

Langzeitfunktion von Oxygenatoren bei extrakorporaler Lungenunterstützung

ZUSAMMENFASSUNG

Das schwere akute Lungenversagen beim Erwachsenen hat aufgrund neuer Erkenntnisse über lungenprotektive Beatmungsstrategien extrakorporale Gasaustauschverfahren wie die veno-venöse extrakorporale Membranoxygenierung (VV-ECMO) oder die ohne Pumpsystem arbeitende PECLA (pumpless extracorporeal lung assist) bzw. iLA (interventional lung assist) in den Fokus wissenschaftlicher Untersuchungen gerückt. Für extrakorporale Gasaustauschverfahren werden Membranoxygenatoren (MO) benötigt. Die Langzeitfunktion dieser artifiziellen Gasaustauscher ist aus klinischer Sicht noch nicht zufriedenstellend gelöst. Die Langzeitfunktion ist einerseits davon abhängig, aus welchem Material die Phasentrennschicht zwischen Blut- und Gasstrom besteht, z. B. mikroporöses Polypropylen (PP) oder diffusives Polymethylpenten (PMP). Andererseits beeinflussen fibröse und zelluläre Anlagerungen auf der gasaustauschenden Membranoberfläche die Langzeitfunktion. Diese Anlagerungen können eine Erhöhung des Strömungswiderstandes Δp und/oder eine Reduktion der Gastransferleistungen des MO bewirken.

Deshalb wurden diese Anlagerungen (Biofilm) auf den gasaustauschenden PMP-Membranen nach Beendigung der extrakorporalen Lungenunterstützungstherapie bzw. nach einem Oxygenatorwechsel aufgrund einer nicht mehr ausreichenden Gastransferleistung rasterelektronen- und fluoreszenzmikroskopisch untersucht.

Auf den Intensivstationen (Innere Medizin, Anästhesiologie und Herz-Thorax-Chirurgie) des Universitätsklinikums Regensburg wurden im Zeitraum 2006 bis 2008 bei 60 Patienten mit schwerem akuten Lungenversagen eine VV-ECMO implantiert. Die mittlere Unterstützungsdauer lag bei $9,4 \pm 6,0$ Tagen. Bei 10 Patienten (17 %) war es erforderlich, den MO aufgrund eines erhöhten Strömungswiderstandes (Δp_{MO}) oder einer nicht mehr ausreichenden Gastransferrate auszutauschen. Die Membranoberfläche dieser gewechsel-

ten MO war mit großflächigen Fibrinanlagerungen (Fibrinnetzen) mit eingeschlossenen Thrombozyten und Erythrozyten bedeckt. Dabei zeigten sich Strukturen von einzelnen Zellen und Zellverbänden, die weite Bereiche der PMP-Faser bekleideten. Es konnte gezeigt werden, dass diese Anlagerungen die Ursache für die Effektivitätsreduktion des extrakorporalen Gasaustausches darstellen. Entscheidende Bedeutung kommt der Entstehung des Biofilms auf der PMP-Faser zu. Dieser wirkt im Sinne einer Diffusionsstreckenverlängerung und reduziert somit die Effizienz des extrakorporalen Gasaustauschs.

Exakte Kenntnisse über den Aufbau dieses Biofilms und die Identifizierung der ein- bzw. angelagerten Zellen und Zellformationen könnten den Beginn für zukünftige medikamentöse und therapeutische Interventionen zur Verbesserung von extrakorporalen Gasaustauschverfahren darstellen.

SCHLÜSSELWÖRTER

ECMO, Lungenversagen, extrakorporale Lungenunterstützung, Membranoxygenator, EKZ

SUMMARY

Recent results in lung protective treatment with reference to the severe acute respiratory distress syndrome (ARDS) have focused on extracorporeal gas exchange methods. These exchange processes can be realised either through veno-venous extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) or with a pumpless interventional lung assist (iLA).

Every extracorporeal gas exchange method requires a membrane oxygenator (MO). From the medical perspective the long-term functioning of these artificial gas exchange systems has yet to be satisfactorily solved. The durability of the MO depends firstly on the material of the layer separating the blood and gas, for example a microporous polypropylen (PP) capillary or a nonmicroporous poly(4-methyl-1-pen-

tene) (PMP) diffusion capillary. Furthermore long-term durability is limited by fibrous and cellular accumulations on the gas exchange surface. These accumulations increase the flow resistance (Δp_{MO}) and/or reduce the gas exchange efficiency of the MO.

After removal, these surface deposits of PMP-MO were studied during the period of 2006 to 2008 using scanning electron and fluorescence microscopy techniques.

10 from 60 patients (17%) supported by a PMP-MO in an ECMO setting required a replacement of the oxygenator after a mean support interval of 9.4 ± 6.0 days due to a decrease in exchange capacity. The membrane surface of the MO was covered with a fibrous network of imbedded platelets and red blood cells. Large areas of the PMP-fibres were covered by a membranous structure composed of single cells and cell clusters. We were able to show that these cellular deposits lower the efficacy of ECMO. The identification of these cells could be instrumental in future therapeutic interventions and improvement of MO.

KEY WORDS

ECMO, lung failure, extracorporeal lung assist, membrane oxygenator, ECC

EINLEITUNG

Membranoxygenatoren (MO) sind ein elementarer Bestandteil der extrakorporalen Zirkulation (EKZ). Wenige medizintechnische Fortschritte haben ein operatives Fachgebiet so beeinflusst wie die EKZ die Entwicklung der Herzchirurgie. Ohne die Optimierung des Membranoxygenators und die verbesserte Biokompatibilität wäre wohl die Entwicklung der Herzchirurgie weniger rasant verlaufen. Komplexe Eingriffe mittels EKZ werden sowohl bei immer älteren Patienten als auch bei Neugeborenen und Säuglingen durchgeführt. Die Komorbiditäten der herzchirurgischen Patienten sind beträchtlich, da 45 % der operierten Patienten älter als 70 Jahre sind [1]. Eine Herausforderung an das EKZ-System

stellt sich in besonderer Weise bei den sehr jungen Patienten dar. Denn hier spielen Hämodilution und Biokompatibilität eine besondere Rolle. Bei allen Besonderheiten ist die Anwendung der EKZ unter den Bedingungen eines herzchirurgischen Eingriffs im Allgemeinen zeitlich auf wenige Stunden begrenzt.

Konträr dazu ist die Anwendung der EKZ-Technologie in der Intensivmedizin zu bewerten. Der extrakorporale Gasaustausch mittels Membranoxygenator kann als Lungenunterstützung in der Intensivmedizin, z. B. beim schweren akuten Lungenversagen, intendiert sein. Denn bei einem respiratorischen Lungenversagen des Erwachsenen stellt die veno-venöse ECMO (VV-ECMO) zunehmend eine Therapieoption dar. Bei der VV-ECMO handelt es sich um ein veno-venöses Bypassverfahren, bei dem üblicherweise die Blutentnahme aus der V. femoralis erfolgt. Hieran schließt sich der extrakorporale Gasaustausch (O₂-Transfer/CO₂-Elimination) und die Blutrückführung über die V. jugularis interna bzw. V. subclavia an. Bei diesem Verfahren kommt neben dem Pumpsystem (Stand der Technik sind hier Zentrifugal- oder Diagonalpumpen) dem Gasaustauschmodul eine zentrale Bedeutung zu.

Für die Lungenunterstützungstherapie ist ein ECMO-System unabdingbar, dessen Biokompatibilität und vor allem dessen Langzeitfunktion weit über den Erfordernissen des herzchirurgischen Eingriffsspektrums liegt. Die Reduktion von mechanischem Stress der korpuskulären Blutbestandteile, der Hämolyse und des Inflammationssyndroms stehen in der Langzeitanwendung (bis zu mehreren Wochen) im Vordergrund. Zentrales Element eines ECMO-Systems ist ein heparinbeschichteter Gasaustauscher, im Allgemeinen ein Kapillarmembranoxygenator. Unabhängig von der Beschichtung werden von der Industrie prinzipiell zwei grundverschiedene MO-Baureihen angeboten: MO, deren Gasaustauschfasern aus mikroporösen Polypropylen-Kapillaren (PP) bestehen, bzw. Diffusionsmembranoxygenatoren, deren Phasentrennschicht (Blut-Gas) aus Polymethylpenten (PMP) bestehen. Der Gasaustausch im Oxygenator wird durch den durchgeleiteten Gasstrom (in der Regel Sauerstoff) bestimmt. Die Höhe des Gasstroms korreliert hierbei mit der CO₂-Eliminationskapazität und die Sauerstoffpartialdruckdifferenz mit der O₂-Diffusionskapazität. Der strukturelle Unterschied von PP und PMP hat unmittelbaren Einfluss auf die physikalischen Parameter des Gasaustauschs und die Haltbarkeit. Von Oxy-

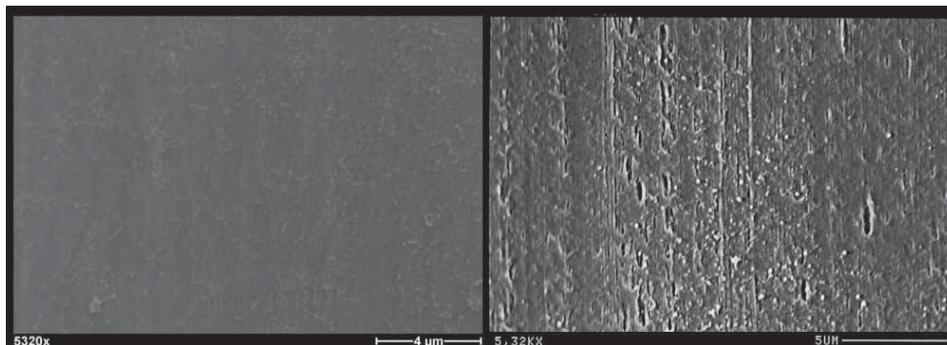


Abb. 1: Oberfläche der PMP-Membran (links) im Vergleich zur Oberfläche der PP-Membran (rechts)

genatoren mit PP-Kapillaren ist hinlänglich bekannt, dass sie bei längerer Anwendungsdauer zu einem Funktionsverlust infolge von Plasmaleckagen neigen. Dies ist durch die Hydrophobie der Oberfläche erklärbar. Bei MO mit PMP-Fasern ist diese Komplikation noch nicht berichtet worden.

Ein weiterer Unterschied der beiden Fasern liegt in der spezifischen Oberflächenbeschaffenheit. Die gasaustauschende Oberfläche von PP hat eine gewisse Rauigkeit, am ehesten vergleichbar mit der Struktur einer Raufasertapete. PMP zeichnet sich durch eine sehr glatte Oberfläche aus (Abb. 1). Die homogene Oberfläche von PMP ist blutschonender und indiziert eine verbesserte Biokompatibilität.

Dennoch kann es auch bei MO mit PMP an der gasaustauschenden Oberfläche zu einem Funktionsverlust in der Gastransferrate bzw. zu einer deutlichen Erhöhung des Strömungswiderstands mit einem unvermeidbaren Austausch des Oxygenators kommen.

Ziel dieser Arbeit ist es, Mechanismen darzustellen, die zum Funktionsverlust von Oxygenatoren mit PMP-Fasern führen können.

METHODE

Patienten mit schwerster Funktionsstörung der Gasaustauschstrecke der Lunge, ausgelöst durch pulmonale (z. B. Pneumonie, Lungenkontusion)

oder extrapulmonale Probleme (z. B. Pancreatitis, Sepsis, Massivtransfusion, Aspiration) wurden zur Stabilisierung einer lebensbedrohlichen Hypoxämie und/oder ausgeprägten Hyperkapnie an ein extra-

korporales Lungenunterstützungsverfahren in Form einer VV-ECMO angeschlossen. Primär wurden alle Patienten mit dem PLS-System[®] (Maquet Cardiopulmonary, Hirrlingen) versorgt. Dieses System ist für eine 14-tägige Anwendungsdauer CE-zertifiziert. Das PLS-System beinhaltet einen Diffusionsmembranoxygenator und als Antriebspumpe die Rotaflow[®] RF32. Alle Systemkomponenten sind mit Heparin beschichtet (Bioline Coating[®]). Das System hat ein Füllvolumen von ca. 600 ml und wird mit einem Kolloidexpander (Gelafluidin 4 %, B. Braun Melsungen AG) gefüllt. Heparin wird der Systemfüllung nicht zugegeben. Alle Patienten werden mit einer Ziel-PTT von 45–60 s (Normwert partielle Thromboplastinzeit: 26–37 s) „Low-dose“-heparinisiert (Abb. 2). Auf die Messung der ACT wurde gänzlich verzichtet. Die PTT-Bestimmung erfolgte dreimal und die Bestimmung von Quick, Fibrinogen, D-Di-

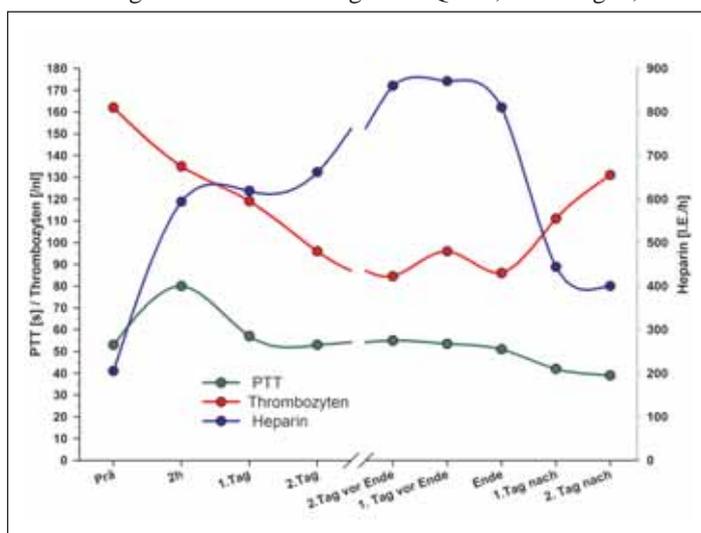


Abb. 2: Reduktion der Thrombozytenanzahl [1/nl] um bis zu 45 % des Ausgangswertes in den ersten beiden Unterstützungstagen. Alle Patienten werden mit einer Ziel-PTT von 45–60 s „Low-dose“-heparinisiert.

mere und AT III einmal täglich.

Bei Hämoglobinwerten kleiner 8,0 g/dl im Unterstützungsintervall wurden Erythrozyten substituiert. Täglich wurden die Gastransferraten über dem Oxygenator be-

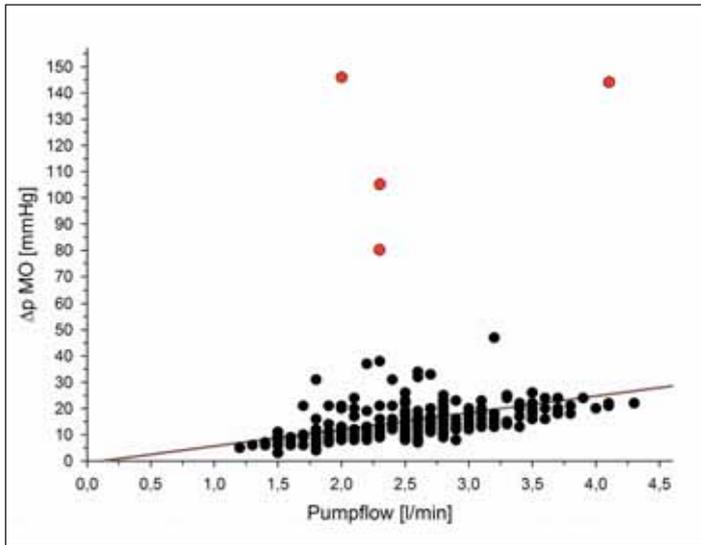


Abb. 3: Der Verlauf des Strömungswiderstandes Δp_{MO} bei allen 72 Oxygenatoren. Dabei zeigen vier Oxygenatoren (rote Markierung) ein $\Delta p_{MO} \geq 80$ mmHg. Mit einem Strömungswiderstand > 80 mmHg ist das Austauschkriterium erreicht.

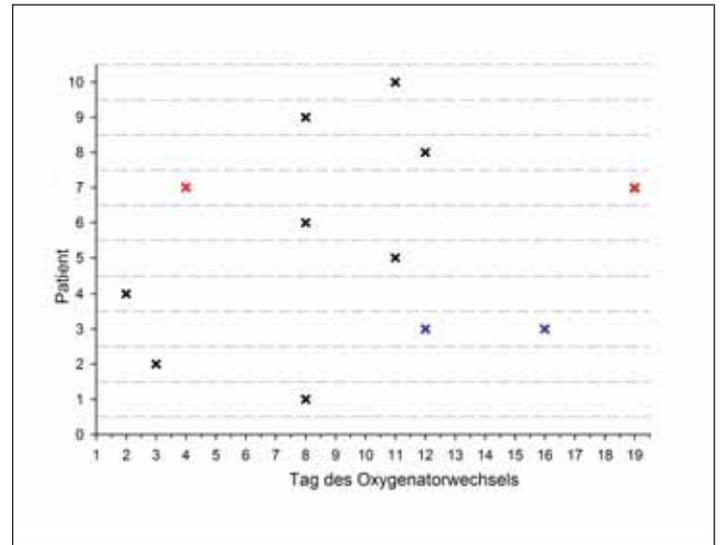


Abb. 4: Bei 10 Patienten wurde der Oxygenator gewechselt. Bei dem dritten Patienten (blau) und dem siebten Patienten (rot) musste zweifach getauscht werden.

rechnet, der Strömungswiderstand Δp_{MO} gemessen und alle Daten in einer speziellen Datenbank dokumentiert.

Die Kriterien für den Austausch eines MO waren einerseits ein inadäquater Gasaustausch bei maximalem Sauerstoffgasflow von 12 l/min oder andererseits eine Zunahme des Strömungswiderstandes Δp_{MO} .

Für einen inadäquaten Gasaustausch des MO wurde ein Grenzwert des Sauerstoffpartialdrucks pO_2 am MO-Ausgang mit < 300 mmHg bzw. ein pCO_2 -Anstieg definiert. Dabei musste der pCO_2 , resultierend aus der insuffizienten CO_2 -Elimination, dahingehend wirksam sein, dass die protektive Beatmungsstrategie aufgehoben wurde.

Für das zweite Austauschkriterium war eine Zunahme des Strömungswiderstandes Δp_{MO} um den Faktor drei (Abb. 3) in Relation zum zuvor gemessenen Verlaufprofil entscheidend. Faktisch gelten somit Δp_{MO} -Werte ≥ 80 mmHg bei Blutflusswerten von 3 l/min mit einem Hb von 8–10 g/dl als Austauschkriterium.

Darüber hinaus wurde bei der visuellen Inspektion die An- und Abstromseite des MO beurteilt. Thrombotische Anlagerungen sind dunkel gefärbt, Anlagerungen aus Fibrin dominieren hell milchig. Anlagerungen an den Deckplatten des MO galten nur dann als austauschwürdig, wenn die Thrombozytenzahl kontinuierlich abfiel. Ein Thrombozytenabfall von bis zu 45 % in den ersten beiden Unterstützungstagen wurde als normal angesehen (s. Abb. 2).

Präparation der Oxygenatoren

Nach der Entfernung der Membranoxygenatoren aus dem ECMO-Kreislauf wurden

diese ausgiebig mit 0,9 % NaCl (500 ml) und 0,1 M Phosphatpuffer (PB; 600 ml) gespült. Nach Fixierung des fibrösen Belags auf der Membranoberfläche (4 % Paraformaldehyd in 0,1 M PB, pH 7,20, 30 min, Raumtemperatur, Flussrate 20 ml/min) wurden die Präparate mit 10 %, 20 % und 30 % Saccharose-Lösung inkubiert (20 ml/min für 30 min). Anschließend wurden die Oxygenatoren über Nacht bei -20 °C eingefroren und bei -80 °C bis zur weiteren Verarbeitung gelagert.

Probenpräparation

Die gefrorenen Oxygenatoren wurden mit einer Bandsäge in 1 cm dicke Scheiben zersägt. Um die Proben vor Austrocknung zu schützen, wurden diese in Aluminiumfolie verpackt und wieder bei -80 °C eingelagert. Für die Analyse der fibrösen Anlagerungen auf den einzelnen Oxygenatormembranen wurden Stücke der gefrorenen Blöcke mit Tissue Tek (OCT, Sakura Finetek) eingebettet, 5–10 μ m dicke Gefrierschnitte angefertigt (Gefriermikrotom CM3050S, Leica Microsystems, Wetzlar) und auf Objektträger (SuperFrost Ultra Plus[®], Menzel, Braunschweig) aufgebracht.

Kernfärbung

Für die Untersuchung der Strukturen auf den Oxygenatormembranen wurden die Membranproben in phosphatgepufferter Salzlösung (PBS¹) aufgetaut. Zur Darstellung kernhaltiger Zellen wurden Kryoschnitte von PMP-Membranproben

¹ PBS (Phosphat buffered saline): Durch die verschiedenen Salze in entsprechender Konzentration besitzt die Lösung den osmotischen Druck des menschlichen Organismus

mittels eines fluoreszierenden Kernfarbstoffs DAPI² gefärbt und die Proben anschließend mit einem Eindeckmedium (Vectashield[®] Mounting Medium, Vector Laboratories, Petersborough, England) versiegelt. Die Darstellung der Fluoreszenzmarkierung erfolgte mit Hilfe eines Fluoreszenzmikroskops (Leica-DMBRE, Leica, Bensheim). Digitalisiert wurden die Aufnahmen mit einer Spot-2000-Kamera (Diagnostic Instruments, Sterling Heights, Michigan, USA) und der Optimierungsoftware Metamorph (Universal Imaging Corporation, West Chester, New York, USA). Für Detailaufnahmen wurde eine Auflösung von 0,175 μ m pro Pixel und für Übersichtsaufnahmen eine Auflösung von 0,695 μ m pro Pixel verwendet.

Abtastung Rasterelektronenmikroskop (REM)

PMP-Membranen wurden intensiv mit PBS und H_2O gespült und anschließend luftgetrocknet. Für die Visualisierung wird auf die Oberfläche der Membranen eine dünne metallische Schicht aus Gold-Palladium mit einem Sputter-Coater (Balzers SCD 040, Provac, Liechtenstein) aufgebracht. Die Oberflächentopografie der Membranen wurde mit dem Rasterelektronenmikroskop Quanta 400 (FEI, Eindhoven, Niederlande) erfasst.

² DAPI (1,5 μ g/ml, DAPI, 4,6-Diamidin-2-phenylindol-dihydrochlorid) ist ein Fluoreszenzfarbstoff, der in der Fluoreszenzmikroskopie zur Markierung von DNA eingesetzt wird. DAPI ist gebunden an DNA blau fluoreszierend mit einer Anregungswellenlänge von 360 nm und einer Emissionswellenlänge von 460 nm.

ERGEBNISSE

Auf den Intensivstationen (Innere Medizin, Anästhesiologie und Herz-Thorax-Chirurgie) des Universitätsklinikums Regensburg wurden im Zeitraum 2006 bis 2008 bei 60 Patienten mit schwerem akuten Lungenversagen eine VV-ECMO implantiert. Das mittlere Patientenalter lag bei 52 ± 16 Jahren. Die mittlere Unterstützungszeit lag bei $9,4 \pm 6,0$ Tagen, daraus resultierte eine kumulative Unterstützungsdauer von 565 Tagen. Insgesamt wurden 72 Oxygenatoren benötigt. Bei 50 Patienten (83 %) war im Unterstützungsintervall kein Wechsel des extrakorporalen Gasaustauschers erforderlich. Bei 10 Patienten wurde der Oxygenator gewechselt (Abb. 4). Dabei gab es zwei Patienten (Nr. 3 und Nr. 7), bei denen doppelt getauscht wurde.

Die längste Funktionszeit ohne Oxygenatorwechsel betrug 18 Tage. Der kürzeste Austauschpunkt lag bei zwei Tagen nach dem Beginn der extrakorporalen Unterstützungsmaßnahme. Bei drei Austauschmanövern wurde der PLS-Quadrox-Oxygenator (zweimal durch einen Hilite 7000[®] LT, Reoparin[®]-beschichtet, Medos Medizintechnik, Stolberg, bzw. einmal durch den iLA-Membranventilator[®], Novalung, Talheim) ersetzt. Die ausgetauschten MO wurden hinsichtlich der Oberflächenveränderungen untersucht.

Zur Darstellung der Oberflächen der Gasaustauschkapillaren wurden rasterelek-

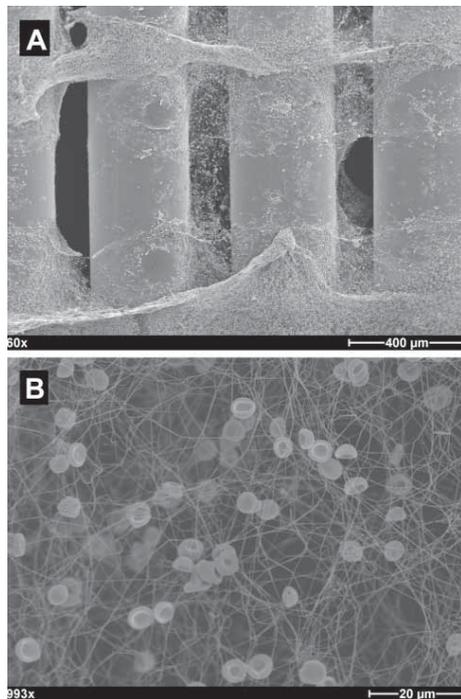


Abb. 5: Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen von PMP-Fasern. Der Biofilm erstreckt sich über mehrere benachbarte Fasern (A). Bei Vergrößerung werden fibröse Fasern mit Einlagerung von Thrombozyten und Erythrozyten sichtbar (B).

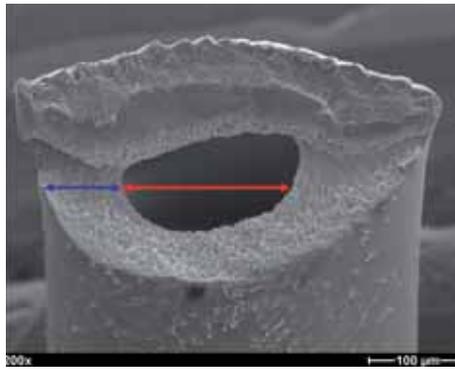


Abb. 6: Querschnitt durch eine PMP-Faser ohne Anlagerungen mit einer 70-µm-Wandstärke (blaue Linie) und dem gasführenden Bereich (rote Linie).

tronenmikroskopische Untersuchungen durchgeführt. In einer Übersichtsaufnahme (Abb. 5A) wurden großflächige Anlagerungen sichtbar, die sich über mehrere Gasaustauschkapillaren erstrecken. Bei starker Vergrößerung zeichnete sich ein fibröses Netzwerk mit eingelagerten Plättchen und Erythrozyten ab (Abb. 5B). Dieser Biofilm erstreckte sich über weite Bereiche der MO-Membran.

Um diese Anlagerungen näher zu charakterisieren, wurden Querschnitte der PMP-Fasern hergestellt (Abb. 6) und im

Fluoreszenzmikroskop analysiert. Dabei entspricht die Dicke der Anlagerungen (Abb. 7) mit etwa 30 bis 50 µm nahezu der Wandstärke der Fasern (70 µm). Eine zusätzliche Kernfärbung machte deutlich, dass sich in den Anlagerungen nicht nur fibröse Fasern, sondern kernhaltige Zellen befinden. In einer Übersicht konnte gezeigt werden, dass sich die zellulären Einlagerungen über den gesamten Biofilm erstrecken. Auffallend ist die vermehrte Anlagerung an den Webstellen, die benachbarte PMP-Fasern verbinden (Pfeil in Abb. 8) und an den Kontaktstellen (Doppelpfeil in Abb. 8) der übereinander liegenden Fa-

sern. An den Stellen mit hohem Blutfluss waren einzelne Zellen nachweisbar.

DISKUSSION

PMP-Membranoxygenatoren haben sich im Vergleich zu PP-Membranoxygenatoren im Langzeiteinsatz z. B. in Form einer veno-venösen ECMO bewährt [2]. 83 % der mit einer VV-ECMO behandelten Patienten benötigen nur einen MO. Bei 17 % der ECMO-Patienten bestand die Notwendigkeit eines Aggregatwechsels. Der Grund für den MO-Austausch lag in fibrösen bzw. thrombotischen Anlagerungen auf der Membranoberfläche, die zu einem inadäquaten Gasaustausch und/oder einer Zunahme des Strömungswiderstandes führten.

Der Biofilm auf den MO-Oberflächen ließ sich mittels Rasterelektronenmikroskopie und Fluoreszenzmikroskopie näher charakterisieren. Die Anlagerungen auf den Membranen bestehen aus fibrösen Fasersträngen mit Einlagerungen von Thrombozyten und kernhaltigen Zellen. Aufgrund der kleinen Fallzahl und der Heterogenität des Patientenguts konnte in der vorlie-

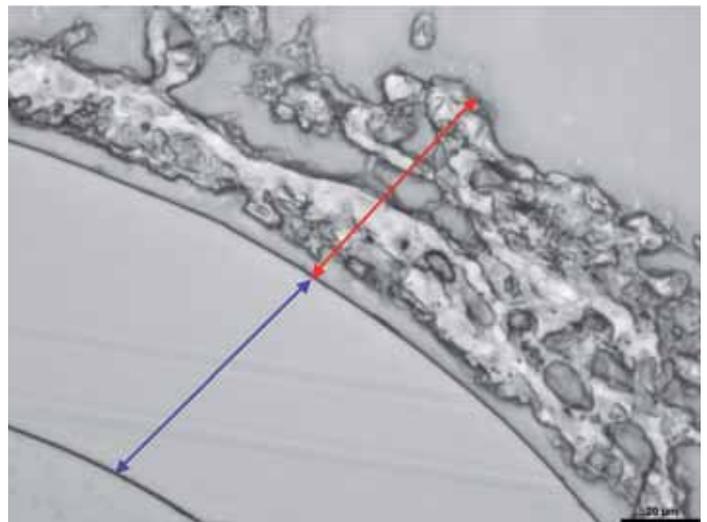


Abb. 7: PMP-Faser mit Anlagerungen im Querschnitt. Der Biofilm um die Gasaustauschfasern erreicht eine Dicke zwischen 30 und 50 µm (rote Linie). Die Wanddicke der Faser entspricht 70 µm (blaue Linie).

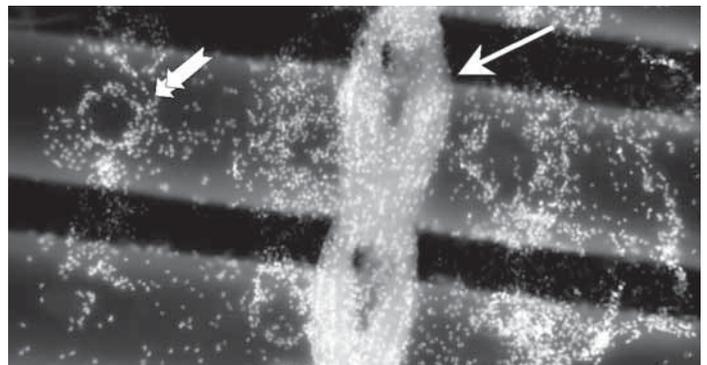


Abb. 8: Verteilung der zellulären Einlagerungen auf der PMP-Membran. Insbesondere an den Webstellen (Pfeil) und an den Druckpunkten benachbarter Fasern (Doppelpfeil) ist die Zelldichte am höchsten.

genden Studie keine Korrelation zwischen zellulären Anlagerungen und der Verweildauer des MO im Patienten bzw. den Patientencharakteristika hergestellt werden. Es ist davon auszugehen, dass eine vorausgehende Aktivierung der Blutgerinnung eine frühzeitige Dysfunktion des Membran-oxygenators bedingen könnte. Weiterhin kann über die Beteiligung eines inflammatorischen Stimulus durch die EKZ spekuliert werden. Die Vorhersage eines entzündlichen Geschehens durch die ECMO gestaltet sich allerdings schwierig, da das untersuchte Patientengut an einem schweren ARDS litt. So zeigten viele Patienten einen septischen Schock und benötigten hohe Dosen von Vasopressoren. Zusätzlich finden sich bei einigen Patienten vor der Implantation des ECMO-Systems eine intravasculäre Koagulopathie oder eine Thrombozytopenie. Die Gabe von Erythrozytenkonzentraten könnte ebenfalls eine inflammatorische Reaktion bedingen [3]. Aufgrund der kleinen Fallzahl war es jedoch nicht möglich, eine Abhängigkeit von MO-Funktion und der Anzahl an eingesetzten Blutprodukten herzustellen.

Für den klinischen Einsatz des PMP-MO bei VV-ECMO müssen zwei grundlegende pathophysiologische Mechanismen diskutiert werden:

1. Der Kontakt von Blut und Fremdoberflächen (PMP-Membran) führt zu einer Aktivierung der Blutgerinnungskaskade [4], welche letztlich zur Bildung von Blutgerinnseln im Blutkompartiment der MO führt. So konnten wir in Einzelfällen bereits makroskopisch thromboembolische Anlagerungen in den MO beobachten. Ebenso spricht die Einlagerung von Plättchen in Fibrinablagerungen auf der MO-Oberfläche für eine erhöhte Diffusionsbarriere, welche sich in einer Zunahme des Widerstandes des Blutflusses widerspiegelt. Die daraus resultierende Erhöhung der Pumpflussrate bedingt einen mechanischen Stress der Blutzellen und induziert damit eine weitere Zellschädigung und eine zusätzliche Aktivierung der Blutgerinnung [5, 6].

2. Zelluläre Anlagerungen auf der Gasaustauschmembran vergrößern die Diffusionsstrecke. Ein Querschnitt einer MO-Kapillare zeigte, dass die Dicke der Auflagerungen auf der Membran im Mittel fast der Wandstärke einer MO-Kapillare entspricht. In solchen Fällen ist vorstellbar, dass die Gasaustauschkapazität kollabiert, ohne dass der Strömungswiderstand Δp_{MO} zunimmt. Die Anlagerungen befinden sich hauptsächlich an Stellen mit

niedriger Flussrate wie z. B. an den Webstellen oder den Druckpunkten zwischen benachbarten PMP-Kapillaren.

Eine prospektive Studie, die sowohl die Patientencharakteristika als auch technische Kriterien und Eigenschaften der zellulären Anlagerungen einbezieht, sollte Auskunft über mögliche Zusammenhänge liefern. Zukünftige Studien werden zeigen, ob eine Modifikation der PMP-Membran diese zellulären Anlagerungen verhindern kann.

LITERATUR

- [1] Ernst Bruckenberger, Herzbericht 2007; ISBN 978-3-00-025373-7
- [2] Peek GJ, Killer HM, Reeves R et al: Experience with a polymethyl pentene oxygenator for adult extracorporeal life support. *ASAIO J* 2002; 48: 480–482
- [3] Koch CG, Li L, Sessler DI et al: Duration of red-cell storage and complications after cardiac surgery. *N Engl J Med* 2008; 358: 1229–1239
- [4] Vocelka C, Lindley G: Improving cardiopulmonary bypass: heparin-coated circuits. *J Extra Corpor Technol* 2003; 35: 312–316
- [5] Wendel HP, Philipp A, Weber N et al: Oxygenator thrombosis: worst case after development of an abnormal pressure gradient – incidence and pathway. *Perfusion* 2001; 16: 271–278
- [6] Laluppa JA, McAdams TA, Papoutsakis ET, Miller WM: Culture materials affect ex vivo expansion of hematopoietic progenitor cells. *J Biomed Mater Res* 1997; 36: 347–359
- [7] Philipp A, Wiesenack C, Behr R et al: High risk of intraoperative awareness during cardiopulmonary bypass with isoflurane administration via diffusion membrane oxygenators. *Perfusion* 2002; 17: 175–178
- [8] Wiesenack C, Liebold A, Philipp A et al: Four years' experience with a miniaturized extracorporeal circulation system and its influence on clinical outcome. *Artif Organs* 2004; 28: 1082–1088
- [9] Prasser C, Zelenka M, Gruber M et al: Elimination of sevoflurane is reduced in plasma-tight compared to conventional membrane oxygenators. *Eur J Anaesthesiol* 2008; 25: 152–157
- [10] Reng M, Philipp A, Kaiser M et al: Pumpless extracorporeal lung assist and adult respiratory distress syndrome. *Lancet* 2000; 356: 219–220
- [11] Nishinaka T, Tatsumi E, Katagiri N et al: Up to 151 days of continuous animal perfusion with trivial heparin infusion by the application of a long-term durable antithrombogenic coating to a combination of a seal-less centrifugal pump and a diffusion membrane oxygenator. *J Artif Organs* 2007; 10: 240–244
- [12] Horton S, Thuys C, Bennett M et al: Experience with the Jostra Rotaflo and Quadrox D oxygenator for ECMO. *Perfusion* 2004; 19: 17–23
- [13] Toomasian JM, Schreiner RJ, Meyer DE et al: A polymethylpentene fiber gas exchanger for long-term extracorporeal life support. *ASAIO J* 2005; 51: 390–397
- [14] Meyns B, Vercaemst L, Vandecastelle E et al: Plasma leakage of oxygenators in ECMO

depends on the type of oxygenator and on patient variables. *Int J Artif Organs* 2005; 28: 30–34

- [15] Wiesenack C, Wiesner G, Keyl C et al: In vivo uptake and elimination of isoflurane by different membrane oxygenators during cardiopulmonary bypass. *Anesthesiol* 2002; 97: 133–138
- [16] Philipp A, Müller T, Bein T et al: Inhibition of thrombocyte aggregation during extracorporeal lung assist: a case report. *Perfusion* 2007; 22: 293–297
- [17] Bein T, Weber F, Philipp A et al: A new pumpless extracorporeal interventional lung assist in critical hypoxemia/hypercapnia. *Crit Care Med* 2006; 34: 1372–1377
- [18] Foley DS, Pranikoff T, Younger JG et al: A review of 100 patients transported on extracorporeal life support. *ASAIO J* 48: 612–619, 2002.
- [19] Bakhtary F, Keller H, Dogan S et al: Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation for treatment of cardiogenic shock: clinical experiences in 45 adult patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 135: 382–388
- [20] Lim MW: The history of extracorporeal oxygenators. *Anaesthesia* 2006; 61: 984–995
- [21] Niimi Y, Ichinose F, Ishiguro Y et al: The effects of heparin coating of oxygenator fibers on platelet adhesion and protein adsorption. *Anesth Analg* 1999; 89: 573–579
- [22] Gothot A, Giet O, Huygen S, Beguin Y: Binding and migration across fibronectin and VCAM-1 of cycling hematopoietic progenitor cells. *Leuk Lymphoma* 2003; 44: 1379–1383
- [23] van Dijk A, Niessen HW, Ursem W et al: Accumulation of fibronectin in the heart after myocardial infarction: a putative stimulator of adhesion and proliferation of adipose-derived stem cells. *Cell Tissue Res* 2008; in press
- [24] Lehle K, Philipp A, Gleich O, Holzamer A, Müller T, Bein T, Schmid C: Efficiency in Extracorporeal Membrane Oxygenation – Cellular deposits on polymethylpentene membranes increase resistance to blood flow and reduce gas exchange capacity *ASAIO Journal* 2008; 612–617
- [25] Philipp A, Behr R, Reng M et al: Pumpless Extracorporeal Lung Assist. *JECT* 1998; 30: 38–41
- [26] Thomas Müller, Matthias Lubnow, Alois Philipp et al: Extracorporeal pumpless lung assist in clinical practise: determinants of efficacy. *European Respiratory Journal*. Published on Nov 14, 2008 as doi: 10.1183/09031936.00123608
- [27] Stammers AH, Fristoe LW, Christensen K et al: Coagulopathic-induced membrane dysfunction during extracorporeal membrane oxygenation: a case report. *Perfusion* 1997; 12: 143–149

Alois Philipp
Klinik für Herz-, Thorax- und
herznahe Gefäßchirurgie
Universitätsklinikum Regensburg
Franz-Josef-Strauß-Allee 11
93042 Regensburg
aloes.philipp@klinik.uni-regensburg.de