

Aus dem Institut für Chirurgische Forschung
(im Walter-Brendel-Zentrum für experimentelle Medizin, WBex)
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Leiter: Professor Dr. med. U. Pohl

und der
Klinik für Anaesthesiologie
Direktor: Professor Dr. med. B. Zwißler

**Inhalative Perfluorohexantherapie
beim endotoxininduzierten akuten Lungenschaden:
Wirkung auf Gasaustausch, pulmonalen Vasotonus und Rechtsherzfunktion**

Eine tierexperimentelle Untersuchung am narkotisierten Hausschwein

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von Anja Silvia Hanser
aus Lindau
2010

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:

Prof. Dr. med. B. Zwißler

Mitberichterstatter:

Prof. Dr. med. U. Pohl

Prof. Dr. med. O. Eickelberg

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter:

PD Dr. med. habil. G. Kemming

Dekan:

Prof. Dr. med. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung:

07.10.2010

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	5
1.1	Definition des akuten Lungenversagens	6
1.2	Pathophysiologie des akuten Lungenversagens	6
1.3	Leitsymptome des ARDS	11
1.4	Therapie des ARDS	12
1.5	Liquid Ventilation	18
1.6	Perfluorocarbone	23
1.7	Untersuchte Substanz	25
1.8	Studienlage zur Vaporisation von Perfluorohexan	27
1.9	Experimenteller Lungenschaden	28
1.10	Fragestellung	29
2	Material und Methoden.....	31
2.1	Experimentelles Modell	31
2.2	Anästhesie	31
2.3	Chirurgische Präparation	32
2.4	Endotoxin-induzierter Lungenschaden	34
2.5	Vaporisation	35
2.6	Radiologischer Depositionsnachweis.....	37
2.7	Versuchsablauf	41
2.8	Messparameter und -methoden	42
2.8.1	<i>Hämodynamik.....</i>	<i>42</i>
2.8.2	<i>Gasaustausch und Globalparameter des Sauerstofftransportes</i>	<i>44</i>
2.8.3	<i>Lungenmechanik.....</i>	<i>47</i>
2.8.4	<i>Pulmonalarterieller Vasotonus</i>	<i>47</i>
2.8.5	<i>Rechtsherzfunktion</i>	<i>49</i>
2.9	Statistik	51
3	Ergebnisse.....	53
3.1	Hämodynamik	53
3.2	Gasaustausch	58
3.3	Globalparameter des Sauerstofftransportes.....	63
3.4	Lungenmechanik	69
3.5	Pulmonalarterieller Vasotonus und Rechtsherzfunktion.....	72
4	Diskussion	84
4.1	Zusammenfassung der Hauptergebnisse	84
4.2	Diskussion der Fragestellung	85
4.3	Diskussion der Methoden.....	85
4.3.1	<i>Diskussion des experimentellen Modells.....</i>	<i>85</i>
4.3.2	<i>Diskussion der Messmethoden</i>	<i>89</i>
4.4	Diskussion der Ergebnisse	94
4.4.1	<i>Diskrepanz zu bisheriger PFH-Vaporisations-Studie</i>	<i>94</i>
4.4.2	<i>Hämodynamik.....</i>	<i>97</i>
4.4.3	<i>Gasaustausch.....</i>	<i>97</i>

4.4.4	<i>Globalparameter des Sauerstofftransportes</i>	100
4.4.5	<i>Lungenmechanik</i>	100
4.4.6	<i>Pulmonalarterieller Vasotonus und Rechtsherzfunktion</i>	101
4.4.7	<i>Zusammenfassender Erklärungsansatz</i>	103
4.5	Schlußfolgerung	107
5	Zusammenfassung	109
6	Anhang	111
7	Abbildungsverzeichnis	113
8	Tabellenverzeichnis	115
9	Literaturverzeichnis	116
10	Danksagung	137

1 Einleitung

Erstmals wurde am 12. August 1967 im Lancet ein Krankheitsbild von David Ashbaugh et al. beschrieben, das die Kliniker als „Acute Respiratory Distress Syndrome“, kurz ARDS bezeichnen [8]. Ashbaugh beobachtete an 12 Patienten ein Krankheitsbild, das sich durch respiratorisches Versagen, auf Sauerstofftherapie refraktäre Zyanose, verminderte Lungendehnbarkeit und diffuse Infiltrate kennzeichnet.

Ausgelöst wird dieses klinische Syndrom durch unterschiedliche Noxen. Unterteilt wird hierbei in pulmonale, direkte Ursachen und extrapulmonale, indirekte Auslöser. Zu den pulmonalen Ursachen zählen, Aspiration, infektiöse Pneumonie, toxische Inhalation, Lungenkontusion und Beinahe-Ertrinken. Die extrapulmonalen Auslöser werden angeführt von Sepsis, der häufigsten Ursache eines ARDS, Schock, nicht den Thorax betreffendes Trauma, mehrere Bluttransfusionen, Pankreatitis, kardiopulmonaler Bypass, disseminierte intravasale Gerinnung, Überdosis von Drogen wie Opiaten und andere Infektionen [81],[45], [83],[16]. Es entsteht eine fulminante, unspezifische Entzündungsreaktion der gesamten Lunge [16],[156]. Im Vordergrund der Erkrankung steht eine schwere Gasaustauschstörung. Die eingeschränkte Oxygenierbarkeit des Blutes führt zum Abfall des arteriellen Sauerstoffgehaltes. Als Hauptsymptom resultiert Dyspnoe. Die Inzidenz des ARDS ist hoch und wird regional in sehr unterschiedlicher Häufigkeit angegeben. In der europäischen ALIVE Study [25] wurde die Inzidenz des ARDS bei Aufnahme auf die Intensivstation mit 7,1 % berechnet, bei Aufnahme von beatmeten Patienten mit 16,1 %. In Brasilien wurde in einer 1301 Patienten umfassenden Studie die Häufigkeit des ALI mit 3,8 %, die des ARDS mit 2,3 % bei Aufnahme auf die Intensivstation berechnet [40]. In den Vereinigten Staaten von Amerika variieren die Angaben zur Inzidenz von 75 / 100000 Einwohner / Jahr (1972) zu 1,5 - 8,4 / 100000 Einwohner / Jahr (90er Jahre) [82]. In Anlehnung an Rubenfeld et al. [154] geben Deja et al. [31] eine Übersicht zur Inzidenz des akuten Lungenversagens. Diese variiert in unterschiedlichen Regionen von 1,5 - 3,5 / 100000 Einwohner / Jahr auf Gran Canaria [144] über 3,0 - 88,6 / 100000 Einwohner / Jahr in Berlin [108] zu 22 - 87 / 100000 Einwohner / Jahr für das ALI [53] und 17 - 26 / 100000 Einwohner / Jahr für das ARDS [125] in den USA.

Deja et al. sehen einen Grund für die großen Unterschiede der Häufigkeitsangaben in der eingeschränkten Beurteilbarkeit des ARDS-Schweregrades aufgrund der Definition.

Das höchste Risiko ein ARDS zu entwickeln betrifft Patienten mit einer Sepsis (Inzidenz 42,6 %). Trotz vielseitiger Therapieansätze wird die Letalität des ARDS in der Literatur bis 62 % angegeben [16] (22,6 % [25], 50 % [40], Sterblichkeit ARDS 54,5 %, ALI 23,1 % [31]).

Die Angaben zur Mortalität des ARDS variieren ebenfalls sehr stark, da die in der Definition festgelegten Kriterien des ARDS Interpretations- und Handlungsspielräume offenlassen und somit den Schweregrad des ARDS nicht ausreichend beschreiben.

Bei intensivmedizinisch behandelten Patienten mit ähnlichem Verletzungsmuster steigen die Kosten rapide, sobald die Betroffenen an einem ARDS erkranken (\$ 267037 vs. \$ 136680) [155]. Da die Patienten vorwiegend jung sind, ergeben sich pro gewonnenes Lebensjahr dennoch vergleichsweise niedrige Kosten [174].

1.1 Definition des akuten Lungenversagens

1994 wurden in der amerikanisch-europäischen Konsensuskonferenz einheitliche Kriterien für den akuten Lungenschaden (acute lung injury, ALI) in leichterem, als auch für das akute Lungenversagen (acute respiratory distress syndrome, ARDS) in schwererer Ausprägung definiert [16].

Beide Krankheitsbilder beginnen akut. Im Röntgenthoraxbild in p.-a.-Aufnahme finden sich bilaterale Infiltrate als Zeichen eines Ödems. Zum Ausschluss eines kardiogenen Lungenödems muss entweder der über einen Pulmonalkatheter gemessene pulmonalkapilläre Verschlussdruck weniger als 18 mmHg betragen oder echokardiographisch darf kein Hinweis auf eine Hypertension des linken Vorhofs bestehen. Im Grad der Gasaustauschstörung unterscheiden sich beide Krankheitsbilder. Bei Beatmung mit reinem Sauerstoff weist der Betroffene einen Oxygenierungsindex (P_{aO_2} / F_iO_2) von ≤ 300 mmHg beim akuten Lungenschaden (ALI) und einen Oxygenierungsindex (P_{aO_2} / F_iO_2) von ≤ 200 mmHg beim akuten Lungenversagen (ARDS) auf, unabhängig von der Einstellung des positiv endexpiratorischen Druckes (PEEP) [98],[7].

1.2 Pathophysiologie des akuten Lungenversagens

Das akute Lungenversagen / der akute Lungenschaden entwickelt sich auf dem Boden einer pulmonal-vaskulären Entzündungsreaktion. Schauplatz der Entzündung ist die alveolo-kapilläre Schranke. Diese setzt sich aus dem mikrovaskulären Endothel und dem alveolären

Epithel zusammen. In physiologischem Zustand besteht diese Barriere aus einem normal breiten Interstitium, dem Surfactant-Film, Alveolarmakrophagen und Pneumozyten.

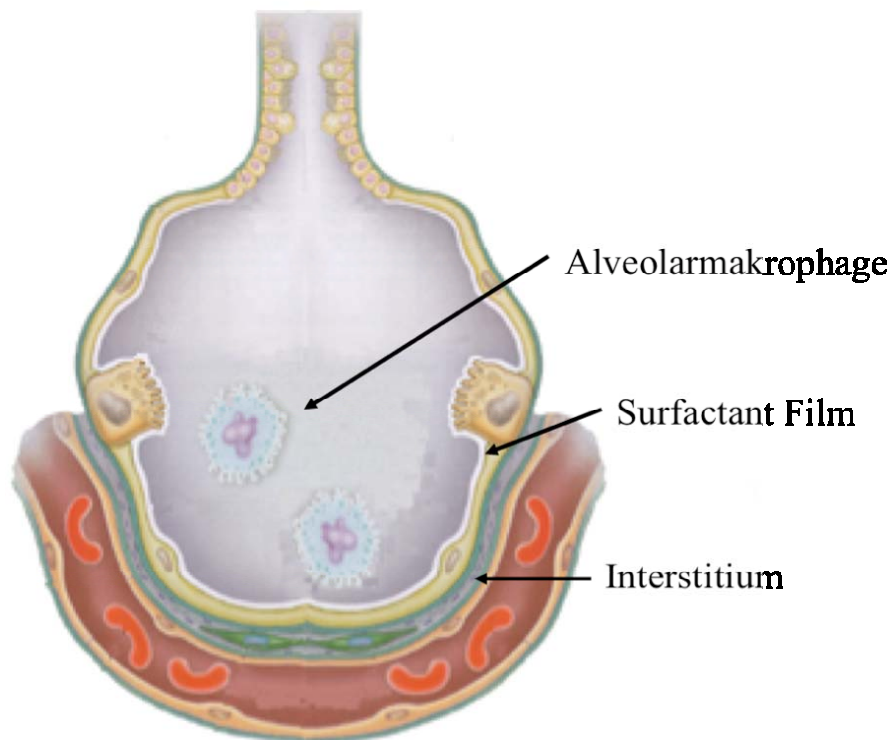


Abb. 1.2.1: Gesunde Alveole
Modifiziert nach [178].

Eine auslösende Noxe, mechanischer, toxischer oder infektiöser Natur kann über Atemwege oder Blut in die Lunge gelangen.

Tritt die auslösende Noxe über die Atemwege ein, werden Alveolarmakrophagen aktiviert. Das angeborene Immunsystem kann bestimmte Strukturen auf pathogenen Mikroorganismen erkennen, die sogenannten pathogenassoziierten molekularen Muster (Pathogen-Associated Molecular Patterns = PAMP). Unter den PAMP nimmt bakterielles Lipopolysaccharid (LPS) die bedeutendste Rolle ein. Neben vielen anderen Zellen verfügen insbesondere Makrophagen über entsprechende Muster-Erkennungsrezeptoren. Lipopolysaccharid bindet zunächst an Lipopolysaccharid-binding-Protein (LBP), das sich auf der Oberfläche der Epithelien der Luftwege befindet und einen Teil des unspezifischen Immunsystems bildet. LBP transportiert fremde Substanzen zu den Monozyten und Makrophagen. Auf der Oberfläche von Alveolarmakrophagen und Monozyten des Blutes befinden sich CD14-Rezeptoren, welche den LBP-LPS-Komplex binden. Nach Aggregation von LBP-LPS mit CD14 und unterstützt durch das Protein MD2 erfolgt eine Bindung an den transmembran gelegenen Toll-Like-Rezeptor-4 (TLR-4). Dieser trägt maßgeblich dazu bei, dass Endotoxin in die Zelle

internalisiert wird, woraufhin eine Signaltransduktionskaskade gestartet wird. Letztlich wird in der Zelle der Transkriptions Faktor NF- κ B aktiviert, der für die Translation von mehreren Genen zu Proteinen, wie z.B. den proinflammatorischen Mediatoren zuständig ist [2],[110],[26],[136].

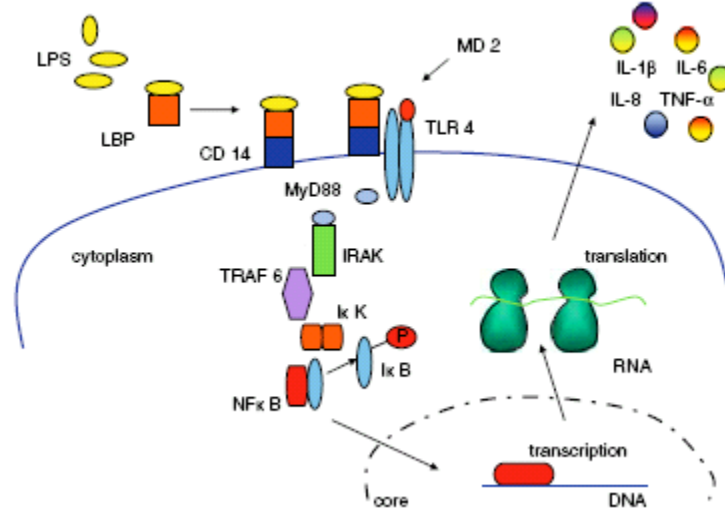


Abb. 1.2.2: Erkennungssystem des angeborenen Immunsystems

Signalübermittlung nach Aktivierung durch LPS von Toll-ähnlichen Rezeptoren bis zur Induktion von Immunantwort- und Entzündungszeichen.

Modifiziert nach [110],[26].

Aktivierte Alveolarmakrophagen sezernieren Zytokine wie Interleukin -1, -6, -8 und -10 und Tumor Nekrose Faktor- α (TNF- α). Dies führt zu einer Aktivierung von neutrophilen Granulozyten, die daraufhin Leukotriene, Oxidantien, Platelet-activating factor (PAF) und Proteasen freisetzen. Inhibitoren und Plasmabestandteile schädigen surfactantproduzierende Alveolarepithelzellen Typ II und inaktivieren Surfactant, woraufhin die Surfactantfunktion und -konzentration abfällt. Im Verlauf verdickt sich die interstitielle Schicht und alveolarseitig entstehen hyaline Membranen [178].

Die Kapillarendothelzellen sind an der Regulation des Gefäßtonus sowie des Blutflusses beteiligt, spielen eine wichtige Rolle bei der Angiogenese und regulieren die Balance zwischen pro- und antiinflammatorischen Mediatoren im Rahmen einer Endotoxinämie. Erreicht die auslösende Noxe via Blutweg die Lunge, wie bei Endotoxinämie, wird die Endothelfunktion durch zytoplasmatische Schwellung, Fragmentationen und Ablösung von der Basalmembran mit konsekutiver Dysfunktion gestört.

Zunächst wird das Komplementssystem aktiviert, wodurch die Barrierefunktion des Kapillarendothels und des alveolären Epithels gestört wird. Besondere Membranstrukturen,

z.B. Lipopolysaccharide, machen Fremdzellen für das Komplementsystem auffällig. Beim alternativen Aktivierungsweg des Komplementsystems wird das Startsignal für den Ablauf der entsprechenden Enzymkaskade über Membranpolysaccharide pathogener Mikroorganismen gegeben. Diese Aktivierung erfolgt ohne Beteiligung von Antikörpern. Die Proteine der Komplementkaskade, im besonderen das Spaltprodukt C3 des alternativen Aktivierungsweges wirken chemotaktisch auf neutrophile Granulozyten und führen zur Freisetzung von vasoaktiven und permeabilitätsteigernden Substanzen, wie Histamin, aus Mastzellen.

Die so stimulierten neutrophilen Granulozyten und Alveolarmakrophagen und Endothelzellen setzen ihrerseits Entzündungsmediatoren frei. Dazu zählen Zytokine (IL-1, -6, -8, -10), TNF- α , Proteasen, Eikosanoide und Radikale, wie Superoxidanionen und Oxidantien wie Wasserstoffperoxid sowie Plättchenaktivatoren, wie den Platelet-activating factor (PAF) und Stickstoffmonoxid (NO). Neuere Untersuchungen zeigen, dass dabei nicht nur proinflammatorische Zytokine eine Rolle spielen, sondern auch die Balance zwischen pro- und antiinflammatorischen Mediatoren eine besondere Wichtigkeit erfährt [178].

Stickstoffmonoxid erhält die endotheliale Zellintegrität, da es zum einen die Interaktion zwischen Endothel und proinflammatorischen Zellen beeinflusst und zum anderen die Leukozyten-, Monozyten- und Thrombozytenadhäsion und -aggregation hemmt. Weitere endothelprotektive Wirkungen des NO liegen in der Mastzellstabilisierung sowie in der Inhibierung der Permeabilitätserhöhung an Epithelien. Auf die durch Endotoxin freigesetzten Superoxidanionen und Wasserstoffperoxid übt NO seine Wirkung als Radikalfänger aus. Allerdings werden bei erhöhten NO-Konzentrationen, wie bei einer Sepsis, auch toxische Eigenschaften auf körpereigene Zellen beschrieben [38].

Bei Endotoxinämie steht eine vermehrte Expression von prokoagulatorischen Faktoren, wie Tissue-Factor, Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1 einer verminderten Synthese von antikoagulatorischen Faktoren, wie Thrombomodulin oder Heparan gegenüber. Aufgrund einer vermehrten Expression von Adhäsionsmolekülen auf der Endotheloberfläche haften Leukozyten am Endothel fest. Die Adhärenz der neutrophilen Granulozyten am Gefäßendothel bewirkt die Zerstörung der endothelialen Integrität mit vermehrter Plasmaextravasation und Transmigration dieser Zellen ins Gewebe. Endotoxine fördern die Neutrophilenakkumulation und erhöhen die pulmovaskuläre Permeabilität [173]. Pathophysiologisch bedeutend sind bei der Leukozyten-Endothel-Interaktion die Mastzellen. Die Leukozytentransmigration verläuft in drei Schritten:

Die genannten inflammatorischen Mediatoren fördern die Expression von Adhäsionsmolekülen auf der Leukozyten- (L-Selektine, PSGL-1) und Endotheloberfläche (P- und E-Selektine). Diese verlangsamen den Leukozytenfluss und erleichtern so das Leukozytenrollen. Das Abrollen verlängert die Kontaktzeit der Leukozyten mit der Endotheloberfläche, wodurch es ebenfalls mediatorenvermittelt zu einer vermehrten Expression von β 2-Integrinen auf der Leukozytenoberfläche kommt. Integrine zusammen mit den ICAM-1-Rezeptoren ermöglichen eine stabile Leukozytenadhärenz, genannt Leukozytensticking. Das Sticking bildet die Grundlage der Diapedese (Auswanderung) und aktiven Transmigration der Leukozyten durch die Wand der Kapillaren in das umliegende Gewebe [99].

Insbesondere im Rahmen einer Endotoxinämie schädigen adhärenente Leukozyten durch die Sekretion von Sauerstoffradikalen, H_2O_2 und Proteasen (wie Elastase) [10], durch Verstärkung endothelschädigender Effekte von inflammatorischen Mediatoren (wie $TNF-\alpha$) [11] sowie durch die Leukozytenemigration zusätzlich das Endothel. Die proinflammatorisch aktivierte Mikrozirkulation mit endothelialer Dysfunktion mündet im Verlust der Barrierefunktion mit Entwicklung einer Hyperpermeabilität. Inflammatorische Mediatoren wie IL-1, IL-6 und $TNF-\alpha$ führen zu Aktin-Myosin-Interaktionen, die parazelluläre Spalten zur Folge haben. Auch dem Hitze-Schock-Protein 27 wird dabei eine modulatorische Funktion zugeschrieben [46],[57],[67]. Verstärkt wird die proinflammatorische Reaktion bei Endotoxinämie durch eine gesteigerte Apoptoserate der Endothelzellen sowie Lipopolysaccharid-induzierte verminderte DNA-, RNA- und Proteinsynthese. Die entstehenden Endothelnekrosen tragen zusätzlich zur Genese der Hyperpermeabilität bei.

Infolge der alveolären Entzündung und des Endothelschadens entwickelt sich das beschriebene Permeabilitätslungenödem mit schwerer Gasaustauschstörung. Der ödembedingt hohe Gewebedruck, die thrombosierte Mikrostrombahn und die hypoxisch pulmonale Vasokonstriktion führen zur pulmonalen Hypertonie. Aufgrund hoher Nachlast droht eine rechtsventrikuläre Dysfunktion [178],[183],[28].

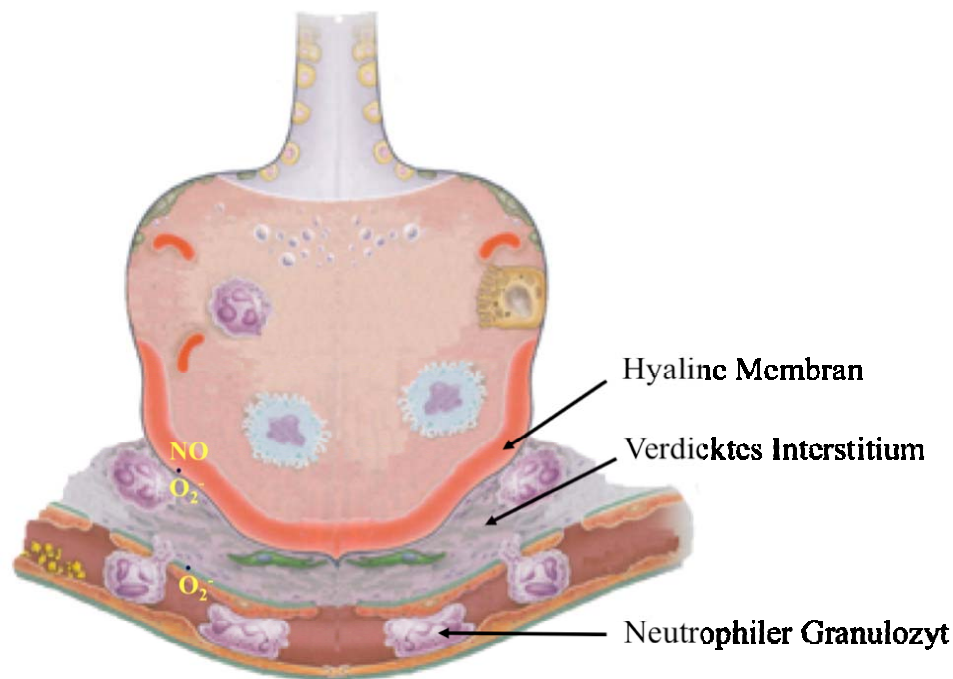


Abb. 1.2.3: Pathophysiologische Veränderungen der Alveole beim ARDS
 Modifiziert nach [178].

1.3 Leitsymptome des ARDS

Hauptleitsymptom des akuten Lungenversagens ist Dyspnoe. Dabei kommt es zu einer schweren Einschränkung der arterielle Oxygenierung, die sich trotz Sauerstoffgabe kaum bessert. Die Hypoxämie führt zur Tachypnoe. Anfangs erniedrigt sich dadurch der arterielle Kohlenstoffdioxidpartialdruck ($P_a\text{CO}_2$). Im Verlauf führt die permanent erhöhte Atemarbeit zum sekundären Versagen der Atempumpe, die alveoläre Ventilation nimmt ab und der arterielle Kohlenstoffdioxidpartialdruck ($P_a\text{CO}_2$) steigt an. In Abhängigkeit vom Schweregrad des akuten Lungenversagens steigen pulmonalarterieller Druck und pulmonalarterieller Vasotonus an. Die venöse Beimischung nimmt wegen des intrapulmonalen Rechts-Links-Shunts zu.

Radiologisch zeigt sich im Röntgenbild eine diffuse, inhomogen verteilte Verschattung der Lunge, die durch den Einstrom proteinreicher Flüssigkeit in die Alveole verursacht wird. Entsprechend den Gesetzen der Schwerkraft kollabieren die Alveolen bevorzugt in den abhängigen Lungenarealen. Typischerweise werden computertomographisch neben Atelektasen auch Lungenareale mit weitgehend normaler Struktur gesehen [156].

1.4 Therapie des ARDS

- *Standardtherapie*

Die Prognose von ARDS-Patienten ist nach wie vor sehr ernst [83],[40]. Aufgrund der heterogenen Ätiologie kann keine standardisierte Kausaltherapie, sondern nur eine symptombezogene Therapie empfohlen werden [105].

Die Entzündungsreaktion lässt sich noch nicht verlässlich behandeln. So steht eine symptomatische Behandlung der Grunderkrankung, wie z.B. die Therapie einer Pneumonie, durch Herdsanierung mit Antibiotikagabe und die Aufrechterhaltung des pulmonalen Gasaustausches sowie der Lungen- und Kreislaufperfusion im Mittelpunkt der Behandlung.

Die symptombezogenen Standardtherapie des akuten Lungenschadens / Lungenversagens besteht aus einer protektiven Beatmungstrategie mit kleinen Tidalvolumina, einer Beatmung mit PEEP, Rekrutierungsmanövern zur Verbesserung der alveolären Ventilation, einem restriktiven Flüssigkeitsmanagement und Lagerungsmaßnahmen. Bei refraktärer Hypoxämie wird die Inhalation von pulmonalen Vasodilatoren sowie die extrakorporale Membranoxygenierung empfohlen.

Pathophysiologisch verschlechtert sich beim ARDS sowohl das Ventilations-Perfusionsverhältnis als auch die Lungenmechanik. Durch die maschinelle Ventilation kann eine zusätzliche Lungenschädigung induziert werden. Dies tritt verstärkt bei vorgeschädigten Lungen auf. Dabei spielen vor allem das Barotrauma durch erhöhte transmurale Drücke, das Volutrauma durch Überdehnung der Alveolen, das Atelektrauma durch Ausbildung von Atelektasen und das Biotrauma. Letzteres wird durch entstandene Noxen und die daraus resultierende inflammatorische Reaktion unterhalten. Um einem beatmungsassoziierten Lungenschaden entgegenzuwirken, werden lungenprotektive Beatmungsformen favorisiert [132]. Einerseits sollte bei der Beatmung der atemzyklische Kollaps von Alveolen vermieden werden, andererseits können hohe Beatmungsspitzendrücke und hohe Tidalvolumina einen zusätzlichen Lungenschaden setzen [34]. Um invasive Beatmungsmuster zu vermeiden wird eine Reduktion der Atemwegsdrücke und des Atemzugvolumens angestrebt und dabei eine möglicherweise einhergehende Hyperkapnie toleriert. Werden zur Schonung des Lungengewebes langsam ansteigende arterielle CO₂-Partialdrücke akzeptiert, wird dies als „permissive Hyperkapnie“ bezeichnet. Eine Pufferung wird bei einem pH-Wert kleiner 7,25 empfohlen.

Abhängig vom Schweregrad des Lungenversagens wird ein Tidalvolumen zwischen 5 - 8 ml pro Kilogramm Körpergewicht empfohlen. Unter diesen Tidalvolumina wurden signifikant weniger beatmungsassoziierte Lungenschädigungen in Form von systemischen und lokalen inflammatorischen Reaktionen sowie eine Verringerung der Letalität beobachtet

[4],[132],[147]. Die Ergebnisse wurden unter druckkontrollierter Beatmung erzielt, die bei diesem Krankheitsbild in der klinischen Praxis einer volumenkontrollierten Beatmungsform meist vorgezogen wird.

Beim ARDS wird Surfactant inaktiviert. Die dadurch bedingte erhöhte alveoläre Wandspannung zusammen mit den Gravitationskräften der ödematösen Lungenabschnitte führt zur Ausbildung von Atelektasen und Verringerung der Gasaustauschfläche. Um den atemzyklischen Alveolenkollaps zu vermeiden, wird der Patient maschinell mit einem endexpiratorischen Druck (PEEP) beatmet, der diesen kompressiven Kräften entgegenwirkt [49],[140],[169]. Dieser dient der Rekrutierung minderbelüfteter Areale und soll die Atelektasenausbildung minimieren. Dadurch wird die funktionelle Residualkapazität vergrößert und die Oxygenierung verbessert.

Die Verwendung eines PEEP wurde bereits bei Ashbaugh als hilfreich bei der Behandlung von Atelektasen beschrieben. Außerdem wurde in den 1970er Jahren der Einsatz eines PEEP zur Verbesserung der Oxygenierung mit Reduktion des intrapulmonalen Rechts-Links-Shunts mehrfach gezeigt [39],[99],[100].

Amato et al. zeigten in einer prospektiv randomisierten Studie, dass eine lungenprotektive Beatmungstrategie mit optimiertem PEEP und einer reduzierten Druckamplitude zwischen In- und Expiration das Outcome verbessert [3]. Dabei muss beachtet werden, dass es für die optimale Einstellung des PEEP keine Standardbestimmung gibt. Insgesamt sollte eine Balance zwischen den geringsten traumatisierenden Scherkräften und einem bestmöglichen Lungenderecruitment (Verhinderung des Alveolenkollaps) gefunden werden [132],[171],[107]. Im frühen Stadium des ARDS sind höhere PEEP-Level erforderlich.

Gattinoni et al. führten an 16 Patienten im ARDS computertomographisch beobachtete Beatmungsmanöver durch. Dabei wurde die Rekrutierbarkeit von atelektatischen Lungenarealen während einer Beatmung mit unterschiedlichen PEEP-Einstellungen untersucht. Sie sprechen die Empfehlung aus, bei Patienten mit einem hohen Prozentsatz an rekrutierbaren Lungenarealen den PEEP bei 15 cmH₂O zu begrenzen und bei geringer Rekrutierungsmöglichkeit den PEEP von 10 cmH₂O nicht zu überschreiten [48]. Barbas et al. sehen eine stufenweise Erhöhung der PEEP-Einstellung auf 18 - 26 cmH₂O für notwendig an, um die geschädigte Lunge offen halten zu können [12].

Putensen et al. konnte sowohl tierexperimentell als auch in einer prospektiv randomisierten Studie mit 30 ARDS-Patienten zeigen, dass die Integration von Spontanatmung in moderne druckkontrollierte Beatmungsformen zu einer Verbesserung der Ventilations-Perfusions-Verteilung sowie der Oxygenierung führt [142]. Zudem konnten die Arbeitsgruppe dadurch einen signifikant niedrigeren Analgetika- und Sedativverbrauch, geringere

Katecholamindosierungen, eine kürzere Beatmungsdauer sowie insgesamt eine Senkung der Liegezeit erzielen [143].

Eine weitere Möglichkeit die kollabierten Alveolen wieder zu eröffnen besteht in sogenannten Rekrutierungsmanövern. Dazu werden verschiedene Konzepte beschrieben. Bei Lachmann werden 15 Atemzüge mit einem inspiratorischen Spitzendruck von bis zu 60 cmH₂O mit einem PEEP von 25 cmH₂O kombiniert. Anschließend werden beide Drücke stufenweise reduziert [102]. Eine weitere Methode besteht in Blähmanövern (sustained flow), bei denen über 30 Sekunden eine kontinuierliche Erhöhung des Atemdrucks auf 40 - 60 cmH₂O eingestellt wird [104]. Eine andere Möglichkeit die Alveolen zu rekrutieren bietet die Anwendung von intermittierenden Seufzern (sighs) mit einem Plateaudruck von bis zu 45 cmH₂O während der maschinellen Ventilation [139]. Bei Rekrutierungsmanövern sollte beachtet werden, dass eine Abnahme des arteriellen Blutdruckes und des Herzzeitvolumens auftreten kann, was durch intravasalen Flüssigkeitsmangel begünstigt wird.

Beim akuten Lungenversagen wird aufgrund des ausgeprägten Kapillarlecks ein restriktives Flüssigkeitsmanagement empfohlen [181]. Pathophysiologisch führen vor allem erhöhte intravaskuläre hydrostatische und niedrige onkotische Drücke zur Ödembildung im akuten Lungenversagen [178]. Ein restriktives Flüssigkeitsmanagement steht dem Risiko einer Reduktion des Herzzeitvolumens mit konsekutiver Verschlechterung der Perfusion und damit Verschlechterung der Funktion extrapulmonaler Organe gegenüber. Untersuchungen ergaben, dass Flüssigkeitsrestriktion und aktiver Flüssigkeitsentzug das Lungenödem vermindern und damit die Lungenfunktion, die Funktion extrapulmonaler Organe sowie das klinische Outcome verbessern [161],[178],[181]. Allerdings sollte die Volumenrestriktion nicht zu einem Anstieg der Serumlaktatkonzentration sowie der Verabreichung von Vasopressoren führen. Es wurde gezeigt, dass die Gabe von kolloidalen Volumenersatzmitteln in Kombination mit Schleifendiuretika eine effektive Maßnahme zur Volumensubstitution mit Anhebung des kolloidosmotischen Druckes darstellt und so die Oxygenierung des Patienten verbessert [117].

Beim akuten Lungenversagen findet sich typischerweise dorsal eine Dichtezunahme des Lungengewebes mit Abnahme der Ventilation und Zunahme der Perfusion und damit einhergehendem Anstieg des Shuntflusses. Durch Bauchlagerung kommt es zu einer Umverteilung mit Perfusionssteigerung der besser belüfteten ventralen Lungenareale und damit zu einer Shuntreduktion. Bereits 1976 wurde von Piehl et al. dadurch eine

Verbesserung des Gasaustausches gezeigt [141]. Es wurde nachgewiesen, dass in Bauchlage eine homogenere Verteilung der Ventilation vorliegt [103]. Durch Umverteilung der Gewichtskräfte kommt es zudem zu einer verbesserten Sekret drainage und zur Rekrutierung atelektatischer Lungenareale. Bei Anwendung der Bauchlage folgten unterschiedliche Studienergebnisse. Gattinoni et al. zeigten eine Verbesserung des Gasaustausches von Patienten im akuten Lungenschaden (ALI), allerdings konnte keine Verbesserungen bezüglich der Letalität beobachtet werden [50]. Bei Chatte et al. profitierten ca. 50 % der Patienten im akuten Lungenversagen von intermittierender Bauchlage, ca. 20 % zeigten keinen Effekt. Aufgrund der Studienlage wird ein prophylaktischer Einsatz der Bauchlagerung abgelehnt, bei schweren ARDS-Verläufen hingegen empfohlen [138],[98].

Für Patienten mit schweren akuten Lungenversagen und refraktärer Hypoxämie sind in spezialisierten Zentren sowohl die Inhalation von Stickstoffmonoxid zur selektiven pulmonalen Vasodilatation, als auch die extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) [121],[124],[116],[109],[168] zur Sauerstoffanreicherung des Blutes etabliert. Beide Therapieformen bieten einen gesicherten Ansatz zur Verhinderung von Hypoxie bei schwerstem ARDS. Die Inhalation von aerosolisiertem Stickstoffmonoxid (iNO) führt zur gezielten pulmonalen Vasodilatation belüfteter Lungenareale. Durch Umverteilung des Blutflusses zu den gutbelüfteten Alveolen, sinkt der pulmonale Shuntblutfluss. Dies hat eine Verbesserung der pulmonalen Oxygenierung zur Folge [151]. Gleichzeitig sinkt der pulmonalarterielle Druck, so dass der rechte Ventrikel entlastet wird. Aufgrund der sofortigen Inaktivierung von iNO bei Kontakt mit Hämoglobin, sind keine systemischen hämodynamischen Effekte zu erwarten. Erstmals wiesen Rossaint und Kollegen diesen Effekt von inhalativem Stickstoff bei Patienten im akuten Lungenversagen nach [151]. Allerdings zeigte eine retrospektive Studie mit inhalativer NO-Therapie von Rossaint et al. eine Zunahme der Oxygenierung bei unveränderter Letalität [152]. Bei unterschiedlicher Studienlage wird der Einsatz der inhalativen NO-Therapie nur bei schwerstem ARDS als sinnvolle Therapie angesehen. Bei therapierefraktärer schwerer Hypoxämie kann die NO-Inhalation jedoch den Gasaustausch akut verbessern und den pulmonalarteriellen Druck senken. Lundin et al. zeigten, dass nach Einsatz von inhalativem NO signifikant weniger Patienten ein schwerstes ARDS mit Hypoxie entwickelten und so einer risikobehafteteren ECMO-Therapie entgehen konnten [113].

Als Ultima ratio kommt bei fortbestehender Hypoxämie und schwerer respiratorischer Azidose die extrakorporale Membranoxygenierung zum Einsatz. Bei der ECMO-Therapie wird über einen extrakorporalen Kreislauf das venöse Blut mit Sauerstoff angereichert. Dazu

wird es beidseitig über die Vv. femorales entnommen, über Membranen oxygeniert und der Vena cava wieder zugeführt. Während der extrakorporalen Oxygenierung wird das Ziel verfolgt durch eine lungenprotektive Beatmung Zeit für die Regeneration der Lunge zu gewinnen und den kritisch eingeschränkten Gasaustausch zu unterstützen. Schon bei einem Blutfluss von 25 % des Herzzeitvolumens über den extrakorporalen Kreislauf wird ein Hauptteil des CO₂ eliminiert und eine Verbesserung der Oxygenierung erzielt. Nach ECMO-Therapie wurden Überlebensraten von über 50 % beschrieben [47],[65].

Da dieses hoch invasive Verfahren erhebliche Komplikationsmöglichkeiten, teils ischämisch bedingt, bietet [13], wird es nach Versagen konventioneller Therapieoptionen bei schwerer Hypoxämie nur nach strenger Indikationstellung ($P_aO_2 < 50$ mmHg, $SaO_2 < 85 - 90$ mmHg, bei $F_iO_2 = 1,0$ und $PEEP \geq 10$ cm H₂O) eingesetzt.

- ***Experimentelle Ansätze***

Experimentelle Therapieansätze liegen sowohl in der Hochfrequenzbeatmung, der pulmonalen Surfactantgabe, der Inhalation von aerosolisiertem Prostazyklin sowie antiinflammatorischer Agentien als auch in der partiellen Flüssigkeitsbeatmung, der „Partial Liquid Ventilation“ (PLV) [70],[43],[118],[98],[77].

Die Hochfrequenzbeatmung (HFV) wird vor allem bei Frühgeborenen mit ARDS angewendet. Hierbei wird versucht mit kleinsten Tidalvolumina und sehr hohen Beatmungsfrequenzen den beatmungsassoziierten Lungenschaden gering zu halten und die Oxygenierung zu verbessern. Bei Erwachsenen konnte in einer 148 ARDS-Patienten umfassenden prospektiv randomisierten Studie unter Hochfrequenzbeatmung die Oxygenierung kurzzeitig optimiert werden, jedoch die Beatmungsdauer sowie die Letalität nur tendenziell gesenkt werden [32]. Um für diese Beatmungsform eine Empfehlung aussprechen zu können, werden weitere Untersuchungen mit größeren Patientenzahlen benötigt.

Die Alveolen werden von innen mit einem Flüssigkeitsfilm bestehend aus Surfactant auskleidet. Dieser reduziert einerseits die alveoläre Oberflächenspannung, andererseits werden dem Surfactant immunmodulatorische Funktionen zugeschrieben. Wie im vorausgehenden Text bereits erläutert, geht beim ARDS Surfactant zugrunde, wodurch das Lungenversagen unterhalten wird und weiter fortschreitet [6],[58]. Ein experimenteller Ansatz besteht in der endotrachealen bzw. bronchoskopischen Applikation von tierischem oder synthetisch hergestelltem Surfactant um das physiologische Gleichgewicht der Alveole wiederherzustellen. In der frühen Phase des ARDS wurde an einem 725 Patienten umfassenden Kollektiv nach Surfactantvernebelung keine Verbesserung des Outcomes erzielt.

Die Letalität lag in beiden Versuchsgruppen bei ca. 40 % [6]. In weiteren Studien wurde eine Verbesserung der Oxygenierung [177],[166] sowie eine tendenzielle Senkung der Letalität von 43,8 % auf 18,8 % bei einer Applikation von 4-mal 100 mg • kg⁻¹ pro Tag beobachtet. Eine 8-malige Gabe (50 mg • kg⁻¹ oder 100 mg • kg⁻¹) verbesserte das Outcome hingegen nicht [59]. Aufgrund der heterogenen Ergebnisse kann derzeit keine Empfehlung einer Surfactantgabe ausgesprochen werden.

Ein weiterer vielversprechender Ansatz liegt in der Inhalation von aerosolisiertem Prostazyklin (PGI₂) oder des länger wirksamen Analogon Iloprost. Durch selektive pulmonale Vasodilatation belüfteter Lungengebiete führt die Inhalation zu einer Senkung des pulmonalarteriellen Druckes sowie einer Steigerung des P_aO₂ durch Verbesserung des Ventilations-Perfusions-Verhältnisses. Gerade die Beeinflussung des pulmonalarteriellen Druckes stellt eine wichtige Zielgröße zur Verbesserung des Outcomes von ARDS Patienten dar. Zwißler et al. stellten die Hypothese auf, dass nach bronchialer Absorption PGI₂ nicht nur in die belüfteten Areale gelangt, sondern auch nicht-ventilierte Abschnitte erreichen kann. Diese Annahme könnte die etwas längere Wirkdauer des Prostazyklins im Vergleich zu NO erklären. Ein weiterer Vorteil des Prostazyklins gegenüber NO besteht darin, dass bei PGI₂ weder toxische Metabolite entstehen, noch toxische Effekte beschrieben werden [185].

Unter der Annahme, dass nichtsteroidale antiinflammatorische Medikamente die Bildung proinflammatorischer Mediatoren unterdrücken könnten, wurden das antiinflammatorisch wirkende Imidazolderivat Ketoconazol und Lisophyllin, ein immunmodulierendes Methylxanthin, in zwei ARDS Network-Studien, die jeweils ein Patientenkollektiv von 234 bzw. 235 umfassten, zum Einsatz gebracht. Beide Medikamente veränderten den Krankheitsverlauf nicht [131],[133]. Auch die Verabreichung des nichtsteroidalen Antirheumatikum Ibuprofen war erfolglos [18].

Die Anwendung von Antioxidantien wie Acetylcystein (70 mg • kg⁻¹) und Procystein (63 mg • kg⁻¹) verfolgte das Ziel die verminderten körpereigenen Speicher von Antioxidantien anzureichern. Bernard et al. zeigten damit eine günstige Beeinflussung der Dauer des ARDS, jedoch blieb eine Senkung der Letalität aus [17],[88].

Bei noch widersprüchlicher Studienlage über die Dosierung kann die Gabe einer immunnutritiven Ernährung als adjuvante Therapie mit der Stufe C empfohlen werden [44]. Es wurde eine Abnahme der Beatmungsdauer und Verkürzung der Liegezeit nach Gabe einer enteralen Spezialdiät aus Antioxidantien, wie Eicosapentaensäure und γ -Linolensäure,

beobachtet. Hierbei wird ein immunmodulatorischer Eingriff auf den Arachidonsäuremetabolismus vermutet.

Die niedrigdosierte (stressdosierte) Glukokortikoidgabe wird in der Spätphase des akuten Lungenversagens (Stufe C) empfohlen. Erfolgt die Verabreichung während der hyperdynamen Phase des septischen Schocks, verkürzt sich signifikant die Dauer der Katecholamintherapie [23]. Bei Patienten mit relativer Nebenniereninsuffizienz verringerte sich die Letalität durch eine niedrigdosierte Gabe von Hydrocortison und Fludrocortison signifikant [5]. Meduri et al. zeigten in einer 24 Patienten umfassenden Studie, dass die Gabe von $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ pro Tag Methylprednisolon in der späten fibroproliferativen Phase des therapieresistenten ARDS signifikant die Lungenfunktion und das Überleben verbessert [119]. Eine neue multizentrische Studie, durchgeführt an 180 Patienten im persistierenden ARDS, stellt diese Therapieempfehlung in Frage. Hier wurde gezeigt, dass ein später Therapiebeginn mit Methylprednisolon ab zwei Wochen nach Auftreten des ARDS die Mortalität erhöht (60-Tage-Mortalität: Placebo 28,6 %, Methylprednisolon 29,2 %, 180-Tage-Mortalität: Placebo 31,9 %, Methylprednisolon 31,5 %). Jedoch verbesserte die low-dose Methylprednisolon Gabe in den ersten drei bis sieben Tagen die kardiopulmonale Physiologie, so dass die beatmungsfreien Tage zunahmen und das Eintreten eines Schocks in den ersten 28 Tagen seltener beobachtet wurde [167]. Das Risiko sekundärer Infektionen stieg unter der niedrigdosierter Kortikosteroidtherapie nicht an [5].

Ein weiterer experimenteller Therapieansatz des akuten Lungenversagens für den derzeit nur eine unsichere Empfehlung ausgesprochen wird, liegt in der Partiellen Flüssigkeitsbeatmung, der Partial Liquid Ventilation (PLV).

1.5 Liquid Ventilation

Auf die Flüssigkeitsapplikation über den Luftweg zur Beförderung von Sauerstoff, die so genannte „Liquid Ventilation“ (LV) möchte ich näher eingehen. Sie bildet eine wichtige Grundlage unserer Studie. Zunächst folgt ein kurzer geschichtlicher Abriss der Liquid Ventilation [145].

Erstmals instillierten Winternitz und Smith 1920 Kochsalz in Hundelungen [182]. Sie machten die Erfahrung, dass die Lunge sogar große Mengen an Flüssigkeit toleriert. 1929 verabreichte Neergard eine Elektrolyt-Gummi arabicum Lösung endobronchial in die Lunge [130]. Er stellte fest, dass durch Nutzung dieser Lösung nur 1/3 des Druckes benötigt wird,

um die Lunge im gleichen Umfang zu entfalten, wie mit einem Beatmungsgas. 1962 erprobten Kylstra und Mitarbeiter die Flüssigkeitsventilation mit hyperbarer oxygenierter Kochsalzlösung. Sie kamen zu dem Schluss, dass ein geeignetes flüssiges Beatmungsmedium in der Lage sein muss, Gase wie Sauerstoff und Kohlendioxid in ausreichendem Umfang zu transportieren [101]. 1966 zeigten Clark und Gollan in einem spektakulären Experiment die Möglichkeit einer totalen Immersion. Sie tauchten Mäuse vollständig zum Teil weit über eine Stunde in eine bei Atmosphärendruck mit Sauerstoff equilibrierte Perfluorocarbonlösung (Perfluorocarbon Fx 80). Die Mäuse überlebten dieses Experiment ohne sichtbare Schäden. Die Autoren tauchten acht Mäuse in die Lösung, equilibrierten die Flüssigkeit mit 90 % Sauerstoff und legten eine polarographische Sauerstoffmesselektrode auf den Cortex der Mäuse. Wie in der Abbildung ersichtlich ist die polarographische Sauerstoffspannung auf dem Hirn während Raumlufte ähnlich hoch wie nach Eintauchen in die sauerstoffangereicherte Lösung [27].

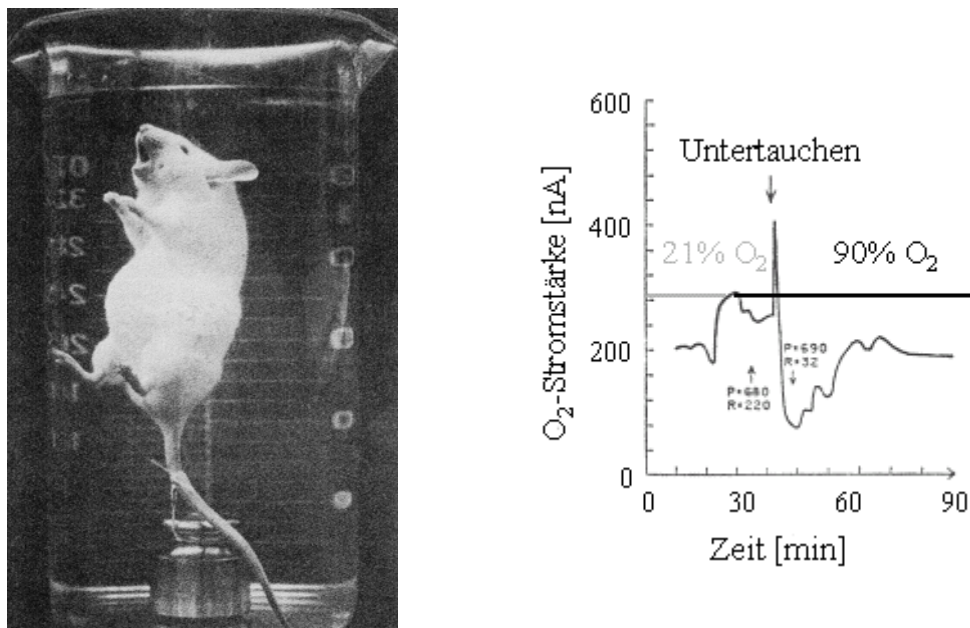


Abb. 1.5.1: Ableitung der Sauerstoffspannung auf dem Gehirn einer Maus

Zunächst unter Raumlufte mit anschließender Atmung einer mit 90 % Sauerstoff angereicherten flüssigen Perfluorocarbonlösung. Es zeigt sich nur kurzzeitig ein Abfall der Sauerstoffsättigungskurve [27].

Basierend auf den gewonnenen Erkenntnissen wurden weitere Studien zur Liquid Ventilation (LV) durchgeführt. Zum Einen entwickelte sich daraus die Total Liquid Ventilation (TLV) bei der die Atemwege gänzlich mit einer Perfluorocarbonlösung befüllt werden. Diese Art der Beatmung benötigt ein Flüssigkeitsbeatmungsgerät (Liquidventilator) und ist in der Durchführung technisch sehr aufwendig. Aus diesem Grund kam die TLV bisher nur in experimentellen Studien zum Einsatz. In diesen überwiegend von der Arbeitsgruppe um

Bartlett durchgeführten Untersuchungen wurde eine signifikante Verbesserung des Gasaustausches und der Lungenmechanik sowie ein Abfall des intrapulmonalen Shunts gezeigt [72],[73],[85].

Zum Anderen wurde auf den Erfahrungen aufgebaut und die Partial Liquid Ventilation (PLV) entwickelt. Hierbei wird die Lunge nur teilweise, bis zu einem der funktionellen Residualkapazität (FRC) entsprechendem Volumen ($\sim 30 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1}$), mit flüssigem Perfluorocarbon befüllt. Die PLV bietet den Vorteil, dass sie mit einem konventionellen Beatmungsgerät erfolgen kann und so den apparativen Aufwand erheblich verringert.

Experimentelle [172],[76],[66] wie auch erste klinische Studien [51],[75] zeigten eine Verbesserung der Oxygenierung, eine Normalisierung des arteriellen Kohlenstoffdioxidpartialdrucks (PaCO_2) sowie eine Zunahme der Lungencompliance und der Surfactantfunktion.

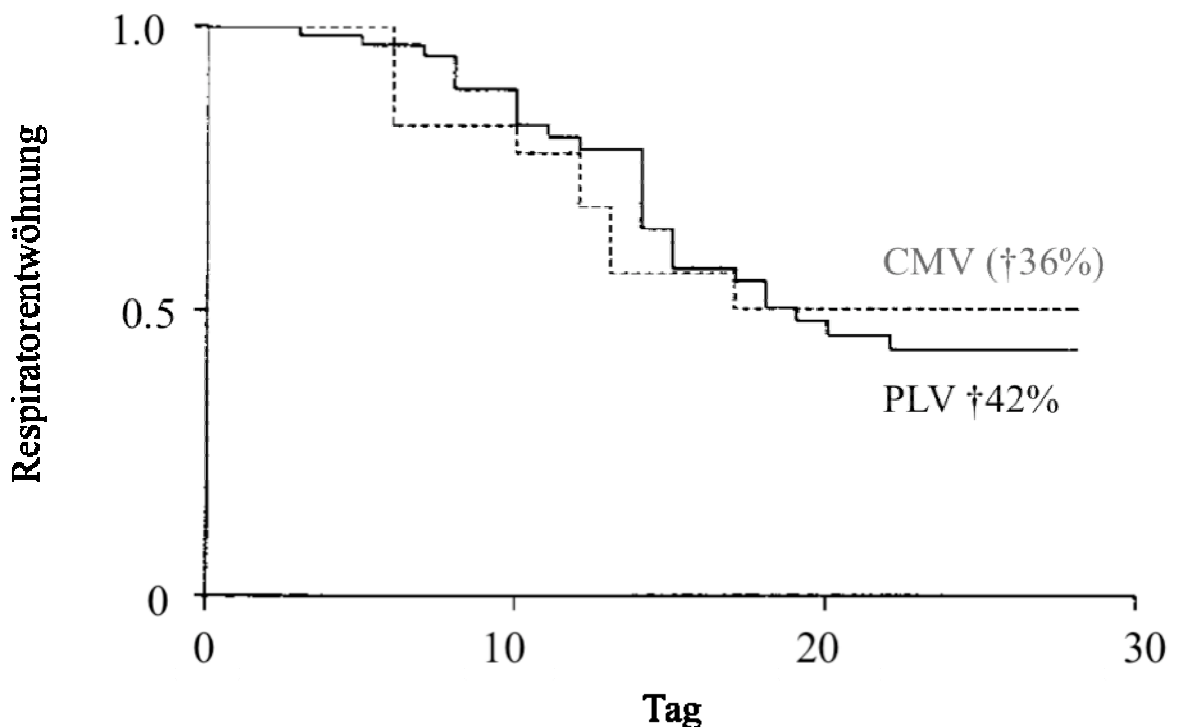
1920	Winternitz	Kochsalz in Hundelungen ⇒ Lunge toleriert große Flüssigkeitsmengen.	[182]
1929	K. v. Neergard	Elektrolyt-Gummi arabicum Lösung e.b. in Lunge ⇒ 1/3 des Druckes zur Entfaltung benötigt.	[130]
1962	Kylstra et al.	Flüssigkeitsventilation mit hyperbarer oxygenierter Kochsalzlösung ⇒ Flüssiges Beatmungsmedium muss geeignet sein Gase (O ₂ und CO ₂) zu transportieren.	[101]
1966	Clark und Gollan	Totale Immersion von Mäusen in mit Sauerstoff equilibrierte Perfluorocarbonlösung (PFC) ⇒ Mäuse überlebten ohne sichtbare Schäden.	[27]
1976	Shaffer et al.	⇒ Totale Flüssigkeitsbeatmung (TLV) mit Perfluorocarbonen (PFC) an frühgeborenen Lämmern.	[157]
1989	Greenspan et al.	⇒ erste Fallberichte über TLV mit PFC an Frühgeborenen (nach erfolgloser Surfactanttherapie).	[55, 56],[56]
1991	Fuhrmann et al.	Partial Liquid Ventilation (PLV) entsprechend der FRC mit PFC am Kanninchenmodell unter Verwendung eines normalen Beatmungsgerätes.	[42]
1995	Hirschl et al.	Untersuchungen zur Verbesserung der Technik der LV.	[71]
1995	Hirschl et al.	PLV mit PFC beim schweren Lungenversagen am Schaf ⇒ Verbesserung des pulmonalen Gasaustausches, der Lungenfunktion und Reduktion der Lungenpathologie.	[76]
1996	Hirschl et al.	Multicenter Studie Phase I-II an Erwachsenen mit ARDS ⇒ Verbesserung des Gasaustausches über 48 Stunden nach PLV; 28-Tage-Überleben: 7 von 9 Patienten; insgesamt kein signifikanter Unterschied zwischen PLV und konventioneller Therapie.	[69]

Tab. 1.5: Geschichtlicher Abriss der Liquid Ventilation

Total Liquid Ventilation (TLV), Partial Liquid Ventilation (PLV), Perfluorocarbonlösung (PFC), Funktionelle Residualkapazität (FRC).

Hirschl et al. verglichen in einer prospektiven, randomisierten, kontrollierten Pilotsudie die Sicherheit und Effektivität der Partial Liquid Ventilation von Perflubron mit der konventionellen Beatmung bei Patienten im ARDS. Obwohl eine signifikante Reduktion der Krankheitsprogression des ARDS unter PLV zu verzeichnen war, zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in den beatmungsfreien Tagen, der Mortalität oder Parametern der Lungenfunktion. Lediglich in einer Unteranalyse der unter 55-jährigen war eine Verbesserung

unter PLV zu vermerken. Episoden von Hypoxie, respiratorischer Azidose und Bradykardien traten unter PLV häufiger auf, aber diese waren vorübergehend und selbstlimitierend [70].



	CMV (%)	PLV (%)
Hypoxia	44	57
Hypotension	40	43
New pneumothorax	20	23
Bradycardia	8	25
Cardiac arrest	16	23
Respiratory acidosis	4	14
Renal failure	12	4

Abb. 1.5.2: Perflubron™ - Phase I/II - (1995-1996)

Prospektiv, randomisiert, kontrollierte Pilotstudie der Phase I/II bei Patienten mit ARDS. Es wird die konventionelle mechanische Beatmung (CMV) mit der Partial Liquid Ventilation (PLV) mit Perflubron verglichen.

(ALI / ARDS < 24h - CMV (n=25) vs. PLV (n=65) - PEEP > 13 cmH₂O - 28-Tage-Mortalität) [70].

In einer Phase-III-Studie zeigten Kacmarek et al., dass die 28-Tage-Mortalität nach konventioneller mechanische Beatmung mit 15 % deutlich unter der nach Partial Liquid Ventilation (PLV) lag. In der PLV-Gruppe mit einer niedrigen Dosierung von 10 ml · kg⁻¹ Perflurocarbon (PFC) war die Sterblichkeit mit 26,3 % am höchsten, in der höherer Dosierung von 20 ml · kg⁻¹ PFC war die Sterblichkeit im Vergleich niedriger, lag aber weiterhin über

der nach CMV. Nach PLV traten vermehrt Pneumothoraces, Hypoxien und hypotensive Episoden auf [89].

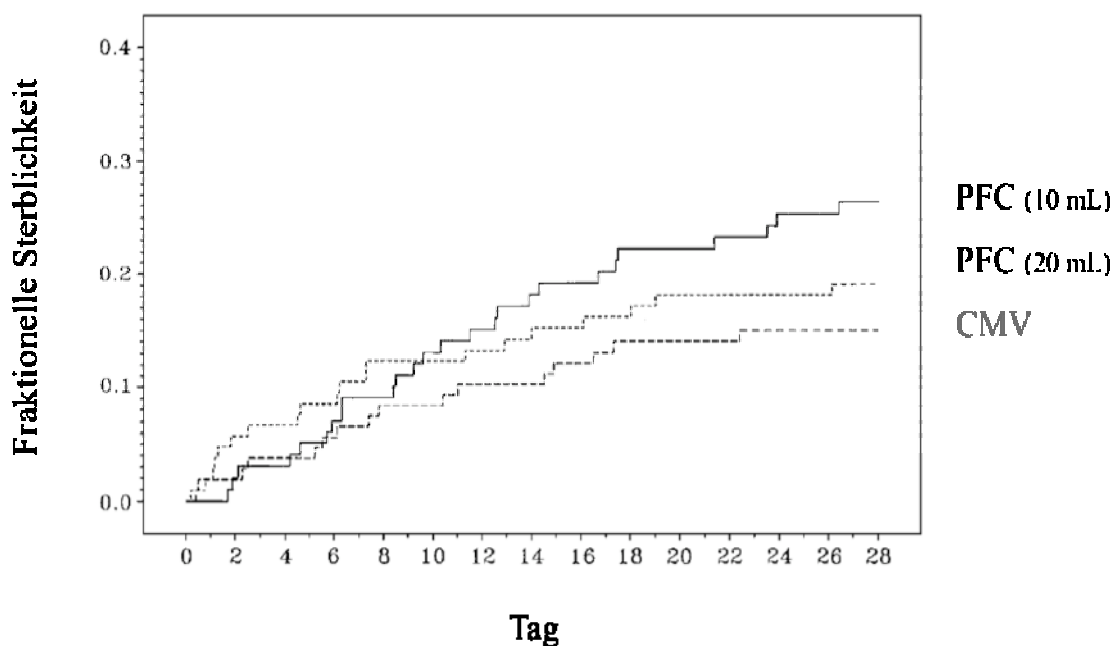


Abb. 1.5.3. Perflubron™ - Phase III - RCT - (1998-2000)

Prospektiv, randomisiert, kontrollierte Pilotstudie der Phase III bei Patienten im ARDS. Es wird die konventionelle mechanische Beatmung (CMV) mit der Partial Liquid Ventilation (PLV) in niedriger Dosierung und in hoher Dosierung verglichen.

(ALI / ARDS - CMV (n=107) vs 10 mL kg⁻¹ (n=99) vs 20 mL · kg⁻¹ (n= 105) - PEEP > 13 cmH₂O - 28-Tage-Mortalität) [89].

Mitunter aufgrund der praktischen Probleme, wie vermehrt ausgebildeten Liquido- und Pneumothoraces sowie der schwierigen Bronchialtoilette setzte sich die PLV nicht durch [69],[89].

Die Beatmung mit einer Flüssigkeit im Vergleich zur Gasatmung bleibt für Säugetiere eine unphysiologische Maßnahme [145],[146],[68],[158].

Trotz dieser unerwünschten Wirkungen der Perfluorocarbonapplikation stellt sich die Frage: Wie können Perfluorocarbone so positive Effekte auf Gasaustausch, Lungenmechanik und Surfactantfunktion erzielen?

1.6 Perfluorocarbone

Perfluorocarbone (PFC) sind synthetische zyklische oder Kettenkohlenwasserstoffe die komplett halogensubstituiert sind [62]. Sie sind biologisch inert und wasserunlöslich. Zur intravenösen Anwendung müssen sie emulgiert werden. Im Körper erfolgt die Phagozytose

im retikuloendothelialen System (RES) mit nachfolgender Abatmung über die Lunge. Die stabile Kohlenstoff-Halogenverbindung ermöglicht die reversible Anlagerung von Sauerstoff. Perfluorocarbone können Sauerstoff physikalisch lösen [162],[159].

Im Gegensatz zum menschlichen Hämoglobin ist die Menge physikalisch gelösten Sauerstoffes in Perfluorocarbonen gemäß dem Gasgesetz von Henry linear zum Sauerstoffpartialdruck. Ihr Lösungsvermögen ist vielfach höher als das des Plasma. Perfluorocarbone lösen relevante Gasmengen allerdings erst bei Partialdrücken wie sie bei reiner Sauerstoffbeatmung auftreten.

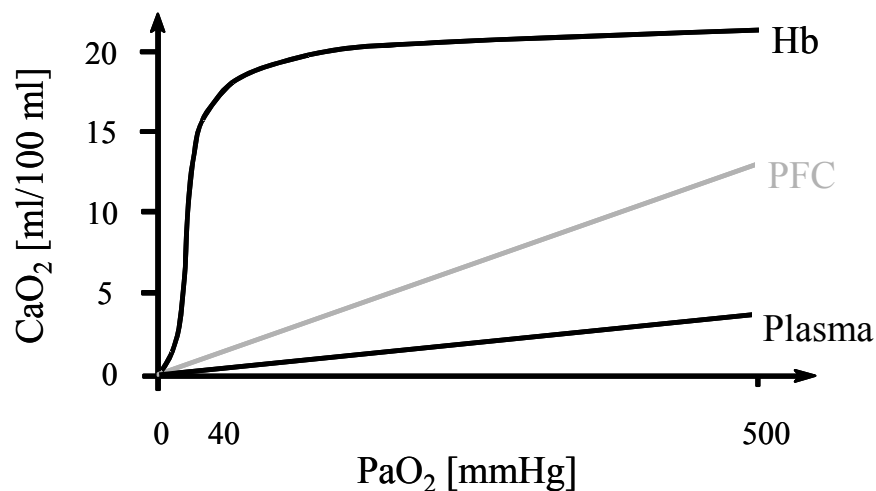


Abb. 1.6: Vergleich des Sauerstofflösungsvermögens (CaO₂)

Von Hämoglobin (Hb), Perfluorocarbonen (PFC) und Plasma in Abhängigkeit vom Sauerstoffpartialdruck (PaO₂) [62].

Hieraus erklärt sich warum bei Clark und Gollan eine Equilibrierung mit 90 % Sauerstoff erfolgte. Aufgrund der viel versprechenden Eigenschaften der Perfluorocarbone wurden sie bereits experimentell und klinisch zur Liquid Ventilation (LV) eingesetzt. Trotz praktischer Probleme erscheint eine Anwendung der Perfluorocarbone beim ARDS sehr attraktiv. Besonders die physiko-chemischen Eigenschaften des Perfluorohexans (C₆F₁₄) bieten eine interessante Voraussetzung für eine Applikation über den Atemweg.

1.7 Untersuchte Substanz

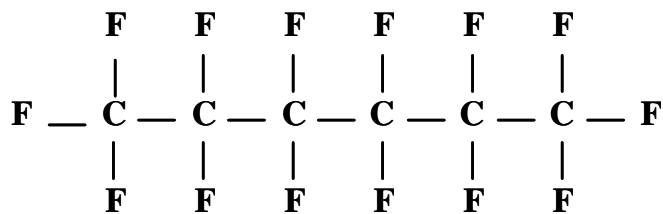


Abb. 1.7.1: Strukturformel von Perfluorohexan / PFH (C₆F₁₄)

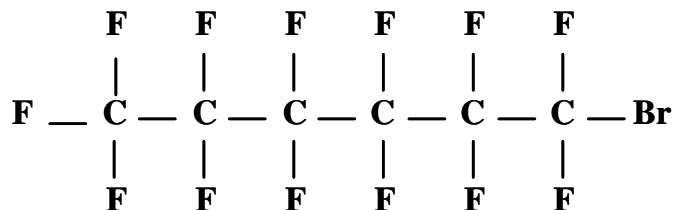


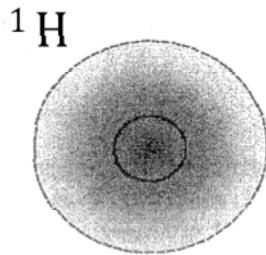
Abb. 1.7.2: Strukturformel von Perfluorooctylbromid / Perflubron® (C₈F₁₇Br)
 Bisher im Rahmen von klinischen Studien hauptsächlich untersuchte Substanz.

Perfluorohexan (PFH) weist im Vergleich zu Wasser ein wesentlich höheres Sauerstofflösungsvermögen, eine niedrigere Oberflächenspannung und einen deutlich niedrigeren Siedepunkt bei höherem Dampfdruck auf. Dies ist Ausdruck der Tatsache, dass Perfluorohexan (PFH) sehr leicht verdampft [162].

	PFH (C ₆ F ₁₄)	Perflubron® (C ₈ F ₁₇ Br)	Isofluran (C ₃ F ₅ H ₂ ClO)	Wasser (H ₂ O)
Molekulargewicht [g/mol]	338	499	184,5	18
Siedepunkt [°C]	57	143	48,5	100
Dampfdruck [mmHg]	177 (20°C) 273 (30°C)	11 (37°C)	285 (24°C)	47 (37°C)
Dichte [g/ml]	1,67	1,93	1,50	1
Oberflächenspannung [dyn/cm]	11,4	16,4	--	72
Sauerstoffbindungsfähigkeit [ml O ₂ /100ml Lösung]	55	53	--	3
Viskosität [cP]	0,66	1,1	--	1

	PFH (C ₆ F ₁₄)	Perflubron [®] (C ₈ F ₁₇ Br)	Isofluran (C ₃ F ₅ H ₂ ClO)	Wasser (H ₂ O)
Infrarotadsorptionspektrum [μm]	2,6-18,18 (max. 8)			

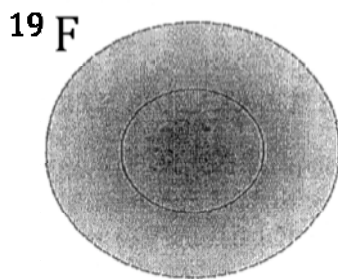
Tab. 1.7: Physiko-chemische Eigenschaften
 Von Perfluorohexan, Perfluorooctylbromid (Perflubron[®]), Isofluran und Wasser [162],[146].



1 Elektron

1 Proton

EA: 0.75 eV; χ :2.1



9 Elektronen

9 Protonen; 10 Neutronen

EA 3.40 eV; χ: 4.0

Abb. 1.7.3: Bestandteile Wasserstoff und Fluor im Vergleich
[148],[149].

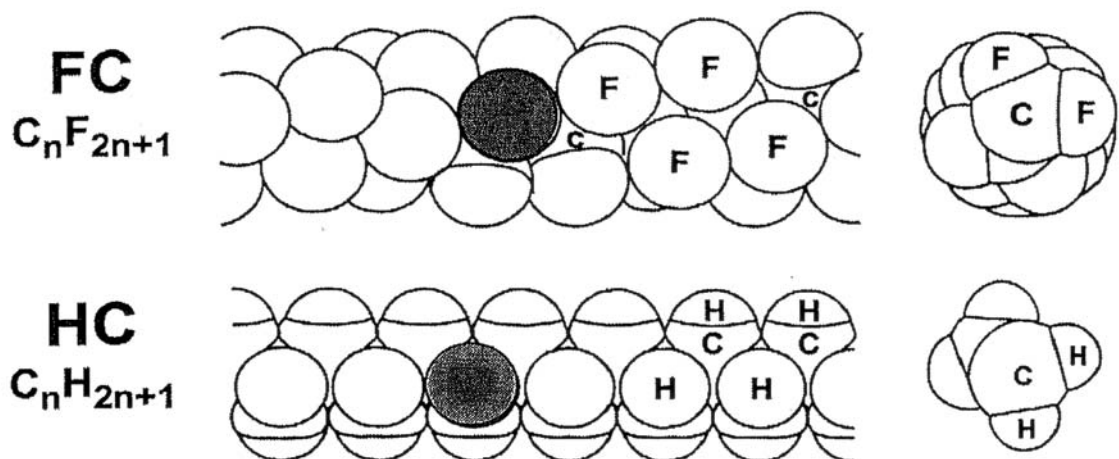


Abb. 1.7.4: Effekte der Halogenierung

Halogenierung bezeichnet die Substitution eines Wasserstoffatoms in einem Molekül durch ein Atom der VII.-Hauptgruppe (Halogen), z.B. Fluor, elektronegativstes Atom.

Perfluorocarbone sind vollständig substituierte Fluor-Kohlenstoffverbindungen, die sehr gut Sauerstoff und Kohlendioxid lösen und dabei biologisch inert sind [148],[149].

Darüber hinaus gibt es Hinweise auf antiinflammatorische Effekte des Perfluorohexan (PFH). Koch et al. stimulierten Monozyten und Alveolarmakrophagen von gesunden Probanden mit Lipopolysaccharid in vitro. Nach Inkubation mit PFH setzten die Blutzellen signifikant weniger proinflammatorische Zytokine, wie $\text{TNF-}\alpha$ und $\text{IL-1}\beta$, frei als ohne Behandlung [97].

1.8 Studienlage zur Vaporisation von Perfluorohexan

Die Dresdner Arbeitsgruppe um Ragaller machte sich die Vaporisationseigenschaften von Perfluorohexan (PFH) zu Nutze. Sie induzierten Schafen einen experimentellen Lungenschaden durch intravenöse Gabe von Ölsäure. Das PFH wurde über einen Narkosegasvapor in Dampf überführt und dem Beatmungsgas beigemischt. Aufgrund der hohen Sauerstofflöslichkeit und der niedrigen Oberflächenspannung des PFH könnte man, von dem Film der sich auf die Atemwege legt, Effekte auf Gasaustausch und Lungendehnbarkeit erwarten. Genau diese Ergebnisse konnte die Dresdner Arbeitsgruppe messen. Sowohl der arterielle Sauerstoffpartialdruck als auch die Volumendehnbarkeit der Lunge waren nach PFH-Vaporisation erhöht. Die wesentlich geringeren applizierten Flüssigkeitsmengen bei Verdampfung im Vergleich zur Liquid Ventilation stellen einen maßgeblichen therapeutischen Fortschritt dar [20],[19],[21].

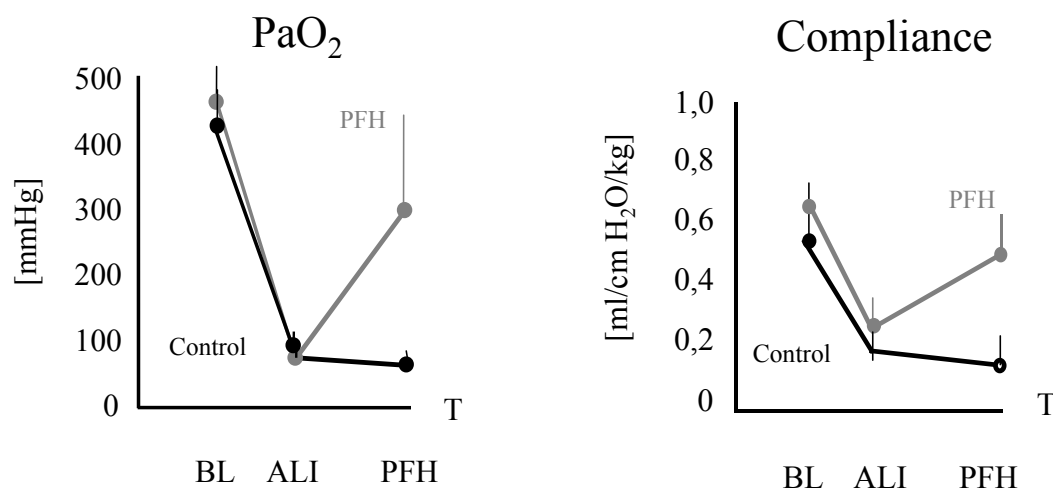


Abb. 1.8: PFH-Vaporisation beim ölsäureinduzierten Lungenschaden

Zu den Messzeitpunkten BL (Baseline), ALI (akuter Lungenschaden) und PFH (2 Stunden nach PFH-Applikation).

Abgebildet sind der arterielle Sauerstoffpartialdruck (P_aO_2) und die Compliance der Lunge [20].

1.9 Experimenteller Lungenschaden

Einen experimentellen Lungenschaden kann man prinzipiell mechanisch [184], toxisch [184],[60],[126],[95] oder immunologisch [170],[24],[22] induzieren. Zwißler et al. etablierten ein stabiles und reproduzierbares Modell zur Induktion einer pulmonalen Hypertonie mit ARDS- ähnlichen Veränderungen basierend auf den Untersuchungen von Malik et al. [115]. Sie verabreichten glass beads in das rechte Atrium und Ölsäure intravenös. Die Mechanismen, die zum Lungenversagen führen, sind nicht gänzlich geklärt, doch provozieren beide Substanzen ein pulmonales Ödem. Bei der Verabreichung von glass beads werden Effekte ausgelöst, die durch Mediatorenfreisetzung sekundär zum Lungenödem führen. Auswirkungen durch mechanische Obstruktion und Stimulation von pulmonalen Dehnungsrezeptoren aufgrund einer pulmonalen Mikroembolisation werden ebenso diskutiert. Bei der Gabe von Ölsäure ($C_{18}H_{34}O_2$) wird von einer direkten Schädigung des pulmonalen Endothels ausgegangen. Griffith et al., die Ölsäure direkt über eine Lappenarterie verabreichten, diskutieren den Pathomechanismus des Lungenschadens über ein Ölsäure- verursachtes embolisches Geschehen. Dies induziert eine chemische Pneumonitis, wobei inadäquate Ventilation stärker zur pulmonalen Insuffizienz beiträgt, als die physikalische Blockade ausgelöst durch eine Fettembolie [60].

Tamaoki et al beschreiben die Entzündungsreaktion der Schweinelunge nach LPS-Inhalation. Die Verabreichung von Lipopolysaccharid aus der Zellwand von gram-negativen Bakterien setzt verschiedene Mediatorensysteme in Gang. Beteiligt sind dabei sowohl Endothelzellen, neutrophile und basophile Granulozyten, Monozyten als auch Thrombozyten. Die Endotoxine verursachen eine alveoläre Inflammation. Dabei wird die alveolokapilläre Permeabilität gestört und aktivierte neutrophile Granulozyten emigrieren in das Bronchialsystem. Es resultiert ein pulmonaler Gewebeschaden mit schwer gestörtem Gasaustausch sowie eine pulmonale Hypertonie mit Rechtsherzversagen [170]. Brigham und Meyrick sehen in der intravenösen Gabe von E.coli-Endotoxin ein vernünftiges Tiermodell, das die Kriterien der klinischen Ausgangssituation des ARDS erfüllt. Innerhalb weniger Stunden entwickelt sich ein nicht kardial verursachtes diffuses Lungenödem, der Pulmonalarteriendruck steigt bei nur geringen Veränderungen des Druckes im linken Vorhof an, ein Lungenversagen mit Hypoxämie und verminderter Lungendehnbarkeit tritt ein [24]. Wie bereits erwähnt zählt die Sepsis zu den häufigsten Auslösern des ARDS.

Mechanischer Lungenschaden durch glass beads:

1983	Malik et al.	Pulmonäre Mikroembolisierung durch Applikation von	[115],
1989	Zwißler et al.	glass beads führt zu mikrovaskulärem Lungenschaden mit pulmonaler Hypertension und ARDS-ähnlichem Bild (Hundemodell)	[184]

Toxischer Lungenschaden durch Ölsäure (C₁₈H₃₄O₂):

1979	Griffith et al.	Gabe von Ölsäure über eine Lappenarterie führt zu	[60],
	Motohiro et al.	direkter Endothelschädigung. Dabei werden sowohl ein	[126],
	King et al.	embolisches Geschehens als auch eine chemische Pneumonitis als Pathomechanismus des Lungenschadens diskutiert (Schafmodell)	[95]

Immunologischer Lungenschaden durch LPS:

1985	Borg	Gabe von LPS-Endotoxin i.v.	[22],
1986	Brigham		[24]
1997	Tamaoki	Gabe von LPS-Endotoxin inhalativ verursachen eine alveoläre Inflammation mit gestörter alveolokapillärer Permeabilität. Es resultieren Hypoxämie, erniedrigte Lungencompliance, pulmonale Hypertension mit Rechtsherzversagen basierend auf einer Entzündungsreaktion / Sepsis (Tiermodell)	[170]

Tab. 1.9: Experimenteller Lungenschaden

Mechanisch induzierter Lungenschaden durch Applikation von glass beads, toxisch induzierter Lungenschaden durch Applikation von Ölsäure (C₁₈H₃₄O₂), immunologisch induzierter Lungenschaden durch Applikation von Lipopolysaccharid (LPS) von E.coli.

1.10 Fragestellung

Im folgenden tierexperimentellen Modell wurde ein akuter Lungenschaden (ALI) durch Bakteriämie mittels Lipopolysaccharid-Endotoxin von E.coli verursacht. Dieses Modell kommt der klinischen Ausgangssituation aufgrund des gleichen Pathomechanismus sehr nahe.

Im Rahmen unserer Arbeit wurde folgenden Fragen nachgegangen:

- Verbessert die Inhalation von vaporisiertem Perfluorohexan im LPS-induzierten Lungenschaden sowohl den pulmonalen Gasaustausch als auch die Lungenmechanik?
- Wird der pulmonalen Vasotonus sowie dessen Auswirkung auf die Rechtsherzfunktion durch die Inhalation von vaporisiertem Perfluorohexan beeinflusst?

Auf die alveoläre Entzündungsreaktion und den histologischen Lungenschaden werde ich in meiner Arbeit nicht näher eingehen, da dieses Thema von meiner Mitdotorandin Sabine Pallivathukal behandelt wird.

2 Material und Methoden

2.1 Experimentelles Modell

Die Untersuchung wurde an 22 juvenilen Hausschweinen beiderlei Geschlechts mit einem Lebensalter von 3 Monaten und einem Körpergewicht von 20 - 30 kg durchgeführt. Die Schweine wurden vom Lehr- und Versuchsgut Oberschleißheim der tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München bezogen und wenige Tage vor dem Versuch im Tierstall des Instituts für Chirurgische Forschung betreut. Zwölf Stunden vor Versuchsbeginn wurden die Tiere zum letzten Mal gefüttert. Der Zugang zu frischem Trinkwasser bestand weiterhin.

Die zuständige Tierschutzkommission der Regierung von Oberbayern genehmigte die Versuche unter dem Aktenzeichen 211 – 2531 – 17/01.

Bei der Haltung der Versuchstiere wurde das Tierschutzgesetz der Bundesrepublik Deutschland in der aktuellen Fassung befolgt.

2.2 Anästhesie

Der gesamte Versuch wurde in Allgemeinanästhesie durchgeführt. Die Tiere wurden zuerst mit Midazolam $1,0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ (Dormicum V, Hoffmann-LaRoche AG, Grenzach-Whylen, Deutschland) und Ketamin $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ (Ketavet, Pharmacia & Upjohn GmbH, Erlangen, Deutschland) intramuskulär prämediziert. Nachdem die Tiere sediert und analgesiert waren, wurde eine Ohrvene mit einem 22G - Venenverweilkatheter (Vigon, Ecoen, Frankreich) kanüliert. Über diesen intravenösen Katheter erfolgte die Narkoseeinleitung mit Fentanyl $20 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ (Fentanyl, Janssen, Neuss, Deutschland) und Propofol $3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ (Propofol 1 %, Fresenius Kabi GmbH, Bad Homburg, Deutschland). Zur Muskelrelaxierung wurde Atracuriumbesilat $0,7 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ (Atracurium Hexal, hameln pharmaceuticals gmbh, Hameln, Deutschland) verwendet.

Anschließend wurden die Tiere endotracheal unter direkter Laryngoskopie mit einem Tubus von 6,5 mm Innendurchmesser intubiert (Mallinckrodt Medical, Athlone, Irland). Nach auskultatorischer Verifizierung der korrekten Tubuslage erfolgte die maschinelle Beatmung volumenkontrolliert mit einem Atemminutenvolumen von $0,3 \text{ l} \cdot \text{kg}^{-1}$ bei einer inspiratorischen Sauerstoffkonzentration von 100 % (FiO_2 1,0) und einem positiv endexpiratorischen Druck (PEEP) von 5 cmH₂O (Servo 900 B, Siemens, Solna, Schweden).

Während der Stabilisierungsphase wurde die Ventilation mittels arterieller und expiratorischer CO₂-Partialdruckmessung (Oxisensor, Nellcor Inc., Hayward CA, USA) auf Normokapnie eingestellt. Die Beatmung wurde im Verlauf nur während der Perfluorohexan-Vaporisation verändert.

Zur Aufrechterhaltung der Narkose wurden Propofol 10 mg · kg⁻¹ · h⁻¹ (Propofol 1 %, Fresenius Kabi GmbH, Bad Homburg, Deutschland), Midazolam 1,5 mg · kg⁻¹ · h⁻¹ (Dormicum V, Hoffmann-LaRoche AG, Grenzach-Whylen, Deutschland) und Fentanyl 45 µg · kg⁻¹ · h⁻¹ (Fentanyl, Janssen, Neuss, Deutschland) kontinuierlich intravenös infundiert. Die Perspiratio insensibilis wurde mit 15 ml · kg⁻¹ · h⁻¹ Ringer-Lösung mit KCl-Zusatz (40 mmol ad 1000 ml) ausgeglichen. Lediglich zur chirurgischen Präparation wurden die Tiere mit Atracuriumbesilat (Atracurium Hexal, hameln pharmaceuticals gmbh, Hameln, Deutschland) bolusrelaxiert.

Zur Konstanthaltung der Körpertemperatur wurden die verwendeten Infusionslösungen auf 37 °C erwärmt, sowie eine Heizmatte und Wärmelampe eingesetzt. Überwacht wurde die Körperkerntemperatur durch den Thermistor des Pulmonalarterienkatheters (Ejection Fraction / Cardiac Output Computer, Baxter, Irvine, Kalifornien, USA). Die Tiere wurden elektrokardiographisch mittels eines 6-Kanal EKG überwacht. Herzfrequenz (HF), aortaler Blutdruck (AOP) und pulmonalarterieller Blutdruck (PAP) wurden kontinuierlich dargestellt (Überwachungsmonitor, Hellige Recomed, Freiburg i. Brsg., Deutschland).

2.3 Chirurgische Präparation

Alle chirurgischen Präparationen wurden unter sterilen Bedingungen durchgeführt. Die Versuchstiere wurden dazu auf dem Rücken gelagert und an den Läufen fixiert. Anschließend wurden die zu präparierenden Stellen rasiert und mit einem Hautantiseptikum (Polyvidon-Jod in alkoholischer Lösung) desinfiziert.

• Arterielle Präparation

Nach Palpation des Verlaufes der linken Arteria femoralis wurde sie über einen etwa 8 cm langen Hautschnitt freigelegt und distal ligiert. Anschließend wurde eine Katheter-Einführungsschleuse (8,5 F, Arrow International Inc., Reading, PA, USA) inseriert und fixiert. Über diese Schleuse wurde ein Millar-Tip-Manometer-Katheter (PC 370, Millar Instruments, Houston, TX, USA) retrograd in die Aorta descendens zur Messung des aortalen Blutdruckes eingeführt.

Mit gleicher Technik wurde in die rechte Arteria femoralis eine Schleuse (8,5 F) eingebracht, die zur arteriellen Blutprobenentnahme diente.

Über die linke Arteria carotis wurde mithilfe einer Schleuse (5 F) ein Millar-Tip-Manometer (PC 370, Millar Instruments, Houston, TX, USA) linksventrikulär positioniert. Dieser diente zur kontinuierlichen Aufzeichnung des systolischen (LVP) und end-diastolischen linksventrikulären Druckes (LVEDP).

- ***Venöse Präparation***

Venös wurde die linke Vena jugularis externa nach Hautschnitt auf einer Länge von etwa 5 cm dargestellt, distal ligiert und eine Katheterschleuse (8,5 F) eingeführt. Im Anschluss wurde über diese Schleuse ein Swan-Ganz-Katheter (7,5 F REF-1TM, Baxter Irvine CA, USA) zur Messung des Pulmonalarteriendruckes (PAP) eingeschwenkt.

Die rechte Vena jugularis externa wurde zur Platzierung eines zentralen Venenkatheters (14 G, Arrow, Reading PA, USA) präpariert. Danach erfolgte über ein Lumen die Applikation von Narkotika und Flüssigkeit.

Die rechtsseitige Vena femoralis wurde freigelegt und ligiert. Nach Längsinzision des Gefäßes proximal der Ligatur wurde ein Fogarty-Okklusionkatheter (Fogarty Occlusion Catheter 8/22 F, Baxter Healthcare Corp., Irvine CA, USA) eingeführt. Die Ballonspitze des Katheters wurde bis in die Vena cava vorgeschoben. Aufblasen des Ballons hat eine Abnahme der rechtsventrikulären Vorlast zur Folge.

- ***Tracheotomie***

Zur Gewährleistung einer optimalen PFH-Applikation wurden alle Tiere tracheotomiert. Nach Freipräparation der Trachea wurde diese angeschlungen, zwischen zweiter und dritter Trachealspange querinzidiert und eine Trachealkanüle (Portex Tracheostomy Tubes, Size 8 mm, ID 8 mm, OD 11 mm, Length 82 mm, Smiths Medical International, Colonial Way, Watford, UK) eingeführt.

- ***Blasenkatheterisierung***

Die Katheterisierung der Blase erfolgte perkutan. Das Harnzeitvolumen wurde mithilfe eines implantierten Blasendauerkatheters (16 Ch, Bard limited, West Sussex, England) überwacht.

Die korrekte Positionierung der Katheter wurde anhand der entsprechenden Druckkurven und mittels Durchleuchtung kontrolliert. Abschließend wurden die Wundränder mit Nähten adaptiert.

- **Kardiale Präparation**

Nach Positionierung der beschriebenen Katheter erfolgte eine mediane Sternotomie. Das Perikard wurde stumpf gelöst und eröffnet. Zur Bestimmung des pulmonalarteriellen Blutflusses wurde nach Darstellung des Truncus pulmonalis ein Ultraschall-Flussmesskopf (Ø 14 mm, TC 208, Transsonic Systems, Ithaca, NY, USA) zirkulär kurz vor dessen Bifurkation angebracht.

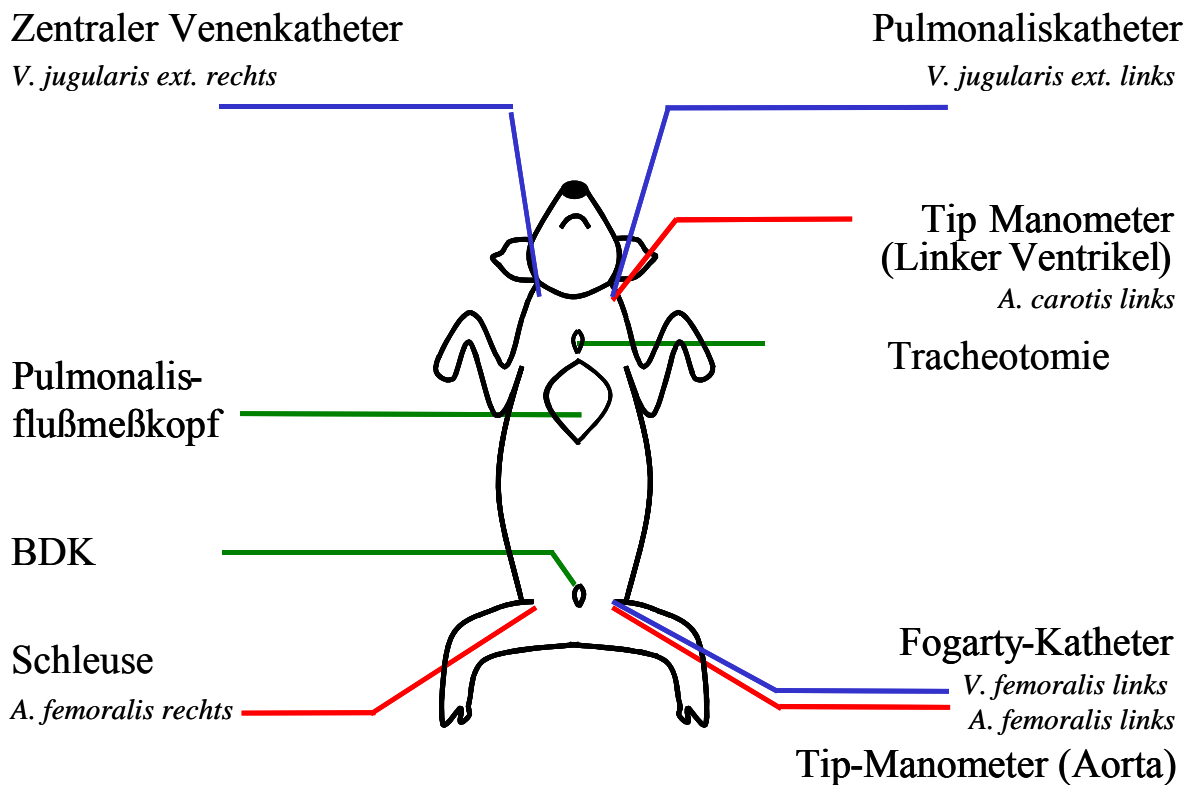


Abb. 2.3: Chirurgische Präparation

2.4 Endotoxin-induzierter Lungenschaden

Zur Induktion des Lungenschadens wurde Lipopolysaccharid-Endotoxin von *E. coli*, Typ 0111:B04 (SIGMA, Chemical, St. Luis, MO, USA) während der ersten Stunde in einer Konzentration von $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ und ab der zweiten Stunde bis Versuchende in einer Erhaltungsdosis von $0,01 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ mittels eines Perfusors intravenös über den zentralen Venenkatheter verabreicht. Aus gesundheitlichen Gründen hatten wir uns gegen die intratracheale Darreichungsform des Endotoxins entschieden.

2.5 Vaporisation

Die PFH-Gruppe erhielt zusätzlich PFH (C₆F₁₄, Reinheit 95 %, ABCR Chemie, Karlsruhe, Deutschland) in einer Konzentration von 18 Volumenprozent über 30 Minuten per Inhalation zwei Stunden und 30 Minuten nach Beginn der LPS-Infusion.

Die Vaporisation erfolgte mit dem modifizierten Narkosegasverdampfer (Isoflurane Vapor Model 952, SIEMENS Elema, Solna, Schweden) des Servo-Beatmungsgerätes (SIEMENS Servo B, Solna, Schweden) nach einer Methode beschrieben von Hübler et al. [79]. Bei Raumtemperatur wird PFH in die Verdunstungskammer des Verdampfersystems gefüllt. In Abhängigkeit von der Temperatur treten die Moleküle der zu verdampfenden Substanz von der flüssigen in die gasförmige Phase über. Je höher die Temperatur, desto größer ist das Bestreben der Moleküle in den gasförmigen Aggregatzustand überzutreten und desto höher liegt der Verdampfungsdruck. Perfluorohexan (PFH) weist bereits bei 37 °C einen Dampfdruck von 273 Torr auf. Im Vergleich dazu entwickelt Wasser bei 37 °C lediglich einen Druck von 47 Torr. Ein Teil des Frischgases passiert die Verdunstungskammer, in der es das dort in der Dampfphase vorliegende Perfluorohexan (PFH) aufnimmt. Über Drosselungsventile am Ausgang der Verdunstungskammer wird die Konzentration des beigemischten Gases geregelt. Um die Menge des verdampften Perfluorohexans (PFH) quantifizieren zu können, wurden die inspiratorische und expiratorische PFH-Konzentration mithilfe Infrarot-Spektroskopie [NIRS: near infrared spectroscopy], einer modifizierten IRIA-Gasbank für Inhalationsanästhetika gemessen [IRIA: infrared rapidly identifying analyzer] (IRIA-Detector, PM 8050, Dräger-Werke Lübeck, Deutschland). Das Analysegerät arbeitet innerhalb eines Infrarotspektrums von 1 - 50 µm unter Gebrauch eines Seitenflusses von 200 ml · min⁻¹. Dazu verwendeten wir eine spezielle Software, die Volumenkonzentrationen von PFH registriert. Die Software wurde uns freundlicherweise von der Arbeitsgruppe um Herrn Professor Albrecht zur Verfügung gestellt (Abteilung für Anästhesiologie, Carl Gustav Carus Universität, Dresden).

Zunächst wurde die IRIA-Gasbank gaschromatographisch für PFH kalibriert. Dabei wird das infrarotspektroskopische Signal von PFH in der Enflurane Detektorkammer des IRIA Gerätes ermittelt. Die Kalibrierung lieferte eine lineare Beziehung mit folgender Geradengleichung:

$$y = 1,6 x - 0,6; r^2 = 0,99.$$

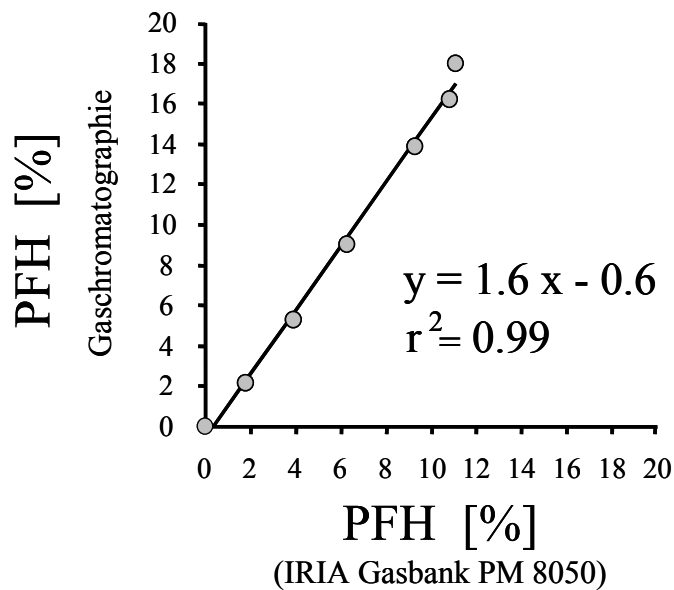


Abb. 2.5.1: Kalibrierung der IRIA-Gasbank für PFH

Während der Vaporisation zeichneten wir die folgende Messung auf. Gemäß der Kalibrierung für PFH entsprechen dabei 18 Volumenprozent (vol%) gaschromatographisch gemessen, 12 Volumenprozent (vol%) gemessen über die IRIA-Gasbank des PM 8050.

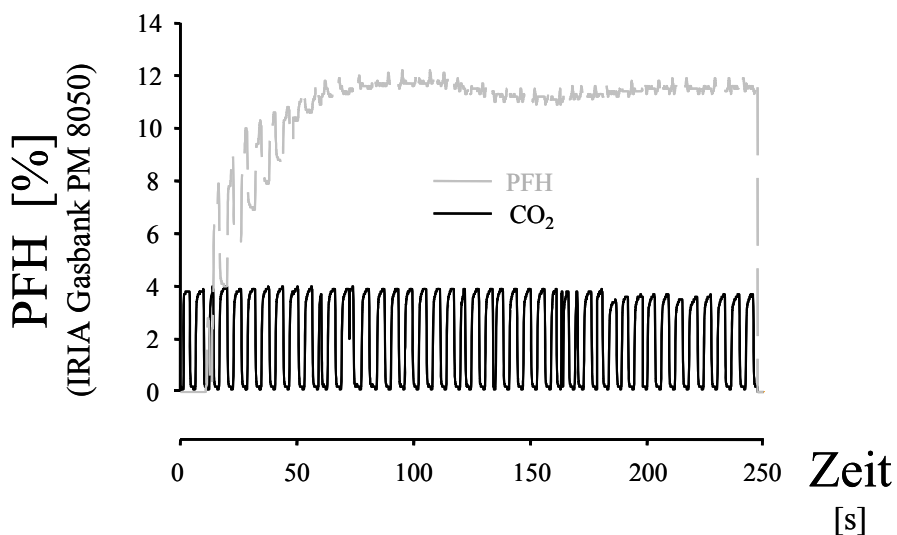


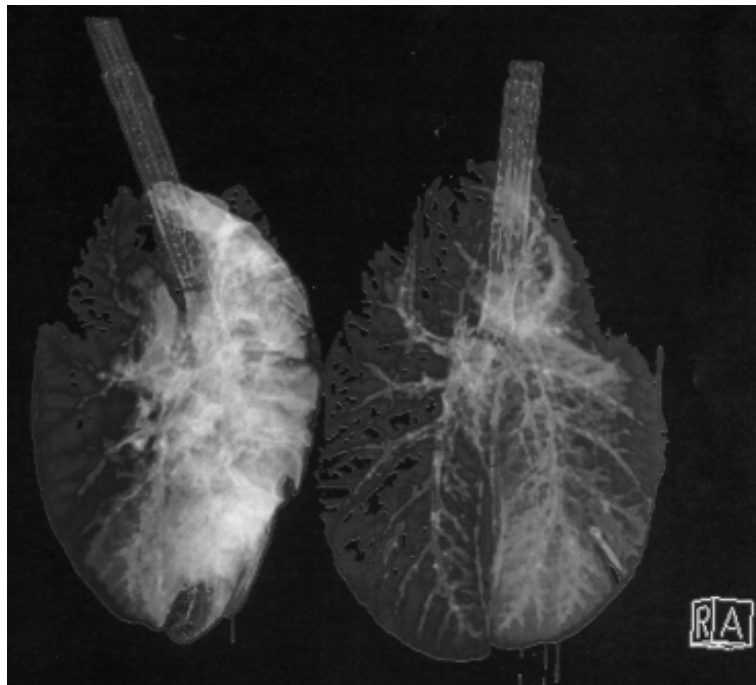
Abb. 2.5.2: Nachweis von PFH im expiratorischen Atemgas
Registrierung von PFH (obere Kurve) und CO₂ (untere Kurve) während der Vaporisation.

Während der gesamten PFH-Vaporisationzeit von 30 Minuten wurde eine Konzentration von 12 vol% im expiratorischen Atemgas mit der IRIA-Gasbank gemessen. Die expiratorische CO₂-Messung betrug während dieser Zeit 4 %.

Um das Sauerstoffangebot der Tiere konstant zu halten, wurde während der Vaporisation das AMV um 20 % erhöht.

2.6 Radiologischer Depositionsnachweis

Zur Verifizierung der bronchoalveolären Deposition des vaporisierten PFH führten wir ex vivo einen computertomographischen PFH-Depositionsnachweis an zwei präparierten, nicht-perfundierten, seitengetreunt ventilierten Lungen durch. Zur Kontrollmessung wurde je eine Lungenhälfte mit Raumluft beatmet. Eine Lungenhälfte wurde mit 300 ml PFH endobronchial zur Partial Liquid Ventilation (PLV) und eine weitere Lungenseite mit vaporisiertem PFH 18 vol% behandelt. Mit einem helikalen Computertomographie Scanner (Sensation 16; Siemens, Erlangen, Deutschland) wurden zwei- und dreidimensionale Datensätze aufgezeichnet. Auf diesen Bildern ist deutlich zu erkennen, dass die Inhalation von PFH weniger traumatisierend wirkt als die PLV.

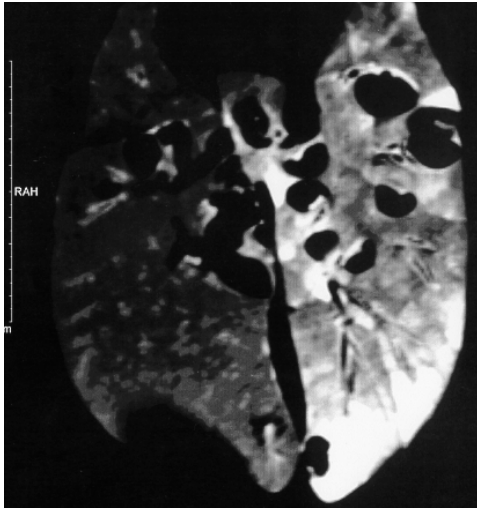


Kontrolle vs PFH PLV 300 ml e.b. | Kontrolle vs PFH Inhalation 18 vol%

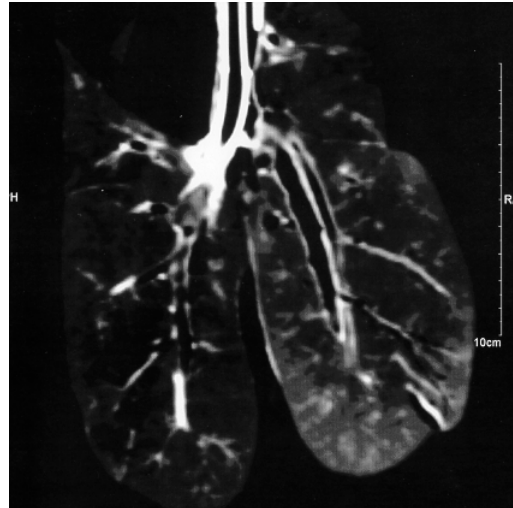
Abb. 2.6.1: Radiologischer Depositionsnachweis I

Seitengetreunte Ventilation: Raumluft versus PLV-PFH gegenüber Raumluft versus 18 vol% PFH-Inhalation

Computertomographie 16-zeilig, 80 kV, 3-D-Technik.



Kontrolle versus PFH PLV 300 ml e.b.



Kontrolle versus PFH Inhalation 18 vol%

Abb. 2.6.2: Radiologischer Depositionsnachweis II

Seitengetrennte Ventilation: Raumlufte versus PLV-PFH gegenüber Raumlufte versus 18 vol% PFH-Inhalation

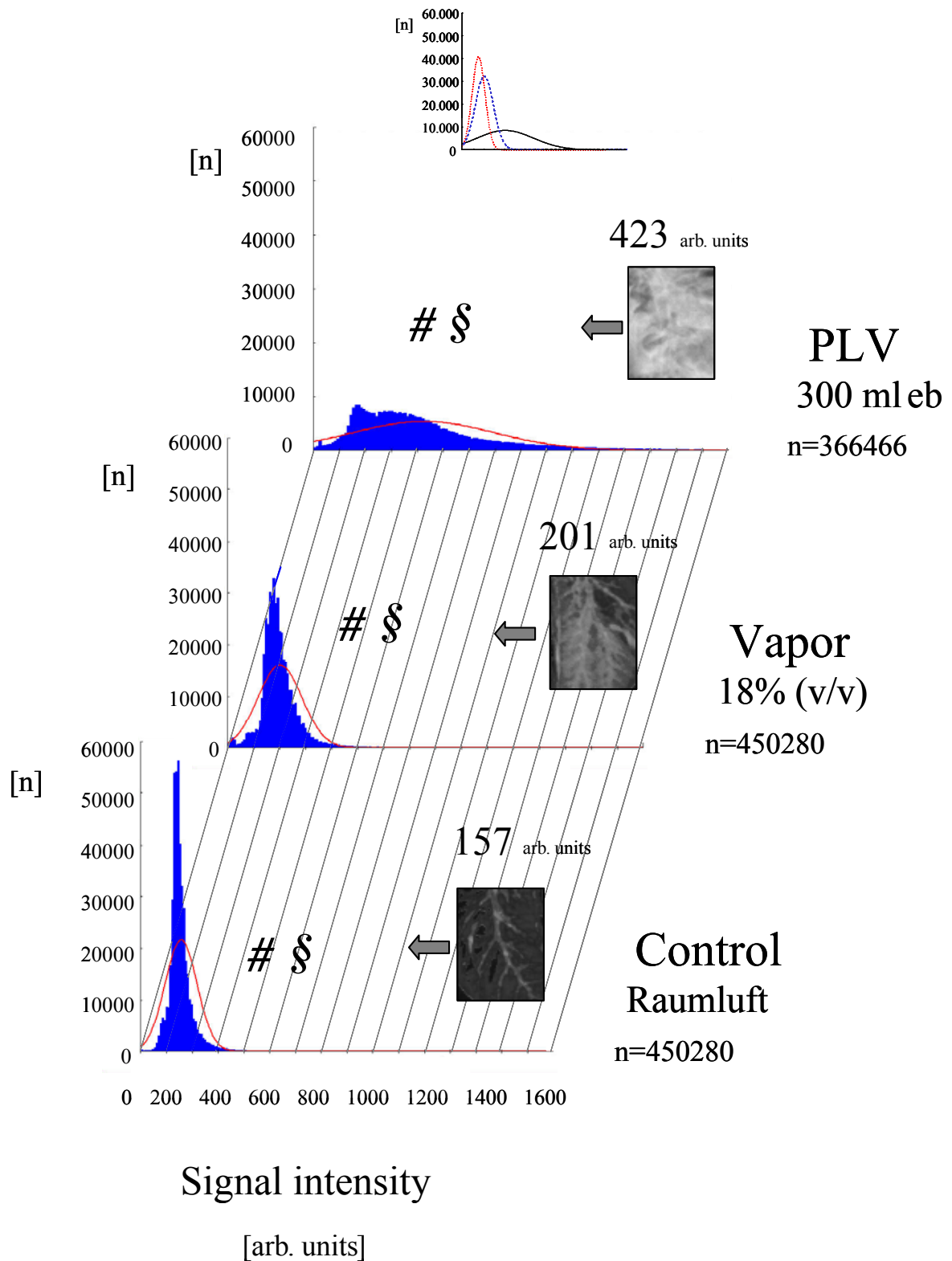
Computertomographie 16-zeilig, 80 kV, 2-D-Technik.

Aus den Rohdaten wurden 1 mm dicke Bilder rekonstruiert. Im dreidimensionalen Datensatz entspricht ein voxel einem Würfel, der aus einem 1 mm großen Stückchen errechnet wurde. Die Dichte des Lungengewebes wurde über die Signalintensität in arbitrary units angegeben. Dies diente für weitere Analysen. Vor der statistischen Analyse wurden alle voxel-Einheiten, die nicht die Lunge betrafen, mit einer halbautomatischen Methode entfernt [150]. Daraus resultieren für die PLV behandelte Lunge ein Wert von 366466 voxel, für die vaporisierte Lunge 450280 voxel und für die Kontrolllunge eine Anzahl von 450280 voxel.

Die nachfolgenden Histogramme (Abb. 2.6.3) wurden getrennt für jede Lungenhälfte unter Verwendung von Statistical Parametric Mapping Software (SPM 2 / Matlab 13; MathWorks Inc., Natick, MA, USA) berechnet [9].

Zusätzlich führten wir einen Direktnachweis von Perfluorohexan im Lungengewebe durch. Dazu wurde Chloroform als Extraktionsagens auf das feingeschnittene Lungengewebe aufgetragen. In der resultierenden Lösung konnte mithilfe einer „Fluorine nuclear magnetic resonance spectroscopy“ Perfluorohexan nachgewiesen werden [86],[134],[52]. Diese Methode erkennt spezifisch Fluor¹⁹ und kann es von Wasserstoff unterscheiden. Bei Raumtemperatur wurden 1024 Kernspinresonanzmessungen durchgeführt, von denen alle Spektren auf einem Spektrometer (Varian Inova 400 MHz, Varian GmbH, Darmstadt, Deutschland) aufgezeichnet wurden.

Die Untersuchungen zum Nachweis der Perfluorohexandeposition wurden in Zusammenarbeit mit Dr. med. Markus Holtmannspötter (Institut für klinische Radiologie der LMU, Großhadern) und Dr. Florian Kneisel (Institut für Organische Chemie der LMU, Großhadern) durchgeführt.



$P < .01$; mean; Student's t-test § $P < .01$; shape; Kolmogorov-Smirnov

Abb. 2.6.3: Rekonstruktion der voxel-Daten des Lungengewebes

x-Achse: Dichte des Lungengewebes; y-Achse: Häufigkeitsverteilung der Werte; Die Werte entsprechen der Gauß'schen Normalverteilung. Im Vergleich zur Beatmung mit Raumluf stieg die mittlere Signalintensität während PFH-Vaporisation an. Die Verteilung der Messwerte während Vaporisation zeigte sich wesentlich homogener als während PLV. Vermutlich steht das in Zusammenhang mit den flüssigkeitsgefüllten Blasen, die sich im CT-Scan der mit PLV behandelten Lungen zeigten.

2.7 Versuchsablauf

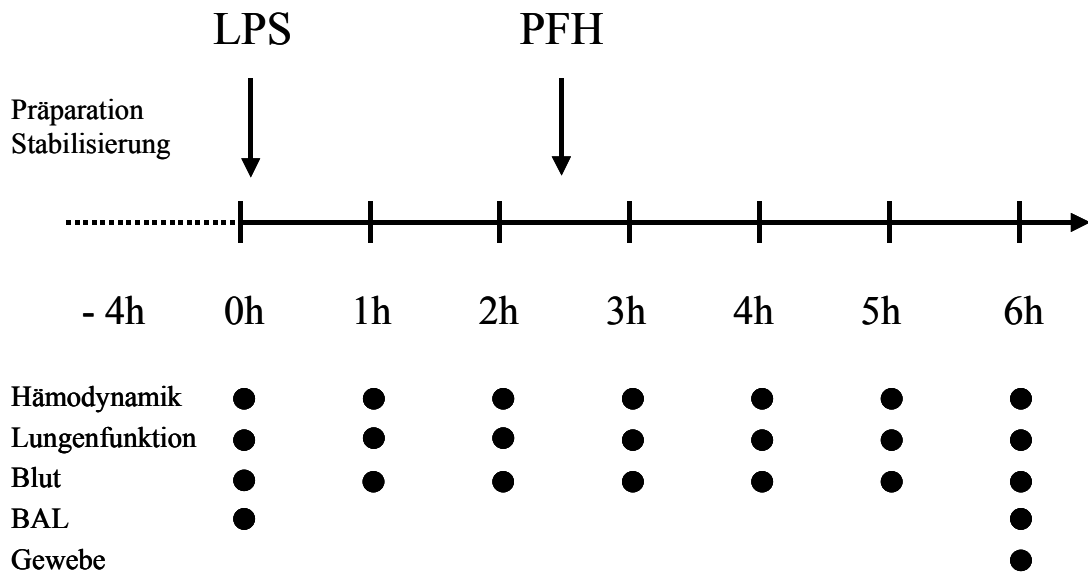


Abb. 2.7: Übersicht über das Versuchsprotokoll mit Angabe der Messzeitpunkte

0h = Baseline-Messung mit anschließendem Start der LPS-Infusion;

2h = akutes Lungenversagen (ALI);

2h 30min = PFH-Vaporisations-Therapie;

6h = Abschlussmessung;

Die Datenerhebung von Parametern der Hämodynamik, der Lungenfunktion und der aus dem Blut zu bestimmenden Werte erfolgte stündlich.

In der bronchoalveolären Lavage (BAL) wurden Ausgangs- und Endwerte erhoben.

Die Lungengewebeentnahme (Gewebe) erfolgte nach der Abschlussmessung.

Nach erfolgreicher Präparation wurden die Tiere über 30 Minuten stabilisiert. Es wurde in drei Gruppen randomisiert, eine LPS-Gruppe, eine PFH-Gruppe und eine SHAM-Gruppe (Kontrollgruppe). Zur Induktion des Lungenschadens wurden sowohl der LPS-Gruppe als auch der PFH-Gruppe Lipopolysaccharid-Endotoxin von *E. coli* intravenös appliziert. Die PFH-Gruppe erhielt zusätzlich die Vaporisationstherapie mit Perfluorohexan. Die SHAM-Gruppe wurde chirurgisch präpariert und bekam weder LPS noch PFH verabreicht. Sie dient als Kontrolle über die Zeit.

Die Baseline-Messung zum Zeitpunkt „0 Stunden“ erfolgte ungefähr vier Stunden nach Versuchsbeginn. Anschließend wurde sowohl der LPS-Gruppe als auch der PFH-Gruppe Lipopolysaccharid-Endotoxin verabreicht. Zwei Stunden und 30 Minuten nach LPS-Start wurde die Perfluorohexan-Vaporisation begonnen. Messungen erfolgten nach LPS-Start stündlich. Sechs Stunden nach der Baseline-Messung wurde die Abschlussmessung durchgeführt.

Parameter der Hämodynamik, Lungenfunktion und des Gasaustausches wurden stündlich bestimmt. Zur Baseline-Messung wurde bronchoskopisch im rechten Unterlappen Segment 10, zur Abschlussmessung der rechte Unter- und Mittellappen chirurgisch entnommen und ex

vivo lavagiert. Der Lobus trachealis dexter wurde zur Quantifizierung des Lungenödems anhand des Feucht-Trockengewicht-Verhältnisses reseziert. Zur histologischen Auswertung wurde der linke Lungenunterlappen entnommen.

Nach Erhebung aller Daten wurde das Tier durch zentralvenöse Injektion von Opiat- und Kaliumchloridboli euthanasiert.

2.8 Messparameter und -methoden

2.8.1 Hämodynamik

- *Gemessene Größen*

Die Herzfrequenz (HF) wurde anhand der R-Zacken des EKG automatisch bestimmt. Die eingebrachten elektronischen Katheter-Tip-Manometer zeichneten die aortale und linksventrikuläre Blutdruckkurven kontinuierlich auf. Die Katheter-Tip-Manometer wurden im Wasserbad bei 37 °C erwärmt und kurz vor deren Einbringung in das Gefäßsystem geeicht. Die Spitze dieser Katheter endet in einer Druckwandlormembran, die mit einer Wheatstone-Messbrücke verbunden ist. Da der Druckwandler seinen Widerstand infolge des intravasalen Blutdruckes proportional ändert, kann der Blutdruck direkt über die an der Messbrücke anliegenden Spannung ermittelt werden. Mittlerer (MAP) und diastolischer (dAOP) arterieller Blutdruck als auch mittlerer (LVP) und end-diastolischer (LVEDP) linksventrikulärer Blutdruck wurden anhand der gemessenen Blutdruckkurven bestimmt.

Um den pulmonal-arteriellen Blutdruck (PAP) zu bestimmen, wurde ein flüssigkeitsgefüllter Swan-Ganz-Katheter mit einem Statham-P23Db Druckwandler (Vigo-Spectramed, Oxnard, Kalifornien, USA) verbunden.

Die Messung des pulmonalarteriellen Blutflusses (PA_{Flow}) wurde mit einer perivaskulären Ultraschallmanschette (Transonic Systems Inc., Ithaca, NY, USA) durchgeführt. Mit dieser Methode gemessene Blutflusswerte korrelieren sehr gut mit dem tatsächlichen Blutfluss [14]. Der um das Gefäß angebrachte Messkopf enthält je einen piezokeramischen Sende- und einen Empfangswandler (1,8 MHz), dem ein akustischer Reflektor gegenüber liegt. Ausgesendete Ultraschallwellen werden auf der Rückseite des Blutgefäßes reflektiert und vom Messkopf empfangen. Dabei arbeiten die Ultraschallwandler abwechselnd als Sender und Empfänger. Zwei Schallwellen, die den Gefäßquerschnitt durchlaufen haben, bilden eine Auswerteeinheit. Die Blutflussgeschwindigkeit wird anhand zurückgelegter Signalstrecke und der dafür benötigten Zeit berechnet (Schalllaufzeit, Ultrasonic Transit-Time). Läuft die Ultraschallwelle gegen den Blutstrom, verlängert sich die Schalllaufzeit. Wird das Gefäß mit der Strömung durchlaufen, verringert sich die Laufzeit. Unter Verwendung eines elektronischen

Steuergerätes (Transonic Volume Flow Meter, Transonic Systems Inc., Ithaca, NY, USA) wurde die Blutvolumenflussgeschwindigkeit mithilfe der zurückgelegten Signalstrecke und der dafür benötigten Zeit berechnet.

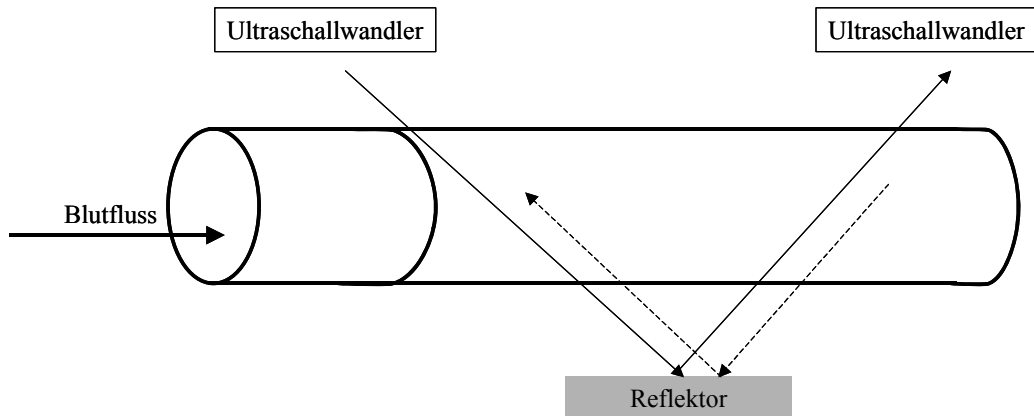


Abb. 2.8.1: Prinzip einer Ultraschall-Transit-Time-Messung

Eine ausgesendete Ultraschallwelle wird auf der Rückseite des Blutgefäßes reflektiert und vom Schallkopf empfangen. Die Blutflussgeschwindigkeit wird mithilfe der zurückgelegten Signalstrecke und der dafür benötigten Zeit berechnet.

Modifiziert nach Beldi et al. [14].

Die gemessenen Parameter der Hämodynamik wurden alle 4 ms digitalisiert (A/D ME-26, Meilhaus Electronic, Puchheim, Deutschland) und computerunterstützt (DasyLab, Datalog Systeme GmbH, Mönchengladbach, Deutschland) verarbeitet. Die Werte wurden zu jedem Messzeitpunkt über 15 Sekunden gemittelt.

- **Abgeleitete Größen**

Die Körperoberfläche (body surface area, BSA) der Tiere wurde aus dem Körpergewicht nach der Formel von Holt et al. berechnet [78]:

$$\text{Körperoberfläche [m}^2\text{]} = 9,0 \cdot \text{Körpergewicht}^{2/3}$$

9,0: von Holt et al. empirisch ermittelter Faktor für die Spezies Schwein

Im folgenden Text beziehen sich alle als Indizes (Suffix „I“) angegebenen Größen auf die Körperoberfläche.

Schlagvolumen-Index (SVI) und koronarer Perfusionsdruck (CPP) wurden zur Beurteilung der Herzarbeit und -perfusion herangezogen:

$$\text{SVI} = \text{HZVI} / \text{HF} \quad [\text{ml} \cdot \text{m}^{-2}]$$

$$\text{CPP} = \text{AOPd} - \text{LVEDP} \quad [\text{mmHg}]$$

Der Gefäßwiderstandsindex wurde sowohl in der systemischen (SVRI) als auch in der pulmonalen Strombahn (PVRI) berechnet:

$$\text{SVRI} = (\text{MAP} - \text{ZVD}) / \text{HZVI} \cdot 79,9 \quad [\text{dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5} \cdot \text{m}^{-2}]$$

$$\text{PVRI} = (\text{MPAP} - \text{LVEDP}) / \text{HZVI} \cdot 79,9 \quad [\text{dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5} \cdot \text{m}^{-2}]$$

79,9: Korrekturfaktor zur Anpassung der verschiedenen Einheiten

[1 mmHg · min · ml⁻¹ = 79 994 dyn · sec · cm⁻⁵]

2.8.2 Gasaustausch und Globalparameter des Sauerstofftransportes

• *Gemessene Größen*

Mit einem Blutgasanalysegerät (Chiron Diagnostics 860, Fernwald, Deutschland) wurden folgende Parameter des Gasaustausches bestimmt: Arterieller und gemischt-venöser Sauerstoff- ($P_a\text{O}_2$ / $P_v\text{O}_2$) und Kohlendioxidpartialdruck ($P_a\text{CO}_2$ / $P_v\text{CO}_2$), pH-Wert, HCO_3^- -Gehalt, Basenüberschuss, Laktatkonzentration und die Elektrolyte Natrium und Kalium.

Zur Messung der Hämoglobinkonzentration und dessen Sauerstoffsättigung wurde ein für Schweineblut kalibriertes Absorptionsspektrometer (CO-Oxymeter 682, Instrumentation Laboratory, Lexington, MA, USA) verwendet. Die Blutproben wurden zu allen Messzeitpunkten zeitgleich arteriell (A. femoralis) sowie gemischt-venös (A. pulmonalis) entnommen, sofort auf Eis gelagert und unmittelbar im Anschluss untersucht.

• *Abgeleitete Größen*

Um den Grad der Oxygenierung unabhängig von der inspiratorischen Sauerstoffkonzentration (FiO_2) beurteilen zu können, wurde der Oxygenierungsindex (Horowitz-Quotient) gebildet.

$$\text{Oxygenierungsindex} = P_a\text{O}_2 / \text{FiO}_2 \cdot 100 \quad [\text{Torr}]$$

FiO_2 : inspiratorischer Sauerstoffgehalt (betrug während der gesamten Versuchreihe 100%)

Zur Abschätzung der Leistungsfähigkeit des Gasaustauschapparates wurde sowohl die alveolo-arterielle Kohlenstoffdioxidpartialdruckdifferenz (AaDCO_2)

$$AaDCO_2 = P_{\text{alveolär}}CO_2 - P_aCO_2 \quad [\text{Torr}]$$

$P_{\text{alveolär}}CO_2$: entspricht dem endexpiratorisch-gemessenen, endtidalen CO_2 -Gehalt

als auch die alveolo-arterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz ($AaDO_2$) berechnet.

$$AaDO_2 = P_{\text{alveolär}}O_2 - P_aO_2 \quad [\text{Torr}]$$

Der alveoläre Partialdruck ($P_{\text{alveolär}}O_2$) kann mittels der alveolären Gasgleichung bestimmt werden.

$$P_{\text{alveolär}}O_2 = [(P_{\text{Baro}} - P_{\text{H}_2O}) \cdot F_iO_2 - P_aCO_2 / RQ] \quad [\text{Torr}]$$

RQ: respiratorischer Quotient (V_{CO_2}/V_{O_2}); Wert 0,82

P_{Baro} : barometrischer Luftdruck in mmHg

P_{H_2O} : Partialdruck des Wasserdampfes (47 mmHg bei $37^{\circ}C$)

Der Anteil der Totraumventilation an der Gesamtventilation wurde berechnet.

$$\text{Totraumquotient } (V_D / V_T) = (P_aCO_2 - P_{\text{endexpiratorisch}}CO_2) / P_aCO_2 \quad [\%]$$

Bei schweren Oxygenierungsstörungen, wie dem ARDS, liegt die Ursache meist in einem Ventilations-Perfusions-Missverhältnis. Um die pulmonale Perfusionsverteilung zu beurteilen, wurde die intrapulmonale Shuntfraktion errechnet. Diese leitet sich aus der Beziehung zwischen den Sauerstoffkonzentrationen des arteriellen, pulmonalkapillären und gemischt-venösen Blutes ab.

$$Q_S / Q_T = 100 \cdot (C_{\text{cap}}O_2 - CaO_2) / (C_{\text{cap}}O_2 - CvO_2) \quad [\%]$$

Q_T : gesamter Blutfluss pro Zeiteinheit (entspricht dem HZV)

Q_S : Anteil von Q_T , der nicht am Gasaustausch teilnimmt

$C_{\text{cap}}O_2$: pulmonalkapillärer Sauerstoffgehalt

CaO_2 : arterieller Sauerstoffgehalt

CvO_2 : gemischtvenöser Sauerstoffgehalt

Der pulmonalkapilläre Sauerstoffgehalt ($C_{\text{cap}}\text{O}_2$) kann nicht direkt gemessen werden. Unter Kenntnis des Hämoglobingehaltes und mit Hilfe der alveolären Gasgleichung kann dieser berechnet werden. Dabei wurden ideale, 100 %-gesättigte Bedingungen vorausgesetzt [135], [36],[35],[184],[185]:

$$C_{\text{cap}}\text{O}_2 = (\text{Hb} \cdot 1,34) + (\text{P}_{\text{alveolär}}\text{O}_2 \cdot 0,0031) \quad [\text{ml} \cdot \text{dl}]$$

Zur genauen Bestimmung des arteriellen und gemischtvenösen Sauerstoffgehaltes wurden die berechneten Werte herangezogen.

$$\text{CaO}_2 = (\text{Hb} \cdot \text{SaO}_2 \cdot 1,34) + (\text{P}_a\text{O}_2 \cdot 0,0031) \quad [\text{ml} \cdot \text{dl}]$$

$$\text{CvO}_2 = (\text{Hb} \cdot \text{SvO}_2 \cdot 1,34) + (\text{P}_v\text{O}_2 \cdot 0,0031) \quad [\text{ml} \cdot \text{dl}]$$

1,34: Hüfner'sche Zahl: Sauerstoffmenge (ml), die theoretisch von 1g Hämoglobin transportiert werden kann.

0,0031: Löslichkeitskoeffizient für Sauerstoff im Plasma.

SaO₂: arterielle Sauerstoffsättigung

SvO₂: gemischtvenöse Sauerstoffsättigung

Zur Beurteilung der Gewebeoxygenierung wurden folgende Werte berechnet:

$$\text{DO}_2\text{I} = \text{CaO}_2 \cdot \text{HZV} / \text{BSA} \quad [\text{ml} \cdot \text{min} \cdot \text{m}^{-2}]$$

DO₂I: Sauerstoffangebot-Index

$$\text{VO}_2\text{I} = \text{avDO}_2 \cdot \text{HZV} / \text{BSA} \quad [\text{ml} \cdot \text{min} \cdot \text{m}^{-2}]$$

VO₂I: Sauerstoffaufnahme-Index

avDO₂: arterio-venöse Sauerstoffgehaltsdifferenz

$$\text{O}_2\text{ER} = (\text{CaO}_2 - \text{CvO}_2) \cdot 100 / \text{CaO}_2 \quad [\%]$$

O₂ER: Sauerstoffextraktionsrate

2.8.3 Lungenmechanik

Zur Beurteilung der Lungenmechanik wurden bei volumenkontrollierter Beatmung die Atemwegsdrücke, wie Beatmungsspitzen- und mittlerer Beatmungsdruck (AWP_{Peak} und AWP_{Mean}) sowie der positive endexpiratorische Druck (PEEP) mit dem Beatmungsdruckmesser des PM 8050 (Dräger-Werke Lübeck, Deutschland) bestimmt. Zudem wurde die dynamische Compliance, die Dehnbarkeit der Lunge, aus dem Quotienten von Atemhubvolumen und Plateaudruck ermittelt.

2.8.4 Pulmonalarterieller Vasotonus

Der pulmonalvaskuläre Widerstand folgt dem Ohm'schen Gesetz.

$$R = U / I$$

R: pulmonalvaskulärer Widerstand
U: pulmonalarterieller Druck
I: pulmonaler Blutfluss

Bezogen auf die Messparameter des Lungenkreislaufes kann er folgendermaßen berechnet werden.

$$PVR = MPAP - LVEDP / Q \quad [dyn \cdot s \cdot cm^{-5}]$$

PVR: pulmonalvaskulärer Widerstand
MPAP: mittlerer pulmonalarterieller Druck
LVEDP: linksventrikulärer-enddiastolischer Füllungsdruck
Q: pulmonaler Blutfluss

Mit dieser Berechnung wird vorausgesetzt, dass sich die Lungengefäße druckpassiv verhalten. Eine Autoregulation ihrer Durchblutung fehlt weitgehend. Der mit dieser Formel berechnete PVR gibt eine globale Angabe über den Lungenwiderstand. Im Gefäßbett herrschen allerdings regional unterschiedliche Widerstände abhängig vom Perfusionsgrad der pulmonalen Gefäße. In Abhängigkeit vom Ventilations-Perfusions-Verhältnis wird nach dem Perfusionsmodell nach West die Lunge in drei Zonen unterteilt. Besonders unter pathologischen Bedingungen gewinnt dieses Modell der regional unterschiedlichen Lungenperfusion an Bedeutung [179].

Um differenzieren zu können, ob neben druckpassiven Veränderungen auch eine aktive Regulation in den pulmonalen Widerstand eingeht, wurde der Widerstand bei unterschiedlichen Blutflüssen gemessen. Da der errechnete Widerstand als virtuelle Größe immer von der aktuellen Höhe des pulmonalen Blutflusses abhängt, wird der aktive pulmonale Vasotonus mittels der pulmonalen Druck-Fluss-Beziehung bestimmt.

Dazu liegt die Spitze des Fogarty-Ballonkatheters in der Vena cava. Durch Aufblasen des Ballons mit 10 ml NaCl fällt die rechtsventrikuläre Vorlast. Über den Frank-Starling-Mechanismus sinkt das Schlagvolumen und mit ihm auch der pulmonale Blutfluss. Dieser wird über den ringförmigen Fluss-Messkopf um die Pulmonalarterie aufgezeichnet. Mit dem pulmonalen Blutfluss sinkt gleichzeitig auch der pulmonalarterielle Druck. Während der Vorlastreduktion werden pulmonalarterieller Blutfluss und -druck über 15 Sekunden registriert.

Wird der mittlere pulmonalarterielle Druck (MPAP) auf der y-Achse gegen den pulmonalarteriellen Blutfluss auf der x-Achse aufgetragen, fallen – ausgehend von Normalwerten bei etwa 4 l Pulmonalisfluss pro Minute – die Werte in typischer Weise ab. Mittels linearer Regression (Regressionskoeffizient, R) gelangt man zur Steigung (PA_{Slope}) der abgebildeten Geraden. Sie entspricht dem aktiven pulmonalen Vasotonus. Die Kreuzung mit dem Y-Achsenabschnitt (PA_{Close}) entspricht dem Wert, bei dem der Blutfluss sistiert, dem kritischen vaskulären Verschlussdruck des pulmonalen Gefäßbettes. Die lineare Beziehung beider Parameter gilt über einen weiten Bereich, nicht nur unter physiologischen Bedingungen [111],[37],[180],[41], [129],[128].

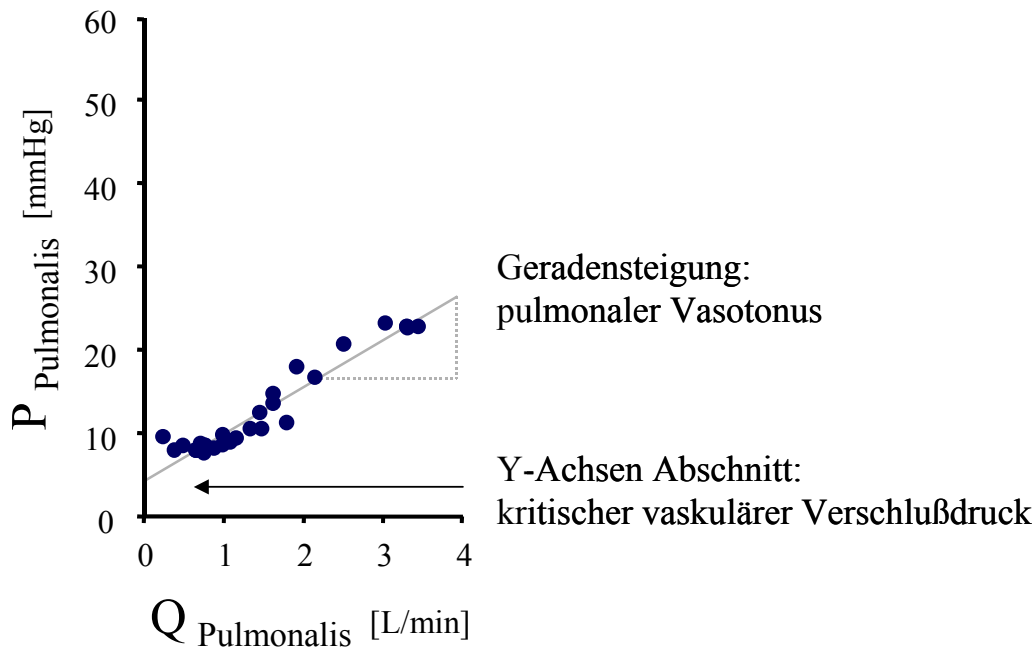


Abb. 2.8.4: Pulmonalvaskuläre Druck-Fluss-Beziehung

$P_{\text{Pulmonalis}}$: mittlerer pulmonalartrieller Blutdruck;

$Q_{\text{Pulmonalis}}$: pulmonalarterieller Blutfluss;

Die Geradensteigung (PA_{Slope}) entspricht dem aktiven pulmonalen Widerstand unabhängig vom pulmonalvaskulären Blutfluss. Mit dieser Methode kann zwischen aktiven und passiven Veränderungen des pulmonalen Vasotonus unterschieden werden. Diese differenzierte Beurteilung kann mittels berechnetem pulmonalvaskulären Widerstand (PVR) nicht erfolgen.

Der extrapolierte Y-Achsenabschnitt zeigt den kritischen vaskulären Verschlussdruck (PA_{Close}).

2.8.5 Rechtsherzfunktion

Die Rechtsherzfunktion wird anhand Vorlast, Nachlast und Auswurfleistung beurteilt. Die Vorlast ist definiert als die enddiastolische Faservordehnung des Ventrikelmyokards. Messparameter der Vorlast sind der zentrale Venendruck (ZVD), der über den zentralen Venenkatheter und das rechtsventrikuläre enddiastolische Volumen (RVEDV), das über den Pulmonalarterienkatheter gemessen wird.

Die Kraft, die der Ventrikel in der Ejektionsphase überwinden muss, wird als Nachlast bezeichnet. Für den rechten Ventrikel ergibt sie sich aus dem pulmonalvaskulären Widerstand.

Die Auswurfleistung des rechten Ventrikels kann mithilfe der Thermodilution, einer Indikatorverdünnungsmethode, bestimmt werden.

Über den Pulmonalkatheter wird ein NaCl-Kältebolus (5 ml) von 0 °C in das rechte Atrium appliziert. Dieser mischt sich mit dem Blut und folgt dem Blutstrom über den rechten Ventrikel in die Pulmonalarterie. Dort sitzt ein Temperaturfühler, der die Veränderung der Bluttemperatur über die Zeit registriert.

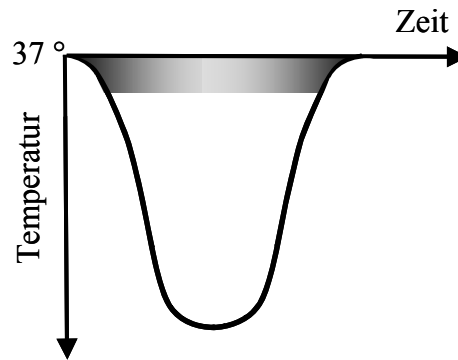


Abb. 2.8.5.1: Temperaturverlauf an der Katheterspitze
Zur Verdeutlichung der Temperaturänderung über die Zeit.

Der Blutfluss, also das Herzzeitvolumen ist umgekehrt proportional der Temperaturänderung über die Zeit. Das kann mit folgender Formel zum Ausdruck gebracht werden.

$$Q = 1 / (\Delta \text{Temp} \cdot \Delta \text{Zeit})$$

Q: Herzzeitvolumen

Aus dem Integral der Verdünnungskurve kann das Herzminutenvolumen digital errechnet werden (REF-1 Ejection Fraction / Cardiac Output Computer, Baxter, Santa Ana, CA, USA).

Mit der „Fast-Response-Thermodilution“ kann die Ejektionsfraktion des rechten Ventrikels bestimmt werden. Dabei werden Temperaturänderungen jeder einzelnen Herzaktion über reaktionsschnelle („rapid response“) Thermistoren aufgezeichnet [176],[175].

In der Abbildung 2.8.5.2 ist auf der y-Achse die Temperaturänderung ausgehend von einer Basaltemperatur von 37 °C und auf der x-Achse der zeitliche Verlauf aufgetragen. Während der Diastole füllt sich der rechte Ventrikel mit venösem Blut und vermischt sich mit dem Kältebolus. Jede Herzaktion schlägt sich in einen plateauartigen Temperaturverlauf der Kurve nieder. T₁ kann als Thermoäquivalente des enddiastolischen Volumens (EDV) sowie T₂ des endsystolischen Volumens verwendet werden. Aus der Temperaturänderung (T₁ - T₂) kann die Berechnung des Schlagvolumens (SV) erfolgen. Die rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion (RVEF) wird wie folgt abgeleitet.

$$\text{RVEF} = \text{SV} / \text{EDV} \quad [\%]$$

Einsetzen der entsprechenden Thermoäquivalente:

$$\text{RVEF} = (T_1 - T_2) / T_1 \quad [\%]$$

Unter Berücksichtigung von physikalischen Berechnungskonstanten des Blutes und des Injektates wurde auch die rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion digital errechnet (REF-1 Ejection Fraction / Cardiac Output Computer, Baxter, Santa Ana, CA, USA).

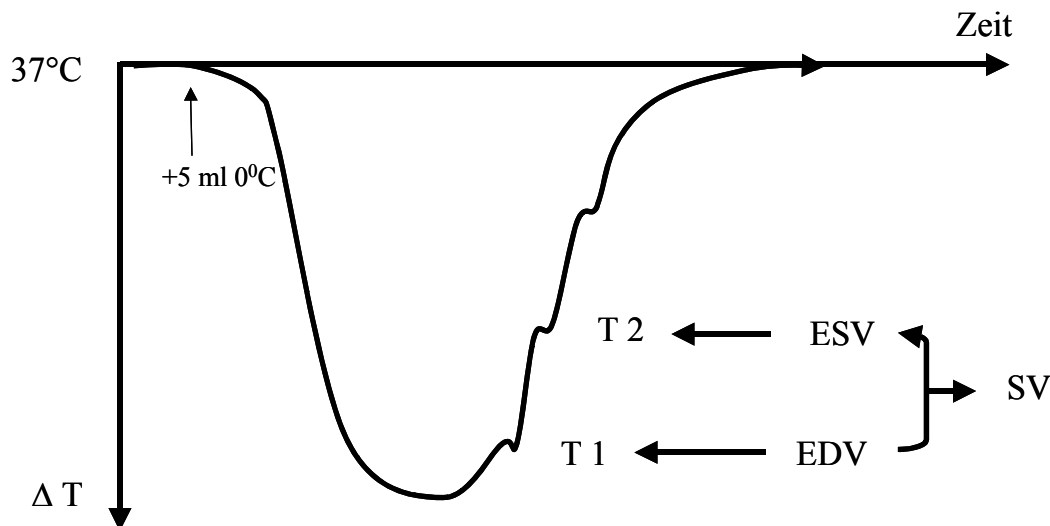


Abb. 2.8.5.2: Thermodilutionsmethode

Mit jeder Herzkontraktion ändert sich die Temperaturverlauf plateauartig.

T₁: enddiastolische Volumen (EDV); T₂: endsystolische Volumen (ESV); SV: Schlagvolumen;
Modifiziert nach [176],[175].

2.9 Statistik

Die erhobenen und abgeleiteten Daten wurden computergestützt unter Verwendung eines Statistiksoftware-Pakets (SAS-System, Version 8.2, SAS-Institute, Cary, NC, USA) ausgewertet. Mit dem Shapiro-Wilks-Test wurde die Normalverteilung der Mehrheit der Daten ausgeschlossen und dementsprechend nicht-parametrische Tests angewandt.

Veränderungen der Messparameter über die Zeit wurden mit einer Rangvarianzanalyse nach Friedman analysiert (Messzeitpunkte n=7). Signifikante Unterschiede zwischen den drei Gruppen wurden mit einem Kruskal-Wallis-Test gefolgt von einem Student-Newman-Keuls-Test untersucht. Der Fehler erster Art wurde mit 0,05 festgesetzt.

Die graphische Darstellung der Ergebnisse erfolgte mit Excel 2000 (Microsoft, Seattle, USA). Im Ergebnisteil werden alle Daten als Median mit erstem und drittem Quartil (Median ± Q1 / Q3) entsprechend der 25. und 75. Perzentile angegeben.

In den Tabellen und Abbildungen sind statistisch signifikant Unterschiede wie folgt gekennzeichnet:

§: Signifikanter Unterschied zwischen PFH versus SHAM (p < 0,05).

*: Signifikanter Unterschied zwischen LPS versus PFH (p < 0,05).

#: Signifikanter Unterschied zwischen LPS versus SHAM ($p < 0,05$).

‡: Signifikante Veränderung über die Zeit.

Die Signalintensitäten der computertomographisch erhobenen Daten wurden mit einem Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung getestet. Unterschiede der mittleren Signalintensität wurden mit einem unabhängigen t-Test geprüft. Zur Beurteilung der Dichteverteilung während Partial Liquid Ventilation (366466 voxel), Vaporisation (450280 voxel) und Raumlufatmung (450280 voxel) wurde ein Kolmogorov-Smirnov-Test angewandt. Die zentrierten Histogramme wurden angefertigt, um Unterschiede in der Werteverteilung bei gleichzeitig bestehenden verschiedenen Häufigkeitsgipfeln zu verdeutlichen (StatisticaTM, 5.1, StatSoft, Tulsa, OK, USA und SPSS 12,0; SPSS Inc., München, Deutschland).

3 Ergebnisse

In die Auswertung wurden 22 erfolgreiche Versuche eingeschlossen, bestehend aus sieben Tieren der SHAM-Gruppe, acht Tieren der LPS-Gruppe und sieben Tieren der PFH-Gruppe. Zur Etablierung des Modells wurden acht Pilottiere untersucht.

In der Ausgangsmessung waren bei keinem der aufgeführten Parameter signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen messbar. Im laufenden Text wird jeweils auf die Werte des Medians Bezug genommen.

3.1 Hämodynamik

Während des gesamten Beobachtungszeitraumes lagen stabile Vorlastbedingungen vor. Ersichtlich ist dies am linksventrikulären-enddiastolischen Füllungsdruck (LVEDP 8 mmHg (SHAM), 9 mmHg (LPS) und 8 mmHg (PFH) zur Baseline vs. 8 mmHg (SHAM), 9 mmHg (LPS), 8 mmHg (PFH) 6h post LPS, Tab. 3.1). Die Aufrechterhaltung eines LVEDP von 8 mmHg erforderte zusätzliche NaCl-Volumenboli. Kumulativ gerechnet wurde zur kontinuierlichen Flüssigkeitsapplikation der SHAM-Gruppe 600 ml, der LPS-Gruppe 1810 ml und der PFH-Gruppe 2000 ml verabreicht. Trotz dieser Volumensubstitution zeigte der arterielle Hämoglobingehalt weder zwischen den Gruppen noch über den zeitlichen Verlauf signifikante Schwankungen (Hb 7,1 g · dl⁻¹ (SHAM), 6,8 g · dl⁻¹ (LPS) und 7,1 g · dl⁻¹ (PFH) zur Baseline vs. 7,1 g · dl⁻¹ (SHAM), 6,5 g · dl⁻¹ (LPS), 7,8 g · dl⁻¹ (PFH) 6h post LPS, NS., Tab. 3.3).

Der mittlere arterielle Druck wurde auf konstanten Werten gehalten (MAP 76 mmHg (SHAM), 73 mmHg (LPS) und 76 mmHg (PFH) zur Baseline, Verlauf Tab. 3.1, Abb. 3.1.1). Die Tiere mit systemischer Entzündungsreaktion benötigten Katecholamine. Der LPS-Gruppe wurde Noradrenalin in einer Maximaldosierung von 2,5 mg · h⁻¹, der PFH-Gruppe von 5 mg · h⁻¹ kontinuierlich appliziert. Die Herzfrequenz stieg im Verlauf in beiden Sepsisgruppen signifikant gegenüber der SHAM-Gruppe an (p<0,05, Tab. 3.1). Der systemische Gefäßwiderstandsindex sank in beiden Sepsisgruppen 1h post LPS-Gabe bis zur Messung 4h post LPS-Gabe signifikant unter die Werte der SHAM-Gruppe ab. Zur Messung 5h und 6h post LPS-Gabe war dieser infolge eines sepsisbedingt nun erniedrigten Herzzeitvolumens rechnerisch nurmehr geringgradig erniedrigt (NS vs. SHAM, Tab. 3.1, Abb. 3.1.2). Die sepsisbedingte pulmonale Schädigung führte 1h post LPS-Gabe bis zum Versuchende zu einem Anstieg des berechneten globalen pulmonalvaskulären Widerstandsindex gegenüber

der SHAM- Gruppe. Der pulmonalvaskuläre Widerstandsindex änderte sich in allen drei Gruppen signifikant über die Zeit ($p < 0,05$, Tab. 3.1).

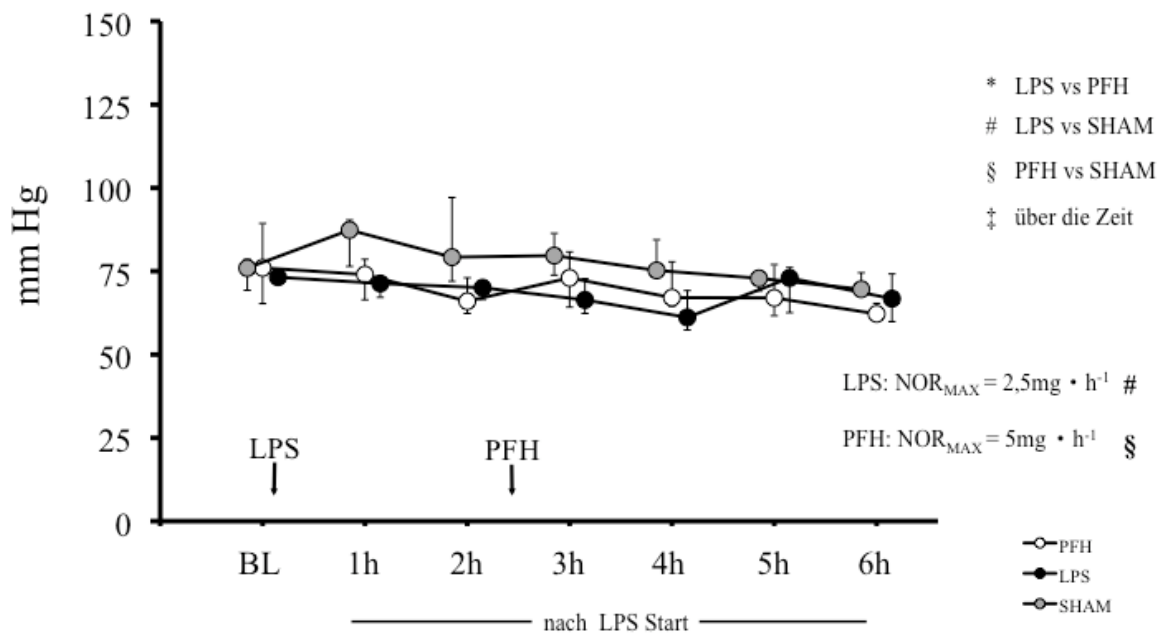


Abb. 3.1.1: Mittlerer arterieller Druck (MAP)

SHAM-Gruppe: kein Noradrenalinbedarf.

LPS-Gruppe: Noradrenalinbedarf maximal $2,5 \text{ mg} \cdot \text{h}^{-1}$.

PFH-Gruppe: Noradrenalinbedarf maximal $5 \text{ mg} \cdot \text{h}^{-1}$.

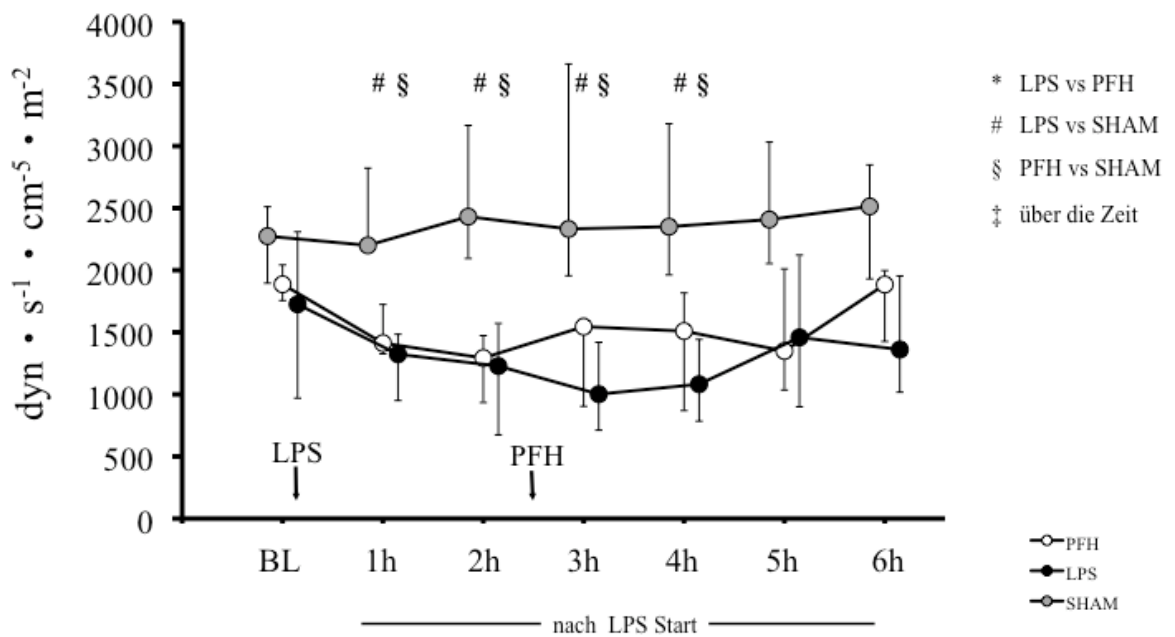


Abb. 3.1.2: Gefäßwiderstandsindex (SVRI)

<i>Variable</i>		Baseline	1h post LPS	2h post LPS	3h post LPS	4h post LPS	5h post LPS	6h post LPS
Median (Q1/Q3)								
HF [min ⁻¹]	PFH ‡	85 (76;92)	83 (71;86)	88 (84;96)	90 (86;107)	94 (90;103)	100 § (91;102)	96 § (92;121)
	LPS ‡	84 # (74;92)	95 # (89;101)	111 # (95;124)	116 # (106;121)	113 # (104;121)	123 # (94;150)	126 # (119;135)
	SHAM	86 (81;100)	82 (79;87)	82 (81;86)	81 (77;83)	81 (74;88)	75 (72;80)	74 (73;80)
MAP [mmHg]	PFH	76 (65;89)	74 (66;79)	66 (62;73)	73 (64;81)	67 (65;78)	67 (62;77)	62 (62;65)
	LPS	73 (72;74)	71 (67;73)	70 (67;71)	66 (62;73)	61 (57;69)	73 (63;76)	67 (60;74)
	SHAM	76 (69;79)	87 (77;90)	79 (72;97)	80 (74;86)	75 (74;84)	73 (69;74)	70 (68;75)
LVPsys [mmHg]	PFH ‡	92 (76;107)	92 (80;96)	96 (93;105)	108 (97;115)	107 (105;113)	104 (100;106)	91 (91;99)
	LPS ‡	84 (80;88)	105 (87;109)	109 (104;113)	105 (104;114)	107 (104;113)	107 (99;116)	107 # (97;110)
	SHAM	89 (86;105)	105 (94;110)	94 (87;113)	98 (86;108)	96 (85;105)	93 (85;106)	84 (82;94)

Tab. 3.1: Hämodynamische Parameter

HF: Herzfrequenz; **MAP:** mittlerer Aortendruck; **LVPsys:** systolischer linksventrikulärer Druck.

Unterschiede zwischen den Gruppen wurden mit einem Kruskal-Wallis-Test gefolgt von einem Student-Newman-Keuls-Test getestet (p<0,05).

#: LPS versus SHAM.

§: PFH versus SHAM.

‡: Veränderungen der Messparameter über die Zeit wurden mit einer Rangvarianzanalyse nach Friedman getestet (p<0,05).

<i>Variable</i>		Baseline	1h post LPS	2h post LPS	3h post LPS	4h post LPS	5h post LPS	6h post LPS
Median (Q1/Q3)								
LVEDP [mmHg]	PFH	8 (8;9)	8 (8;9)	8 (8;9)	8 (8;9)	8 (8;10)	8 (8;9)	8 (8;9)
	LPS	9 (8;9)	9 (8;9)	8 (8;9)	9 (8;9)	9 (8;9)	9 (8;9)	9 (8;9)
	SHAM	8 (8;8)	8 (8;8)	8 (8;8)	8 (8;8)	8 (8;9)	8 (8;8)	8 (8;9)
PCWP [mmHg]	PFH ‡	10 (10;13)	13 (12;15)	15 (14;19)	17 (14;18)	17 (14;18)	17 (14;18)	18 (15;21)
	LPS	11 (11;13)	13 (10;14)	13 (11;14)	14 (10;16)	15 (11;18)	14 (11;18)	15 (11;20)
	SHAM	12 (11;14)	12 (10;12)	11 (10;13)	12 (11;14)	12 (11;13)	12 (10;14)	12 (12;13)
CPP [mmHg]	PFH	47 (39;55)	40 § (38;43)	33 § (30;35)	34 § (31;42)	34 (29;40)	32 (31;38)	31 (30;34)
	LPS ‡	45 (41;47)	35 # (33;37)	32 # (29;37)	30 # (27;33)	28 # (25;31)	35 (30;39)	33 (30;41)
	SHAM	44 (41;47)	54 (45;59)	51 (44;60)	45 (42;56)	46 (41;53)	44 (39;47)	42 (36;47)

Tab. 3.1: Hämodynamische Parameter

LVEDP: linksventrikulärer enddiastolischer Füllungsdruck; **PCWP:** pulmonalkapillärer Verschlussdruck; **CPP:** Koronarer Perfusionsdruck.

Unterschiede zwischen den Gruppen wurden mit einem Kruskal-Wallis-Test gefolgt von einem Student-Newman-Keuls-Test getestet (p<0,05).

#: LPS versus SHAM.

§: PFH versus SHAM.

‡: Veränderungen der Messparameter über die Zeit wurden mit einer Rangvarianzanalyse nach Friedman getestet (p<0,05).

<i>Variable</i>		Baseline	1h post LPS	2h post LPS	3h post LPS	4h post LPS	5h post LPS	6h post LPS
Median (Q1/Q3)								
SVRI [dyn • s • cm ⁻⁵ • m ⁻²]	PFH	1887 (1756;2043)	1413 § (1326;1725)	1293 § (934;1473)	1546 § (904;1609)	1510 § (870;1817)	1350 (1036;2011)	1885 (1427;1998)
	LPS	1726 (970;2310)	1324 # (951;1485)	1229 # (674;1572)	1002 # (712;1420)	1082 # (785;1443)	1459 (900;2122)	1361 (1018;1954)
	SHAM	2275 (1896;2511)	2200 (2151;2823)	2432 (2095;3167)	2333 (1956;3662)	2351 (1962;3180)	2409 (2054;3032)	2514 (1931;2849)
PVRI [dyn • s • cm ⁻⁵ • m ⁻²]	PFH ‡	411 (285;480)	753 (667;770)	89 (793;1026)	857 (786;882)	852 (723;925)	970 (858;1012)	1196 (1178;1518)
	LPS ‡	296 (219;597)	802 (561;1003)	743 (567;1067)	759 (528;923)	871 (625;1056)	940 (759;1595)	1352 (810;1857)
	SHAM ‡	503 (426;563)	563 (436;704)	551 (470;651)	610 (539;732)	705 (584;766)	748 (627;880)	749 (702;1042)
Noradrenalin [mg • h ⁻¹]	PFH ‡	0,0 (0;0)	0,0 (0;0,15)	0,40 § (0,38;0,75)	0,80 § (0,25;1,65)	0,60 § (0,35;3,25)	2,40 § (0,60;3,25)	5,00 § (0,40;7,75)
	LPS ‡	0,0 (0;0)	0,10 (0;0,43)	0,95 # (0,55;1,63)	1,25 # (0,60;2,58)	1,50 # (0,70;3,25)	1,75 # (1,28;2,85)	2,50 # (1,35;3,45)
	SHAM	0,0 (0;0)	0,0 (0;0)	0,0 (0;0)	0,0 (0;0)	0,0 (0;0)	0,0 (0;0)	0,0 (0;0)

Tab. 3.1: Häodynamische Parameter

SVRI: systemischer Gefäßwiderstandsindex; **PVRI:** pulmonalvaskulärer Widerstandsindex; **Noradrenalingabe** über die Zeit.

Unterschiede zwischen den Gruppen wurden mit einem Kruskal-Wallis-Test gefolgt von einem Student-Newman-Keuls-Test getestet (p<0,05).

#: LPS versus SHAM.

§: PFH versus SHAM.

‡: Veränderungen der Messparameter über die Zeit wurden mit einer Rangvarianzanalyse nach Friedman getestet (p<0,05).

3.2 Gasaustausch

Die LPS induzierte Lungenschädigung führte in der LPS-Gruppe zu einer signifikanten Einschränkung der Gasaustauschfunktion der Lunge (Horowitz-Quotient 638 Torr (SHAM) vs. 184 Torr (LPS) 6h post LPS, $p < 0,05$, Tab. 3.2, Abb. 3.2.1). Die Vaporisation von PFH bewirkte keine Verbesserung des Gasaustausches im Vergleich zur LPS-Gruppe (Horowitz-Quotient 184 Torr (LPS) vs. 107 Torr (PFH) 6h post LPS, NS., Tab. 3.2, Abb. 3.2.1). Auch hier war der Horowitz-Quotient im Vergleich zur SHAM-Gruppe erniedrigt (Horowitz-Quotient 638 Torr (SHAM) vs. 107 Torr (PFH) 6h post LPS, $p < 0,05$, Tab. 3.2, Abb. 3.2.1).

Zur Beurteilung der Leistungsfähigkeit des Gasaustauschapparates wurde die alveolo-arterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz bestimmt (AaDO₂ 46 Torr (SHAM), 58 Torr (LPS) und 33 Torr (PFH) zur Baseline, Tab 3.2). Nach LPS-Gabe war diese in beiden Sepsis-Gruppen gegenüber der SHAM-Gruppe erhöht (AaDO₂ 67 Torr (SHAM), 293 Torr (LPS) und 332 Torr (PFH) 2h post LPS, $p < 0,05$, Tab. 3.2). Die Therapie mit PFH führte zu keiner Reduktion (AaDO₂ 3 Torr (SHAM), 444 Torr (LPS), 522 Torr (PFH) 6h post LPS, $p < 0,05$, Tab. 3.2).

Gleichsinnig veränderten sich die Werte der pulmonalen Shuntfraktion. Die Shuntfraktion war als Ausdruck des Ventilations-Perfusions-Missverhältnisses in der LPS- und PFH-Gruppe deutlich über die Ausgangswerte angestiegen und zu allen Zeitpunkten später als 2h post LPS höher als in der SHAM-Gruppe (Shunt 6 % (SHAM), 11 % (LPS) und 8 % (PFH) zur Baseline vs. 4 % (SHAM), 30 % (LPS), 32 % (PFH) 6h post LPS, $p < 0,05$, Tab. 3.2, Abb. 3.2.2). Die Werte in SHAM-Gruppe blieben konstant auf niedrigem Niveau (Shunt 6 % (SHAM) zur Baseline vs. 4 % (SHAM) 6h post LPS). Nach LPS-Gabe stieg die Shuntfraktion an und sank auch nach Vaporisation von PFH nicht ab (Shunt 30 % (LPS) vs. 32 % (PFH) 6h post LPS, NS., Tab 3.2, Abb. 3.2.2).

Die Tiere wurden konstant mit einem Atemhubvolumen von ca. 20 ml • kg⁻¹ ventiliert. Der expiratorische Kohlenstoffdioxidgehalt hielt sich allen Gruppen über den gesamten Versuchszeitraum konstant (exCO₂ 28 mmHg (SHAM), 27 mmHg (LPS) und 24 mmHg (PFH) zur Baseline vs. 22 mmHg (SHAM), 27 mmHg (LPS), 23 mmHg (PFH) 6h post LPS, NS., Tab. 3.2). Die alveolo-arterielle Kohlenstoffdioxidpartialdruckdifferenz war in der SHAM-Gruppe über den gesamten Versuchszeitraum konstant (aADCO₂ 6 Torr (SHAM) zur Baseline vs. 8 Torr (SHAM) 6h post LPS, NS., Tab. 3.2). Nach LPS-Gabe erhöhte sie sich in

der LPS- und PFH-Gruppe signifikant (aADCO₂ 6 Torr (LPS), 5 Torr (PFH) zur Baseline vs. 35 Torr (LPS), 25 Torr (PFH) 6h post LPS, p<0,05, Tab. 3.2). Die Vaporisation von PFH zeigte keine positiven Auswirkungen (aADCO₂ 35 Torr (LPS) vs. 25 Torr (PFH) 6h post LPS, NS., Tab 3.2).

Zur Ausgangsmessung betrug die Totraumventilation in allen Gruppen 20 %. Nach Eintritt der Entzündungsreaktion stieg diese in der LPS- und PFH-Gruppe an und fiel trotz PFH-Therapie nicht ab (Vd/Vt 0,18 (SHAM), 0,18 (LPS), 0,18 (PFH) zur Baseline vs. 0,20 (SHAM), 0,53 (LPS), 0,53 (PFH) 6h post LPS, p<0,05, Tab 3.2).

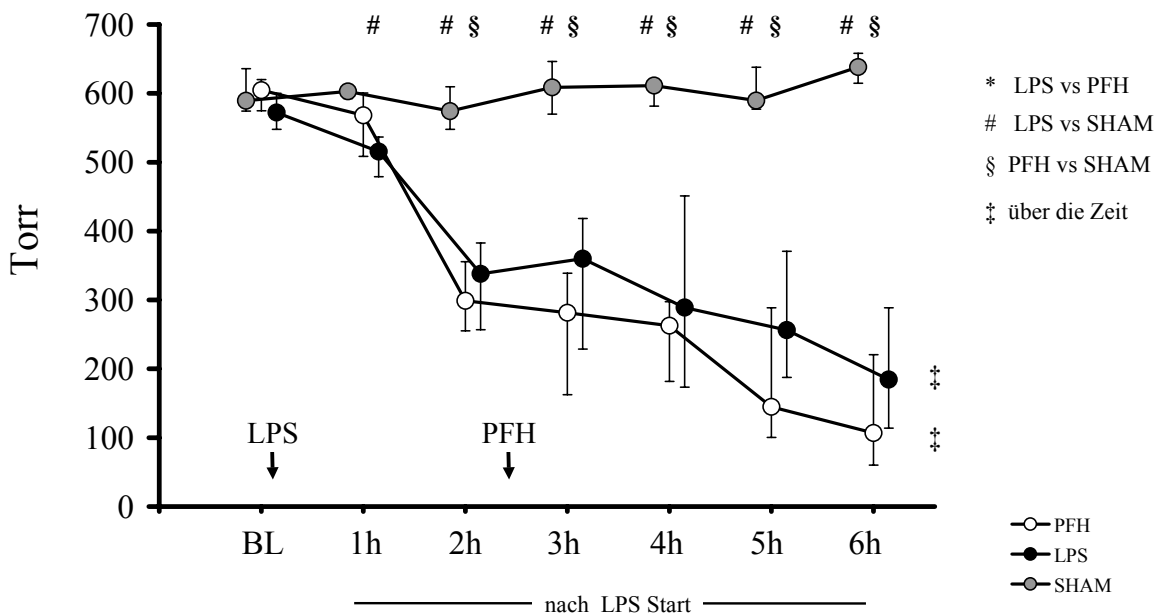


Abb. 3.2.1: Horowitz-Quotient ergibt sich aus (P_aO_2 / FiO_2)

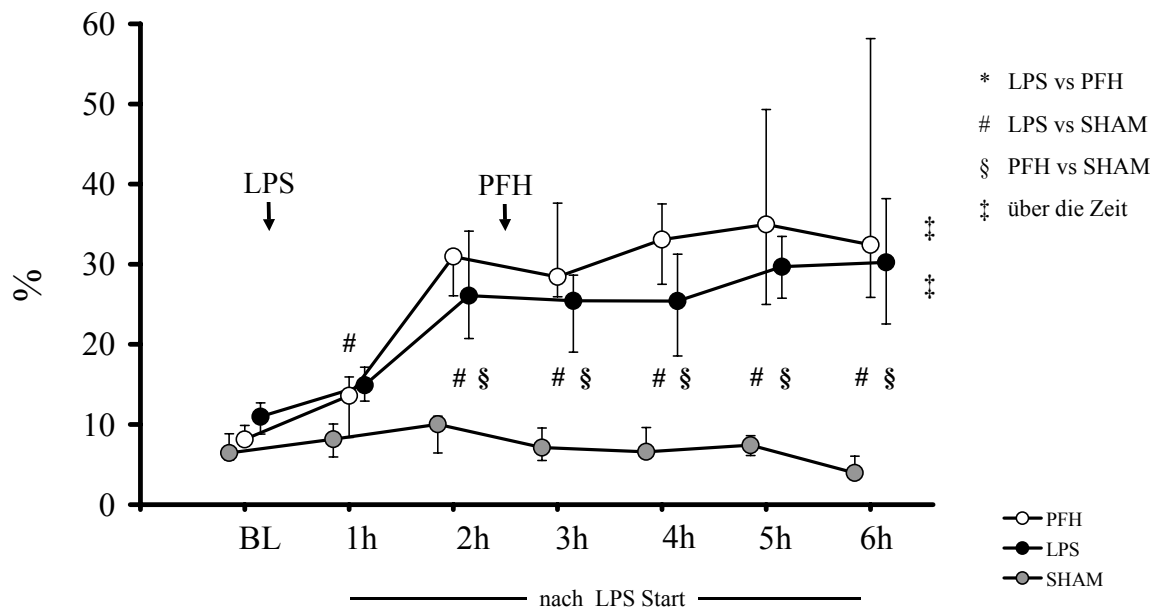


Abb. 3.2.2: Pulmonale Shuntfraktion

Bei schweren Oxygenierungsstörungen steigt das Ventilations-Perfusions-Missverhältnis. Der prozentuale Anteil des pulmonalen Blutflusses, der nicht oxygeniert ist, nimmt zu.

<i>Variable</i>		Baseline	1h post LPS	2h post LPS	3h post LPS	4h post LPS	5h post LPS	6h post LPS
Median (Q1/Q3)								
Horowitz-Quotient [Torr]	PFH ‡	605 (575;620)	568 (509;601)	299 § (255;356)	282 § (163;339)	263 § (182;297)	145 § (101;289)	107 § (60;221)
	LPS ‡	572 (548;600)	516 # (479;537)	338 # (257;383)	360 # (229;419)	289 # (173;451)	256 # (188;371)	184 # (114;289)
	SHAM	589 (574;636)	603 (593;604)	574 (548;610)	609 (570;647)	611 (582;618)	590 (577;638)	638 (615;658)
AaDO₂ [Torr]	PFH ‡	33 (17;56)	72 (38;136)	332 § (288;368)	338 § (293;47)	362 § (330;465)	493 § (337;539)	522 § (414;578)
	LPS ‡	58 (43;92)	143 # (102;159)	293 # (246;377)	272 # (217;417)	346 # (185;460)	378 # (265;457)	444 # (340;529)
	SHAM	46 (12;59)	38 (37;41)	67 (34;103)	40 (4;64)	48 (29;58)	53 (14;59)	3 (-7;26)
Shunt [%]	PFH ‡	8 (7;10)	14 (8;16)	31 § (26;32)	28 § (26;38)	33 § (28;38)	35 § (25;49)	32 § (26;58)
	LPS ‡	11 (9;13)	15 # (13;17)	26 # (21;34)	25 # (19;29)	25 # (19;31)	30 # (26;34)	30 # (23;38)
	SHAM	6 (6;9)	8 (6;10)	10 (7;11)	7 (6;10)	7 (6;10)	7 (6;9)	4 (3;6)
exCO₂ [mmHg]	PFH	24 (22;28)	23 (21;26)	24 (22;30)	25 (23;30)	26 § (24;30)	24 (23;27)	23 (22;25)
	LPS	27 (27;30)	27 (27;28)	32 # (32;34)	31 # (31;34)	29 # (29;31)	29 (29;30)	27 (25;31)
	SHAM	28 (22;29)	23 (20;28)	22 (19;27)	22 (19;27)	21 (18;25)	21 (18;27)	22 (18;26)

Tab. 3.2: Gasaustausch

Horowitz-Quotient: Oxygenierungsindex (arterieller Sauerstoffgehalt / inspiratorischer Sauerstoffgehalt). **AaDO₂:** Alveolo-arterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz; **Shunt:** intrapulmonaler Rechts-Links-Shuntblutfluss. **exCO₂:** expiratorischer Kohlenstoffdioxidgehalt.

Unterschiede zwischen den Gruppen wurden mit einem Kruskal-Wallis-Test gefolgt von einem Student-Newman-Keuls-Test getestet (p<0,05).

#: LPS versus SHAM.

§: PFH versus SHAM.

‡: Veränderungen der Messparameter über die Zeit wurden mit einer Rangvarianzanalyse nach Friedmann getestet (p<0,05).

<i>Variable</i>		Baseline	1h post LPS	2h post LPS	3h post LPS	4h post LPS	5h post LPS	6h post LPS
Median (Q1/Q3)								
aADCO ₂ [Torr]	PFH ‡	5 (4;6)	9 (6;10)	15 § (12;17)	16 § (12;23)	18 § (15;24)	19 § (15;30)	25 § (24;44)
	LPS ‡	6 (4;13)	9 (7;15)	10 (7;17)	16 # (13;24)	21 # (15;24)	23 # (18;27)	35 # (25;44)
	SHAM	6 (5;8)	5 (4;8)	4 (4;8)	5 (4;7)	8 (5;9)	5 (4;8)	8 (6;9)
Vd/Vt	PFH ‡	0,18 (0,1;0,3)	0,26 (0,2;0,3)	0,36 (0,3;0,3)	0,41 § (0,3;0,3)	0,41 § (0,4;0,3)	0,45 § (0,4;0,3)	0,55 § (0,5;0,4)
	LPS ‡	0,18 (0,1;0,3)	0,26 (0,2;0,3)	0,23 (0,2;0,4)	0,35 # (0,3;0,4)	0,43 # (0,3;0,4)	0,46 # (0,4;0,5)	0,53 # (0,4;0,6)
	SHAM	0,18 (0,2;0,3)	0,15 (0,1;0,3)	0,17 (0,1;0,3)	0,19 (0,1;0,3)	0,29 (0,2;0,3)	0,18 (0,2;0,3)	0,20 (0,2;0,4)
CaO ₂ [ml • dl ⁻¹]	PFH	11,1 (11;12)	11,9 (11;12)	11,7 (11;12)	11,5 (11;12)	10,3 (10;11)	10,1 (9;11)	9,8 § (6;11)
	LPS	10,5 (9;11)	11,4 (11;12)	10,8 (10;11)	10,6 (9;11)	9,6 (9;10)	9,5 (9;10)	8,7 # (8;10)
	SHAM	11,0 (11;12)	10,9 (11;12)	11,0 (11;11)	11,0 (11;12)	10,8 (10;12)	10,9 (11;12)	11,1 (11;11)

Tab. 3.2: Gasaustausch

aADCO₂: Alveolo-arterielle Kohlenstoffdioxidpartialdruckdifferenz; **Vd/Vt**: Totraumquotient (Totraumvolumen / Atemzugvolumen), **CaO₂**: berechneter arterieller Sauerstoffgehalt.

Unterschiede zwischen den Gruppen wurden mit einem Kruskal-Wallis-Test gefolgt von einem Student-Newman-Keuls-Test getestet (p<0,05).

#: LPS versus SHAM.

§: PFH versus SHAM.

‡: Veränderungen der Messparameter über die Zeit wurden mit einer Rangvarianzanalyse nach Friedman getestet (p<0,05).

3.3 Globalparameter des Sauerstofftransportes

Trotz Volumensubstitution blieb der Hämoglobingehalt in allen Versuchsgruppen konstant (Tab. 3.3). Die Sauerstoffsättigung des Hämoglobins ausgehend von Werten über 97 % blieb in der SHAM-Gruppe stabil (SaO_2 97,7 % (SHAM) zur Baseline vs. 97,8 % (SHAM) 6h post LPS, NS., Tab. 3.3). Nach LPS-Gabe sank diese korrelierend zum Sauerstoffpartialdruck (P_{aO_2}) in der LPS- und PFH-Gruppe ab (SaO_2 97,4 % (LPS), 97,2 % (PFH) zur Baseline vs. 95,8 % (LPS), 95,0 % (PFH) 6h post LPS, Tab. 3.3). Die Vaporisation erzielte keinen Anstieg der SaO_2 auf das Ausgangsniveau (SaO_2 97,8 % (SHAM) vs. 95,0 % (PFH) 6h post LPS, $p < 0,05$, Tab. 3.3).

Die Sauerstofftransportkapazität wurde über den Sauerstoffangebots-Index (DO_2I) errechnet. In der SHAM-Gruppe stellten sich über den gesamten Versuchszeitraum konstante Werte ein (DO_2I $371 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$ (SHAM) zur Baseline vs. $302 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$ (SHAM) 6h post LPS, NS., Tab. 3.3, Abb. 3.3.1). Aufgrund des erhöhten Herzzeitvolumens stieg das Sauerstoffangebot in beiden Sepsisgruppen vom Messzeitpunkt 2h post LPS bis zum Messzeitpunkt 4h post LPS über das der SHAM-Gruppe an (DO_2I $355 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$ (SHAM), vs. $446 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$ (LPS) $443 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$ (PFH) 4h post LPS, $p < 0,05$, Tab. 3.3, Abb. 3.3.1).

Nach LPS-Gabe sank der pH-Wert in der LPS- und PFH-Gruppe signifikant ab (pH 7,52 (SHAM), 7,54 (LPS), 7,54 (PFH) zur Baseline vs. 7,53 (SHAM), 7,26 (LPS), 7,33 (PFH) 6h post LPS, $p < 0,05$, Tab. 3.3). Die PFH-Vaporisation hatte keinen positiven Effekt auf die azidotische Stoffwechsellage. Errechnet anhand des negativen arteriellen Basenüberschusses (BE) wurde kumulativ der LPS-Gruppe 300 mval und der PFH-Gruppe 180 mval Natriumbicarbonat verabreicht (Tab. 3.3).

Zur Beurteilung der Gewebeoxygenierung wurden die Sauerstoffaufnahme (Sauerstoffaufnahme-Index, VO_2I) und die Sauerstoffextraktionsrate (O_2ER) berechnet. Die Sauerstoffaufnahme im Gewebe war in der SHAM-Gruppe konstant (Tab. 3.3). Nach LPS-Gabe sank die VO_2I in LPS- und PFH-Gruppe ab. Die Vaporisationstherapie mit PFH brachte keine Verbesserung der Gewebeoxygenierung (VO_2I $145 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$ (SHAM), $169 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$ (LPS), $158 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$ (PFH) zur Baseline vs. $143 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$ (SHAM), $124 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$ (LPS), $129 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$ (PFH) 6h post LPS, NS., Tab. 3.3).

Mikrozirkulatorisch wurde die Sauerstoffextraktionsrate trotz des erhöhten Bedarfes der Tiere mit systemischer Entzündungsreaktion nicht gesteigert. Die PFH-Vaporisation führte zu keiner Steigerung der Sauerstoffextraktionsrate (O_2ER 38 % (SHAM), 36,6 % (LPS), 35,4 %

(PFH) zur Baseline vs. 42,3 % (SHAM), 41,4 % (LPS), 41,4 % (PFH) 6h post LPS, NS., Tab. 3.3).

Die arterio-venösen Sauerstoffgehaltsdifferenz (avDO₂) blieb in allen drei Gruppen während des Beobachtungszeitraumes gleich (Tab. 3.3). Aufgrund anaerober Energiegewinnung im Gewebe nach LPS-Gabe stieg die arterielle Laktatkonzentration signifikant an. Die Therapie mit PFH führt zu keiner Verbesserung des anaeroben Energiestoffwechsels (arterielle Laktatkonzentration 1,2 mmol · l⁻¹ (SHAM), 1,0 mmol · l⁻¹ (LPS), 1,1 mmol · l⁻¹ (PFH) zur Baseline vs. 1,4 mmol · l⁻¹ (SHAM), 7,5 mmol · l⁻¹ (LPS), 8,0 (PFH) 6h post LPS, p<0,05, Tab. 3.3, Abb. 3.3.2).

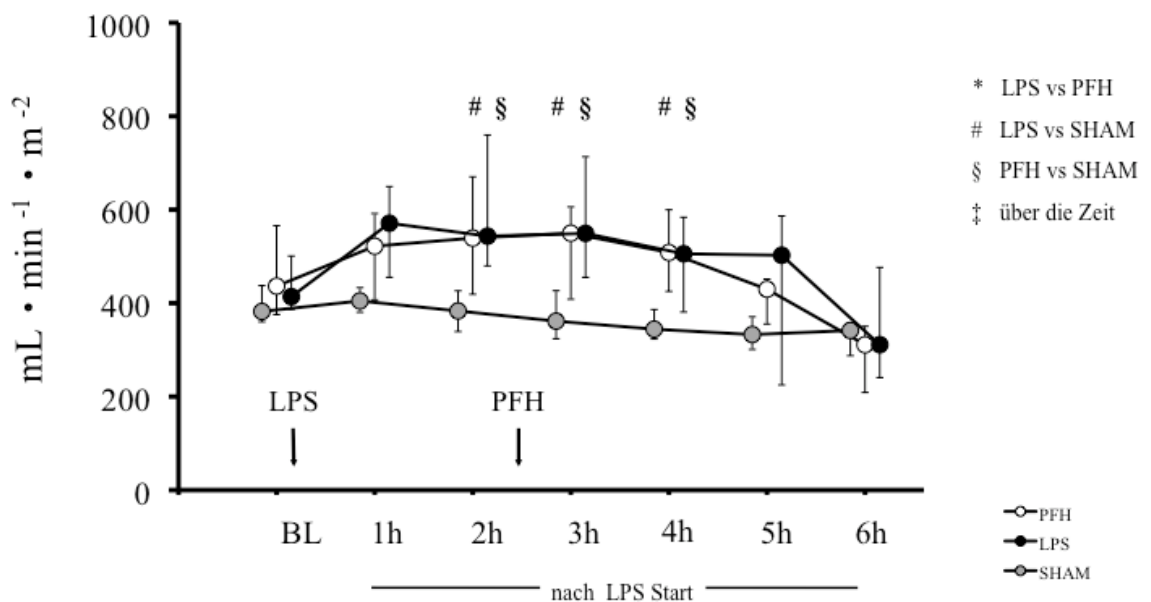


Abb. 3.3.1: Sauerstoffangebotsindex (DO₂I)

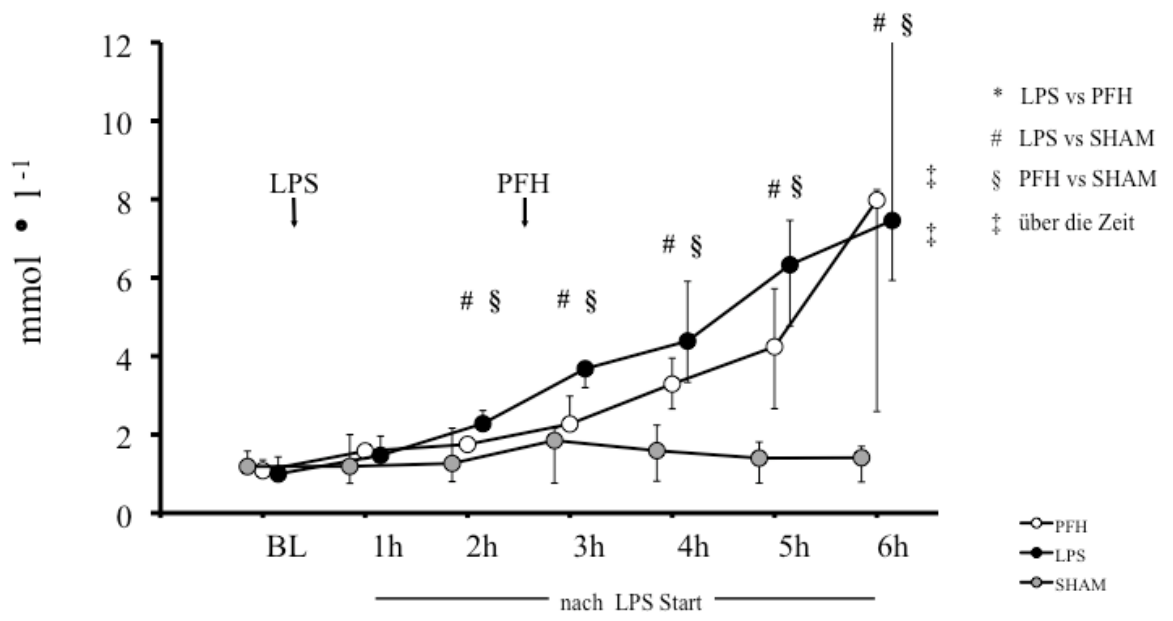


Abb. 3.3.2: Arterielle Laktatkonzentration

<i>Variable</i>		Baseline	1h post LPS	2h post LPS	3h post LPS	4h post LPS	5h post LPS	6h post LPS
Median (Q1/Q3)								
pH	PFH ‡	7,54 (7,51;7,60)	7,45 (7,42;7,50)	7,33 § (7,29;7,38)	7,36 § (7,35;7,37)	7,32 § (7,29;7,37)	7,35 § (7,26;7,37)	7,33 § (7,16;7,34)
	LPS ‡	7,54 (7,49;7,57)	7,42 (7,40;7,47)	7,33 # (7,28;7,36)	7,32 # (7,29;7,35)	7,32 # (7,31;7,38)	7,33 # (7,25;7,39)	7,26 # (7,19;7,31)
	SHAM	7,52 (7,48;7,58)	7,52 (7,47;7,53)	7,54 (7,49;7,54)	7,55 (7,52;7,59)	7,55 (7,48;7,57)	7,55 (7,46;7,57)	7,53 (7,43;7,57)
BE [mmol • l⁻¹]	PFH ‡	4,5 (2,4;5,3)	-0,9 (-1,7;0,8)	-5,0 § (-5,4;-2,2)	-2,6 § (-3,6;-1,4)	-3,7 § (-3,8;-1,5)	-3,4 § (-3,7;-3,1)	-1,8 (-5,9;-1,6)
	LPS ‡	4,3 (2,9;6,1)	0,1 (-1,9;0,4)	-4,7 # (-6,2;-2,2)	-2,3 # (-4,6;-1,4)	-1,5 # (-2,8;-0,5)	-2,9 (-2,9;-0,3)	-2,1 (-5,6;-1,2)
	SHAM	1,6 (0,1;5,1)	0,3 (-0,1,8)	0,2 (-1,0;3,2)	1,9 (1,2;4,8)	0,9 (-0,2;2,7)	0,1 (-0,8;2,5)	-0,7 (-1,9;1,2)
Laktat [mmol • l⁻¹]	PFH ‡	1,1 (1,0;1,4)	1,6 (1,5;1,7)	1,8 § (1,6;1,9)	2,3 § (2,1;3,0)	3,3 § (2,1;4,0)	4,2 § (2,7;5,7)	8,0 § (2,6;8,2)
	LPS ‡	1,0 (0,9;1,4)	1,5 (1,3;2,0)	2,3 # (2,1;2,6)	3,7 # (3,2;3,7)	4,4 # (3,3;5,9)	6,3 # (4,8;7,5)	7,5 # (5,9;12,1)
	SHAM	1,2 (1,1;1,6)	1,2 (0,8;2,0)	1,3 (0,8;2,2)	1,9 (0,8;2,2)	1,6 (0,8;2,2)	1,4 (0,8;1,8)	1,4 (0,8;1,7)
Puffer [mval] kumulativ	PFH	-	-	-	-	-	-	180 § (145;255)
	LPS	-	-	-	-	-	-	300 # (223;320)
	SHAM	-	-	-	-	-	-	0 (0;0)

Tab. 3.3: Globalparameter des Sauerstofftransportes

pH: pH-Wert; **BE:** Basenüberschuß; **Laktat:** arterielle Laktatkonzentration; **Puffer:** Natriumbicarbonat kumulativ gerechnet.

Unterschiede zwischen den Gruppen wurden mit einem Kruskal-Wallis-Test gefolgt von einem Student-Newman-Keuls-Test getestet (p<0,05).

#: LPS versus SHAM.

§: PFH versus SHAM.

‡: Veränderungen der Messparameter über die Zeit wurden mit einer Rangvarianzanalyse nach Friedman getestet (p<0,05).

<i>Variable</i> Median (Q1/Q3)		Baseline	1h post LPS	2h post LPS	3h post LPS	4h post LPS	5h post LPS	6h post LPS
Hb [g • dl ⁻¹]	PFH	7,1 (6,7;7,6)	7,9 (7,1;8,5)	8,3 (7,9;8,8)	8,2 (7,6;8,7)	7,6 (7,3;8,3)	7,7 (7,6;8,2)	7,8 (7,1;8,0)
	LPS	6,8 (5,7;6,9)	7,6 (7,3;8,1)	7,2 (6,9;8,2)	7,2 (6,4;7,6)	6,9 (6,4;7,2)	6,9 (6,6;7,3)	6,5 (5,6;7,3)
	SHAM	7,1 (6,9;7,6)	6,9 (6,9;7,5)	6,9 (6,9;7,2)	7,0 (6,8;7,3)	6,9 (6,5;7,4)	6,9 (6,8;7,4)	7,1 (6,9;7,3)
SaO₂ [%]	PFH	97,2 (96,9;97,6)	97,7 (97,3;97,9)	97,3 (97,1;97,8)	97,2 (96,3;97,5)	97,4 (96,6;97,6)	96,3 (87,1;96,7)	95,0 § (64,7;95,6)
	LPS	97,4 (96,2;97,7)	97,7 (97,2;98,3)	98,0 (97,2;98,2)	97,9 (97,0;98,1)	97,5 (96,7;97,8)	97,2 (95,6;97,8)	95,8 (93,6;96,5)
	SHAM	97,7 (97,6;97,8)	97,6 (97,5;97,8)	97,8 (97,6;98,1)	97,7 (97,5;98,0)	97,5 (97,5;97,7)	97,7 (97,6;98,1)	97,8 (97,7;98,0)
DO₂I [ml • min ⁻¹ • m ⁻²]	PFH	436 (376;566)	473 (440;512)	478 § (432;648)	502 § (431;636)	443 § (421;633)	396 (348;460)	275 (173;372)
	LPS	458 (358;515)	582 (537;670)	570 # (513;701)	553 # (447;632)	446 # (428;536)	457 (256;517)	305 (208;484)
	SHAM	371 (369;395)	373 (378;435)	344 (351;424)	315 (351;444)	355 (326;390)	299 (302;379)	302 (299;366)

Tab. 3.3: Globalparameter des Sauerstofftransportes

Hb; arterieller Hämoglobingehalt; **SaO₂**; arterielle Sauerstoffsättigung des Hämoglobins; **DO₂I**; Sauerstoffangebot-Index (CaO₂ • HZV / BSA).

Unterschiede zwischen den Gruppen wurden mit einem Kruskal-Wallis-Test gefolgt von einem Student-Newman-Keuls-Test getestet (p<0,05).

#: LPS versus SHAM.

§: PFH versus SHAM.

‡: Veränderungen der Messparameter über die Zeit wurden mit einer Rangvarianzanalyse nach Friedman getestet (p<0,05).

<i>Variable</i>		Baseline	1h post LPS	2h post LPS	3h post LPS	4h post LPS	5h post LPS	6h post LPS
Median (Q1/Q3)								
VO₂I [ml • min ⁻¹ • m ⁻²]	PFH	158 (136;178)	146 (134;154)	149 (130;172)	133 (125;176)	147 (137;158)	143 (139;146)	129 (96;133)
	LPS	169 (119;194)	158 (127;202)	181 (144;224)	160 (144;183)	170 (144;177)	114 (94;174)	124 (109;148)
	SHAM	145 (130;204)	158 (122;173)	143 (112;150)	139 (116;150)	133 (113;158)	136 (112;147)	143 (107;157)
avDO₂ [Torr]	PFH	3,8 (3,5;4,2)	3,1 (2,9;3,9)	2,8 (2,7;4,0)	3,1 (2,8;3,5)	2,6 (2,5;4,0)	3,4 (3,0;4,1)	3,5 (3,0;4,3)
	LPS	3,5 (3,1;4,0)	3,3 (2,6;3,5)	3,3 (2,7;3,7)	3,1 (2,8;3,7)	3,1 (2,7;3,7)	3,3 (2,8;3,9)	3,6 (3,4;3,8)
	SHAM	4,3 (3,7;5,2)	4,3 (3,1;4,9)	3,8 (3,4;4,3)	3,9 (3,1;4,6)	4,6 (3,1;4,7)	4,1 (3,6;4,7)	4,7 (4,5;4,8)
O₂ER [%]	PFH	35,4 (33,1;39,6)	30,5 (27,0;34,2)	32,5 (23,7;34,3)	29,5 (26,7;31,4)	33,8 (25,3;36,1)	38,9 (30,0;40,2)	41,4 (38,3;55,2)
	LPS	36,6 (29,3;42,0)	29,0 (26,0;30,3)	31,0 (28,0;35,0)	31,2 (25,4;39,1)	33,1 (26,8;38,4)	36,7 (26,2;40,8)	41,4 (36,2;49,2)
	SHAM	38,0 (33,8;43,8)	35,9 (28,4;43,5)	33,5 (30,9;38,3)	33,3 (27,7;42,7)	36,9 (30,5;43,5)	35,0 (32,6;42,8)	42,3 (38,5;45,6)

Tab. 3.3: Globalparameter des Sauerstofftransportes

VO₂I: Sauerstoffaufnahme-Index (avDO₂ • HZV / BSA); **avDO₂**: arteriovenöse Sauerstoffgehaltsdifferenz; **O₂ER**: Sauerstoffextraktionsrate; Unterschiede zwischen den Gruppen wurden mit einem Kruskal-Wallis-Test gefolgt von einem Student-Newman-Keuls-Test getestet (p<0,05).

#: LPS versus SHAM.

§: PFH versus SHAM.

‡: Veränderungen der Messparameter über die Zeit wurden mit einer Rangvarianzanalyse nach Friedman getestet (p<0,05).

3.4 Lungenmechanik

Zur Beurteilung von Veränderungen der Lungenmechanik wurden die Beatmungsdrücke sowie die Messung der Lungendehnbarkeit (Compliance) herangezogen. Der Verlust von Elastizität bewirkt eine reduzierte Volumendehnbarkeit, d.h. bei gleichem Atemhubvolumen (V_t) steigt der Beatmungsspitzenruck (AWP_{Peak}) in typischer Weise. Der Beatmungsspitzenruck erhöhte sich in allen Gruppen über die Zeit, in der SHAM-Gruppe signifikant weniger als in der LPS- und PFH-Gruppe. Am Ende des Beobachtungszeitraumes lag der Beatmungsspitzenruck in der LPS-Gruppe signifikant über der SHAM-Gruppe (AWP_{Peak} 30 mbar (SHAM), 27 mbar (LPS) zur Baseline vs. 37 mbar (SHAM), 53 mbar (LPS) 6h post LPS, $p < 0,05$, Tab. 3.4, Abb. 3.4.1). Nach Therapie resultierte keine Erniedrigung des Beatmungsspitzenruckes in der PFH-Gruppe (AWP_{Peak} 53 mbar (LPS) vs. 48 mbar (PFH) 6h post LPS, NS., Tab. 3.4, Abb. 3.4.1).

Der Beatmungsplateaudruck verhielt sich in beiden Sepsisgruppen gleichsinnig mit signifikantem Anstieg über den Beobachtungszeitraum. In der SHAM-Gruppe wurden konstant Werte auf dem Ausgangsniveau beobachtet (AWP_{Mean} 11 mbar (SHAM), 11 mbar (LPS), 10 mbar (PFH) zur Baseline vs. 12 mbar (SHAM), 18 mbar (LPS), 13 mbar (PFH) 6h post LPS, Tab. 3.4). Alle Tiere wurden mit einem positiv endexpiratorischen Druck (PEEP) von 4 - 6 mbar beatmet.

Die dynamische Lungencompliance sank 3h post LPS-Gabe signifikant unter die Werte der SHAM-Gruppe ab (Compliance $24 \text{ ml} \cdot \text{mbar}^{-1}$ (SHAM), $27 \text{ ml} \cdot \text{mbar}^{-1}$ (LPS), $27 \text{ ml} \cdot \text{mbar}^{-1}$ (PFH) zur Baseline vs. $24 \text{ ml} \cdot \text{mbar}^{-1}$ (SHAM), $19 \text{ ml} \cdot \text{mbar}^{-1}$ (LPS), $16 \text{ ml} \cdot \text{mbar}^{-1}$ (PFH) 3h post LPS, $p < 0,05$, Tab. 3.4 Abb. 3.4.2). Die Therapie mit PFH führte zu keiner Verbesserung der Lungencompliance im Vergleich zur nicht-therapierten LPS-Gruppe (Compliance $12 \text{ ml} \cdot \text{mbar}^{-1}$ (LPS) vs. $14 \text{ ml} \cdot \text{mbar}^{-1}$ (PFH) 6h post LPS, NS., Tab. 3.4, Abb. 3.4.2).

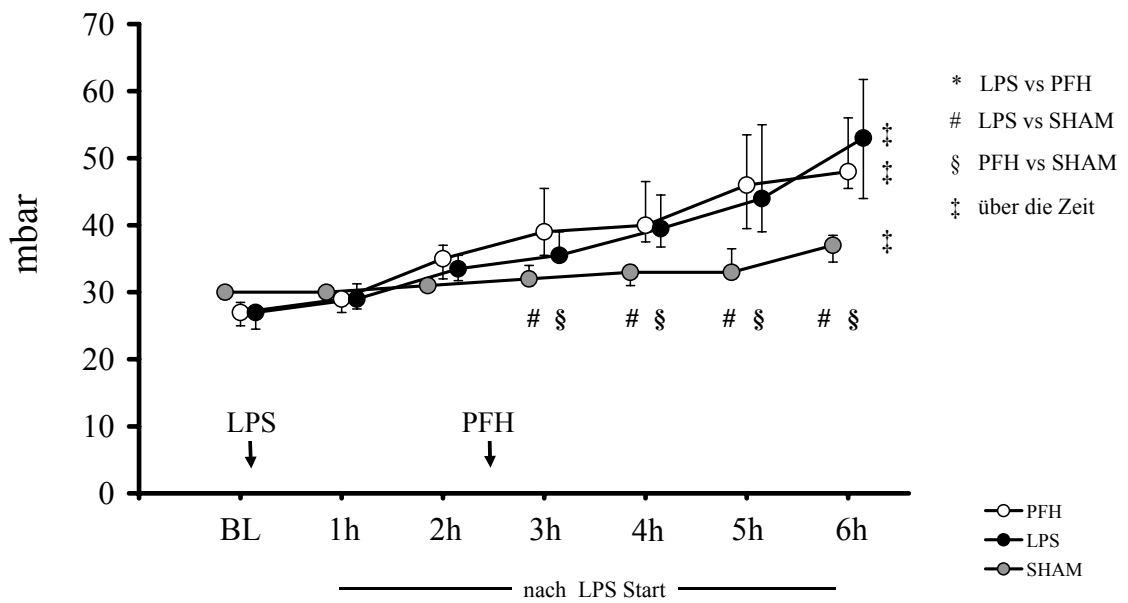


Abb. 3.4.1: Beatmungsspitzenruck (AWP_{Peak})

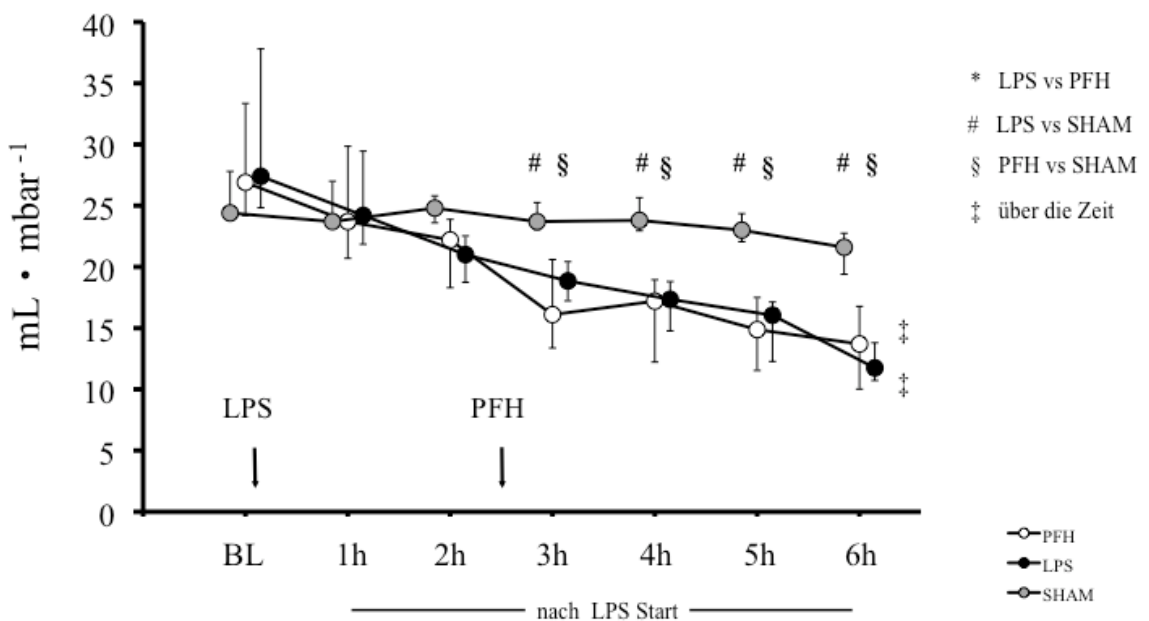


Abb. 3.4.2: Dynamische Compliance (Hubvolumen / Plateaudruck) der Lunge

<i>Variable</i>		Baseline	1h post LPS	2h post LPS	3h post LPS	4h post LPS	5h post LPS	6h post LPS
Median (Q1/Q3)								
AWP_{Peak} [mbar]	PFH ‡	27 (25;29)	29 (27;30)	35 (32;37)	39 § (36;46)	40 § (38;47)	46 § (40;54)	48 § (46;56)
	LPS ‡	27 (25;28)	29 (28;31)	34 (32;36)	36 # (35;39)	40 # (37;45)	44 # (39;55)	53 # (44;62)
	SHAM	30 (29;30)	30 (29;31)	31 (30;32)	32 (31;34)	33 (31;34)	33 (32;37)	37 ‡ (35;39)
AWP_{Mean} [mbar]	PFH ‡	10 (8;11)	10 (8;11)	11 (9;12)	12 (10;14)	12 (11;15)	12 (12;18)	13 (13;19)
	LPS ‡	11 (9;12)	10 (10;11)	12 (10;12)	13 (11;13)	13 (11;14)	14 (11;18)	18 (12;21)
	SHAM	11 (11;12)	11 (11;11)	11 (11;11)	11 (11;12)	11 (11;13)	11 (11;12)	12 (11;13)
PEEP [ml · mbar ⁻¹]	PFH	4 (4;6)	4 (4;6)	4 (4;6)	4 (4;6)	4 (3;5)	3 § (3;5)	4 (3;5)
	LPS ‡	5 (4;5)	4 (3;5)	4 (4;5)	4 (3;4)	4 (3;4)	3 # (3;4)	4 # (3;4)
	SHAM	5 (5;6)	4 (4;6)	4 (4;6)	4 (4;6)	5 (4;6)	6 (4;6)	6 (4;6)
Compliance [ml · mbar ⁻¹]	PFH ‡	27 (24;33)	24 (21;30)	22 (18;24)	16 § (13;21)	17 § (12;19)	15 § (12;18)	14 § (10;17)
	LPS ‡	27 (25;38)	24 (22;30)	21 (19;23)	19 # (17;20)	17 # (15;19)	16 # (12;17)	12 # (11;14)
	SHAM	24 (24;28)	24 (23;27)	25 (24;26)	24 (23;25)	24 (23;26)	23 (22;24)	22 (19;23)

Tab. 3.4: Lungenmechanik

AWP_{Peak}: Beatmungsspitzenndruck; **AWP_{Mean}**: Beatmungsmitteldruck; **PEEP**: positiv endexpiratorischer Druck; **Compliance**: Lungendehnbarkeit (Atemhubvolumen / Plateaudruck);

Unterschiede zwischen den Gruppen wurden mit einem Kruskal-Wallis-Test gefolgt von einem Student-Newman-Keuls-Test getestet (p<0,05).

#: LPS versus SHAM.

§: PFH versus SHAM.

‡: Veränderungen der Messparameter über die Zeit wurden mit einer Rangvarianzanalyse nach Friedmann getestet (p<0,05).

3.5 Pulmonalarterieller Vasotonus und Rechtsherzfunktion

Pulmonaler Vasotonus

Eine Stunde post LPS-Gabe stieg der mittlere Pulmonalarteriendruck (MPAP) in beiden Sepsisgruppen signifikant über den Ausgangswert an (MPAP 22 mmHg (SHAM), 21 mmHg (LPS), 21 mmHg (PFH) zur Baseline vs. 24 mmHg (SHAM), 40 mmHg (LPS), 35 mmHg (PFH) 1h post LPS, $p < 0,05$, Tab. 3.5, Abb. 3.5.1). Nach PFH-Vaporisation wurde keine Verringerung des MPAP verzeichnet (48 mmHg (LPS) vs. 49 mmHg (PFH) 6h post LPS, NS., Tab. 3.5, Abb. 3.5.1). In der SHAM-Gruppe wurden während des gesamten Versuchszeitraumes gleichbleibende Pulmonalarteriendrucke gemessen (MPAP 22 mmHg (SHAM) zur Baseline vs. 28 mmHg (SHAM) 6h post LPS, NS., Tab. 3.5, Abb. 3.5.1).

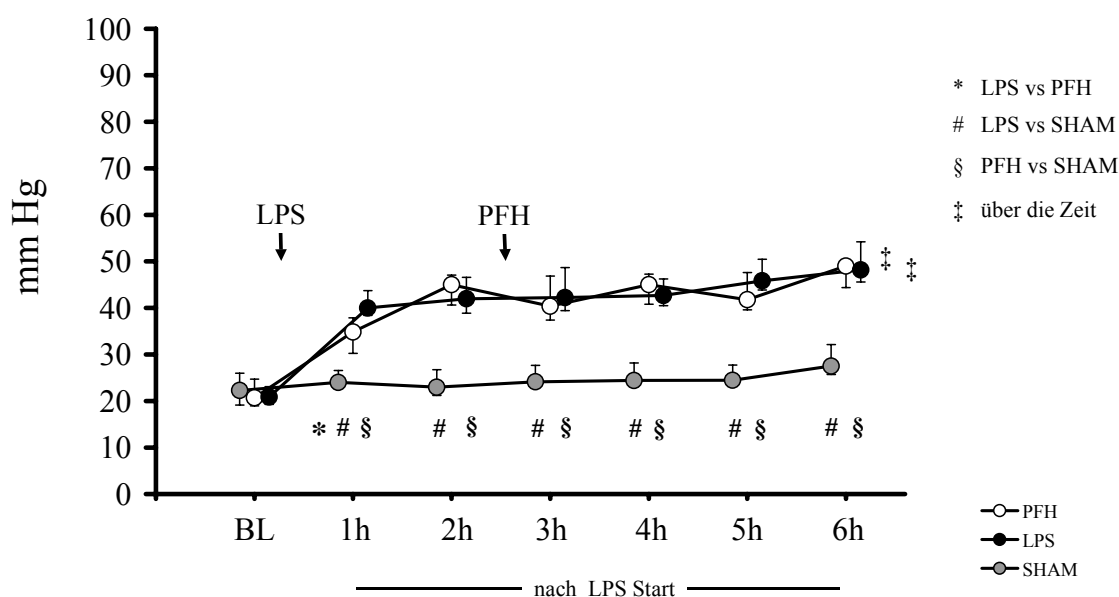


Abb. 3.5.1: Mittlerer Pulmonalarteriendruck (MPAP)

Um die Erhöhung des pulmonalen Widerstandes unter Berücksichtigung des jeweiligen Blutflusses und -druckes zu beurteilen, wurde die pulmonale Druck-Fluss-Beziehung aufgestellt. Die Messungen korrelieren mit einem Regressionskoeffizienten der Mediane (R^2) $\geq 0,7$.

Der pulmonalarterielle Widerstand unabhängig vom aktuellen Blutfluss Q kann aus der Druck-Fluss-Beziehung extrapoliert werden. Plottet man den Druck (MPAP, Ordinate) gegen den Fluss (Q entspricht HZV, Abszisse) resultiert eine Gerade (hoher Druck bei hohem Fluss,

wenig Druck bei wenig Fluss). Die Steigung (Slope) der Geraden ist der pulmonalvaskuläre Widerstand (PVR) (Abb. 3.5.2).

In der Baseline-Messung wurde in allen Gruppen eine Geradensteigung kleiner 4,0 errechnet (PA_{Slope} 3,9 mmHg · min · l⁻¹ (SHAM), 3,4 mmHg · min · l⁻¹ (LPS), 2,9 mmHg · min · l⁻¹ (PFH) zur Baseline, Tab 3.5, Abb. 3.5.4, 3.5.5, 3.5.8, 3.5.11). In der SHAM-Gruppe änderte sich die Steigung nicht signifikant (PA_{Slope} 5,0 mmHg · min · l⁻¹ (SHAM) 6h post LPS, NS., Tab 3.5, Abb. 3.5.4, 3.5.7). In beiden Sepsisgruppen wurde während des Versuchszeitraumes zunehmend eine signifikant steilere Gerade gegenüber der SHAM-Gruppe extrapoliert, als Ausdruck des erheblich angestiegenen pulmonavaskulären Widerstandes (PA_{Slope} 5,0 mmHg · min · l⁻¹ (SHAM) vs. 8,3 mmHg · min · l⁻¹ (LPS), 7,4 mmHg · min · l⁻¹ (PFH) 6h post LPS, p<0,05, Tab. 3.5, Abb. 3.5.4, 3.5.7, 3.5.10, 3.5.13).

Der Y-Achsenabschnitt, der dem kritischen pulmonalvaskulären Verschlussdruck entspricht (Abb. 3.5.3), wurde zur Baseline-Messung in allen Gruppen unter 11 mmHg gemessen (PA_{Close} 10,9 mmHg (SHAM), 10,9 mmHg (LPS), 7,9 mmHg (PFH) zur Baseline, Tab. 3.5, Abb. 3.5.4, 3.5.5, 3.5.8, 3.5.11). Nach LPS-Gabe stieg der pulmonalvaskuläre Verschlussdruck in der LPS- und PFH-Gruppe zur Messung 1h post LPS signifikant gegenüber der SHAM-Gruppe an (PA_{Close} 13,9 mmHg (SHAM) vs. 12,1 mmHg (LPS), 17,6 mmHg (PFH) 1h post LPS, p<0,05, Tab. 3.5). Die Vaporisation von PFH bewirkte keine Senkung des erhöhten pulmonalvaskulären Verschlussdruckes in der PFH-Gruppe (PA_{Close} 20,2 mmHg (LPS) vs. 21,7 mmHg (PFH) 6h post LPS, NS., Tab 3.5, Abb. 3.5.4, 3.5.10, 3.5.13). In der SHAM-Gruppe wurden bis Versuchsende Werte unter 15 mmHg gemessen (PA_{Close} 10,9 mmHg (SHAM) zur Baseline vs. 14,7 mmHg (SHAM) 6h post LPS, NS., Tab. 3.5, Abb. 3.5.4, 3.5.5, 3.5.6, 3.5.7).

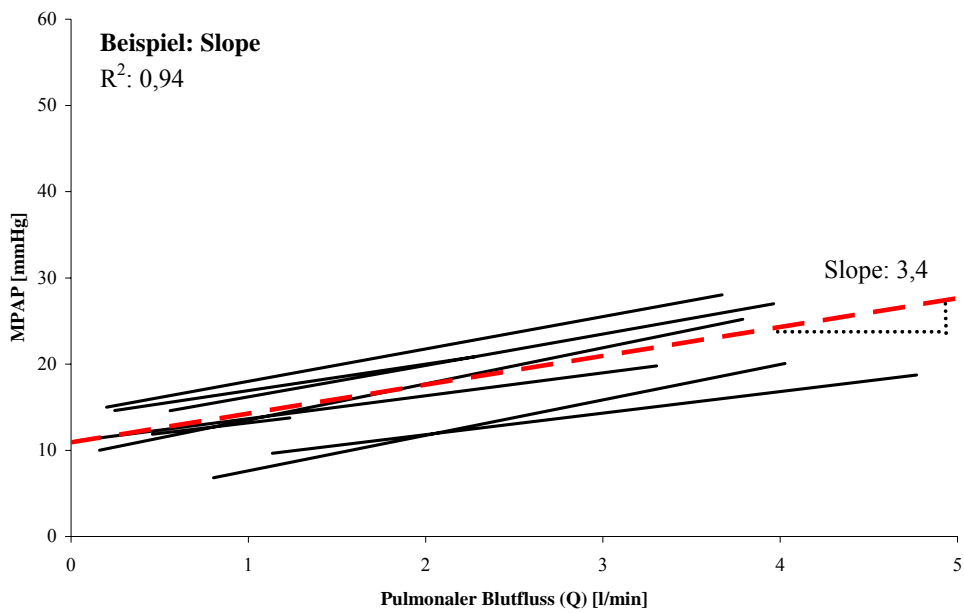


Abb. 3.5.2: Pulmonale Druck-Fluss-Beziehung I

Slope: Geradensteigung, die dem aktiven pulmonalvaskulären Widerstand entspricht;
 R^2 : Regressionskoeffizient der Mediane;
 MPAP: Mittlerer Pulmonalarteriendruck;
 Q: Pulmonalarterieller Blutfluss;
 Gestrichelte Linie: Median der Einzelmessungen;

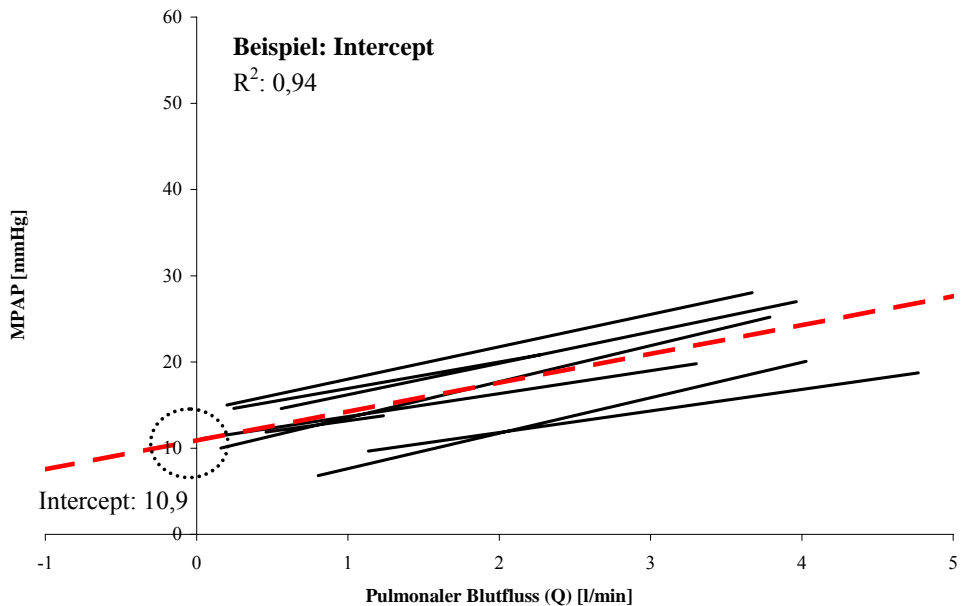


Abb. 3.5.3: Pulmonale Druck-Fluss-Beziehung II

Intercept: Y-Achsenabschnitt der dem kritischen pulmonalvaskulären Verschlussdruck entspricht;
 R^2 : Regressionskoeffizient der Mediane;
 MPAP: Mittlerer Pulmonalarteriendruck;
 Q: Pulmonalarterieller Blutfluss;
 Gestrichelte Linie: Median der Einzelmessungen;

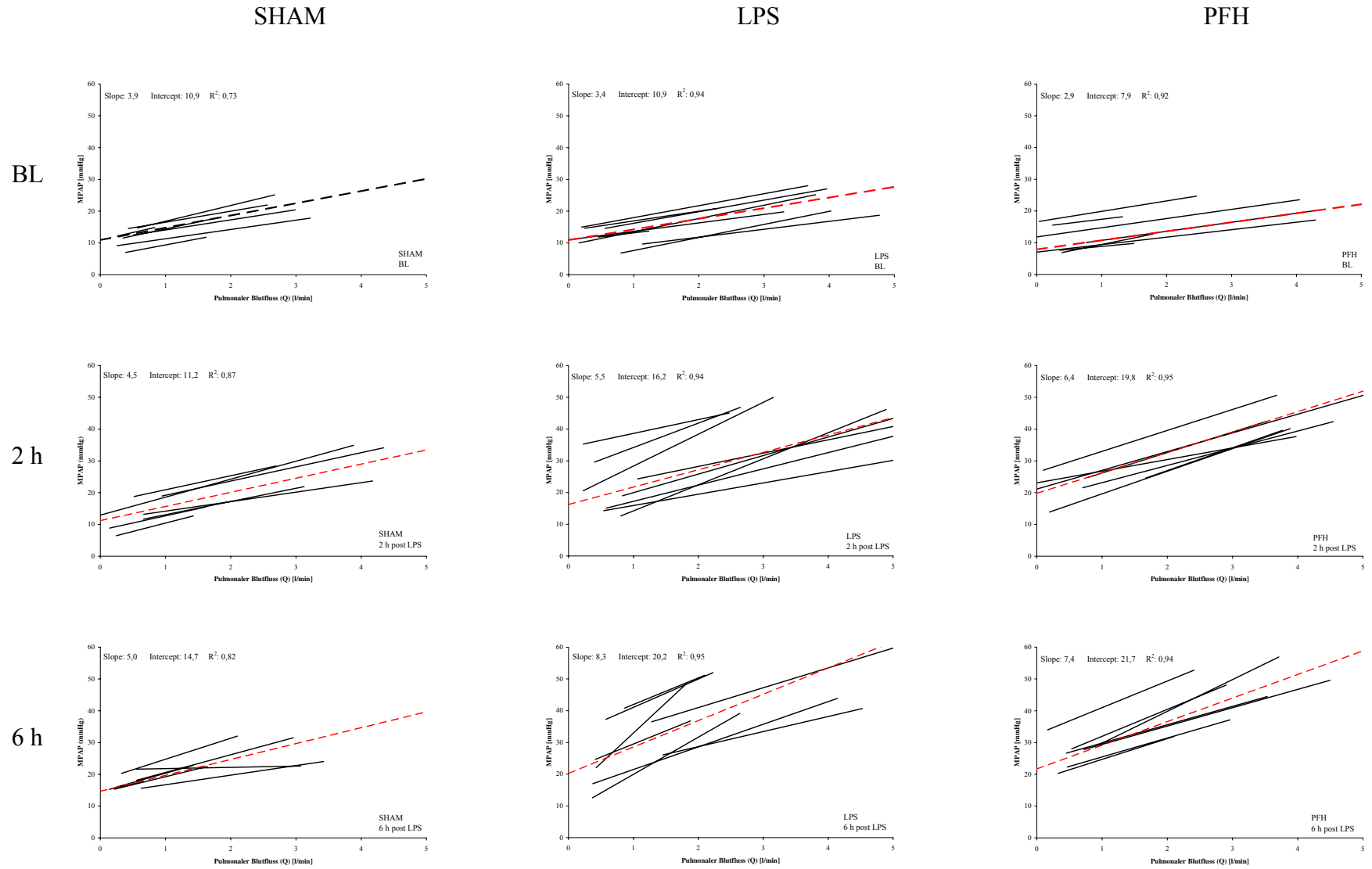


Abb. 3.5.4: Druck-Fluss-Beziehung im Überblick

Linke Spalte: SHAM-Gruppe; Mittlere Spalte: LPS-Gruppe; Rechte Spalte: PFH-Gruppe.

Obere Zeile: Baseline; Mittlere Zeile: 2h post LPS; Untere Zeile: 6h post LPS.

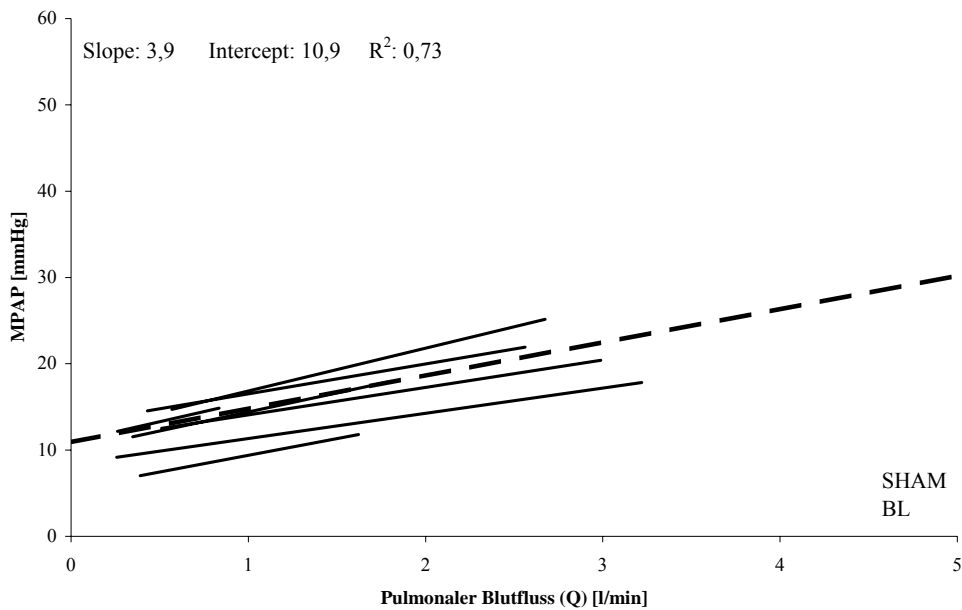


Abb. 3.5.5: SHAM-Gruppe Baseline-Messung

MPAP: Mittlerer Pulmonalarteriendruck;

Q: Pulmonalarterieller Blutfluss;

Slope: Geradensteigung, die dem aktiven pulmonalvaskulären Widerstand entspricht;

Intercept: Y-Achsenabschnitt der dem kritischen pulmonalvaskulären Verschlussdruck entspricht;

Gestrichelte Linie: Median der Einzelmessungen;

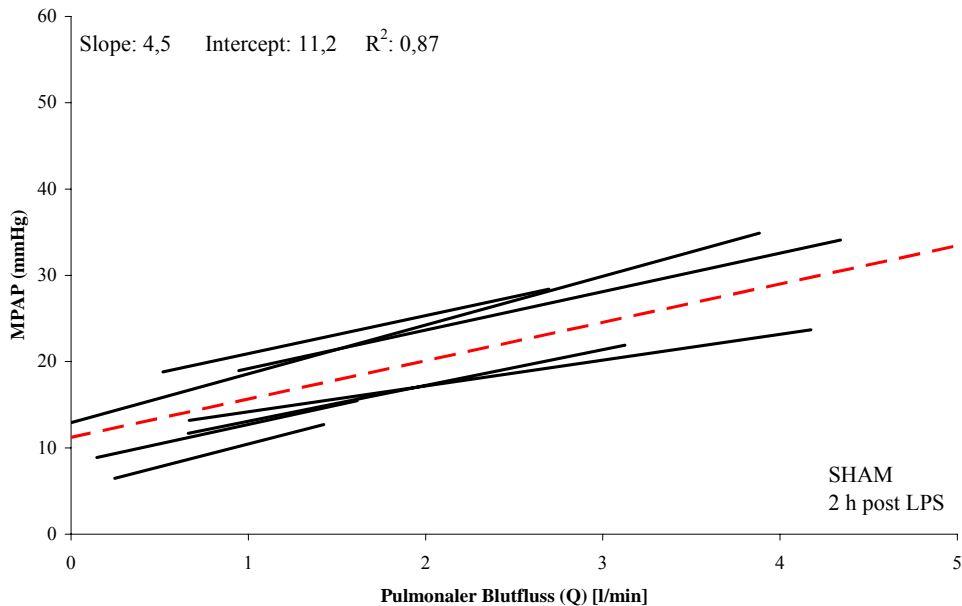


Abb. 3.5.6: SHAM-Gruppe 2h post LPS

MPAP: Mittlerer Pulmonalarteriendruck;

Q: Pulmonalarterieller Blutfluss;

Slope: Geradensteigung, die dem aktiven pulmonalvaskulären Widerstand entspricht;

Intercept: Y-Achsenabschnitt der dem kritischen pulmonalvaskulären Verschlussdruck entspricht;

Gestrichelte Linie: Median der Einzelmessungen;

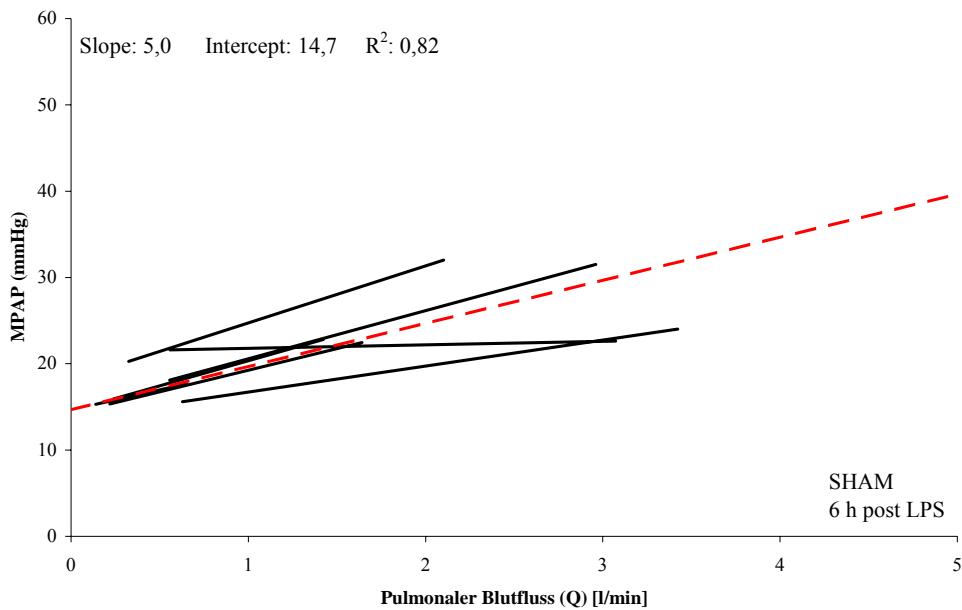


Abb. 3.5.7: SHAM-Gruppe 6h post LPS

MPAP: Mittlerer Pulmonalarteriendruck;

Q: Pulmonalarterieller Blutfluss;

Slope: Geradensteigung, die dem aktiven pulmonalvaskulären Widerstand entspricht;

Intercept: Y-Achsenabschnitt der dem kritischen pulmonalvaskulären Verschlussdruck entspricht;

Gestrichelte Linie: Median der Einzelmessungen;

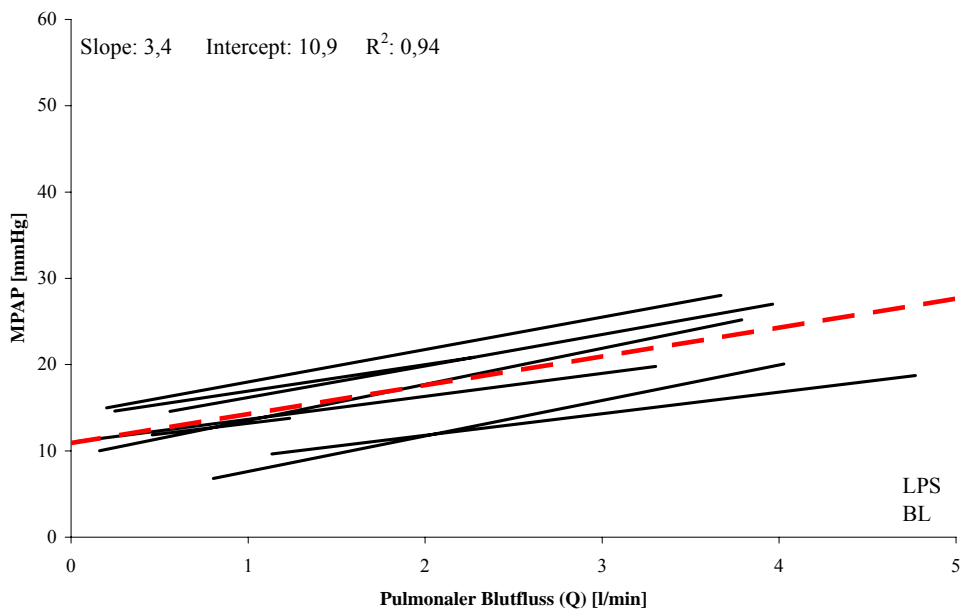


Abb. 3.5.8: LPS-Gruppe Baseline-Messung

MPAP: Mittlerer Pulmonalarteriendruck;

Q: Pulmonalarterieller Blutfluss;

Slope: Geradensteigung, die dem aktiven pulmonalvaskulären Widerstand entspricht;

Intercept: Y-Achsenabschnitt der dem kritischen pulmonalvaskulären Verschlussdruck entspricht;

Gestrichelte Linie: Median der Einzelmessungen;

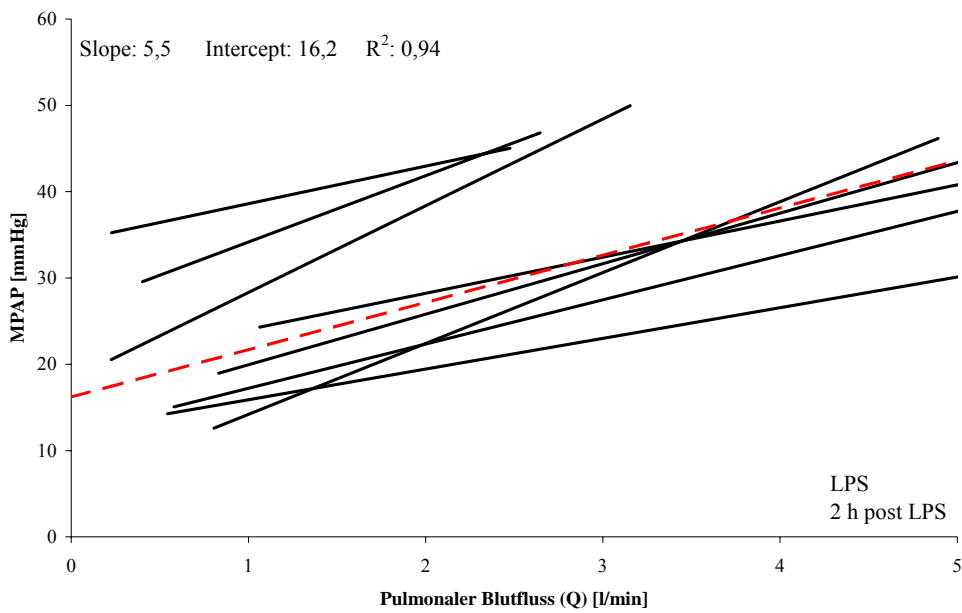


Abb. 3.5.9: LPS-Gruppe 2h post LPS

MPAP: Mittlerer Pulmonalarteriendruck;

Q: Pulmonalarterieller Blutfluss;

Slope: Geradensteigung, die dem aktiven pulmonalvaskulären Widerstand entspricht;

Intercept: Y-Achsenabschnitt der dem kritischen pulmonalvaskulären Verschlussdruck entspricht;

Gestrichelte Linie: Median der Einzelmessungen;

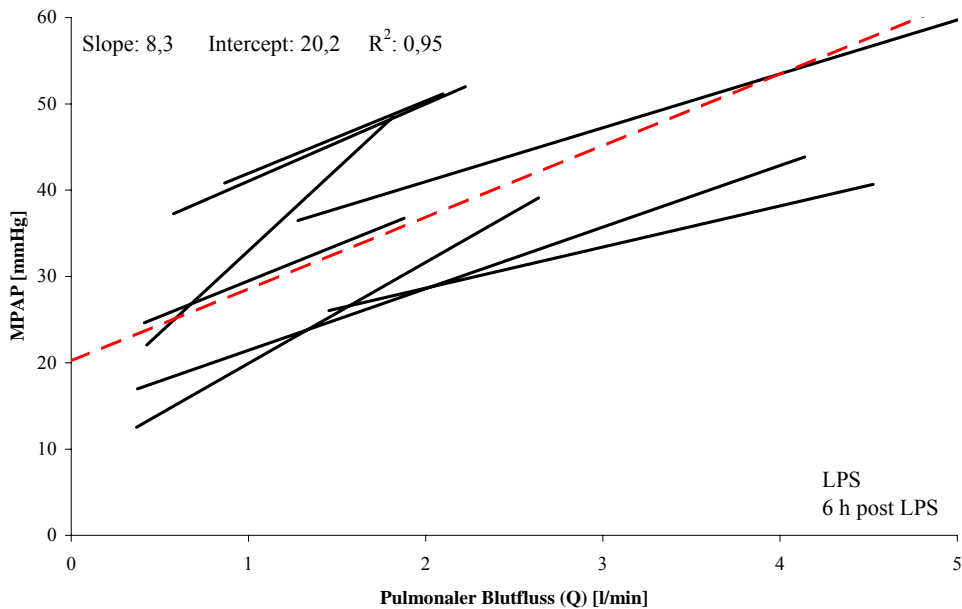


Abb. 3.5.10: LPS-Gruppe 6h post LPS

MPAP: Mittlerer Pulmonalarteriendruck;

Q: Pulmonalarterieller Blutfluss;

Slope: Geradensteigung, die dem aktiven pulmonalvaskulären Widerstand entspricht;

Intercept: Y-Achsenabschnitt der dem kritischen pulmonalvaskulären Verschlussdruck entspricht;

Gestrichelte Linie: Median der Einzelmessungen;

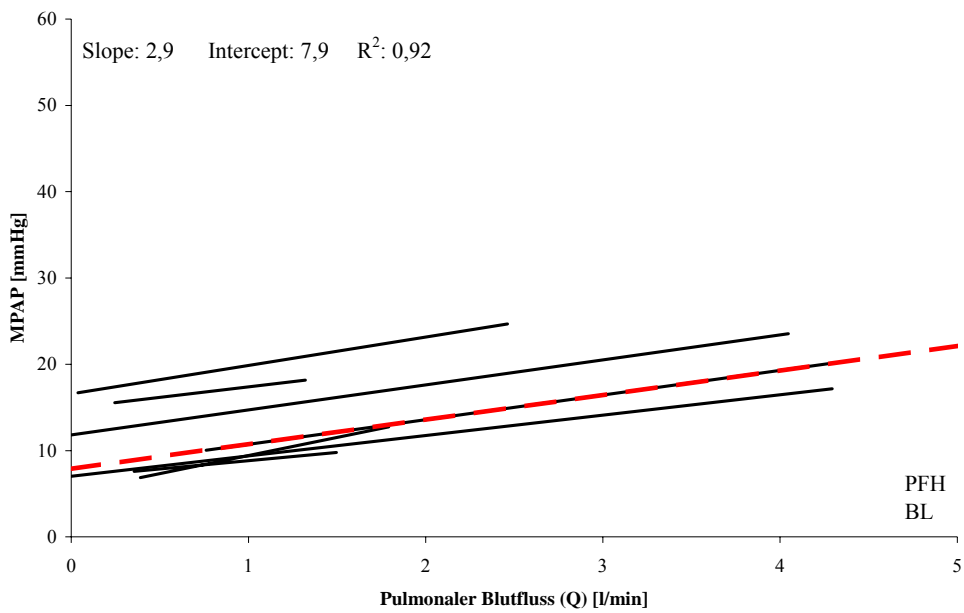


Abb. 3.5.11: PFH-Gruppe Baseline-Messung

MPAP: Mittlerer Pulmonalarteriendruck;

Q: Pulmonalarterieller Blutfluss;

Slope: Geradensteigung, die dem aktiven pulmonalvaskulären Widerstand entspricht;

Intercept: Y-Achsenabschnitt der dem kritischen pulmonalvaskulären Verschlussdruck entspricht;

Gestrichelte Linie: Median der Einzelmessungen;

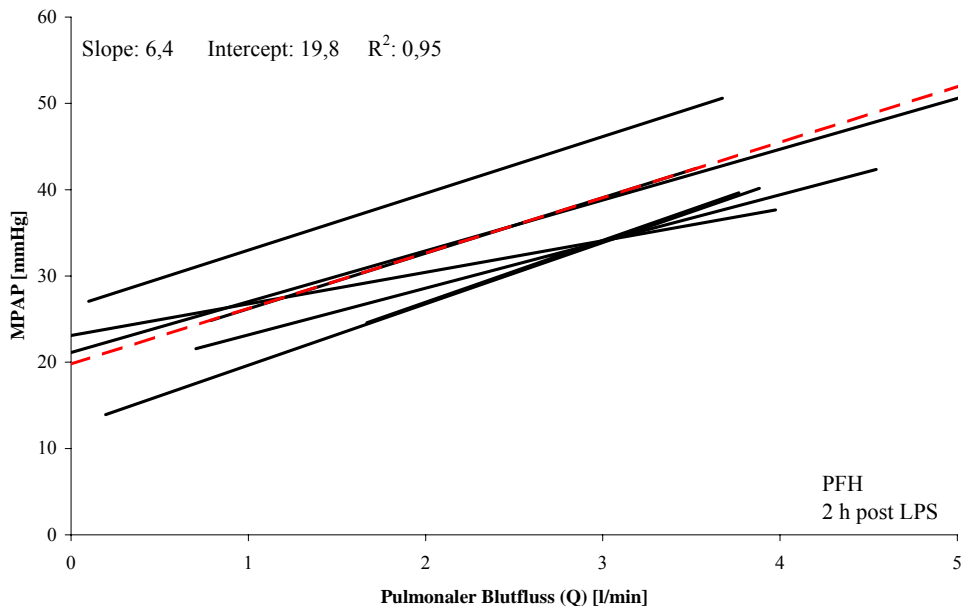


Abb. 3.5.12: PFH-Gruppe 2h post LPS

MPAP: Mittlerer Pulmonalarteriendruck;

Q: Pulmonalarterieller Blutfluss;

Slope: Geradensteigung, die dem aktiven pulmonalvaskulären Widerstand entspricht;

Intercept: Y-Achsenabschnitt der dem kritischen pulmonalvaskulären Verschlussdruck entspricht;

Gestrichelte Linie: Median der Einzelmessungen;

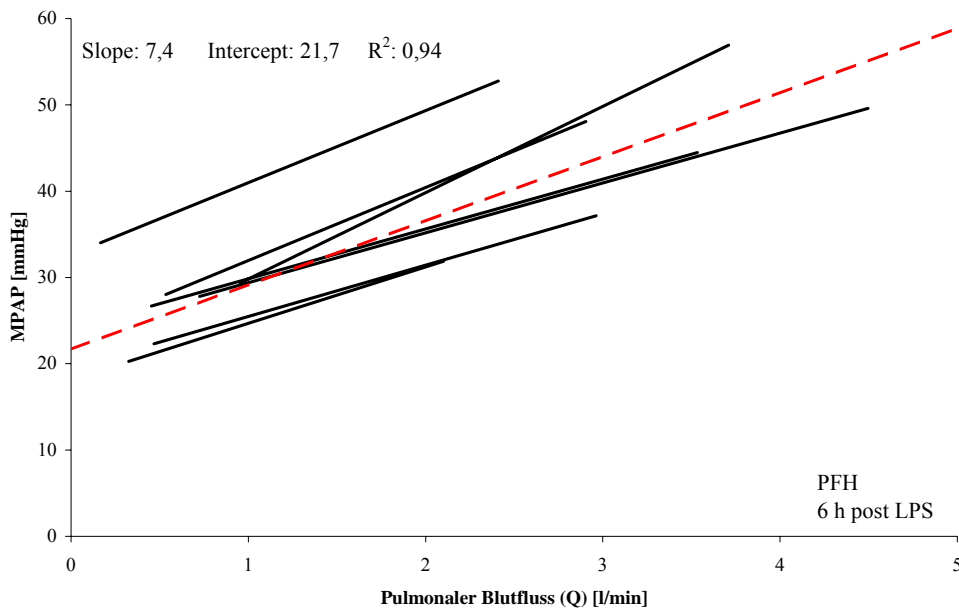


Abb. 3.5.13: PFH-Gruppe 6h post LPS

MPAP: Mittlerer Pulmonalarteriendruck;

Q: Pulmonalarterieller Blutfluss;

Slope: Geradensteigung, die dem aktiven pulmonalvaskulären Widerstand entspricht;

Intercept: Y-Achsenabschnitt der dem kritischen pulmonalvaskulären Verschlussdruck entspricht;

Gestrichelte Linie: Median der Einzelmessungen;

Rechtsherzfunktion

Der zentralvenöse Druck (ZVD) wurde in der Baseline-Messung in allen Gruppen bis zu 15 mmHg gemessen. In der SHAM-Gruppe stieg dieser bis Versuchsende nicht darüber (ZVD 11 mmHg (SHAM) zur Baseline vs. 15,3 mmHg (SHAM) 6h post LPS, NS., Tab. 3.5). Als Ausdruck der eingeschränkten Rechtsherzfunktion erhöhte sich der ZVD nach LPS-Gabe signifikant gegenüber der SHAM-Gruppe (ZVD 10,1 mmHg (SHAM) vs. 16,1 mmHg (LPS), 17,7 mmHg (PFH) 2h post LPS, $p < 0,05$, Tab. 3.5). Die Therapie mit PFH führte zu keiner Senkung des zentralvenösen Druckes in der PFH-Gruppe (20,5 mmHg (LPS) vs. 19,0 mmHg (PFH) 6h post LPS, NS., Tab. 3.5).

Bei geöffnetem Thorax erschien die rechtsventrikuläre Systole dem Betrachter als qualitativ träge, ohne dass diese Beobachtung quantifizierbar oder objektivierbar wäre.

Der rechtskardiale Auswurf, der Herzindex (CI), blieb in der SHAM-Gruppe konstant (CI $3,43 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$ (SHAM) zur Baseline vs. $3,05 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$ (SHAM) 6h post LPS, NS., Tab. 3.5). Nach Verabreichung von LPS wurden Katecholamine benötigt und Flüssigkeit substituiert (Tab. 3.1). Dies führte während des Beobachtungszeitraumes in der LPS- und

PFH-Gruppe vom Messzeitpunkt 1h post LPS bis 4h post LPS katecholaminbedingt zu einem vorübergehenden Anstieg der rechtskardialen Auswurfleistung. Dabei zeigte sich kein Unterschied zwischen der PFH- und der LPS-Gruppe (CI $3,46 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$ (SHAM) vs. $5,42 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$ (LPS), $4,09 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$ (PFH) 2h post LPS, $p < 0,05$, Tab. 3.5). Zu Versuchsende wurden keine Diskrepanzen zwischen den Gruppen verzeichnet (CI $3,05 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$ (SHAM) vs. $3,50 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$ (LPS), $3,17 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$ (PFH) 6h post LPS, NS., Tab. 3.5).

Die rechtsventrikuläre Auswurffraktion wurde in allen drei Gruppen zu Beginn $\geq 40 \%$ errechnet. Zum Ende des Versuches pendelte sie sich bei Werten um 30% ein. Dabei wurde kein Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt (NS., Tab. 3.5). Hinzuzufügen ist, dass sowohl die LPS-Gruppe als auch die PFH-Gruppe signifikant mehr Flüssigkeit sowie Katecholamine erhielten (Kapitel 3.1, Tab. 3.1, Abb. 3.1.1).

<i>Variable</i> Median (Q1/Q3)		Baseline	1h post LPS	2h post LPS	3h post LPS	4h post LPS	5h post LPS	6h post LPS
MPAP [mmHg]	PFH ‡	21 (19;25)	35 § * (30;38)	45 § (41;47)	40 § (37;47)	45 § (41;47)	42 § (40;48)	49 § (44;50)
	LPS ‡	21 (19;23)	40 # (38;44)	42 # (39;47)	42 # (39;49)	43 # (41;46)	46 # (44;51)	48 # (46;54)
	SHAM	22 (19;26)	24 (23;27)	23 (21;27)	24 (23;28)	24 (24;28)	25 (24;28)	28 (26;32)
PA _{Flow} [l · min ⁻¹]	PFH	3,37 (3,35;3,72)	3,47 (3,21;3,64)	3,56 § (3,16;4,62)	3,79 (3,27;4,69)	3,75 § (3,42;4,89)	3,41 (3,05;3,73)	2,45 (2,27;3,10)
	LPS	3,59 (2,99;4,32)	4,21 (3,65;5,19)	4,36 # (3,81;5,56)	4,32 # (3,58;5,38)	3,83 # (3,48;4,72)	3,96 (2,21;4,52)	2,89 (2,08;4,31)
	SHAM	2,73 (2,49;2,97)	2,77 (2,52;3,31)	2,54 (2,36;3,35)	2,31 (2,21;3,35)	2,67 (2,10;2,98)	2,22 (2,03;2,85)	2,20 (1,98;2,80)
PA _{Slope} [mmHg · min ⁻¹]	PFH	2,9 § (2,4;3,1)	5,3 (4,8;5,7)	6,4 (5,7;6,9)	5,0 (4,2;6,3)	5,8 (5,1;6,2)	6,2 § (5,8;7,5)	7,4 § (6,1;8,4)
	LPS	3,4 (2,2;3,9)	7,2 # (5,4;10,3)	5,5 (4,3;7,8)	5,5 (4,5;6,8)	6,8 (4,6;7,7)	7,2 # (5,8;8,2)	8,3 # (6,9;9,6)
	SHAM	3,9 (3,3;4,5)	5,1 (2,9;5,3)	4,5 (4,3;4,9)	3,5 (3,3;5,0)	3,6 (3,2;5,4)	4,5 (4,3;5,3)	5,0 (3,8;5,7)
PA _{Close} [mmHg]	PFH	7,9 (7,0;13,4)	17,6 * (15,5;18,6)	19,8 (15,2;22,1)	17,1 (15,0;19,3)	19,7 (15,0;21,6)	21,2 § (15,8;23,7)	21,7 (19,6;23,6)
	LPS	10,9 (8,7;12,9)	12,1 # (9,3;14,2)	16,2 (12,3;21,5)	20,0 # (17,0;22,9)	19,3 (15,8;23,8)	23,2 # (18,7;26,3)	20,2 (14,2;29,4)
	SHAM	10,9 (9,2;11,4)	13,9 (11,1;14,1)	11,2 (8,6;13,8)	14,4 (13,0;15,2)	11,9 (10,3;17,0)	11,5 (10,5;14,6)	14,7 (14,4;16,6)

Tab. 3.5: Pulmonaler Vasotonus und Rechtsherzfunktion

MPAP: Mittlerer Pulmonalarteriendruck; **PA_{Flow}:** Pulmonalarterieller Blutfluss; **PA_{Slope}:** Geradensteigung der pulmonalen Druck-Fluss-Beziehung, die dem pulmonalen Vasotonus entspricht; **PA_{Close}:** Kritischer vaskulärer Verschlussdruck.

Unterschiede zwischen den Gruppen wurden mit einem Kruskal-Wallis-Test gefolgt von einem Student-Newman-Keuls-Test getestet (p<0,05).

#: LPS versus SHAM. §: PFH versus SHAM. *: PFH versus LPS.

‡: Veränderungen der Messparameter über die Zeit wurden mit einer Rangvarianzanalyse nach Friedman getestet (p<0,05).

<i>Variable</i>		Baseline	1h post LPS	2h post LPS	3h post LPS	4h post LPS	5h post LPS	6h post LPS
Median (Q1/Q3)								
ZVD [mmHg]	PFH	15,0 (10,2;16,0)	16,1 (14,0;16,8)	17,7 § (13,5;19,1)	17,7 (15,0;20,7)	17,4 § (14,9;20,3)	16,9 (15,5;19,5)	19,0 (14,0;21,4)
	LPS ‡	10,0 (8,2;13,6)	15,4 (11,4;17,7)	16,1 # (14,3;16,7)	17,5 (14,7;19,5)	18,1 # (15,9;21,3)	17,0 (15,0;19,5)	20,5 # (19,5;22,5)
	SHAM	11,0 (9,4;13,7)	11,8 (11,0;13,6)	10,1 (10,0;12,7)	13,2 (10,4;15,6)	11,7 (10,0;14,4)	15,5 (12,6;15,9)	15,3 (13,5;15,9)
CI [l/min*m²]	PFH	4,15 (3,81;4,53)	4,15 (3,87;4,67)	4,09 § (3,75;5,71)	5,11 § (4,19;5,35)	5,11 § (4,38;5,59)	4,15 (4,00;4,34)	3,17 (2,70;3,85)
	LPS	4,37 (3,84;4,98)	5,20 # (4,69;5,59)	5,42 # (4,90;6,60)	5,46 # (4,60;6,70)	4,76 # (4,26;5,92)	4,92 (2,60;5,48)	3,50 (2,79;5,26)
	SHAM	3,43 (3,09;3,82)	3,58 (3,33;3,88)	3,46 (3,16;3,83)	3,36 (2,88;3,82)	3,24 (3,00;3,42)	3,06 (2,66;3,24)	3,05 (2,57;3,16)
RVEF [%]	PFH	46 (36;53)	40 (35;4)	35 (32;44)	34 (32;43)	33 (29;42)	29 (27;38)	30 (23;34)
	LPS	40 (35;43)	39 (36;40)	39 (34;45)	37 (34;39)	39 (32;42)	35 (24;45)	28 (24;37)
	SHAM	42 (40;49)	39 (38;43)	41 (38;50)	43 (40;48)	40 (33;49)	35 (32;45)	32 (24;34)

Tab. 3.5: Pulmonaler Vasotonus und Rechtsherzfunktion

ZVD: Zentraler Venendruck; **CI:** Herzindex (kardialer Auswurf gemittelt / BSA); **RVEF:** Rechtsventrikuläre Auswurf fraktion gemittelt.

Unterschiede zwischen den Gruppen wurden mit einem Kruskal-Wallis-Test gefolgt von einem Student-Newman-Keuls-Test getestet (p<0,05).

#: LPS versus SHAM. §: PFH versus SHAM. *: PFH versus LPS.

‡: Veränderungen der Messparameter über die Zeit wurden mit einer Rangvarianzanalyse nach Friedman getestet (p<0,05).

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse

In der vorliegenden prospektiven randomisierten Studie wurde am tierexperimentellen Modell des juvenilen Hausschweines ein akuter Lungenschaden (acute lung injury, ALI) mittels intravenöser Gabe von Lipopolysaccharid-Endotoxin aus *E. coli* (LPS) herbeigeführt. Es wurden die Wirkungen einer inhalativen Perfluorohexantherapie auf den Gasaustausch, den pulmonalen Vasotonus sowie die Rechtsherzfunktion untersucht.

Eine Stunde nach LPS-Gabe setzte in der LPS- und PFH-Gruppe eine systemische Inflammationsreaktion ein, die sich in einer Tachykardie, einer katecholaminpflichtigen Hypotension und einem ausgeprägten Volumenbedarf äußerte. Es entwickelte sich eine Oxygenierungsstörung mit Abfällen des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes unter 300 mmHg trotz einer FiO_2 von 1,0. Mit Zunahme des Ventilations-Perfusions-Missverhältnisses stieg die pulmonale Shuntdurchblutung auf über 30 % an. Auch die Lungenmechanik verschlechterte sich drastisch. Die Lungencompliance nahm ab, woraus ein Anstieg der Beatmungsdrücke resultierte. Das Lungengewebe wurde deutlich geschädigt, so dass sich der pulmonalvaskuläre Widerstand erhöhte. Der pulmonalarterielle Druck stieg auf Werte um 50 mmHg an. Aufgrund der erhöhten Nachlast setzte eine Rechtsherzinsuffizienz ein.

Die Ergebnisse unserer Studie zeigen, dass ein stabiles, reproduzierbares Sepsismodell etabliert wurde. Eine Beeinflussung der Resultate durch invasive Präparation und Messmethoden wurde ausgeschlossen, da in der SHAM-Gruppe physiologisch stabile Werte ohne signifikante Änderung über die Zeit erhoben wurden.

Einer Gruppe wurde vaporisiertes Perfluorohexan (PFH) in einer Konzentration von 18 Volumenprozent inhalativ verabreicht. Die Vaporisationstherapie zeigte weder eine Verbesserung der systemischen Entzündungsreaktion in Bezug auf die Hämodynamik, noch auf den Gasaustausch, die Lungenmechanik, den pulmonalarteriellen Vasotonus sowie die Rechtsherzfunktion im Vergleich zur nicht-therapierten LPS-Gruppe.

Weitere in dieser Studie erzielte Ergebnisse zeigen, dass die Inhalation von vaporisiertem Perfluorohexan weder die alveoläre Entzündungsreaktion hemmt noch den histologischen Lungenschaden verringert.

4.2 Diskussion der Fragestellung

Das ARDS stellt nach wie vor eine lebensbedrohliche Erkrankung mit einer Letalität von 30 - 40 % dar [16],[25],[40],[31]. Mit einer Inzidenz, je nach Literaturangabe schwankend, von 1 - 64 pro 100 000 jährlich beinhaltet die Behandlung hohe Kosten, die bei intensivpflichtigen Patienten vor allem bedingt durch das ARDS enorm ansteigen [155]. Das Auftreten einer pulmonalarteriellen Hypertension mit respiratorischer Insuffizienz im ARDS führt zu einer erhöhten rechtsventrikulären Nachlast mit konsekutivem Rechtsherzversagen, das die Behandlung weiter verkompliziert.

Vor diesem Hintergrund erklärt sich die hohe Relevanz der Fragestellung. In der vorliegenden Untersuchung wurde eine neue experimentelle Therapie getestet. Die Zielsetzung der Studie lag darin, positive physiologische Effekte post Therapie beobachten zu können. Sollten diese am Patienten verifizierbar sein, könnte darauf basierend eine klinische, kontrolliert-randomisierte Studie aufbauen, die eventuell eine neue Therapieform des ARDS mit Verbesserung des Outcomes erzielt.

4.3 Diskussion der Methoden

4.3.1 Diskussion des experimentellen Modells

Um den Nutzen der Vaporisationstherapie von Perfluorohexan zu untersuchen, wurde in der vorliegenden Studie das tierexperimentelle Modell des juvenilen Hausschweines gewählt. Aus anatomischen und physiologischen Sicht ähnelt der Organismus des Schweines dem des Menschen sehr [33]. Bei der Durchführung einer inhalativen Therapie ist die Strecke, die das Aerosol bis zu den Alveolen zurücklegen muss von großer Bedeutung. Um diese anatomische Ähnlichkeit zum Menschen herstellen zu können, wurde ein Großtiermodell gewählt. Zur Beantwortung der Frage nach Auswirkungen der Therapie auf den aktiven pulmonalen Vasotonus wurden großkalibrige Katheter in Herz und Lungenstrombahn eingeschwennt und um die Pulmonalarterie angebracht. Diese im Methodenteil dargestellte invasive Methode kann nicht an Kleintieren durchgeführt werden. Die Spezies Hund weist dem Menschen ebenso eine große anatomische wie physiologische Ähnlichkeit auf. Doch müssten Hunde vor den Messungen splenektomiert werden, da sie im Schockgeschehen große Mengen Blut aus der Milz rekrutieren können. Dieser Pathomechanismus ist beim Menschen im Schock nicht nachweisbar. Der Eingriff einer Splenektomie birgt zusätzliche Risiken bei der Versuchsdurchführung. Des Weiteren besitzt unsere Arbeitsgruppe große Erfahrung in der Durchführung von Schweinversuchen [91],[92],[93],[94],[96],[120].

Bei einem Alter der Hausschweine von wenigen Monaten konnte von gesunden Tieren mit physiologischen Belastbarkeiten ausgegangen werden. Die Eingangsuntersuchung inklusive Laborkontrolle ergab keinen Hinweis auf eine floride Infektion [30].

Die Versuche wurden in Allgemeinanästhesie durchgeführt. Nach umfangreicher, invasiver Präparation der Tiere verbietet sich zum Versuchsende aus ethischen Gründen ein Aufwachversuch. Die Tiere wurden in tiefer Narkose, nach Sicherstellung fehlender Schutzreflexe mit einem Bolus Opiat (30 mg) und anschließendem Kaliumchloridbolus euthanasiert.

- **Anästhesie**

Die Versuche wurden unter Allgemeinanästhesie in Form einer totalen intravenösen Anästhesie (TIVA) durchgeführt. Kreislaufphysiologische Untersuchungen sind an Großtieren prinzipiell eingeschränkt beurteilbar, da sie naturgemäß unter Narkosebedingungen durchgeführt werden. Allerdings besitzt unsere Arbeitsgruppe hinreichende Erfahrung [91],[92],[93],[94],[96],[120], daher kann von optimalen Bedingungen ausgegangen werden.

Da keine Inhalationsanästhetika verwendet wurden, konnte in der Beatmungsluft ($F_{iO_2} = 1,0$) von einer tatsächlichen 100 %-igen Sauerstoffkonzentration ausgegangen werden. Lediglich während der Vaporisationstherapie lag diese unter 100 %. Zur Narkoseführung wurde kontinuierlich Propofol, Fentanyl und Midazolam verabreicht.

Propofol, ein Kurzanaesthetikum mit einer Wirkdauer von 5 - 7 min, ist ein lipidsubstituiertes Phenolderivat, das hypnotische Effekte ohne analgetische Komponente besitzt. Dosisabhängig werden kardiovaskuläre Wirkungen beschrieben. Bei einer Bolusgabe wird ein Absinken des peripheren Gefäßwiderstandes, ein negativ inotroper Effekt am Myokard, ein reduzierter Sympathikotonus sowie eine Abschwächung des Barorezeptorenreflexes beobachtet. Während kontinuierlicher Verabreichung treten wesentlich weniger kardiovaskuläre Nebenwirkungen auf, so dass die Anwendung von Propofol auch bei kardiovaskulären Risikopatienten empfohlen wird [153],[1],[163].

Fentanyl, ein hochpotenter Opiodrezeptoragonist aus der Gruppe der 4-Anilinoperidine, wird mit einer Wirkdauer von 1 - 2 Stunden beschrieben. Auch bei hoher Dosierung wird die Hämodynamik, insbesondere die myokardiale Kontraktilität nur wenig beeinflusst [153],[1].

Midazolam, ein Imidazol [4],[132] aus der Gruppe der Benzodiazepine ist ein kurzwirksames Hypnotikum, das nach i.v. Applikation für ca. 15 min seine Wirkung entfaltet. Es besitzt sowohl eine negativ inotrope sowie eine gefäßdilatierende Wirkung. Beim Kreislaufgesunden

und ausreichenden intravasalen Füllungsdrücken werden nur leichte Veränderungen des Blutdruckes sowie eine geringe Abnahme der Herzfrequenz beschrieben. Insgesamt beeinflusst Midazolam das kardiovaskuläre System nur gering [1],[132].

Die Tiere wurden während des Versuchs ausschließlich zur Präparation bolusrelaxiert. Diese Vorgehensweise wurde im Konsensus-Statement zur Publikationspraxis / Tierversuchspraxis vereinbart. Zum Schutz der Tiere wurde festgelegt, dass eine Relaxation unerwünscht ist und eine Dauerrelaxation abgelehnt wird, da Schmerzreaktionen der Tiere verschleiert werden [84].

Atracurium, ein Benzylisochinolin, wirkt als kompetitiver Antagonist auf die α -Untereinheit des nikotinischen Acetylcholinrezeptors der quergestreiften Muskulatur. In ausreichender Dosis blockieren Muskelrelaxantien auch die ganglionären Nikotinrezeptoren sowie die Muscarinrezeptoren im Herzen. Bei Atracurium lässt sich eine volle Muskelerlaffung ohne Blockade anderer neuromuskulärer Rezeptoren erreichen, so dass keine Beeinflussung des Blutdruckes, der Herzfrequenz noch eine Vaguswirkung auf das Herz ausgeübt wird [20],[1]. Insgesamt betrachtet, ist die kreislaufsopprimierende Wirkung der verwendeten Substanzen zu vernachlässigen, wie auch die Ergebnisse der SHAM-Gruppe zeigen.

Derzeit werden kleine Tidalvolumina von 6 - 8 ml \cdot kg⁻¹ zur lungenprotektiven Beatmung bei der Behandlung des akuten Lungeversagens empfohlen [15],[132],[4],[147],[105]. Die von uns gewählten Tidalvolumina (AMV 0,3 l \cdot kg⁻¹, AF 10 \cdot min⁻¹) mit \sim 30 ml \cdot kg⁻¹ liegen weit darüber. Doch bildeten sich in unserer Studie trotzdem im Verlauf keine beatmungsinduzierten inflammatorischen Reaktionen oder Verschlechterungen der Lungencompliance aus, denn unter gleichen Bedingungen wurde die SHAM-Gruppe beatmet. Hier zeigten sich keinerlei negative Effekte, die auf eine zu invasive Beatmungsform zurückzuführen sind.

- ***Versuchsablauf***

Zur Etablierung des Modells eines akuten Lungenschadens (ALI) durch Endotoxingabe wurden acht Pilotversuche durchgeführt. Anhand dieser Ergebnisse wurden sowohl das Versuchsprotokoll als auch die Dosis der Endotoxin-Gabe festgelegt. Nach Beginn der Endotoxin-Gabe wurde das Zeitfenster bis zur Perfluorohexan-Vaporisation so gewählt, dass alle Tiere vor Therapiestart einen P_aO₂ von 300 mmHg unterschritten und einen akuten Lungenschaden (ALI) aufwiesen. Die Dauer der Vaporisationstherapie mit Perfluorohexan erfolgte in Anlehnung an die Untersuchung der Dresdner Arbeitsgruppe [20]. Nach Vaporisationsende wurden die Tiere weitere drei Stunden beobachtet, eine Stunde länger als

in der Dresdner Studie. Zum Versuchsende erreichten alle Tiere ein akutes Lungenversagen (ARDS) mit einem P_aO_2 weniger 200 mmHg (Tab. 3.2).

Bei den Versuchen von Bleyl und Ragaller et al. wurde die Vaporisation begonnen, nachdem der P_aO_2 200 mmHg unterschritten hatte. Direkt im Anschluss an das Vaporisationsende verzeichneten Bleyl et al. eine Verbesserung des Gasaustausches sowie der Lungenmechanik. In unserem Modell wurde der Beobachtungszeitraum nach LPS-Gabe bis zur PFH-Vaporisation möglicherweise zu kurz gewählt. Alle Tiere erfüllten zum Therapiebeginn die Kriterien eines ALI, erreichten aber noch kein Vollbild eines ARDS. Zum Versuchsende wiesen alle Tiere der LPS- und PFH-Gruppe ein ARDS in voller Ausprägung auf. Die Tiere der PFH-Gruppe besserten sich weder tendenziell im Gasaustausch noch in den übrigen Parametern (Tab. 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5).

Möglicherweise wäre im Abgleich an die Versuchsreihe von Bleyl et al. ein Abwarten der PFH-Vaporisationstherapie bis zum Abfall des P_aO_2 unter 200 mmHg günstiger gewesen. Berücksichtigt werden muss jedoch, dass im sekundären ARDS nach LPS-Infusion führendes Leitsymptom ein katecholamin- / volumenrefraktäres Kreislaufversagen ist. Unter diesen Bedingungen hätte die spätere Therapie nach Erreichen der vollen ARDS-Kriterien mit Verlängerung des Beobachtungszeitraumes zu einer inakzeptabel hohen Ausfallrate geführt, da eine längerfristige hämodynamische Stabilisierung mit Substitution von erheblichen Katecholamindosen und Flüssigkeitsboli bis zum Versuchsende sehr aufwendig gewesen wäre.

- ***Experimenteller Lungenschaden***

Die Auslösung einer systemischen und pulmonalen Entzündungsreaktion durch Endotoxinämie herbeigeführt durch Lipopolysaccharid von *E. coli* ist mit einem klinischen Sepsis-Syndrom vergleichbar, dem wie erwähnt häufigsten Auslöser eines ARDS [45],[81]. Zum Schutz der Gesundheit der Mitarbeiter verabreichten wir den Tieren Lipopolysaccharid nicht inhalativ, wie bei Tamaoki et al. [170], sondern intravenös wie bei Brigham und Meyrick beschrieben [24]. Bei allen Tieren setzte die beschriebene alveoläre Inflammationsreaktion ein. Innerhalb des Versuchszeitraumes erkrankten die Tiere aufgrund des Kapillarendothelschadens an einem Permeabilitätslungenödem. Der ausgeprägte pulmonale Gewebeschaden führte bei allen Tieren zu einem akuten Lungenschaden mit Hypoxämie und verminderter Lungendehnbarkeit, sowie zu einer rasch einsetzenden pulmonalarteriellen Hypertonie mit resultierender rechtsventrikulärer Dysfunktion.

Es gelang uns ein stabiles, reproduzierbares Modell zu etablieren, das pathophysiologisch aufgrund der beschriebenen immunologischen Inflammationsreaktion dem klinischen Krankheitsbild vergleichbar ist.

In der Studie von Bleyl et al. wurde das akute Lungenversagen am Tiermodell Schaf durch Injektion von Ölsäure in das rechte Atrium ausgelöst. Da hierbei das Alveolarepithel vernichtet wird und der Pathomechanismus toxischer und nicht inflammatorischer Genese ist, kann in diesem Modell wenig über antiinflammatorische Effekte des Perfluorohexans ausgesagt werden. Nach Vernichtung des Endothels ist die Modulation der Entzündungsreaktion durch Perfluorohexan schwer beurteilbar [20],[184],[60],[126],[95].

Histologisch wurde in unserer Untersuchung eine deutliche Infiltration neutrophiler Granulozyten in den Alveolarsepten sowohl in der LPS- als auch in der PFH-Gruppe gesehen.

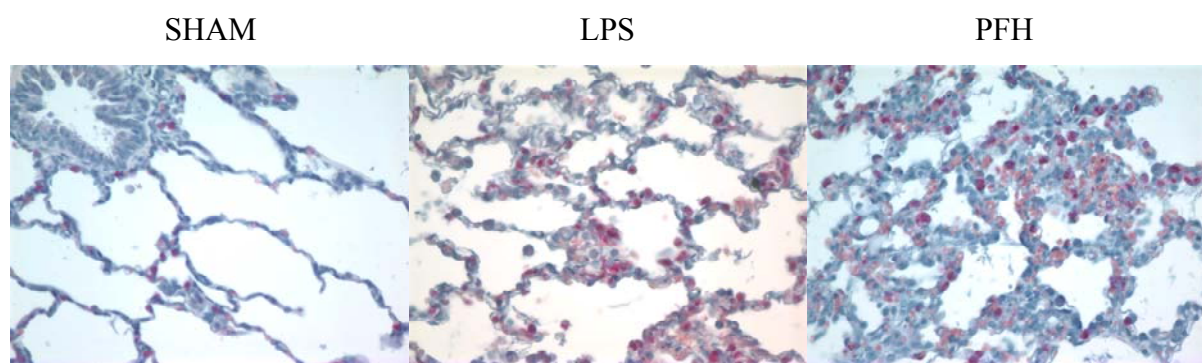


Abb. 4.3.1: Lungenhistologie
Infiltration neutrophiler Granulozyten (PMN) in die Lunge.
Färbung: Chloracetat-Esterase, Vergrößerung 200x.

In der bronchoalveolären Lavage (BAL) hingegen wurde keine erhöhte Anzahl neutrophiler Granulozyten gemessen.

Erklärbar scheint dieser Effekt dadurch, dass beim intravenös LPS-induzierten Lungenschaden die pulmonale Entzündungsreaktion von vaskulär und interstitiell verursacht wird und nicht alveolarseitig. Aus diesem Grund scheint das hier vorliegende experimentelle Modell zum akuten Lungenschaden weniger gut geeignet zu sein, um eine alveolarseitige Therapie zu beurteilen. Zu diskutieren bleibt, ob der histologische Lungenschaden oder die bronchoalveoläre Lavage geeigneter ist, um die pulmonale Entzündungsreaktion im ARDS zu beurteilen.

4.3.2 Diskussion der Messmethoden

Parameter der Hämodynamik, des Gasaustausches sowie der Lungenmechanik wurden mit konventionellen, in der Klinik etablierten Methoden gemessen. Teilweise erfolgte eine

Korrektur mit Konstanten, die spezifisch für die Spezies Schwein gelten, wie im Methodenteil erläutert wurde. Auch die Ermittlung der Rechtsherzfunktion mittels der konventionellen Fast-Response-Thermodilution wird am Patienten als zuverlässige Methode eingesetzt [176].

- ***Strömungswiderstand und Vasotonus***

Der pulmonale Strömungswiderstand setzt sich aus verschiedenen Komponenten zusammen. Es gibt derzeit unterschiedliche Modellvorstellungen über die Komponenten des Widerstandes und ihre Zusammensetzung [114],[106]. Zu den bestimmenden Komponenten zählen u.a. 1) eine passive elastische Dehnung der pulmonalen Strombahn, 2) der interstitielle Gewebedruck (ggf. prädominant bestimmt über Beatmungsdruck oder Wassergehalt/Ödem), sowie 3) eine Flussadaptation des Gefäßquerschnitts (Starling-Prinzip), sowie eine 4) aktive Vasokonstriktion. Einzelne der unterschiedlichen Widerstandskomponenten können jeweils eigens mit bestimmten Meßmethoden beurteilt werden. Wir haben natürlich nicht alle Komponenten komplett abgebildet.

Sicherlich beeinflussen gerade in einer entzündlich veränderten Lunge extravaskuläre Widerstände, Änderungen der Lungenmechanik und die Beatmung den pulmonalen Strömungswiderstand in besonderem Maße. Bei einer anderen Komponente, der flussadaptierten Rekrutierung von Lungengefäßquerschnitt (Starling-Resistor-Prinzip, auch Wasserfallprinzip) liegt die Modellvorstellung zugrunde, dass bei einem erhöhten pulmonalen Blutfluss vermehrt Blutgefäße rekrutiert werden und der Strombahnquerschnitt vergrößert wird, bei einem zu geringem Blutdruck sistiert der Blutfluss. Dieser kritische oder Verschlussdruck ist in unseren Daten angegeben. Diese Komponente wird also mit abgebildet. Methode und Bedeutung werden weiter unten nochmals erläutert.

Unsere Untersuchung basiert ausdrücklich auf der Vorstellung, dass die pulmonalen Blutgefäße nicht rein druckpassiv eröffnet werden, sondern aktiv durch den Vasotonus reguliert werden können. Neben akut entzündlichen Prozessen ist insbesondere die hypoxisch pulmonale Vasokonstriktion (und von einer solchen Komponente muss in unserem Modell definitiv ausgegangen werden) über eine aktive Erhöhung des Gefäßtonus ausgelöst. Unter dieser Modellvorstellung haben wir als Komponente des Widerstandes den aktiven pulmonalen Vasotonus mit Messung der Druck-Fluss-Beziehung gezielt bestimmt. Die hier gewählte Methode wurde ursprünglich und explizit zur Näherung des aktiven pulmonalen Vasotonus etabliert [111],[129],[127],[128]. Unsere Gruppe hat diese Methode in diesem Kontext bereits vorgestellt.

Der aktive Vasotonus als Komponente des pulmonalen Strömungswiderstandes wurde in der vorliegenden Untersuchung durch Erstellen der pulmonalen Druck-Fluss-Beziehung bestimmt. Bei alleiniger Berechnung des Widerstandes (R) aus dem Druck (U) und Fluss (I) nach dem Ohm'schen Gesetz, wie in Abschnitt 2.8.4 dargestellt, ist bei wechselndem Blutdruck oder -fluss, z.B. aufgrund der physiologischen pulsatilen Lungendurchblutung, der pulmonale Widerstand nicht ausreichend beurteilbar. Im Gegensatz dazu kann mithilfe der pulmonalen Druck-Fluss-Beziehung der pulmonalarterielle Widerstand unabhängig vom Blutfluss (Q) dargestellt werden. Aus dem Quotienten von aktuellem pulmonalvaskulären Druck zum jeweiligen pulmonalvaskulären Fluss kann ein Verhältnis analysiert werden. Wie Mitzner zeigte, stellt sich dieses unter physiologischen Blutfluss- und Blutdruckwerten linear in Form einer Geraden dar [122]. Die Steigung (Slope) dieser Geraden repräsentiert den zunehmenden pulmonalen Gefäßwiderstand. Dabei können nicht nur passive Veränderungen, sondern auch die aktive Regulation des pulmonalen Vasotonus abgebildet werden.

Shoukas et al. [160] untersuchten die Effekte variierender pulmonalarterieller Blutdrücke auf die Druck-Fluss-Beziehung. Dabei beobachteten sie nur minimale Auswirkungen trotz großer Flussschwankungen. An isolierten Lungen demonstrierten Graham et al., dass bei niedrigen, nicht-physiologischen Blutflussraten die Druck-Fluss-Beziehung sich nicht linear, sondern „curvilinear“ in Form einer Konvexität zur Druckachse (Abszisse) darstellt. Diese Eigenschaft scheint über ein vaskuläres „Derecruitment“ erklärbar zu sein [54],[37]. Die Grundlage hierfür liegt im Drei-Zonen-Modell der Lungendurchblutung nach West. Ein vermehrter pulmonaler Blutfluss erweitert vorhandene und eröffnet neue Gefäße (Recruitment). Trotz Anstieg des pulmonalen Blutflusses sinkt dadurch der Strömungswiderstand [180],[179]. Bei unphysiologisch geringem pulmonalem Blutfluss setzen gegenteilige Mechanismen ein [54] und es wird eine nicht-lineare Beziehung beobachtet.

Einheitlich sind die Ergebnisse bisheriger Studien über ein lineares Verhältnis der Druck-Fluss-Beziehung bei normalen, physiologischen Blutdrücken [41]. Diese Linearität wurde auch in unseren Messungen bestätigt.

Mit der Bestimmung des kritischen pulmonalen Verschlussdruckes findet sich ein Aspekt, der auch in der Modellvorstellung des Starling-Resistor-Prinzips beschrieben wird, wieder. Um den kritischen pulmonalen Verschlussdruck näher beschreiben zu können, möchte ich das Drei-Zonen-Modell der Lunge nach West erläutern. Zone I beinhaltet die Lungenspitze, in der der Perfusionsdruck unterhalb des Alveolardruckes liegt, so dass die Kapillaren nicht perfundiert werden. Kaudal folgt Zone II, in der der arterielle Druck den Alveolardruck übertrifft, aber der venöse Druck niedriger liegt. Hier fließt das Blut nur während der Systole

durch die alveolären Kapillaren. Die Lungenbasis wird aus Zone III gebildet. Hier herrscht ein kontinuierlicher Blutfluss, da sowohl pulmonalarterieller als auch pulmonalvenöser Blutdruck den Alveolardruck übersteigen und eine vom Alveolardruck unabhängige Durchblutung stattfindet. Bei Modulation des pulmonalarteriellen Blutflusses, wie durch Reduktion des zentralvenösen Rückstroms durch Okklusion des Fogarty-Katheters in der V. cava inferior, kann von einer Umverteilung des pulmonalen Blutflusses von Zone III zugunsten der Zone II ausgegangen werden. Somit hängt der pulmonale Blutfluss weniger von der arterio-venösen Druckdifferenz in Zone III als von der arterio-alveolären Druckdifferenz in Zone II ab. Dies zeigt, dass bei der Interpretation des pulmonalen Verschlussdruckes der pulmonale Blutfluss miteinbezogen werden muss [87]. Extrapoliert man die beim Erstellen der pulmonalen Druck-Fluss-Beziehung gebildete Gerade bis zu einem theoretischen Fluss von $0 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1}$, erhält man auf der Y-Achse (MPAP-Achse) den effektiven Ausflussdruck des Gefäßbettes, gleichzusetzen mit dem kritischen pulmonalen Verschlussdruck (Intercept). Der kritische pulmonale Verschlussdruck bestimmt als effektiver Ausflussdruck den Blutfluss von der Pulmonalarterie durch das Gefäßbett zum linken Vorhof.

Mitzner erbrachte den mathematischen Nachweis, dass der extrapolierte Y-Achsenabschnitt (Intercept) einer Druck-Fluss-Beziehung mit einem pulmonalen Blutfluss von Null dem effektiven pulmonalen Ausflussdruck entspricht [122]. Unsere Untersuchung erlaubt die Mitbestimmung und Beurteilung dieses Wertes.

Der Blutfluss durch das pulmonale Gefäßbett von der Pulmonalarterie zum linken Vorhof wird durch diesen effektiven Ausflussdruck bestimmt. Ducas et al. nehmen an, dass in Zone III des Perfusionsmodells nach West der LVEDP den effektiven Ausflussdruck darstellt. Wenn der LVEDP allerdings signifikant unter den Werten des Intercept-Wertes liegt, ist der linksventrikuläre Füllungsdruck nicht mit dem effektiven Ausflussdruck gleichzusetzen [37],[64],[164].

Augrund der Manipulation des zentralvenösen Rückstroms während des Erstellens der pulmonalen Druck-Fluss-Beziehung, wird die Frage aufgeworfen, ob während der Reduktion des pulmonalarteriellen Blutflusses neuronale oder humorale Kreislaufreflexmechanismen, wie z.B. der Karotissinus-Barorezeptorenreflex aktiviert werden und die pulmonale Hämodynamik beeinflussen [123]. Einerseits wird die pulmonale Strombahn als wenig sensitiv für neuronal vermittelte Kreislaufreflexe beschrieben [160], andererseits würde eine nicht-lineare Druck-Fluss-Beziehung erwartet werden, wenn signifikante Reflexe eine

Wirkung auf den pulmonalen Gefäßtonus ausübten [137]. In Untersuchungen, die an isolierten Lungen durchgeführt wurden, wurde frei von systemischen Einflussfaktoren ein lineares Verhältnis nachgewiesen [54]. In allen unseren Messungen wurde eine eindeutige lineare Beziehung aufgezeichnet. Eine kurzzeitige Veränderung der Herzfrequenz wurde während der Aufzeichnungen nicht registriert. Die Daten wurden EDV-gestützt gewonnen. Mit einer hohen Abtastrate wurde das Herzzeitvolumen (HZV) von Herzschlag-zu-Herzschlag aus dem pulmonalarteriellen Blutfluss ermittelt.

In der Summe bilden wir nicht alle Komponenten des pulmonalen Strömungswiderstandes ab, insbesondere interstitielle Faktoren sind nur begrenzt berücksichtigt, was einen limitierenden Faktor darstellt. Allerdings erlaubt die Aufstellung der pulmonalen Druck-Fluss-Beziehung als sehr differenzierte Methode eine innerhalb gewisser Grenzen valide Beurteilung mehrerer Komponenten des pulmonalvaskulären Widerstandes, insbesondere nach unserer Überzeugung und wie mehrfach vorgestellt die Beurteilung des aktiven Gefäßtonus.

Da dieses invasive Verfahren eine erhebliche Modulation des pulmonalarteriellen Blutflusses beinhaltet, kann es beim kritisch kranken Patienten nicht angewandt werden. Allerdings sind die vorliegenden Daten, wie bereits erläutert, aussagekräftiger als Patientendaten, so dass sie einen Zugewinn an Information bedeuten, der zur Therapieoptimierung beträgt.

- ***Rechtsherzfunktion***

Zur Beurteilung der Funktion des rechten Ventrikels wurde die rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion (RVEF) herangezogen. Dieser Parameter hängt sowohl von der Vorlast als auch von der Nachlast ab. Bezüglich der linksventrikulären Vorlast lagen vergleichbare Voraussetzungen zwischen den Gruppen mit einem konstanten end-diastolischen linksventrikulären Füllungsdruck (LVEDP) von 8 mmHg vor. Die rechtsventrikulären Nachlastbedingungen, beurteilt am pulmonalarteriellen Blutdruck (PAP) und pulmonalarteriellen Widerstand (PVR), unterschieden sich signifikant im Verlauf (vor LPS-Gabe vs. post LPS-Gabe) sowie zwischen den Gruppen (SHAM-Gruppe vs. LPS-Gruppe; SHAM-Gruppe vs. PFH-Gruppe). Daher ist ein Vergleich der RVEF schwierig und die Aussagekraft dieses Parameters sowohl zwischen den Gruppen als auch im zeitlichen Verlauf limitiert.

Die Aussagekraft der gemessenen rechtsventrikulären Parameter ist zusätzlich dadurch eingeschränkt, dass großkalibrige Katheter in die Ventrikel eingebracht wurden, die den

Klappenschluss beeinträchtigen und vor allem beim Einschwemmen eine arrhythmogene Wirkung begünstigen.

Ebenso müssen die Einflüsse der Respiration auf die RVEF berücksichtigt werden. Eine Überblähung der Lungenkompartimente führt zu einer Kompression von Lungenkapillaren. Übersteigt der Alveolardruck den Druck im linken Vorhof (Zone II nach West), sinkt der venöse Rückstrom zum linken Herzen, der pulmonalarterielle Widerstand nimmt zu und mit ihm erhöht sich die rechtsventrikuläre Nachlast. Je mehr die Umverteilung von Zone III zugunsten Zone I und II nach West stattfindet, desto ausgeprägter steigt die rechtsventrikuläre Nachlast an.

Des Weiteren fließen nachlastsenkende Faktoren der maschinellen Beatmung in die Messungen ein. Neben einer Erhöhung des intrathorakalen Druckes durch die Anwendung eines PEEP werden nicht belüftete Lungenareale (Atelektasen) rekrutiert, wodurch die regional hypoxische Vasokonstriktion abnimmt, der pulmonalarterielle Widerstand sinkt und mit ihm die rechtsventrikuläre Nachlast.

4.4 Diskussion der Ergebnisse

4.4.1 Diskrepanz zu bisheriger PFH-Vaporisations-Studie

In der vorliegenden prospektiven randomisierten Studie wurde am tierexperimentellen Modell des juvenilen Hausschweines ein akuter Lungenschaden (acute lung injury, ALI) mittels intravenöser Gabe von Lipopolysaccharid-Endotoxin aus *E. coli* (LPS) herbeigeführt. Es wurden die Wirkungen einer inhalativen Perfluorohexantherapie auf den Gasaustausch, den pulmonalen Vasotonus sowie die Rechtsherzfunktion untersucht.

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung zeigen keinerlei positive Wirksamkeit der inhalativen Perfluorohexan-Therapie im Gegensatz zu Studienergebnissen, die von Bleyl und Ragaller et al. erzielt wurden [20]. In deren Untersuchung wurde der akute Lungenschaden am Tiermodell Schaf induziert. Die nach zentralvenöser Applikation von Ölsäure erhobenen Daten unterscheiden sich in ihrer Aussage grundsätzlich von unseren Ergebnissen (Tab. 4.3). Im folgenden Textabschnitt sind die Ergebnisse unserer Studie zum Vergleich in Klammern erwähnt.

Zum Zeitpunkt des ALI wiesen die Schafe im Ölsäure-Modell im Mittelwert einen PaO_2 von 77 Torr (LPS-Modell 299 Torr) auf und erfüllten neben weiterer Kriterien ein ARDS. Zu Ende der PFH-Vaporisationstherapie erreichten die Tiere einen PaO_2 von 158 Torr (LPS-Modell 282 Torr), der zum Versuchsende, zwei Stunden nach Therapieende, auf 376 Torr

(LPS-Modell 145 Torr) anstieg. Der pulmonale Shunt-Blutfluss stieg im ALI auf 40 % (LPS-Modell 31 %) an, nach Vaporisation betrug der Shuntfluss 39 % (LPS-Modell 28 %) und zum Versuchsende nahm dieser kontinuierlich auf 21 % (LPS-Modell 35 %) ab. Im ALI erreichte die Compliance der Lunge Werte um $0,27 \text{ ml} \cdot \text{cmH}_2\text{O}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ (LPS-Modell $22 \text{ ml} \cdot \text{mbar}^{-1}$), direkt nach Therapieende besserte sich die Lungendehnbarkeit auf $0,38 \text{ ml} \cdot \text{cmH}_2\text{O}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ (LPS-Modell $16 \text{ ml} \cdot \text{mbar}^{-1}$) und regenerierte sich zum Ende des Beobachtungszeitraums, zwei Stunden nach Therapieende, bis $0,34 \text{ ml} \cdot \text{cmH}_2\text{O}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ (LPS-Modell $15 \text{ ml} \cdot \text{mbar}^{-1}$). Auch im Verlauf des Beatmungsspitzendruckes AWP_{peak} unterschieden sich die beiden Studien. Nachdem der Beatmungsdruck im ALI auf $42 \text{ cmH}_2\text{O}$ (LPS-Modell 35 mbar) anstieg, wurde nur im Ölsäuremodell eine Verringerung auf $32 \text{ cmH}_2\text{O}$ (LPS-Modell 39 mbar) und zwei Stunden nach Therapieende auf $34 \text{ cmH}_2\text{O}$ (LPS-Modell 46 mbar) beobachtet.

Die folgende Tabelle zeigt die wesentlichen Diskrepanzen der Studienergebnisse im Überblick:

<i>Variable</i>		Baseline	1h post LPS	2h post LPS = ALI	3h post LPS = PFH-Ende	4h post LPS =1h post PFH	5h post LPS = 2h post PFH	6h post LPS = 3h post PFH
P_aO₂ [Torr]	LPS-Modell	605 (575;620)	568 (509;601)	299 (255;356)	282 (163;339)	263 (182;297)	145 (101;289)	107 (60;221)
	Ölsäure-Modell	542		77	158	343	376	
Shunt [%]	LPS-Modell	8 (7;10)	14 (8;16)	31 (26;32)	28 (26;38)	33 (28;38)	35 (25;49)	32 (26;58)
	Ölsäure-Modell	16		40	39	24	21	
Compliance [ml · mbar ⁻¹]	LPS-Modell	27 (24,33)	24 (21;30)	22 (18;24)	16 (13;21)	17 (12;19)	15 (12;18)	14 (10;17)
	[ml · cmH ₂ O ⁻¹ · kg ⁻¹]	Ölsäure-Modell	0,55		0,27	0,38	0,33	0,34
AWP_{Peak} [mbar]	LPS-Modell	27 (25;29)	29 (27;30)	35 (32;37)	39 (36;46)	40 (38;47)	46 (40;54)	48 (46;56)
	[cmH ₂ O]	Ölsäure-Modell	24		42	32	36	34
MPAP [mmHg]	LPS-Modell	21 (19;25)	35 (30;38)	45 (41;47)	40 (37;47)	45 (41;47)	42 (40;48)	49 (44;50)
	Ölsäure-Modell	21		35	34	28	28	

Tab. 4.4.1: Wirkung der PFH-Vaporisation an unterschiedlichen Modellen

Angabe der Ergebnisse im LPS-Modell der eigenen Untersuchung: Median (Q1/Q3)

Angabe der Ergebnisse im Ölsäure-Modell [20]: Mittelwert ± SD

P_aO₂: arterieller Sauerstoffgehalt; **Shunt**: intrapulmonaler Rechts-Links-Shuntblutfluss; **Compliance**: Lungendehnbarkeit; **AWP_{Peak}**: Beatmungsspitzenruck; **MPAP**: mittlerer Pulmonalarteriendruck;

4.4.2 Hämodynamik

Sepsis ist charakterisiert als eine systemische Entzündungsreaktion bei der die Abwehrmechanismen des Körpers höchstgradig aktiviert werden. Hämodynamische Veränderungen setzen ein, um der drohenden Gewebhypoxie entgegenzuwirken. In der hyperdynamen Phase des septischen Schocks mit vermindertem peripheren Gefäßwiderstand versucht der Organismus zunächst durch ein gesteigertes Herzzeitvolumen die Unterversorgung zu kompensieren. Aufgrund einer Leukozyten- und Thrombozytenimmigration in die Lungenkapillaren verhält sich der pulmonale Gefäßwiderstand gegensinnig und steigt an. Erschöpfen sich die Kompensationsmechanismen tritt die hypodynamische Phase der Sepsis ein, die durch ein myokardiales Pumpversagen mit sinkendem Herzzeitvolumen charakterisiert ist.

In der vorliegenden Untersuchung bestätigen die hämodynamischen Messparameter ein stabiles, reproduzierbares Sepsis-Tiermodell.

Der periphere Gefäßwiderstand sank nach LPS-Gabe in beiden Sepsis-Gruppen signifikant ab, wohingegen dieser in der SHAM-Gruppe über den gesamten Versuchszeitraum konstant gemessen wurde (Tab. 3.1, Abb. 3.1.2). Um einen mittleren Aortendruck über 60 mmHg aufrecht zu erhalten, benötigten beide Sepsisgruppen nach LPS-Gabe Noradrenalin Dosen bis zu $5,0 \text{ mg} \cdot \text{h}^{-1}$. Dabei erhielten die Tiere der PFH-Gruppe vergleichsweise höhere Dosen, als die Tiere der nicht-therapierten LPS-Gruppe (Abb. 3.1.1).

Inflammatorische Mediatoren führen in der Sepsis zu einem Kapillarleck mit Flüssigkeitsverlust in das Gewebe. Sowohl in der LPS-Gruppe, als auch in der PFH-Gruppe wurde zusätzlich Volumen substituiert, wohingegen in der SHAM-Gruppe keine Flüssigkeitsboli erforderlich waren (Tab 3.1).

Unter hämodynamischen Gesichtspunkten wurden nach PFH-Vaporisation keine positiven Auswirkungen beobachtet (Tab 3.1).

4.4.3 Gasaustausch

Da die Lunge vom gesamten Blutvolumen durchströmt wird, ist sie häufig Ursache oder Zielorgan einer Sepsis. Zahlreiche intrapulmonal gebildete inflammatorische Mediatoren sowie die Lunge selbst, als empfindlicher Angriffspunkt der Entzündungsreaktion, tragen zur Schädigung bei. 1994 wurden in der amerikanisch-europäischen Konsensuskonferenz einheitliche Kriterien für den akuten Lungenschaden, das „acute lung injury“ in leichterem, als auch für das akute Lungenversagen, das „acute respiratory distress syndrome (ARDS) in schwerer Ausprägung festgelegt [7]. Beide Formen unterscheiden sich im

Oxygenierungsindex (P_aO_2 / F_iO_2), der beim akuten Lungenschaden (ALI) ≤ 300 mmHg und beim akuten Lungenversagen (ARDS) ≤ 200 mmHg beträgt.

Im vorliegenden LPS-Sepsis-Modell sank der P_aO_2 nach LPS-Infusion stetig ab. Die Ausgangswerte des Horowitz-Quotienten (P_aO_2 / F_iO_2) lagen um 600 Torr, 2h post LPS um 300 Torr und 6h post LPS um 100 Torr. Bevor die Vaporisationstherapie begonnen wurde, wiesen alle Tiere einen Horowitz-Quotienten weniger 300 Torr auf und erfüllten somit die Kriterien des akuten Lungenschadens. Die PFH-Vaporisation verbesserte den Gasaustausch weder sofort noch 3h post PFH.

Die Arbeitsgruppe um Ragaller hatte das Modell des ölsäureinduzierten Lungenschadens gewählt. Sie starteten die PFH-Vaporisation nicht nach einem zeitlich festgesetzten Protokoll, sondern nach Abfall des Horowitz-Quotienten unter 200 Torr. Zum Vaporisationsende registrierten sie einen Anstieg des P_aO_2 , der nach weiteren zwei Stunden (Versuchsende) einen Mittelwert von 376 Torr erreichte.

In der vorliegenden Versuchreihe liegt ein reproduzierbares, valides Modell vor. Nach LPS-Gabe setzte eine fulminante Entzündungsreaktion des gesamten Organismus mit massiver Gasaustauschstörung ein. Die Sepsis zählt wie bereits erwähnt zu den häufigsten Ursachen eines ARDS [45, 81],[81]. Unter den genannten Gesichtspunkten erzielten wir repräsentative Ergebnisse. Zu diskutieren ist der Zeitpunkt der Vaporisation, denn die zu beurteilende Therapie wurde nach weniger als drei Stunden nach Einsetzen des akuten Lungenschadens begonnen. In der Klinik wird bei einem Patienten mit ARDS nach 48 Stunden eine Rescue-Therapie mittels ECMO-Therapie erwogen. Hierbei wird aufgrund der hohen Komplikationsrate die Indikation unter strengen Kriterien nach Ausschöpfung aller konventionellen Therapiemöglichkeiten gestellt ($P_aO_2 / F_iO_2 < 50 - 150$ mmHg, $SaO_2 < 85$ %, $PEEP \geq 10$ cmH₂O) [65],[109].

Unter dem zeitlichen Gesichtspunkt bietet das Modell der Dresdner Arbeitsgruppe Vorteile, da hier mit der Vaporisations-Therapie abgewartet wurde bis die Tiere einen Horowitz-Quotienten von 200 Torr unterschritten. Wie lange dies nach Ölsäureapplikation dauerte, geht aus der Veröffentlichung nicht hervor. Doch ist von einer kurzen Dauer auszugehen, da der personelle Aufwand der Versuche bewerkstelligt werden muss. In unserer Versuchsreihe war dieser groß. Aufgrund der ausgiebigen Präparation sowie des umfangreich gewählten Beobachtungszeitraumes wurde die Vaporisationstherapie zügig begonnen. Ziel unserer Untersuchung war es die Tiere möglichst lange nachzubeobachten, um immunologische sowie histologische Effekte mitbewerten zu können. Aufgrund der ausgeprägten Sepsis hätte ein weiter gewählter Beobachtungszeitraum zu einer inadäquat hohen Ausfallrate der

Versuchstiere geführt. Insgesamt erscheint unser Modell valider, da eine Sepsis zum Eintreten des akuten Lungenschadens führte und die Tiere erhebliche hämodynamische und pulmonale Einschränkungen aufwiesen. Im Vergleich zur Studie von Bleyl et al. wählten wir eine etwas längere Nachbeobachtungszeit (drei Stunden im LPS-Modell vs. zwei Stunden im Ölsäure-Modell), doch müssen die Beobachtungszeiträume in beiden Untersuchungen als zu kurz gewertet werden, so dass anhand der erhobenen Daten nur wenig über längeranhaltende Effekte der PFH-Therapie ausgesagt werden kann.

Die Hypothese, die PFH-Vaporisations-Therapie könne den Gasaustausch im akuten Lungenschaden steigern, wurde in der vorliegenden Untersuchung nicht bestätigt. Perfluorohexan wird als inerte Substanz beschrieben, die zwischen den Fluorkohlenstoffbindungen reversibel Sauerstoff anlagern kann [162]. Auf diese Weise soll PFH vermehrt Sauerstoff in die Lunge transportieren, der dann in den Alveolen dem Gasaustausch zur Verfügung steht. Diese These wurde sowohl in der Studie von Bleyl et al., als auch bei der Durchführung einer Liquid Ventilation mit Perfluorohexan verifiziert. In diesen Studien wurde eine Verbesserung des Gasaustausches erzielt [20],[68],[158],[76].

In der Studie von Bleyl et al. wurde die pulmonale Shuntfraktion nach PFH-Vaporisationstherapie signifikant verringert. Am Tiermodell Schaf induzierten Hübler et al. über den Ölsäure-Pathomechanismus einen akuten Lungenschaden (ALI). Dabei beobachteten sie eine Umverteilung des pulmonalen Blutflusses von Gebieten mit hohem Fluss zu Arealen mit niedrigem Fluss. Aus dieser Veränderung des Ventilations-Perfusions-Missverhältnisses resultiert eine verbesserte Oxygenierung [80]. Hübler et al. setzten am Tiermodell Hase einen akuten Lungenschaden durch wiederholte bronchoalveoläre Lavagen mit Kochsalzlösung. Nach mehreren Spülungen verarmen die Alveolen an Surfactant. Auch dieses Modell bestätigte die Veränderung der relativen pulmonalen Blutflussverteilung zur Senkung des Shuntflusses nach Perfluorohexanvaporisation [79]. Im LPS-Endotoxin-verursachten akuten Lungenschaden wurde nach Perfluorohexanvaporisation dieser positive Effekt auf den pulmonalen Shuntfluss nicht verzeichnet. Eine Erklärung dafür könnte in der jeweiligen Pathophysiologie des akuten Lungenschadens liegen. Möglicherweise führen die ersten beiden Mechanismen zu einer vollständigen Zerstörung des Alveolarepithels, so dass das vaporisierte PFH an die Stelle des Surfactant-Films treten kann. Im LPS-Endotoxin-induzierten Lungenschaden kommt es womöglich nur zu einer Fensterung des Surfactant-Films, so dass das PFH sich nicht gänzlich an das zerstörte Alveolarepithel anschmiegen und so nicht seine volle Wirkung entfalten kann. Diese Hypothese kann dadurch erhärtet werden,

dass in den angeführten Untersuchungen die Tiere zu Beginn der Perfluorohexantherapie einen schlechteren Gasaustausch aufwiesen, als in der hier vorliegenden Studie.

4.4.4 Globalparameter des Sauerstofftransportes

Die PFH-Vaporisation führte zu keiner Verbesserung der pulmonalen Oxygenierung und auch nicht zu einer nachhaltigen Verbesserung des Sauerstofftransportes mit Normalisierung der Gewebeoxygenierung. Obwohl PFH den Gasaustausch in der Lunge nicht verbesserte, bestünde theoretisch dennoch die Möglichkeit, dass es über die gestörte alveolo-kapilläre Membran wandern und im Blut als Sauerstofftransporter fungieren könnte. In Studien wurden Perfluorocarbone als künstliche Sauerstoffträger im Blut bereits untersucht [112],[63],[61]. Unter Hämodilutionsbedingungen wurde Perflubron (60 vol%) intravenös verabreicht und steigerte als transients Sauerstoffträger die Oxygenierung. Diese Vorstellung sollte sich allerdings in einer besseren Gewebeoxygenierung niederschlagen. Die Beurteilung der Gewebeoxygenierung kann in unserer Untersuchung nur über die Globalparameter des Sauerstofftransportes indirekt abgebildet werden. Hier war keine signifikante Verbesserung detektierbar (Tab. 3.3). Einschränkend ist anzumerken, dass die indirekte Abbildung der Gewebeoxygenierung über den arterio-venösen Gradienten von Sauerstoffsättigung und Sauerstoffgehalt nicht die optimale Methode darstellt. Eine adäquate Untersuchung der Gewebeoxygenierung würde die direkte Messung am Erfolgsorgan mit ausreichendem zeitlichem und räumlichem Auflösungsvermögen erfordern. Da unsere Hauptzielgröße andere waren, haben wir auf derart aufwendige Methoden verzichtet. Einen groben Anhalt liefern die Globalparameter des Sauerstofftransportes.

Die Messungen bezüglich ansteigender Laktatkonzentration sowie die kumulativ verabreichte Menge an Natriumbicarbonat zur Pufferung unterschieden sich nicht signifikant zwischen der LPS-Gruppe und der PFH-Gruppe (arterielle Laktatkonzentration $1,2 \text{ mmol} \cdot \text{l}^{-1}$ (SHAM), $1,0 \text{ mmol} \cdot \text{l}^{-1}$ (LPS), $1,1 \text{ mmol} \cdot \text{l}^{-1}$ (PFH) zur Baseline vs. $1,4 \text{ mmol} \cdot \text{l}^{-1}$ (SHAM), $7,5 \text{ mmol} \cdot \text{l}^{-1}$ (LPS), $8,0$ (PFH) 6h post LPS, $p < 0,05$, Abb. 3.3.2). Nur tendenziell produzierten die Tiere der PFH-Gruppe weniger Laktat und benötigten weniger Natriumbicarbonat im Vergleich zur LPS-Gruppe (180 mval (LPS) vs. 300 mval (PFH), Tab. 3.3).

4.4.5 Lungenmechanik

Messparameter der Lungenmechanik, wie Compliance und Beatmungspitzendruck, wurden in unserer Untersuchung nach der PFH-Vaporisation nicht positiv beeinflusst. Ausgehend von

Werten $> 24 \text{ ml} \cdot \text{mbar}^{-1}$ nahm die Compliance in beiden Sepsis-Gruppen kontinuierlich ab und stieg nach PFH-Vaporisation in der therapierten Gruppe nicht wieder an (Compliance $24 \text{ ml} \cdot \text{mbar}^{-1}$ (SHAM), $27 \text{ ml} \cdot \text{mbar}^{-1}$ (LPS), $27 \text{ ml} \cdot \text{mbar}^{-1}$ (PFH) zur Baseline vs. $22 \text{ ml} \cdot \text{mbar}^{-1}$ (SHAM), $12 \text{ ml} \cdot \text{mbar}^{-1}$ (LPS), $14 \text{ ml} \cdot \text{mbar}^{-1}$ (PFH) 6h post LPS, Tab. 3.4, Abb. 3.4.2). In den Untersuchungen von Bleyl et al. zeigte sich sofort nach Beendigung der Therapie bis zum Versuchsende eine Verbesserung dieses Parameters (Compliance $0,55 \text{ ml} \cdot \text{cmH}_2\text{O}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ zur Baseline, $0,27 \text{ ml} \cdot \text{cmH}_2\text{O}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ im ALI, $0,38 \text{ ml} \cdot \text{cmH}_2\text{O}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ PFH- Ende, $0,34 \text{ ml} \cdot \text{cmH}_2\text{O}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ 2 h post PFH, Tab 4.4.1).

Der Beatmungsspitzenruck stieg in unserem Modell trotz Therapie an und es resultierte keine Erniedrigung nach PFH-Therapie (AWP_{Peak} 30 mbar (SHAM), 27 mbar (LPS), 27 mbar (PFH) zur Baseline vs. 37 mbar (SHAM), 53 mbar (LPS), 48 mbar (PFH) 6h post LPS, $p < 0,05$, Tab. 3.4, Abb. 3.4.1). Bei Bleyl et al. verringerte sich dieser im Anschluss an die Inhalation (AWP_{Peak} 42 cmH_2O im ALI, vs. 34 cmH_2O 2h post PFH) [20].

PFH besitzt eine sehr geringe Oberflächenspannung von $11,4 \text{ dyn} \cdot \text{cm}^{-1}$. Daraus lässt sich die Hypothese ableiten, PFH könne die Innenseite der Alveole „surfactant-ähnlich“ auskleiden und so die Oberflächenspannung der Alveole senken. Studienergebnisse zeigten, dass nach Partial Liquid Ventilation mit Perfluorocarbonen die Lungenmechanik signifikant verbessert wird. Gerade unreife Frühgeborene mit einem Mangel an Surfactant profitieren von einer PLV-Behandlung mit Perfluorocarbonen sowohl im Gasaustausch wie auch in der Lungenfunktion [68],[158],[76].

Im vorliegenden Modell wurde anhand unserer Messungen diese Hypothese zur Verbesserung der Lungenmechanik nicht bestätigt.

4.4.6 Pulmonalerterieller Vasotonus und Rechtsherzfunktion

Der mittlere Pulmonalarteriendruck (MPAP) stieg zur Messung 1h post LPS-Gabe signifikant über das Ausgangsniveau an (MPAP 22 mmHg (SHAM), 21 mmHg (LPS), 21 mmHg (PFH) zur Baseline vs. 24 mmHg (SHAM), 40 mmHg (LPS), 35 mmHg (PFH) 1h post LPS, $p < 0,05$, Tab. 3.5, Abb. 3.5.1). Die PFH-Vaporisation wirkte einer weiteren Erhöhung nicht entgegen. So stieg der MPAP in beiden Sepsis-Gruppen weiter an (MPAP 48 mmHg (LPS) vs. 49 mmHg (PFH) 6h post LPS, NS., Tab. 3.5, Abb. 3.5.1). Die signifikante Vergrößerung des Pulmonalarteriendruckes kann nicht durch eine zu invasive Methode der Messung des pulmonalen Vasotonus begründet werden, da in der SHAM-Gruppe dieser deutliche Druckanstieg im Verlauf ausblieb (MPAP 22 mmHg (SHAM) zur Baseline vs. 28 mmHg (SHAM) 6h post LPS, NS., Tab. 3.5, Abb. 3.5.1).

Die Messungen der pulmonalen Druck-Fluss-Beziehung zeigten einen signifikanten Anstieg des pulmonalen Widerstandes in beiden Sepsis-Gruppen. Die Geradensteigung der Widerstandsbeziehung erhöhte sich im Verlauf in den Sepsis-Gruppen signifikant gegenüber dem Ausgangswert (PA_{Slope} 3,9 mmHg · min · l⁻¹ (SHAM), 3,4 mmHg · min · l⁻¹ (LPS), 2,9 mmHg · min · l⁻¹ (PFH) zur Baseline vs. 5,0 mmHg · min · l⁻¹ (SHAM), 8,3 mmHg · min · l⁻¹ (LPS), 7,4 mmHg · min · l⁻¹ (PFH) 6h post LPS, $p < 0,05$, Tab 3.5, Abb. 3.5.5 - 3.5.13). Dies lässt sich über die sepsisbedingt zunehmende Rigidität des pulmonalen Gefäßbettes erklären. Gegen Ende der Versuchszeit stieg der Widerstand in der SHAM-Gruppe tendenziell an, was vermutlich auf die Beatmung zurückzuführen ist. Nach PFH-Vaporisation deutete sich eine Verringerung des pulmonalen Widerstandes an, doch blieb diese Tendenz ohne weitere Auswirkungen.

Die PFH-Vaporisation verbesserte den akuten Lungenschaden auch nicht hinsichtlich des kritischen pulmonalvaskulären Verschlussdruckes. Dieser Druck muss in der Lungenstrombahn überschritten werden, damit eine pulmonale Durchblutung stattfindet. Nach LPS-Gabe stieg der kritische pulmonale Verschlussdruck als Ausdruck des Permeabilitätslungenödemes signifikant über das Ausgangsniveau an. Durch die Therapie sank der Verschlussdruck nicht. In der SHAM-Gruppe wurden im Verlauf konstant physiologische Werte gemessen (PA_{Close} 10,9 mmHg (SHAM), 10,9 mmHg (LPS), 7,9 mmHg (PFH) zur Baseline vs. 14,7 mmHg (SHAM), 20,2 mmHg (LPS), 21,7 mmHg (PFH) 6h post LPS, Tab. 3.5, Abb. 3.5.4 - 3.5.13). In Hinblick auf den pulmonalen Vasotonus erbrachte die PFH-Vaporisation keinerlei Erfolg.

Durch die Erhöhung des pulmonalen Widerstandes resultierte eine erhebliche Rechtsherzbelastung. Als Verlaufsparemeter der rechtsventrikulären Vorlast wurde ein Anstieg des zentralen Venendruckes (ZVD) gemessen (ZVD 11 mmHg (SHAM), 10 mmHg (LPS), 15 mmHg (PFH) zur Baseline vs. 15,3 mmHg (SHAM), 20,5 mmHg (LPS), 19,0 mmHg (PFH) 6h post LPS, Tab. 3.5). Aufgrund der benötigten Katecholamingaben in beiden Sepsisgruppen wurden bezüglich des Herzindex sowie der rechtsventrikulären Ejektionsfraktion (RVEF) relativ konstante Werte gemessen (RVEF 42 % (SHAM), 40 % (LPS), 46 % (PFH) zur Baseline vs. 32 % (SHAM), 28 % (LPS), 30 % (PFH) 6h post LPS, Tab 3.5).

Ohne dies objektiv quantifizieren zu können imponierte dem Betrachter bei geöffnetem Thorax makroskopisch ein livider, eingeschränkt kontraktiler rechter Ventrikel.

4.4.7 Zusammenfassender Erklärungsansatz

Die Ergebnisse unserer Untersuchung stehen in großem Gegensatz zu denen der Arbeitsgruppe von Bleyl und Ragaller et al. [20]. Die beiden Studien unterscheiden sich jedoch im Tiermodell, im Versuchsprotokoll sowie in der Pathophysiologie des Lungenschadens.

Nachdem Gasaustausch und Lungenmechanik in anderen Untersuchungen positiv beeinflusst wurden, stellt sich die Frage, ob das Perfluorohexan nach Verwendung der Vaporisationsmethode bis in die Lunge gelangte. In der vorliegenden Untersuchung wurde die gleiche Methodik und Konzentration der PFH-Vaporisation wie in der Studie von Bleyl et al. verwendet. Diese Methode der Vaporisation wurde auch von Hübler et al. [80] erfolgreich angewandt.

Wie in Abschnitt 2.6 erläutert, führten wir einen radiologischen Depositionsnachweis durch und konnten in der Computertomographie der Lunge ein homogenes Verteilungsmuster der PFH-Deposition nachweisen. Um sicherzustellen, dass die intraalveoläre Flüssigkeit auf das PFH zurückzuführen ist, wurde es fluoro-spektroskopisch aus dem im Lungengewebe extrahiert und dargestellt.

Unsere Erkenntnis über das Verteilungsmuster deckt sich mit bisherigen Untersuchungen. In Studien zur Partial Liquid Ventilation wurden die Perfluorocarbone vorwiegend in den schwerkraftabhängigen Lungenarealen gesehen [72],[73].

Spieth et al. [165] verglichen in ihrer Arbeit das regionale Verteilungsmuster des PFH in der Lunge nach Vaporisation sowie nach Partial Liquid Ventilation. Nach PLV wurde vorwiegend in den abhängigen Lungenabschnitten eine Deposition nachgewiesen, wohingegen die Vaporisation von PFH besonders in den lageunabhängigen Lungenbezirken ihre Wirkung entfaltete. Insgesamt aber führte die PFH-Vaporisation zu einer homogeneren Verteilung. In den abhängigen Lungenbezirken verminderte die PFH-Vaporisation den alveolären Lungenschaden so effektiv wie die PLV. Diese Erkenntnisse bilden eine weitere Grundlage dafür, dass vaporisiertes PFH neben der pulmonal weniger traumatisierenden Applikationsform einen weiteren Vorteil in der Behandlung des akuten Lungenschadens bringt.

Nach einer Arbeit von Gama de Abreu et al. [29] ist von einem lungenprotektiven Effekt nach Therapie mit Perfluorohexan, inhalativ in Dosierungen von 2,5 %, 5 % und 10 %, sowie als PLV, auszugehen. Dies äußerte sich in verringerten Beatmungsdrücken sowie in einem histologisch gebesserten Gewebeschaden. Selbst mit niedrigen Dosierungen kann nach PFH-Applikation solch ein lungenprotektiver Effekt ausgelöst werden. Dies gelingt allerdings nur ohne Oxygenierungseffekt.

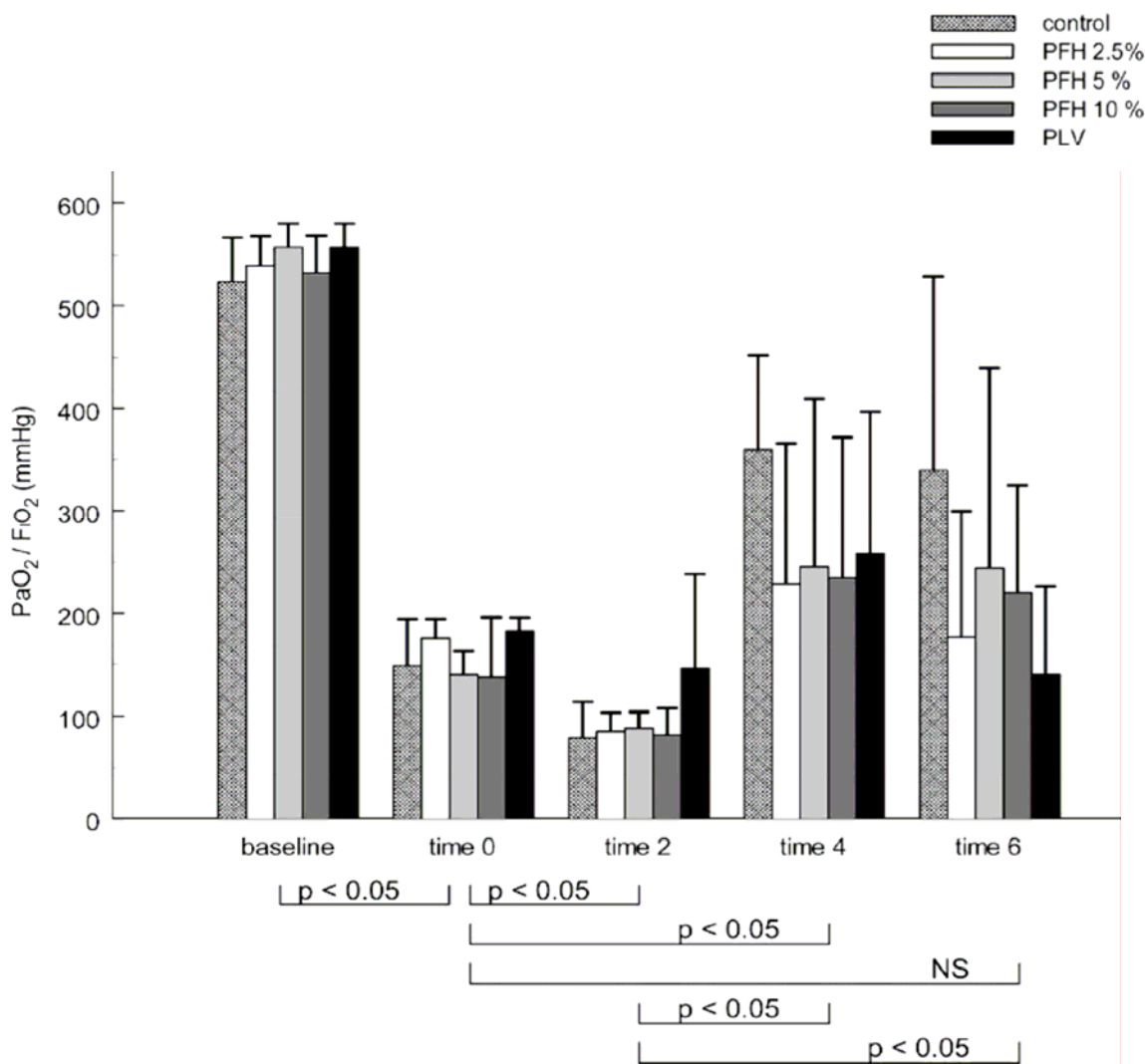


Abb. 4.4.7: Gasaustausch oder Gewebeprotektion?

Experimentell ausgelöstes ALI / ARDS über Ölsäure iv. – Therapie mit PFH 2,5 % vs 5 % vs 10 % p.i. vs. PLV. Obwohl ein lungenprotektiver Effekt in allen PFH-Gruppen nachgewiesen wurde, verbesserte sich die Oxygenierung nicht. In Parametern des Gasaustausches erzielte die Kontrollgruppe mit herkömmlicher Beatmungsform die besten Ergebnisse [29].

Aus anatomischer und physiologischer Sicht wird das Tiermodell des juvenilen Hausschweins dem Menschen als vergleichbar gesehen. Da für immunologische Untersuchungen der Spezies Schwein spezielle Immunoassays angeboten werden, wurden in unserer Studie zusätzlich die Auswirkungen auf die immunologische Entzündungsreaktion gemessen.

Um einen eventuellen Schaden, der durch die invasive Präparation entstanden sein könnte, auszuschließen, führten wir die Untersuchung zusätzlich an einer SHAM-Gruppe (Kontrollgruppe) durch. Diese Gruppe wurde präpariert und im weiteren Verlauf weder mit LPS-Endotoxin noch mit einer PFH-Vaporisation behandelt. Da die Messwerte in der SHAM-Gruppe im physiologischen Bereich stabil blieben, kann eine Beeinträchtigung der Ergebnisse durch invasive Präparation ausgeschlossen werden. Erst nach erfolgreicher Präparation wurde

in die Gruppen randomisiert, so dass auch während der chirurgischen Vorbereitung der Tiere eine untersucherunabhängige Objektivität gewährleistet werden konnte.

Die Wahl des LPS-induzierten Lungenschadens bewies sich als ein sehr stabiles, reproduzierbares Sepsis-Modell. Alle Tiere erreichten zum festgesetzten Zeitpunkt der PFH-Vaporisation einen definitionsgemäßen akuten Lungenschaden mit einem Horowitz-Quotienten von < 300 Torr.

Die Auslösung dieses Defektes durch intravenöse Gabe von LPS-Endotoxin wird als kliniknahes Modell für ein akutes Lungenversagen beschrieben [81],[45],[178]. Dabei setzt eine typische immunologisch vermittelte Entzündungsreaktion ein, die zum klassischen Bild des akuten Lungenversagens führt. Das LPS-Endotoxin wurde systemisch über den zentralvenösen Katheter verabreicht. Zusammengefasst kommt es zu einem vaskulären Endothelschaden der Lungenkapillaren mit capillary leak, zur Leukozytenauswanderung, Freisetzung von immunologischen Entzündungsmediatoren und schließlich zur alveolären Entzündungsreaktion.

Die inhalative PFH-Vaporisationstherapie setzt dagegen auf alveolärer Seite an. Auch Bleyl et al. verursachten den Lungenschaden über das rechte Atrium auf vaskulärer Seite. In diesem Ölsäure-Modell wurde keine immunologische Entzündungsreaktion, sondern ein toxischer Lungenschaden induziert [184],[60],[126],[95].

Wie kann der unterschiedliche Pathomechanismus des Lungenschadens zur Wirkung des vaporisierten PFH beitragen?

Es lässt sich die Hypothese ableiten, dass durch Ölsäure auf der alveolären Seite eine wesentlich größere Zerstörung hervorgerufen wird, bei der PFH seine physiko-chemischen Eigenschaften besser entfalten kann. Beim ölsäureinduzierten toxischen Lungenschaden wird die Alveolarmembran gänzlich zerstört. Dies bietet dem vaporisierten PFH die Möglichkeit sich direkt dem „verätzten“ Alveolarepithel aufzulagern und so den beschädigten Surfactant-Film zu ersetzen. Wenn sich größere Mengen PFH direkt an die gasaustauschenden Strukturen legen können, bedeutet das, dass mit dem PFH auch mehr angelagerter Sauerstoff direkt die gasaustauschenden Zielstrukturen erreicht und somit kapillär aufgenommen werden kann.

Der durch LPS verursachte Lungenschaden basiert auf einer Entzündungsreaktion, die nicht zu einem totalen Verlust des Alveolarepithels führt. Vermutlich entstehen bei diesem immunologischen Schaden nur vereinzelte „Löcher“ in der Alveolarmembran. Dies lässt die Überlegung zu, dass hier PFH seine Eigenschaften nicht voll entfalten kann. PFH kann den

beschriebenen „Seifenblaseneffekt“ auf der Alveoleninnenseite womöglich nur ausbilden, wenn die Alveolarmembran vollkommen destruiert ist.

Perfluorohexan tritt bereits bei Raumtemperatur in die gasförmige Phase über und wurde so dem Atemgas beigemischt. Wäre eine Anwärmung des vaporisierten PFH auf Körpertemperatur sinnvoll gewesen? Möglicherweise hätte dies einen positiven Effekt der Therapie begünstigt. Dagegen spricht, dass in den vorausgegangenen Studien nicht über Angaben bezüglich der Temperatur des Gases berichtet wurde und trotzdem Erfolge erzielt wurden. Zudem wird bei der Durchführung von Gasnarkosen im klinischen Alltag das Atemgasgemisch auch nicht angewärmt. Es diffundiert auf die vaskuläre Seite und entfaltet seine Wirkung.

Ein weiterer Diskussionspunkt der vorliegenden Untersuchung liegt in der richtigen Dosierung des Perfluorohexans. Die verwendete Dosis von inspiratorischen 18 vol% PFH wurde aus der bereits erfolgreich durchgeführten Studie von Bleyl et al. übernommen. Aus diesem Grund wäre ein Erfolg auch in unserer Studie zu erwarten gewesen. Eine Dosissteigerung des Perfluorohexans hätte eine weitere Reduktion des inspiratorischen Sauerstoffanteils bedeutet. Dies wäre von den septischen, im Gasaustausch sehr beeinträchtigten Tieren schwer toleriert worden. Aufgrund der differierenden Resultate der bisher durchgeführten Studien zur PFH-Vaporisationstherapie scheinen weitere Untersuchungen zur Dosisfindung und Vaporisationsdauer erforderlich.

Koch et al. führten in-vitro Experimente an mit LPS-Endotoxin stimulierten Alveolarmakrophagen durch. Dabei wiesen sie eine antiinflammatorische Wirkungskomponente des PFH nach. In der vorliegenden Studie wurden am in-vivo Inflammationsmodell auch Auswirkungen auf die Entzündungsreaktion untersucht. Es zeigten sich keinerlei antiinflammatorische Effekte nach PFH-Vaporisation.

Die Wirkungen der inhalativen Perfluorohexantherapie auf die immunologische Entzündungsreaktion werden von meiner Mitdotorandin Sabine Pallivathukal behandelt.

Insgesamt bleibt festzuhalten, dass die Probleme der Partial Liquid Ventilation nach inhalativer PFH-Therapie geringer ausgeprägt sind bzw. fehlen [90]. Nach PLV erhöht sich flüssigkeitsbedingt der interstitielle Druck auf die pulmonale Zirkulation, so dass durch Kompression der pulmonalarterielle Druck und Widerstand steigen, wodurch der Kreislauf beeinträchtigt wird.

Aufgrund des regional verminderten Blutflusses durch Beatmung mit PEEP oder möglicherweise aufgrund eines inadäquaten Volumenstatus wurde nach PLV vermehrt über metabolische Azidosen berichtet.

Wenn Perfluorocarbone nach PLV verdampfen, muss der PEEP zum Ausgleich des flüssigkeitsinduzierten PEEP erhöht werden um Atelektasen zu vermeiden. Möglicherweise wird ein verborgener Pneumothorax erst dann sichtbar. Diese Rebound-Phänomene nach Terminierung erschweren das Weaning.

Hirschl et al [74] beschrieben, dass Schleimproppen den Tubus verlegten und zur Bronchialtoilette bronchoskopisch entfernt werden mussten.

Über ineffektive Elimination von CO₂, die auf die erhöhte Viskosität des PFC zurückzuführen ist, wurde vorwiegend unter TLV berichtet. Dies kann durch adäquate Beatmungsmaschinen korrigiert werden.

PFC wird nicht metabolisch abgebaut, teils wird es über die Lunge abgeatmet und zu einem geringen Anteil über das RES phagozytiert. Die Elimination aus dem Körper erfolgt bei einer Halbwertszeit bis zu 500 Tagen ausgesprochen langsam. Es scheint keine Entzündungsreaktion induziert zu werden, was auf die chemische Inertheit der Substanz zurückzuführen ist. Allerdings müssen Substanzen, die so lange im Körper verweilen sorgfältig überwacht werden. Für die vaporisierte Anwendung spricht einerseits die geringere Applikationsmenge und zum anderen die Hypothese, dass es durch Abatmung schneller eliminiert wird und so einer toxischen Wirkung entgegengewirkt [90].

4.5 Schlußfolgerung

In der vorliegenden prospektiv randomisierten Studie wurde am tierexperimentellen Modell des juvenilen Hausschweines ein akuter Lungenschaden (ALI) mittels intravenöser Gabe von Lipopolysaccharid-Endotoxin aus *E. coli* (LPS) herbeigeführt. Es wurden die Wirkungen einer inhalativen Perfluorohexantherapie auf den Gasaustausch, den pulmonalen Gefäßtonus sowie die Rechtsherzfunktion untersucht.

Im Modell des endotoxininduzierten akuten Lungenschadens erzielte die Inhalation von vaporisiertem Perfluorohexan keine positiven Effekte. Im Gegensatz dazu stehen durchgeführte Untersuchungen, die vielversprechende Ergebnisse nach PFH-Vaporisation zeigten. In diesen Studien wurden andere Pathomechanismen zur Auslösung eines akuten Lungenschadens gewählt.

Nach wie vor stellt der akute Lungenschaden eine sehr häufige Komplikation der Sepsis dar. Als limitierender Faktor gilt dabei die schlechte Oxygenierungsmöglichkeit. Neuere

Untersuchungen zeigen, dass besonders Störungen der Lunge und des Gasaustausches die Entzündungsreaktion anderer Organe beeinflussen. Gerade die Verbesserung des pulmonalen Schadens hätte positive Auswirkungen auf die Entzündungsreaktion anderer Organe. Vor dem Hintergrund der Schwere des Krankheitsbildes des akuten Lungenschadens und der bisherigen Therapiemöglichkeiten hat die vorliegende Untersuchung besondere Bedeutung für die Zukunft.

Aus diesem Grund scheinen weitere Untersuchungen zum näheren Verständnis des Wirkmechanismus der Therapie mit vaporisiertem PFH erforderlich zu sein. Des Weiteren kann vermutet werden, dass bei unterschiedlichen Pathophysiologien des akuten Lungenschadens entsprechend Dosierungen modifiziert werden müssen. Somit könnten weitere Untersuchungen zur Dosisfindung zielbringend sein. Diese Studie hat gezeigt, dass die bisherigen Ergebnisse und Erkenntnisse der PFH-Vaporisation-Therapie am Tiermodell noch nicht auf den Menschen übertragbar sind.

5 Zusammenfassung

Das ARDS (acute respiratory distress syndrome / akutes Lungenversagen) stellt eine akute schwere unspezifische Entzündung der Lunge dar, die am häufigsten durch Sepsis ausgelöst wird. Bei einem Oxygenierungsindex von weniger als 200 mmHg spricht man von einem ARDS. Die mildere Form mit einem Oxygenierungsindex von weniger 300 mmHg wird ALI (acute lung injury / akuter Lungenschaden) bezeichnet. Das Hauptleitsymptom ist eine akute Dyspnoe. Infolge der eingeschränkten arteriellen Oxygenierung resultieren Hypoxämie und Tachypnoe. Aufgrund des Einstroms proteinreicher Flüssigkeit in die Alveole entsteht ein Lungenödem. Gleichzeitig entwickeln sich kaudalwärts Atelektasen.

Trotz Jahrzehnten der Forschung (vorwiegend zur Therapieoptimierung) beträgt die Letalität im klinischen ARDS nach wie vor rund 40 %. Es besteht weiter Handlungsbedarf für die Entwicklung neuer Konzepte. Ein solches Konzept ist die sogenannte Flüssigkeitsbeatmung oder Liquid Ventilation. Verwendet werden dazu vornehmlich Substanzen aus der Gruppe der Perfluorocarbone (halogenierte Kohlenwasserstoffe). Man nimmt an, dass Perfluorocarbone im ARDS infolge ihrer niedrigen Oberflächenspannung intraalveolär surfactantartige Effekte vermitteln und infolge ihres Lösungsvermögens für Gase Sauerstoffaufnahme und -transport positiv beeinflussen können. Die flüssigen Perfluorocarbone sind viskös und von hoher Dichte. Bei Beatmung mit PFC resultieren eine erschwerte Bronchialtoilette oder Liquido- und Pneumothoraces, was im klinischen ARDS inakzeptabel wäre.

Die Inhalation von verdampften Perfluorocarbonen könnte im besten Falle positive Effekte ohne Begleitrisiken am Patienten bewirken (geringere Applikationsmenge, keine Flüssigkeitsapplikation, unbehinderte Beatmung / Bronchialtoilette) und die Methode klinisch anwendbar machen. So konnte die Inhalation von verdampftem Perfluorohexan (PFH) im ölsäureinduzierten experimentellen ARDS eine nachhaltige Verbesserung von Gasaustausch und Lungenmechanik bewirken.

Der klinisch bedeutsamste Auslösefaktor für eine ARDS ist eine Sepsis. Im geschilderten Kontext ist nun das Ziel der hier vorgestellten Untersuchung, die Inhalation von PFH in einem kliniknahen Modell des Lungenschadens (ALI, s.o.) zu untersuchen. Ausgelöst wurde der akute Lungenschaden mittels intravenöser Gabe von Lipopolysaccharid aus *E. coli*. Es wurde randomisiert und prospektiv die Wirkungen einer inhalativen Perfluorohexantherapie

(PFH-Gruppe; n=7) auf den Gasaustausch, den pulmonalen Vasotonus sowie die Rechtsherzfunktion im Vergleich zu LPS (LPS-Gruppe; n=8) allein und im Vergleich zu SHAM-operierten Kontrolltieren (SHAM-Gruppe; n=7) untersucht.

Eine Stunde nach LPS-Gabe setzte eine systemische Inflammationsreaktion ein, die sich in einer Tachykardie, einer katecholaminpflichtigen Hypotension und einem ausgeprägten Volumenbedarf äußerte. Es entwickelte sich eine Oxygenierungsstörung mit Verminderung des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes unter 300 mmHg (F_{iO_2} 1,0). Die pulmonale Shuntdurchblutung stieg auf über 30 % an. Die Lungencompliance nahm ab (Anstieg der Beatmungsdrücke). Das Lungengewebe wurde deutlich geschädigt, es erhöhte sich der pulmonalvaskuläre Widerstand (pulmonalarterielle Druckwerte um 50 mmHg). Bedingt durch die erhöhte Nachlast setzte eine Rechtsherzinsuffizienz ein. Der PFH-Gruppe wurde inhalativ vaporisiertes Perfluorohexan (PFH, 18 vol%) verabreicht, was weder eine Verbesserung der systemischen Entzündungsreaktion, noch der Hämodynamik, des Gasaustausches, der Lungenmechanik, des pulmonalarteriellen Vasotonus oder der Rechtsherzfunktion bewirkte.

Im immunologisch-leukozytär ausgelösten experimentellen akuten Lungenschaden wurden keinerlei positive Effekte der inhalativen Perfluorohexan-Therapie nachgewiesen. Weitere Studien zur Aufklärung des Wirkmechanismus der Perfluorohexan-Vaporisations-Therapie in verschiedenen Modellen sowie Studien zur Dosisfindung werden erforderlich sein.

6 Anhang

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

AaDO ₂	Alveolo-arterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz
AaDCO ₂	Alveolo-arterielle Kohlenstoffdioxidpartialdruckdifferenz
ALI	Akuter Lungenschaden
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome; Akutes Lungenversagen
avDO ₂	Arterio-venöse Sauerstoffgehaltsdifferenz
AWP _{Mean}	Mittlerer Beatmungsdruck
AWP _{Peak}	Beatmungsspitzenndruck
Baseline	Ausgangsmessung
BSA	Body Surface Area, Körperoberfläche
CaO ₂	Arterieller Sauerstoffgehalt
C _{cap} O ₂	Pulmonalkapillärer Sauerstoffgehalt
CvO ₂	Gemischt-venöser Sauerstoffgehalt
CPP	Koronarer Perfusionsdruck
dAOP	Diastolischer Aortendruck
Derecruitment	Verhinderung des Alveolenkollaps
DO ₂ I	Sauerstoffangebot-Index
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
F _i O ₂	Inspiratorischer Sauerstoffgehalt
Horowitz-Quotient	Oxygenierungsindex (PaO ₂ / FiO ₂)
HZVI	Herzzeitvolumenindex
Intercept	Y-Achsenabschnitt
LPS-Gruppe	Gabe von LPS-Endotoxin i.v.
LVEDP	End-diastolischer linksventrikulärer Füllungsdruck
LVP	Mittlerer linksventrikulärer systolischer Füllungsdruck
MAP	Mittlerer Aortendruck
MPAP	Mittlerer pulmonalarterieller Druck
O ₂ ER	Sauerstoffextraktionsrate
PA _{Close}	Kritischer pulmonalvaskulärer Verschlußdruck
PA _{Flow}	Pulmonalarterieller Fluss

$P_{A_{Slope}}$	Geradensteigung des aktiven pulmonalern Widerstandes
$P_{alveolärCO_2}$	Alveolärer CO_2 -Gehalt
$P_{endexpiratorischCO_2}$	Endexpiratorischer CO_2 -Gehalt
P_aO_2	Arterieller Sauerstoffpartialdruck
P_vO_2	Gemischt-venöser Sauerstoffpartialdruck
PEEP	Positiver endexpiratorischer Druck
PFC	Perfluorocarbon
PFH	Perfluorohexan
PFH-Gruppe	Gabe von LPS-Endotoxin i.v. und PFH-Vaporisation
PLV	Partial Liquid Ventilation
PVRI	Pulmonaler Gefäßwiderstandsindex
$P_{Pulmonalis}$	Mittlerer pulmonalartrieller Blutdruck
$Q_{Pulmonalis}$	Pulmonalarterieller Fluss
Q_T / Q_S	Intrapulmonale Shuntfraktion
Q_T	Gesamter Blutfluss pro Zeiteinheit (entspricht dem HZV)
Q_S	Anteil von Q_T , der nicht am Gasaustausch teilnimmt
TLV	Total Liquid Ventilation
Recruitment	Rekrutierung von Alveolen
RVEDV	Rechtsventrikuläres end-diastolisches Volumen
RVEF	Rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion
SHAM-Gruppe	Kontrollgruppe
Sepsis-Gruppen	LPS- und PFH-Gruppe zusammen
Slope	Geradensteigung
SaO_2	Arterielle Sauerstoffsättigung
SvO_2	Gemischt-venöse Sauerstoffsättigung
SVRI	Systemischer Gefäßwiderstandsindex
VCO_2	CO_2 - Elimination
VO_2	Sauerstoffaufnahme
VO_2I	Sauerstoffaufnahme-Index
V_D/V_T	Quotient der Totraumventilation
ZVD	Zentralvenöser Druck

7 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1.2.1:	Gesunde Alveole	7
Abb. 1.2.2:	Erkennungssystem des angeborenen Immunsystems	8
Abb. 1.2.3:	Pathophysiologische Veränderungen der Alveole beim ARDS	11
Abb. 1.5.1:	Ableitung der Sauerstoffspannung auf dem Gehirn einer Maus	19
Abb. 1.5.2:	Perflubron™ - Phase I/II - (1995-1996)	22
Abb. 1.5.3:	Perflubron™ - Phase III - RCT - (1998-2000)	23
Abb. 1.6:	Vergleich des Sauerstofflösungsvermögens (CaO ₂)	24
Abb. 1.7.1:	Strukturformel von Perfluorohexan / PFH (C ₆ F ₁₄)	25
Abb. 1.7.2:	Strukturformel von Perfluorooctylbromid / Perflubron® (C ₈ F ₁₇ Br)	25
Abb. 1.7.3:	Bestandteile Wasserstoff und Fluor im Vergleich	26
Abb. 1.7.4:	Effekte der Halogenierung	26
Abb. 1.8:	PFH-Vaporisation beim ölsäureinduzierten Lungenschaden	27
Abb. 2.3:	Chirurgische Präparation	34
Abb. 2.5.1:	Kalibrierung der IRIA-Gasbank für PFH	36
Abb. 2.5.2:	Nachweis von PFH im expiratorischen Atemgas	36
Abb. 2.6.1:	Radiologischer Depositionsnachweis I	37
Abb. 2.6.2:	Radiologischer Depositionsnachweis II	38
Abb. 2.6.3:	Rekonstruktion der voxel-Daten des Lungengewebes	40
Abb. 2.7:	Übersicht über das Versuchsprotokoll mit Angabe der Messzeitpunkte	41
Abb. 2.8.1:	Prinzip einer Ultraschall-Transit-Time-Messung	43
Abb. 2.8.4:	Pulmonalvaskuläre Druck-Fluss-Beziehung	49
Abb. 2.8.5.1:	Temperaturverlauf an der Katheterspitze	50
Abb. 2.8.5.2:	Thermodilutionsmethode	51
Abb. 3.1.1:	Mittlerer arterieller Druck (MAP)	54
Abb. 3.1.2:	Gefäßwiderstandindex (SVRI)	54
Abb. 3.2.1:	Horowitz-Quotient ergibt sich aus (P _a O ₂ / FiO ₂)	59
Abb. 3.2.2:	Pulmonale Shuntfraktion	60
Abb. 3.3.1:	Sauerstoffangebotsindex (DO ₂ I)	64
Abb. 3.3.2:	Arterielle Laktatkonzentration	65
Abb. 3.4.1:	Beatmungsspitzendruck (AWP _{Peak})	70
Abb. 3.4.2:	Dynamische Compliance (Hubvolumen / Plateaudruck) der Lunge	70

Abb. 3.5.1: Mittlerer Pulmonalarteriendruck (MPAP).....	72
Abb. 3.5.2: Pulmonale Druck-Fluss-Beziehung I	74
Abb. 3.5.3: Pulmonale Druck-Fluss-Beziehung II	74
Abb. 3.5.5: SHAM-Gruppe Baseline-Messung.....	76
Abb. 3.5.6: SHAM-Gruppe 2h post LPS.....	76
Abb. 3.5.7: SHAM-Gruppe 6h post LPS.....	77
Abb. 3.5.8: LPS-Gruppe Baseline-Messung	77
Abb. 3.5.9: LPS-Gruppe 2h post LPS	78
Abb. 3.5.10: LPS-Gruppe 6h post LPS	78
Abb. 3.5.11: PFH-Gruppe Baseline-Messung.....	79
Abb. 3.5.12: PFH-Gruppe 2h post LPS	79
Abb. 3.5.13: PFH-Gruppe 6h post LPS	80
Abb. 4.3.1: Lungenhistologie	89
Abb. 4.4.7: Gasaustausch oder Gewebeprotektion?.....	104

8 Tabellenverzeichnis

Tab. 1.5: Geschichtlicher Abriss der Liquid Ventilation	21
Tab. 1.7: Physiko-chemische Eigenschaften	26
Tab. 1.9: Experimenteller Lungenschaden	29
Tab. 3.1: Hämodynamische Parameter	55
Tab. 3.1: Hämodynamische Parameter	56
Tab. 3.1: Hämodynamische Parameter	57
Tab. 3.2: Gasaustausch	61
Tab. 3.2: Gasaustausch	62
Tab. 3.3: Globalparameter des Sauerstofftransportes	66
Tab. 3.3: Globalparameter des Sauerstofftransportes	67
Tab. 3.3: Globalparameter des Sauerstofftransportes	68
Tab. 3.4: Lungenmechanik	71
Tab. 3.5: Pulmonaler Vasotonus und Rechtsherzfunktion	82
Tab. 3.5: Pulmonaler Vasotonus und Rechtsherzfunktion	83
Tab. 4.4.1: Wirkung der PFH-Vaporisation an unterschiedlichen Modellen	96

9 Literaturverzeichnis

1. Aktories K, Förstermann U, Hofmann F, Starke K: **Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie**. 9. Auflage edition. München Jena: Elsevier Urban & Fischer; 2005.
2. Alexis NE, Lay JC, Almond M, Bromberg PA, Patel DD, Peden DB: **Acute LPS inhalation in healthy volunteers induces dendritic cell maturation in vivo**. *J Allergy Clin Immunol* 2005, **115**(2):345-350.
3. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GP, Lorenzi-Filho G, Kairalla RA, Deheinzelin D, Munoz C, Oliveira R *et al*: **Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome**. *N Engl J Med* 1998, **338**(6):347-354.
4. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, Schettino Gde P, Lorenzi Filho G, Kairalla RA, Deheinzelin D, Morais C, Fernandes Ede O, Takagaki TY *et al*: **Beneficial effects of the "open lung approach" with low distending pressures in acute respiratory distress syndrome. A prospective randomized study on mechanical ventilation**. *Am J Respir Crit Care Med* 1995, **152**(6 Pt 1):1835-1846.
5. Annane D, Sebille V, Charpentier C, Bollaert PE, Francois B, Korach JM, Capellier G, Cohen Y, Azoulay E, Troche G *et al*: **Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock**. *JAMA* 2002, **288**(7):862-871.
6. Anzueto A, Baughman RP, Guntupalli KK, Weg JG, Wiedemann HP, Raventos AA, Lemaire F, Long W, Zaccardelli DS, Pattishall EN: **Aerosolized surfactant in adults with sepsis-induced acute respiratory distress syndrome**. *Exosurf Acute Respiratory Distress Syndrome Sepsis Study Group*. *N Engl J Med* 1996, **334**(22):1417-1421.
7. Artigas A, Bernard GR, Carlet J, Dreyfuss D, Gattinoni L, Hudson L, Lamy M, Marini JJ, Matthay MA, Pinsky MR *et al*: **The American-European Consensus Conference**

- on ARDS, part 2. Ventilatory, pharmacologic, supportive therapy, study design strategies and issues related to recovery and remodeling. *Intensive Care Med* 1998, **24**(4):378-398.
8. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE: **Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. The Lancet, Saturday 12 August 1967.** *Crit Care Resusc* 2005, **7**(1):60-61.
 9. Ashburner J, Friston KJ: **Voxel-based morphometry--the methods.** *Neuroimage* 2000, **11**(6 Pt 1):805-821.
 10. Astiz ME, Rackow EC: **Septic shock.** *Lancet* 1998, **351**(9114):1501-1505.
 11. Bannerman DD, Goldblum SE: **Direct effects of endotoxin on the endothelium: barrier function and injury.** *Lab Invest* 1999, **79**(10):1181-1199.
 12. Barbas CS, de Matos GF, Pincelli MP, da Rosa Borges E, Antunes T, de Barros JM, Okamoto V, Borges JB, Amato MB, de Carvalho CR: **Mechanical ventilation in acute respiratory failure: recruitment and high positive end-expiratory pressure are necessary.** *Curr Opin Crit Care* 2005, **11**(1):18-28.
 13. Bein T, Weber F, Philipp A, Prasser C, Pfeifer M, Schmid FX, Butz B, Birnbaum D, Taeger K, Schlitt HJ: **A new pumpless extracorporeal interventional lung assist in critical hypoxemia/hypercapnia.** *Crit Care Med* 2006, **34**(5):1372-1377.
 14. Beldi G, Bosshard A, Hess OM, Althaus U, Walpoth BH: **Transit time flow measurement: experimental validation and comparison of three different systems.** *Ann Thorac Surg* 2000, **70**(1):212-217.
 15. Bercker S, Busch T, Donaubaueer B, Schreiter D, Kaisers U: **[Mechanical ventilation and fluid management in acute lung injury. Effects on gas exchange and hemodynamics].** *Anaesthesist* 2009, **58**(4):410-414.
 16. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, Lamy M, Legall JR, Morris A, Spragg R: **The American-European Consensus Conference on**

- ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination.** *Am J Respir Crit Care Med* 1994, **149**(3 Pt 1):818-824.
17. Bernard GR, Wheeler AP, Arons MM, Morris PE, Paz HL, Russell JA, Wright PE: **A trial of antioxidants N-acetylcysteine and procysteine in ARDS. The Antioxidant in ARDS Study Group.** *Chest* 1997, **112**(1):164-172.
 18. Bernard GR, Wheeler AP, Russell JA, Schein R, Summer WR, Steinberg KP, Fulkerson WJ, Wright PE, Christman BW, Dupont WD *et al*: **The effects of ibuprofen on the physiology and survival of patients with sepsis. The Ibuprofen in Sepsis Study Group.** *N Engl J Med* 1997, **336**(13):912-918.
 19. Bleyl JU, Ragaller M, Tscho U, Regner M, Hubler M, Kanzow M, Vincent O, Albrecht M: **Changes in pulmonary function and oxygenation during application of perfluorocarbon vapor in healthy and oleic acid-injured animals.** *Crit Care Med* 2002, **30**(6):1340-1347.
 20. Bleyl JU, Ragaller M, Tscho U, Regner M, Kanzow M, Hubler M, Rasche S, Albrecht M: **Vaporized perfluorocarbon improves oxygenation and pulmonary function in an ovine model of acute respiratory distress syndrome.** *Anesthesiology* 1999, **91**(2):461-469.
 21. Bleyl JU, Tscho U, Regner M, Vicent O, Hubler M, de Abreu MG, Koch T, Albrecht DM, Ragaller M: **[Reduction in the aggressiveness of ventilation by inhalation of perfluorohexane after therapy of oleic acid-induced respiratory failure].** *Anaesthesist* 2004, **53**(2):137-143.
 22. Borg T, Alvfors A, Gerdin B, Modig J: **A porcine model of early adult respiratory distress syndrome induced by endotoxaemia.** *Acta Anaesthesiol Scand* 1985, **29**(8):814-830.
 23. Briegel J, Forst H, Haller M, Schelling G, Kilger E, Kuprat G, Hemmer B, Hummel T, Lenhart A, Heyduck M *et al*: **Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock: a prospective, randomized, double-blind, single-center study.** *Crit Care Med* 1999, **27**(4):723-732.

24. Brigham KL, Meyrick B: **Endotoxin and lung injury**. *Am Rev Respir Dis* 1986, **133**(5):913-927.
25. Brun-Buisson C, Minelli C, Bertolini G, Brazzi L, Pimentel J, Lewandowski K, Bion J, Romand JA, Villar J, Thorsteinsson A *et al*: **Epidemiology and outcome of acute lung injury in European intensive care units. Results from the ALIVE study**. *Intensive Care Med* 2004, **30**(1):51-61.
26. Buckley RH: **Primary immunodeficiency diseases due to defects in lymphocytes**. *N Engl J Med* 2000, **343**(18):1313-1324.
27. Clark LC, Jr., Gollan F: **Survival of mammals breathing organic liquids equilibrated with oxygen at atmospheric pressure**. *Science* 1966, **152**(730):1755-1756.
28. Czabanka M, Peter C, Martin E, Walther A: **Microcirculatory endothelial dysfunction during endotoxemia--insights into pathophysiology, pathologic mechanisms and clinical relevance**. *Curr Vasc Pharmacol* 2007, **5**(4):266-275.
29. de Abreu MG, Quelhas AD, Spieth P, Brauer G, Knels L, Kasper M, Pino AV, Bleyl JU, Hubler M, Bozza F *et al*: **Comparative effects of vaporized perfluorohexane and partial liquid ventilation in oleic acid-induced lung injury**. *Anesthesiology* 2006, **104**(2):278-289.
30. Dehring D: **Sheep and Pigs as Animal Models of Bacteremia**. *Berlin Heidelberg New York: Springer*; 1993.
31. Deja M, Lojewski C, Hommel M, Menk M, Weimann J: **[Epidemiology and Pathophysiology of the acute respiratory distress syndrome (ARDS)]**. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2008, **43**(11-12):758-766; quiz 768.
32. Derdak S, Mehta S, Stewart TE, Smith T, Rogers M, Buchman TG, Carlin B, Lowson S, Granton J: **High-frequency oscillatory ventilation for acute respiratory distress syndrome in adults: a randomized, controlled trial**. *Am J Respir Crit Care Med* 2002, **166**(6):801-808.

33. Dodds W: **The Pig Model for Biomedical Research.** *Fed Proc* 1982, **41**:247-256.
34. Dreyfuss D, Soler P, Basset G, Saumon G: **High inflation pressure pulmonary edema. Respective effects of high airway pressure, high tidal volume, and positive end-expiratory pressure.** *Am Rev Respir Dis* 1988, **137**(5):1159-1164.
35. Ducas J, Duval D, Dasilva H, Boiteau P, Prewitt RM: **Treatment of canine pulmonary hypertension: effects of norepinephrine and isoproterenol on pulmonary vascular pressure-flow characteristics.** *Circulation* 1987, **75**(1):235-242.
36. Ducas J, Girling L, Schick U, Prewitt RM: **Pulmonary vascular effects of hydralazine in a canine preparation of pulmonary thromboembolism.** *Circulation* 1986, **73**(5):1050-1057.
37. Ducas J, Stitz M, Gu S, Schick U, Prewitt RM: **Pulmonary vascular pressure-flow characteristics. Effects of dopamine before and after pulmonary embolism.** *Am Rev Respir Dis* 1992, **146**(2):307-312.
38. Estevez AG, Jordan J: **Nitric oxide and superoxide, a deadly cocktail.** *Ann N Y Acad Sci* 2002, **962**:207-211.
39. Falke KJ, Pontoppidan H, Kumar A, Leith DE, Geffin B, Laver MB: **Ventilation with end-expiratory pressure in acute lung disease.** *J Clin Invest* 1972, **51**(9):2315-2323.
40. Fialkow L, Vieira SR, Fernandes AK, Silva DR, Bozzetti MC: **Acute lung injury and acute respiratory distress syndrome at the intensive care unit of a general university hospital in Brazil. An epidemiological study using the American-European Consensus Criteria.** *Intensive Care Med* 2002, **28**(11):1644-1648.
41. Fishman AP: **Pulmonary Circulation:** *Lippincott Williams and Wilkins*; 1985.
42. Fuhrman BP, Paczan PR, DeFrancis M: **Perfluorocarbon-associated gas exchange.** *Crit Care Med* 1991, **19**(5):712-722.

43. Fujino Y, Kirmse M, Hess D, Kacmarek RM: **The effect of mode, inspiratory time, and positive end-expiratory pressure on partial liquid ventilation.** *Am J Respir Crit Care Med* 1999, **159**(4 Pt 1):1087-1095.
44. Gadek JE, DeMichele SJ, Karlstad MD, Pacht ER, Donahoe M, Albertson TE, Van Hoozen C, Wennberg AK, Nelson JL, Noursalehi M: **Effect of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants in patients with acute respiratory distress syndrome. Enteral Nutrition in ARDS Study Group.** *Crit Care Med* 1999, **27**(8):1409-1420.
45. Garber BG, Hebert PC, Yelle JD, Hodder RV, McGowan J: **Adult respiratory distress syndrome: a systemic overview of incidence and risk factors.** *Crit Care Med* 1996, **24**(4):687-695.
46. Gartner SL, Sieckmann DG, Kang YH, Watson LP, Homer LD: **Effects of lipopolysaccharide, lipid A, lipid X, and phorbol ester on cultured bovine endothelial cells.** *Lab Invest* 1988, **59**(2):181-191.
47. Gattinoni L, Agostoni A, Pesenti A, Pelizzola A, Rossi GP, Langer M, Vesconi S, Uziel L, Fox U, Longoni F *et al*: **Treatment of acute respiratory failure with low-frequency positive-pressure ventilation and extracorporeal removal of CO₂.** *Lancet* 1980, **2**(8189):292-294.
48. Gattinoni L, Caironi P, Cressoni M, Chiumello D, Ranieri VM, Quintel M, Russo S, Patroniti N, Cornejo R, Bugedo G: **Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome.** *N Engl J Med* 2006, **354**(17):1775-1786.
49. Gattinoni L, Pelosi P, Crotti S, Valenza F: **Effects of positive end-expiratory pressure on regional distribution of tidal volume and recruitment in adult respiratory distress syndrome.** *Am J Respir Crit Care Med* 1995, **151**(6):1807-1814.
50. Gattinoni L, Tognoni G, Pesenti A, Taccone P, Mascheroni D, Labarta V, Malacrida R, Di Giulio P, Fumagalli R, Pelosi P *et al*: **Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure.** *N Engl J Med* 2001, **345**(8):568-573.

51. Gauger PG, Pranikoff T, Schreiner RJ, Moler FW, Hirschl RB: **Initial experience with partial liquid ventilation in pediatric patients with the acute respiratory distress syndrome.** *Crit Care Med* 1996, **24**(1):16-22.
52. Gonet B: **Solving problems fluorine 19F with NMR spectroscopy.** *Med Sci Monit* 2001, **7**(3):489-495.
53. Goss CH, Brower RG, Hudson LD, Rubenfeld GD: **Incidence of acute lung injury in the United States.** *Crit Care Med* 2003, **31**(6):1607-1611.
54. Graham R, Skoog C, Oppenheimer L, Rabson J, Goldberg HS: **Critical closure in the canine pulmonary vasculature.** *Circ Res* 1982, **50**(4):566-572.
55. Greenspan JS, Wolfson MR, Rubenstein SD, Shaffer TH: **Liquid ventilation of human preterm neonates.** *J Pediatr* 1990, **117**(1 Pt 1):106-111.
56. Greenspan JS, Wolfson MR, Rubenstein SD, Shaffer TH: **Liquid ventilation of preterm baby.** *Lancet* 1989, **2**(8671):1095.
57. Grega GJ, Adamski SW: **The role of venular endothelial cells in the regulation of macromolecular permeability.** *Microcirc Endothelium Lymphatics* 1988, **4**(2):143-167.
58. Gregory TJ, Longmore WJ, Moxley MA, Whitsett JA, Reed CR, Fowler AA, 3rd, Hudson LD, Maunder RJ, Crim C, Hyers TM: **Surfactant chemical composition and biophysical activity in acute respiratory distress syndrome.** *J Clin Invest* 1991, **88**(6):1976-1981.
59. Gregory TJ, Steinberg KP, Spragg R, Gadek JE, Hyers TM, Longmore WJ, Moxley MA, Cai GZ, Hite RD, Smith RM *et al*: **Bovine surfactant therapy for patients with acute respiratory distress syndrome.** *Am J Respir Crit Care Med* 1997, **155**(4):1309-1315.
60. Griffith BP, Carroll RG, Hardesty RL, Peel RL, Borovetz HS: **Selected lobar injury after infusion of oleic acid.** *J Appl Physiol* 1979, **47**(4):706-711.

61. Habler O, Kleen M, Hutter J, Podtschaske A, Tiede M, Kemming G, Welte M, Corso C, Batra S, Keipert P *et al*: **IV perflubron emulsion versus autologous transfusion in severe normovolemic anemia: effects on left ventricular perfusion and function.** *Res Exp Med (Berl)* 1998, **197**(6):301-318.
62. Habler O, Kleen M, Messmer K: **Clinical potential of intravenously administered perfluorocarbons.** *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* 1997, **111**:256-258.
63. Habler OP, Kleen MS, Hutter JW, Podtschaske AH, Tiede M, Kemming GI, Welte MV, Corso CO, Batra S, Keipert PE *et al*: **Hemodilution and intravenous perflubron emulsion as an alternative to blood transfusion: effects on tissue oxygenation during profound hemodilution in anesthetized dogs.** *Transfusion* 1998, **38**(2):145-155.
64. Hasinoff I, Ducas J, Schick U, Prewitt RM: **Pulmonary vascular pressure-flow characteristics in canine pulmonary embolism.** *J Appl Physiol* 1990, **68**(2):462-467.
65. Hemmila MR, Rowe SA, Boules TN, Miskulin J, McGillicuddy JW, Schuerer DJ, Haft JW, Swaniker F, Arbabi S, Hirschl RB *et al*: **Extracorporeal life support for severe acute respiratory distress syndrome in adults.** *Ann Surg* 2004, **240**(4):595-605; discussion 605-597.
66. Hernan LJ, Fuhrman BP, Kaiser RE, Penfil S, Foley C, Papo MC, Leach CL: **Perfluorocarbon-associated gas exchange in normal and acid-injured large sheep.** *Crit Care Med* 1996, **24**(3):475-481.
67. Hirano S, Rees RS, Yancy SL, Welsh MJ, Remick DG, Yamada T, Hata J, Gilmont RR: **Endothelial barrier dysfunction caused by LPS correlates with phosphorylation of HSP27 in vivo.** *Cell Biol Toxicol* 2004, **20**(1):1-14.
68. Hirschl R: *Experience in Liquid Ventilation. Volume 30: Springer Verlag; 1997.*
69. Hirschl RB, Conrad S, Kaiser R, Zwischenberger JB, Bartlett RH, Booth F, Cardenas V: **Partial liquid ventilation in adult patients with ARDS: a multicenter phase I-II trial. Adult PLV Study Group.** *Ann Surg* 1998, **228**(5):692-700.

70. Hirschl RB, Croce M, Gore D, Wiedemann H, Davis K, Zwischenberger J, Bartlett RH: **Prospective, randomized, controlled pilot study of partial liquid ventilation in adult acute respiratory distress syndrome.** *Am J Respir Crit Care Med* 2002, **165**(6):781-787.
71. Hirschl RB, Merz SI, Montoya JP, Parent A, Wolfson MR, Shaffer TH, Bartlett RH: **Development and application of a simplified liquid ventilator.** *Crit Care Med* 1995, **23**(1):157-163.
72. Hirschl RB, Overbeck MC, Parent A, Hernandez R, Schwartz S, Dosanjh A, Johnson K, Bartlett RH: **Liquid ventilation provides uniform distribution of perfluorocarbon in the setting of respiratory failure.** *Surgery* 1994, **116**(2):159-167; discussion 167-158.
73. Hirschl RB, Parent A, Tooley R, McCracken M, Johnson K, Shaffer TH, Wolfson MR, Bartlett RH: **Liquid ventilation improves pulmonary function, gas exchange, and lung injury in a model of respiratory failure.** *Ann Surg* 1995, **221**(1):79-88.
74. Hirschl RB, Pranikoff T, Gauger P, Schreiner RJ, Dechert R, Bartlett RH: **Liquid ventilation in adults, children, and full-term neonates.** *Lancet* 1995, **346**(8984):1201-1202.
75. Hirschl RB, Pranikoff T, Wise C, Overbeck MC, Gauger P, Schreiner RJ, Dechert R, Bartlett RH: **Initial experience with partial liquid ventilation in adult patients with the acute respiratory distress syndrome.** *JAMA* 1996, **275**(5):383-389.
76. Hirschl RB, Tooley R, Parent AC, Johnson K, Bartlett RH: **Improvement of gas exchange, pulmonary function, and lung injury with partial liquid ventilation. A study model in a setting of severe respiratory failure.** *Chest* 1995, **108**(2):500-508.
77. Hite RD, Morris PE: **Acute respiratory distress syndrome: pharmacological treatment options in development.** *Drugs* 2001, **61**(7):897-907.
78. Holt JP, Rhode EA, Kines H: **Ventricular volumes and body weight in mammals.** *Am J Physiol* 1968, **215**(3):704-715.

79. Hubler M, Souders JE, Shade ED, Polissar NL, Bleyl JU, Hlastala MP: **Effects of perfluorohexane vapor on relative blood flow distribution in an animal model of surfactant-depleted lung injury.** *Crit Care Med* 2002, **30**(2):422-427.
80. Hubler M, Souders JE, Shade ED, Polissar NL, Schimmel C, Hlastala MP: **Effects of vaporized perfluorocarbon on pulmonary blood flow and ventilation/perfusion distribution in a model of acute respiratory distress syndrome.** *Anesthesiology* 2001, **95**(6):1414-1421.
81. Hudson LD, Milberg JA, Anardi D, Maunder RJ: **Clinical risks for development of the acute respiratory distress syndrome.** *Am J Respir Crit Care Med* 1995, **151**(2 Pt 1):293-301.
82. Hudson LD, Steinberg KP: **Epidemiology of acute lung injury and ARDS.** *Chest* 1999, **116**(1 Suppl):74S-82S.
83. Hyers T: **Risk factors and outcome in ARDS.** *Berlin: Springer-Verlag Berlin; 1994.*
84. Institutes of Laboratory Animal Resources CoLS, National Research Council: **Guide for the Use and Care of Laboratory Animals.** *Washington, DC: National Academy Press; 1996.*
85. Jackson JC, Standaert TA, Truog WE, Hodson WA: **Full-tidal liquid ventilation with perfluorocarbon for prevention of lung injury in newborn non-human primates.** *Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol* 1994, **22**(4):1121-1132.
86. Jager LJ, Noth U, Haase A, Lutz J: **Half-life of perfluorooctylbromide in inner organs determined by fast ¹⁹F-NMR imaging.** *Adv Exp Med Biol* 1994, **361**:129-134.
87. Jasper AC, Soohoo SL, Goldberg HS: **Relationship of arterial wedge pressure to closing pressure in the pulmonary circulation.** *Am Rev Respir Dis* 1986, **134**(5):879-884.

88. Jepsen S, Herlevsen P, Knudsen P, Bud MI, Klausen NO: **Antioxidant treatment with N-acetylcysteine during adult respiratory distress syndrome: a prospective, randomized, placebo-controlled study.** *Crit Care Med* 1992, **20**(7):918-923.
89. Kacmarek RM, Wiedemann HP, Lavin PT, Wedel MK, Tutuncu AS, Slutsky AS: **Partial liquid ventilation in adult patients with acute respiratory distress syndrome.** *Am J Respir Crit Care Med* 2006, **173**(8):882-889.
90. Kaisers U, Kelly KP, Busch T: **Liquid ventilation.** *Br J Anaesth* 2003, **91**(1):143-151.
91. Kemming G, Kisch-Wedel H, Flondor M, Hofstetter C, Kreyling W, Thein E, Meisner F, Bruhn S, Zwissler B: **Improved ventricular function during inhalation of PGI(2) aerosol partly relies on enhanced myocardial contractility.** *Eur Surg Res* 2005, **37**(1):9-17.
92. Kemming GI, Meisner FG, Kleen M, Habler OP: **Calculation is unsuitable for determination of O₂-consumption (VO₂) in case of O₂-supply-dependency.** *Eur J Med Res* 2002, **7**(4):139-148.
93. Kemming GI, Meisner FG, Kleen M, Meier JM, Tillmanns J, Hutter JW, Wojtczyk CJ, Packert KB, Bottino D, Habler OP: **Hyperoxic ventilation at the critical haematocrit.** *Resuscitation* 2003, **56**(3):289-297.
94. Kemming GI, Meisner FG, Meier J, Tillmanns J, Thein E, Eriskat J, Habler OP: **Hyperoxic ventilation at the critical hematocrit: effects on myocardial perfusion and function.** *Acta Anaesthesiol Scand* 2004, **48**(8):951-959.
95. King EG, Wagner WW, Jr., Ashbaugh DG, Latham LP, Halsey DR: **Alterations in pulmonary microanatomy after fat embolism. In vivo observations via thoracic window of the oleic acid-embolized canine lung.** *Chest* 1971, **59**(5):524-530.
96. Kisch-Wedel H, Kemming G, Meisner F, Flondor M, Kuebler WM, Bruhn S, Koehler C, Zwissler B: **The prostaglandins epoprostenol and iloprost increase left ventricular contractility in vivo.** *Intensive Care Med* 2003, **29**(9):1574-1583.

97. Koch T, Ragaller M, Haufe D, Hofer A, Grosser M, Albrecht DM, Kotzsch M, Luther T: **Perfluorohexane attenuates proinflammatory and procoagulatory response of activated monocytes and alveolar macrophages.** *Anesthesiology* 2001, **94**(1):101-109.
98. Kopp R, Kuhlen R, Max M, Rossaint R: **[Evidence-based medicine of the acute respiratory distress syndrome].** *Anaesthetist* 2003, **52**(3):195-203.
99. Kubes P, Ward PA: **Leukocyte recruitment and the acute inflammatory response.** *Brain Pathol* 2000, **10**(1):127-135.
100. Kumar A, Falke KJ, Geffin B, Aldredge CF, Laver MB, Lowenstein E, Pontoppidan H: **Continuous positive-pressure ventilation in acute respiratory failure.** *N Engl J Med* 1970, **283**(26):1430-1436.
101. Kylstra JA, Tissing MO, van der M: **Of mice as fish.** *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1962, **8**:378-383.
102. Lachmann B: **Open up the lung and keep the lung open.** *Intensive Care Med* 1992, **18**(6):319-321.
103. Lamm WJ, Graham MM, Albert RK: **Mechanism by which the prone position improves oxygenation in acute lung injury.** *Am J Respir Crit Care Med* 1994, **150**(1):184-193.
104. Lapinsky SE, Aubin M, Mehta S, Boiteau P, Slutsky AS: **Safety and efficacy of a sustained inflation for alveolar recruitment in adults with respiratory failure.** *Intensive Care Med* 1999, **25**(11):1297-1301.
105. Laudi S, Busch T, Bercker S, Donaubaueer B, Kaisers U: **[Therapeutic options for patients with acute lung injury].** *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2007, **42**(11):794-799.
106. Leeman M, Lejeune P, Closset J, Vachiery JL, Melot C, Naeije R: **Nature of pulmonary hypertension in canine oleic acid pulmonary edema.** *J Appl Physiol* 1990, **69**(1):293-298.

107. Levy MM: **Optimal peep in ARDS. Changing concepts and current controversies.** *Crit Care Clin* 2002, **18**(1):15-33, v-vi.
108. Lewandowski K, Metz J, Deutschmann C, Preiss H, Kuhlen R, Artigas A, Falke KJ: **Incidence, severity, and mortality of acute respiratory failure in Berlin, Germany.** *Am J Respir Crit Care Med* 1995, **151**(4):1121-1125.
109. Lewandowski K, Rossaint R, Pappert D, Gerlach H, Slama KJ, Weidemann H, Frey DJ, Hoffmann O, Keske U, Falke KJ: **High survival rate in 122 ARDS patients managed according to a clinical algorithm including extracorporeal membrane oxygenation.** *Intensive Care Med* 1997, **23**(8):819-835.
110. Liebers V, Raulf-Heimsoth M, Bruning T: **Health effects due to endotoxin inhalation (review).** *Arch Toxicol* 2008, **82**(4):203-210.
111. Lodato RF, Michael JR, Murray PA: **Multipoint pulmonary vascular pressure-cardiac output plots in conscious dogs.** *Am J Physiol* 1985, **249**(2 Pt 2):H351-357.
112. Lowe KC: **Synthetic oxygen transport fluids based on perfluorochemicals: applications in medicine and biology.** *Vox Sang* 1991, **60**(3):129-140.
113. Lundin S, Mang H, Smithies M, Stenqvist O, Frostell C: **Inhalation of nitric oxide in acute lung injury: results of a European multicentre study. The European Study Group of Inhaled Nitric Oxide.** *Intensive Care Med* 1999, **25**(9):911-919.
114. Maggiorini M, Brimiouille S, De Canniere D, Delcroix M, Naeije R: **Effects of pulmonary embolism on pulmonary vascular impedance in dogs and minipigs.** *J Appl Physiol* 1998, **84**(3):815-821.
115. Malik AB: **Pulmonary microembolism.** *Physiol Rev* 1983, **63**(3):1114-1207.
116. Manert W, Haller M, Briegel J, Hummel T, Kilger E, Polasek J, Forst H, Peter K: **[Venovenous extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) with a heparin-lock bypass system. An effective addition in the treatment of acute respiratory failure (ARDS)].** *Anaesthetist* 1996, **45**(5):437-448.

117. Martin GS, Moss M, Wheeler AP, Mealer M, Morris JA, Bernard GR: **A randomized, controlled trial of furosemide with or without albumin in hypoproteinemic patients with acute lung injury.** *Crit Care Med* 2005, **33**(8):1681-1687.
118. Max M, Kuhlen R, Lopez F, Reyle-Hahn SM, Baumert JH, Rossaint R: **Combining partial liquid ventilation and prone position in experimental acute lung injury.** *Anesthesiology* 1999, **91**(3):796-803.
119. Meduri GU, Headley AS, Golden E, Carson SJ, Umberger RA, Kelso T, Tolley EA: **Effect of prolonged methylprednisolone therapy in unresolving acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial.** *JAMA* 1998, **280**(2):159-165.
120. Meisner FG, Kemming GI, Habler OP, Kleen MS, Tillmanns JH, Hutter JW, Bottino DA, Thein E, Meier JM, Wojtczyk CJ *et al*: **Diaspirin crosslinked hemoglobin enables extreme hemodilution beyond the critical hematocrit.** *Crit Care Med* 2001, **29**(4):829-838.
121. Michaels AJ, Schriener RJ, Kolla S, Awad SS, Rich PB, Reickert C, Younger J, Hirschl RB, Bartlett RH: **Extracorporeal life support in pulmonary failure after trauma.** *J Trauma* 1999, **46**(4):638-645.
122. Mitzner W: **Hepatic outflow resistance, sinusoid pressure, and the vascular waterfall.** *Am J Physiol* 1974, **227**(3):513-519.
123. Mitzner W, Sylvester JT: **Hypoxic vasoconstriction and fluid filtration in pig lungs.** *J Appl Physiol* 1981, **51**(5):1065-1071.
124. Morris AH, Wallace CJ, Menlove RL, Clemmer TP, Orme JF, Jr., Weaver LK, Dean NC, Thomas F, East TD, Pace NL *et al*: **Randomized clinical trial of pressure-controlled inverse ratio ventilation and extracorporeal CO2 removal for adult respiratory distress syndrome.** *Am J Respir Crit Care Med* 1994, **149**(2 Pt 1):295-305.
125. Moss M, Mannino DM: **Race and gender differences in acute respiratory distress syndrome deaths in the United States: an analysis of multiple-cause mortality data (1979- 1996).** *Crit Care Med* 2002, **30**(8):1679-1685.

126. Motohiro A, Furukawa T, Yasumoto K, Inokuchi K: **Mechanisms involved in acute lung edema induced in dogs by oleic acid.** *Eur Surg Res* 1986, **18**(1):50-57.
127. Naeije R, Lejeune P, Leeman M, Melot C, Closset J: **Pulmonary vascular responses to surgical chemodenervation and chemical sympathectomy in dogs.** *J Appl Physiol* 1989, **66**(1):42-50.
128. Naeije R, Lejeune P, Leeman M, Melot C, Deloof T: **Effects of propofol on pulmonary and systemic arterial pressure-flow relationships in hyperoxic and hypoxic dogs.** *Br J Anaesth* 1989, **62**(5):532-539.
129. Naeije R, Lejeune P, Leeman M, Melot C, Deloof T: **Pulmonary arterial pressure-flow plots in dogs: effects of isoflurane and nitroprusside.** *J Appl Physiol* 1987, **63**(3):969-977.
130. Neergard von K: **Neue Auffassungen über einen Grundbegriff der Atemmechanik.** *Volume 66: Z Gesamte Exp Med;* 1929.
131. Network: **Ketoconazole for early treatment of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. The ARDS Network.** *JAMA* 2000, **283**(15):1995-2002.
132. Network: **Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network.** *N Engl J Med* 2000, **342**(18):1301-1308.
133. NN: **Randomized, placebo-controlled trial of lisofylline for early treatment of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. {No authors listed}.** *Crit Care Med* 2002, **30**(1):1-6.
134. Noth U, Jager LJ, Lutz J, Haase A: **Fast 19F-NMR imaging in vivo using FLASH-MRI.** *Magn Reson Imaging* 1994, **12**(1):149-153.
135. Nunn JF: **Nunn's applied respiratory physiology.** *Cambridge: Butterworth Heinemann;* 1993.

136. O'Neill LA: **TLRs: Professor Mechnikov, sit on your hat.** *Trends Immunol* 2004, **25**(12):687-693.
137. Pace JB: **Influence of carotid occlusion of pulmonary vascular resistance in anesthetized dogs.** *Proc Soc Exp Biol Med* 1978, **158**(2):215-219.
138. Pappert D BM: **Lagerung in der Intensivmedizin.** *Intensivmedizin und Notfallmedizin* 2002, **39**(5):478-484.
139. Pelosi P, Cadringer P, Bottino N, Panigada M, Carrieri F, Riva E, Lissoni A, Gattinoni L: **Sigh in acute respiratory distress syndrome.** *Am J Respir Crit Care Med* 1999, **159**(3):872-880.
140. Pepe PE, Hudson LD, Carrico CJ: **Early application of positive end-expiratory pressure in patients at risk for the adult respiratory-distress syndrome.** *N Engl J Med* 1984, **311**(5):281-286.
141. Piehl MA, Brown RS: **Use of extreme position changes in acute respiratory failure.** *Crit Care Med* 1976, **4**(1):13-14.
142. Putensen C, Mutz NJ, Putensen-Himmer G, Zinserling J: **Spontaneous breathing during ventilatory support improves ventilation-perfusion distributions in patients with acute respiratory distress syndrome.** *Am J Respir Crit Care Med* 1999, **159**(4 Pt 1):1241-1248.
143. Putensen C, Zech S, Wrigge H, Zinserling J, Stuber F, Von Spiegel T, Mutz N: **Long-term effects of spontaneous breathing during ventilatory support in patients with acute lung injury.** *Am J Respir Crit Care Med* 2001, **164**(1):43-49.
144. Quartin AA, Schein RM, Kett DH, Peduzzi PN: **Magnitude and duration of the effect of sepsis on survival. Department of Veterans Affairs Systemic Sepsis Cooperative Studies Group.** *JAMA* 1997, **277**(13):1058-1063.
145. Quintel M, Meinhardt J, Waschke KF: **[Partial liquid ventilation].** *Anaesthesist* 1998, **47**(6):479-489.

146. Ragaller M, Bleyl JU, Koch T, Albrecht DM: **[From isoflurane to perfluorohexane? Perfluorocarbons--therapeutic strategies in acute lung failure]**. *Anaesthetist* 2000, **49**(4):291-301.
147. Ranieri VM, Suter PM, Tortorella C, De Tullio R, Dayer JM, Brienza A, Bruno F, Slutsky AS: **Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial**. *JAMA* 1999, **282**(1):54-61.
148. Riess JG: **Perfluorocarbon-based oxygen delivery**. *Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol* 2006, **34**(6):567-580.
149. Riess JG: **Understanding the fundamentals of perfluorocarbons and perfluorocarbon emulsions relevant to in vivo oxygen delivery**. *Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol* 2005, **33**(1):47-63.
150. Rorden C, Brett M: **Stereotaxic display of brain lesions**. *Behav Neurol* 2000, **12**(4):191-200.
151. Rossaint R, Falke KJ, Lopez F, Slama K, Pison U, Zapol WM: **Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome**. *N Engl J Med* 1993, **328**(6):399-405.
152. Rossaint R, Gerlach H, Schmidt-Ruhnke H, Pappert D, Lewandowski K, Steudel W, Falke K: **Efficacy of inhaled nitric oxide in patients with severe ARDS**. *Chest* 1995, **107**(4):1107-1115.
153. Rossaint R, Werner C, Zwißler B: **Die Anästhesiologie**. Berlin Heidelberg: Springer; 2004.
154. Rubenfeld GD: **Epidemiology of acute lung injury**. *Crit Care Med* 2003, **31**(4 Suppl):S276-284.
155. Salim A, Martin M, Constantinou C, Sangthong B, Brown C, Kasotakis G, Demetriades D, Belzberg H: **Acute respiratory distress syndrome in the trauma intensive care unit: Morbid but not mortal**. *Arch Surg* 2006, **141**(7):655-658.

156. Schuster DP: **What is acute lung injury? What is ARDS?** *Chest* 1995, **107**(6):1721-1726.
157. Shaffer TH, Rubenstein D, Moskowitz D, Delivoria-Papadopoulos M: **Gaseous exchange and acid-base balance in premature lambs during liquid ventilation since birth.** *Pediatr Res* 1976, **10**(4):227-231.
158. Shaffer TH, Wolfson MR, Clark LC, Jr.: **Liquid ventilation.** *Pediatr Pulmonol* 1992, **14**(2):102-109.
159. Shaffer TH, Wolfson MR, Greenspan JS, Hoffman RE, Davis SL, Clark LC, Jr.: **Liquid ventilation in premature lambs: uptake, biodistribution and elimination of perfluorodecalin liquid.** *Reprod Fertil Dev* 1996, **8**(3):409-416.
160. Shoukas AA, Brunner MJ, Frankle AE, Greene AS, Kallman CH: **Carotid sinus baroreceptor reflex control and the role of autoregulation in the systemic and pulmonary arterial pressure-flow relationships of the dog.** *Circ Res* 1984, **54**(6):674-682.
161. Simmons RS, Berdine GG, Seidenfeld JJ, Prihoda TJ, Harris GD, Smith JD, Gilbert TJ, Mota E, Johanson WG, Jr.: **Fluid balance and the adult respiratory distress syndrome.** *Am Rev Respir Dis* 1987, **135**(4):924-929.
162. Smart B: **Physical and physiochemical properties, Chemistry of Organic Flourine Compounds II - A Critical Review -.** *Washington DC: ACS Monograph 187 (American Chemical Society); 1995.*
163. Smith I, White PF, Nathanson M, Gouldson R: **Propofol. An update on its clinical use.** *Anesthesiology* 1994, **81**(4):1005-1043.
164. Soohoo SL, Goldberg HS, Graham R, Jasper AC: **Zone 2 and zone 3 pulmonary blood flow.** *J Appl Physiol* 1987, **62**(5):1982-1988.
165. Spieth PM, Knels L, Kasper M, Domingues Quelhas A, Wiedemann B, Lupp A, Hubler M, Neto AG, Koch T, Gama de Abreu M: **Effects of vaporized**

- perfluorohexane and partial liquid ventilation on regional distribution of alveolar damage in experimental lung injury.** *Intensive Care Med* 2007, **33**(2):308-314.
166. Spragg RG, Gilliard N, Richman P, Smith RM, Hite RD, Pappert D, Robertson B, Curstedt T, Strayer D: **Acute effects of a single dose of porcine surfactant on patients with the adult respiratory distress syndrome.** *Chest* 1994, **105**(1):195-202.
167. Steinberg KP, Hudson LD, Goodman RB, Hough CL, Lanken PN, Hyzy R, Thompson BT, Ancukiewicz M: **Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome.** *N Engl J Med* 2006, **354**(16):1671-1684.
168. Stoll C, Haller M, Briegel J, Meier M, Manert W, Hummel T, Heyduck M, Lenhart A, Polasek J, Bullinger M *et al*: **[Health-related quality of life. Long-term survival in patients with ARDS following extracorporeal membrane oxygenation (ECMO)].** *Anaesthetist* 1998, **47**(1):24-29.
169. Suter PM, Fairley B, Isenberg MD: **Optimum end-expiratory airway pressure in patients with acute pulmonary failure.** *N Engl J Med* 1975, **292**(6):284-289.
170. Tamaoki J, Takeyama K, Yamawaki I, Kondo M, Konno K: **Lipopolysaccharide-induced goblet cell hypersecretion in the guinea pig trachea: inhibition by macrolides.** *Am J Physiol* 1997, **272**(1 Pt 1):L15-19.
171. Tobin MJ: **Advances in mechanical ventilation.** *N Engl J Med* 2001, **344**(26):1986-1996.
172. Tutuncu AS, Faithfull NS, Lachmann B: **Comparison of ventilatory support with intratracheal perfluorocarbon administration and conventional mechanical ventilation in animals with acute respiratory failure.** *Am Rev Respir Dis* 1993, **148**(3):785-792.
173. Uchiba M, Okajima K, Murakami K: **Effects of various doses of antithrombin III on endotoxin-induced endothelial cell injury and coagulation abnormalities in rats.** *Thromb Res* 1998, **89**(5):233-241.

174. Valta P, Uusaro A, Nunes S, Ruokonen E, Takala J: **Acute respiratory distress syndrome: frequency, clinical course, and costs of care.** *Crit Care Med* 1999, **27**(11):2367-2374.
175. Vincent JL: **The measurement of right ventricular ejection fraction.** *Intensive Care World* 1990, **7**(3):333-336.
176. Vincent JL, Thirion M, Brimiouille S, Lejeune P, Kahn RJ: **Thermodilution measurement of right ventricular ejection fraction with a modified pulmonary artery catheter.** *Intensive Care Med* 1986, **12**(1):33-38.
177. Walmrath D, Schneider T, Schermuly R, Olschewski H, Grimminger F, Seeger W: **Direct comparison of inhaled nitric oxide and aerosolized prostacyclin in acute respiratory distress syndrome.** *Am J Respir Crit Care Med* 1996, **153**(3):991-996.
178. Ware LB, Matthay MA: **The acute respiratory distress syndrome.** *N Engl J Med* 2000, **342**(18):1334-1349.
179. West JB: **Respiratory Physiology - The Essentials.** 4th ed. edition. Baltimore: Williams & Wilkins; 1989.
180. West JB, Dollery CT, Naimark A: **Distribution of blood flow in isolated lung; Relation to vascular and alveolar pressures.** *J Appl Physiol* 1964, **19**:713-724.
181. Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, Hayden D, deBoisblanc B, Connors AF, Jr., Hite RD, Harabin AL: **Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury.** *N Engl J Med* 2006, **354**(24):2564-2575.
182. Winternitz M, Smith G: **Preliminary studies in intratracheal therapy.** New Haven: Yale Univ Press; 1920.
183. Zapol WM, Snider MT: **Pulmonary hypertension in severe acute respiratory failure.** *N Engl J Med* 1977, **296**(9):476-480.
184. Zwissler B, Forst H, Ishii K, Messmer K: **A new experimental model of ARDS and pulmonary hypertension in the dog.** *Res Exp Med (Berl)* 1989, **189**(6):427-438.

185. Zwissler B, Kemming G, Habler O, Kleen M, Merkel M, Haller M, Briegel J, Welte M, Peter K: **Inhaled prostacyclin (PGI₂) versus inhaled nitric oxide in adult respiratory distress syndrome.** *Am J Respir Crit Care Med* 1996, **154**(6 Pt 1):1671-1677.

10 Danksagung

Nach Abschluss der Arbeit gilt mein persönlicher und herzlicher Dank:

Herrn Prof. Dr. med. h.c. mult. K. Meßmer für die freundliche Aufnahme an das Institut für Chirurgische Forschung der Ludwig-Maximilians-Universität in München.

Herrn Prof. Dr. med. B. Zwißler für die Überlassung des Themas, sein ständiges Interesse an der Arbeit sowie für die Anleitung in der Arbeitsgruppe.

Herrn PD Dr. med. habil. G. Kemming für die freundliche Aufnahme in die Arbeitsgruppe, die persönliche Unterstützung und begeisternde Motivation. Durch sein Engagement vermittelte er mir umfangreiche Fähigkeiten, die beim Erstellen der Arbeit erforderlich waren. Seine Ausbildung bereichert mein Leben weiterhin.

Frau Dr. H. Kisch-Wedel für die freundliche Aufnahme in die Arbeitsgruppe und Ihre Hilfsbereitschaft.

Herrn Dr. med. M. Flonder für die Mitarbeit bei den Experimenten.

Meiner Ko-Doktorandin Sabine Pallivathukal für ihre freundschaftliche Kollegialität und Hilfsbereitschaft.

Den Mitarbeitern des Instituts für Chirurgische Forschung, insbesondere Frau Alke Schropp, Frau Gudrun Höbel, Frau Silvia Münzing sowie Frau Brigitte Blount und ihrem Team für die Unterstützung bei der Durchführung der Versuche.

Meiner Familie und meinem Freund für die liebevolle Unterstützung und Rücksicht.