Universitätsklinikum Ulm
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. Klaus-Michael Debatin
Sektion Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin
Leiter: Prof. Dr. med. Helmut D. Hummler

Einfluss von permissiver Hyperkapnie auf den Gasaustausch, die Lungenschädigung und die Hämodynamik am Versuchstier mit schwerem „Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) “

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität Ulm

vorgelegt von
Marc Robin Mendler
aus Berlin

Ulm 2013

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Helmut Hummler
2. Berichterstatter: Prof. Dr. Enrico Calzia

Tag der Promotion: 16.01.2014

Meiner Familie

Abkürzungsverzeichnis ……...VI

1. Einleitung ……1

2. Material und Methoden …… 12

2.1. Versuchstiere ……....12

2.2. Vorbereitung des Versuches ……..12

2.2.1. Ablauf / Intubation …… 12

2.2.2. Narkose .....…….. ……... 13

2.2.3. Respiratoreinheit / Beatmungsregime / Atemwegsdruck..…. 13

2.2.4. Erhaltungsinfusion ……... 14

2.2.5. Anlage der zentralen Zugänge / Messung des zentralen Venendrucks, des arteriellen Blutrucks und Bestimmung des Herzzeitvolumens .....…… 15

2.2.6. EKG / Ösophagusdruck ……..……..……...17

2.2.7. Trepanation, Sondenanlage, Messung der intrazerebralen Perfusion und des intrazerebralen Drucks …..…...…… 17

2.2.8. Blutgasanalysen ……..……19

2.2.9. Blutentnahmen ….……19

2.2.10. Datenaufzeichnung ……20

2.3. „Baseline vor BAL“ ……...22

2.4. Bronchoalveoläre Lavage (initial) ……..22

2.5. „Baseline nach BAL“ …….. 24

2.6. 6 h-Messintervall ……..…….. 25

2.6.1. Ablauf ……..…….. 25

2.6.2. Unterstützung der Hämodynamik ……..……27

2.6.3. Kompensation der Azidose ……..…….. 27

2.7. Obduktion …… 27

2.7.1. Ablauf ……..……...27

2.7.2. Bronchoalveoläre Lavage (terminal) ……....29

2.8. Untersuchung der Lungen ……30

2.8.1. Quotient Feucht- / Trockengewicht …….…….. 30

2.8.2. Makroskopische Beurteilung ……..……...30

2.8.3. Mikroskopische Beurteilung ……... 31

2.9. Statistik / Berechnungen……32
2.9.1. Berechnung der Lungencompliance ……..……32
2.9.2. Berechnung von Sauerstoffangebot / Sauerstoff-Differenz…32
2.9.3. Fallzahlberechnung ……..……..... 33
2.9.4. Statistische Bewertung der Ergebnisse ……..…… 33
2.9.5. Zielkriterien ……..…… 34

3. Ergebnisse 35
3.1. Mortalität ..……..... 35
3.2. Körpergewicht ..……..... 35
3.3. „Baseline“-Werte ……... 35
3.4. Quotient Feucht- / Trockengewicht ..……39
3.5. Lungengewebe …….. ……. 39
3.6. Bronchoalveoläre Lavage ……...43
3.7. Blutgasanalysen ……. 49
3.8. Sauerstoffstatus ……..……... 57
3.9. Elektrolyte ……. 62
3.10. Metabolische Parameter ……68
3.11. Proteinbestimmung ……..……72
3.12. Hämodynamische Parameter ……... 73
3.13. Atmungsmechanik ……..……81
3.14. Intrazerebrale Perfusion / Intrakranieller Druck……... 86
3.15. Blutproben ……. ……... 88
3.16. Unterstützung Hämodynamik / Kompensation der Azidose ……. 98

4. Diskussion 101
4.1. Gründe für die Anwendung dieses Tiermodells …..……... 101
4.2. Diskussion der Messwerte ……..... 102
4.3. Schlussfolgerung ……..……124

5. Zusammenfassung ……...126

6. Literaturverzeichnis ……128

7. Anhang …… 139

Verwendete Abkürzung

Δ	Delta (Differenz)
°C	Grad Celsius
µg	Mikrogramm
µl	Mikroliter
ARDS	acute respiratory distress syndrome
$avDO_2$	arterio-venöse Sauerstoff-Differenz
BAL	bronchoalveoläre Lavage
BE	base excess / Blutentnahme
BGA	Blutgasanalyse
BL	Baseline
BPU	Blood Perfusion Units
cAMP	Cyclisches Adenosinmonophosphat
CH	Charrière
C_i	inspiratorische Compliance
cmH_2O	Zentimeter Wassersäule
CPAP	continuous positive airway pressure
dl	Deziliter
DO_2	Sauerstoffangebot
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
EKG	Elektrokardiogramm
f	Frequenz
FiO_2	fraktionelle Sauerstoffkonzentration der Inspirationsluft
FR	French
G	Gauge
g	Gramm
h	hour
H^+	Wasserstoff-Ionen
HF	Herzfrequenz
HFOV	high frequency oscillation ventilation
Hk	Hämatokrit
HZV	Herzzeitvolumen
ICD10	international classification of diseases, version 10
ID	Innendurchmesser

IE	Internationale Einheit
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
L:D	Licht- / Dunkelverhältnis
MAD	mittlerer arterieller Blutdruck
mg	Milligramm
min	Minute
ml	Milliliter
mmHG	Millimeter Quecksilbersäule
mmol	Millimol
N_2	Stickstoff
NaCl	Natrium-Chlorid
$NaHCO_3$	Natriumhydrogencarbonat
NF-κB	nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells
$paCO_2$	arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck
paO_2	arterieller Sauerstoffpartialdruck
Paw	Atemwegsdruck
PAWP	pulmonary artery wedge pressure
PB	Barometerdruck
Pe	Ösophagusdruck
PEEP	positive end-expiratory pressure
pH	potentia Hydrogenii
R	Resistance
RDS	respiratory distress syndrome
RQ	Respiratorischer Quotient
SaO_2	arterielle Sauerstoffsättigung
SD	Standardabweichung
SpO_2	transkutan bestimmte arterielle Sauerstoffsättigung
SSW	Schwangerschaftswoche
TIVA	total intravenöse Anästhesie
TNFα	Tumornekrosefaktor-alpha
TRIS	Tris(hydroxymethyl)-aminomethan
U	Umdrehungen
V_t	Tidalvolumen
ZVD	zentraler Venendruck

1. Einleitung

Erstmalig Verwendung fand der Begriff des „acute respiratory distress syndrome (ARDS)“ im Jahre 1967. ASHBAUGH et al. (Ashbaugh et al. 1967) charakterisierten damit ein Krankheitsbild, das Sie an elf Erwachsenen, sowie einem jugendlichen Patienten ihrer Intensivstation beobachten konnten. Diesen Patienten war gemeinsam, dass Sie in Assoziation mit einer schweren Erkrankung bzw. eines Traumas klinische Symptome wie schwere Dyspnoe, Tachypnoe und Zyanose zeigten, die sich durch die alleinige Gabe von Sauerstoff nicht deutlich verbessern ließen. Hinzu traten eine verminderte thorakopulmonale Compliance und bilaterale diffuse Infiltrate in der anterior-posterior angefertigten Röntgenaufnahme des Thorax.

MURRAY et al. (Murray et al. 1988) erweiterten die bestehende Definition 1988, indem sie verschiedene Ausprägungen der Lungenschädigung mittels einer Schweregradeinteilung, dem sog. „lung injury score“, klassifizierten. Erstmals stand damit ein Werkzeug zur Verfügung, standardisierte Populationen für kontrolliert durchgeführte Studien zu rekrutieren.

Schlussendlich wurde 1992 auf einer Amerikanisch-Europäischen Konsensus-Konferenz das ARDS in eine bis 2011 verwendete Definition gefasst: „Das ARDS ist eine besonders schwere Verlaufsform der akuten Lungenschädigung, welche ihrerseits ein entzündliches Syndrom mit gesteigerter Permeabilität ist. Es ist vergesellschaftet mit einer Konstellation aus klinischen, radiologischen und physiologischen Abnormitäten, die mit linksatrialer oder pulmonalkapillärer Hypertension einhergehen können, aber nicht hierdurch erklärbar sind. Es ist durch das Auftreten folgender Elemente charakterisiert und präzisiert (Bernard et al. 1994):

- akuter Beginn
- Horowitz-Oxygenierungsindex: $paO_2/FiO_2 \leq 200$ mmHg unabhängig von einem vorhandenen PEEP-Niveau
- Bilateral vorhandene Infiltrate in der anterior-posterior durchgeführten Röntgenaufnahme des Thorax
- Pulmonalarteriolärer Verschlussdruck (PAWP, Wedge-Druck) < 18 mmHg oder fehlender klinischer Anhalt für eine vorhandene Linksherzinsuffizienz“

Bei einem Oxygenierungsindex zwischen 200 und 300 mmHg und ansonsten identischen Kriterien würde es sich laut Definition um ein „ALI (acute lung injury)“ handeln. Im Jahr 2011 wurde diese Definition erneut durch eine Amerikanisch-Europäische Konsensus-Konferenz (European Society of Intensive Care Medicine, American Thoracic Society, Society of Critical Care Medicine) der nun erweiterten Datenlage angepasst, um hierdurch eine bessere Identifizierung möglicher Krankheitsfälle, eine optimierte Therapie, sowie eine verbesserte Prognoseabschätzung vornehmen zu können (siehe Abbildung 1). Dabei wurde der PEEP mit in die Definition aufgenommen.

Table 3. The Berlin Definition of Acute Respiratory Distress Syndrome

	Acute Respiratory Distress Syndrome
Timing	Within 1 week of a known clinical insult or new or worsening respiratory symptoms
Chest imaging[a]	Bilateral opacities—not fully explained by effusions, lobar/lung collapse, or nodules
Origin of edema	Respiratory failure not fully explained by cardiac failure or fluid overload Need objective assessment (eg, echocardiography) to exclude hydrostatic edema if no risk factor present
Oxygenation[b]	
Mild	200 mm Hg < PaO_2/FIO_2 ≤ 300 mm Hg with PEEP or CPAP ≥5 cm H_2O[c]
Moderate	100 mm Hg < PaO_2/FIO_2 ≤ 200 mm Hg with PEEP ≥5 cm H_2O
Severe	PaO_2/FIO_2 ≤ 100 mm Hg with PEEP ≥5 cm H_2O

Abbreviations: CPAP, continuous positive airway pressure; FIO_2, fraction of inspired oxygen; PaO_2, partial pressure of arterial oxygen; PEEP, positive end-expiratory pressure.
[a] Chest radiograph or computed tomography scan.
[b] If altitude is higher than 1000 m, the correction factor should be calculated as follows: [PaO_2/FIO_2 × (barometric pressure/760)].
[c] This may be delivered noninvasively in the mild acute respiratory distress syndrome group.

Abbildung 1: Definition des ARDS der ARDS Definition Task Force. (ARDS Definition Task Force et al., 2012, S. 2530)

Epidemiologische Daten über das ARDS berichten von einer Inzidenz zwischen 5 und 80 Fällen pro 100.000 Personen-Jahre bzw. 10 - 58 pro 100.000 Einwohner (Cortes et al. 2012, Hecker et al. 2008), wobei sich die Spannbreite mit der methodischen Unschärfe, der Auswahl der Fälle, der zu Grunde liegenden unterschiedlichen Definitionen, aber auch mit regionalen Unterschieden, wie Bevölkerungsdichte, Konsumgewohnheiten oder Therapieentscheidungen, die möglicherweise ein ARDS begünstigen, erklären lässt. Definitionsprobleme resultierten z.B. bislang aus der Frage, was als akuter Beginn gewertet werden kann, nach welchen Kriterien die Bewertung der Röntgenaufnahme erfolgt, sowie bei welchen Vorgaben des FiO_2 die Bestimmung des Oxygenierungsindex

erfolgen sollte, bzw. wie der Einfluss eines PEEP zu werten ist. Dass es sich bei einem ARDS um eine potentiell lebensbedrohliche Erkrankung handelt, wird anhand der Daten für die Mortalität bzw. die Überlebensraten deutlich. Es wird eine Mortalität in der Größenordung von ca. 30 - 70 % in der Literatur angegeben (Cortes et al. 2012), wenn gleich diese in neueren Untersuchungen an Erwachsenen rückläufig erscheint (Zambon et al. 2008), in aktuellen Berichten aber immer noch mit größer als 30 % beziffert wird (ARDS Definition Task Force et al. 2012, Phua et al. 2009). Interessanterweise beinhaltete die viel zitierte Arbeit von ASHBOUGH et al. aus dem Jahr 1967 ebenfalls eine Überlebensrate von nur 42 % (Ashbaugh et al. 1967), welche sich in ähnlichen Bereichen bewegt. Eine europäische Datenbank für ARDS-Patienten im Kindesalter weist für die Jahre 1994 bis 1996 eine Mortalität von 41 % bzw. für die Jahre 1997 - 1999 von 34 % auf, sowie von 59 % bzw. 51 % in der Subgruppe immunsupprimierter Patienten (Bindl et al. 2001). Eine weitere Arbeit berichtet von einer Mortalitätsrate von ca. 22 % innerhalb eines pädiatrischen Kollektivs (Flori et al. 2005). Wenn man die aktuellen Zahlen der Krankenhausstatistik bzw. deren Diagnosedaten des statistischen Bundesamtes zu Grunde legt, so lässt sich für die ICD-10 Diagnose J80, also für das Atemnotsyndrom des Erwachsenen (ARDS), eine durchschnittliche Verweildauer von ca. 21 Tagen für das Jahr 2010 in Deutschland erheben. Das ist ca. die dreifache Dauer der durchschnittlichen Verweildauer aller Fälle in demselben Zeitraum. Dieselbe Datenquelle weist ebenfalls für den gleichen Zeitraum eine errechnete Letalität von ca. 40 % für das ARDS aus (Statistisches Bundesamt-Krankenhausstatistik http://www.gbe-bbund.de/gbe10/express.prc_expr?p_aid=31884432&p_uid=gast&p_sprachkz=D&p_var=0&nummer=550&p_indsp=&p_ityp=H&p_hlpnr=2&p_lfd_nr=1&p_sprache=D&p_news=&p_janein=J). Zu dieser hohen Mortalitätsrate tritt außerdem eine nicht unbeträchtliche Morbidität überlebender Patienten hinzu, die nach überstandener Erkrankung von einer ausgeprägten Beeinträchtigung ihrer Lebensqualität berichten (Angus et al. 2001). Eine weitere, von HOPKINS et al. durchgeführte Studie ergab bei allen überlebenden Erkrankten kognitive Störungen zum Zeitpunkt der Entlassung, welche bei bis 80 % der Patienten noch ein Jahr später nachzuweisen waren (Hopkins et al. 1999). In Kenntnis dessen, dass dem ARDS kein isoliertes ätiologisches Korrelat zuzuordnen ist, sondern im Prinzip eine schwere Allgemeinerkrankung als möglicher Auslöser in Betracht zu ziehen ist, so lassen sich doch Faktoren beschreiben bei denen überzufällig häufig

ein ARDS auftritt. Dem Alter des Patienten kommt dabei eine wichtige Rolle zu, was sowohl die Inzidenz, als auch die Letalität betrifft, die mit steigendem Lebensalter ansteigt (Brun-Buisson et al. 2004). Das Risiko zu erkranken ist im Vergleich zu Jüngeren zwischen dem 60. und 69 Lebensjahr erhöht, nimmt dann allerdings wieder mit steigendem Alter ab, um bei Patienten die das 80. Lebensjahr überschritten haben, wieder das Niveau der 13 - 19 jährigen zu erreichen (Johnston et al. 2003).

Weitere Risikofaktoren liegen in chronischem Alkoholmissbrauch (Moss et al. 1996), sowie der Zugehörigkeit zu bestimmten ethnischen Gruppen begründet, wobei Personen mit nicht weißer Hautfarbe eine höhere Letalität aufweisen (TenHoor et al. 2001).

Außerdem konnte gezeigt werden, dass bei Männern im Gegensatz zu Frauen eine höhere Inzidenz besteht, ein ARDS zu entwickeln. Ebenfalls wurde belegt, dass Zigarettenrauchen, über ein höheres Risiko an ARDS prädisponierenden Erkrankungen und eventuellen Operationen, ebenfalls einen dosisabhängigen Risikofaktor für ein ARDS kennzeichnet (Iribarren et al. 2000). Ebenso scheint die genetische Prädisposition Einfluss auf die Entwicklung bzw. den Verlauf eines ARDS zu nehmen. So spielt z.B. die Variation der für die Surfactant-Produktion verantwortlichen Gene eine wichtige Rolle in diesem Zusammenhang, sowohl beim ARDS des Erwachsenen (Lin et al. 2000), als auch beim Atemnotsyndrom des Neugeborenen (Haataja et al. 2000). Aber auch genetische Variationen des Renin-Angiotensin-Systems (Marshall et al. 2002), das unter anderem den pulmonalvaskulären Tonus und die pulmonalvaskuläre Permeabilität beeinflusst, sowie der genetische Einfluss auf die Ausschüttung von TNF-α, oder andere proinflammatorische Zytokine im Zusammenhang mit inflammatorischen Reaktionen scheinen eine Rolle als prädisponierende Faktoren zu spielen (Stuber et al. 1996, Stephens et al. 1988).

Wie bereits erwähnt, charakterisiert der Begriff des ARDS einen Komplex aus verschiedenen Symptomen, die aber im Endeffekt ein relativ uniform erscheinendes Krankheitsbild repräsentieren. Dies ist auch der Grund warum es nicht ohne Mühe gelingt, eine klare Ätiologie zu definieren, was sich schon ansatzweise in der ersten Arbeit zum Thema ARDS von ASHBOUGH et al. abzeichnete.

Hierbei wurde das ARDS als Folge eines schweren Traumas, einer viralen Pneumonie, bzw. einer Pankreatitis identifiziert. Zwei dieser Ereignisse, das

Polytrauma, sowie die Pneumonie, ergänzt um die Sepsis und das Aspirationsgeschehen, zeichneten für die Mehrzahl der Fälle verantwortlich, in denen hierbei ein ARDS überdurchschnittlich häufig auftrat (Ashbaugh et al. 1967). In der Gesamtbetrachtung ist das Vorliegen einer Sepsis der häufigste Ausgangspunkt für die Entstehung eines ARDS (Piantadosi et al. 2004).

Außerdem wird deutlich, dass sich ein ARDS in Folge einer pulmonalen Schädigung, wie z.B. einer sich ausbreitenden Pneumonie, einem Inhalationstrauma, oder einem Aspirationsgeschehen von einem Auftreten der Krankheit, resultierend aus extrapulmonalen Einflüssen, wie z.B. nach einem erlittenem Polytrauma oder einer Verbrennung unterscheiden lässt (Gattinoni et al. 1998).

Diese Differenzierung spiegelt sich in der lungenmechanischen Einschränkung der Compliance des thorakopulmonalen Systems wieder. Während bei pulmonaler Genese die Einschränkung der pulmonalen Compliance führend ist, so steht bei einem ARDS mit extrapulmonaler Ätiologie die Verminderung der thorakalen Compliance, z.B. aufgrund des erhöhten intraabdominellen Drucks im Vordergrund (Gattinoni et al. 1998).

Das pathophysiologisch histologische Korrelat zu den Funktionseinschränkungen, eingeteilt in akute, subakute und chronische Veränderungen, zeigt eine deutliche Zerstörung der Pneumozyten Typ 1 mit erhöhter Permeabilität des Endothels, das morphologisch, ebenso wie die Basalmembran intakt erscheint. Des Weiteren lässt sich bei Durchlässigkeit der Alveolen für Flüssigkeit (Proteine), bzw. Zellen (Erythrozyten, Leukozyten) ein interstitielles Ödem beschreiben, das die Grundlage für die Bildung der sogenannten hyalinen Membranen bildet. Klinisch bildet sich diese exudative Phase durch eine Hypoxämie mit Hyperventilation bei einer respiratorischen Alkalose ab, bevor eine weitere Zunahme der respiratorischen Insuffizienz, sowie radiologisch darstellbare Veränderungen, als Zeichen des Übergangs in die zweite Phase, sichtbar werden. Weitere morphologische Veränderungen, wie die Verdickung des Endothels, des Epithels, bzw. des Interstitiums, sowie die Zerstörung der Pneumozyten Typ II treten hinzu, was die Ausbildung intrapulmonaler Shunts, sowie einen Mangel an zur Verfügung stehendem Surfactant zur Folge hat. Letztendlich kommt es zur Destruktion der Alveolarstruktur, bei sich nach Tagen entwickelnder Fibrose bzw. Bildung hyaliner Membranen als Konsequenz der Organisation des proteinreichen alveolären Exsudats.

Es wird deutlich, dass die durch ein ARDS geschädigte Lunge eine Vielzahl an pathologischen Veränderungen kennzeichnet, die allerdings nicht homogen im gesamten Organ auftreten, sondern bevorzugt in den abhängigen Partien zu lokalisieren sind. Vor diesem Hintergrund entwickelten GATTINONI et al. das Modell der „Babylunge“ (Gattinoni et al. 2005), welches Lungenareale aufgrund ihrer pathophysiologischen Veränderungen zu 3 Zonen zuordnet, wobei gesunde Anteile beim ARDS-Patienten nur noch rund 20 – 30 % der Gesamtoberfläche ausmachen, und somit dem Gasaustausch, symbolisch gesprochen, nur noch eine verkleinerte sogenannte „Babylunge“ zur Verfügung steht.

Auf Grund dessen lässt sich die ausgeprägte Hypoxämie, die den Symptomkomplex dominiert, als Folge eines Missverhältnisses in der Verteilung ventilierter bzw. perfundierter Lungenbezirke deuten. Je nach Ausprägung des ARDS sind Areale mit normalem Ventilations-Perfusions-Verhältnis in der Minderzahl, während sich im Gegensatz dazu Bezirke mit perfundierten, aber nicht ventilierten (sog. intrapulmonaler Rechts-Links-Shunt), bzw. ventilierten aber nicht perfundierten (sog. Totraumventilation) Alveolargebieten formieren, in denen folglich kein Gasaustausch mehr möglich ist. Dies erklärt, warum sich die Hypoxämie durch eine deutliche Anhebung des FiO_2 nicht immer signifikant beeinflussen lässt.

Die pathophysiologischen Veränderungen beschränken sich allerdings nicht nur auf den Gasaustausch, sondern beziehen sowohl die pulmonale Hämodynamik als auch die Mechanik der Lunge im Allgemeinen mit ein. Hierbei steht ein erhöhter pulmonalvaskulärer Widerstand als Folge einer veränderten Vasoreaktivität mit Vasokonstriktion der Pulmonalstrombahn im Vordergrund. Die als Konsequenz auftretende pulmonale Hypertension ist zusammen mit der erhöhten Permeabilität der alveolar-kapillaren Membran ursächlich für die Ausbildung eines Lungenödems, das wiederum ein Ansteigen des Gesamtgewichtes der Lunge bis zum Faktor 3 erklärt. Dies führt vor allem in Rückenlage zum Schwerkraft abhängigen Kollaps der dorso-basal gelegenen Alveolarbezirke, so dass ein Vergleich der Lunge mit einem wassergetränkten Schwamm angestrebt werden kann, dessen Eigengewicht die basalen Anteile komprimiert (Gattinoni et al. 1991).

Das bereits erwähnte Defizit an oberflächen-aktiven Substanzen (v. a. Phospholipide, Lecithinderivate und Proteine) bildet auch die pathophysiologische Grundlage einer weiteren schweren respiratorischen Funktionsstörung, dem sog.

Atemnotsyndrom des Neugeborenen (nach ICD-10: P22.0). Dieses, auch als „respiratory distress syndrome (RDS)“ bezeichnete Krankheitsbild, stellt eine schwerwiegende Komplikation bei der Versorgung Früh- bzw. Neugeborener dar, das klinisch mit früh einsetzender Tachy- und / oder Dyspnoe mit begleitender Zyanose, Einziehungen, sowie exspiratorischem Stöhnen imponiert (Sweet et al. 2010).

Die Inzidenz korreliert in eindrücklicher Weise mit dem Gestationsalter und somit der Lungenreife bzw. der Möglichkeit der Surfactantproduktion des Kindes. Dies spiegelt sich im Anteil der Diagnose RDS an der Gesamtzahl der Diagnosen wider, der z.B. von ca. 67 % bei 24 - 27 SSW, ca. 55 % bei 28 - 29 SSW, ca. 42 % bei 30 - 31 SSW, bis hin zu ca. 9 % bei 32 - 36 SSW kontinuierlich sinkt, bis ab einem Gestationsalter von 37 SSW, die Diagnose RDS nicht mehr unter den 15 häufigsten zu finden ist (Hetschel et al.). Sie repräsentiert damit die häufigste Diagnose bis zu einem Gestationsalter von vollendeter 36 SSW, wenn man die Diagnose der Frühgeburtlichkeit, die per definitionem vorliegt, außer Acht lässt. Dies macht deutlich, dass die Unreife des Frühgeborenen den hauptsächlichen Risikofaktor für die Ausbildung eines RDS beschreibt, wobei sich weitere Faktoren wie z.B. das männliche Geschlecht, ein Diabetes der Mutter, sowie eine Entbindung per „sectio caesarea“ identifizieren lassen (Hansen et al. 2008, Dani et al. 1999).

Als therapeutische Intervention steht im Wesentlichen die pränatale Induktion der Lungenreifung bei drohender Frühgeburt mittels der Gabe von Glukokortikoiden, bzw. in der postnatalen Phase die Applikation von Surfactant zur Sicherstellung der Oxygenierung und der Ventilation des Neonaten im Vordergrund (Sweet et al. 2010).

Da bis zum jetzigen Zeitpunkt keine kausale Therapie des ARDS zur Verfügung steht, ist man auf die Anwendung symptomatischer Maßnahmen angewiesen, bei denen ein optimiertes Beatmungsregime zweifelsfrei als zentrale Säule der therapeutischen Intervention zu nennen ist. Daneben sind die Elimination eines möglichen Sepsisfokus mittels chirurgischer Maßnahmen bzw. mittels Antibiotikagabe, ein angepasstes Volumenregime, die Anwendung kinetischer Therapie wie z.B. der Bauchlage, antiinflammatorisch wirkenden Pharmaka, sowie eine spezielle Ernährung der Patienten als weitere Maßnahmen zu erwähnen. Die Applikation inhalierbarer Vasodilatatoren wie Stickstoffmonoxid oder Prostaglandine (z.B. Flolan®), die Anwendung von Surfactant, die partielle

Flüssigkeitsventilation, ebenso wie der extrakorporale Lungenersatz (z.B. Decarboxylierung mittels des Novalung®-Systems) und die HFOV sind weitere Möglichkeiten der Behandlung, wenn gleich deren klinischer Nutzen bislang vielfach noch nicht abschließend geklärt ist.

Aufgrund des beschriebenen respiratorischen Versagens, das bei ARDS bzw. RDS Patienten zwangsläufig auftritt, ist eine mechanische Beatmung meist unerlässlich, wobei zum Teil eine relativ eingreifende Form mit hohen Beatmungsdrücken notwendig ist, um eine annähernd normale Blutgassituation, in Bezug auf Oxygenierung bzw. Ventilation aufrecht zu erhalten.

Obwohl die mechanische Beatmung einerseits oft als lebensrettende Maßnahme zu klassifizieren ist, kann sie andererseits eine Progression des bestehenden Lungenschadens verursachen. Schon zu Beginn des 20. Jahrhunderts wurden pulmonale Komplikationen im Zusammenhang mit durchgeführter Überdruckbeatmung publiziert, denen weitere Fallberichte mit Beschreibung ähnlicher Phänomene nachfolgten und die zu dem Begriff der Beatmungslunge als Beschreibung der beatmungsassozierten Lungenschädigung führten. Als Resultat weiterer Untersuchungen, bei denen zu hohen FiO_2-Konzentrationen, falsch gewählten PEEP-Niveaus, zu hohen Atemwegsdrücken und Atemzugvolumina weitere destruktive Auswirkungen auf die erkrankte Lunge zugeordnet werden konnten, wurde der Begriff der „beatmungsinduzierten Lungenschädigung“ (ventilator induced lung injury, VILI) bzw. beatmungsassoziierte Lungenschädigung (ventilator associated lung injury, VALI) geprägt (Dreyfuss et al. 1998). Dieser umfasst nicht nur die mechanischen Alterationen des Lungengewebes, sondern ebenfalls die Freisetzung von proinflammatorischen Mediatoren wie z.B. TNF-α oder verschiedener Interleukine (Slutsky 2005).

Um diese möglicherweise auftretenden Komplikationen zu reduzieren oder abzuwenden, haben sich lungenprotektive Beatmungsstrategien etabliert, die unter anderem die Anwendung eines PEEP, die Begrenzung der Atemwegsspitzendrücke auf < 35 cmH_2O, sowie der Atemzugvolumina auf etwa 5 – 7 ml/kg KG, die Beatmung im Bereich der optimalen Compliance des gesamten respiratorischen Systems, die maschinelle Beatmung in Bauchlage, sowie die Anwendung des Konzeptes der *permissiven Hyperkapnie* beinhalten.

Letzteres bezeichnete bislang keinen eigenständigen Therapieansatz, sondern war als unerwünschte Begleiterscheinung zu werten, die der Einsatz „Lungenprotektiver Beatmungstrategien“ mit sich brachte. Diese basieren auf dem

Konzept die Dehnung der Lunge möglichst zu minimieren, was aus klinischer Sicht eine Limitierung oder Reduktion des Tidalvolumens bedeutet. Dieses Vorgehen führt als Konsequenz zum Auftreten einer relativen Hypoventilation, die zwar eine ausreichende Oxygenierung des Organismus gewährleistet, aber mit dem Anstieg des arteriellen Kohlenstoffdioxidpartialdrucks und folglich mit dem Auftreten einer Hyperkapnie mit respiratorischer Azidose vergesellschaftet ist. Die Tolerierung dieser Effekte zugunsten einer lungenprotektiven Beatmung führte zu dem von HICKLING et al. geprägten Begriff der permissiven Hyperkapnie (Hickling et al. 1990). Dass dieses Konzept Erfolg versprechend ist, konnte in einer multizentrischen Studie an 861 Patienten mit einem Oxygenierungsindex < 300 mmHg gezeigt werden, bei der die Reduktion des Tidalvolumens von 12 auf 6 ml/kg KG zu einer Abnahme der Letalität von ca. 40 % auf 31 % führte (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. 2000). Außerdem berichten weitere klinischen Studien, dass die Anwendung von permissiver Hyperkapnie mit $paCO_2$ Werten zwischen 45 und 60 mmHg mit einer Reduktion der Mortalität einhergeht (Hickling et al. 1990, Kregenow et al. 2006). Wie bereits erläutert, wurde die hyperkapnische Azidose dabei mehr oder weniger billigend in Kauf genommen bzw. oft ganz oder teilweise durch den Einsatz von Pufferlösungen ($NaHCO_3$ oder TRIS) ausgeglichen. Tierexperimentell erworbene Daten sprechen jedoch dafür, dass die Azidose selbst die Ausprägung der Lungenschädigung beeinflusst, sowie dass dem $paCO_2$ bzw. der damit assoziierten hyperkapnischen Azidose eine entscheidende Rolle in der Pathogenese von Organschäden zukommt und diese deshalb selbst als lungen- und organprotektive Therapie bezeichnet werden kann (Moore et al. 1995). Im Gegensatz dazu erhöht eine Hypokapnie die mikrovaskuläre Permeabilität in der trachealen Mukosa (Reynolds et al. 1992) und kann sich negativ auf die Compliance der Lunge und den Atemwegswiderstand (Cutillo et al. 1974), sowie die Surfactantfunktion auswirken (Oyarzun et al. 1986). Weiterhin erfolgt eine Verschiebung der Sauerstoffbindungskurve nach links (Thews 2000), was zwar vor allem bei relativer Hypoxämie die pulmonale Sauerstoffaufnahme in das Blut erleichtert, andererseits aber die Abgabe in das Gewebe erschwert und mit einer eventuellen Hypokapnie bedingten Vasokonstriktion, die Gewebeperfusion behindert.

Es hat sich ferner gezeigt, dass die früher praktizierte Hyperventilation bei Schädel-Hirn-Traumen mit schlechterem neurologischem Outcome assoziiert war (Muizelaar et al. 1991). Des Weiteren zeigt die Hyperventilationstherapie bei der Behandlung der persistierenden pulmonalen Hypertonie neben einer erhöhten Rate an chronischen Lungenschäden eine Zunahme an schweren Störungen des Hörvermögens (Graziani et al. 1997).

Im Tierversuch imponiert die Schädigung im zentralen Nervensystem nach ischämischem Apoplex unter hypokapnischen Bedingungen ausgeprägter als bei Normokapnie (Vannucci et al. 1995). Ebenso zeigt sich unter Anwendung einer Hyperkapnie eine Reduzierung der hypoxisch-ischämisch Schädigung am Gehirn neugeborener Ratten, sowie eine verbesserte Oxygenierung des Hirngewebes (Tomimatsu et al. 2006).

Im Gegensatz dazu beschreiben Studien an ex-vivo Lungenpräparaten, dass sich ein erhöhter $paCO_2$ unabhängig vom Grad des Volumentraumas lungenprotektiv auswirkt (Shibata et al. 1998) bzw. dass eine Hyperkapnie einen protektiven Einfluss auf ischämische Organschäden am Myokard ausübt (Nomura et al. 1994). Auch bei Verwendung eines in-vivo Tiermodells konnte eine therapeutisch induzierte Hyperkapnie verbesserte lungenmechanische Eigenschaften sowie eine bessere Oxygenierung hervorrufen (Laffey et al. 2000). Infolge des Anstieges des $paCO_2$ kommt es zu einer Rechtsverschiebung der Sauerstoffbindungskurve, was die Sauerstoff-Abgabe in der Peripherie erleichtert (Thews 2000). Außerdem wird angenommen, dass eine Azidose im Zustand der Ischämie mittels eines negativen Feed-back-Mechanismus den Gewebestoffwechsel vermindert und damit den Anfall organischer Säuren, wie z.B. Laktat inhibiert (Abu Romeh et al. 1986).

Als weiterer Gesichtspunkt lässt sich eine generalisierte Inflammationsreaktion bei einer schweren Lungenerkrankungen beschreiben, da diese meist kein auf das Organ Lunge beschränktes Geschehen ist. Klinische Daten sprechen weiterhin dafür, dass die meisten ARDS Patienten nicht durch eine Hypoxämie, sondern durch ein vorliegendes Mutiorganversagen versterben (Stapleton et al. 2005, Montgomery et al. 1985). Mehrere Studien, die an erwachsenen ARDS-Patienten durchgeführt wurden, legten dar, dass die Anwendung der „lungenprotektiven Beatmung“ mit einer Reduktion der Serumkonzentration von proinflammatorischen Zytokinen einhergeht (Laffey et al. 2000, Ranieri et al. 1999). Des Weiteren reduziert eine vorliegende Azidose die Inflammationsreaktion durch Modulation an NF-κB (Takeshita et al. 2003), durch eine verminderte Phospholipase A_2-Aktivität

(Wang et al. 1996), sowie durch eine reduzierte Expression von Zelladhäsionsmolekülen (Serrano et al. 1996) und durch Inhibition eines Schlüsselenzyms des Ischämie- / Reperfusionsgeschehens, der Xanthinoxidase (Shibata et al. 1998). Darüber hinaus wird durch eine Hyperkapnie die pulmonale Stickstoffmonoxid-Produktion, ebenso wie die cAMP-Produktion in Neuronen hochreguliert, was bei einem Organschaden zytoprotektive Wirkung nach sich ziehen kann. Auch ein direkter Einfluss der Hyperkapnie auf die verminderte Induktion einer Apoptose von pulmonalen Zellen mittels Inaktivierung von Mediatoren (Laffey et al. 2000), sowie auf den Kalziumhaushalt der myokardialer Zellen wird postuliert (Kitakaze et al. 1988, Orchard et al. 1990).

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Schädigung der Lunge bei beatmeten Patienten (Früh- und Neugeborene, Kinder und Erwachsene) durch Anwendung des Konzepts der permissiven Hyperkapnie zu minimieren.

Sie folgt einer Reihe von HUMMLER et al. durchgeführten Untersuchungen, die an diesem Tiermodell eine Reduzierung der Lungenschädigung, gemessen am Feucht- / Trockengewicht der Lunge, sowie die Verbesserung der Oxygenierung, durch hyperkapnische Azidose bei $paCO_2$-Werten von 80 mmHg zeigen konnten. Außerdem wurde belegt, dass die Pufferung mit Natriumbikarbonat die Protektion der Lunge durch die hyperkapnische Azidose reduziert.

Deshalb soll nun der Einfluss verschiedener Ausprägungen der Hyperkapnie auf den Gasaustausch und die Lungenschädigung untersucht werden, bzw. in wie weit eine deutlich ausgeprägtere respiratorische Azidose eine zusätzliche Lungenprotektion bewirkt. Auf Grund dessen wurden folgende Studienhypothesen formuliert: Eine sehr ausgeprägte permissive Hyperkapnie bzw. eine ausgeprägte Hyperkapnie führt beim surfactant-depletierten Kaninchen zu geringerem Lungenschaden, gemessen an einem niedrigeren Feucht- / Trockengewicht, als eine mäßig ausgeprägte Hyperkapnie oder Normokapnie.

Eine ausgeprägte permissive Hyperkapnie reduziert den Grad der Lungenschädigung, beurteilt anhand der Histologie, der Anzahl der Leukozyten und des Gesamtproteins in der bronchoalveolären Lavage, mehr als eine mäßiggradige Hyperkapnie. Daneben sollen Herzzeitvolumen, Blutdruck, zentraler Venendruck, Atemwegsdruck, Herzfrequenz, sowie eine Reihe weiterer Parameter wie z.B. Plasmalaktatspiegel, Säure-Basen-Haushalt, Einfluss auf das Blutbild untersucht werden, um damit mögliche Nebenwirkungen zu erfassen.

2. Material und Methoden

Die vorliegende Arbeit basiert auf einem an 64 Kaninchen durchgeführten Tierversuch, der von der Abteilung 3, Referat 35 des Regierungspräsidiums Tübingen als zuständige Aufsichtsbehörde genehmigt wurde (Aktenzeichen: 35/9185.81-3, Versuchsnummer: 848).
Es handelt sich um eine kontrollierte, randomisierte Studie in vier unterschiedlichen Behandlungsgruppen (Gruppe 40, 80, 120 und 160), die am Tierforschungszentrum der Universität Ulm am Oberberghof durchgeführt wurde.

2.1 Versuchstiere

Als Versuchstiere dienten 64 weibliche Kaninchen der Rasse „New Zealand white rabbit“ aus der Zucht von Harlan (Harlan Winkelmann GmbH, Borchen Deutschland). Den Tieren wurden standardisierte Bedingungen, was sowohl die Haltung (L:D = 12:12), als auch das Nahrungsangebot (Altromin 2230, Altromin, GmbH und Co. KG, Lage, Deutschland) betraf, angeboten. Sowohl Futter, als auch Wasser standen Ihnen ad libitum zur Verfügung. Zum Versuchszeitpunkt betrug das Gewicht der Tiere 2869 g ± 157 g (Mittelwert ± SD) (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Körpergewicht der Kaninchen als Mittelwert ± SD in Gramm

Gruppe	40	80	120	160
Körpergewicht	2913 ± 144	2813 ± 199	2872 ± 141	2876 ± 134

2.2 Vorbereitung des Versuches

2.2.1 Ablauf / Intubation

Nach Anlage eines peripherven ösen Zugangs (BD Insyte-W 24 GA, Becton Dickinson GmbH, Heidelberg, Deutschland) am linken Ohr und Abnahme einer venösen BGA erhielten die Tiere 0,5 mg Atropin (Atropinsulfat B. Braun 0,5 mg Injektionslösung, B. Braun, Melsungen, Deutschland) als Bolus, um möglicherweise auftretenden vagalen Reaktionen entgegenzuwirken.

Nach Narkoseeinleitung mittels einer Bolusinjektion Ketamin / Xylazin 15 - 40 mg/kg KG bzw. 1,5 - 4 mg/kg KG (Ketamin 10 %, WDT, Garbsen, Deutschland bzw. Rompun 2 %, Bayer HealthCare AG, Leverkusen, Deutschland), erfolgte die Positionierung der Tiere in Rückenlage auf der Versuchseinheit (Neugeborenenpflegeeinheit Babytherm 8000, Dräger, Lübeck, Deutschland), sowie die orale, endotracheale Intubation mit Hilfe eines Führungsdrahtes unter Sichtkontrolle. Hierbei kam ein Warmlicht-Laryngoskop mit speziellem Aufsatz, sowie Tuben der Größe 3,5 bzw. 3,0 mm ID (Lo-Contour® Tracheal Tube, Nellcor, Pleasanton, USA) mit geblocktem Cuff zum Einsatz. Die erfolgreiche Intubation wurde anhand des Hautkolorits der Tiere, des Beschlagens des Tubus, sowie durch sorgfaltige Auskultation über beiden Thoraxhälften und durch Kontrolle der transkutan abgeleiteten Sauerstoffsättigung verifiziert.
Zur Überwachung der Körpertemperatur der Tiere wurde eine rektal eingeführte Temperatursonde (Siemens Sirecust 302, Siemens, Erlangen, Deutschland) verwendet. Die ermittelten Werte wurden für die Regulation der Körpertemperatur (Zielbereich: 38 - 39 °C) mittels des Heizsystems der Neugeboreneneinheit, sowie für die Temperaturkorrektur der Blutgasanalysen herangezogen.

2.2.2 Narkose

Die erforderliche Hypnose und Analgesie wurde im Rahmen einer total intravenösen Anästhesie (TIVA) mittels einer kontinuierlichen Zufuhr von Ketamin und Xylazin erzeugt, die im Verhältnis 19:1 vorlag. Dabei wurde die verabreichte Menge individuell an den Bedarf der Versuchstiere angepasst, mit der Zielvorgabe, eine ausreichend tiefe Bewusstseinsausschaltung und Analgesie zu erzeugen, um Spontanbewegungen und Schmerzempfindungen auszuschließen, was unter anderem unter Zuhilfenahme der Herzfrequenz, des Blutdrucks und der Auslösbarkeit des Kornealreflexes sowie durch Prüfung des Zwischenzehenreflexes beurteilt wurde.

2.2.3 Respiratoreinheit / Beatmungsregime / Atemwegsdruck

Als Beatmungseinheit wurde das Pädiatrie-Beatmungsgerät Stephanie (F. Stephan GmbH Medizintechnik, Gackenbach, Deutschland) verwendet.

Es handelt sich hierbei um ein Beatmungssystem, dass sowohl eine druck- als auch eine volumenkontrollierte Beatmung ermöglicht. Ein zwischen Beatmungskreisteil und Endotrachealtubus befindlicher Pneumotachograph erlaubt die Messung des Atemgasflusses. Dieser wurde mit Hilfe eines Flowmeters geeicht (Matheson® Gas Products, Mass Flow Transducer, Modell 8272-0414, Steuergerät: Matheson® Flow Controller, Modell 8270). Ferner ist die Auswahl zwischen verschiedenen Beatmungsformen, wie kontrollierter mechanischer Beatmung, intermittierender mandatorischer Beatmung, Hochfrequenz-Oszillations-Beatmung und CPAP möglich. Es wurde ein zeit- und volumenkontrolliertes Beatmungsmuster gewählt. Initial wurden die Tiere mit einem Tidalvolumen von 8 ml/kg KG, einem FiO_2 von 0,4, einer Inspirationszeit von 0,5 s und einem PEEP von 4 cmH_2O beatmet. Die Atemfrequenz betrug initial 25 Atemzüge / min und wurde im Verlauf des Versuches bis zum Beginn des 6 h-Messintervalls entsprechend den Ergebnissen der durchgeführten Blutgasanalysen angepasst, um den $paCO_2$ im Zielbereich von 35 - 45 mmHg einzustellen. Das Atemgas wurde befeuchtet und mit einer Temperatur von 35 °C zugeführt. Die Messung des Atemwegsdrucks erfolgte über einen speziellen Tubuskonnektor.

2.2.4 Erhaltungsinfusion

Als Dauerinfusion erhielten die Tiere ein 1:1 Gemisch aus isotoner Natrium-Chlorid-Lösung (Isotone Kochsalz-Lösung 0,9 % Braun, B. Braun, Melsungen, Deutschland) und Pädiafusin (Pädiafusin®-I, Baxter, Unterschleißheim, Deutschland) über einen peripher venösen Zugang. Ab einem Blutglukosegehalt von 250 mg/dl wurde diese Lösung durch eine 0,9 %ige NaCl-Lösung ersetzt, bis der Blutglukosegehalt wieder unter den Wert von 150 mg/dl gefallen war. Unterschritt der Blutglukosegehalt den Wert von 100 mg/dl erhielten die Tiere ausschließlich Pädiafusin, um ein weiteres Absinken zu verhindern.
Alle Infusionslösungen wurden mit 1 IE Heparin (Heparin-Natrium-5000-ratiopharm® Injektionslösung, Ratiopharm, Ulm, Deutschland) je ml Lösung versetzt und in einer gewichtsadaptierten Menge von 5 ml je kg Körpergewicht pro Stunde zugeführt.

2.2.5 Anlage der zentralen Zugänge / Messung des zentralen Venendrucks, des arteriellen Blutdrucks und Bestimmung des Herzzeitvolumens

Um die Messung des zentralen Venendrucks, des arteriellen Blutdrucks, sowie die Bestimmung des Herzzeitvolumens durchzuführen, wurden über die Femoralgefäße der Tiere zwei zentrale Zugänge geschaffen.
Nach Rasur und dreimaliger Applikation eines Hautdesinfektionsmittels (Freka® - DERM farblos, Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Bad Homburg, Deutschland) erfolgte nach durchgeführter Hautinzision die aseptische Darstellung der linken Arteria und Vena Femoralis, sowie deren umgebender Nerven- und Weichteilstrukturen. Nach loser Umschlingung beider Gefäße mittels mehrerer Ligaturen wurde das Gefäßbett mit ca. 0,5 ml eines Lokalanästhetikum (MepiHEXAL® sine 1 %, Hexal AG, Holzkirchen, Deutschland) vom Säure-amidtyp benetzt, um eine lokale Dilatation der Vena femoralis hervorzurufen und damit das Einbringen des Katheters zu erleichtern. Als nächstes wurde zuerst der distale Anteil des freiliegenden Abschnittes des venösen Gefäßes dauerhaft abgebunden. Während temporärer Kompression am proximalen Abschnitt der Vene, hervorgerufen durch Zug an der dort liegenden Ligatur, wurde eine Schnittinzision ausgeführt. Es erfolgte unter Zuhilfenahme einer Kathetereinführhilfe (Catheter Introducer, Harvard Apparatus, Holliston, USA) die Darstellung des Lumens und das Einbringen eines Nabelvenenkatheters Größe 5 F (Nabelgefäßkatheter, Sherwood Medical, Tullamore, Ireland) der 20 - 21 cm weit in Richtung des rechten Vorhofes vorgeschoben wurde, um eine sichere zentralnervöse Position zu erreichen. Nach erfolgreicher Aspiration und Fixation des Katheters durch die vorher angebrachten Ligaturen, die nun sowohl das Gefäß als auch den im Lumen befindlichen Katheter umschlossen, wurde das OP-Gebiet mit steriler isotonischer Kochsalzlösung von ausgetretenen Blutanteilen gesäubert. Nach erneuter Applikation von ca. 0,5 ml des Lokalanästhetikums, erfolgte die temporäre Kompression im distalen Abschnitt der freiliegenden Arterie durch Zug über die dort liegende Ligatur, um den Blutaustritt während der nachfolgenden Schnittinzision zu reduzieren. Wie bei der vorangegangenen Präparation der Vene erfolgte die Darstellung des Lumens und das Einbringen eines Thermodilutionskatheters Größe 3 F (Pulsiokath Thermodilutionskatheter 3 F, Pulsion Medical Systems AG, München, Deutschland), diesmal unter Verwendung der Seldinger-Technik.

Auch hier war die Kontrolle der korrekten Lage des Katheters im Gefäßlumen durch Aspiration und durch Sichtkontrolle der Pulsation im Schlauchsystem obligat.
Anschließend erfolgte der Wundverschluss, sowie die Fixierung der beiden Katheter im Hautniveau mittels chirurgischer Nahttechnik, sowie der Anschluss an ein getrenntes Schlauchsystem, dass eine fortlaufende antegrade Spülung beider Kathetersysteme mit 3 ml/h einer mit 1 IE Heparin pro ml versetzten 0,9 %igen NaCl-Lösung gewährleistete.

Integriert in diesen Schlauchsystemen waren ebenfalls die Messeinrichtungen für die Bestimmung des zentralen Venendrucks und für die kontinuierliche invasive Blutdruckmessung.
Nach Anschluss des arteriellen Thermodilutionskatheters an das Picco System (Picco Plus, Pulsion Medical Systems AG, München, Deutschland) bestand nun weiterhin die Möglichkeit das Herzzeitvolumen transpulmonal zu bestimmen. Dazu wurden 2 ml einer kalten (< 4 °C) isotonischen Natriumchlorid-Lösung injiziert, die mit 1 IE Heparin pro ml Lösung versetzt wurde, um ebenfalls einer eventuell auftretenden Koagelbildung im Kathetersystem vorzubeugen. Es wurden jeweils 3 aufeinanderfolgende identische Messungen ausgeführt, deren Mittelwert gebildet und dieser wiederum auf das Körpergewicht des jeweiligen Tieres bezogen, um den Herzzeitvolumenindex zu bestimmen.

$$HZVI = \frac{HZV\ [l/min]}{KG\ [kg]}$$

Berechnung des Herzzeitvolumenindex [HZVI], HZV=Herzzeitvolumen, KG=Körpergewicht

Des Weiteren bestand über die beiden zentralen Zugänge eine sichere Möglichkeit zur venösen bzw. arteriellen Blutentnahme, und damit die Voraussetzung für eine korrekte Durchführung der Blutgasanalysen, Blutbilder, bzw. für die Bestimmung weiterer Blutparameter.

2.2.6 EKG / Ösophagusdruck

Um eine kontinuierliche Überwachung der Herzaktion zu gewährleisten, wurde ein 3-Kanal EKG über den rasierten Thorax der Tiere abgeleitet (Masimo Set 405T, IVY Biomedical Systems Inc., Branford, USA). Ein an der enthaarten Vorderpfote der Tiere angebrachtes Pulsoxymeter (Radical, Masimo Corporation, Irvine, USA) ermöglichte die transkutane Bestimmung der Sauerstoffsättigung sowie der Pulskurve. Ferner wurde durch die Positionierung einer Magensonde CH 8 im distalen Ösophagus die fortlaufende Messung des intrathorakalen Drucks ermöglicht, wobei deren korrekte Lage durch kurze endexpiratorische Okklusion und Thoraxkompressionen überprüft wurde.
Ein Verhältnis $\Delta pE / \Delta Paw$ von 1 ± 0,05 wurde als korrekt akzeptiert und dokumentiert. Die kontinuierliche Spülung erfolgte mittels einer Spritzenpumpe mit 1 ml sterilem Wasser (Aqua ad iniectabilia Braun, B. Braun, Melsungen, Deutschland) pro Stunde.

2.2.7 Trepanation, Sondenanlage, Messung der intrazerebralen Perfusion und des intrazerebralen Drucks

Um die Messung der intrazerebralen Durchblutung sowie weiterer zerebraler Parameter zu realisieren, wurde zuerst der Kopf der Versuchstiere in einem speziell für diese Studie, in Zusammenarbeit mit der Wissenschaftlichen Werkstatt Feinwerktechnik der Universität Ulm angefertigten Rahmen, fixiert. Dies garantierte zum Einen das korrekte Setzen des Zugangsweges durch die Schädelkalotte, welcher 0,5 cm rechts lateral der Sutura sagitalis und 0,5 cm rostral der Sutura coronaria gewählt wurde, andererseits die Beibehaltung der räumlichen Beziehung zwischen Versuchstier und den später eingebrachten Messsonden. Es erfolgte nun unter kontinuierlicher Spülung mit steriler 0,9 %iger Kochsalzlösung die sorgfältig durchgeführte aseptische Trepanation mittels einer 6 mm Ø Kugelfräse, ohne Penetration der Dura mater. Nach deren Abschluss wurde das identische Vorgehen auf der gegenüberliegenden Seite wiederholt, um einen zweiten Zugangsweg zu schaffen.
Die Messung der cerebralen Perfusion erfolgte anhand der Laser-Doppler-Flowmetry, der frühere Validierungsversuche eine hohe Korrelationen mit länger

etablierten Methoden bescheinigen (Tonnesen et al. 2005). Diese Methode findet breit gefächerte Anwendung, die Durchblutung einzelner Organe, insbesondere im Gehirn zu messen und erlaubt die Messung in Echtzeit. Es wurde eine kombinierte Laser-Doppler-Sonde (Product-Code: BF/OFT/E, Oxford Optronix Ltd., Oxford, UK) verwendet, die mittels einer 20 G Braunüle als Introducer über das linke Bohrloch in das Hirnparenchym eingebracht und am Rahmen fixiert wurde, um eine konstante räumliche Beziehung zu gewährleisten.

Über ein Glasfaserkabel wird hierzu ein niedrig energetischer Laserstrahl in das Gewebe abgegeben. Der reflektierte Strahl wird vom angeschlossenen Gerät (OxyLab LDF, Oxford Optronix Ltd. Oxford, UK) nach dem Doppler-Prinzip ausgewertet. Die Messung erstreckt sich auf ein Gewebevolumen von 0,3 - 0,5 mm^3. Die Perfusionsmessung liefert die Daten auf einer Verhältnisskala als „blood perfusion units“ (BPU) und ist dem Fluss der Blutkörperchen proportional. Somit sind Veränderungen der zerebralen Perfusion messbar, über Absolutzahlen wird keine Aussage getroffen. Der Begriff der „zerebralen Perfusion“ ist gleichzusetzen mit den Begriffen „red blood cell flux“, bzw. „mikrovaskulärer Blutfluss“.

$$\text{BPU} = \begin{array}{l}\text{Anzahl der sich im} \\ \text{Gewebevolumen} \\ \text{bewegenden Blutkörperchen}\end{array} \times \begin{array}{l}\text{Durchschnittsgeschwindigkeit} \\ \text{der Blutkörperchen}\end{array}$$

Um die Messgenauigkeit zu erhöhen, wurde für die grafischen Darstellungen und statistischen Berechnungen von allen Messwerten diejenigen „blood perfusion units“ abgezogen, die nach Beendigung des Versuchs am verstorbenen Tier noch messbar waren. Es erfolgte die Umrechnung in Prozentwerte, wobei die Werte zum Zeitpunkt „Baseline nach BAL“ den Prozentsatz von 100 bildeten und damit als Referenz dienten.

Über das zweite, rechts von der Mittellinie geschaffene Bohrloch erfolgte die kontinuierliche Messung des Hirndrucks. Dazu wurde nach Kalibration eine Messsonde (Codman MicroSensor ICP Transducer, Codman, Berkshire, United Kingdom) in das Hirnparenchym eingebracht und an das Monitoringsystem (CODMAN ICP EXPRESS Monitor, Codman, Raynham MA, USA) angeschlossen, was sich seit Jahren im klinischen Alltag bewährt hat und ebenfalls die Messung in Echtzeit erlaubt.

2.2.8 Blutgasanalysen

Alle arteriellen und zentralvenösen Blutgasanalysen wurden unmittelbar nach Probenentnahme mittels eines Analysegerätes (Omni S6, Roche Diagnostics, Basel, Schweiz) vorgenommen. Die dabei verwendeten Spritzen wurden vor den Blutentnahmen mit einer Heparinlösung (100 IE/ml) gespült, um eine eventuelle Koagelbildung zu vermeiden. Folgende Parameter wurden ermittelt:
pH, Kohlenstoffdioxid-Partialdruck ($paCO_2$) [mmHg], Sauerstoffpartialdruck (paO_2) [mmHg], jeweils temperaturkorrigiert; base excess (BE) [mmol/l], Natrium (Na^+) [mmol/l], Kalium (Ka^+) [mmol/l], ionisiertes Kalzium (Ca^{2+}) [mmol/l], Glukose [mg/dl] und Laktat [mmol/l], sowie Hämatokrit [%].
Für die Bestimmung von Gesamt-Hämoglobinkonzentration (CtHb) [g/dl], Anteil des oxygenierten Hämoglobins (O_2Hb) [%], Anteil des desoxygenierten Hämoglobins (HHb) [%], arterielle Sauerstoffsättigung (SaO_2) [%], Gesamtsauerstoffkonzentration im Blut (CtO_2) [vol%] stand ein zweites Analysegerät (Omni 3, AVL, Graz, Österreich) zur Verfügung.
Hiervon fanden ausgewählte Parameter Eingang in die Ergebnisauswertung.
Auch hier wurden die verwendeten Spritzen mittels Heparinlösung gespült und die Blutproben ohne Zeitverzögerung eingegeben.
Die jeweils entnommene Menge Blut wurde unmittelbar durch die Verabreichung einer äquivalenten Dosis isotoner Kochsalzlösung ausgeglichen.

2.2.9 Blutentnahmen

Insgesamt wurden bei jedem Versuchstier 5 arterielle Blutentnahmen vorgenommen, jeweils zu den Zeitpunkten: „Baseline vor BAL“, „Baseline nach BAL“, Stunde 2, Stunde 4 und Stunde 6. Dabei wurden zwischen 3 und 15 ml (terminale Blutentnahme) Blut entnommen, die jeweilige Menge durch eine mit 1 IE Heparin pro ml versetzter isotone Kochsalzlösung ersetzt und auf verschieden Probenbehälter verteilt, die entweder mittel zugesetztem EDTA bzw. Lithium-Heparin, die weitere Verarbeitung ermöglichten.
Aus dem mit EDTA versetztem Blut wurde durch die Zentrale Einrichtung Klinische Chemie, Bereichslabor Michelsberg des Universitätsklinikums Ulm eine

Blutbildanalyse inklusive eines Differentialblutbildes angefertigt, bei der die Bestimmung folgender Parameter durchgeführt wurde:
Erythrozyten [10^6/µl], Hämoglobin [g/dl], Mittleres Erythrozyteneinzelvolumen [fl], Thrombozyten [10^3/µl], Leukozyten [10^3/µl], Neutrophile Granulozyten relativ [%], Eosinophile Granulozyten relativ [%], Basophile Granulozyten relativ [%], Lymphozyten relativ [%], Monozyten relativ [%], Hämatokrit [l/l]. Hiervon fanden ebenfalls ausgewählte Parameter Eingang in die Ergebnisauswertung.
Die Weiterverarbeitung der mit Lithium-Heparin versetzten Probengefäße erfolgte unmittelbar mittels Zentrifugation mit einer Mikroliterzentrifuge (Biofuge fresco Hereaus, Thermo Scientific, Waltham, USA) bei einer Umdrehungsgeschwindigkeit von 5000 U pro Minute über einen Zeitraum von 5 Minuten. Hieraus erfolgte ebenfalls durch die Zentrale Einrichtung Klinische Chemie die Bestimmung des Gesamtproteins.

2.2.10 Datenaufzeichnung

Die ankommenden Drucksignale für die Parameter: Arterieller Blutdruck, zentraler Venendruck, Atemwegs- und Ösophagusdruck wurden mit Hilfe von Druckabnehmern (Transducer aus Monitoring Kit Transpac , Abbott Critical Care systems, Sligo, Ireland) in Spannungssignale transformiert. Diese wurden mittels eines Verstärker- und Messsystems (Gould 5900 Signal Conditioners, Gould-Nicolet-Messtechnik, LDS-Group, Royston, Vereinigtes Königreich) ausgewertet. Zuvor war durch ein Quecksilbermanometer bzw. ein Steigrohr eine Zweipunktkalibrierung durchgeführt worden.

Es erfolgte eine Digitalisierung aller ankommenden Signale mit 100 Hertz und die simultane Aufzeichnung aller Messwerte (inkl. der Signale des EKG, der Pulsoxymetrie, der Messung des Atemgasflows und des Atemwegsvolumens) durch ein Datenerfassungsprogramm (WinDaq®, DATAQ Instruments Inc., Akron, USA) welches auf einem IMB-PC kompatiblen Computer unter Windows (Windows 98, Microsoft, Unterschleißheim, Deutschland) realisiert wurde, bei dem täglich ein Zeitabgleich erfolgte (siehe Abbildung 2 und 3).



Abbildung 2: Beispiel der Datenaufzeichnung mittels WinDaq®. Die einzelnen Kurven sind rechts benannt. (ZVD=zentraler Venendruck, BPU=Blood-Perfusion-Unit, SpO_2= transkutan bestimmte arterielle Sauerstoffsättigung, EKG=Elektrokardiogramm)

Übersicht der kontinuierlich erhobenen und dokumentierten Parameter:

Arterieller Blutdruck, zentraler Venendruck (ZVD), Atemwegsdruck (Paw), Atemgasflow, Atemzugvolumen (V_t), Ösophagusdruck (Pe), zerebrale Perfusion (ab Tier 45), Hirndruck (ab Tier 52), transkutane Sauerstoffsättigung (SaO_2), Herzfrequenz (HF), Elektrokardiogramm (EKG), Herzzeitvolumen (HZV).



Abbildung 3: Versuchsaufbau mit Neugeborenen-Behandlungsplatz

2.3 „Baseline vor BAL“

Nachdem sämtliche vorbereitenden Schritte, wie die Schaffung der zentralen Zugänge, die Platzierung der zerebralen Messsonden, der Anschluss und die Funktionsprüfung sämtlicher Sensoren abgeschlossen waren, wurden unter Zuhilfenahme des Beatmungsgerätes drei ca. 6 s dauernde Blähmanöver ausgeführt.

Diese, mit einem V_t von 8 ml/kg KG vorgenommenen Manöver dienten der Rekrutierung von möglicherweise während der Instrumentierung entstandenen atelektatischen Lungenarealen.

Gleichzeitig wurde der FiO_2 auf 1,0 angehoben, so dass die Tiere nun mit reinem Sauerstoff ventiliert wurden. Außerdem erfolgte eine Relaxation mittels der Gabe von 0,15 ml/kg KG Vecuronium (Vecuronium Inresa 10 mg, Inresa Arzneimittel GmbH, Freiburg, Deutschland), einem nicht depolarisierendem Muskelrelaxans, um eine eventuell auftretende Spontanatmung zu verhindern, die die Messung der lungenmechanischen Eigenschaften, sowie die der hämodynamischen Parameter beeinflussen hätte können. Nach durchgeführtem Nullabgleich der Drucksensoren für arteriellen Blutdruck, ZVD, Paw, sowie Pe wurde eine fünfminütige Aufzeichnung der Messwerte vorgenommen, die als „Baseline vor BAL“ in die Studienergebnisse einfloss und den Ausgangszustand der Tiere vor Induktion der Lungenerkrankung charakterisierte. Zusätzlich wurde anschließend eine arterielle sowie eine venöse Blutgasanalyse, eine arterielle Blutentnahme, die Bestimmung des Herzzeitvolumens mittels transpulmonaler Thermodilution, sowie die Gewinnung einer Urinprobe mittels aseptischer Punktion der Harnblase, vorgenommen. Auch aus den hierbei gewonnenen Daten wurden ausgewählte Parameter ebenfalls als „Baseline vor BAL“ miteinbezogen.

2.4 Bronchoalveoläre Lavage (initial)

Um den für das Tiermodell nötigen Lungenzustand, also die Induktion eines ARDS bzw. den dem Neugeborenen ähnlichen Mangel an Surfactantprotein zu erzeugen, wurden die Tiere einer Reihe bronchoalveolären Lavagen unterzogen. Diese erfolgten mit einer gewichtsadaptierten Menge von 15 ml/kg KG einer auf ca. 37 °C erwärmten physiologischen Kochsalzlösung, die über den endotrachealen

Tubus appliziert wurde. Unmittelbar vor Beginn der ersten Lavage, wurden die Tiere mittels der Gabe von 0,15 ml/kg KG Vecuronium paralysiert. Dies wurde in 15 minütigen Abständen bis zum Abschluss der letzten Lavage wiederholt.

Fünf Minuten nach der ersten BAL wurde eine zweite BAL mit identischer Flüssigkeitsmenge durchgeführt. Anhand des durch arterielle Blutgasanalysen gemessenen PaO_2-Wertes wurden gegebenenfalls eine dritte bzw. vierte und fünfte Lavage mit identischer Vorgehensweise anhand folgendem Protokoll durchgeführt. Unterschritt der paO_2 10 min. nach der 2. BAL den Wert von 200 mmHg, wurde nicht weiter lavagiert. Lag der zu diesem Zeitpunkt gemessene Wert zwischen 200 und 300 mmHg erfolgte in fünfminütigem Abstand eine erneute BGA, bei der ein steigender paO_2 die 3. Lavage nach sich zog, während bei einer fallenden Tendenz keine weitere Lavage mehr durchgeführt wurde. Überschritt er den Wert von 300 mmHg wurde unmittelbar eine dritte BAL durchgeführt. Dieses Vorgehen wurde für die eventuell durchgeführte 4 bzw. 5 Lavage analog angewendet und sollte zu einer möglichst gleichförmigen Ausprägung der Lungenerkrankung bei allen Tieren führen (siehe Abbildung 4).

Die aspirierte Flüssigkeit der einzelnen Lavagen wurde gepoolt, deren Menge bestimmt und für die weitere Untersuchung im Hinblick auf die Bestimmung des Gesamtproteins sowie der darin enthaltenen zellulären Bestandteile verwandt.

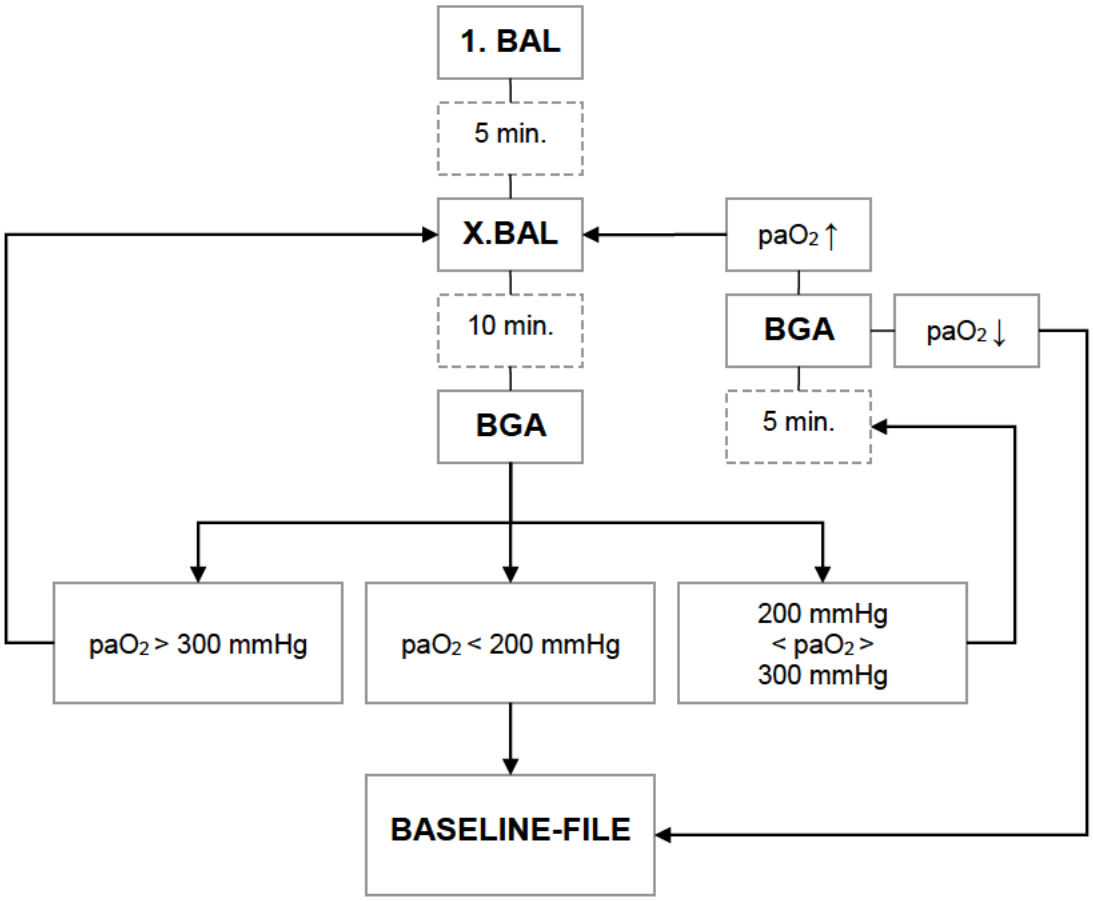


Abbildung 4: Ablaufschema der durchgeführten Lavagen. (BAL=bronchoalveoläre Lavage, BGA=Blutgasanalyse, paO_2=arterieller Sauerstoffpartialdruck, min=Minute mmHg=Millimeter Quecksilbersäule)

2.5 „Baseline nach BAL“

Unmittelbar nach Abschluss der letzten Lavage erfolgte eine erneute fünfminütige Aufzeichnung aller Messwerte, nachdem das Tier zuvor 0,15 ml/kg KG Vecuronium intravenös verabreicht bekommen hatte. Außerdem wurden analog dem Vorgehen zum Zeitpunkt „Baseline vor BAL“ eine arterielle sowie eine venöse Blutgasanalyse, eine arterielle Blutentnahme, sowie die Bestimmung des Herzzeitvolumens mittels transpulmonaler Thermodilution durchgeführt. Alle erhobenen Messdaten wurden als „Baseline nach BAL“ tituliert und charakterisieren den Zustand des Tieres nach Induktion der Lungenschädigung und vor Beginn des sechsstündigen Messintervalls.

2.6 6 h-Messintervall

2.6.1. Ablauf

Nach Beendigung des Baseline-Files („BL nach BAL“) wurde durch Öffnung eines der verschlossenen Randomisierungsumschläge das jeweilige Versuchstier einer der 4 unterschiedlichen Behandlungsgruppen zugeordnet. Diese bestanden aus jeweils 15 Tieren und ließen sich durch folgende Charakteristika definieren.

Gruppe 40: Normoventilation - Normokapnie
($paCO_2$ zwischen 35 und 45 mmHg, V_t zwischen 8 und 10 ml/kg KG)

Gruppe 80: Hypoventilation - mäßig ausgeprägte Hyperkapnie
($paCO_2$ zwischen 75 und 85 mmHg, V_t zwischen 4 und 5 ml/kg KG)

Gruppe 120: Hypoventilation - ausgeprägte Hyperkapnie
($paCO_2$ zwischen 115 und 125 mmHg, V_t zwischen 3 und 4 ml/kg KG)

Gruppe 160: Hypoventilation - sehr ausgeprägte Hyperkapnie
($paCO_2$ zwischen 155 und 165 mmHg, V_t zwischen 2 und 3 ml/kg KG)

Unmittelbar danach wurde das sechsstündige Messintervall begonnen und folglich die Parameter der Beatmung entsprechend der Gruppenzugehörigkeit angepasst:
Der PEEP wurde in allen Gruppen von 4 auf 6 cmH_2O erhöht, um einem etwaigem Kollaps der Alveolen bei Surfactantmangel vorzubeugen; das Tidalvolumen (V_t) entsprechend der Gruppenzugehörigkeit eingestellt.
Um den jeweilig gewünschten Zielbereich im Hinblick auf den $paCO_2$ zu erreichen wurde im Folgenden alle 15 Minuten eine arterielle Blutgasanalyse durchgeführt, und in Abhängigkeit von deren Ergebnis die Beatmungsfrequenz variiert. Ebenfalls alle 15 Minuten wurden die Tiere mittels der periphervenösen Gabe von 0,15 ml/kg KG Vecuronium relaxiert um eine eventuell auftretende Spontanatmung zu verhindern, die die Messung der lungenmechanischen Eigenschaften, sowie die der hämodynamischen Parameter hätte beeinflussen können.

Zusätzlich wurde zu jeder vollen Stunde eine zentralvenöse Blutgasanalyse erhoben, wobei deren Ergebnisse, sowie die der halb- und stündlich durchgeführten arteriellen BGA`s (0,5 h, 1 h,..., 5,5 h, 6 h) in das Studienergebnis einflossen.

Die Messung des Herzzeitvolumens mittels beschriebener Thermodilution wurde ebenfalls stündlich durchgeführt (1 h – 6 h).

In einem zweistündigen Intervall (2 h, 4 h, 6 h) wurden die 3 arteriellen Blutentnahmen während des Messintervalls vorgenommen (siehe Abbildung 5).

Außerdem erfolgte zur Stunde 6 eine erneute aseptische Punktion der Blase zur Gewinnung einer zweiten Urinprobe. Während des gesamten Messintervalls erfolgte eine, wie oben beschriebene kontinuierliche Datenaufzeichnung deren Reliabilität durch wiederholte Durchführung (jeweils 15 Min vor jeder vollen Stunde) eines Nullabgleiches aller Sensoren sichergestellt wurde.

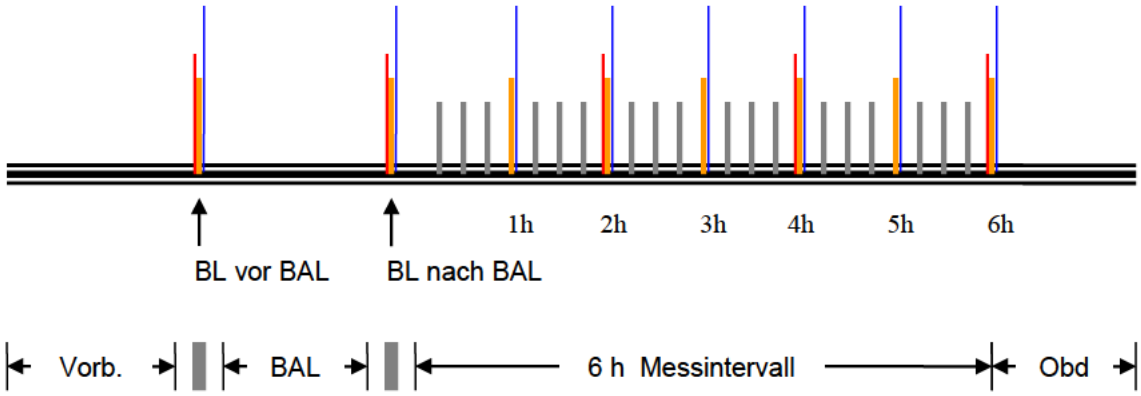
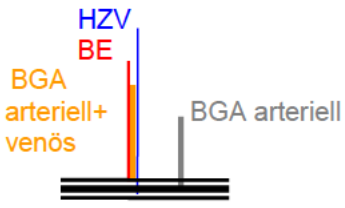


Abbildung 5: Schema der durchgeführten arteriellen und venösen Blutgasanalysen (BGA), Blutentnahmen (BE) und Herzzeitvolumenmessungen (HZV) am Beispiel eines Versuchstieres; (Vorb.=Vorbereitung, BL=Baseline, BAL=bronchoalveoläre Lavage, Obd.=Obduktion, h=Stunde)



2.6.2. Unterstützung der Hämodynamik

Bei instabilen Kreislaufverhältnissen (systolischer Blutdruck kleiner 60 mmHg) erhielten die Tiere zur Unterstützung 10 ml/kg KG isotone Kochsalzlösung infundiert. Diese Volumengaben erfolgten mit einer Geschwindigkeit von 200 ml/h und waren auf zweimalige Applikation innerhalb eines Zeitraumes von 2 h limitiert, wobei bei einem ZVD über 10 mmHg keine weiteren Gaben mehr zur Anwendung kamen.
Falls durch dieses Verfahren keine ausreichende Stabilisierung des Blutdrucks erreicht werden konnte, wurde den Tieren zusätzlich 5 µg/kg KG pro Minute Dopamin (Dopamin Fresenius 50 mg/5 ml Infusionslösungskonzentrat, Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Bad Homburg v. d. H., Deutschland) verabreicht. Die Dosis wurde in abhängig von der Wirkung auf den systolischen Blutdruck ggf. adjustiert, aber auf maximal 45 µg/kg KG pro Minute begrenzt. Sowohl der Volumenersatz, als auch die Gabe des Dopamins wurden über einen zweiten, ebenfalls mittels eines Insytes geschaffenen peripherven̈osen Zugangsweg am rechten Ohr der Versuchstiere ermöglicht.

2.6.3. Kompensation der Azidose

Um eine eventuell auftretende ausgeprägte Azidose zu kompensieren, wurde bei einem gemessenen Basendefizit kleiner -10 mmol/l eine Pufferlösung (Natriumhydrogencarbonat-einmolar Fresenius, Fresenius Kabi, Bad Homburg v.d.H., Deutschland) zugeführt. Die Menge von 5 mmol pro Bolusgabe wurde über einen Zeitraum von 30 Minuten zugeführt.

2.7 Obduktion

2.7.1 Ablauf

Nach Abschluss des 6 h-Messintervalls wurden die überlebenden Tieren mittels einer peripherven̈os verabreichten Injektion von 50 mg Thiopental (Trapanal®, Altana Pharma GmbH, Konstanz, Deutschland) getötet. Unmittelbar danach erfolgte die Änderung des Beatmungsmusters mit einer Reduktion des FiO_2 auf 0,21, also auf das Niveau von Raumluft und der Übergang in den CPAP Modus mit einem Druck von 6 cmH_2O.

Nach eindeutiger Feststellung des Todes, unter Zuhilfenahme der Befunde von EKG, Pulyoxymetrie und dem klinischen Erscheinungsbild wurde ohne zeitliche Verzögerung mit der Obduktion des Versuchstieres begonnen. Vorher wurden alle invasiven Zugänge und alle weiteren Messeinrichtungen, wie EKG-Elektroden, Pulsoxymeter und die Sonden zur Messung der Gehirndurchblutung, bzw. des Hirndrucks entfernt. Dann erfolgte in Rückenlage die Eröffnung des Thorax und des Abdomens mittels eines durchgeführten Medianschnitts. Daran anschließend die Durchtrennung der Rippen, sowie der Pleura und die Freilegung der Lunge.
Unter Zuhilfenahme einer 7 Megapixel auflösenden digitalen Kamera (Digital Ixus 700, Canon Deutschland GmbH, Krefeld, Deutschland) wurde der Zustand der Lunge in Situ von sternocostal, als auch von diaphragmal dokumentiert.
Danach wurde die rechte Lunge möglichst dicht an der Bifurcatio tracheae abgesetzt und aus dem Thorax entnommen, nachdem zuvor eine Ligatur des rechten Hauptbronchus erfolgt war. Der akzessorische Lappen der entnommenen Lunge wurde entfernt, in flüssigem Stickstoff bei ca. -196 °C tiefgefroren und dann bei -87 °C gelagert, währen dessen wurde das Feuchtgewicht der anderen Lungenanteile mittels einer digitalen Waage (Navigator N34120, Ohaus, New York, USA) bestimmt.
Im Anschluss daran erfolgte die terminale Lavage der rechten Lunge (siehe unten) mit nachfolgender Verbringung der rechten Lunge in einen Wärmeschrank (FB420, Heraeus, Thermo Scientific, Waltham, USA), in dem sie bei ca. 42 °C so lange getrocknet wurde, bis das täglich ermittelte Gewicht über 3 Tage konstant geblieben war. Das dann festgestellte Trockengewicht wurde mit dem nach Obduktion ermittelten Feuchtgewicht zur Berechnung des Quotienten des Feucht- / Trockengewichts verwendet.

Nach weiteren Präparationsschritten, wie der Eröffnung des linken Herzohres wurde eine Kanülierung der Arteria pulmonalis vorgenommen, welche nun die Perfusion der im Situs verbliebenen linken Lunge mit 100 ml einer mit 95 % Sauerstoff und 5 % Kohlenstoffdioxid äquilibrierten Spüllösung bei einem standardisierten Druck von 27 cmH_2O ermöglichte. Dieser auf Ringerlaktat basierenden Spüllösung waren die Komponenten Procain (250 mg/l), Kalziumclorid (2,2 mmol/l) sowie 20 IE/ml Heparin zugesetzt (Klinikumsapotheke, Universitätsklinikum Ulm). Anschließend erfolgte die ca. 15 minütige intrathorakale Perfusionsfixierung über den gleichen Zugangsweg.

Diese wurde mittels ca. 200 ml einer 4,6 % Formaldehylösung, versetzt mit 0,5 % Gluteralaldehyd, vorgenommen.
Danach wurde die Lunge aus dem Thorax entnommen und ihr Zustand mittels fotografischer Dokumentation aus lateraler, medialer, inferiorer und diaphragmaler Ansicht festgehalten, nachdem sie unmittelbar über eine Minute mit einem Druck von 20 cmH_2O gebläht wurde.
Zum Abschluss wurde die linke Lunge unter Beibehaltung eines Atemwegsdrucks von 10 cmH_2O für mindestens weitere 8 h in einer Konservierungslösung (Formalin / Gluteralaldehyd) immersionsfixiert, und danach der standardisierten histologischen Begutachtung zugeführt.
Zusätzlich wurden Gewebeproben aus den Organen Leber und linker Niere, sowie aus dem proximalen Abschnitt des Duodenums entnommen, die anschließend hälftig nach Schockgefrieren in flüssigem Stickstoff bei - 86 °C tiefgefroren bzw. in bekannter Formaldehydlösung aufbewahrt wurden. Ab Tier 54 umfassten die Organentnahmen auch das gesamte Gehirn, das nach Eröffnung des Schädels und Präparation der Meningen entnommen und ebenfalls zur Hälfte tiefgefroren bzw. in Formalin konserviert wurde. Die Entnahme dieser Gewebeproben erfolgte, um im weiteren Verlauf ggf. weitere Untersuchungen durchführen zu können.

2.7.2 Bronchoalveoläre Lavage (terminal)

Im Verlauf der Obduktion wurde die rechte Lunge ex situ mit einem Tubus der Größe 2 bzw. 3 mm ID intubiert und unter Einbeziehung aller drei Lungenlappen dreimal mit 7,5 ml/kg KG einer sterilen 0,9% NaCl-Lösung lavagiert, wobei die injizierte Flüssigkeit passiv über ein Gefälle zurücklief, aufgefangen und deren Menge bestimmt wurde. Hiervon wurden 28 ml für weitere Analysen, wie die Bestimmung der darin enthaltenen Anzahl an Zellen, deren Differenzierung bzw. die Bestimmung des Gesamtproteins, weiter verwandt.
Um die Bestimmung dieser Parameter aus der Lavageflüssigkeit zu ermöglichen, wurde sowohl die zu Beginn des Experiments gewonnene Flüssigkeit, als auch die bei der post mortem durchgeführten Lavage der rechten Lunge erhaltene Flüssigkeit der Zentralen Einrichtung Klinische Chemie zugeführt.

2.8 Untersuchung der Lungen

2.8.1 Quotient Feucht- / Trockengewicht

Der Begriff Feucht- / Trockengewicht beschreibt den Quotienten aus dem Gewicht unmittelbar nach Entnahme der rechten Lunge, sowie dem nach vollständiger Trocknung erreichten Gewicht derselben.

2.8.2 Makroskopische Beurteilung

Die makroskopische Beurteilung des Lungenzustandes erfolgte durch Herrn Dr. med. Martin Schwenger (Sektion Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Ulm, Eythstr.24, 89075 Ulm) anhand der in situ (von diaphragmal bzw. sternokostal) von beiden Lungen angefertigten Bilder (siehe Abbildung 6). Die Beurteilung wurde bezüglich der Gruppenzugehörigkeit maskiert anhand eines Scores vorgenommen, der die Parameter Belüftung (Gasgehalt) und Parenchymeinblutung einschloss, wobei jeweils 0 - 3 Punkte vergeben wurden (siehe Tabelle 2).

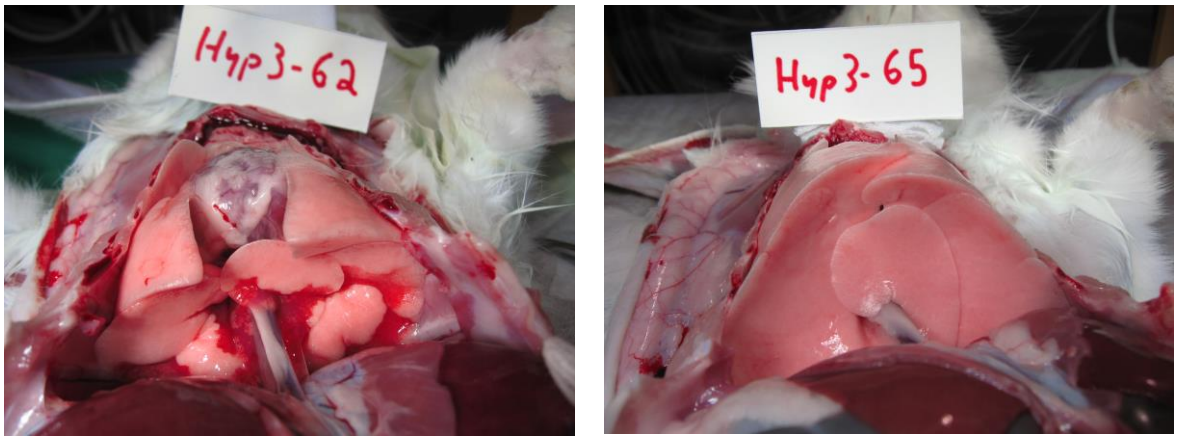


Abbildung 6: Beispielhafte Abbildung der diaphragmalen Ansicht der Lunge zweier Tiere in situ

Tabelle 2: Score zur makroskopischen Beurteilung der Lunge der Versuchstiere

	0 Punkte	1 Punkt	2 Punkt	3 Punkte
Belüftung	sehr gut	gut	schlecht	sehr schlecht
Parenchymblutung	keine	minimal	mäßig	ausgeprägt

2.8.3 Mikroskopische Beurteilung

Die mikroskopische Begutachtung der aus der immersionsfixierten linken Lunge entnommenen Gewebeproben wurde durch Herrn Dr. med. Michael Ebsen (Direktor des Institutes für Pathologie am Medizinisches Versorgungszentrum des Städtischen Krankenhauses Kiel, Chemnitzstraße 33, 24116 Kiel) vorgenommen, dem die Präparate hinsichtlich der Gruppenzugehörigkeit maskiert vorgelegt wurden.

Die Auswertung der in Paraffin eingebetteten und anschließend mittels einer Hämatoxylin-Eosin-Färbung aufgearbeiteten feingeweblichen Schnitte erfolgte semiquantitativ anhand eines Scores der folgende Parameter berücksichtigte:

Alveoläre und interstitielle Inflammation, alveoläre und interstitielle Einblutung, alveoläres und interstitielles Ödem, sowie die Existenz von Atelektasen, Nekrosen und Überblähung. Jeder dieser Parameter wurde anhand einer Skala von 0 - 4 Punkten bewertet und mit den anderen zu einer Gesamtzahl addiert, wobei 0 Punkte keiner Schädigung, 1 Punkt einer Schädigung in 25 %, 2 Punkte einer Schädigung in 50 %, 3 Punkte einer Schädigung von 75 % und 4 Punkte einer Schädigung in 100 % des Gesichtfeldes entsprachen (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Score zur mikroskopischen Beurteilung der linken Lunge (%=Prozent).

Beurteilungskriterien	Schädigung in 0 % des Gesichtsfeldes	25 %	50 %	75 %	100 %
Atelektasen Alveoläre Entzündung Interstitielle Entzündung Alveoläre Blutung Interstitiell Blutung Alveoläres Ödem Interstitielles Ödem Nekrose Überblähung	0 Punkte	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte	4 Punkte

2.9 Statistik / Berechnungen

2.9.1 Berechnung der Lungencompliance

Mit Hilfe der aufgezeichneten Messwerte für Atemgasflow, Atemwegsdruck, Ösophagusdruck und dem bekannten Körpergewicht des Tieres wurde die dynamische inspiratorische Compliance pro Kilogramm Körpergewicht C_i [ml/cmH_2O/kg KG] bestimmt. Hierzu wurde ein Computerprogramm zur Auswertung von Lungenfunktionsdaten (PFTDAT by Nelson Claure, University of Miami, School of Medicine, Miami, USA) das nach der „equation of motion" arbeitet, verwandt (Silva Neto et al. 1992). Zu den einzelnen Messzeitpunkten wurden jeweils 10 Atemzüge (1., 3., 5., …,17., 19. Atemzug) vermessen und deren Mittelwerte für jeden Zeitpunkt errechnet.

Bewegungsgleichung zur Berechnung der dynamischen Compliance:

$$\mathbf{p = R \cdot V`(t) + E \cdot V(t) + p_o}$$

R = Resistance = Δp/V`	[cmH_2O/ml/min]
V`(t) = Flow	[ml/min]
E = Elastance = 1/C	[ml/cmH_2O]
C = Compliance = ΔV/Δp	[cmH_2O/l]
V(t) = Tidalvolumen	[ml]
p_o = PEEP	[cmH_2O]

2.9.2 Berechnung von Sauerstoffangebot (DO_2) / Sauerstoff-Differenz ($avDO_2$)

Die Berechnung des arterio-venösen Sauerstoffangebots erfolgte anhand folgender Formeln:

$$\mathbf{DO_2 = CO \cdot CaO_2}$$

CO = cardiac output	[ml / kg / min^{-1}]
CaO_2 = Sauerstoffgehalt	[ml O_2 / ml Blut]

$CaO_2 = SaO_2 \cdot Hb \cdot 1{,}34 + \alpha / 760 \cdot paO_2$

SaO_2 = arterielle Sauerstoffsättigung	[%]
Hb = Hämoglobingehalt	[g / ml Blut $\cdot$ 100^{-1}]
α = Bunsen-Löslichkeitskoeffizient, für Blut bei 37°C: 0,028	[ml O_2 $\cdot$ ml $Blut^{-1}$ $\cdot$ atm^{-1}]
paO_2 = Sauerstoffpartialdruck	[mmHg = atm/760]
1,34 = Hüfner-Zahl	[ml O_2 / g Hb]

Die Berechnung des Sauerstoffverbrauchs erfolgte anhand der arterio-venösen Differenz zwischen dem arteriellen und venösem Blut.

2.9.3 Fallzahlberechnung

Auf Grundlage vorangegangener Studien entspricht eine Differenz des Feucht- / Trockengewichts von 3,61 einem Wert von 30 % gegenüber der Kontrollgruppe. Bei einer Standardabweichung der Messung des Feucht- / Trockengewichts von 2,89 werden 15 Tiere pro Gruppe benötigt (ANOVA; $\alpha = 0{,}05$; $\beta = 0{,}2$), das bedeutet, dass bei 4 unterschiedlichen Gruppen insgesamt 60 Tiere untersucht werden müssen.
Aufgrund der Erfahrungen früherer Studien erscheint ein Sicherheitszuschlag für Fehlschläge bei der Instrumentierung bzw. bei der Induktion der Lungenerkrankung von 15 % sinnvoll, so dass sich eine Fallzahl zwischen minimal 60 und maximal 69 Tieren ergibt.

2.9.4 Statistische Bewertung der Ergebnisse

Die statistische Bewertung erfolgte mit Hilfe eines speziellen Statistikprogrammes (SigmaStat 2.03, SPSS Inc., Chicago, USA).
Der Vergleich von kontinuierlichen Variablen erfolgte bei Normalverteilung mit einem zwei-zeitigem t-test, bei Nicht-Normalverteilung mit einem Mann-Whitney-Rank-Sum Test.
Die Beurteilung von wiederholten parametrischen Messwerten zwischen den einzelnen Gruppen wurde bei Normalverteilung mittels einer Varianzanalyse (ANOVA) für wiederholte Messwerte vorgenommen. Bei wiederholten

Messwerten, bei denen keine Normalverteilung vorlag, wurde ebenfalls eine Varianzanalyse (ANOVA) für wiederholte Messwerte durchgeführt, allerdings erfolgte zuvor eine Transformation der Messwerte in Ränge.
Die Darstellung der Ergebnisse erfolgte bei vorliegender Normalverteilung als Mittelwert ± Standardabweichung, ansonsten als Median mit Angabe der 25.-75. Perzentile. Das Signifikanzniveau wurde mit $p = 0,05$ festgelegt. Ferner wurde bestimmt, dass nur Tiere, die nicht vor Beendigung des sechsstündigen Messintervalls verstorben waren, in die Studienergebnisse mit einbezogen wurden.

2.9.5 Zielkriterien

Als primäres Zielkriterium wurde der Quotient Feucht- / Trockengewicht, berechnet aus dem Feucht- und Trockengewicht der rechten Lunge definiert.
Als sekundäres Zielkriterium, das deskriptiv untersucht wurde, ist die Lungenschädigung, anhand mikroskopischer und makroskopischer Befunde, anhand des Gesamtproteins der Lungenlavage als Marker für die Kapillarpermeabilität, sowie anhand der Anzahl der Zellen bzw. deren Differenzierung zu nennen.
Daneben wurden die Gesamtproteinkonzentration im Serum, die Konzentrationen der verschiedenen Elektrolyte (Na^+, Ka^+, Ca^{++}) im Serum, sowie die Werte der verschiedenen Granulozytenpopulationen, der Leukozyten, der Thrombozyten, des Hämatokrits, des pH, paO_2, $paCO_2$, sowie eine Anzahl weiterer Parameter in der bronchoalveolären Lavageflüssigkeit, bzw. im Lungengewebe bzw. im Blutserum deskreptiv untersucht.
Zusätzlich erfolgte die Bewertung von hämodynamischen Parametern wie z.B. des Herzzeitvolumens, des arteriellen Blutdrucks, der Herzfrequenz, des zentralen Venendrucks, sowie ab einem späteren Zeitpunkt der zerebralen Perfusion und des intrazerebralen Drucks. Außerdem wurden lungenmechanische Eigenschaften, wie z.B. die Compliance, ebenso wie der Atemwegsdruck, oder der Ösophagusdruck beurteilt.

3. Ergebnisse

In die Ergebnisauswertung fanden 60 Tiere Eingang (15 je Gruppe).

3.1 Mortalität

Von den insgesamt 64 Tieren verstarben zwei in der Gruppe 40 am Auftreten eines Pneumothorax`, ein Tier verstarb in Gruppe 120 an einer iatrogen verursachten Luftembolie, sowie ein Tier in Gruppe 160 an einer akut auftretenden schweren Hypoxämie, so dass insgesamt 4 Tiere vor Beginn, oder während des 6 h-Messintervalls verstarben und gemäß dem Studienprotokoll nicht in die Ergebnisauswertung mit einbezogen wurden.

3.2 Körpergewicht

Das Gewicht der Versuchstiere in den 4 Behandlungsgruppen wies keinen signifikanten Unterschied auf (p=0,380) und betrug im Durchschnitt 2869 g ± 157 g (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Körpergewicht der Versuchstiere. Dargestellt als Mittelwert ± Standardabweichung in Gramm. (n=15 je Gruppe)

Gruppe	**40**	**80**	**120**	**160**
Körpergewicht	2913 ± 144	2813 ± 199	2872 ± 141	2876 ± 134

3.3. „Baseline“-Werte

Tabelle 5 zeigt die Werte aller erhobenen Parameter zum Zeitpunkt „Baseline nach BAL“, also nach Induktion der uniform ausgeprägten Lungenschädigung. Es wird deutlich, dass sich die vier Behandlungsgruppen zu Beginn des Messintervalls in keinem der einzelnen Parameter signifikant unterscheiden (p-Werte siehe Tabelle 5).

Tabelle 5: „Baseline“-Werte der Versuchstiere. Dargestellt als Median mit 25. und 75. Perzentile. Die jeweilige Maßeinheit ist in der ersten Spalte, der dazu gehörige p-Wert in der letzten Spalte zu finden. (%=Prozent, mmHG=Millimeter-Quecksilbersäule, cmH_2O=Zentimeter-Wassersäule, mmol=Millimol, l=Liter, dl=Deziliter, ml=Milliliter, µl=Mikroliter, kg=Kilogramm, g=Gramm, mg=Milligramm KG=Körpergewicht, min=Minute; n = 15 je Gruppe)

Gruppe	**40**	**80**	**120**	**160**	**p-Wert**
Zellzahl der initial durchgeführten bronchoalveolären Lavage					
Zellen [Zellen*10/µl]	23 (18,25 – 45,5)	29 (25,5 - 48)	24 (18 - 33)	32 (20 - 40)	0,706
Zelluläre Differenzierung der initial durchgeführten bronchoalveolären Lavage					
Alveolar Makrophagen [%]	95 (89,5 - 98)	93,5 (91,25 - 96)	94 (94 - 98)	93 (85,5 - 96)	0,624
Granulozyten [%]	4 (2 -7)	6 (4 - 8)	5 (2 - 6)	6 (3,5 - 11,5)	0,659
Mono- / bzw. Lymphozyten [%]	0 (0 - 5)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0,5)	0 (0 - 4)	0,384
Proteinbestimmung in der BAL					
Gesamtprotein [mg/l]	68 (24,3 - 136,5)	85 (47,8 - 100,3)	79 (34 - 196)	89,5 (52,8 - 121,5)	0,988
Proteinbestimmung im Serum					
Gesamtprotein [g/l]	39,8 (37,8 - 41,1)	39,2 (37,2 - 40)	39,8 (38,9 - 41,5)	40,6 (39,4 - 41,8)	0,385
Blutgasanalysen					
pH	7,36 (7,32 - 7,39)	7,34 (7,30 - 7,38)	7,36 (7,34 - 7,37)	7,33 (7,30 - 7,37)	0,551
Kohlenstoffdioxid-partialdruck $paCO_2$ [mmHg]	45,1 (39,9 - 48,6)	45,1 (41,4 - 48,6)	42,9 (40,6 - 46,9)	48,1 (43 - 50,1)	0,508
Sauerstoff-partialdruck paO_2 [mmHg]	130,8 (82,7 - 178,2)	127,3 (78,5 - 199,8)	127,3 (106,3 - 227,7)	108,9 (105,5 - 224)	0,894
base excess BE [mmol/l]	-1,6 (-2,3 - 0,1)	-0,7 (-4,4 - 0,2)	-1 (-2,05 - 0,2)	-1 (-3,5 - 1,3)	0,821

Gruppe	**40**	**80**	**120**	**160**	**p-Wert**
Sauerstoffstatus					
Sauerstoffsättigung arteriell (SaO_2) [%]	100 (96,1 - 100)	100 (98,4 - 100)	100 (97,7 - 100)	100 (99,7 - 100)	0,822
Sauerstoffangebot arteriell (DO_2) [ml/kg KG x min]	17,97 (14,73 - 19,72)	17,11 (16,01 - 19,45)	18,53 (16,53 - 19,56)	18,03 (17,03 - 19,37)	0,656
Sauerstoffverbrauch ($avDO_2$) [ml/kg KG x min]	6,81 (5,74 - 7,20)	7,39 (6,0 - 9,06)	7,84 (6,88 - 8,09)	7,20 (6,42 - 7,44)	0,564
Elektrolyte					
Natrium (Na^+) [mmol/l]	139,4 (138,6 - 140,5)	138,9 (138,3 - 140,3)	140,7 (138,4 - 141,7)	139,9 (138,3 - 141,2)	0,507
Kalium (Ka^+) [mmol/l]	3,24 (3,06 - 3,31)	3,32 (3,18 - 3,61)	3,10 (3,03 - 3,38)	3,21 (3,14 - 3,40)	0,252
Kalzium ionisiert (Ca^{2+}) [mmol/l]	1,53 (1,43 - 1,59)	1,52 (1,49 - 1,54)	1,51 (1,42 - 1,53)	1,57 (1,43 - 1,59)	0,679
Hämodynamische Parameter					
Herzfrequenz (HF) [Schläge/min]	154 (138 - 155)	150 (141,5 - 171,5)	159 (150,5 - 168,5)	159 (150 - 174,5)	0,428
mittlerer arterieller Blutdruck (MAD) [mmHg]	53,3 (45,5 - 64,8)	56,8 (48,3 - 61,9)	55,1 (52,8 - 55,8)	58,6 (55,1 - 63,5)	0,344
zentraler Venendruck (ZVD) [mmHg]	5,2 (4,8 - 5,8)	4,4 (4,1 - 4,9)	4,9 (4,3 - 5,1)	4,8 (4,2 - 5,3)	0,216
Herzzeitvolumenindex (HZVI) [ml/kg KG x min]	112,8 (108,8 - 133,4)	124,6 (114,7 - 145,3)	130,3 (113,1 - 145,1)	128,6 (119 - 134,7)	0,660

Gruppe	**40**	**80**	**120**	**160**	**p-Wert**
Metabolische Parameter					
Laktat [mmol/l]	1,4 (1,0 - 1,6)	1,25 (0,9 - 2,05)	1,25 (1,0 - 2,38)	1,2 (0,9 - 1,7)	0,801
Glukose [mg/dl]	206 (175 - 224)	210,5 (177,8 - 250,3)	200,50 (194,5 - 214,8)	186 (177 - 222,5)	0,826
Atmungsmechanik					
Compliance (C_i) [ml/cmH_2O/kg KG]	0,67 (0,58 – 0,73)	0,68 (0,55 – 0,73)	0,63 (0,58 – 0,80)	0,70 (0,54 – 0,78)	0,872
mittlerer Atemwegsdruck (Paw) [cmH_2O]	5,8 (5,3 - 6,3)	5,4 (5,3 - 5,8)	5,6 (5,5 - 6)	5,4 (5,3 - 6)	0,804
mittlerer Ösophagusdruck (Pe) [cmH_2O]	7,2 (6,4 - 7,8)	6,8 (6,1 - 7,2)	7,4 (6,1 - 7,9)	7,4 (6,7 - 9,2)	0,247
Blutproben					
Hämatokrit [%]	0,35 (0,34 - 0,36)	0,33 (0,33 - 0,34)	0,35 (0,34 - 0,36)	0,35 (0,34 - 0,37)	0,083
Hämoglobin [10^6/µl]	10,3 (9,9 - 10,9)	10 (9,7 - 10,5)	10,6 (10,3 - 10,9)	10,3 (10,2 - 11)	0,363
Erythrozyten [10^3/µl]	4,87 (4,70 - 5,02)	4,66 (4,48 - 4,90)	5,02 (4,79 - 5,14)	4,96 (4,84 - 5,10)	0,103
Thrombozyten [10^3/µl]	189 (167,5 - 227)	230 (182,5 - 245)	225 (181,5 - 265)	228 (202 - 267,5)	0,282
Leukozyten [10^3/µl]	3,43 (3,20 - 3,60)	3,43 (2,82 - 3,87)	3,32 (3 - 3,87)	3,43 (3,11 - 4,18)	0,899
Neutrophile Granulozyten [10^3/µl]	1,35 (1,06 - 1,71)	1,40 (0,83 - 1,88)	1,27 (0,95 - 1,45)	1,66 (1,15 - 1,79)	0,782

3.4 Quotient Feucht- / Trockengewicht

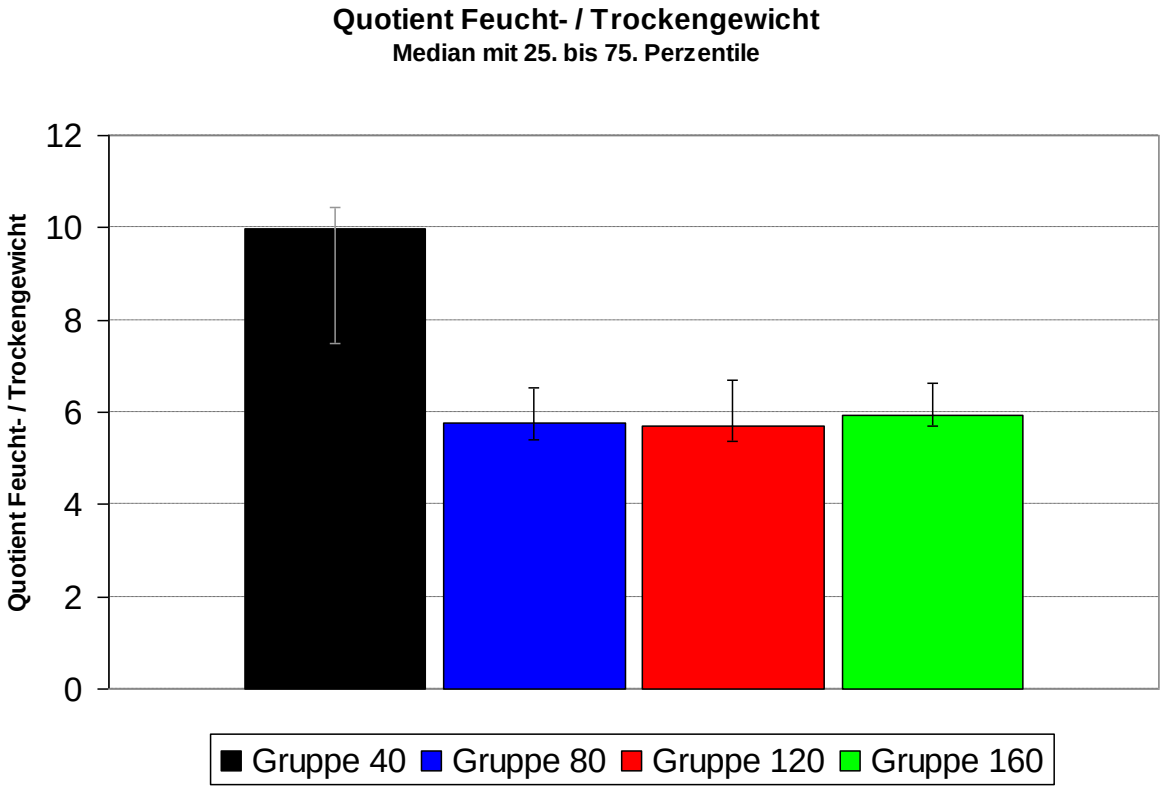


Abbildung 7: Darstellung der Mediane mit 25. und 75. Perzentile des Quotienten Feucht- / Trockengewichts der rechten Lunge der 4 Behandlungsgruppen im Überblick (n=15 je Gruppe).

Die Mediane des Quotienten aus dem Feucht- / Trockengewicht der rechten Lunge, welcher als primäres Zielkriterium definiert wurde, betrugen in der Gruppe 40 **9,98** (7,51 - 10,44), in der Gruppe 80 **5,75** (5,42 - 6,52), in der Gruppe 120 **5,70** (5,38 - 6,70) und in der Gruppe 160 **5,94** (5,71 - 6,63). Folglich lässt sich ein signifikanter Unterschied zwischen Gruppe 40 und 80, zwischen Gruppe 40 und 120 und zwischen Gruppe 40 und 160 feststellen (p=<0,001) (siehe Abbildung 7).

3.5 Lungengewebe

3.5.1. Makroskopische Beurteilung

Die makroskopische Beurteilung der diaphragmalen Lungenanteile beider Lungen wurde anhand des in Tabelle 2 beschriebenen semiquantitativen Scores anhand der Kriterien „Einblutung in das Parenchym“, sowie „Belüftung des Parenchyms“ vorgenommen.

Dabei erfolgte die Beurteilung geblindet mittels der in situ angefertigten fotographischen Aufnahmen, wobei ein höherer Score-Wert eine ausgeprägtere Schädigung repräsentiert. Hierbei zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe 40 und 80, sowohl beim Bewertungskriterium Einblutung, als auch bei der Belüftung (p=<0,05) (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6: Darstellung der Score-Werte der Parameter Einblutung und Belüftung der makroskopischen Bewertung der gesamten linken und rechten Lunge der Versuchstiere. Dargestellt als Median mit 25. und 75. Perzentile in Punkten (n=15 je Gruppe).

Gruppe	**40**	**80**	**120**	**160**
Einblutung	2 (2 - 3)	1 (0-1)	1 (1 - 2)	2 (0,5 - 2)
Belüftung	1 (1 - 2)	0 (0 - 1)	0 (0 - 1)	1 (0 - 1)

3.5.2. Mikroskopische Beurteilung

Wie erwähnt erfolgte die histologische Bewertung der abhängigen und nichtabhängigen Areale des jeweiligen Ober - und Unterlappen der linken Lunge anhand des in Tabelle 3 beschriebenen semiquantitativen Scores.

Die Betrachtung der ermittelten Mediane der Summenscores ergeben eine signifikant ausgeprägtere Schädigung (p=<0,001) in der Gruppe 40, repräsentiert durch den um Faktor 2 deutlich höheren Punkt-Wert im Vergleich zu den drei verbliebenen Gruppen, die ähnliche Werte aufweisen (siehe Abbildung 8 und Tabelle 7).

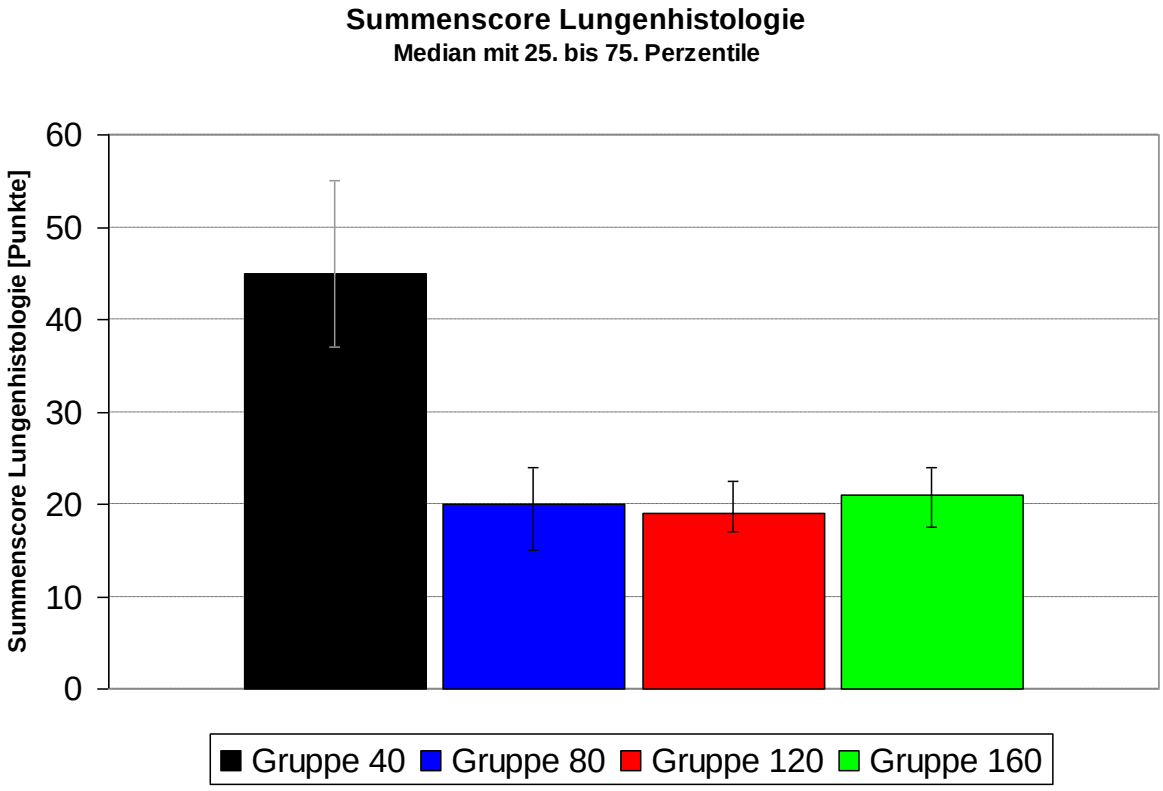


Abbildung 8: Darstellung der Mediane mit 25. und 75. Perzentile des Summenscores der histologischen Bewertung der gesamten linken Lunge der 4 Behandlungsgruppen in Punkten (n=15 je Gruppe.).

Tabelle 7: Summenscore der histologischen Bewertung der gesamten linken Lunge der Versuchstiere. Dargestellt als Median mit 25. und 75. Perzentile in Punkten (n=15 je Gruppe).

Gruppe	**40**	**80**	**120**	**160**
Summenscore	45 (37 - 55)	20 (15 - 24)	19 (17 - 22,5)	21 (17,5 - 24)

Die statistisch getrennte Auswertung der abhängigen und nicht abhängigen Lungenareale ergab jeweils signifikant höhere Werte als Zeichen der Lungenschädigung in der Gruppe 40 im Vergleich zu den übrigen drei Gruppen (p=<0,001; p=<0,001). Im Bereich der Ober und Unterlappen der Lunge konnte für die Gruppe 40 ebenfalls eine signifikant höhere Schädigung anhand der histologischen Begutachtung nachgewiesen werden (p=<0,001; p=<0,001).

Insgesamt zeigt sich eine deutlich ausgeprägtere Lungenschädigung in der Gruppe 40 im Vergleich zu den anderen drei Gruppen mit ebenfalls signifikanter Betonung der dorsalen und kaudalen Abschnitte innerhalb dieser Gruppe (p=0,022; p=0,005) (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8: Auflistung der histologischen Begutachtung der vier unterschiedlichen Areale der linken Lunge der Versuchstiere. Dargestellt als Median mit 25. und 75. Perzentile in Punkten (n=15 je Gruppe).

Gruppe	**40**	**80**	**120**	**160**
Oberlappen	18 (13,5 - 20)	8 (7,5 - 10,5)	9 (8 - 11)	10 (8,5 - 12)
Unterlappen	27 (22 - 32,5)	12 (8 - 14,5)	10 (8,5 - 11)	10 (9 - 11,5)
Nicht abhängig	18 (14,5 - 23)	9 (8 - 11,5)	9 (7 - 11)	10 (8,5 - 10,5)
abhängig	26 (22 - 31,5)	11 (8 - 13)	10 (9,5 - 12)	11 (9 - 12)

Die Betrachtung der bewerteten Einzelparameter ergab signifikante Unterschiede zwischen der Gruppe 40 und den übrigen drei Behandlungsgruppen hinsichtlich der Alveolären Inflammation (Gesichtsfeld und Ausprägung), der interstitiellen Inflammation (Gesichtsfeld und Ausprägung), des alveolären und interstitiellen Ödems und dem Auftreten von Atelektasen (p jeweils =<0,001).
Keine signifikanten Unterschiede lieferte die Auswertung hinsichtlich alveolärer und interstitieller Einblutung, Überblähung, sowie hinsichtlich des Vorhandenseins von Nekrosen (p-Werte siehe Tabelle 9).

Tabelle 9: Auflistung der histologischen Begutachtung der linken Lunge der Versuchstiere, aufgeschlüsselt in Einzelparameter und zugehörigem p-Wert. Dargestellt als Median mit 25. und 75. Perzentile in Punkten (GF=Gesichtsfeld, AP=Ausprägung; n=15 je Gruppe).

Gruppe	**40**	**80**	**120**	**160**	**p-Wert**
Alveoläre Inflammation (GF)	4 (2,5 - 5,5)	0 (0 - 0,5)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	<0,001
Alveoläre Inflammation (AP)	5 (4 - 6)	0 (0 - 0,5)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	<0,001
Alveoläre Blutung	0 (0 - 2,5)	0 (0 - 0)	0 (0 - 1)	0 (0 - 0,5)	0,312
Interstitielle Inflammation (GF)	5 (3,5 - 6,5)	0 (0 - 1)	0 (0 - 0)	0 (0 - 1)	<0,001
Interstitielle Inflammation (AP)	5 (4 - 7)	0 (0 - 0,5)	0 (0 - 0)	0 (0 - 1)	<0,001
Interstitielle Blutung	4 (3 - 5)	4 (2,5 - 6)	4 (2 - 10)	6 (5 - 10)	0,127
Alveoläres Ödem	4 (3 - 5)	0 (0 - 1)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	<0,001
Interstitielles Ödem	5 (2,5 - 7,5)	1 (0 - 3,5)	1 (0 - 2)	0 (0 - 1)	<0,001
Atelektasen	3 (1,5 - 4,5)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	<0,001
Überblähung	10 (9 - 10,5)	11 (10 - 12)	11 (10 - 11,5)	10 (8 - 11,5)	0,209
Nekrose	0	0	0	0	1,000

3.6 Bronchoalveoläre Lavage

3.6.1. Anzahl der durchgeführten Lavagen

Die Anzahl der zur Induktion des Surfactantmangels nötigen Lavagen betrug im Median 3 bzw. 4 und unterschied sich somit nicht signifikant zwischen den vier Gruppen (p=0,394) (siehe Tabelle 10).

Tabelle 10: Anzahl der benötigten Lavagen pro Versuchtier. Dargestellt als Median mit 25. und 75. Perzentile in Anzahl Lavagen (BAL=bronchoalveoläre Lavage; n=15 je Gruppe).

Gruppe	**40**	**80**	**120**	**160**
Anzahl BAL	4 (3-4)	3 (3-4)	3 (3-4)	4 (3-4)

3.6.2. Zellzahl der initial und terminal durchgeführten BAL

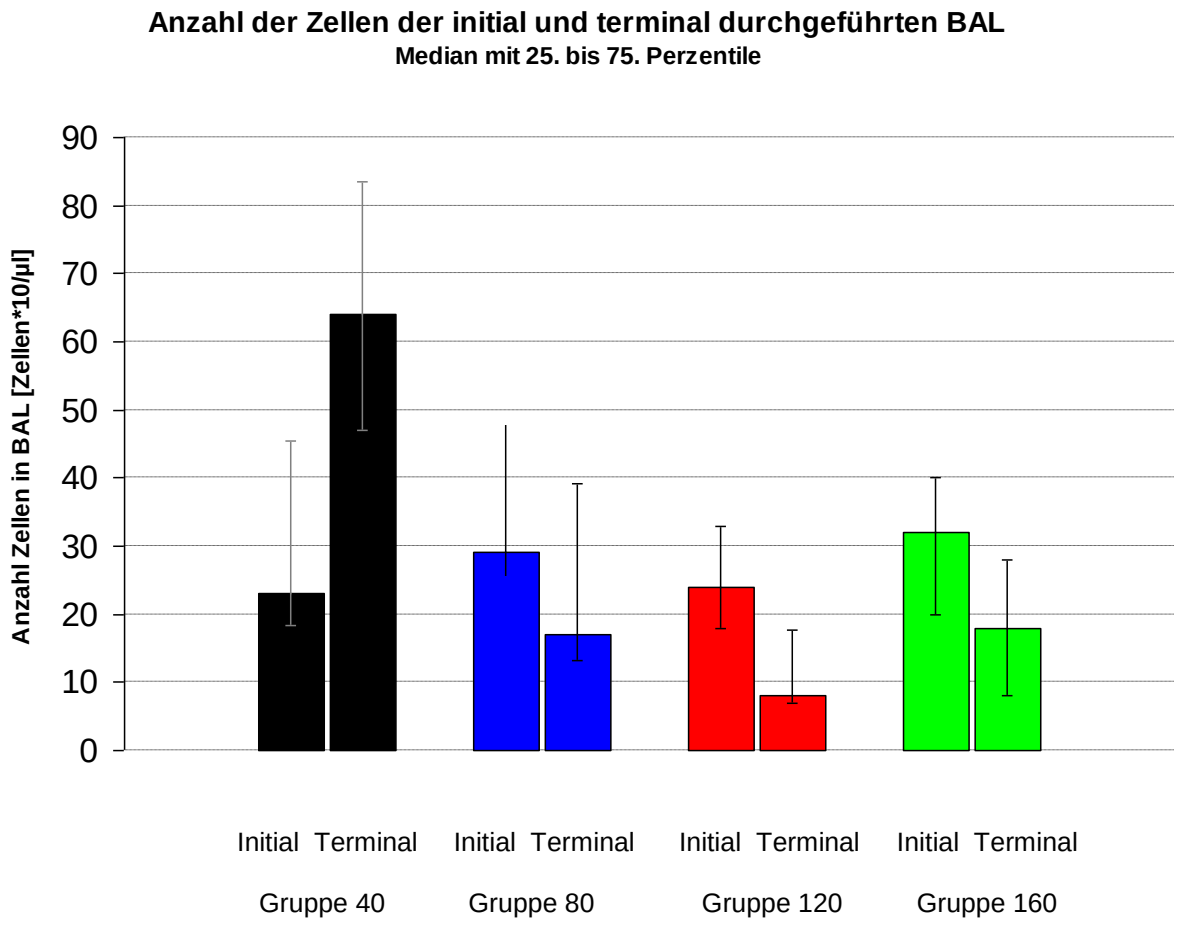


Abbildung 9: Darstellung der Mediane mit 25. und 75. Perzentile der Zellzahl in der initial und terminal durchgeführten bronchoalveolären Lavage für jede der 4 Behandlungsgruppen (µl=Mikroliter; n=15 je Gruppe).

Untersucht wurden die Anzahl der Zellen pro Mikroliter sowohl in der initialen, als auch in der terminal durchgeführten BAL. Zum initialen Zeitpunkt zeigte sich kein Unterschied zwischen den Gruppen (siehe Tabelle 5).

Bei der Betrachtung der Zellzahl, die die terminale BAL liefert, zeigt sich eine signifikante Zunahme in der Gruppe 40, sowie eine signifikante Abnahme in den Gruppen 120 und 160. In der Gruppe 80 ist ein Trend zur Abnahme der Zellzahl zu verzeichnen (siehe Tabelle 11).

Zum Zeitpunkt der terminal durchgeführten BAL ergeben sich signifikante Unterschiede zwischen der Gruppe 40 und 120 ($p<0,05$), sowie zwischen der Gruppe 40 und 160 ($p<0,05$).

Tabelle 11: Vergleich der Zellzahl in der initial und terminal durchgeführten bronchoalveolären Lavage der Versuchstiere, sowie die dazu gehörigen p-Werte aus vorgenommenem t-Test. Darstellung als Median in Zellen*10 pro Mikroliter (BAL=bronchoalveoläre Lavage, %=Prozent; n=15 je Gruppe).

Gruppe	**40**	**80**	**120**	**160**
initiale BAL	23	29	24	32
terminale BAL	64	17	8	18
Differenz	+ 41	- 12	- 16	- 14
% initiale BAL	278,26	58,62	33,33	56,25
p-Wert	0,012	0,351	0,006	0,020

3.6.3. Zelluläre Differenzierung der initial und terminal durchgeführten BAL

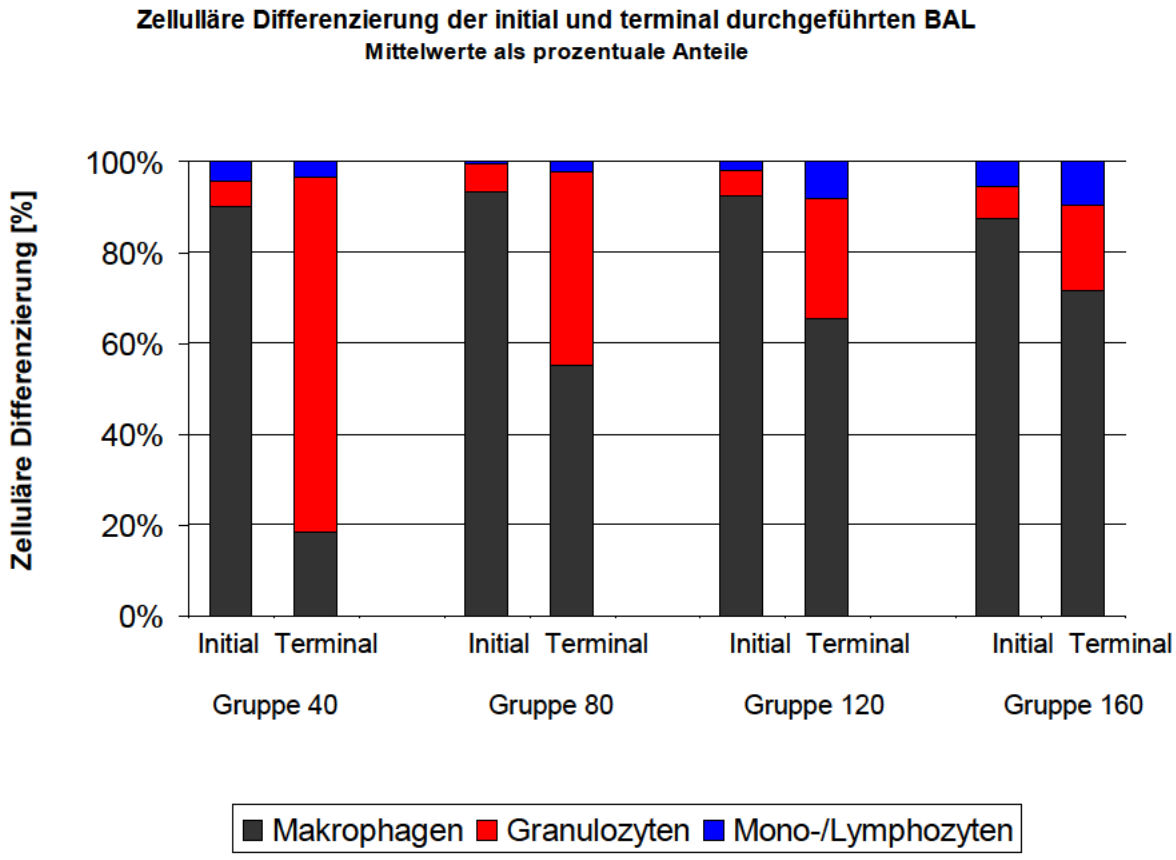


Abbildung 10: Darstellung der Mittelwerte der zellulären Differenzierung der initial und terminal durchgeführten bronchoalveolären Lavage für jede der 4 Behandlungsgruppen (%=Prozent; n=15 je Gruppe).

Die zelluläre Differenzierung der initial und terminal durchgeführten bronchoalveolären Lavage umfasste die drei Zellarten: Alveolarmakrophagen, Mono- / Lymphozyten, sowie Granulozyten.

Bei der initial durchgeführten BAL konnte kein signifikanter Unterschied hinsichtlich dieser drei Zellpopulation zwischen den vier Gruppen nachgewiesen werden (siehe Tabelle 5). Im Gegensatz dazu ist bei der terminal durchgeführten BAL für die beiden Zellarten Alveolarmakrophagen und Granulozyten jeweils ein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe 40 und den übrigen drei Gruppen zu beschreiben (p=<0,001). Ausgehend von der Gruppe 160, bei der eine Zunahme der Granulozytenanzahl mit einem Faktor von ca. 2,5 erfolgte, über die Gruppe 120 mit dem Faktor ca. 4,6 und die Gruppe 80 mit einem Faktor von ca. 6,8, stieg die Anzahl der Granulozyten in der Gruppe 40 um mehr als das 13-fache an (siehe Tabelle 12). Analog dazu erfolgte die Veränderung der Alveolarmakrophagen (siehe Tabelle 13). Für die Anzahl der Lymphozyten findet sich hingegen kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen zu diesem Zeitpunkt (p=0,376) (siehe Tabelle 14).

Tabelle 12: Vergleich der Anzahl Granulozyten in der initial und terminal durchgeführten bronchoalveolären Lavage der Versuchstiere, sowie die dazu gehörigen p-Werte aus vorgenommenem t-Test. Darstellung als Mittelwert in Prozent (BAL=bronchoalveoläre Lavage, %=Prozent; n=15 je Gruppe).

Gruppe	**40**	**80**	**120**	**160**
initiale BAL	5,8	6,21	5,67	7,33
terminale BAL	77,93	42,53	26,40	18,87
Differenz	+ 72,13 %	+ 36,32 %	+ 20,73 %	+ 11,54 %
% initiale BAL	1343,62	684,86	465,61	257,44
p-Wert	<0,001	0,002	0,005	0,021

Tabelle 13: Vergleich der Anzahl Alveolarmakrophagen in der initial und terminal durchgeführten bronchoalveolären Lavage der Versuchstiere, sowie die dazu gehörigen p-Werte aus vorgenommenem t-Test. Darstellung als Mittelwert in Prozent (BAL=bronchoalveoläre Lavage, %=Prozent; n=15 je Gruppe).

Gruppe	**40**	**80**	**120**	**160**
initiale BAL	90	93,21	92,53	87,33
terminale BAL	18,6	55,27	65,53	71,47
Differenz	- 71,4 %	- 37,94 %	- 27 %	- 15,86 %
% initiale BAL	20,67	59,3	70,82	81,84
p-Wert	<0,001	0,004	0,002	<0,001

Tabelle 14: Vergleich der Anzahl Lympho- und Monozyten in der initial und terminal durchgeführten bronchoalveolären Lavage der Versuchstiere, sowie die dazu gehörigen p-Werte aus vorgenommenem t-Test. Darstellung als Mittelwert in Prozent (BAL=bronchoalveoläre Lavage, %=Prozent; n=15 je Gruppe).

Gruppe	**40**	**80**	**120**	**160**
initiale BAL	4,2	0,57	1,8	5,33
terminale BAL	3,47	2,2	8,07	9,67
Differenz	- 0,73 %	+ 1,63 %	+ 6,27 %	+ 4,34 %
% initiale BAL	89,05	385,96	448,33	181,43
p-Wert	0,910	0,055	0,024	0,131

3.6.4. Gesamtprotein in der initial und terminal durchgeführten BAL

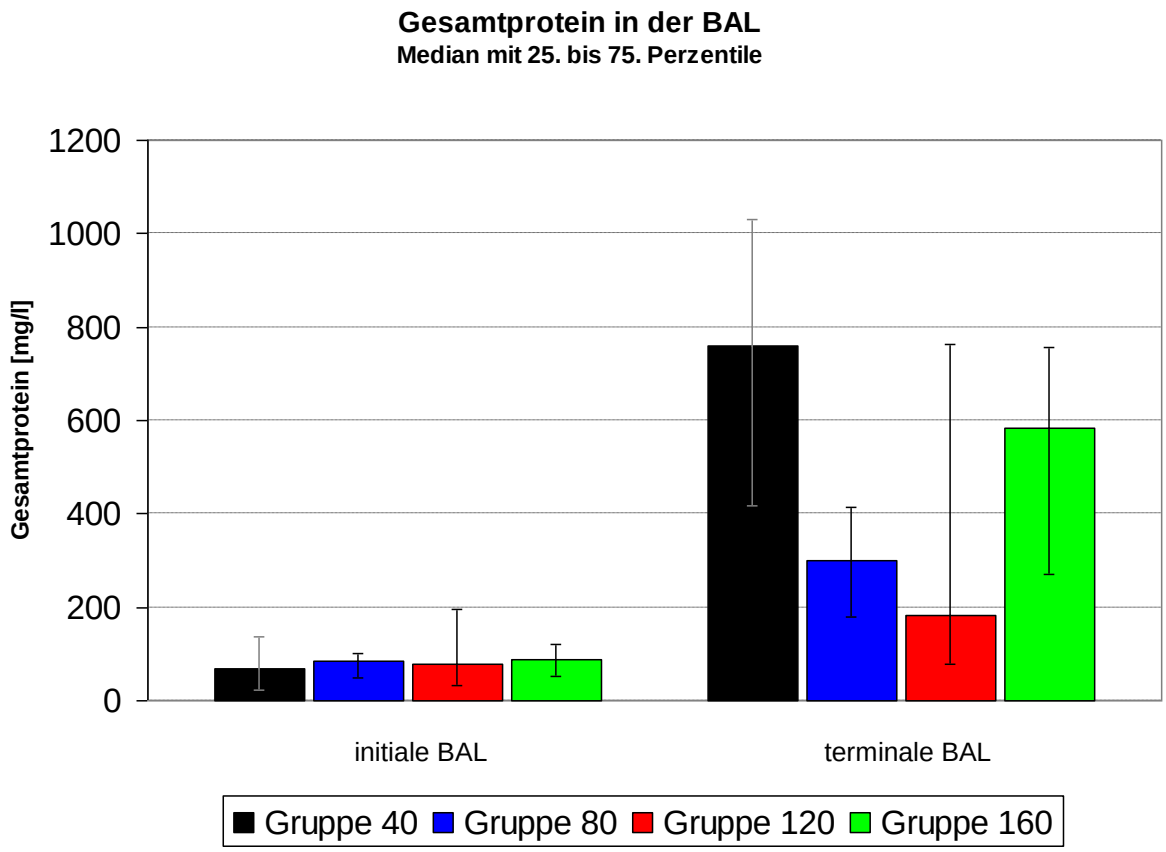


Abbildung 11: Darstellung der Mediane mit 25. und 75. Perzentile des Gesamtproteins der Versuchstiere in der initial und terminal durchgeführten bronchoalveolären Lavage (mg=Milligramm, l=Liter, BAL=bronchoalveoläre Lavage; n=13 für Gruppe 40, n=14 für Gruppe 80 und 160, n=13 für Gruppe 120).

Die laborchemische Analyse des Gesamtprotein in der initial durchgeführten bronchoalveolären Lavage zeigt keinen signifikanten Unterschied zwischen den vier Behandlungsgruppen (siehe Tabelle 5).

Im Gegensatz dazu lässt sich in der terminal durchgeführten BAL, die nach Beendigung des 6 stündigen Messintervalls vorgenommen wurde, ein signifikanter Unterschied zwischen Gruppe 40 und 80 nachweisen (p=0,035).

Außerdem wird hierbei eine statistisch signifikante Zunahme des Gesamtproteins im Vergleich zur initial durchgeführten BAL bei den Gruppen 40, 80 und 160 sichtbar, wobei diese Zunahme in der Gruppe 40, gefolgt von der Gruppe 160 am deutlichsten war (siehe Tabelle 15).

Tabelle 15: Vergleiche des Gesamtproteins der Versuchstiere in der initial und terminal durchgeführten bronchoalveolären Lavage isoliert für jede der vier Gruppen, sowie der dazu gehörigen p-Werte aus durchgeführtem t-Test. Dargestellt als Median in Milligramm pro Liter. (%=Prozent, BAL=bronchoalveoläre Lavage; n=13 für Gruppe 40, n=14 für Gruppe 80 und 160, n=13 für Gruppe 120)

Gruppe	**40**	**80**	**120**	**160**
„Baseline n. BAL“	68	85	79	89,5
Stunde 6	760	300	182	585
Differenz	+ 692	+ 215	+ 103	+ 495,5
% Baseline	1117,65	352,94	230,38	653,63
p-Wert	< 0,001	0,001	0,120	< 0,001

3.7 Blutgasanalysen

3.7.1. pH-Wert

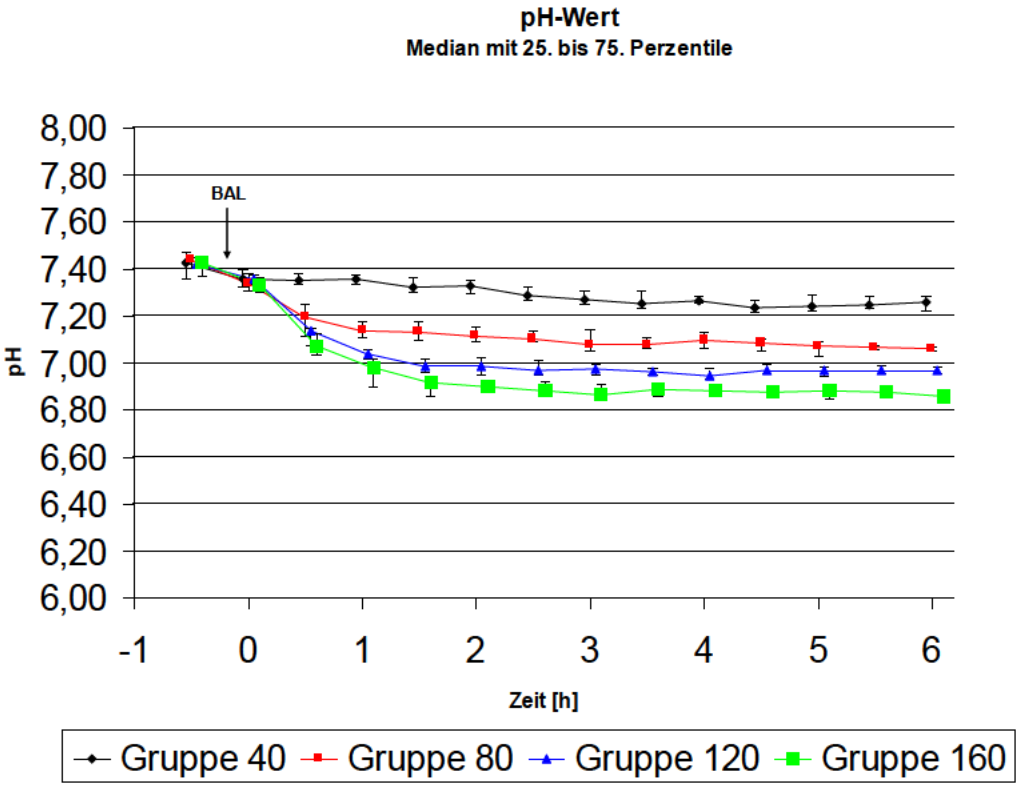


Abbildung 12: Darstellung der Mediane mit 25. und 75. Perzentile der potentia hydrogenii im arteriellen Blut der Versuchstiere (ph=potentia hydrogenii, BAL=bronchoalveoläre Lavage, h=Stunde; n=15 je Gruppe).

In allen vier Gruppen ist ein kontinuierlicher Abfall des pH-Wertes über das gesamte Messintervall sichtbar, wobei sich dieser in der Gruppe 40 am schwächsten und abgestuft bis zur Gruppe 160 am deutlichsten zeigt.

Betrachtet man die Gruppen über das gesamte Messintervall so lassen sich signifikante Unterschiede zwischen allen vier Gruppen feststellen (p-Werte siehe Tabelle 16).

Tabelle 16: p-Werte der Vergleiche über das gesamte Messintervall zwischen den vier Gruppen

Gruppe	**40** vs. **80**	**40** vs. **120**	**40** vs. **160**	**80** vs. **120**	**80** vs.**160**	**120** vs. **160**
p-Wert	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001

Die isolierte Auswertung der einzelnen Gruppen hinsichtlich signifikanter Unterschiede zwischen dem Zeitpunkt „Baseline nach BAL“ und dem Ende des Messintervalls (Stunde 6) ergibt ebenfalls Signifikanzen in allen 4 Gruppen (siehe Tabelle 17).

Tabelle 17: Vergleiche der potentia hydogenii im arteriellen Blut der Versuchstiere zwischen dem Zeitpunkt „Baseline nach BAL“ und dem Ende des Messintervalls (Stunde 6) isoliert für jede der vier Gruppen, sowie der dazu gehörigen p-Werte aus durchgeführtem t-Test. Dargestellt als Median in Absolutwert. (%=Prozent, BAL=bronchoalveoläre Lavage; n=15 je Gruppe)

Gruppe	**40**	**80**	**120**	**160**
„Baseline n. BAL“	7,36	7,34	7,36	7,33
Stunde 6	7,26	7,06	6,97	6,86
Differenz	- 0,10	- 0,28	- 0,39	- 0,47
% Baseline	98,64	96,19	94,70	93,59
p-Wert	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001

3.7.2. Kohlenstoffdioxidpartialdruck ($paCO_2$)

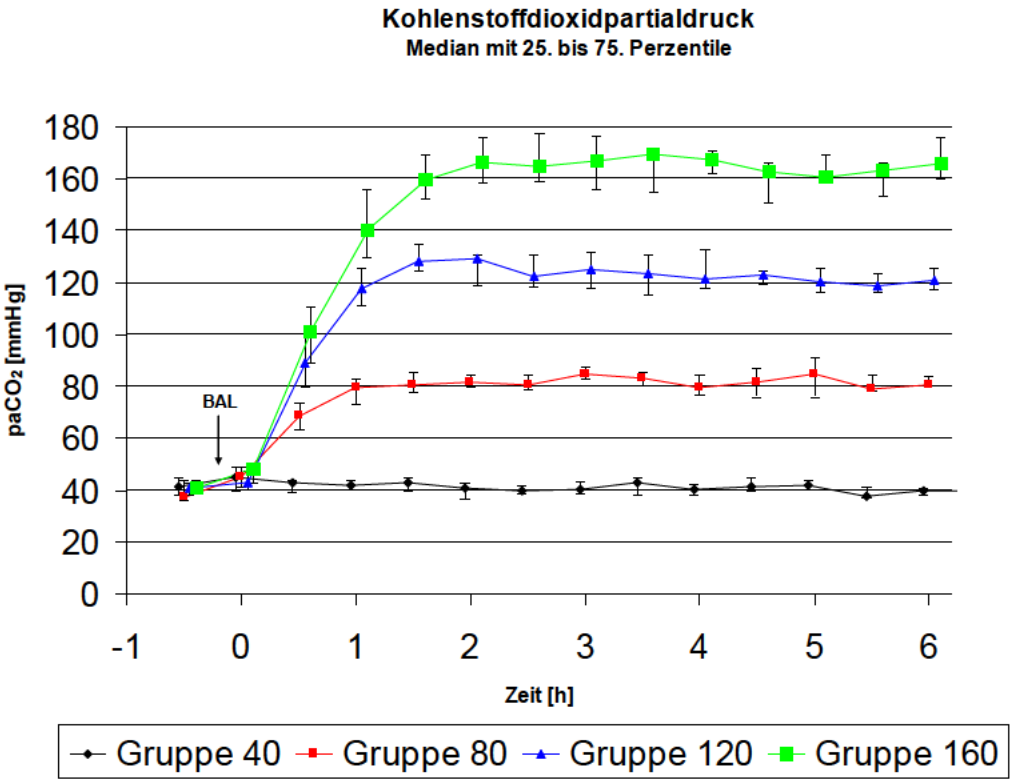


Abbildung 13: Darstellung der Mediane mit 25. und 75. Perzentile des Kohlenstoffdioxidpartialdrucks im arteriellen Blut der Versuchstiere. ($paCO_2$=Kohlenstoffdioxidpartialdruck, mmHG=Millimeter Quecksilbersäule, BAL=bronchoalveoläre Lavage, h=Stunde; n=15 je Gruppe)

In den Gruppen 80, 120 und 160 wird ca. zum Zeitpunkt Stunde 1 der vom Protokoll vorgegebene $paCO_2$-Wert erreicht, welcher dann über das Messintervall relativ konstant beibehalten wird. In Gruppe 40 bleibt der Wert, ebenfalls wie im Protokoll vorgegeben auf dem Niveau der „Baseline nach BAL“.

Betrachtet man die Gruppen über das gesamte Messintervall so lassen sich erwartungsgemäß signifikante Unterschiede zwischen allen vier Gruppen feststellen (p-Werte siehe Tabelle 18).

Tabelle 18: p-Werte der Vergleiche über das gesamte Messintervall zwischen den vier Gruppen

Gruppe	**40** vs. **80**	**40** vs. **120**	**40** vs. **160**	**80** vs. **120**	**80** vs.**160**	**120** vs. **160**
p-Wert	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001

Die isolierte Auswertung der einzelnen Gruppen hinsichtlich signifikanter Unterschiede zwischen dem Zeitpunkt „Baseline nach BAL“ und dem Ende des Messintervalls (Stunde 6) ergibt ebenfalls Signifikanzen in den Gruppen 80, 120 und 160.

In Gruppe 40 lässt sich wie erwartet kein signifikanter Unterschied feststellen.

Tabelle 19: Vergleiche der Kohlenstoffdioxidpartialdrucks im arteriellen Blut der Versuchstiere zwischen dem Zeitpunkt „Baseline nach BAL“ und dem Ende des Messintervalls (Stunde 6) isoliert für jede der vier Gruppen, sowie der dazu gehörigen p-Werte aus durchgeführtem t-Test. Dargestellt als Median in Millimeter Quecksilbersäule. (%=Prozent, BAL=bronchoalveoläre Lavage; n=15 je Gruppe).

Gruppe	**40**	**80**	**120**	**160**
„Baseline n. BAL“	45,10	45,10	42,90	48,10
Stunde 6	39,70	80,70	121	165,90
Differenz	- 5,4	+ 35,6	+ 78,1	+117,8
% Baseline	88,03	178,94	282,05	344,91
p-Wert	0,055	< 0,001	< 0,001	< 0,001

3.7.3. Sauerstoffpartialdruck (paO_2)

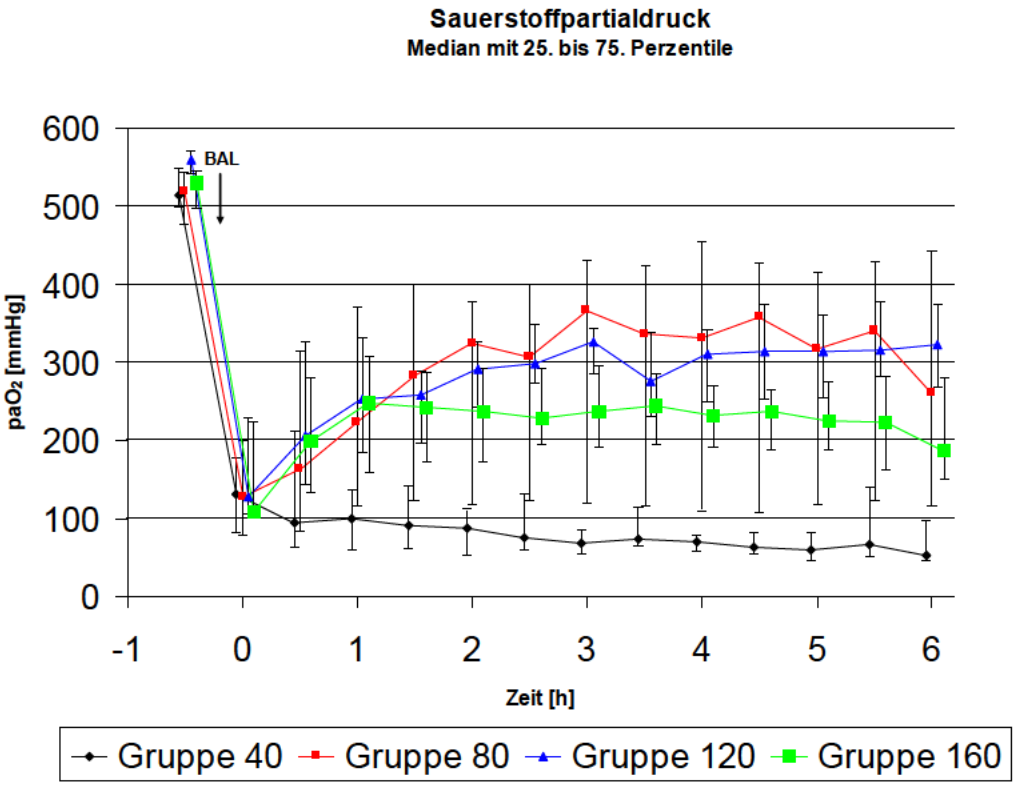


Abbildung 14: Darstellung der Mediane mit 25. und 75. Perzentile des Sauerstoffpartialdrucks im arteriellen Blut der Versuchstiere. (paO_2=Sauerstoffpartialdruck, mmHG=Millimeter Quecksilbersäule, BAL=bronchoalveoläre Lavage, h=Stunde; n=15 je Gruppe).

Während bei der Gruppe 40 ein kontinuierlicher mäßiger Abfall des paO_2 über das gesamte Messintervall zu verzeichnen ist, steigt dieser in den verbleibenden 3 Gruppen deutlich bis zum ca. zum Zeitpunkt Stunde 1 bis Stunde 2 an, um dann das erreichte Niveau in etwa bis zum Ende des Messintervalls beizubehalten

Betrachtet man die Gruppen über das gesamte Messintervall so lassen sich signifikante Unterschiede zwischen der Gruppe 40 und 80, zwischen Gruppe 40 und 120 und zwischen der Gruppe 40 und 160 feststellen. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen 80, 120 und 160 gefunden werden (p-Werte siehe Tabelle 20).

Tabelle 20: p-Werte der Vergleiche über das gesamte Messintervall zwischen den vier Gruppen

Gruppe	**40** vs. **80**	**40** vs. **120**	**40** vs. **160**	**80** vs. **120**	**80** vs.**160**	**120** vs. **160**
p-Wert	<0,001	<0,001	0,009	0,914	0,865	0,484

Die isolierte Auswertung der einzelnen Gruppen hinsichtlich signifikanter Unterschiede zwischen dem Zeitpunkt „Baseline nach BAL“ und dem Ende des Messintervalls (Stunde 6) ergibt ebenfalls Signifikanzen in den Gruppen 80 und 120.

Tabelle 21: Vergleiche der Sauerstoffpartialdrucks im arteriellen Blut der Versuchstiere zwischen dem Zeitpunkt „Baseline nach BAL“ und dem Ende des Messintervalls (Stunde 6) isoliert für jede der vier Gruppen, sowie der dazu gehörigen p-Werte aus durchgeführtem t-Test. Dargestellt als Median in Millimeter Quecksilbersäule (%=Prozent, BAL=bronchoalveoläre Lavage; n=15 je Gruppe).

Gruppe	**40**	**80**	**120**	**160**
„Baseline n. BAL“	130,8	127,3	127,3	108,9
Stunde 6	53	259,5	322,4	187,3
Differenz	- 77,8	+ 132,2	+ 195,1	+ 78,4
% Baseline	40,52	203,85	253,26	171,99
p-Wert	0,503	<0,001	<0,001	0,201

3.7.4. base excess (BE)

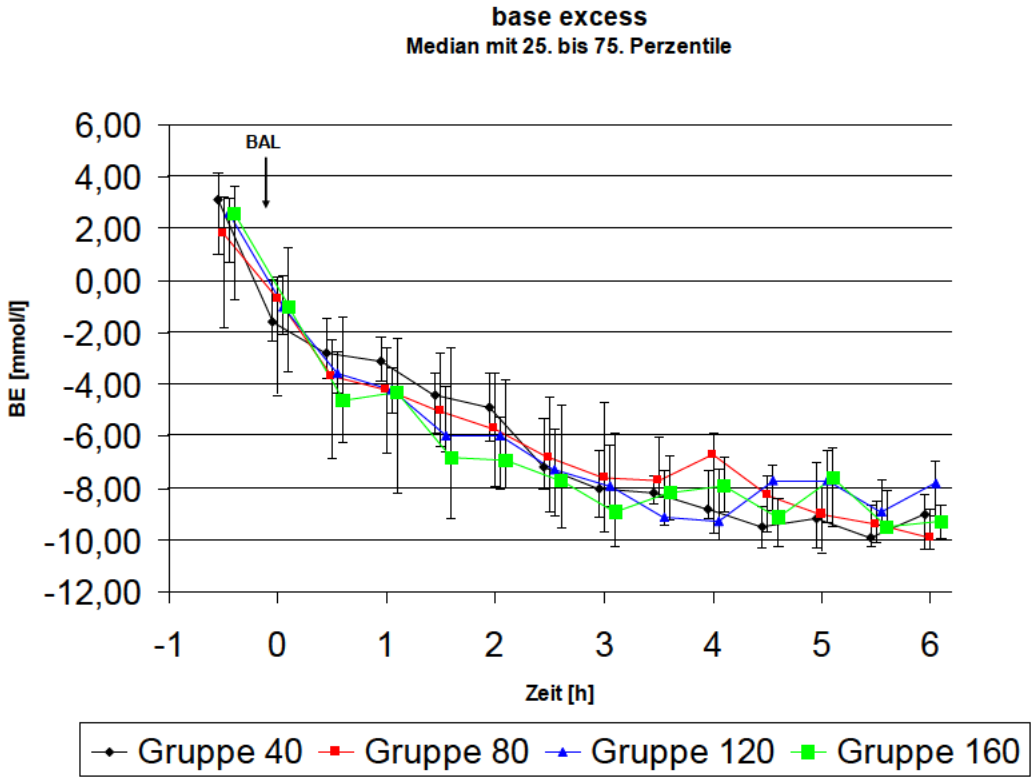


Abbildung 15: Darstellung der Mediane mit 25. und 75. Perzentile des base excess im arteriellen Blut der Versuchstiere (BE=base excess, mmol=Millimol, l=Liter, BAL=bronchoalveoläre Lavage, h=Stunde; n=15 je Gruppe).

In allen vier Gruppen zeigt sich über das gesamte Messintervall ein kontinuierlicher uniformer Abfall des base excess auf Werte zwischen ca. -8 bis -10 mmol/l.

Dabei konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den vier Gruppen gefunden werden (p-Werte siehe Tabelle 22).

Tabelle 22: p-Werte der Vergleiche über das gesamte Messintervall zwischen den vier Gruppen

Gruppe	**40** vs. **80**	**40** vs. **120**	**40** vs. **160**	**80** vs. **120**	**80** vs. **160**	**120** vs. **160**
p-Wert	1	0,996	0,841	0,989	0,884	0,723

Die isolierte Auswertung der einzelnen Gruppen hinsichtlich signifikanter Unterschiede zwischen dem Zeitpunkt „Baseline nach BAL“ und dem Ende des Messintervalls (Stunde 6) ergibt Signifikanzen in allen 4 Gruppen.

Tabelle 23: Vergleich des base excess im arteriellen Blut der Versuchstiere zwischen dem Zeitpunkt „Baseline nach BAL“ und dem Ende des Messintervalls (Stunde 6) isoliert für jede der vier Gruppen, sowie der dazu gehörigen p-Werte aus durchgeführtem t-Test. Dargestellt als Median in Millimol pro Liter (%=Prozent, BAL=bronchoalveoläre Lavage; n=15 je Gruppe).

Gruppe	**40**	**80**	**120**	**160**
„Baseline n. BAL“	-1,60	-0,70	-1,00	-1,00
Stunde 6	-9,00	-9,90	-7,80	-9,30
Differenz	- 7,4	- 9,2	- 6,8	- 8,3
% Baseline	562,5	1414,29	780	930
p-Wert	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001

3.8 Sauerstoffstatus

3.8.1. arterielle Sauerstoffsättigung (SaO_2)

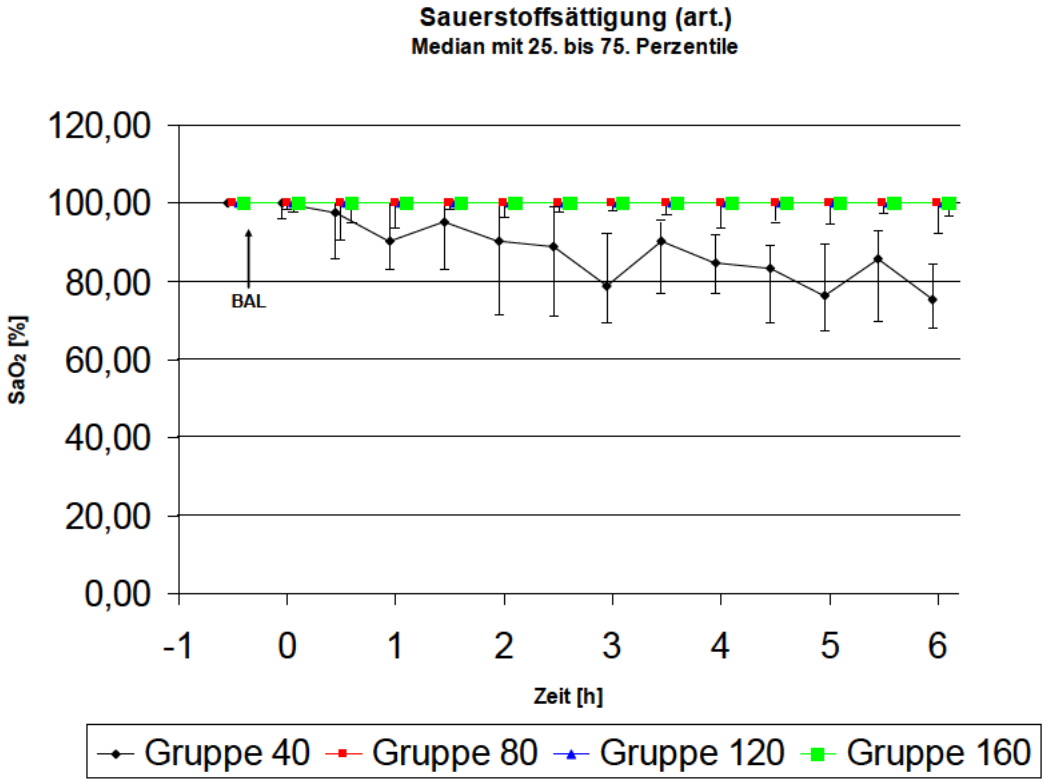


Abbildung 16: Darstellung der Mediane mit 25. und 75. Perzentile der Sauerstoffsättigung im arteriellen Blut der Versuchstiere. (SaO_2=arterielle Sauerstoffsättigung, art=arteriell, %=Prozent, BAL=bronchoalveoläre Lavage, h=Stunde; n=15 je Gruppe)

Ausgehend von einer arteriellen Sauerstoffsättigung von 100 % zum Zeitpunkt „Baseline nach BAL“ bei allen vier Gruppen, wird bei der Gruppe 40 ein kontinuierlich deutlicher Abfall der SaO_2 um mehr als 20 % über das gesamte Messintervall sichtbar, während dessen sich die übrigen 3 Gruppen unverändert bei einem Wert von 100 % darstellen.

Betrachtet man die Gruppen über das gesamte Messintervall so lassen sich signifikante Unterschiede zwischen der Gruppe 40 und 80, zwischen Gruppe 40 und 120 und zwischen der Gruppe 40 und 160 feststellen (p-Werte siehe Tabelle 24).

Tabelle 24: p-Werte der Vergleiche über das gesamte Messintervall zwischen den vier Gruppen

Gruppe	**40** vs. **80**	**40** vs. **120**	**40** vs. **160**	**80** vs. **120**	**80** vs. **160**	**120** vs. **160**
p-Wert	0,006	<0,001	0,002	0,389	0,972	0,661

Die isolierte Auswertung der einzelnen Gruppen hinsichtlich signifikanter Unterschiede zwischen dem Zeitpunkt „Baseline nach BAL“ und dem Ende des Messintervalls (Stunde 6) ergibt ausschließlich Signifikanz in der Gruppe 40.

Tabelle 25: Vergleich der arteriellen Sauerstoffsättigung der Versuchstiere zwischen dem Zeitpunkt „Baseline nach BAL“ und dem Ende des Messintervalls (Stunde 6) isoliert für jede der vier Gruppen, sowie der dazu gehörigen p-Werte aus durchgeführtem t-Test. Dargestellt als Median in Prozent (%=Prozent, BAL=bronchoalveoläre Lavage; n=15 je Gruppe).

Gruppe	**40**	**80**	**120**	**160**
„Baseline n. BAL“	100	100	100	100
Stunde 6	75,20	100	100	100
Differenz	- 24,8	+ 0	+ 0	+ 0
% Baseline	75,2	100	100	100
p-Wert	<0,001	0,688	0,125	0,945

3.8.2 Sauerstoffangebot (DO_2)

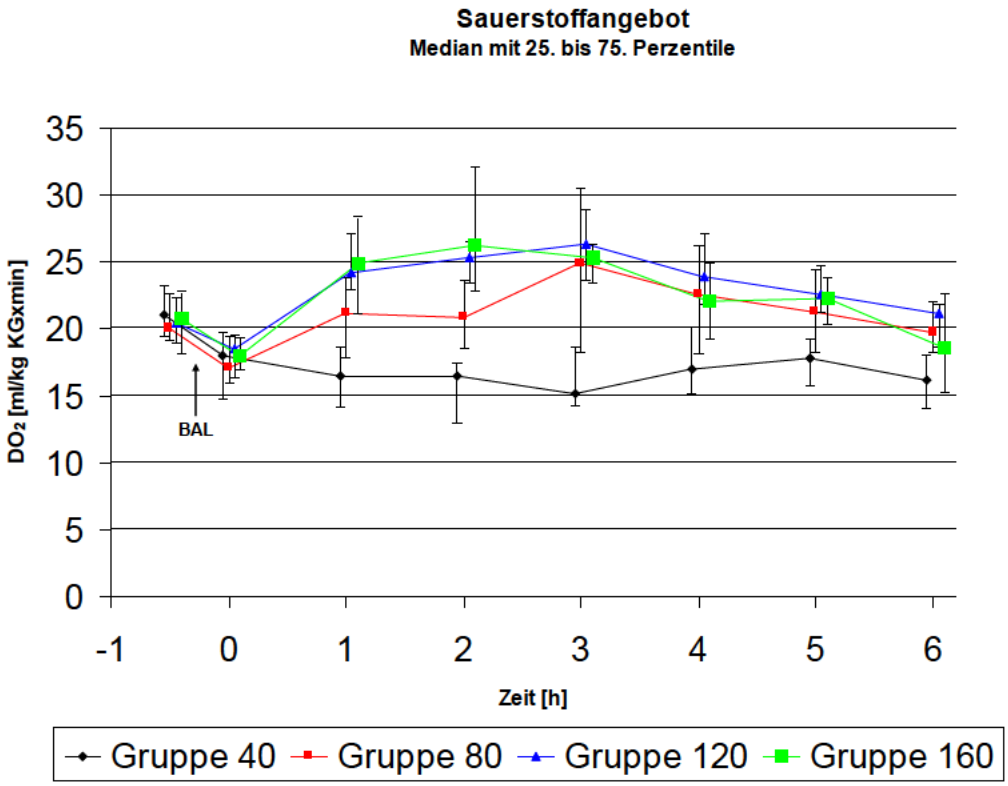


Abbildung 17: Darstellung der Mediane mit 25. und 75. Perzentile des Sauerstoffangebotes im arteriellen Blut der Versuchstiere. (DO_2= Sauerstoffangebot, ml=Milliliter, kg=Kilogramm, min=Minute, BAL=bronchoalveoläre Lavage, h=Stunde; n=15 je Gruppe)

Ausgehend von einem identischen Sauerstoffangebot zum Zeitpunkt „Baseline nach BAL“ zeigt sich ein etwa gleichförmiger Anstieg in den Hyperkapniegruppen im Vergleich zur Gruppe 40, bei der das DO_2 über das gesamte Messintervall größtenteils unverändert bleibt.

Betrachtet man die Gruppen über das gesamte Messintervall so lassen sich signifikante Unterschiede zwischen der Gruppe 40 und den übrigen drei Behandlungsgruppen feststellen (p-Werte siehe Tabelle 26).

Tabelle 26: p-Werte der Vergleiche über das gesamte Messintervall zwischen den vier Gruppen

Gruppe	**40** vs. **80**	**40** vs. **120**	**40** vs. **160**	**80** vs. **120**	**80** vs. **160**	**120** vs. **160**
p-Wert	0,003	<0,001	<0,001	0,420	0,864	0,932

Die isolierte Auswertung der einzelnen Gruppen hinsichtlich signifikanter Unterschiede zwischen dem Zeitpunkt „Baseline nach BAL“ und dem Ende des Messintervalls (Stunde 6) ergibt keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 27: Vergleich des Sauerstoffangebots im arteriellen Blut der Versuchstiere zwischen dem Zeitpunkt „Baseline nach BAL“ und dem Ende des Messintervalls (Stunde 6) isoliert für jede der vier Gruppen, sowie der dazu gehörigen p-Werte aus durchgeführtem t-Test. Dargestellt als Median in Milliliter pro Kilogramm Körpergewicht pro Minute (%=Prozent, BAL=bronchoalveoläre Lavage; n=15 je Gruppe).

Gruppe	**40**	**80**	**120**	**160**
„Baseline n. BAL“	17,97	17,11	18,53	18,03
Stunde 6	16,13	19,77	21,12	18,61
Differenz	- 1,84	+ 2,66	+ 2,59	+ 0,58
% Baseline	89,76	115,55	113,98	103,22
p-Wert	0,228	0,061	0,103	0,088

3.8.3 Arterio-venöse Sauerstoff-Differenz ($avDO_2$)

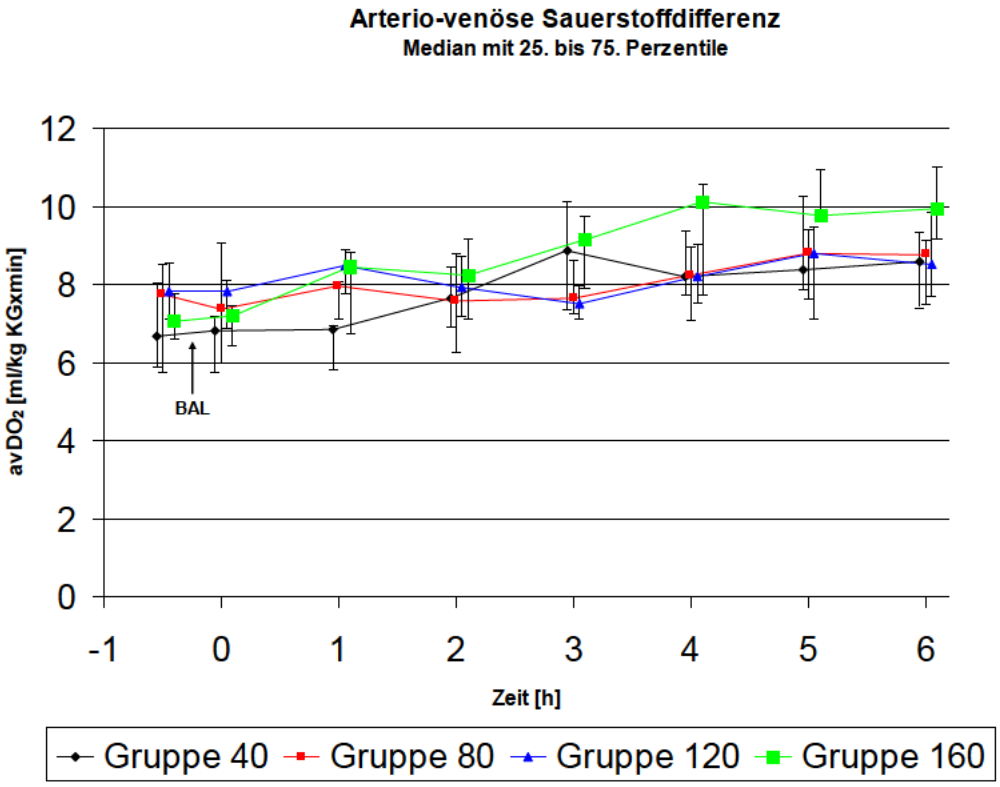


Abbildung 18: Darstellung der Mediane mit 25. und 75. Perzentile der arterio-venösen Sauerstoffdifferenz der Versuchstiere ($avDO_2$=arterio-venöse Sauerstoffdifferenz, ml=Milliliter, kg=Kilogramm, min=Minute, BAL=bronchoalveoläre Lavage, h=Stunde; n=15 je Gruppe).

Während die Gruppen 80 und 120 über das Messintervall einen fast konstanten Sauerstoffverbrauch zeigen, ist bei der Gruppe 40 eine mäßige und bei der Gruppe 160 ein deutliche Zunahme, vor allem in der zweiten Hälfte des Messintervalls zu verzeichnen.

Allerdings gibt es beim Vergleich zwischen den Gruppen über das gesamte Messintervall keine signifikanten Unterschiede (p=0,312).

Die isolierte Auswertung der einzelnen Gruppen hinsichtlich signifikanter Unterschiede zwischen dem Zeitpunkt „Baseline nach BAL“ und dem Ende des Messintervalls (Stunde 6) ergibt eine signifikante Zunahme bei allen vier Gruppen.

Tabelle 28: Vergleich des Sauerstoffverbrauchs zwischen dem Zeitpunkt „Baseline nach BAL“ und dem Ende des Messintervalls (Stunde 6) isoliert für jede der vier Gruppen, sowie der dazu gehörigen p-Werte aus durchgeführtem t-Test. Dargestellt als Median in Milliliter pro Kilogramm Körpergewicht pro Minute (%=Prozent, BAL=bronchoalveoläre Lavage; n=15 je Gruppe).

Gruppe	**40**	**80**	**120**	**160**
„Baseline n. BAL“	6,81	7,39	7,84	7,20
Stunde 6	8,60	8,76	8,53	9,94
Differenz	+ 1,79	+ 1,37	+ 0,69	+ 2,74
% Baseline	126,28	118,54	108,80	138,06
p-Wert	0,010	0,040	0,027	< 0,001

3.9 Elektrolyte

3.9.1. Natriumkonzentration (Na^+)

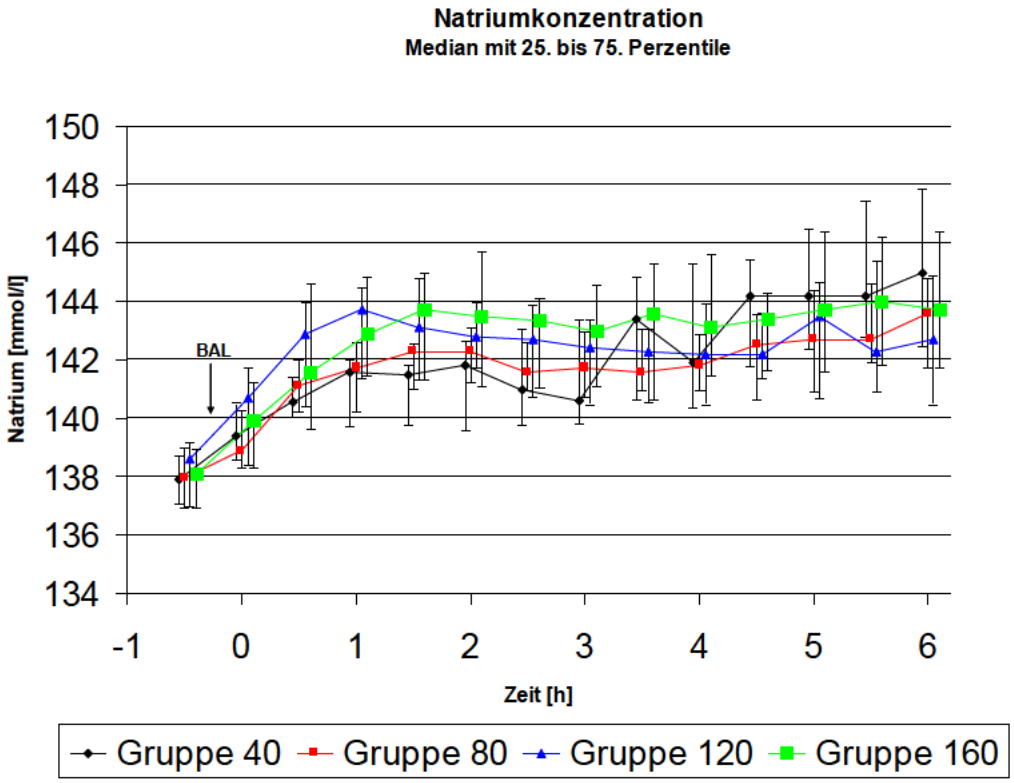


Abbildung 19: Darstellung der Mediane mit 25. und 75. Perzentile der Natriumkonzentration im arteriellen Blut der Versuchstiere (mmol=Millimol, l=Liter, BAL=bronchoalveoläre Lavage, h=Stunde; n=15 je Gruppe).

In allen vier Gruppen ist ein Anstieg der extrazellulären Natrium-Konzentration über das gesamte Messintervall zu verzeichnen, wobei dieser in der Gruppe 40 am deutlichsten und in der Gruppe 120 am geringsten ausfällt.
Beim Gruppenvergleich über das gesamte Messintervall gibt es keine signifikanten Unterschiede zwischen allen vier Gruppen (p-Werte siehe Tabelle 29).

Tabelle 29: p-Werte der Vergleiche über das gesamte Messintervall zwischen den vier Gruppen

Gruppe	**40** vs. **80**	**40** vs. **120**	**40** vs. **160**	**80** vs. **120**	**80** vs. **160**	**120** vs. **160**
p-Wert	0,991	0,991	0,690	0,937	0,509	0,848

Die isolierte Auswertung der einzelnen Gruppen hinsichtlich signifikanter Unterschiede zwischen dem Zeitpunkt „Baseline nach BAL“ und dem Ende des Messintervalls (Stunde 6) ergibt allerdings Signifikanzen in allen 4 Gruppen.

Tabelle 30: Vergleich der Natriumkonzentration im arteriellen Blut der Versuchstiere zwischen dem Zeitpunkt „Baseline nach BAL“ und dem Ende des Messintervalls (Stunde 6) isoliert für jede der vier Gruppen, sowie der dazu gehörigen p-Werte aus durchgeführtem t-Test. Dargestellt als Median in Millimol pro Liter (%=Prozent, BAL=bronchoalveoläre Lavage; n=15 je Gruppe).

Gruppe	**40**	**80**	**120**	**160**
„Baseline n. BAL“	139,40	138,90	140,70	139,90
Stunde 6	145,00	143,60	142,70	143,70
Differenz	+ 5,6	+ 4,7	+ 2	+ 3,8
% Baseline	104,02	103,38	101,42	102,72
p-Wert	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001

3.9.2. Kaliumkonzentration (Ka^+)

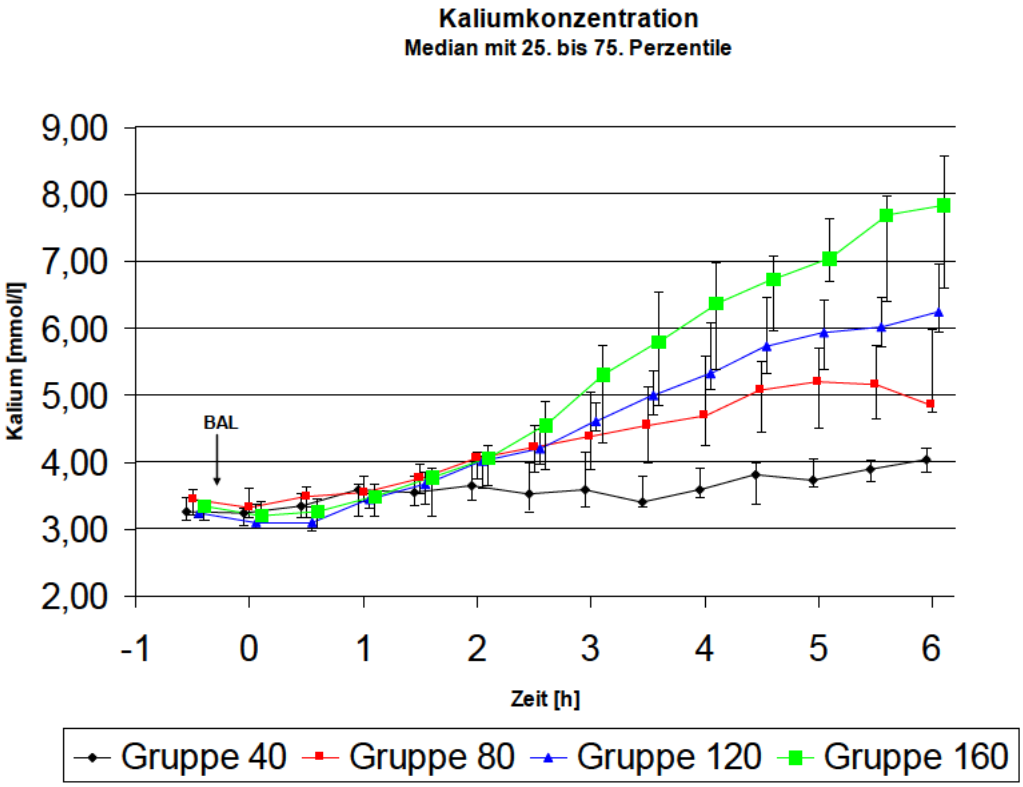


Abbildung 20: Darstellung der Mediane mit 25. und 75. Perzentile der Kaliumkonzentration im arteriellen Blut der Versuchstiere (mmol=Millimol, l=Liter, BAL=bronchoalveoläre Lavage, h=Stunde; n=15 je Gruppe).

Ausgehend von einem Wert von ca. 3,2 mmol/l ist in allen vier Gruppen ein kontinuierlicher Anstieg der extrazellulären Kalium-Konzentration über das gesamte Messintervall zu verzeichnen, wobei dieser in der Gruppe 40 am schwächsten und abgestuft bis zur Gruppe 160 am deutlichsten war.

Betrachtet man die Gruppen über das gesamte Messintervall so lassen sich signifikante Unterschiede zwischen allen vier Gruppen feststellen (p-Werte siehe Tabelle 31).

Tabelle 31: p-Werte der Vergleiche über das gesamte Messintervall zwischen den vier Gruppen

Gruppe	**40** vs. **80**	**40** vs. **120**	**40** vs. **160**	**80** vs. **120**	**80** vs.**160**	**120** vs. **160**
p-Wert	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,648	0,104	0,654

Die isolierte Auswertung der einzelnen Gruppen hinsichtlich signifikanter Unterschiede zwischen dem Zeitpunkt „Baseline nach BAL“ und dem Ende des Messintervalls (Stunde 6) ergibt ebenfalls signifikante Unterschiede in allen 4 Gruppen.

Tabelle 32: Vergleich der Kaliumkonzentration im arteriellen Blut der Versuchstiere zwischen dem Zeitpunkt „Baseline nach BAL“ und dem Ende des Messintervalls (Stunde 6) isoliert für jede der vier Gruppen, sowie der dazu gehörigen p-Werte aus durchgeführtem t-Test. Dargestellt als Median in Millimol pro Liter (%=Prozent, BAL=bronchoalveoläre Lavage; n=15 je Gruppe).

Gruppe	**40**	**80**	**120**	**160**
„Baseline n. BAL“	3,24	3,32	3,10	3,21
Stunde 6	4,05	4,85	6,25	7,83
Differenz	+ 0,81	+ 1,53	+ 3,15	+ 4,62
% Baseline	125	146,08	201,61	243,93
p-Wert	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001

3.9.3. Konzentration des ionisierten Kalzium (Ca^{2+})

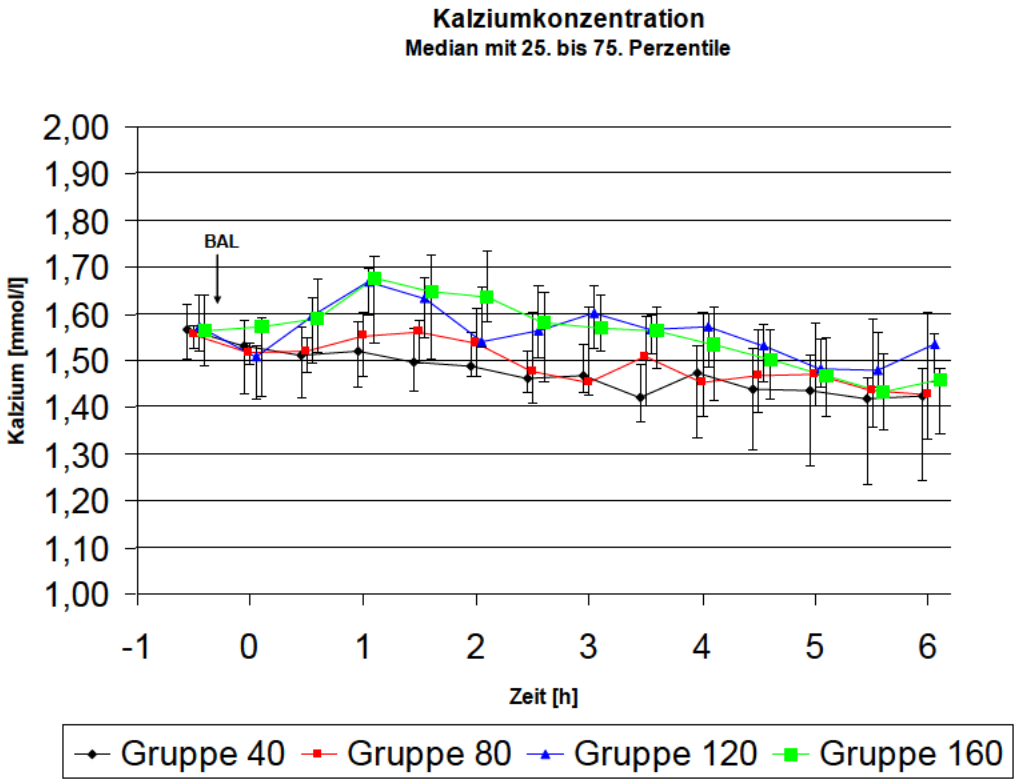


Abbildung 21: Darstellung der Konzentration des ionisierten Kalziums im arteriellen Blut der Versuchstiere (mmol=Millimol, l=Liter, BAL=bronchoalveoläre Lavage, h=Stunde; n=15 je Gruppe).

Hinsichtlich der extrazellulären Kalzium-Konzentration zeigen die Gruppen 40 und 80, sowie die Gruppen 120 und 160 einen ähnlich gearteten Kurvenverlauf.
Während die Gruppe 120 am Ende des Messintervalls nahezu auf Ausgangsniveau verharrt, zeigen die übrigen drei Gruppen einen leichten Abfall.

Betrachtet man die Gruppen über das gesamte Messintervall so lässt sich ein signifikanter Unterschied zwischen Gruppe 40 und 120 feststellen (p-Werte siehe Tabelle 33).

Tabelle 33: p-Werte der Vergleiche über das gesamte Messintervall zwischen den vier Gruppen

Gruppe	**40** vs. **80**	**40** vs. **120**	**40** vs. **160**	**80** vs. **120**	**80** vs. **160**	**120** vs. **160**
p-Wert	0,556	0,026	0,086	0,392	0,694	0,960

Die isolierte Auswertung der einzelnen Gruppen hinsichtlich signifikanter Unterschiede zwischen dem Zeitpunkt „Baseline nach BAL“ und dem Ende des Messintervalls (Stunde 6) ergibt Signifikanzen in den Gruppen 40 und 160.

Tabelle 34: Vergleich der Konzentration des ionisierten Kalzium im arteriellen Blut der Versuchstiere zwischen dem Zeitpunkt „Baseline nach BAL“ und dem Ende des Messintervalls (Stunde 6) isoliert für jede der vier Gruppen, sowie der dazu gehörigen p-Werte aus durchgeführtem t-Test. Dargestellt als Median in Millimol pro Liter (%=Prozent, BAL=bronchoalveoläre Lavage; n=15 je Gruppe).

Gruppe	**40**	**80**	**120**	**160**
„Baseline n. BAL“	1,53	1,52	1,51	1,57
Stunde 6	1,43	1,43	1,54	1,46
Differenz	- 0,10	- 0,09	+ 0,03	- 0,11
% Baseline	93,46	94,08	101,99	92,99
p-Wert	< 0,001	0,194	0,330	0,025

3.10 Metabolische Parameter

3.10.1 Laktat

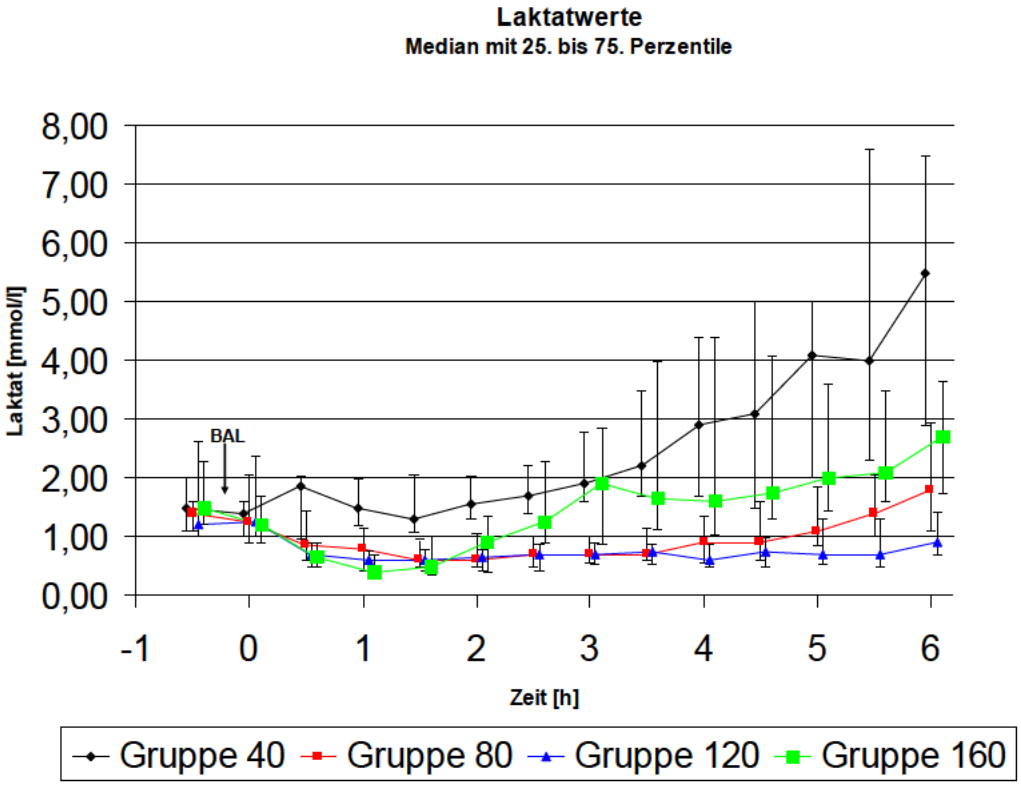


Abbildung 22: Darstellung der Mediane mit 25. und 75. Perzentile der Laktatkonzentration im arteriellen Blut der Versuchstiere (mmol=Millimol, l=Liter, BAL=bronchoalveoläre Lavage, h=Stunde; n=15 je Gruppe).

Beginnend bei einer Laktatkonzentration von ca. 1,3 mmol/l zum Zeitpunkt „Baseline nach BAL“ zeigt sich bei allen vier Gruppen ein unterschiedlicher Verlauf. Während in der Gruppe 40 ein Anstieg über den gesamten Messzeitraum, vor allem sehr deutlich in der zweiten Hälfte bis zum dreifachen des Ausgangswertes zu sehen ist, sinkt die Laktatkonzentration in den übrigen drei Gruppen bis etwa zur Stunde 1,5 geringfügig ab. Auf diesem Niveau verbleibt die Gruppe 120, während hingegen in der Gruppe 80 ein mäßiger und in der Gruppe 160 ein deutlicher Anstieg gegen Ende des Messintervalls zu erwähnen ist.

Betrachtet man die Gruppen über das gesamte Messintervall, so lassen sich signifikante Unterschiede zwischen Gruppe 40 und 80, Gruppe 40 und 120, Gruppe 40 und 160, sowie zwischen Gruppe 120 und 160 feststellen (p-Werte siehe Tabelle 35).

Tabelle 35: p-Werte der Vergleiche über das gesamte Messintervall zwischen den vier Gruppen

Gruppe	**40** vs. **80**	**40** vs. **120**	**40** vs. **160**	**80** vs. **120**	**80** vs. **160**	**120** vs. **160**
p-Wert	0,001	<0,001	0,031	0,273	0,698	0,029

Die isolierte Auswertung der einzelnen Gruppen hinsichtlich signifikanter Unterschiede zwischen dem Zeitpunkt „Baseline nach BAL“ und dem Ende des Messintervalls (Stunde 6) ergibt Signifikanzen in den Gruppen 40, 120 und 160.

Tabelle 36: Vergleich der Laktatkonzentration im arteriellen Blut der Versuchstiere zwischen dem Zeitpunkt „Baseline nach BAL“ und dem Ende des Messintervalls (Stunde 6) isoliert für jede der vier Gruppen, sowie der dazu gehörigen p-Werte aus durchgeführtem t-Test. Dargestellt als Median in Millimol pro Liter (%=Prozent, BAL=bronchoalveoläre Lavage; n=15 je Gruppe).

Gruppe	**40**	**80**	**120**	**160**
„Baseline n. BAL“	1,4	1,25	1,25	1,2
Stunde 6	5,5	1,8	0,9	2,7
Differenz	+ 4,1	+ 0,55	- 0,35	+ 1,5
% Baseline	392,86	144	72	225
p-Wert	< 0,001	0,304	0,025	0,011

3.10.2 Glukose

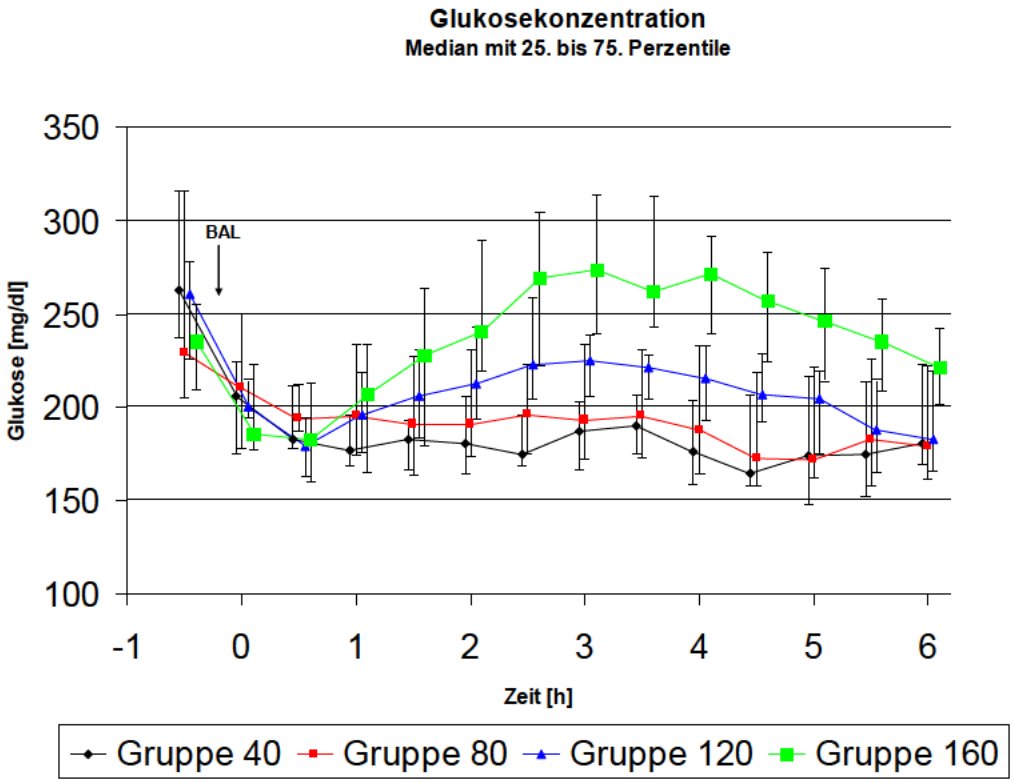


Abbildung 23: Darstellung der Mediane mit 25. und 75. Perzentile der Glukosekonzentration im arteriellen Blut der Versuchstiere (mg=Milligramm, dl=Deziliter, BAL=bronchoalveoläre Lavage, h=Stunde; n=15 je Gruppe).

In allen vier Gruppen ist ein initialer Abfall des Blut-Glukose-Spiegels auf ca. 180 mg/dl bis zur Stunde 0,5 sichtbar. Während die Gruppen 40 und 80 mit leichten Schwankungen ungefähr auf diesem Niveau verharren, zeigt die Gruppe 120 einen leichten Anstieg zur Mitte des Messintervalls, bevor gegen Ende das Niveau der „Baseline nach BAL“ erreicht wird. Im Gegensatz dazu wird in der Gruppe 160 ein deutlich ausgeprägter Anstieg auf bis zu ca. 270 mg/dl sichtbar, dem ein Abfall der Konzentration auf ca. 220 mg/dl gegen Ende des Messintervalls folgt.

Über das gesamte Messintervall zeigen sich signifikante Unterschiede zwischen Gruppe 40 und 160 und zwischen Gruppe 80 und 160 (p-Werte siehe Tabelle 37).

Tabelle 37: p-Werte der Vergleiche über das gesamte Messintervall zwischen den vier Gruppen

Gruppe	40 vs. 80	40 vs. 120	40 vs. 160	80 vs. 120	80 vs.160	120 vs. 160
p-Wert	0,875	0,287	0,001	0,695	0,006	0,099

Die isolierte Auswertung der einzelnen Gruppen zwischen dem Zeitpunkt „Baseline nach BAL“ und dem Ende des Messintervalls (Stunde 6) ergibt keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 38: Vergleich der Glukosekonzentration im arteriellen Blut der Versuchstiere zwischen dem Zeitpunkt „Baseline nach BAL“ und dem Ende des Messintervalls (Stunde 6) isoliert für jede der vier Gruppen, sowie der dazu gehörigen p-Werte aus durchgeführtem t-Test. Dargestellt als Median in Milligramm pro Deziliter (%=Prozent, BAL=bronchoalveoläre Lavage; n=15 je Gruppe).

Gruppe	40	80	120	160
„Baseline n. BAL“	206	210,50	200,50	186
Stunde 6	181	179	182,50	221,50
Differenz	- 25	- 31,5	- 18	+ 35,5
% Baseline	87,86	85,04	91,02	119,09
p-Wert	0,204	0,132	0,148	0,273

3.11 Proteinbestimmung

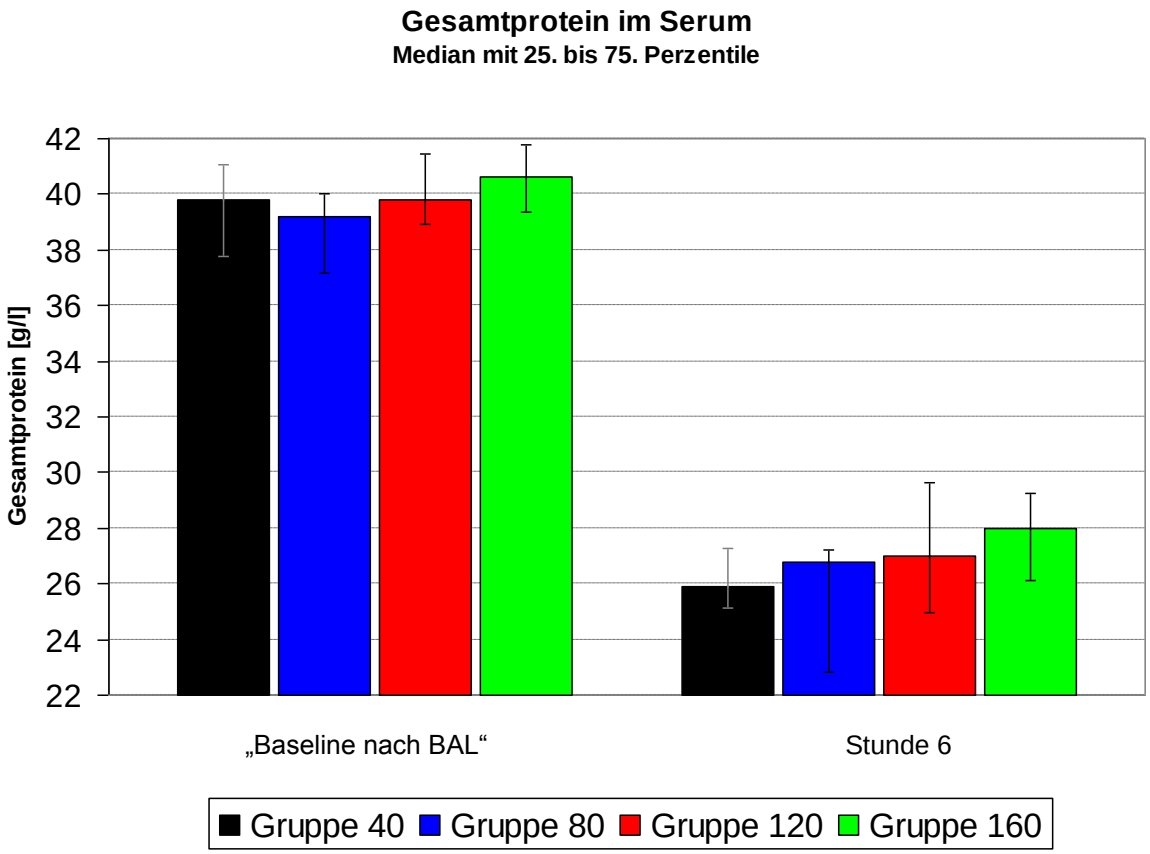


Abbildung 24: Darstellung der Mediane mit 25. und 75. Perzentile des Gesamtproteins im Serum der Versuchstiere zum Zeitpunkt „Baseline nach BAL“ und zum Zeitpunkt Stunde 6 (g=Gramm, l=Liter, BAL=bronchoalveoläre Lavage; n=15 je Gruppe).

Die laborchemische Analyse des Gesamtproteins im Serum der Tiere zum Zeitpunkt „Baseline nach BAL“ zeigt keinen signifikanten Unterschied zwischen den vier Behandlungsgruppen (siehe Tabelle 5).

Zur Stunde 6 ist ein signifikant abgefallenes Gesamtprotein bei allen vier Gruppen zu verzeichnen (siehe Tabelle 39), dass sich zwischen Gruppe 40 und 160 abgestuft präsentiert, ohne sich signifikant zu unterscheiden (p=0,162).

Tabelle 39: Vergleiche des Gesamtproteins im Serum der Versuchstiere zwischen dem Zeitpunkt „Baseline nach BAL“ und dem Ende des Messintervalls (Stunde 6) isoliert für jede der vier Gruppen, sowie der dazu gehörigen p-Werte aus durchgeführtem t-Test. Dargestellt als Median in Gramm pro Liter (%=Prozent, BAL=bronchoalveoläre Lavage; n=15 je Gruppe).

Gruppe	**40**	**80**	**120**	**160**
„Baseline n. BAL“	39,8	39,2	39,8	40,6
Stunde 6	25,9	26,8	27	28
Differenz	- 13,9	- 12,4	- 12,8	- 12,6
% Baseline	65,08	68,37	67,84	68,97
p-Wert	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001

3.12 Hämodynamische Parameter

3.12.1 Herzfrequenz (HF)

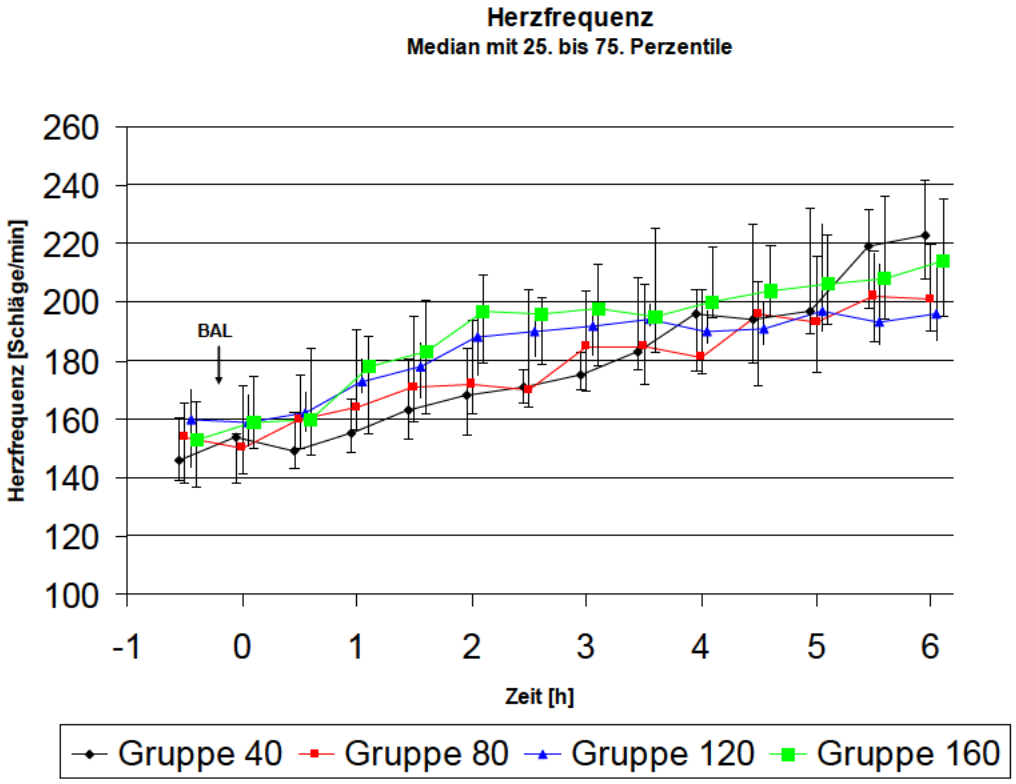


Abbildung 25: Darstellung der Mediane mit 25. und 75. Perzentile der Herzfrequenz der Versuchstiere (min=Minute, BAL=bronchoalveoläre Lavage, h=Stunde; n=15 je Gruppe).

In allen vier Gruppen ist ein kontinuierlicher Anstieg der Herzfrequenz über das gesamte Messintervall zu beobachten, wobei sich ein Zuwachs zwischen 23 und 45 % zeigt.

Betrachtet man die Gruppen über das gesamte Messintervall so lassen sich keine signifikante Unterschiede zwischen den vier Behandlungsgruppen feststellen (p-Werte siehe Tabelle 40).

Tabelle 40: p-Werte der Vergleiche über das gesamte Messintervall zwischen den vier Gruppen

Gruppe	**40** vs. **80**	**40** vs. **120**	**40** vs. **160**	**80** vs. **120**	**80** vs. **160**	**120** vs. **160**
p-Wert	0,999	0,922	0,310	0,956	0,372	0,682

Die isolierte Auswertung der einzelnen Gruppen zwischen dem Zeitpunkt „Baseline nach BAL“ und dem Ende des Messintervalls (Stunde 6) ergibt eine signifikante Steigerung der Herzfrequenz in allen vier Gruppen, wobei in der Gruppe 120 der geringste Zuwachs zu verzeichnen ist.

Tabelle 41: Vergleich der Herzfrequenz der Versuchstiere zwischen dem Zeitpunkt „Baseline nach BAL“ und dem Ende des Messintervalls (Stunde 6) isoliert für jede der vier Gruppen, sowie der dazu gehörigen p-Werte aus durchgeführtem t-Test. Dargestellt als Median in Schläge pro Minute (%=Prozent, BAL=bronchoalveoläre Lavage; n=15 je Gruppe).

Gruppe	**40**	**80**	**120**	**160**
„Baseline n. BAL“	154	150	159	159
Stunde 6	223	201	196	214
Differenz .	+ 69	+ 51	+ 37	+ 55
% Baseline	144,81	134	123.27	134,49
p-Wert	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

3.12.2 Mittlerer arterieller Blutdruck (MAD)

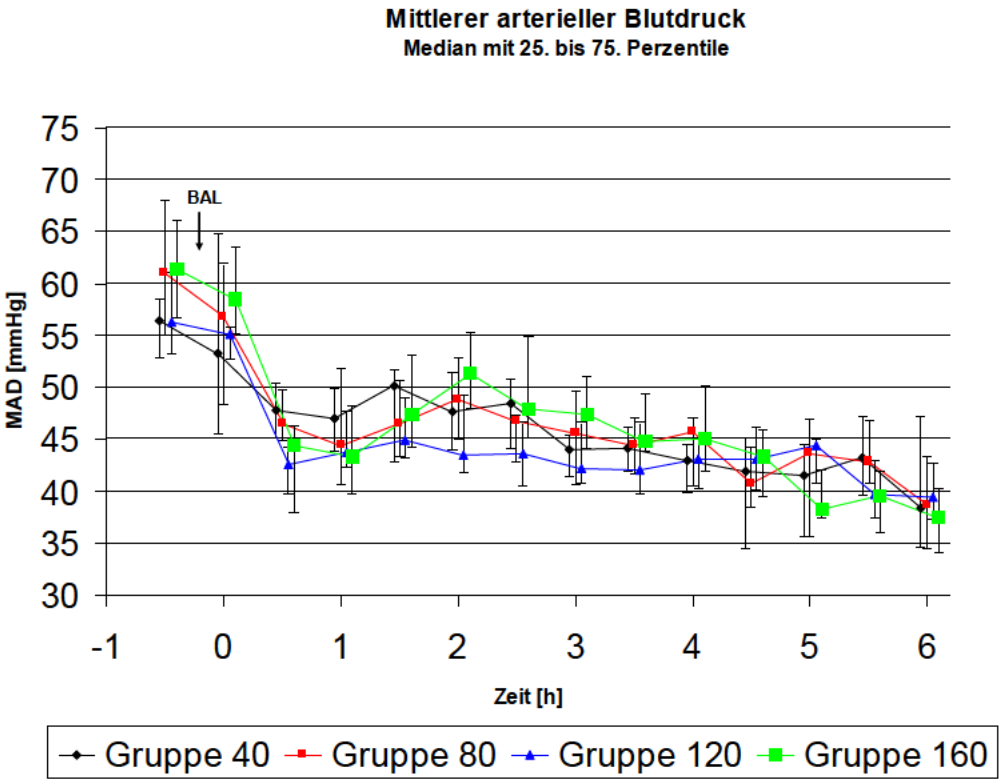


Abbildung 26: Darstellung der Mediane mit 25. und 75. Perzentile des mittleren arteriellen Blutdrucks der Versuchstiere (MAD=mittlerer arterieller Blutdruck, mmmHg=Millimeter Quecksilbersäule, BAL=bronchoalveoläre Lavage, h=Stunde; n=15 je Gruppe).

In allen vier Gruppen folgt einem initial starken Abfall des mittleren arteriellen Blutdrucks um ca. 15 mmHg ein zweiter kontinuierlicher leichter Abfall über das gesamte Messintervall.

Betrachtet man die Gruppen über das gesamte Messintervall so lassen sich keine signifikante Unterschiede zwischen den 4 Gruppen feststellen (p-Werte siehe Tabelle 42).

Tabelle 42: p-Werte der Vergleiche über das gesamte Messintervall zwischen den vier Gruppen

Gruppe	**40** vs. **80**	**40** vs. **120**	**40** vs. **160**	**80** vs. **120**	**80** vs. **160**	**120** vs. **160**
p-Wert	1,000	0,810	1,000	0,839	1,000	0,865

Die isolierte Auswertung der einzelnen Gruppen zwischen dem Zeitpunkt „Baseline nach BAL“ und dem Ende des Messintervalls (Stunde 6) zeigt eine signifikante Abnahme der Werte in allen vier Gruppen.

Tabelle 43: Vergleich des mittleren arteriellen Blutdrucks der Versuchstiere zwischen dem Zeitpunkt „Baseline nach BAL“ und dem Ende des Messintervalls (Stunde 6) isoliert für jede der vier Gruppen, sowie der dazu gehörigen p-Werte aus durchgeführtem t-Test. Dargestellt als Median in Millimeter Quecksilbersäule (%=Prozent, BAL=bronchoalveoläre Lavage; n=15 je Gruppe).

Gruppe	**40**	**80**	**120**	**160**
„Baseline n. BAL“	53,25	56,78	55,12	58,55
Stunde 6	38,38	38,60	39,39	37,51
Differenz	- 14,87	- 18,18	- 15,73	- 21,04
% Baseline	72,08	67,98	71,46	64,06
p-Wert	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

3.12.3 Zentraler Venendruck (ZVD)

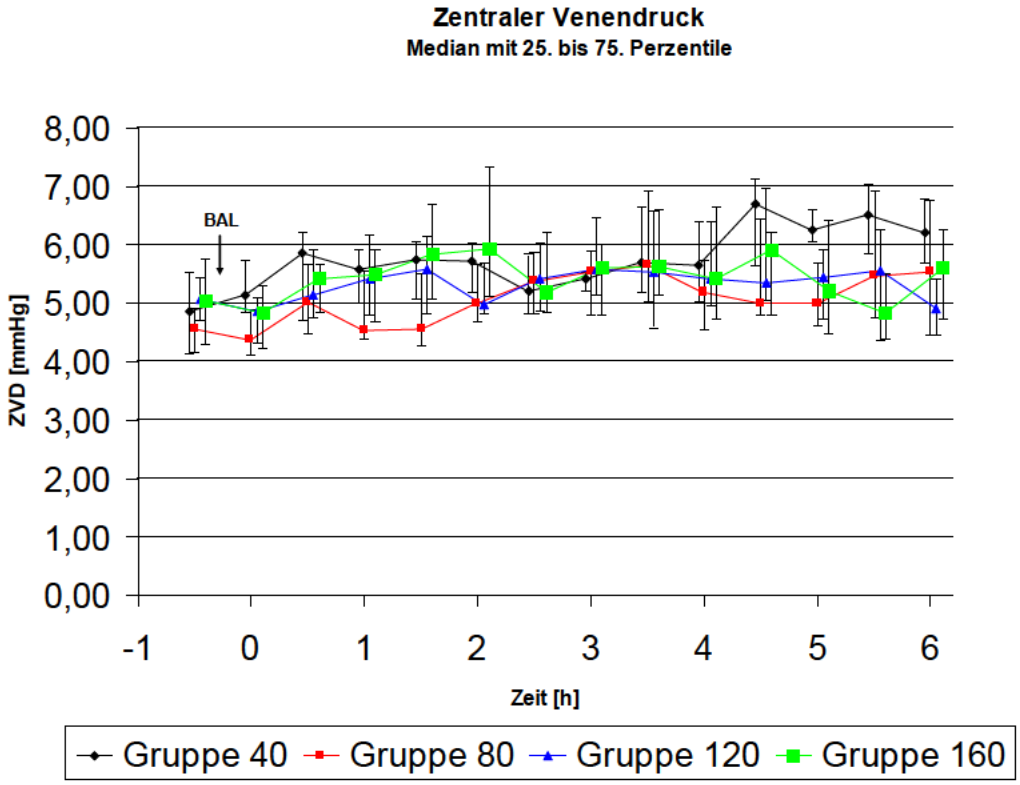


Abbildung 27: Darstellung der Mediane mit 25. und 75. Perzentile des zentralen Venendrucks der Versuchstiere (ZVD=zentraler Venendruck, mmHg=Millimeter Quecksilbersäule, BAL=bronchoalveoläre Lavage, h=Stunde; n=15 je Gruppe).

Während die Gruppe 120 über das gesamte Messintervall einen stabilen Verlauf auf dem Niveau der „Baseline nach BAL“ zeigt, gibt es bei den übrigen drei Gruppen einen leichten Anstieg des ZVD.

Betrachtet man die Gruppen über das gesamte Messintervall so lassen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den vier Gruppen feststellen (p-Werte siehe Tabelle 44).

Tabelle 44: p-Werte der Vergleiche über das gesamte Messintervall zwischen den vier Gruppen

Gruppe	**40** vs. **80**	**40** vs. **120**	**40** vs. **160**	**80** vs. **120**	**80** vs. **160**	**120** vs. **160**
p-Wert	0,242	0,588	0,744	0,920	0,810	0,994

Die isolierte Auswertung der einzelnen Gruppen hinsichtlich signifikanter Unterschiede zwischen dem Zeitpunkt „Baseline nach BAL“ und dem Ende des Messintervalls (Stunde 6) zeigt einen signifikanten Anstieg der Werte in den Gruppen 40 und 80.

Tabelle 45: Vergleich des zentralen Venendrucks der Versuchstiere zwischen dem Zeitpunkt „Baseline nach BAL“ und dem Ende des Messintervalls (Stunde 6) isoliert für jede der vier Gruppen, sowie der dazu gehörigen p-Werte aus durchgeführtem t-Test. Dargestellt als Median in Millimeter Quecksilbersäule (%=Prozent, BAL=bronchoalveoläre Lavage; n=15 je Gruppe).

Gruppe	**40**	**80**	**120**	**160**
„Baseline n. BAL“	5,15	4,37	4,86	4,84
Stunde 6	6,22	5,54	4,90	5,61
Differenz	+ 1,07	+ 1,17	+ 0,04	+ 0,77
% Baseline	120,78	113,99	100,82	115,91
p-Wert	0,001	0,024	0,166	0,396

3.12.4 Herzzeitvolumenindex (HZVI)

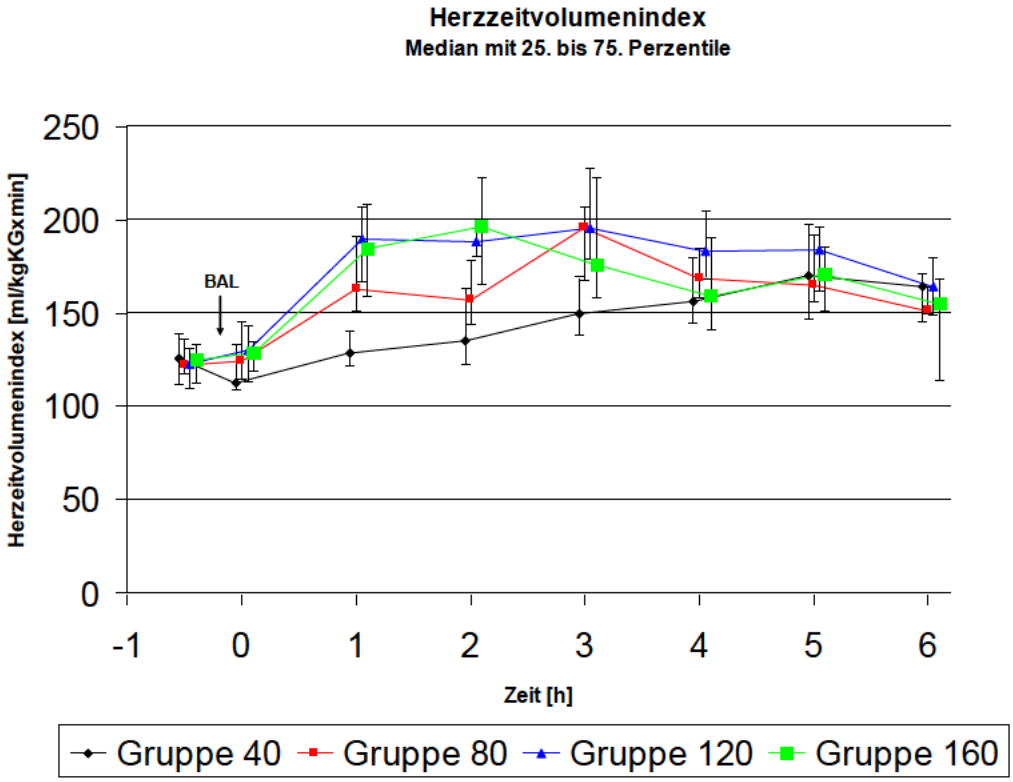


Abbildung 28: Darstellung der Mediane mit 25. und 75. Perzentile des Herzzeitvolumenindexes der Versuchstiere (ml=Milliliter, kg=Kilogramm, KG=Körpergewicht, min=Minute, BAL=bronchoalveoläre Lavage, h=Stunde; n=15 je Gruppe).

Initial zeigen die Gruppen 80, 120 und 160 einen deutlichen Anstieg des HZVI, während die Gruppe 40 erst gegen Ende des Messintervalls auf gleiches Niveau aufschließt.

Betrachtet man die Gruppen über das gesamte Messintervall so lässt sich ein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe 40 und 120 zeigen (p-Werte siehe Tabelle 46).

Tabelle 46: p-Werte der Vergleiche über das gesamte Messintervall zwischen den vier Gruppen

Gruppe	**40** vs. **80**	**40** vs. **120**	**40** vs. **160**	**80** vs. **120**	**80** vs. **160**	**120** vs. **160**
p-Wert	0,172	0,002	0,175	0,345	0,999	0,519

Die isolierte Auswertung der einzelnen Gruppen hinsichtlich signifikanter Unterschiede zwischen dem Zeitpunkt „Baseline nach BAL“ und dem Ende des Messintervalls (Stunde 6) ergibt Signifikanzen in den Gruppen 40, 80 und 120.

Tabelle 47: Vergleich des Herzzeitvolumenindexes der Versuchstiere zwischen dem Zeitpunkt „Baseline nach BAL“ und dem Ende des Messintervalls (Stunde 6) isoliert für jede der vier Gruppen, sowie der dazu gehörigen p-Werte aus durchgeführtem t-Test. Dargestellt als Median in Milliliter pro Kilogramm Körpergewicht pro Minute (%=Prozent, BAL=bronchoalveoläre Lavage; n=15 je Gruppe).

Gruppe	**40**	**80**	**120**	**160**
„Baseline n. BAL“	112,78	124,58	130,32	128,59
Stunde 6	163,93	151,26	164,05	154,80
Differenz	+ 51,15	+ 26,68	+ 33,73	+ 26,21
% Baseline	145,35	121,41	125,89	120,38
p-Wert	< 0,001	0,002	0,004	0,062

3.13 Atmungsmechanik

3.13.1 Compliance (C_i)

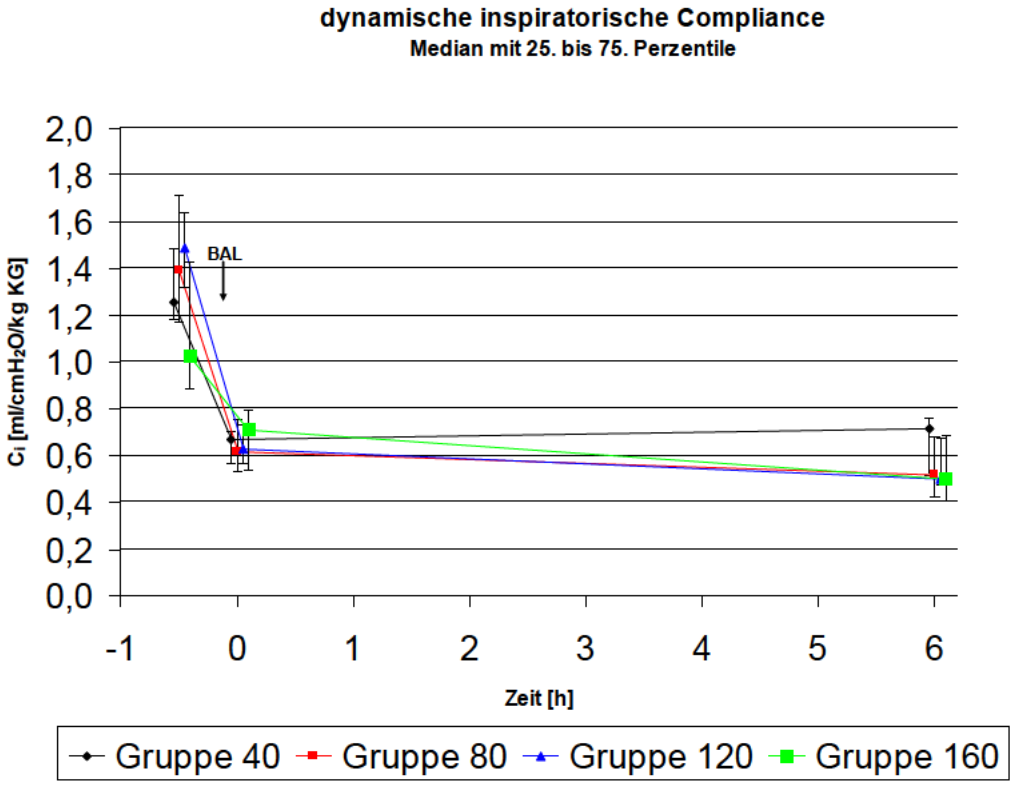


Abbildung 29: Darstellung der Mediane mit 25. und 75. Perzentile der dynamischen, inspiratorischen Compliance der gesamten Lunge der Versuchstiere (C_i= dynamische inspiratorische Compliance, ml=Milliliter, cmH_2O=Zentimeter Wassersäule, kg=Kilogramm, KG=Körpergewicht, BAL=bronchoalveoläre Lavage, h=Stunde; n=15 je Gruppe).

Betrachtet man die Gruppen am Ende des Messintervall so lassen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen darstellen (p=0,422).

Die isolierte Auswertung der einzelnen Gruppen hinsichtlich signifikanter Unterschiede zwischen dem Zeitpunkt „Baseline nach BAL“ und dem Ende des Messintervalls (Stunde 6) ergibt keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 48: Vergleich der dynamischen, inspiratorischen Compliance der Versuchstiere zwischen dem Zeitpunkt „Baseline nach BAL“ und dem Ende des Messintervalls (Stunde 6) isoliert für jede der vier Gruppen, sowie der dazu gehörigen p-Werte aus durchgeführtem t-Test. Dargestellt als Median in Milliliter pro Zentimeter Wassersäule pro Kilogramm Körpergewicht (%=Prozent, BAL=bronchoalveoläre Lavage; n=15 je Gruppe).

Gruppe	**40**	**80**	**120**	**160**
„Baseline n. BAL“	0,67	0,68	0,63	0,70
Stunde 6	0,71	0,52	0,50	0,50
Differenz	+ 0,04	- 0,16	- 0,13	- 0,20
% Baseline	105,97	76,47	79,37	71,43
p-Wert	0,480	0,119	0,073	0,058

3.13.2 Mittlerer Atemwegsdruck (Paw)

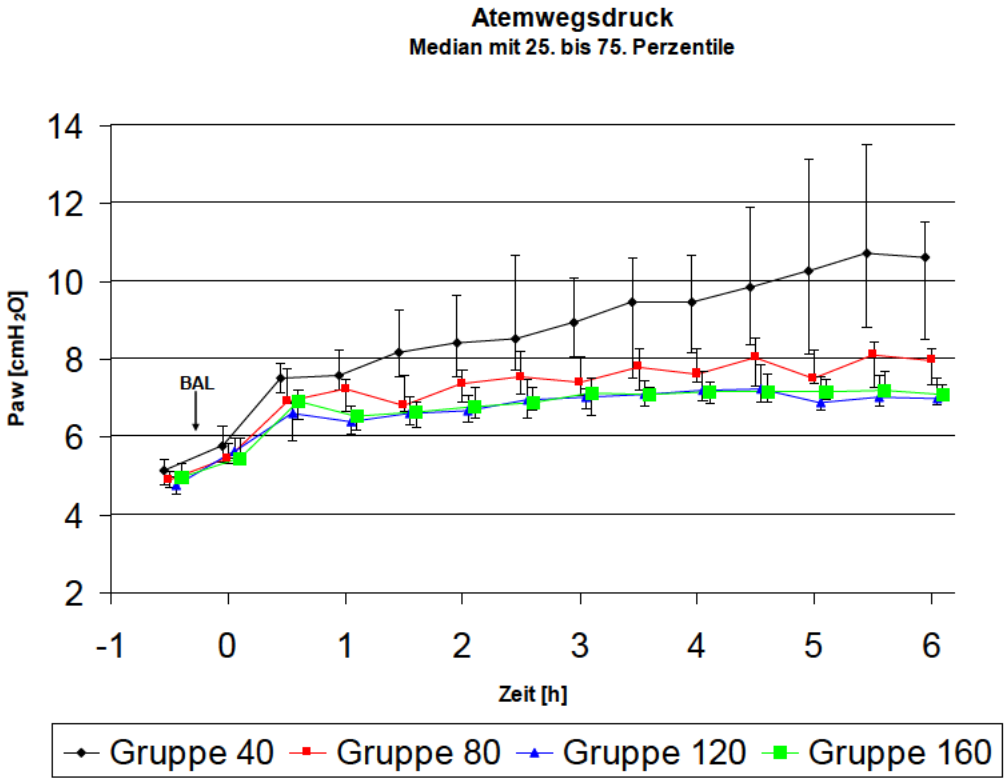


Abbildung 30: Darstellung der Mediane mit 25. und 75. Perzentile des Atemwegsdrucks der Versuchstiere (Paw=Atemwegsdruck, cmH_2O=Zentimeter Wassersäule, BAL=bronchoalveoläre Lavage, h=Stunde; n=15 je Gruppe).

Nach einem leichten Anstieg des mittleren Atemwegsdrucks in allen vier Gruppen bis etwa zur Stunde 1, blieb dieser bei den Gruppen 120 und 160 nahezu unverändert über das gesamte Messintervall. Ebenfalls einen nahezu unveränderten Verlauf zeigt die Gruppe 80 auf einem gering erhöhten Ausgangsniveau, während in der Gruppe 40 der Paw kontinuierlich anstieg und zuletzt um mehr als 80 % über dem Wert der „Baseline nach BAL“ lag.

Bei der Betrachtung der Gruppen über das gesamte Messintervall fanden wir signifikante Unterschiede zwischen der Gruppe 40 und den übrigen drei Gruppen, sowie zwischen der Gruppe 80 und 120 (p-Werte siehe Tabelle 49).

Tabelle 49: p-Werte der Vergleiche über das gesamte Messintervall zwischen den vier Gruppen

Gruppe	**40** vs. **80**	**40** vs. **120**	**40** vs. **160**	**80** vs. **120**	**80** vs. **160**	**120** vs. **160**
p-Wert	0,034	0,001	0,001	0,035	0,084	0,984

Die isolierte Auswertung der einzelnen Gruppen hinsichtlich signifikanter Unterschiede zwischen dem Zeitpunkt „Baseline nach BAL“ und dem Ende des Messintervalls (Stunde 6) ergibt einen signifikanten, unterschiedlich ausgeprägten Anstieg in allen vier Gruppen, wobei die Gruppe 120 den geringsten Anstieg verzeichnet.

Tabelle 50: Vergleich des Atemwegsdrucks der Versuchstiere zwischen dem Zeitpunkt „Baseline nach BAL“ und dem Ende des Messintervalls (Stunde 6) isoliert für jede der vier Gruppen, sowie der dazu gehörigen p-Werte aus durchgeführtem t-Test. Dargestellt als Median in Zentimeter Wassersäule (%=Prozent, BAL=bronchoalveoläre Lavage; n=15 je Gruppe).

Gruppe	**40**	**80**	**120**	**160**
„Baseline n. BAL“	5,76	5,44	5,63	5,44
Stunde 6	10,61	7,95	7,00	7,08
Differenz	+ 4,85	+ 2,51	+ 1,37	+ 1,64
% Baseline	184,20	146,14	124,33	130,15
p-Wert	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

3.13.3 Ösophagusdruck (Pe)

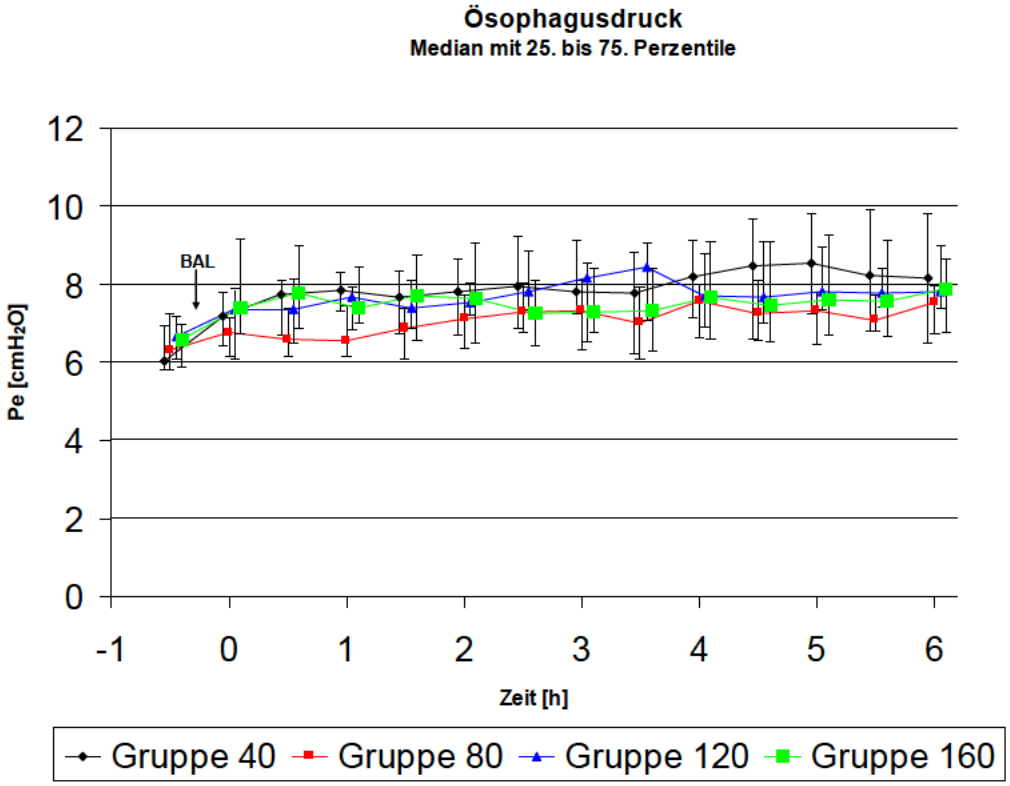


Abbildung 31: Darstellung der Mediane mit 25. und 75. Perzentile des Ösophagusgdrucks der Versuchstiere. (Pe=Ösophagusdruck, cmH_2O=Zentimeter Wassersäule, BAL=bronchoalveoläre Lavage, h=Stunde; n=15 je Gruppe)

Alle vier Gruppen zeigen bei einem tendenziell leichten Anstieg des Ösophagusdrucks einen homogenen Kurvenverlauf um einen Wert von ca. 7 mmHg, ohne signifikanten Unterschied beim Vergleich der Gruppen über das gesamte Messintervall (p-Werte siehe Tabelle 51).

Tabelle 51: p-Werte der Vergleiche über das gesamte Messintervall zwischen den vier Gruppen

Gruppe	**40** vs. **80**	**40** vs. **120**	**40** vs. **160**	**80** vs. **120**	**80** vs. **160**	**120** vs. **160**
p-Wert	0,444	0,995	0,956	0,584	0,754	0,992

Die isolierte Auswertung der einzelnen Gruppen hinsichtlich signifikanter Unterschiede zwischen dem Zeitpunkt „Baseline nach BAL“ und dem Ende des Messintervalls (Stunde 6) ergibt sowohl Signifikanz in der Gruppe 40 als auch in der Gruppe 120.

Tabelle 52: Vergleich des Ösophagusdrucks der Versuchstiere zwischen dem Zeitpunkt „Baseline nach BAL“ und dem Ende des Messintervalls (Stunde 6) isoliert für jede der vier Gruppen, sowie der dazu gehörigen p-Werte aus durchgeführtem t-Test. Dargestellt als Median in Zentimeter Wassersäule (%=Prozent, BAL=bronchoalveoläre Lavage; n=15 je Gruppe).

Gruppe	**40**	**80**	**120**	**160**
„Baseline n. BAL“	7,19	6,76	7,36	7,41
Stunde 6	8,16	7,52	7,82	7,87
Differenz	+ 0,97	+ 0,76	+ 0,46	+ 0,46
% Baseline	113,49	111,24	106,25	106,21
p-Wert	<0,001	0,066	<0,001	0,405

3.13.4 Beatmungsfrequenz (f)

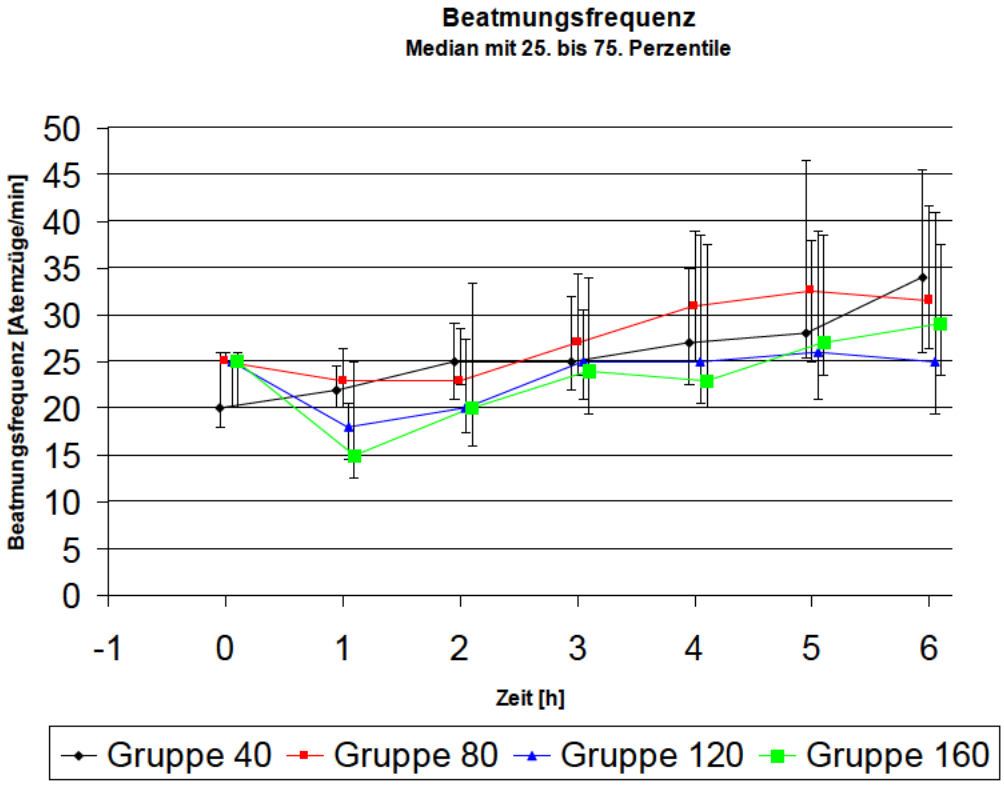


Abbildung 32: Darstellung der Mediane mit 25. und 75. Perzentile der Beatmungsfrequenz der Versuchstiere. (min=Minute, h=Stunde; n=15 je Gruppe)

Betrachtet man die Gruppen über das gesamte Messintervall so lassen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen feststellen (p=0,306).

Tabelle 53: Vergleich der Beatmungsfrequenz der Versuchstiere für jede der vier Gruppen über das gesamte Messintervall. Dargestellt als Median mit 25. bis 75. Perzentile in Atemzüge pro Minute (n=15 je Gruppe).

Gruppe	**40**	**80**	**120**	**160**
Beatmungs-frequenz	26 (25 - 27,75)	29 (24 - 31,38)	25 (21,25 - 25)	23,5 (20,75 - 26,25)

3.14 Intrazerebrale Perfusion / intrakranieller Druck

3.14.1 Intrazerebrale Perfusion

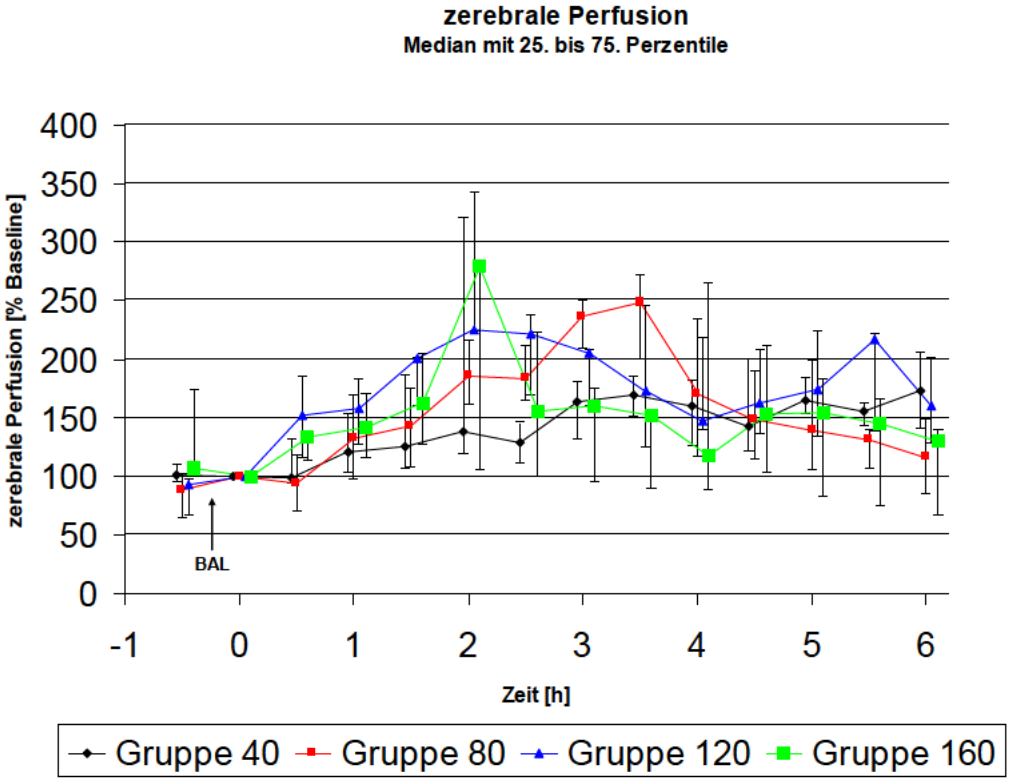


Abbildung 33: Darstellung der Mediane mit 25. und 75. Perzentile der intrazerebralen Perfusion der Versuchstiere (%=Prozent, BAL=bronchoalveoläre Lavage, h=Stunde; n=6 für Gruppe 40, n=4 für Gruppe 80, n=5 für Gruppe 120 und 160).

Um den Verlauf der intrazerebralen Perfusion zu untersuchen wurde jeweils der zum Zeitpunkt „Baseline nach BAL“ festgestellte Wert als Ausgangpunkt mit 100 % festgesetzt. Davon ausgehend sind die prozentualen Abweichungen über den Verlauf des Messintervalls abgebildet, die sich nicht signifikant zwischen den vier Gruppen unterscheiden (p=0,951).

3.14.2 Intrakranieller Druck

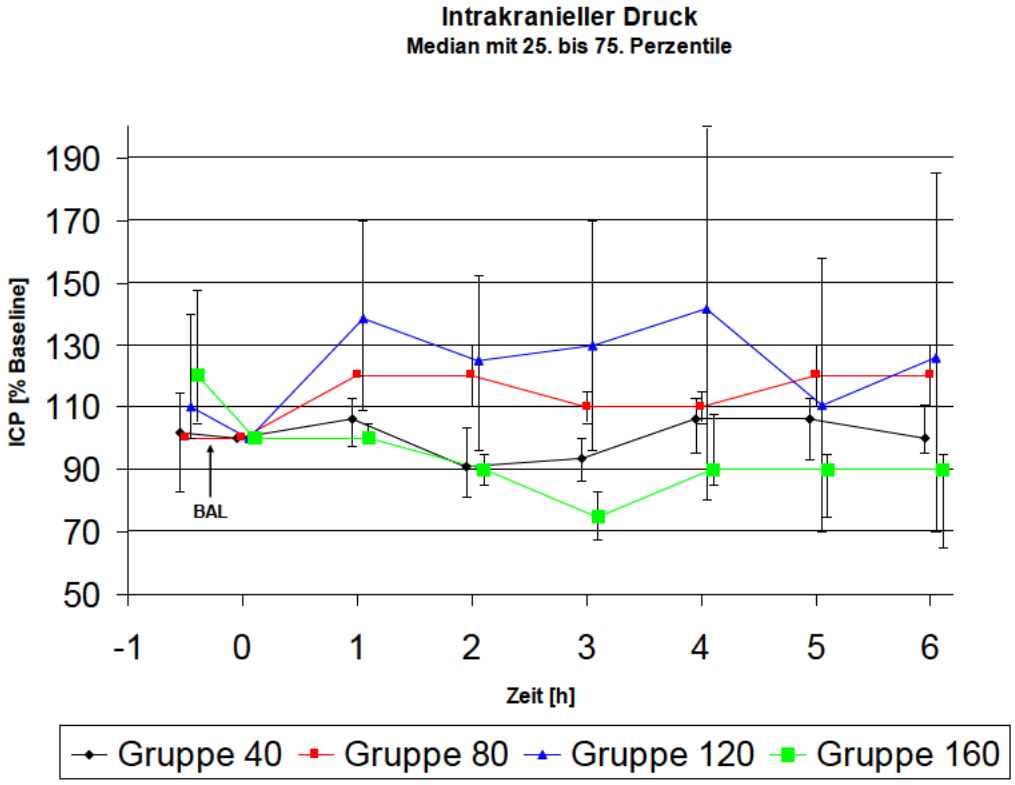


Abbildung 34: Darstellung der Mediane mit 25. und 75. Perzentile des intrakraniellen Drucks der Versuchstiere. (ICP=intracranial pressure, %=Prozent, BAL=bronchoalveoläre Lavage, h=Stunde; n=4 für Gruppe 40 und 120, n=2 für Gruppe 80, n=3 für Gruppe 160)

Um den Verlauf des intrakraniellen Drucks zu untersuchen wurde jeweils der zum Zeitpunkt „Baseline nach BAL“ festgestellte Wert als Ausgangpunkt mit 100 % festgesetzt. Davon ausgehend sind die prozentualen Abweichungen über den Verlauf des Messintervalls abgebildet, die sich nicht signifikant zwischen den vier Gruppen unterscheiden (p=0,411).

3.15 Blutproben

3.15.1 Hämatokritwert (Hk)

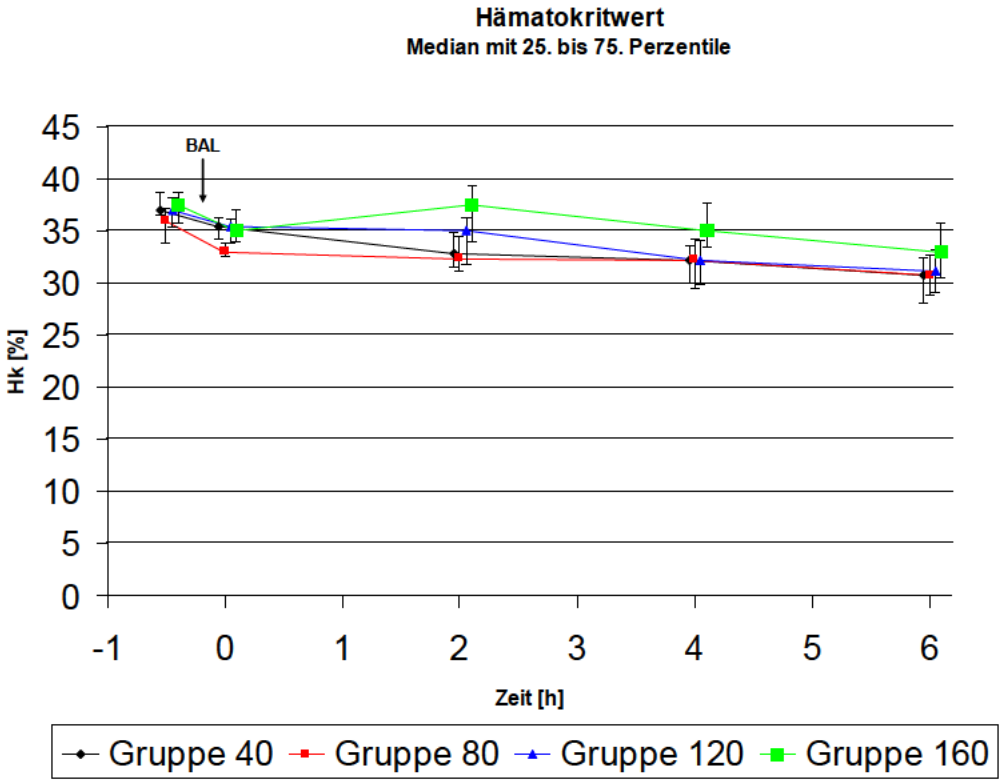


Abbildung 35: Darstellung der Mediane mit 25. und 75. Perzentile des Hämatokritwerts der Versuchstiere (Hk=Hämatokritwert, %=Prozent, BAL=bronchoalveoläre Lavage, h=Stunde; n=15 je Gruppe).

Alle vier Gruppen zeigen einen leichten Abfall des Hämatokritwertes über das gesamte Messintervall, der bei den Gruppen 40, 80 und 120 etwas deutlicher als bei der Gruppe 160 ausfällt.

Betrachtet man die Gruppen über das gesamte Messintervall so lassen sich signifikante Unterschiede zwischen der Gruppe 40 und 160, sowie zwischen der Gruppe 80 und 160 darstellen (p-Werte siehe Tabelle 54).

Tabelle 54: p-Werte der Vergleiche über das gesamte Messintervall zwischen den vier Gruppen

Gruppe	**40** vs. **80**	**40** vs. **120**	**40** vs. **160**	**80** vs. **120**	**80** vs. **160**	**120** vs. **160**
p-Wert	1.000	0,828	0,007	0,781	0,006	0,068

Die Auswertung zwischen dem Zeitpunkt „Baseline nach BAL“ und dem Ende des Messintervalls (Stunde 6) ergibt signifikante Unterschiede in allen vier Gruppen.

Tabelle 55: Vergleich des Hämatokritwerts der Versuchstiere zwischen dem Zeitpunkt „Baseline nach BAL“ und dem Ende des Messintervalls (Stunde 6) isoliert für jede der vier Gruppen, sowie der dazu gehörigen p-Werte aus durchgeführtem t-Test. Dargestellt als Median in Prozent (%=Prozent, BAL=bronchoalveoläre Lavage; n=15 je Gruppe).

Gruppe	**40**	**80**	**120**	**160**
„Baseline n. BAL“	35,4	33	35,4	35
Stunde 6	30,7	30,7	31,1	32,9
Differenz	- 4,7	- 2,3	- 4,3	- 2,1
% Baseline	86,72	93,03	87,85	94
p-Wert	<0,001	0,003	0,007	0,012

3.15.2 Hämoglobinwert (Hb)

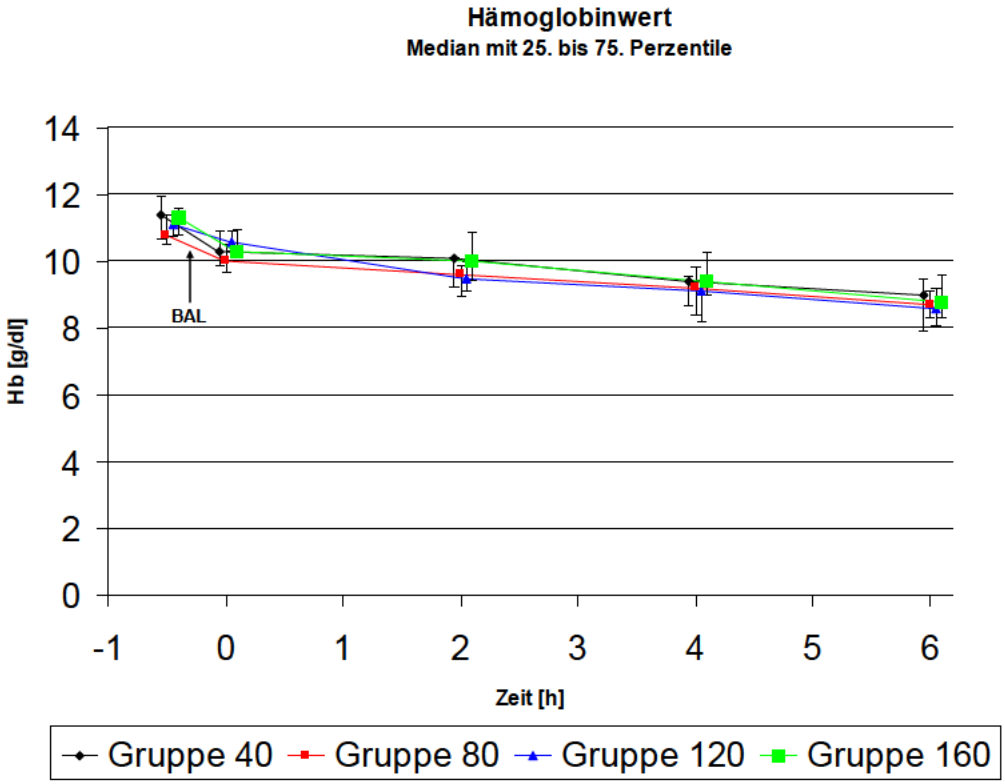


Abbildung 36: Darstellung der Mediane mit 25. und 75. Perzentile des Hämoglobinwerts der Versuchstiere (Hb=Hämoglobinwert, g=Gramm, dl=Deziliter, BAL=bronchoalveoläre Lavage, h=Stunde; n=15 je Gruppe).

Alle vier Gruppen zeigen einen kontinuierlich ausgeprägten homogenen Abfall der Hämoglobinkonzentration.

Betrachtet man die Gruppen über das gesamte Messintervall so lassen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen ausmachen (p-Werte siehe Tabelle 56).

Tabelle 56: p-Werte der Vergleiche über das gesamte Messintervall zwischen den vier Gruppen

Gruppe	**40** vs. **80**	**40** vs. **120**	**40** vs. **160**	**80** vs. **120**	**80** vs. **160**	**120** vs. **160**
p-Wert	0,981	0,914	0,728	0,993	0,493	0,339

Die isolierte Auswertung der einzelnen Gruppen hinsichtlich signifikanter Unterschiede zwischen dem Zeitpunkt „Baseline nach BAL“ und dem Ende des Messintervalls (Stunde 6) ergibt Signifikanzen in allen vier Gruppen.

Tabelle 57: Vergleich des Hämoglobinwerts der Versuchstiere zwischen dem Zeitpunkt „Baseline nach BAL“ und dem Ende des Messintervalls (Stunde 6) isoliert für jede der vier Gruppen, sowie der dazu gehörigen p-Werte aus durchgeführtem t-Test. Dargestellt als Median in Gramm pro Deziliter (%=Prozent, BAL=bronchoalveoläre Lavage; n=15 je Gruppe).

Gruppe	**40**	**80**	**120**	**160**
„Baseline n. BAL“	10,3	10	10,6	10,3
Stunde 6	9	8,7	8,6	8,8
Differenz	- 1,3	- 1,3	- 2	- 1,5
% Baseline	87,38	87	81,13	85,44
p-Wert	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

3.15.3 Erythrozytenanzahl

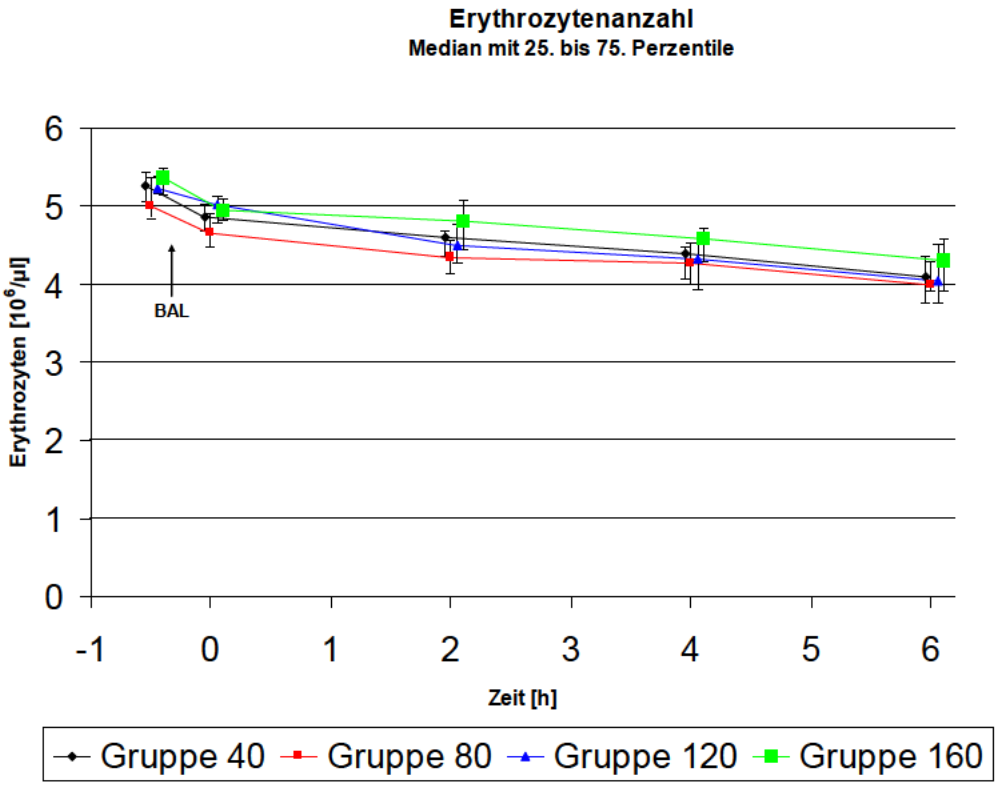


Abbildung 37: Darstellung der Mediane mit 25. und 75. Perzentile der Erythrozytenanzahl der Versuchstiere (µl=Mikroliter, BAL=bronchoalveoläre Lavage, h=Stunde; n=15 je Gruppe).

Alle vier Gruppen zeigen einen kontinuierlich ausgeprägten homogenen Abfall der Erythrozytenanzahl.

Betrachtet man die Gruppen über das gesamte Messintervall so lassen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen ausmachen (p-Werte siehe Tabelle 58).

Tabelle 58: p-Werte der Vergleiche über das gesamte Messintervall zwischen den vier Gruppen

Gruppe	**40** vs. **80**	**40** vs. **120**	**40** vs. **160**	**80** vs. **120**	**80** vs. **160**	**120** vs. **160**
p-Wert	0,972	1,000	0,356	0,964	0,168	0,377

Die Auswertung zwischen dem Zeitpunkt „Baseline nach BAL“ und dem Ende des Messintervalls (Stunde 6) ergibt einen signifikanten Abfall in allen vier Gruppen.

Tabelle 59: Vergleich der Erythrozytenanzahl der Versuchstiere zwischen dem Zeitpunkt „Baseline nach BAL“ und dem Ende des Messintervalls (Stunde 6) isoliert für jede der vier Gruppen, sowie der dazu gehörigen p-Werte aus durchgeführtem t-Test. Dargestellt als Median in 100.000 pro Mikroliter (%=Prozent, BAL=bronchoalveoläre Lavage; n=15 je Gruppe).

Gruppe	**40**	**80**	**120**	**160**
„Baseline n. BAL“	4,87	4,66	5,02	4,96
Stunde 6	4,10	3,99	4,04	4,30
Differenz.	- 0,77	- 0,67	- 0,98	- 0,66
% Baseline	84,19	85,62	80,48	86,69
p-Wert	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

3.15.4 Thrombozytenanzahl

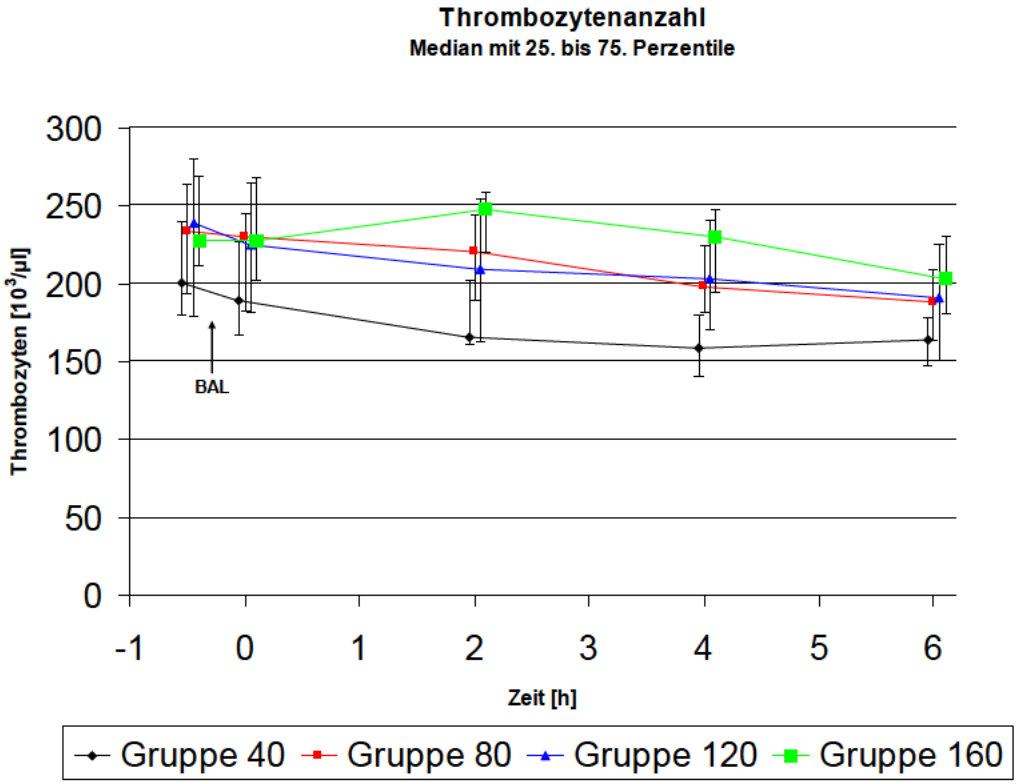


Abbildung 38: Darstellung der Mediane mit 25. und 75. Perzentile der Thrombozytenanzahl der Versuchstiere (µl=Mikroliter, BAL=bronchoalveoläre Lavage, h=Stunde; n=15 je Gruppe).

Ausgehend von einer nahezu identischen Thrombozytenanzahl zum Zeitpunkt „Baseline nach BAL“ von ca. 228 [10^3/µl], die bei den Gruppen 80, 120 und 160 vorliegt, zeigen die Gruppen 80 und 120 einen homogenen kontinuierlichen Abfall auf einen Wert von ca. 190 [10^3/µl]. Einen ähnlichen Verlauf bietet die Gruppe 40 bei allerdings nach unten verschobener Kurve, resultierend aus erniedrigten Start bzw. Endpunkt. Die Gruppe 160 fällt, nach leichtem Anstieg bis ca. zur Stunde 2, ebenfalls kontinuierlich bis gegen Ende des Messintervalls, erreicht allerdings einen etwas höheren Endpunkt als die beiden erstgenannten Gruppen.

Betrachtet man die Gruppen über das gesamte Messintervall so lässt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppe 40 und 160 ausmachen (p-Werte siehe Tabelle 60).

Tabelle 60: p-Werte der Vergleiche über das gesamte Messintervall zwischen den vier Gruppen

Gruppe	**40** vs. **80**	**40** vs. **120**	**40** vs. **160**	**80** vs. **120**	**80** vs. **160**	**120** vs. **160**
p-Wert	0,095	0,198	0,009	0,984	0,789	0,572

Die isolierte Auswertung der einzelnen Gruppen hinsichtlich signifikanter Unterschiede zwischen dem Zeitpunkt „Baseline nach BAL“ und dem Ende des Messintervalls (Stunde 6) ergibt Signifikanzen in allen vier Gruppen.

Tabelle 61: Vergleich der Thrombozytenanzahl der Versuchstiere zwischen dem Zeitpunkt „Baseline nach BAL“ und dem Ende des Messintervalls (Stunde 6) isoliert für jede der vier Gruppen, sowie der dazu gehörigen p-Werte aus durchgeführtem t-Test. Dargestellt als Median in 100.000 pro Mikroliter (%=Prozent, BAL=bronchoalveoläre Lavage; n=15 je Gruppe).

Gruppe	**40**	**80**	**120**	**160**
„Baseline n. BAL“	189	230	225	228
Stunde 6	164	188	191	203
Differenz	- 25	- 42	- 34	- 25
% Baseline	86,77	81,74	84,89	89,04
p-Wert	0,004	0,005	0,003	0,003

3.15.5 Leukozyten

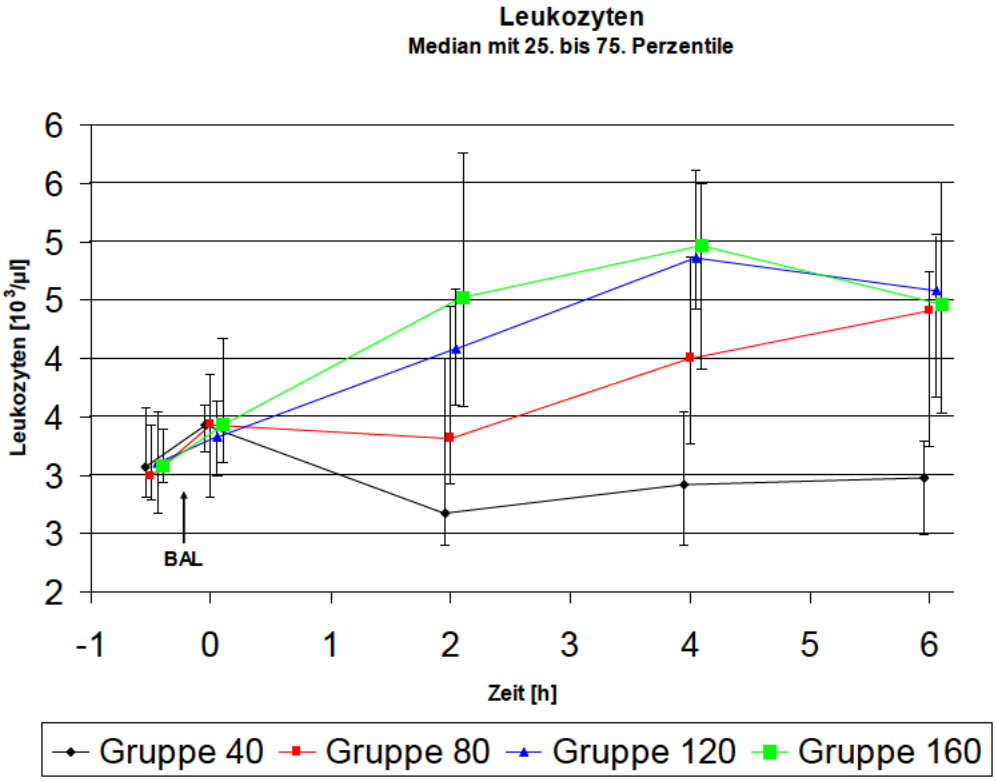


Abbildung 39: Darstellung der Mediane mit 25. und 75. Perzentile der Leukozytenanzahl der Versuchstiere (µl=Mikroliter, BAL=bronchoalveoläre Lavage, h=Stunde; n=15 je Gruppe).

Ausgehend von einer nahezu identischen Anzahl der Leukozyten im Blut der Versuchstiere bei allen vier Gruppen, ist bei den Gruppen 80, 120 und 160 ein ähnlich gelagerter kontinuierlicher Anstieg zu verzeichnen. Im Gegensatz dazu zeigt die Gruppe 40 einen nahezu auf dem Ausgangsniveau basierenden konstanten Verlauf.

Betrachtet man die Gruppen über das gesamte Messintervall so lässt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen feststellen. Trotzdem wird die Tendenz zu höheren Leukozytenzahlen bei den Gruppen 80, 120 und 160 im Gegensatz zur fast unveränderten Anzahl bei der Gruppe 40 deutlich (p-Werte siehe Tabelle 62).

Tabelle 62: p-Werte der Vergleiche über das gesamte Messintervall zwischen den vier Gruppen

Gruppe	**40** vs. **80**	**40** vs. **120**	**40** vs. **160**	**80** vs. **120**	**80** vs. **160**	**120** vs. **160**
p-Wert	0,204	0,129	0,867	0,995	0,632	0,487

Die isolierte Auswertung der einzelnen Gruppen hinsichtlich signifikanter Unterschiede zwischen dem Zeitpunkt „Baseline nach BAL“ und dem Ende des Messintervalls (Stunde 6) ergibt signifikante Anstiege in allen Gruppen, mit Ausnahme der Gruppe 40.

Tabelle 63: Vergleich der Leukozytenanzahl der Versuchstiere zwischen dem Zeitpunkt „Baseline nach BAL“ und dem Ende des Messintervalls (Stunde 6) isoliert für jede der vier Gruppen, sowie der dazu gehörigen p-Werte aus durchgeführtem t-Test. Dargestellt als Median in 1000 pro Mikroliter (%=Prozent, BAL=bronchoalveoläre Lavage; n=15 je Gruppe).

Gruppe	**40**	**80**	**120**	**160**
„Baseline n. BAL“	3,43	3,43	3,32	3,43
Stunde 6	2,98	4,41	4,58	4,47
Differenz	- 0,45	+ 0,98	+ 1,26	+ 1,04
% Baseline	86,88	128,57	137,95	130,32
p-Wert	0,813	0,023	0,009	0,014

3.15.6 Neutrophile Granulozyten

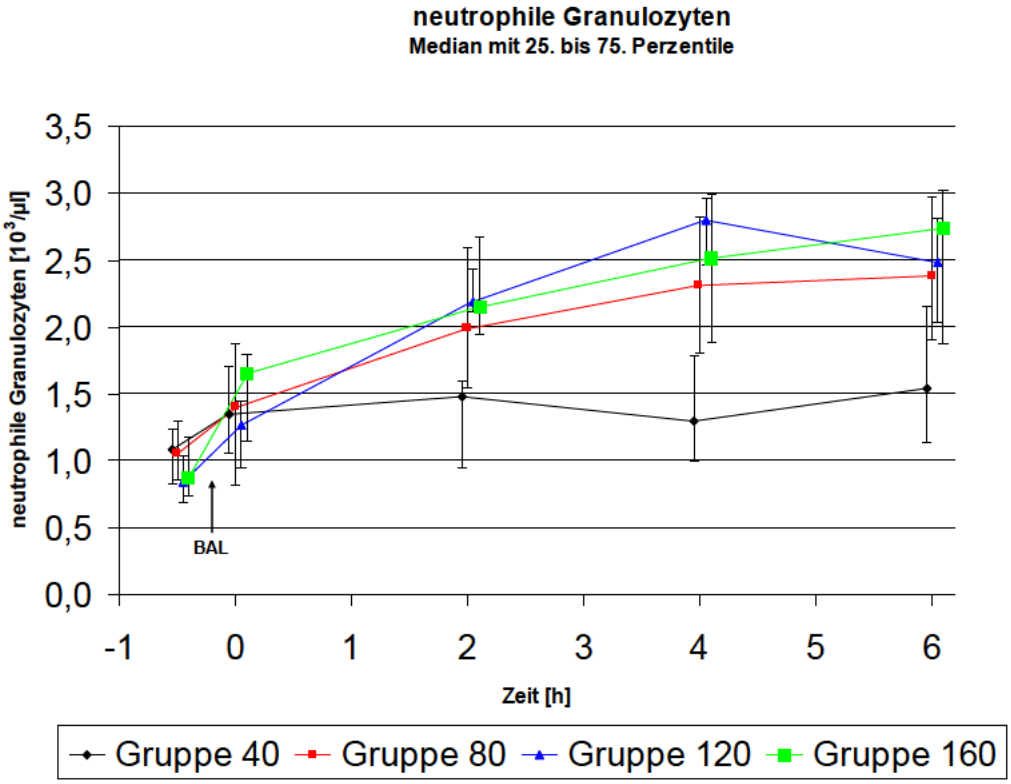


Abbildung 40: Darstellung der Mediane mit 25. und 75. Perzentile der absoluten Anzahl neutrophiler Granulozyten der Versuchstiere. (µl=Mikroliter, BAL=bronchoalveoläre Lavage, h=Stunde; n=15 je Gruppe)

Ausgehend von einer nahezu identischen Anzahl der neutrophilen Granulozyten im Blut der Versuchstiere bei allen vier Gruppen, ist bei den Gruppen 80, 120 und 160 ein ähnlich gelagerter kontinuierlicher Anstieg zu verzeichnen. Im Gegensatz dazu zeigt die Gruppe 40 einen nahezu auf dem Ausgangsniveau basierenden konstanten Verlauf.

Betrachtet man die Gruppen über das gesamte Messintervall so lässt sich ein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe 40 und den übrigen drei Gruppen konstatieren (p-Werte siehe Tabelle 64).

Tabelle 64: p-Werte der Vergleiche über das gesamte Messintervall zwischen den vier Gruppen

Gruppe	**40** vs. **80**	**40** vs. **120**	**40** vs. **160**	**80** vs. **120**	**80** vs. **160**	**120** vs. **160**
p-Wert	0,043	0,002	0,016	0,610	0,961	0,898

Die isolierte Auswertung der einzelnen Gruppen hinsichtlich signifikanter Unterschiede zwischen dem Zeitpunkt „Baseline nach BAL“ und dem Ende des Messintervalls (Stunde 6) ergibt signifikante Anstiege in den Gruppen 80, 120 und 160.

Tabelle 65: Vergleich der absoluten Anzahl neutrophiler Granulozyten der Versuchstiere zwischen dem Zeitpunkt „Baseline nach BAL“ und dem Ende des Messintervalls (Stunde 6) isoliert für jede der vier Gruppen, sowie der dazu gehörigen p-Werte aus durchgeführtem t-Test. Dargestellt als Median in 1000 pro Mikroliter Blut (%=Prozent, BAL=bronchoalveoläre Lavage; n=15 je Gruppe).

Gruppe	**40**	**80**	**120**	**160**
„Baseline n. BAL“	1,35	1,40	1,27	1,66
Stunde 6	1,55	2,39	2,49	2,74
Differenz	+ 0,2	+ 0,99	+ 1,22	+ 1,08
% Baseline	114,81	170,71	196,06	165,06
p-Wert	0,091	<0,001	<0,001	0,004

3.16 Unterstützung Hämodynamik / Kompensation der Azidose

3.16.1 Volumenzufuhr

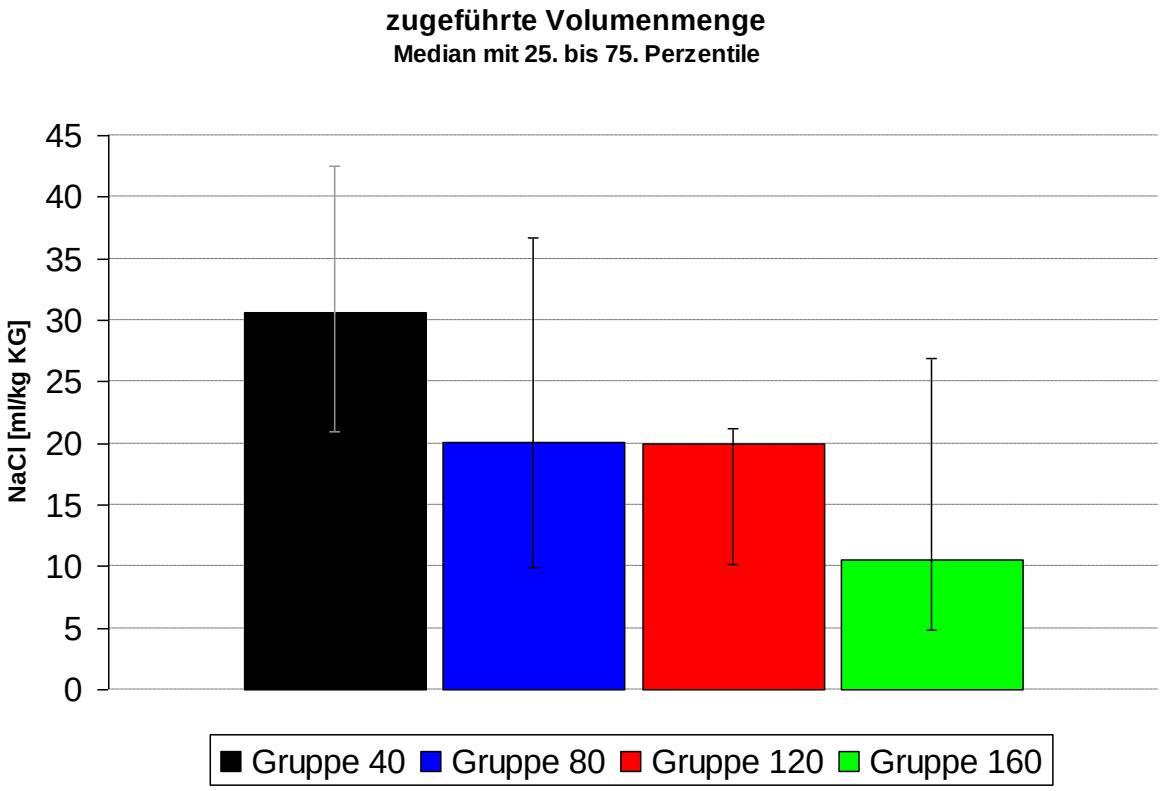


Abbildung 41: Darstellung der Mediane mit 25. und 75. Perzentile der zugeführten Menge an Natriumchloridlösung zur Unterstützung der Hämodynamik der Versuchstiere (NaCl=Natriumchlorid, ml=Milliliter, kg=Kilogramm, KG=Körpergewicht; n=15 je Gruppe).

Bei instabilen Kreislaufverhältnissen wurde den Tieren gemäß Protokoll isotone Natriumchloridlösung intravenös verabreicht. Diese Menge an verabreichtem Volumen war in der Gruppe 40 am höchsten, in Gruppe 80 und 120 ca. ein drittel niedriger und in der Gruppe 160 mit ca. einem drittel am geringsten (siehe Tabelle 66). Der Unterschied zwischen Gruppe 40 und 120, sowie zwischen Gruppe 40 und 160 war signifikant (p-Werte siehe Tabelle 67).

Tabelle 66: Menge der Natriumchloridlösung als Median mit 25. und 75. Perzentile (NaCl= Natriumchlorid, ml=Milliliter, kg=Kilogramm, KG=Körpergewicht; n=15 je Gruppe).

Gruppe	40	80	120	160
NaCl [ml/kg KG]	30,61 (20,91 - 42,48)	20,13 (9,87 - 36,71)	19,93 (10,17 - 21,16)	10,49 (4,89 - 26,87)

Tabelle 67: p-Werte der Vergleiche zwischen den vier Gruppen

Gruppe	40 vs. 80	40 vs. 120	40 vs. 160	80 vs. 120	80 vs.160	120 vs. 160
p-Wert	0,163	0,008	0,013	0,622	0,714	0,999

3.16.2 Dopamingabe

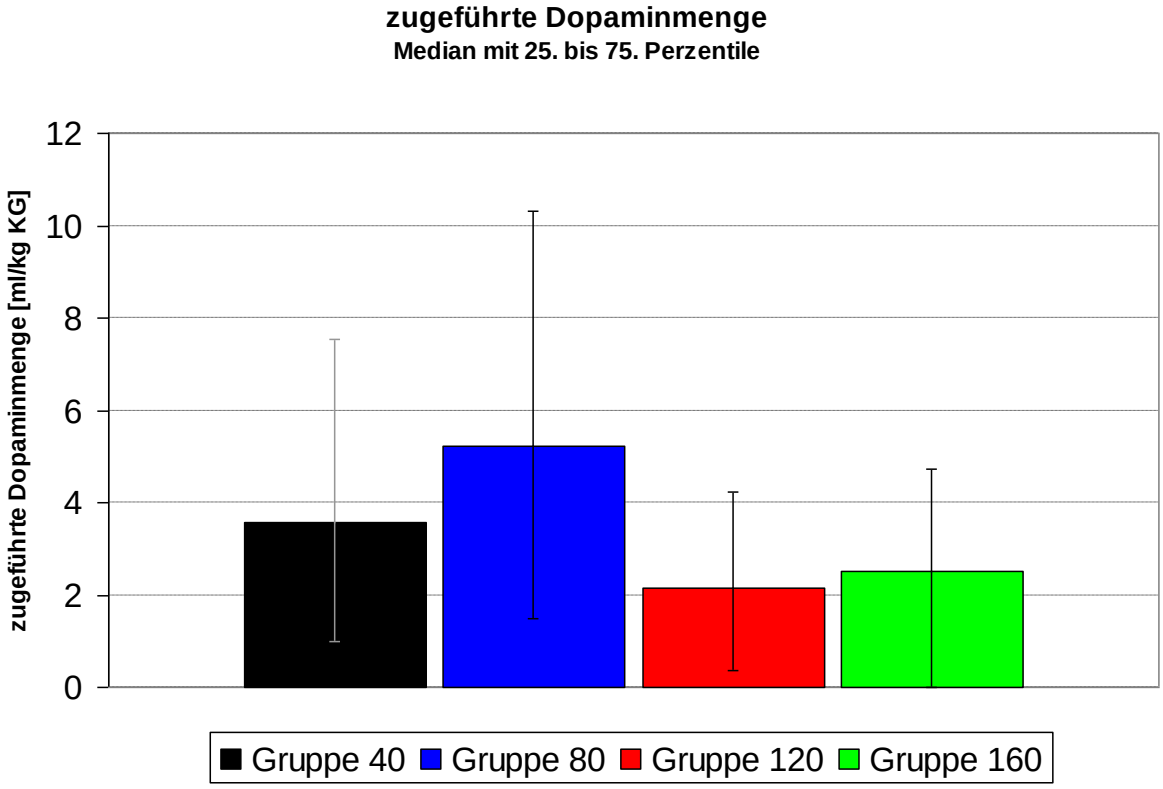


Abbildung 42: Darstellung der Mediane mit 25. und 75. Perzentile der zugeführten Menge an Dopamin zur Unterstützung der Hämodynamik der Versuchstiere (ml=Milliliter, kg=Kilogramm, KG=Körpergewicht; n=15 je Gruppe).

Bei instabilen Kreislaufverhältnissen wurde gemäß Protokoll Dopamin, zusätzlich zur Volumengabe, verabreicht. Die Dosis war in Gruppe 80 am höchsten, in Gruppe 120 und 160 am niedrigsten, ohne signifikante Unterschiede (p=0,080).

Tabelle 68: Menge des Dopamins als Median mit 25. und 75. Perzentile (NaCl=Natriumchlorid, ml=Milliliter, kg=Kilogramm, KG=Körpergewicht; n=15 je Gruppe).

Gruppe	40	80	120	160
Dopamin [ml/kg KG]	3,56 (0,98 - 7,54)	5,21 (1,48 - 10,31)	2,16 (0,36 - 4,23)	2,51 (0 - 4,74)

3.16.3 Kompensation der Azidose

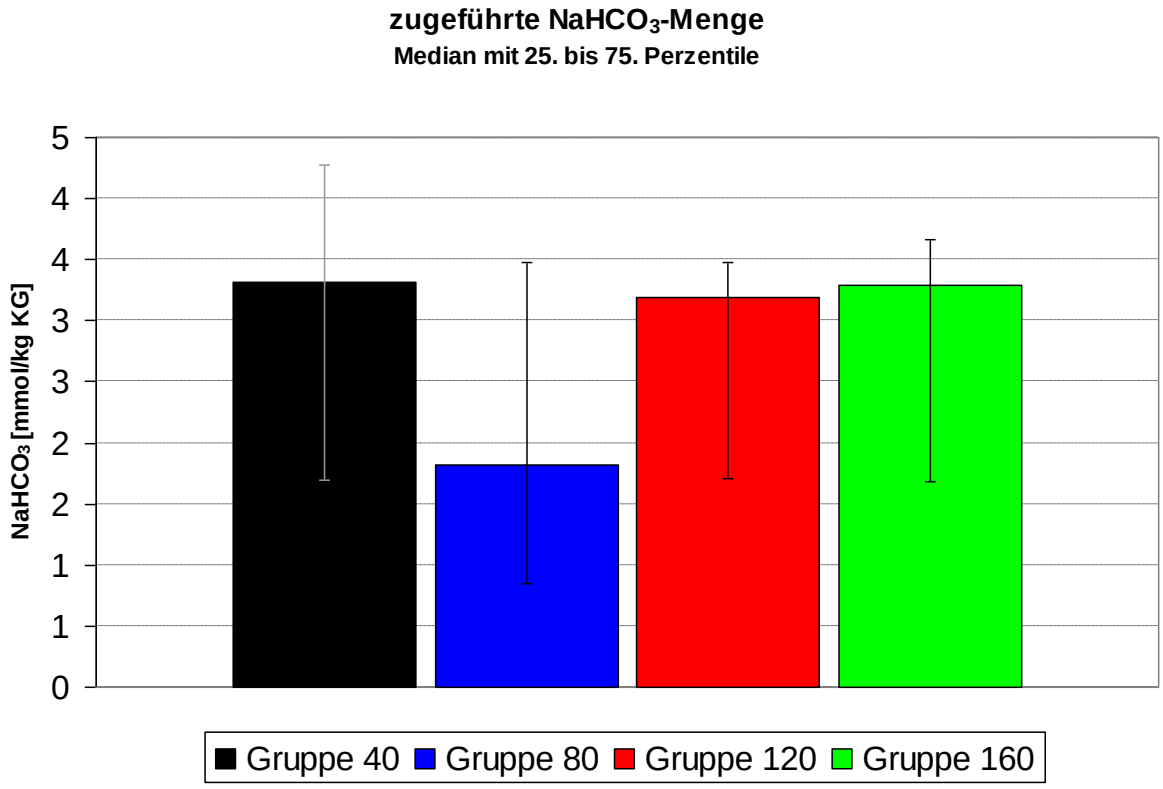


Abbildung 43: Darstellung der Mediane mit 25. und 75. Perzentile der zugeführten Menge an Natriumhydrogencarbonat zum Ausgleich der Azidose der Versuchstiere ($NaHCO_3$=Natriumhydrogencarbonat, mmol=Millimol, kg=Kilogramm, KG=Körpergewicht; n=15 je Gruppe).

Zum Ausgleich der Azidose wurde den Tieren gemäß Protokoll Natriumhydrogencarbonat bei einem base excess kleiner -10 verabreicht. Beim Vergleich der jeweils zugeführten Menge zeigte sich, bei tendenziell niedrigeren Werten in der Gruppe 80, kein signifikanter Unterschied zwischen den vier Gruppen (p=0,757).

Tabelle 69: Menge der verabreichten Natriumchloridlösung als Median mit 25. und 75. Perzentile ($NaHCO_3$=Natriumhydrogencarbonat, mmol=Millimol, kg=Kilogramm, KG=Körpergewicht; n=15 je Gruppe).

Gruppe	40	80	120	160
$NaHCO_3$ [mmol/kg KG]	3,31 (1,70 - 4,28)	1,82 (0,85 - 3,48)	3,19 (1,71 - 3,47)	3,29 (1,69 - 3,67)

4. Diskussion

Ziel dieser Studie war die Auswirkung von mechanischer Beatmung mit verschiedenen Tidalvolumina in Assoziation mit verschiedener Ausprägung von Hyperkapnie auf den Grad der Lungenprotektion im Surfactantmangel-Modell am Kaninchen zu untersuchen. Es konnte gezeigt werden, dass die Reduktion des Tidalvolumens von 8 - 10 ml/kg KG bei Normokapnie auf 4 - 5 ml/kg KG in Assoziation mit leichter hyperkapnischer Azidose ($paCO_2$ von 80 mm Hg) die Lungenschädigung durch mechanische Beatmung reduziert. Eine weitere Reduktion des Tidalvolumens unter Inkaufnahme einer stärker ausgeprägten hyperkapnischen Azidose war nicht mit einer weiter zunehmenden Lungenprotektion verbunden. Weiterhin wurden Daten zum Einfluss von verschiedengradig ausgeprägter hyperkapnischer Azidose auf den Organismus gewonnen.

4.1 Gründe für die Anwendung des vorliegenden Tiermodells

Zur Untersuchung des Einflusses von Beatmung auf die Lungenschädigung wurde das Surfactantmangel-Modell am Kaninchen verwendet. Es handelt sich hierbei um ein etabliertes und häufig verwendetes Modell für Untersuchungen zum ARDS (Makhoul et al. 1995, Velarde et al. 2000, Perez et al. 2000, Lachmann et al. 1980, Matute-Bello et al. 2008). Durch wiederholte Lavage mit physiologischer Kochsalzlösung wird bei den Tieren ein Surfactantmangel erzeugt, ähnlich dem der frühen Pathogenese des ARDS (Lachmann et al. 1980, Matute-Bello et al. 2008). An dieser, zu diesem Zeitpunkt noch reversibel vorgeschädigten Lunge, kann dann der Einfluss weiterer Noxen, wie zum Beispiel einer durchgeführten mechanischen Beatmung, auf die Lunge untersucht werden. Die Größe der verwendeten Untersuchungstiere erlaubt die invasive Messung vieler Vitalparameter und bietet ausreichende Möglichkeiten zu Blut und Organentnahme. Viele Erkenntnisse zum Einfluss von (leichter) permissiver Hyperkapnie auf den Grad der Lungenschädigung wurden an diesem Modell vorbeschrieben (Sinclair et al. 2002, Broccard et al. 2001).

Außerdem liegen unserer Arbeitsgruppe Kenntnisse hinsichtlich der Methodik, sowie der Instrumentierung aus vorangegangenen Studien vor, die bei der Durchführung der aktuellen Untersuchung hilfreich waren (Hummler et al. 2003).

4.2 Diskussion der Messwerte

4.2.1 Direkte Zeichen der Lungenschädigung

Der Quotient des Feucht- / Trockengewichts, das Ergebnis der makroskopischen bzw. histologischen Analyse des Lungengewebes, sowie die Proteinkonzentration, die Anzahl der Zellen, sowie deren zelluläre Differenzierung in der bronchoalveolären Lavage-Flüssigkeit wurden als Parameter zur Quantifizierung der Lungenschädigung verwendet.

4.2.1.1 Quotient Feucht- / Trockengewicht

Das Feucht- / Trockengewicht ist ein einfach zu erhebender, verlässlicher Parameter für die Ausprägung eines alveolären und interstitiellen Ödems, welches in der frühen Phase der Pathogenese der Lungenschädigung eine zentrale Rolle spielt. So konnte nachgewiesen werden, dass nach rund 20 Minuten schädigender konventioneller Beatmung die Permeabilität im Gefäßbett der surfactantlavagierten Lunge drastisch zunimmt. Durch Messung des alveolären Ödems kann dann der Grad der Lungenschädigung quantifiziert werden. In vielen Studien wird als lungenschädigende Beatmung ein Tidalvolumen von 15 bis 20 ml/kg KG angewendet, wobei die in unserer Kontrollgruppe verwendeten 8 - 10 ml/kg KG schon selbst als lungenprotektiv angesehen werden. Trotzdem konnte in unserer Untersuchung durch die weitere Reduktion des Tidalvolumen auf 4 - 5 ml/kg KG und darunter ein Schutz bezüglich der Entstehung eines alveolären und interstitiellen Ödems im Vergleich zur normoventilierten Kontrollgruppe gezeigt werden.
Die Tatsache, dass der zunächst durch die mechanische Beatmung verursachte Lungenschaden sich nicht linear zum applizierten Volumen in den Gruppen 80, 120 und 160 reduziert hat, könnte auf das Vorhandensein eines Schwellenwertes hindeuten, ab dem ein messbarer Lungenschaden auftritt.

Unterhalb dieses Tidalvolumen-Schwellenwertes, ähnlich dem für den Spitzendruck (Parker et al. 1984), scheint die Lunge schon relativ geschützt zu sein, d.h. die Lungenprotektion kann aber durch eine weitere Reduktion des Tidalvolumens nicht mehr verbessert werden. Andere Autoren erwarten für den Grad der Lungenschädigung einen U-förmigen Zusammenhang. Danach kommt es beim Unterschreiten eines gewissen Tidalvolumens wieder zum Anstieg der Lungenschädigung (Eichacker et al. 2002). Als Ursache wird ein Atelektotrauma durch mögliche Atelektasenbildung und ggf. eine zyklische Öffnung bei jedem Atemzug vermutet. In unserer Studie konnte kein Anstieg des Lungenschadens bei extrem kleinen Tidalvolumina beobachtet werden. Entweder waren die Tidalvolumina noch zu groß für die Entstehung eines Atelektotrauma, der eingestellte PEEP verhinderte die Atelektasenbildung ausreichend, die assoziierte hyperkapnische Azidose verhinderte negative Effekte der extrem niedrigen Tidalvolumina oder die Annahme der U-förmigen Beziehung der Lungenschädigung ist nicht zutreffend. Ob eine gleichzeitige Anhebung des PEEP parallel zur V_t-Reduktion bei den Gruppen 120 oder 160 das Ausmaß der Lungenschädigung reduzieren könnte, ist unklar.

Es wird in dieser Studie außerdem veranschaulicht, dass einige Stunden konventionelle Beatmung ausreichend sind, eine nachhaltige und sicher nur über prolongierte Zeiträume reversible Lungenschädigung zu erzeugen.

4.2.1.2 Makroskopische Beurteilung des Lungengewebes

Der makroskopische Grad der Lungenschädigung wurde durch die vorbeschriebene Verwendung einer adaptierten Version eines etablierten komplexen Scores zur makroskopischen Lungenbegutachtung bestimmt.

Es zeigte sich hierbei analog zur Untersuchung des Feucht- / Trockengewichts ein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe 40 und der Gruppe 80 hinsichtlich der untersuchten Parameter Einblutung und Belüftung. Beim Vergleich der drei Gruppen, die Hyperkapnie-Bedingungen ausgesetzt waren, konnten wir jedoch keinen signifikanten Unterschied feststellen. Allerdings lässt sich hierbei eventuell ein Trend zu einer stärker ausgeprägten Lungenschädigung in der Gruppe 160, derjenigen mit den kleinsten applizierten Tidalvolumina, erkennen.

Das Auftreten dieser sichtbaren Veränderungen ist das makroskopische Korrelat zu den entsprechenden histologischen Veränderungen und ihren Konsequenzen

und konnte auch in anderen Untersuchungen verifiziert werden (Dreyfuss et al. 1998, Moller et al. 1999).

4.2.1.3 Mikroskopische Beurteilung des Lungengewebes

Die mikroskopische Untersuchung der konventionell beatmeten Lungen erbrachte das Bild eines frühen inflammatorischen Prozesses. Dieser ist charakterisiert durch eine alveoläre und interstitielle Entzündung, sowie durch das ausgeprägte interstitielle Ödem, was sich ebenfalls, wie erwähnt, im Feucht- / Trockengewicht widerspiegelt. Diese entzündlichen Veränderungen waren vor allem in der Kontrollgruppe (Gruppe 40) ausgeprägt zu beobachten. Im Gegensatz dazu zeigen die übrigen Gruppen, die protektiven Tidalvolumen, sowie einer Hyperkapnie ausgesetzt waren, nur sehr gering ausgeprägte entzündliche Infiltrate. Möglicherweise könnte der antientzündliche Effekt der hyperkapnischen Azidose, der in verschiedenen Studien vorbeschrieben ist, zu der geringen Entzündungsreaktion in den lungenprotektiv beatmeten Lungen beigetragen haben (Sinclair et al. 2002, Broccard et al. 2001, Laffey et al. 2004). Der Effekt der hyperkapnischen Azidose kann aber in der vorliegenden Studie nicht von den Effekten, ausgelöst durch die Applikation von niedrigen Tidalvolumina, differenziert werden. Diese beschriebenen Veränderungen sind am deutlichsten in den dorsalen bzw. abhängigen Lungenabschnitten des Unterlappens nachzuweisen. Dies deckt sich mit den Ergebnissen anderer Untersuchungen. Auch in der vorliegenden Untersuchung konnten wir dies bestätigen. Wir führen dies im Konsens mit anderen Autoren auf den unterschiedlich ausgeprägten Druckgradienten zwischen den ventralen und dorsalen Lungenpartien (Hedlund et al. 1982, Gattinoni et al. 2001), auf den Kollaps dorsaler Anteile durch das Eigengewicht der darüber liegenden ödematös veränderten Bezirke (Zapol et al. 1991) und einer infolge der Rückenlagerung deutlich ausgeprägteren dorsalen Atelektasenbildung zurück. Ähnliche Resultate bzgl. der dorsalen Betonung der Lungenschädigung lieferte eine bei Hunden durchgeführte Arbeit. Hierbei konnte im Vergleich zur Rückenlage eine reduzierte und uniformere Ausprägung der Lungenschädigung bei Verwendung der Bauchlage erzielt werden (Broccard et al. 1997). Auf Grund dieser Ergebnisse hat sich im klinischen Ablauf die Anwendung der kinetischen Therapie mit kontinuierlichen Lageveränderungen des Patienten etabliert, um der verstärkten Ausbildung der Ödemformationen bzw. der

Atelektasen in den abhängigen Lungenpartien bei langzeitbeatmeten Patienten vorzubeugen.

4.2.1.4 Proteinbestimmung in der BAL und im Serum

Dass die Folge einer durchgeführten maschinellen Beatmung mit positiven Atemwegsdrücken eine Permeabilitätsstörung im Bereich der alveolo-kapillären Membran hervorruft, konnte in zahlreichen Untersuchungen zuvor gezeigt werden (Sinclair et al. 1994, Rogowski et al. 1994). Hierbei scheint die primär eintretende Schädigung aufgrund des mechanischen Stresses im Bereich des Endothels der alveolo-kapillären Einheit, mit Übergang zum Epithel lokalisiert zu sein. In diesem Zusammenhang gelang DREYFUSS et al. der Nachweis von Brüchen der Basalmembran, teilweiser Lösung der Endothelzellen von derselben, sowie einer ausgeprägten Schädigung des alveolären Epithels mit Lyse von Typ1-Zellen und fokaler Schwellung (Dreyfuss et al. 1998). Diese Vorgänge führen als Konsequenz zu einer erhöhten Permeabilität für Proteine, insbesondere für Albumin und damit unterstützend zur Ausprägung des alveolären Ödems.

Wir beobachteten erhöhte Proteinkonzentrationen in der terminalen bronchoalveolären Lavage, insbesondere in der Normokapniegruppe verglichen mit Gruppe 80. Gleichzeitig kam es bei den Tieren zu einem Abfall der Serumproteinkonzentration über die Versuchszeit. Interessanterweise zeigt sich hier, dass in der Gruppe 160 die Proteinkonzentration in der Alveolarflüssigkeit wieder anzusteigen schien. Dies wäre ein Hinweis in unserer Versuchsreihe auf eine eventuelle Zunahme eines Lungenschadens in der Gruppe mit den kleinsten applizierten Tidalvolumina. Der Unterschied erreichte aber nicht statistische Signifikanz, so dass dieses Ergebnis sehr vorsichtig interpretiert werden muss.

Die im Exsudat enthaltenen Proteine führen außerdem zu einer weiteren Inaktivierung des verbliebenen Surfactants (Bellingan 2002). In diesem Zusammenhang stellt die beschrieben reduzierte Proteinkonzentration in der terminalen BAL unter Anwendung niedriger Tidalvolumina und permissiver Hyperkapnie im Vergleich zur Normokapnie einen weiteren lungenprotektiv wirkenden Faktor dar.

Die Bestimmung der Proteinkonzentration im Serum ergibt ein erwartet gegenläufiges Bild, das sich entsprechend der Proteinkonzentration in der BAL

und deren zeitlichen Ablaufs darstellt; d.h. je höher die Proteinkonzentration in der geschädigten Lunge, desto niedriger ist sie im Blutserum.

4.2.1.5 Zellzahl und Zelluläre Differenzierung in der BAL

An der beschrieben Inflammationsreaktion der Lunge bei Vorliegen eines ARDS und der damit notwendigen mechanischen Beatmung ist eine Vielzahl verschiedener Vorgänge beteiligt. Zellulär begründete Prozesse (Tsuno et al. 1991, Markos et al. 1993), sowie über Mediatoren vermittelte Effekte spielen hierbei eine gewichtige Rolle (Dreyfuss et al. 1998, Ranieri et al. 1999). In diesem Zusammenhang sind wiederholt die antiinflammatorischen Effekte der hyperkapnischen Azidose beschrieben worden, was sich zum einen in reduziert nachgewiesenen Konzentrationen verschiedener proinflammatorischen Zytokinen (Ranieri et al. 1999, Parker et al. 1984), als auch in reduzierten Anzahlen an inflammatorisch wirkenden Zellen, wie z.B. neutrophilen Granulozyten äußert (Takeshita et al. 2003). Zur Identifikation und Quantifizierung der Ausprägung dieser genannten Vorgänge hat sich als geeignetes Mittel ebenso die Durchführung einer bronchoalveolären Lavage etabliert. Aus diesen Gründen erfolgte auch in vorliegender Studie eine zelluläre Differenzierung der bei der BAL gewonnen Spül-Flüssigkeit. Bei deren Betrachtung konnten wir diese Effekte ebenfalls nachweisen.

Die zelluläre Invasion des Alveolarraums wurde in der terminalen BAL deutlich. Ähnlich den anderen Parametern für die Lungenschädigung fand sich hierbei die höchste Zellzahl in der Gruppe 40. Jedoch war ein signifikanter Unterschied in der Zellzahl der BAL nur im Vergleich mit Gruppe 120 und 160 zu finden, nicht jedoch gegen Gruppe 80. Möglicherweise weist die Tatsache, dass der Unterschied zwischen Gruppe 40 und 80 nicht so ausgeprägt war, auf eine direkte Wirkung der hyperkapnischen Azidose hin. Mittels in-vitro-Untersuchungen konnte in anderen Studien gezeigt werden, dass durch hyperkapnische Azidose eine dosisabhängige Reduktion der pulmonalen Inflammationsreaktion ausgelöst werden kann, wobei unter anderem dem Transkriptionsfaktor NF-κB hier eine wichtige Rolle zugeordnet werden kann (Takeshita et al. 2003).

Ebenfalls spiegelt sich die deutlich ausgeprägtere Lungenschädigung in der normokapnisch, konventionell beatmeten Behandlungsgruppe (Gruppe 40) bei Betrachtung der Zelldifferenzierung wieder. Während sich in der initial

durchgeführten BAL keine signifikanten Unterschiede zwischen den vier Behandlungsgruppe ergaben und die ermittelte Zelldifferenzierung das bei einer gesunden Lunge zu erwartende Bild ergab, so zeigt sich in der terminalen BAL ein völlig konträrer Befund. Der Anteil der nachgewiesenen Granulozyten ist um den Faktor 13 angestiegen, was sich als Zeichen der inzwischen massiv ausgeprägt ablaufenden inflammatorischen Prozesse darstellt.

4.2.2 Blutgasanalysen und Pufferung der Azidose

Die Entwicklung des *Kolendioxidpartialdrucks* zeigt das erwartete Bild einer kontrollierten Größe. Der Ziel-$paCO_2$ gemäß der Gruppenzugehörigkeit war ab ca. Stunde 1 erreicht und wurde bis zum Abschluss des 6 h-Messintervalls auf konstantem Niveau, mittels Regulation der Atemfrequenz in sehr engen Zielgrenzen eingehalten.

Die Betrachtung des *Sauerstoffpartialdrucks* bzw. dessen Entwicklung im Verlauf des 6 h-Messintervalls zeigt deutliche Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen, insbesondere zwischen der Gruppe 40 und den drei Hyperkapnie-Gruppen. Um eine detaillierte Bewertung des Sauerstoffpartialdrucks vorzunehmen ist die Kenntnis, der bei lungengesunden Tieren zu erwartenden paO_2-Werte unerlässlich. Die klinisch vereinfachte alveoläre Gasgleichung $paO_2 = FiO_2 \times (PB - 47) - paCO_2 / RQ$ [mmHG] liefert einen näherungsweisen Wert von ca. 653, 606, 559, bzw. 512 mmHG für die einzelnen Gruppen und macht deutlich, dass ein erhöhter $paCO_2$ eine zwangsweise zur erwartende Verminderung des paO_2 mit sich bringt. Das heißt, dass unter hyperkapnischen Bedingungen zwangsläufig der maximal erreichbare paO_2 sinkt. Der angegebene Wertebereich wurde vor Induktion der Lungenschädigung, also vor Durchführung der initialen BAL problemlos erreicht.
Bei allen Gruppen (80, 120, 160), die infolge der Hyperkapnie und der Verwendung von reduziertem Tidalvolumen eine geringer ausgeprägte Inflammationsreaktion zeigten, konnten wir eine deutliche Verbesserung des Gasaustauschs, gemessen am Sauerstoffpartialdruck, sowie an der Sauerstoffsättigung, trotz Hyperkapnie nachweisen. Außerdem konnten wir zeigen, dass sich eine weitere Reduktion des Tidalvolumens nicht in einer besseren Oxygenierung, gemessen am paO_2, niederschlägt. Möglicherweise lässt

sich hierzu oben erwähntes Schwellenwert-Modell anführen. Im Gegensatz zu experimentellen (Dembinski et al. 2007), als auch klinischen (Feihl et al. 2000) Beobachtungen konnten wir zeigen, dass das eventuelle Vorhandensein einer Zunahme der inhomogenen Belüftung, einer Atelektasenbildung, sowie einer möglichen relevanten Totraumventilation als mögliche Gründe für ein U-förmiges Modell nicht in Frage kommen (Eichacker et al. 2002). Trotzdem konnte mittels des moderat gewählten PEEP-Levels eine stabile Oxygenierung, selbst bei einem Tidalvolumen von 2 - 3 ml/kg KG sichergestellt werden. In unserem Modell scheint eine permissive Hyperkapnie mit $paCO_2$-Werten über 80 mmHg keine weiteren Vorteile hinsichtlich der Oxygenierung mit sich zu bringen. Außerdem sollten die erreichten Sauerstoffpartialdrücke im Hinblick auf eine mögliche Sauerstofftoxizität beurteilt werden (siehe Kapitel 4.2.3).

Da eine Vielzahl von Stoffwechselvorgängen wie Enzymaktivitäten oder Ionenleitfähigkeiten von Membranen von der Wasserstoffionen-Konzentration im Blutplasma beeinflusst werden, ist eine präzise Regulation dieser mittels respiratorischer und metabolischer Kompensationsmechanismen, sowie durch Puffersysteme von außerordentlicher Bedeutung. Als Puffersystem sind hierbei in erster Linie das regelbare Bicarbonat-Kohlensäure-System und die Pufferwirkung des Hämoglobins sowie nachrangig das Phosphat- und das Proteinatpuffersystem anzuführen.

In Analogie zur erzeugten Hyperkapnie in den Gruppe 80, 120 und 160 stellt sich der *pH-Wert*, als negativ dekadischer Logarithmus der H^+-Konzentration wie erwartet in einem Bereich kleiner 7,1 dar. Es kann somit auf Grund der Genese der Störung des Säure-Basen-Haushaltes, nämlich der alveolären Hypoventilation von einer nachfolgenden auftretenden respiratorischen Azidose gesprochen werden, die umso ausgeprägter zu Tage tritt, je stärker die Ausprägung der Hyperkapnie vorliegt. Die in der Henderson-Haselbalch-Gleichung ($CO_2 + H_2O \leftrightarrow H_2CO_3 \leftrightarrow HCO_3^- + H^+$) beschriebene gesetzmäßige Beziehung zwischen pH-Wert, Bikarbonatkonzentration und CO_2-Partialdruck kann hierbei als Erklärungsmuster herangezogen werden.

Für die unter Normokapnie-Bedingungen (Gruppe 40) auftretende Azidose, auch wenn gleich ihre Ausprägung deutlich geringer als bei den übrigen Gruppen ausfällt, sind zwei Stoffwechselwege ursächlich, die bei anaeroben Bedingungen beschritten werden und bei denen es zu einem Anfall saurer Valenzen kommt.

Erstens durch den hypoxiebedingten Anfall von großen Mengen an Laktat in dieser Gruppe mit Bildung von jeweils zwei Wasserstoffionen, sowie durch deren intrazellulären Anfall aufgrund der weiteren Umsetzung von ATP zu Energie mit Hilfe der Adenylat-Kinasereaktion, bei der unter diesen Bedingzungen kein Verbrauch der angefallenen Wasserstoffionen bei der ATP-Resynthese erfolgt. Es handelt sich also im Endeffekt um das Auftreten einer Laktatazidose als Sonderform einer metabolisch bedingten Azidose.
Als Kompensation der azidotischen Stoffwechsellage resultiert bei Verbrauch der Pufferbasen ein zunehmendes Basendefizit.
Außerdem trägt die Verschiebung des Albumins, als Hauptbestanteil der Plasmaproteine, im zeitlichen Verlauf des Messintervalls ebenfalls zu einer Verminderung der Gesamtpufferbasen und damit zu einem fortschreitenden negativen base excess bei.
Die Pufferung der azidotischen Stoffwechsellage wurde laut Protokoll erst ab einem deutlich verminderten Basendefizit von mehr als 10 mmol/l vorgenommen, da vorangegangene Untersuchungen auf eine Zunahme der pulmonalen Schädigung bei frühzeitiger Pufferung der hyperkapnischen Azidose hindeuten. Es sollte also eine zurückhaltende Verabreichung der Puffersubstanzen erfolgen (Laffey et al. 2000). Als Puffer fand das Salz Natriumhydrogencarbonat Verwendung, dessen pharmakologische Eigenschaften im Wesentlichen aus seiner physiologischen Rolle als Bestandteil des HCO_3^- / CO_2 - Puffersystem resultieren. Nach intravenöser Anwendung kommt es abhängig von Applikationsgeschwindigkeit und Stoffwechselsituation nach Reaktion von Hydrogencarbonat mit Wasserstoffionen zur Bildung von Wasser und Kohlenstoffdioxid, welches theoretisch über die Lunge eliminiert werden kann. Diese Reaktion wird mittels der Carboanhydrase enzymatisch katalysiert. Bei nicht signifikant unterschiedlich zugeführter Menge an Pufferlösung zeigt sich jedoch ein Trend in der Gruppe 80 in Richtung eines geringeren Bedarfs an Applikation von Puffersubstanzen.

4.2.3 Sauerstoffstatus

Der allosterische Effekt und die stufenweise Bindungsaffinität des Hämoglobinmoleküls sind für den sigmoidalen Verlauf der Sauerstoffbindungskurve verantwortlich, welchem eine große biologische

Bedeutung zukommt. Dabei sorgt der flachere Kurvenverlauf im Bereich der höheren O_2-Partialdrücke für eine optimale Sauerstoffaufsättigung, selbst bei abnehmenden Sauerstoffangebot, während der steilere Kurvenanteil eine bessere Entkopplung des Sauerstoff vom Trägermolekül Hämoglobin im Bereich geringerer paO_2-Werte garantiert. Maßgebliche Beeinflussung der Sauerstoff-Affinität zum Hämoglobin und damit eine Verschiebung der Sauerstoffbindungskurve erfolgt dabei hauptsächlich durch Veränderungen der Körpertemperatur, des pH-Wertes, des herrschenden CO_2-Partialdrucks und der erythrozytären Konzentration von 2,3-Diphosphoglycerat. So erfolgt bei einem Anstieg dieser Parameter eine Verschiebung der Sauerstoffbindungskurve nach rechts mit Zunahme des P_{50}-Werts und umgekehrt. Dies führt zu einer erleichterten Sauerstoffabgabe in den peripheren Geweben, allerdings auch zu einer erschwerten Sauerstoffaufnahme in den Lungenkapillaren, was im klinischen Alltag häufig durch eine Erhöhung des angebotenen FiO_2 zu kompensieren versucht wird. In unserem Experiment wurde die Körpertemperatur kontinuierlich erfasst und mittels externer Wärmezuführung auf einem konstanten Niveau gehalten, so dass dieser Einflussfaktor in unserer Betrachtung zu vernachlässigen ist. Umso gravierender fällt in diesem Zusammenhang die unterschiedliche Ausprägung des $paCO_2$ und der damit verbundenen pH-Wert Änderung zwischen den einzelnen Behandlungsgruppen ins Gewicht. Dieses, auch als Bohr-Effekt bezeichnetes Verhalten des Hämoglobins führt zur Modulation der Sauerstoffbindungskurve wie oben beschrieben.

Bei der Beurteilung der gemessenen Werte in Bezug auf die arterielle *Sauerstoffsättigung* zeigt sich zwischen der Gruppe 40 und den übrigen drei Behandlungsgruppen ein deutlich signifikanter Unterschied. Während die normokapnische Gruppe über das Messintervall eine zunehmende Verschlechterung der SaO_2 zeigt, kann in der Gruppe 80 eine praktisch vollständige Sättigung des Hämoglobins mit Sauerstoff erreicht werden. Dies gelingt trotz der Rechtsverschiebung der Sauerstoffbindungskurve, so dass deren positiven Auswirkungen, vor allem im Bereich der Sauerstoffentkopplung im Gewebe, zum Tragen kommen. Ausschlaggebend sind hierfür die deutlich höheren paO_2-Werte, die in den Gruppen 80, 120 und 160 erreicht werden, sowie die vorliegende Hyperkapnie. Dies erklärt, dass bei optimal erreichtem Ergebnis in der Gruppe 80, eine weitere Intensivierung der Hyperkapnie in unserem Modell

keine zusätzliche Verbesserung in diesem Punkt erbringen kann. Es wäre allerdings denkbar, dass in einem Modell einer noch ausgeprägteren Lungenschädigung mit niedrigeren paO_2-Werten Unterschiede in der Sauerstoffsättigung zwischen den Hyperkapniegruppen nachweisbar wären.

Um allerdings eine detailliertere Aussage über die Sauerstoffversorgung im peripheren Gewebe treffen zu können, ist die Betrachtung des *Sauerstoffangebotes* (DO_2), das Produkt aus Sauerstoffgehalt und Herzzeitvolumen (Berechnung siehe Kapitel 2.9.2), als zentrale Größe wichtig (Köhler 2005). Normalerweise ist der Anteil des physikalisch gelösten Sauerstoffs vernachlässigbar gering, er wurde jedoch im vorliegenden Fall korrekterweise in die Berechnung miteinbezogen.
Es wird deutlich, dass alle Hyperkapniegruppen über ein deutlich vergrößertes Sauerstoffangebot verfügen als die normokapnisch geführte Gruppe 40. Dies lässt sich anhand dem erhöhten Herzzeitvolumen, sowie der verbesserten Oxygenierung, sichtbar an arterieller Sauerstoffsättigung und Sauerstoffpartialdruck, erklären. Beide Einfluss nehmenden Parameter waren in den, der Hyperkapnie ausgesetzten, Gruppen 80, 120 und 160 verbessert.

Als Maß für den *Sauerstoffverbrauch* insgesamt kann die Differenz der Sauerstoffgehalte im arteriellen und venösen Blut als Messgröße herangezogen werden ($avDO_2$). Diese beträgt im Normalfall unter Ruhebedingungen etwa 0,05, so dass man davon ausgehen kann, dass nur etwa 25 % der gesamten Sauerstoff-Bindungskapazität des Blutes beim Passieren der Gewebekapillaren ausgeschöpft wird (Thews 2000). Dieser Anteil kann bei schwerer körperlicher Belastung auf das doppelte ansteigen und ist außerdem in den einzelnen Organsystemen unterschiedlich ausgeprägt. Zwischen den einzelnen Gruppen wurde kein signifikanter Unterschied festgestellt.
Einschränkend ist bei der Beurteilung der arterio-venösen Sauerstoffdifferenz anzumerken, dass aus methodischen bzw. technischen Gründen keine Bestimmung der gemischtvenösen Sättigung erfolgen konnte, stattdessen aber die mittels eines zentralen Venenkatheters bestimmte zentralvenöse Sättigung Verwendung fand.

Bei der Bewertung des Sauerstoffstatus (SaO_2, DO_2, $avDO_2$, paO_2) insgesamt ist die Betrachtung eines möglicherweise toxischen Effekts der Sauerstoffapplikation unerlässlich. Dabei ist die Toxizität abhängig vom Partialdruck, damit indirekt von der Höhe des verwendeten FiO_2 sowie von der Expositionsdauer. Die akuten pathophysiologischen Vorgänge betreffen vorwiegend die Lunge und das zentrale Nervensystem und gründen auf einer erhöhten Produktion von reaktiven Sauerstoff-Radikalen mit Beeinflussung grundlegender Zellfunktionen bis hin zur Apoptose. Interessant ist hierbei, dass eine gesteigerte Inflammationsreaktion, die beim Lungengesunden Patienten noch gut tolerabel zu sein scheint, beim ARDS-Patienten, in Verbindung mit einer Surfactant-Dysfunktion durch Funktionsbeeinträchtigung der Alveolarzellen Typ II, zu weiteren Beeinträchtigungen führen kann. Beim Frühgeborenen ist als klinisch relevante Nebenwirkung die Retinopathie des Frühgeborenen zu erwähnen. Des Weiteren ist das mögliche Auftreten von Atelektasen bei einer Beatmung mit $pN_2 = 0$ mmHg in diesem Zusammenhang zu nennen. Führend ist hierbei die gute Resorptionsfähigkeit des zugeführten Sauerstoffs bei einem erniedrigten Ventilations-Perfusionsquotienten und der Instabilität der Alveolen infolge der Surfactant-Dysfunktion.

In unserer Studie wurde über das 6-stündige Messintervall reiner Sauerstoff ($FiO_2 = 1,0$) als Atemgas zugeführt.

In der Zusammenschau der Ergebnisse ist eine mehr als zufriedenstellende Oxygenierung bei Verwendung einer permissiven Hyperkapnie, im Gegensatz zur normokapnischen Gruppe, mit $paCO_2$-Werten von 80 mmHg gegeben, so dass hier die Möglichkeit bestanden hätte, bei paO_2-Werten von über 300 mmHg den Sauerstoffanteil im Atemgas zu reduzieren. Letzteres wurde aber aus Gründen der einfacheren Vergleichbarkeit der Gasaustauschparameter nicht vorgenommen. Im Gegensatz dazu zeigt die Tatsache, dass trotz eines FiO_2 von 1,0 in der Gruppe 40 keine ausreichende Oxygenierung möglich zu sein scheint, den Schweregrad der Lungenschädigung eindrücklich an. Außerdem wäre es denkbar, dass die nachgewiesene Protektion der Lunge unter reduziertem FiO_2 noch ausgeprägter ausfallen würde.

4.2.4 Elektrolyte

Der gleichförmige Anstieg der extrazellulären *Natrium-Konzentration* zeigt sich in allen vier Gruppen über das gesamte Messintervall, wobei er sich nicht signifikant zwischen den Gruppen unterscheidet und sich mit der Zuführung von NaCl-Lösung als Erhaltungsinfusion, als Ausgleich für Volumenverluste durch Blutentnahmen, sowie mit der Gabe von $NaHCO_3$ zum Ausgleich der azidotischen Stoffwechsellage erklären lässt. Des Weiteren ist er auf die erfolgte Volumengabe von NaCl-Lösung zur hämodynamischen Unterstützung zurück zu führen, was außerdem den tendenziell höchsten Anstieg in der Gruppe 40 nachvollziehbar macht, da hier die höchste Menge an Volumen appliziert wurde, während dessen sich die anderweitigen NaCl-Gaben gleich auf alle Behandlungsgruppen verteilten.

Der je nach Gruppenzugehörigkeit abgestufte Anstieg der extrazellulären *Kalium-Konzentration* sowie der signifikante Unterschied zwischen den einzelnen Behandlungsgruppen erfolgt wie erwartet in Analogie zum Abfall des pH-Wertes und lässt sich mit der Tatsache begründen, dass H^+-Ionen dem Konzentrationsgefälle ($[H^+_{\text{extrazellulär}}] > [H^+_{\text{intrazellulär}}]$) folgend vermehrt in die Zellen einströmen, wobei aus Gründen der Elektroneutralität K^+-Ionen aus der Zelle in den Extrazellulärraum abgegeben werden müssen (Lang 2000). Es ist überdies interessant, dass in unserem 6 h dauerndem Experiment bezüglich des Kaliums in den Hyperkapniegruppen kein Plateau oder „steady state“ erreicht wurde, sondern dass das extrazelluläre Kalium kontinuierlich weiter anstieg. In den Gruppen 120 und 160 wurden mit 6 bis 8 mmol/l durchaus potentiell gefährliche Kaliumkonzentrationen erreicht. Auch wenn in unseren Experimenten keine potentiellen Nebenwirkungen einer Hyperkaliämie wie Bradykardie oder andere Herzrhythmusstörungen beobachtet wurden, hätten solche möglicherweise bei einer längeren Versuchsdauer relevant werden können. Damit wäre die Hyperkaliämie durchaus eine Limitierung der Anwendung der hyperkapnischen Azidose, die sonst von den Tieren durchweg gut toleriert wurde.

Einfluss auf die veränderte Konzentration des *ionisierten Kalziums*, nehmen mehrere Faktoren. Verdünnungseffekte sind auch hier an erster Stelle zu erwähnen, was mit sinkenden Werten einhergeht. Dem gegenüber steht die pH-Wert-abhängige Veränderung der ionisierten Kalziumkonzentration aufgrund der

veränderten Bindungskapazität des Albumins. Diese sinkt bei niedrigeren pH-Werten, infolge dessen steigt die Konzentration des freien ionisierten Kalziums. Hierbei sind aber auch die gefallenen Konzentrationen des Albumins bzw. des Gesamtproteins zu Beginn und am Ende des 6 h-Messintervall an sich zu nennen.

4.2.5 Metabolische Parameter

Laktat ist ein physiologisches Zwischenprodukt des Pyruvatstoffwechsels, dass in vermehrtem Maße anfällt, wenn das Pyruvat als Schlüsselsubstrat der Kohlenhydratverwertung nicht mittels des Citratcylus, sowie der Atmungskette zur ATP-Synthese herangezogen werden kann bzw. ein NAD^+-Mangel im Zytoplasma auftritt, da die Atmungskette nicht in der Lage, ist ausreichend NADH / H^+ zu reoxidieren. Dieser Zustand ist bei Vorliegen anerober Bedingungen gegeben.
Die Folge wäre ein Erliegen der Glykolyse, was durch die Möglichkeit, mittels der Laktat-Dehydrogenase Pyruvat zu Laktat zu reduzieren und damit NADH / H^+ zu regenerieren, verhindert wird. Somit lässt sich das anfallende Laktat als Marker der Gewebeoxigenierung verwenden und zeigt damit, in Analogie zum Sauerstoffpartialdruck, eine leicht verbesserte Oxygenierung in den Gruppen 80 und 120 im Gegensatz zur Gruppe 160 und eine deutlich verbesserte Oxygenierung im Vergleich zur Gruppe 40. Hierzu passt als weiteres Erklärungsmuster für die deutlich erhöhte Laktatproduktion der Gruppe 40 ein verringertes zelluläres Sauerstoffangebot in Verbindung mit reduzierter Organdurchblutung und geringerer Sauerstoffabgabe ins Gewebe bei höherem pH-Wert, verglichen mit den Hyperkapniegruppen. In diesen erleichtert die Rechtsverschiebung der Sauerstoffbindungskurve die Abgabe des Sauerstoffs an das Gewebe und trägt hiermit zu einer Reduktion der Hypoxie auf Zellebene bei (Stringer et al. 1994). Ein weiterer Gesichtspunkt ist die pH-Abhängigkeit der Phosphofruktokinase, einem Schlüsselenzym der Glykolyse, sowie der Gluconeogenese. Die durch die Diffusion des CO_2 nach intrazellulär und durch die Carboanhydrase entstehende H^+-Ionen führen zu einer Hemmung des Enzyms und damit der Laktatproduktion (Abu Romeh et al. 1986) bzw. zu einer erhöhten intrazellulären Aufnahme (Hood et al. 1998). Diese Tatsache trägt, bei deutlich verschiedenen pH-Werten der vier Gruppen, ebenfalls zu den gemessenen unterschiedlichen Laktatkonzentrationen bei. Die vorgenommenen Beobachtungen unterstützen die Untersuchungen von KOMORI et al., die unter

Hyperkapnie bis zu einem $paCO_2$ von 150 mmHg eine Verbesserung der Mikrozirkulation zeigen konnten (Komori et al. 2007), sowie weitere Untersuchungen, die ebenfalls reduzierte Laktat-Konzentrationen unter Vorliegen einer Hyperkapnie nachweisen konnten (Costello et al. 2009, Wang et al. 2008).

Den anfangs fast identischen Kurvenverlauf der *Glukosekonzentration* im Blut lässt sich in einen zu erwartenden Zusammenhang mit dem eingesetzten Grad der Ausprägung der Hyperkapnie setzen. Hierbei führt zum einen eine höhere Symphatikusaktivierung über die gesteigerte Ausschüttung von Katecholaminen aus dem Nebennierenmark zu einer Steigerung der Glykogenolyse (Jänig 2000). Zum anderen zieht das Vorliegen einer azidotischen Stoffwechsellage die bereits erwähnte Hemmung der Glykolyse, sowie eine Förderung der Glukoneogenese nach sich. Durch die getroffenen Maßnahmen der Blutglukose angepassten Kohlenhydratzufuhr konnten diese Effekte gemildert, bzw. gegen Ende des 6 h Messintervall, bzw. fast gänzlich in den Gruppen 80 und 120 aufgehoben werden. Interessant zeigt sich hierbei die Gruppe 80. In dieser können die oben genannten Veränderungen ebenfalls beobachtet werden, man findet jedoch einen sehr stabiler Verlauf der Blutglukosekonzentration über das Messintervall ohne signifikante Unterschiede zur Normokapniegruppe, was erneut für den stabilen Verlauf dieser Gruppe spricht.

4.2.6 Hämodynamische Parameter, sowie deren Unterstützung mittels Volumengabe und Dopaminapplikation

Eine Zunahme der *Herzfrequenz* lässt sich bei Anwendung einer hyperkapnischen Azidose durch eine vermehrte Ausschüttung von Katecholaminen, welche positive inotrope und positive chronotrope Wirkungen zur Folge haben, zeigen (Wang et al. 2008, Kavanagh et al. 2006, Mas et al. 2000, Brofman et al. 1990). Diese Tachykardie ist ebenfalls in Zusammenhang mit der gemäß Protokoll erfolgten Applikation von Dopamin zur Unterstützung der Hämodynamik zu bringen. Dopamin, ein natürlich vorkommendes Katecholamin, führt über die Wirkung an α-Rezeptoren nicht nur zur gewünschten peripheren Vasokontriktion, sowie zu einer positiv inotropen Wirkung, sondern auch als Nebenwirkung zu einer β_1-Rezeptor vermittelten Zunahme der Herzfrequenz. Außerdem ist die Tachykardie als

kompensatorische Anpassung an den bei allen Gruppen abnehmenden arteriellen Blutdruck zu verstehen.
In unserer Untersuchung konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen, was die Herzfrequenz betrifft, festgestellt werden.

Die Auswertung des *mittleren arteriellen Blutdrucks* und seines Verlaufs ergab in unserer Untersuchung bei allen vier Gruppen einen initial starken Abfall, nach Induktion der Lungenschädigung, gefolgt von einem zweiten kontinuierlichen Abfall über das gesamte 6 stündige Messintervall. Dieses Verhalten wäre durch eine ausgeprägte systemische Entzündungsreaktion durch Freisetzung vasoktiver Mediatoren erklärbar bzw. kann als Folge der angewandten Hyperkapnie mit nachfolgender Erhöhung der kardialen Auswurfleistung und damit begleitendem Blutdruckabfall interpretiert werden (Kavanagh et al. 2006). Signifikante Unterschiede traten zwischen den Gruppen nicht zu Tage. Möglicherweise sind auch Effekte eines vorbeschriebenen Anstieges des mittleren arteriellen Blutdrucks in Verbindung mit Hyperkapnie vorliegend (Komori et al. 2007, Kiely et al. 1996). Diese wären eventuell in einem stärkeren Blutdruck-Abfall der Normokapnie-Gruppe zu Tage getreten. Hierzu gilt allerdings zu beachten, dass in der Normokapnie-Gruppe aufgrund der Vorgaben eine signifikant höhere Anzahl an Volumensubstitutionen nötig wurde.

Die begleitende Azidose, die die Anwendung der permissiven Hyperkapnie mit sich bringt, führt aufgrund eines verminderten Ansprechens der Myofilamente auf Kalzium zu einer reversiblen Störung der myokardialen Kontraktilität (Walley et al. 1990, Wexels et al. 1987), die beim gesunden Tier durch Aktivierung des zentralen und autonomen Systems kompensiert werden kann. In diesem Zusammenhang wird die sympathomimetisch vermittelte Zunahme des *Herzzeitvolumens* und des Sauerstofftransportes beschrieben, durch Anstieg der Herzfrequenz und durch Steigerung des Schlagvolumens, so dass im Endeffekt eine Zunahme des Cardiac Output zu verzeichnen ist (Wang et al. 2008, Kavanagh et al. 2006, Cardenas et al. 1996).
Dieses Verhalten konnten wir anhand unserer Untersuchungen nachvollziehbar abbilden. Eine signifikante Zunahme des HZVI konnte in der Gruppe 120 nachgewiesen werden. Diese könnte im Rahmen der Steigerung der Inotropie und des Schlagvolumens gesehen werden, da wie erwähnt keine signifikanten

Unterschiede hinsichtlich der Herzfrequenz nachgewiesen werden konnten. Selbst bei Anwendung einer sehr ausgeprägten Hyperkapnie (Gruppe 160), sowie der begleitenden schweren Azidose konnten wir keine negativen Effekte auf das schlussendlich dem Körper zur Verfügung stehende Herzzeitvolumen feststellen, obwohl andere experimentelle Daten dafür sprechen, dass die Anwendung einer hyperkapnischen Azidose die Kontraktilität des Herzens beeinträchtigt (Walley et al. 1990).

Einwirkung auf den HZVI nimmt außerdem die Höhe des gewählten PEEP-Niveaus (de Waal et al. 2007). Dabei führt der erhöhte intrathorakale Druck zu einer mit der Höhe des PEEP korrelierenden reduzierten Füllung des Ventrikels, verbunden mit einem Abfall des HZVI und des systemischen arteriellen Blutdrucks (Sundaresan et al. 2010). In unserer Untersuchung kann der PEEP hinsichtlich Unterschiede zwischen den Gruppen allerdings vernachlässigt werden, da alle Gruppen mit einem identischen PEEP von 6 cmH_2O beatmet wurden.

Ebenfalls Beeinflussung erfährt der HZVI durch die unterschiedlichen Atemwegsdrücke (Traverse et al. 1988), die sich zwischen der Gruppe 40 und den anderen drei Gruppen signifikant unterschieden. Dabei kommt es mit zunehmendem Druck zu einer Abnahme des Herzzeitvolumens.

Eine mögliche Kompensation aller dieser Effekte besteht in der Verwendung positiv-inotroper Substanzen, wie Noradrenalin, Dopamin, etc., bzw. in der Gabe von hämodynamisch wirksamen Volumenmengen, so dass dies möglicherweise zur Annäherung der Gruppen gegen Ende des 6 h-Messintervalls führt. Beides findet Anwendung in unserer Untersuchung. Außerdem ist die erwähnte positiv inotrope Wirkung der permissiven Hyperkapnie an sich anzuführen (Brofman et al. 1990, Walley et al. 1990).

Die Bestimmung des Herzzeitvolumens in unserer Untersuchung erfolgte dabei unter Verwendung der Thermodilution bzw. der Pulskonturanalyse als klinisch etabliertes Verfahren bei Kindern und Erwachsenen (Sakka et al. 1999, Goedje et al. 1999) .

Der *zentrale Venendruck* bezeichnet den mittleren Druck in den großen herznahen Körpervenen, der mit guter Annäherung dem Druck im rechten Vorhof gleichzusetzen ist. Es besteht eine Beeinflussung von Seiten der venösen Füllung, der elastischen Weitbarkeit des Niederdrucksystems, der Herzaktion, sowie durch den im Thorax vorherrschenden Druck. Diese Grundlage bildet das

Erklärungsmuster für den Kurvenverlauf des ZVD während des Messintervalls, der innerhalb der Gruppen keinen signifikanten Unterschied zeigt, in den Gruppen 40 und 80 aber signifikant zum Ende des Messintervalls ansteigt. Zum einen ist dieses Kurvenverhalten auf die in diesen beiden Gruppen häufiger erfolgten Volumengaben zwecks Stabilisierung der Hämodynamik, zurückzuführen, zum anderen auf den höheren Atemwegsdruck, der in Abhängigkeit von der Lungencompliance auf das Mediastinum übertragen wird. Die Messung des Atemwegsdrucks erbrachte aber deutliche Unterschiede zwischen den Gruppen 40 und 80, sowie den Gruppen 120 und 160, so dass dies mitentscheidend für die unterschiedlichen Werte des zentralen Venendrucks ist (Zhou et al. 2012). Wie erwähnt ist dieser thorakale Druck, genauso wie ein etwaig anliegender PEEP mitentscheidend (Sundaresan et al. 2010). Auch bei dieser Betrachtung kann der PEEP hinsichtlich Unterschiede zwischen den Gruppen vernachlässigt werden, da alle Gruppen mit einem identischen PEEP von 6 cmH_2O beatmet wurden.

4.2.7 Atmungsmechanik

Bei der Therapie des ARDS ist, wie erwähnt, der Einsatz assistierter bzw. vollständig kontrollierter Beatmungsformen ein elementarer Bestandteil geworden. Dabei stellt die Verwendung eines entsprechenden positiven endexpiratorischen Drucks (PEEP) ein unverzichtbares Element des Beatmungsregimes dar. In diesem Zusammenhang erscheint eine ausreichende funktionale Residualkapazität notwendig um eine Lungenprotektion bei Verwendung sehr kleiner Tidalvolumina aufrecht zu erhalten (Muellenbach et al. 2009, Muscedere et al. 1994). Dass sich eine sekundäre Verschlechterung der Lungenfunktion bei Hypoventilation in Assoziation mit Hyperkapnie ergeben kann, wurde in einem Tiermodell gezeigt. Der in diesem Modell angewandte PEEP wurde mit 2 cmH_2O sehr niedrig gewählt, so dass durch möglicherweise entstandenes Atelektotrauma der Grad der Lungenschädigung erhöht wurde (Lang et al. 2005). Im Kontrast hierzu erscheint der in unserer Studie applizierte PEEP von 6 cmH_2O ausreichend hoch um eine ausreichende Residualkapazität, selbst bei sehr kleinen Tidalvolumina, aufrechterhalten zu können. Es wäre jedoch alternativ denkbar, dass sowohl bei der Gruppe 160, oder möglicherweise auch bei der Gruppe 120 durch die Verwendung eines höheren PEEP-Levels der Grad der Lungenschädigung durch die Vermeidung von Atelektasen noch weiter reduziert

werden könnte. Die histologische Aufarbeitung zeigte allerdings keinen Hinweis auf eine vermehrte Atelektasenbildung in diesen Gruppen.

Bezüglich der Compliance der Lunge zeigt sich erwartungsgemäß eine deutliche Einschränkung in allen Versuchsgruppen nach Induktion der Lungenschädigung durch die bronchoalveolärer Lavage. Signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen konnten in unserer Untersuchung nicht nachgewiesen werden. Allerdings ergibt sich in der Gruppe 160, in der sich ein Trend zu verminderter Compliance zeigt, möglicherweise ein Hinweis auf das Auftreten von Atelektasen bei den hier verwendeten Tidalvolumina.

Die Betrachtung des *mittleren Atemwegsdrucks* zeigt ebenfalls ein erwartetes Verhalten. Dieser ist vom verwendeten PEEP, als auch vom applizierten Spitzendruck und der Beatmungsfrequenz bzw. der In- und Exspirationsdauer abhängig. Der angewandte PEEP war in allen Gruppen gleich, so dass dieser aus der Betrachtung ausgeschlossen werden kann. Ebenso die Compliance, die wie erwähnt keine signifikanten Unterschiede zeigte. Der notwendige Spitzendruck war laut Protokoll so zu regulieren, dass das vorgegeben Tidalvolumen erreicht werden konnte. Da dieses in der Normokapniegruppe am größten war, ist ein höherer mittlerer Atemwegsdruck zu erwarten. Dessen Anstieg im Verlauf des 6 h-Messintervalls lässt sich als Hinweis auf die zunehmende Lungenschädigung deuten.

Der *Ösophagusdruck* als Maß für den intrathorakalen Druck unterschied sich nicht signifikant zwischen den einzelnen Behandlungsgruppen.

4.2.8 Zerebrale Perfusion / Intrakranieller Druck

Die zerebrale Durchblutung zeigt sich in einem weiten physiologischen Bereich, was den arteriellen mittleren Blutdruck betrifft, autoreguliert und beträgt bei einem gesunden Erwachsenen ca. 60 bis 80 ml pro 100 g Hirngewebe pro Minute. Hierbei ist eine deutliche Reservekapazität vorhanden, so dass es erst bei Absinken des Blutflusses auf ein drittel bis viertel des Ausgangswertes neurologische Defizite zu erwarten sind. Dieses Verhalten zeigt sich bei normwertigen $paCO_2$-Konzentrationen und wird als Bayliss-Effekt bezeichnet

(Poeck et al. 2006). Im Gegensatz dazu besteht einer der hauptsächlichen Effekte einer erhöhten $paCO_2$-Konzentration am Gehirn in einer Modifizierung des intrazerebralen Blutflusses, verbunden mit einem daraus resultierenden Anstieg des intrakraniellen Drucks (Cardenas et al. 1996). Dabei ist der Anstieg des Parameters der Hirndurchblutung nicht fortlaufend linear, sondern nur etwa bis zu einem Wert von ca. 60 bis 80 mmHg. Eine weiter steigende $paCO_2$-Konzentration führt zu einer deutlich geringeren Zunahme des Blutflusses (Poeck et al. 2006). Ähnliche Ergebnisse, allerdings im Hinblick auf die $paCO_2$-Abhängigkeit der peripheren Mikrozirkulation zeigten bei Werten über 150 mmHg keine weitere Zunahme, sondern eine deutliche Verminderung (Komori et al. 2007). Unsere Messreihe im Tiermodell führte zu ähnlich gearteten Ergebnissen. Es lässt sich wie erwartet ein Anstieg des zerebralen Blutflusses unter Hyperkapnie, so wie in vorangegangenen Untersuchungen beschrieben, nachweisen (Tomimatsu et al. 2006). In unserer Studie zeigten die Gruppen 40 und 160 ähnliche Werte, wobei sich die Gruppe 160 erst nach einem temporären Peak zur Stunde zwei auf das Niveau der Gruppe 40 einpendelte. Allerdings konnten wir auch bei $paCO_2$-Werten von 120 mmHg eine Zunahme der Gehirnperfusion feststellen.

Der Verlauf des intrakraniellen Drucks zeigt den erwarteten Zusammenhang hinsichtlich der zerebralen Mehrperfusion unter Anwendung von Hyperkapnie (Cardenas et al. 1996). Auch hierbei zeigen die Gruppen 80 und 120 einen abgestuft höheren Kurvenverlauf. Während die Gruppe 160 ebenfalls auf dem Niveau der Gruppe 40 verharrt.

Es fällt auf, dass sich im vorliegenden Fall die Veränderungen der zerebralen Perfusion nicht in gleichem Umfang auf den intrakraniellen Druck auswirken und sich somit weniger negative Konsequenzen infolge der milden bis mäßigen Hyperkapnie ergeben, die aus einer deutlicheren Erhöhung dessen resultieren würden. Es scheint also eine bessere zerebrale Sauerstoffversorgung im Hinblick auf die Perfusion, auch bei möglicher systemischer Kreislaufdepression durch die angewandete Hyperkapnie möglich zu sein, ohne deutliche Nebenwirkungen eines erhöhten intrazerebralen Drucks in Kauf nehmen zu müssen. Unterstützend hierbei ist unter Einsatz der Hyperkapnie ein verringerter Sauerstoffbedarf des Gehirns (Prough et al. 1990), sowie eine verbesserte zerebrale Gewebeoxygenierung (Tomimatsu et al. 2006).

Allerdings ist bei der Bewertung dieser Ergebnisse zu beachten, dass aufgrund der technischen Möglichkeiten eine geringere Fallzahl bei der Messung der zerebralen Perfusion (n=20) und der Messung des Hirndrucks (n=13) realisiert wurde und sich somit allenfalls Trends ableiten lassen, sich allerdings auch Einschränkungen bezüglich der Power durch die geringen Fallzahlen pro Gruppe ergeben.

4.2.9 Blutproben

Hinsichtlich der Bestimmung der *Leukozyten*, sowie der der *neutrophilen Granulozyten* als größte Fraktion der weißen Blutzellen, lässt sich ein Anstieg über den Versuchszeitraum, als Ausdruck der systemisch ablaufenden Inflammationsreaktion im Zusammenhang mit der Induktion des ARDS und der mechanischen Beatmung, sowohl unter Normo- als auch unter Anwendung von Hyperkapnie erwarten (Billert et al. 2003). Dies kann in den Gruppen 80, 120 und 160 nachvollzogen werden, wohingegen in der Normokapniegruppe keine wesentliche Veränderung im Blut sichtbar wird. Dies könnte mit der Abwanderung der inflammatorisch wirkenden Zellen in die Lunge erklärt werden, die dort wie erwähnt, in großer Zahl nachgewiesen werden konnten.

Verdünnungseffekte aufgrund der zugeführten Mengen an NaCl-Lösung, sowie die durchgeführten Blutentnahmen selbst können als Grund für den in allen Behandlungsgruppen gering ausgeprägten und klinisch irrelevanten Abfall des *Hämatokrit-Wertes*, der den Anteil der zellulären Bestandteile am Volumen des Blutes bzw. das Maß der Viskosität des Blutes beschreibt, angegeben werden. Dass diese Verminderung des Hämatokrits innerhalb bzw. zwischen den Gruppen unterschiedlich ausgeprägt zu Tage trat, lässt sich mit der unterschiedlich zugeführten Menge an Volumen zur hämodynamischen Stabilisierung erklären, bei sonst weitgehend identischen Volumenzufuhren, was Ausgleich der Blutentnahmen, Puffergabe, Erhaltungsinfusion, etc., betrifft (siehe Tabelle 66, Abbildung 41).

Für die uniform ausgeprägte Erniedrigung des *Hämoglobinwertes* kann ebenfalls dieses Erklärungsmuster verwendet werden, so dass beide Parameter keinen Vor-

oder Nachteil der Ausprägung des Grades der Azidose anzeigen, bzw. sich nicht negativ bei stärker ausgeprägter Azidose darstellen.
Gründe für den signifikanten Abfall der *Thrombozytenanzahl* sind ebenfalls die benannten Verdünnungseffekte durch die zugeführten NaCl-Lösung, aber auch möglicherweise ein Verbrauch der Thrombozyten auf Grund von Einblutungen in das Lungengewebe und nachfolgender Aktivierung der Gerinnungskaskade. Eine dissiminierte intravasale Gerinnungsaktivierung, in Verbindung mit pulmonalen Mikrozirkulationsstörungen, hervorgerufen durch Mediator vermittelte Prozesse bzw. durch zirkulierende inflammatorische Zellen könnte ebenfalls über die Bildung von Thrombozytenaggregaten zu einem Abfall der Thrombozytenanzahl führen, wurde in unserem Modell aber nicht näher untersucht.

4.2.10 Limitationen

Trotz des komplexen Versuchsaufbaus und der sorgfältigen Versuchsdurchführung sind einschränkende Faktoren bei dem von uns gewählten Modell anzuführen. So ist es bei Beatmungsstudien praktisch unmöglich eine Verblindung der Interventionen zu etablieren. Dies könnte trotz sorgfältiger Versuchsdurchführung, exakt nach dem vorliegenden Protokoll, möglicherweise Einfluss auf die Ergebnisse genommen haben.
Des Weiteren ist hier die auf 6 h begrenzte Versuchsdauer zu nennen. Die Pathogenese der Lungenschädigung bei ARDS umfasst mehrere Phasen. Einer initialen Phase des alveolären Ödems folgt eine Phase der Entzündung, sowie eine weitere Phase, gekennzeichnet durch das Vorhandensein von Nekrosen und apoptotischen Vorgängen. Anschließend erfolgt die Heilung des betroffenen Gewebes mit eventuell begleitender Fibrosierung. In diesem Zusammenhang zeigen vorgelegte Studien einen möglicherweise beeinträchtigenden Effekt der Hyperkapnie auf den Heilungsprozess (Doerr et al. 2005, O'Toole et al. 2009). Aufgrund der angesprochenen zeitlichen Limitierung war es uns nur möglich die frühe Phase des alveolären Ödems und der Entzündungsreaktion zu beobachten. Es können somit keine Aussagen zu späteren Phasen der Entstehung bzw. Restitution der Lungenschädigung getroffen werden. Dennoch konnten wir mittels der Reduzierung des Tidalvolumens eine Begrenzung der akut eintretenden Lungenschädigung erreichen. Außerdem zeigt unsere Studie, dass selbst wenn diese späten negativen Auswirkungen der Hyperkapnie als relevant einzustufen

wären, eine deutlich ausgeprägtere Lungenschädigung im Zustand der Normokapnie in Kauf zu nehmen wäre. Trotzdem sind hinsichtlich dieser Fragestellung weitere Studien erforderlich, um den Einfluss der Hyperkapnie auf die Restitution detailliert zu untersuchen.

In unserer Untersuchung nutzen wir den iatrogen erzeugten Surfactantmangel als Modell für das ARDS. Infolge dessen ist eine bakteriell, infektiöse Komponente, die im Rahmen eines septischen Zustandes sehr häufig zur Ausbildung eines ARDS führt, und mit einer sehr hohen Mortalitätsrate verbunden ist (Hudson et al. 1995), nicht adäquat berücksichtigt. Die hyperkapnische Azidose vermindert die Entzündungsantwort des Körpers und beeinträchtigt hiermit möglicherweise die Abwehr bakterieller Erreger auf zellulärer bzw. Mediator-vermittelter Ebene (Takeshita et al. 2003, Coakley et al. 2002).

Ferner muss bei einer möglichen Übertragung der Ergebnisse auf das Atemnotsyndrom des Neugeborenen der veränderten hämodynamischen Situation postnatal im Vergleich zum Erwachsenen Rechnung getragen werden. Hierbei kann eine hyperkapnische Azidose auch als Triggermechanismus für eine persistierende pulmonale Hypertension in Frage kommen. In unseren Experimenten wurde keine Messung des pulmonalen Gefäßwiderstandes durchgeführt. Klinisch ergab sich auch bei den Tieren auch unter extremer Azidose kein Hinweis auf ein Rechtsherzversagen, da sich Blutdruck, Herzfrequenz und Herzzeitvolumen zwischen den Gruppen nicht signifikant bzw. nur geringfügig unterschieden. Eine kompensierte Rechtsherzbelastung kann jedoch durch unsere Untersuchungen nicht ausgeschlossen werden.

Weiterhin ist anzumerken, dass die Ausprägung des Lungenschadens durch Surfactantlavage in unserem Modell nicht übermäßig stark ausgeprägt war. Prinzipiell ist der Zustand des Surfactantmangels durch Lavage reversibel, solange keine weitere Noxe, wie z.B. eine traumatische mechanische Beatmung als zusätzliche Komponente hinzukommt. Möglicherweise war die Beatmung in Gruppe 80 ausreichend lungenprotektiv um eine weitgehende Normalisierung der Lungenfunktion zu erreichen. Potentielle Vorteile einer Beatmung mit noch niedrigeren Tidalvolumina oder mit noch stärkerer hyperkapnischer Azidose hätten demzufolge nur wenig Spielraum für eine zusätzliche Verbesserung der Lungenfunktion. So erscheint es möglich, dass entsprechende Vorteile erst in einem Modell mit wesentlich stärkerem und nachhaltigerem Lungenschaden zutage getreten wären.

Eine weitere Limitation dieser Studie ist die kombinierte Untersuchung von reduziertem Tidalvolumen und assoziierter hyperkapnischer Azidose. Trotzdem wurde dieses Studiendesign verwendet, da es die etablierte Praxis abbildet, bei der die Hyperkapnie mit der Applikation von limitierten Tidalvolumen assoziiert ist. Jedoch erlauben es unsere Untersuchungen nicht, die Effekte von niedrigen Tidalvolumina von denen der hyperkapnischen Azidose zu trennen. Es ist also durchaus möglich, dass Nachteile einer Strategie mit extrem niedrigen Tidalvolumina (z.B. Atelektotrauma) durch positive Effekte der hyperkapnischen Azidose (z.B. Antiinflammation) ausgeglichen wurden, oder dass Nachteile einer schweren hyperkapnischen Azidose (z.B. erhöhter pulmonaler Widerstand) durch die positive Wirkung der niedrigen Tidalvolumina (z.B. niedriger Atemwegsdruck) ausgeglichen wurden.

4.3 Schlussfolgerung

Als Modell für das ARDS wurde ein iatrogen erzeugter Surfactantmangel gewählt, um eine reversible Schädigung der Lunge zu erreichen, die durch geeignete Beatmungsparameter beeinflussbar ist.

Mit dieser Studie konnten wir zeigen, dass der Einsatz von lungenprotektiven Beatmungsregimen mit einem gewählten Tidalvolumen unterhalb eines bestimmten Schwellenwertes entscheidend ist, um eine Schädigung der Lunge zu vermeiden. So zeigt sich eine mechanische Beatmung mit 4 - 5 ml/kg KG Tidalvolumen assoziiert mit hyperkapnischer Azidose von 80 mmHg in diesem Surfactantmangel-Tiermodell am Kaninchen für ARDS lungenprotektiv im Vergleich zu einer Beatmung mit 8 - 10 ml/kg KG Tidalvolumen und Normokapnie gemessen an alveolärem und interstitiellen Ödem, Inflammationsreaktion, und Oxygenierung. Die Verringerung des Tidalvolumens unterhalb von 4 - 5 Milliliter pro Kilogramm Körpergewicht unter Inkaufnahme von stärker ausgeprägter hyperkapnischer Azidose resultiert allerdings in keiner zusätzlichen Lungenprotektion, bringt aber auch bei steigender Konzentration des Kohlenstoffdioxidpartialdrucks bis zu einem bestimmten Punkt keine nachteiligen Effekte mit sich. Auch eine extreme hyperkapnische Azidose wurde in diesem Modell für ARDS ohne relevante hämodynamische, kardiale, zerebrale oder metabolische Nebenwirkungen toleriert. Andererseits war die induzierte

Lungenschädigung in diesem Surfactantmangel-Modell nur mäßiggradig ausgeprägt. Deshalb erscheinen weitere Untersuchungen notwendig, um herauszufinden, ob die Verwendung extrem niedriger Tidalvolumina unter 4 - 5 ml/kg KG bei nachhaltigerem und schwererem Lungenschaden Vorteile gegenüber der Beatmung mit 4 - 5 ml/kg KG Tidalvolumen zeigen könnte.

Basierend auf unseren Ergebnissen und den Ergebnissen anderer Studien bewerten wir die Applikation von geringen Tidalvolumen ab Beginn der mechanisch assistierten Ventilation als eine sinnvolle klinische Anwendung. Dies gilt ebenfalls vor dem Hintergrund möglicher Nebenwirkungen der Hyperkapnie, die, sofern nicht durch Anpassung der Beatmungsfrequenz kompensierbar, toleriert werden sollten. Ob dieses Untersuchungsergebnis auf das RDS von Frühgeborenen Kindern oder das ARDS von Kindern und Erwachsenen übertragbar ist, muss durch weitere randomisierte Studien geklärt werden.

5. Zusammenfassung

Das „acute respiratory distress syndrome“ des Erwachsenen oder des älteren Kindes stellt ebenso wie das „respiratory distress syndrome“ des Neu- oder Frühgeborenen trotz des enormen intensivmedizinischen Fortschrittes eine schwerwiegende Komplikation im klinischen Alltag dar und erfordert in vielen Fällen eine kontrollierte, mechanische Beatmung. Eine der tragenden Säulen des therapeutischen Konzeptes beruht auf der Verwendung lungenschonender Beatmungsverfahren, sowie dem damit assoziierten Konzept der permissiven Hyperkapnie. Die in diesem Zusammenhang optimalen Werte für den arteriellen Kohlenstoffdioxidpartialdruck ($paCO_2$) sind bislang nicht ausreichend untersucht, so dass folgende Hypothese formuliert wurde: Eine sehr ausgeprägte permissive Hyperkapnie bzw. eine ausgeprägte Hyperkapnie führt beim surfactant-depletierten Kaninchen zu geringerem Lungenschaden, gemessen an einem niedrigeren Feucht- / Trockengewicht, als eine mäßig ausgeprägte Hyperkapnie oder Normokapnie. Außerdem reduziert eine ausgeprägte permissive Hyperkapnie den Grad der Lungenschädigung, beurteilt anhand der Histologie, der Anzahl der Leukozyten und des Gesamtproteins in der bronchoalveolären Lavage, mehr als eine mäßiggradige Hyperkapnie.

Basierend auf dieser Fragestellung wurde ein prospektive, kontrollierte, randomisierte, tierexperimentelle Studie durchgeführt. Hierzu wurde bei 64 erwachsenen weiblichen Kaninchen der Rasse „New Zealand white rabbit“ ein „acute respiratory distress syndrome“ infolge mittels bronchoalveolärer Lavage erzeugten Surfactantmangel induziert. Anschließend erfolgte ein 6 h-Messintervall mit entsprechendem Beatmungsregime gemäß den vier verschieden definierten Behandlungsgruppen:

Gruppe 40: Normoventilation - Normokapnie [$paCO_2$ 35 bis 45 Millimeter Quecksilbersäule (mmHg), Tidalvolumen (V_t) 8 bis 10 Milliliter/Kilogramm Körpergewicht (ml/kg KG)], Gruppe 80: Hypoventilation - mäßig ausgeprägte Hyperkapnie, [$paCO_2$ 75 bis 85 mmHg, V_t 4 bis 5 ml/kg KG], Gruppe 120: Hypoventilation - ausgeprägte Hyperkapnie [$paCO_2$ 115 bis 125 mmHg, V_t 3 bis 4 ml/kg KG], Gruppe 160: Hypoventilation - sehr ausgeprägte Hyperkapnie [$paCO_2$ 155 bis 165 mmHg, V_t 2 bis 3 ml/kg KG].

Währenddessen erfolgte ein kontinuierliches intensivmedizinisches Monitoring mit nachgeschalteter Datenaufzeichnung, sowie die Durchführung repetitiver arterieller und venöser Blutgasanalysen und Blutentnahmen, sowie die wiederholte Messungen des Herzzeitvolumens.

Nach Abschluss des 6 h – Messintervalls wurden die Versuchstiere getötet und einer Obduktion mit Entnahme der beiden Lungenflügel und anschließender Lavage zugeführt. Als Signifikanzniveau wurde ein Wert p=0,05 bestimmt.

Der Quotient Feucht- / Trockengewicht als Marker des Grades der Lungenschädigung, berechnet aus dem Feucht- und Trockengewicht der rechten Lunge wurde als primäres Zielkriterium definiert.

Dieser betrug in der Normokapnie-Gruppe (Gruppe 40) **9,98** (7,51 - 10,44), in der Gruppe 80 **5,75** (5,42 - 6,52), in der Gruppe 120 **5,70** (5,38 - 6,70) und in der Gruppe 160 **5,94** (5,71 - 6,63) und unterschied sich somit signifikant zwischen der Normokapnie- und den übrigen Hyperkapnie-Gruppen (p=<0,001).

Weitere, als sekundär klassifizierte Zielkriterien, wie mikroskopischer und makroskopischer Lungenbefund, die Anzahl der in der bronchoalveolären Lavage untersuchten Zellen, deren Differenzierung, sowie die Bestimmung des Gesamtproteins der Lungenlavage als Marker für die Kapillarpermeabilität, zeigten ebenfalls eine signifikant geringere Ausprägung der Lungenschädigung in den Hyperkapniegruppen. Ebenso konnten wir in den Hyperkapniegruppen eine deutlich verbesserte Oxygenierung feststellen.

Folglich ist festzuhalten, dass die Anwendung von reduzierten Tidalvolumina in Assoziation mit einer hyperkapnischen Azidose in diesem Modell eine lungenprotektive Wirkung gegenüber der Anwendung „normaler“ Tidalvolumina verbunden mit einer Normokapnie zeigt.

Weiterhin konnte mit der vorliegenden Studie demonstriert werden, dass die weitere Reduktion des Tidalvolumens unterhalb eines Schwellenwertes von 4 - 5 ml/kg KG, verbunden mit einer ausgeprägteren Form der Hyperkapnie mit keiner weiteren Zunahme der Lungenprotektion in diesem Surfactantmangel-Modell verbunden ist. Für diese konnte allerdings erneut der Nachweis bei Anwendung einer Hyperkapnie ($paCO_2$-Wert 80 mmHg) infolge reduzierten Tidalvolumina geführt werden. Schwerwiegende hämodynamische Beeinträchtigungen konnten kurzfristig, auch bei sehr ausgeprägter Anwendung der Hyperkapnie, nicht nachgewiesen werden.

6. Literaturverzeichnis

1. 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., 342: 1301-1308 (2000)
2. Abu Romeh S, Tannen R L: Amelioration of hypoxia-induced lactic acidosis by superimposed hypercapnea or hydrochloric acid infusion. Am.J.Physiol., 250: F702-709 (1986)
3. Angus D C, Musthafa A A, Clermont G, Griffin M F, Linde-Zwirble W T, Dremsizov T T, Pinsky M R: Quality-adjusted survival in the first year after the acute respiratory distress syndrome. Am.J.Respir.Crit.Care Med., 163: 1389-1394 (2001)
4. ARDS Definition Task Force, Ranieri V M, Rubenfeld G D, Thompson B T, Ferguson N D, Caldwell E, Fan E, Camporota L, Slutsky A S: Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. JAMA, 307: 2526-2533 (2012)
5. Ashbaugh D G, Bigelow D B, Petty T L, Levine B E: Acute respiratory distress in adults. Lancet, 2: 319-323 (1967)
6. Bellingan G J: The pulmonary physician in critical care * 6: The pathogenesis of ALI/ARDS. Thorax, 57: 540-546 (2002)
7. Bernard G R, Artigas A, Brigham K L, Carlet J, Falke K, Hudson L, Lamy M, Legall J R, 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., 149: 818-824 (1994)
8. Billert H, Drobnik L, Podstawska D, Wlodarczyk M, Kurpisz M: Oxidative metabolism of peripheral blood neutrophils in experimental acute hypercapnia in the mechanically ventilated rabbit. Vascul Pharmacol., 40: 119-125 (2003)
9. Bindl L, Demirakca S, Fedora M, Goldner M, Huth R, Kohl M, Kühl G, Lasch P, Merz U, Moamad Y, Peters M, Porz W, Rüchard J, Scharf J, Varnholt V: Etiology, Clinical Case and Outcome of ARDS from 1991-2000: Results of the WWW-Database "Network ARDS in Children" (www.meb.uni-bonn.de/ards). Z Geburtsh Neonatol, 205 Suppl 1: S21 (2001)

10. Broccard A F, Shapiro R S, Schmitz L L, Ravenscraft S A, Marini J J: Influence of prone position on the extent and distribution of lung injury in a high tidal volume oleic acid model of acute respiratory distress syndrome. Crit.Care Med., 25: 16-27 (1997)
11. Broccard A F, Hotchkiss J R, Vannay C, Markert M, Sauty A, Feihl F, Schaller M D: Protective effects of hypercapnic acidosis on ventilator-induced lung injury. Am.J.Respir.Crit.Care Med., 164: 802-806 (2001)
12. Brofman J D, Leff A R, Munoz N M, Kirchhoff C, White S R: Sympathetic secretory response to hypercapnic acidosis in swine. J.Appl.Physiol., 69: 710-717 (1990)
13. Brun-Buisson C, Minelli C, Bertolini G, Brazzi L, Pimentel J, Lewandowski K, Bion J, Romand J A, Villar J, Thorsteinsson A, Damas P, Armaganidis A, Lemaire F, ALIVE Study Group: Epidemiology and outcome of acute lung injury in European intensive care units. Results from the ALIVE study. Intensive Care Med., 30: 51-61 (2004)
14. Cardenas V J,Jr, Zwischenberger J B, Tao W, Nguyen P D, Schroeder T, Traber L D, Traber D L, Bidani A: Correction of blood pH attenuates changes in hemodynamics and organ blood flow during permissive hypercapnia. Crit.Care Med., 24: 827-834 (1996)
15. Coakley R J, Taggart C, Greene C, McElvaney N G, O'Neill S J: Ambient pCO2 modulates intracellular pH, intracellular oxidant generation, and interleukin-8 secretion in human neutrophils. J.Leukoc.Biol., 71: 603-610 (2002)
16. Cortes I, Penuelas O, Esteban A: Acute respiratory distress syndrome: evaluation and management. Minerva Anestesiol., 78: 343-357 (2012)
17. Costello J, Higgins B, Contreras M, Chonghaile M N, Hassett P, O'Toole D, Laffey J G: Hypercapnic acidosis attenuates shock and lung injury in early and prolonged systemic sepsis. Crit.Care Med., 37: 2412-2420 (2009)
18. Cutillo A, Omboni E, Perondi R, Tana F: Effect of hypocapnia on pulmonary mechanics in normal subjects and in patients with chronic obstructive lung disease. Am.Rev.Respir.Dis., 110: 25-33 (1974)
19. Dani C, Reali M F, Bertini G, Wiechmann L, Spagnolo A, Tangucci M, Rubaltelli F F: Risk factors for the development of respiratory distress syndrome and transient tachypnoea in newborn infants. Italian Group of Neonatal Pneumology. Eur.Respir.J., 14: 155-159 (1999)

20. de Waal K A, Evans N, Osborn D A, Kluckow M: Cardiorespiratory effects of changes in end expiratory pressure in ventilated newborns. Arch.Dis.Child.Fetal Neonatal Ed., 92: F444-8 (2007)
21. Dembinski R, Hochhausen N, Terbeck S, Uhlig S, Dassow C, Schneider M, Schachtrupp A, Henzler D, Rossaint R, Kuhlen R: Pumpless extracorporeal lung assist for protective mechanical ventilation in experimental lung injury. Crit.Care Med., 35: 2359-2366 (2007)
22. Doerr C H, Gajic O, Berrios J C, Caples S, Abdel M, Lymp J F, Hubmayr R D: Hypercapnic acidosis impairs plasma membrane wound resealing in ventilator-injured lungs. Am.J.Respir.Crit.Care Med., 171: 1371-1377 (2005)
23. Dreyfuss D, Saumon G: Ventilator-induced lung injury: lessons from experimental studies. Am.J.Respir.Crit.Care Med., 157: 294-323 (1998)
24. Eichacker P Q, Gerstenberger E P, Banks S M, Cui X, Natanson C: Meta-analysis of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome trials testing low tidal volumes. Am.J.Respir.Crit.Care Med., 166: 1510-1514 (2002)
25. Feihl F, Eckert P, Brimioulle S, Jacobs O, Schaller M D, Melot C, Naeije R: Permissive hypercapnia impairs pulmonary gas exchange in the acute respiratory distress syndrome. Am.J.Respir.Crit.Care Med., 162: 209-215 (2000)
26. Flori H R, Glidden D V, Rutherford G W, Matthay M A: Pediatric acute lung injury: prospective evaluation of risk factors associated with mortality. Am.J.Respir.Crit.Care Med., 171: 995-1001 (2005)
27. Gattinoni L, Pesenti A. In: Zapol W M, Lemaire F (Hrsg.) Adult respiratory distress syndrome. Marcel Dekker, New York, S. 199-221, (1991)
28. Gattinoni L, Pelosi P, Suter P M, Pedoto A, Vercesi P, Lissoni A: Acute respiratory distress syndrome caused by pulmonary and extrapulmonary disease. Different syndromes? Am.J.Respir.Crit.Care Med., 158: 3-11 (1998)
29. Gattinoni L, Caironi P, Pelosi P, Goodman L R: What has computed tomography taught us about the acute respiratory distress syndrome? Am.J.Respir.Crit.Care Med., 164: 1701-1711 (2001)
30. Gattinoni L, Pesenti A: The concept of "baby lung". Intensive Care Med., 31: 776-784 (2005)

31. Goedje O, Hoeke K, Lichtwarck-Aschoff M, Faltchauser A, Lamm P, Reichart B: Continuous cardiac output by femoral arterial thermodilution calibrated pulse contour analysis: comparison with pulmonary arterial thermodilution. Crit.Care Med., 27: 2407-2412 (1999)
32. Graziani L J, Gringlas M, Baumgart S: Cerebrovascular complications and neurodevelopmental sequelae of neonatal ECMO. Clin.Perinatol., 24: 655-675 (1997)
33. Haataja R, Ramet M, Marttila R, Hallman M: Surfactant proteins A and B as interactive genetic determinants of neonatal respiratory distress syndrome. Hum.Mol.Genet., 9: 2751-2760 (2000)
34. Hansen A K, Wisborg K, Uldbjerg N, Henriksen T B: Risk of respiratory morbidity in term infants delivered by elective caesarean section: cohort study. BMJ, 336: 85-87 (2008)
35. Hecker M, Walmrath H D, Seeger W, Mayer K: Clinical Aspects of Acute Lung Insufficiency (ALI/TRALI). Transfus.Med.Hemother, 35: 80-88 (2008)
36. Hedlund L W, Effmann E L, Bates W M, Beck J W, Goulding P L, Putman C E: Pulmonary edema: a CT study of regional changes in lung density following oleic acid injury. J.Comput.Assist.Tomogr., 6: 939-946 (1982)
37. Hetschel R: Neonatal-Erhebung BW, http://www.aerztekammer-bw.de/10aerzte/44qualitaetssicherung/neonatalerhebung/neonatalerhebung2009.pdf
38. Hickling K G, Henderson S J, Jackson R: Low mortality associated with low volume pressure limited ventilation with permissive hypercapnia in severe adult respiratory distress syndrome. Intensive Care Med., 16: 372-377 (1990)
39. Hood V L, Tannen R L: Protection of acid-base balance by pH regulation of acid production. N.Engl.J.Med., 339: 819-826 (1998)
40. Hopkins R O, Weaver L K, Pope D, Orme J F, Bigler E D, Larson-LOHR V: Neuropsychological sequelae and impaired health status in survivors of severe acute respiratory distress syndrome. Am.J.Respir.Crit.Care Med., 160: 50-56 (1999)
41. Hudson L D, Milberg J A, Anardi D, Maunder R J: Clinical risks for development of the acute respiratory distress syndrome. Am.J.Respir.Crit.Care Med., 151: 293-301 (1995)

42. Hummler H D, Pohlandt F, Schulze A: Preserved spontaneous breathing during partial liquid ventilation. Results of experimental animal studies and their clinical implications. Anaesthesist, 52: 1158-1170 (2003)
43. Iribarren C, Jacobs D R,Jr, Sidney S, Gross M D, Eisner M D: Cigarette smoking, alcohol consumption, and risk of ARDS: a 15-year cohort study in a managed care setting. Chest, 117: 163-168 (2000)
44. Jänig W: Vegetatives Nervensystem. In: Schmidt R, Thews G, Lang F (Hrsg) Physiologie des Menschen, 28. Aufl., Springer, Berlin, Heidelberg, New York, S. 344-346 (2000)
45. Johnston C J, Rubenfeld G D, Hudson L D: Effect of age on the development of ARDS in trauma patients. Chest, 124: 653-659 (2003)
46. Kavanagh B P, Laffey J G: Hypercapnia: permissive and therapeutic. Minerva Anestesiol., 72: 567-576 (2006)
47. Kiely D G, Cargill R I, Lipworth B J: Effects of hypercapnia on hemodynamic, inotropic, lusitropic, and electrophysiologic indices in humans. Chest, 109: 1215-1221 (1996)
48. Kitakaze M, Weisfeldt M L, Marban E: Acidosis during early reperfusion prevents myocardial stunning in perfused ferret hearts. J.Clin.Invest., 82: 920-927 (1988)
49. Köhler D: CaO2-Wert zur Beurteilung der Sauerstoff-Organversorgung: Klinische Bedeutung des Sauerstoffgehaltes. Dtsch Arztebl, 102: 28-29 (2005)
50. Komori M, Takada K, Tomizawa Y, Nishiyama K, Kawamata M, Ozaki M: Permissive range of hypercapnia for improved peripheral microcirculation and cardiac output in rabbits. Crit.Care Med., 35: 2171-2175 (2007)
51. Kregenow D A, Rubenfeld G D, Hudson L D, Swenson E R: Hypercapnic acidosis and mortality in acute lung injury. Crit.Care Med., 34: 1-7 (2006)
52. Lachmann B, Robertson B, Vogel J: In vivo lung lavage as an experimental model of the respiratory distress syndrome. Acta Anaesthesiol.Scand., 24: 231-236 (1980)
53. Laffey J G, Engelberts D, Kavanagh B P: Buffering hypercapnic acidosis worsens acute lung injury. Am.J.Respir.Crit.Care Med., 161: 141-146 (2000)

54. Laffey J G, Tanaka M, Engelberts D, Luo X, Yuan S, Tanswell A K, Post M, Lindsay T, Kavanagh B P: Therapeutic hypercapnia reduces pulmonary and systemic injury following in vivo lung reperfusion. Am.J.Respir.Crit.Care Med., 162: 2287-2294 (2000)

55. Laffey J G, Honan D, Hopkins N, Hyvelin J M, Boylan J F, McLoughlin P: Hypercapnic acidosis attenuates endotoxin-induced acute lung injury. Am.J.Respir.Crit.Care Med., 169: 46-56 (2004)

56. Lang F: Wasser- und Elektrolythaushalt. In: Schmidt R, Thews G, Lang F (Hrsg) Physiologie des Menschen, 28. Aufl., Springer, Berlin, Heidelberg, New York, S. 781-785 (2000)

57. Lang J D, Figueroa M, Sanders K D, Aslan M, Liu Y, Chumley P, Freeman B A: Hypercapnia via reduced rate and tidal volume contributes to lipopolysaccharide-induced lung injury. Am.J.Respir.Crit.Care Med., 171: 147-157 (2005)

58. Lin Z, Pearson C, Chinchilli V, Pietschmann S M, Luo J, Pison U, Floros J: Polymorphisms of human SP-A, SP-B, and SP-D genes: association of SP-B Thr131Ile with ARDS. Clin.Genet., 58: 181-191 (2000)

59. Makhoul I R, Kugelman A, Garg M, Berkeland J E, Lew C D, Bui K C: Intratracheal pulmonary ventilation versus conventional mechanical ventilation in a rabbit model of surfactant deficiency. Pediatr.Res., 38: 878-885 (1995)

60. Markos J, Doerschuk C M, English D, Wiggs B R, Hogg J C: Effect of positive end-expiratory pressure on leukocyte transit in rabbit lungs. J.Appl.Physiol., 74: 2627-2633 (1993)

61. Marshall R P, Webb S, Bellingan G J, Montgomery H E, Chaudhari B, McAnulty R J, Humphries S E, Hill M R, Laurent G J: Angiotensin converting enzyme insertion/deletion polymorphism is associated with susceptibility and outcome in acute respiratory distress syndrome. Am.J.Respir.Crit.Care Med., 166: 646-650 (2002)

62. Mas A, Saura P, Joseph D, Blanch L, Baigorri F, Artigas A, Fernandez R: Effect of acute moderate changes in PaCO2 on global hemodynamics and gastric perfusion. Crit.Care Med., 28: 360-365 (2000)

63. Matute-Bello G, Frevert C W, Martin T R: Animal models of acute lung injury. Am.J.Physiol.Lung Cell.Mol.Physiol., 295: L379-399 (2008)

64. Moller J C, Reiss I, Schaible T F, Kohl M, Gopel W, Fischer T, Nitsche E M, Kruger S: Oxygenation and lung morphology in a rabbit pediatric ARDS-model under high peak pressure ventilation plus nitric oxide and surfactant compared with veno-venous ECMO. Int.J.Artif.Organs, 22: 747-753 (1999)

65. Montgomery A B, Stager M A, Carrico C J, Hudson L D: Causes of mortality in patients with the adult respiratory distress syndrome. Am.Rev.Respir.Dis., 132: 485-489 (1985)

66. Moore T M, Khimenko P L, Taylor A E: Restoration of normal pH triggers ischemia-reperfusion injury in lung by Na+/H+ exchange activation. Am.J.Physiol., 269: H1501-1505 (1995)

67. Moss M, Bucher B, Moore F A, Moore E E, Parsons P E: The role of chronic alcohol abuse in the development of acute respiratory distress syndrome in adults. JAMA, 275: 50-54 (1996)

68. Muellenbach R M, Kredel M, Kuestermann J, Klingelhoefer M, Schuster F, Wunder C, Kranke P, Roewer N, Brederlau J: Combining "open-lung" ventilation and arteriovenous extracorporeal lung assist: influence of different tidal volumes on gas exchange in experimental lung failure. Med.Sci.Monit., 15: BR213-220 (2009)

69. Muizelaar J P, Marmarou A, Ward J D, Kontos H A, Choi S C, Becker D P, Gruemer H, Young H F: Adverse effects of prolonged hyperventilation in patients with severe head injury: a randomized clinical trial. J.Neurosurg., 75: 731-739 (1991)

70. Murray J F, Matthay M A, Luce J M, Flick M R: An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. Am.Rev.Respir.Dis., 138: 720-723 (1988)

71. Muscedere J G, Mullen J B, Gan K, Slutsky A S: Tidal ventilation at low airway pressures can augment lung injury. Am.J.Respir.Crit.Care Med., 149: 1327-1334 (1994)

72. Nomura F, Aoki M, Forbess J M, Mayer J E Jr: Effects of hypercarbic acidotic reperfusion on recovery of myocardial function after cardioplegic ischemia in neonatal lambs. Circulation, 90: 321-327 (1994)

73. Orchard C H, Kentish J C: Effects of changes of pH on the contractile function of cardiac muscle. Am.J.Physiol., 258: C967-981 (1990)

74. O'Toole D, Hassett P, Contreras M, Higgins B D, McKeown S T, McAuley D F, O'Brien T, Laffey J G: Hypercapnic acidosis attenuates pulmonary epithelial wound repair by an NF-kappaB dependent mechanism. Thorax, 64: 976-982 (2009)
75. Oyarzun M J, Donoso P, Quijada D: Role of hypocapnia in the alveolar surfactant increase induced by free fatty acid intravenous infusion in the rabbit. Respiration, 49: 187-194 (1986)
76. Parker J C, Townsley M I, Rippe B, Taylor A E, Thigpen J: Increased microvascular permeability in dog lungs due to high peak airway pressures. J.Appl.Physiol., 57: 1809-1816 (1984)
77. Perez C A, Bui K C, Bustorff-Silva J, Atkinson J B: Comparison of intratracheal pulmonary ventilation and hybrid intratracheal pulmonary ventilation with conventional mechanical ventilation in a rabbit model of acute respiratory distress syndrome by saline lavage. Crit.Care Med., 28: 774-781 (2000)
78. Phua J, Badia J R, Adhikari N K, Friedrich J O, Fowler R A, Singh J M, Scales D C, Stather D R, Li A, Jones A, Gattas D J, Hallett D, Tomlinson G, Stewart T E, Ferguson N D: Has mortality from acute respiratory distress syndrome decreased over time?: A systematic review. Am.J.Respir.Crit.Care Med., 179: 220-227 (2009)
79. Piantadosi C A, Schwartz D A: The acute respiratory distress syndrome. Ann.Intern.Med., 141: 460-470 (2004)
80. Poeck K, Hacke W: Zerebrale Durchblutungsstörungen: Ischämische Infarkte. In: Poeck K, (Hrsg), Hacke W (Hrsg) Neurologie, 12. Aufl. Springer, Heidelberg, S. 169-172 (2006)
81. Prough D S, Rogers A T, Stump D A, Mills S A, Gravlee G P, Taylor C: Hypercarbia depresses cerebral oxygen consumption during cardiopulmonary bypass. Stroke, 21: 1162-1166 (1990)
82. Ranieri V M, Suter P M, Tortorella C, De Tullio R, Dayer J M, Brienza A, Bruno F, Slutsky A S: Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. JAMA, 282: 54-61 (1999)
83. Reynolds A M, Zadow S P, Scicchitano R, McEvoy R D: Airway hypocapnia increases microvascular leakage in the guinea pig trachea. Am.Rev.Respir.Dis., 145: 80-84 (1992)

84. Rogowski F, Oczeretko E, Jurgilewicz D: Pulmonary permeability oedema. Methods of estimation of pulmonary capillary permeability. Rocz.Akad.Med.Bialymst., 39: 7-17 (1994)

85. Sakka S G, Reinhart K, Meier-Hellmann A: Comparison of pulmonary artery and arterial thermodilution cardiac output in critically ill patients. Intensive Care Med., 25: 843-846 (1999)

86. Serrano C V,Jr, Fraticelli A, Paniccia R, Teti A, Noble B, Corda S, Faraggiana T, Ziegelstein R C, Zweier J L, Capogrossi M C: pH dependence of neutrophil-endothelial cell adhesion and adhesion molecule expression. Am.J.Physiol., 271: C962-970 (1996)

87. Shibata K, Cregg N, Engelberts D, Takeuchi A, Fedorko L, Kavanagh B P: Hypercapnic acidosis may attenuate acute lung injury by inhibition of endogenous xanthine oxidase. Am.J.Respir.Crit.Care Med., 158: 1578-1584 (1998)

88. Silva Neto G, Gerhardt T, Silberberg A, Gerhardt T, Claure N, Duara S, Bancalari E: Nonlinear pressure/volume relationship and measurements of lung mechanics in infants. Pediatr.Pulmonol., 12: 146-152 (1992)

89. Sinclair D G, Braude S, Haslam P L, Evans T W: Pulmonary endothelial permeability in patients with severe lung injury. Clinical correlates and natural history. Chest, 106: 535-539 (1994)

90. Sinclair S E, Kregenow D A, Lamm W J, Starr I R, Chi E Y, Hlastala M P: Hypercapnic acidosis is protective in an in vivo model of ventilator-induced lung injury. Am.J.Respir.Crit.Care Med., 166: 403-408 (2002)

91. Slutsky A S: Ventilator-induced lung injury: from barotrauma to biotrauma. Respir.Care, 50: 646-659 (2005)

92. Stapleton R D, Wang B M, Hudson L D, Rubenfeld G D, Caldwell E S, Steinberg K P: Causes and timing of death in patients with ARDS. Chest, 128: 525-532 (2005)

93. Statistisches Bundesamt Krankenhausstatistik: http://www.gbe-bund.de/gbe10/express.prc_expr?p_aid=31884432&p_uid=gast&p_sprachkz=D&p_var=0&nummer=550&p_indsp=&p_ityp=H&p_hlpnr=2&p_lfd_nr=1&p_sprache=D&p_news=&p_janein=J: 2012 (2012)

94. Stephens K E, Ishizaka A, Larrick J W, Raffin T A: Tumor necrosis factor causes increased pulmonary permeability and edema. Comparison to septic acute lung injury. Am.Rev.Respir.Dis., 137: 1364-1370 (1988)

95. Stringer W, Wasserman K, Casaburi R, Porszasz J, Maehara K, French W: Lactic acidosis as a facilitator of oxyhemoglobin dissociation during exercise. J.Appl.Physiol., 76: 1462-1467 (1994)

96. Stuber F, Petersen M, Bokelmann F, Schade U: A genomic polymorphism within the tumor necrosis factor locus influences plasma tumor necrosis factor-alpha concentrations and outcome of patients with severe sepsis. Crit.Care Med., 24: 381-384 (1996)

97. Sundaresan A, Chase J G, Hann C E, Shaw G M: Cardiac output estimation using pulmonary mechanics in mechanically ventilated patients. Biomed.Eng.Online, 9: 80 (2010)

98. Sweet D G, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R, Saugstad O D, Simeoni U, Speer C P, Halliday H L, European Association of Perinatal Medicine: European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants - 2010 update. Neonatology, 97: 402-417 (2010)

99. Takeshita K, Suzuki Y, Nishio K, Takeuchi O, Toda K, Kudo H, Miyao N, Ishii M, Sato N, Naoki K, Aoki T, Suzuki K, Hiraoka R, Yamaguchi K: Hypercapnic acidosis attenuates endotoxin-induced nuclear factor-[kappa]B activation. Am.J.Respir.Cell Mol.Biol., 29: 124-132 (2003)

100. TenHoor T, Mannino D M, Moss M: Risk factors for ARDS in the United States: analysis of the 1993 National Mortality Followback Study. Chest, 119: 1179-1184 (2001)

101. Thews G: Atemgastransport- und Säure-Basen-Status des Blutes. In: Schmidt R, Thews G, Lang F (Hrsg) Physiologie des Menschen, 28. Aufl., Springer, Berlin, Heidelberg, New York, S. 608-613 (2000)

102. Tomimatsu T, Pena J P, Longo L D: Fetal hypercapnia and cerebral tissue oxygenation: studies in near-term sheep. Pediatr.Res., 60: 711-716 (2006)

103. Tonnesen J, Pryds A, Larsen E H, Paulson O B, Hauerberg J, Knudsen G M: Laser Doppler flowmetry is valid for measurement of cerebral blood flow autoregulation lower limit in rats. Exp.Physiol., 90: 349-355 (2005)

104. Traverse J H, Korvenranta H, Adams E M, Goldthwait D A, Carlo W A: Impairment of hemodynamics with increasing mean airway pressure during high-frequency oscillatory ventilation. Pediatr.Res., 23: 628-631 (1988)

105. Tsuno K, Miura K, Takeya M, Kolobow T, Morioka T: Histopathologic pulmonary changes from mechanical ventilation at high peak airway pressures. Am.Rev.Respir.Dis., 143: 1115-1120 (1991)
106. Vannucci R C, Towfighi J, Heitjan D F, Brucklacher R M: Carbon dioxide protects the perinatal brain from hypoxic-ischemic damage: an experimental study in the immature rat. Pediatrics, 95: 868-874 (1995)
107. Velarde C A, Short B L, Rivera O, Seale W, Howard R, Kolobow T, Rais-Bahrami K: A comparison of intratracheal pulmonary ventilation to conventional ventilation in a surfactant deficient animal model. Crit.Care Med., 28: 1455-1458 (2000)
108. Walley K R, Lewis T H, Wood L D: Acute respiratory acidosis decreases left ventricular contractility but increases cardiac output in dogs. Circ.Res., 67: 628-635 (1990)
109. Wang H, Harrison-Shostak D C, Lemasters J J, Herman B: Contribution of pH-dependent group II phospholipase A2 to chemical hypoxic injury in rat hepatocytes. FASEB J., 10: 1319-1325 (1996)
110. Wang Z, Su F, Bruhn A, Yang X, Vincent J L: Acute hypercapnia improves indices of tissue oxygenation more than dobutamine in septic shock. Am.J.Respir.Crit.Care Med., 177: 178-183 (2008)
111. Wexels J C, Mjos O D: Effects of carbon dioxide and pH on myocardial function in dogs with acute left ventricular failure. Crit.Care Med., 15: 1116-1120 (1987)
112. Zambon M, Vincent J L: Mortality rates for patients with acute lung injury/ARDS have decreased over time. Chest, 133: 1120-1127 (2008)
113. Zhou Q, Xiao W, An E, Zhou H, Yan M: Effects of four different positive airway pressures on right internal jugular vein catheterisation. Eur.J.Anaesthesiol., 29: 223-228 (2012)

7. Anhang

7.1 Danksagung

Danken möchte ich Allen denjenigen, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Allen voran meinem Betreuer Herrn Dr. med. Hans Fuchs für die gemeinsame Versuchsdurchführung, sowie im weiteren Verlauf meinem Promotionskollegen Herrn Dr. med. Dominik Scharnbeck für seine Hilfe.

Meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Helmut Hummler gilt für seine Unterstützung mein besonderer Dank. Ihm und Herrn Dr. med. Fuchs danke ich ebenfalls für die Anleitung, sowie die inhaltliche Hilfestellung.

Ebenfalls sage ich Danke an das Personal des Tierforschungszentrums der Universität Ulm, stellvertretend an Fr. Dr. med. vet. Barbara Kuhnt, sowie an Herrn Dr. med. Michael Ebsen für die histologische Begutachtung der angefallenen Präparate.

Bedanken möchte ich mich außerdem bei meiner Frau Ines, für die, nicht nur kulinarische Betreuung meiner Versuchsreihe und bei meinen Eltern, Günter und Celine für Ihre Unterstützung.

7.2 Lebenslauf

Lebenslauf aus Gründen des Datenschutzes entfernt.