

Kliniknahe Forschung an Hohlfasermembranoxygenatoren

ZUSAMMENFASSUNG

Oxygenatoren werden heute auf Basis von Hohlfasermembranen hergestellt. Während der Kurzzeiteinsatz klinische Routine ist, bestehen für die Langzeitanwendung nach wie vor Herausforderungen, um zukünftig eine zuverlässigere Ergänzung oder Alternative zur künstlichen Beatmung zu schaffen. Im Folgenden werden zwei Ansätze und Ergebnisse verschiedener Gruppen auf Basis von Hohlfasermembranen vorgestellt: eine Kombination aus Pumpe und Oxygenator als integrierte Komponenten und parakorporale Systeme, die auf zusätzliche, klassische Komponenten eines extrakorporalen Kreislaufs verzichten. Aufgrund des fortgeschrittenen Entwicklungsstadiums ist in naher Zukunft der Schritt zur klinischen Anwendung zu erwarten.

SCHLÜSSELWÖRTER

Oxygenatoren, Hohlfasermembran, Integration von Komponenten, Pump-Oxygenatoren, parakorporal

ABSTRACT

The manufacture of oxygenators today is based on hollow fiber membranes. While the short-term applications of these oxygenators have become part of clinical routine, there are still challenges for long-term usability, to establish a more reliable addition to or indeed replacement for mechanical ventilation.

In the following, two approaches and the results of a number of groups working with hollow fiber membrane technology are introduced. To summarize these two approaches: the first is a combination of pumps and oxygenators as integrated components; the second is concerned with paracorporeal systems which function without the classic components of extracorporeal circulation. This research is at an advanced stage and the next step into clinical application can be expected in the near future.

KEYWORDS

Oxygenators, hollow fiber membrane, integration of components, pump-oxygenators, paracorporeal

EINLEITUNG

Der Einsatz von Hohlfasermembranoxygenatoren bei Herzoperationen ist klinische

Routine. Auch in der Langzeitanwendung werden Oxygenatoren für eine extrakorporale Lungenunterstützung eingesetzt. Insbesondere bei akutem Lungenversagen kann die extrakorporale Membranoxygenierung eine schonende Alternative zur künstlichen Beatmung darstellen. Limitationen dieser Systeme bestehen derzeit vor allem in der Langzeitanwendung, durch die begrenzte Biokompatibilität, den über die Anwendungsdauer stagnierenden Gasaustausch und die Handhabbarkeit beim Austausch von Komponenten.

Um diese Limitationen zu eliminieren oder zumindest zu verringern, werden verschiedene Forschungsansätze verfolgt. Zwei der am vielversprechendsten erscheinenden Forschungsansätze sollen im Folgenden anhand von aktuellen Veröffentlichungen beschrieben werden:

1. Ein Ziel der aktuellen Forschungsanstrengungen ist die Integration der beiden Hauptbestandteile eines extrakorporalen Kreislaufs, Oxygenator und Pumpe, zu einem Device.
2. Ein weiterer Forschungsschwerpunkt wird durch parakorporale Lungenunterstützungssysteme gebildet. Zum Support nach einer Lungentransplantation oder um die Wartezeit auf ein Spenderorgan zu überbrücken, sollen diese direkt an die Herzgefäße angeschlossen werden, wodurch auf weitere Komponenten wie eine Pumpe verzichtet werden kann.

Die Basis für integrierte Komponenten und parakorporale Systeme bildet die bestehende Hohlfasermembrantechnologie.

Integration von Komponenten

Die zur Verknüpfung der Einzelkomponenten benötigten Schlauchverbindungen sind ein Hauptverursacher des hohen Füllvolumens extrakorporaler Kreisläufe. Um die Schlauchlängen und damit die Hämodilution zu verringern und zugleich eine höhere Gastransferrate zu erreichen, werden die Blutpumpe und das Faserbündel in einem Gehäuse vereint. Die Integration von Pumpe und Oxygenator in ein kompaktes System, das dann auch nahe am Patienten positioniert werden kann, reduziert das Füllvolumen und verbessert die Handhabung des extrakorporalen Kreislaufs. Durch Reduktion der mit Blut in Kontakt stehenden Oberfläche wird zusätzlich die Hämokompatibilität verbessert.

Zur Erstversorgung im Notfall ist mit dem Cardiohelp ein solcherart gestaltetes System bereits auf dem Markt erhältlich, wobei die Pumpe und der Oxygenator hier „nur“ kombiniert und nicht integriert wurden (Abb. 1). Das kompakte, tragbare Gerät mit einem Füllvolumen von 600 ml wurde entwickelt, um Patienten hiermit vor Ort und während des Transports in ein Krankenhaus stabilisieren zu können [6, 4, 13].

An weiteren integrierten Systemen wird zurzeit in verschiedenen Forschungseinrichtungen gearbeitet.

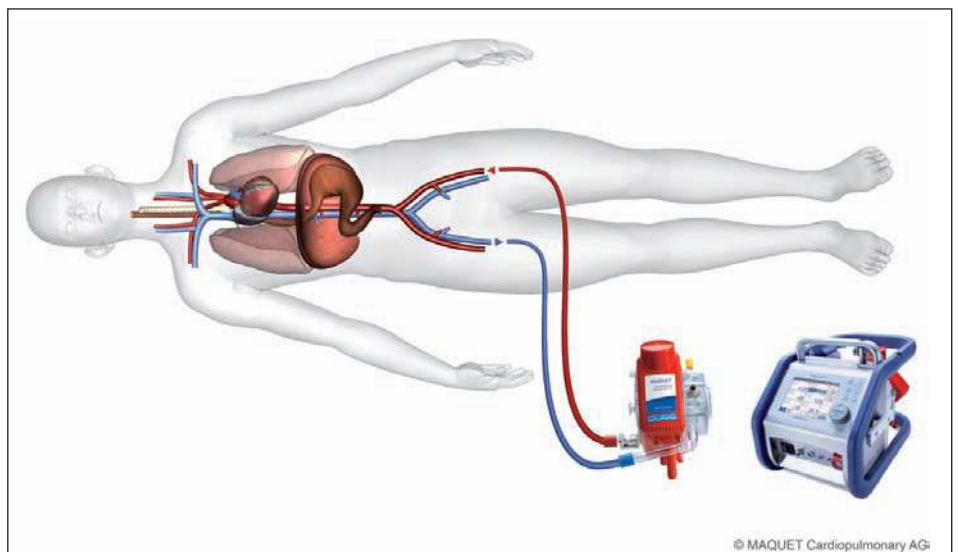


Abb. 1: Cardiohelp von Maquet [15]



Abb. 2: Fotos des ExMeTrA Pump-Oxygenators; Seitenansicht (links) und Aufsicht (rechts): Zu erkennen sind die Silikon-Pumpschläuche in den blauen Feldern in der Aufsicht [5]

Expansion Mediated Transport & Accumulation (ExMeTrA)

Das Lehr- und Forschungsgebiet Kardiovaskuläre Technik des Helmholtz-Instituts der RWTH Aachen entwickelt unter dem Namen ExMeTrA einen Oxygenator mit integrierter pulsatile Pumpe für die pädiatrische Anwendung. Der wesentliche Unterschied zu anderen Pump-Oxygenatoren ist, dass die Pumpwirkung durch expandierende und kollabierende Silikonschläuche, die innerhalb des Hohlfasermembranbündels angeordnet sind, erzeugt wird (Abb. 2).

Innerhalb des ovalen Faserbündels sind 62 Silikonschläuche mit einem Innendurchmesser von 2,0 mm symmetrisch angeordnet. Abhängig von der Anzahl an Pulsen pro Minute (20–110 bpm) kann der Blutfluss bis zu 500 ml/min betragen. In vitro wurden fünf Prototypen mit einem Füllvolumen von 20 ml, einer Membranoberfläche von 0,24 m² bei einem Begasungsverhältnis von 2:1 getestet. Die Pumpleistung der fünf Prototypen lag bei 200–500 ml/min. Der Gastransfer für O₂ lag bei allen Modulen über 32 ml/min. Damit wur-

de eine O₂-Sättigung $\geq 98\%$ erreicht. Der CO₂-Austausch lag bei über 31,3 ml/min, wobei die CO₂-Partialdruckdifferenz des Blutes über den ExMeTrA zwischen 10,5–16,63 mmHg lag [5].

Integrated Heart Lung Assist Device (IHLAD)

Das National Cardiovascular Center Research Institute in Japan entwickelt das Integrated Heart Lung Assist Device. Ziel der Entwicklung ist ein möglichst kompaktes Design von Pumpe und Oxygenator in einem Gerät (Abb. 3). Untersucht wurde zudem, inwiefern es möglich ist, den Oxygenator bereits vorgefüllt bis zur Verwendung einzulagern. Das ursprüngliche Konzept des IHLAD wurde bereits 1991 von Tsumi et al. vorgestellt [21].

Der IHLAD besteht aus einer Zentrifugalpumpe mit magnetischem Antrieb und einem zylindrischen Oxygenator, der den Rotor der Pumpe umschließt [1, 10]. Blut wird oberhalb des Rotors zugeführt und durch einen Diffusor nach außen und radial durch das Membranbündel gepumpt. Das

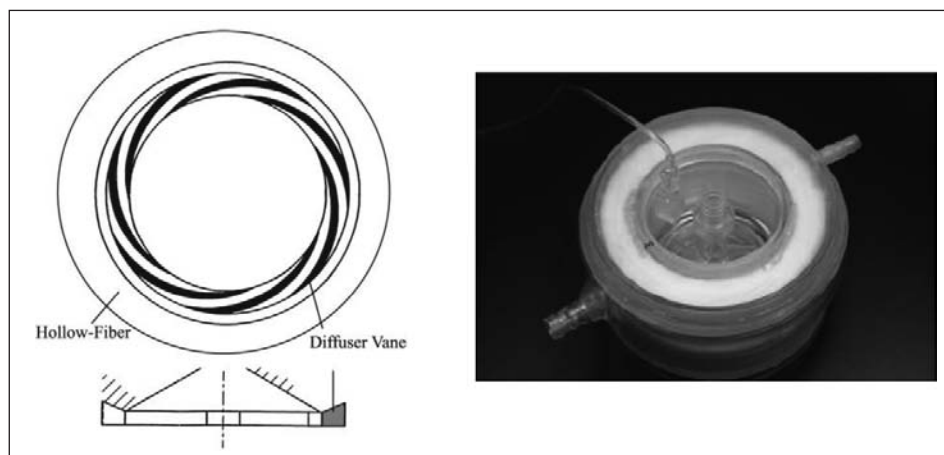


Abb. 3: Integrated Heart Lung Assisted Device (IHLAD) [21]

aktuelle Design des IHLAD hat ein Füllvolumen von 165 ml und eine Membranoberfläche von 1,48 m². Die Oberfläche ist mit der Heparinbeschichtung T-NCVC versehen, die einen Langzeiteinsatz ermöglichen soll [21].

Der Gasaustausch wurde in vivo im Tiermodell Ziege in einem veno-arteriellen Bypass gemessen. Der maximale O₂-Austausch betrug 340 ml/min bei einem Blutfluss von 5 l/min und einem Begasungsverhältnis von 3:1 [21].

Integrated Maglev Pump-Oxygenator (IMPO)/Pediatric Pump-Lung (PediPL)/Wearable Artificial Pump-Lung (APL)

IMPO, PediPL und APL werden vom Artificial Organs Laboratory des Departments of Surgery der University of Maryland School of Medicine in Baltimore, MD, entwickelt. Alle Geräte kombinieren einen magnetisch levitierenden („maglev“) Pumpenkopf, der also sowohl magnetisch angetrieben als auch aktiv magnetisch „schwebend“ gelagert ist, mit einem Hohlfasermembranbündel zu einem Pump-Oxygenator (Abb. 4). Die Strömungsführung wurde mittels Computational Fluid Dynamics (CFD) numerisch untersucht [25].

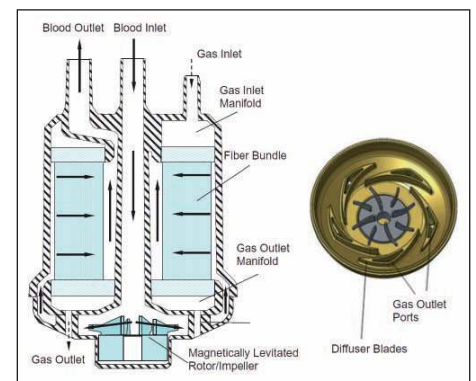


Abb. 4: Darstellung des IMPO (links) und des Diffusors (rechts) [24]

Alle drei Varianten wurden bereits in In-vivo-Versuchen am Schaf getestet. Am IMPO wurde mit einem Blutfluss von 5 l/min ein O₂-Austausch von 386 ml/min erreicht, die O₂-Sättigung lag bei 98,6 %. Das Design des IMPO wurde auf die PediPL für die pädiatrische Anwendung übertragen. Dabei wurde die Membranoberfläche von 1,05 m² auf 0,3 m² reduziert. Die Sauerstofftransfer rate lag für einen maximalen Blutfluss von 3 l/min bei 145 ml/min [22]. Die APL wurde in einem weiteren Schritt als tragbare Variante mit einer Membranoberfläche von 0,8 m² entwickelt. Ein maximaler O₂-Gas-

austausch der APL von 222,5 ml/min wurde bei einem Blutfluss von 3 l/min gemessen [23].

Parakorporale Oxygenatoren

Parakorporale Oxygenatoren sollen als Überbrückung bis zur Lungentransplantation (Bridge to Transplant) oder zur Unterstützung und Regeneration nach einer Lungentransplantation eingesetzt werden. Federspiel bezeichnete diese Systeme als die nächste Generation der extrakorporalen Lungenunterstützung [9]. Generell werden zwei Konfigurationen unterschieden, parallel und seriell, die im Folgenden kurz erläutert werden.

Bei der parallelen Konfiguration bildet der extrakorporale Kreislauf einen Kurzschluss (Shunt) zwischen Pulmonalarterie (PA) und linkem Atrium. Ein Teil des Bluts strömt aufgrund des hohen pulmonalen Widerstands durch die künstliche Lunge. Dabei stellt diese Konfiguration im Vergleich zur seriellen Konfiguration eine geringere Belastung für das rechte Herz dar [7]. Neben dem Gasaustausch hat die Lunge aber auch metabolische Funktionen [16], die durch den Shuntfluss über die künstliche Lunge in ihrer Wirkung reduziert werden. Ein weiterer Nachteil dieser Konfiguration ist, dass nur ein geringer Teil des Herzminutenvolumens über den künstlichen Kreislauf fließt, was bei einem kompletten Lungenversagen zu einer Hypoxie führt.

Die serielle Konfiguration schaltet die künstliche Lunge in Reihe mit der natürlichen Lunge, indem das Blut von der proximalen PA über den extrakorporalen Kreislauf zur distalen PA umgeleitet wird. Dabei wird die PA zwischen den beiden Anschlüssen durch ein Band abgeschnürt. Der Vorteil dieser Konfiguration liegt darin, dass 100 % des Herzminutenvolumens in der künstlichen Lunge mit O₂ angereichert werden und zudem durch die natürliche Lunge fließen, wodurch die metabolische Funktion der Lunge vollständig erhalten bleibt. Der Nachteil dieser Konfiguration liegt in der hohen Belastung des rechten Herzens aufgrund des zusätzlichen



Abb. 5: MC3 BioLung [2]



Abb. 6: Compliant Thoracic Artificial Lung (cTAL) [20]

Strömungswiderstands durch den künstlichen Kreislauf [7].

BioLung

MC3 Inc. arbeitet an einem parakorporalen Oxygenator, der als künstliche Lunge mit der natürlichen Lunge parallelgeschaltet werden kann, um diese teilweise zu ersetzen (Abb. 5). Die Firma steht in Kooperation mit Novalung (heute Xenios AG) [14] sowie mit dem Department of Biomedical Engineering and Surgery der University of Michigan, Ann Harbor, Michigan.

Blut strömt über einen zentralen Schlauch in den Oxygenator. Der Gasaustausch findet über ein Hohlfasermemb-

schnittlich bei 108 ml/min. Dabei flossen 51 % des Herzminutenvolumens, und damit 2 l/min, durch die BioLung [19].

Compliant Thoracic Artificial Lung (cTAL)

Schewe und Kollegen vom Department of Biomedical Engineering and Surgery der University of Michigan arbeiten an einem neuen Design der Thoracic Artificial Lung (TAL). Mit der Compliant Thoracic Artificial Lung (cTAL) wird die Compliance-Kammer in den Oxygenator integriert (Abb. 6). Das Gehäuse ist aus einem elastischen biokompatiblen Polyurethan (Biospan, DSM Polymer Technolo-

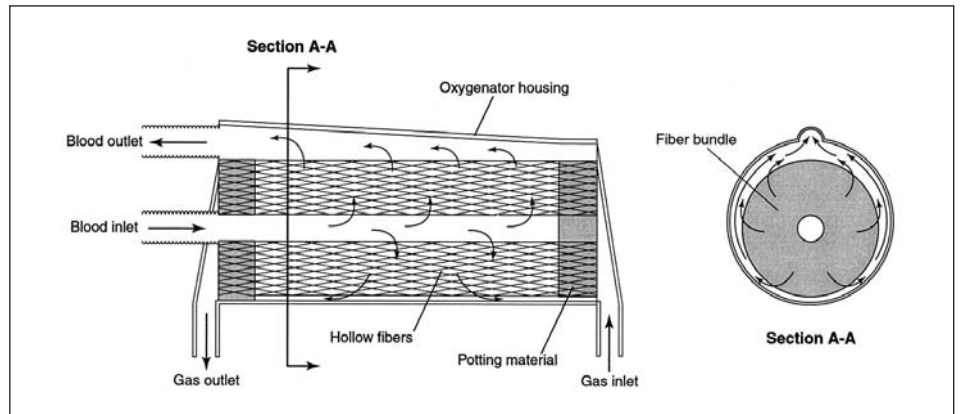


Abb. 7: Paracorporeal Artificial Lung (PAL) [17]

ranbündel statt. Die Membranoberfläche beträgt insgesamt 1,7 m². Das Blut fließt radial durch das zylindrische Faserbündel und tritt aus zwei symmetrisch angeordneten Auslässen an der Seite des Gehäuses aus [2].

Der BioLung ist eine Compliance-Kammer seriell vorgeschaltet, deren Aufgabe darin besteht, die natürliche Dehnbarkeit der Pulmonalarterie nachzustellen, um eine Störung der Funktion des rechten Ventrikels zu vermeiden [11]. Der O₂-Austausch über die BioLung lag in vivo am Schaf durch-

gy Group, Berkeley, CA, USA) hergestellt [12]. Die Membrangesamtoberfläche beträgt 1,71 m² [20].

Die cTAL wurde in vivo im Tiermodell Schwein getestet. Der O₂-Austausch lag bei 188 ml/min und der CO₂-Austausch bei 186 ml/min bei einem Blutfluss von 4 l/min und einem Begasungsverhältnis von 1:1. Beim maximalen Blutfluss von 5,3 l/min war die O₂-Sättigung ≤ 98 %. Der durch die cTAL verursachte Widerstand lag bei 0,51 mmHg/(l/min) [8].

Paracorporeal Artificial Lung (PAL)

Die Departments of Surgery and Anesthesiology der University of Texas Medical Branch haben in Zusammenarbeit mit der MC3 Corporation, Michigan, einen parakorporalen Oxygenator entwickelt, der in

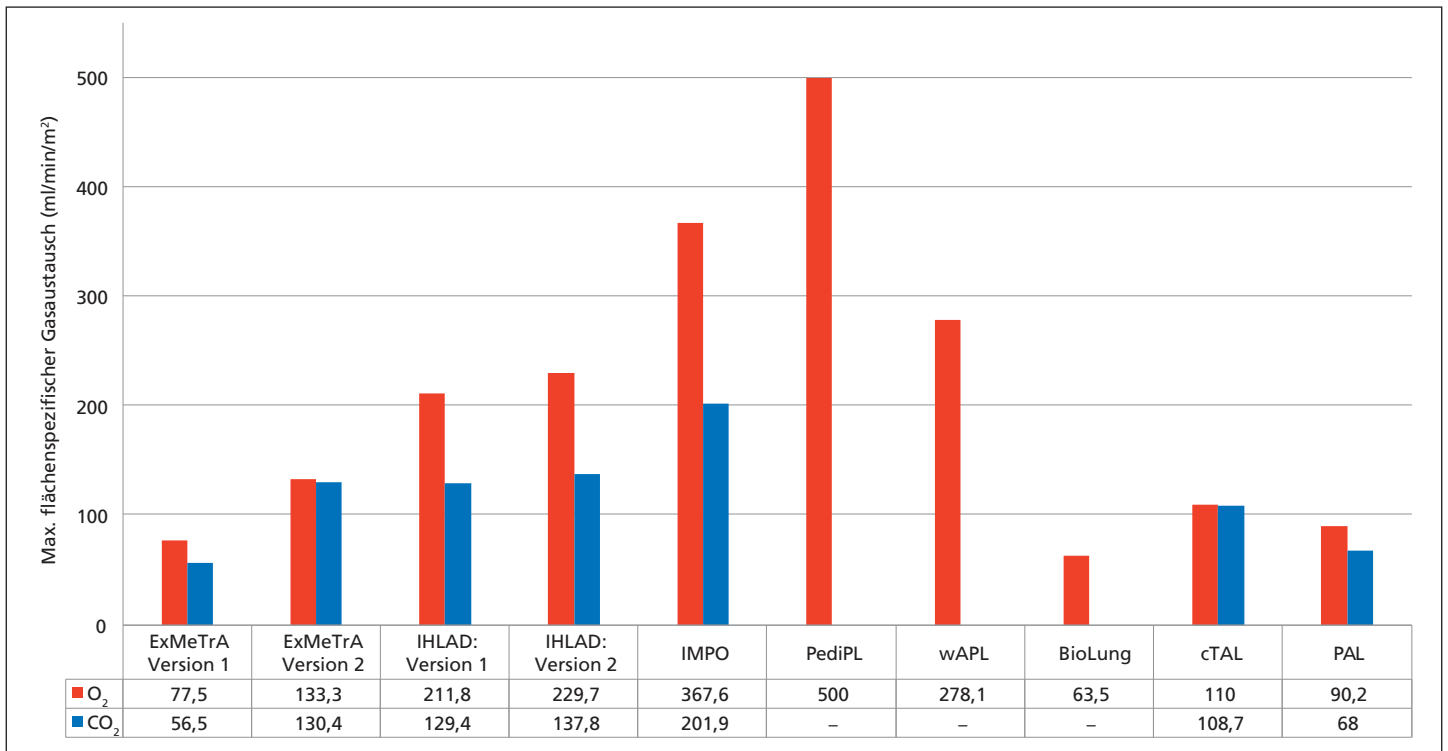


Abb. 8: max. flächenspezifischer Gasaustausch

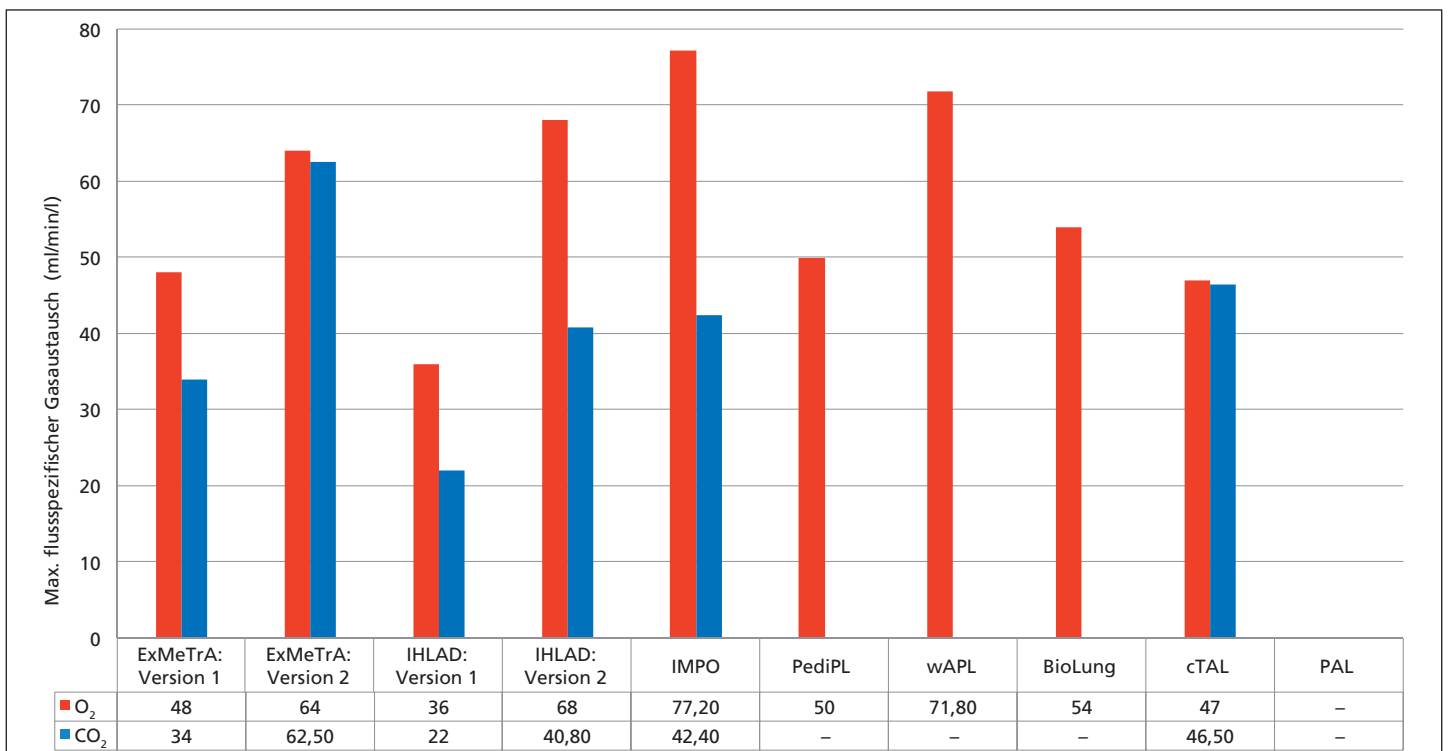


Abb. 9: max. flussspezifischer Gasaustausch

der seriellen Konfiguration betrieben wird (Abb. 7). Ziel der Entwicklung ist es, durch die PAL einen möglichst geringen Strömungswiderstand zu erzeugen, um die Belastung für das rechte Herz zu reduzieren. Das Blut fließt über den Einlass durch einen Kanal, der sich in der Mitte des zylindrischen Faserbündels befindet, und dann radial vorbei an den Fasern nach außen.

Die Compliance-Kammer besteht aus einer flexiblen Polyurethanmembran, die in

einem Acrylnitril-Butadien-Styrol-Gehäuse verbaut ist, das vor dem Bluteinlass der PAL platziert wurde. Über eine intra-arterielle Ballonpumpe, die über den femoral-arteriellen Druck getriggert wird, kann der Druck in der Compliance-Kammer angepasst werden. Um Rückfluss bei Deflation der Compliance-Kammer und während der Kontraktion des rechten Herzens zu verhindern, wurde hinter dem Blutausslass ein passives Ventil eingebaut. In der ersten In-vivo-Studie am Tier-

modell Schaf erlagen 50 % der Tiere einem Versagen des rechten Herzens [18].

Die aktive Ansteuerung der PAL steigerte den kardialen Durchfluss durch den extrakorporalen Kreislauf um 26 % ohne passives Ventil und um 43 % mit passivem Ventil am Auslass. Der Vorteil der aktiv steuerbaren Compliance-Kammer wird in der Variabilität des kardialen Durchflusses je nach Patientensituation gesehen. Ansatzpunkte für Verbesserungen sind momentan

eine gezieltere Steuerung der Compliance-Kammer sowie die Vermeidung von Blutungskomplikationen. Die Übertragung der Technik von Schaf auf Mensch wird ebenfalls als Herausforderung gesehen, da die PA beim Schaf mit einer Länge von 6 cm deutlich länger ist als die des Menschen mit einer Länge von 2,5–3 cm [3].

ERGEBNISSE

Abbildung 8 zeigt den maximalen flächen-spezifischen Gasaustausch ($\text{ml}_{\text{Gas}}/\text{min}/\text{m}^2$) der einzelnen Geräte im Vergleich. Diese Werte berechnen sich durch die Normierung des Gasaustauschs für Sauerstoff und Kohlenstoffdioxid auf die Membranoberfläche des Oxygenators und spiegeln somit wider, wie effektiv die Membranoberfläche genutzt wird. Ein guter Gasaustausch bei gleichzeitig geringer Membranoberfläche ergibt einen hohen flächenspezifischen Gasaustausch.

Abbildung 9 zeigt den maximalen fluss-spezifischen Gasaustausch ($\text{ml}_{\text{Gas}}/\text{min}/l_{\text{Blut}}$) der Geräte im Vergleich. Dieser Wert wird durch Normierung des Gasaustauschs auf den Blutfluss berechnet. Hohe Werte deuten auf eine effektive Nutzung der Membran bei verhältnismäßig geringem Blutfluss hin.

ZUSAMMENFASSUNG

Heutige, in der Klinik verwendete Oxygenatoren basieren auf Hohlfasermembranen. Die beiden vorgestellten Gruppen „integrierte Komponenten“ und „parakorporale Oxygenatoren“ greifen diese Technik auf. Die Integration der Komponenten setzt auf eine abgestimmte Kombination aus Pumpe und Oxygenator. Parakorporale Oxygenatoren bilden eine Brücke zur Lungentransplantation oder unterstützen die bereits transplantierte Lunge und sind aufgrund ihres Aufbaus der nächste Schritt hin zu einer implantierbaren künstlichen Lunge. Für beide Ansätze ist aufgrund ihres fortgeschrittenen Entwicklungsstadiums zu erwarten, dass sie in den nächsten Jahren den Weg in die klinische Anwendung finden.

LITERATUR

- [1] Akagi H, Takano H, Taenaka Y, Nakatani T, Kinoshita M, Baba Y, Masuzawa T, Sakaki M, Matsuo Y, Inoue K et al: A centrifugal blood pump with a built-in oxygenator. *ASAIO Ab* 1992; 66
- [2] Akay B, Reoma JL, Camboni D, Pohlmann JR, Albert JM, Kawatra A, Gouch AD, Bartlett RH, Cook KE: In-parallel artificial lung attachment at high flows in normal and pulmonary hypertension models. *The Annals of thoracic surgery* 2010; 90(1): 259–265
- [3] Alpard SK, Wang D, Deyo DJ, Smolarz CM, Chambers S, Zwischenberger JB: Optional active compliance chamber performance in a pulmonary artery-pulmonary artery configured paracorporeal artificial lung. *Perfusion* 2007, 22(2): 81–86
- [4] Arlt M, Alois P, Voelkel S, Cambon D, Rupprecht L, Graf BM, Schmid C, Hilker M: Hand-held minimised extracorporeal membrane oxygenation: a new bridge to recovery in patients with out-of-centre cardiogenic shock. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 2011; 40(3): 689–694
- [5] Borchardt R, Schlanstein P, Mager I, Arens J, Schmitz-Rode T, Steinseifer U: In vitro performance testing of a pediatric oxygenator with an integrated pulsatile pump. *ASAIO J* 2012; 58(4): 420–425
- [6] Born F, Ammann U, Künzli A, Bühlmann M, Ebnetter D, Loretan S, Burren T, Albrecht R: Transatlantikflug mit der transportablen Herz-Lungen-Maschine „Life Box“. *Kardiotechnik* 2010; 19 (3): 65–69
- [7] Boschetti F, Perlman CE, Cook KE, Mockros LF: Hemodynamic effects of attachment modes and device design of a thoracic artificial lung. *ASAIO J* 2000; 46(1): 42–48
- [8] Cook KE, Perlman CE, Seipelt R, Backer CL, Mavroudis C, Mockrost LF: Hemodynamic and gas transfer properties of a compliant thoracic artificial lung. *ASAIO J* 2005; 51(4): 404–411
- [9] Federspiel WJ, Henchir KA: Lung, Artificial: Basic Principles and Current Applications. 12 Feb 2013; doi: 10.1081/E-EBBE-120007349
- [10] Fukui Y, Kawamura T, Higami T, Funakubo A, Sakuma I: Development of an all-in-one percutaneous cardiopulmonary support system, 1993; 17(5): 313–317
- [11] Haft JW, Bull JL, Rose R, Katsra J, Groberg JB: Design of an artificial lung compliance chamber for pulmonary replacement. *ASAIO J* 2003, 49: 35–40
- [12] http://www.dsm.com/en_US/medical/public/home/pages/product-pu-biospan-spu.jsp (06.05.2013)
- [13] <http://www.maquet-cardiohelp.com/> (24.04.2013)
- [14] <http://www.mc3corp.com/portfolio/biolung%20AE/> (12.09.2014)
- [15] <http://www.perfusion.cl/portal/images/stories/ecmo%20compacto.jpg> (12.09.2014)
- [16] Jenkinson SG: Metabolic functions of the lungs. 1989
- [17] Lick SD, Zwischenberger JB, Wang D, Deyo DJ, K Alpard SK, Chambers SD: Improved right heart function with a compliant in-flow artificial lung in series with the pulmonary circulation. *The Annals of thoracic surgery* 2001; 72(3): 899–904
- [18] Lick SD, Zwischenberger JB, Alpard SK, Witt SA, Deyo DM, Merz SI: Development of

- an ambulatory artificial lung in an ovine survival model. *ASAIO J* 2001; 47: 486–491
- [19] Sato H, Hall CM, Lafayette NG, Pohlmann JR, Padiyar N, Toomasian JM, Haft JW, Cook KE: Thirty-day in-parallel artificial lung testing in sheep. *The Annals of thoracic surgery* 2007, 84(4): 1136–1143
- [20] Schewe RE, Scipione CN, Koch KL, Cook KW: In-parallel attachment of a low-resistance compliant thoracic artificial lung under rest and simulated exercise. *The Annals of Thoracic Surgery* 2012; 94(5): 1688–1694
- [21] Tsukiya T, Tatsumi E, Nishinaka T, Katagiri N, Takewa Y, Ohnishi H, Oshikawa M, Shioya K, Mizuno T, Taenaka Y, Takano H, Kitamura S: Design progress of the ultracompact integrated heart lung assist device—part 1: effect of vaned diffusers on gas-transfer performances. *Artif Organs Oct* 2003; 27(10): 907–913
- [22] Wu ZJ, Gellman B, Zhang T, Taskin ME, Dasse KA, Griffith BP: Computational fluid dynamics and experimental characterization of the pediatric pump-lung. *Cardiovascular Engineering and Technology. Dec* 2011; 2(4): 276–287
- [23] Wu ZJ, Zhang TG, Bianchi G, Wei X, Son HS, Zhou K, Sanchez PG, Garcia J, Griffith BP: Thirty-day in-vivo performance of a wearable artificial pump-lung for ambulatory respiratory support. *The Annals of thoracic surgery* 2011; 93(1): 274–281
- [24] Zhang J, Taskin ME, Koert A, Zhang T, Gellman B, Dasse KA, Gilbert RJ, Bartley P, Griffith BP, Wu ZJ: Computational design and in vitro characterization of an integrated Maglev pump-oxygenator. *Artif Organs Jul* 2009; 33(10): 805–817
- [25] Zhang L, Chen D, Wang K, Yu F, Huang Z, Pan S: Blood compatibility improvement of titanium oxide film modified by doping La(2) O(3). *J Mater Sci Mater Med Oct* 2009; 20(10): 2019–2023

INTERESSENKONFLIKT

ExMeTrA ist ein internes Forschungsprojekt. Ansonsten haben die Autoren keine finanziellen Interessen oder Beziehungen, die zu Interessenkonflikten führen könnten.

Andreas Kaesler
Lehr- und Forschungsgebiet Kardio-
vaskuläre Technik
Institut für Angewandte Medizintechnik
RWTH Aachen University
Pauwelsstr. 20
52074 Aachen
kaesler@hia.rwth-aachen.de
www.cardiovascular-engineering.com