2.3 Extrakorporale CO ₂ -Elimination	21
1.2.4 Nierenersatztherapie	23
1.3 Experimentelle Modelle eines akuten Lungenschadens	24
1.3.1 Experimentelle Induktion eines akuten Lungenschadens	24
1.3.2 Problematik der Translation experimenteller Forschung zum ARDS	27
1.3.3 Strategien zur Optimierung der Translation experimenteller Forschung zum ARDS	28
1.4 Wissenschaftliche Zielsetzungen der Arbeit	29
2. Zusammenfassung der Ergebnisse eigener Arbeiten	32
2.1 Prolongierte Hypoxämie und Azidämie als Modell für experimentelle Untersuchung von Organdysfunktion und intensivmedizinisch genutzten extrakorporalen Organersatzverfahren	32
2.2 Eine erhöhte kompensatorische Nierenbelastung auf Grund kurzzeitiger experimenteller gemischter Azidämie resultiert in zellulären Nierenschäden	34
2.3 Lavage-induzierte Surfactantdepletion vs. Kombination aus Lavage-induzierter Surfactantdepletion und lungenschädigender Beatmung in Schweinen als Modelle des ARDS	37

2.4 Die Rezirkulation von Blut während veno-venöser extrakorporaler Membranoxygenierung kompromittiert thermodilutionsbasierte Messungen des Herzzeitvolumens	41
2.5 Covid-19-Erkrankte mit schwerem, therapierefraktären ARDS benötigen eine prolongierte ECMO-Therapie für ein ITS-Überleben verglichen mit Erkrankten ohne Covid-19-Infektion	45
3. Diskussion	48
3.1 Zielsetzung	48
3.2 Experimentelle Modelle	49
3.2.1 Hypoxämie/Azidämie-Modell	49
3.2.2 Two-Hit-Modell aus Surfactantdepletion und VILI	51
3.3 Der Einfluss von Azidämie und Hypoxämie auf die Entstehung akuter Nierenschäden	53
3.4 Die Validität thermodilutionsbasierte HZV-Messungen während V-V ECMO	55
3.5 Die ECMO-Therapiedauer und das Überleben Covid-19-Erkrankter	58
3.6 Zusammenfassung und Aussicht	60
Literaturverzeichnis	63
Danksagung	89
Erklärung	90

Abkürzungsverzeichnis

AKI	Akutes Nierenversagen (acute kidney injury)
ALI	Akuter Lungenschaden, bzw. akute Lungenverletzung (acute lung injury)
ARDS	Akutes Atemnotsyndrom Erwachsener (acute respiratory distress syndrome)
ARDSNet	ARDS Network
ATS	American Thoracic Society (Eigenname, Übersetzung nicht üblich)
C-ARDS	ARDS aufgrund einer Covid-19-Pneumonie (COVID-19 associated-ARDS)
Covid-19	Coronavirus-Krankheit-2019 (coronavirus disease 2019)
CVVHF	kontinuierliche veno-venöse Hämofiltration
DP	Druckdifferenz zwischen Inspirations- und Expirationsdruck der maschinellen Beatmung (driving pressure)
DRG	diagnosebezogene Fallgruppierung (diagnosis related group)
ECLA	Extrakorporale Lungenunterstützung (extracorporeal lung assist)
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung (extracorporeal membrane oxygenation)
ECCO ₂ R	Extrakorporale Decarboxylierung (extracorporeal CO ₂ removal)
ELSO	Extracorporeal Life Support Organization (Eigenname, Übersetzung nicht üblich)
ESICM	Europäische Gesellschaft für Intensivmedizin (European Society of Intensive Care Medicine)
H ⁺	Wasserstoffproton
HCL	Salzsäure
HPV	hypoxisch pulmonale Vasokonstriktion
HZV	Herzzeitvolumen
IHC	Immunhistochemie
IL	Interleukin
IQR	Interquartilenabstand (interquartile range)
KG	Körpergewicht

KI	Konfidenzintervall
LFPPV-ECCO ₂ R	Druckbeatmung mit niedriger Atemfrequenz unter Extrakorporaler Decarboxylierung (low frequency positive pressure ventilation extracorporeal CO ₂ removal)
NGAL	Neutrophilen-Gelatinase-assoziiertes Lipocalin
NHLBI	National Heart, Lung, and Blood Institute (Eigenname, Übersetzung nicht üblich)
Nicht-Covid-19	fehlendes Vorliegen einer Covid-19-Infektion
MW	Mittelwert
OPS	Operationen- und Prozeduren-Schlüssel
PAK	Pulmonalarterienkatheter
PBW	berechnetes Körpergewicht (predicted body weight)
PCLC	Medizinprodukt mit physiologisch geschlossenem Regelkreis (physiological closed-loop controlled medical device)
PCWP	Lungenkapillarenverschlussdruck (PCWP)
Pplat	Plateaudruck
PSILI	durch Patient:innen selbst zugefügte Lungenschädigung (patient self inflicted lung injury)
Q _{AO}	aortale Blutfluss
Q _{EC}	extrakorporaler Blutfluss
Q _{EFF}	effektiver extrakorporaler Blutfluss
RCT	randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial)
RM	Rekrutementmanöver
RRT	Nierenersatztherapie (renal replacement therapy)
S _a O ₂	Sauerstoffsättigung des arteriellen Blutes
SARS-CoV-2	Schweres-akutes-Atemwegssyndrom-Coronavirus Typ 2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2)
S _v O ₂	gemischt-venöse Sauerstoffsättigung
SD	Standardabweichung
THAM	Tris-hydroxymethyl-aminomethan
TNF	Tumornekrosefaktor
TPTD	transpulmonale Thermodilution (transpulmonary thermodilution)

Tv	Tidalvolumen, bzw. Tidalvolumina
VILI	beatmungsassoziierten Lungenschaden (ventilator induced lung injury)
\dot{V}/\dot{Q}	Ventilations-Perfusionsverhältnis
V-V	veno-venös

1. Einleitung

1.1 Das akute Lungenversagen des Erwachsenen (ARDS)

1.1.1 Definition, Prävalenz und klinische Relevanz des ARDS

Das akute Atemnotsyndrom des Erwachsenen wurde 1967 von Ashbaugh, Petty und Mitarbeiter:innen anhand des klinischen Verlaufs von 12 Patient:innen mit lebensbedrohlicher Gasaustauschstörung beschrieben. In der histologischen Untersuchung der Lungen der verstorbenen Erkrankten imponierten alveoläre hyaline Membranen, wie sie zuvor bereits für das respiratorische Versagen Neugeborener beschrieben worden waren. In Anlehnung an das Atemnotsyndrom Neugeborener (genannt *infant respiratory distress syndrom* bzw. *hyaline membrane disease*) berichteten die Autoren im Titel der Originalarbeit entsprechend von „Acute Respiratory Distress In Adults“, was zur Namensgebung des Syndroms führte – ‚acute respiratory distress syndrom‘ (ARDS) [1]. Der Symptomkomplex von Tachypnoe, arterieller Hypoxämie, Verlust der pulmonalen Compliance und das radiologische Vorliegen bilateraler Infiltrationen war pathognomonisch für die Erkrankten und ist entsprechend Bestandteil wiederholter Revisionen der Definitionen des ARDS (s. Tabelle 1) [2-4].

Die Inzidenz des ARDS innerhalb der Gesamtbevölkerung ist nicht genau bekannt. Die Daten variieren erheblich innerhalb Europas und Nordamerikas und zeigen in Abhängigkeit der betrachteten Population und lokaler Gegebenheiten wie der Zuweisung entsprechend Erkrankter zu ‚verfügbaren‘ Beatmungsbetten eine Inzidenz von 4 – 81 Fälle je 100.000 Personenjahre [5]. Zudem wird die Diagnose ARDS klinisch selbst unter Verwendung standardisierter Screening-Tools ggf. in bis zu 50% der tatsächlichen Fälle nicht gestellt [6].

Zumindest die Prävalenz des ARDS (gemäß ‚Berlin Definition‘, s. Tabelle 1) bezogen auf die intensivstationäre Behandlung kann für das Jahr 2014 anhand der Daten einer internationalen Observationsstudie (LUNG SAFE; bestehend aus über 29.000 Datensätzen) abgeschätzt werden. Sie betrug 10,4% für neu intensivstationär aufgenommene Patient:innen und 23,4% für alle maschinell beatmeten Patient:innen im Untersuchungszeitraum [7]. Diese Inzidenz angenommen, hätten rechnerisch 20.375 auf einer Intensivstation behandelte Patient:innen in Deutschland im Jahr 2021 unter einem ARDS gelitten (bezogen auf den OPS-Code 8-980: Intensivmedizinische Komplexbehandlung aller vollstationären Patient:innen; DRG-Statistik) [8].

Nur fünf der zwölf von David Ashbaugh und Thomas Petty beschriebenen Patient:innen überlebten das initiale ARDS (bzw. verstarben im Verlauf an anderen Verletzungen oder Komplikationen), was einer auf das ARDS bezogenen Mortalität von 58 % entsprach [1]. Ernüchternder Weise ist die Mortalität von Patient:innen mit ARDS trotz über fünfzig Jahren experimenteller und klinischer Erforschung immer noch hoch mit einer Krankenhaussterblichkeit von 34,9% für Erkrankte mit mildem ARDS, 40,3% mit moderatem ARDS und 46,1% mit schwerem ARDS gemäß ‚Berlin-Definition‘ [7, 9].

Obwohl überlebende Erkrankte ohne vorbestehende Lungenerkrankung im Langzeitverlauf teilweise eine normale Lungenfunktion wiedererlangen können, leiden sie zu einem hohen Prozentsatz an anhaltendem neuromuskulären Organversagen [10] und zeigen z.B. selbst fünf Jahre nach der intensivmedizinischen Entlassung eine eingeschränkte körperliche Leistung, z.B. gemessen mit einem 6-Minuten-Gehtest [11]. Kognitive Einschränkungen belasten ein Jahr nach intensivmedizinischer Behandlung bis zur 80% der Überlebenden und nach fünf Jahren immerhin noch bis zu 20% [12], bei einer gleichzeitig vorliegenden hohen Prävalenz von depressiven Symptomen (36%), posttraumatischen Belastungsstörungen (39%) und Symptomen von Angst (62%) ein Jahr nach intensivmedizinischer Behandlung [13]. Von den vor Erkrankung beruflich beschäftigten Überlebenden kehren mindestens 44% nicht mehr in ein Beschäftigungsverhältnis zurück [14].

Tabelle 1. Definitionen des ARDS

	AECC Definition 1994	‚Berlin Definition‘ 2012	‚New Global Definition‘ 2023
Zeitpunkt	akuter Beginn	Auftreten innerhalb von 7 Tagen nach klinischem Ereignis oder Verschlechterung bestehender Symptome	idem zur Berlin Definition
Bildgebung des Thorax	beidseitige Infiltrate in der Röntgenaufnahme	beidseitige Transparenzminderungen(CT oder Röntgen), die nicht vollständig durch Ergüsse/Lungenkollaps oder Rundherde erklärbar sind	ergänzt um die Diagnostik mittels Lungenschall
Ursprung des Lungenödems	Lungenkapillarenverschlussdruck (PCWP) < 18 mmHg oder fehlender klinischer Anhalt auf einen erhöhten linksatrialen Druck	respiratorisches Versagen ist nicht durch ein kardiales Lungenödem oder eine Hypervolämie erklärbar (objektive Beurteilung, z.B. durch Echokardiographie)	ein kardiales Lungenödem oder eine Hypervolämie gestatten die Diagnose ARDS, wenn weitere Risikofaktoren vorliegen
Oxygenierung	akuter Lungenschaden (ALI) P _a O ₂ / F _i O ₂ ≤ 300 mmHg ARDS P _a O ₂ / F _i O ₂ ≤ 200 mmHg	mildes ARDS P _a O ₂ / F _i O ₂ von 201 – 300 mmHg moderates ARDS P _a O ₂ / F _i O ₂ von 101 – 200 schweres ARDS P _a O ₂ / F _i O ₂ von < 100 mmHg (je unter einem PEEP ≥ 5 cm H ₂ O)	Schweregrade nach P _a O ₂ / F _i O ₂ gemäß Berlin Definition ergänzt um: mildes ARDS SpO ₂ /F _i O ₂ 235 - 315 moderates ARDS SpO ₂ /F _i O ₂ 148 - 235 schweres ARDS SpO ₂ /F _i O ₂ ≤ 148 (je unter einem PEEP ≥ 5 cm H ₂ O, je unter SpO ₂ ≤ 97%)
Weitere Ergänzungen der ‚New Global Definition‘ 2023			
<ul style="list-style-type: none"> - Voraussetzung eines prädisponierenden Risikofaktors (wie z.B. einer Pneumonie) - Diagnose und Schweregradeinteilung auch bei spontan atmenden Patient:innen unter Highflowtherapie (Flow ≥ 30 L/min) ohne PEEP gestattet - Diagnose ARDS (ohne Schweregradeinteilung) auch ohne Highflowtherapie oder PEEP möglich, wenn SpO₂/F_iO₂ ≤ 315 und SpO₂ ≤ 97% 			

Definitionen gekürzt dargestellt gemäß [3, 4, 9]. ARDS = acute respiratory distress syndrome; AECC = American-European Consensus Conference on ARDS; PCWP = pulmonary capillary wedge pressure; ALI = acute lung injury; ARDS = acute respiratory distress syndrome; P_aO₂ = arterieller Sauerstoffpartialdruck; F_iO₂ = inspiratorische Sauerstofffraktion; SpO₂ = periphere Sauerstoffsättigung; PEEP = positiver endexpiratorischer Druck.

1.1.2 Pulmonales ARDS

Sehr unterschiedliche pulmonale Ätiologien wie eine Pneumonie, Aspirationen, ein Inhalationstrauma, ein thorakales Trauma oder extrapulmonale Ätiologien (s. Kapitel 1.1.3) können im Syndrom ARDS resultieren [15]. Ursächlich ist letztlich eine initiale, überschießende Aktivierung alveolärer Makrophagen, gefolgt von – vereinfacht betrachtet – einer dreiphasigen Kaskade der pulmonalen Entzündungsreaktion:

- I) Ein durch Mediatoren vermittelter Einstrom von Leukozyten und Monozyten unterhält die Inflammationsvorgänge und führt schließlich zu einer Epithelzell- und T-Zell-vermittelten prolongierten Entzündungsreaktion mit Zerstörung der alveolären endo- und epithelialen Zellbarriere mit konsekutivem ‚alveolar flooding‘ durch ein proteinreiches Ödem und folgend Inaktivierung des die Alveolen stabilisierenden Surfactants. Eine inflammationsgetriggerte Aktivierung der Gerinnungskaskade und Beeinträchtigung der Fibrinolyse verursachen eine Mikrothrombosierungen der pulmonalen Strombahn und beeinträchtigen den Gasaustausch zusätzlich. Der diffuse Alveolarschaden mit proteinreichen – besonders fibrinhaltigen – Ablagerungen entlang der zerstörten alveolären Barriere ist das histopathologische Korrelat zu den bereits 1967 beschriebenen ‚hyalinen Membranen‘ (*Exudative Phase des ARDS*).
- II) Zelluläre Reparaturmechanismen mit Proliferation von Alveolarzellen vom Typ II, Fibroblasten und Myofibroblasten bewirken eine partielle Restitution der pulmonalen Schranke und Resorption des Ödems bei gleichzeitiger, passagerer Hypertrophie der pulmonalen Gefäßmuskulatur (*Proliferative Phase des ARDS*). Im weiteren Verlauf kommt es unter Abklingen der Inflammationsvorgänge zur Resolution des ARDS durch Differenzierung von Alveolarzellen vom Typ II zum Typ I, weiteren Auskleidung der abgelagerten kollagenreichen Fasermatrix mit Endothelzellen und Epithelzellen und im Verlauf Resorption von ‚überschüssigen‘ Fasern.
- III) Anhaltende Inflammationsvorgänge resultieren bei einer Subgruppe der Patient:innen jedoch in einer prolongierten Aktivierung residualer, pulmonaler sowie extrapulmonaler Fibroblasten und Differenzierung pulmonaler mesenchymaler Zellen zu Fibroblasten mit einer redundanten Ablagerung einer

kollagenreichen extrazellulären Matrix und letztlich fortschreitendem Umbau des ehemaligen pulmonalen Parenchyms zu einem kollagenen Bindegewebe (*Fibrotische Phase des ARDS*) [15-17].

Dieser ‚idealisierte‘ phasenweise Ablauf der Entzündungsreaktion unterliegt klinisch einer starken inter-individuellen Schwankungsbreite. In einer retrospektiven Analyse von Lungenbiopsien und klinischen Verläufen von 83 ARDS-Erkrankten fanden Guerin und Kolleg:innen bei 48 Erkrankten einen diffusen alveolären Schaden, bei 13 Erkrankten histopathologische Zeichen einer interstitiellen Fibrosierung und bei 9 Erkrankten Zeichen einer organisierenden Pneumonie unabhängig vom Schweregrad des ARDS gemäß ‚Berlin-Definition‘ bei einer Biopsieentnahme von im Median zwei Wochen nach Beginn der respiratorischen Symptome [18].

Entgegen früherer Annahme ergab die Subanalyse von über 5000 Datensätzen ARDS-Erkrankter einer multizentrischen Observationsstudie (US Critical Illness and Injury Trials Group) nach Adjustierung für den Schweregrad des Lungenschadens, dass das Outcome der Erkrankten weitgehend unabhängig von Geschlecht und Ethnie ist [19]. Vielmehr können Patientenkollektive hinsichtlich eines bestimmten Subphänotyps des ARDS anhand der Plasmakonzentration proinflammatorischer Mediatoren kategorisiert werden, die mit der Überlebenswahrscheinlichkeit korrelieren [20].

Unabhängig von der genauen Ätiologie des ARDS und dem zeitlichen Verlauf der lokalen Entzündungsreaktion resultieren in der Bildgebung heterogen verteilte ‚Milchglasinfiltrate‘, die – histologisch betrachtet – dichtevermehrten, ödematisierten pulmonalen Areale entsprechen. Auf Grund der verringerten bis teilweise aufgehobenen Ventilation und gleichzeitig gesteigerten Perfusion mit (mediatorinduzierter) Abschwächung des physiologischen Euler-Liljestrand-Reflexes (auch hypoxisch pulmonale Vasokonstriktion genannt, HPV) im Sinne eines erhöhten pulmonalen Rechts-Links-Shunts mit niedrigem Ventilations-Perfusionsverhältnis (\dot{V}/\dot{Q} ; \dot{V}/\dot{Q} lokal < 1) resultiert zwangsweise eine konsekutive, partiell sauerstoffrefraktäre Hypoxämie [17]. Eine Abnahme der erreichbaren Tidalvolumina (T_v) auf Grund des Verlusts der pulmonalen Compliance und gleichzeitig vorliegender ‚Überblähung‘ apikaler, bzw. ventraler Lungenareale – besonders während maschineller Beatmung – erklärt vereinfacht die Zunahme von alveolärem Totraum (\dot{V}/\dot{Q} lokal $\sim \infty$) mit konsekutiver Hyperkapnie [17].

1.1.3 Extrapulmonales ARDS

Vielfältige extrapulmonale Ursachen wie eine nicht-pneumogene Sepsis, akute Pankreatitis oder eine direkt antikörperinduzierte Lungenverletzung nach Transfusion von Blutprodukten, vor allem Blutplasma (transfusion related lung injury; TRALI), können durch Mediatoren vermittelt eine pulmonale Schrankenstörung induzieren und resultieren letztlich ebenfalls in einer heterogenen pulmonalen Dichtevermehrung mit lokalem \dot{V}/\dot{Q} -Missverhältnis. Konträr zu direkten pulmonalen Schädigungsmechanismen kann die Abnahme der respiratorischen Compliance im Falle eines extrapulmonalen ARDS überwiegend durch eine erhöhte thorakale Elastance und/oder Erhöhung des intraabdominellen Druckes entstehen und zeigt dann in der Regel einen größeren Benefit von Beatmung mit erhöhten positiven endexpiratorischen Drücken (positiv end-expiratory pressure; PEEP) und Bauchlagetherapie verglichen mit Erkrankten mit pulmonalem ARDS [21, 22].

1.1.4 Konsekutives und koinzidentes Multiorganversagen im ARDS

Die oben beschriebenen pulmonalen Pathologien propagieren direkt (unabhängig von Inflammationsreaktionen) durch das reduzierte Sauerstoffangebot, die respiratorische Azidose, die geminderte Endorganperfusion [15, 23] und indirekt (durch Mediatoren und neurohumorale Regulationsmechanismen vermittelt) [24] ein konsekutives extrapulmonales Endorganversagen durch vereinfacht zusammengefasst folgende Pathomechanismen:

- Reduktion der Gewebepfusion auf Grund Azidose-bedingter Kompromittierung der kardialen Kontraktilität und systemischer Vasoplegie [25, 26]
- Reduktion des venösen Abflusses auf Grund rechtskardialer Dysfunktion unter der erhöhten rechtskardialen Nachlast im Rahmen von HPV und erhöhten intrathorakalen Drücken während maschineller Beatmung [27]
- Reduktion der Gewebepfusion auf Grund der Erhöhung des organeigenen vaskulären Widerstandes im Rahmen direkter Aktivierung sympathischer Fasern durch Hypoxie und Hyperkapnie [28] sowie durch Aktivierung der neurohumeralen Achse (Renin-Angiotensin-Aldosteron-System, Antidiuretisches Hormon), besonders in Verbindung mit maschineller Beatmung [29, 30]
- Unterhaltung der (intra- und) extrapulmonalen Entzündungsreaktion durch Katecholamin-induzierte Aktivierung von Makrophagen [31]

- endotheliale pulmonale Freisetzung von Cytokinen mit konsekutiver intra- wie extrapulmonaler Unterhaltung der Inflammationsreaktion durch Chemotaxis weiterer neutrophiler Zellpopulationen [32-34]
- durch die Inflammation getriggerte Apoptosevorgänge (u.a. renale Tubulusepithelzellen, intestinale Epithelzellen, Zwerchfellmuskultur, Hippocampusneuronen) [35-38]

Vergleiche klinischer Verläufe mit Autopsien [39, 40], sowie Untersuchungen großer Kohorten ARDS-Erkrankter legen nahe [41], dass letztlich nur ein geringer Teil der ARDS-Erkrankten tatsächlich direkt an der Gasaustauschstörung auf Grund des pulmonalen Versagens verstirbt, sondern stattdessen überwiegend als Folge eines therapierefraktären Multiorganversagens.

Interessanterweise unterstützen Sekundäranalysen der LUNG SAFE-Studie zumindest hinsichtlich des Auftretens eines akuten Nierenversagens (acute kidney injury; AKI) bei ARDS-Erkrankten die Hypothese des nahezu zeitgleichen Auftretens beider Pathologien als Konsequenz einer gemeinsamen Ursache wie bspw. einer Sepsis [42, 43].

Da von Mediatoren unabhängige [27, 44] und von Mediatoren abhängige Interaktionen zwischen den Organsystemen gleichzeitig stattfinden und zwischen einzelnen Erkrankten sowie über den zeitlichen Verlauf der Erkrankung [16, 20] sehr heterogen verlaufen können, ist eine exakte Feststellung von entsprechenden Kausalketten in klinischen Studien letztlich nicht sicher möglich [45].

Festzustellen ist, dass ein großer Teil der ARDS-Erkrankten im Verlauf ein Multiorganversagen erleidet, wobei:

- die Inzidenz der rechtskardialen Dysfunktion bei ARDS-Erkrankten in Gesamtschau der aktuellen Literatur (in Abhängigkeit der Definition) a.e. 35% beträgt [46]
- Daten der LUNG SAFE-Studie die Inzidenz eines AKI bei ARDS-Erkrankten mit 43% nahelegen [42]
- maschinell beatmete kritisch Erkrankte eine dreifach erhöhte relative Chance im Vergleich zu nicht beatmeten Erkrankten haben, ein AKI zu erleiden [30]
- retrospektive Datenauswertung zweier ARDS-Netzwerkstudien (ACURASYS und PROSEVA) eine Inzidenz einer frühzeitigen hepatischen Dysfunktion (Auftreten innerhalb von 48 Stunden) bei ARDS-Erkrankten von 17,6% suggerieren [47]

1.1.5 Besonderheiten eines durch Covid-19 induzierten Lungenversagens

Eine schwere, symptomatische Infektion mit dem *severe acute respiratory syndrome coronavirus-2* (SARS-CoV-2) – aufgrund des Beginns der Pandemie im Dezember 2019 auch *corona virus disease 2019* (Covid-19) genannt – entwickelte sich im ersten Jahr der Pandemie bei ungefähr einem Drittel der hospitalisierten Patient:innen zu einem ARDS und verlangte bei ca. einem Sechstel eine maschinelle Beatmung zur Sicherung des Gasaustauschs [48]

Auffällig war die heterogene Lungencompliance zwischen Patient:innen mit ARDS auf Grund einer Covid-19-Pneumonie (COVID-19-associated ARDS; C-ARDS) [49, 50] – die von einigen Autoren initial als unterschiedliche Phänotypen des C-ARDS gedeutet wurde [51] –, eine hohe Rate pulmonaler Mikrothrombosen [52, 53], ein hoher Grad prolongierter maschineller Beatmung und eine zu Beginn der Pandemie deutlich erhöhte Mortalität verglichen mit Erkrankten mit ARDS anderer Ätiologie [49, 54, 55]. Spätere Untersuchungen, besonders eine prospektive Beobachtungsstudie von Beloncle und Kolleg:innen, legen eine Veränderung der Compliance über den zeitlichen Verlauf der Erkrankung nahe [56, 57], besonders in Fällen mit unzureichender Resolution. In histopathologischen Untersuchungen von Lungenbiopsien und Autopsien von hospitalisierten Covid-19-Erkrankten zeigten sich entsprechend ab Woche 3 nach Symptombeginn bei einem Fünftel aller untersuchten Patient:innen fibrotische Veränderungen der Lunge [58].

Unter der steigenden Inzidenz prolongiert beatmeter C-ARDS-Erkrankter kam es im Verlauf der Pandemie zu einer weltweiten Zunahme der Behandlungen mit einer Extrakorporalen Membranoxygenation (extracorporeal membrane oxygenation; ECMO, s. auch 1.2.2) [59, 60].

1.2 Extrakorporale Therapie im ARDS

1.2.1 Maschinelle Beatmung

Der Überlebensvorteil von Erkrankten mit reduzierter bis aufgehobener Spontanatemkapazität durch maschinelle Beatmung bis zur Rekompensation im Vergleich zur Therapie ohne Beatmung wurde vorrangig während der weltweiten Polioepidemien Anfang der 1950iger Jahren erkannt und führte zum Aufbau erster *intensive therapy units* [61, 62]. Die Nebenwirkungen maschineller Beatmung mit hohen Beatmungsdrücken wurden zügig bereits in den 50iger Jahren bekannt und als *respirator lung* bezeichnet [63].

Passenderweise diskutierten Ashbaugh und Kolleg:innen in ihrer Erstbeschreibung des ARDS die fundamentale Bedeutung der maschinellen Beatmung mit einem adäquaten PEEP „um „... kompletten [alveolären] Kollaps zu verhindern und die Oxygenierung durch Erhalten der alveolären Ventilation zu verbessern...“ (“...prevent complete collapse and improve oxygenation by maintaining alveolar ventilation...”) [1]. Gleichzeitig regten sich jedoch Zweifel, ob das beschriebene Syndrom nicht allein Ausdruck des Beatmungsschadens war [64].

Die klinische Erfahrung negativer Langzeitfolgen maschineller Beatmung wurde früh durch einen wachsenden Literaturkanon experimenteller Arbeiten gestützt, die:

- den negativen Einfluss hoher T_v auf die Surfactantfunktion der Lunge feststellten [65]
- die Erzeugung eines pulmonalen Ödems und konsekutiver Hypoxämie durch Beatmung mit hohen Inspirationsdrücken und fehlendem PEEP von nur wenigen Minuten nachwiesen [66]
- die Erzeugung eines histopathologisch feststellbaren Schadens auf zellulärer Ebene durch kurze Beatmung mit hohen Inspirationsdrücken und unzureichendem PEEP demonstrierten (vergleichbar mit dem ‚modernen‘ Konzept eines *Barotraumas*; die a.e. erste Beschreibung pulmonaler Zerreißen durch einen applizierten Atemwegsdruck von 80 mmHg findet sich bereits 1885) [67, 68]
- die Induktion eines Lungenödems sowie zellulärer Schäden durch kurzzeitige Beatmung mit hohen T_v (19 ml/kg Körpergewicht; KG) unabhängig vom resultierenden Atemwegsdruck darstellten (*Volutrauma*) [69]
- die Induktion einer pulmonalen Entzündungsreaktion durch zweistündige Beatmung mit hohen T_v und PEEP von 0 mbar verdeutlichten (*Biotrauma*) [70]

- die Induktion eines Multiorganversagens durch prolongierte Beatmung mit hohen T_v über bis zur 48 Stunden bewiesen (*Biotrauma*) [71].

Dennoch waren die Beatmung mit ‚hohen‘ Tidalvolumina von bis 15 ml je kg KG und verhältnismäßig niedrigen PEEP-Werten anhaltend klinische Realität [63].

Amato und Kolleg:innen randomisierten – u.a. aufbauend auf diesen experimentellen Arbeiten sowie der Demonstration einer Mortalitätsreduktion für beatmete ARDS-Erkrankte durch Begrenzung des Plateaudruckes (P_{plat}) verglichen mit einer historischen Gruppe [72] – ARDS-Erkrankte zu einer Beatmung mit niedrigen T_v und hohem PEEP (low T_v /high PEEP; T_v 6 ml/kg KG, PEEP eingestellt anhand der statischen Druck/Volumenkurve der Lunge, Begrenzung des P_{plat} auf < 40 mbar) oder mit ‚üblichen‘ hohen T_v und niedrigem PEEP (high T_v /low PEEP; T_v 12 ml/kg KG; niedrigster PEEP, der eine $F_{\text{I}O_2} < 0,6$ ermöglichte) und demonstrierten dadurch eine deutliche Reduktion der 28-Tages-Mortalität trotz des frühzeitigen Abbruchs der Studie nach Interimsanalyse auf Grund des Überlebensvorteils (28-Tages-Mortalität 38% vs. 71%, $p < 0,001$, für low T_v /high PEEP vs. high T_v /low PEEP) [73, 74]. Trotz der Kritik der hohen Mortalität der Kontrollgruppe (high T_v /low PEEP) [74] und negativer Ergebnisse kleiner Folgestudien (mit a.e. unzureichender statistischer Stärke) [75, 76] erfolgte die Konzeption der ersten multizentrischen, randomisierten klinischen Studie (randomized controlled trial; RCT) des National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) ARDS Network (ARDSNet) auch unter Beachtung der Arbeiten von Amato und Kolleg:innen und verglich die Beatmung ARDS-Erkrankter mit ‚traditionellen‘ Tidalvolumina (T_v 12 ml/kg berechnetes Körpergewicht [predicted body weight; PBW], $P_{\text{plat}} \leq 50$ mbar) mit Tidalvolumina von 6 ml/kg PBW ($P_{\text{plat}} \leq 30$ mbar) [77]. Auch in diesem RCT führte die Reduktion der Tidalvolumina zu einer Reduktion der absoluten Mortalität um fast neun Prozentpunkten (31,0% vs. 39,8%, $p = 0,007$, für T_v 6 ml/kg PBW vs. T_v 12 ml/kg PBW; trotz frühzeitigen Abbruchs nach Interimsanalyse nach Einschluss von 861 Erkrankten) [77].

Daraufhin aufbauende klinische Studien sowie retrospektive Analysen dieser ARDS-Studienkohorten resultierten zusammengefasst in:

- der Etablierung der F_{iO_2} /PEEP-Tabellen des ARDSNet als einer Möglichkeit der Einstellung des PEEP anhand der klinisch notwendigen F_{iO_2} [78]
- Hinweisen (retrospektive Analyse gepoolter Daten), dass ARDS-Erkrankte mit einem PaO_2/F_{iO_2} -Quotient < 200 mmHg von ‚höheren‘ PEEP-Werten (bspw. eingestellt anhand der ‚low F_{iO_2} /high PEEP-Tabelle‘ des ARDSNet) hinsichtlich des Krankenhausüberlebens profitieren [79]
- dem Nachweis, dass eine Reduktion des *driving pressure* (Druckdifferenz zwischen Inspirations- und Expirationsdruck der maschinellen Beatmung; DP) unter PEEP-Titration mit einem verbesserten Überleben von ARDS-Erkrankten assoziiert ist als ein gleichbleibender oder eine sogar ansteigender DP [80]

Aktuelle Leitlinien zur maschinellen Beatmung von ARDS-Erkrankten beinhalten deshalb die Limitation der Tidalvolumina auf maximal 6 ml/kg PBW, die Beatmung mit einem für die Oxygenierung adäquaten PEEP sowie die Begrenzung der Plateaudrücke auf kleiner 30 mbar [81].

Weitere konservative Therapieansätze, besonders das Anstreben einer kumulativ negativen Flüssigkeitsbilanz [82] und die wiederholte Bauchlagerung von Patient:innen mit schwerem ARDS für 16 Stunden [83] bis zur Stabilisierung des Gasaustausches (bspw. Ausbleiben eines positiven Effekts), sind neben der maschinellen Beatmung zur Sicherung des Gasaustausches Bestandteil leitliniengerechter ARDS Therapie [81]. Besonders die in einem multizentrischen RCT nachgewiesene Mortalitätsreduktion durch Bauchlagetherapie von ARDS-Erkrankten mit schwerem ARDS (definiert als PaO_2/F_{iO_2} -Quotient < 150 mmHg unter F_{iO_2} von $\geq 0,6$, PEEP ≥ 5 mbar; 28-Tagesmortalität: 16,0% vs. 32,8%, $p < 0,001$, für Bauchlage vs. Kontrollgruppe) durch Guerin und Kolleg:innen (2013), scheint neben der Verbesserung der Oxygenierung vor allem auf einer Reduktion des beatmungsassoziierten Lungenschadens (ventilator induced lung injury; VILI) zu beruhen [84].

1.2.2 Extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO)

Durch die Trennung der Gas- und der Blutphase mittels einer weitgehend nur für Gasmoleküle (und nicht für Flüssigkeiten) permeablen Membran, realisierten Bramson und Kolleg:innen – u.a. aufbauend auf Beobachtungen zum Transfer von Gasmolekülen über semipermeable Dialysemembranen [85] – die technische Voraussetzung, den Gasaustausch unabhängig von der Lunge durch eine Extrakorporale Membranoxygenierung (extracorporeal membrane oxygenation; ECMO) zu sichern und gleichzeitig die Nebenwirkungen der zuvor in den ersten Herz-Lungen-Maschinen eingesetzten *Bubble-Oxygenatoren*, besonders die überschießende Gerinnungsaktivierung durch direkten Kontakt von Blut mit der Gasphase, zu minimieren [86]. Die erste experimentelle Demonstration eines 55-stündigen komplett extrakorporal durchgeführten Gasaustausches eines Lammfetens erfolgte vier Jahre später durch Zapol, Kolobov und Kolleg:innen [87], zügig gefolgt von der ersten Publikation der erfolgreichen Unterstützung eines 24-jährigen Traumapatienten mit Lungenversagen für 75 Stunden [88].

Der erste multizentrische RCT zur Anwendung einer ECMO bei pulmonalem Versagen, in dem Zapol und Kolleg:innen (1979) den Einsatz einer (damals aus technischen Gründen noch veno-arteriellen) ECMO mit konventioneller Beatmung bei hypoxämien ARDS-Erkrankten (mit u.a. einem $P_aO_2/F_iO_2 < 50$ mmHg für mindestens 2 Stunden, bzw. < 83 mmHg für mindestens 12 Stunden bei einem PEEP ≥ 5 mbar) verglichen, zeigte bei einer Mortalität von annähernd 90% in beiden Studienarmen keinen Vorteil der Behandlung mit einer ECMO [89]. Darüber hinaus beobachteten die Autor:innen bei der Mehrheit der Erkrankten der ECMO-Gruppe (34 von 42 Erkrankte) und der Kontrollgruppe (41 von 48 Erkrankte) zu keinem Zeitpunkt der Behandlung eine pulmonale Verbesserung und argumentierten noch in der Originalarbeit gegen die Durchführung einer erneuten klinischen ECMO-Studie bis zur Verbesserung der ‚ursächlichen‘ Therapie des ARDS [89].

Die Möglichkeit der Reduktion der Beatmungsinvasivität unter Sicherung des Gasaustausches mittels einer ECMO wurde trotz der negativen Ergebnisse des ersten RCT frühzeitig erkannt [90]. Aufbauend auf den Erkenntnissen der Studie von Zapol und Kolleg:innen (sowie auf den experimentellen Erfahrungen zum VILI und der sich ändernden Beatmungspraxis ARDS-Erkrankter, s. 1.2.1), randomisierten Morris und Kolleg:innen Erkrankte mit schwerem ARDS (Einschlusskriterium erneut definiert als $P_aO_2/F_iO_2 < 50$ mmHg für mindestens 2 Stunden bei einem PEEP ≥ 5 mbar) in eine Gruppe mit

„ultralungenprotektiver“ Beatmung (T_v von $4 \pm 0,5$ ml/kg PWB, MW \pm SD und einer Atemfrequenz von 3 - 5/min) unter extrakorporaler Decarboxylierung über eine ECMO (low frequency positive pressure ventilation extracorporeal CO₂ removal; LFPPV-ECCO₂R) und in die Kontrollgruppe mit Beatmungstherapie ohne ECCO₂R (resultierende T_v zum Zeitpunkt der Randomisierung: $10,2 \pm 0,6$ ml/kg, MW \pm SD; PEEP-Einstellung erfolgte in beiden Gruppen anhand eines Studienprotokolls) [91], konnten jedoch keinen Überlebensvorteil durch LFPPV-ECCO₂R im Vergleich zur konservativen Therapie ohne extrakorporales Verfahren demonstrieren, da die Studie nach der zweiten Interimsanalyse abgebrochen wurde. Die post-hoc Power-Analyse der bis dahin 40 eingeschlossenen Erkrankten zeigte, dass der Einschluss von insgesamt 400 ARDS-Erkrankter notwendig gewesen wäre, um einen signifikanten Unterschied zwischen den Studiengruppen hinsichtlich des 30-Tages-Überlebens zu demonstrieren, bei gleichzeitig hoher beobachteter Rate an Blutungskomplikationen in der LFPPV-ECCO₂R-Gruppe [91]. Grund war der geringe Unterschied des 30-Tages-Überlebens zwischen den Studiengruppen (33% vs. 42%, $p = 0,47$, für LFPPV-ECCO₂R vs. Kontrolle) bei insgesamt ca. vierfach höherem Überleben der Kontrollgruppe als erwartet, basierend auf den zur Studienplanung genutzten Daten [91].

Die hohe Inzidenz relativ junger ARDS-Erkrankter mit therapierefraktärer Hypoxämie auf Grund einer Influenza A (H1N1) während der Influenza-Pandemie 2009/2010 (beispielhaft betrug das mediane Alter in der ECMO-Kohorte von Davis und Kolleg:innen 34 Jahre) [92] resultierte in einer weltweiten Zunahme der ECMO-Behandlungen [93]. Während die Frühmortalität der mit ECMO therapierten Erkrankten (zwei Erkrankte wurden zum Publikationszeitpunkt noch mit einer ECMO behandelt) in der Observationsstudie von Davies nur bemerkenswerte 21% betrug, ergab eine später Beobachtungsstudie mit einer *propensity score matched-pair* Kontrollgruppe keinen Überlebensvorteil der mit ECMO behandelten Influenza A-Erkrankten (intensivstationäre Mortalität 40% vs. 50%, $p = 0,44$, für konservativ behandelte Erkrankte vs. ECMO) [94].

Nahezu zeitgleich veröffentlichten Peek und Kolleg:innen die Daten einer randomisierten Multizenterstudie (CESAR), die ein verbessertes 6-Monats-Outcome von ARDS-Erkrankten durch frühzeitige Verlegung und Behandlung in einem ARDS/ECMO-Zentrum verglichen mit einer Behandlung außerhalb eines Zentrums demonstrieren (Tod oder schwere Einschränkungen definiert als Bettlägerigkeit oder Unfähigkeit, sich selbst anzukleiden oder zu waschen: 37% vs. 53%, relatives Risiko 0,69, KI 0,05–0,97, $p = 0,03$, für

Behandlung im ARDS/ECMO-Zentrum vs. außerhalb des Zentrums), aber nicht für die Therapie mit ECMO *per se*, da nur 76% der in ein Zentrum verlegten Erkrankten mittels ECMO therapiert wurden [95]. In ähnlicher Weise demonstrierten jedoch Raymonds und Kolleg:innen (2017) in der Subgruppenanalyse einer prospektiven multizentrischen Beobachtungsstudie (VENTILA 2) eine niedrigere Krankenhaussterblichkeit für ARDS-Erkrankte, die in einem universitären Krankenhaus ohne Anwendung einer ECMO-Therapie behandelt wurden, verglichen mit Erkrankten, die in einem außeruniversitären Krankenhaus therapiert wurden (Krankenhaussterblichkeit 39,3% vs. 57,5%, $p = 0,012$, für die Behandlung in einem universitären vs. außeruniversitären Krankenhaus), wobei am ehesten die häufigere Anwendung von Bauchlagetherapie und Beatmung mit im höheren PEEP-Werten (mittlerer PEEP-Wert für Erkrankte mit einer $F_{iO_2} > 0,4$: 17,7 vs. 9,7 mmHg, $p = 0,005$, universitäres vs. außeruniversitäres Krankenhaus) ursächlich für den Behandlungserfolg waren [96].

Unter Berücksichtigung der Limitation der CESAR-Studie wurde die 2018 publizierte EOLIA-Studie als multizentrischer RCT so konzipiert, dass ARDS-Erkrankte, die trotz optimaler konventioneller, standardisierter maschineller Beatmung eine sehr schwere Gasaustauschstörung erlitten (definiert u.a. als P_{aO_2}/F_{iO_2} kleiner 80 mmHg für über 6 Stunden), entweder zur Therapie mit einer V-V ECMO oder fortgesetzter konventioneller maschineller Beatmung randomisiert wurden bei insgesamt hoher Adhärenz zur im Studienzeitraum evidenzbasierten Therapie (u.a. 66% der Erkrankten der ECMO-Gruppe und 90% der Erkrankten in der Kontrollgruppe wurden mit Bauchlage therapiert) [97]. Letztlich wurde auch die EOLIA-Studie nach Interimsanalyse frühzeitig abgebrochen, da die zur Studienplanung angenommene Mortalitätsreduktion von 20% durch die ECMO-Therapie auch nach Einschluss aller geplanten Erkrankten nicht mehr erreichbar gewesen wäre. Nach Auswertung der bis dato 249 randomisierten Erkrankten zeigte sich eine Reduktion der 60-Tages-Sterblichkeit durch die ECMO-Therapie von absolut (aber nicht signifikant) 11 Prozentpunkten (60-Tages-Mortalität 35% vs. 46%, $p = 0,09$, für ECMO vs. konservative Therapie; relatives Risiko zu versterben unter ECMO-Therapie 0,76, KI: 0,55-1,04) [97]. Ursächlich war die geringe Mortalität in der Kontrollgruppe von 46% bei einer hohen *cross over*-Rate von insgesamt 35 Erkrankten (28%) der Kontrollgruppe in die ECMO-Gruppe [97, 98].

Es bleibt spekulativ wie viele der 35 Erkrankten, die auf Grund des Versagens der konservativen Therapie vom Kontrollarm zur ECMO-Therapie gewechselt wurden (was aus

ethischen Gründen im Studienprotokoll gestattet war), tatsächlich unter rein konservativer Therapie verstorben wären. Auf Grund des ausgeprägten pulmonalen Versagens und der hohen Katecholaminlast (P_aO_2/F_iO_2 51 [46-61] mmHg, Noradrenalin 0,9 [0,5 – 2,0] µg/kg/min, Adrenalin 1,4 [1,4 – 2,0] µg/kg/min, die diese Erkrankten in den letzten drei Stunden vor Beginn der ECMO zeigten; jeweils Median [IQR]) und des klinischen Verlaufs (es kam zu 9 Reanimationen vor Etablierung der ECMO) kann eine hohe Sterblichkeit dieser *cross over*-Patient:innen ohne ECMO-Therapie angenommen werden [97].

Sicher festzustellen bleibt, dass:

1. der sekundäre Endpunkt Therapieversagen nach 60 Tagen (Tod in der ECMO-Gruppe bzw. Tod oder Wechsel zur ECMO-Therapie in der Kontrollgruppe) einen Vorteil für die ECMO-Therapie zeigte (Therapieversagen: 35% vs. 58%, $p < 0,001$, für ECMO vs. Kontrollgruppe) [97]
2. eine niedrige Rate ECMO-assoziiertes Komplikationen festgestellt wurde [97].

Trotz des nicht erreichten primären Endpunktes wird die EOLIA-Studie daher *in praxi* von einigen Autoren als positiver ECMO-Trial gewertet [98-100]. Post-hoc Analysen mit angepasster a-priori Wahrscheinlichkeitsverteilung unterstützten diese Betrachtungsweise [101].

Letztlich ist die Durchführung eines vergleichbaren RCT in absehbarer Zukunft nicht realistisch auf Grund der notwendigen hohen Anzahl Erkrankter (624 Erkrankte wären in der EOLIA-Studie notwendig gewesen, um bei einer Reduktion der Mortalität um 11% das Signifikanzniveau zu erreichen) [102] sowie der gleichzeitig geringen Rekrutierungszahl je Zentrum im Rahmen intensivmedizinischer Studien [103].

Die im Jahr 2018 (vor Publikation der EOLIA Studie) entwickelten deutschen Leitlinienempfehlungen spiegeln die komplexe Datenlage insoweit wieder, dass eine V-V ECMO bei Erkrankten mit schwerem ARDS im Fall einer therapierefraktären Hypoxämie trotz lungenprotektiver Beatmung, PEEP-Optimierung und Bauchlagetherapie nur als Rescue-Therapie empfohlen wird und darüber hinaus nur in einem Zentrum mit mehr als 20 ECMO-Anwendungen pro Jahr durchgeführt werden sollte [81]. Aktuellere Leitlinien der European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), der American Thoracic Society (ATS) und ‚Extracorporeal Life Support Organization‘ (ELSO) empfehlen hingegen die Anwendung einer V-V ECMO bei Erkrankten mit schwerem ARDS (weitgehend definiert über die Einschlusskriterien der EOLIA-Studie), reversibler Ätiologie, kurzer Beatmungszeit von kleiner

sieben Tagen (relative Kontraindikation) nach Ausschöpfung der konservativen Therapiemaßnahmen in ‚spezialisierten ECMO Zentren‘ mit moderatem Evidenzgrad [104-107].

1.2.3 Extrakorporale CO₂-Elimination

Verfahren zur extrakorporalen CO₂-Elimination (extracorporeal CO₂ removal; ECCO₂R) bieten im ARDS die Möglichkeit der Reduktion der Beatmungsinvasivität über die Grenzen lungenprotektiver Beatmung hinaus mit Tv von 3 - 4 mL/kg KG, was auch als ‚ultralungenprotektive‘ Beatmung bezeichnet wird [108]. Technisch ist eine ECCO₂R:

- anteilig im Rahmen eines Nierenersatzverfahren (durch Einstellung des pH-Wertes des Dialysates) [109]
- als arteriovenöse pumpenlose Extrakorporale Lungenunterstützung (extracorporeal lung assist, ECLA) [110]
- als pumpenbetriebene V-V ECMO mit reduzierten Blutflüssen (low-flow V-V ECMO) unter ‚herkömmlicher‘ Kanülierung oder Kanülierung mit Doppellumenkanülen für den Einsatz niedriger Blutflüsse [110] möglich.

Während die ECCO₂R im Rahmen einer Nierenersatztherapie nur eine unzureichende CO₂-Elimination leistet (die erreichbare CO₂-Elimination mittels ECCO₂R betrug beispielsweise bei 9 Erkrankten mit Covid-19-Pneumonie im Median 49,2 mL/min [111], während die durchschnittliche CO₂-Produktion in Ruhe mit 200 mL/min angenommen werden muss [112]), unterstützen low-flow Verfahren bei Blutflüssen von 1 L/min experimentell eine CO₂-Elimination von bis zu 150 mL/min [113], bzw. klinisch ca. 50-60% der Kohlendioxidproduktion der Erkrankten [114].

Auf Grund der unzureichenden Oxygenierungskapazität (sowie der letztlich nicht vollständigen Decarboxylierungsleistung) dieser low-flow Verfahren, scheint die Anwendung nur bei Erkrankten mit moderatem ARDS zur Reduktion der Beatmungsinvasivität pathophysiologisch sinnvoll. Weitere mögliche Anwendungsbereiche wie im Fall therapieresistenter exazerbierter COPD oder eines persistierenden Status asthmaticus [115, 116] sind nicht Teil dieser Habilitationsschrift.

Die erste randomisierte ECMO-Studien von Morris und Kolleg:innen, die eine Reduktion der Beatmungsinvasivität unter extrakorporaler Zirkulation im Rahmen des

Studienprotokolls vorsah, lässt auf Grund des Studiendesigns (Erkrankte im schweren ARDS, erreichte ECMO-Blutflüsse von $2,38 \pm 0,01$ L/min, MW \pm SD, wechselndes Beatmungsprotokolls in der ECMO-Gruppe; s. Abschnitt 1.2.3) keine Aussage hinsichtlich einer Mortalitätsreduktion durch Reduktion der Beatmungsinvasivität unter ECCO₂R zu [91].

Gattinoni und Kolleg:innen berichteten 1989 in einer Beobachtungsstudie von 43 ARDS-Erkrankten, die unter ECCO₂R mit einer Beatmungsdeeskalation therapiert wurden (Deeskalationen der Atemfrequenz auf drei bis fünf Atemzügen pro Minute unter druckkontrollierter Beatmung mit Pins 35 - 45 mmHg, PEEP 15 - 25 mmHg; parallele apnoeische Oxygenierung; die resultierenden Tidalvolumina wurden nicht reportiert), von einem intensivstationären Überleben von 48,8% [117].

Retrospektive Analysen kleiner Patientenkohorten [118, 119], eine prospektive Untersuchung eines kombinierten Verfahrens (Perfusion einer Membranlung in Kombination mit einem in Reihe geschalteten Hämofilter mit Blutflüssen von 191 – 422 mL/min) durch Terragni und Kolleg:innen sowie eine multizentrische Durchführbarkeitsstudie (SUPERNOVA) demonstrierten die Realisierbarkeit von ultralungenprotektiver Beatmung unter weitgehender CO₂-Kontrolle (bei 82% der Erkrankten der SUPERNOVA-Studie konnte innerhalb von 24 Stunden eine Reduktion der Tidalvolumina auf 4 ml/kg erreicht werden mit Anstieg des P_aCO₂ von max. 20% im Vergleich zum Ausgangswert) [120], ohne eine Aussage hinsichtlich eines Überlebensvorteils gegenüber der konservativen Therapie zu gestatten.

Die Randomisierung von ARDS-Erkrankten mit moderater bis schwerer Gasaustauschstörung (P_aO₂/F_iO₂ < 200 mmHg) und erhaltener hämodynamischer Stabilität (definiert als MAD \geq 70 mmHg unter einer Noradrenalinosis von $\leq 0,4$ μ g/kg/min) im Rahmen einer multizentrischen deutsch-österreichischen Studie (Xtravent) zu einer Beatmung mit Ziel-Tidalvolumina von 3 ml/kg ideales Körpergewicht [IBW] unter ECCO₂R vs. einer konservativen Behandlung mit lungenprotektiver Beatmung ermöglichte Bein und Kolleg:innen zwar die erwartete Reduktion der Beatmungsinvasivität, zeigte allerdings (nach vorzeitigem Studienabbruch aufgrund des nicht mehr erreichbaren Signifikanzniveaus) kein Vorteil hinsichtlich der primären Endpunkte beatmungsfreie Tage nach 28- und 60-tägiger Therapiedauer ($33,2 \pm 20$ vs. $29,2 \pm 21$ Tage, $p = 0,46$) oder der Krankenhausmortalität (17,5 % vs. 15,4 %, $p = 1,0$, jeweils für ECCO₂R vs. konservative Therapie), mit Ausnahme der beatmungsfreien Tage in der Subgruppe der Erkrankten mit einem P_aO₂/F_iO₂ < 150 mmHg

(beatmungsfreie Tage nach 60-tägiger Therapie: $40,9 \pm 12,8$ vs. $28,2 \pm 16,4$, MW \pm SD, $p = 0,033$, für ECCO₂R vs. konservative Therapie) [121].

Ungeachtet der nicht relevanten Oxygenierungsleistung von extrakorporalen low-flow Verfahren und der begrenzten Decarboxylierungsleistung bei niedrigen Blutflüssen [110] randomisierten McNamee und Kolleg:innen in einer multizentrischen Studie (REST) ARDS-Erkrankte mit neu aufgetretener moderater bis schwerer Oxygenierungsstörung ($P_{aO_2}/F_{iO_2} < 150$ mmHg; Beginn der Oxygenierungsstörung musste zum Randomisierungszeitpunkt weniger als 48 Stunden zurückliegen) zu einer Reduktion der Tidalvolumina auf 3 mL/kg PBW unter Therapie mit ECCO₂R für 2 bis maximal 7 Tage vs. konservativer Therapie mit Beatmung mit Zieltidalvolumina von 6 mL/kg PBW und konnten (nach vorzeitigem Studienabbruch auf Grund der geringen Wahrscheinlichkeit des Erreichen des Signifikanzniveaus) keinen Unterschied in der 90-Tages-Mortalität zwischen beiden Studiengruppen feststellen (41,5% vs. 39,5%, relatives Risiko 1,05, KI 0,83 – 1,33, für ECCO₂R vs. konservative Therapie) [122]. Interessanterweise zeigte sich in der Interventionsgruppe eine höhere Frequenz maschineller Beatmungshübe als in der Kontrollgruppe (27,8 vs. 24,4 Beatmungshübe/min, mittlere Differenz 3,4, KI 2,2 – 4,6) mit zugleich höheren P_aCO_2 -Werten (60,8 vs. 54,2 mmHg, mittlere Differenz 6,7 mmHg, KI 4,0 - 9,4) und niedrigeren P_aO_2 -Werten (P_{aO_2}/F_{iO_2} : 147,9 vs. 167 mmHg, mittlere Differenz -19,1, KI -30,1 – -8,2, je für ECCO₂R vs. konservative Therapie; jeweils an Tag 3 nach Therapiebeginn) trotz der extrakorporalen CO₂-Elimination [122], was:

- die a.e. unzureichende Decarboxylierungsleistung des verwendeten Systems (welches eine maximale Blutflussrate von 450 mL/min aufwies [122]) nahelegt
- auf einen erhöhten Rechts-Links-Shunt durch akzidentelles Derekrutment als Folge der ultralungenprotektiven Beatmung (und ggf. zu niedrigen PEEP-Werten von im Mittel 10 – 11 mbar) hinweist [123].

Entsprechend der Datenlage empfehlen aktuelle Leitlinien ECCO₂R-Verfahren zur Reduktion der Beatmungsinvasivität bei ARDS-Patient:innen nicht einzusetzen [81, 104], bzw. gehen auf diese Verfahren nicht ein [105-107].

1.2.4 Nierenersatztherapie

Unabhängig von der genauen (und zweifellos multifaktoriellen) Ätiologie des AKI im ARDS (s. 1.1.4) bedurfte ein Drittel der Erkrankten mit AKI der LUNG SAFE-Studie im Krankheitsverlauf einer Nierenersatztherapie (renal replacement therapy; RRT) [42, 43]. Eine

retrospektive Analyse des ELSO-Registers ergab eine Inzidenz einer RRT-Behandlung von 44% für alle im Register erfassten Covid-19-Erkrankten (die somit mit ECMO therapiert wurden) [124], was vergleichbar ist mit der gepoolten Inzidenz einer RRT-Behandlung bei ARDS-Erkrankten unter ECMO-Therapie vor der Covid-19-Pandemie [125].

Auf Grund einer häufig begleitenden hämodynamischen Instabilität, bzw. des Vasopressorenbedarfes, werden bei ARDS-Erkrankten in der Akutphase des ARDS – besonders während der ECMO-Therapie – zumeist kontinuierliche Nierensatzverfahren eingesetzt [126, 127].

Trotz der häufigen Notwendigkeit einer RRT bei ARDS-Erkrankten gibt es keine klaren Empfehlungen hinsichtlich der Modalität und des Zeitpunktes des Therapiebeginns [126, 128], bis auf die Empfehlung zu einer restriktiven Flüssigkeitstherapie [81, 106].

1.3 Experimentelle Modelle eines akuten Lungenschadens

1.3.1 Experimentelle Induktion eines akuten Lungenschadens

Nahezu jedem Fortschritt in Verständnis der Pathophysiologie des ARDS sowie dessen Therapie gingen – teilweise jahrzehntelang zurückliegende – experimentelle Arbeiten voraus [70, 129]. Die Methoden zur Induktion pulmonaler Schäden reichten dabei vom Einführen eines passenden Katheters in einen Bronchus post-mortem und ‚Aufblasen‘ des dahinterliegenden Lungenabschnitts („...and blowing air into it,...“) [130] bis zu Untersuchungen von Großtieren in hypobaren Druckkammern mit hypoxischen Gasgemischen [131].

Auf Grund der teilweise unterschiedlichen klinischen, laborchemischen und histopathologischen Merkmale von Lungenschadensmodellen zu dem an Patient:innen beschriebenen Syndrom ARDS (Details s. 1.3.2.), ist die Bezeichnung akuter Lungenschaden (acute lung injury; ALI) für experimentelle Modelle pulmonaler akuter Pathologien geläufig und wird auch in dieser Habilitationsschrift verwendet [132, 133]. Tabelle 2 gibt eine Übersicht über häufige Modelle zur Induktion eines ALI inklusive möglicher Vor- und Nachteile der jeweiligen Methodik.

Im Gegensatz zu ‚klassischen‘ murinen Hyperoxiemodelle (Mäuse, die einer F_{iO_2} von 1.0 ausgesetzt sind, sterben nach Exposition von 3-4 Stunden) benötigt die Induktion zellulärer pulmonaler Schäden durch eine Hyperoxie bspw. in Pavianen ca. 80 Stunden [134-136]. Modelle, die in Großtieren jedoch in weniger als 24 Stunden zu keiner klinisch messbaren

Schädigung führen, wurden in Tabelle 2 nicht aufgeführt, da diese Modelle in einem komplexen Versuchsaufbau mit multiplen extrakorporalen Verfahren nicht praktikabel sind. Des Weiteren sind Modelle, die eine erhebliche, schmerzhaft und schwer symptomatisch behandelbare Pathologie induzieren, ohne in ununterbrochener Vollnarkose stattfinden zu können – wie *burn and smoke inhalation*-Modelle [137] – aus Sicht des Autors unter Beachtung des 3-R-Prinzips [138, 139] künftig zu ersetzen und wurden ebenfalls nicht aufgelistet.

Tabelle 2. Modelle eines Akuten Lungenschadens

Modell (Literatur)	Induktionsmethode	Vorteile	Nachteile
Surfactantdepletion [140]	„Auswaschung“ des Surfactants durch wiederholte pulmonale Lavagen mit 0,9% NaCl-Lösung	<ul style="list-style-type: none"> • technisch einfach • zügige Induktion (Minuten bis Stunden) • gute Steuerbarkeit des Schweregrades durch wiederholte Lavagen • reproduzierbar 	<ul style="list-style-type: none"> • reversibler Lungenschaden, bes. durch maschinelle Beatmung mit ädaquatem PEEP, Rekrutementmanövern oder einsetzender, assistierter Spontanatmung • als primärer Insult in erwachsenen Erkrankten eine Rarität (Surfactantverlust ist meist Konsequenz einer Pathologie)
Ölsäure [141]	Störung der alveolo-kapillären Barriere auf Grund endothelialer und epithelialer Nekrosen nach i.v. Gabe von Ölsäure	<ul style="list-style-type: none"> • reproduzierbar 	<ul style="list-style-type: none"> • teilw. reversible über die Zeit • Schweregrad schwer abschätzbar • Pathomechanismus ist eine Rarität in der Humanmedizin (Fettembolie) und noch nicht komplett verstanden
Endotoxin (i.v. oder inhalativ) [142, 143]	Störung der alveolo-kapillären Barriere durch eine unspezifische Inflammationsreaktion	<ul style="list-style-type: none"> • Inflammationsreaktion • reproduzierbar 	<ul style="list-style-type: none"> • spezies-abhängige Inflammationsreaktion • i.d.R. wenig ausgeprägte Schrankenstörung • reversibel über die Zeit • Kontamination der Endotoxinpräparate beschrieben
Pulmonale Bakterieninstillation/ Bakteriämie [144-146]	Störung der alveolo-kapillären Barriere durch pulmonale oder extrapulmonale Inflammationsreaktion	<ul style="list-style-type: none"> • Inflammationsreaktion • klinisch relevante und häufige Pathomechanismen 	<ul style="list-style-type: none"> • große interindividuelle Schwankungsbreite • schlecht reproduzierbar
HCL [147]	direkte Schädigung der alveolo-kapillären Barriere durch Säureaspiration gefolgt von Inflammation	<ul style="list-style-type: none"> • Inflammationsreaktion durch konsekutive neutrophile Infiltration • reproduzierbar 	<ul style="list-style-type: none"> • Aspirationspneumonien sind gewöhnlich Folge „gemischter“ Sekrete nicht „reiner“ Säuren • hohe Mortalität während der Induktion möglich
VILI [66, 67]	mechanische Zerstörung der alveolo-kapillären Barriere (Baro/Volutrauma)	<ul style="list-style-type: none"> • klinisch häufiger Pathomechanismus • konsekutive Inflammationsreaktion abhängig von der Zeitdauer • nicht reversibel • reproduzierbar 	<ul style="list-style-type: none"> • Schweregrad schwer steuerbar/bzw. teilw. hohe Mortalität während der Induktion

Vor- und Nachteile der Modelle gemäß experimenteller Erfahrung innerhalb der Arbeitsgruppe , Angewandte Physiologie in der Anästhesiologie und Intensivmedizin‘, subjektiver Einschätzung des Autors sowie laut [132, 148]. HCL = Salzsäure; NaCl - Natriumchlorid; VILI = ventilator induced lung injury.

1.3.2 Problematik der Translation experimenteller Forschung zum ARDS

Vom experimentellen Nachweis der Induktion eines akuten Lungenschadens durch maschinelle Beatmung mit hohen Inspirationsdrücken und fehlendem PEEP in den 70iger Jahren [66] bis zum klinischen Beweis der Überlegenheit lungenprotektiver Beatmung mit Tidalvolumina von 6 mL/kg PBW vs. 12 mL/kg PBW hinsichtlich des Überlebens von beatmeten ARDS-Erkrankten in einem RCT [149] vergingen annähernd 25 Jahre. Die generelle Problematik experimenteller Untersuchungen – die unausweichliche Lücke zwischen artifizierlicher Krankheitsinitiierung und Krankheitsprogression zur humanen Pathophysiologie durch möglichst geeignete Modelle zu minimieren [150] – wird speziell bei Modellen akuter Lungenschädigung dadurch kompliziert, dass das ‚humane‘ Syndrom ARDS:

- durch unterschiedlichste Ursachen ausgelöst werden kann
- in nicht einheitlich ablaufenden und in einander übergehenden Phasen verläuft
- scheinbar infinite Kombinationen der jeweiligen Ausprägung der einzelnen Symptome ermöglicht
- in Abhängigkeit von der Ätiologie in unterschiedlichen Subphänotypen vorliegt (bspw. pulmonales vs. extrapulmonales ARDS)
- in Abhängigkeit von noch kaum verstandenen inter-individuellen Risikofaktoren ebenfalls in Subphänotypen mit deutlich unterschiedlichen pathophysiologischen, klinischen, laborchemischen und ggf. histopathologischen Verläufen auftritt (bspw. hypo – vs. hyperinflammatorischer Subphänotyp) (Details s. 1.1)
- klinisch häufig eine multimodale Therapie erfordert (bspw. die gleichzeitige Anwendung maschineller Beatmung und einer RRT) (Details s. 1.2).

Neben der Berücksichtigung des relevanten Subphänotyps, der Phase des ARDS und der Ausprägung bestimmter Symptome, müssen bei der Auswahl des Modells bestimmte, für eine Spezies spezifische biologische Merkmale beachtet werden, die eine Translation der Ergebnisse in die Humanmedizin erschweren oder gar verhindern könnten.

Während bspw. die Rechtsverschiebung der Sauerstoffbindungskurve in Abhängigkeit von der Größe eines Säugetieres (kleinere Säugetierspezies haben mehrheitlich nach rechts verschobene Sauerstoffbindungskurven im Vergleich zu größeren Säugetierspezies; der Halbsättigungspartialdruck des Hämoglobins adulter Mäuse liegt bei einem P_{aO_2} von 41 mmHg [151, 152]) eine Anpassung der Grenzwerte des P_{aO_2} zur Definition einer Hypoxämie

erfordern, verhindert bspw. die physiologisch hohe Spontanatmungsrate von Mäuse bei gleichzeitig konstanter alveolärer Ventilation, die über einen weiten Bereich der Atemfrequenz von Mäusen gegeben ist [153, 154], eine Einschätzung der pulmonalen Erkrankungsschwere anhand der Spontanatemfrequenz (obwohl dies in der Humanmedizin üblich und praktikabel ist). Darüber hinaus fehlen in Abhängigkeit von spezifischen Pathophysiologien teilweise wichtige Charakteristika des ‚humanen‘ Syndroms ARDS gänzlich und können nicht zur Abschätzung des Schweregrades des ALI bzw. zur Beurteilung eines Therapieerfolges genutzt werden. In murinen Modellen eines ALI kommt es bspw. kaum zu einer Ausbildung hyaliner Membranen (was u.a. durch eine unterschiedliche pulmonale Zytoarchitektur mit dünnerer alveolo-kapillärer Barriere und einer geringen Anzahl zirkulierender Neutrophiler erklärt wird) [132, 155, 156].

1.3.3 Strategien zur Optimierung der Translation experimenteller Forschung zum ARDS

Zur besseren Translation experimenteller Ergebnisse empfehlen die Mitglieder der Acute Lung Injury in Animals Study Group der ATS daher die Beurteilung eines experimentellen akuten Lungenschadens anhand von vier Haupteigenschaften (histologischer Nachweis eines Gewebeschadens, Veränderungen der alveolo-kapillären Barriere, Inflammation, physiologische Dysfunktion), deren Veränderungen durch Parametern erfasst werden, die nicht nur für eine Spezies spezifisch sind [133].

Wesentlich für die spätere Translation der Ergebnisse ist neben der (von Spezies und Induktionsmethodik abhängenden) Ausprägung der pulmonalen Pathologie auch die Größe des Modellorganismus selbst [151]. Miniaturisierung der Messtechnik ermöglicht zwar selbst in Mäusen ein erweitertes hämodynamisches Monitoring [157], dennoch können an Kleintiermodelle angepasste extrakorporale Organersatzverfahren i.d.R. nicht mit klinisch üblichen Monitoringstrategien genutzt werden (wie beispielsweise die Messung von Hergabedruck, Rückgabedruck und transmembranösem Druck im Falle einer ECMO) [158] und selbst der Abnahme wiederholter Blutgasanalysen sind bspw. in murinen Modellen auf Grund des geringen totalen Blutvolumens [159] biologisch enge Grenzen gesetzt.

Weitere Strategien zur besseren Translation von Ergebnissen aus dem Bereich intensivmedizinischer Forschung ist die Integration evidenzbasierter Therapieansätze aus der Humanmedizin in das Versuchsprotokoll [160]. Durch Berücksichtigung von antimikrobieller- und Flüssigkeitstherapie liegt das 12-Stunden Überleben in murinen Sepsismodellen im

Bereich der aus der Humanmedizin bekannten Zahlen (12-Stunden Überleben: 44% vs. 0%, $p < 0.01$, für Flüssigkeits-/antimikrobielle Therapie vs. Kontrolle) [161] und unterstützt prolongierte Untersuchungen in ununterbrochener Narkose.

Für Modelle eines ALI bedeutet diese Integration humanmedizinischer Therapieverfahren besonders eine lungenprotektive Beatmung mit adäquatem PEEP (solange andere Beatmungsformen oder VILI nicht selbst Gegenstand der Untersuchung sind) sowie eine restriktive Flüssigkeitstherapie. Die Anwendung protokollbasierter lungenprotektiver Beatmung, Flüssigkeits- und Transfusionstherapie sowie prophylaktischer antimikrobieller Therapie ermöglichte Horst und Kolleg:innen bspw. Untersuchungen in einem porcinen Polytraumamodell für 72 Stunden [162].

Die Problematik prolongierten Organsupports in Modellen mit reversiblen ALI besteht allerdings in einem progredienten (ungewollten) Nachlassen der pulmonalen Pathologie, was bspw. die prolongierte Testung automatisierter *closed loop* Beatmungsmodi hemmt [163]. Modelle, die zwei konsekutive Schädigungsmechanismen kombinieren, können dazu beitragen I) ein ALI in kurzer Zeitdauer zu induzieren, ohne dass die Effektstärke eines einzelnen Schädigungsmechanismus soweit gesteigert werden muss, dass eine hohe Mortalität während der Induktion resultiert [164] sowie II) die Vergleichbarkeit zur klinischen Situation mit multiplen (besonders im intensivstationären Kontext auch iatrogenen) Schädigungsmechanismen zu erhöhen [162].

1.4 Wissenschaftliche Zielsetzungen der Arbeit

Die Pathomechanismen des ARDS sind trotz über fünfzigjähriger Forschung nur unvollständig verstanden. Eine Reihe grundlegender Erkenntnisse – wie die Induktion eines Lungenschadens durch maschinelle Beatmung mit hohen Beatmungsvolumina und Beatmungsdrücken – beruhen zwar auf tierexperimentellen Untersuchungen, dennoch ist Translation experimenteller Arbeiten in die klinische Praxis nur eingeschränkt möglich und häufig langwierig.

Trotz umfangreicher experimenteller Arbeiten sind selbst grundlegende Fragen, wie der Beitrag der Hypoxämie zum konsekutiven extrapulmonalen Organversagen im ARDS nicht hinreichend geklärt. Die multifaktorielle Ätiologie des ARDS und die multimodale Therapie, die kritisch Erkrankte häufig benötigen, gestattet eine Beantwortung dieser Fragen nur in

Modellen, die den Einfluss sämtlicher nicht untersuchter Variablen (wie einer Bakteriämie oder einer Zytokinbelastung) zumindest minimieren. Die erste Zielsetzung war daher die:

- 1. Etablierung eines Großtiermodells zur experimentellen Untersuchung der Bedeutung von Hypoxämie und Äzidämie als Ursache extrapulmonaler Organdysfunktionen im akuten Lungenschaden unter bestmöglicher Kontrolle anderer Ursachen.**

Aufbauend bestand die zweite Zielsetzung in der:

- 2. Untersuchung des Einflusses einer gesteigerten renalen Protonenexkretion auf Grundlage einer Azidämie und gleichzeitiger Hypoxämie auf die Entstehung eines akuten Nierenschadens im kritisch kranken Organismus.**

Neben diesen Untersuchungen zu grundlegenden pathophysiologischen Aspekten des ARDS, fokussierte die Arbeit auf Untersuchungen zur extrakorporalen Therapie, speziell der V-V ECMO. Einige klinische Fragestellung – wie bspw. der Validität von Messungen des Herzzeitvolumens (HZV) durch Thermodilutionsverfahren [165] – können bettseitig nicht beantwortet werden, da die notwendigen Messparameter durch klinisches ‚Routinemonitoring‘ nicht abgeleitet werden, bzw. die Studie einen nicht zu rechtfertigenden Eingriff in die laufende Therapie bedeuten würde. Zur Beantwortung dieser Fragestellungen, sind Modelle eines ALI notwendig, die zusätzlich die Anwendung klinisch verwendeter ECMO-Systeme und Kanülen in einem intensivstationären Setting unterstützen, unter Kontrolle von Variablen (wie bspw. einem Rechtsherzversagen im Rahmen des akuten Lungenschadens), die thermodilutionsbasierte Messverfahren beeinträchtigen können. Die dritte Zielstellung war deshalb zunächst die Entwicklung der Voraussetzungen zur Überprüfung der Hypothese durch:

- 3. Herausarbeitung eines Modelles eines ‚stabilen‘ akuten Lungenschadens, der prolongierte Untersuchungen einer multimodalen Therapie inklusive klinisch verwendeter ECMO-Systeme unterstützt.**

Auf dieser Grundlage wurde als vierte Zielstellung speziell die folgende, nur an V-V ECMO auftretende Problematik untersucht:

4. Überprüfung der Validität thermodilutionsbasierter Messungen des Herzzeitvolumens im Vergleich zum tatsächlichen Herzzeitvolumen während einer V-V ECMO-Therapie.

Daten aus dem ELSO-Register, die während des ersten Pandemiejahres der Covid-19-Pandemie ausgewertet wurden, deuteten auf eine prolongierte intensivmedizinische Behandlung überlebender Covid-19-Erkrankter hin, die mit ECMO behandelt wurden. Eine möglicherweise notwendige prolongierte extrakorporale Therapie von Covid-19-Erkrankten (oder künftigen Erkrankten auf Grundlage eines anderen viralen Erregers) wird die Ansprüche an die Biokompatibilität und Nebenwirkungsprofile einer ECMO-Therapie ggfs. weiter erhöhen und unter Umständen neue Modelle für prolongierte experimentelle Untersuchungen über Tage oder Wochen erforderlich machen. Die fünfte Zielstellung war demzufolge die Überprüfung der folgenden Hypothese durch Auswertung von vorläufigen Daten zweier prospektiver ECMO-Studien:

5. Covid-19-Erkrankte, die eine V-V ECMO-Therapie benötigen, müssen für das Erreichen eines Überlebensvorteils hinsichtlich der intensivstationären Therapie im Vergleich zu Erkrankten ohne Covid-19-Infektion prolongiert mittels ECMO unterstützt werden.

2. Zusammenfassung der Ergebnisse eigener Arbeiten

2.1. Prolongierte Hypoxämie und Azidämie als Modell für experimentelle Untersuchungen von Organdysfunktion und intensivmedizinisch genutzten extrakorporalen Organersatzverfahren

Russ M, Ott S, Bedarf JR, Haacke N, Keckel T, Unger JK.

Prolonged hypoxemia and acidemia in anesthetized pigs: a model for research on extracorporeal organ support in an intensive care setting.

Int J Artif Organs. 2010 Aug;33(8):544-52.

PMID: 20872349 / <https://doi.org/10.1177/039139881003300805>

Die Originalarbeit ist aus Gründen des Urheberrechts hier nicht veröffentlicht und unter folgendem Link abrufbar: https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/039139881003300805?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed

Hintergrund: Wie in Kapitel 1.1 beschrieben, sind Hypoxämie und respiratorische Azidose selbst pathognomonische Bestandteile des ARDS und begünstigen weitere Komplikationen wie eine verminderte myokardiale Kontraktilität, periphere Vasoplegie und verminderte Gewebepfusion [15], was in Dysfunktion bis Versagen weiterer Organsysteme resultieren kann [126]. Der komplexe, durch Mediatoren vermittelte *organ crosstalk*, der in Abhängigkeit von Ursache und der Phase des ARDS [16] sowie dem Phänotyp der Erkrankten [20] heterogen verläuft, erschwert eine Differenzierung zwischen dem Einfluss von Hypoxämie/Azidämie selbst und der begleitenden Mediatorenfreisetzung auf einzelne Organsysteme [166]. Speziell renale, ATP-konsumierende Kompensationsmechanismen dienen jedoch dazu, die Säure-Basen-Homöostase aufrecht zu erhalten, wenn die pulmonale Decarboxylierungsleistung eingeschränkt ist. Die gängigen Modelle sind (s. Tabelle 2) jedoch nicht geeignet, um eine mögliche renale Schädigung durch eine erhöhte, energieabhängige Protonenelimination zu untersuchen.

Zielsetzung und Methodik: Ziel war die experimentelle Induktion und Aufrechterhaltung einer stabilen Azidämie und Hypoxämie ohne pulmonale Affektion, um den angenommenen Zusammenhang zwischen erhöhter renaler Protonenexkretion und einer akuten

Nierenschädigung zu untersuchen. Das Modell sollte zudem die Untersuchung einer raschen Korrektur der Azidämie mit einem klinisch verwendeten extrakorporalen Verfahren unterstützen.

In tief narkotisierten Schweinen von 37 bis 46 kg Körpergewicht wurde dafür eine maschinelle Beatmung, ein erweitertes hämodynamisches Monitoring mittels eines arteriellen und pulmonalarteriellen Katheters sowie eine differenzierte Flüssigkeits- und Katecholamintherapie etabliert. Durch Injektion einer 0,4 molaren Salzsäure-Milchsäurelösung mit anschließender kontinuierlicher Infusion wurde eine Azidämie induziert und mit ‚stabilen‘ arteriellen pH-Werten für 3,5 Stunden aufrechterhalten. Eine frühzeitige Dekompensation einzelner Tiere durch zu raschen Abfall des arteriellen pH-Wertes wurde durch individualisierte Gabe von Tris-hydroxymethyl-aminomethan-Puffer (THAM) kompensiert. Zusätzlich wurde eine Hypoxämie durch Reduktion der inspiratorischen Sauerstofffraktion ($F_{I}O_2$) erzeugt. Klinisch verwendete Katheter (s. Abb. 1) sowie kommerziell erhältliche extrakorporale Verfahren sollten die Übertragbarkeit des Modells auf die klinische Situation gewährleisten. Eine kontinuierliche veno-venöse Hämofiltration (CVVHF) wurde für 3 Stunden unter Reinfusion des Filtrats in die venöse Blasenfalle betrieben, um die hämodynamische Stabilität des Modells für künftige Untersuchungen mit einer extrakorporalen Therapie zu testen (s. Abb. 1).

Ergebnisse und Schlussfolgerung: Unter Säureinfusion und lungenprotektiver Beatmung wurde eine ‚stabile‘ gemischte Azidämie mit einem medianen arteriellen pH-Wert von 7,2 für dreieinhalb Stunden aufrechterhalten. Die Reduktion der $F_{I}O_2$ war unter Säureinfusion suffizient, um in eine Hypoxämie mit einem medianen P_aO_2 -Wert von 53 mmHg und einer gemischt-venösen Sauerstoffsättigung (S_vO_2) von 28% zu titrieren und ‚stabil‘ aufrecht zu erhalten. Trotz deutlicher Kompromittierung des Säure-Basen-Haushaltes und der systemischen Oxygenierung war die Hämodynamik suffizient, um den Betrieb einer CVVHF mit einer Blutflussrate von 300 mL/min zu unterstützen. Die Größe der Tiere unterstützte eine Kanülierung der Gefäße sowie die Verwendung kommerziell erhältlicher Endotrachealtuben, zentralvenöser Katheter (ZVK), Dialysekatheter und eines erweiterten hämodynamischen Monitorings mittels eines pulmonalarteriellen Katheters (PAK).

(Text teilweise in Anlehnung an den Abstrakt sowie Auszüge der oben genannten Publikation; Übersetzung durch den Autor)

2.2. Eine erhöhte kompensatorische Nierenbelastung auf Grund kurzzeitiger experimenteller gemischter Azidämie resultiert in zellulären Nierenschäden

Russ M, Ott S, Bedarf JR, Kirschfink M, Hiebl B, Unger JK.

Increased compensatory kidney workload results in cellular damage in a short time porcine model of mixed acidemia – Is acidemia a 'first hit' in acute kidney injury?

PLoS One. 2019 Jun 17;14(6):e0218308.

PMID: 31206554 / <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0218308>

Die Originalarbeit ist aus Gründen des Urheberrechts hier nicht veröffentlicht und unter folgendem Link abrufbar:

<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0218308>

Hintergrund: Ein akutes Nierenversagen kompliziert den Krankheitsverlauf von bis zu 50% der intensivstationären Patient:innen. Der bidirektional stattfindende Lungen-Nieren-Crosstalk kann die Organfunktion beider Systeme durch Ausschüttung proinflammatorischer Mediatoren aggravieren [126, 167]. Daneben ist auch eine von Mediatoren unabhängige renale Schädigung aufgrund erhöhter Protonenexkretion vorstellbar, die besonders bei ARDS-Patient:innen relevant ist, die aufgrund der eingeschränkten pulmonalen Decarboxylierungsleistung sowie lungenprotektiver Beatmung mit niedrigen Tidalvolumina und konsekutiver ‚permissiver Hyperkapnie‘ häufig niedrige arterielle pH-Werte erfahren.

Die renale Exkretion von Wasserstoffprotonen ist ein ATP-konsumierender Prozess, der u.a. von ubiquitär im Nephron vorkommenden H⁺-ATPasen abhängt [168-170]. Theoretisch könnte die Hochregulierung der ATP-abhängigen Prozesse im Fall eines reduzierten Sauerstoffangebotes zu einer Nierenschädigung beitragen.

Zielsetzung und Methodik: Die Hypothese, dass auch eine kurzzeitige Exposition gegenüber einer Azidämie und besonders einer kombinierten Azidämie und Hypoxämie zu einem akuten Nierenversagen beiträgt, wurde in tief narkotisierten, maschinell beatmeten Schweinen von 37 bis 42 kg Körpergewicht systematisch getestet. Dazu wurden die Tiere – wie in Kapitel 2.1 beschrieben – gegenüber einer gemischten Azidämie (Azidämie) sowie einer Azidämie in Kombination mit einer Hypoxämie durch zusätzliche Reduktion der F_iO₂ (Hypoxämie) exponiert und mit Gruppen ohne Azidämie/Hypoxämie verglichen. Alle Experimente wurden in Gruppen mit einer kontinuierlichen veno-venösen Hämofiltration (CVVHF) oder ohne

CVVHF (Kontrolle) identisch durchgeführt. Die Exposition gegenüber der CVVHF diente dazu, mögliche Biokompatibilitätseffekte (Adsorption von Mediatoren im extrakorporalen Kreislauf vs. Freisetzung von Mediatoren durch Exposition von Blut gegenüber der Fremdoberfläche), die in Patienten ggf. auftreten, vom Effekt der reinen Azidämie/Hypoxämie zu unterscheiden. Die Azidämie wurde nach 5 Stunden durch Beendigung der Säureinfusion und Gabe von THAM korrigiert und die F_{iO_2} auf 1,0 gestellt.

Nach einer Rekonvaleszenzzeit von eineinhalb Stunden wurden die Tiere in tiefer Narkose getötet und die Nieren zügig für eine histopathologische Untersuchung entnommen. Für die Auswertung der Nierenschnitte mit semiquantitativen Scores, welche die klassischen Anzeichen von Zellschäden (Vakuolisierung/Granulation der proximalen Tubuluszellen, Verlust der Zellbarriere, etc.) beinhalten, wurden je 10 Sichtfelder Hämatoxylin-Eosin (HE) gefärbter und immunhistochemisch (IHC) für Interleukin (IL)-6, IL-18 und Tumornekrosefaktor (TNF)- α gefärbter Nierenschnitte je Niere in 1:400-facher Vergrößerung ausgewertet.

Ergebnisse und Schlussfolgerung: Die Induktion und Exposition einer Azidämie führte trotz der zeitlich begrenzten Dauer und der Korrektur der Azidämie vor Versuchsende zu histopathologisch nachweisbaren Zellschäden der Nierentubuli. Höhere HE-Scores für tubuläre Zellschädigung wurde in den Azidämiegruppen im Vergleich zu Gruppen ohne Azidämie festgestellt. Die zusätzliche Induktion einer Hypoxämie resultierte in höheren Scorewerten für Zellschäden. Die Nierentubulusschäden führten in den Versuchen jedoch nicht zu einem eindeutigen Anstieg der Plasma- oder Urinkonzentration von Biomarkern wie dem Neutrophilen-Gelatinase-assoziierte Lipocalin (NGAL) oder IL-18.

Die semiquantitative Auswertung der IHC-Färbung der Nierenschnitte für IL-6, IL-18 und TNF- α ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen. Subgruppenanalysen, die durch ein Pooling der Tiere nach jeweils den höchsten und den niedrigsten Werten gemäß der HE-Färbung entstanden, zeigten keinen Zusammenhang zwischen dem Ausmaß des histologisch feststellbaren Zellschadens und der Stärke der Anreicherung proinflammatorischer Moleküle auf zellulärer Ebene. Kongruent dazu ließ sich weder ein Einfluss der Plasmakonzentration proinflammatorischer Moleküle auf das Ausmaß des Zellschadens zeigen, noch Bestand ein Unterschied zwischen CVVHF- und Kontrollgruppen. Bei gleicher Induktion einer Azidämie oder Azidämie/Hypoxämie ließ sich nach zusätzlicher Exposition gegenüber einem extrakorporalen Kreislauf (CVVHF vs. Kontrolle) – mit

möglicher Mediatorenfreisetzung sowie partieller Adsorption von pro- und anti-inflammatorischen Molekülen – keinen Einfluss auf den histologisch vorliegenden Nierenschaden feststellen.

Niedrige Urin-pH-Werte wurde in allen Azidämie und Azidämie/Hypoxämie-Gruppen gemessen. In Subgruppenanalysen waren höhere Scores für einen Tubulusschaden der HE-gefärbten Nierenschnitte mit niedrigeren Urin-pH-Werten assoziiert, ohne dass ein Zusammenhang zwischen den Urin-pH-Werten und der Anfärbung für proinflammatorische Mediatoren nachweisbar war.

Einige Zellveränderungen, wie z.B. eine verstärkte Granulation, sind prinzipiell reversible Prozesse, die nicht zwangsläufig zu dauerhaften Zellschäden führen, sondern als physiologische Reaktionen auf die erhöhte Protonenlast interpretiert werden können. Zelluläre Veränderungen, wie der Verlust der Zellbarriere, sind jedoch nicht-reversibel. Ihr Auftreten wurde in den vorgestellten Experimenten nur nach Induktion von Azidämie oder Azidämie/Hypoxämie verglichen mit Kontrollgruppen mit normalem Säure-Basenhaushalt verstärkt beobachtet.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse, dass auch eine kurzzeitige Azidämie zu histopathologisch nachweisbaren Schäden in renalen Tubuluszellen führt, ohne dass eine durch Mediatoren vermittelte Inflammationsreaktion dabei ursächlich ist. Die Verstärkung dieses Effekts durch einen zusätzlich induzierten Sauerstoffmangel unterstützt vielmehr die Hypothese, dass die verstärkt ablaufenden, ATP-abhängigen renalen Exkretionsmechanismen für Protonen über eine Depletion der zellulären ATP-Reserven für diesen Schaden ursächlich sind.

(Text teilweise in Anlehnung an den Abstrakt sowie Auszüge der oben genannten Publikation; Übersetzung durch den Autor)

2.3. Lavage-induzierte Surfactantdepletion vs. Kombination aus Lavage-induzierter Surfactantdepletion und lungenschädigender Beatmung in Schweinen als Modelle des ARDS

Russ M, Kronfeldt S, Boemke W, Busch T, Francis RC, Pickerodt PA.

Lavage-induced Surfactant Depletion in Pigs as a Model of the Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS).

J Vis Exp. 2016 Sep 7;(115):53610

PMID: 27684585 / <https://doi.org/10.3791/53610>

Russ M, Boerger E, von Platen P, Francis RCE, Taher M, Boemke W, Lachmann B, Leonhardt S, Pickerodt PA.

Surfactant Depletion Combined with Injurious Ventilation Results in a Reproducible Model of the Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS).

J Vis Exp. 2021 Apr 7;(170).

PMID: 33900290 / <https://doi.org/10.3791/62327>

Die Originalarbeiten sind aus Gründen des Urheberrechts hier nicht veröffentlicht und unter folgenden Links abrufbar: <https://app.jove.com/t/53610/lavage-induced-surfactant-depletion-pigs-as-model-the-acute> / <https://app.jove.com/t/62327/surfactant-depletion-combined-with-injurious-ventilation-results-a>

Hintergrund: Verschiedene Modelle eines akuten Lungenschadens sind etabliert, welche die histopathologischen Veränderungen, den kompromittierten Gasaustausch und die entsprechenden kardiopulmonalen Einschränkungen des ‚humanen‘ ARDS simulieren, um die komplexen Pathomechanismen sowie neue Therapieansätze zu erforschen. Etablierte Methoden, wie die pulmonalerterielle Injektion von Ölsäure, die systemische Injektion von Endotoxinen oder Bakterien oder Ischämie-Reperusionsmodelle induzieren eine Inflammation mit entsprechender konsekutiver Kompromittierung des Gasaustausches analog zum humanen ARDS, sind aber schwer titrierbar in der Ausprägung und benötigen teilweise Tage bis zum Eintritt der maximalen pulmonalen Schädigung. Die diesen Modellen zu Grunde liegenden, größtenteils extrapulmonalen Inflammationsreaktionen, erschweren die Untersuchung des Effekts neuer Therapieformen – wie z.B. einer automatisierten PEEP-Titration – auf Gasaustauschstörung und kardiopulmonale Einschränkung.

Die von Lachmann und Kolleg:innen (1980) in Meerschweinchen beschriebene Induktion eines akuten Lungenschadens durch Surfactantdepletion mittels repetitiver Lavagen resultiert in einem Kollaps der alveolo-kapillären Einheit mit Atelektasenbildung der abhängenden Lungenabschnitte vergleichbar zum ARDS, Zunahme des Rechts-Links-Shunts und einer reproduzierbaren Kompromittierung des Gasaustausches [140]. Die Adaptation des Modells zur Verwendung in Großtieren würde eine Versuchsdurchführung mit klinisch üblichen Respiratoren, Kathetern und Monitoren unterstützen, die unter anderem Messungen des Herzzeitvolumens, pulmonalarteriellen Druckes und pulmonalarteriellen Gefäßwiderstandes ermöglichen. Die Rekrutierbarkeit des induzierten Lungenschadens durch Applikation hoher Atemwegsdrücke schränkt die Verwendung des Modells zur Testung neuer Beatmungsformen – wie z.B. eine automatisierten PEEP-Titration – jedoch ein. Eine Kombination von Surfactantdepletion mit kurzzeitiger lungenschädigender Hochtidalvolumenbeatmung in Großtieren könnte in einer reproduzierbaren, nur gering rekrutierbaren Lungenschädigung resultieren.

Zielsetzung und Methodik: Die Möglichkeit der Induktion eines Lungenschadens durch Surfactantdepletion mittels wiederholter Lavagen wurde in tief narkotisierten, maschinell beatmeten Schweinen mit einem Körpergewicht von 30 bis 60 kg untersucht. Wie unter 2.1 beschrieben, wurde ein erweitertes hämodynamisches Monitoring sowie eine differenzierte Flüssigkeits- und Katecholamintherapie etabliert. Die Lungenlavagen erfolgten nach Muskelrelaxierung mit jeweils 50 mL/kg KG, auf 37°C erwärmter 0,9 %iger Kochsalzlösung und wurden so oft wiederholt, bis der arterielle Sauerstoffpartialdruck unter 100 mmHg Hg lag, bei einer Beatmung mit: F_{iO_2} von 1,0, PEEP von 5 mbar, Tidalvolumen von 6 mL/kg KG. Es erfolgte eine dreistündige Nachbeatmungsphase mit einem PEEP von 5 mmHg zur Kontrolle einer möglichen, spontanen Rekompensation der Tiere.

In einer zweiten Versuchsreihe erfolgte die Induktion des Lungenschadens in Schweinen mit einem Gewicht von 30 – 40 kg KG analog, außer dass das Lavagevolumen auf 35 mL/kg KG nach Durchführung erster Etablierungsversuche reduziert wurde (s.u.). Nach Erreichen des Ziel- P_{aO_2}/F_{iO_2} von < 100 mmHg wurden die Tiere mit hohen Tidalvolumina von 17 mL/kg Kg bei einer Druckgrenze des Beatmungsdrucks von 60 mbar, einem PEEP von 2 mbar und einer Beatmungsfrequenz von 12 Atemzügen/min für zwei Stunden lungenschädigend beatmet. Nach Surfactantdepletion mittels Lavagen sowie nach

lungenschädigender Hochtidalvolumenbeatmung erfolgte in allen Tieren jeweils ein standardisiertes Rekrutierungsmanöver mit einem Beatmungsspitzenruck von 50 mbar und einem PEEP von 24 mbar für 5 Atemzüge. Im Anschluss wurden die Tiere lungenprotektiv mit einem Tidalvolumen von 6 mL/kg KG und einem PEEP, der gemäß der High-PEEP-Tabelle des ARDS-Netzwerks eingestellt wurde, für drei Stunden nachbeatmet und noch einmal demselben Rekrutierungsmanöver ausgesetzt. Das Ausmaß des Lungenschadens wurde anhand der Gasaustauschstörung und der pulmonalarteriellen Widerstandserhöhung quantifiziert und exemplarisch mittels Computertomographie (CT) der Lunge unter Beatmung mit 6 vs. 15 mbar PEEP sowie post-mortem Untersuchungen der Lungen überprüft.

Nach ersten Etablierungsversuchen wurde die Intensität der pulmonalen Lavagen auf 35 mL/kg KG begrenzt sowie die Dauer der Hochtidalvolumenbeatmung auf 2 Stunden bei einer maximalen Druckgrenze des Beatmungsspitzenruckes von 60 mbar. Höhere Beatmungsdrücke, die während Hochtidalvolumenbeatmung ohne Begrenzung des Spitzenruckes und nach Lavagen mit 50 mL/kg KG vorlagen, führten in einem Versuch zu einem Spannungspneumothorax mit frühzeitiger, nicht beherrschbarer kardiopulmonaler Dekompensation trotz Anlage einer chirurgischen Thoraxdrainage. Eine Hochtidalvolumenbeatmung für drei Stunden resultierte ebenfalls in einer therapierefraktären Hypoxämie mit konsekutivem Kreislaufversagen trotz Beatmung mit einem PEEP bis 24 mbar.

Ergebnisse und Schlussfolgerung: Die Induktion eines akuten Lungenschadens durch repetitive Lavagen unter Kontrolle arterieller Blutgasanalysen resultierte auch in Schweinen mit einem Körpergewicht von bis zu 60 kg in einer Gasaustauschstörung innerhalb des definierten P_aO_2/FiO_2 -Ziels nach 3 – 8 Lavagen und begleitender Zunahme des pulmonalvaskulären Widerstandes mit Verdopplung der pulmonalarteriellen Drücke. Während einer Nachbeatmungsphase mit einem PEEP von nur 5 mbar konnte jedoch in einem Tier eine spontane Rekompensation des Gasaustausches beobachtet werden.

Die Kombination von Surfactantdepletion mit einer lungenschädigenden Beatmung mit hohen Tidalvolumina resultierte mehrheitlich in einem Lungenschaden, der auch nach einem zweimaligen Rekrutierungsmanöver und dreistündiger Nachbeatmung mit hohen PEEP-Werten von 14 – 24 mbar mit Beatmungsspitzenrücken von 50 mbar nicht rekrutierbar war.

In der CT-Untersuchung wurden neben Atelektasen der abhängigen Lungenareale deutliche, ubiquitäre Milchglastrübungen, septale Verdickungen sowie Hinweise auf alveoläre Hämorrhagien, die unabhängig von den verwendeten Beatmungsdrücken darstellbar waren, als strukturelle Lungenschäden identifiziert. In post-mortem Untersuchungen wurde der CT-morphologischen Verdacht struktureller Lungenverletzungen wie intraparenchymatöser Hämorrhagien verifiziert. Diese Schäden erklären plausibel die stark eingeschränkte Rekrutierbarkeit des Modells.

Zusammenfassend demonstrieren die Arbeiten, dass die Etablierung eines ALI durch Surfactantdepletion auch in Schweinen bis 60 kg mit definiertem P_aO_2/F_iO_2 -Ziel möglich ist und Versuche mit klinisch üblichen Beatmungsgeräten oder Monitoringsystemen unterstützen könnte. Die Rekrutierbarkeit des Modells kann durch Kombination mit einer passageren Hochtidalvolumenbeatmung stark reduziert werden. Auf Grund der resultierenden Parenchymschäden muss das Lavagevolumen sowie die Intensität der Hochtidalvolumenbeatmung unter Berücksichtigung des geplanten Versuches angepasst werden.

(Text teilweise in Anlehnung an den Abstrakt sowie Auszüge der oben genannten Publikation; Übersetzung durch den Autor)

2.4. Die Rezirkulation von Blut während veno-venöser Extrakorporaler Membranoxygenierung kompromittiert thermodilutionsbasierte Messungen des Herzzeitvolumens

Russ M, Steiner E, Boemke W, Busch T, Melzer-Gartzke C, Taher M, Badulak J, Weber-Carstens S, Swenson ER, Francis RCE, Pickerodt PA.

Extracorporeal Membrane Oxygenation Blood Flow and Blood Recirculation Compromise Thermodilution-Based Measurements of Cardiac Output.

ASAIO J. 2022 May 1;68(5):721-729.

PMID: 34860710 PMCID: PMC9067097 / <https://doi.org/10.1097/MAT.0000000000001592>

Die Originalarbeit ist aus Gründen des Urheberrechts hier nicht veröffentlicht und unter folgendem Link abrufbar:

https://journals.lww.com/asaiojournal/fulltext/2022/05000/extracorporeal_membrane_oxygenation_blood_flow_and.16.aspx

Hintergrund: Die Hauptdeterminante der Oxygenierungsleistung einer veno-venösen extrakorporalen Membranoxygenierung (V-V ECMO) ist das Verhältnis von extrakorporalem Blutfluss (\dot{Q}_{EC}) zum Herzzeitvolumen (HZV) der Erkrankten. Eine möglichst genaue Kenntnis von \dot{Q}_{EC} und HZV zur optimalen Einstellung des ECMO-Blutflusses und Reduktion von Nebenwirkungen wie Gefäßverletzungen durch stark negative Ansaugdrücke, Thrombozytendysfunktion und Verbrauch hochmolekularer Gerinnungsfaktoren, die mit hohen Blutflüssen assoziiert sind, scheint aus klinischer Sicht notwendig.

Der \dot{Q}_{EC} rezirkuliert jedoch anteilig von der Rückgabekanüle in die Hergabekanüle und durch die ECMO, ohne dass diese rezirkulierende Fraktion des \dot{Q}_{EC} die systemische Oxygenierung der Erkrankten verbessert. Nur der Anteil des extrakorporalen Blutflusses, der vom rechten Ventrikel über die pulmonale Strombahn gepumpt wird, unterstützt effektiv die systemische Oxygenierung. Dieser effektive ECMO-Blutfluss (\dot{Q}_{EFF}) ergibt sich aus dem \dot{Q}_{EC} und der jeweiligen Rezirkulationsfraktion (Rf):

$$\dot{Q}_{EFF} = \dot{Q}_{EC} \times (1 - Rf).$$

Klinische Daten eines kleinen Kollektivs von ECMO-Patient:innen weisen darauf hin, dass thermodilutionsbasierte Messungen des HZVs während einer highflow V-V ECMO-Therapie um mehrere Liter pro Minute vom tatsächlichen HZV der Erkrankten abweichen können [165]. Der anzunehmende Zusammenhang zwischen der Größe von \dot{Q}_{EC} , R_f und der Messgenauigkeit thermodilutionsbasierter Messungen des HZVs konnte von Haller und Kolleg:innen in ihrer klinischen Observationsstudie Anfang der 1990iger Jahre nicht näher untersucht werden, da keine klinisch praktikable Methode zur Messung der R_f existierte, das HZV nicht mittels einer unter ECMO validen Methodik gemessen werden konnte und die ECMO-Blutflüsse nach klinischer Notwendigkeit eingestellt und im Rahmen der Studie nicht verändert wurden.

Zielsetzung und Methodik: Der Einfluss des \dot{Q}_{EC} und der R_f auf die Messgenauigkeit thermodilutionsbasierter Messungen des Herzzeitvolumens mit einem PAK wurde experimentell in tief anästhesierten, Schweinen systematisch unter standardisierten Blutflüssen einer V-V ECMO untersucht und mit dem tatsächlichen, aortalen Blutfluss verglichen.

Dafür wurden Schweine von 70 bis 88 kg Körpergewicht ähnlich wie unter 2.1 beschrieben instrumentiert und darüber hinaus mit zwei 19 F Hergabekanülen von 38 cm Länge (jeweils Vena femoralis) und einer 15 F Rückgabekanüle von 15 cm Länge (Vena jugularis externa dextra) kanüliert und an eine kommerziell erhältliche V-V ECMO (Oxygenator mit 1,8 m² Oberfläche, Heparin-beschichtetes Schlauchsystem, Zentrifugalpumpe und ECMO-Konsole) angeschlossen. Auf Grund der ECMO-Anlage erfolgte das Einschwemmen des PAK über die linke V. jugularis.

Nach ECMO-Anschluss wurde die thorakale Aorta über eine linkseitige Thorakotomie stumpf präpariert und eine Ultraschall-Flussmesssonde von 16 mm Durchmesser direkt nach Abgang der Koronargefäße um die Aorta ascendes gelegt. Der so kontinuierlich gemessene aortale Blutfluss (\dot{Q}_{AO}) diente als Vergleich zur HZV-Messung mit dem PAK. Die Thoraxhöhle wurde mit einem durchsichtigen Plastikverband verschlossen und die Tiere durchgehend in Rechtsseitenlage belassen, um den korrekten Sitz der Flusssonde zu gewährleisten.

Der \dot{Q}_{EC} wurde in standardisierten Verhältnissen zum jeweils aktuellen \dot{Q}_{AO} als ein $\dot{Q}_{EC}/\dot{Q}_{AO}$: 0, 25, 50, 75, 100, 125% randomisiert eingestellt und das HZV in den lungengesunden Tieren mit dem PAK zu jedem Messzeitpunkt fünf Mal gemessen. Die R_f wurde mit der

Ultraschallverdünnungstechnik durch Injektion von 20 ml 0,9%iger Kochsalzlösung vor dem Oxygenator und Messung der Veränderung der Ultraschalltransitzeit in Rückgabe- und Hergabeschlauch des ECMO-Systems bestimmt.

Nach Abschluss der ersten Versuchsreihe wurde ein akuter Lungenschaden (wie in 2.1 beschrieben) induziert und alle Messungen entsprechend wiederholt. Post-mortem Untersuchungen dienten dazu, die korrekte Lage der ECMO-Kanülen zu überprüfen.

Die Differenz der Ergebnisse der HZV-Messungen mit dem PAK im Vergleich zum \dot{Q}_{AO} wurde in Bland-Altman-Diagrammen gegenüber dem Mittel aus beiden Messmethoden aufgetragen unter der Annahme des \dot{Q}_{AO} als ‚Goldstandard‘.

Ergebnisse und Schlussfolgerung: Die Messungen des HZVs mit der Thermodilutionstechnik mittels eines PAK überschätzte das HZV mit einer mittleren Differenz von 2,1 L/min in lungengesunden Schweinen und von 2,7 L/min nach Induktion des ALI verglichen zur Messung des \dot{Q}_{AO} . Auch Messungen während niedriger ECMO-Blutflüsse ($\dot{Q}_{EC}/\dot{Q}_{AO} \leq 50\%$) zeigten eine klinisch relevante Differenz der beiden Messmethoden von im Mittel 1,3 L/min in lungengesunden Tieren und 1,5 L/min nach Induktion des ALI. Eine Steigerung der ECMO-Blutflüsse ($\dot{Q}_{EC}/\dot{Q}_{AO} 75 - 125\%$) resultierte in einer Zunahme der Differenz auf 2,7 L/min in gesunden und 3,7 L/min in lungenkranken Tieren. Bei einem $\dot{Q}_{EC}/\dot{Q}_{AO}$ -Verhältnis von 75% betrug die Differenz 1,5 L/min in gesunden Tieren und 1,7 L/min nach Induktion des ALI bei einem mittleren \dot{Q}_{AO} von 4,3 L/min (lungengesund; 4,5 L/min nach Induktion des ALI).

Die Differenz zwischen beiden Messmethoden nahm somit mit dem steigenden extrakorporalen Blutfluss sowie mit der darunter zunehmenden Rezirkulationsfraktion zu. Die unter laufender V-V ECMO-Therapie beobachteten, zweigipfligen Thermodilutionskurven weisen darauf hin, dass das Injektat partiell in die Hergabekanüle drainiert wurde und – wie das durch die Rückgabekanüle infundierte Blut – durch das extrakorporale System ‚rezirkulierte‘. Eine klinisch relevante Überschätzung des HZVs trat auch bei niedrigen ECMO-Blutflüssen und ohne hohe vorliegende R_f auf. Es muss angenommen werden, dass weitere Einflussfaktoren – wie z.B. eine Verdünnung des kalten Injektatboluses durch den extrakorporalen Blutfluss über die Rückgabekanüle in der Vena cava superior – die Messungen verfälschten.

Zusammenfassend überschätzten thermodilutionsbasierte Messungen des HZVs mittels eines PAK das tatsächliche HZV unter V-V ECMO-Therapie auch bei niedrigen ECMO-

Blutflussraten um annähernd 50%. Der Fehler nahm mit Erhöhung des ECMO-Blutflusses und der Rezirkulationsfraktion zu und ist zumindest teilweise durch Rezirkulation des kalten Injektatbolus durch das ECMO-System erklärbar.

(Text teilweise in Anlehnung an den Abstrakt sowie Auszüge der oben genannten Publikation; Übersetzung durch den Autor)

2.5 Covid-19-Erkrankte mit schwerem, therapierefraktären ARDS benötigen eine prolongierte ECMO-Therapie für ein ITS-Überleben verglichen mit Erkrankten ohne Covid-19-Infektion

Russ M, Menk M, Graw JA, Skrypnikov V, Hunsicker O, Rudat K, Weber-Carstens S, Francis RCE, Pickerodt PA.

COVID-19 Patients Require Prolonged Extracorporeal Membrane Oxygenation Support for Survival Compared with Non-COVID-19 Patients.

Crit Care Explor. 2022 Mar 29;4(4):e0671.

PMID: 35372842 / <https://doi.org/10.1097/CCE.0000000000000671>

Die Originalarbeit ist aus Gründen des Urheberrechts hier nicht veröffentlicht und unter folgendem Link abrufbar:

https://journals.lww.com/ccejournal/fulltext/2022/04000/covid_19_patients_require_prolonged_extracorporeal.10.aspx

Hintergrund: Die weltweit hohe globale Inzidenz von Patient:innen mit Covid-19-Pneumonie resultierte in einer hohen Anzahl ARDS-Erkrankter mit therapierefraktärer Hypoxämie und entsprechender Zunahme der Behandlungsfälle einer V-V ECMO. Gepoolte kleinere Datensätze, die zu Beginn der Covid-19-Pandemie veröffentlicht wurden, legten eine ECMO-Überlebensrate von Erkrankten von nur 10% nahe [171]. Eine spätere Auswertung der Daten des ELSO-Registers durch Barbaro und Kolleg:innen (2020) ergab zwar ein 90-Tagesüberleben von 37%, jedoch waren nur 30% dieser Überlebenden der ECMO-Therapie nach 90 Tagen intensivstationärer Behandlung in ein Rehabilitationszentrum oder in die Häuslichkeit entlassen [124]. Aufgrund der Eigenschaft von SARS-CoV-2 eine pulmonale Anreicherung von Makrophagen zu induzieren, die ein profibrotisches Transkriptom und Proteom besitzen [172], könnte eine prolongierte ECMO-Therapie notwendig sein, um ein Überleben der ECMO-Therapie und intensivstationären Behandlung zu unterstützen.

Zielsetzung und Methodik: ARDS-Erkrankte einer prospektiven ECMO-Pilotstudie (ClinicalTrials.gov: NCT03200314, Ethikvotum EA2/083/17) sowie einer laufenden prospektiven ECMO-Studie des eigenen Zentrums (NCT04754854, Ethikvotum EA1/156/20), wurden hinsichtlich einer Covid-19-Infektion stratifiziert. Das Überleben der

intensivmedizinischen Behandlung wurde in Abhängigkeit von der ECMO-Behandlungsdauer und der zugrundeliegenden Covid-19-Infektion (16 Erkrankte) im Vergleich zu Erkrankten ohne Covid-19-Infektion (nicht-Covid-19; 18 Erkrankte) untersucht. Die Befunde aller computertomographischen (CT) Untersuchungen der Lunge wurden zusätzlich auf CT-morphologische Hinweise für einen pulmonalen, fibrotischen Umbau überprüft. Die Kolleg:innen der Radiologie, welche die CT-Befunde erstellten, waren in die Studie nicht involviert.

Eine retrospektive Kohorte von 346 ARDS-Erkrankten des eigenen Zentrums, die zwischen 2007 und 2018 einer V-V ECMO Therapie bedurften, wurde bezüglich der ECMO-Therapiedauer und der dem ARDS zugrundeliegenden Ätiologie untersucht, um zwischen dem Einfluss viraler Pneumonien ausgenommen SARS-CoV-2 und einer Covid-19-Infektion auf die notwendige ECMO-Therapiedauer zu differenzieren.

Auf Grund des kleinen Datensatzes mit fehlender Normalverteilung (D'Agostino Person) wurden zweiseitige, non-parametrische Tests angewendet (Mann-Whitney U, Fisher Exakt) bei Annahme statistischer Signifikanz für einen p-Wert kleiner 0,05. Vergleiche von Kaplan-Meier-Kurven wurden mittels Log Rank Test durchgeführt.

Ergebnisse und Schlussfolgerung: Covid-19-Erkrankte unterschieden sich nicht in Bezug auf Vorerkrankungen von Nicht-Covid-19-Erkrankten. ARDS-Erkrankte mit zu Grunde liegender Covid-19-Infektion wurden im Median 27 Tage länger mit einer V-V ECMO therapiert als nicht-Covid-19-Erkrankte bei vergleichbarem Überleben der intensivmedizinischen Behandlung. Nach zweiwöchiger Therapie bedurften alle Covid-19-Erkrankte immer noch der ECMO-Therapie, während 20% der Nicht-Covid-19-Erkrankten, welche die ECMO/ITS-Therapie überlebten, erfolgreich von der ECMO entwöhnt waren. Die Mehrheit aller Covid-19-Erkrankten zeigte CT-morphologische Anzeichen eines pulmonalen fibrotischen Umbaus, während diese Anzeichen nur bei einem Überlebenden der ECMO-Therapie ohne Covid-19-Infektion festgestellt wurde.

ARDS-Erkrankte, die zwischen 2007 und 2018 an unserem Zentrum therapiert wurden, zeigten eine mediane ECMO-Therapiedauer von 15 Tagen, die sich hinsichtlich der unterschiedlichen Ätiologien des ARDS nicht signifikant unterschied. Speziell für Überlebende der ECMO-Therapie mit Influenza A-Pneumonie sowie für Überlebende der ECMO-Therapie

mit ambulant erworbener bakterieller Pneumonie betrug die ECMO-Therapiedauer im Median jeweils 13 Tage.

Zusammenfassend deutet diese vorläufige Analyse daraufhin, dass I) die ECMO-Therapiedauer Covid-19-Erkrankter deutlich verlängert ist verglichen mit Nicht-Covid-19-Erkrankten und II) unter der prolongierten Therapie ITS-Überlebensraten erreicht werden, die mit in der aktuellen Literatur berichteten Überlebensraten vergleichbar sind [124]. Retrospektive Daten widerlegen einen ähnlichen Zusammenhang zwischen viralen Infektionen mit anderen Erregern als SARS-CoV-2 (speziell Influenza-A) und der ECMO-Therapiedauer überlebender ARDS-Erkrankter. Vielmehr scheinen die mittlerweile nachgewiesenen, profibrotischen Eigenschaften von SARS-Cov-2 ursächlich für die prolongierte ECMO-Therapiedauer.

*(Text teilweise in Anlehnung an den Abstrakt sowie Auszüge der oben genannten Publikation;
Übersetzung durch den Autor)*

3. Diskussion

3.1. Zielsetzung

Infolge der komplexen Pathophysiologie des ARDS sowie der multimodalen konservativen wie extrakorporalen Therapie, die zum Überleben kritisch Erkrankter bis zur *restitutio* häufig notwendig ist, können einige Hypothesen nur experimentell – unter bestmöglicher Kontrolle aller Einflussfaktoren – überprüft werden. Die im zweiten Kapitel vorgestellten wissenschaftlichen Arbeiten hatten das Ziel, speziell solche Fragestellungen zur Pathophysiologie des ARDS und der Optimierung der extrakorporalen Therapie zu untersuchen, die einem klinischem Umfeld nicht zu beantworten sind.

Dafür wurden systematisch zuerst geeignete Modelle etabliert, die:

- eine Überprüfung des Einflusses von Azidämie und Hypoxämie auf die extrapulmonale Organdysfunktion unterstützen (s. 2.1)
- prolongierte Untersuchungen einer multimodalen extrakorporalen Therapie mit klinisch verwendeten Systemen ermöglichen (s. 2.2).

Im Anschluss erfolgte die Untersuchung des Einflusses einer erhöhten Protonenbelastung auf Grund der in ARDS-Erkrankten häufigen Azidämie und Hypoxämie auf die Entstehung eines akuten Nierenschadens unabhängig von einem inflammationsbedingten *organ crosstalk* (s. 2.2).

Danach wurde die Hypothese, dass die Rezirkulation von Blut durch das extrakorporale Verfahren thermodilutionsbedingte Messungen des HZVs im Falle einer V-V ECMO verfälscht, überprüft und das Ausmaß der Messwertabweichung näher quantifiziert (s. 2.4).

Bedingt durch Zunahme extrakorporaler Lungenersatzverfahren im Rahmen der Covid-19-Pandemie wurde die Überprüfung der Hypothese, dass Covid-19-Erkrankte prolongierte extrakorporale Unterstützung im Vergleich zu Nicht-Covid-19-Erkrankten benötigen, um ein Überleben der intensivmedizinischen Therapie zu erreichen, notwendig. Dafür wurden vorläufige Daten zweier prospektiver Studien gepoolt ausgewertet und mit einer retrospektiven Kohorte von ARDS-Erkrankten ohne Covid-19 Infektion verglichen (s. 2.5).

3.2. Experimentelle Modelle

3.2.1 Hypoxämie/Azidämie-Modell

Die etablierten Modelle eines akuten Lungenschadens beruhen auf einer direkten Applikation von Endotoxinen oder lebenden Bakterien, bzw. einer direkten Induktion einer pulmonalen Schrankenstörung (s. Tabelle 2, Kapitel 1.3.1) mit ausgeprägter pulmonaler und systemischer Inflammation und (in Abhängigkeit vom Beatmungs- und Flüssigkeitsregime) in einer partiellen Resolution der Gasaustauschstörung und Azidämie oder in einer zügigen Dekompensation ohne prolongierte Phase von ‚stabilem Sauerstoffmangel und Azidämie‘ [160, 173, 174].

Selbst Modelle mit primär ‚sterilem‘ Schädigungsmechanismus – wie auf Säureaspiration oder Surfactantdepletion beruhende Modelle – führen zeitnah zu in einer intra- und extrapulmonalen Inflammationsreaktion ohne ‚stabile‘ Hypoxämie/Azidämie [175] und benötigen bspw. eine zusätzliche systemische Infusion von HCl zur Titration der angestrebten Säure-Basen-Störung [176].

Eine maschinelle Beatmung mit hypoxischen Gasgemischen führt – in Abhängigkeit von der verwendeten F_{iO_2} – zwangsläufig auch bei lungengesunden Organismen zu einer relevanten Hypoxämie, ist jedoch in narkotisierten Schweinen mit Ausnahme von Neonaten und Ferkeln nicht geeignet, um zumindest unter Normoventilation eine relevante ‚stabile‘ Azidämie zu induzieren [177, 178], solange kein Trigger für eine erhöhte Sauerstoffextraktion oder Kompromittierung der systemischen Zirkulation gesetzt wird [179].

Die Induktion und Aufrechterhaltung einer Azidämie durch kontinuierliche Säureinfusion ist vor allem für Salzsäurelösungen beschrieben [180, 181], da die Infusion von Milchsäurelösungen besonders in Schweinen auf Grund einer hohen renalen und hepatischen Laktatclearance [182] nicht in einer relevanten Azidämie resultiert oder sehr hohe lokale Konzentration erfordert, die zu Hämolyse bzw. direkter hämodynamischer Dekompensation führen können [183, 184].

Neben direkten Schädigungsmechanismen durch zellulären Sauerstoffmangel oder der Säure-Basen-Störung im untersuchten Endorgan, ist eine Inflammationsreaktion, die durch alveoläre Hypoxie [185] oder systemische Azidämie [186] induziert werden kann, als ursächlich für die beobachtete Dysfunktion jedoch nicht *a priori* auszuschließen. Zusammenfassend aktiviert eine Hypoxie in adaptiven wie nicht-adaptiven Immunzellen proinflammatorische Stoffwechselwege [187], was besonders in alveolären Makrophagen

stattzufinden scheint [188]. Eine Erhöhung der Expression proinflammatorischer Moleküle wie TNF- α oder IL-6 ist für isolierte Zellpopulationen wie alveoläre Makrophagen [189] oder Makrophagen-ähnlicher Zellreihen (RAW 264.7, murine Makrophagen-ähnliche Zellreihe) für eine Exposition gegenüber Säuren beschrieben [190], während die Rolle einer Azidämie zur Induktion einer systemischen Inflammation *in vivo* sowie der resultierende klinische Effekt letztlich nicht vollständig geklärt ist [186]. Kellum und Kolleg:innen konnten bspw. keine klare Veränderung zirkulierender Cytokine durch Infusion unterschiedlich konzentrierter Salzsäurelösungen in einem Sepsismodell (Blinddarmligatur und Punktion in narkotisierten, beatmeten Ratten) beobachten [191], während Pedoto und Kolleg:innen nach Infusion von Salzsäure in narkotisierten, beatmeten Ratten eine Zunahme der pulmonalen Myeloperoxidaseaktivität als Marker einer Aktivierung pulmonaler Neutrophiler feststellten [192], wobei die Zunahme nicht mit der Konzentration der Säurelösung anstieg und durch medikamentöse Kompensation des begleitenden Blutdruckabfalls zumindest tendenziell abgeschwächt wurde [192]. Interessanterweise wirkt die experimentelle Induktion einer respiratorischen (hyperkapnischen) Azidose durch Beatmung mit Gasgemischen mit erhöhtem Kohlendioxidpartialdruck in isoliert beatmeten und perfundierten Lungen [193] sowie experimentell *in vivo* anti-inflammatorisch [194, 195].

Histologische Untersuchungen von in Paraffin eingebetteten Lungenproben, die jeweils direkt nach Versuche der in Kapitel 2.1 beschriebenen Versuche gewonnen wurden, zeigten in einer späteren Untersuchung ein mit der Literatur weitgehend vergleichbares Bild hinsichtlich der zellulären pulmonalen Entzündungsreaktion auf Exposition gegenüber Hypoxie/Azidämie [196]. Die pulmonale Leukozyteninfiltration (bestimmt anhand semiquantitativer Scores) fiel in den Tieren am geringsten aus, die neben der Exposition gegenüber den extrakorporalen Verfahren maschinelle Beatmung und CVVHF zusätzlich einer gemischten (hyperkapnisch-metabolischen) Azidämie ausgesetzt waren, während die weitere Exposition gegenüber einer Hypoxämie die pulmonale Entzündungsreaktion wieder verstärkte (wobei einschränkend festgestellt werden muss, dass immunhistochemische Verfahren nicht angewendet wurden) [196].

In der Zusammenschau muss auch bei Untersuchungen mit dem beschriebenen Hypoxie/Azidämie Modell der mögliche Einfluss einer Inflammationsreaktion durch entsprechende Kontrollgruppen (bspw. jeweils mit und ohne Hypoxämie) und histologische Untersuchungen überprüft werden.

Durch die in Kapitel 2.1 beschriebene Kombination aus lungenprotektiver Beatmung, kontinuierlicher Infusion einer niedrig konzentrierten Salz-/Milchsäurelösung und schrittweiser Reduktion der F_{iO_2} wurde die prolongierte Einstellung konstant erniedrigter arterieller pH-Werte innerhalb enger Grenzen bei gleichzeitig vorliegender Hypoxämie ohne Zeichen einer Hämolyse unterstützt. Die Anpassung der infundierten Säuredosis oder die gleichzeitige Verwendung eines von der pulmonalen Decarboxylierung unabhängigen Puffers (wobei aktuell nur THAM klinische Anwendung findet) kann eine vorzeitige hämodynamische Dekompensation einzelner Versuchstiere vermeiden und die Gesamtanzahl notwendiger Versuche reduzieren [183].

3.2.2 Two-Hit-Modell aus Surfactantdepletion und VILI

Surfactantdepletion durch wiederholtes Lavagieren der Lunge induziert zügig, gut reproduzierbar und hinsichtlich des Schweregrades der Oxygenierungsstörung gut steuerbar, einen akuten Lungenschaden mit Atelektasenbildung, Reduktion der pulmonalen Compliance, Zunahme des Rechts-Links-Shunts, Hypoxämie, Azidämie sowie mit histologischen Schäden wie der Desquamation des alveolären Epithels [140] und lokaler pulmonaler Entzündungsreaktionen [197].

Da eine mechanische Dehnung einen potenten Reiz für Alveolarzellen Typ II darstellt, unmittelbar Surfactant durch Exozytose zu sezernieren [198, 199], kann eine maschinelle Beatmung in Abhängigkeit von den applizierten Atemwegsdrücken die induzierte Pathologie teilweise aufheben. In Untersuchungen zur dosisabhängigen Wirksamkeit einer Surfactantherapie in Kombination mit unterschiedlichen Beatmungsmodi von van Kaam und Kolleg:innen zeigten bspw. die Ferkel der Kontrollgruppe (die kein Surfactant erhalten hatten) bereits eine Stunde nach Induktion des Lungenschadens unter maschineller Beatmung nach einem standardisierten Rekrutierungsmanöver wieder einen mit ihren Ausgangswerten vergleichbaren Gasaustausch, der sich nicht relevant von den Werten der Surfactant-Gruppen unterschied. Damit gelang der Arbeitsgruppe in dem gewählten Modell keine Überprüfung ihrer Hypothese (der Wirksamkeit der Surfactantgabe) [200]. Der Effekt ist nicht spezieabhängig und wurde in ähnlicher Weise bspw. auch bei Kaninchen festgestellt [201], wobei CT-Untersuchungen in juvenilen Schweinen demonstrieren, dass die zügige Verbesserung des Gasaustausches erwartungsgemäß auf einer weitgehenden Wiedereröffnung und Belüftung der lavagierten Lungenabschnitte beruht [202].

Das Surfactantdepletionsmodell unterstützte dementsprechend bspw. Arbeiten der eigenen Arbeitsgruppe zur Beatmung mit einer automatisierten Einstellung von F_{iO_2} , Atemfrequenz und T_v durch Verwendung von physiologischen, geschlossenen Regelkreisen (physiological closed-loop controlled medical device; PCLC) [203] in tief narkotisierten juvenilen Schweinen, jedoch nicht Arbeiten zur automatisierten Durchführung einer PEEP-Treppe zur Einstellung des ‚best PEEP‘ [204] oder anteiliger assistierter Spontanatmung in tiefer, ununterbrochener Vollnarkose [163].

Die Kombination aus Surfactantdepletion mit konsekutiver passagerer lungenschädigender Beatmung könnte die Rekrutierbarkeit des akuten Lungenschadens deutlich reduzieren, jedoch berichten Autor:innen früher publizierter VILI-Versuche teilweise über Mortalitätsraten von 100% in Ratten, die innerhalb einer Stunde nach lungenschädigender Beatmung erreicht wurden [66]. Yoshida und Kolleg:innen induzierten ein ALI in narkotisierten juvenilen Schweinen durch Surfactantdepletion gefolgt von einer lungenschädigenden Beatmung für drei Stunden mit reduzierter Beatmungsinvasivität im Vergleich zu herkömmlichen VILI-Modellen und wiederholter Anpassung der Beatmungsdrücke anhand der sich ausbildenden Oxygenierungsstörung (durch fünfzehnminütige BGA-Abnahme und Anpassung der Beatmungsdrücke anhand einer gestuften Tabelle) [205]. Das so induzierte ALI war mit geringer interindividueller Ausprägung reproduzierbar und auch während Phasen assistierter Spontanatmung (in ununterbrochener Vollnarkose) ‚stabil‘ gemessen an der Gasaustauschstörung (Untersuchungen zum histologischen Nachweis eines Gewebeschadens, Veränderungen der alveolo-kapillären Barriere oder einer Inflammation wurden nicht berichtet) [205].

Durch die Anpassung der Methode im Rahmen der Modelletablierung zu einer volumenkontrollierten, druckbegrenzten lungenschädigenden Beatmung mit ‚fixem‘ Tidalvolumen und oberer Druckgrenze (s. Kapitel 2.3), wurde die Invasivität der Beatmung ‚automatisch‘ und ohne wiederholte Veränderungen der Einstellungen an die zunehmende Lungenschädigung angepasst (da Tiere mit abnehmender pulmonaler Compliance eine weitere Limitierung der Tidalvolumina durch Erreichen der oberen Druckgrenze erfuhren). Die niedrige Atemfrequenz unterstützte die vollständige Expiration in allen – auch langsamen – Lungenkompartimenten. Die Ausbildung eines Pneumothorax oder eine plötzliche hämodynamische Dekompensation wurden nach Anpassung des VILI-Protokolls nicht beobachtet (s. Kapitel 2.3).

Die von uns beschriebene Kombination aus Surfactantdepletion und VILI induzierte CT-morphologisch sowie in post-mortem-Untersuchungen nachweisbare Lungenschäden, die in einigen Eigenschaften mit pathologischen Befunden humaner ARDS-Lungen vergleichbar waren. Der akute Lungenschaden zeigte sich auch nach wiederholten Rekrutierungsmanövern und Beatmung mit einem hohen PEEP hinsichtlich der Gasaustauschstörung stabil (s. Kapitel 2.3) und ermöglichte zu einem späteren Zeitpunkt die Testung einer automatisierten PEEP-Treppe und folgender assistierter Spontanatmung (in tiefer, ununterbrochener Vollnarkose) in Versuchen mit PCLC [163].

3.3. Der Einfluss von Azidämie und Hypoxämie auf die Entstehung akuter Nierenschäden

Auf Grund des deutlichen Überlebensvorteils, den maschinell beatmete ARDS-Erkrankte durch lungenprotektive Beatmungsregime mit Reduktion der Tidalvolumina erfahren (s. Kapitel 1.2.1), ist eine Decarboxylierungsstörung bei beatmeten ARDS-Erkrankten häufig und wird unter dem Konzept der ‚permissiven Hyperkapnie‘ weitgehend (in Abhängigkeit von der hämodynamischen Situation und des arterielle pH-Wertes) toleriert [81]. Zudem ist die Möglichkeit der pulmonalen Kompensation einer metabolischen Azidose (bspw. im Rahmen einer Sepsis) dann ebenfalls eingeschränkt [206]. In beiden Fällen erhöhen die Nieren als weitere Regulatoren des Säure-Basen-Haushalts die Retention von Bikarbonat und sezernieren aktiv Protonen, die u.a. an Ammoniak gebunden mit dem Urin ausgeschieden werden [168].

Für ARDS-Erkrankte konnten Nin und Kolleg:innen mit der retrospektiven Auswertungen von drei großen Studienkohorten nachweisen, dass P_aCO_2 -Werte größer 50 mmHg, die während der ersten 48 Stunden maschineller Beatmung gemessen wurden, mit einem höheren adjustierten Risiko zu versterben assoziiert waren als Werte kleiner 50 mmHg. Gleichzeitig beobachteten sie eine signifikant höheren Rate von Organdysfunktionen hinsichtlich eines Nierenversagens und kardiovaskulären Versagens bei hyperkapnischen ARDS-Erkrankten bezogen auf einen P_aCO_2 von größer 50 mmHg [207].

Jaber und Kolleg:innen demonstrierten darüber hinaus in einem multizentrischen RCT, dass die Pufferung einer metabolischen Azidämie (ab einem arteriellen pH-Wert kleiner 7,2) mit Natriumbikarbonat bei kritisch Erkrankten zwar zu keinem Unterschied in der 28-Tages-Mortalität führt, aber die Mortalität in der Subgruppe der Erkrankten, die zum Studieneinschluss ein AKI vorwiesen (*acute kidney injury network-criteria* Stadium II-III),

senkte und zu insgesamt einer geringeren Anwendung einer Nierenersatztherapie führte (Anwendung einer Nierenersatztherapie: 35% vs. 52%, $p = 0,0009$, für Natriumbicarbonatinfusion vs. Kontrolle).

Trotz zahlreicher experimenteller Arbeiten zum energieabhängigen Protonentransport in renalen Tubuluszellen [208] und dem Nachweis, dass eine Erhöhungen des Kohlendioxidpartialdrucks in isolierten Kaninchen-Nephronen innerhalb von Minuten zu einer Fusion H^+ -ATPasen-reicher zytoplasmatischer Vesikel mit der luminalen Seite von Nierentubuluszellen und erhöhter H^+ -Sekretion führt [209], waren zum Zeitpunkt unserer Untersuchung keine Arbeiten bekannt, die überprüften, in wie weit eine erhöhte renale Protonenexkretion, besonders unter vermindertem Sauerstoffangebot, die Entstehung eines AKI begünstigt.

Die umfangreichen Untersuchungen der Nieren von tief narkotisierten, beatmeten Schweinen nach Exposition gegenüber einer Azidämie im Vergleich zu einer Kontrollgruppe mit ‚normalem‘ Säure-Basen Haushalt und Sauerstoffangebot zeigten, dass auch eine kurzzeitige Azidämie von nur fünf Stunden in histologisch nachweisbaren Nierenzellschäden resultiert. Dieser Effekt wurde durch Reduktion des Sauerstoffangebots verstärkt (s. Kapitel 2.2).

Wie in Kapitel 3.2.2 dargestellt, ist ein Zusammenhang zwischen einer möglicher Weise induzierten Inflammationsreaktion durch Azidämie oder Hypoxämie und den beobachteten zellulären Schäden aufgrund des Modells nicht prinzipiell auszuschließen und erfordert eine gezielte Überprüfung. Tatsächlich resultierte die Exposition gegenüber Azidämie/Hypoxämie und einer CVVHF in der entsprechenden Gruppe in einem signifikanten Anstieg der plasmatischen IL-18 und IL-6-Konzentration (wenn auch nur in dieser Gruppe), allerdings zeigten die Subgruppenanalyse keinen Zusammenhang zwischen hohen zellulären Konzentrationen proinflammatorischer Mediatoren und zellulären Nierenschäden. Auch die zusätzliche Exposition gegenüber einer weiteren extrakorporalen Therapie (CVVHF vs. Kontrollgruppe) veränderte diese Beobachtung nicht, obwohl auch *low cut-off* Hämofilter (mit einem Grenzwert für das Molekulargewicht von elimierbaren Molekülen von ca. 30 Kilodalton) proinflammatorische Mediatoren wie IL-6 oder IL-8 eliminieren [210] und zusätzlich eine Adsorption an extrakorporalen Membranen stattfindet [211]. Einschränkend ist dabei zu erwähnen, dass die CVVHF während der Azidämie/Hypoxie-Phase unter Rezirkulation des Ultrafiltrates betrieben wurde (da die Säure-Basen Störung zu diesem Zeitpunkt nicht

korrigiert werden sollte) und nur für eineinhalb Stunden eine Therapie mit Verwurf des Ultrafiltrates erfolgte.

Die wesentliche Limitation der Arbeit liegt jedoch in der Entnahme der Nieren ca. 2 Stunden nach Beendigung der Azidämie/Hypoxämie-Phase ohne serielle Verlaufsuntersuchungen auf Grund des komplexen Versuchsaufbaus, inklusive zweier extrakorporaler Verfahren. Tatsächlich zeigen bspw. Studien mit serieller Entnahme der Nieren nach Hämorrhagie und Re-Transfusion in Rhesusaffen bei Entnahme nach zwei und vier Stunden nach Insult eine gesteigerte Vakuolisierung der Nierentubuluszellen, die bei Entnahme nach 16 Stunden bereits wieder rückläufig war [212]. Selbst irreversible Zellschäden wie die Auflösung der Zellmembran und Desquamation von Tubuluszellen von der Basalmembran zeigen in Ischämie-Modellen in Ratten in seriellen Verlaufsbeobachtungen nach 48 Stunden eine weitgehende Regeneration durch Teilung überlebender Zellen [213].

Nierenbiopsien von Erkrankten mit AKI zeigen vergleichbare histologische Pathologien wie zytoplasmatische Vakuolisierungen oder den Verlust des tubulären Bürstensaums [214]. Auch die experimentell beobachtbare Regeneration zellulärer Schäden passt zum klinischen Verlauf des AKI, das a.e. bei zwei Dritteln der Erkrankten innerhalb von sieben Tagen rückläufig ist [215].

Zusammenfassend unterstützen unsere experimentellen Ergebnisse die Hypothese, dass eine erhöhte renale Protonenexkretionslast, besonders unter reduziertem Sauerstoffangebot, einen Insult in der multifaktoriellen Pathogenese des AKI darstellt. Die klinische Bedeutung, besonders hinsichtlich der Optimierung der extrakorporalen Therapie, ist dabei ungeklärt. Der hohe Überlebensvorteil, den eine Limitierung der Beatmungsinvasivität bei ARDS-Erkrankten zeigt, sowie der weiterhin ungeklärte optimale Zeitpunkt des Beginns einer Nierenersatztherapie und deren Modalität [216-218] erfordern weitere experimentelle und klinische Untersuchungen.

3.4. Die Validität thermodilutionsbasierter HZV-Messungen während V-V ECMO

Die Oxygenierungsleistung einer V-V ECMO ist – bei funktionsfähiger ‚moderner‘ Membran mit nahezu hundertprozentiger Aufsättigung des Blutes während der Passage durch den Oxygenator und relevanter Erhöhung des im Blut gelösten Anteils des Sauerstoffs auf Grund der hohen Partialdruckdifferenz [219, 220] – vom Verhältnis des ECMO-Blutflusses (\dot{Q}_{EC}) zum HZV des Erkrankten abhängig [221]. Dabei muss zumindest rechnerisch ein

Verhältnis von \dot{Q}_{EC} zu HZV von 2/3 erreicht werden, um eine arterielle Sauerstoffsättigung von 80% zu erzielen (bei einer Hämoglobinkonzentration von 7 g/dL und nicht vorhandener pulmonaler Sauerstoffaufnahme) [222]. Zur genauen Anpassung des \dot{Q}_{EC} im Verhältnis zum HZV [221] und besonders zur Optimierung des HZVs im Fall einer therapierefraktären Hypoxämie an V-V ECMO [223, 224] ist die Messung des HZVs notwendig.

Die klinische Realität hinsichtlich des erweiterten hämodynamischen Monitorings kritisch Erkrankter ist die kontinuierliche Abnahme Indikator-basierter Methoden (z.B. Kälte, Farbstoff) zugunsten des vermehrten Einsatzes der Echokardiographie [225, 226], nicht zuletzt aufgrund des fehlenden Nachweises eines verbesserten Überlebens von kritisch Erkrankten durch ein erweitertes Monitoring mit einem PAK verglichen mit einem ‚Standardmonitoring‘ in gemischten Kollektiven kritisch Erkrankter [227, 228] oder speziell ARDS-Erkrankter [229].

Der Erwerb suffizienter – selbst grundlegender – echokardiographischer Fähigkeiten ist jedoch zeitaufwendig [230], die Untersuchung ist besonders bei beatmeten Erkrankten häufig erschwert und lagerungsabhängig nur eingeschränkt möglich [231]. Zudem bietet die Echokardiographie keine kontinuierliche Überwachungsmöglichkeit [225]. Daher wird ein erweitertes hämodynamisches Monitoring mittels PAK zusätzlich zur Echokardiographie bei ARDS-Erkrankten mit drohendem Rechtsherzversagen von einigen Autor:innen weiter explizit empfohlen [232, 233], bzw. sollte gemäß ELSO -Empfehlungen während V-V ECMO-Therapie im Fall einer rechtsventrikulären Dysfunktion erwogen werden (wobei auf die unzuverlässige HVZ-Messung in der Empfehlung hingewiesen wird) [106]. Gemäß der Daten der LUNG SAFE-Studie wurde ein PAK bei 6,2 % aller Erkrankten mit schwerem ARDS genutzt [7]. Trotz der bekannten Limitationen der Validität der HZV-Messung mit einem PAK im Fall eines partiellen Verlusts des Indikators durch bspw. Vitien oder Shunts [234] wird ein PAK klinisch – wenn einmal etabliert – auch während V-V ECMO zur Messung des HZVs genutzt [235, 236].

In einer kleinen Reihe differenzierter klinischer Untersuchungen zur Überprüfung der Genauigkeit der Thermodilutionstechnik mit einem PAK während einer V-V ECMO-Therapie demonstrierten Haller und Kolleg:innen durch Vergleiche mit HZV-Messungen mit Injektion von Indonyacingrün vor und nach dem rechten Atrium, dass I) das Ergebnis der Thermodilutionstechnik um mehrere Liter pro Minute vom ‚tatsächlichen‘ HZV abweichen kann und II) das der Indikator wahrscheinlich anteilig durch das extrakorporale System rezirkuliert (s. Kapitel 2.4).

Auf Grund der klinischen Natur der Studie und der technischen Möglichkeiten zum Untersuchungszeitpunkt, war eine Untersuchung des Einflusses verschiedener ECMO-Blutflüsse auf die Validität der HZV-Messung sowie der Einfluss der Rezirkulation von Blut durch das ECMO-System nicht möglich. In einem Großtiermodell verglichen wir die Thermodilutionstechnik mittels eines PAKs mit der ultraschallbasierten Flussmessung des HZVs an der Aortenwurzel. In diesen Untersuchungen wiesen wir nach, dass HZV-Messungen mit einem PAK während V-V ECMO-Therapie im lungengesunden Organismus und nach Induktion eines akuten Lungenschadens

- auch bei niedrigen ECMO-Blutflüssen keine klinisch sinnvolle Messgenauigkeit erzielen
- mit steigendem \dot{Q}_{EC} und steigender Rezirkulationsfraktion (R_f) einen größeren Fehler aufweisen
- auf dem partiellen Ansaugen des Kälteinjektats und der Rezirkulation durch den extrakorporalen Kreislauf beruhen.

Loosen und Kolleg:innen verglichen die Messung des Schlagvolumens (SV) mittels transpulmonaler Thermodilution (TPTD) mit Messung des SV mittels TEE wiederholt bei 20 Erkrankten an V-V ECMO und stellten eine mittlere Differenz der Messwerte von 28 mL fest, was bei HZV-Messungen einer Differenz von ca. 2 L/min entsprechen würde (ein SV von 70 mL und eine Herzfrequenz von 70 Schlägen/min vorausgesetzt) [237] und unsere Interpretation der Daten unterstützt.

Limitierend ist dabei, dass das Phänomen des partiellen Ansaugens des Kältebolus in die Hergabekanüle – wie das Phänomen der Rezirkulation von Blut durch das V-V ECMO-System – einer multifaktoriellen Genese aus Lage der Kanülen zueinander und zum Injektionsport des Kältebolus, der rechtskardialen Funktion, einer Trikuspidalklappeninsuffizienz, dem ECMO-Blutfluss und nicht zuletzt den intrathorakalen Drücken unterliegt [238]. Dazu passend stieg das Ausmaß der Messabweichung in unseren Untersuchungen nicht linear mit der Größe des ECMO-Blutflusses, sondern scheint multifaktoriell bedingt (s. Kapitel 2.4), was eine einfache rechnerische Korrektur der Abweichung thermodilutionsbasierter HZV-Messungen nach Korrektur eines Ausgangswertes durch ein unabhängiges Verfahren wahrscheinlich verhindert.

Letztlich ist die Häufigkeit einer Rezirkulation von Blut während highflow V-V ECMO-Therapie und die klinische Relevanz experimentell festgestellter Einflussfaktoren wie des

Kanülenabstandes [239] nie in einem größeren Kollektiv ARDS-Erkrankter untersucht worden. Vorläufige Daten einer im eigenen Zentrum laufenden Observationsstudie (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04754854) deuten darauf hin, dass vor allem die rechtskardiale Dysfunktion entscheidend für die Größe der R_f ist.

Zusammenfassend legen die Daten unserer Untersuchung nahe, dass HZV-Messungen mit der Thermodilutionstechnik mit einem PAK während einer V-V ECMO-Therapie klinisch nicht sinnvoll sind. Klinische Daten eines kleinen Patientenkollektivs bestätigen diese Beobachtung für Messungen des HZVs mittels TPTD.

3.5. Die ECMO-Therapiedauer und das Überleben Covid-19-Erkrankter

Der SARS-CoV-2 induzierte fibroproliferative pulmonale Umbau resultiert u.a. in langen intensivstationären Therapiedauern und erfordert ggf. eine prolongierte ECMO-Therapiedauer (s. Kapitel 1.1.5 und 2.5), um zumindest das Überleben C-ARDS-Erkrankter zu ermöglichen. Frühe Auswertungen des ELSO-Registers untersuchten zwar die Überlebensraten dieser Erkrankten in Bezug auf eine ECMO-Therapie, jedoch nicht unter Berücksichtigung der ECMO-Therapiedauer, besonders verglichen mit ARDS-Erkrankten ohne Covid-19-Pneumonie [124], wobei eine spätere Analyse eine mediane ECMO-Therapiedauer von 14 Tagen während der ersten Welle der Covid-19-Pandemie zeigte, die sich bei später behandelten Erkrankten auf im Median 20 Tage verlängerte [240].

Die Daten unserer Observationsstudien zeigen, dass C-ARDS-Erkrankte signifikant länger mit ECMO behandelt wurden, als ARDS-Erkrankte ohne Covid-19-Pneumonie. Retrospektive Daten der eigenen Klinik demonstrieren dabei, dass die ECMO-Therapiedauer in einem gemischten Kollektiv ARDS-Erkrankter unseres Zentrums mit median 15 Tagen vergleichbar war zur ECMO-Therapiedauer, die in der EOLIA-Studie berichtet wurde [97], und dass zumindest vor der Covid-19-Pandemie keine ungewöhnlichen langen Therapiedauern üblich waren (auch nicht bspw. während der Influenza-Pandemie von 2009/2010). Darüber hinaus berichten die Kolleg:innen der Pulmonologie des ARDS/ECMO-Zentrums der Charité von einer Kohorte von 16 C-ARDS-Erkrankten, die mit einer mittleren ECMO-Therapiedauer von 36,5 Tagen behandelt wurden [172].

Zwei Metaanalysen während der Pandemie mit Einschluss von Publikationen bis Februar 2021 ergaben eine mittlere ECMO-Therapiedauer von allen (überlebenden wie verstorbenen) Covid-19-Erkrankten von 15,8 Tagen [241], bzw. 15 Tagen [242], wobei

Ramanathan und Kolleg:innen mittels univariabler Metaregressionsanalyse eine kürzer ECMO-Therapiedauer als Risikofaktor für ein Versterben von Covid-19-Erkrankten identifizierten [241]. Dieser Zusammenhang wurde in einer späteren Metanalyse mit Einschluss von Studien bis Januar 2022 erneut demonstriert, bei gleichzeitiger Zunahme der ECMO-Therapiedauer auf im Mittel 16,4 Tage und erheblichen Schwankungen zwischen den unterschiedlichen Arbeiten (mit der höchsten berichteten ECMO-Therapiedauer von im Mittel 36,9 Tagen und der kürzesten mit im Median 9 Tagen) [243].

Übereinstimmend mit histopathologischen Untersuchungen biopsierter Covid-19-Erkrankter (s. Kapitel 1.1.5) beobachteten wir eine hohe Rate radiologischer Zeichen eines pulmonalen fibrotischen Umbaus in den CT-Untersuchungen unserer C-ARDS-Erkrankten mit der Einschränkung, dass keine Lungenbiopsien im untersuchten Patientenkollektiv entnommen wurden. Die Auswertung von CT-Untersuchungen in Kombination mit Autopsiebefunden durch die Kolleg:innen der Pulmonologie bestätigten aber auch für die C-ARDS-Erkrankten des ARDS/ECMO Zentrums der Charité, dass der radiologische Nachweis eines pulmonalen fibroproliferativen Umbaus auf entsprechenden histologischen Veränderungen beruht [172].

Die fibroproliferativen Eigenschaften von SARS-CoV-2 resultieren im klinischen Verlauf in einer hohen Rate an VILI bzw. durch Patient:innen selbst verursachte Lungenschäden (patient self inflicted lung injury; PSILI) [244], wobei der Versuch einer frühzeitigen Kontrolle des Atemantriebes durch Wach-ECMO-Verfahren nicht erfolgreich war und aufgrund einer hohen Komplikationsrate abgebrochen wurde [245].

Durch die Invasivität der ECMO-Therapie, inklusive des prolongierten Kontaktes von Blut zu Fremdoberflächen und der notwendigen Antikoagulation, ist die Komplikationsrate des Verfahrens auch mit modernen Membranen und Axial-/Zentrifugalpumpen bei ARDS-Erkrankten ohne Covid-19-Pneumonie [246] sowie bei C-ARDS-Erkrankten hoch [247]. So berichteten Ling und Kolleg:innen in ihrer Metanalyse, dass ECMO-assoziierte Komplikationen bei 45,6 % aller Erkrankten auftraten [243], wobei bspw. Barbaro und Kolleg:innen von ECMO-assoziierten intrakraniellen Blutungen bei 6,4% der Erkrankten berichten [240].

In Gesamtschau unserer Daten, der Daten der Kolleg:innen der Pulmonologie und der mittlerweile bekannten makroskopischen und histologischen Veränderungen der Lungen von C-ARDS-Erkrankten spekulieren wir, dass eine Reduktion der Beatmungsinvasivität unter ECMO-Therapie bis zur zumindest partiellen Resolution der fibroproliferativen

Veränderungen den Benefit einer prolongierten ECMO-Therapie bei diesen Erkrankten bedingt. Die größte Limitation der Arbeit liegt darin, dass (auf Grund der vorläufigen Datenauswertung) bisher keine differenzierte Analyse des Verlaufs der Beatmungsinvasivität unter ECMO-Therapie erfolgt ist. Es bedarf weiterer (zumindest retrospektiver) Studien, um den möglichen Vorteil einer Reduktion der Beatmungsinvasivität unter prolongierter ECMO-Therapie der erheblichen Komplikationsrate gegenüberzustellen und Therapiekonzepte hinsichtlich des ‚besten‘ Zeitpunktes der Entwöhnung der einzelnen Verfahren zu entwickeln.

3.6. Zusammenfassung und Aussicht

Die in dieser Habilitationsschrift vorgestellten Arbeiten beleuchten spezifische Fragestellungen der Organdysfunktion und des extrakorporalen Organersatzes bei ARDS-Erkrankten durch Anpassung bestehender experimenteller Modelle des akuten Lungenversagens.

Die Etablierung eines Modelles mit gemischter Azidämie und Hypoxämie durch direkte, titrierte Säureinfusion, lungenprotektiver Beatmung und Reduktion der inspiratorischen Sauerstoffkonzentration ohne Induktion einer weiteren Pathologie (wie einer Sepsis) ermöglichte den Nachweis, dass selbst eine kurzzeitige Exposition gegenüber einer Azidämie von nur wenigen Stunden zu zellulären Nierenschäden führen kann, besonders unter hypoxämen Bedingungen, ohne dass eine Inflammationsreaktion dafür ursächlich ist. Die mögliche Inflammationsreaktion auf die Säureinfusion sowie die alveoläre Hypoxie selbst, wurde durch multiple Kontrollgruppen und umfangreiche immunhistochemische Aufarbeitung der Nierenschnitte bestmöglich ausgeschlossen. Stattdessen scheint die erhöhte, energieaufwendige renale Protonenexkretion ursächlich für die Nierenschäden und ist wahrscheinlich Teil der komplexen Pathogenese des AKI von kritisch Erkrankten.

Durch Anpassung des Surfactantdepletionsmodells gelang eine systematische Untersuchung der Validität thermodilutionsbasierter Messungen des HZVs während einer V-V ECMO-Therapie. Die Untersuchungen bestätigten die zuvor klinisch aufgestellte – aber ‚bettseitig‘ letztlich nicht überprüfbare – Hypothese, dass thermodilutionsbasierte Messungen des HZVs auf Grund eines Verlustes des Indikators in den ECMO-Kreislauf nicht valide oder auch nur klinisch hinreichend genau sind. Die Größe des Fehlers nimmt dabei mit der Höhe der Rezirkulationsfraktion des Blutes durch den extrakorporalen Kreislauf zu und

kann aufgrund der multifaktoriellen Entstehung der Rezirkulationsfraktion während V-V ECMO wahrscheinlich auch künftig nicht rechnerisch korrigiert werden.

Die letzte Arbeit der Habilitationsschrift untersuchte den Zusammenhang zwischen der ECMO-Therapiedauer und des intensivstationären Überlebens C-ARDS-Erkrankter. Die Daten unserer laufenden Observationsstudie legen dabei nahe, dass C-ARDS-Erkrankte mit therapierefraktärer Hypoxämie eine signifikant längere Unterstützung mit einer V-V ECMO benötigen als ARDS-Erkrankte, die das Lungenversagen auf Grundlage einer anderen Ätiologie als einer Covid-19-Pneumonie erworben haben.

Auf Grund der hohen Anzahl der extrakorporalen Lungenersatzverfahren während der Covid-19 Pandemie suggeriert besonders dieser letzte Aspekt der Arbeit die Dringlichkeit einer kontinuierlichen technische Optimierung der Systeme sowie der Ausarbeitung klinischer Therapieregime hinsichtlich Indikationsstellung, Zeitpunkt des Therapiebeginns und des Weanings in Bezug auf unterschiedliche extrakorporale Therapienverfahren, um einen Behandlungsbenefit bei prolongierter Anwendung sicherzustellen [248].

Problematisch ist dabei besonders die in der medizinischen Forschung beobachtbare Latenzzeit zwischen Grundlagenerkenntnis und klinischer Etablierung einer neuen Therapie von a.e. siebzehn Jahren [249], bzw. dem ‚Verschwinden‘ von Grundlagenerkenntnissen während der Phase der Translation [250].

Für gewöhnlich ist zum Zeitpunkt der Durchführung einer experimentellen Arbeit nicht abschätzbar

- wann und in welchem Umfang ein Grundlagenergebnis in der Behandlung von Patient:innen Anwendung finden wird [251]
- welche Schritte notwendig sein werden, um ein Verfahren in der Klinik zu etablieren [252]
- welcher Zusammenhang überhaupt zwischen der wissenschaftlichen Fragestellung und einer möglichen späteren Anwendung besteht [253].

Im Gegensatz zu diesen bekannten Problemen betrug die Zeitdauer vom definitiven experimentellen Nachweis der Möglichkeit eines prolongierten komplett extrakorporalen Ersatzes des Gasaustausches [87] bis zur ersten klinischen Anwendung einer ECMO auf einer Intensivstation bei einem Patienten mit akutem Lungenversagen [88] jedoch weniger als drei Jahre. Besonders das auf die Fragestellung angepasste experimentelle Modell schien – zumindest in retrospektiver Betrachtung – die zügige Translation der Forschungsergebnisse in

die klinische Anwendung zu begünstigen [87]. Herausforderungen wie eine künftige Pandemie werden erneut genauso zu einer zeitnahen Translation experimenteller Ergebnisse in die klinische Anwendung zwingen wie zu einer stetigen Überprüfung klinischer Daten im Labor im Sinne eines kontinuierlichen „...bench to bedside and back to the bench...“ [63].

Literaturverzeichnis

1. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE: **Acute respiratory distress in adults.** *Lancet* 1967, **2**(7511):319-323.
2. ARDS Definition Task Force RV, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, Camporota L, Slutsky AS,: **Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition.** *JAMA* 2012, **307**(23):2526-2533.
3. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, Lamy M, Legall JR, Morris A, Spragg R: **The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination.** *Am J Respir Crit Care Med* 1994, **149**(3 Pt 1):818-824.
4. Matthay MA, Arabi Y, Arroliga AC, Bernard G, Bersten AD, Brochard LJ, Calfee CS, Combes A, Daniel BM, Ferguson ND *et al*: **A New Global Definition of Acute Respiratory Distress Syndrome.** *Am J Respir Crit Care Med* 2023.
5. Pham T, Rubenfeld GD: **Fifty Years of Research in ARDS. The Epidemiology of Acute Respiratory Distress Syndrome. A 50th Birthday Review.** *Am J Respir Crit Care Med* 2017, **195**(7):860-870.
6. Manzano F, Yuste E, Colmenero M, Aranda A, Garcia-Horcajadas A, Rivera R, Fernandez-Mondejar E, Granada Respiratory Failure Study G: **Incidence of acute respiratory distress syndrome and its relation to age.** *J Crit Care* 2005, **20**(3):274-280.
7. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A, Gattinoni L, van Haren F, Larsson A, McAuley DF *et al*: **Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries.** *JAMA* 2016, **315**(8):788-800.
8. **Fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik (DRG-Statistik) Operationen und Prozeduren der vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern (4-Steller)** [https://www.destatis.de/DE/Service/Statistik-Campus/Datenreport/Downloads/datenreport-2021-kap-9.pdf?__blob=publicationFile]
9. ARDS DTF, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, Camporota L, Slutsky AS: **Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition.** *JAMA* 2012, **307**(23):2526-2533.

10. Herridge MS, Moss M, Hough CL, Hopkins RO, Rice TW, Bienvenu OJ, Azoulay E: **Recovery and outcomes after the acute respiratory distress syndrome (ARDS) in patients and their family caregivers.** *Intensive Care Med* 2016, **42**(5):725-738.
11. Herridge MS, Tansey CM, Matte A, Tomlinson G, Diaz-Granados N, Cooper A, Guest CB, Mazer CD, Mehta S, Stewart TE *et al*: **Functional disability 5 years after acute respiratory distress syndrome.** *N Engl J Med* 2011, **364**(14):1293-1304.
12. Wilcox ME, Brummel NE, Archer K, Ely EW, Jackson JC, Hopkins RO: **Cognitive dysfunction in ICU patients: risk factors, predictors, and rehabilitation interventions.** *Crit Care Med* 2013, **41**(9 Suppl 1):S81-98.
13. Mikkelsen ME, Christie JD, Lanken PN, Biester RC, Thompson BT, Bellamy SL, Localio AR, Demissie E, Hopkins RO, Angus DC: **The adult respiratory distress syndrome cognitive outcomes study: long-term neuropsychological function in survivors of acute lung injury.** *Am J Respir Crit Care Med* 2012, **185**(12):1307-1315.
14. Kamdar BB, Huang M, Dinglas VD, Colantuoni E, von Wachter TM, Hopkins RO, Needham DM, National Heart L, Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome N: **Joblessness and Lost Earnings after Acute Respiratory Distress Syndrome in a 1-Year National Multicenter Study.** *Am J Respir Crit Care Med* 2017, **196**(8):1012-1020.
15. Thompson BT, Chambers RC, Liu KD: **Acute Respiratory Distress Syndrome.** *N Engl J Med* 2017, **377**(6):562-572.
16. Mokra D, Kosutova P: **Biomarkers in acute lung injury.** *Respir Physiol Neurobiol* 2015, **209**:52-58.
17. Bos LDJ, Ware LB: **Acute respiratory distress syndrome: causes, pathophysiology, and phenotypes.** *Lancet* 2022, **400**(10358):1145-1156.
18. Guerin C, Bayle F, Leray V, Debord S, Stoian A, Yonis H, Roudaut JB, Bourdin G, Devouassoux-Shisheboran M, Bucher E *et al*: **Open lung biopsy in nonresolving ARDS frequently identifies diffuse alveolar damage regardless of the severity stage and may have implications for patient management.** *Intensive Care Med* 2015, **41**(2):222-230.
19. Lemos-Filho LB, Mikkelsen ME, Martin GS, Dabbagh O, Adesanya A, Gentile N, Esper A, Gajic O, Gong MN, Illness USC *et al*: **Sex, race, and the development of acute lung injury.** *Chest* 2013, **143**(4):901-909.

20. Calfee CS, Delucchi K, Parsons PE, Thompson BT, Ware LB, Matthay MA, Network NA: **Subphenotypes in acute respiratory distress syndrome: latent class analysis of data from two randomised controlled trials.** *Lancet Respir Med* 2014, **2**(8):611-620.
21. Gattinoni L, Pelosi P, Suter PM, Pedoto A, Vercesi P, Lissoni A: **Acute respiratory distress syndrome caused by pulmonary and extrapulmonary disease. Different syndromes?** *Am J Respir Crit Care Med* 1998, **158**(1):3-11.
22. Pelosi P, D'Onofrio D, Chiumello D, Paolo S, Chiara G, Capelozzi VL, Barbas CS, Chiaranda M, Gattinoni L: **Pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome are different.** *Eur Respir J Suppl* 2003, **42**:48s-56s.
23. Husain-Syed F, Slutsky AS, Ronco C: **Lung-Kidney Cross-Talk in the Critically Ill Patient.** *Am J Respir Crit Care Med* 2016, **194**(4):402-414.
24. Quilez ME, Lopez-Aguilar J, Blanch L: **Organ crosstalk during acute lung injury, acute respiratory distress syndrome, and mechanical ventilation.** *Curr Opin Crit Care* 2012, **18**(1):23-28.
25. Kallet RH, Jasmer RM, Luce JM, Lin LH, Marks JD: **The treatment of acidosis in acute lung injury with tris-hydroxymethyl aminomethane (THAM).** *Am J Respir Crit Care Med* 2000, **161**(4 Pt 1):1149-1153.
26. Weber T, Tschernich H, Sitzwohl C, Ullrich R, Germann P, Zimpfer M, Sladen RN, Huemer G: **Tromethamine buffer modifies the depressant effect of permissive hypercapnia on myocardial contractility in patients with acute respiratory distress syndrome.** *Am J Respir Crit Care Med* 2000, **162**(4 Pt 1):1361-1365.
27. Katira BH, Giesinger RE, Engelberts D, Zabini D, Kornecki A, Otulakowski G, Yoshida T, Kuebler WM, McNamara PJ, Connelly KA *et al*: **Adverse Heart-Lung Interactions in Ventilator-induced Lung Injury.** *Am J Respir Crit Care Med* 2017, **196**(11):1411-1421.
28. Sharkey RA, Mulloy EM, O'Neill SJ: **Acute effects of hypoxaemia, hyperoxaemia and hypercapnia on renal blood flow in normal and renal transplant subjects.** *Eur Respir J* 1998, **12**(3):653-657.
29. Annat G, Viale JP, Bui Xuan B, Hadj Aissa O, Benzoni D, Vincent M, Gharib C, Motin J: **Effect of PEEP ventilation on renal function, plasma renin, aldosterone, neurophysins and urinary ADH, and prostaglandins.** *Anesthesiology* 1983, **58**(2):136-141.

30. van den Akker JP, Egal M, Groeneveld AB: **Invasive mechanical ventilation as a risk factor for acute kidney injury in the critically ill: a systematic review and meta-analysis.** *Crit Care* 2013, **17**(3):R98.
31. Flierl MA, Rittirsch D, Nadeau BA, Sarma JV, Day DE, Lentsch AB, Huber-Lang MS, Ward PA: **Upregulation of phagocyte-derived catecholamines augments the acute inflammatory response.** *PLoS One* 2009, **4**(2):e4414.
32. Hegeman MA, Hennis MP, Heijnen CJ, Specht PA, Lachmann B, Jansen NJ, van Vught AJ, Cobelens PM: **Ventilator-induced endothelial activation and inflammation in the lung and distal organs.** *Crit Care* 2009, **13**(6):R182.
33. Haitsma JJ, Uhlig S, Goggel R, Verbrugge SJ, Lachmann U, Lachmann B: **Ventilator-induced lung injury leads to loss of alveolar and systemic compartmentalization of tumor necrosis factor-alpha.** *Intensive Care Med* 2000, **26**(10):1515-1522.
34. Singbartl K, Bishop JV, Wen X, Murugan R, Chandra S, Filippi MD, Kellum JA: **Differential effects of kidney-lung cross-talk during acute kidney injury and bacterial pneumonia.** *Kidney Int* 2011, **80**(6):633-644.
35. Ranieri VM, Giunta F, Suter PM, Slutsky AS: **Mechanical ventilation as a mediator of multisystem organ failure in acute respiratory distress syndrome.** *JAMA* 2000, **284**(1):43-44.
36. Imai Y, Parodo J, Kajikawa O, de Perrot M, Fischer S, Edwards V, Cutz E, Liu M, Keshavjee S, Martin TR *et al*: **Injurious mechanical ventilation and end-organ epithelial cell apoptosis and organ dysfunction in an experimental model of acute respiratory distress syndrome.** *JAMA* 2003, **289**(16):2104-2112.
37. Quilez ME, Fuster G, Villar J, Flores C, Marti-Sistac O, Blanch L, Lopez-Aguilar J: **Injurious mechanical ventilation affects neuronal activation in ventilated rats.** *Crit Care* 2011, **15**(3):R124.
38. Nakos G, Batistatou A, Galiatsou E, Konstanti E, Koulouras V, Kanavaros P, Doulis A, Kitsakos A, Karachaliou A, Lekka ME *et al*: **Lung and 'end organ' injury due to mechanical ventilation in animals: comparison between the prone and supine positions.** *Crit Care* 2006, **10**(1):R38.
39. Esteban A, Fernandez-Segoviano P, Frutos-Vivar F, Aramburu JA, Najera L, Ferguson ND, Alia I, Gordo F, Rios F: **Comparison of clinical criteria for the acute respiratory distress syndrome with autopsy findings.** *Ann Intern Med* 2004, **141**(6):440-445.

40. Thille AW, Esteban A, Fernandez-Segoviano P, Rodriguez JM, Aramburu JA, Penuelas O, Cortes-Puch I, Cardinal-Fernandez P, Lorente JA, Frutos-Vivar F: **Comparison of the Berlin definition for acute respiratory distress syndrome with autopsy.** *Am J Respir Crit Care Med* 2013, **187**(7):761-767.
41. Bersten AD, Edibam C, Hunt T, Moran J, Australian, New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials G: **Incidence and mortality of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome in three Australian States.** *Am J Respir Crit Care Med* 2002, **165**(4):443-448.
42. McNicholas BA, Rezoagli E, Pham T, Madotto F, Guiard E, Fanelli V, Bellani G, Griffin MD, Ranieri M, Laffey JG *et al*: **Impact of Early Acute Kidney Injury on Management and Outcome in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome: A Secondary Analysis of a Multicenter Observational Study.** *Crit Care Med* 2019, **47**(9):1216-1225.
43. Rezoagli E, McNicholas B, Pham T, Bellani G, Laffey JG: **Lung-kidney cross-talk in the critically ill: insights from the Lung Safe study.** *Intensive Care Med* 2020, **46**(5):1072-1073.
44. Vieillard-Baron A, Matthay M, Teboul JL, Bein T, Schultz M, Magder S, Marini JJ: **Experts' opinion on management of hemodynamics in ARDS patients: focus on the effects of mechanical ventilation.** *Intensive Care Med* 2016 May, **42**(5):739-749.
45. Doig GS, McIlroy DR: **Acute Kidney Injury in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome: The Chicken or the Egg?** *Crit Care Med* 2019, **47**(9):1273-1274.
46. Kirsten S: **Die rechtsventrikuläre Dysfunktion im akuten Lungenversagen des Erwachsenen – Eine Analyse der Prävalenz und des Einflusses der rechtsventrikulären Dysfunktion auf Mortalität sowie Evaluation einer experimentellen TEE-gestützten Kanülierung der Pulmonalarterie zur gezielten Rechtsherzentlastung.** *Bachelorarbeit im Studiengang Bachelor of Science Medical Technologies mit der Vertiefungsrichtung Cardiovascular Perfusion.*: Steinbeis-Transfer-Institut Kardioelektronik am Deutschen Herzzentrum Berlin; 2023.
47. Dizier S, Forel JM, Ayzac L, Richard JC, Hraiech S, Lehingue S, Loundou A, Roch A, Guerin C, Papazian L *et al*: **Early Hepatic Dysfunction Is Associated with a Worse Outcome in Patients Presenting with Acute Respiratory Distress Syndrome: A Post-Hoc Analysis of the ACURASYS and PROSEVA Studies.** *PLoS One* 2015, **10**(12):e0144278.

48. Tzotzos SJ, Fischer B, Fischer H, Zeitlinger M: **Incidence of ARDS and outcomes in hospitalized patients with COVID-19: a global literature survey.** *Crit Care* 2020, **24**(1):516.
49. Schenck EJ, Hoffman K, Goyal P, Choi J, Torres L, Rajwani K, Tam CW, Ivascu N, Martinez FJ, Berlin DA: **Respiratory Mechanics and Gas Exchange in COVID-19-associated Respiratory Failure.** *Ann Am Thorac Soc* 2020, **17**(9):1158-1161.
50. Ferrando C, Suarez-Sipmann F, Mellado-Artigas R, Hernandez M, Gea A, Arruti E, Aldecoa C, Martinez-Palli G, Martinez-Gonzalez MA, Slutsky AS *et al*: **Clinical features, ventilatory management, and outcome of ARDS caused by COVID-19 are similar to other causes of ARDS.** *Intensive Care Med* 2020, **46**(12):2200-2211.
51. Gattinoni L, Coppola S, Cressoni M, Busana M, Rossi S, Chiumello D: **COVID-19 Does Not Lead to a "Typical" Acute Respiratory Distress Syndrome.** *Am J Respir Crit Care Med* 2020, **201**(10):1299-1300.
52. Carsana L, Sonzogni A, Nasr A, Rossi RS, Pellegrinelli A, Zerbi P, Rech R, Colombo R, Antinori S, Corbellino M *et al*: **Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study.** *Lancet Infect Dis* 2020, **20**(10):1135-1140.
53. Villalba JA, Hilburn CF, Garlin MA, Elliott GA, Li Y, Kunitoki K, Poli S, Alba GA, Madrigal E, Taso M *et al*: **Vasculopathy and Increased Vascular Congestion in Fatal COVID-19 and Acute Respiratory Distress Syndrome.** *Am J Respir Crit Care Med* 2022, **206**(7):857-873.
54. Bain W, Yang H, Shah FA, Suber T, Drohan C, Al-Yousif N, DeSensi RS, Bensen N, Schaefer C, Rosborough BR *et al*: **COVID-19 versus Non-COVID-19 Acute Respiratory Distress Syndrome: Comparison of Demographics, Physiologic Parameters, Inflammatory Biomarkers, and Clinical Outcomes.** *Ann Am Thorac Soc* 2021, **18**(7):1202-1210.
55. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, Tobin KA, Cerfolio RJ, Francois F, Horwitz LI: **Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study.** *BMJ* 2020, **369**:m1966.
56. Beloncle F, Studer A, Seegers V, Richard JC, Desprez C, Fage N, Merdji H, Pavlovsky B, Helms J, Cunat S *et al*: **Longitudinal changes in compliance, oxygenation and**

- ventilatory ratio in COVID-19 versus non-COVID-19 pulmonary acute respiratory distress syndrome.** *Crit Care* 2021, **25**(1):248.
57. Haudebourg AF, Perier F, Tuffet S, de Prost N, Razazi K, Mekontso Dessap A, Carteaux G: **Respiratory Mechanics of COVID-19- versus Non-COVID-19-associated Acute Respiratory Distress Syndrome.** *Am J Respir Crit Care Med* 2020, **202**(2):287-290.
58. Polak SB, Van Gool IC, Cohen D, von der Thusen JH, van Paassen J: **A systematic review of pathological findings in COVID-19: a pathophysiological timeline and possible mechanisms of disease progression.** *Mod Pathol* 2020, **33**(11):2128-2138.
59. **WHO Weekly epidemiological update on COVID-19**
[<https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---17-august-2023>]
60. **Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) registry**
[<https://www.else.org/registry/internationalsummaryandreports/internationalsummary.aspx>]
61. Freyche M, Payne A, Lederry C: **Poliomyelitis in 1953.** *Bull World Health Organ* 1955, **12**(4):595-649.
62. Pincock S: **Bjørn Aage Ibsen.** *The Lancet* 2007, **370**(9598).
63. Tremblay LN, Slutsky AS: **Ventilator-induced lung injury: from the bench to the bedside.** *Intensive Care Med* 2006, **32**(1):24-33.
64. Evans TC, J.: **Lung Injury.** In: *Classic papers in critical care.* Edited by Fink MH, M. Soni, N. Oxfordshire: Bladon; 2003: 31–58.
65. Greenfield LJ, Ebert PA, Benson DW: **Effect of Positive Pressure Ventilation on Surface Tension Properties of Lung Extracts.** *Anesthesiology* 1964, **25**:312-316.
66. Webb HH, Tierney DF: **Experimental pulmonary edema due to intermittent positive pressure ventilation with high inflation pressures. Protection by positive end-expiratory pressure.** *Am Rev Respir Dis* 1974, **110**(5):556-565.
67. Dreyfuss D, Basset G, Soler P, Saumon G: **Intermittent positive-pressure hyperventilation with high inflation pressures produces pulmonary microvascular injury in rats.** *Am Rev Respir Dis* 1985, **132**(4):880-884.
68. Champneys FH: **On Expiratory Cervical Emphysema, that is, Emphysema of the Neck occurring during Labour and during violent Expiratory Efforts. An Experimental Inquiry.** *Med Chir Trans* 1885, **68**:37-68.

69. Dreyfuss D, Soler P, Basset G, Saumon G: **High inflation pressure pulmonary edema. Respective effects of high airway pressure, high tidal volume, and positive end-expiratory pressure.** *Am Rev Respir Dis* 1988, **137**(5):1159-1164.
70. Tremblay L, Valenza F, Ribeiro SP, Li J, Slutsky AS: **Injurious ventilatory strategies increase cytokines and c-fos m-RNA expression in an isolated rat lung model.** *J Clin Invest* 1997, **99**(5):944-952.
71. Kolobow T, Moretti MP, Fumagalli R, Mascheroni D, Prato P, Chen V, Joris M: **Severe impairment in lung function induced by high peak airway pressure during mechanical ventilation. An experimental study.** *Am Rev Respir Dis* 1987, **135**(2):312-315.
72. Hickling KG, Henderson SJ, Jackson R: **Low mortality associated with low volume pressure limited ventilation with permissive hypercapnia in severe adult respiratory distress syndrome.** *Intensive Care Med* 1990, **16**(6):372-377.
73. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, Schettino Gde P, Lorenzi Filho G, Kairalla RA, Deheinzelin D, Morais C, Fernandes Ede O, Takagaki TY *et al*: **Beneficial effects of the "open lung approach" with low distending pressures in acute respiratory distress syndrome. A prospective randomized study on mechanical ventilation.** *Am J Respir Crit Care Med* 1995, **152**(6 Pt 1):1835-1846.
74. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GP, Lorenzi-Filho G, Kairalla RA, Deheinzelin D, Munoz C, Oliveira R *et al*: **Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome.** *N Engl J Med* 1998, **338**(6):347-354.
75. Stewart TE, Meade MO, Cook DJ, Granton JT, Hodder RV, Lapinsky SE, Mazer CD, McLean RF, Rogovein TS, Schouten BD *et al*: **Evaluation of a ventilation strategy to prevent barotrauma in patients at high risk for acute respiratory distress syndrome. Pressure- and Volume-Limited Ventilation Strategy Group.** *N Engl J Med* 1998, **338**(6):355-361.
76. Brower RG, Shanholtz CB, Fessler HE, Shade DM, White P, Jr., Wiener CM, Teeter JG, Dodd-o JM, Almog Y, Piantadosi S: **Prospective, randomized, controlled clinical trial comparing traditional versus reduced tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome patients.** *Crit Care Med* 1999, **27**(8):1492-1498.

77. Network. A, Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT, Wheeler A: **Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome.** *N Engl J Med* 2000, **342**(18):1301-1308.
78. Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, Matthay MA, Morris A, Ancukiewicz M, Schoenfeld D, Thompson BT, National Heart L, Blood Institute ACTN: **Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome.** *N Engl J Med* 2004, **351**(4):327-336.
79. Briel M, Meade M, Mercat A, Brower RG, Talmor D, Walter SD, Slutsky AS, Pullenayegum E, Zhou Q, Cook D *et al*: **Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis.** *JAMA* 2010, **303**(9):865-873.
80. Amato MB, Meade MO, Slutsky AS, Brochard L, Costa EL, Schoenfeld DA, Stewart TE, Briel M, Talmor D, Mercat A *et al*: **Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome.** *N Engl J Med* 2015, **372**(8):747-755.
81. AWMF: **Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz.** In.; 2018.
82. Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, Hayden D, deBoisblanc B, Connors AF, Jr., Hite RD, Harabin AL: **Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury.** *N Engl J Med* 2006, **354**(24):2564-2575.
83. Guerin C, Reignier J, Richard JC, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, Mercier E, Badet M, Mercat A, Baudin O *et al*: **Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome.** *N Engl J Med* 2013, **368**(23):2159-2168.
84. Guerin C, Albert RK, Beitler J, Gattinoni L, Jaber S, Marini JJ, Munshi L, Papazian L, Pesenti A, Vieillard-Baron A *et al*: **Prone position in ARDS patients: why, when, how and for whom.** *Intensive Care Med* 2020, **46**(12):2385-2396.
85. Kolff WJ, Effler DB, Groves LK, Peereboom G, Moraca PP: **Disposable membrane oxygenator (heart-lung machine) and its use in experimental surgery.** *Cleve Clin Q* 1956, **23**(2):69-97.
86. Bramson M, Osborn J, Main F, O'Brien M, Wright J, Gerbode F: **A New Disposable Membrane Oxygenator with Intergral Heat Exchange.** *J Thorac Cardiovasc Surg* 1965, **50**:391-400.

87. Zapol WM, Kolobow T, Pierce JG, Bowman RL: **Artificial placenta: two days of total extrauterine support of the isolated premature lamb fetus.** *Science* 1969, **166**(3905):617-618.
88. Hill JD, O'Brien TG, Murray JJ, Dontigny L, Bramson ML, Osborn JJ, Gerbode F: **Prolonged extracorporeal oxygenation for acute post-traumatic respiratory failure (shock-lung syndrome). Use of the Bramson membrane lung.** *N Engl J Med* 1972, **286**(12):629-634.
89. Zapol WM, Snider MT, Hill JD, Fallat RJ, Bartlett RH, Edmunds LH, Morris AH, Peirce EC, 2nd, Thomas AN, Proctor HJ *et al*: **Extracorporeal membrane oxygenation in severe acute respiratory failure. A randomized prospective study.** *JAMA* 1979, **242**(20):2193-2196.
90. Kolobow T: **Acute respiratory failure. On how to injure healthy lungs (and prevent sick lungs from recovering).** *ASAIO Trans* 1988, **34**(1):31-34.
91. Morris AH, Wallace CJ, Menlove RL, Clemmer TP, Orme JF, Jr., Weaver LK, Dean NC, Thomas F, East TD, Pace NL *et al*: **Randomized clinical trial of pressure-controlled inverse ratio ventilation and extracorporeal CO₂ removal for adult respiratory distress syndrome.** *Am J Respir Crit Care Med* 1994, **149**(2 Pt 1):295-305.
92. Davies A, Jones D, Bailey M, Beca J, Bellomo R, Blackwell N, Forrest P, Gattas D, Granger E, Herkes R *et al*: **Extracorporeal Membrane Oxygenation for 2009 Influenza A(H1N1) Acute Respiratory Distress Syndrome.** *JAMA* 2009, **302**(17):1888-1895.
93. de St Maurice AM, Bridges BC, Rycus PT, Fennesbeck CJ, Fleming GM, Halasa NB: **Global Trends in Extracorporeal Membranous Oxygenation Use and Survival of Patients With Influenza-Associated Illness.** *Pediatr Crit Care Med* 2016, **17**(9):876-883.
94. Pham T, Combes A, Roze H, Chevret S, Mercat A, Roch A, Mourvillier B, Arasomohano C, Bastien O, Zogheib E *et al*: **Extracorporeal membrane oxygenation for pandemic influenza A(H1N1)-induced acute respiratory distress syndrome: a cohort study and propensity-matched analysis.** *Am J Respir Crit Care Med* 2013, **187**(3):276-285.
95. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, Wilson A, Allen E, Thalanany MM, Hibbert CL, Truesdale A, Clemens F, Cooper N *et al*: **Efficacy and economic assessment of**

- conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial.** *Lancet* 2009, **374**(9698):1351-1363.
96. Raymondos K, Dirks T, Quintel M, Molitoris U, Ahrens J, Dieck T, Johanning K, Henzler D, Rossaint R, Putensen C *et al*: **Outcome of acute respiratory distress syndrome in university and non-university hospitals in Germany.** *Crit Care* 2017, **21**(1):122.
97. Combes A, Hajage D, Capellier G, Demoule A, Lavoue S, Guervilly C, Da Silva D, Zafrani L, Tirot P, Veber B *et al*: **Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome.** *N Engl J Med* 2018, **378**(21):1965-1975.
98. Bartlett RH: **Extracorporeal Membrane Oxygenation for Acute Respiratory Distress Syndrome: EOLIA and Beyond.** *Crit Care Med* 2019, **47**(1):114-117.
99. Karagiannidis C: **[EOLIA trial : Does ECMO confer a survival advantage in ARDS?].** *Med Klin Intensivmed Notfmed* 2019, **114**(2):164-165.
100. Harrington D, Drazen JM: **Learning from a Trial Stopped by a Data and Safety Monitoring Board.** *N Engl J Med* 2018, **378**(21):2031-2032.
101. Goligher EC, Tomlinson G, Hajage D, Wijeyesundera DN, Fan E, Juni P, Brodie D, Slutsky AS, Combes A: **Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and Posterior Probability of Mortality Benefit in a Post Hoc Bayesian Analysis of a Randomized Clinical Trial.** *JAMA* 2018, **320**(21):2251-2259.
102. Gattinoni L, Vasques F, Quintel M: **Use of ECMO in ARDS: does the EOLIA trial really help?** *Crit Care* 2018, **22**(1):171.
103. Gattinoni L, Citerio G, Slutsky AS: **Back to the future: ARDS guidelines, evidence, and opinions.** *Intensive Care Med* 2023, **49**(10):1226-1228.
104. Grasselli G, Calfee CS, Camporota L, Poole D, Amato MBP, Antonelli M, Arabi YM, Baroncelli F, Beitler JR, Bellani G *et al*: **ESICM guidelines on acute respiratory distress syndrome: definition, phenotyping and respiratory support strategies.** *Intensive Care Med* 2023, **49**(7):727-759.
105. Qadir N, Sahetya S, Munshi L, Summers C, Abrams D, Beitler J, Bellani G, Brower RG, Burry L, Chen JT *et al*: **An Update on Management of Adult Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome: An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline.** *Am J Respir Crit Care Med* 2024, **209**(1):24-36.

106. Tonna JE, Abrams D, Brodie D, Greenwood JC, Rubio Mateo-Sidron JA, Usman A, Fan E: **Management of Adult Patients Supported with Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation (VV ECMO): Guideline from the Extracorporeal Life Support Organization (ELSO).** *ASAIO J* 2021, **67**(6):601-610.
107. Badulak J, Antonini MV, Stead CM, Shekerdemian L, Raman L, Paden ML, Agerstrand C, Bartlett RH, Barrett N, Combes A *et al*: **Extracorporeal Membrane Oxygenation for COVID-19: Updated 2021 Guidelines from the Extracorporeal Life Support Organization.** *ASAIO J* 2021, **67**(5):485-495.
108. Pickerodt PA, Francis RC, Weber-Carstens S: **Long-Term Survival After Extracorporeal Membrane Oxygenation Therapy: The Attention It Deserves!** *Crit Care Med* 2017, **45**(2):361-362.
109. Acharya M, Berger R, Popov AF: **The role of the ADVanced Organ Support (ADVOS) system in critically ill patients with multiple organ failure.** *Artif Organs* 2022, **46**(5):735-746.
110. Brodie D, Slutsky AS, Combes A: **Extracorporeal Life Support for Adults With Respiratory Failure and Related Indications: A Review.** *JAMA* 2019, **322**(6):557-568.
111. Allescher J, Rasch S, Wiessner JR, Perez Ruiz de Garibay A, Huberle C, Hesse F, Schulz D, Schmid RM, Huber W, Lahmer T: **Extracorporeal carbon dioxide removal with the Advanced Organ Support system in critically ill COVID-19 patients.** *Artif Organs* 2021, **45**(12):1522-1532.
112. Wiklund L: **Carbon dioxide formation and elimination in man. Recent theories and possible consequences.** *Ups J Med Sci* 1996, **101**(1):35-67.
113. Karagiannidis C, Kampe KA, Sipmann FS, Larsson A, Hedenstierna G, Windisch W, Mueller T: **Veno-venous extracorporeal CO₂ removal for the treatment of severe respiratory acidosis: pathophysiological and technical considerations.** *Crit Care* 2014, **18**(3):R124.
114. Karagiannidis C, Hesselmann F, Fan E: **Physiological and Technical Considerations of Extracorporeal CO₂ Removal.** *Crit Care* 2019, **23**(1):75.
115. Fox S, Mehkri O, Latifi M, Krishnan S, Dill T, Duggal A: **Using a Low-Flow Extracorporeal Carbon Dioxide Removal (ECCO₂R) System in the Management of Refractory Status Asthmaticus: A Case Series.** *ASAIO J* 2023.

116. Tonetti T, Zanella A, Perez-Torres D, Grasselli G, Ranieri VM: **Current knowledge gaps in extracorporeal respiratory support.** *Intensive Care Med Exp* 2023, **11**(1):77.
117. Gattinoni L, Pesenti A, Mascheroni D, Marcolin R, Fumagalli R, Rossi F, Iapichino G, Romagnoli G, Uziel L, Agostoni A *et al*: **Low-frequency positive-pressure ventilation with extracorporeal CO₂ removal in severe acute respiratory failure.** *JAMA* 1986, **256**(7):881-886.
118. Weber-Carstens S, Bercker S, Hommel M, Deja M, MacGuill M, Dreykluft C, Kaisers U: **Hypercapnia in late-phase ALI/ARDS: providing spontaneous breathing using pumpless extracorporeal lung assist.** *Intensive Care Med* 2009, **35**(6):1100-1105.
119. Muellenbach RM, Kredel M, Wunder C, Kustermann J, Wurmb T, Schwemmer U, Schuster F, Anetseder M, Roewer N, Brederlau J: **Arteriovenous extracorporeal lung assist as integral part of a multimodal treatment concept: a retrospective analysis of 22 patients with ARDS refractory to standard care.** *Eur J Anaesthesiol* 2008, **25**(11):897-904.
120. Combes A, Fanelli V, Pham T, Ranieri VM, European Society of Intensive Care Medicine Trials G, the "Strategy of Ultra-Protective lung ventilation with Extracorporeal CO₂ Removal in Acute Respiratory Distress Syndrome: Feasibility and Safety of Extracorporeal CO₂ Removal to Enhance Protective Ventilation in Acute Respiratory Distress Syndrome: the SUPERNOVA study." *Intensive Care Med* 2019, **45**(5):592-600.
121. Bein T, Weber-Carstens S, Goldmann A, Muller T, Staudinger T, Brederlau J, Muellenbach R, Dembinski R, Graf BM, Wewalka M *et al*: **Lower tidal volume strategy (approximately 3 ml/kg) combined with extracorporeal CO₂ removal versus 'conventional' protective ventilation (6 ml/kg) in severe ARDS: the prospective randomized Xtravent-study.** *Intensive Care Med* 2013, **39**(5):847-856.
122. McNamee JJ, Gillies MA, Barrett NA, Perkins GD, Tunnicliffe W, Young D, Bentley A, Harrison DA, Brodie D, Boyle AJ *et al*: **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* 2021, **326**(11):1013-1023.
123. Batchinsky A, Roberts T, Cancio L: **Extracorporeal Carbon Dioxide Removal vs Standard Care Ventilation Effect on 90-Day Mortality in Patients With Acute Hypoxemic Respiratory Failure.** *JAMA* 2022, **327**(1):82-83.

124. Barbaro RP, Maclaren G, Boonstra PS, Iwashyna TJ, Slutsky AS, Fan E, Bartlett RH, Tonna JE, Hyslop R, Fanning JJ *et al*: **Extracorporeal membrane oxygenation support in COVID-19: an international cohort study of the Extracorporeal Life Support Organization registry**. *The Lancet* 2020, **396**(10257):1071-1078.
125. Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, Lertjitbanjong P, Aeddula NR, Bathini T, Watthanasuntorn K, Srivali N, Mao MA, Kashani K: **Incidence and Impact of Acute Kidney Injury in Patients Receiving Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Meta-Analysis**. *J Clin Med* 2019, **8**(7).
126. Joannidis M, Forni LG, Klein SJ, Honore PM, Kashani K, Ostermann M, Prowle J, Bagshaw SM, Cantaluppi V, Darmon M *et al*: **Lung-kidney interactions in critically ill patients: consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 21 Workgroup**. *Intensive Care Med* 2020, **46**(4):654-672.
127. Roberts SH, Goodwin ML, Bobba CM, Al-Qudsi O, Satyapriya SV, Tripathi RS, Papadimos TJ, Whitson BA: **Continuous renal replacement therapy and extracorporeal membrane oxygenation: implications in the COVID-19 era**. *Perfusion* 2023, **38**(1):18-27.
128. Gaudry S, Hajage D, Schortgen F, Martin-Lefevre L, Verney C, Pons B, Boulet E, Boyer A, Chevrel G, Lerolle N *et al*: **Timing of Renal Support and Outcome of Septic Shock and Acute Respiratory Distress Syndrome. A Post Hoc Analysis of the AKIKI Randomized Clinical Trial**. *Am J Respir Crit Care Med* 2018, **198**(1):58-66.
129. Slutsky AS, Villar J, Pesenti A: **Happy 50th birthday ARDS!** *Intensive Care Med* 2016, **42**(5):637-639.
130. Macklin CC: **Transport of Air Along Sheaths of Pulmonic Blood Vessels from Alveoli to Mediastinum**. *Archives of Internal Medicine* 1939, **64**(5).
131. Lawless N, Tobias S, Mayorga MA: **FiO₂ and positive end-expiratory pressure as compensation for altitude-induced hypoxemia in an acute respiratory distress syndrome model: implications for air transportation of critically ill patients**. *Crit Care Med* 2001, **29**(11):2149-2155.
132. Matute-Bello G, Frevert CW, Martin TR: **Animal models of acute lung injury**. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2008, **295**(3):L379-399.
133. Matute-Bello G, Downey G, Moore BB, Groshong SD, Matthay MA, Slutsky AS, Kuebler WM, Acute Lung Injury in Animals Study G: **An official American Thoracic**

- Society workshop report: features and measurements of experimental acute lung injury in animals.** *Am J Respir Cell Mol Biol* 2011, **44**(5):725-738.
134. Fracica PJ, Knapp MJ, Piantadosi CA, Takeda K, Fulkerson WJ, Coleman RE, Wolfe WG, Crapo JD: **Responses of baboons to prolonged hyperoxia: physiology and qualitative pathology.** *J Appl Physiol (1985)* 1991, **71**(6):2352-2362.
135. Amarelle L, Quintela L, Hurtado J, Malacrida L: **Hyperoxia and Lungs: What We Have Learned From Animal Models.** *Front Med (Lausanne)* 2021, **8**:606678.
136. Smith JL: **The pathological effects due to increase of oxygen tension in the air breathed.** *J Physiol* 1899, **24**(1):19-35.
137. Soejima K, Schmalstieg FC, Sakurai H, Traber LD, Traber DL: **Pathophysiological analysis of combined burn and smoke inhalation injuries in sheep.** *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2001, **280**(6):L1233-1241.
138. Russel WMS, Burch RL: **The Principles of Humane Experimental Technique.** London: Methuen & Co.; 1959.
139. Diez-Solinska A, Vegas O, Azkona G: **Refinement in the European Union: A Systematic Review.** *Animals (Basel)* 2022, **12**(23).
140. Lachmann B, Robertson B, Vogel J: **In vivo lung lavage as an experimental model of the respiratory distress syndrome.** *Acta Anaesthesiol Scand* 1980, **24**(3):231-236.
141. Motohiro A, Furukawa T, Yasumoto K, Inokuchi K: **Mechanisms involved in acute lung edema induced in dogs by oleic acid.** *Eur Surg Res* 1986, **18**(1):50-57.
142. Wiener-Kronish JP, Albertine KH, Matthay MA: **Differential responses of the endothelial and epithelial barriers of the lung in sheep to Escherichia coli endotoxin.** *J Clin Invest* 1991, **88**(3):864-875.
143. Meyrick B, Brigham KL: **Acute effects of Escherichia coli endotoxin on the pulmonary microcirculation of anesthetized sheep structure:function relationships.** *Lab Invest* 1983, **48**(4):458-470.
144. Rowley D: **The virulence of strains of Bacterium coli for mice.** *Br J Exp Pathol* 1954, **35**(6):528-538.
145. Cross AS, Opal SM, Sadoff JC, Gemski P: **Choice of bacteria in animal models of sepsis.** *Infect Immun* 1993, **61**(7):2741-2747.
146. Fox-Dewhurst R, Alberts MK, Kajikawa O, Caldwell E, Johnson MC, 2nd, Skerrett SJ, Goodman RB, Ruzinski JT, Wong VA, Chi EY *et al*: **Pulmonary and systemic**

- inflammatory responses in rabbits with gram-negative pneumonia.** *Am J Respir Crit Care Med* 1997, **155**(6):2030-2040.
147. Kennedy TP, Johnson KJ, Kunkel RG, Ward PA, Knight PR, Finch JS: **Acute acid aspiration lung injury in the rat: biphasic pathogenesis.** *Anesth Analg* 1989, **69**(1):87-92.
148. Ballard-Croft C, Wang D, Sumpter LR, Zhou X, Zwischenberger JB: **Large-animal models of acute respiratory distress syndrome.** *Ann Thorac Surg* 2012, **93**(4):1331-1339.
149. Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT, Wheeler A, Wiedemann HP, Arroliga AC, Fisher CJ, Komara JJ *et al*: **Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome.** *New Engl J Med* 2000, **342**(18):1301-1308.
150. Bolker J: **Model organisms: There's more to life than rats and flies.** *Nature* 2012, **491**(7422):31-33.
151. Schmidt-Nielsen K: **Body size and problems of scaling.** In: *How Animals Work*. 1. Edition edn: Cambridge University Press; 1972: 85-104.
152. Petschow R, Petschow D, Bartels R, Baumann R, Bartels H: **Regulation of oxygen affinity in blood of fetal, newborn and adult mouse.** *Respir Physiol* 1978, **35**(3):271-282.
153. Davies B, Morris T: **Physiological parameters in laboratory animals and humans.** *Pharm Res* 1993, **10**(7):1093-1095.
154. Crosfill ML, Widdicombe JG: **Physical characteristics of the chest and lungs and the work of breathing in different mammalian species.** *J Physiol* 1961, **158**(1):1-14.
155. Mestas J, Hughes CC: **Of mice and not men: differences between mouse and human immunology.** *J Immunol* 2004, **172**(5):2731-2738.
156. Irvin CG, Bates JH: **Measuring the lung function in the mouse: the challenge of size.** *Respir Res* 2003, **4**(1):4.
157. Merz T, Kress S, Groger M, Radermacher P, McCook O: **Mouse Intensive Care Unit (MICU).** *Methods Mol Biol* 2021, **2321**:121-135.
158. Greite R, Stormer J, Gueler F, Khalikov R, Haverich A, Kuhn C, Madrahimov N, Natanov R: **Different Acute Kidney Injury Patterns after Renal Ischemia Reperfusion**

- Injury and Extracorporeal Membrane Oxygenation in Mice.** *Int J Mol Sci* 2022, **23**(19).
159. Riches AC, Sharp JG, Thomas DB, Smith SV: **Blood volume determination in the mouse.** *J Physiol* 1973, **228**(2):279-284.
160. Guillon A, Preau S, Aboab J, Azabou E, Jung B, Silva S, Textoris J, Uhel F, Vodovar D, Zafrani L *et al*: **Preclinical septic shock research: why we need an animal ICU.** *Ann Intensive Care* 2019, **9**(1):66.
161. Hollenberg SM, Dumasius A, Easington C, Colilla SA, Neumann A, Parrillo JE: **Characterization of a hyperdynamic murine model of resuscitated sepsis using echocardiography.** *Am J Respir Crit Care Med* 2001, **164**(5):891-895.
162. Horst K, Simon TP, Pfeifer R, Teuben M, Almahmoud K, Zhi Q, Santos SA, Wemmers CC, Leonhardt S, Heussen N *et al*: **Characterization of blunt chest trauma in a long-term porcine model of severe multiple trauma.** *Sci Rep* 2016, **6**:39659.
163. von Platen P, Pickerodt PA, Russ M, Taher M, Hinken L, Braun W, Köbrich R, Pomprapa A, Francis RCE, Leonhardt S *et al*: **SOLVE: a closed-loop system focused on protective mechanical ventilation.** *BioMedical Engineering OnLine* 2023, **22**(1).
164. Bastarache JA, Smith K, Jesse JJ, Putz ND, Meegan JE, Bogart AM, Schaaf K, Ghosh S, Shaver CM, Ware LB: **A two-hit model of sepsis plus hyperoxia causes lung permeability and inflammation.** *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2022, **322**(2):L273-L282.
165. Haller M, Zöllner C, Manert W, Briegel J, Kilger E, Polasek J, Hummel T, Forst H, Peter K: **Thermodilution cardiac output may be incorrect in patients on venovenous extracorporeal lung assist.** *Am J Respir Crit Care Med* 1995, **152**(6 Pt 1):1812-1817.
166. Engel M, Nowacki RME, Jonker EM, Ophelders D, Nikiforou M, Kloosterboer N, Zimmermann LJI, van Waardenburg DA, Kramer BW: **A comparison of four different models of acute respiratory distress syndrome in sheep.** *Respir Res* 2020, **21**(1):209.
167. Hough RF, Bhattacharya S, Bhattacharya J: **Crosstalk signaling between alveoli and capillaries.** *Pulm Circ* 2018, **8**(3).
168. Koeppen BM: **The kidney and acid-base regulation.** *Adv Physiol Educ* 2009, **33**(4):275-281.
169. Wagner CA, Finberg KE, Breton S, Marshansky V, Brown D, Geibel JP: **Renal vacuolar H⁺-ATPase.** *Physiol Rev* 2004, **84**(4):1263-1314.

170. Gumz ML, Lynch IJ, Greenlee MM, Cain BD, Wingo CS: **The renal H⁺-K⁺-ATPases: physiology, regulation, and structure.** *Am J Physiol Renal Physiol* 2010, **298**(1):F12-21.
171. Henry BM, Lippi G: **Poor survival with extracorporeal membrane oxygenation in acute respiratory distress syndrome (ARDS) due to coronavirus disease 2019 (COVID-19): Pooled analysis of early reports.** *J Crit Care* 2020, **58**:27-28.
172. Wendisch D, Dietrich O, Mari T, von Stillfried S, Ibarra IL, Mittermaier M, Mache C, Chua RL, Knoll R, Timm S *et al*: **SARS-CoV-2 infection triggers profibrotic macrophage responses and lung fibrosis.** *Cell* 2021, **27**:S0092-8674(21)01383-0.
173. Roy S, Habashi N, Sadowitz B, Andrews P, Ge L, Wang G, Roy P, Ghosh A, Kuhn M, Satalin J *et al*: **Early airway pressure release ventilation prevents ARDS-a novel preventive approach to lung injury.** *Shock* 2013, **39**(1):28-38.
174. Bastarache JA, Blackwell TS: **Development of animal models for the acute respiratory distress syndrome.** *Dis Model Mech* 2009, **2**(5-6):218-223.
175. Fioretto JR, Campos FJ, Ronchi CF, Ferreira AL, Kurokawa CS, Carpi MF, Moraes MA, Bonatto RC, Defaveri J, Yeum KJ: **Effects of inhaled nitric oxide on oxidative stress and histopathological and inflammatory lung injury in a saline-lavaged rabbit model of acute lung injury.** *Respir Care* 2012, **57**(2):273-281.
176. Kreyer S, Muders T, Luepschen H, Kricklies C, Linden K, Tolba R, Varelmann D, Zinserling J, Putensen C, Wrigge H: **Pumpless extracorporeal CO(2) removal restores normocapnia and is associated with less regional perfusion in experimental acute lung injury.** *Acta Anaesthesiol Scand* 2014, **58**(1):52-60.
177. Petersen B, Deja M, Bartholdy R, Donaubaauer B, Laudi S, Francis RC, Boemke W, Kaisers U, Busch T: **Inhalation of the ETA receptor antagonist LU-135252 selectively attenuates hypoxic pulmonary vasoconstriction.** *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2008, **294**(2):R601-605.
178. Laptook AR: **The effects of sodium bicarbonate on brain blood flow and O2 delivery during hypoxemia and acidemia in the piglet.** *Pediatr Res* 1985, **19**(8):815-819.
179. Hopkins SR, Kleinsasser A, Bernard S, Loekinger A, Falor E, Neradilek B, Polissar NL, Hlastala MP: **Hypoxia has a greater effect than exercise on the redistribution of pulmonary blood flow in swine.** *J Appl Physiol (1985)* 2007, **103**(6):2112-2119.

180. Sutton RA, Wong NL, Dirks JH: **Effects of metabolic acidosis and alkalosis on sodium and calcium transport in the dog kidney.** *Kidney Int* 1979, **15**(5):520-533.
181. Darlington DN, Kheirabadi BS, Delgado AV, Scherer MR, Martini WZ, Dubick MA: **Coagulation changes to systemic acidosis and bicarbonate correction in swine.** *J Trauma* 2011, **71**(5):1271-1277.
182. Jang C, Hui S, Zeng X, Cowan AJ, Wang L, Chen L, Morscher RJ, Reyes J, Frezza C, Hwang HY *et al*: **Metabolite Exchange between Mammalian Organs Quantified in Pigs.** *Cell Metab* 2019, **30**(3):594-606 e593.
183. Martini WZ, Pusateri AE, Uscilowicz JM, Delgado AV, Holcomb JB: **Independent contributions of hypothermia and acidosis to coagulopathy in swine.** *J Trauma* 2005, **58**(5):1002-1009; discussion 1009-1010.
184. Crowell JW, Houston B: **Effect of acidity on blood coagulation.** *Am J Physiol* 1961, **201**:379-382.
185. Eltzschig HK, Carmeliet P: **Hypoxia and inflammation.** *N Engl J Med* 2011, **364**(7):656-665.
186. Prough DS, White RT: **Acidosis associated with perioperative saline administration: dilution or delusion?** *Anesthesiology* 2000, **93**(5):1167-1169.
187. Krzywinska E, Stockmann C: **Hypoxia, Metabolism and Immune Cell Function.** *Biomedicines* 2018, **6**(2).
188. Gonzalez NC, Allen J, Blanco VG, Schmidt EJ, van Rooijen N, Wood JG: **Alveolar macrophages are necessary for the systemic inflammation of acute alveolar hypoxia.** *J Appl Physiol (1985)* 2007, **103**(4):1386-1394.
189. Bidani A, Wang CZ, Saggi SJ, Heming TA: **Evidence for pH sensitivity of tumor necrosis factor-alpha release by alveolar macrophages.** *Lung* 1998, **176**(2):111-121.
190. Kellum JA, Song M, Li J: **Lactic and hydrochloric acids induce different patterns of inflammatory response in LPS-stimulated RAW 264.7 cells.** *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004, **286**(4):R686-692.
191. Kellum JA, Song M, Venkataraman R: **Effects of hyperchloremic acidosis on arterial pressure and circulating inflammatory molecules in experimental sepsis.** *Chest* 2004, **125**(1):243-248.

192. Pedoto A, Caruso JE, Nandi J, Oler A, Hoffmann SP, Tassiopoulos AK, McGraw DJ, Camporesi EM, Hakim TS: **Acidosis stimulates nitric oxide production and lung damage in rats.** *Am J Respir Crit Care Med* 1999, **159**(2):397-402.
193. De Smet HR, Bersten AD, Barr HA, Doyle IR: **Hypercapnic acidosis modulates inflammation, lung mechanics, and edema in the isolated perfused lung.** *J Crit Care* 2007, **22**(4):305-313.
194. Nichol AD, O'Cronin DF, Naughton F, Hopkins N, Boylan J, McLoughlin P: **Hypercapnic acidosis reduces oxidative reactions in endotoxin-induced lung injury.** *Anesthesiology* 2010, **113**(1):116-125.
195. Costello J, Higgins B, Contreras M, Chonghaile MN, Hassett P, O'Toole D, Laffey JG: **Hypercapnic acidosis attenuates shock and lung injury in early and prolonged systemic sepsis.** *Crit Care Med* 2009, **37**(8):2412-2420.
196. Wagner JJ, Bedarf JR, Russ M, Grosch-Ott S, Keckel T, Hiebl B, Schell H, Unger JK: **Adverse influence of mixed acidemia on the biocompatibility of continuous veno-venous hemofiltration with respect to the lungs.** *Artif Organs* 2013, **37**(12):1049-1058.
197. Menk M, Graw JA, Steinkraus H, Haefen C, Sifringer M, Spies CD, Lachmann B, Schwaiblmair D: **Characterization of inflammation in a rat model of acute lung injury after repeated pulmonary lavage.** *Exp Lung Res* 2015, **41**(8):466-476.
198. Chander A, Fisher AB: **Regulation of lung surfactant secretion.** *Am J Physiol* 1990, **258**(6 Pt 1):L241-253.
199. Creuwels LA, van Golde LM, Haagsman HP: **The pulmonary surfactant system: biochemical and clinical aspects.** *Lung* 1997, **175**(1):1-39.
200. van Kaam AH, Haitsma JJ, Dik WA, Naber BA, Alblas EH, De Jaegere A, Kok JH, Lachmann B: **Response to exogenous surfactant is different during open lung and conventional ventilation.** *Crit Care Med* 2004, **32**(3):774-780.
201. Hartog A, Gommers D, Haitsma JJ, Lachmann B: **Improvement of lung mechanics by exogenous surfactant: effect of prior application of high positive end-expiratory pressure.** *Br J Anaesth* 2000, **85**(5):752-756.
202. Miranda DR, Klompe L, Cademartiri F, Haitsma JJ, Palumbo A, Takkenberg JJ, Lachmann B, Bogers AJ, Gommers D: **The effect of open lung ventilation on right**

- ventricular and left ventricular function in lung-lavaged pigs.** *Crit Care* 2006, **10(3):R86.**
203. von Platen PHP, A., Leonhardt S, Pickerodt PA, Ruß M, Taher M, Braun W, Hinken L, Köbrich R, Francis RCE, Lachmann B *et al*: **A rapid control prototyping system for the automated control of mechanical ventilation.** *Proc AUTOMED* 2020, **1(1):1-2.**
204. Suter PM, Fairley B, Isenberg MD: **Optimum end-expiratory airway pressure in patients with acute pulmonary failure.** *N Engl J Med* 1975, **292(6):284-289.**
205. Yoshida T, Roldan R, Beraldo MA, Torsani V, Gomes S, De Santis RR, Costa EL, Tucci MR, Lima RG, Kavanagh BP *et al*: **Spontaneous Effort During Mechanical Ventilation: Maximal Injury With Less Positive End-Expiratory Pressure.** *Crit Care Med* 2016, **44(8):e678-688.**
206. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C, Wald R, Martensson J, Maiden M, Bagshaw SM, Glassford NJ, Lankadeva Y, Vaara ST *et al*: **Acute kidney injury in sepsis.** *Intensive Care Med* 2017, **43(6):816-828.**
207. Nin N, Muriel A, Penuelas O, Brochard L, Lorente JA, Ferguson ND, Raymondos K, Rios F, Violi DA, Thille AW *et al*: **Severe hypercapnia and outcome of mechanically ventilated patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome.** *Intensive Care Med* 2017, **43(2):200-208.**
208. Brown D, Bouley R, Paunescu TG, Breton S, Lu HA: **New insights into the dynamic regulation of water and acid-base balance by renal epithelial cells.** *Am J Physiol Cell Physiol* 2012, **302(10):C1421-1433.**
209. Schwartz GJ, Al-Awqati Q: **Carbon dioxide causes exocytosis of vesicles containing H⁺ pumps in isolated perfused proximal and collecting tubules.** *J Clin Invest* 1985, **75(5):1638-1644.**
210. Eichhorn T, Hartmann J, Harm S, Linsberger I, König F, Valicek G, Miestinger G, Hormann C, Weber V: **Clearance of Selected Plasma Cytokines with Continuous Veno-Venous Hemodialysis Using Ultraflux EMiC2 versus Ultraflux AV1000S.** *Blood Purif* 2017, **44(4):260-266.**
211. Rimmele T, Kellum JA: **Clinical review: blood purification for sepsis.** *Crit Care* 2011, **15(1):205.**
212. Berdjis CC: **Experimental acute renal failure in primates. Clinical and histopathologic evaluation in light and electron microscopy.** *Urology* 1978, **12(5):598-604.**

213. Venkatachalam MA, Bernard DB, Donohoe JF, Levinsky NG: **Ischemic damage and repair in the rat proximal tubule: differences among the S1, S2, and S3 segments.** *Kidney Int* 1978, **14**(1):31-49.
214. Kudose S, Hoshi M, Jain S, Gaut JP: **Renal Histopathologic Findings Associated With Severity of Clinical Acute Kidney Injury.** *Am J Surg Pathol* 2018, **42**(5):625-635.
215. Ronco C, Bellomo R, Kellum JA: **Acute kidney injury.** *Lancet* 2019, **394**(10212):1949-1964.
216. Gaudry S, Hajage D, Martin-Lefevre L, Lebbah S, Louis G, Moschietto S, Titeca-Beauport D, Combe B, Pons B, de Prost N *et al*: **Comparison of two delayed strategies for renal replacement therapy initiation for severe acute kidney injury (AKIKI 2): a multicentre, open-label, randomised, controlled trial.** *Lancet* 2021, **397**(10281):1293-1300.
217. Gaudry S, Grolleau F, Barbar S, Martin-Lefevre L, Pons B, Boulet E, Boyer A, Chevrel G, Montini F, Bohe J *et al*: **Continuous renal replacement therapy versus intermittent hemodialysis as first modality for renal replacement therapy in severe acute kidney injury: a secondary analysis of AKIKI and IDEAL-ICU studies.** *Crit Care* 2022, **26**(1):93.
218. Barbar SD, Clere-Jehl R, Bourredjem A, Hernu R, Montini F, Bruyere R, Lebert C, Bohe J, Badie J, Eraldi JP *et al*: **Timing of Renal-Replacement Therapy in Patients with Acute Kidney Injury and Sepsis.** *N Engl J Med* 2018, **379**(15):1431-1442.
219. Mueller MC, Wilke SK, A. D, Kirsten S, Ruß M, S. W-C, T. W: **Extracorporeal Membrane Oxygenation Blood Flow and Blood Recirculation Compromise Thermodilution-based Measurements of Cardiac Output.** *ASAIO J* 2024.
220. Bartlett RH: **Physiology of Extracorporeal Gas Exchange.** *Compr Physiol* 2020, **10**(3):879-891.
221. Schmidt M, Tachon G, Devilliers C, Muller G, Hekimian G, Brechot N, Merceron S, Luyt CE, Trouillet JL, Chastre J *et al*: **Blood oxygenation and decarboxylation determinants during venovenous ECMO for respiratory failure in adults.** *Intensive Care Med* 2013, **39**(5):838-846.
222. Spinelli E, Bartlett RH: **Relationship between hemoglobin concentration and extracorporeal blood flow as determinants of oxygen delivery during venovenous extracorporeal membrane oxygenation: a mathematical model.** *ASAIO J* 2014, **60**(6):688-693.

223. Guarracino F, Zangrillo A, Ruggeri L, Pieri M, Calabro MG, Landoni G, Stefani M, Doroni L, Pappalardo F: **beta-Blockers to optimize peripheral oxygenation during extracorporeal membrane oxygenation: a case series.** *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2012, **26**(1):58-63.
224. Bunge JJH, Diaby S, Valle AL, Bakker J, Gommers D, Vincent JL, Creteur J, Taccone FS, Reis Miranda D: **Safety and efficacy of beta-blockers to improve oxygenation in patients on veno-venous ECMO.** *J Crit Care* 2019, **53**:248-252.
225. Berger D, Werner Moller P, Bachmann KF: **Cardiopulmonary interactions-which monitoring tools to use?** *Front Physiol* 2023, **14**:1234915.
226. Parker MM, Pinsky MR, Takala J, Vincent JL: **The Story of the Pulmonary Artery Catheter: Five Decades in Critical Care Medicine.** *Crit Care Med* 2023, **51**(2):159-163.
227. Harvey S, Harrison DA, Singer M, Ashcroft J, Jones CM, Elbourne D, Brampton W, Williams D, Young D, Rowan K *et al*: **Assessment of the clinical effectiveness of pulmonary artery catheters in management of patients in intensive care (PAC-Man): a randomised controlled trial.** *Lancet* 2005, **366**(9484):472-477.
228. Rajaram SS, Desai NK, Kalra A, Gajera M, Cavanaugh SK, Brampton W, Young D, Harvey S, Rowan K: **Pulmonary artery catheters for adult patients in intensive care.** *Cochrane Database Syst Rev* 2013, **2013**(2):CD003408.
229. National Heart L, Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome Clinical Trials N, Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, Schoenfeld D, Wiedemann HP, deBoisblanc B, Connors AF, Jr., Hite RD *et al*: **Pulmonary-artery versus central venous catheter to guide treatment of acute lung injury.** *N Engl J Med* 2006, **354**(21):2213-2224.
230. Jozwiak M, Monnet X, Cinotti R, Bontemps F, Reignier J, Belliard G: **Prospective assessment of a score for assessing basic critical-care transthoracic echocardiography skills in ventilated critically ill patients.** *Ann Intensive Care* 2014, **4**:12.
231. Roemer S, Kaminski A, Payne A, Tanel E, Perez Moreno AC, Jaglan A, Khandheria BK: **Feasibility of Transthoracic Imaging of the Heart in the Prone Position.** *J Am Soc Echocardiogr* 2020, **33**(9):1147-1148.
232. Vieillard-Baron A, Naeije R, Haddad F, Bogaard HJ, Bull TM, Fletcher N, Lahm T, Magder S, Orde S, Schmidt G *et al*: **Diagnostic workup, etiologies and management**

- of acute right ventricle failure : A state-of-the-art paper.** *Intensive Care Med* 2018, **44**(6):774-790.
233. Vieillard-Baron A, Matthay M, Teboul JL, Bein T, Schultz M, Magder S, Marini JJ: **Experts' opinion on management of hemodynamics in ARDS patients: focus on the effects of mechanical ventilation.** *Intensive Care Med* 2016, **42**(5):739-749.
234. Nishikawa T, Dohi S: **Errors in the measurement of cardiac output by thermodilution.** *Can J Anaesth* 1993, **40**(2):142-153.
235. Reis Miranda D, van Thiel R, Brodie D, Bakker J: **Right ventricular unloading after initiation of venovenous extracorporeal membrane oxygenation.** *Am J Respir Crit Care Med* 2015, **191**(3):346-348.
236. Bignami E, Frati E, Meroni R, Verzini A, Pozzoli A, Benussi S, Alfieri O: **Extracorporeal venovenous membrane oxygenation in the treatment of respiratory insufficiency following cardiac surgery.** *J Card Surg* 2014, **29**(2):270-273.
237. Loosen G, Conrad AM, Hagman M, Essert N, Thiel M, Luecke T, Krebs J: **Transpulmonary thermodilution in patients treated with veno-venous extracorporeal membrane oxygenation.** *Ann Intensive Care* 2021, **11**(1):101.
238. Abrams D, Bacchetta M, Brodie D: **Recirculation in venovenous extracorporeal membrane oxygenation.** *ASAIO J* 2015, **61**(2):115-121.
239. Togo K, Takewa Y, Katagiri N, Fujii Y, Kishimoto S, Date K, Miyamoto Y, Tatsumi E: **Impact of bypass flow rate and catheter position in veno-venous extracorporeal membrane oxygenation on gas exchange in vivo.** *J Artif Organs* 2015, **18**(2):128-135.
240. Barbaro RP, Maclaren G, Boonstra PS, Combes A, Agerstrand C, Annich G, Diaz R, Fan E, Hryniewicz K, Lorusso R *et al*: **Extracorporeal membrane oxygenation for COVID-19: evolving outcomes from the international Extracorporeal Life Support Organization Registry.** *Lancet* 2021, **398**(10307):1230-1238.
241. Ramanathan K, Shekar K, Ling RR, Barbaro RP, Wong SN, Tan CS, Rochweg B, Fernando SM, Takeda S, Maclaren G *et al*: **Extracorporeal membrane oxygenation for COVID-19: a systematic review and meta-analysis.** *Crit Care* 2021, **25**(1):211.
242. Bertini P, Guarracino F, Falcone M, Nardelli P, Landoni G, Nocci M, Paternoster G: **ECMO in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis.** *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2022, **36**(8 Pt A):2700-2706.

243. Ling RR, Ramanathan K, Sim JLL, Wong SN, Chen Y, Amin F, Fernando SM, Rochweg B, Fan E, Barbaro RP *et al*: **Evolving outcomes of extracorporeal membrane oxygenation during the first 2 years of the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis.** *Crit Care* 2022, **26**(1):147.
244. Guven BB, Erturk T, Kompe O, Ersoy A: **Serious complications in COVID-19 ARDS cases: pneumothorax, pneumomediastinum, subcutaneous emphysema and haemothorax.** *Epidemiol Infect* 2021, **149**:e137.
245. Mang S, Reyher C, Mutlak H, Natanov R, Lotz C, Gill-Schuster D, Bals R, Danziger G, Meybohm P, Combes A *et al*: **Awake Extracorporeal Membrane Oxygenation for COVID-19-induced Acute Respiratory Distress Syndrome.** *Am J Respir Crit Care Med* 2022, **205**(7):847-851.
246. Nunez JI, Gosling AF, O'Gara B, Kennedy KF, Rycus P, Abrams D, Brodie D, Shaefi S, Garan AR, Grandin EW: **Bleeding and thrombotic events in adults supported with venovenous extracorporeal membrane oxygenation: an ELSO registry analysis.** *Intensive Care Med* 2022, **48**(2):213-224.
247. Mansour A, Flecher E, Schmidt M, Rozec B, Gouin-Thibault I, Esvan M, Fougerou C, Levy B, Porto A, Ross JT *et al*: **Bleeding and thrombotic events in patients with severe COVID-19 supported with extracorporeal membrane oxygenation: a nationwide cohort study.** *Intensive Care Med* 2022, **48**(8):1039-1052.
248. Brodie D, Abrams D, MacLaren G, Brown CE, Evans L, Barbaro RP, Calfee CS, Hough CL, Fowles JA, Karagiannidis C *et al*: **Extracorporeal Membrane Oxygenation during Respiratory Pandemics: Past, Present, and Future.** *Am J Respir Crit Care Med* 2022, **205**(12):1382-1390.
249. Morris ZS, Wooding S, Grant J: **The answer is 17 years, what is the question: understanding time lags in translational research.** *J R Soc Med* 2011, **104**(12):510-520.
250. Hudson J, Khazragui HF: **Into the valley of death: research to innovation.** *Drug Discov Today* 2013, **18**(13-14):610-613.
251. Reeves RB: **An imidazole alphastat hypothesis for vertebrate acid-base regulation: tissue carbon dioxide content and body temperature in bullfrogs.** *Respir Physiol* 1972, **14**(1):219-236.

252. Trahanas JM, Kolobow MA, Hardy MA, Berra L, Zapol WM, Bartlett RH: **"Treating Lungs": The Scientific Contributions of Dr. Theodor Kolobow**. *ASAIO J* 2016, **62**(2):203-210.
253. Comroe JH, Jr.: **Roast pig and scientific discovery. Part II**. *Am Rev Respir Dis* 1977, **115**(6):1035-1044.

Danksagung

Ich bedanke mich zuerst und vor allem beim gesamten pflegerischen und ärztlichen Team der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin unter der Leitung meiner Chefin Frau Prof. Dr. med. Claudia Spies. Ohne Eure Begeisterung und Engagement und die zuverlässige Unterstützung von Frau Prof. Spies in allen Angelegenheiten der Forschung wären unsere Projekte nicht möglich gewesen. Beispielhaft sein Dr. med. Vladimir Skrypnikov und unsere Kardiatechniker Andrej Dobermann und Sascha Kirsten genannt, die immer bereit waren Messungen an ECMO zu unterstützen.

Darüber hinaus danke ich allen Mitarbeiter:innen der Forschungseinrichtung für Experimentelle Medizin (FEM), die unsere Arbeitsgruppe für ‚Angewandte Physiologie in der Anästhesiologie und Intensivmedizin‘ seit vielen Jahren unterstützen.

Mein ganz besonderer Dank gilt Frau PD Dr. med. vet. Juliane Unger der FEM für jahrelange Zusammenarbeit, die von der Anleitung zum ersten Einschwemmen eines PAK, dem ‚Akzelieren‘ der ersten eigenen Poster und Publikationen, bis hin zur anhaltenden Beratung bei komplexen experimentellen Fragestellungen und Versuchsansätze reicht. Ferner danke ich allen ehemaligen Mitarbeiter:innen ihrer AG ‚Extrakorporale Detoxifikation‘ für intensive und lehrreiche Forschungsjahre während meiner Studienzeit, vor allem Frau Dr. med. vet. Vera Esche, Frau Dr. med. Janis Bedarf und Dr. med. Sascha Ott.

Spezieller Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Willehad Boemke, der meine Dissertation vor der Fakultät vertrat, mich seit knapp fünfzehn Jahren klinisch und wissenschaftlich ausbildet, praktisch jedes relevante Paper zu angewandter Physiologie in Anästhesie und Intensivmedizin inklusive Originaldaten für die Diskussion neuer Forschungsideen ‚einfach parat hat‘ und dessen mittlere Korrekturzeit wissenschaftlicher Manuskripte von ‚über Nacht‘ unerreichte *bench mark* ist.

Ich danke Dr. med. Philipp Pickerodt für ‚freie‘ Forschungszeit im Rahmen seines DFG-Projekts und die Möglichkeit unsere Hypothese mittels eines furchtbar arbeitsreichen, komplexen und doch eleganten Versuchsaufbaus zu testen.

Ausdrücklich bedanke ich mich bei allen ehemaligen Kolleg:innen und Kooperationspartner:innen anderer Kliniken, Universitäten oder Einrichtungen, besonders Prof. Dr. Bernhard Hiebl, Dr. med. vet. Agnes Ellinghaus, Philip von Platen, Dr.-Ing. Anake Pomprapa, Dr. rer. nat. Rainer Köbrich, Dipl. Phys. Wolfgang Braun, Lea Hinken und Prof. Dr. med. Roland Francis.

Der größte Dank gilt meiner Familie, insbesondere meiner Frau, ohne deren Rückhalt keine einzige der vielen Nächte in der FEM möglich gewesen wäre.

Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

.....

Datum

.....

Unterschrift