

Aus der Universitätsklinik für Herz- und Thoraxchirurgie
der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
Direktor: Prof. Dr. med. Jens Wippermann

Entwicklung eines *ex-vivo* Lungenmodells für thoraxchirurgische
Forschungsansätze

D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.
(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von Johannes Bremm
aus Bad Kreuznach
Magdeburg 06.08.2018

Dokumentationsblatt

Bibliographische Beschreibung:

Bremm, Johannes:

Entwicklung eines *ex-vivo* Lungenmodells für thoraxchirurgische Forschungsansätze

2018 - 64 Bl., 22 Abb., 5 Tab.

Kurzreferat:

Bei der pulmopleuralen Luftfistel handelt es sich um eine häufige Komplikation nach operativen Eingriffen an der Lunge, die durch die Notwendigkeit einer verlängerten Liegedauer der Thoraxsaugdrainage mit einer Reihe von Nachteilen für die Patienten verbunden ist. Um das Auftreten zu verhindern bzw. die Luftfistel zu behandeln werden in der klinischen Routine eine Reihe biologischer Verschlussmethoden eingesetzt, für deren Wirksamkeit es jedoch nur sehr wenige experimentelle Daten gibt. In dieser Arbeit wurde ein *ex-vivo* Lungenmodell, bestehend aus Komponenten der Herz-Lungen-Maschine, einer Beatmungsmaschine sowie einem eigens entwickelten Gehäuse (Biodome) zur Organaufbewahrung etabliert. Mit diesem experimentellen *Set-Up* wurden die postoperative pulmopleurale Luftfistel simuliert, sowie drei in der Klinik eingesetzte biologische *Sealing*-Methoden an Schweinelungen getestet. In den Versuchen wurde den Lungen ein künstlicher Defekt zugefügt, die daraus resultierende Luftfistel gemessen, ein *Sealing*-Verfahren angewendet und dessen Auswirkung auf die Luftfistel bestimmt. Die Versuche (n=4 für jedes *Sealing*-Verfahren) zeigten mit einer Ausnahme gute bis vollständige Abdichtungen der Luftfisteln. Auch Langzeitmessungen der Luftfisteln nach Abdichtungsversuch zeigten bis auf eine Ausnahme konstant bleibende Werte.

Schlüsselwörter:

Pulmopleurale Luftfistel, *Ex-Vivo Lung Perfusion* (EVLP), *Alveolar Air Leak* (AAL), *Prolonged Alveolar Air Leak* (PAAL)

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	1
Tabellenverzeichnis.....	2
Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Einleitung.....	4
1.1 Pulmopleurale Luftfisteln in der Thoraxchirurgie.....	4
1.2 <i>Ex-Vivo</i> -Technologie	8
1.3 Ziel der Arbeit	10
2 Material und Methoden	11
2.1 Aufbau und Komponenten des Systems.....	11
2.1.1 Kreislauf.....	11
2.1.2 Beatmung	14
2.1.3 Biodome	15
2.1.4 Thoraxsaugdrainage	19
2.2 Organversuche	21
2.3 Getestete <i>Sealing</i> -Verfahren.....	23
2.4 Versuchsaufbau	24
2.4.1 Schritt I: Bestimmung des initialen Luftlecks.....	25
2.4.2 Schritt II: Setzen eines künstlichen Luftlecks.....	26
2.4.3 Schritt III: Bestimmung des künstlichen Luftlecks	26
2.4.4 Schritt IV: Anwendung der <i>Sealing</i> -Verfahren.....	26
2.4.5 Schritt V: Bestimmung des Luftlecks nach Verschluss	27
2.4.6 Schritt VI: Bestimmung des Luftlecks unter maschineller Ventilation.....	27
2.4.7 Langzeitversuche	28
3 Ergebnisse	29
3.1 Funktionsfähigkeit Modell	29
3.1.1 Kreislauf und Perfusion.....	29
3.1.2 Beatmung	30
3.1.3 Biodome	32
3.2 Kleberversuche.....	34
4 Diskussion	38
4.1 Perfusion des Lungenmodells	39
4.2 Ventilation des Lungenmodells	41
4.3 Versuchsaufbau der <i>Sealing</i> -Versuche.....	42
4.4 Ergebnisse der <i>Sealing</i> -Versuche.....	45

4.5	Verbesserungsmöglichkeiten	48
4.5.1	Organentnahme	48
4.5.2	Organpreservation	48
4.5.3	Versuchsaufbau.....	48
4.6	Ausblick	50
5	Zusammenfassung.....	52
	Literaturverzeichnis.....	53
	Danksagung	57
	Erklärung.....	58
	Lebenslauf	59

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Kommerziell erhältliche <i>ex-vivo</i> Systeme	9
Abb. 2: KiDS D100 neonatal Oxygenator mit Wärmetauscher und Reservoir	13
Abb. 3: Beatmungsmaschine Evita 2 (Dräger, Lübeck)	14
Abb. 4: Handbeatmungsbeutel (Medisize, Siegburg) mit Filter (Teleflex, Malaysia).....	15
Abb. 5: Dichtigkeitsversuch ohne Organ; trotz sichtbarer Einsenkung keine Luftdichtigkeit.....	16
Abb. 6: Testweise Doppellungenventilation und –perfusion; Abdeckung durch Inzisions- Folie (Barrier®, Mölnlycke Health Care, Schweden)	16
Abb. 7: Entwicklungsschritte des Biodomes.....	18
Abb. 8: Medela Thopaz™ Thoraxsaugdrainage mit Schlauchsystem.....	20
Abb. 9: Digitale Displayanzeige der Medela Thopaz™	20
Abb. 10: Entnommene linke Lunge	22
Abb. 11: Vorgehen bei den Kleberversuchen	25
Abb. 12: Applikation der <i>Sealing</i> -Verfahren auf die künstlichen Luftlecks	27
Abb. 13: Schaumiger Flüssigkeitsaustritt aus dem Bronchus und Ansammlung im Biodome	29
Abb. 14: Große Blase am Unterlappen der linken Lunge.....	30
Abb. 15: Große Blase mit Einriss am Unterlappen der linken Lunge.....	31
Abb. 16: Vollständig entfaltete, intakte linke Lunge im Biodome	32
Abb. 17: Dichtigkeitstest des Biodomes mit laufender Perfusion über 60 min	33
Abb. 18: Dichtigkeitstest des Biodomes ohne Perfusion über 60 min.....	33
Abb. 19: Langzeitmessungen der Luftleckagen über 240 min an drei Lungen (Versuche 1-3) unter maschineller Beatmung.....	36
Abb. 20: Luftaustritt unter TachoSil® Matrix; Verdeutlichung durch Benetzung mit NaCl	37
Abb. 21: Abhebung der TachoSil®-Matrix.....	45
Abb. 22: Simulation eines minimalinvasiven thorakoskopischen Eingriffs am Biodome	50

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Literaturübersicht zur klinischen Testung von <i>Sealing</i> -Verfahren.....	6
Tab. 2: Ergebnisse der Versuche mit Applikation von TachoSil®	34
Tab. 3: Ergebnisse der Versuche mit Applikation von BioGlue®	34
Tab. 4: Ergebnisse der Versuche mit Applikation von TISSEL.....	35
Tab. 5: Luftleck-Messungen unter manueller und maschineller Beatmung.....	35

Abkürzungsverzeichnis

AAL	<i>Alveolar Air Leak</i>
A	Arterielle Kanüle
BIPAP	<i>Biphasic Positiv Airway Pressure</i> (Beatmungsmodus)
CAD	<i>Computer Aided Design</i>
EPDM	Ethylen-Propylen-Dien-Kautschuk
FDM	<i>Fused Deposition Modeling</i>
NO	Stickstoffmonoxid
PAAL	<i>Prolonged Alveolar Air Leak</i>
PEEP	<i>Positiv End-Expiratory Pressure</i> (Beatmungsmodus)
F	French (Maßeinheit: 1F=1/3mm)
G	Gauge (Maßeinheit; Synonym zu French gebraucht)
V	Venöse Drainage
Vent	Ventilation

1 Einleitung

1.1 Pulmopleurale Luftfisteln in der Thoraxchirurgie

Im Rahmen von thoraxchirurgischen Eingriffen kann es, entweder durch Resektion von Lungengewebe oder durch Gewebeverletzungen bei Manipulation des Lungenparenchyms, zu pulmopleuralen Luftfisteln oder Luftlecks (in der englischsprachigen Literatur auch als „*Alveolar Air Leak*“ bezeichnet), also dem Luftaustritt aus dem Lungenparenchym in den Pleuraspalt kommen. Diese heilen bei gesundem Lungenparenchym in der Regel innerhalb weniger Tage ab. Hierbei handelt es sich um eine häufige [1], [2] Komplikation nach operativen Eingriffen an der Lunge. Die aus der Lunge austretende Luft wird, bis zum Verschluss der Luftfistel, durch Anlage einer Thoraxsaugdrainage abgeführt. Bei vorbestehenden Parenchymschädigungen oder bei ausgedehnten Lungenverletzungen kann diese Ausheilung jedoch deutlich länger dauern („*Prolonged Alveolar Air Leak*“) oder sogar teilweise ausbleiben.

Aus der verlängerten Liegedauer der Thoraxsaugdrainage ergeben sich für die betroffenen Patienten Nachteile wie Schmerzen, eingeschränkte Beweglichkeit und Risiken von Folgekomplikationen, wie beispielsweise Infektionen. Außerdem verlängert sich – analog zur Liegedauer der Thoraxsaugdrainage – auch die Dauer des Krankenhausaufenthaltes [2], [3]. Durch die verlängerte Hospitalisation kommt es des Weiteren zu erhöhten Kosten für das Gesundheitssystem [4].

Maßnahmen zur Reduktion der Häufigkeit des Auftretens beziehungsweise der Dauer der postoperativen pulmopleuralen Luftfistel können demzufolge zu einem erheblichen Komfortgewinn für Patienten führen, das Risiko von Folgekomplikation reduzieren und die Dauer des Krankenhausaufenthaltes und damit letztlich auch die Kosten potentiell verringern [4]. Anegg et al. berichten in ihrer 2007 veröffentlichten Studie, dass sich die durchschnittliche Dauer des Krankenhausaufenthaltes nach operativen Eingriffen an der Lunge durch Optimierung der Behandlung mittels Einsatz von *Sealing*-Verfahren um 1,5 Tage im Vergleich zur Behandlung mit „Standardmethoden“ (Naht, Stapler) zum Verschluss von Luftfisteln verkürzen ließ. Außerdem konnte, trotz der höheren Materialkosten, eine Kostenersparnis durch den verkürzten Krankenhausaufenthalt nachgewiesen werden. Analog hierzu konnte die Thoraxsaugdrainage bei der Versuchsgruppe, bei denen das getestete *Sealing*-Verfahren angewendet wurde, durchschnittlich 1,2 Tage früher entfernt werden [5].

Um intraoperativ potentiell vorhandene Luftfisteln identifizieren und behandeln zu können, erfolgt in der klinischen Routine häufig ein Dichtigkeitstest der Lunge. Hierbei wird der Thorax mit Flüssigkeit (physiologische Kochsalzlösung) gefüllt, die Lunge ventiliert und auf das Austreten von Luftblasen hin untersucht [6]. Abhängig vom Ergebnis dieser Untersuchung wird dann das weitere Vorgehen angepasst: Im Falle des Vorhandenseins eines Luftlecks gibt es eine Vielzahl an Methoden zum Verschluss, die im klinischen Alltag Anwendung finden. Dazu gehören die häufig als klassisch chirurgische Methoden bezeichneten invasiven Verschlussstechniken, wie verschiedene Nahttechniken oder Stapler, eventuell zusätzlich durch biologische Verschlussmittel verstärkt [6]. Neben bzw. zusätzlich zu den genannten existiert auch eine Vielzahl von *Sealing*-Verfahren, die durch Verkleben der betroffenen Lungenoberfläche den Luftaustritt aus dem Gewebe verhindern sollen. Diese werden sowohl zur Prävention als auch zur Behandlung der pulmopleuralen Luftfistel eingesetzt. Es handelt sich in der Regel um kardiovaskuläre *Sealing*-Stoffe (z.B. auf Fibrin-, Fibrin-Thrombin- oder Albumin-Glutaraldehyd-Basis), die in den wenigsten Fällen zum Verschluss von Luftleckagen entwickelt bzw. zugelassen wurden und daher nicht routinemäßig eingesetzt werden [7].

Die Wirksamkeit der Kleber wurde sowohl klinisch als auch experimentell untersucht. Bei den klinischen Untersuchungen handelt es sich in der Regel um randomisiert-kontrollierte Studien mit meist ähnlicher Methodik: Bei operativen Eingriffen an der Lunge wurden jeweils eine Kontrollgruppe mit der Standardverschlussmethode (Naht, Stapler) oder gar keiner intraoperativen Intervention [8] versorgt und eine Versuchsgruppe (zusätzlich) mit einem *Sealing*-Verfahren behandelt. Anschließend wurde der postoperative Verlauf hinsichtlich des Vorhandenseins bzw. der Dauer eines postoperativen Luftlecks, der Liegedauer der Thoraxsaugdrainage, der Dauer des Krankenhausaufenthaltes und – je nach Studie – der bei beiden Gruppen verursachten Kosten verglichen [8]–[14] (siehe Tab. 1).

Tab. 1: Literaturübersicht zur klinischen Testung von *Sealing*-Verfahren

PRK=Prospektiv, randomisiert, kontrollierte Studie; Standard=Naht/Stapler;
 ↑=häufiger/länger, ↓=seltener/geringer jeweils Versuchsgruppe vgl. mit Kontrollgruppe;
 ↔=kein Unterschied; ()=fragliche Angabe; ∅=keine Angabe

Verfasser	Jahr	Studientyp	Anzahl Studienteilnehmer	Kontrollgruppe	Versuchsgruppe	Inzidenz Luftfistel nach-OP	Dauer Luftfistel	Liegedauer Thoraxdrainage	Dauer Krankenhausaufenthalt	Kosten
Macchiarini P. [9]	1999	PRK	26	Standard	Standard+ <i>Sealing</i>	∅	∅	↔	↔	↔
Fabian T. [8]	2003	PRK	100	Keine Intervention	Fibrin-kleber	↓	↓	↓	(↔)	∅
Allen M. S. [10]	2004	PRK	161	Standard	Standard+ <i>Sealing</i>	↓	∅	↔	(↓)	∅
Tansley P. [11]	2006	PRK	52	Standard	Standard+ BioGlue®	∅	↓	↓	↓	∅
Lequaglie C. [12]	2012	PRK	216	Standard	Standard+ CoSeal®	↓	∅	∅	↓	↓
Filosso P. L. [13]	2013	PRK	24	Standard	TachoSil®	∅	↓	↓	↓	∅
Zaraca F. [14]	2017	PRK	55	Standard	Progel™	∅	↓	↓	↓	↓

In der Literatur herrscht Einigkeit hinsichtlich der Anwendungssicherheit der *Sealing*-Verfahren sowie deren guter Wirksamkeit beim Verschluss von Luftfisteln. Unklar hingegen ist die Datenlage hinsichtlich einer Überlegenheit der *Sealing*-Verfahren bezo-

gen auf Liegedauer der Thoraxdrainage, Morbidität, Dauer des Krankenhausaufenthaltes und Kosten gegenüber den Standardverschlussmethoden. Auch zusammenfassende Arbeiten kommen zu dem Schluss, dass der Einsatz von *Sealing*-Verfahren die Häufigkeit postoperativer Luftfisteln reduziert [15], [16]. Eine Verkürzung des Krankenhausaufenthaltes sei jedoch nicht immer nachzuweisen, weswegen der routinemäßige Einsatz der *Sealing*-Verfahren mit diesem Ziel nicht zu empfehlen sei [16]. Diese nicht eindeutige Datenlage erklärt auch, dass häufig sowohl die grundsätzliche Entscheidung für oder gegen ein *Sealing*-Verfahren als auch die Auswahl des geeigneten *Sealing*-Verfahrens aufgrund persönlicher Erfahrungen der Operateure geschieht [7].

Die wenigen experimentellen Studien wurden als *ex-vivo* Tests der Kleber im Tiermodell an Schweinelungen durchgeführt [9], [17]–[19]. Dabei wurden, nach Herbeiführen eines künstlichen Parenchymdefektes – je nach Studie – das alveoläre Luftleck anhand der Differenz der inspiratorischen und expiratorischen Tidalvolumina bestimmt, ein *Sealing*-Verfahren angewendet und im Anschluss das Verhalten bei steigenden Tidalvolumina bis zum Aufreißen des Klebers („*burst strength*“) untersucht.

Der Stand der Wissenschaft bezüglich der *Sealing*-Verfahren lässt sich demnach wie folgt beschreiben: Das mögliche Potential ist groß und reicht von einer Reduzierung der Prävalenz einer häufigen OP-Komplikation über eine geringere post-operative Morbidität bis hin zu einem verkürzten Krankenhausaufenthalt und damit verbundenen Kostenersparnissen. Es fehlen bisher allerdings groß angelegte, aussagekräftige Studien, die Vorteile gegenüber den Standardmethoden nachweisen und somit die Etablierung von Leitlinien für einen routinemäßigen Einsatz in der Klinik ermöglichen.

1.2 *Ex-Vivo-Technologie*

Bei einem *ex-vivo* Ventilations- und Perfusionsmodell handelt es sich um ein aus verschiedenen Komponenten bestehendes System, das es erlaubt, durch Beatmung und Perfusion eine Lunge außerhalb des Körpers unter annähernd physiologischen Bedingungen lebensfähig zu erhalten.

Die Einzelkomponenten des Systems sind dabei eine Rollen- oder Zentrifugalpumpe zur Förderung der Perfusionslösung, ein Hartschalen-Reservoir als Depot und zur Filterung der Perfusionslösung, ein Wärme- und Gasaustauscher, ein Leukozytenfilter, ein Organreservoir zur Aufbewahrung der Lunge sowie eine Beatmungsmaschine zur adäquaten Ventilation des Organs [20].

In einem solchen System, kann durch unterschiedliche Untersuchungsmethoden die Lungenfunktion beurteilt und damit die Integrität des Organs getestet werden. Außerdem ermöglicht das System die Behandlung des Organs außerhalb des Körpers um etwaige Schäden zu beheben [21], [22].

Ex-vivo Systeme sind keine neue Erfindung, sondern werden in der Forschung bereits seit der ersten Hälfte des letzten Jahrhunderts eingesetzt. Erste *ex-vivo* Organperfusionsen von Schilddrüsen wurden bereits 1935 von Carrel und Lindbergh mit ähnlichen Systemen durchgeführt. Damit konnte gezeigt werden, dass ein Organ grundsätzlich mehrere Tage außerhalb des Körpers lebensfähig erhalten werden kann [23]. Für Lungen fand diese Technik erst deutlich später im Bereich der Transplantationschirurgie Anwendung.

In Deutschland kam es in den Jahren 2013-2015 nicht zuletzt als Folge des sogenannten „Transplantationsskandals“ zu einem steten Rückgang der Transplantationen. [24]. 2016 standen 432 Anmeldungen zur Lungen-Transplantation lediglich 328 durchgeführte Transplantationen gegenüber [24]. Vor diesem Hintergrund zählen die Vergrößerung des *Pools* geeigneter Organe sowie eine Steigerung der Transplantations-tauglichkeit verfügbarer Spenderorgane, um Wartezeit und vor allem Mortalität zur Transplantation gelisteter Patienten zu reduzieren, zu den zentralen Zielen der Lungentransplantationschirurgie. Hierbei können *ex-vivo* Systeme eine bedeutende Rolle spielen [21], [22], [25], [26].

2005 wurde erstmals eine menschliche Lunge transplantiert, die nach etablierten Vorgaben als nicht transplantierfähig eingestuft worden ist. Möglich gemacht wurde die

Transplantation durch Wiederaufbereitung („*Reconditioning*“) der Lunge in einem *ex-vivo* System [25].

Mittlerweile sind einige kommerzielle *ex-vivo* Systeme erhältlich. Hierzu zählen unter anderem das Organ Care System (OCS™, siehe Abb. 1, Bild A) von TransMedics (USA) und das XPS™ (siehe Abb. 1, Bild B) von XVIVO (Schweden). 2012 wurde erstmals von einem erfolgreichen Einsatz des OCS™ im Bereich der Lungentransplantationschirurgie berichtet [27].



Abb. 1: Kommerziell erhältliche *ex-vivo* Systeme
A: TransMedics OCS™ Lung [28]; **B:** XVIVO XPS™ [29]

1.3 Ziel der Arbeit

Ziel dieser Arbeit ist die Entwicklung eines *ex-vivo* Lungenmodells zur Untersuchung klinisch relevanter thoraxchirurgischer Fragestellungen. In der vorliegenden Arbeit soll dann die Behandlung pulmopleuraler Luftlecks als *proof-of-concept* untersucht werden.

2 Material und Methoden

2.1 Aufbau und Komponenten des Systems

Das *ex-vivo* Lungenmodell soll zur Untersuchung kliniknaher thoraxchirurgischer Fragestellungen eingesetzt werden können. Daher wurde das System so konzipiert, dass menschliche Lungen oder Lungen von Schweinen untersucht werden können. Um möglichst kliniknahe Bedingungen simulieren zu können, wurden die Lungen in dem *ex-vivo* Organsystem ventiliert und perfundiert. Da das Lungengewebe physiologisch dem pleuralen Unterdruck ausgesetzt ist, wurde dieser in einem speziell entwickelten Behälter erzeugt.

2.1.1 Kreislauf

Das Prinzip des Kreislaufs beruht im Wesentlichen auf dem einer Herz-Lungen-Maschine, welche während Operationen am offenen Herzen zur temporären Übernahme der Pumpfunktion des Herzens sowie des Gasaustauschs der Lunge eingesetzt wird.

Zur Perfusion wurde eine Multiflow CAPS-Rollenpumpe (Stöckert/LivaNova, PLC, England, siehe Abb. 2) verwendet, welche als sogenannte „*Stand-Alone Pump*“ betrieben wurde. Diese Art von Pumpen kann auch, ohne in eine Herz-Lungen-Maschine integriert zu sein, mit einer Spannung von 220 Volt betrieben werden. Bei Rollenpumpen wird der Bluttransport durch Komprimierung des blutführenden Schlauchs über Rollen erreicht, was eine kontinuierliche Perfusion ermöglicht.



Abb. 2: Stöckert Multiflow CAPS-Rollenpumpe

Als weitere Komponente der Herz-Lungen-Maschine kam ein Set aus Kardiotomiereservoir und Oxygenator zum Einsatz. Zu Beginn wurden hier Sets für erwachsene Patienten eingesetzt. Diese wurden jedoch im Verlauf wegen der geringeren Perfusionsvolumina bei Ein-Lungen-Ventilation durch Neugeborenen-Sets ausgetauscht. Benutzt wurde in der Folge dann ein KiDS D100 neonatal Oxygenator mit integriertem Wärmetauscher und angeflanschem Hartschalen-Kardiotomiereservoir (Sorin Group, USA, siehe Abb. 3). Um einen suffizienten Unterdruck im Biodome zu erzeugen und Flüssigkeit-Luft-Kontakt zu vermeiden, wurde das Kardiotomiereservoir nach komplett luftleerem *Primen* des Schlauchsystems ausgeklemmt. Es wurde also mit einem sogenannten geschlossenen System gearbeitet.



Abb. 3: KiDS D100 neonatal Oxygenator mit Wärmetauscher und Reservoir

Das verwendete Schlauchset bestand aus 90 cm 1/4 Zoll Silikon-Schlauch für die Passage der Pumpe und insgesamt ebenfalls 90 cm 3/16 Zoll PVC-Schlauch für die restlichen Abschnitte des Kreislaufs zwischen Biodome und Reservoir. Zum Verbinden der einzelnen Schlauchsegmente wurden mehrere PVC-Konnektoren, teilweise mit Luer-Lock-System, eingesetzt. Die arterielle Perfusion wurde über eine 8 F-Kanüle gewährleistet.

Das Primingvolumen setzte sich aus den Volumina der verwendeten Komponenten zusammen: 31 ml für den Oxygenator, 10 ml für das Reservoir, 28,50 ml für den 1/4 Zoll Silikon-Schlauch, 9,09 ml für die 3/16 Zoll PVC-Schläuche. Zusammen mit einer Sicherheitsreserve im Biodome und dem Volumen in der arteriellen Kanüle (zusammen ca. 50 ml) ergab sich somit ein Primingvolumen von ungefähr 120 ml für das System ohne angeschlossenes Organ.

In Kombination mit dem verwendeten 1/4 Zoll Schlauch für die Passage der Pumpe sind Flussraten zwischen 0,01 und 3 l/min möglich.

Für die Versuche wurde eine Flussrate von 0,05 l/min definiert.

2.1.2 Beatmung

Zur Beatmung kam eine Beatmungsmaschine vom Typ Evita 2 (Dräger, Lübeck, siehe Abb. 4) zum Einsatz. Für die Ventilation wurde mit Druckluft ohne Sauerstoff gearbeitet. Die Beatmung erfolgte druckkontrolliert im sog. BIPAP-Modus („*Biphasic Positiv Airway Pressure*“). Bei diesem Modus erfolgt die Beatmung, also Inspiration und Expiration durch den Wechsel zwischen zwei eingestellten Druckniveaus. Das obere Druckniveau entspricht dem p_{max} und kann über dessen Veränderung angepasst werden. Das untere Druckniveau entspricht dem PEEP („*Positiv End-Expiratory Pressure*“). Dieses positive Druckniveau am Ende der Expiration wirkt der Entstehung von Atelektase, also dem Kollabieren von Lungenabschnitten entgegen. Das Atemzugvolumen ist bei dieser Beatmungsform nicht fest eingestellt, sondern ergibt sich aus der Druckdifferenz zwischen p_{max} und PEEP und ist des Weiteren abhängig von der Dehnbarkeit (*Compliance*) und dem Atemwegswiderstand (*Resistance*) der Lunge. [30]

Während der Versuche wurde mit einem p_{max} von 10 mbar und einem PEEP von 5 cm H₂O beatmet.



Abb. 4: Beatmungsmaschine Evita 2 (Dräger, Lübeck)

Alternativ zur Maschine wurde – vor allem zur Entfaltung der Lunge – ein Handbeatmungsbeutel für Erwachsene (Medisize, Siegburg, siehe Abb. 5) verwendet.



Abb. 5: Handbeatmungsbeutel (Medisize, Siegburg) mit Filter (Teleflex, Malaysia)

Zur Ventilation der Organe wurde ein 5,0er Tubus (Shiley™ Hi Contour Oral/Nasal Tracheal Tube Cuffed, Covidien, USA) verwendet.

2.1.3 Biodome

Herzstück des *ex-vivo* Systems ist der sogenannte Biodome, in dem das zu ventilierende und perfundierende Organ untergebracht wird und von wo aus die Verbindungen Richtung Beatmung, Kreislauf und Druckmessung ausgehen. Analog zu den physiologischen Bedingungen *in vivo* sollte innerhalb des Biodomes während der Versuche ein Unterdruck von $-8 \text{ cm H}_2\text{O}$, entsprechend dem endinspiratorischen intrapleuralem Druck, anliegen. Dieser sollte über ein digitales Drainagesystem (Thopaz™, Medela, Schweiz) generiert werden, welches gleichzeitig kontinuierliche Messungen des hierbei generierten Luftstromes („Flow“) vornimmt.

In einem primär luftdichten System liegt dieser Luftstrom bei Anliegen des gewünschten Unterdrucks im *Steady State* bei 0 ml/min. In einem ventilerten Organ mit vollständig dichtem Parenchym liegt er ebenfalls bei 0 ml/min und bei Verletzungen des Gewebes mit konsekutivem Austritt von Luft von endobronchial nach extrapleural entspricht der gemessene *Flow* dem Luftleck.

Bei der Projekt-Realisierung stellte die Luftdichtigkeit des Versuchsaufbaus eine besondere Herausforderung dar. Kommerziell erhältliche Systeme, wie das OCS™ für Lungen sind ebenso wenig luftdicht [31] wie umgewandelte Eigenkonstruktionen (siehe Abb. 6,7).



Abb. 6: Dichtigkeitsversuch ohne Organ; trotz sichtbarer Einsenkung keine Luftdichtigkeit

Verwendeter Kunststoffbehälter: Umverpackung eines HLM Kits (Life Systems, Mönchengladbach)



Abb. 7: Testweise Doppellungenventilation und -perfusion; Abdeckung durch Inzisions-Folie (Barrier®, Mölnlycke Health Crare, Schweden)

Aus diesem Grund wurde ein auf additiver Fertigung basierendes *de novo* Konzept entwickelt. Dieses wurde in Kooperation mit dem Institut für Fertigungstechnik und Qualitätssicherung der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg im Rahmen einer Projektarbeit nach definierten Vorgaben erstellt und gefertigt. Erster Schritt war dabei die Entwicklung eines digitalen „Computer-Aided-Design“ (CAD) -Modells (siehe Abb. 8, Bild A), welches speziell unter Beachtung der Anforderungen an das Reservoir erstellt wurde. Zum einen wurde – zur Vermeidung von Hämolyse – auf besonders glatte Oberflächen ohne Ecken und mit möglichst wenigen Kanten geachtet. Des Weiteren wurde eine vorgegebene Neigung des Systems von 10° zum optimalen venösen Abfluss

realisiert. Diese Neigung wurde dabei durch angepasste Standfüße ermöglicht. Außerdem wurden Öffnungen in der Wand des Reservoirs für benötigte Zu- und Abgänge geplant. Zuletzt wurde ein abnehmbarer Deckel entworfen, der einerseits Luftdichtigkeit gewährleisten, andererseits Sicht auf die Lunge während der Benutzung ermöglichen sollte.

Aus den Computerdaten wurde dann der Biodome im sogenannten FDM-Verfahren („*Fused Deposition Modeling*“), auch als 3D-Druck bekannt, hergestellt. Bei diesem Verfahren wird das zu druckende Objekt schichtweise aus einem thermoplastischen Kunststoff gefertigt. Vorteile sind hierbei die schnelle und kostengünstige Herstellung sowie die Möglichkeit jederzeit Anpassungen durch veränderte oder neue Bauteile vornehmen zu können.

Der Biodome selbst wurde aus Polylactiden (PLA) – zunächst noch in schwarz – auf einem 3D-Drucker (Modell X-400, German RepRap, Feldkirchen) im FabLab der Universität Magdeburg gedruckt (siehe Abb. 8, Bild B).

Direkt nach dem Druck wies das Modell noch fertigungsbedingt Rillen und andere Unebenheiten auf. Diese wurden zunächst angeschliffen und im Anschluss durch mehrere Lagen Polyesterspachtel im Spritzverfahren ausgefüllt. Nach weiterem Schleifen und der Beschichtung mit weißem Acrylhardlack wies das Modell eine ebene und porenfreie Oberfläche auf. Für die notwendigen Zu- und Abgänge wurden Löcher in die Wand gebohrt, welche zur Abdichtung mit Gummistopfen versehen wurden. Der Deckel wurde im Nachhinein mit einem aufgeklebten Sichtfenster aus Polymethylmethacrylat (PMMA, Handelsname „Plexiglas“) versehen. Zur Luftdichtigkeit des Deckels wurde an der Innenseite ein EPDM-Dichtband („Ethylen-Propylen-Dien-Kautschuk“) verwendet [32].

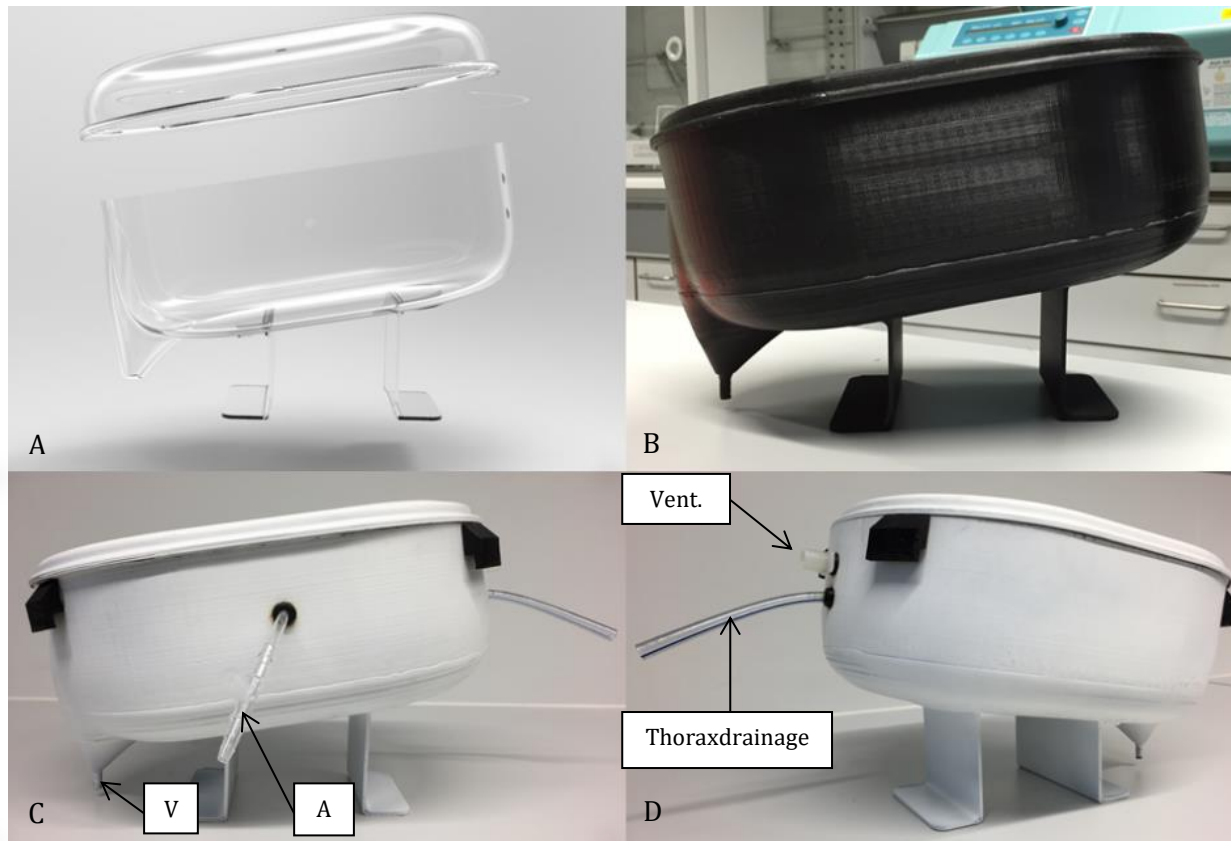


Abb. 8: Entwicklungsschritte des Biodomes

A: CAD-Modell des Biodomes; **B:** Unlackierte Vorversion des Biodomes; **C:** Fertiger Biodome mit Zu- und Abgängen (Ansicht von links); V=Venöse Drainage, A=Arterielle Kanüle; **D:** Fertiger Biodome mit Zu- und Abgängen (Ansicht von rechts); Vent.=Ventilation

Der fertige Biodome (siehe Abb. 8, Bilder C und D) enthält im vorderen Abschnitt einen konisch zulaufenden Ausfluss, der zur venösen Drainage genutzt wird. Dies geschieht passiv via Schwerkraft durch die Neigung des Biodomes. Durch Drücken veränderter Standfüße kann die Neigung angepasst werden. Das Ende des Ausflusses ist so dimensioniert, dass hier ein 3/16 Zoll Schlauch angeschlossen werden kann.

Im hinteren Abschnitt befinden sich die Öffnungen für das Schlauchsystem der Thoraxsaugdrainage und die Ventilation. Der patientenseitige Schlauch der Thoraxsaugdrainage befindet sich dauerhaft im Biodome, sodass zur Benutzung lediglich die Pumpeneinheit mit ihrem Schlauchsystem daran konnektiert werden muss. Ähnlich verhält es sich mit der Ventilation: Im Biodome integriert ist das Konnektorendstück eines 8,0 mm Tubus auf welches – je nach Größe der Organe – Trachealtuben der Größe 5,0 bis 8,0 mm an der Innenseite gesteckt werden können. An der Außenseite wurde das Schlauchsystem der EVITA 2 Beatmungsmaschine oder der Beatmungsbeutel über einen

Luftfilter angeschlossen (Iso-Gard® Filter S, bzw. Humid-Vent® Filter Compact, Teleflex Medical, Malaysia).

Im seitlichen Abschnitt des Biodomes liegt der Zugang für die pulmonalarterielle Kanülierung. Hier befindet sich – ebenfalls dauerhaft – ein 3/16 Zoll Schlauch mit arterieller Kanüle. Über einen 3/16 auf 3/16 Zoll Konnektor wurde dieser mit dem Kreislauf verbunden.

Alle in den Biodome integrierten Konnektoren und Schläuche können bei Bedarf ausgetauscht werden.

Zum Test der Dichtigkeit des Biodomes wurden Versuche ohne Organ durchgeführt. Um ausschließen zu können, dass es durch die laufende Perfusion zu einer zusätzlichen Luftleckage durch Lufteintritt in das Schlauchsystem kam, wurden diese Versuche mit und ohne Perfusion durchgeführt. In beiden Fällen wurde der Tubus abgeklemmt, um einen hierüber eintretenden Luftstrom zu verhindern. Im Falle der Versuche ohne Perfusion wurde zusätzlich die arterielle Kanüle außerhalb des Biodomes abgeklemmt.

Der Deckel wurde aufgesetzt und bei einem Sog von -30 cm H₂O angesaugt; anschließend wurden bei -8 cm H₂O die Messungen über einen Zeitraum von 60 min durchgeführt.

2.1.4 Thoraxsaugdrainage

Zur Erzeugung des gewünschten Unterdrucks (-8 cm H₂O) sowie zur Quantifizierung des Luftlecks wurde eine Thopaz™ Thoraxsaugdrainage (Medela, Schweiz, siehe Abb. 9) mit angeschlossenem doppelumigen Schlauchsystem eingesetzt.

Es handelt sich hierbei um ein in der Klinik verwendetes mobiles digitales Thoraxdrainagesystem. Laut Hersteller liegt der erzeugbare definierte Unterdruck zwischen -1 und -100 cm H₂O. Die maximale Saugleistung liegt bei 5 l/min [33].



Abb. 9: Medela Thopaz™ Thoraxsaugdrainage mit Schlauchsystem

Das Gerät besitzt ein digitales Display, welches als *Flow* in [ml/min] Echtzeitdaten zur Luftleckage liefert (siehe Abb. 10).



Abb. 10: Digitale Displayanzeige der Medela Thopaz™

Zum Ansaugen des Deckels des Biodomes und damit zur vollständigen Abdichtung des Systems wurde initial – nach Aufsetzen des Deckels – ein Sog von -30 cm H₂O gewählt. Nach Ansaugen wurde dann der für die Versuche und Messungen definierte Unterdruck von -8 cm H₂O entsprechend dem endinspiratorischen intrapleuralem Druck eingestellt. Als Luftleck wurde der aktuelle *Flow* [ml/min] definiert.

2.2 Organversuche

Die bei den *proof-of-concept*-Studien benutzten Organe stammten von männlichen Schweinen der „Deutschen Landrasse“, die circa 20 kg schwer und 10 Wochen alt waren. Entnommen wurden diese am Zentrum für Experimentelle Molekulare Medizin (ZEMM) in Würzburg. Die Tiere stammten aus einem lokalen Schweinezuchtbetrieb (Klaus Niedermeyer, Dettelbach-Neuhof) und wurden strohlos auf Spaltenböden im Flatdeck gehalten (Genehmigungsnummer des Tierversuchvorhabens: 55.2 2532-2-256.).

Für die Versuche wurden die linken Lungen verwendet, da der sogenannte *Bronchus trachealis*, der Oberlappenbronchus der rechten Seite, bereits proximal der *Bifurcatio tracheae* abgeht. Bei der üblichen Durchtrennung der Atemwege auf Höhe der Hauptbronchien wäre somit die Versorgung des rechten Oberlappens nicht gewährleistet gewesen.

Bei der Entnahme wurde wie folgt vorgegangen: Nach Eintreten des Exitus erfolgte ein großer Hautschnitt über dem Sternum und die Abpräparierung der darunterliegenden pectoralen Muskelgruppen. Im Anschluss wurde durch Zertrennung der Rippen an den Sternokostalgelenken beidseits des Sternums der Thorax fensterförmig eröffnet. Nachfolgend wurden die Pleurasäcke (*Pleura parietalis*) vorsichtig eröffnet, sodass die Lungen kollabieren konnten. Danach erfolgte, zur Verbesserung der Sicht, die zwerchfellnahe Durchtrennung der *Vena cava inferior*. Als Nächstes wurden mittels Durchtrennung des *Ligamentum pulmonale inferior* beide Lungen vom Zwerchfell gelöst. Nach diesen Schritten lagen die Lungen kollabiert und frei in den beiden Thoraxhälften. Als nächster Schritt erfolgte die Entfernung der nicht für die Versuche verwendeten rechten Lunge. Diese konnte nach Durchtrennung des Oberlappen- (*Bronchus trachealis*) und Hauptbronchus sowie der Pulmonalarterie und Pulmonalvenen entnommen werden. Danach erfolgte die Entfernung des Herzens. Hierzu wurden, nach Eröffnung und Entfernung des Perikardsacks, die großen Gefäße (*Vena cava superior*, *Aorta ascendens*, und *Truncus pulmonalis*) geklemmt und herznah abgesetzt. Im Anschluss wurde – vor Entnahme des Herzens – der linke Vorhof eingeschnitten, sodass eine Vorhof-Manschette mit Mündung der Pulmonalvenen im Situs verbleiben konnte. Nun wurde in kranio-kaudaler Richtung die Trachea freipräpariert und vom Ösophagus gelöst. Als letzter Schritt konnte dann die linke Lunge mit Trachea und Hauptbronchus, Pulmonalarterie und linker Vorhofmanschette sicher entfernt werden (siehe Abb. 11).

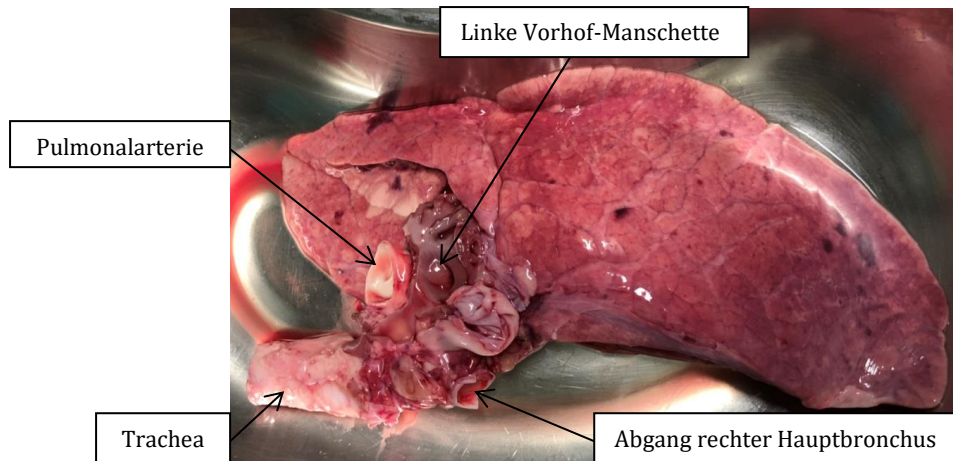


Abb. 11: Entnommene linke Lunge

Der Transport der Organe erfolgte eingewickelt in mit physiologischer Kochsalzlösung getränkten chirurgischen Bauchtüchern, in Plastiktüten auf Eis. Die anschließende Lagerung erfolgte in selbigem *Setting* im Kühlschrank bei 4° C. Die Versuche fanden jeweils 24 bzw. 48 Stunden nach den Entnahmen statt.

2.3 Getestete *Sealing*-Verfahren

Bei den Versuchen wurden drei häufig in der Klinik eingesetzte Verschlusstechniken verwendet: TachoSil® (Takeda, Österreich), eine Versiegelungsmatrix aus humanem Fibrinogen und Thrombin, BioGlue® 5 ml (CryoLife, USA), ein Zwei-Komponenten-Klebstoff aus Rinderserum-Albumin und Glutaraldehyd sowie TISSEEL 2 ml (Baxter, Österreich), ebenfalls ein Zwei-Komponenten-Klebstoff aus Humanem Fibrinogen und Thrombin.

Die Applikation erfolgte nach Gebrauchsinformation auf die befeuchtete (TachoSil®) bzw. durch Mullkompressen getrocknete Lunge (TISSEEL und BioGlue®). Im Falle von TachoSil® wurde die Matrix nach Applikation 5 min mit einer feuchten Mullkompressen angeedrückt, nach der Applikation von TISSEEL bzw. BioGlue® wurde 2 min vor Wiederaufnahme der Ventilation gewartet. TISSEEL wurde gefroren gelagert und unmittelbar vor der Anwendung 8 min im 37° C warmen Wasserbad aufgetaut und erwärmt.

2.4 Versuchsaufbau

Zur Erwärmung wurden die Lungen 75 min bei Raumtemperatur in einer mit Kochsalzlösung befüllten Schale aufbewahrt. Um ein Austrocknen des Organs zu verhindern wurde dieses ebenfalls mit Kochsalzlösung benetzt und die Schale durch Folie abgedeckt.

Währenddessen erfolgten die Vorbereitungen zur Perfusion: Das Primingvolumen wurde hier mit 300 ml E153 (Serumwerk Bernburg, Bernburg) und 60 ml Mannitol 15 % (Serumwerk Bernburg, Bernburg) größer gewählt als in Abschnitt 2.1.1 beschrieben, um die Flüssigkeitsaufnahme durch das Organ auszugleichen und einen Lufteintritt aus dem Biodome ins Schlauchsystem zu verhindern. Die Lösung wurde in den Biodome gegeben und zirkulierte solange im Kreislauf, bis das Schlauchsystem luftleer war.

Nach Ablauf der 75 min zur Erwärmung wurde die Lunge konnektiert. Begonnen wurde mit der Platzierung der arteriellen Kanüle in der Pulmonalarterie und deren Sicherung durch einen Kabelbinder (siehe Abb. 12, Bild A).

Als Nächstes wurde der Tubus so platziert, dass sich das Ende im linken Hauptbronchus befand, über den *Cuff* geblockt und ebenfalls durch einen Kabelbinder gesichert (siehe Abb. 12, Bild B).

Anschließend wurde die Lunge unter Verwendung des Handbeatmungsbeutels vorsichtig entfaltet bis möglichst alle Atelektasen entfernt waren. In der Folge wurde unter Perfusion und Ventilation das Luftleck bestimmt. Hierzu wurde der Deckel des Biodomes aufgesetzt und angesaugt.

Die Versuche wurden mit den vorangehend erwähnten Parametern der Perfusion, Ventilation und Thoraxsaugdrainage durchgeführt.

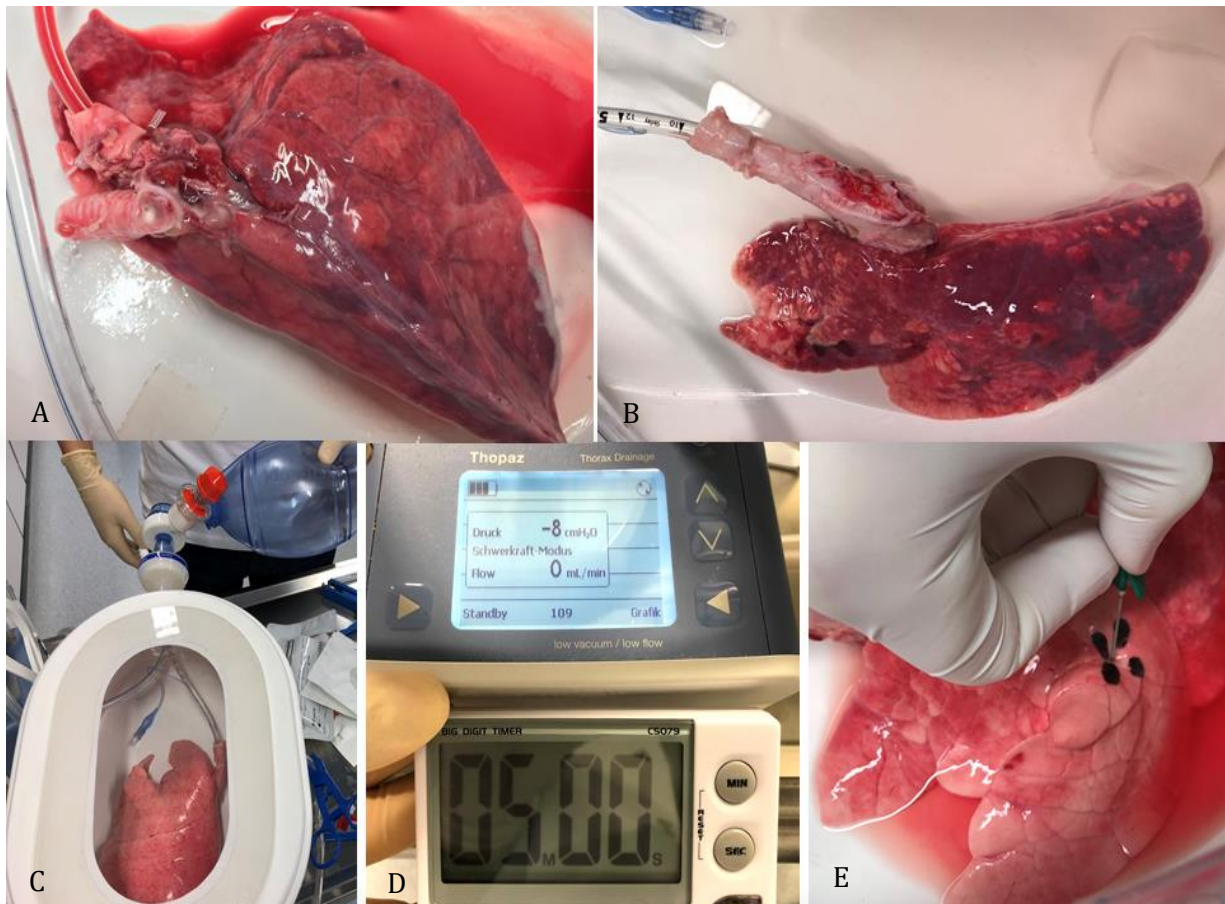


Abb. 12: Vorgehen bei den Kleberversuchen

A: Kanülierte Pulmonalarterie; Sicherung durch Kabelbinder; **B:** Tubus in Trachea und linkem Hauptbronchus; Sicherung durch Kabelbinder; **C:** Bestimmung des initialen Luftlecks unter manueller Ventilation; **D:** Initiales Luftleck als *Flow* der Thoraxsaugdrainage nach 5 min Beatmung (hier kein Leck); **E:** Setzen eines künstlichen Luftlecks mit der Venenpunktionskanüle

2.4.1 Schritt I: Bestimmung des initialen Luftlecks

Zur Bestimmung des initialen Luftlecks (siehe Abb. 12, Bilder C, D) als Ausgangswert für die Versuche und damit Eichung des Systems wurden die Lungen nach den beschriebenen Vorbereitungen (Konnektieren, Entfalten, Ansaugen des Deckels) im Biodome manuell mit dem Beatmungsbeutel beatmet. Nach 5 min manueller Ventilation wurde dann der aktuelle *Flow* der Thoraxsaugdrainage als initiales Luftleck definiert. Im Falle einer intakten Lunge und eines dichten Systems lag dies bei 0 ml/min.

2.4.2 Schritt II: Setzen eines künstlichen Luftlecks

Das Setzen eines künstlichen Luftlecks erfolgte unter Pausierung der Beatmung an der deflatierten Lunge (siehe Abb. 12, Bild E). Hierzu wurde zunächst die Punktionsstelle mit einem Stift markiert und im Anschluss das Luftleck mit einer Venenpunktionskanüle (BD Vacutainer®, Becton Dickinson, England) gestochen. Die Eindringtiefe lag bei 2 cm, der Durchmesser der Kanüle bei 21 G.

2.4.3 Schritt III: Bestimmung des künstlichen Luftlecks

Hierzu wurde die Beatmung wieder aufgenommen, der Deckel aufgesetzt und das Luftleck, wie in Schritt I, nach 5 min bestimmt.

2.4.4 Schritt IV: Anwendung der *Sealing*-Verfahren

Wiederum unter Pausierung der Beatmung erfolgte die Applikation der jeweiligen Verschlusstechnik auf das künstliche Luftleck.

Bei der Anwendung von BioGlue® (siehe Abb. 13, Bild A) wurde die Lungenoberfläche zunächst mittels Komresse getrocknet. Nach Entlüftung des Applikationssystems wurde der Kleber dünn aufgetragen und im Anschluss 2 min abgewartet.

Die Applikation der leicht befeuchteten TachoSil®-Versiegelungsmatrix (siehe Abb. 13, Bild B) erfolgte auf die vorher mit physiologischer Kochsalzlösung gereinigte Lungenoberfläche. Anschließend wurde die Matrix mit feuchten Kompressen 5 min angedrückt. Im Falle von TISSEEL (siehe Abb. 13, Bild C) wurde nach Auftauen/Erwärmung (siehe Kapitel 2.3) die Lungenoberfläche im Bereich des Luftlecks mittels Komresse getrocknet und nach Entlüftung des Applikationssystems der Kleber appliziert. Im Anschluss wurde 2 min bis zur Fortführung der Versuche gewartet.

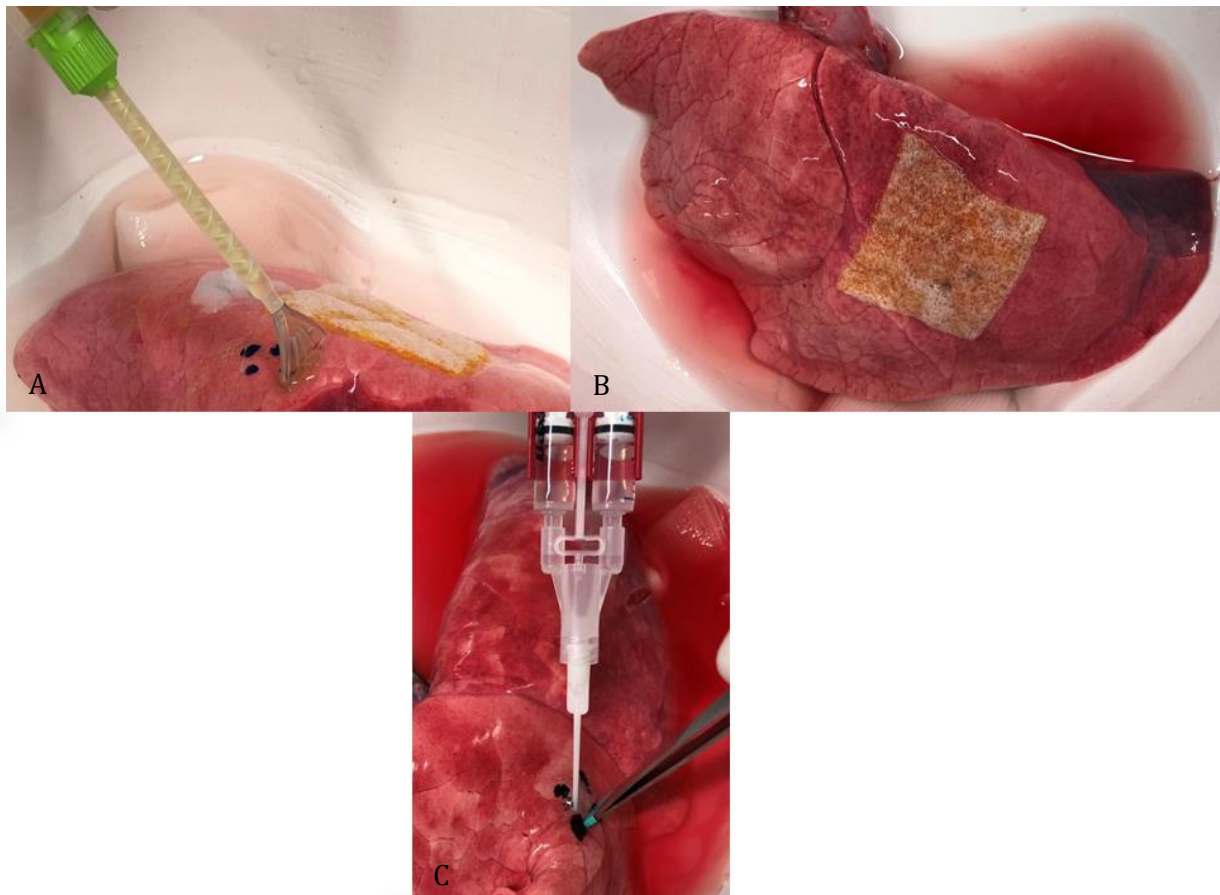


Abb. 13: Applikation der *Sealing*-Verfahren auf die künstlichen Luftlecks
A: BioGlue®; B: TachoSil®; C: TISSEEL

2.4.5 Schritt V: Bestimmung des Luftlecks nach Verschluss

Das Luftleck nach Kleberapplikation wurde abermals nach 5 min manueller Ventilation bestimmt. Hierdurch konnte die Reduktion des Luftlecks durch Anwendung einer Verschlussstechnik bestimmt werden.

2.4.6 Schritt VI: Bestimmung des Luftlecks unter maschineller Ventilation

Zum Vergleich der manuellen und maschinellen Ventilation wurde eine weitere Messung des Lecks unter maschineller Beatmung durchgeführt (Beatmungsparameter: BIPAP, pmax: 10 mbar, PEEP: 10 cm H₂O).

Wenn die Lungen außer den künstlichen keine weiteren Luftlecks aufwiesen, wurde im Anschluss im Rahmen einer weiteren Versuchsrunde erneut ein künstliches Luftleck gestochen und der Versuchszyklus durchgeführt Als initiales Luftleck wurde dasjenige aus dem vorherigen Versuch nach Kleberapplikation definiert.

2.4.7 Langzeitversuche

Im Anschluss an die Klebertestungen wurden, wiederum an Organen, die neben den künstlichen Luftlecks keine größeren Verletzungen aufwiesen, Langzeitversuche durchgeführt. Hierbei wurden die Lungen über vier Stunden mit den für Schritt VI gewählten Beatmungsparametern maschinell beatmet und das Luftleck stündlich gemessen.

Das für den ersten Langzeitversuch verwendete Organ wurde für die vorangehenden „normalen“ Versuchszyklen (Schritte I-VII, s. o.) mit zwei künstlichen Luftlecks versehen, welche mit TachoSil® bzw. TISSEEL abgedichtet wurden (siehe „Versuch 1“ in Abb. 20). Das zweite verwendete Organ wies vier künstliche Luftlecks auf, die in drei Fällen mit BioGlue® und in einem mit TachoSil® behandelt wurden, sowie ein nicht durch die Venenpunktionskanüle verursachtes im Bereich des linken Vorhofs, auf welches BioGlue® appliziert wurde (siehe „Versuch 2“ in Abb. 20). Das für den dritten Langzeitversuch verwendete Organ erhielt vier künstliche Luftlecks, die mit BioGlue®, TachoSil® bzw. in zwei Fällen mit TISSEEL abgedichtet wurden (siehe „Versuch 3“ in Abb. 20).

3 Ergebnisse

3.1 Funktionsfähigkeit Modell

3.1.1 Kreislauf und Perfusion

Bei den Tests des Perfusionssystems ohne Organ zeigten sich ein konstanter, kontinuierlicher Fluss der Perfusionslösung und keinerlei Behinderungen beim Abfluss.

Bei Anwendung der Perfusion am Versuchsorgan ließ sich die arterielle Kanülierung (siehe Kapitel 2.4) problemlos durchführen. Die Abdichtung durch den Kabelbinder erwies sich als dicht. Auch hier kam es zu einem regelmäßigen Abfluss aus dem linken Vorhof und einem guten passiven Abfluss zurück ins Schlauchsystem des Kreislaufs.

Während der Perfusion der Versuchsorgane kam es jedoch regelmäßig, trotz der mit 0,05 l/min geringen Flussrate zu einem schaumigen Flüssigkeitsaustritt aus dem Bronchialsystem (siehe Abb. 14). Dies konnte unmittelbar nach Einschalten der Rollpumpe, quasi zeitgleich mit dem „regulären“ Ausstrom aus dem linken Vorhof, beobachtet werden.

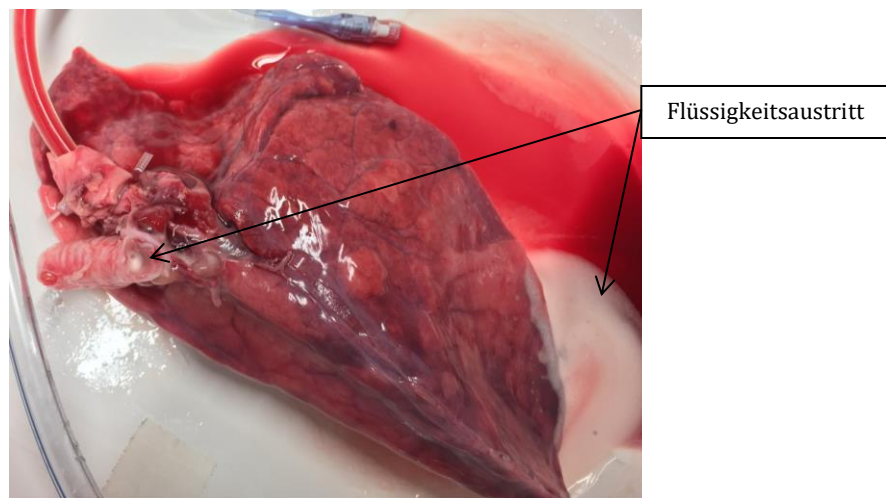


Abb. 14: Schaumiger Flüssigkeitsaustritt aus dem Bronchus und Ansammlung im Biodome

Dabei ließ sich bei Fortführung der Perfusion kein Nachlassen dieses Phänomens feststellen. Bei zur Ventilation konnektierter Lunge trat die Flüssigkeit aus dem Hauptbronchus in den Tubus über und breitete sich von dort aus bis in den Handbeatmungsbeutel bzw. die Beatmungsmaschine aus.

Da unter diesen Umständen die Beatmung nicht adäquat durchführbar war, wurden die in Kapitel 2.4 beschriebenen Versuche ohne Perfusion der Organe durchgeführt.

3.1.2 Beatmung

Da der linke Hauptbronchus zu kurz war, um den 5,0er Tubus hier über den *Cuff* zu verankern, wurde der Tubus zunächst so weit vorgeschoben, dass eine Ventilation des gesamten Organs gerade noch möglich war. Der *Cuff* zur Blockung befand sich dann meist in der Trachea auf Höhe der Bifurkation und wurde in diesem Bereich geblockt. Damit wölbte sich der *Cuff* leicht aus dem Abgang des rechten Hauptbronchus, welcher im Rahmen der Organentnahme abgetrennt wurde. Bei der Bestimmung des initialen Luftlecks im Rahmen der Versuche zeigte sich hier keine Leckage.

Anfänglich kam es bei den Versuchsorganen unter maschineller Beatmung zur Ausbildung von blasenförmigen Abhebungen der Pleura visceralis (siehe Abb. 15), die meist zeitgleich oder unmittelbar nach der Entstehung einrissen (siehe Abb. 16).

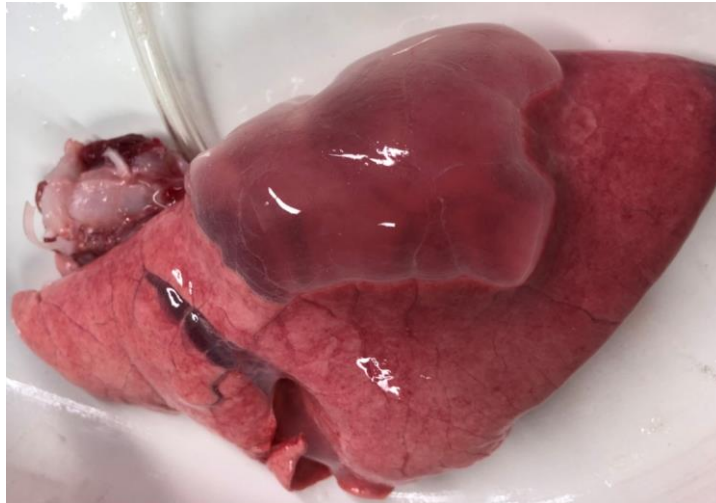


Abb. 15: Große Blase am Unterlappen der linken Lunge



Abb. 16: Große Blase mit Einriss am Unterlappen der linken Lunge

Dies trat meist zu Beginn der Ventilation im Rahmen der initialen Organentfaltung auf. Hierdurch kam es zu großen Luftleckagen (>1000 ml/min), die sich nicht selten unter Fortführung der maschinellen Beatmung weiter vergrößerten und die weder durch Applikation von *Sealing*-Verfahren noch durch Nähte wieder zu verschließen waren.

Da die Leckagen inkonstant waren und nicht selten so viel Luft austrat, dass sich kein Unterdruck im Biodome einstellen und somit der Deckel nicht ansaugen ließ, waren unter diesen Bedingungen keine aussagekräftigen Testungen von Klebern möglich.

Aus diesem Grund wurde die Beatmung, wie in Kapitel 2.4 beschrieben, auf eine vorsichtige manuelle Beatmung mittels Handbeatmungsbeutel umgestellt.

Unter der manuellen Beatmung kam es seltener zur Bildung und zum Einriss von Blasen. Im Falle des Auftretens von Blasen, was häufiger am Unterlappen passierte, wurden die Versuche abgebrochen oder der den betroffenen Lappen ventilierende Bronchus wurde abgeklemmt und nur der unversehrte Lappen ventiliert.



Abb. 17: Vollständig entfaltete, intakte linke Lunge im Biodome

3.1.3 Biodome

Sowohl mit als auch ohne Organ kam es unter Perfusion zu einem konstanten passiven Abfluss der Perfusionslösung durch den venösen Ausfluss des Biodomes in das Schlauchsystem des Kreislaufs.

Folgende Ergebnisse ergaben sich bei den Dichtigkeitsversuchen (vgl. Abschnitt 2.1.3) des Biodomes mit laufender Perfusion: Nach dem Ansaugen des Deckels lag der *Flow* der Thoraxsaugdrainage neun Minuten lang bei 0 ml/min. Danach stieg der *Flow* auf 10 ml/min nach 10 min, dann auf 20 ml/min nach 12 min und blieb anschließend bis zum Testende nach 60 min konstant auf diesem Wert (siehe Abb. 18).

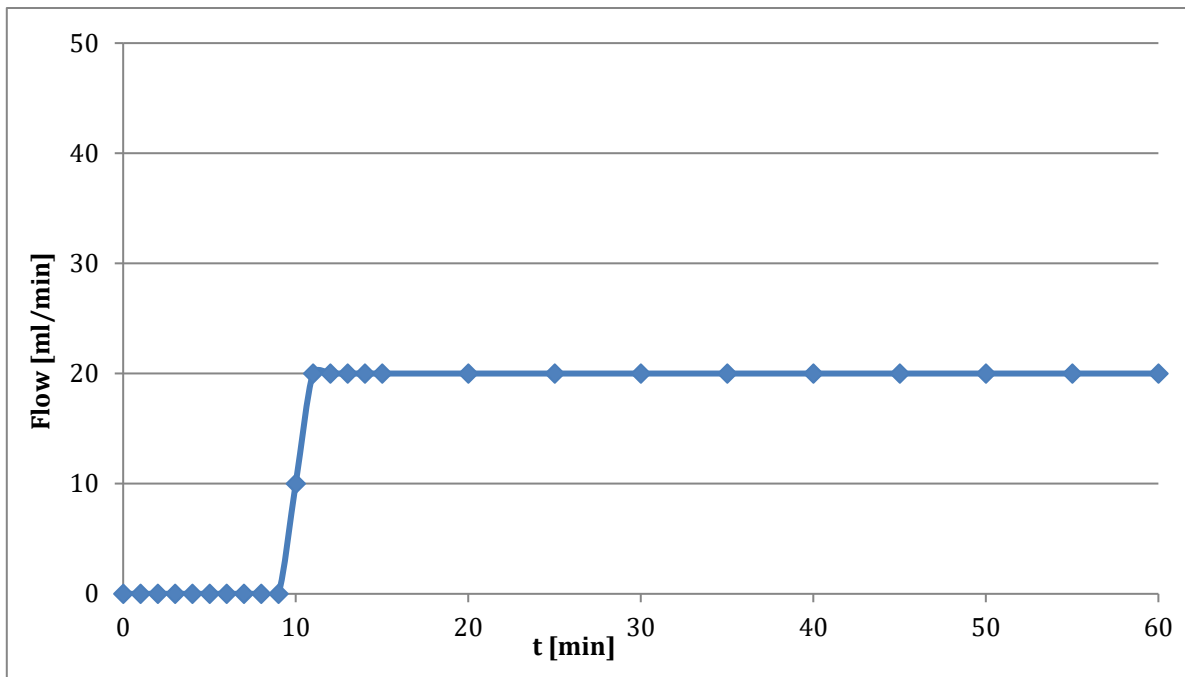


Abb. 18: Dichtigkeitstest des Biodomes mit laufender Perfusion über 60 min
Sog initial zum Ansaugen des Deckels -30 cm H₂O, Messungen bei -8 cm H₂O, Perfusionsflussrate: 300 ml/min

Die Ergebnisse der Dichtigkeitsversuche des Biodomes ohne Perfusion sahen wie folgt aus: Nach dem Ansaugen des Deckels lag der *Flow* der Thoraxsaugdrainage zehn Minuten bei 0 ml/min, stieg dann nach 11 min auf 20 ml/min an und blieb bis zum Ende des Versuchs nach 60 min konstant auf diesem Niveau (siehe Abb. 19).

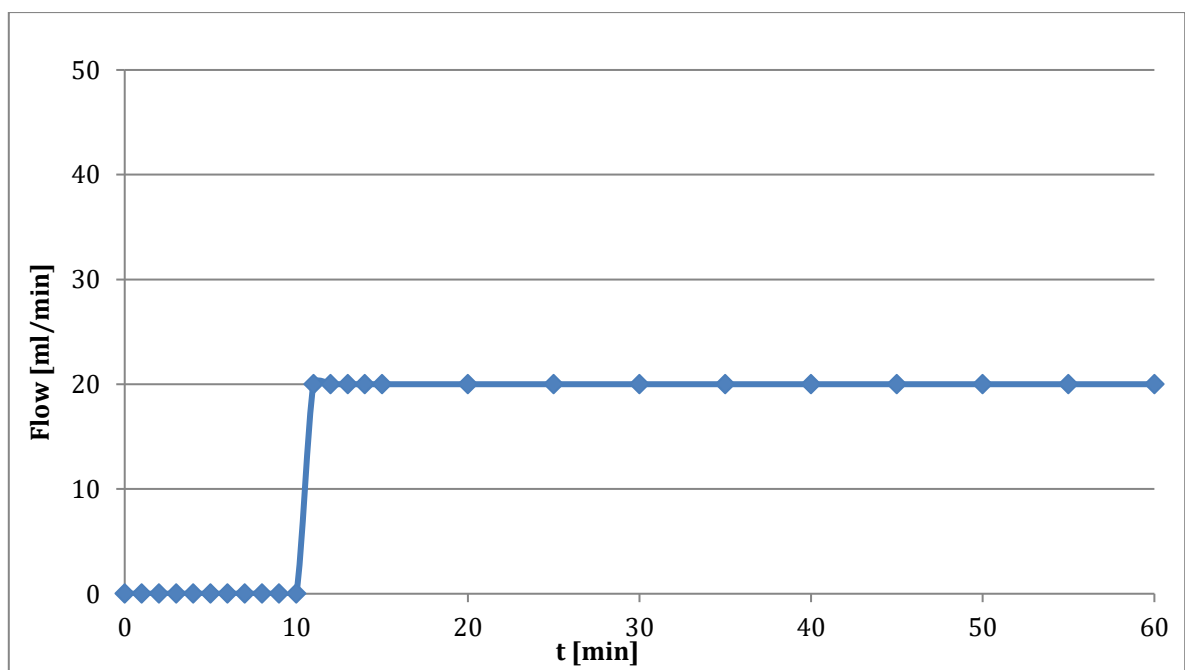


Abb. 19: Dichtigkeitstest des Biodomes ohne Perfusion über 60 min
Sog initial zum Ansaugen des Deckels -30 cm H₂O, Messungen bei -8 cm H₂O

3.2 Klebversuche

Alle Versuche wurden wie in Kapitel 2.4 beschrieben durchgeführt.

In den Versuchen mit TachoSil® ließ sich mit dem System zweimalig eine vollständige Abdichtung (Reduktion von 100 %) nach Applikation der Matrix nachweisen. In den beiden anderen Versuchen wurde eine Reduktion des Luftlecks von 88 % bzw. 38 % gemessen (siehe Tab. 2).

Tab. 2: Ergebnisse der Versuche mit Applikation von TachoSil®

Initiales Luftleck [ml/min]	Luftleck nach Applikation des künstlichen Luftlecks [ml/min]	Größe des künstlichen Luftlecks [ml/min]	Luftleck nach Anwendung <i>Sealing</i> -Verfahren [ml/min]	Reduktion des künstlichen Luftlecks in %
0	230	230	0	100
360	690	330	400	88
0	210	210	130	38
0	230	230	0	100

Bei Anwendung von BioGlue® zeigte sich im Modell in drei Versuchen eine vollständige Abdichtung des Luftlecks. In einem vierten Versuch lag die Reduktion des Luftlecks bei 95 % (siehe Tab. 3).

Tab. 3: Ergebnisse der Versuche mit Applikation von BioGlue®

Initiales Luftleck [ml/min]	Luftleck nach Applikation des künstlichen Luftlecks [ml/min]	Größe des künstlichen Luftlecks [ml/min]	Luftleck nach Anwendung <i>Sealing</i> -Verfahren [ml/min]	Reduktion des künstlichen Luftlecks in %
360	700	340	350	103
350	560	210	360	95
0	400	400	0	100
0	270	270	0	100

Nach der Applikation von TISSEEL auf das künstliche Luftleck ergab sich im Modell zwei Mal eine vollständige Abdichtung. In den beiden anderen Versuchen lag die Reduktion des Luftlecks bei 78 bzw. 96 % (siehe Tab. 4).

Tab. 4: Ergebnisse der Versuche mit Applikation von TISSEL

Initiales Luftleck [ml/min]	Luftleck nach Applikation des künstlichen Luftlecks [ml/min]	Größe des künstlichen Luftlecks [ml/min]	Luftleck nach Anwendung <i>Sealing</i> -Verfahren [ml/min]	Reduktion des künstlichen Luftlecks in %
0	360	360	80	78
0	230	230	10	96
0	170	170	0	100
0	150	150	0	100

Nach Durchführung der Versuche mit manueller Ventilation mittels Handbeatmungsbeutel, wie in Kapitel 2.4 beschrieben, folgten Messungen unter maschineller Ventilation über 5 min. Dies bot die Möglichkeit die Messergebnisse der Luftleckage unter manueller und maschineller Ventilation zu vergleichen. Hierbei zeigten sich -mit Ausnahme einer Messung nach TISSEEL-Applikation (60 ml/min Differenz zwischen den beiden Messungen)- keine oder geringe Differenzen.

Tab. 5: Luftleck-Messungen unter manueller und maschineller Beatmung

<i>Sealing</i> -Verfahren	Luftleck nach Kleberapplikation nach 5 min manueller Ventilation [ml/min]	Luftleck nach Kleberapplikation nach 5 min maschineller Ventilation [ml/min]
TachoSil®	0	0
	400	410
	0	0
BioGlue®	350	360
	360	390
	0	0
	0	0

TISSEEL	80	20
	10	30
	0	0
	0	0

Wie in Kapitel 2.4 beschrieben, wurde insgesamt drei Mal, nach Durchführung der Kleberversuche, im Rahmen von Langzeitmessungen über vier Stunden unter maschineller Beatmung die Entwicklung des Luftleck beobachtet (siehe Abb. 20). Die Organe wiesen durch die vorherige Verwendung für die „normalen“ Versuchszyklen mehrere Luftlecks auf, die mit unterschiedlichen *Sealing*-Verfahren abgedichtet wurden (siehe Abschnitt 2.4.7).

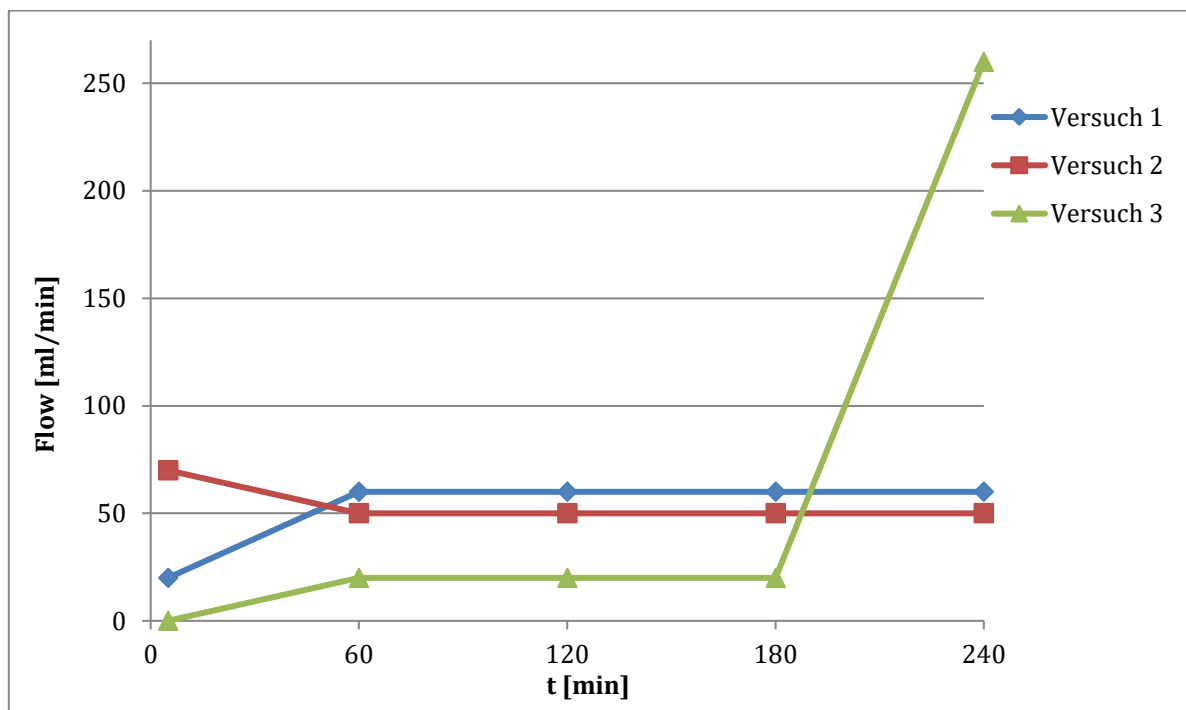


Abb. 20: Langzeitmessungen der Luftleckagen über 240 min an drei Lungen („Versuche 1-3“) unter maschineller Beatmung
Sog -8 cm H₂O; Beatmung: BIPAP, pmax 10 mbar, PEEP 10 cm H₂O

Bei der ersten Langzeitmessung (siehe „Versuch 1“ in Abb. 20) lag das Luftleck zum ersten Messpunkt nach 5 min (entsprechend dem letzten Schritt der Kleberversuche) bei 20 ml/min, stieg dann innerhalb der ersten 60 min auf 60 ml/min an und blieb bis zum Ende der Messung nach vier Stunden konstant auf diesem Wert.

Im Zuge der zweiten Langzeitmessung (siehe „Versuch 2“ in Abb. 20) zeigte sich bei der ersten Messung nach 5 min ein *Flow* von 70 ml/min. Dieser ging dann innerhalb der

ersten Stunde auf 50 ml/min zurück und blieb dann über die nächsten drei Stunden bis zum Versuchsende konstant auf diesem Wert.

Bei der dritten Langzeituntersuchung (siehe „Versuch 3“ in Abb. 20) lag der Ausgangswert bei einem *Flow* von 0 ml/min. Nach 60 min lag der Wert bei 20 ml/min und blieb weitere zwei Stunden auf diesem Niveau. Bei der abschließenden Messung nach 240 min zeigte sich dann ein *Flow* von 260 ml/min.

In diesem Fall kam es zu einer Abhebung der TachoSil®-Matrix und dadurch zu einer Luftleckage (siehe Abb. 21).

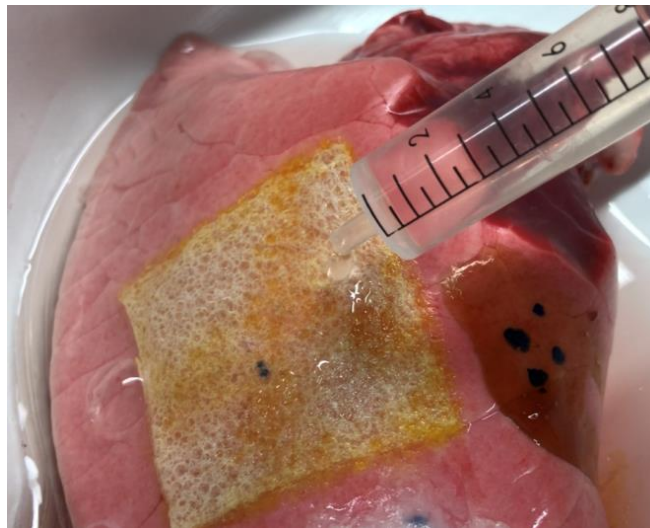


Abb. 21: Luftaustritt unter TachoSil® Matrix; Verdeutlichung durch Benetzung mit NaCl

4 Diskussion

Die pulmopleurale Luftfistel stellt eine häufige Komplikation nach thoraxchirurgischen Eingriffen an der Lunge dar. Durch die hieraus resultierende, verlängerte Liegedauer einer Thoraxsaugdrainage ergeben sich Nachteile wie Schmerzen und erhöhte Infektionsrisiken für den Patienten sowie ein verlängerter Krankenhausaufenthalt. Um die Inzidenz der postoperativen Luftfistel bzw. deren Dauer zu reduzieren, werden in der klinischen Routine, neben Standardverschlussmethoden (Naht, Stapler), eine Reihe biologischer *Sealing*-Verfahren ohne eindeutige Datenlage eingesetzt. In der vorliegenden Arbeit sollte durch Entwicklung eines *ex-vivo* Lungenmodells für thoraxchirurgische Forschungsvorhaben speziell die Luftfistel untersucht und eine Möglichkeit der Testung von *Sealing*-Verfahren etabliert werden.

Das entwickelte Modell bestand aus einer Rollenpumpe und einem Kardiotomie-Reservoir als Perfusionseinheit, einer Beatmungsmaschine, einem eigens entwickelten Biome zur Organaufbewahrung und zur Simulation des physiologischen, intrapleuralen Unterdrucks sowie einer Thoraxsaugdrainage zur Messung der Luftfisteln. Drei in der Klinik eingesetzte *Sealing*-Verfahren wurden an Schweinelungen im Modell getestet. Hierzu wurden die Organe mit künstlichen Luftlecks versehen, diese mit Hilfe des Modells quantifiziert, ein *Sealing*-Verfahren angewendet und dessen Wirksamkeit durch Bestimmung der Reduktion der Luftlecks getestet.

Die Organperfusion führte zu starken Flüssigkeitsübertritten in das Bronchialsystem, sodass die Testung der *Sealing*-Verfahren ohne Perfusion durchgeführt wurde. Da es unter maschineller Beatmung häufig zu Einrissen der Organe kam, wurden die Organe mit einem Handbeatmungsbeutel ventiliert. Mit einer Ausnahme zeigten die Tests (n=12) gute bis sehr gute (vollständige) Reduktionen der Luftleckagen. Die zum Vergleich durchgeführten Messungen (n=11) der Luftleckagen unter maschineller Ventilation wiesen, bis auf eine Ausnahme, ähnliche oder gleiche Ergebnisse auf. Die Langzeitluftleckmessungen nach Anwendung der *Sealing*-Verfahren (n=3) ergaben über drei Stunden konstante Werte, nach vier Stunden kam es in einem Fall zu einem starken Anstieg.

4.1 Perfusion des Lungenmodells

Die Perfusion ließ sich problemlos mit dem Modell durchführen. Die geschilderten schaumigen Flüssigkeitsaustritte aus dem Bronchialsystem lassen sich am ehesten als alveoläres Lungenödem einordnen. Grundsätzlich kann ein Lungenödem verschiedene Ursachen haben. Es kann bedingt sein durch Erhöhung des kapillären Filtrationsdrucks, veränderte Druckverhältnisse im Gefäßsystem, Veränderung der Blutzusammensetzung bzw. der Zusammensetzung der Perfusionslösung oder eine erhöhte Durchlässigkeit des Gefäßendothels mit Entstehung eines Kapillarlecks [34]. Somit kommen auch im vorliegenden Fall verschiedene Ursachen in Frage.

Der effektive kapilläre Filtrationsdruck ist abhängig von hydrostatischem und kolloidosmotischem Druck. Eine Erhöhung des hydrostatischen Drucks führt zu einer Erhöhung des Filtrationsdrucks und kann zum Austritt von Flüssigkeit aus den Gefäßen und damit zur Entstehung von Ödemen führen [35]. Im vorliegenden Fall könnten zwei Faktoren zu dieser Erhöhung geführt haben. Zum einen könnte es durch eine zu hohe Flussrate zum Anstieg des hydrostatischen Drucks und somit zum Flüssigkeitsaustritt gekommen sein. Um dies nach Möglichkeit zu verhindern wurde die Flussrate mit 0,05 l/min eher gering definiert und sollte damit kaum ursächlich für die Entstehung des Lungenödems sein.

Zum anderen könnte es im Rahmen der Entnahme, nach Eintreten des Exitus, zu einer intravasalen Gerinnung, also zu Thrombenbildung und damit Verschlüssen im Gefäßsystem der Lunge gekommen sein. Bei Beginn der Perfusion könnte es dann durch Abflussstörungen zu einem stauungsbedingten Anstieg des hydrostatischen Drucks gekommen sein. Um einer Gerinnung entgegen zu wirken wurde den Versuchstieren bereits *ante mortem* Heparin (2 ml, 5000 IE/ml) verabreicht. Zudem wurde nach Organentnahme nochmals eine anterograde und retrograde Spülung der Lungen mit einer Heparinlösung (2 ml auf 1000 ml E153) bei niedriger Flussrate durchgeführt. Bereits im Verlauf der Spülung kam es zu einem leichten Lungenödem. Die ursächliche Problematik muss also bereits zu diesem Zeitpunkt vorgelegen haben.

Der Filtrationsdruck kann ebenfalls durch einen reduzierten kolloidosmotischen oder onkotischen Druck erhöht werden. Der kolloidosmotische Druck wiederum ist vor allem von der Plasmaproteinkonzentration und somit im Modell von der Zusammensetzung der Perfusionslösung abhängig [35]. In der professionellen Anwendung von *ex-vivo* Systemen im Rahmen von Organtransplantationen kommen hierzu spezielle Lösungen

zum Einsatz. Das Spülen (anterograd und retrograd) sowie die Aufbewahrung der Organe erfolgt z.B. in Perfadex® und die *ex-vivo* Perfusion wird mit Steen-Solution™ durchgeführt [20], [27]. Diese Lösungen sind zum Schutz des Endothels und damit zur Verhinderung der Ödembildung optimiert worden. Der Entstehung des Lungenödems wird durch vasodilatierend (Prostaglandin E1) und onkotisch wirksame (Dextran) Komponenten entgegen gewirkt [36]–[38]. Alternativ wurde Mannitol wie beschrieben eingesetzt um der Entstehung von Lungenödem durch Erhöhung des kolloidosmotischen Drucks entgegen zu wirken. Jedoch kam es auch hierunter zu Ausbildung von Lungenödemen.

Gut vorstellbar ist eine Schädigung der Gefäß- und hier vor allem der Kapillarwände durch postmortale Ischämie ab Stillstand des Kreislaufs. Die Ischämiezeit bis zur Aufnahme der Perfusion lag bei dem vorliegenden *Setting* bei mindestens 24 Stunden. Dadurch könnten dann speziell die empfindlichen Endothelzellen bereits irreversibel geschädigt gewesen sein, sodass ein Kapillarleck vorlag und die Flüssigkeit in den Alveolarraum übertrat.

Interessant zu beobachten war des Weiteren, dass das Lungenödem bei Beginn der Ventilation vor dem Start der Perfusion deutlich geringer ausfiel. Dies deckt sich mit den Empfehlungen von Munshi et al. [38].

Zusammenfassend betrachtet erscheint eine multikausale Genese des Lungenödems aus den genannten Faktoren mit Schwerpunkt bei der Schädigung der Gefäßwände am Wahrscheinlichsten.

Auf Grund der genannten Probleme wurde während der Durchführung der *Sealing*-Versuche auf eine Perfusion der Organe verzichtet.

4.2 Ventilation des Lungenmodells

Hinsichtlich der Ventilation lässt sich festhalten, dass grundsätzlich sowohl eine manuelle als auch eine maschinelle Beatmung mit dem Modell realisiert werden konnten. Unter Beatmung kam es zu keinen zusätzlichen Luftleckagen, sodass das System auch während Beatmung als dicht bezeichnet werden kann und somit geeignet ist zur Evaluation von Luftleckagen und Wirksamkeit von *Sealing*-Anwendungen.

Gleichwohl kam es zu Abhebungen der *Pleura visceralis*. Diese können am ehesten als Bildung von Bullae im Rahmen eines Baro- bzw. Volutraumas interpretiert werden. Hierbei kommt es, meist durch zu hohe Atemzugvolumina, zu Einrissen der Alveolen mit konsekutivem Luftaustritt [39]. Dies würde auch erklären, warum das Auftreten nach Umstellen auf eine druckkontrollierte maschinelle bzw. eine vorsichtige manuelle Beatmung seltener wurde. Beobachtet wurde jedoch, dass es zu Bildung und Einriss von Blasen auch in den Pausen zwischen den einzelnen Atemexkursionen kam. Demnach könnte, neben der Ventilation, auch der Sog, und hier speziell der initiale, mit -30 cm H₂O höhere Sog, ursächlich sein. Dieser war jedoch notwendig um eine vollständige Abdichtung des Biodomes durch Ansaugen des Deckels zu ermöglichen.

Generell kam es zu den Einrissen zu Beginn der Beatmung, meist im Rahmen der initialen Entfaltung der Organe. Im weiteren Verlauf der Versuchszyklen konnte zwar noch die Bildung von Bullae beobachtet werden, zu Einrissen kam es jedoch nicht mehr. Selbst eine testweise deutliche Steigerung des p_{max} auf bis zu 100 mbar nach Durchführung der Langzeitmessungen führte zu keinen weiteren Einrissen. Somit kann die Phase der initialen Entfaltung der Organe als kritischste hinsichtlich der Entstehung von Bullae bewertet werden.

4.3 Versuchsaufbau der *Sealing*-Versuche

Grundvoraussetzung für aussagekräftige *Sealing*-Versuche war ein möglichst luftdichtes Modell. Die in Kapitel 3.1.3 aufgeführten Dichtigkeitsversuche des Biodomes zeigen zum einen, dass der Biodome für circa zehn Minuten völlig luftdicht war und zum anderen, dass es durch Einsatz des Perfusionssystems zu keinem zusätzlichen Lufteintritt kam. Nach den ersten zehn Minuten kam es für den Rest der Tests zu einem konstanten Flow von 20 ml/min. Hierfür konnten nun entweder der Biodome oder die Thoraxsaugdrainage verantwortlich sein.

Eine Hypothese für einen Lufteintritt durch Undichtigkeit des Biodomes wäre, dass der Sog während der Messungen (-8 cm H₂O) nicht hoch genug war, um den Deckel fest angesaugt zu halten, und sich dieser somit allmählich angehoben hat. Dagegen spricht allerdings, dass es in einem Dichtigkeitstest mit Wasserapplikation auf die Ränder des Deckels zu keinem Eintritt der Flüssigkeit kam. Außerdem wäre, falls die Hypothese zuträfe, davon auszugehen, dass das Luftleck im Verlauf, quasi proportional zum Anheben des Deckels und damit zum Verlust der Dichtigkeit, größer werden würde, und sich nicht wie hier bei mehreren durchgeführten Versuchen konstant auf exakt 20 ml/min einstellt.

Weitere mögliche Undichtigkeiten des Biodomes könnten im Bereich der Zu- und Abgänge liegen, die durch Gummistopfen abgedichtet wurden. In diesem Fall würde man allerdings erwarten, dass das Leck von Anfang an vorläge, und nicht erst nach ca. zehn Minuten auftreten würde.

Die wahrscheinlichste Ursache ist somit die Thoraxsaugdrainage bzw. deren Schlauchsystem. Da das Schlauchsystem im Verlauf mehrfach ausgetauscht wurde, kann hier eine verschleißbedingte Undichtigkeit weitgehend ausgeschlossen werden. Eine mögliche Erklärung könnten die voreingestellten Schlauchspülungen des digitalen Drainagesystems sein. Hierbei wird alle fünf Minuten Luft durch das Schlauchsystem zirkulieren gelassen um dessen Durchgängigkeit zu überprüfen.

Auch wenn das Ergebnis der Dichtigkeitsprüfungen des Biodomes somit nicht optimal ausfiel, ermöglichte er doch deutlich geeignetere Versuchsbedingungen als die luftundichten kommerziellen Systeme (vgl. Abschnitt 2.1.3). Die vermeintliche Leckage ist zum einen sehr gering (in der Klinik gelten Leckagen von ≤ 20 ml/min als klinisch irrelevant), vor allem aber konstant, was vergleichbare Testbedingungen ermöglicht um aussagekräftige Messungen durchführen zu können. Zur Verhinderung jeglicher

Beeinflussung der Ergebnisse wurden die Messungen jeweils nach fünf Minuten durchgeführt.

Wegen der erwähnten Problematik durch die bzw. während der Ventilation musste mit großer Vorsicht vorgegangen werden. Besonders Einrisse während der *Sealing*-Versuche galt es zu vermeiden, da hierdurch die Ergebnisse verfälscht worden wären. Daher wurde vor Versuchsbeginn zunächst eine vorsichtige Entfaltung mit vollständiger Evaluierung der Lunge durchgeführt, um Bullae oder sonstige Gewebeschäden zu erkennen bzw. deren Entstehung zu verhindern. Zusätzlich wurde der Biodome mit Kochsalzlösung aufgefüllt. Hierdurch wurde zum einen die Reibung des Lungengewebes an der Oberfläche des Biodomes reduziert, zum anderen bestand die Möglichkeit (neu aufgetretene) Leckagen als Luftblasen in der Flüssigkeit schnell detektieren zu können. Zusätzlich zu diesen Maßnahmen ermöglichte die Echtzeitmessung der Thoraxsaugdrainage ein schnelles Erkennen neu gebildeter Luftlecks.

Kam es nun, trotz der erwähnten Maßnahmen, zur Bildung bzw. zum Einriss von Blasen, wurde, da diese i.d.R. am Unterlappen lokalisiert waren, eine Oberlappenventilation durch Abklemmen des Unterlappenbronchus durchgeführt.

Unter diesen Voraussetzungen ließen sich dann aussagekräftige Messungen unter vergleichbaren Testbedingungen durchführen und damit die Tauglichkeit des Modells testen.

Einer der Schwachpunkte des Systems lag in der Notwendigkeit des Einsatzes der manuellen Beatmung über den Handbeatmungsbeutel, um die Organintegrität zu erhalten. Beatmungsparameter wie Atemfrequenz und Atemzugvolumen waren hierbei abhängig von der Häufigkeit und der Intensität des Drückens des Beatmungsbeutels. Dies ist in gewissen Grenzen benutzerabhängig und weicht naturgemäß auch bei ein- und demselben Untersucher von Messung zu Messung ab. Folglich lagen hier keine standardisierten Testbedingungen, wie bei einer maschinellen Beatmung mit definierten Beatmungsparametern, vor. Aus diesem Grund wurden, zum Vergleich der manuellen und maschinellen Beatmung, nach Ende der jeweiligen Versuchszyklen auch Messungen des Luftlecks unter maschineller Beatmung durchgeführt. Hierbei zeigten sich – mit Ausnahme einer Messung – die gleichen oder recht ähnliche Ergebnisse bei der Luftleckbestimmung. Bei keiner der Messungen unter maschineller Beatmung kam es zur Neubildung von Luftleckagen, sodass auch diese Beatmungsform grundsätzlich durchführbar war.

Ein weiterer möglicher Kritikpunkt könnte die Tatsache sein, dass die Messungen immer bereits nach 5 min Beatmung erfolgten und dass somit durch die hieraus generierten Ergebnisse wenig über die Langzeitwirksamkeit der Kleber ausgesagt werden konnte. Dies wurde bewusst so gewählt, um eine Beeinflussung der Ergebnisse durch das typischerweise nach 10 min auftretende Luftleck zu vermeiden. Um trotzdem auch eine Aussage über das Langzeitverhalten der Kleber bzw. die Tauglichkeit des Modells zur Langzeitmessung tätigen zu können wurden drei Langzeitmessungen durchgeführt. Hierbei zeigte sich, dass auch unter Fortführung der maschinellen Ventilation nach Versuchsende über 4 Stunden der *Flow* konstant blieb und keine zusätzlichen Leckagen auftraten. Einzig bei der dritten Untersuchung wurde nach 240 min ein starker Anstieg des *Flows* gemessen. Dies konnte, wie in Kapitel 3.2 erwähnt, auf eine Abhebung der TachoSil®-Matrix zurückgeführt werden. Das gemessene Luftleck (260 ml/min) entsprach dabei in etwa dem vor Applikation des TachoSil® gemessenen (230 ml/min, siehe Tab. 1, 4. Messung), abzüglich des „Standard-Luftlecks“ des Biodomes von 20 ml/min.

Eine Messungenauigkeit ergab sich durch die voreingestellte Auf- bzw. Abrundung der *Flow*-Anzeige der Thoraxsaugdrainage. Dadurch werden Luftleckagen kleiner 5 oder 15 ml/min als 0 bzw. 10 ml/min angezeigt, Leckagen größer/gleich 5 oder 15 ml/min dann als 10 bzw. 20 ml/min.

4.4 Ergebnisse der *Sealing*-Versuche

Die Messergebnisse zeigen eine gute bis sehr gute Reduktion der gesetzten künstlichen Luftleckagen durch Applikation der *Sealing*-Verfahren. In sieben der zwölf Messungen ließ sich eine komplette Abdichtung des Luftlecks zeigen. Einzige Ausnahme bildet ein TachoSil®-Versuch, bei dem es zu einer Abhebung der Matrix mit Luftaustritt kam. Dies trat auch bereits bei Vorversuchen auf sowie bei einer der Langzeitmessungen. In diesen Fällen kam es zunächst zu einer Luftansammlung unter der Matrix (siehe Abb. 22), die sich in der Folge ausbreitete und schließlich zu Abhebung der Matrix und Luftaustritt führte. Vermutlich war die Adhäsion der Matrix trotz Anwendung gemäß der Gebrauchsanweisung inklusive fünfminütigem Andrücken nicht ausreichend um eine dauerhafte vollständige Abdichtung zu erreichen. Eine mögliche Erklärung könnten die, verglichen mit den physiologischen Gegebenheiten, niedrigere Temperatur des Organs sowie die vermutlich trockeneren Bedingungen im Biodome sein. In den anderen Versuchen konnte mit TachoSil® eine vollständige Abdichtung bzw. eine sehr gute Reduktion des Luftlecks (88 %) erreicht werden.



Abb. 22: Abhebung der TachoSil®-Matrix

Die Anwendung von BioGlue® gestaltete sich als unkompliziert. Bereits mit sehr geringen Mengen konnte in drei Fällen eine vollständige und in einem eine fast vollständige Abdichtung erreicht werden. Vorteilhaft war die Möglichkeit der flächigen Applikation durch Verwendung der „Spreader-Tip“ sowie die schnelle Polymerisation der Kleberkomponenten. Beides führte dazu, dass der Klebstoff zielgenau appliziert werden konnte und kaum verlief.

Die Erfahrungen mit TISSEEL waren ebenfalls positiv. Auch hier reichten bereits geringe Mengen aus, um eine vollständige Abdichtung (2x) bzw. gute Reduktion des Luftlecks zu

erreichen. Der Kleber war allerdings recht flüssig, sodass bei nicht planen Oberflächen bis zur Aushärtung ein „Wegfließen“ verhindert werden musste. Zudem dauerte die Polymerisation verglichen mit BioGlue® länger.

Durch die Ergebnisse der *Sealing*-Versuche konnte gezeigt werden, dass sich die sichere Echtzeitmessung von Luftleckagen und somit auch die Testung der Wirksamkeit von *Sealing*-Verfahren gut mit dem etablierten Modell realisieren ließ. Das entwickelte Testprotokoll erwies sich ebenfalls als geeignet. Auch wenn aufgrund des Einsatzes der manuellen Beatmung keine standardisierten Beatmungsparameter und Versuchsbedingungen vorlagen, können diese – basierend auf den Ergebnissen des Vergleichs der manuellen mit maschineller Ventilation – als zumindest vergleichbar bezeichnet werden. Auch die Langzeitmessungen lieferten positive Ergebnisse und ließen sich problemlos mit dem Modell durchführen.

Einer der großen Vorteile des etablierten Modells liegt in seiner modularen Konstruktion. Diese ermöglicht es durch Veränderung bzw. den Einsatz neuer Komponenten Modifikationen vorzunehmen und somit das Modell auch zur Untersuchung anderer Fragestellungen heranziehen zu können. Anpassungen am Aufbau des Biodomes können durch den Druck veränderter Bauteile vorgenommen werden.

Durch die Kombination von eigens entwickeltem Biodome und Thoraxsaugdrainage und dem hierdurch generierbaren Unterdruck kommt das Modell zum einen der Physiologie und Anatomie näher als die erwähnten kommerziell erhältlichen Systeme und ist somit besser für den experimentellen Einsatz geeignet. Zum anderen wurde hierdurch die kontinuierliche Echtzeitmessung von Luftleckagen realisiert. Das existiert in dieser Form bisher noch nicht und stellt eine Verbesserung bereits experimentell eingesetzter Modelle [17]–[19] zur Klebertestung dar. Bei diesen experimentellen Testungen von *Sealing*-Verfahren an Schweinelungen wurde als Luftleck nicht die austretende Luft gemessen. Entweder erfolgte die Quantifizierung durch Differenz aus inspiratorischen und expiratorischen Tidalvolumina und/oder makroskopisch unter Anwendung einer von Macchiarini et al. 1999 [9] erstmals beschriebenen Skala. Die Einteilung hierzu erfolgte im Rahmen der bereits beschriebenen Dichtigkeitsprobe der Lunge im „Kochsalzbad“, wobei keine sichtbaren Blasen Grad 0, eine zählbare Anzahl an Blasen Grad 1, Blasen im Strahl Grad 2 und sich verbindende Blasen Grad 3 entsprechen. Vollständige Abdichtung wurde dementsprechend bei Grad 0 angenommen. Die im etablierten Modell bestehende Möglichkeit der Echtzeitmessung von austretender Luft

sollte somit eine genauere Bestimmung des Luftlecks und der Abdichtung von *Sealing*-Verfahren ermöglichen.

Durch den modularen Aufbau sowie die additive Fertigung konnte das Modell im Vergleich zur Anschaffung der kommerziell erhältlichen Systeme zudem deutlich kostengünstiger realisiert werden. Außerdem wurde es von Anfang an für den experimentellen Einsatz geplant und lässt sich hierzu deutlich unkomplizierter anpassen.

Es ist somit gelungen ein vollwertiges *ex-vivo* Ventilations- und Perfusionsmodell mit künstlichem Thorax speziell für den experimentellen Einsatz zu erstellen.

4.5 Verbesserungsmöglichkeiten

4.5.1 Organentnahme

Eine Verbesserungsmöglichkeit wäre der Einsatz von Organen adulter oder zumindest älterer Tiere. Hierbei müssten weitere Tests zeigen, ob diese dann widerstandsfähiger gegenüber Ventilation sind und seltener ein Lungenödem entwickeln.

4.5.2 Organpreservation

Eine optimalerweise noch vor der Entnahme, ansonsten möglichst schnell nach der Entnahme, stattfindende antero- und retrograde Spülung mit vasodilatierenden Substanzen wie Prostaglandin E1 oder NO sowie Heparin sollte sich positiv auf die Entstehung von Ödemen auswirken [38]. Hierzu wäre die Verwendung der kommerziellen Lösungen, wie Perfadex® oder Steen-Solution™, eine Möglichkeit. Diese sind ebenso zur Aufbewahrung und Perfusion der Organe geeignet, um Schäden, speziell am Gefäßendothel zu vermeiden und damit bessere Voraussetzungen für eine Perfusion zu schaffen.

Empfehlenswert wäre ein kürzeres Intervall zwischen Organentnahme und Beginn der Versuche. Empfohlen wird eine Ischämiezeit von weniger als 8 Stunden. Hierdurch würde sich auch die Zeit auf Eis verkürzen. Generell wäre eine Lagerung zum Transport bzw. zur Aufbewahrung bis zum Versuchsbeginn, die 4° C nicht unterschreitet optimal [38]. Eine Lagerung auf Eis wäre eventuell zu kalt und somit potentiell organschädigend.

4.5.3 Versuchsaufbau

Um standardisierte Versuchsbedingungen zu erreichen, wäre für weitergehende Versuche der Einsatz der maschinellen Beatmung mit definierten Beatmungsparametern, sofern von den Organen tolerierbar, wünschenswert.

Sowohl die eigenen Erfahrungen als auch die Empfehlungen in der Literatur zeigen, dass eine ventilierte Lunge besser für eine Organperfusion geeignet ist [38]. Daher sollte das Organ vor Beginn der Perfusion zunächst bis zur Entfernung aller Atelektasen ventiliert werden.

Zu empfehlen wäre auch, die Organe vor Versuchsbeginn auf 37 °C zu temperieren und somit noch näher an den Bedingungen *in-vivo* arbeiten zu können. Dadurch könnte sich die Elastizität des Organs verändern, was sich wiederum positiv auf Widerstandsfähigkeit bei Ventilation auswirken könnte. Außerdem könnte sich die Temperaturerhöhung auch positiv auf die Adhäsion der *Sealing*-Verfahren auswirken.

Hinsichtlich des Biodomes wäre es denkbar eine Verschlussvorrichtung für den Deckel anzubringen, mit der auch ohne Ansaugen des Deckels bei -30 cm H₂O Luftdichtigkeit erreicht werden kann. Somit könnte der potentiell organschädigende Schritt des Ansaugens des Deckels überflüssig werden. Sofern das beschriebene 20 ml/min große Luftleck doch durch eine Undichtigkeit des Biodomes und hier speziell des Deckels verursacht werden würde, böten Modifikationen an dieser Stelle die Möglichkeit der vollständigen Abdichtung. Dies würde dann auch erlauben, die Messungen später als nach 5 Minuten durchzuführen.

4.6 Ausblick

Das Modell wurde als Plattformtechnologie geplant und etabliert und steht zur Klärung verschiedenster thoraxchirurgischer Fragestellungen zur Verfügung.

Eine Möglichkeit wären umfangreichere *Sealing*-Testungen.

Eine weitere, bereits durchgeführte Anwendungsmöglichkeit des Biodomes ist die Verwendung als OP-Simulator. Hierzu wurden im 3D-Verfahren Rippenmodelle erstellt, über der Lunge in den Biodome integriert und der Biodome mit Kunsthaut (mit Silikonkautschuk (Dragon Skin 30/1, KauPo, Spaichingen) bezogenes Spannbettlaken) überzogen. Somit konnten die anatomischen und physiologischen Bedingungen im Thorax simuliert werden. An diesem Modell lassen sich thoraxchirurgische Operationsmethoden, vor allem minimalinvasive Techniken, simulieren und üben (siehe Abb. 23). Zusätzlich zur Simulation der Eingriffe können mit diesem *Setting* bzw. grundsätzlich am Modell auch der Einsatz anderer chirurgischer Instrumente oder OP-Hilfsmittel geübt oder getestet werden.

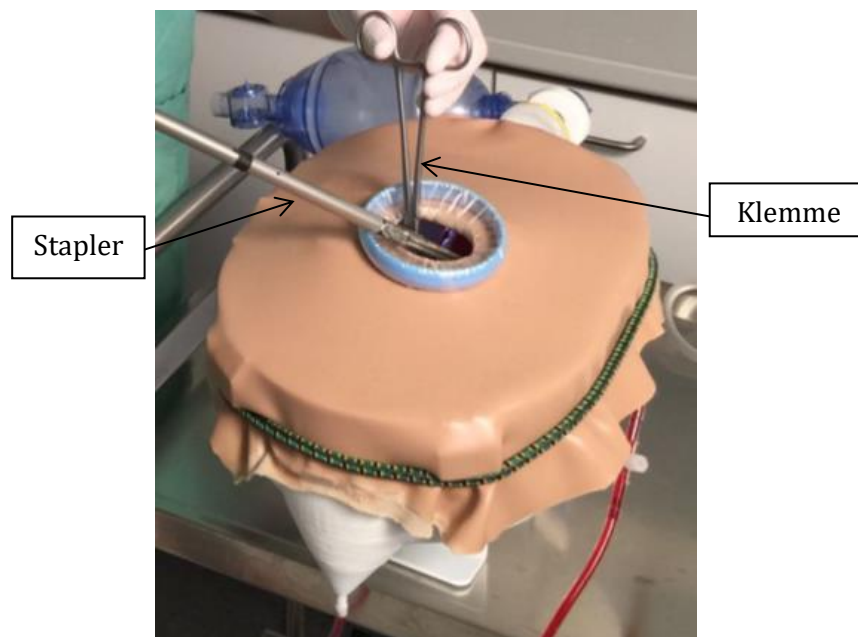


Abb. 23: Simulation eines minimalinvasiven thorakoskopischen Eingriffs am Biodome

Vorstellbar sind ebenso testweise Behandlungen der Organe mit Medikamenten in Dosen, die *in-vivo* nicht verträglich wären. Vergleichbare Experimente konnten bereits sowohl an menschlichen Organen [40] als auch im Tierversuch [41] realisiert werden. Ein Vorteil des vorliegenden Modells wäre abermals der Biodome mit generierbarem

Unterdruck, was eine nochmals physiologischere Simulation der Bedingungen *in-vivo* erlaubt.

Eine weitere Anwendungsmöglichkeit wären Untersuchungen des perfundierten und/oder ventilierten Organs im Biodome mit radiologischen Bildverfahren. Hierbei könnten auch Untersuchungen des Gefäßsystems durch Kontrastmittelgaben während laufender Perfusion über das Schlauchsystem erfolgen. Ebenso könnten radiologisch-interventionelle Verfahren, wie z. B. kathetergestützte Interventionen, simuliert werden. Auch bronchoskopisch gestützte thermisch ablativ Verfahren könnten am Modell getestet und geübt werden.

Weitere experimentelle Anwendungsmöglichkeiten ergeben sich für strahlen- sowie hochdosierte chemotherapeutische Behandlungen von Neoplasien der Lunge.

Grundsätzlich sind in der Zukunft auch weitere biomedizinische Experimente am *ex-vivo* Modell denkbar.

5 Zusammenfassung

Die pulmopleurale Luftfistel stellt eine häufige Komplikation nach thoraxchirurgischen Eingriffen dar, die zu einer verlängerten Liegedauer der Thoraxsaugdrainage und sich hieraus ergebenden Nachteilen für die Patienten führen kann. Um das Risiko bzw. die Dauer der pulmopleuralen Luftfistel zu reduzieren, werden in der Klinik, neben anderen Verschlusstechniken, eine Reihe von *Sealing*-Verfahren eingesetzt, für deren Vergleichbarkeit es jedoch keine verwertbaren Daten gibt.

In der vorliegenden Arbeit wurde ein modular aufgebautes, speziell zur Klärung thoraxchirurgischer Fragestellungen konzipiertes *ex-vivo* Lungenmodell entwickelt. Die Einzelkomponenten sind eine Rollpumpe, ein Hartschalen-Reservoir, eine Beatmungsmaschine, eine Thoraxsaugdrainage und ein eigens entwickelter Biodome. Mit diesem System konnten Lungen perfundiert und ventiliert, ein Unterdruck erzeugt sowie Luftleckagen in Echtzeit gemessen werden. Im Rahmen des *proof-of-concept* wurden drei häufig in der Klinik verwendete *Sealing*-Verfahren getestet (n=12). Hierzu wurden Schweinelungen im Modell ventiliert, ein künstliches Luftleck gesetzt, dieses quantifiziert und eines der *Sealing*-Verfahren angewendet. Deren Wirksamkeit wurde durch Bestimmung der Reduktion des Luftlecks nach Anwendung getestet.

Die *ex-vivo* Perfusion der Organe führte zur Entstehung von Lungenödemen, sodass die weiteren Versuche ohne Perfusion durchgeführt wurden. Bei der maschinellen Ventilation kam es bei einigen Organen zu Einrissen. Daher wurde die Ventilation auf eine manuelle Beatmung umgestellt. Für jedes *Sealing*-Verfahren wurden vier Versuche durchgeführt. Mit Ausnahme eines Versuchs zeigten sich bei allen gute bis sehr gute (vollständige) Reduktionen der Luftfisteln. Langzeitmessungen ergaben konstante Abdichtungen.

Es ist gelungen, ein speziell für die experimentelle Anwendung konzipiertes *ex-vivo* Lungenmodell zu entwickeln, welches als Plattformtechnologie in Zukunft auch zur Klärung anderer Fragestellungen eingesetzt werden kann. Die Echtzeit-Luftleckmessung sowie der erzeugbare Unterdruck im Biodome stellen Verbesserungen zu bereits durchgeführten experimentellen Testungen dar.

Weitere Optimierung der Perfusion und Ventilation sind nötig, um noch physiologische und standardisierte Testbedingungen zu erreichen.

Literaturverzeichnis

- [1] B. Kılıç *et al.*, "A prospective randomized trial comparing homologous and autologous fibrin sealants for the control of alveolar air leak," *J. Thorac. Dis.*, vol. 9, no. 9, pp. 2915–2922, Sep. 2017.
- [2] A. Abolhoda, D. Liu, A. Brooks, and M. Burt, "Prolonged Air Leak Following Radical Upper Lobectomy: An Analysis of Incidence and Possible Risk Factors," *Chest*, vol. 113, no. 6, pp. 1507–1510, Jun. 1998.
- [3] A. Linder *et al.*, "Postoperative chest tube management: snapshot of German diversity.," *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.*, vol. 15, no. 4, pp. 622–6, Oct. 2012.
- [4] D. E. Wood, L. M. Lauer, A. Layton, and K. B. Tong, "Prolonged length of stay associated with air leak following pulmonary resection has a negative impact on hospital margin.," *Clinicoecon. Outcomes Res.*, vol. 8, pp. 187–95, 2016.
- [5] U. Anegg, R. Rychlik, and F. Smolle-Juttner, "Do the benefits of shorter hospital stay associated with the use of fleece-bound sealing outweigh the cost of the materials?," *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.*, vol. 7, no. 2, pp. 292–296, Dec. 2007.
- [6] H. Winter, "Komplikationsmanagement nach thoraxchirurgischen Eingriffen," in *Komplikationsmanagement in der Chirurgie: Allgemeinchirurgie - Viszeralchirurgie - Thoraxchirurgie*, M. Rentsch, A. Khandoga, M. Angele, and J. Werner, Eds. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2015, pp. 298–299.
- [7] G. Rocco *et al.*, "The use of sealants in modern thoracic surgery: a survey," *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.*, vol. 9, no. 1, pp. 1–3, Jul. 2009.
- [8] T. Fabian, J. A. Federico, and R. B. Ponn, "Fibrin glue in pulmonary resection: a prospective, randomized, blinded study," *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 75, no. 5, pp. 1587–1592, May 2003.
- [9] P. Macchiarini, J. Wain, S. Almy, and P. Darteville, "Experimental and clinical evaluation of a new synthetic, absorbable sealant to reduce air leaks in thoracic operations," *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 117, no. 4, pp. 751–8, Apr. 1999.
- [10] M. S. Allen *et al.*, "Prospective randomized study evaluating a biodegradable polymeric sealant for sealing intraoperative air leaks that occur during pulmonary resection," *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 77, no. 5, pp. 1792–1801, May 2004.
- [11] P. Tansley, F. Al-Mulhim, E. Lim, G. Ladas, and P. Goldstraw, "A prospective, randomized, controlled trial of the effectiveness of BioGlue in treating alveolar air leaks," *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 132, no. 1, pp. 105–112, Jul. 2006.
- [12] C. Lequaglie, G. Giudice, R. Marasco, A. Della Morte, and M. Gallo, "Use of a sealant to prevent prolonged air leaks after lung resection: a prospective randomized study," *J. Cardiothorac. Surg.*, vol. 7, p. 106, Oct. 2012.

- [13] P. L. Filosso, E. Ruffini, A. Sandri, P. O. Lausi, R. Giobbe, and A. Oliaro, "Efficacy and safety of human fibrinogen-thrombin patch (TachoSil®) in the treatment of postoperative air leakage in patients submitted to redo surgery for lung malignancies: a randomized trial," *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.*, vol. 16, no. 5, pp. 661–6, May 2013.
- [14] F. Zaraca *et al.*, "Cost-effectiveness analysis of sealant impact in management of moderate intraoperative alveolar air leaks during video-assisted thoracoscopic surgery lobectomy: a multicentre randomised controlled trial," *J. Thorac. Dis.*, vol. 9, no. 12, pp. 5230–5238, Dec. 2017.
- [15] G. Malapert, H. A. Hanna, P. B. Pages, and A. Bernard, "Surgical sealant for the prevention of prolonged air leak after lung resection: meta-analysis," *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 90, no. 6, pp. 1779–1785, 2010.
- [16] J. Belda-Sanchís, M. Serra-Mitjans, M. Iglesias Sentis, and R. Rami, "Surgical sealant for preventing air leaks after pulmonary resections in patients with lung cancer," *Cochrane Database Syst. Rev.*, Jan. 2010.
- [17] R. Zhang *et al.*, "TissuePatch™ as a novel synthetic sealant for repair of superficial lung defect: in vitro tests results," *Ann. Surg. Innov. Res.*, vol. 6, no. 1, p. 12, 2012.
- [18] R. Zhang, M. Bures, K. Höffler, D. Jonigk, A. Haverich, and M. Krueger, "In vitro comparison of two widely used surgical sealants for treating alveolar air leak," *Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 62, no. 8, pp. 705–9, Dec. 2014.
- [19] M. Bures *et al.*, "Albumin-glutaraldehyde glue for repair of superficial lung defect: an in vitro experiment," *J. Cardiothorac. Surg.*, vol. 11, no. 1, p. 63, Apr. 2016.
- [20] A.-F. Popov *et al.*, "Ex Vivo Lung Perfusion – State of the Art in Lung Donor Pool Expansion," *Res*, vol. 21, pp. 9–14, 2015.
- [21] G. Makdisi, T. Makdisi, T. Jarmi, and C. C. Caldeira, "Ex vivo lung perfusion review of a revolutionary technology," *Ann. Transl. Med.*, vol. 5, no. 17, p. 343, Sep. 2017.
- [22] M. Cypel *et al.*, "Normothermic Ex Vivo Lung Perfusion in Clinical Lung Transplantation," *N. Engl. J. Med.*, vol. 364, no. 15, pp. 1431–1440, Apr. 2011.
- [23] A. Carrel and C. A. Lindbergh, "THE CULTURE OF WHOLE ORGANS," *Science*, vol. 81, no. 2112, pp. 621–3, Jun. 1935.
- [24] DSO, "Jahresbericht Organspende und Transplantation 2016," 2017. [Online]. Available: https://www.dso.de/uploads/tx_dsodl/JB_2016_Web.pdf. [Accessed: 25-Jan-2018].
- [25] S. Steen *et al.*, "First Human Transplantation of a Nonacceptable Donor Lung After Reconditioning Ex Vivo," *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 83, no. 6, pp. 2191–2194, 2007.

- [26] M. a Roman, S. Nair, S. Tsui, J. Dunning, and J. S. Parmar, "Ex vivo lung perfusion: a comprehensive review of the development and exploration of future trends," *Transplantation*, vol. 96, no. 6, pp. 509–18, 2013.
- [27] G. Warnecke *et al.*, "Normothermic perfusion of donor lungs for preservation and assessment with the Organ Care System Lung before bilateral transplantation: a pilot study of 12 patients," *Lancet*, vol. 380, no. 9856, pp. 1851–1858, Nov. 2012.
- [28] "OCS™ Lung: TransMedics, Inc." [Online]. Available: http://www.transmedics.com/wt/redirect/lung_preservation_med.html. [Accessed: 07-Feb-2018].
- [29] "XVIVO Perfusion | XPS™ - XVIVO Perfusion." [Online]. Available: <http://www.xvivoperfusion.com/products/xps/>. [Accessed: 07-Feb-2018].
- [30] R. Larsen, T. Ziegenfuß, and A. Mathes, "Beatmungsformen: Übersicht," in *Beatmung*, Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2018, pp. 249–262.
- [31] "Organ preservation system," 24-Sep-2010. [Online]. Available: <https://patents.google.com/patent/US9320269B2/en>. [Accessed: 19-Mar-2018].
- [32] M. Pawlowski, "Entwicklung und Fertigung eines intelligenten Behältersystems zur optimierten Lagerung von Transplantationsorganen und Aufrechterhaltung der Vitalfunktionen," Magdaburg, 2016.
- [33] "Thopaz Digitales Thoraxdrainagesystem | Herz-/Thoraxdrainage | Medela." [Online]. Available: <https://www.medela.de/healthcare/produkte/thoraxdrainage/thopaz>. [Accessed: 01-Mar-2018].
- [34] D. Bösch, "Lungengefäßerkrankungen," in *Lunge und Atemwege*, Berlin, Heidelberg: Springer, Berlin, Heidelberg, 2014, pp. 106–107.
- [35] H.-C. Pape, A. Kurtz, and S. Silbernagl, Eds., "Stofftransport in AustauschgefäßenStofftransport," in *Physiologie*, Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2014, pp. 235–238.
- [36] "XVIVO Perfusion | Perfadex® - XVIVO Perfusion." [Online]. Available: <http://www.xvivoperfusion.com/products/perfadex/>. [Accessed: 19-Mar-2018].
- [37] "XVIVO Perfusion | Steen Solution™ - XVIVO Perfusion." [Online]. Available: <http://www.xvivoperfusion.com/products/steen-solution/>. [Accessed: 19-Mar-2018].
- [38] L. Munshi, S. Keshavjee, and M. Cypel, "Donor management and lung preservation for lung transplantation," *Lancet Respir. Med.*, vol. 1, no. 4, pp. 318–328, Jun. 2013.
- [39] R. Larsen, T. Ziegenfuß, and A. Mathes, "Auswirkungen und Komplikationen der Beatmung," in *Beatmung*, Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2018, pp. 383–385.

- [40] A. Andreasson *et al.*, "The effect of ex vivo lung perfusion on microbial load in human donor lungs," *J. Hear. Lung Transplant.*, vol. 33, no. 9, pp. 910–916, Sep. 2014.
- [41] N. Zinne *et al.*, "Treatment of infected lungs by ex vivo perfusion with high dose antibiotics and autotransplantation: A pilot study in pigs," *PLoS One*, vol. 13, no. 3, p. e0193168, Mar. 2018.

Danksagung

Die Durchführung dieser Promotionsarbeit war nur mit der Unterstützung einiger Beteiligter möglich. Daher möchte ich mich ausdrücklich bedanken bei...

... Dr. Patrick Zardo für die Überlassung dieses spannenden Themas sowie die Betreuung in den ersten Jahren der Promotionsarbeit,

... meinem Doktorvater Prof. Dr. Thorsten Walles für die unkomplizierte Übernahme der Betreuung der Arbeit sowie die hervorragende Unterstützung, ohne die die Fertigstellung der Arbeit nicht möglich gewesen wäre,

... Marion Möckel für die unermüdliche Unterstützung bei organisatorischen Problemen, sowie bei der Durchführung der Versuche,

... Christoph Maeß für die, nicht selten in der Freizeit stattgefundene, fachliche Unterstützung über die gesamte Dauer des Projekts,

... Marcel Pawlowski für die Planung und die Fertigung des Biodomes,

... Nino Baldok für die wertvolle Hilfe bei der Formatierung der Arbeit,

... dem Fraunhofer-Translationszentrum für Regenerative Therapien in Würzburg unter der Leitung von Prof. Dr. Heike Walles, hier besonders Dr. Anja Schröder für die Möglichkeit der Organentnahmen und die Unterstützung bei selbiger,

... meinen Eltern, ohne deren bedingungslose Unterstützung weder das lange Studium noch die Durchführung und Fertigstellung dieser Arbeit möglich gewesen wären.

Erklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

„Entwicklung eines *ex-vivo* Lungenmodells für thoraxchirurgische Forschungsansätze“

in der Universitätsklinik für Herz- und Thoraxchirurgie mit Unterstützung durch Herrn Prof. Dr. med Thorsten Walles und Herrn Dr. med. Patrick Zardo

ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, den 06.08.2018

Lebenslauf

Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten.