

Aus dem Bereich Klinische Medizin der Medizinischen Fakultät
der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar

Direktor: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Robert Bals

Einfluss der Hohlfaserausrichtung in der Membran auf die CO₂-Auswaschung eines ECCO₂R -Systems

*Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES*

2022

vorgelegt von: Nicole Schmoll

geb. am: 14.02.1980 in Bad Kreuznach

Tag der Promotion: 08.06.2022

Dekan: Prof. Dr. M.D. Menger

1. Berichterstatter: Prof. Dr. P. Lepper

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Hans-Joachim Schäfers

Widmung

Meinem Mann.

Inhaltsverzeichnis

1	ZUSAMMENFASSUNG IN DEUTSCH/ENGLISCH	1
1.1	Zusammenfassung	
1.2	Abstract	
2	EINLEITUNG	4
3	MATERIAL UND METHODIK	7
3.1	MATERIAL	
3.2	Methodik	
3.2.1	Versuchsaufbau der zwei nebeneinander geschalteten Kreisläufe	
3.2.2	Testsubstanz	
3.3	Aufbau der Oxygenatoren	
3.3.1	Getinge Quadrox-i Neonatal/-iD Pediatric	
3.3.2	Xenios Hilite 1000/Novalung MiniLung	
3.4	Messreihe Getinge Quadrox-i Neonatal vs. Xenios Hilite 1000	
3.5	Messreihe Getinge Quadrox-iD Pediatric vs. Novalung MiniLung	
3.6	Statistische Auswertung	
4	ERGEBNISSE	16
4.1	Testbedingungen des ECCO ₂ R -Modells	
4.2	Messreihe Getinge Quadrox i Neonatal vs. Xenios Hilite 1000	
4.3	Messreihe Getinge Quadrox iD Pediatric vs. Novalung MiniLung	
5	DISKUSSION	22
5.1	Kleiner Exkurs in die Physiologie	
5.2	Kritische Betrachtung der eigenen Untersuchung	

6	LITERATURVERZEICHNIS	28
7	DANKSAGUNG	31
8	LEBENSLAUF	32
9	ANHANG	33

1 Zusammenfassung

1.1 Zusammenfassung

Die Versorgung von Patienten während der Covid-19 Pandemie hat das Gesundheitswesen vor schwere Herausforderungen gestellt. Im intensivmedizinischen Bereich mussten alte Pfade verlassen und teilweise neue Wege begangen werden. Bei Schwerstkranken hat sich die ECMO-Therapie weiter etabliert, um Beatmung möglichst protektiv gestalten zu können und die Lunge vor weiteren Schäden durch hohe Beatmungsdrücke zu bewahren. Insbesondere auch der kleineren Version der ECMO, der ECCO₂R Therapie, wird eine immer wichtigere Rolle zuteil. Es ist weitere klinische Forschung notwendig, um zu untersuchen, welche Verfahren zur Protektion der Lunge langfristig am besten sind.

Unter dem Aspekt der Erforschung valider, tierversuchsunabhängiger Verfahren von effektiven extrakorporalen Lungenersatzverfahren wurde in der vorliegenden Doktorarbeit eine weitere Versuchsreihe unternommen. Hierbei wurden in einem bereits zuvor publizierten neuartigen Versuchsaufbau von zwei zusammengeschalteten Kreisläufen ergonomisch verschieden aufgebaute Membranen gegeneinander getestet.

Gemessen an der Kohlendioxidelimination wurden bei unterschiedlichen Blutflüssen (0.3 L/min, 0.9 L/min) und unterschiedlichen Gasflüssen (0.5, 2, 4, 6 L/min) jeweils zwei runde und zwei quadratische Membranen gegeneinander getestet. Hierzu wurden für den Mid-Flow Bereich zwei aus Polymethylpenten bestehende Membranen (Quadrox iD Pediatric, Minilung), für den Low-Flow Bereich zwei aus Polypropylen bestehenden Membranen (Quadrox i Neonatal, Hilite 1000) verwendet.

Die höchsten Kohlendioxideliminationsraten unter mittlerem und hohem Gasfluß konnte die quadratische Quadrox iD Pediatric Membran erreichen, die beiden runden Membranen (Minilung, Hilite 1000) zeigten Vorteile im Niedrigflußbereich von 0.5 L/min. Im Low-Flow Bereich zeigte die Hilite 1000 bei genereller Überlegenheit gegenüber der Quadrox i Neonatal bei einem Gasfluß von 0.5 L/min den signifikantesten Vorsprung. Auch die runde Minilung, die im Vergleich zur quadratischen Quadrox iD Pediatric bei mittleren und hohen Gasflüssen signifikant schlechter abschnitt, zeigte Vorteile in der Kohlendioxidelimination im Niedrigflußbereich von 0.5 L/min, wenngleich nicht mit Signifikanz.

Insgesamt konnte in dem hier aufgebauten Versuchsmodell ein Vorteil für die runden Membranen im Niedrigflußbereich von 0.5 L/min gezeigt werden, welcher am prinzipiellen Aufbau der Membran liegt. Durch den zirkulären Aufbau und dem daraus resultierenden Kontakt zwischen antiparallel fließendem Blut und Spülgas in den Membranmatten kommt es hier zu keiner Shuntbildung innerhalb der Membran. Aus anderen Untersuchungen weiß man jedoch um den höheren Widerstand in runden Membranen, der vermutlich zu einer höheren Hämolyserate führt (Karagiannidis et al., 2020). Der aktuelle Trend der Neuentwicklungen versucht die Vorteile beider Systeme miteinander zu verbinden, sodass die neueste Generation von Membranoxygenatoren quadratisch mit rund verpotteten Ecken gebaut werden. Hierdurch soll weniger Widerstand bei gleichzeitig besserer CO₂-Elimination erzielt werden. Ob die Theorie dem Praxisversuch standhalten kann, müssen weitere Versuche zeigen, am besten tierversuchsfrei.

1.2 Abstract

Influence of the hollow fibre arrangement in the membrane on the CO₂ leaching of an ECCO₂R system

The care of patients during the Covid 19 pandemic posed serious challenges for the health care system. In the field of intensive care, old paths had to be abandoned and in some cases new paths had to be taken. ECMO therapy has become more established in critically ill patients in order to make ventilation as protective as possible and to protect the lungs from further damage caused by high ventilation pressures. The “small ECMO“, the ECCO₂R, has also gained momentum. Further clinical research is needed to determine which method is best for protecting the lungs in the long term.

From the perspective of researching valid, animal-independent methods of effective extracorporeal lung replacement procedures, a further series of experiments was undertaken in the present doctoral thesis. Here, ergonomically different membranes were tested against each other in a previously published novel experimental set-up of two interconnected circuits.

Measured by carbon dioxide elimination, two round and two parallel-plated membranes were tested against each other at different blood flows (0.3 L/min, 0.9 L/min) and different gas flows (0.5, 2, 4, 6 L/min). Two membranes made of polymethylpentene (Quadrox iD Pediatric, Mini-lung) were used for the mid-flow range and two membranes made of polypropylene (Quadrox i Neonatal, Hilite 1000) for the low-flow range.

The highest carbon dioxide elimination rates under medium and high gas flow were achieved by the parallel-plated Quadrox iD Pediatric membrane, the two circular membranes (Mini-lung, Hilite 1000) showed advantages in the low flow range of 0.5 L/min. In the low-flow range, the Hilite 1000 showed the most significant advantage with general superiority over the Quadrox i Neonatal at a gas flow of 0.5 L/min. The circular mini-lung, which performed significantly worse than the parallel-plated Quadrox iD Pediatric at medium and high gas flows, also showed advantages in carbon dioxide elimination in the low-flow range of 0.5 L/min, although not with significance.

Overall, an advantage for the circular membranes in the low flow range of 0.5 L/min could be demonstrated in the test model set up here, which is due to the principle structure of the membrane. Due to the circular structure and the resulting antiparallel flow of blood and sweep gas, there is no shunt formation within the membrane. From other studies, however, we know about the higher resistance in round membranes, which presumably leads to a higher haemolysis rate (Karagiannidis et al., 2020). The current trend of development tries to combine to advantage of both systems creating the latest generation of membrane oxygenators with rounded corners of the aim of this is to achieve less resistance and better CO₂ elimination. Whether the theory can stand up to practical testing must be shown in further trials, preferably without animal testing.

2 Einleitung

Das schwere Lungenversagen ist mit einer hohen Letalität vergesellschaftet. Hervorgerufen durch verschiedenste schwere akute Erkrankungen, wie zum Beispiel Covid-19, Pneumonien, Aspiration, COPD, Sepsis, Myokardinfarkt oder Polytrauma stellt es die Intensivmedizin vor hohe Herausforderungen. Eine beidseitige Schädigung der Lunge wird im internationalen Sprachgebrauch als ARDS (acut respiratory distress syndrom) bezeichnet.

Die Inzidenz der Entwicklung eines ARDS liegt bei 4-79 Fällen pro 100 000 Einwohnern, die Letalität liegt bei 40%, je nach Begleiterkrankung auch wesentlich höher (Dembinski et al., 2018).

Der Gasaustausch kann teilweise nur unter hohen Beatmungsdrücken aufrechterhalten werden, sodass eine weitere Schädigung der Lunge durch ein VILI (ventilator induced lung injury) droht (Parker et al., 1993). In den Berlin Kriterien zur Behandlung eines ARDS soll eine Ventilation mit niedrigem Tidalvolumen, welches 6 ml/kg Normalgewicht nicht überschreitet zur Anwendung kommen. Des Weiteren soll ein Driving pressure 14 mmHg nicht überschritten werden, um hohe Scherkräfte zu vermeiden (AWMF S3-Leitlinie, 2017). Protektive Beatmung in Kombination mit einem Lungenersatzverfahren hat in zahlreichen Studien einen Vorteil hinsichtlich eines besseren Outcomes (May et al., 2018; Jeffries et al., 2017). Der entscheidende Vorteil der Implementierung eines extrakorporalen Lungenersatzverfahrens liegt in der Möglichkeit der Oxygenierung, der Decarboxilierung und der Vermeidung einer respiratorischen Azidose, die durch eine lungenprotektive Beatmung entstehen kann (Oshimo, 2021).

So gab es bereits in den 1970iger Jahren Versuche des extrakorporalen Gasaustausches, mit teilweise katastrophalen Komplikationen. Schwere Blutungsereignisse und andere Komplikationen brachten in Studien keinen Überlebensvorteil. (Zapol et al., 1979)

Verschiedene technische Entwicklungen und viele tierexperimentelle Versuchsreihen förderten dennoch die Weiterentwicklung von extrakorporalen Lungenersatzverfahren (ECLS). (Peek et al., 2009; Combes et al., 2018)

Als 2009/2010 die H1N1-Influenza-A-Pandemie auftrat, erlebte die ECLS-Therapie einen Boom mit deutlichen Überlebensvorteilen der Patienten unter ECLS-Therapie (Patroniti et al., 2011). Ähnliches zeichnet sich für die Therapie von Covid-19 ab. Aktuell wird ECLS deutschlandweit in mehr als 50 Kliniken eingesetzt. Von weltweit über 8000 gemeldeten ECLS-

Patienten im ELSO-Register liegt die Überlebensrate bei über 50% (www.Els.org/Registry/FullCOVID19RegistryDashboard.aspx).

Unter Extrakorporalem Lungenersatzverfahren (ECLS) versteht man im Wesentlichen zwei unterschiedliche Verfahren: Die Extrakorporale Membran Oxygenation (ECMO), in der das Blut oxygeniert und decarboxiliert wird und die Extrakorporale Kohlendioxid Elimination (ECCO₂R), die, weniger invasiv ist und vor allem zur Decarboxilierung verwendet wird.

Die Reduktion von Kohlendioxid beim ECCO₂R -Verfahren wird hauptsächlich durch den Gasfluß gesteuert und ist weitgehend unabhängig von hohen Blutflüssen (Fanelli et al., 2016; Barrett et al., 2019; Karagiannidis et al., 2017). Deshalb können hier im Gegensatz zum ECMO-Verfahren Kanülen mit kleinerem Durchmesser verwendet werden und Membranen mit kleinerer Oberfläche, welches das Infektions- ebenso wie das Blutungsrisiko erheblich senkt.

Zum jetzigen Zeitpunkt sind dennoch zur Weiterentwicklung des Verfahrens tierexperimentelle Studien notwendig. Diese sind ebenso umstritten wie aufwändig. In der Universitätsklinik Homburg wurde ein Modell auf Basis von heparinisiertem Tierblut zur Simulierung einer VV-ECMO unter Low-Flow und Mid -Flow Bedingungen (Schwärzel et al., 2020), welches synonym der Bezeichnung ECCO₂R ist, erstellt.

Ähnliche Ansätze wurden auch von anderen Forschungsgruppen beschrieben. (Arazawa et al., 2015; Broman et al., 2019; Schumer et al., 2018)

Allerdings ist unser Modell mit seinen zwei unabhängigen Pumpkreisläufen anatomisch näher am Tiermodell. Hierbei generiert in unserem Modell eine ECMO Apparatur über eine Pumpe den Kreislauf des simulierten Organismus, während im Testkreislauf eine zweite unabhängige ECMO Apparatur den Fluss für den jeweils zu testenden ECCO₂R Aufbau erzeugt. Die Verbindung der beiden Kreisläufe stellen die simulierten ECMO Kanülen dar.

Inzwischen konnten in zahlreichen Testläufen stabile Verhältnisse hergestellt werden (Schwärzel et al., 2020), so dass sich der Gegenstand dieser Dissertation auf den Vergleich jeweils zweier pädiatrischer Membranen im Testkreislauf bezieht.

Im Handel sind grundsätzlich zwei äußerlich verschieden aufgebaute Membran-Oxygenatoren erhältlich: runde und quadratische Membranen, welche beide eine suffiziente Kohlendioxidelimination versprechen.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die jeweiligen Vor- bzw. Nachteile von runden versus quadratischen pädiatrischen Membranen bei verschiedenen Gasflüssen zu vergleichen. Dabei soll insbesondere die Ausrichtung der Hohlfasermembranen bezüglich der Leistung des Oxygenators beleuchtet werden. Durch das standardisierte ECCO₂R-Modell sollen reproduzierbare Schlüsse getroffen werden, die in einer späteren klinischen Handhabung hilfreich sein können.

3 Material und Methodik

3.1 Material

Hauptkreislauf/Simulierter “Körperkreislauf“

- Rotaflow Zentrifugalpumpe
- Getinge PLS Quadrox Membran
- 3/8 Polyvinyl Chloride Schläuche
- Zwei Luer Lock Konnektoren
- Gasblender (N₂, CO₂, O₂)
- Hitzedraht-Anemometer (TSI 41403)
- Heizung (Maquet HU35)

Testkreislauf

- Rotaflow-Zentrifugalpumpe
- Membranen (Getinge Quadroxi-i Neonatal vs Xenios Hilite 1000 und Getinge Quadrox-iD Pediatric vs Novalung MiniLung)
- Hitzedraht-Anemometer (TSI 41403)
- Kapnometrie (Philips Intellivue)
- Cardiohelp byside als Blutflussmesser
- Gasblender (O₂)

Beutel und Schläuche zum Befüllen

mehrere Dreiwegehähne zum Entlüften des Systems

3.2 Methodik

3.2.1 Versuchsaufbau der zwei nebeneinander geschalteten Kreisläufe

Bei diesem Versuch wurde die bereits in anderen Veröffentlichungen vorgestellte Simulation eines ECCO₂R-Modells verwendet (Schwärzel et al., 2020). Der Versuchsaufbau des in-vitro

ECCO₂R -Modells beinhaltet zwei nebeneinander geschaltete Kreisläufe. Einen Hauptkreislauf, welcher den Körper eines simulierten Organismus repräsentiert und den Testkreislauf, in dem verschiedene Membranen gegeneinander getestet werden können.

Im Hauptkreislauf werden hyperkapnische und hypoxämische Bedingungen wie sie in der Vena cava vorherrschen simuliert. Im Testkreislauf wird dagegen das Blut wie in der normalen ECMO bzw ECCO₂R decarboxiliert und oxygeniert.

Der Hauptkreislauf wird mittels einer Rotaflow Zentrifugalpumpe angetrieben, diese ist mit einer Getinge PLS Quadrox Membran über 3/8 Polyvinyl Schläuche verbunden. Bei 10 cm und 30 cm befinden sich als simulierte Kanülen zwei Luer Lock Konnektoren zum Anschluss an den Testkreislauf. Am Eingang des Gasflusses der Quadrox Membran befindet sich ein Gasblender mit regulierbarem Fluß von Sauerstoff, Stickstoff und Kohlendioxid. Der Gasfluß wurde konstant bei 7,5 Lpm Stickstoff und 0,55 Lpm Kohlendioxid gehalten, um ein pCO₂ von 45 mmHg \pm 5 mmHg herzustellen. Dies wurde mittels durchgeführter Blutgasanalysen überprüft. Am Gasfluß-Auslass der Membran ist ein Hitzdraht-Anemometer (TSI 41403) als Flusssensor angeschlossen, um die Standardwerte zu kontrollieren. Über die Quadrox PLS Membran ist eine Heizung (Maquet HU35) integriert um das System auf 37°Celsius konstant zu halten. Der ECMO-Fluss ist analog zum menschlichen Herzzeitvolumen auf 5 Lpm festgesetzt.

Über die beiden Luer Lock Konnektoren ist der Test-Kreislauf an das System angeschlossen (siehe Abbildung 1). Diese Verbindungen simulieren die Kanülen, die sonst im Patienten bzw im Tiermodell einliegen. Der Blutfluß durch diese Luer Lock Konnektoren wird im Folgenden als „Kanülenfluß“ bezeichnet.

Der Testkreislauf wird ebenfalls über eine Rotaflow Zentrifugalpumpe angetrieben und über 1/4 Zoll Schläuche miteinander verbunden. Gegenstand der Doktorarbeit ist der Vergleich zweier pädiatrischer Membransysteme (Getinge Quadroxi-i Neonatal vs Xenios Hilite 1000 und Getinge Quadrox-iD Pediatric vs Novalung MiniLung) bezüglich der Anordnung der Hohlfasern. Diese wurden im Wechsel ins Testsystem eingebaut und mit Gasflüssen zwischen 0,5 bis 6 Liter pro Minute getestet. Für den Gasfluß wurde reiner Sauerstoff verwendet. Am Gasfluß-Auslass der Membran wird ebenfalls ein Hitzdraht-Anemometer (TSI 41403) als Flusssensor und ein Kapnometer (Philips Intellivue) installiert. Der Blutfluss des Test-Kreislaufes kann über die Umdrehungszahl der Rotaflow-Zentrifugalpumpe (hier 0,3 und 0,9 Liter/min) eingestellt werden oder über den Verschluss einer der Dreiegehähne. Eine zusätzliche Cardiohelp dient zum exakten Messen des Blutflusses.

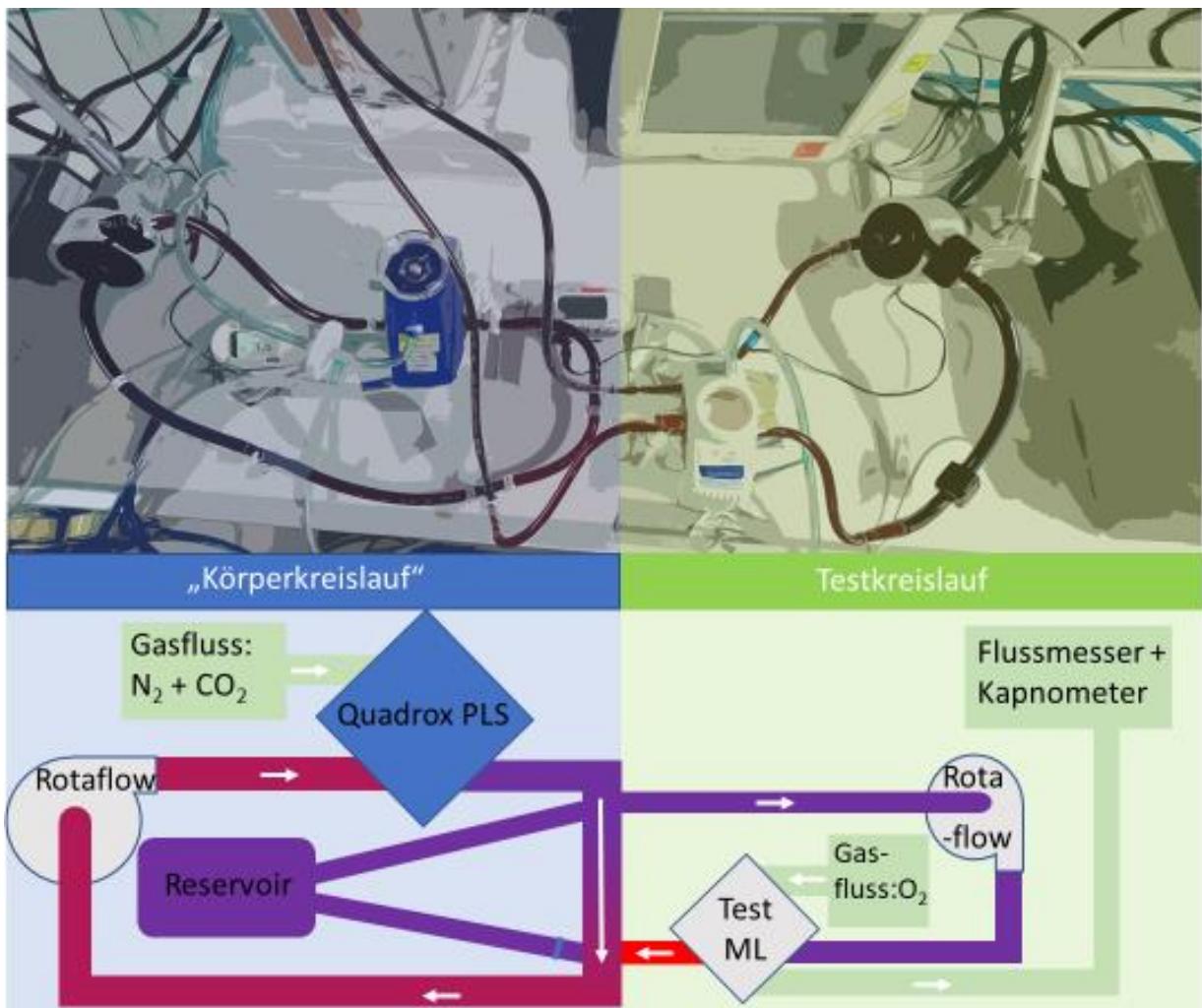


Abbildung 1: Fotografische und schematische Darstellung des ECCO₂R -Modells. Das Modell wurde mit Schweinblut gefüllt. Der Hauptkreislauf („Körperkreislauf“) simuliert die menschliche Vena cava bei dem venöse Blutgase durch Einspeisung von Stickstoff und Kohlendioxid über eine Quadrox PLS Membranlunge erzielt werden. Der Testkreislauf simuliert ein ECCO₂R-Setup, das an den Hauptkreislauf angeschlossen wird. In diesem Versuch wurden quadratische und runde Membranen im Wechsel in den Testkreislauf eingebaut und die Decarboxilierungsrate gegeneinander verglichen.

3.2.2 Testsubstanz

Der Kreislauf wurde mit 600 ml frischem Schweineblut gefüllt. Um Clotting zu vermeiden, wurden 10.000 IE Heparin hinzugegeben; 1g Meropenem wurde zugesetzt, um bakterielles Wachstum zu verhindern. Bei vorherigen Versuchsreihen hatte sich bezüglich der Handhabung und der Verfügbarkeit Schweineblut im Vergleich zu abgelaufenen menschlichen Blutkonserven durchgesetzt. Die Eliminationsraten von CO₂ bei humanem Blut und Schweineblut sind vergleichbar. (Schwärzel et al., 2020)

Für den Test wurde ein pH-Wert von $7,20 \pm 0,30$, Bicarbonat zwischen 20 -25 mmol/L und eine venöse Sättigung von $65\% \pm 5\%$ toleriert und mittels Blutgasanalysen kontrolliert. Der Lactat-Wert vor Beginn der Messungen wurde bis zu 10 mmol/L toleriert. Über die gesamte Messreihe hinweg war der Hämoglobinwert bei 12 g/dl.

3.2.3 Versuchsablauf

Von den vier zu testenden Membranlungen sind zwei quadratisch (Quadrox-iD Pediatric, Quadrox i Neonatal) und zwei rund (Novalung MiniLung, Hilite 1000). Es gab zwei Testreihen, in denen alle vier Membranen getestet wurden. Jede Testreihe enthielt acht Versuche, da jede der Membranen zweimal gestestet wurde. Für jede Membran wurden Blutflüsse von 0,3 L/min und 0,9 L/min durchgemessen. Zudem wurde für jede Blutflussrate der Gasfluss mit 6, 4, 2 und 0,5 L/min eingestellt und die Decarboxilierungsrate gemessen. Drei Messungen wurden für jeden Blutfluss und den jeweiligen Gasfluss vorgenommen. Für die zweite Testreihe wurden neue Membranen verwendet, ebenso wurde neues Schweineblut verwendet. Im ersten Durchlauf der ersten Testreihe wurden die mid-flow Membranen, der Quadrox iD Pediatric mit einer Gesamtoberfläche von $0,8 \text{ m}^2$ und die Novalung MiniLung Membran mit einer Oberfläche von $0,65 \text{ m}^2$ verglichen. Beide bestehen aus Polymethylpenten.

Im zweiten Versuch der ersten Testreihe wurden die low-flow Membranen, die Quadrox i Neonatal mit einer Oberfläche von $0,38 \text{ m}^2$ und die Hilite 1000 mit einer Oberfläche von $0,39 \text{ m}^2$ gegeneinander getestet. Beide Oberflächen bestehen aus Polypropylen.

Für die zweite Testreihe wurden neue, baugleiche Membranen verwendet. Um den gegebenenfalls entstehenden Vorteil der ersten Membran durch das frische Schweineblut auszugleichen, wurden die Versuche in umgekehrter Reihenfolge durchgeführt (Abbildung 2).

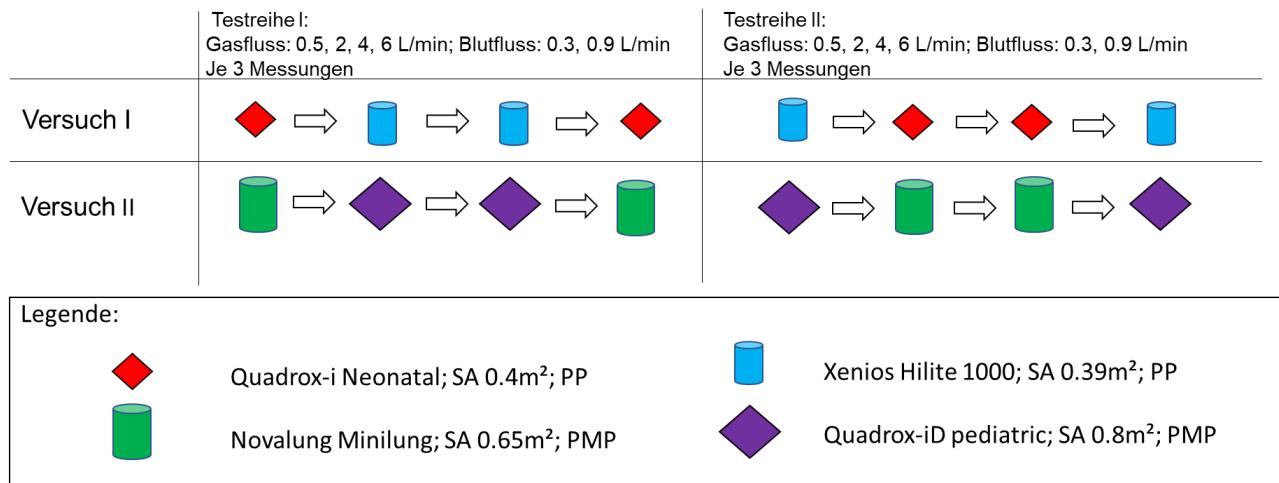


Abbildung 2. Versuchsreihenfolge der Membranlungen in Testreihe 1 und 2. In jeder Testreihe wurden zwei Versuche durchgeführt. Im ersten Versuch wurden die beiden low-flow Membranlungen gegeneinander getestet: Die quadratische Quadrox i Neonatal und die runde Hilit 1000. Im zweiten Versuch wurden die beiden mid-flow Membranlungen gegeneinander getestet: Die quadratische Quadrox iD Pediatric und die runde MiniLung. In jedem Versuch wurden die Membranlungen gewechselt. Um einen Vorteil für eine der Membranen durch die Verwendung von frischerem Blut auszuschliessen wurde die erst zu testende Membran wieder als letzte getestet. In der zweiten Versuchsreihe wurden neues Schweinblut und neue Membranlungen verwendet. Die zuvor an erster und vierter Stelle getestete Membranlunge wurde nun an Stelle zwei und drei getestet.

3.2.4 Messgrößen

Die CO_2 -Eliminierungsrate QCO_2 ($N=6$ für jeden Versuchsdurchlauf) wird aus dem Gasfluss $CO_2Qsweep$, dem CO_2 Partialdruck $pCO_2(gas)$ und dem atmosphärischen Partialdruck $pges$ nach folgender Formel berechnet:

$$QCO_2 = Qsweep * pCO_2(gas) / pges$$

3.3 Aufbau der Oxygenatoren

3.3.1 Quadratisch: GetingeQuadrox-iD Pediatric/Neonatal

Die in diesem Versuch verwendeten Quadrox Membranen sind Hohlfasermembranoxygenatoren mit Diffusionsmembran und Wärmetauscher und bestehen aus zwei Membranpaketen. In der ersten Kammer sind die Kunststofffasern des Wärmetauschers und die Oxygenationsfasern in Matten kreuzweise angeordnet. Hier wird das Blut temperiert und oxygeniert. In der zweiten Kammer sind ausschließlich Matten aus Oxygenationsfasern. Hier findet die Oxygenation und

die Kohlendioxidelimination statt. Der Wärmetauscher besteht aus Polyurethan (TPU). Die Oxygenationsfasern des Quadrox iD Pediatric sind aus Polymethylpenten, die des Quadrox i Neonatal aus Polypropylen. Die Polypropylen-Membran ist mikroporös und hat eine Zulassung für sechs Stunden. Die Polymethylpenten-Membran hat eine zusätzliche Beschichtung und ist funktionell eine Diffusionsmembran. Sie besitzt eine Zulassungsdauer von 14 Tagen. Die Beschichtung Bioline coating beinhaltet eine Albumin- und Heparinbeschichtung, welche die Auslösung einer Gerinnungskaskade verhindern soll. Ganz augenscheinlich ist aber die unterschiedliche äußere Form der Membranen; so ist diese Membran quadratisch aufgebaut. Am unteren Pol befindet sich der Bluteinlass, nach Durchqueren der Membran verlässt das Blut die Membran wieder am unteren Pol der Gegenseite. Der Aufbau einer Membranmatte gleicht zusammengewebten Miniatur-röhren. Diese sind semipermeabel und lassen lediglich einen Gasübertritt zu. Die Matten mit Hohlfasern sind im 90°-Winkel zueinander angebracht. Dies soll eine problemlose Passage des Blutes mit geringem Widerstand gewährleisten. Durch diesen Aufbau der Membranmatten begegnet der Blutfluss dem Gasfluss nahezu senkrecht. Die Gesamtaustauschfläche beträgt $0,38 \text{ m}^2$ beim Quadrox-i Neonatal, $0,8 \text{ m}^2$ beim Quadrox-iD Pediatric. Insgesamt befinden sich in der Quadrox-iD Pediatric circa 4400, in der Quadrox-i Neonatal circa 2090 Hohlfasern. Die Gasein- und -auslässe befinden sich jeweils seitlich an der Membran.

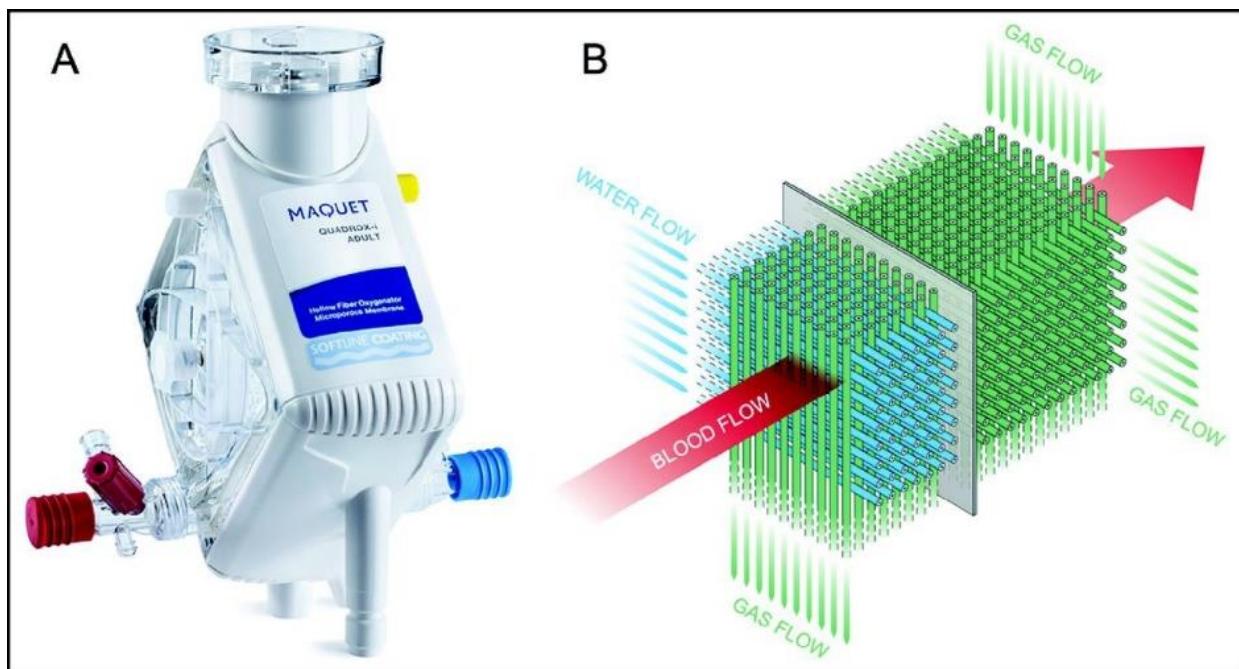


Abbildung 3. Darstellung der gasführenden Fasern in der quadratisch aufgebauten Membran von Getinge. (mit freundlicher Genehmigung von Getinge)

3.3.2 Rund: Novalung MiniLung/Xenios Hilite 1000

Im Gegensatz zur Getinge Membran ist sowohl die Novalung Membran, als auch die Xenios Membran zirkulär aufgebaut. In der MiniLung sind die Hohlfasermatten aus Polymethylpenten, die Xenios 1000 Membran ist aus Polypropylen. Damit sie in die runde Form passt sind die Enden leicht gegeneinander verdreht. Auch hier befindet sich Blutein- und auslass am unteren Rand der Membran, die Gaszu- und abflüsse seitlich. Die Beschichtung der MiniLung x.ellence ist eine Multilayer-Beschichtung für stabile bio- und hämokompatible Oberflächen. Die Hilite 1000 Beschichtung rheoparin ist eine Heparinbeschichtung. Prinzipiell sind die Membranmatten ähnlich aufgebaut wie die quadratischen, allerdings ist die Anordnung der Fasern und Blutfluss zueinander nahezu parallel. Folglich ist bei beiden runden Membranen der Blutfluss im Verhältnis zum Gasfluss nahezu entgegengesetzt. Blut und Gas treffen antiparallel aufeinander. Hierbei trifft das Blut zunächst auf bereits CO_2 -angereichertes Gas, im weiteren Verlauf aber auf noch ungesättigtes Gas. Folglich kann bei diesem Aufbau der Membran kein Shunt auftreten, unabhängig vom eingestellten Gasfluß.

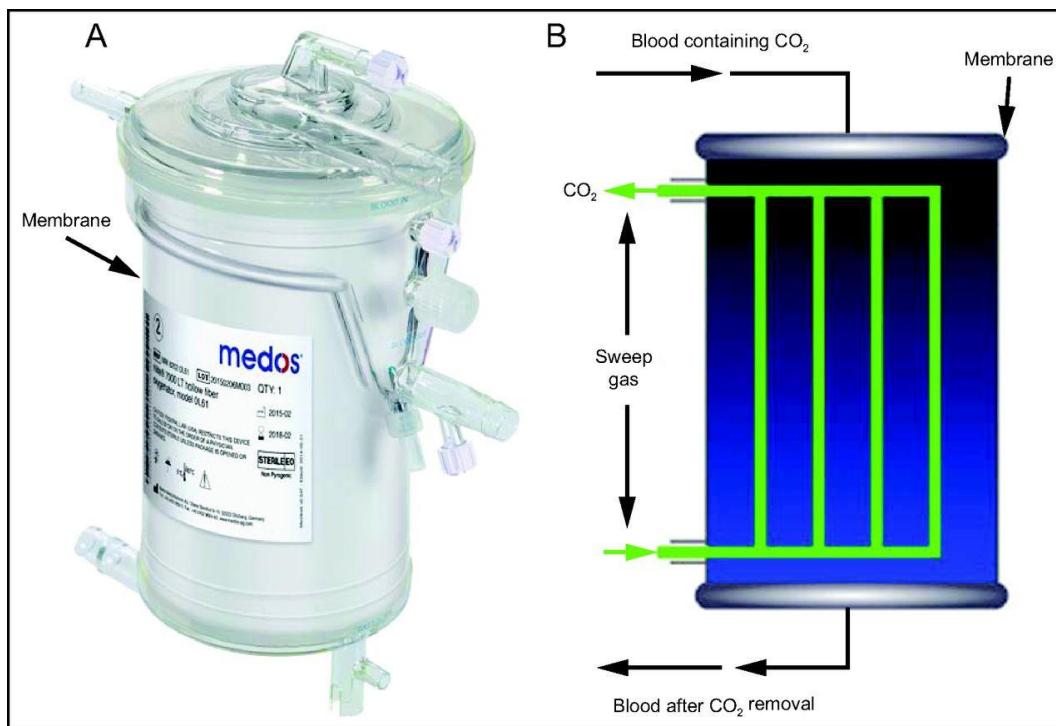


Abbildung 4. Schematische Darstellung der Verlaufsrichtung der gasführenden Fasern anhand einer Medos-Membran (mit freundlicher Genehmigung von Xenios).

Zum besseren Überblick wurden die Eigenschaften der jeweils gegeneinander zu testenden Membranen gegenübergestellt.

Tabelle 1: Gegenüberstellung der beiden Vergleichsmembranen (low-flow)

Technische Daten	Quadrox-i Neonatal	Hilite 1000
Max. Blutfluß	1,5 l/min	1 l/min
Priming Volumen	38 ml	57 ml
Porengröße Filter	33 µm	33 µm
Fläche Oxygenationsfasern	0,38 m ²	0,39 m ²
Fläche Wärmetauscher	0,07 m ²	0,074 m ²
Material Oxygenatoren	Polypropylen	Polypropylen
Material Wärmetauscher	Polyurethan	Polyethylen

Tabelle 2: Gegenüberstellung der beiden Vergleichsmembranen (mid-flow)

Technische Daten	Quadrox iD Pediatric	MiniLung
Max. Blutfluß	2,8 l/min	2,4 l/min
Priming Volumen	81 ml	95 ml
Porengröße Filter	33 µm	33 µm
Fläche Oxygenationsfasern	0,8 m ²	0,65 m ²
Fläche Wärmeaustauscher	0,15 m ²	
Material Oxygenatoren	Polymethylpenten	Polymethylpenten
Material Wärmetauscher	Polyurethan	

3.6 Statistik

Zur Sammlung der Daten wurde Microsoft Excel verwendet. Die statistische Analyse erfolgte mittels GraphPad Prism 5.02 (GraphPad Software, Inc., La Jolla, CA). Mit dem Kolmogorov-Smirnov Test wurde auf Normalverteilung getestet. Für die normalverteilten Gruppen erfolgte die Auswertung mittels t-Test, ansonsten mittels Mann-Whitney-U-Test. Ein p-Wert $< 0,05$ (*) und $< 0,01$ (**) wurde als signifikant angesehen, p-Werte von $< 0,001$ (***) als hoch signifikant.

4 Ergebnisse

4.1 Testbedingungen des ECCO2R-Modells

Im verwendeten Testmodell waren die voreingestellten Parameter während der durchgeführten Tests stabil, Blut- und Gasflüsse konnten laut Testprotokoll variiert werden.

4.2 Messreihe Quadrox-iD Neonatal vs. Hilite 1000

In der Auswertung wurden die Membranen bezüglich ihrer Eigenschaften in der CO₂-Elimination einander gegenübergestellt.

Hier zeigt sich bei den beiden Polypropylen-Membranen aus dem low-flow-Bereich eine augenscheinliche Überlegenheit der runden Membran für alle gemessenen Gasflüsse, sowohl bei einem Blutfluss von 0,3 l/min (Abbildung 5) als auch bei 0,9 l/min (Abbildung 6). Signifikant zeigt sich die Überlegenheit der Hilite 1000 bei einem Gasfluss von 0,5 l/min. Bei höheren Gasflussraten (4 bzw. 6 l/min) ist der Vorteil nicht mehr signifikant.

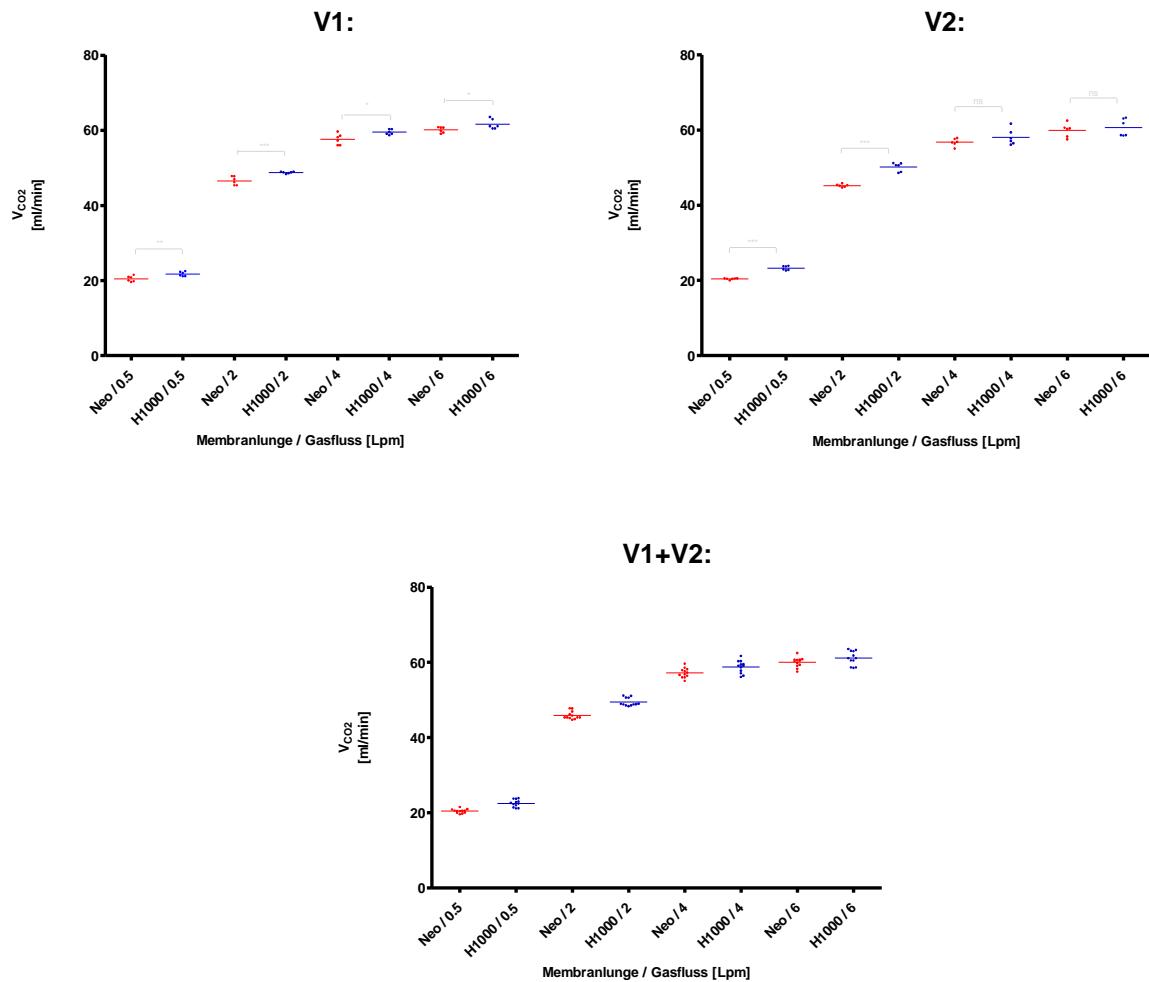


Abbildung 5: Grafische Darstellung der Kohlendioxidelimination der Quadrox-i-Neonatal (Neo) und der Hilite 1000 (H1000) bei einem **Blutfluss von 0,3 l/min**. V1: Versuch1, V2: Versuch 2, V1+2: Grafische Kombination der Versuche 1+2. Beide Versuchsreihen wurden an unterschiedlichen Tagen mit frischem Blut und neuen Membranen getestet.

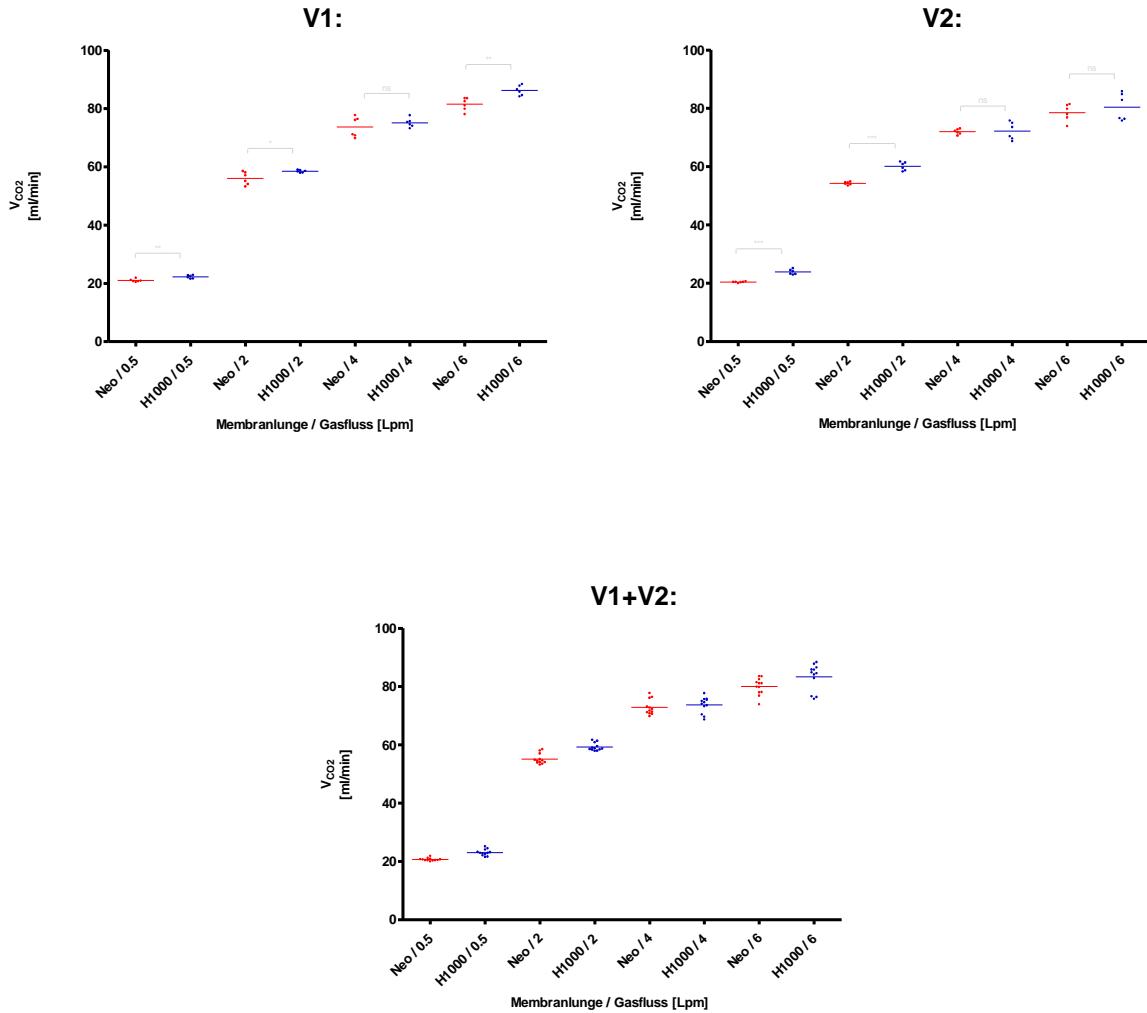


Abbildung 6: Grafische Darstellung der Kohlendioxidelimination der Quadrox-i-Neonatal (Neo) und der Hilit 1000 (H1000) bei einem **Blutfluss von 0,9 l/min**. V1: Versuch1, V2: Versuch 2, V1+2: Grafische Kombination der Versuche 1+2. Beide Versuchsreihen wurden an unterschiedlichen Tagen mit frischem Blut und neuen Membranen getestet.

4.3 Messreihe Getinge Quadrox-iD Pediatric vs. Novalung MiniLung

Hier wurden in gleicher Weise die Polymethylpenten-Membranen aus dem mid-flow Bereich bezüglich ihrer Eigenschaften in der CO₂-Elimination einander gegenübergestellt. Hier zeigt sich in fast allen Messungen die quadratische Membran im Vorteil gegenüber der runden Membran.

Bei einem Blutfluß von 0,3 l/min und einem Gasfluß von 6 l/min ist die Kohlendioxidelimination der quadratischen Membran signifikant besser. Auch bei einem Gasfluß von 4 l/min zeigt sich ein stark signifikanter Vorteil der quadratischen Membran. Der Vorteil der quadratischen Membran lässt sich auch noch bei einem Gasfluß von 2 l/min grafisch darstellen, jedoch ohne

Signifikanz. Bei einem Gasfluß von 0,5 l/min wenden sich die Vorteile der Decarboxilierung zugunsten der runden Membran, allerdings ohne Signifikanz zu erreichen.

Ähnlich verhält es sich bei Blutflüssen von 0,9 l/min. Starke Signifikanz zeigt sich bei Gasflüssen von 6 l/min und 4 l/min für die quadratische Membran. Auch bei 2 l/min Gasfluß ist für die quadratische Membran ein signifikanter Vorteil in der CO₂-Elimination zu verzeichnen. Bei einem Gasfluß von 0,5 l/min können keine signifikanten Vorteile für eine der beiden Membranen gezeigt werden.

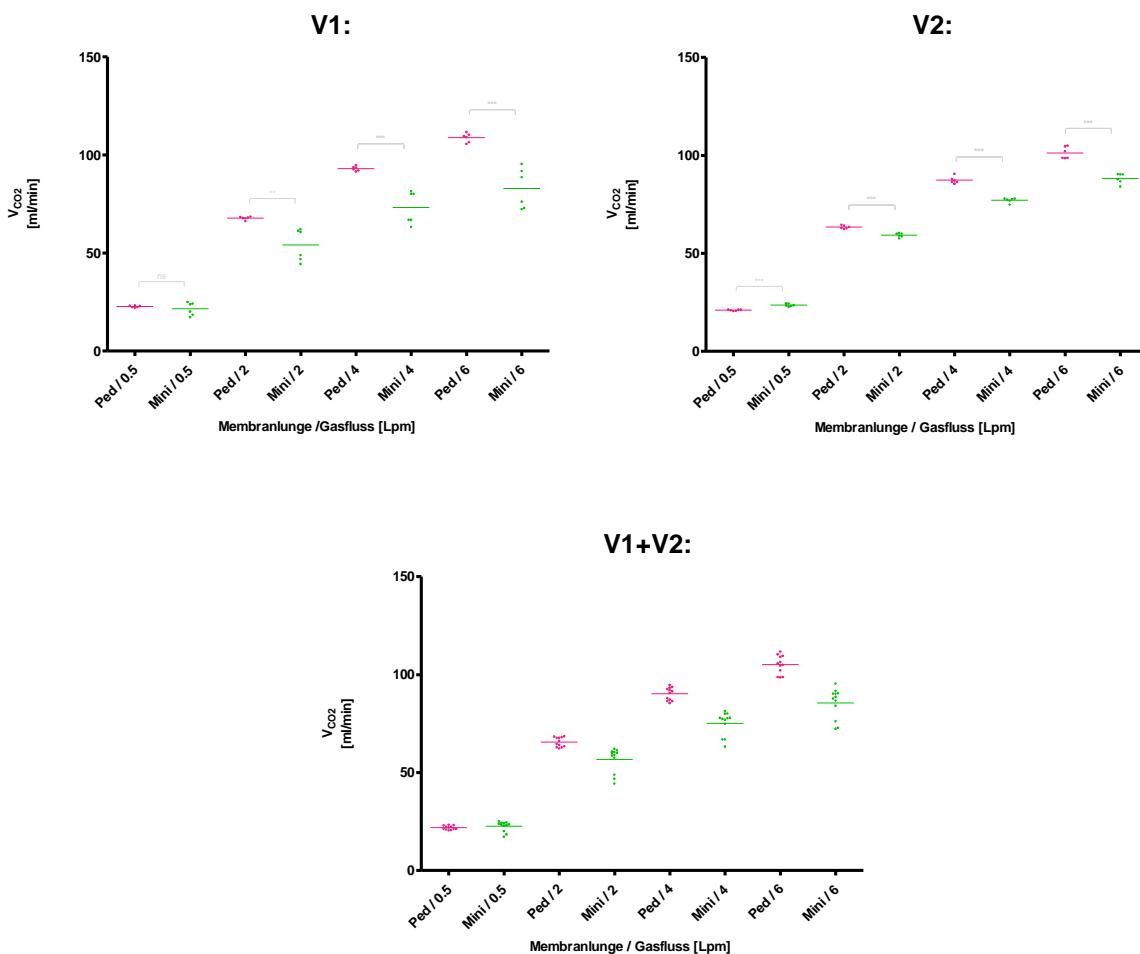


Abbildung 7: Grafische Darstellung der Kohlendioxidelimination der Quadrox-iD Pediatric (Ped) und der Mini-Lung (Mini) bei einem **Blutfluss von 0,3 l/min**. V1: Versuch1, V2: Versuch 2, V1+2: Grafische Kombination der Versuche 1+2. Beide Versuchsreihen wurden an unterschiedlichen Tagen mit frischem Blut und neuen Membranen getestet.

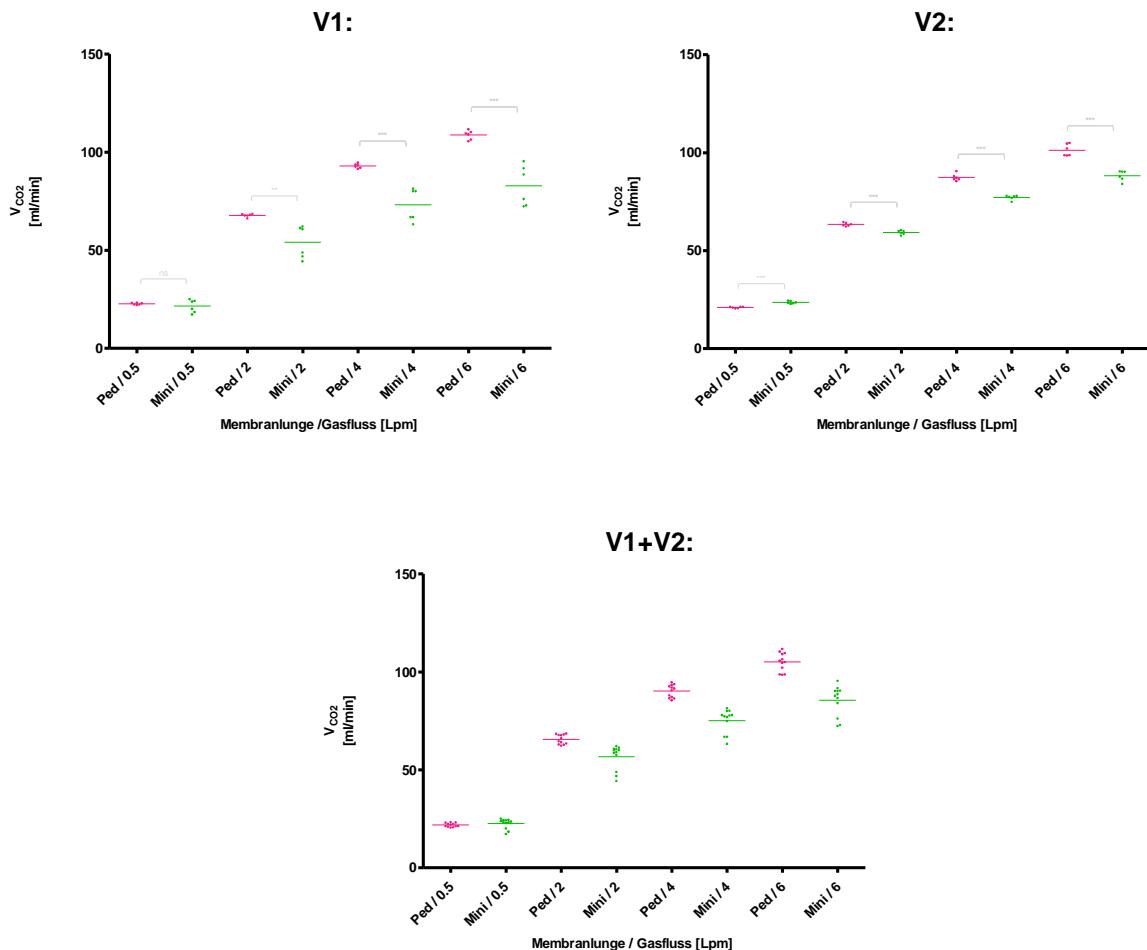


Abbildung 8: Grafische Darstellung der Kohlendioxidelimination der Quadrox-iD Pediatric (Ped) und der Mini-Lung (Mini) bei einem **Blutfluss von 0,9 l/min**. V1: Versuch1, V2: Versuch 2, V1+2: Grafische Kombination der Versuche 1+2. Beide Versuchsreihen wurden an unterschiedlichen Tagen mit frischem Blut und neuen Membranen getestet.

Stellt man die Membranen bezüglich des gemessenen pCO₂ (im Blut) in Korrelation mit dem Gasfluss zeigen sich die in Abbildung 9 dargestellten Ergebnisse. Bei niedrigem Gasfluss von 0,5 l/min gleicht sich pCO₂ (Gas) dem pCO₂ (im Blut) bei ungefähr 45 mmHg an. Je höher der Gasfluss, desto niedriger wird der pCO₂ (Gas) am Gasausslass der Membranen gemessen.

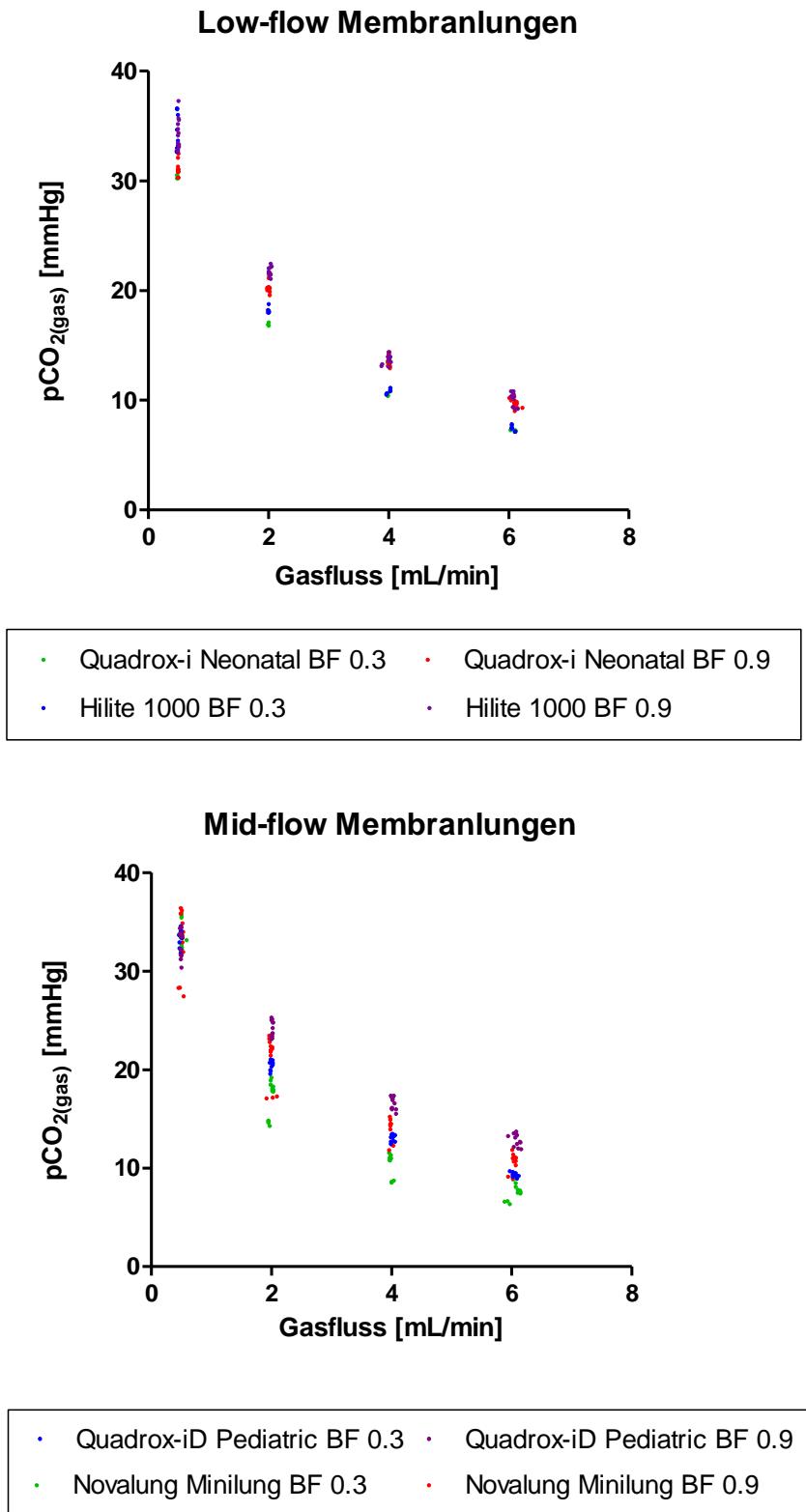


Abbildung 9: Darstellung des pCO_2 (Gas) der quadratischen und runden Membranen in Korrelation zu den unterschiedlichen Gasfluss-Einstellungen von 0,5/2/4/6 l/min und einem Blutfluss von 0,3 und 0,9 l/min. Bild 1: Darstellung des pCO_2 (Gas) des Quadrox-i Neonatal und Hilite 1000. Bild 2: Darstellung des pCO_2 (Gas) des Quadrox-iD Pediatric und Novalung MiniLung.

5 Diskussion

5.1 Ein kleiner Exkurs in die Physiologie

Oxygenierung unter ECCO₂R

Wesentliche Grundlage der Oxygenierung des Kreislaufs stellt einerseits die Menge der zur Verfügung gestellten Gasfraktion dar. Bei normaler Raumluft beträgt diese 21%, am Beatmungsgerät kann diese variabel bis zu 100 % eingestellt werden. Bei einem längerfristigen Angebot von FIO₂ >60% kann es allerdings zu toxischen Nebenwirkungen kommen, unter anderem inflammatorische Veränderungen und alveoläre Infiltrationen (Davis et al., 1983). Zum anderen kann über die Regulierung der Blutflußmenge über die Oxygenatorfasern eine bessere Oxygenierung erreicht werden. Diese ist jedoch verfahrensabhängig und kann bei veno-arterieller Anlage nicht beliebig nach oben adjustiert werden, da es hierunter zu einer Rechtsherzbelastung kommt (Lotz et al., 2018). Insgesamt ist der Effekt der Oxygenierung unter ECCO₂R jedoch untergeordnet, da die eingebrachte Sauerstoffmenge aufgrund der niedrigen Blutflüsse vernachlässigbar ist.

CO₂-Elimination unter ECCO₂R

Kohlendioxid kommt im Blut in drei verschiedenen Formen vor. In physikalisch gelöster Form liegen circa 7% des CO₂ vor. Gebunden an Hämoglobin als Carbamino-Hb liegen etwa 23% vor. Aufgrund des Haldane-Effekts wird CO₂ bei hohen Sauerstoffpartialdrücken, wie sie in der Lunge vorliegen, leichter abgegeben und kann in die Alveole diffundieren (Siggard-Andersen et al., 1973). Bei niedrigen Sauerstoffpartialdrücken diffundiert CO₂ leichter aus dem Gewebe und bindet an Hämoglobin. Die größte Fraktion bildet das CO₂, das an Bicarbonat gebunden ist mit mehr als 70%. So wird CO₂ mithilfe von Wasser zu Kohlensäure katalysiert durch das Enzym Carboanhydrase. Dieses dissoziiert zu H⁺ und HCO₃⁻ (Hydrogencarbonat). H⁺ wird von Hämoglobin gebunden. HCO₃⁻ diffundiert im Austausch mit Cl⁻ aus den Erythrozyten heraus. Diesen Austausch bezeichnet man als Hamburger Shift (Lindskog 1997).



Im Bereich der Lunge bzw. der Austauschmembran kehren sich diese Vorgänge um.

Die Diffusion selbst hängt von der Differenz der Partialdrücke, der Diffusionsstrecke, der Gesamtaustauschfläche und vom Krogh'schen Diffusionkoeffizienten ab. Sie kann als

Abwandlung des Fick'schen Diffusionsgesetzes mit folgender Formel errechnet werden und berechnet die pro Zeiteinheit transportierte Gasmenge in den Alveolen:

$$DL = A/d \times D$$

Hierbei stellt DL die Diffusionskapazität der Lunge dar, A die Austauschfläche, d die Membrandicke der Alveolen und D den Diffusionskoeffizienten des jeweiligen Gases (Arthurs et al., 2005).

In der Membran des ECCO₂R-Modells erfolgt die Elimination von CO₂ erfolgt weitestgehend unabhängig vom Blutfluss (Hermann Alexander et al., 2015). Die CO₂-Elimination steigt bis zu einem Blutfluß von 1 l stetig an, dann bleibt sie auf konstantem Niveau. Sie geschieht etwa 20-mal schneller als die Diffusion von O₂. Entscheidende Komponenten sind hierbei die Größe der Austauschfläche (in dem Fall: Membranoberfläche) und der Diffusionsgradient. Bei Erhöhung des Gasflusses bleibt der Diffusionsgradient auf stabilem Niveau, und es erfolgt eine bessere Eliminierung von CO₂.

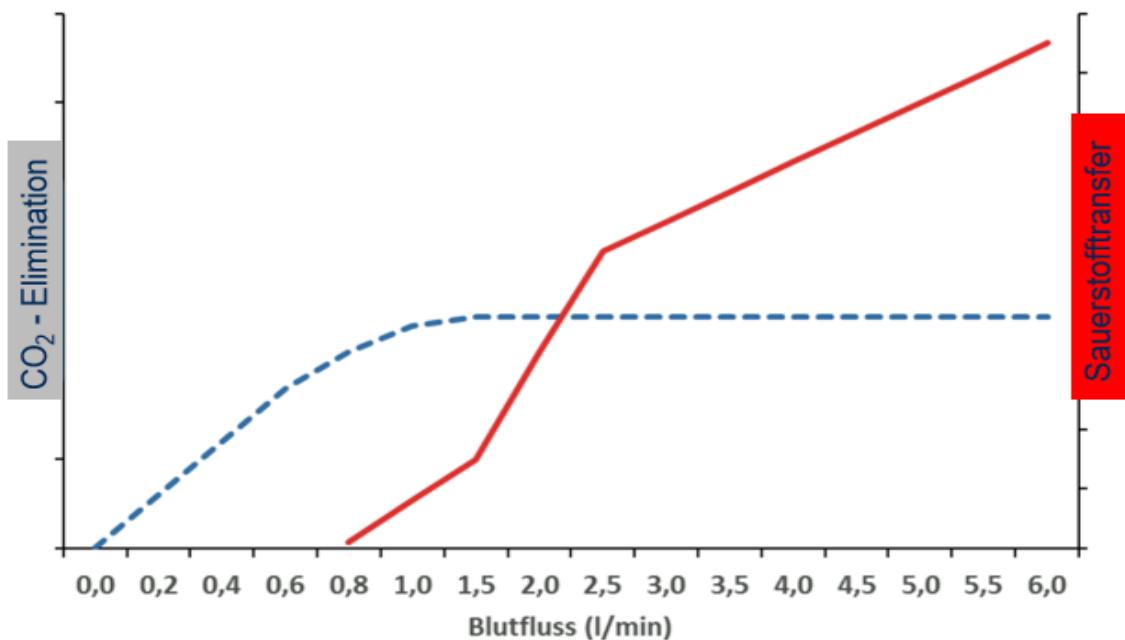


Abbildung 10: Grafische Darstellung der CO₂-Elimination in Abhängigkeit des Blutflusses (aus Staudinger 2017)

5.2 Kritische Betrachtung der eigenen Untersuchung

Versuchsaufbau des dualen Kreislaufsystems

Der hier verwendete Versuchsaufbau aus zwei nebeneinander geschalteten Kreislaufsystemen ist eine belastbare alternative Methode, um weitere Untersuchungen am ECCO₂R-Modell durchzuführen und klinische Settings nachzustellen. Aktuell bedient man sich nach wie vor

tierversuchsgestützten ECMO und ECCO₂R Versuchsaufbauten. Diese sind komplexer und teurer, bringen aber keinen Mehrwert. Ein großer Vorteil des hier verwendeten Modells ist die Möglichkeit Blutgasparameter und Hämoglobinwerte unproblematisch zu variieren. In der Vergangenheit gab es bereits mehrere Testaufbauten, ECCO₂R-/ECMO-Modelle zu simulieren (Broman et al., 2019; Schumer et al., 2018; Sun et al., 2018; Hospach et al., 2018). Schumer et al. haben einen geschlossenen ECMO-Kreislauf mit einer Pumpe und einer deoxygenierten und einer oxygenierten Membran in Reihe geschaltet (Schumer et al., 2018). Sun et al. haben vier kommerzielle Membranen in einem Kreislauf mit einer Zentrifugalpumpe gegeneinander getestet. Die Ergebnisse bezüglich der CO₂-Elimination mit der getesteten Maquet Quadrox pediatric iD sind vergleichbar mit Ergebnissen aus vorherigen Versuchsreihen mit diesem Modell (Sun et al., 2018).

Im Gegensatz zu den beschriebenen Testaufbauten, verfügt unser Modell über zwei unabhängig voneinander geschaltete Kreisläufe mit jeweils eigener Zentrifugalpumpe. Dadurch ergibt sich die Möglichkeit, unterschiedliche Blutflüsse im simulierten Körperkreislauf und im Testkreislauf zu erzeugen. So wurde im simulierten Testkreislauf ein physiologischer Blutfluss von 5 L/min eingestellt und mit dem Testkreislauf verbunden. Hierdurch können präzisere Ergebnisse erzielt werden. Ähnlich unserem Versuchsaufbau haben Villiers Hugo et al. mithilfe einer modifizierten Dialyseeinheit ein low-flow-System mit Hilfe von zwei nebeneinander geschalteten Kreisläufen simuliert (Villiers Hugo et al., 2017).

Anders als die meisten der beschriebenen Modelle kann unser Modell kontinuierlich genutzt werden. Durch die Einspeisung von Stickstoff und Kohlendioxid im simulierten Körperkreislauf kann ein konstantes venöses Milieu mit pCO₂ Werten von 45 ± 5 mmHg über den gesamten Messverlauf erzeugt werden.

Limitationen des Testmodells

Wie in vielen anderen Modellversuchen wurde auch in diesem Versuch Schweineblut verwendet. Diese Daten können jedoch nicht ohne Weiteres übertragen werden. In einer der Versuchsreihen wurden abgelaufene menschliche Blutkonserven hinsichtlich der CO₂-Elimination mit Schweineblut verglichen. Hierbei wurden keine relevanten Unterschiede zwischen menschlichem und Schweineblut gefunden. (Schwärzel et al., 2020) Ebenso führt das Nicht-Vorhandensein des Endothels und seiner Interaktion mit dem Blut zu Limitierungen der Aussagekraft.

Ein weiterer kritischer Faktor zur validen Messung der Decarboxilierungsrate ist die Frische des verwendeten Blutes. Idealerweise müsste man die zu testenden Membranen zum gleichen

Zeitpunkt mit dem gleichen Frischegrad des Blutes gegeneinander testen. Da dies nicht möglich ist, wurde ein Testablauf gewählt in dem die Membranen symmetrisch abwechselnd eingesetzt werden, um Vor- bzw. Nachteile der einen oder anderen Membran zu vermeiden (siehe Abbildung 2). In der Versuchsreihe wurden die Membranen jeweils zweimal getestet. Um vergleichbare Bedingungen zu erzielen, wurde die Membran, die zuerst getestet wurde, beim zweiten Mal als letztes getestet. In der zweiten Testung, in der der Versuch wiederholt wurde, wurde die Reihenfolge verändert. Nun wurde die Membran, die am Vortag als erstes und vierstes getestet wurde, als zweites und drittes getestet. Ebenso wurde frisches Schweinblut und neue Membranen verwendet. Mit diesem Vorgehen konnte die bestmögliche Vergleichbarkeit erzielt werden.

Kritische Wertung der getesteten Membranen

Um einen belastbaren Vergleich aufzustellen, sollte die Membranoberfläche, das Material, Blutfluss und Gasfluss identisch sein. In dieser Arbeit wurde versucht, möglichst alle Variablen anzugleichen.

Hierzu wurde die Membran von Novalung MiniLung mit einer Membranoberfläche von 0,65 m² als runde Membran im Vergleich zur quadratischen Getinge Quadrox-iD Pediatric mit einer Membranoberfläche von 0,8 m² verwendet. Die Größe der Oberflächen ist nicht identisch, aber im mid-flow Bereich die beiden von der Größe her aktuell vergleichbarsten Membranen. Beide Membranen des mid-flow Bereichs bestehen aus Polymethylpenten.

Im low-flow Bereich wurde die quadratische Getinge Quadrox-i Neonatal mit einer Membran austauschfläche von 0,38 m² und eine runde Medos Hilite 1000 mit einer Fläche von 0,39 m² verwendet. Beide Membranen bestehen aus Polypropylen.

Rund vs. eckig

Die höchste Leistung in der Kohlendioxidelimination wurde durch den runden Hilite 1000 Oxygenator im low-flow Bereich und den quadratischen Quadrox-iD Pediatric im mid-flow Bereich erbracht. Das scheint nicht weiter verwunderlich, da durch die etwas größere Membranaustauschfläche ein Benefit erwartet wurde.

Überraschender war der unterschiedliche Effekt der Variation des Gasflusses auf die Leistung der Membranen. Für den niedrigsten Gasfluss von 0,5 ml/min verlor die quadratische Quadrox-iD Pediatric die Führung, wohingegen der Hilite 1000 seinen Vorteil eher vergrößerte.

Insgesamt zeigt sich ein leichter Vorteil der runden Membranen bei niedrigen Gasflüssen. Dieser ist am ehesten auf den differenten Aufbau der Membran zurückzuführen.

Der Blutfluß der runden Membran verläuft nahezu antiparallel zu den gasführenden Fasern. Beim Durchfluß des Spülgases durch die Membranfasern sammelt sich darin CO_2 . Bei sehr niedrigen Gasflüssen ist der CO_2 -Partialdruck am distalen Ende der gasführenden Fasern nahezu gleich wie der CO_2 -Partialdruck im Blut, da das Gas bereits CO_2 aus dem Blut aufgenommen hat. Daraus resultierend gibt es in diesem Bereich der Membranlunge eine ineffiziente Kohlendioxidelimination.

Der Bluteinlaß befindet sich bei den runden Membranen im unteren Anteil der Membran. Hier treffen carboxiliertes Blut und bereits gesättigter Gasfluss direkt aufeinander und die Differenz der CO_2 -Partialdrücke ist niedrig, so dass es zu einem niedrigen Diffusionsgradienten kommt. Folglich findet wenig Gasaustausch statt. Wenn das durchströmende Blut jedoch höher steigt, trifft es auf noch nicht gesättigte Gasfasern, so dass das Blut hier decarboxiliert wird.

Bei der quadratischen Membran ist der Aufbau etwas komplexer. Die Gasfasern sind in senkrecht zueinanderstehenden Schichten angeordnet. Dadurch befindet sich in den oberen Bereichen der Membran Gasfluss mit niedrigem CO_2 Anteil in beiden Faserrichtungen. In den seitlichen Bereichen befindet sich Gasfluss mit hohem und niedrigem CO_2 Anteil in entgegengesetzter Flussrichtung, während sich im unteren Anteil der Membran bereits aufgesättigter Gasfluss mit hohem CO_2 Anteil in beiden Gasfaserrichtungen befindet. Die Blutfraktion, die durch den unteren Teil der Membran fliesst, kann nur wenig Gasaustausch und damit CO_2 Elimination erreichen, da hier kaum noch Gasaustausch stattfindet.

Wie in Abbildung 11 gezeigt (bei einem Gasfluss von 0,5 l/min), ist der CO_2 Partialdruck des Gases im Bereich des Gasauslasses der Membranlunge nah am CO_2 Partialdruck des Blutes, so dass dieser Effekt zum Tragen kommt.

Durch die antiparallele Anordnung der Fasern in der runden Membran muss das Blut zunächst durch einen Bereich mit ineffizienter Kohlendioxidelimination. Im Anschluss durchströmt das Blut einen Bereich mit hoher CO_2 Eliminationsrate. Im Aufbau dieser Membran kommt es zu keiner Shuntsituation, unabhängig vom Gasfluss.

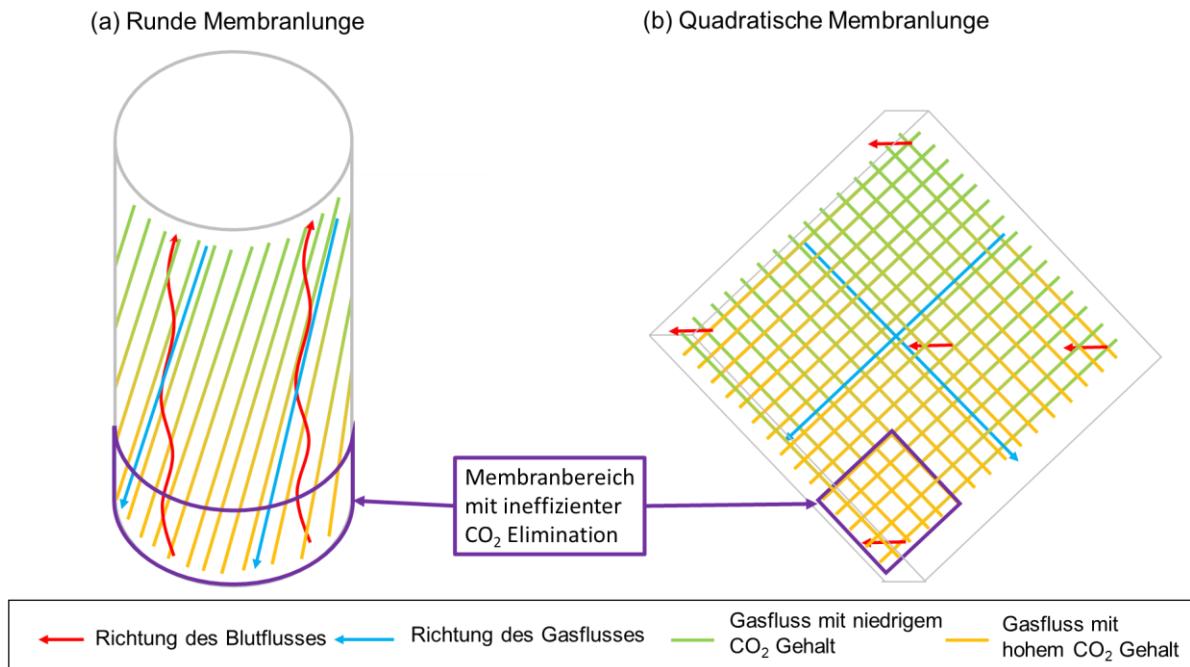


Abbildung 11: Struktureller Aufbau der Membranen und konsekutiver CO₂ Elimination. Bei der runden Membran ist der Gasfluss und der Blutfluss antiparallel zueinander ausgerichtet. Dadurch kann im unteren Bereich der Membran, beim Bluteinlass, durch das bereits mit CO₂ aufgesättigte Gas wenig Kohlendioxid ins Gas diffundieren. Bei der quadratischen Membran begegnen sich Gas- und Blutfluss durch den Aufbau der Gasfasern senkrecht zueinander. Im unteren Bereich der Membran ist das Gas bereits weitgehend aufgesättigt, dass das hier durchfließende Blut bei niedrigen Gasflüssen nur insuffizient decarboxiliert wird.

Insgesamt konnte gezeigt werden, dass die runden Membranen einen Vorteil in der CO₂ Elimination bei sehr niedrigen Gasflüssen bieten. In der klinischen Alltagssituation spielt dies keine tragende Rolle, da meist mit Gasflüssen oberhalb von 1 ml/min gearbeitet wird. Zudem konnten bereits andere Untersuchungen zeigen, dass durch die Art und Weise des Durchfließens der Membran ein erhöhter Druckgradient entsteht, welcher wiederum die Gefahr der Hämolyse erhöht.

Aktuell versucht die Medizinproduktebranche die Vorteile beider Membranen zu vereinen und produziert quadratische Membranen mit rund verpotteten Ecken (z.B. Mobybox von Hemovent oder Nautilus von Medtronic). Ob diese optimierten Membranen im klinischen Setting bessere Ergebnisse erzielen können, muss weiter untersucht werden. Im besten Falle tierversuchsfrei.

6 Literaturverzeichnis

1. Arazawa DT, Kimmel JD, Finn MC, Federspiel WJ (2015) Acidic sweep gas with carbonic anhydrase coated hollow fiber membranes synergistically accelerates CO₂ removal from blood. *Acta Biomater* 25: 143-149
2. Arthurs GJ, Sudhakar M (2005) Carbon dioxide transport. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain* 5:207-210
3. AWMF Leitlinien S3-Leitlinie. Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz, 1. Auflage, Kurzversion, Stand 05.12.2017, Register Nr 001/021
4. Barrett NA, Hart N, Camporota L (2019) In-Vitro Performance of a Low Flow Extracorporeal Carbon Dioxide Removal Circuit. *Perfusion* 35: 227–235
5. Broman LM, Prahl Wittberg L, Westlund CJ, et al (2019) Pressure and flow properties of cannulae for extracorporeal membrane oxygenation II: drainage (venous) cannulae. *Perfusion* 34: 65-73
6. Combes A, Hajage D, Capellier G, Demoule A, Lavoué S, Guervilly C, Da Silva D, Zafrani L, Tirot P, Veber B, Maury E, Levy B et al. (2018) Eolia Trial: Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med* 378: 1965-1975
7. Davis WB, Rennard SI, Bitterman PB, Crystal RG (1983) Pulmonary oxygen toxicity: early reversible changes in human alveolar structures induced by hyperoxia. *N Engl J Med* 309: 878-883
8. Dembinski R, Mielck F (2018) ARDS–Ein Update–Teil 1: Epidemiologie, Pathophysiologie und Diagnostik. *AINS* 53(02): 102-111
9. Fanelli V, Ranieri MV, Mancebo J, Moerer O, Quintel M, Morley S, Moran I, Parrilla F, Costamagna A, Gaudiosi M et al. (2016) Feasibility and Safety of Low-Flow Extracorporeal Carbon Dioxide Removal to Facilitate Ultra-Protective Ventilation in Patients with Moderate Acute Respiratory Distress Syndrome. *Critical Care* 20: 36
10. Hermann Alexander, Riss Katharina, Schellongowski Peter, Bojic Andja, Wohlfarth Philipp, Robak Oliver, Sperr Wolfgang R., Staudinger Thomas (2015) A novel pump-driven veno-venous gas exchange system during extracorporeal CO₂-removal. *Intensive Care Medicine* volume 41, 1773–1780
11. Hospach I, Goldstein J, Harenski K, Laffey JG, Pouchoulin D, Raible M, Votteler S, Storr M (2020) In Vitro Characterization of PrismaLung+: A Novel ECCO2R Device. *Intensive Care Med. Exp.* 8: 14
12. Jeffries RG, Lund L, Frankowski B, Federspiel WJ (2017) An Extracorporeal Carbon Dioxide Removal (ECCO2R) Device Operating at Hemodialysis Blood Flow Rates. *Intensive Care Med. Exp.* 5: 41
13. Karagiannidis C, Strassmann S, Larsson A, Brodie D (2020) The Hemovent Oxygenator: A New Low-Resistance, High-Performance Oxygenator, *ASAIO Journal* 67:e59-e61
14. Karagiannidis C, Strassmann S, Brodie D, Ritter P, Larsson A, Borchardt R, Windisch W (2017) Impact of Membrane Lung Surface Area and Blood Flow on Extracorporeal CO₂ Removal during Severe Respiratory Acidosis. *Intensive Care Med. Exp.* 5: 34
15. Lindskog S (1997) Structure and mechanism of carbonic anhydrase. *Pharmacol Ther* 74:1-20
16. Lotz C, Muellenbach RM (2018) Extrakorporale Membranoxygenierung. *Anästh Intensivmed* 59: 316-325
17. May AG, Jeffries RG, Frankowski BJ, Burgreen GW, Federspiel WJ (2018) Bench Validation of a Compact Low-Flow CO₂ Removal Device. *Intensive Care Med. Exp.* 6: 34

18. Ohshima S (2021) Oxygen Administration for Patients with ARDS. *Journal of Intensive Care*9: 17
19. Parker JC, Hernandez LA, Peevy KJ (1993) Mechanisms of ventilator-induced lung injury. *Critical Care Medicine* 21(1):131-143
20. Patroniti N, Zangrillo A, Pappalardo F, Peris A, Cianchi G, Braschi A, Iotti GA, Arcadipane A, Panarello G, Ranieri VM, Terragni P, Antonelli M, Gattinoni L, Oleari F, Pesenti A (2011) The Italian ECMO network experience during the 2009 influenza A (H1N1) pandemic: preparation for severe respiratory emergency outbreaks. *Intensive Care Medicine* 37: 1447
21. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, Wilson A, Allen E, Thalanany MM et al. (2009) Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *The Lancet* 374: 1351-1363
22. Schumer E, Höffler K, Kuehn C, et al (2018) IN-vitro evaluation of limitations and possibilities for the future use of intracorporeal gas exchangers placed in the upper lobe position. *J Artif Organs Off J Jpn Soc Artif Organs* 21: 68-75
23. Schwärzel LS, Jungmann AM, Schmoll N, Seiler F, Muellenbach RM, Schenk J, Dinh QT, Bals R, Lepper RM, Omlor AJ (2020) A mock circulation loop to test extracorporeal CO₂ elimination setups. *Intensive Care Medicine Experimental* 8: 52
24. Siggaard-Andersen O, Garby L (1973) The Bohr effect and the Haldane effect. *Scand J Clin Lab Invest* 31: 1-8
25. Staudinger T (2017) Extrakorporale Membranoxygenierung. *Medizinische Klinik Intensivmedizin und Notfallmedizin*. Springer 112: 295–302 Abb 10
26. Sun L, Kaesler A, Fernando P, Thompson AJ, Toomasian JM, Bartlett RH (2018) CO₂ Clearance by Membrane Lungs. *Perfusion* 33: 249–253
27. Villiers Hugo Jd, Sharma AS, Ahmed U, Weerwind PW (2017) Quantification of Carbon Dioxide Removal at Low Sweep Gas and Blood Flows. *Journal of Extra Corporeal Technol*. 49(4): 257–261
28. Zapol WM, Snider MT, Hill JD, Fallat RJ, Bartlett RH et al. (1979) Extracorporeal membrane oxygenation in severe acute respiratory failure: a randomized prospective study. *Jama JAMA*. 242:2193-2196
29. <https://www.elso.org/Registry/FullCOVID19RegistryDashboard.aspx>

Akürzungsverzeichnis

ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
Cl^-	Chlorid
CO_2	Kohlendioxid
ECCO ₂ R	Extracorporeal Kohlendioxid Elimination
ECLS	Extracorporeales Lungenersatzverfahren
ECMO	Extracorporale Membranoxygenation
ELSO	Extracorporeal Life Support Organization
H^+	Wasserstoff
HCO_3^-	Hydrogencarbonat
O_2	Sauerstoff

7 Publikation / Danksagung

7.1 Publikation

Schwärzel L.S., Jungmann A.S., Schmoll N., Caspari S., Seiler F., Muellenbach R.M., Bewar-der M., Dinh T.Q., Bals R., Lepper P.M., Omlor A.J. (2021) Comparison of Circular and Parallel-Plated Membrane Lungs for Extracorporeal Carbon Dioxide Elimination, *Membranes* 2021, 11(6), 398; <https://doi.org/10.3390/membranes11060398>

Danksagung

Großer Dank gebührt zuerst meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Philipp Lepper, für die Überlassung des Themas und die stets gute Zusammenarbeit.

Dem Direktor der Klinik, Herrn Professor Dr. med. Dr. rer. nat. Robert Bals danke ich für die Möglichkeit unter seiner Leitung die Doktorarbeit schreiben zu können.

Mein Dank gilt ebenfalls Herrn Professor Dr. med. Dinh Thai für die Überlassung seines Labors zum Aufbau und zur Durchführung aller notwendigen Untersuchungen.

Ganz besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. Albert Omlor, der die Betreuung meiner Arbeit übernommen hat und mir in manch verzweifelten Momenten wieder Klarheit brachte.

Des Weiteren möchte ich mich bei allen meinen Kollegen bedanken, die im gleichen Projekt mit sehr viel Herzblut arbeiten, vor allem bei Leonie Schwärzel und Anna Jungmann.

Zuletzt möchte ich meiner Familie danken, die immer da ist und an mich glaubt. Danke!

8 Lebenslauf

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

9 Anhang

Messreihe Vergleich NovalungMinilung vs. Getinge Quadrox-iD Pediatric

Testreihe	Testmemb- ran	Blutfluss	Spülgas- fluss	Gesamt- druck in kPa	PCO2 (mmHg)	QCO2
I	Novalung Minilung	0,3	6,0	99,3	6,35	50,9
		0,3	5,9	99,3	6,59	52,0
		0,3	5,9	99,3	6,65	52,9
II		0,3	6,1	98,9	1,00	61,7
		0,3	6,2	98,9	0,99	61,6
		0,3	6,1	98,9	1,03	63,9
I		0,3	4,0	99	8,53	45,9
		0,3	4,0	98,9	8,73	47,5
		0,3	4,0	98,9	8,59	46,3
II		0,3	4,0	98,8	1,46	59,0
		0,3	4,0	98,8	1,44	57,9
		0,3	4,0	98,8	1,48	59,5
I		0,3	2,0	98,4	14,3	38,2
		0,3	2,0	98,4	14,8	39,1
		0,3	2,0	98,5	14,7	38,7
II		0,3	2,0	98,7	2,39	49,2
		0,3	2,0	98,7	2,40	49,4
		0,3	2,0	98,7	2,38	48,7
I		0,3	0,5	98,1	32,2	22,3

		0,3	0,5	98,1	32,5	22,5
		0,3	0,6	98,1	33,2	26,6
II		0,3	0,5	98,7	4,45	22,5
		0,3	0,5	98,7	4,48	22,2
		0,3	0,5	98,7	4,54	22,5
I		0,9	6,0	99,3	8,95	72,3
		0,9	5,9	99,3	9,14	72,9
		0,9	6,0	99,3	9,42	76,1
II		0,9	6,0	98,9	1,48	90,4
		0,9	6,1	98,9	1,37	84,1
		0,9	6,1	98,9	1,43	87,8
I		0,9	4,0	98,8	12,4	66,9
		0,9	4,0	98,8	11,8	63,2
		0,9	4,0	98,8	12,3	66,9
II		0,9	4,0	98,8	1,93	77,9
		0,9	4,0	98,8	1,86	74,9
		0,9	4,0	98,8	1,92	77,3
I		0,9	1,9	98,7	17,1	44,3
		0,9	2,0	98,6	17,1	46,8
		0,9	2,1	98,5	17,3	48,9
II		0,9	2,0	98,7	2,95	60,1
		0,9	2,0	98,7	2,91	58,7
		0,9	2,0	98,7	2,98	60,1
I		0,9	0,5	98,2	28,3	18,5

		0,9	0,5	98,2	28,3	17,3
		0,9	0,5	98,2	27,4	20,1
II		0,9	0,5	98,7	4,53	24,3
		0,9	0,5	98,7	4,39	23,1
		0,9	0,5	98,7	4,48	23,6
I	Getinge Quadrox-iD pediatric	0,3	6,0	99,4	9,52	77,1
		0,3	6,1	99,4	8,93	72,9
		0,3	6,1	99,4	9,50	77,3
II		0,3	6,0	98,8	1,22	74,3
		0,3	6,0	98,8	1,25	76,3
		0,3	6,0	98,9	1,24	75,5
I		0,3	4,0	98,9	13,1	70,9
		0,3	4,0	99	13,5	73,0
		0,3	4,0	98,9	13,2	71,9
II		0,3	4,0	98,8	1,69	68,3
		0,3	4,0	98,8	1,75	70,7
		0,3	4,0	98,8	1,66	67,0
I		0,3	2,0	98,5	20,3	54,9
		0,3	2,0	98,5	20,9	56,2
		0,3	2,0	98,5	20,7	55,2
II		0,3	2,0	98,8	2,65	53,4
		0,3	2,0	98,8	2,66	53,3
		0,3	2,0	98,9	2,61	52,3
I		0,3	0,5	98,3	33,3	23,1

		0,3	0,5	98,3	33,6	22,8
		0,3	0,5	98,3	34,1	23,1
II		0,3	0,5	98,7	4,24	21,0
		0,3	0,5	98,7	4,31	20,5
		0,3	0,5	98,7	4,39	20,9
I		0,9	5,9	99,5	13,3	105,5
		0,9	6,1	99,4	13,1	106,4
		0,9	6,1	99,4	13,4	109,1
II		0,9	6,1	99	1,66	102,1
		0,9	6,1	98,9	1,69	104,9
		0,9	6,2	98,8	1,68	104,6
I		0,9	4,0	98,9	16,9	91,5
		0,9	4,0	98,9	17,2	93,7
		0,9	4,0	98,9	17,0	92,0
II		0,9	4,1	98,8	2,21	90,6
		0,9	4,1	98,8	2,13	88,0
		0,9	4,1	98,8	2,07	85,5
I		0,9	2,0	98,5	25,0	67,7
		0,9	2,0	98,5	25,1	68,4
		0,9	2,0	98,5	25,3	68,5
II		0,9	2,0	98,8	3,16	64,6
		0,9	2,0	98,8	3,15	64,1
		0,9	2,0	98,9	3,09	62,8
I		0,9	0,5	98,3	33,5	23,2

		0,9	0,5	98,4	34,5	23,4
		0,9	0,5	98,3	33,9	23,0
II		0,9	0,5	98,7	4,21	21,3
		0,9	0,5	98,7	4,30	21,3
		0,9	0,5	98,7	4,29	21,3
I	Getinge Quadrox-iD pediatric	0,3	6,0	99,4	9,38	76,0
		0,3	6,0	99,4	9,61	77,6
		0,3	6,0	99,5	9,69	77,5
II		0,3	6,1	99,1	1,24	76,0
		0,3	6,1	99,1	1,23	75,3
		0,3	6,1	99,1	1,23	76,0
I		0,3	4,0	98,9	13,4	72,2
		0,3	4,0	98,9	13,1	71,1
		0,3	4,0	98,9	13,2	71,8
II		0,3	4,0	99,1	1,70	69,1
		0,3	4,1	98,9	1,69	69,4
		0,3	4,1	98,9	1,78	73,1
I		0,3	2,0	98,5	21,0	57,3
		0,3	2,0	98,5	21,0	56,7
		0,3	2,0	98,5	20,8	56,2
II		0,3	2,0	98,8	2,73	55,8
		0,3	2,0	98,8	2,75	56,2
		0,3	2,0	98,9	2,76	56,4
I		0,3	0,5	98,3	33,6	21,9

		0,3	0,5	98,3	33,7	21,0
		0,3	0,5	98,3	34,6	23,0
II		0,3	0,5	98,7	4,52	22,4
		0,3	0,5	98,7	4,54	22,5
		0,3	0,5	98,7	4,58	22,7
I		0,9	6,1	99,4	13,5	110,3
		0,9	6,0	99,4	13,5	109,6
		0,9	6,1	99,4	13,7	111,6
II		0,9	6,0	99,1	1,62	98,7
		0,9	6,1	99,2	1,60	98,5
		0,9	6,2	99,2	1,59	98,7
I		0,9	4,0	98,8	17,4	94,7
		0,9	4,0	99	17,2	92,6
		0,9	4,0	98,9	17,4	93,4
II		0,9	4,0	98,9	2,15	87,2
		0,9	4,0	99	2,14	86,5
		0,9	4,0	98,8	2,13	86,5
I		0,9	2,0	98,5	24,8	68,1
		0,9	2,0	98,6	24,8	67,8
		0,9	2,0	98,6	24,2	66,2
II		0,9	2,0	98,9	3,12	63,4
		0,9	2,0	98,8	3,11	63,0
		0,9	2,0	98,9	3,08	62,3
I		0,9	0,5	98,3	33,6	22,3

		0,9	0,5	98,3	34,4	22,4
		0,9	0,5	98,3	33,8	22,0
II		0,9	0,5	98,7	4,05	20,5
		0,9	0,5	98,7	4,22	21,0
		0,9	0,5	98,7	4,16	20,7
I	Novalung	0,3	6,0	99,5	8,83	71,3
		0,3	6,1	99,5	8,10	65,9
		0,3	6,1	99,5	8,49	69,1
II		0,3	6,1	98,9	1,04	64,1
		0,3	6,2	98,9	1,01	62,8
		0,3	6,1	98,9	1,01	62,7
I		0,3	4,0	99	11,3	60,8
		0,3	4,0	99	11,5	61,6
		0,3	4,0	99	11,0	59,1
II		0,3	4,0	98,8	1,47	59,4
		0,3	4,0	98,8	1,46	58,7
		0,3	4,0	98,8	1,44	57,9
I		0,3	2,0	98,6	18,9	50,9
		0,3	2,0	98,6	19,2	51,9
		0,3	2,0	98,6	18,5	49,7
II		0,3	2,0	98,7	2,37	48,7
		0,3	2,0	98,7	2,44	50,2
		0,3	2,0	98,7	2,41	49,3
I		0,3	0,5	98,4	35,5	24,0

		0,3	0,5	98,4	35,9	24,3
		0,3	0,5	98,4	35,6	24,1
II		0,3	0,5	98,7	4,36	22,1
		0,3	0,5	98,7	4,46	22,1
		0,3	0,5	98,7	4,25	21,1
I		0,9	6,0	99,5	11,8	95,4
		0,9	6,0	99,5	11,4	91,8
		0,9	6,0	99,5	11,0	88,6
II		0,9	6,0	98,9	1,42	86,7
		0,9	6,1	98,9	1,47	90,2
		0,9	6,1	98,9	1,47	90,2
I		0,9	4,0	99	14,9	80,1
		0,9	4,0	99	15,2	81,4
		0,9	4,0	99	14,9	80,1
II		0,9	4,0	98,8	1,93	77,9
		0,9	4,0	98,8	1,93	77,7
		0,9	4,0	98,8	1,91	76,9
I		0,9	2,0	98,6	23,1	61,3
		0,9	2,0	98,6	22,8	60,7
		0,9	2,0	98,6	23,4	62,1
II		0,9	2,0	98,7	2,97	60,5
		0,9	2,0	98,7	2,93	59,1
		0,9	2,0	98,7	2,86	57,7
I		0,9	0,5	98,3	36,2	25,0

		0,9	0,5	98,3	35,8	23,8
		0,9	0,5	98,3	36,4	24,2
II		0,9	0,5	98,7	4,26	22,9
		0,9	0,5	98,7	4,65	24,5
		0,9	0,5	98,7	4,45	23,4

Messreihe Vergleich Getinge Quadrox Neonatal vs. Hilite 1000

Testreihe	Testmemb- ran	Blutfluss	Spülgas- fluss	Gesamt- druck kPa	PCO2 (mmHg)	QCO2
I	Getinge Quadrox-i neonatal	0,3	6,0	99	0,97	59,1
		0,3	6,1	99	0,97	59,9
		0,3	6,1	99	0,96	59,3
II		0,3	6,1	99	0,99	60,6
		0,3	6,0	99	0,99	60,4
		0,3	6,0	99	0,99	60,3
I		0,3	4,0	99	1,39	56,0
		0,3	4,0	99	1,42	57,2
		0,3	4,0	99	1,39	56,0
II		0,3	4,0	98,8	1,39	56,7
		0,3	4,0	98,9	1,41	57,9
		0,3	4,1	98,8	1,34	55,1
I		0,3	2,0	98,8	2,24	45,3
		0,3	2,0	98,8	2,28	46,2
		0,3	2,0	98,8	2,25	45,3

II		0,3	2,0	98,7	2,23	45,2
		0,3	2,0	98,7	2,24	45,4
		0,3	2,0	98,7	2,25	45,8
I		0,3	0,5	98,8	4,03	20,0
		0,3	0,5	98,8	4,03	19,6
		0,3	0,5	98,8	4,07	19,8
II		0,3	0,5	98,7	4,13	20,5
		0,3	0,5	98,7	4,19	20,4
		0,3	0,5	98,7	4,12	20,0
I		0,9	6,0	99	1,33	81,1
		0,9	6,1	99	1,3	80,0
		0,9	6,1	99	1,27	78,1
II		0,9	6,1	99	1,32	81,5
		0,9	6,1	99	1,29	79,9
		0,9	6,1	99	1,31	81,1
I		0,9	4,0	98,8	1,74	70,8
		0,9	4,0	98,8	1,75	71,2
		0,9	4,0	99	1,72	69,8
II		0,9	4,0	98,8	1,79	72,3
		0,9	4,0	98,9	1,77	71,8
		0,9	4,0	98,9	1,76	71,4
I		0,9	2,0	99	2,61	53,3
		0,9	2,0	98,9	2,65	54,1

		0,9	2,0	98,9	2,7	55,1
II		0,9	2,0	98,7	2,67	53,6
		0,9	2,0	98,7	2,69	54,0
		0,9	2,0	98,7	2,7	54,2
I		0,9	0,5	98,8	4,11	20,8
		0,9	0,5	98,8	4,14	21,0
		0,9	0,5	98,8	4,14	20,5
II		0,9	0,5	98,7	4,04	20,5
		0,9	0,5	98,7	4,11	20,4
		0,9	0,5	98,7	4,04	20,1
I	Xenios	0,3	6,1	99	0,99	60,5
		0,3	6,1	99	0,99	60,5
		0,3	6,1	99	1,03	62,9
II		0,3	6,1	99,1	1,03	63,3
		0,3	6,1	99,2	1,01	61,8
		0,3	6,1	99	1,03	63,0
I		0,3	4,0	98,9	1,45	59,1
		0,3	4,0	98,9	1,46	59,5
		0,3	4,0	98,9	1,48	60,3
II		0,3	4,0	98,8	1,46	59,4
		0,3	4,0	98,8	1,42	57,8
		0,3	4,0	98,8	1,52	61,7
I		0,3	2,0	98,8	2,4	48,6

		0,3	2,0	98,8	2,42	49,0
		0,3	2,0	98,8	2,4	48,3
II		0,3	2,0	98,7	2,45	50,6
		0,3	2,0	98,7	2,5	51,2
		0,3	2,0	98,7	2,51	51,1
I		0,3	0,5	98,8	4,49	22,3
		0,3	0,5	98,8	4,4	21,4
		0,3	0,5	98,8	4,62	22,4
II		0,3	0,5	98,7	4,55	22,6
		0,3	0,5	98,7	4,62	22,9
		0,3	0,5	98,7	4,59	22,8
I		0,9	6,0	99	1,44	87,9
		0,9	6,1	99	1,4	85,8
		0,9	6,1	99	1,44	88,4
II		0,9	6,1	99	1,38	84,9
		0,9	6,1	99	1,35	82,9
		0,9	6,1	99,1	1,4	85,9
I		0,9	4,0	98,9	1,86	75,4
		0,9	4,0	98,8	1,87	75,7
		0,9	4,0	98,8	1,92	77,7
II		0,9	4,0	98,9	1,86	75,0
		0,9	4,0	98,8	1,8	73,6
		0,9	4,0	98,9	1,86	75,8

Anhang

I		0,9	2,0	98,8	2,81	58,0
		0,9	2,0	98,8	2,88	58,9
		0,9	2,0	98,8	2,85	58,0
II		0,9	2,1	98,8	2,96	61,4
		0,9	2,0	98,8	2,95	60,9
		0,9	2,0	98,8	2,99	61,7
I		0,9	0,5	98,8	4,44	22,9
		0,9	0,5	98,8	4,46	22,1
		0,9	0,5	98,8	4,55	22,6
II		0,9	0,5	98,7	4,58	23,2
		0,9	0,5	98,7	4,69	23,3
		0,9	0,5	98,7	4,63	23,0
I	Xenios	0,3	6,1	99	1	61,1
		0,3	6,1	99	1	61,1
	Hilite 1000	0,3	6,1	99	1,04	63,6
II		0,3	6,1	99	0,95	58,5
		0,3	6,1	99	0,95	58,6
		0,3	6,1	99	0,95	58,6
I		0,3	4,0	98,9	1,44	58,7
		0,3	4,0	98,9	1,48	60,3
		0,3	4,0	98,9	1,45	59,1
II		0,3	4,0	98,8	1,42	57,1
		0,3	4,0	98,9	1,41	56,5

		0,3	4,0	98,8	1,4	56,1
I		0,3	2,0	98,8	2,41	48,8
		0,3	2,0	98,8	2,41	48,8
		0,3	2,0	98,8	2,43	48,9
II		0,3	2,0	98,7	2,41	48,8
		0,3	2,0	98,8	2,4	48,6
		0,3	2,0	98,8	2,5	50,6
I		0,3	0,5	98,8	4,43	22,0
		0,3	0,5	98,8	4,35	21,1
		0,3	0,5	98,8	4,36	21,2
II		0,3	0,5	98,7	4,8	23,8
		0,3	0,5	98,7	4,87	23,7
		0,3	0,5	98,7	4,88	23,7
I		0,9	6,0	99	1,38	84,2
		0,9	6,1	99	1,38	84,6
		0,9	6,1	99	1,41	86,6
II		0,9	6,2	99	1,23	76,4
		0,9	6,1	99	1,25	76,6
		0,9	6,1	99	1,23	75,8
I		0,9	4,0	98,9	1,84	74,6
		0,9	4,0	98,8	1,81	73,3
		0,9	4,0	98,8	1,83	74,1
II		0,9	4,0	98,8	1,74	70,4

Anhang

		0,9	3,9	98,8	1,77	69,7
		0,9	3,9	98,8	1,75	68,7
I		0,9	2,0	98,8	2,86	59,1
		0,9	2,0	98,8	2,86	58,5
		0,9	2,0	98,8	2,88	58,6
II		0,9	2,0	98,7	2,94	59,6
		0,9	2,0	98,7	2,88	58,4
		0,9	2,0	98,7	2,9	58,8
I		0,9	0,5	98,8	4,41	22,8
		0,9	0,5	98,8	4,36	21,6
		0,9	0,5	98,8	4,38	21,7
II		0,9	0,5	98,6	4,74	24,5
		0,9	0,5	98,7	4,76	24,1
		0,9	0,5	98,7	4,97	25,2
I	Getinge Quadrox-i neonatal	0,3	6,0	98,8	1	60,8
		0,3	6,0	98,8	1	60,7
		0,3	6,0	98,8	1	60,7
II		0,3	6,1	99,1	0,95	58,3
		0,3	5,9	99	0,96	57,5
		0,3	6,0	99	1,04	62,5
I		0,3	4,0	98,8	1,47	59,7
		0,3	4,0	98,8	1,44	58,2
		0,3	4,0	98,8	1,45	58,6
II		0,3	4,0	98,8	1,42	57,6

		0,3	4,0	98,8	1,39	56,4
		0,3	4,0	98,8	1,4	56,8
I		0,3	2,0	98,8	2,36	47,8
		0,3	2,0	98,8	2,37	47,7
		0,3	2,0	98,8	2,33	46,9
II		0,3	2,0	98,7	2,23	44,7
		0,3	2,0	98,7	2,26	45,3
		0,3	2,0	98,7	2,24	44,9
I		0,3	0,5	98,8	4,25	21,5
		0,3	0,5	98,8	4,2	20,8
		0,3	0,5	98,7	4,22	21,0
II		0,3	0,5	98,7	3,97	20,5
		0,3	0,5	98,7	4,05	20,5
		0,3	0,5	98,7	4,03	20,4
I		0,9	6,0	99	1,36	82,6
		0,9	6,1	98,8	1,36	83,6
		0,9	6,1	98,8	1,36	83,6
II		0,9	6,1	99	1,2	73,9
		0,9	6,1	99	1,24	76,9
		0,9	6,2	99	1,24	78,0
I		0,9	4,0	99	1,92	77,8
		0,9	4,0	98,8	1,88	76,1
		0,9	4,0	98,9	1,89	76,4

II		0,9	4,0	98,9	1,8	72,8
		0,9	4,0	98,8	1,81	73,1
		0,9	4,0	98,8	1,75	70,7
I		0,9	2,0	98,9	2,88	58,5
		0,9	2,0	98,8	2,82	57,1
		0,9	2,0	98,8	2,87	58,1
II		0,9	2,0	98,7	2,68	54,6
		0,9	2,0	98,9	2,69	54,7
		0,9	2,0	98,7	2,71	54,9
I		0,9	0,5	98,8	4,28	21,2
		0,9	0,5	98,7	4,33	21,9
		0,9	0,5	98,7	4,36	20,8
II		0,9	0,5	98,7	4,17	20,7
		0,9	0,5	98,7	4,12	20,5
		0,9	0,5	98,7	4,12	20,5