

K. J. Falke

## Wie alles begann: Die Behandlung des akuten Lungenversagens mit extra- korporalem Gasaustausch in Deutschland und erste klinische Anwendung von inhaliertem Stickstoffmonoxid bei ARDS

### Einleitung

Nach den großen Erfolgen der zuerst manuellen und später maschinellen Überdruckbeatmung bei den Poliomyelitis-Epidemien der fünfziger Jahre des 20. Jh. mit vorwiegend extrapulmonal bedingtem ventilatorischem Lungenversagen zeigte sich sehr bald, dass maschinelle Beatmung bei intrapulmonalen Erkrankungen sehr viel weniger erfolgreich war. So ergab eine Analyse in den USA (1973), dass mehr als die Hälfte der Patienten, die für wenigstens 24-Stunden Dauer mit mehr als 50% Sauerstoff beatmet werden mussten, nicht überlebten. Zu dieser Zeit (1967) wurde der Begriff ARDS (Adult Respiratory Distress Syndrome) für das akute Lungenversagen des Erwachsenen geprägt und die Idee geboren, die versagende Patientenlunge durch extrakorporalen Gasaustausch mit den damals in der Entwicklung befindlichen Membranoxygenatoren zu unterstützen. Ziele dieses Vorhabens waren und sind bis heute, die Patienten vor einem tödlichen Sauerstoffmangel zu bewahren, die Lunge vor Schäden einer ansonsten notwendigen aggressiven Beatmung zu schützen sowie Zeit für die Behandlung und Heilung der Lungenkrankung zu gewinnen.

### Anfänge

In Deutschland wurde erstmals am 8. November 1971 an der Klinik für Herz- und Thoraxchirurgie der Universitätsklinik Düsseldorf unter dem Direktor

Wolfgang Bircks eine damals sogenannte „extrakorporale Langzeitperfusion“\* von 42-Stunden-Dauer mit einem Membranoxygenator\*\* erfolgreich durchgeführt. Behandelt wurde ein 10-jähriges Kind wegen eines schweren Lungenödems nach Korrektur eines angeborenen Herzfehlers. Dieser beachtliche Erfolg der Behandlung des – in diesem Fall kardiogen bedingten – Lungenversagens gelang den Düsseldorfer Ärzten unter Leitung des Chirurgen Hagen Dietrich Schulte und des Anästhesiologen Raffael Dudziak mit Unterstützung von Kollegen aus dem Pacific Medical Center in San Francisco. Dort war der in Düsseldorf verwendete Membranoxygenator von dem Ingenieur Mogens Lois Bramson entwickelt und bereits kurz zuvor bei einem erwachsenen Patienten mit posttraumatischem Lungenversagen – ebenfalls mit Erfolg (weltweit der Erste!) – mit einer Langzeitperfusion von 75-Stunden-Dauer angewandt worden [1,2].

Die ersten klinischen Erfolge lösten eine große Aktivität in vielen Herz- und intensivmedizinischen Zentren in den USA und in Europa aus. Mitte der 1970er Jahre standen bereits zahlreiche verschiedene Membranoxygenatortypen zur Verfügung, die in Verbindung mit geeigneten Pumpsystemen sowohl zur Unterstützung der Herz- als auch der

#### Vermerk:

Abbildungen ohne Quellenangaben stammen aus dem persönlichen Besitz des Verfassers.

#### Schlüsselwörter

Adult Respiratory Distress Syndrome (ARDS) – Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO) – Extracorporeal Lung Assist (ELA oder ECLA) – Extracorporeal CO<sub>2</sub>-Removal (EC-CO<sub>2</sub>-R) – Inhaliertes Stickstoffmonoxid (iNO) – Membranoxygenator

\* später „Extracorporeal Membrane Oxygenation“ = ECMO

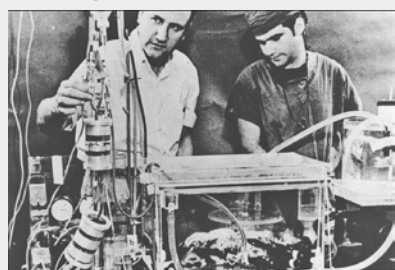
\*\* auch als Membran- oder künstliche Lungen bezeichnet

Lungenfunktion eingesetzt werden konnten. Dem anfänglichen großen Enthusiasmus folgte jedoch sehr bald die Ernüchterung, weil während länger dauernder extrakorporaler Perfusion schwerwiegende Probleme sowohl seitens der extrakorporalen Kreisläufe als auch seitens der Patienten auftraten, die eine erfolgreiche Anwendung der neuen Methode beim ARDS vorerst zunichte machten. Eine mit großem Aufwand betriebene multizentrische randomisierte klinische Studie, die sog. US National ECMO Study, führte zu katastrophalen Ergebnissen mit über 90% Mortalität in beiden Behandlungsgruppen [3]. Damit schien die noch junge Ära der Behandlung des schweren akuten, anderweitig therapieresistenten Lungenversagens mit extrakorporalem Gasaustausch zunächst beendet zu sein.

#### Arbeitsgruppe von Theodor Kolobow am National Heart and Lung Institut / Bethesda

Neben der Vielzahl der damals vor allem technisch orientierten Entwicklungen von Membranoxygenatoren hatte sich die Arbeitsgruppe um Theodor Kolobow am „National Heart and Lung Institute“ in Bethesda/Maryland (USA) im Besonderen mit den Auswirkungen langdauernder extrakorporaler Blutzirkulation mit Gasaustausch auf die Physiologie des Organismus beschäftigt (Abb. 1).

Abbildung 1



Dr. Theodor Kolobow (left) and Dr. Warren M. Zapol (right), researchers at National Heart Institute, Bethesda, Maryland, monitor lamb on "artificial placenta." Lamb covered by fluid, has never breathed air.

**ARTIFICIAL PLACENTA.**

Theodor Kolobow und Warren Zapol am National Institut of Health in Bethesda/Maryland ca. 1970 mit Spiralmembranoxygenatoren als künstliche Placenta bei einem neugeborenen Lamm (Quelle: Siegel-J, Science World 1970;20(13):4-7).

Es wurde damals mit Experimenten an wachen Schafen eindrucksvoll gezeigt, dass extrakorporale veno-venöse Blutzirkulation mit Gasaustausch (sog. präpulmonaler Gasaustausch) mit den von Kolobow und seinem Team selbst entwickelten Spiralmembranlungen bis zu mehreren Wochen-Dauer gut toleriert werden konnte [4]. Unter seiner Leitung wurde nicht nur die extrakorporale Perfusionstechnik verbessert, sondern vor allem auch ein auf die Pathophysiologie des akuten Lungenversagens ausgerichtetes Behandlungs- bzw. Beatmungskonzept entwickelt. Dies gipfelte Ende der 1970er Jahre im Konzept der sog. extrakorporalen CO<sub>2</sub>-Elimination (Extracorporeal CO<sub>2</sub>-Removal = EC-CO<sub>2</sub>-R) in Verbindung mit niedrigfrequenter, druckbegrenzter maschineller Beatmung. Theodor Kolobow hatte wenigstens 20 Jahre vor der ARDS NETWORK-Studie [5] bereits erkannt, dass die damals weitverbreitete Beatmung mit hohen Tidal- und Minutenvolumina bei geringem positiv endexpiratorischem Druck für die erkrankte Lunge schädlich war und per se das Risiko einer Progression des akuten Lungenversagens barg (persönliche Mitteilung!). Die extrakorporale CO<sub>2</sub>-Elimination hingegen erlaubte eine besonders schonende Beatmung der Lunge. Theodor Kolobow war somit der Wegbereiter für die bis Ende des Jahrhunderts erfolgreiche Behandlung von hunderten Patienten mit ARDS, zunächst in Europa und wenig später auch in den USA.

#### Erste erfolgreiche klinische Anwendung der Extrakorporalen CO<sub>2</sub>-Elimination in Mailand und Düsseldorf

In Theodor Kolobows Institution arbeiteten und lernten während der 1960er und 1970er Jahre junge Ärzte, die später zu führenden Persönlichkeiten auf dem Gebiet der klinischen Anwendung extrakorporalen Gasaustausches wurden. Zuerst zu erwähnen ist Warren M. Zapol, der nach 1971 Leiter des ECMO-Zentrums am Massachusetts General Hospital in Boston (USA) und später Erstautor der schon erwähnten US National ECMO-Studie wurde (Abb. 1). Zu

Kolobows Team gehörten damals auch zwei junge Research Fellows aus Italien, Luciano Gattinoni und Antonio Pesenti, die beide in die Entwicklung und experimentelle Testung der extrakorporalen CO<sub>2</sub>-Elimination tief involviert waren (Abb. 2).

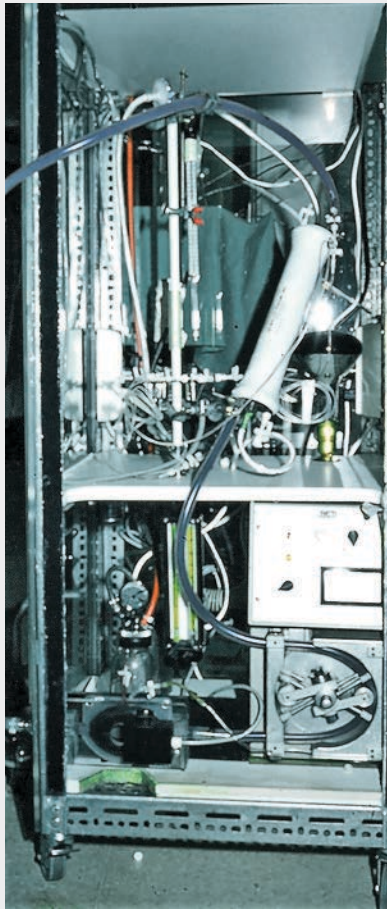
Abbildung 2



Luciano Gattinoni und Antonio Pesenti ca. 1980 in Mailand.

Der Verfasser dieses Artikels besuchte Theodor Kolobow am National Heart and Lung Institut in Bethesda zuerst 1970, wo er Warren Zapol kennenlernte, und zum zweiten Mal circa 1976, als ihm Luciano Gattinoni begegnete, in beiden Fällen der Beginn einer jahrelangen freundschaftlich-kollegialen Kooperation. Gemeinsam mit Warren Zapol war er dann 1971 an den ersten, damals noch nicht erfolgreichen klinischen Anwendungen veno-venösen extrakorporalen Gasaustausches am Massachusetts General Hospital in Boston beteiligt. Nach seiner Rückkehr aus den USA setzte er seine Arbeit mit extrakorporalem Gasaustausch (zunächst tierexperimentell und später auch an Patienten) am Institut für Anästhesiologie der Universität Düsseldorf (damals unter der Leitung von Martin Zindler) gemeinsam mit dem Chirurgen Hagen Dietrich Schulte und dessen Kollegen sowie mit der Unterstützung der technischen Mitarbeiter der dortigen Kardiochirurgie, Josef Güttler und Edmund Vesper, fort (Abb. 3). Diese Zeit war geprägt durch großen experimentellen Erfahrungsge-

Abbildung 3



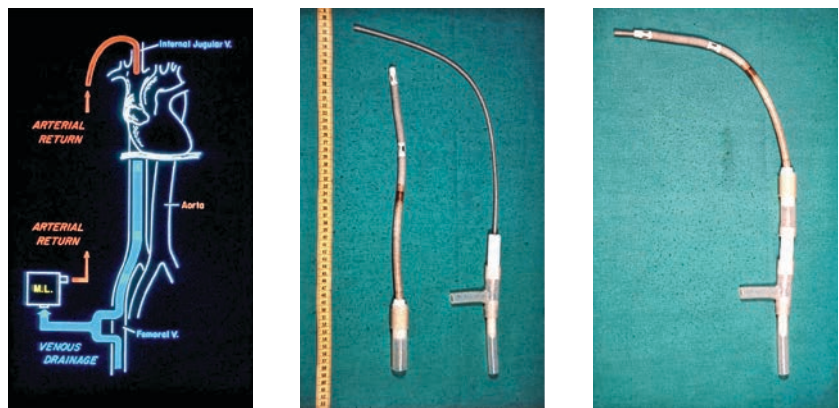
Extrakorporales Perfusionssystem mit Spiralmembranlung und Rollerpumpe, wie es experimentell an anästhesierten Schafen und auch klinisch zuerst in Düsseldorf verwendet wurde. Das System wurde von extern gewärmt, und die Membranlungen mussten noch mit subatmosphärischem Druck in der Gasphase betrieben werden.

winn mit der neuen Methode, aber auch von gravierenden Misserfolgen bei den ersten Versuchen ihrer Anwendung an Patienten mit schwerstem ARDS.

Mehrere Behandlungsversuche, die Mitte der 1970er Jahre an den Universitätskliniken Bonn [6] und in Düsseldorf [7] durchgeführt wurden, scheiterten u.a. an massiven Blutungskomplikationen und an behandlungsresistentem septischem Schock.

Nach der Rückkehr von Luciano Gattinoni und Antonio Pesenti aus den USA an die Universitätsklinik Mailand

Abbildung 4



Schema der veno-venösen Perfusion und die von Antonio Pesenti handgefertigte Polyurethan-Doppellumen-Kanüle für die untere Hohlvene, die bei der ersten Düsseldorfer Patientin 1982 verwendet wurde.

gelangen ihnen dort schließlich 1978-1980 weltweit die ersten erfolgreichen klinischen Anwendungen extrakorporaler  $\text{CO}_2$ -Elimination bei Patienten mit schwerem ARDS [8].

Am 21.05.1982 wurde auf der Intensivstation der Chirurgischen Klinik der Universität Düsseldorf eine 21-jährige polytraumatisierte Patientin nach Motorradunfall mit offener Oberschenkelfraktur und nach einem 8-stündigen Stabilisierungsversuch mit Massentransfusion aufgenommen. Bald danach kam es zu einer Gasbrandinfektion, und das Bein musste amputiert werden. Im Zuge dieses Geschehens entwickelte sich eine sekundäre gramnegative Infektion mit septischem Schock und schwerem hypoxischem ARDS. In dieser Situation wandte sich der Verfasser mit Bitte um Unterstützung an Luciano Gattinoni in Mailand. Dieser schickte seinen bereits erwähnten Mitstreiter aus Kolobows Laboratorium, Antonio Pesenti, nach Düsseldorf, mit dessen Hilfe bei der Patientin am 15. Tag nach Behandlungsbeginn eine extrakorporale  $\text{CO}_2$ -Elimination in Verbindung mit niedrigfrequenter, druckbegrenzter Beatmung mit positiv-end-expiratorischem Atemwegsdruck begonnen wurde (Abb. 4). Trotz erheblicher Komplikationen (mehrerer Pneumothoraces mit Spannungssymptomatik, Gerinnungsstörungen, Notwendigkeit

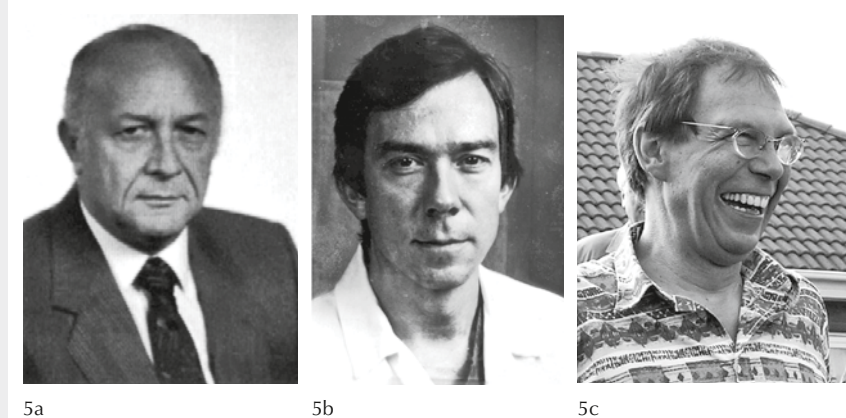
zum Membranoxygenatorwechsel) kam es unter gleichzeitiger Ätiologiegerechter antiinfektöser Therapie zu einer sukzessiven Besserung der Lungenfunktion, sodass der extrakorporale Gasaustausch nach 10 Tagen zwar nicht ohne Schwierigkeiten, aber schließlich erfolgreich beendet werden konnte. Die Patientin wurde 24 Tage nach Perfusionsbeginn endgültig von der Beatmung entwöhnt und konnte im weiteren Verlauf mit suffizienter Lungenfunktion aus dem Krankenhaus entlassen werden. Bei einer Kontrolle nach 17 Monaten waren ihre Werte normal [9].

#### Extrakorporaler Gasaustausch an der Universitätsklinik Marburg

Auch Herbert Lennartz (Abb. 5a), ein ehemaliger Mitarbeiter des Düsseldorfer Instituts für Anästhesiologie, begann bald nach seinem Ruf auf den Lehrstuhl in Marburg im Jahr 1977 mit den Vorbereitungen für eine klinische Anwendung des extrakorporalen Gasaustauschs, wo er, ebenfalls mit Unterstützung aus Mailand, 1984 den ersten ARDS-Patienten erfolgreich behandelte. In Marburg wurden bis 2001 insgesamt 222 überwiegend von anderen Kliniken überwiesene Patienten mit extrakorporalem Gasaustausch behandelt, von denen 129 (58%) überlebten. Die Marburger anästhesiologische Klinik war damals weltweit die aktivste und erfolgreichste Einrichtung



Abbildung 5



5a) Herbert Lennartz, Chef der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, Universität Marburg (aus 50 Jahre DGAI, Ed. J. Schüttler, Springer-Verlag 2003;510)

5b/c) Lars Bindslev (Leiter der Intensivstation, Karolinska Hospital in Stockholm/Schweden) und Michael Knoch (Leiter der Intensivstation, Klinik für Anästhesiologie, Marburg/Lahn), beide verstorben.

auf diesem Gebiet und damit das erste ARDS/ECMO-Behandlungszentrum in Deutschland. Hier wurde auch der Begriff „Extracorporeal Lung Assist“ (ELA oder ECLA) in den Sprachgebrauch eingeführt [10], der im weiteren Text verwendet werden soll.

#### Extrakorporaler Gasaustausch an den Kliniken Westend und Rudolf Virchow, Universitätsmedizin Berlin

Bis Ende der 1980er Jahre bestanden die inneren Oberflächen der verschiedenen, für extrakorporalen Gasaustausch verfügbaren Komponenten aus relativ thrombogenen Materialien, weswegen Plättchenaggregation und Gerinnselbildung im extrakorporalen Kreislauf nur durch systemische Antikoagulation mit Heparin verhindert werden konnten. Der Grad der notwendigen Antikoagulation war oft so hoch, dass es häufig zu schweren unter Umständen nicht beherrschbaren Blutungskomplikationen kam, eine der Haupttodesursachen der Patienten in der US ECMO-Studie.

Für die erste und erfolgreiche Anwendung von ELA Anfang 1989 in Berlin standen erstmals Membranoxygenatoren mit Heparin-beschichteten inneren Oberflächen (Carmeda Bioactive Surface) zur Verfügung, Systeme, deren Anwendung vergleichsweise deutlich niedrigere

systemische Heparindosierungen als bis dahin erforderten. Diese Systeme waren in Schweden entwickelt und erstmals im Karolinska Hospital von Lars Bindslev (Abb. 5b) mit Erfolg angewandt worden [11]. Wiederum kam es, in diesem Fall durch Vermittlung von Olof Norlander, zu einer sehr fruchtbaren Zusammenarbeit, diesmal mit Per Olssen, einem der Entwickler der Heparinbeschichtung, der aus Stockholm anreiste, um das Berliner Team im Umgang mit den Heparin-beschichteten Membranlungen einzuweisen.

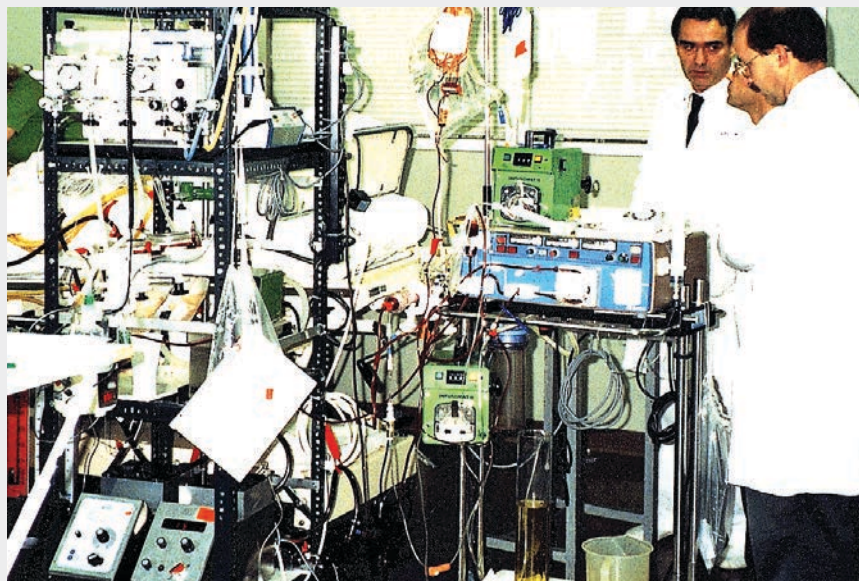
Die erste Berliner Patientin war eine junge Frau aus Heilbronn, die nach einer perforierten Appendicitis eine Sepsis mit schwerem ARDS entwickelt hatte. Die Heilbronner Ärzte hatten um eine Behandlung ihrer Patientin in Marburg gebeten. Da dort jedoch schon mit zwei anderen Patienten an ELA die damalige Kapazität erschöpft war, wurde die Patientin zunächst per Hubschrauber nach Braunschweig und von dort weiter mit einem speziell für beatmete Patienten ausgerüsteten PKW-Kombi vom damals ersten Oberarzt der Marburger Intensivstation, Michael Knoch (Abb. 5c), in einer aufsehenerregenden Aktion über die Transitstrecke durch die DDR nach West-Berlin transportiert. Die Patientin wurde 20 Tage mit extrakorporalem

Gasaustausch behandelt und überstand währenddessen eine bilaterale Thorakotomie wegen Spannungspneumo- und Hämatothorax sowie nicht mehr funktionierenden Thoraxdrainagen, ein Eingriff, der nach damaligen Erfahrungen nur durch Verwendung Heparin-beschichteter Systeme möglich war. Sie wurde nach ihrer Entlassung aus dem Krankenhaus wieder völlig gesund [12].

Dies war der Anfang für das (zunächst am Klinikum Westend und später, nach dem Umzug, am Klinikum Rudolf Virchow) – nach Marburg – zweite deutsche ARDS-Behandlungszentrum mit der Option zur Behandlung erwachsener Patienten mit extrakorporalem Gasaustausch (Abb. 6 und 7). Die Patienten kamen fast ausschließlich aus anderen Krankenhäusern, von wo sie auf Anfrage übernommen wurden, nicht nur aus Deutschland, sondern teilweise auch aus dem europäischen Ausland. Grundsätzlich wurde jeder Patient einer Evaluationsphase unterworfen, während der geprüft wurde, ob der Zustand des Patienten nicht allein durch sog. konventionelle Maßnahmen gebessert werden konnte. Bis 2002 wurden in Berlin 312 ARDS-Patienten mit der Option zur Behandlung mit ELA übernommen, von denen aber entsprechend einem von Klaus Lewandowski beschriebenen Behandlungs-Algorithmus nur 67 mit ELA behandelt werden mussten [14]. Von den nicht mit ELA behandelten, „weniger kranken“ Patienten überlebten 190 (78%) und von denen, die wegen „schwerstem Lungenschaden“ mit ELA behandelt werden mussten, immerhin 35 (52%).

Die Anzahl behandlungsbedürftiger Patienten war damals in Deutschland so groß, dass bis Mitte der 1990er Jahre weitere ARDS-Behandlungszentren an den Universitätskliniken Großhadern in München, in Freiburg, Essen und Mannheim entstanden. Bis zur Jahrtausendwende wurden in Deutschland insgesamt etwa 470 erwachsene ARDS-Patienten mit ELA behandelt. Während dieser Zeit überlebten ca. 55% dieser Patienten, deren Sterblichkeitsrisiko damals mit 90-100% beziffert wurde.

Abbildung 6



VV-ECMO und Hämofiltration ca. 1992 am Klinikum Rudolf Virchow mit Oberarzt Dirk Pappert und dem Verfasser.

Abbildung 7



Eine Patientin aus Coburg etwa 2 Jahre nach erfolgreicher Behandlung wegen schwerer Aspirationspneumonie im Verlauf einer Sectio mit ihrem Kind und den damaligen Oberärzten Klaus Slama (li.) und Rolf Rossaint im Klinikum Westend, Berlin.

### Probleme – Komplikationen

Die ersten Jahre der klinischen Erprobung extrakorporalen Gasaustauschs waren gekennzeichnet von zum Teil nur schwer zu beherrschenden Problemen, die an dieser Stelle nur gestreift werden können.

#### Perfusionsroute – „veno-venös“ versus „veno-arteriell“

Die ersten klinischen Versuche (Boston 1971) mit der von Kolobow experimentell erfolgversprechend getesteten veno-venösen Perfusion fanden an jungen, hyperdynamen Sepsispatienten mit schwerster arterieller Hypoxie statt, bei denen der Effekt des extrakorporalen Gasaustauschs auf die arterielle Oxygenation ( $\text{paO}_2$ ) enttäuschend gering war. Dies führte zu der aus heutiger Sicht falschen Schlussfolgerung, dass veno-arterielle Perfusion bei akutem Lungenschaden im Hinblick auf die Oxygenation die bessere Vorgehensweise sein müsse. Eine im Körper gleichmäßige arterielle Verteilung des extrakorporal oxygenierten Blutes setzte jedoch voraus, dass der Rückfluss in die proximale Aorta erfolgt, eine Zielsetzung, die entweder durch Verwendung der rechten Arteria carotis

oder einer höchst invasiven Aortenwurzelkanüle als Blutrückfluss erreicht werden konnte. Bei neonataler ECMO hat sich die Verwendung der Arteria carotis dextra im weiteren Verlauf der Dinge tatsächlich bewährt; bei Erwachsenen war die veno-arterielle Perfusion jedoch wegen der hohen Invasivität einer Aortenwurzelkanülierung oder – bei distalem Rückfluss – wegen ungleichmäßiger Verteilung des extrakorporal oxygenierten Blutes zum Scheitern verurteilt, ein weiterer Grund für den negativen Ausgang der US ECMO-Studie!

Erst etwa 10 Jahre später hat sich mit den klinischen Erfolgen von Gattinoni die Erkenntnis durchgesetzt, dass die veno-venöse Perfusion mit präpulmonalem Gasaustausch – also wie von Kolobow zuerst beschrieben – das richtige Vorgehen bei schwerem ARDS war. Das bedeutete, dass vorwiegend  $\text{CO}_2$  extrakorporal eliminiert wird, während  $\text{O}_2$  zu einem größeren Anteil auch während des extrakorporalen Gasaustauschs weiter über die Patientenlunge aufgenommen werden muss. Um dies zu gewährleisten, wurde das Konzept der druckbegrenzten sog. „low frequency mechanical ventilation“ mit

positiv endexpiratorischem Druck entwickelt, womit ein Teil der  $\text{O}_2$ -Aufnahme als apnoeische Oxygenation erfolgt. Dies bedeutete allerdings, dass unter Umständen während extrakorporaler Perfusion hohe positiv-exspiratorische Drucke ( $15\text{--}25\text{ cmH}_2\text{O}$ ) notwendig sind, um die Lunge vor zusätzlichem Kollaps zu bewahren und somit die arterielle Oxygenation aufrechtzuerhalten.

#### Nicht-thrombogene innere Oberflächen

Die Verwendung von mit Heparin beschichteten Materialien (Carmeda Bioactive Surface) erlaubte eine vergleichsweise niedrige systemische Heparinisierung, und Blutungskomplikationen wurden weniger bzw. konnten besser – gegebenenfalls auch durch große chirurgische Eingriffe (Thorakotomie, Laparotomie) – während extrakorporalem Gasaustausch (und auf der Intensivstation!) beherrscht werden. Allerdings besaßen die zunächst verfügbaren kapillären Oxygenatoren mikroporöse Membranen, die für häufige Plasmaleckagen ursächlich waren. Dies erforderte nicht selten einen klinisch unerwünschten exzessiven Volumenersatz mit Frischplasma und – wegen der häufig notwendigen Wechsel der Membranoxygenatoren (im Extremfall bis zu einmal pro Tag) – auch mit Erythrozytenkonzentraten. Diese Probleme konnten erst in jüngerer Vergangenheit durch die Verfügbarkeit von mit Heparin beschichteten nicht-porösen Membranen gelöst werden.



### Kanülierung

Einer der wesentlichen Fortschritte der Anwendung von extrakorporalem Gasaustausch war die perkutane Kanülierung. Während der ersten Jahre konnten die Gefäßzugänge nur durch chirurgische Freilegung großer Venen oder Arterien geschaffen werden. Im Laufe der 1990er Jahre wurde von Antonio Pesenti die perkutane Kanülierung (nach Seldinger) der Venae femoralis und jugularis, zunächst mit von ihm selbst hergestellten Polyurethankanülen und entsprechenden Dilatatoren, eingeführt. Somit entfielen chirurgische Manipulationen und vor allem die häufig damit verbundenen Blutungskomplikationen! Heute stehen für die perkutane Kanülierung industriell hergestellte, anwendungsfreundliche Sets zur Verfügung, die es nach einiger Übung mit vergleichbar geringem Aufwand und mit niedrigem Komplikationsrisiko sogar erlauben, Patienten u. U. schon vor Verlegung in ein Zentrum an den extrakorporalen Gasaustausch anzuschließen [13].

### Übernahme von Patienten in ARDS-Behandlungszentren – Behandlungsalgorithmus

Der Nutzen extrakorporalen Gasaustauschs zur Behandlung des ARDS von erwachsenen Patienten im Hinblick auf die erwünschte Verbesserung der Überlebenschancen hat sich bis heute nicht absolut sicher nachweisen lassen. Es liegt in der Natur der Sache, dass dies auch in der Zukunft nicht wirklich gelingen kann, da – zumindest nach Meinung des Verfassers – eine strikte randomisierte, kontrollierte Studie mit den Endpunkten Tod oder Überleben vor dem Hintergrund bisheriger klinischer Erfolge nicht mehr vertretbar ist! Wenn Patienten, meist mit lebensbedrohlicher arterieller Hypoxie, einem ARDS-Behandlungszentrum mit der Option der Behandlung mit extrakorporalem Gasaustausch (ELA) zur Übernahme angeboten werden, so wäre es undenkbar, diese Patienten in eine ELA-Gruppe oder Nicht-ELA-Kontrollgruppe randomisieren zu wollen und somit den Patienten der Kontrollgruppe den potentiellen Vorteil von ELA vorzuenthalten. Aus dieser Not heraus hat es sich bewährt,

Patienten nach der Übernahme zunächst einer Phase der Optimierung, der sog. konventionellen Therapie und Evaluation, zu unterwerfen und ELA nur dann anzuwenden, wenn entweder eine unmittelbar lebensbedrohliche anderweitig therapieresistente Hypoxie vorliegt oder innerhalb einer angemessenen Evaluationsphase keine Besserung erzielt werden kann. Dies hat dazu geführt, dass in den ARDS-Zentren Behandlungsalgorithmen entwickelt wurden, die diesen Gegebenheiten Rechnung tragen. Dies wurde am Beispiel des Berliner ARDS-Zentrums eindrucksvoll von Klaus Lewandowski beschrieben [14].

### Extrakorporaler Gasaustausch und erstmalige Therapie mit inhaliertem NO

Die weltweit erste klinische Anwendung von inhaliertem Stickstoffmonoxid (iNO) bei ARDS erfolgte im Frühjahr 1991 auf unserer Intensivstation noch im Klinikum Westend in Berlin bei einer Patientin mit ausgeprägtem pulmonalem Hypertonus. Da die Patientin gleichzeitig mit ELA behandelt wurde, soll dieses Thema hier kurz gestreift werden. Das Ziel der iNO-Anwendung war eine wirksame Senkung des bei dieser Patientin auf systemischem Niveau befindlichen pulmonalen Hypertonus, ohne einen gleichzeitigen Abfall des arteriellen Systemdruckes und ohne eine unter Umständen nicht akzeptable Zunahme des bereits extrem hohen pulmonalen RL-Shunts befürchten zu müssen. Es wurde erstmals in der Klinik gezeigt, dass iNO – im Gegensatz zu der in diesem Fall vorausgegangenen Prostacyclininfusion – nicht nur selektiv den pulmonalarteriellen Druck um circa die Hälfte senkte, sondern dass es ebenfalls im Gegensatz zu i.v. Prostacyclin zu einem Anstieg des arteriellen  $pO_2$  kam [15,16]. In diesem Zusammenhang ist auch erwähnenswert, dass es durch iNO während extrakorporalen Gasaustauschs zu einer unter Umständen klinisch bedeutsamen Präservierung von Thrombozyten kommt. Dies wurde von uns später – allerdings in einem experimentellen Setting – eindrucksvoll gezeigt [17].

### Resümee und Danksagung

Heute ist extrakorporaler Gasaustausch (ECMO, ELA, EC-CO<sub>2</sub>-R) weltweit fester Bestandteil der Behandlungsroutine in ARDS-Behandlungszentren. Damit erfüllt sich die Vision von Theodor Kolobow, die beinhaltete, dass extrakorporaler Gasaustausch in Analogie zur „künstlichen Niere“ (Hämodialyse, Hämofiltration) im Sinne einer „künstlichen Lunge“ angewendet wird. Dies findet gegenwärtig u.a. einen Höhepunkt im kompletten Lungenersatz als Überbrückung zur Transplantation [18]. Extrakorporaler Gasaustausch wird heute in mindestens 10 deutschen Zentren mit sehr gutem Erfolg praktiziert und hat durch technologische Verbesserungen und vor allem infolge der Influenzaausbrüche der vergangenen Jahre große klinische Bedeutung erlangt.

Die Einführung der Behandlung von ARDS-Patienten mit extrakorporalem Gasaustausch in Deutschland war das Ergebnis einer ungewöhnlich freundschaftlich-kollegialen internationalen Kooperation von Intensivmedizinern, und es soll an dieser Stelle für ihre großartige Unterstützung vor allem folgenden Personen gedankt werden: Luciano Gattinoni und Antonio Pesenti aus Mailand/Italien sowie Theodor Kolobow aus Bethesda/USA, Warren Zapol aus Boston/USA und den Kollegen aus Stockholm/Schweden!

Eine weitere entscheidende Voraussetzung für die erfolgreiche klinische Implementierung von ELA war und ist die Verfügbarkeit aller relevanten Disziplinen einer großen Klinik. An dieser Stelle sei besonders den Chirurgen unserer Kliniken für ihre unermüdliche 24-Stunden-Einsatzbereitschaft für teilweise große operative Eingriffe am Krankenbett gedankt!

Nicht zuletzt geht der Dank an die Schwestern und Pfleger der operativen Intensivstationen in Düsseldorf und Berlin sowie an die Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter der Kardiotechnik für ihr oft weit überdurchschnittliches Engagement!

**ARDS/ECMO-TEAM****Universitätsklinik Düsseldorf:**

Hagen D. Schulte, Peter Radermacher, Jürgen Peters, Maria Breulmann, Ulrich Lehnse, W.R. Thies, Josef Güttler, Edmund Vesper, Jesper Qvist (Kopenhagen) Antonio Pesenti (Mailand), Martin Langer (Mailand).

**Klinikum R. Virchow/Charité Berlin:**

Rolf Rossaint, Ulrich Pison, Klaus Slama, Klaus Lewandowski, Frank Lopez, Dirk Pappert, Herwig Gerlach, Maria Deja, Thilo Busch, Peter Neuhaus, Henning Weidemann, Pierre Henin, J. Fuchs, Martin Nienhaus, Didier Keh, Manuela Keitel, Olaf Weber, Margit Baum, Dirk Pahl, Per Olsson (Stockholm).

**Literatur**

- Hill JD, O'Brien TG, Murray JJ, Dontigny L, Bramson ML, Osborn JJ, Gerbode F: Prolonged extracorporeal oxygenation for acute post-traumatic respiratory failure (shocklung syndrome). Use of the Bramson membrane lung. *N Engl J Med* 1972;286:629-34
- Schulte HD, Bircks W, Dudziak R: [Preliminary results with the Bramson membrane lung. (Also report of a successful, clinical long-term perfusion)]. *Thoraxchir Vask Chir* 1972;20:54-9
- Zapol WM, Snider MT, Hill JD, Fallat RJ, Bartlett RH, Edmunds LH, et al: Extracorporeal membrane oxygenation in severe acute respiratory failure. A randomized prospective study. *JAMA* 1979;242:2193-6
- Kolobow T, Spragg RG, Pierce JE, Zapol WM: Extended term (to 16 days) partial extracorporeal blood gas exchange with the spiral membrane lung in unanesthetized lambs. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1971;17:350-4
- Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. [No authors listed] *N Engl J Med* 2000;342:1301-8
- Rommelsheim K, Birtel FJ, Seidat KH, Brieden H, Nedjabat T, Paquet KJ: [Prolonged extracorporeal membrane oxygenation in the treatment of burns-induced shock lung (authors transl)]. *Prakt Anaesth* 1976;11:8-16
- Falke K, Schulte HD: [Extracorporeal CO<sub>2</sub> elimination with low frequency-ventilation for the treatment of severe acute pulmonary failure]. *Dtsch Med Wochenschr* 1985;110:663-4
- Gattinoni L, Agostoni A, Pesenti A, Pelizzola A, Rossi GP, Langer M, et al: Treatment of acute respiratory failure with low-frequency positive-pressure ventilation and extracorporeal removal of CO<sub>2</sub>. *Lancet* 1980;8189:292-4
- Thies WR, Breulmann M, Lenhsen U, Pesenti A, Kuntz BM, Langer M, Schulte HD, Falke KJ: [Pulmonary function during a 10-day successful extracorporeal CO<sub>2</sub> elimination in acute respiratory failure. Case report]. *Anaesthesist* 1985;34:197-202
- Knoch M, Müller EE, Höltermann W, Konder H, Lennartz H: [Experience with extracorporeal CO<sub>2</sub> elimination]. *Anaesthesist* 1987;36:210-6
- Bindsløv L, Eklund J, Norlander O, Swedenborg J, Olsson P, Nilsson E, Larm O, Gouda I, Malmberg A, Scholander E: Treatment of acute respiratory failure by extracorporeal carbon dioxide elimination performed with a surface heparinized artificial lung. *Anesthesiology* 1987;67:117-20
- Rossaint R, Slama K, Bauer R, Nienhaus M, Barth H, Weidemann H, Falke KJ: Extracorporeal CO<sub>2</sub>-removal with a heparin coated extracorporeal system. *Intensive Care Med* 1990;16:344-5
- Grasselli G, Pesenti A, Marcolin R, Patroniti N, Isgrà S, Tagliabue P, Lucchini A, Fumagalli R: Percutaneous vascular cannulation for extracorporeal life support (ECLS): a modified technique. *Int J Artif Organs* 2010;33:553-7
- Lewandowski K, Rossaint R, Pappert D, Gerlach H, Slama KJ, Weidemann H, Frey DJ, Hoffmann O, Keske U, Falke KJ: High survival rate in 122 ARDS patients managed according to a clinical algorithm including extracorporeal membrane oxygenation. *Intensive Care Med* 1997;23:819-35
- Falke KJ, Rossaint R, Pison U, et al: Inhaled nitric oxide selectively reduces pulmonary hypertension in severe ARDS and improves gas exchange as well as right heart ejection fraction: a case report. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:Suppl:A248-A248
- Rossaint R, Falke KJ, Lopez F, Slama K, Pison U, Zapol WM: Inhaled nitric oxide in adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1993;24(328):399-405
- Keh D, Gerlach M, Kürer I, Spielmann S, Kerner T, Busch T, Hansen R, Falke KJ, Gerlach H: Nitric oxide diffusion across membrane lungs protects platelets during simulated extracorporeal circulation. *Eur J Clin Invest* 1999;29:344-50
- Cypel M, Waddell T, Singer LG, del Sorbo L, Fan E, Binnie M, Ferguson ND, and Keshavjee S: Bilateral pneumonectomy to treat uncontrolled sepsis in a patient awaiting lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016, (<http://dx.doi.org/10.1016/j.jtcvs.2016.11.031>).

**Korrespondenz-  
adresse**

**Prof. Dr. med.  
Konrad J. Falke**

Am Neuen Garten 41  
14469 Potsdam, Deutschland

Tel.: 0331 249003  
Mobil: 0172 3102032

E-Mail: [konradj.falke@charite.de](mailto:konradj.falke@charite.de)