Universitätsklinikum Ulm
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Leiter: Prof. Dr. Klaus-Michael Debatin

Auswirkungen des Blähmanövers zur Rekrutierung von Lungenvolumen auf die Hämodynamik, den Gasaustausch, die zerebrale Perfusion und Oxygenierung

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

von
Dominik Scharnbeck
aus Stuttgart-Bad Cannstatt

2009

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Klaus-Michael Debatin

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Helmut Hummler

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Dr. Peter Radermacher

Tag der Promotion: 16. Juli 2009

Inhaltsverzeichnis

Kapitel	*Seite*
Abkürzungsverzeichnis	V
1. Einleitung	1
2. Material und Methoden	6
2.1 Tiere	6
2.2 Vorbereitung	6
2.3 Eichung der Sensoren und Datenaufzeichnung	11
2.4 Versuchsablauf	12
2.5 Berechnungen	15
2.6 Auswertung und Statistik	16
3. Ergebnisse	17
3.1 Lungencompliance	17
3.2 mittlerer arterieller Blutdruck	17
3.3 Herzfrequenz	25
3.4 zentraler Venendruck	30
3.5 Ösophagusdruck	35
3.6 zerebrale Perfusion	40
3.7 Abhängigkeit der zerebralen Perfusion vom Perfusionsdruck	45
3.8 zerebraler Sauerstoffpartialdruck	46
3.9 Sauerstoffsättigung, Blutgasanalysen, pH-Wert und Basendefizit	51
3.10 Herzzeitvolumen	59

4. Diskussion 61
4.1 Lungencompliance 61
4.2 Physiologie des Kreislaufs unter dem Einfluss des Blähmanövers 62
4.3 Herzzeitvolumen 63
4.4 Blutdruck 64
4.5 Herzfrequenz 65
4.6 zerebrale Perfusion 65
4.7 Gasaustausch und zerebrale Oxygenierung 67
4.8 Modell / Übertragbarkeit auf das menschliche Neugeborene 69
4.9 Schlussfolgerung 71

5. Zusammenfassung 73

6. Literaturverzeichnis 75

Danksagung 82

Lebenslauf 83

Abkürzungsverzeichnis

Δ	delta; Differenz
°C	Grad Celsius
ARDS	Acute respiratory distress syndrome
BAL	broncho-alveoläre Lavage
BGA	Blutgasanalyse
BM	Blähmanöver
BPU	blood perfusion units
C	Compliance
C_i	inspiratorische Compliance
cm H_2O	Zentimeter Wassersäule
CO_2	Kohlenstoffdioxid
CPAP	continious positive airway pressure
EKG	Elektrokardiogramm
F	French
FiO_2	inspiratorischer Sauerstoffanteil des Atemgases
FRC	funktionelle Residualkapazität
H^+	Wasserstoffionen
HZV	Herzzeitvolumen
IE	internationale Einheit
IPPV	intermittent positive pressure ventilation
KG	Körpergewicht
kg	Kilogramm
l	Liter
LED	Light emitting diode
ml	Milliliter
mm Hg	Millimeter Hydrargyrum
MW	Mittelwert
NaCl	Natriumchlorid
O_2	Sauerstoff
pCO_2	Partialdruck Kohlenstoffdioxid
pAO_2	alveolärer Partialdruck Sauerstoff
paO_2	arterieller Partialdruck Sauerstoff
pH	pondus hydrogenii
pO_2	Partialdruck Sauerstoff
P_{art}	arterieller Blutdruck
P_{aw}	Atemwegsdruck
P_e	Ösophagusdruck
PEEP	positive end-expiratory pressure
PiCCO	Pulscontour Continous Cardiac Output
RDS	Respiratory distress syndrome
SaO_2	arterielle Sauerstoffsättigung
SD	Standardabweichung
VILI	ventilator induced lung injury
V_t	Tidalvolumen
ZNS	zentrales Nervensystem
ZVD	zentralvenöser Druck

1. Einleitung

Manöver zur Rekrutierung von Lungenvolumen finden regelhaft und erfolgreich Anwendung bei der Behandlung beatmeter Patienten mit Acute respiratory distress syndrome (ARDS) mit dem Ziel, den pulmonalen Gasaustausch zu verbessern [18,25,49,64]. Von Lachmann et al. wurde der Grundsatz „Open the lung and keep the lung open“ [32,51] geprägt. Man geht davon aus, dass ideale Voraussetzungen für einen optimalen pulmonalen Gasaustausch geschaffen werden, wenn alle rekrutierbaren Lungenareale eröffnet und ventiliert sind [23]. Klinisch wird das Ziel, die Lunge zu eröffnen, u. a. durch Beatmungsverfahren mit höherem positiven end-exspiratorischen Druck („open lung concept“), durch Hochfrequenzoszillationsventilation mit hohem mittlerem Atemwegsdruck sowie durch „sustained inflations“ umgesetzt. Der englische Begriff „sustained inflation“ beschreibt das Blähen der Lungen für eine gewisse Zeit (z. B. 5 – 60 Sekunden) bei einem konstanten erhöhten Druck über einen endotrachealen bzw. nasopharyngealen Tubus. Diese Intervention ist Gegenstand der vorliegenden Arbeit und wird im Folgenden als „Blähmanöver“ bezeichnet.

Die Notwendigkeit, mit Atemgas gefülltes Lungenvolumen zu rekrutieren, besteht auch bei der Erstversorgung unreifer oder lungenkranker Neugeborener direkt nach der Geburt. Im Mutterleib ist die Lunge des Feten mit Fruchtwasser gefüllt. Im Laufe der ersten Atemzüge muss zumindest ein Teil des Fruchtwassers in der Lunge mit Atemgas ersetzt werden, um unmittelbar postnatal einen Gasaustausch zu ermöglichen. Es muss also zu dem noch verbleibenden Fruchtwasser zusätzlich eine mit Atemgas gefüllte funktionelle Residualkapazität (Gas-FRC) etabliert werden. Das gesunde Neugeborene kann eine solche Gas-FRC mit den ersten Atemzügen normalerweise herstellen. Boon et al. [4] beobachteten dagegen bei reifen asphyktischen Neugeborenen ohne eigene Atemanstrengungen, dass diese Kinder erhebliche Schwierigkeiten haben, ein Residualvolumen unter positiver Überdruckbeatmung zu rekrutieren. Bei Asphyxie oder bei Geburt vorliegender Lungenpathologie benötigen die Neugeborenen häufig eine Unterstützung, um eine Gas-FRC herzustellen. Eine Möglichkeit, diese Gas-FRC zu etablieren, ist die Anwendung eines Blähmanövers.

Vyas et al. [68] beschrieben erstmals 1981 bei reifen asphyktischen Neugeborenen ein Rekrutierungsmanöver, um eine Gas-FRC zu etablieren: Vyas et al. hielten den Beatmungsdruck des ersten Atemzugs bei 30 cm H_2O über 5 s konstant.

In einer randomisierten, kontrollierten Studie haben Lindner et al. [37] die Anwendung von Blähmanövern bei sehr unreifen Frühgeborenen unmittelbar nach der Geburt im Kreißsaal untersucht. Hier wurde die Lunge in der Behandlungsgruppe über einen Nasopharyngealtubus mit einem Druck von 20 cm H_2O über die Dauer von 15 s gebläht. Bei unzureichendem klinischen Erfolg kam es zur zweimaligen Wiederholung des Blähmanövers mit höherem Druck (zunächst 25 cm H_2O und dann 30 cm H_2O). Ziel der Studie war es, die Zahl der notwendigen Intubationen zu senken und damit das Risiko für ventilator induced lung injury (VILI) zu minimieren. In der Arbeit konnte jedoch nur ein Trend zu einer niedrigeren Intubationsrate in der Behandlungsgruppe nachgewiesen werden. Die Überlegenheit des Blähmanövers gegenüber konventioneller Beatmung (druckkontrollierte Beatmung über Nasopharyngealtubus) wurde nicht belegt. Nebenwirkungen des Blähmanövers wurden nicht beobachtet. Te Pas et al. konnten im Gegensatz zu Lindner et al. in einer erst vor kurzem publizierten Studie durch die Anwendung eines Rekrutierungsmanövers bei sehr unreifen Frühgeborenen die Zahl der notwendigen Intubationen verringern [60].

Jährlich werden in Deutschland circa 70.000 Frühgeborene und circa 8.000 sehr unreife Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht < 1.500 g geboren. Die meisten dieser Kinder benötigen aufgrund der Lungenunreife unmittelbar nach der Geburt eine Atemunterstützung. Unter mechanischer Beatmung können durch die hohe Compliance der neonatalen Brustwand bei hohen inspiratorischen Spitzendrücken große Scherkräfte an den Alveolen wirken [7,54], die langfristig an der unreifen Lunge zu einem chronischen Lungenschaden in Form der bronchopulmonalen Dysplasie führen können [2,27,45]. Weitere Schäden, die unter mechanischer Beatmung auftreten können, sind Hypoxie, bakterielle Kontamination und Infektion, Atelektasen, akutes und chronisches Barotrauma, außerdem eine

beeinträchtigte Surfactantproduktion und eine gesteigerte Zytokinproduktion infolge pulmonaler Inflammationsreaktion [51]. Die Reduktion der Exposition gegenüber mechanischer Beatmung ist daher ein wichtiges Ziel. Nach Lindners [37] und te Pas' [60] Ergebnissen erscheint es möglich, dass das Blähmanöver die Intubation und mechanische Beatmung von Frühgeborenen und folglich die damit assoziierten Schäden verhindern kann.

Die möglichst rasche Rekrutierung von Lungenvolumen nach der Geburt kann schnell zu einer Zunahme der funktionellen Residualkapazität führen [68]. Durch Verteilung des Tidalvolumens auf das gesamte Lungenvolumen soll der endotheliale Lungenschaden reduziert [20], dadurch der Gasaustausch verbessert und Inflammationsreaktionen verhindert werden [51].

Es kommt in der Initialphase nach der Geburt allerdings einem Spagat gleich, einerseits rasch einen möglichst guten Gasaustausch herzustellen und andererseits größtmögliche Lungenprotektion zu gewährleisten. Andererseits könnten bei der Anwendung von Blähmanövern unerwünschte Nebenwirkungen auftreten.

Ein hoher intrathorakaler Druck kann die Hämodynamik und die Organdurchblutung negativ beeinflussen. Es konnte gezeigt werden, dass vor allem die Verminderung des venösen Rückflusses zu einer Reduktion des kardialen Auswurfs führen kann [14,16,19,29,41,58,66]. Die Beeinträchtigung von Hämodynamik und Organperfusion unter hohen Beatmungsdrücken wurde sowohl in zahlreichen Tiermodellen [6,13,20,22,36,38,39,40,42,46,50,63,69] als auch in klinischen Studien in der Erwachsenenmedizin nachgewiesen [12,18,25,52,54]. Einige Autoren beobachteten eine drastische Reduktion der kardialen Auswurfleistung, arterielle Hypotonie und eine schlechtere Gewebeperfusion [3,6,39,46]. Mirro et al. [40] beobachteten im Tierversuch einen reduzierten Gehirnmetabolismus in Abhängigkeit des Beatmungsdrucks. Bei Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma wird daher von Rekrutierungsmanövern abgeraten [3], da sowohl die zerebrale Perfusion als auch der zerebrale Metabolismus beeinträchtigt werden. Im Allgemeinen werden jedoch die hämodynamischen Auswirkungen von

Rekrutierungsmanövern beim Erwachsenen klinisch als wenig relevant eingeschätzt [1,5,12,48,64].

Bisher gibt es keine Untersuchungen, die die hämodynamischen Auswirkungen von Blähmanövern bei Früh- und Neugeborenen beschreiben. Es existieren lediglich Publikationen, die sich mit der Hämodynamik unter maschineller Beatmung beschäftigen. Cowan et al. [10] fanden dopplersonographisch eine deutliche Reduktion des zerebralen Blutflusses in Abhängigkeit des Beatmungsdrucks fest. Untersuchungen der Auswirkung von HFOV auf die Hämodynamik von Neugeborenen liefern dagegen kontroverse Ergebnisse [9,26, 28,34,43,56,57,58].

Besonderes Interesse bei der Anwendung von Blähmanövern beim Neu- und vor allem beim Frühgeborenen gilt der Frage, ob das Blähmanöver in der o. g. Form Auswirkungen auf die *zerebrale* Hämodynamik hat. Denkbar ist einerseits eine verminderte arterielle Perfusion durch die verminderte Herzauswurffraktion, andererseits ein erhöhter zerebralvenöser Druck [69] durch den verminderten venösen Rückstrom aus dem Endokranium. Beides würde den zerebralen Perfusionsdruck reduzieren. So können Durchblutungsstörungen prinzipiell sowohl Hirnblutungen als auch Ischämien bzw. kombinierte Läsionen verursachen. Sehr unreife Frühgeborene erleiden in bis zu 40% der Fälle Hirnblutungen in den ersten Lebenstagen [17], deren Pathogenese noch nicht vollständig geklärt ist. Man nimmt eine venöse Infarzierung mit sekundärer Einblutung an [25,59]. Als Risikofaktoren gelten länger andauernde Hypoxämie und Schwankungen des zerebralen Blutflusses [65]. Die Durchführung eines Blähmanövers könnte durch die negative Auswirkung auf die zerebrale Perfusion einerseits Ischämien und Hirnblutungen begünstigen, andererseits könnte ein rascher Anstieg der Gewebeoxygenierung auch vor Hirnblutungen schützen.

Mit der vorliegenden Arbeit wird der Einfluss des Blähmanövers auf die Hämodynamik und den Gasaustausch am Kaninchen untersucht. Im Mittelpunkt steht dabei neben der Hämodynamik die Perfusion und Gewebeoxygenierung des Gehirns. Das Kaninchenmodell zeichnet sich dadurch aus, dass die

lungenmechanischen Eigenschaften denen eines reifen Neugeborenen bezüglich Compliance, Resistance und Größe entsprechen [11]. Weiterhin wurde durch Lungenlavage und partielle Füllung der Lunge mit Flüssigkeit eine surfactantdepletierte, Fruchtwasser gefüllte Lunge des Neugeborenen simuliert, um die Auswirkung des Blähmanövers auf die Hämodynamik und die zerebrale Perfusion bei kranker Lunge bzw. im postnatalen Zustand zu messen.

Ziel der Arbeit war es, den Einfluss pulmonaler Blähmanöver auf die Hämodynamik, die zerebrale Perfusion und die Gewebeoxygenierung im Gehirn in Abhängigkeit des für das Blähmanöver verwendeten Beatmungsdrucks und der Lungencompliance zu untersuchen.

2. Material und Methoden

Der dieser Arbeit zu Grunde liegende Tierversuch wurde vom Fachreferat Tierschutz des Regierungspräsidiums Tübingen genehmigt (Aktenzeichen: 35/9185.81-3, Versuchs-Nr. 869). Es handelt sich um eine explorative Pilotstudie an sechs Kaninchen, die im Tierforschungszentrum der Universität Ulm (Oberberghof) durchgeführt wurde.

2.1 Tiere

Als Versuchstiere dienten sechs weibliche Kaninchen der Rasse „Weiße Neuseeländer“ aus der Zucht von Harlan Winkelmann GmbH, Borchen, Deutschland. Die Kaninchen entstammen einer standardisierten Haltung mit einem Licht-Dunkel-Verhältnis von 12:12 Stunden. Wasser und Futter (Altromin Pellets 2013 Standarddiät) erhielten sie ad libitum. Das Gewicht der Tiere zum Versuchszeitpunkt betrug 3059 g $\pm$ 23 g (Mittelwert ± SD).

2.2 Vorbereitung

2.2.1 Anästhesie und Beatmung

Die Einleitung der Narkose nach Anlage eines peripher-venösen Zugangs (24 G) an einer Vene des linken Ohres erfolgte intravenös nach Gabe von 0,5 mg Atropin (B. Braun AG, Melsungen, Deutschland) zur Supprimierung vagaler Reflexe mit einer Bolusinjektion aus Ketamin (Ketamin 10%, WDT, Garbsen, Deutschland) und Xylazin (Rompun®, Bayer AG, Leverkusen, Deutschland). Dosierung: Ketamin 15-40 mg/kg KG, Xylazin 1,5-4 mg/kg KG. Anschließend wurden die Tiere in Rückenlage in thermoneutraler Umgebung (Neugeborenenpflegeeinheit Babytherm 8000, Dräger, Lübeck, Deutschland) positioniert und mit einem blockbaren Magill-Tubus der Größe 3,5 mm Innendurchmesser endotracheal intubiert.

Es erfolgte eine totale intravenöse Narkose unter Verwendung einer Infusion mit Ketamin und Xylazin (30-100 mg/kg/h bzw. 0,3-1 mg/kg/h). Die Narkosetiefe

wurde individuell in Abhängigkeit der Reaktion des Blutdrucks und der Herzfrequenz auf Schmerzreize gesteuert.

Zur Beatmung wurde der Neugeborenen-Respirator „Stephanie“ (Stephan Medizintechnik GmbH, Gackenbach, Deutschland) verwendet. Es handelt sich um ein wahlweise volumen- oder druckkontrolliertes Beatmungsgerät. Der Atemgasfluss wurde über den zwischen Beatmungskreisteil und Endotrachealtubus befindlichen Pneumotachographen gemessen. Der Pneumotachograph wurde mit einem Mass-Flow-Transducer geeicht (Matheson® Gas Products, Modell 8272-0414, Steuergerät: Matheson® Flow Controller, Modell 8270). Die Kaninchen wurden volumenkontrolliert mit V_t: 7,5 ml/kg KG, PEEP: 4 cm H_2O, Inspirationszeit: 0,5 s, einer Beatmungsfrequenz von 25/min und einer inspiratorischen Sauerstoffkonzentration von 40% beatmet. Das Atemgas war befeuchtet und angewärmt (35° C). Die Beatmungsfrequenz wurde im Verlauf entsprechend angepasst, um den $PaCO_2$ im Zielbereich (35-45 mm Hg) zu halten. Der Erfolg wurde mit den im Protokoll vorgesehenen Blutgasanalysen kontrolliert. Diese Analysen erfolgten ohne Zeitverzögerung unmittelbar nach der Blutentnahme. Der FiO_2 wurde für die Experimente reguliert wie unten beschrieben. Der Atemwegsdruck wurde am Konnektor des Endotrachealtubus gemessen.

2.2.2 Erhaltungsinfusion

Als Erhaltungsinfusion wurde Pädiafusin® II und NaCl-Lösung 0,9% (1:1) sowie 1 IE/ml Heparin in der Dosierung 5 ml/kg KG/h zugeführt. Bei Blutglukosewerten von über 250 mg/dl wurde die Lösung durch reine NaCl-Lösung 0,9% mit gleicher Laufgeschwindigkeit ersetzt. Die Mischung aus Pädiafusin® II und NaCl-Lösung 0,9% wurde bei Blutglukosewerten von unter 150 mg/dl wieder angesetzt.

2.2.3 Monitoring der Herzaktion, der Sauerstoffsättigung, des ösophagealen Drucks und der Körpertemperatur

Zur Überwachung der Herzaktion wurde kontinuierlich ein 3-Kanal-EKG abgeleitet (Masimo SET® 405T, IVY Biomedical Systems Inc., Branford, USA).

Die Sauerstoffsättigung wurde mit einem Pulsoxymeter (Radical®, Masimo Corporation, Irvine, USA) transkutan überwacht, dessen Sensor an einer enthaarten Vorderpfote angebracht wurde.

Zur kontinuierlichen Messung des intrathorakalen Drucks wurde in den distalen Ösophagus eine Magensonde der Größe 8 Ch eingebracht und mit 1 ml/h sterilem Wasser gespült. Die korrekte Lage der Sonde wurde durch kurze endexspiratorische Okklusion und Thoraxkompressionen überprüft. Dabei wurde ein Verhältnis $\Delta P_e/\Delta P_{aw}$ von 1 ± 0,05 als korrekt akzeptiert und durch Datenaufzeichnung dokumentiert.

Die Körpertemperatur wurde über eine rektale Temperatursonde (Siemens Sirecust 302, Erlangen, Deutschland) gemessen und mit Hilfe der Heizfunktionen der Neugeboreneneinheit bei einer Zielkörpertemperatur zwischen 38 und 39 °C gehalten.

2.2.4 Anlage der zentralen Zugänge, Messung des Herzzeitvolumens, des Blutdrucks und des zentralen Venendrucks

Die linksseitigen Femoralgefäße des Kaninchens wurden unter aseptischen Bedingungen operativ dargestellt. In die V. femoralis wurde ein 5 F Nabelgefäßkatheter (Sherwood Medical, Tullamore, Irland) 20-21 cm tief eingeführt. Aus früheren Versuchen ist hier eine sichere zentralvenöse Position bekannt. Der Katheter wurde kontinuierlich mit 3 ml/h mit 1 IE/ml Heparin versetzten isotonen NaCl-Lösung gespült. Er diente zur kontinuierlichen Messung des ZVDs und zur Injektion gekühlter isotoner NaCl-Lösung für die Messung des Herzzeitvolumens.

In die A. femoralis wurde ein 3 F Thermodilutionskatheter (Pulsiocath, 7 cm Länge, Pulsion Medical Systems AG, München, Deutschland) eingebracht. Der Katheter wurde kontinuierlich mit 3 ml/h mit 1 IE/ml Heparin versetzten isotonen NaCl-Lösung gespült. Über den Thermodilutionskatheter sollte das Herzzeitvolumen durch transpulmonale Thermodilution bestimmt werden. Hierzu wurden jeweils 2 ml in Eis gelagerter NaCl-Lösung 0,9%/1 IE Heparin/ml) injiziert.

Außerdem wurde mittels Pulskonturanalyse eine kontinuierliche Messung des Herzzeitvolumens durchgeführt (PiCCO plus, Pulsion Medical Systems AG, München, Deutschland). Über dieses System entnahmen wir arterielles Blut für die Blutgasanalysen und es diente zur invasiven Blutdruckmessung.

2.2.5 Trepanation, Messung der zerebralen Perfusion und des zerebralen Sauerstoffpartialdrucks

Zur Messung der zerebralen Gewebeperfusion wurde die Laser-Doppler-Flowmetrie verwendet. Frühere Validierungsversuche zeigten hohe Korrelationen mit länger etablierten Methoden [62]. Sie finden eine breit gefächerte Anwendung in der Messung von Organdurchblutungen, insbesondere im Gehirn [35,47,53]. Wir verwendeten eine kombinierte Laser-Doppler-Sonde (Product-Code: BF/OFT/E, Oxford Optronix Ltd., Oxford, UK) zur Messung der Perfusion, des pO_2 und der Temperatur im Gehirn. Diese Methode liefert Echtzeitergebnisse. Der hier benutzte Begriff der „zerebralen Perfusion“ ist gleichbedeutend mit den Begriffen „mikrovaskulärer Blutfluss“ oder „red blood cell flux“. Über ein Glasfaserkabel wird ein niedrig energetischer Laserstrahl ins 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 aller im Messvolumen befindlichen Blutkörperchen proportional. Somit sind Veränderungen der zerebralen Perfusion messbar, über Absolutzahlen kann keine Aussage getroffen werden.

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

Um die Messgenauigkeit zu erhöhen, wurde von allen Messwerten diejenigen blood perfusion units abgezogen, die nach Versuchsende am Tier ohne Kreislauf noch messbar waren. Anschließend wurden die Einheiten in Prozentwerte umgerechnet und die Werte der ersten Baselinemessung als Referenz gewählt.

Der Sauerstoffpartialdruck im zerebralen Gewebe wurde mit der selben Sonde gemessen. Über ein separates Glasfaserkabel wird das Licht einer LED mit hoher Frequenz übertragen. Der Mikrosensor an der Sondenspitze enthält einen fluoreszierenden Stoff, um Licht einer geeigneten Wellenlänge ins Gewebe abgeben zu können. Das so ausgestrahlte Licht wird von anwesenden Sauerstoffmolekülen abgeschwächt und vom Sensor zurück geleitet. Die Dauer der Fluoreszenz ist umgekehrt proportional zum Sauerstoffpartialdruck und wird vom angeschlossenen Gerät (OxyLab pO_2, Oxford Optronix Ltd., Oxford, UK) in Echtzeit als Absolutwert in mm Hg ausgegeben. Da diese Messung temperaturabhängig ist, misst die verwendete Sonde auch die Temperatur im zerebralen Gewebe.

Zur Messung der zerebralen Perfusion und des zerebralen pO_2 im Gewebe wurde der Kopf des Versuchstiers an einem speziell angefertigten Rahmen mit Schrauben fixiert (Konstruktion und Anfertigung in Zusammenarbeit mit der Wissenschaftlichen Werkstatt Feinwerktechnik, Universität Ulm). Unter aseptischen Bedingungen wurde nach einem Hautschnitt mit einer 6-mm-Kugelfräße unter kontinuierlicher Spülung mit 0,9% NaCl ein Bohrloch durch die Schädelkalotte angelegt, ohne die Dura mater zu verletzen. Die Trepanation erfolgte 0,5 cm rechts lateral der Sutura sagitalis und 0,5 cm kaudal der Sutura coronaria. Die kombinierte Sonde wurde mit Hilfe einer 20-G-Braunüle als Introducer ins Hirnparenchym eingebracht und ebenfalls am Rahmen fixiert. Um die korrekte Lage der Sonde zu prüfen, beatmeten wir für wenige Minuten mit einem FiO_2 von 1,0 und dokumentierten das entsprechende Ansteigen des pO_2 im Gehirn. Es kam dabei zu Anstiegen (ausgehend von circa 18 mm Hg bei Raumluft) auf bis zu 75 mm Hg unter einem FiO_2 von 1,0. Danach wurde die Zunahme der zerebralen Durchblutung durch kurze Hypoventilation geprüft: Nach Halbierung der Atemfrequenz kam es zu Steigerungen der zerebralen Perfusion um circa 200 BPU.

2.3 Eichung der Sensoren und Datenaufzeichnung

Zu Versuchsbeginn wurden alle Drucksensoren durch Zweipunktkalibration mittels eines Quecksilbermanometers geeicht. Vor jedem Teilversuch wurde eine Nullpunktkalibration durchgeführt. Alle Drucksignale (P_{aw}, P_e, arterieller Blutdruck, ZVD) wurden mit Druckwandlern aus dem Monitoring-Kit Transpac® IV (Abbott Critical Care Systems, Sligo, Irland) mit 100 Hertz digitalisiert und mit Hilfe des Gould 5900 Signal Conditioners verstärkt (Gould-Nicolet-Messtechnik, LDS-Group, Royston, UK). Die anderen Signale (Atemgasflow, zerebrale Perfusion, zerebraler Sauerstoffpartialdruck, EKG, Herzfrequenz und Sauerstoffsättigung) wurden an den Datenschnittstellen der oben bezeichneten Geräte abgeleitet, ebenfalls mit 100 Hertz digitalisiert. Die Datenaufzeichnung erfolgte simultan durch das Datenerfassungsprogramm (WinDaq®, DATAQ Instruments Inc., Akron, USA), s. Abb. 1. Die Thermodilutionsmessungen mussten auf Grund der technischen Voraussetzungen separat aufgezeichnet werden (PiCCO plus, Pulsion Medical Systems, München, Deutschland). Täglich erfolgte ein zeitlicher Abgleich der Systeme.

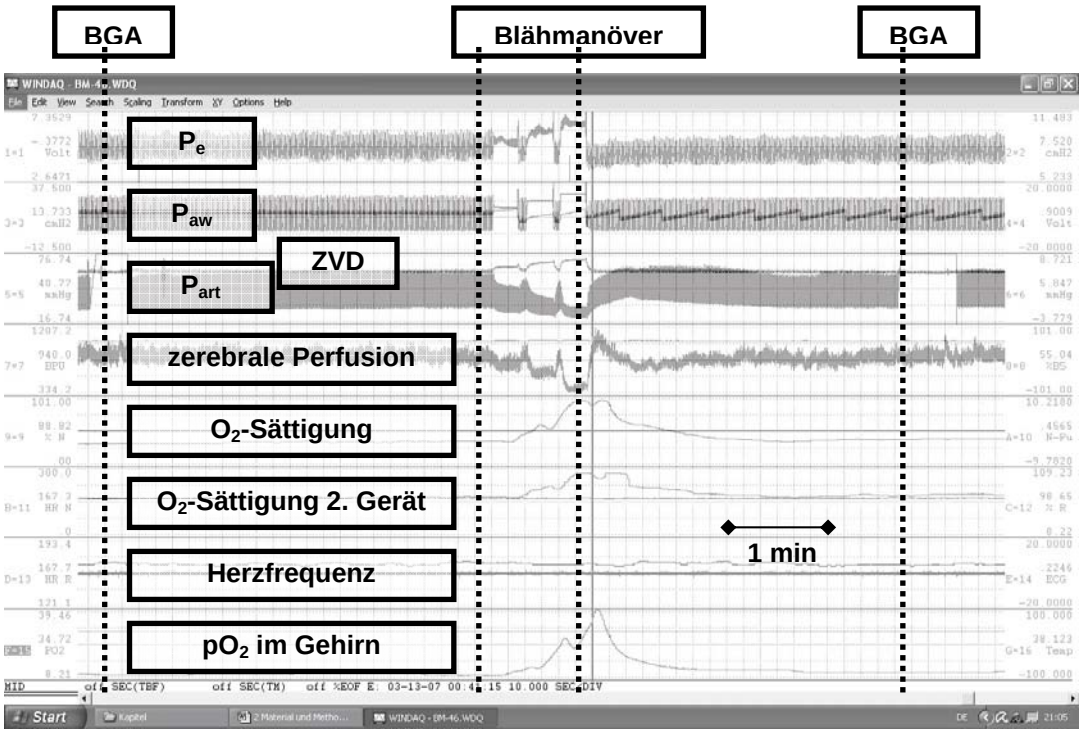

Abb. 1: Aufzeichnung der Daten mittels WinDaq® am Beispiel einer flüssigkeitsgefüllten Lunge. BGA: Blutgasanalyse, Pe: Ösophagusdruck, Paw: Atemwegsdruck, ZVD: zentraler Venendruck, P_{art}: arterieller Blutdruck, pO_2: Sauerstoffpartialdruck, O_2: Sauerstoff, min: Minute

Blutgasanalysen: Erfasst wurden pH-Wert, CO_2-Partialdruck, O_2-Partialdruck, Hämoglobinkonzentration, Anteil des oxygenierten Hämoglobins, Basenüberschuss, Sauerstoffsättigung, Sauerstoffkonzentration, Na^+, K^+, Ca^{2+}, Glukose und Laktat (Omni S6, Roche Diagnostics, Basel, Schweiz). Die Sauerstoffsättigung wurde aufgrund der Kaninchenbluteigenschaften mit einem hierfür speziell eingerichteten separaten Cooximeter gemessen (Omni 3, AVL, Graz, Österreich).

2.4 Versuchsablauf

Die Durchführung des Blähmanöver-Zyklus erfolgte bei jedem Versuchstier an drei verschiedenen Lungenzuständen:

- gesunde Lunge
- lavagierte Lunge: zur Simulation eines Surfactantmangels
- flüssigkeitsgefüllte Lunge: zur Simulation der Situation direkt nach der Geburt; die Lunge ist noch (partiell) mit Fruchtwasser gefüllt

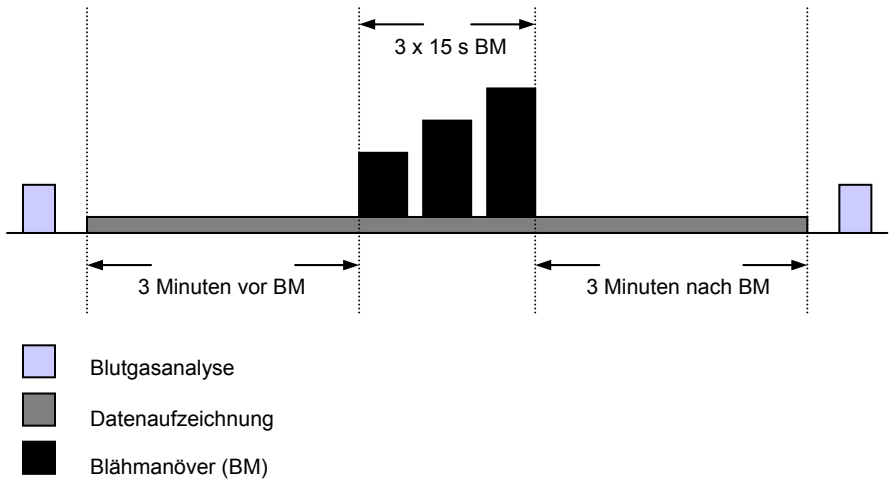

Abb. 2: Ablauf eines Blähmanöver-Zyklus

Ein Zyklus (s. Abb. 2) bestand aus drei jeweils 15 s dauernden Blähmanövern im CPAP-Modus. Der Beatmungsdruck betrug beim ersten Blähmanöver 20 cm H_2O, beim zweiten 25 cm H_2O und wurde beim dritten Blähmanöver auf 30 cm H_2O erhöht. Zwischen den Blähmanövern lag jeweils eine Pause von fünf Sekunden, in

welcher der Beatmungsdruck auf PEEP-Niveau reduziert wurde. Ab drei Minuten vor (= 1. Baseline) und bis drei Minuten nach dem Blähmanöver-Zyklus (= 2. Baseline) wurden alle beschriebenen Parameter aufgezeichnet. Dieser Zyklus wurde gewählt, weil er dem klinischen Vorgehen von Lindner et al. [37] entspricht. Der gesamte Zyklus wurde pro Lungenzustand nach einer Erholungspause von fünf Minuten wiederholt. Jeweils vor Beginn der Aufzeichnung und unmittelbar nach Abschluss erfolgte eine arterielle Blutgasanalyse. Um reflektorische Eigenatmung oder Hustenreflexe zu unterdrücken, relaxierten wir die Tiere viertelstündlich mit 0,1 mg/kg KG Vecuronium (Norcuron®, Organon GmbH, Oberschleißheim, Deutschland). Vor jedem Blähmanöver-Zyklus erfolgte ein Nullabgleich sämtlicher Drucksensoren und eine dreimalige transpulmonale Thermodilutionsmessung zur neuen Eichung.

Versuche an der gesunden Lunge erfolgten mit einer inspiratorischen Sauerstoffkonzentration von 21%. Nach Abschluss dieses Versuchsteils erhöhten wir den FiO_2 auf 1,0 und lavagierten die Lunge mit 15ml/kg KG erwärmter physiologischer Kochsalzlösung, um einen Surfactantmangel zu erzeugen. Die Lösung wurde unter Druckkontrolle über einen Dreiwegehahn direkt in den Tubus appliziert und danach sofort wieder abgesaugt. Die erste broncho-alveoläre Lavage wurde nach zehn Minuten wiederholt. Nach 15 Minuten erfolgte eine arterielle Blutgasanalyse. Im Falle eines $paO_2 < 200$ mm Hg wurde das Protokoll weitergeführt (nächster Blähmanöver-Zyklus), andernfalls erfolgten weitere Lungenlavagen bis zum Erreichen eines $paO_2 < 300$ mm Hg mit sinkender Tendenz (s. Abb. 3). Dieses Vorgehen sollte einen möglichst homogenen Schweregrad der Lungenerkrankung gewährleisten. Der FiO_2 wurde in diesem Versuchsteil so gewählt, dass die Sauerstoffsättigung zwischen 60 und 70% lag.

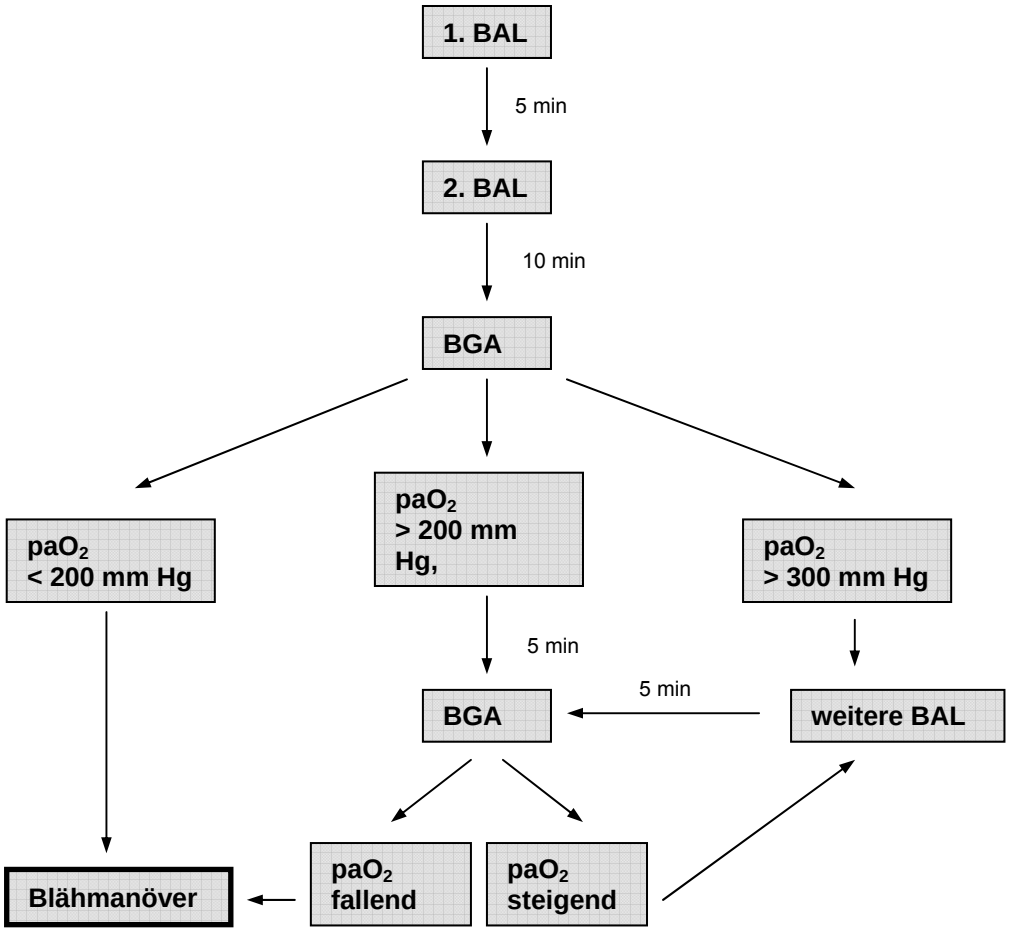

Abb. 3: Bronchoalveoläre Lavage (BAL): Vorgehen zur Vorbereitung des 2. Versuchsteils (Surfactantmangel). BGA: Blutgasanalyse, paO_2: arterieller Sauerstoffpartialdruck, mm Hg: Millimeter Quecksilbersäule

In Vorbereitung des dritten Versuchsteils wurde die Lunge über den Endotrachealtubus mit 10 ml/kg KG erwärmter Kochsalzlösung zur Simulation einer partiell mit Fruchtwasser gefüllten Lunge befüllt. Um einheitliche funktionelle Einschränkungen zu gewährleisten, wurde mit den Aufzeichnungen erst begonnen, wenn die arterielle Sauerstoffsättigung unter 50% lag. Dieses Vorgehen sollte den Zustand eines Neugeborenen unmittelbar nach der Geburt simulieren: Die Lunge ist dabei partiell mit Fruchtwasser gefüllt, außerdem besteht meist eine Hypoxämie.

Nach Abschluss der Messungen wurden die Kaninchen mit einer intravenösen Dosis von 50 mg Thiopental (Trapanal®, Altana Pharma GmbH, Konstanz, Deutschland) getötet.

2.5 Berechnungen

Pro Tier und Lungenzustand wurde jede Sekunde ein Wert jedes Parameters aus zwei Zyklen gemittelt und in die Gesamtauswertung eingebracht (s. Abb. 4). Zyklus B wurde nach einer Wartezeit von fünf Minuten durchgeführt. Es bestanden jeweils gleiche Ausgangsbedingungen für die Baselinemessungen.

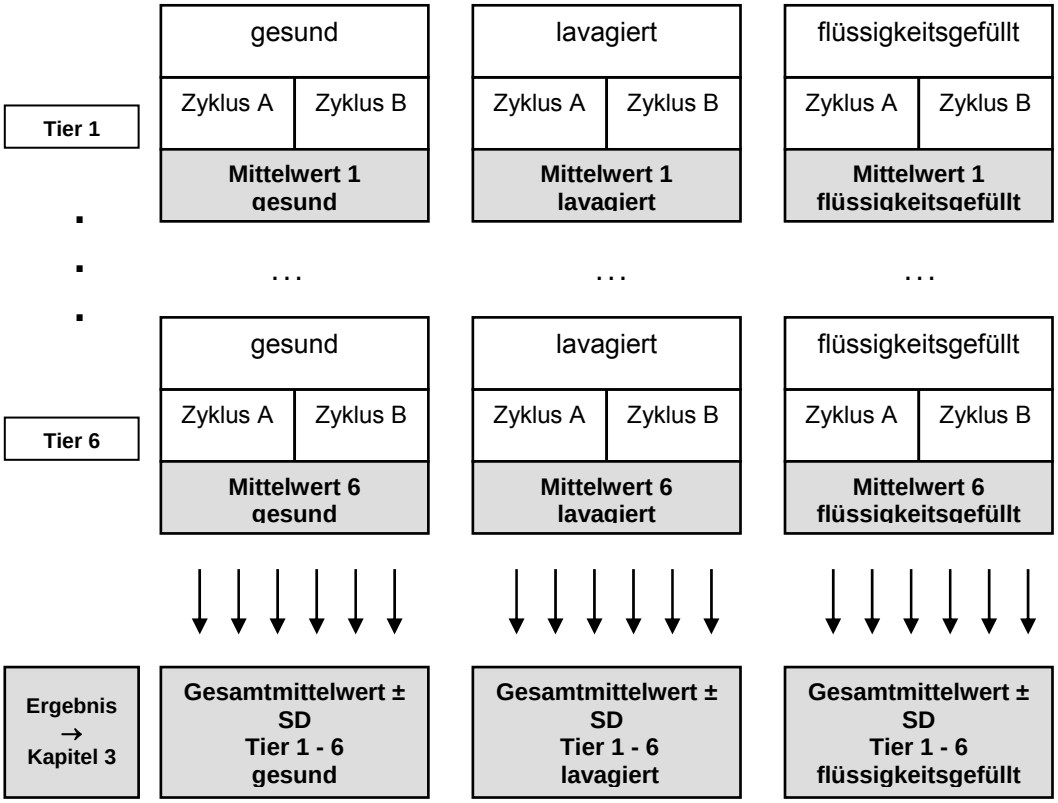

Abb. 4: Schematische Darstellung der Datenverarbeitung. SD: Standardabweichung

2.5.1 Berechnung der Lungencompliance

Als Berechnungsgrundlage dienten die mittels des Datenerfassungsprogramms dokumentierten Werte Atemgasflow, Atemwegsdruck, Ösophagusdruck sowie das Körpergewicht des Tiers. Mit Hilfe eines Computerprogramms zur Auswertung von Lungenfunktionsdaten (PFTDAT by Nelson Claure, University of Miami, School of Medicine, Miami, USA) erhoben wir die genannten Daten von jeweils zehn Atemzügen pro Lungenzustand und Tier und errechneten daraus für jeden Lungenzustand einen Mittelwert der dynamischen Compliance. Verwendung fand die inspiratorische Compliance C_i. Das Programm arbeitet nach dem Prinzip der Bewegungsgleichung (equation of motion) [44].

$$P = V_t / C + V' \bullet R + P_0$$

P = Beatmungsdruck [cm H_2O]

R = Atemwegswiderstand [cm H_2O/l/min]

V’ = Flow [l/min]

C = Compliance [l/cm H_2O/kg KG]

V_t = Tidalvolumen [l/kg KG]

P_0 = PEEP [cm H_2O]

2.6 Auswertung und Statistik

Wesentliche Zielkriterien dieser Studie waren die Änderungen der Hämodynamik während des Blähmanövers. Bezüglich der Herzzeitvolumenmessung erwies sich die Pulskonturanalyse jedoch für die Fragestellung methodisch als ungeeignet und konnte nicht als Zielkriterium aufrecht erhalten werden. Es verbleiben die weiteren Zielkriterien arterieller Blutdruck, zentraler Venendruck, arterielle Oxygenierung, pH-Wert, CO_2-Partialdruck, O_2-Partialdruck, Herzfrequenz, zerebrale Durchblutung und zerebrale Oxygenierung. Der Verlauf dieser Parameter wird graphisch dargestellt, Veränderungen als prozentuale Änderungen beschrieben. Hierbei wurden einerseits die Veränderungen zur 1. Baseline erfasst, andererseits wurden die Werte bei jeweils gleicher Beatmungsdruckstufe, aber unterschiedlicher Lungencompliance verglichen. Alle Daten wurden als Mittelwert ± Standardabweichung angegeben. Die Blutgasanalysen wurden jeweils *nach* dem Versuch mit dem Ergebnis *vor* dem Versuch verglichen. Auf weiter führende statistische Auswertungen wurde in Anbetracht des deskriptiven Charakters der Studie und der geringen Fallzahl gänzlich verzichtet.

Der Versuchsablauf wurde so gewählt, da er dem klinischen Vorgehen bei der Neugeborenenversorgung nach Lindner [37] entspricht. Problematisch scheint die durchgeführte Wiederholung der gesamten Zyklen nach einer Erholungszeit. Die Resultate stellen somit streng genommen keine unabhängigen Variablen mehr dar, es handelt sich um eine verbundene Messreihe. Für unsere Auswertung wurden dennoch aus den Zyklen A und B Mittelwerte gebildet. Allerdings waren die Tiere nach der Erholungszeit zu den Ausgangsbedingungen zurück gekehrt, so dass die Gefahr von Sequenzeffekten eher gering erscheint.

3. Ergebnisse

3.1 Lungencompliance

Tab. 1: Übersicht über die errechnete Lungencompliance [ml/cm H_2O/kg KG]. MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung

Ausgangsbedingungen Lunge	*inspiratorische Compliance MW ± SD*	*relative Verminderung im Vergleich zur gesunden Lunge MW ± SD*
Gesund	1,70 ± 0,96	
Lavagiert	0,63 ± 0,17	-62,95% ± 10,05
Flüssigkeitsgefüllt	0,54 ± 0,09	-68,43% ± 5,53

Tabelle 1 zeigt, dass durch die bronchoalveoläre Lavage bzw. durch die Flüssigkeitsfüllung der Lunge die gewünschte Reduktion der Lungencompliance erreicht wurde.

3.2 mittlerer arterieller Blutdruck

Exemplarisch wird am Beispiel des mittleren arteriellen Blutdrucks der gesamte Versuchsablauf für jedes einzelne Tier graphisch demonstriert. Zwischen den Zyklen A und B liegt eine Erholungspause von fünf Minuten.

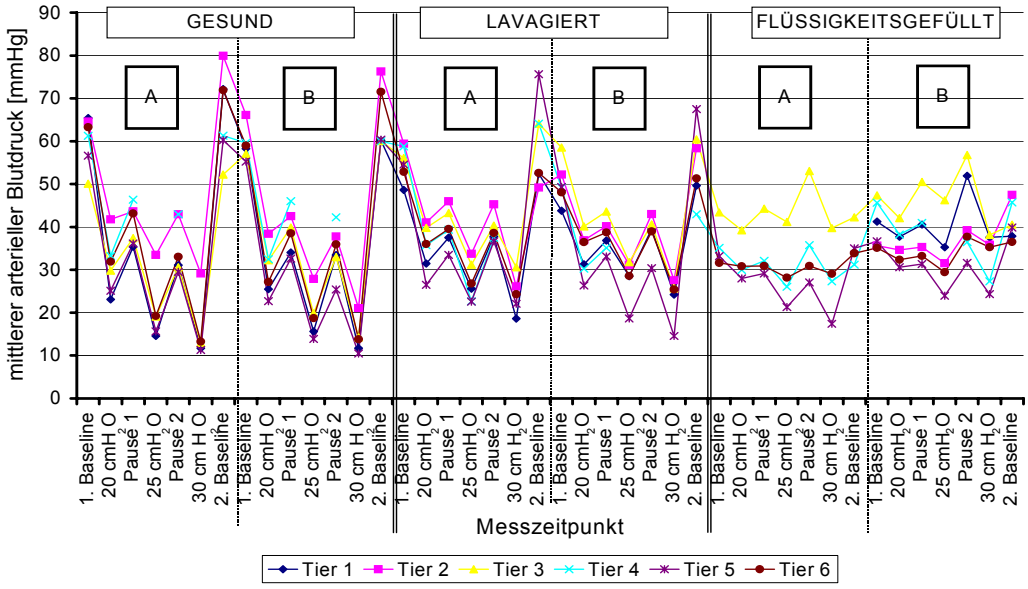

Abb. 5: Chronologischer Verlauf des mittleren arteriellen Blutdrucks in mm Hg (Millimeter Quecksilbersäule), (Mittelwerte der letzten 5 s des Messzeitraums). mm Hg: Millimeter Quecksilbersäule, cm H_2O: Zentimeter Wassersäule

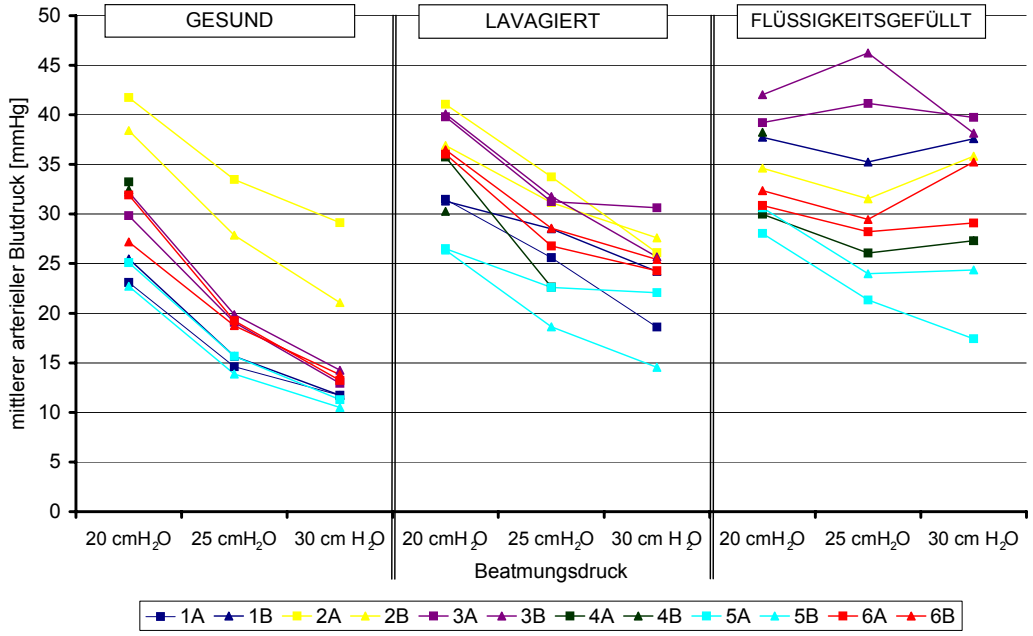

Abb. 6: Verlauf des mittleren arteriellen Blutdrucks in mm Hg (Millimeter Quecksilbersäule) unter ansteigenden Beatmungsdruckstufen in cm H_2O (Zentimeter Wassersäule) unter dem jeweiligen Lungenzustand (Mittelwerte der letzten 5 s des Messzeitraums). 1A: 1. Messung Tier 1, 1B: 2. Messung Tier 1 usw.

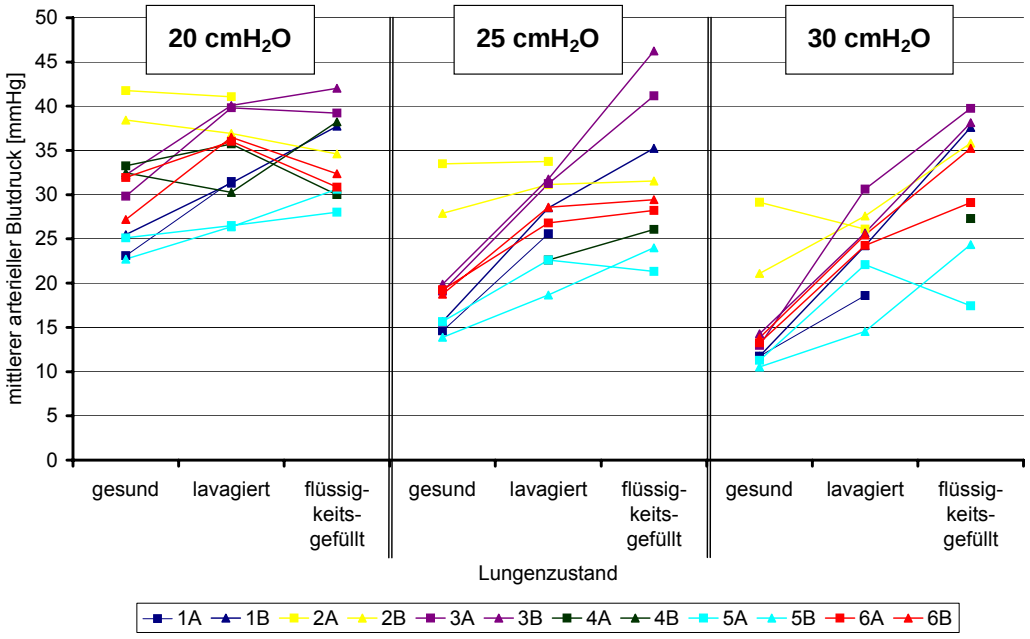

Abb. 7: Verlauf des mittleren arteriellen Blutdrucks in mm Hg (Millimeter Quecksilbersäule) unter den drei verschiedenen Lungenzuständen und jeweils identischem Beatmungsdruck in cm H_2O (Zentimeter Wassersäule), Mittelwerte der letzten 5 s des Messzeitraums. 1A: 1. Messung Tier 1, 1B: 2. Messung Tier 1 usw.

Die folgenden Graphiken enthalten zu jeder Sekunde des Messzeitraums (vgl. Abb. 4) den Mittelwert des jeweils gemessenen Parameters aller sechs Versuchstiere, wenn nicht anders angegeben. Der Fehlerbalken entspricht der zugehörigen Standardabweichung und wird zur Wahrung der Übersicht nur zu jeder fünften Sekunde angezeigt.

Die Zahlen in den Tabellen beziehen sich auf die letzten 5 s jedes Messintervalls. Diese Zeitspanne wurde gewählt, da die beobachteten Veränderungen in den letzten Sekunden am deutlichsten waren. Prozentangaben verstehen sich als Abweichung zum Mittelwert der letzten 5 s der Messwerte unter Baselinebedingungen.

Alle Tiere überlebten die Experimente, allerdings konnten nicht alle Ergebnisse in die Auswertung einfließen: Ein Tier wurde vor dem letzten Versuchsteil mit Katecholaminen behandelt und ist in diesem Teilversuch nicht mehr vergleichbar. Bei den ersten beiden Versuchstieren entstanden erhebliche Schwierigkeiten bei der Messung des Sauerstoffpartialdrucks im Gehirn. Außerdem kam es in einem letzten Versuchsteil zum Ausfall der ösophagealen Druckmessung. Bei einem weiteren Tier gelang aus technischen Gründen in den ersten Versuchsteilen die Beatmung nicht mit höheren Druckstufen (25 und 30 cm H_2O).

3.2.1 gesunde Lunge

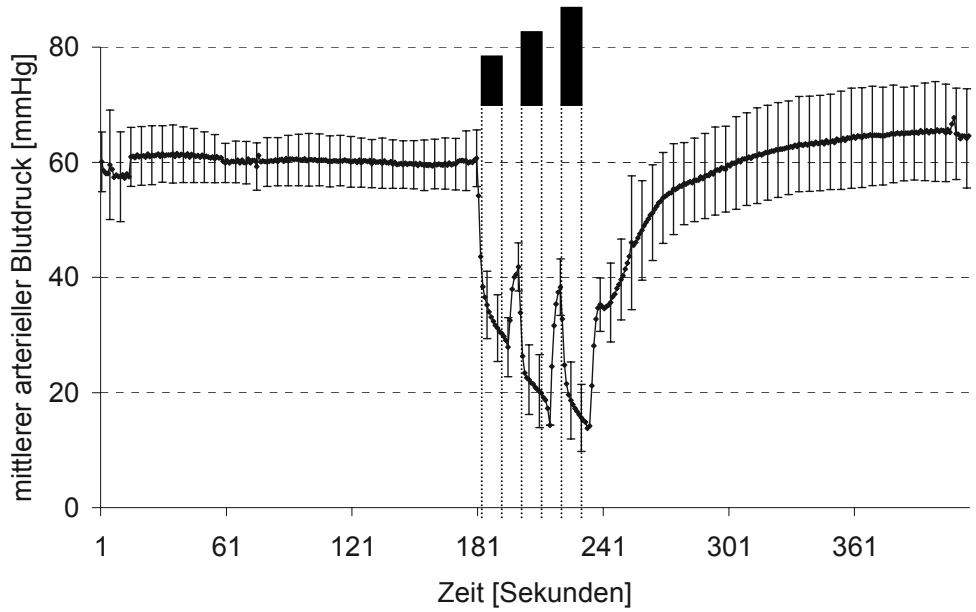

Abb. 8: Verlauf des mittleren arteriellen Blutdrucks in mm Hg (Millimeter Quecksilbersäule), (Mittelwerte ± SD). Die vertikalen Balken symbolisieren den ansteigenden Beatmungsdruck während der drei Blähmanövers (je 15 Sekunden 20, 25, 30 cm H_2O). SD: Standardabweichung, cm H_2O: Zentimeter Wassersäule

Im Verlauf des Experiments kam es zu starken Abfällen des mittleren arteriellen Blutdrucks während des Blähmanövers. Bei dieser Messung fiel der Blutdruck um 49,9% (Beatmungsdruck: 20 cm H_2O), bzw. um 68,4% (Beatmungsdruck: 25 cm H_2O) und 74,9% (Beatmungsdruck: 30 cm H_2O) ab. In den 5-s-Pausen zwischen den Blähmanövern wurde eine geringfügige Erholung beobachtet, jedoch wurden die Ausgangswerte bei weitem nicht erreicht. Die Blutdruckwerte erreichten erst ca. eine Minute nach den Blähmanövern wieder das Ausgangsniveau und lagen in den letzten Sekunden der 2. Baseline 7,1% über dem Ausgangswert. Die Größe des Blutdruckabfalls war relativ uniform, d.h. die Varianz dieser Messgröße relativ gering.

3.2.2 lavagierte Lunge

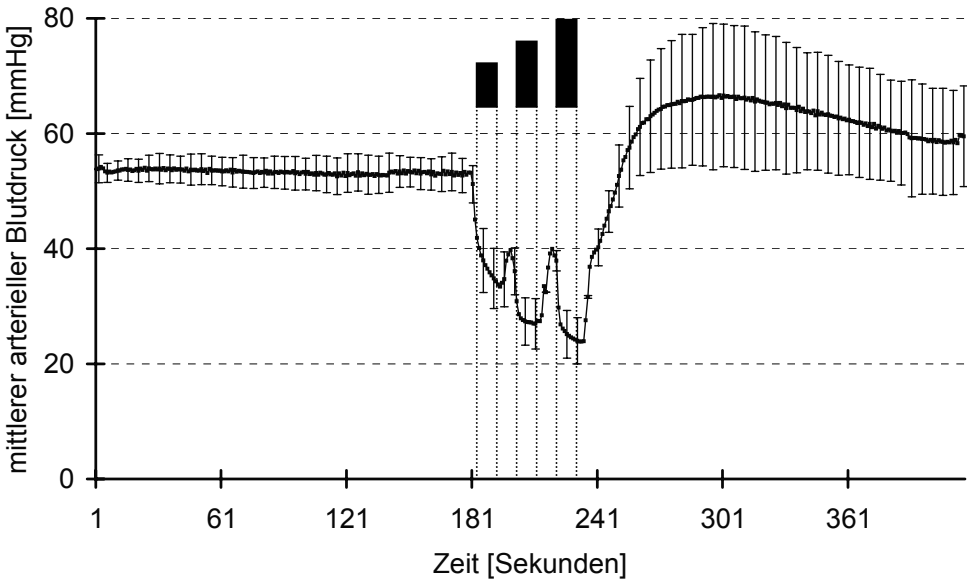

Abb. 9: Verlauf des mittleren arteriellen Blutdrucks in mm Hg (Millimeter Quecksilbersäule), (Mittelwerte ± SD). Die vertikalen Balken symbolisieren den ansteigenden Beatmungsdruck während der drei Blähmanöver (je 15 Sekunden 20, 25, 30 cm H_2O). SD: Standardabweichung, cm H_2O: Zentimeter Wassersäule

Im Verlauf des Experiments kam es zu deutlichen Abfällen des mittleren arteriellen Blutdrucks während des Blähmanövers. Bei dieser Messung fiel der Blutdruck um 35,3% (Beatmungsdruck: 20 cm H_2O), bzw. um 48,3% (Beatmungsdruck: 25 cm H_2O) und 54,8% (Beatmungsdruck: 30 cm H_2O) ab. In den 5-s-Pausen zwischen den Blähmanövern wurde eine geringfügige Erholung beobachtet, jedoch wurden die Ausgangswerte bei weitem nicht erreicht. Die Blutdruckwerte zeigten nach den Blähmanövern zunächst eine überschießende Reaktion und lagen in den letzten Sekunden der 2. Baseline 11,2% über der 1. Baseline. Während der zweiten Baselinemessung fand sich allerdings eine größere Streuung, zwei Tiere lagen hier sogar unter dem Ausgangswert. In der Ausprägung des Blutdruckabfalls fand sich dagegen nur eine geringe Varianz.

3.2.3 flüssigkeitsgefüllte Lunge

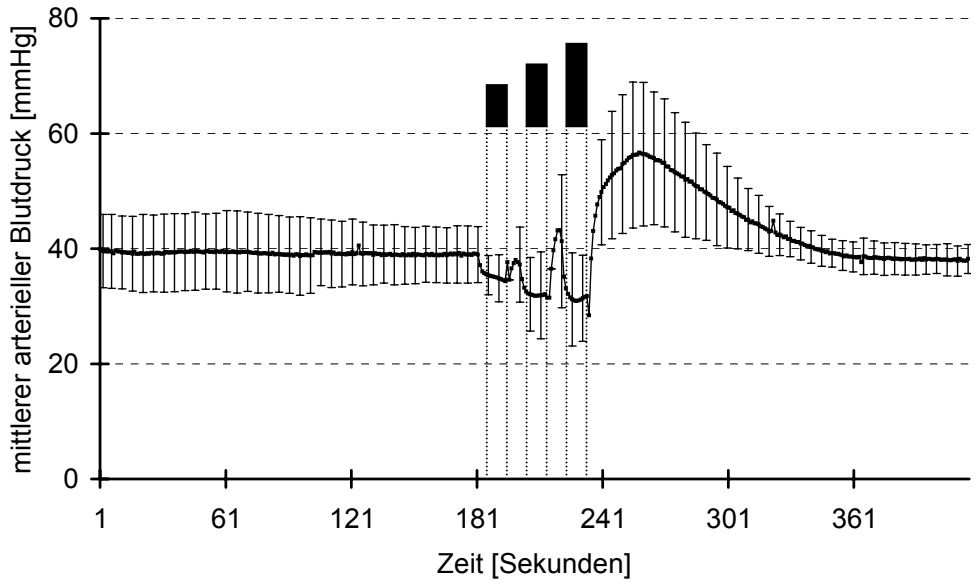

Abb. 10: Verlauf des mittleren arteriellen Blutdrucks in mm Hg (Millimeter Quecksilbersäule), (Mittelwerte ± SD). Die vertikalen Balken symbolisieren den ansteigenden Beatmungsdruck während der drei Blähmanöver (je 15 Sekunden 20, 25, 30 cm H_2O). SD: Standardabweichung, cm H_2O: Zentimeter Wassersäule

Der mittlere arterielle Blutdruck war vor dem Blähmanöver beeinträchtigt (niedriger als zuvor bei gesunder bzw. lavagierter Lunge). Im Verlauf des Experiments kam es zu Abfällen des mittleren arteriellen Blutdrucks während des Blähmanövers. Bei dieser Messung fiel der Blutdruck um 17,1% (Beatmungsdruck: 20 cm H_2O), bzw. um 25,3% (Beatmungsdruck: 25 cm H_2O) und 27,3% (Beatmungsdruck: 30 cm H_2O) ab. In den 5-s-Pausen zwischen den Blähmanövern erholten sich die Blutdruckwerte, die Ausgangswerte wurden erreicht. Die Blutdruckwerte zeigten nach den Blähmanövern zunächst eine überschießende Reaktion, erreichten ihren höchsten Wert innerhalb der ersten Minute nach den Blähmanövern bei 134,4% des Ausgangswerts und lagen in den letzten Sekunden der 2. Baseline 5,5% unter den Werten der 1. Baselinemessung. In diesem Messintervall fand sich allerdings eine größere Streuung. In der Ausprägung des Blutdruckabfalls fand sich dagegen nur eine relativ geringe Varianz.

3.2.4 relative Veränderungen

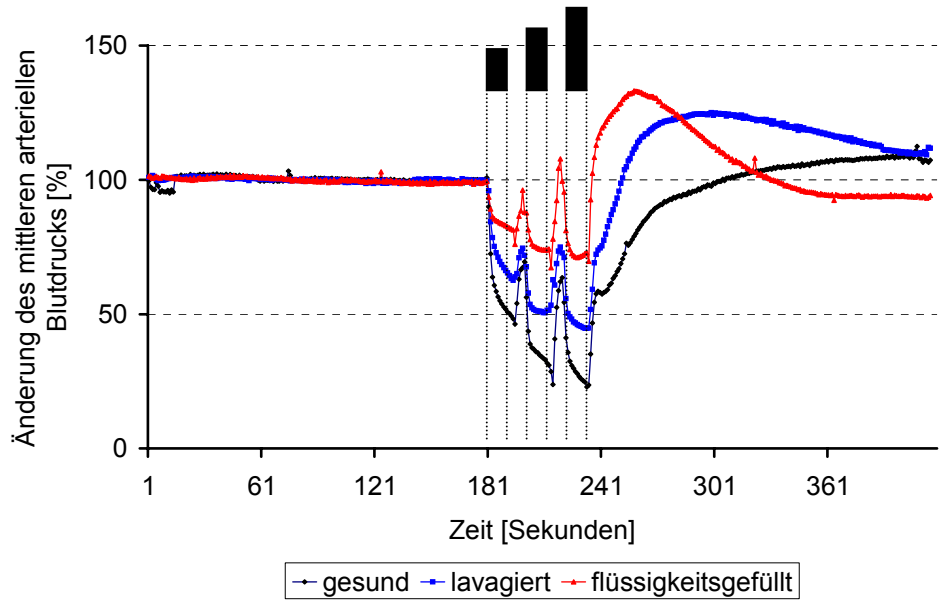

Abb. 11: Änderungen des mittleren arteriellen Blutdrucks im Vergleich zur 1. Baseline in % (Mittelwerte). Die vertikalen Balken symbolisieren den ansteigenden Beatmungsdruck während der drei Blähmanöver (je 15 Sekunden 20, 25, 30 cm H_2O). cm H_2O: Zentimeter Wassersäule

Abb. 11 zeigt den Blutdruckverlauf der unterschiedlichen Versuchsteile als prozentuale Änderung in der Relation zur Baseline. Der Mittelwert der 1. Baseline entspricht 100%. Dabei wird anschaulich, dass bei den Situationen mit reduzierter Lungencompliance der Blutdruckabfall während des Blähmanövers deutlich schwächer ausfiel. Auffallend ist außerdem, dass sich die niedrigsten Blutdruckwerte im Modell der lavagierten und flüssigkeitsgefüllten Lungen nur sehr unwesentlich unterschieden. Der Blutdruckanstieg unmittelbar nach dem Blähmanöver fiel dagegen besonders stark im Versuchsteil mit den flüssigkeitsgefüllten Lungen aus. Höherer Beatmungsdruck führte, besonders an der gesunden Lunge, zu stärkerem Blutdruckabfall. Allen drei Versuchsteilen ist gemeinsam, dass die niedrigsten Blutdruckwerte in den jeweils letzten Sekunden auftraten.

In der Situation mit gesunder Lunge wurden die höchsten Baselineblutdruckwerte gemessen, die flüssigkeitsgefüllten Lungen erreichten das niedrigste Ausgangsniveau.

Tab. 2: Mittelwerte ± Standardabweichung (SD) der letzten 5 Sekunden (s) jedes Messintervalls des mittleren arteriellen Blutdrucks in Millimeter Quecksilbersäule [mm Hg], Veränderungen zur 1. Baseline (%). cm H_2O: Zentimeter Wassersäule.

Ausgangsbedingungen, Lunge...	*Messintervall (letzte 5 s)*	*Mittelwert ± SD*	*Abweichung zur 1. Baseline ± SD*
gesund	1. Baseline	60,19 ± 0,33	
	20 cm H_2O	30,17 ± 0,80	-49,88% ± 1,33
	25 cm H_2O	19,03 ± 1,16	-68,38% ± 1,93
	30 cm H_2O	15,12 ± 0,87	-74,88% ± 1,44
	2. Baseline	64,44 ± 0,31	+7,06% ± 0,52
lavagiert	1. Baseline	53,05 ± 0,27	
	20 cm H_2O	34,33 ± 0,79	-35,30% ± 1,49
	25 cm H_2O	27,43 ± 0,60	-48,29% ± 1,13
	30 cm H_2O	23,96 ± 0,15	-54,84% ± 0,28
	2. Baseline	59,00 ± 0,66	+11,21% ± 1,24
flüssigkeitsgefüllt	1. Baseline	40,00 ± 0,11	
	20 cm H_2O	33,17 ± 0,25	-17,07% ± 0,63
	25 cm H_2O	29,89 ± 0,05	-25,28% ± 0,13
	30 cm H_2O	29,09 ± 0,28	-27,28% ± 0,70
	2. Baseline	37,79 ± 0,13	-5,51% ± 0,33

Tab. 3: relative Änderungen des mittleren arteriellen Blutdrucks gegenüber der 1. Baseline (=100%) unter den verschiedenen Ausgangsbedingungen. cm H_2O: Zentimeter Wassersäule, SD: Standardabweichung, s: Sekunden

Messintervall (letzte 5 s)	*Ausgangsbedingungen, Lunge...*	*Abweichung zur 1. Baseline ± SD*
20 cm H_2O	gesund	-49,88% ± 1,33
	lavagiert	-35,30% ± 1,49
	flüssigkeitsgefüllt	-17,07% ± 0,63
25 cm H_2O	gesund	-68,38% ± 1,93
	lavagiert	-48,29% ± 1,13
	flüssigkeitsgefüllt	-25,28% ± 0,13
30 cm H_2O	gesund	-74,88% ± 1,44
	lavagiert	-54,84% ± 0,28
	flüssigkeitsgefüllt	-27,28% ± 0,70
2. Baseline	gesund	+7,06% ± 0,52
	lavagiert	+11,21% ± 1,24
	flüssigkeitsgefüllt	-5,51% ± 0,33

3.3 Herzfrequenz

3.3.1 gesunde Lunge

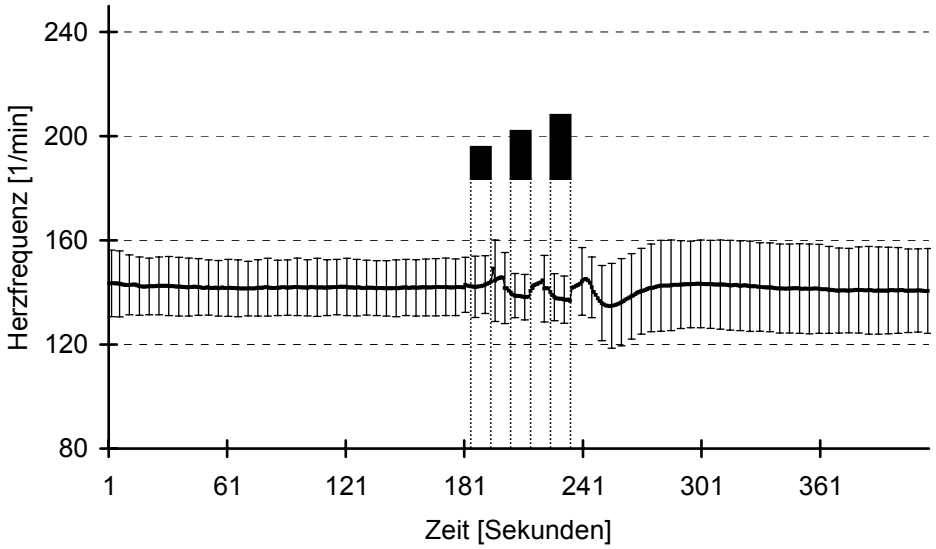

Abb. 12: Verlauf der Herzfrequenz (Mittelwerte ± SD). Die vertikalen Balken symbolisieren den ansteigenden Beatmungsdruck während der drei Blähmanöver (je 15 Sekunden 20, 25, 30 cm H_2O). 1/min: pro Minute. SD: Standardabweichung, cm H_2O: Zentimeter Wassersäule

Im Verlauf des Experiments kam es zu geringfügigen Änderungen der Herzfrequenz während des Blähmanövers (Reduktion um 3,3% während der höchsten Beatmungsdruckstufe). In den 5-s-Pausen zwischen den Blähmanövern wurde eine Erholung auf Ausgangswerte beobachtet. Im Anschluss an das Blähmanöver blieb die Herzfrequenz konstant. Die Varianz der Messwerte war gering.

3.3.2 lavagierte Lunge

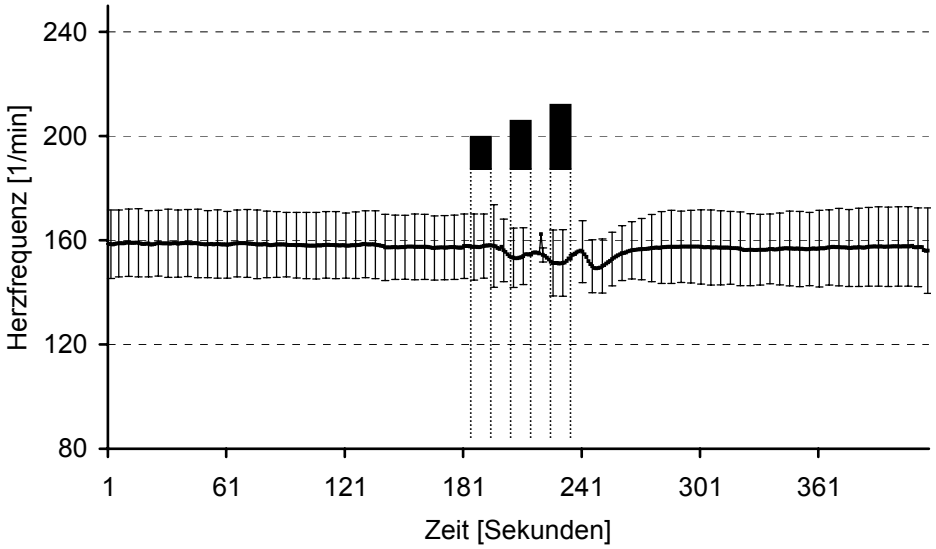

Abb. 13: Verlauf der Herzfrequenz (Mittelwerte ± SD). Die vertikalen Balken symbolisieren den ansteigenden Beatmungsdruck während der drei Blähmanöver (je 15 Sekunden 20, 25, 30 cm H_2O). 1/min: pro Minute. SD: Standardabweichung, cm H_2O: Zentimeter Wassersäule

Im Verlauf des Experiments verminderte sich die Herzfrequenz geringfügig während des Blähmanövers, maximal um sechs Schläge pro Minute (-3,5%) bei der höchsten Beatmungsdruckstufe. In den 5-s-Pausen zwischen den Blähmanövern kam es zu einer Erholung, die Ausgangswerte wurden nahezu erreicht. Im Anschluss an das Blähmanöver blieb die Herzfrequenz konstant. Die Varianz der Messwerte war gering.

3.3.3 flüssigkeitsgefüllte Lunge

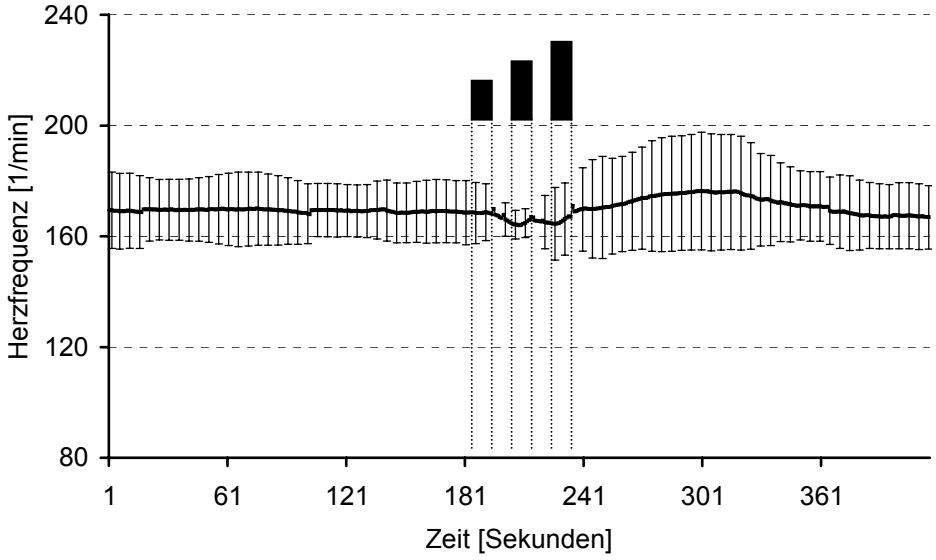

Abb. 14: Verlauf der Herzfrequenz (Mittelwerte ± SD). Die vertikalen Balken symbolisieren den ansteigenden Beatmungsdruck während der drei Blähmanöver (je 15 Sekunden 20, 25, 30 cm H_2O). 1/min: pro Minute. SD: Standardabweichung, cm H_2O: Zentimeter Wassersäule

Im Verlauf des Experiments waren kaum Änderungen der Herzfrequenz während des Blähmanövers nachweisbar. Im Anschluss an das Blähmanöver stieg die Herzfrequenz leicht an, allerdings kehrte sie zum Ende der 2. Baselinemessung wieder auf das Ausgangsniveau zurück. In diesem Versuchsteil wurde eine etwas größere Varianz gefunden.

3.3.4 relative Veränderungen

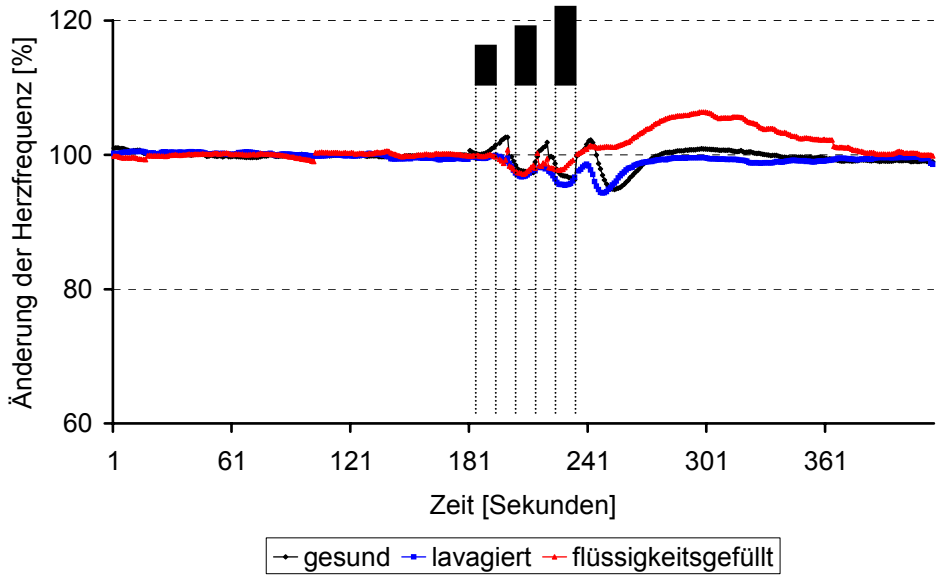

Abb. 15: Änderungen der Herzfrequenz im Vergleich zur 1. Baseline in % (Mittelwerte). Die vertikalen Balken symbolisieren den ansteigenden Beatmungsdruck während der drei Blähmanöver (je 15 Sekunden 20, 25, 30 cm H_2O). cm H_2O: Zentimeter Wassersäule

Abb. 15 zeigt den Verlauf der Herzfrequenz der unterschiedlichen Versuchsteile als prozentuale Änderung in der Relation zur Baseline. Der Mittelwert der 1. Baseline entspricht 100%. Die Unterschiede im Verlauf der Herzfrequenz während des Blähmanövers sind bei den verschiedenen Zuständen gering. Auf einen Beatmungsdruck von 20 cm H_2O reagierten die Tiere kaum mit Frequenzänderungen. In den Versuchsteilen mit den gesunden und lavagierten Lungen wurden die stärksten Depressionen bei der höchsten Druckstufe beobachtet. Lediglich im Versuchsteil mit den flüssigkeitsgefüllten Lungen änderte sich die Herzfrequenz unter der höchsten Beatmungsdruckstufe praktisch nicht. Im Anschluss an das Blähmanöver kam es in diesem Versuchsteil zu einer passageren Frequenzerhöhung auf maximal 177 Schläge pro Minute (+6,4%).

Tab. 4: Mittelwerte ± Standardabweichung (SD) der letzten 5 Sekunden (s) jedes Messintervalls der Herzfrequenz [1/min], Veränderungen zur 1. Baseline (%). cm H_2O: Zentimeter Wassersäule, s: Sekunden

Ausgangsbedingungen, Lunge...	*Messintervall (letzte 5 s)*	*Mittelwert ± SD*	*Abweichung zur 1. Baseline ± SD*
gesund	1. Baseline	141,98 ± 0,07	
	20 cm H_2O	143,33 ± 0,56	+0,95% ± 0,39
	25 cm H_2O	138,71 ± 1,02	-2,31% ± 0,71
	30 cm H_2O	137,33 ± 0,17	-3,28% ± 0,12
	2. Baseline	140,63 ± 0,11	-0,95% ± 0,08
lavagiert	1. Baseline	157,22 ± 0,07	
	20 cm H_2O	157,88 ± 0,20	+0,42% ± 0,13
	25 cm H_2O	154,24 ± 0,51	-1,90% ± 0,32
	30 cm H_2O	151,79 ± 0,72	-3,45% ± 0,46
	2. Baseline	156,87 ± 0,70	-0,23% ± 0,45
flüssigkeitsgefüllt	1. Baseline	166,29 ± 0,12	
	20 cm H_2O	166,21 ± 0,23	-0,05% ± 0,14
	25 cm H_2O	162,80 ± 0,75	-2,10% ± 0,45
	30 cm H_2O	164,21 ± 0,73	-1,25% ± 0,44
	2. Baseline	166,38 ± 0,04	+0,05% ± 0,02

Tab. 5: relative Änderungen der Herzfrequenz gegenüber der 1. Baseline (=100%) unter den verschiedenen Ausgangsbedingungen. cm H_2O: Zentimeter Wassersäule, SD: Standardabweichung, s: Sekunden

Messintervall (letzte 5 s)	*Ausgangsbedingungen, Lunge...*	*Abweichung zur 1. Baseline ± SD*
20 cm H_2O	gesund	+0,95% ± 0,39
	lavagiert	+0,42% ± 0,13
	flüssigkeitsgefüllt	-0,05% ± 0,14
25 cm H_2O	gesund	-2,31% ± 0,71
	lavagiert	-1,90% ± 0,32
	flüssigkeitsgefüllt	-2,10% ± 0,45
30 cm H_2O	gesund	-3,28% ± 0,12
	lavagiert	-3,45% ± 0,46
	flüssigkeitsgefüllt	-1,25% ± 0,44
2. Baseline	gesund	-0,95% ± 0,08
	lavagiert	-0,23% ± 0,45
	flüssigkeitsgefüllt	+0,05% ± 0,02

3.4 zentraler Venendruck

3.4.1 gesunde Lunge

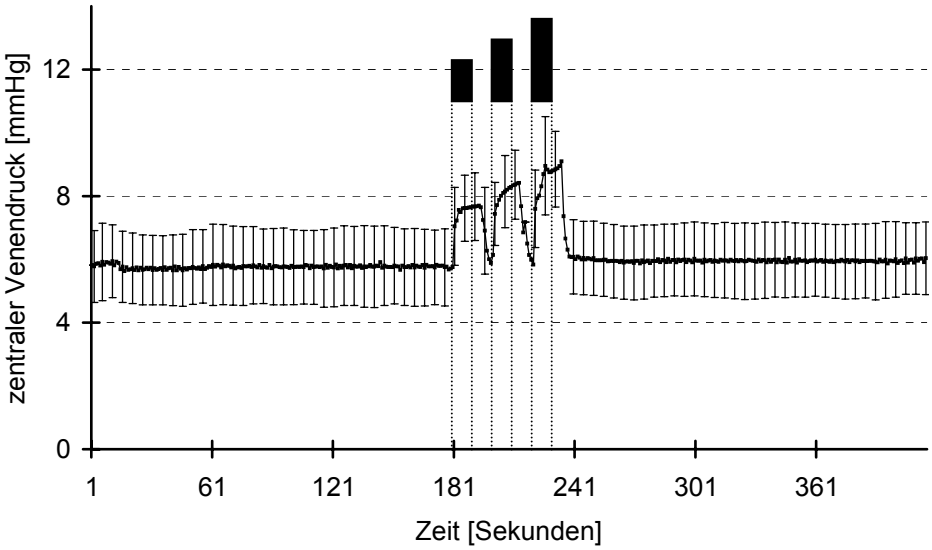

Abb. 16: Verlauf des zentralen Venendrucks (Mittelwerte ± SD). Die vertikalen Balken symbolisieren den ansteigenden Beatmungsdruck während der drei Blähmanöver (je 15 Sekunden 20, 25, 30 cm H_2O). mm Hg: Millimeter Quecksilbersäule, SD: Standardabweichung, cm H_2O: Zentimeter Wassersäule

Im Verlauf des Experiments kam es zur Erhöhung des zentralen Venendrucks um maximal 3,1 mm Hg während des Blähmanövers. In den letzten Sekunden wurden dabei die höchsten Werte gemessen. Bei dieser Messung nahm der zentrale Venendruck um 33,9% (Beatmungsdruck: 20 cm H_2O), bzw. um 43,8% (Beatmungsdruck: 25 cm H_2O) und 54,5% (Beatmungsdruck: 30 cm H_2O) zu. In den 5-s-Pausen zwischen den Blähmanövern wurde eine Erholung beobachtet, die Ausgangswerte wurden teilweise erreicht. Unmittelbar nach den Blähmanövern fiel der ZVD wieder auf Baselinewerte ab und blieb konstant. Die Größe der Drucksteigerung war relativ uniform, d.h. die Varianz dieser Messgröße war relativ gering.

3.4.2 lavagierte Lunge

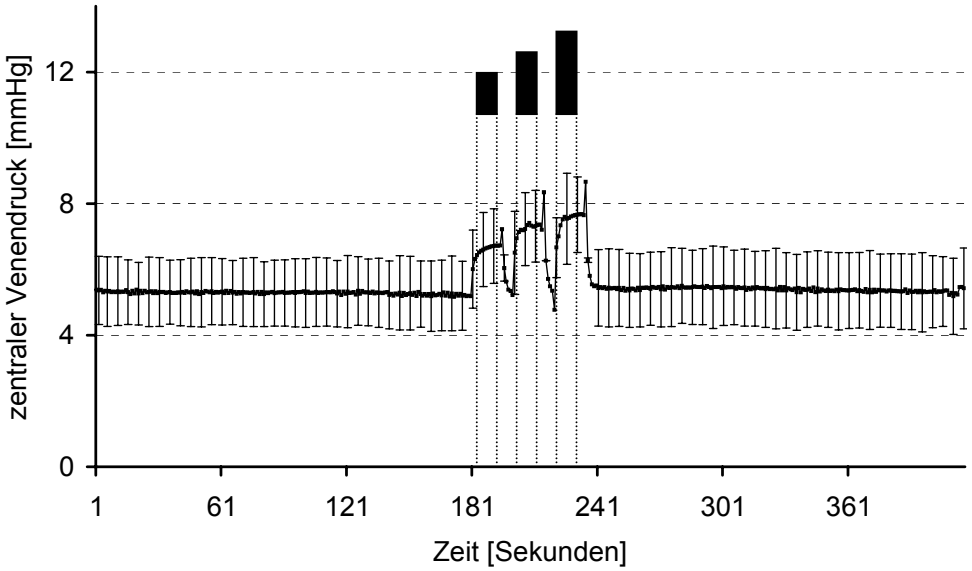

Abb. 17: Verlauf des zentralen Venendrucks (Mittelwerte ± SD). Die vertikalen Balken symbolisieren den ansteigenden Beatmungsdruck während der drei Blähmanöver (je 15 Sekunden 20, 25, 30 cm H_2O). mm Hg: Millimeter Quecksilbersäule, SD: Standardabweichung, cm H_2O: Zentimeter Wassersäule

Im Verlauf des Experiments nahm der zentralen Venendrucks während des Blähmanövers um maximal 2,5 mm Hg zu. In den letzten Sekunden wurden dabei die höchsten Werte gemessen. Die relativen Änderungen bei dieser Messung betrugen +29,2% (Beatmungsdruck: 20 cm H_2O), bzw. +40,6% (Beatmungsdruck: 25 cm H_2O) und +47,5% (Beatmungsdruck: 30 cm H_2O). In den 5-s-Pausen zwischen den Blähmanövern zeigte sich eine Erholung, die Ausgangswerte wurden teilweise erreicht. Unmittelbar nach den Blähmanövern fiel der ZVD wieder auf Baselinewerte ab. Die Größe der Drucksteigerung war relativ uniform, d.h. die Varianz dieser Messgröße war relativ gering.

3.4.3 flüssigkeitsgefüllte Lunge

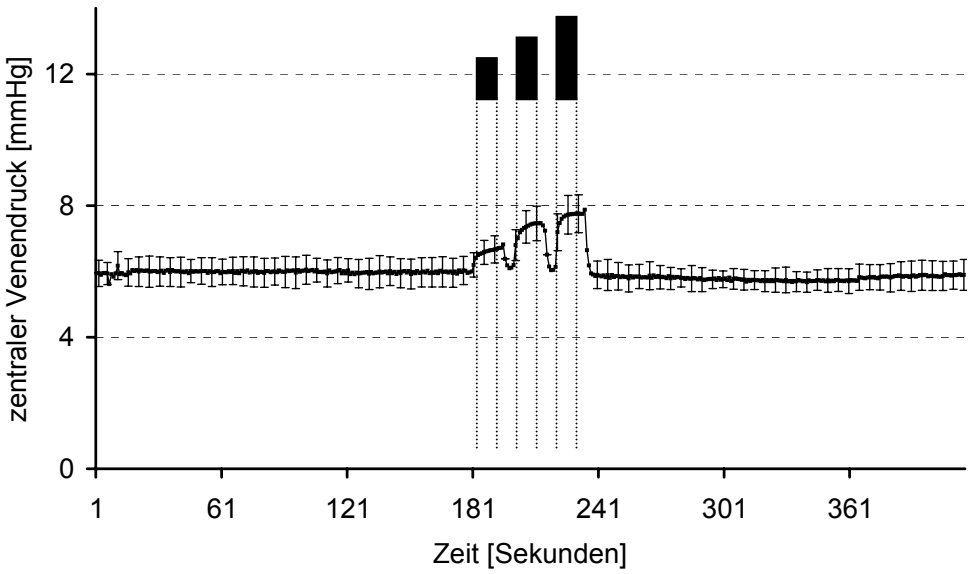

Abb. 18: Verlauf des zentralen Venendrucks (Mittelwerte ± SD). Die vertikalen Balken symbolisieren den ansteigenden Beatmungsdruck während der drei Blähmanöver (je 15 Sekunden 20, 25, 30 cm H_2O). mm Hg: Millimeter Quecksilbersäule, SD: Standardabweichung, cm H_2O: Zentimeter Wassersäule

Im Verlauf des Experiments kam es zu geringfügigen Zunahmen des zentralen Venendrucks während des Blähmanövers. In den letzten Sekunden wurden dabei die höchsten Werte gemessen. Bei dieser Messung nahm der zentrale Venendruck um 13,0% (Beatmungsdruck: 20 cm H_2O), bzw. um 26,2% (Beatmungsdruck: 25 cm H_2O) und 31,8% (Beatmungsdruck: 30 cm H_2O) zu. In den 5-s-Pausen zwischen den Blähmanövern wurde eine Erholung beobachtet, die Baselinewerte wurden annähernd erreicht. Die Werte erreichten unmittelbar nach den Blähmanövern wieder Baselinewerte und blieben konstant. Die Größe der Drucksteigerung war relativ uniform, d.h. die Varianz dieser Messgröße war relativ gering.

3.4.4 relative Veränderungen

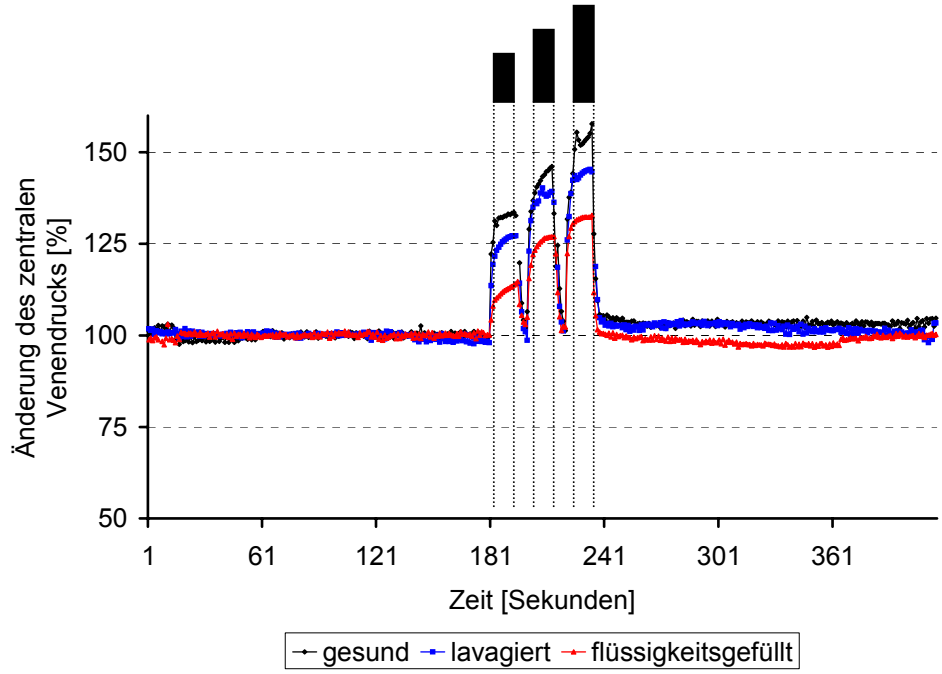

Abb. 19: Änderungen des zentralen Venendrucks im Vergleich zur 1. Baseline in % (Mittelwerte). Die vertikalen Balken symbolisieren den ansteigenden Beatmungsdruck während der drei Blähmanöver (je 15 Sekunden 20, 25, 30 cm H_2O). cm H_2O: Zentimeter Wassersäule

Abb. 19 zeigt den Verlauf des zentralen Venendrucks in den unterschiedlichen Versuchsteilen als prozentuale Änderung in der Relation zur Baseline. Der Mittelwert der 1. Baseline entspricht 100%. Bei reduzierter Lungencompliance war die Zunahme des ZVD während des Blähmanövers geringer. Höherer Beatmungsdruck führte, besonders an der gesunden Lunge, zu stärkerem Ansteigen des zentralen Venendrucks. Die Graphik der relativen Änderungen scheint überhöht. Es ist aber zu beachten, dass die absoluten Änderungen des zentralen Venendrucks sich nur in einer Größenordnung zwischen 5,2 - 8,9 mm Hg bewegen.

Tab. 6: Mittelwerte ± Standardabweichung (SD) der letzten 5 Sekunden (s) jedes Messintervalls des zentralen Venendrucks [mm Hg], Veränderungen zur 1. Baseline (%). cm H_2O: Zentimeter Wassersäule, s: Sekunden

Ausgangsbedingungen, Lunge...	*Messintervall (letzte 5 s)*	*Mittelwert ± SD*	*Abweichung zur 1. Baseline ± SD*
gesund	1. Baseline	5,73 ± 0,04	
	20 cm H_2O	7,67 ± 0,02	+33,90% ± 0,35
	25 cm H_2O	8,24 ± 0,31	+43,77% ± 5,41
	30 cm H_2O	8,85 ± 0,06	+54,45% ± 1,05
	2. Baseline	5,99 ± 0,05	+4,48% ± 0,87
lavagiert	1. Baseline	5,20 ± 0,02	
	20 cm H_2O	6,71 ± 0,01	+29,21% ± 0,19
	25 cm H_2O	7,31 ± 0,06	+40,61% ± 1,15
	30 cm H_2O	7,66 ± 0,01	+47,46% ± 0,19
	2. Baseline	5,32 ± 0,13	+2,39% ± 2,45
flüssigkeitsgefüllt	1. Baseline	5,95 ± 0,03	
	20 cm H_2O	6,72 ± 0,03	+12,98% ± 0,50
	25 cm H_2O	7,50 ± 0,01	+26,22% ± 0,17
	30 cm H_2O	7,83 ± 0,00	+31,75% ± 0,00
	2. Baseline	5,93 ± 0,01	-0,21% ± 0,17

Tab. 7: relative Änderungen des zentralen Venendrucks zur 1. Baseline (=100%) unter den verschiedenen Ausgangsbedingungen. cm H_2O: Zentimeter Wassersäule, SD: Standardabweichung, s: Sekunden

Messintervall (letzte 5 s)	*Ausgangsbedingungen, Lunge...*	*Abweichung zur 1. Baseline ± SD*
20 cm H_2O	gesund	+33,90% ± 0,35
	lavagiert	+29,21% ± 0,19
	flüssigkeitsgefüllt	+12,98% ± 0,50
25 cm H_2O	gesund	+43,77% ± 5,41
	lavagiert	+40,61% ± 1,15
	flüssigkeitsgefüllt	+26,22% ± 0,17
30 cm H_2O	gesund	+54,45% ± 1,05
	lavagiert	+47,46% ± 0,19
	flüssigkeitsgefüllt	+31,75% ± 0,00
2. Baseline	gesund	+4,48% ± 0,87
	lavagiert	+2,39% ± 2,45
	flüssigkeitsgefüllt	-0,21% ± 0,17

3.5 Ösophagusdruck

3.5.1 gesunde Lunge

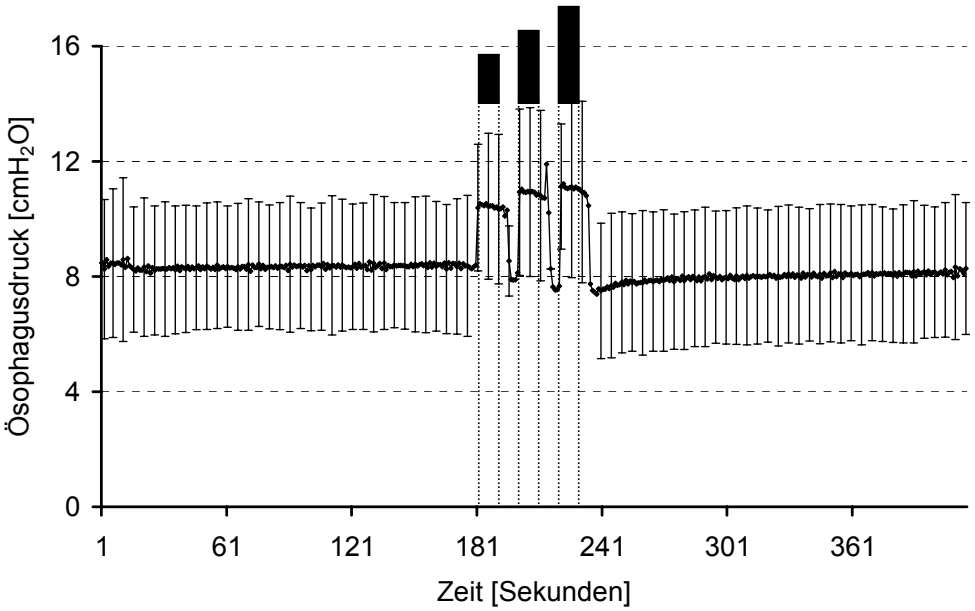

Abb. 20: Verlauf des ösophagealen Drucks (Mittelwerte ± SD). Die vertikalen Balken symbolisieren den ansteigenden Beatmungsdruck während der drei Blähmanöver (je 15 Sekunden 20, 25, 30 cm H_2O). SD: Standardabweichung, cm H_2O: Zentimeter Wassersäule

Im Verlauf des Experiments wurde ein Anstieg des ösophagealen Drucks beobachtet. Bei dieser Messung nahm der Ösophagusdruck um 23,8% (Beatmungsdruck: 20 cm H_2O), bzw. um 32,0% (Beatmungsdruck: 25 cm H_2O) und 31,3% (Beatmungsdruck: 30 cm H_2O) zu. In den 5-s-Pausen zwischen den Blähmanövern fiel der Ösophagusdruck wieder auf Ausgangswerte ab. Unmittelbar nach den Blähmanövern fiel der Ösophagusdruck wieder auf Baselinewerte ab. Die Größe der Drucksteigerung war relativ uniform, d.h. die Varianz dieser Messgröße war relativ gering.

3.5.2 lavagierte Lunge

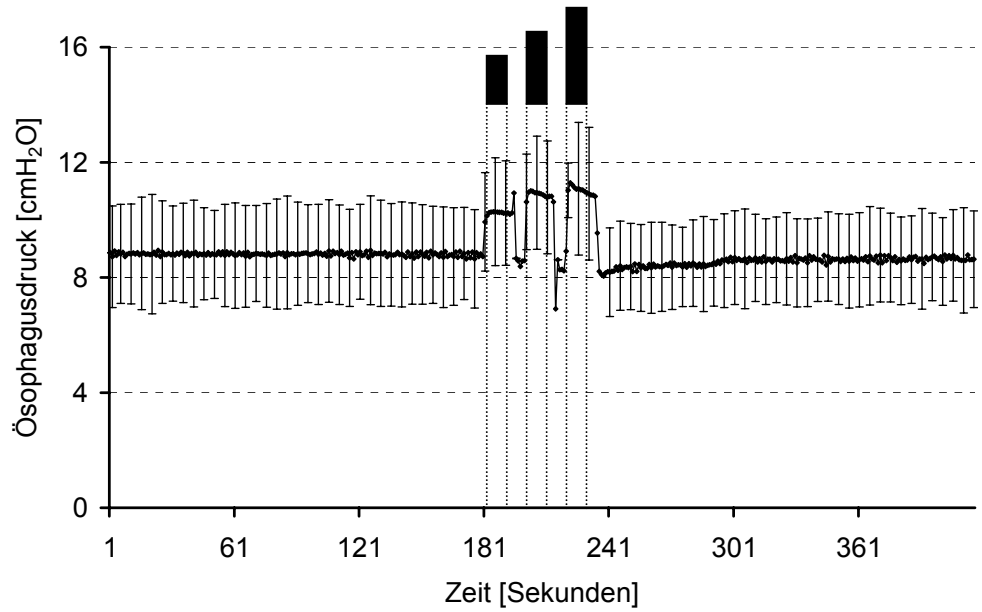

Abb. 21: Verlauf des ösophagealen Drucks (Mittelwerte ± SD). Die vertikalen Balken symbolisieren den ansteigenden Beatmungsdruck während der drei Blähmanöver (je 15 Sekunden 20, 25, 30 cm H_2O). SD: Standardabweichung, cm H_2O: Zentimeter Wassersäule

Im Verlauf des Experiments wurde ein Anstieg des ösophagealen Drucks beobachtet. Bei dieser Messung nahm der Ösophagusdruck um 16,8% (Beatmungsdruck: 20 cm H_2O), bzw. um 23,0% (Beatmungsdruck: 25 cm H_2O) und 24,2% (Beatmungsdruck: 30 cm H_2O) zu. In den 5-s-Pausen zwischen den Blähmanövern fiel der Ösophagusdruck wieder auf Ausgangswerte ab. Unmittelbar nach den Blähmanövern fiel der Ösophagusdruck wieder auf Baselinewerte ab. Die Größe der Drucksteigerung war relativ uniform, d.h. die Varianz dieser Messgröße war relativ gering.

3.5.3 flüssigkeitsgefüllte Lunge

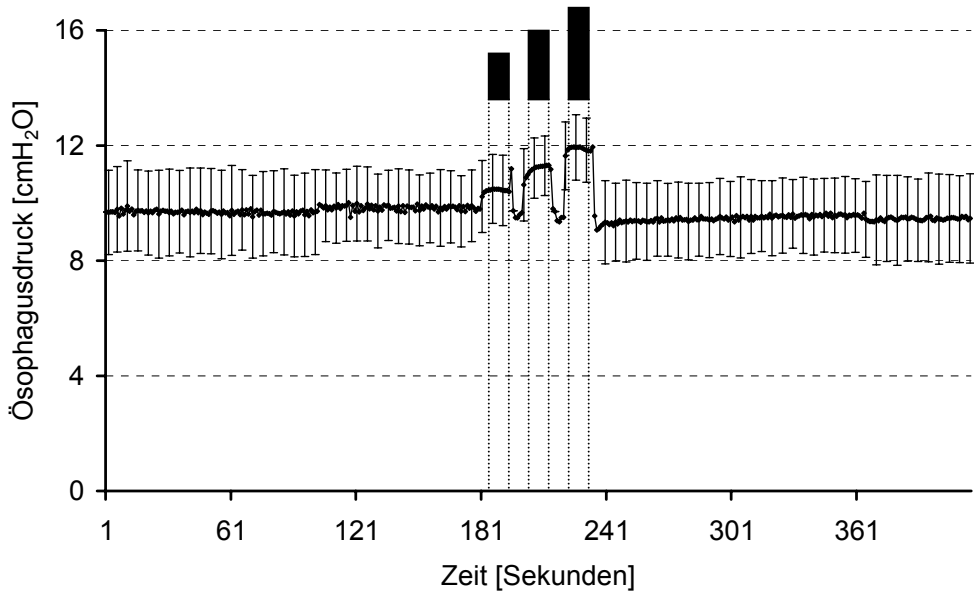

Abb. 22: Verlauf des ösophagealen Drucks (Mittelwerte ± SD). Die vertikalen Balken symbolisieren den ansteigenden Beatmungsdruck während der drei Blähmanöver (je 15 Sekunden 20, 25, 30 cm H_2O). SD: Standardabweichung, cm H_2O: Zentimeter Wassersäule

Im Verlauf des Experiments wurde ein Anstieg des ösophagealen Drucks beobachtet. Bei dieser Messung nahm der Ösophagusdruck um 6,4% (Beatmungsdruck: 20 cm H_2O), bzw. um 15,1% (Beatmungsdruck: 25 cm H_2O) und 20,8% (Beatmungsdruck: 30 cm H_2O) zu. In den 5-s-Pausen zwischen den Blähmanövern fiel der Ösophagusdruck wieder auf Ausgangswerte ab. Unmittelbar nach den Blähmanövern fiel der Ösophagusdruck wieder auf Baselinewerte ab. Die Größe der Drucksteigerung war relativ uniform, d.h. die Varianz dieser Messgröße war relativ gering.

3.5.4 relative Änderungen

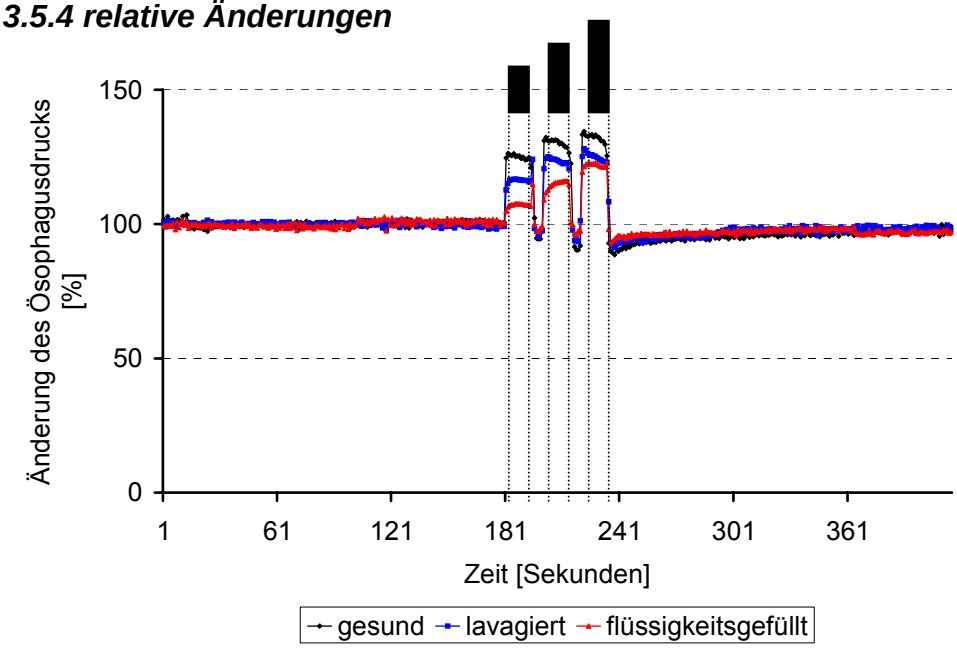

Abb. 23: Änderung des Ösophagusdrucks im Vergleich zur 1. Baseline in % (Mittelwerte). Die vertikalen Balken symbolisieren den ansteigenden Beatmungsdruck während der drei Blähmanöver (je 15 Sekunden 20, 25, 30 cm H_2O). cm H_2O: Zentimeter Wassersäule

Abb. 23 zeigt den Verlauf des Ösophagusdrucks in den unterschiedlichen Versuchsteilen als prozentuale Änderung in der Relation zur Baseline. Der Mittelwert der 1. Baseline entspricht 100%. Bei reduzierter Lungencompliance fiel die relative Änderung während des Blähmanövers geringer aus. Höherer Beatmungsdruck führte, besonders an der gesunden Lunge, zu stärkerem Ansteigen des Ösophagusdrucks.

Beim Modell der flüssigkeitsgefüllten Lunge wurden die höchsten Baselinewerte gemessen, bei den gesunden Lungen die niedrigsten.

Tab. 8: Mittelwerte ± Standardabweichung (SD) der letzten 5 Sekunden (s) jedes Messintervalls des ösophagealen Drucks [mm Hg], Veränderungen zur 1. Baseline (%). cm H_2O: Zentimeter Wassersäule, s: Sekunden

Ausgangsbedingungen, Lunge...	*Messintervall (letzte 5 s)*	*Mittelwert ± SD*	*Abweichung zur 1. Baseline ± SD*
gesund	1. Baseline	8,34 ± 0,05	
	20 cm H_2O	10,32 ± 0,13	+23,83% ± 1,56
	25 cm H_2O	11,00 ± 0,50	+31,99% ± 6,00
	30 cm H_2O	10,95 ± 0,09	+31,30% ± 1,08
	2. Baseline	8,18 ± 0,12	-1,82% ± 1,44
lavagiert	1. Baseline	8,76 ± 0,08	
	20 cm H_2O	10,23 ± 0,02	+16,83% ± 0,23
	25 cm H_2O	10,77 ± 0,09	+23,02% ± 1,03
	30 cm H_2O	10,88 ± 0,05	+24,23% ± 0,57
	2. Baseline	8,64 ± 0,08	-1,32% ± 0,91
flüssigkeitsgefüllt	1. Baseline	9,81 ± 0,07	
	20 cm H_2O	10,44 ± 0,02	+6,37% ± 0,20
	25 cm H_2O	11,29 ± 0,01	+15,11% ± 0,10
	30 cm H_2O	11,85 ± 0,04	+20,79% ± 0,41
	2. Baseline	9,49 ± 0,05	-3,31% ± 0,51

Tab. 9: relative Änderungen des ösophagealen Drucks gegenüber der 1. Baseline (=100%) unter den verschiedenen Ausgangsbedingungen. cm H_2O: Zentimeter Wassersäule, SD: Standardabweichung, s: Sekunden

Messintervall (letzte 5 s)	*Ausgangsbedingungen, Lunge...*	*Abweichung zur 1. Baseline* ± SD
20 cm H_2O	gesund	+23,83% ± 1,56
	lavagiert	+16,83% ± 0,23
	flüssigkeitsgefüllt	+6,37% ± 0,20
25 cm H_2O	gesund	+31,99% ± 6,00
	lavagiert	+23,02% ± 1,03
	flüssigkeitsgefüllt	+15,11% ± 0,10
30 cm H_2O	gesund	+31,30% ± 1,08
	lavagiert	+24,23% ± 0,57
	flüssigkeitsgefüllt	+20,79% ± 0,41
2. Baseline	gesund	-1,82% ± 1,44
	lavagiert	-1,32% ± 0,91
	flüssigkeitsgefüllt	-3,31% ± 0,51

3.6 Zerebrale Perfusion

Bei dieser Messung werden nur relative Veränderungen abgebildet, da die angewendete Methode keine Aussage zu absoluten Werten zulässt. Der Mittelwert der 1. Baselinemessung stellt jeweils 100% dar, Änderungen werden nur in Prozent der 1. Baselinemessung abgebildet.

3.6.1 gesunde Lunge

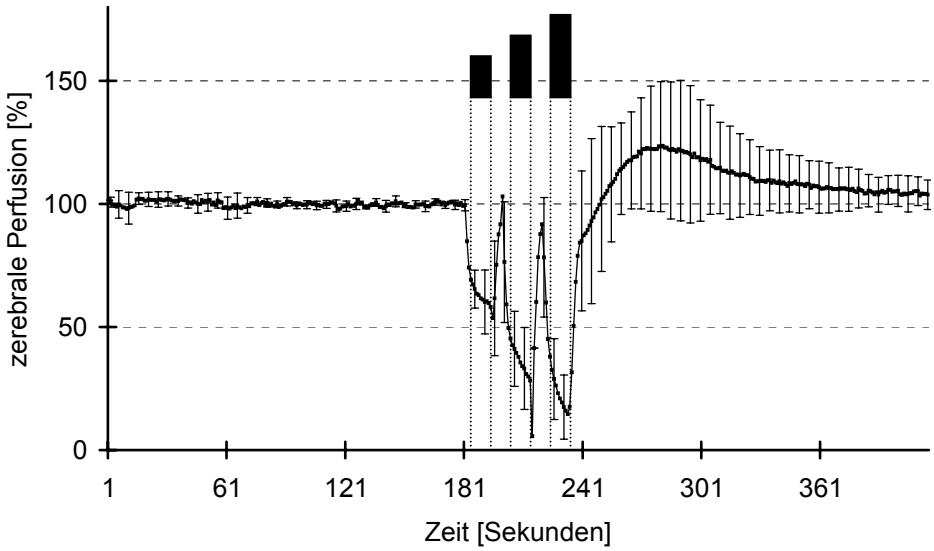

Abb. 24: Verlauf der zerebralen Perfusion (in % der Baselinemessung, Mittelwerte ± SD). Die vertikalen Balken symbolisieren den ansteigenden Beatmungsdruck während der drei Blähmanöver (je 15 Sekunden 20, 25, 30 cm H_2O). SD: Standardabweichung, cm H_2O: Zentimeter Wassersäule

Im Verlauf des Experiments kam es zu ausgeprägten Abfällen der zerebralen Perfusion während der Blähmanöver. Der zerebrale Blutfluss fiel um 40,0% (Beatmungsdruck: 20 cm H_2O), bzw. um 68,7% (Beatmungsdruck: 25 cm H_2O) und 82,3% (Beatmungsdruck: 30 cm H_2O) ab. In den 5-s-Pausen zwischen den Blähmanövern wurde eine rasche Erholung beobachtet, die Ausgangswerte wurden aber nur zum Teil erreicht. Die zerebrale Perfusion stieg unmittelbar nach Abschluss des Manövers im Mittel auf 124,0% an und lag noch in den letzten Sekunden der 2. Baselinemessung 4,4% über dem Ausgangswert. Die Größe der Perfusionsabfälle war relativ uniform, d.h. die Varianz dieser Messgröße war relativ gering. Lediglich in der Phase der Hyperperfusion wurde eine höhere Varianz beobachtet.

3.6.2 lavagierte Lunge

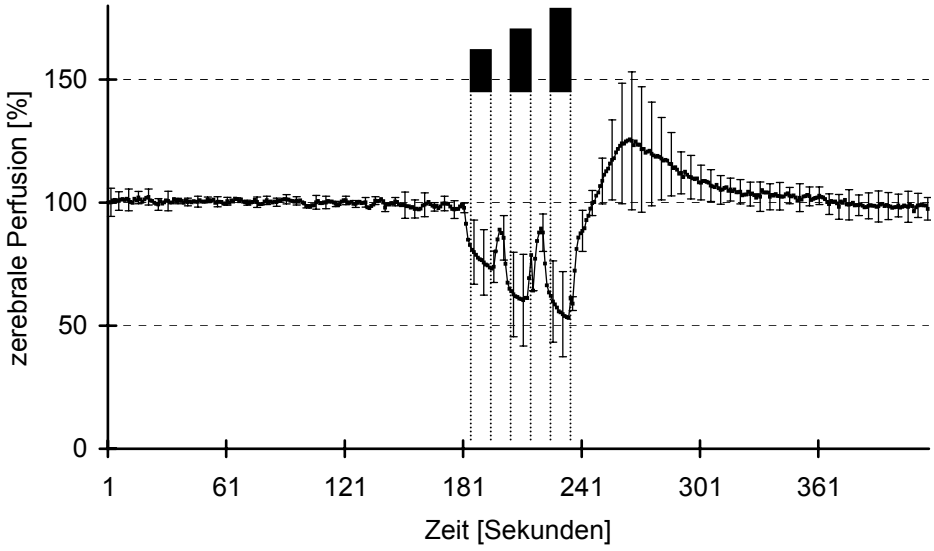

Abb. 25: Verlauf der zerebralen Perfusion (in % der Baselinemessung, Mittelwerte ± SD). Die vertikalen Balken symbolisieren den ansteigenden Beatmungsdruck während der drei Blähmanöver (je 15 Sekunden 20, 25, 30 cm H_2O). SD: Standardabweichung, cm H_2O: Zentimeter Wassersäule

Im Verlauf des Experiments kam es zu ausgeprägten Abfällen der zerebralen Perfusion während des Blähmanövers. Der zerebrale Blutfluss fiel um 23,4% (Beatmungsdruck: 20 cm H_2O), bzw. um 36,1% (Beatmungsdruck: 25 cm H_2O) und 44,7% (Beatmungsdruck: 30 cm H_2O) ab. In den 5-s-Pausen zwischen den Blähmanövern wurde eine teilweise Erholung beobachtet, jedoch wurden die Ausgangswerte nicht erreicht. Die zerebrale Perfusion stieg unmittelbar nach Abschluss des Manövers im Mittel auf 128,3% an und erreichte in den letzten Sekunden der 2. Baselinemessung wieder Ausgangswerte. Die Größe der Perfusionsabfälle war relativ uniform, d.h. die Varianz dieser Messgröße war relativ gering. Lediglich in der Phase der Hyperperfusion wurde eine höhere Varianz beobachtet.

3.6.3 flüssigkeitsgefüllte Lunge

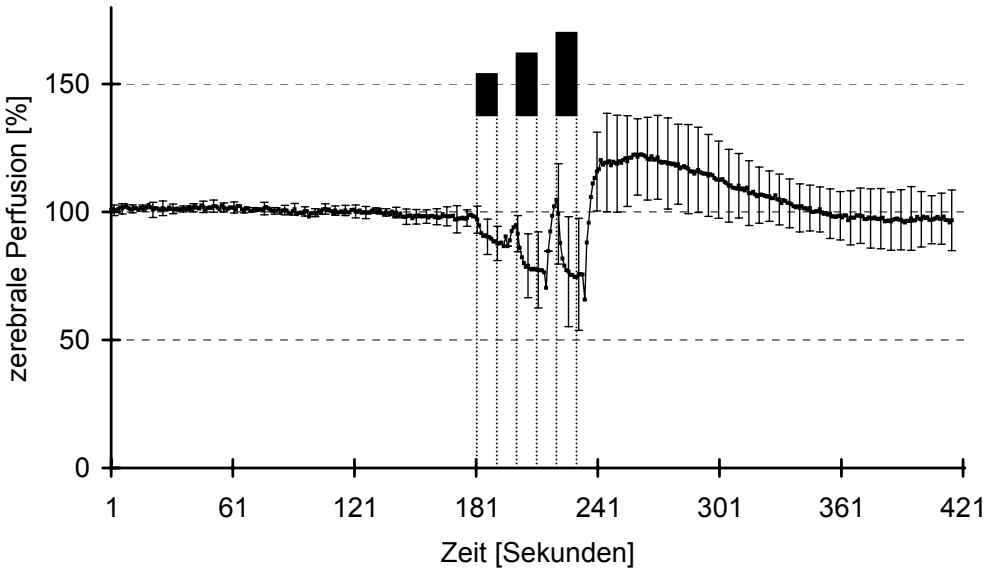

Abb. 26: Verlauf der zerebralen Perfusion (in % der Baselinemessung, Mittelwerte ± SD). Die vertikalen Balken symbolisieren den ansteigenden Beatmungsdruck während der drei Blähmanöver (je 15 Sekunden 20, 25, 30 cm H_2O). SD: Standardabweichung, cm H_2O: Zentimeter Wassersäule

Im Verlauf des Experiments kam es zu weniger ausgeprägten Abfällen der zerebralen Perfusion während des Blähmanövers. Bei dieser Messung fiel der zerebrale Blutfluss um 14,3% (Beatmungsdruck: 20 cm H_2O), bzw. um 26,2% (Beatmungsdruck: 25 cm H_2O) und 29,6% (Beatmungsdruck: 30 cm H_2O) ab. In den 5-s-Pausen zwischen den Blähmanövern wurde eine rasche Erholung beobachtet, die Ausgangswerte wurden zum Teil erreicht. Die zerebrale Perfusion stieg unmittelbar nach Abschluss des Manövers im Mittel auf 123,0% an und erreichte in den letzten Sekunden der 2. Baselinemessung wieder Ausgangswerte. Eine etwas größere Varianz wurde während der 2. Baselinemessung beobachtet.

3.6.4 relative Veränderungen

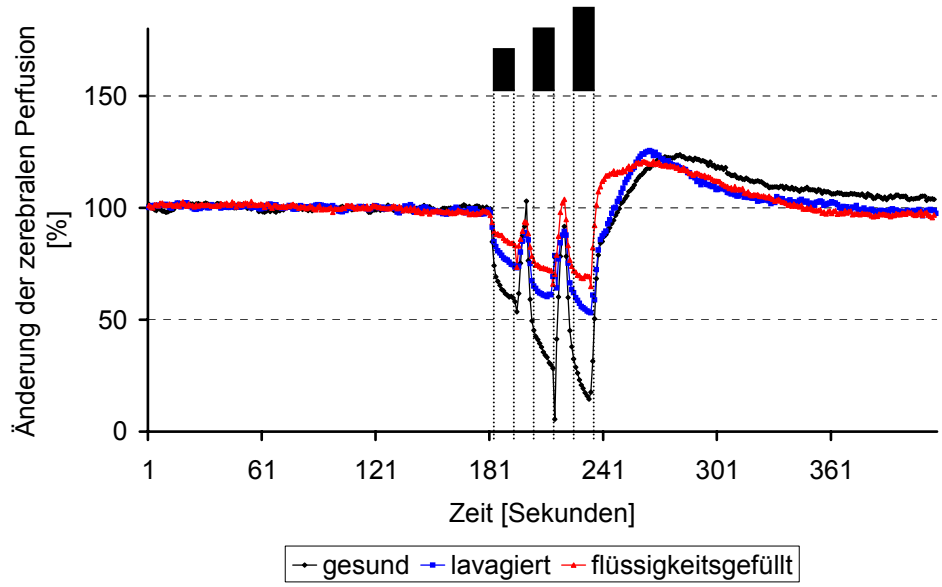

Abb. 27: Verlauf der zerebralen Perfusion aller Lungenzustände (Mittelwerte). Die vertikalen Balken symbolisieren den ansteigenden Beatmungsdruck während der drei Blähmanöver (je 15 Sekunden 20, 25, 30 cm H_2O). cm H_2O: Zentimeter Wassersäule

Abb. 27 zeigt den Verlauf der zerebralen Perfusion der unterschiedlichen Versuchsteile innerhalb einer Graphik. Bei reduzierter Lungencompliance ist der Perfusionsabfall während des Blähmanövers deutlich geringer. Dagegen war der Anstieg unmittelbar nach dem Blähmanöver im Versuchsteil mit den flüssigkeitsgefüllten Lungen eher rascher. Der maximale Anstieg der Perfusion nach dem Blähmanöver war dagegen fast identisch. Der höhere Druck beim zweiten und dritten Blähmanöver führte, besonders an der gesunden Lunge, zu einem stärkeren Abfall der Perfusion im Gehirn. Mit zunehmender Dauer des Blähmanövers sank die Perfusion weiter ab, d.h. die niedrigsten Flüsse wurden jeweils in den letzten Sekunden des Blähmanövers gemessen.

Tab. 10: Mittelwerte ± Standardabweichung (SD) der letzten 5 Sekunden (s) jedes Messintervalls der zerebralen Perfusion [%], Veränderungen zur 1. Baseline (%). cm H_2O: Zentimeter Wassersäule, s: Sekunden

Ausgangsbedingungen, Lunge...	*Messintervall (letzte 5 s)*	*Mittelwert ± SD*	*Abweichung zur 1. Baseline ± SD*
gesund	1. Baseline	99,78 ± 0,49	
	20 cm H_2O	59,90 ± 1,11	-39,97% ± 1,11
	25 cm H_2O	31,24 ± 2,37	-68,69% ± 2,37
	30 cm H_2O	17,63 ± 2,54	-82,33% ± 2,54
	2. Baseline	104,17 ± 0,67	+4,40% ± 0,67
lavagiert	1. Baseline	97,92 ± 0,81	
	20 cm H_2O	75,05 ± 1,15	-23,35% ± 1,17
	25 cm H_2O	62,60 ± 3,76	-36,07% ± 3,83
	30 cm H_2O	54,11 ± 0,93	-44,74% ± 0,95
	2. Baseline	98,96 ± 0,19	+1,05% ± 0,19
flüssigkeitsgefüllt	1. Baseline	98,28 ± 0,37	
	20 cm H_2O	84,23 ± 0,78	-14,30% ± 0,79
	25 cm H_2O	72,54 ± 0,50	-26,19% ± 0,51
	30 cm H_2O	69,14 ± 0,49	-29,64% ± 0,50
	2. Baseline	96,90 ± 0,94	-1,40% ± 0,96

Tab. 11: relative Änderungen der zerebralen Perfusion gegenüber der 1. Baseline (=100%) unter den verschiedenen Ausgangsbedingungen. cm H_2O: Zentimeter Wassersäule, SD: Standardabweichung, s: Sekunden

Messintervall (letzte 5 s)	*Ausgangsbedingungen, Lunge...*	*Abweichung zur 1. Baseline ± SD*
20 cm H_2O	gesund	-39,97% ± 1,11
	lavagiert	-23,35% ± 1,17
	flüssigkeitsgefüllt	-14,30% ± 0,79
25 cm H_2O	gesund	-68,69% ± 2,37
	lavagiert	-36,07% ± 3,83
	flüssigkeitsgefüllt	-26,19% ± 0,51
30 cm H_2O	gesund	-82,33% ± 2,54
	lavagiert	-44,74% ± 0,95
	flüssigkeitsgefüllt	-29,64% ± 0,50
2. Baseline	gesund	+4,40% ± 0,67
	lavagiert	+1,05% ± 0,19
	flüssigkeitsgefüllt	-1,40% ± 0,96

3.7 Abhängigkeit der zerebralen Perfusion vom Perfusionsdruck

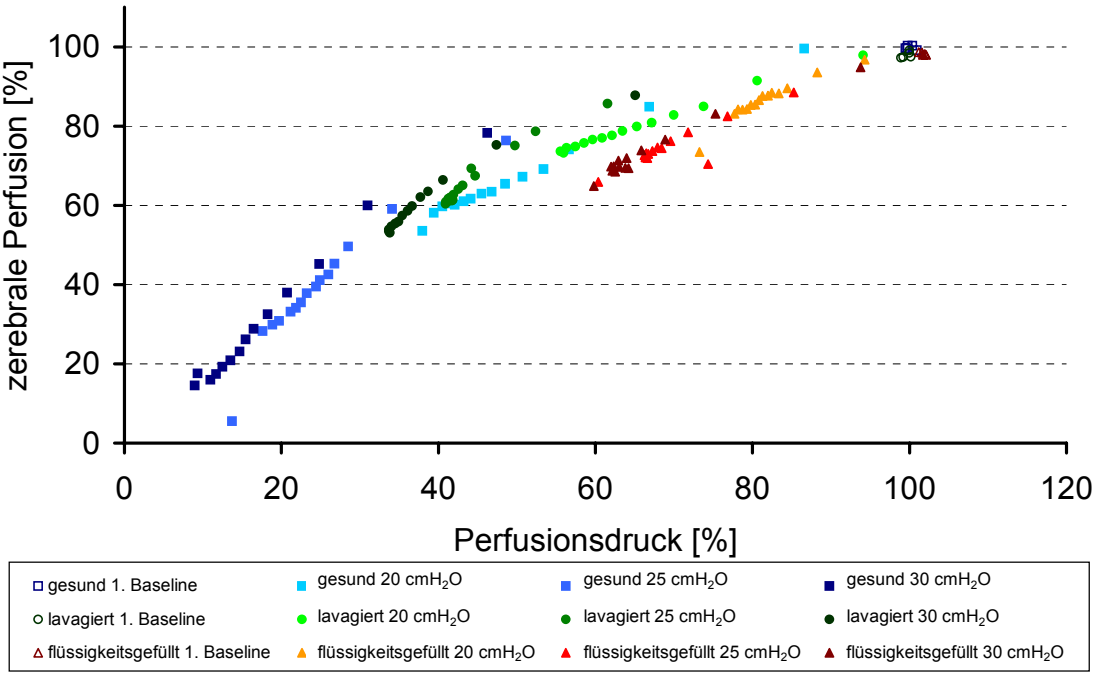

Abb. 28: Zerebrale Perfusion in Abhängigkeit des zerebralen Perfusionsdrucks. Abgebildet sind der Perfusionsdruck (mittlerer arterieller Blutdruck - zentraler Venendruck) und die zerebrale Perfusion jeweils in Prozent der Ausgangswerte. 100% beträgt jeweils der Mittelwert der ersten Baseline. In dieser Graphik sind die jeweiligen Messwerte (Mittelwerte zu jeder Sekunde) während der drei Blähmanöver (20, 25, 30 cm H_2O) für jeden Lungenzustand aufgeführt, außerdem die Mittelwerte der letzten 5 Sekunden der ersten Baseline. cm H_2O: Zentimeter Wassersäule

Anhand dieser Graphik können folgende Aussagen getroffen werden:

- Die Blähmanöver mit dem höchsten Druck führen jeweils zum stärksten Abfall des Perfusionsdrucks.
- Je geringer der Perfusionsdruck, desto geringer ist die zerebrale Perfusion.
- Die Reduktion des Perfusionsdrucks und der Perfusion ist mit gesunder Lunge am ausgeprägtesten.
- Die Änderungen sind mit reduzierter Lungencompliance weniger ausgeprägt.

3.8 zerebraler Sauerstoffpartialdruck

3.8.1 gesunde Lunge

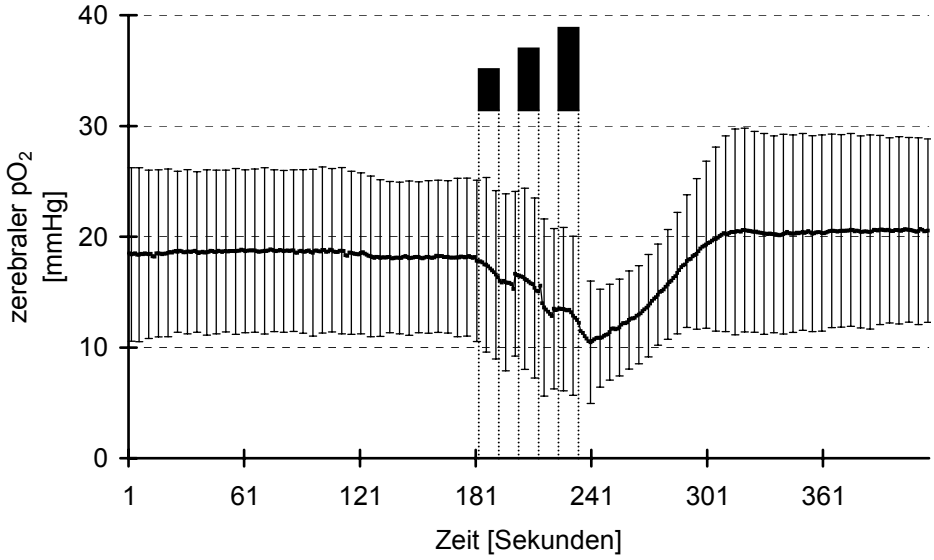

Abb. 29: Verlauf des zerebralen Sauerstoffpartialdrucks (pO_2), n=4, (FiO_2 = 0,21, paO_2 = 83,5 mm Hg ± 4,5), Mittelwerte ± SD. Die vertikalen Balken symbolisieren den ansteigenden Beatmungsdruck während der drei Blähmanöver (je 15 Sekunden 20, 25, 30 cm H_2O). SD: Standardabweichung, cm H_2O: Zentimeter Wassersäule, mm Hg: Millimeter Quecksilbersäule, FiO_2: inspiratorische Sauerstoffkonzentration, paO_2: arterieller Sauerstoffpartialdruck

Im Verlauf des Experiments kam es zu Abfällen des zerebralen Sauerstoffpartialdrucks während des Blähmanövers. Bei dieser Messung nahm der pO_2 im zerebralen Gewebe um 10,2% (Beatmungsdruck: 20 cm H_2O), bzw. um 15,4% (Beatmungsdruck: 25 cm H_2O) und 28,9% (Beatmungsdruck: 30 cm H_2O) ab. In den 5-s-Pausen zwischen den Blähmanövern konnte praktisch keine Erholungstendenz beobachtet werden. Der zerebrale pO_2 erreichte erst ca. eine Minute nach den Blähmanövern wieder das Ausgangsniveau und lag zum Ende des Messzeitraums 13,2% über der Baseline. Die hohe Standardabweichung zeigt die großen interindividuellen Unterschiede. Gemeinsam ist allen Tieren dieses Versuchsteils, dass der Sauerstoffpartialdruck im Hirngewebe mit steigendem Beatmungsdruck abnimmt. Diese einheitliche Tendenz ist jedoch bei jedem Tier unterschiedlich stark ausgeprägt.

3.8.2 lavagierte Lunge

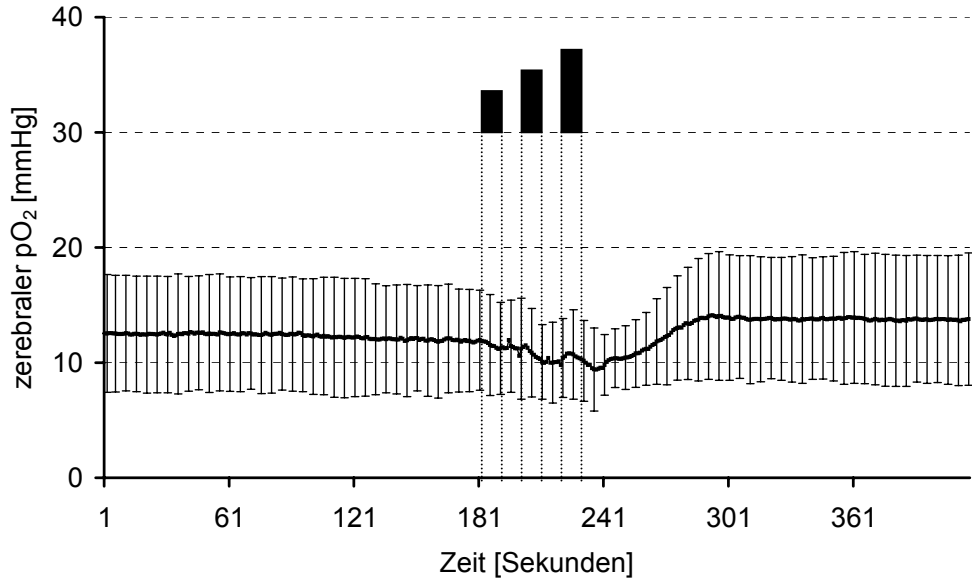

Abb. 30: Verlauf des zerebralen Sauerstoffpartialdrucks (pO_2), n=4, (FiO_2 = 0,21-0,35, paO_2 = 47,0 mm Hg ± 2,3), Mittelwerte ± SD. Die vertikalen Balken symbolisieren den ansteigenden Beatmungsdruck während der drei Blähmanöver (je 15 Sekunden 20, 25, 30 cm H_2O). SD: Standardabweichung, cm H_2O: Zentimeter Wassersäule, mm Hg: Millimeter Quecksilbersäule, FiO_2: inspiratorische Sauerstoffkonzentration, paO_2: arterieller Sauerstoffpartialdruck

Im Verlauf des Experiments kam es zu Abfällen des zerebralen Sauerstoffpartialdrucks während des Blähmanövers. Bei dieser Messung nahm der pO_2 im zerebralen Gewebe um 5,0% (Beatmungsdruck: 20 cm H_2O), bzw. um 14,3% (Beatmungsdruck: 25 cm H_2O) und 36,4% (Beatmungsdruck: 30 cm H_2O) ab. In den 5-s-Pausen zwischen den Blähmanövern zeigte sich praktisch keine Erholungstendenz. Der zerebrale pO_2 erreichte erst ca. eine Minute nach den Blähmanövern wieder das Ausgangsniveau und lag zum Ende des Messzeitraums 15,5% über der Baselinemessung. Die hohe Standardabweichung zeigt die relativ großen Unterschiede innerhalb der vier untersuchten Tiere. Gemeinsam ist allen Tieren dieses Versuchsteils, dass der Sauerstoffpartialdruck im Hirngewebe mit steigendem Beatmungsdruck abnimmt. Diese einheitliche Tendenz ist jedoch interindividuell unterschiedlich stark ausgeprägt.

3.8.3 flüssigkeitsgefüllte Lunge

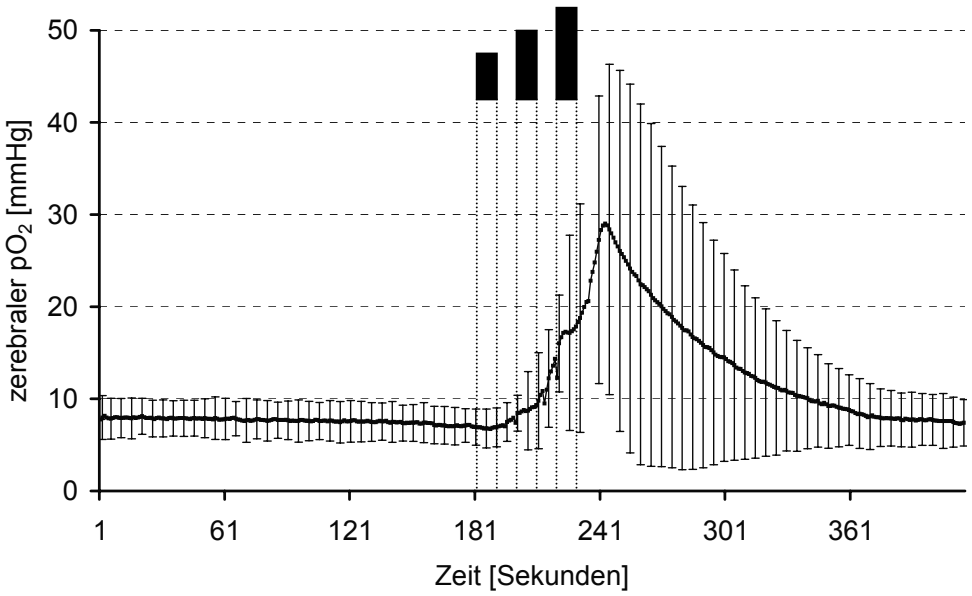

Abb. 31: Verlauf des zerebralen Sauerstoffpartialdrucks (pO_2), n=4, (FiO_2 = 1,0, paO_2 = 39,8 mm Hg ± 7,2), Mittelwerte ± SD. Die vertikalen Balken symbolisieren den ansteigenden Beatmungsdruck während der drei Blähmanöver (je 15 Sekunden 20, 25, 30 cm H_2O). SD: Standardabweichung, cm H_2O: Zentimeter Wassersäule, mm Hg: Millimeter Quecksilbersäule, FiO_2: inspiratorische Sauerstoffkonzentration, paO_2: arterieller Sauerstoffpartialdruck

Im Verlauf dieses Experiments kam es zu deutlichen Veränderungen des zerebralen Sauerstoffpartialdrucks während des Blähmanövers. Der pO_2 während der Baselinemessung war im Vergleich zu den beiden vorher gehenden Versuchsteilen deutlich niedriger. Bei dieser Messung zeigte der pO_2 im zerebralen Gewebe zunächst kaum eine Änderung. Ab der zweiten Beatmungsdruckstufe (25 cm H_2O), kam es zu einer Zunahme des zerebralen Sauerstoffpartialdrucks um 41,0%. Während der höchsten Beatmungsdruckstufe (30 cm H_2O) kam es zu einer weiteren Steigerung (174,1% gegenüber der Baselinemessung). Der Spitzenwert wurde erst neun Sekunden nach dem Blähmanöver mit 29,0 mm Hg erreicht (410,5% der Baselinemessung). Nach Erreichen der maximalen Oxygenierung fiel der zerebrale Sauerstoffpartialdruck kontinuierlich ab und lag zum Ende wieder auf dem Baselineniveau. Die hohe Standardabweichung zeigt die relativ großen interindividuellen Unterschiede. Drei von vier Tieren zeigten bereits ab einem Beatmungsdruck von 25 cm H_2O eine *Zunahme* des Sauerstoffpartialdrucks. Diese Tendenz war bei der höchsten

Beatmungsdruckstufe einheitlich, jedoch war sie bei jedem Tier unterschiedlich stark ausgeprägt.

3.8.4 relative Veränderungen

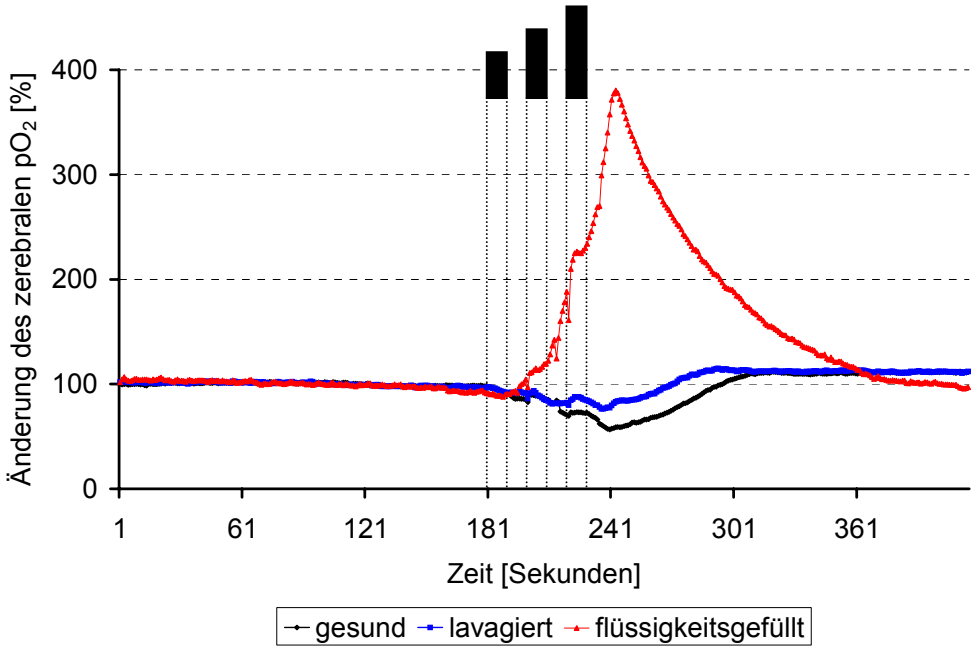

Abb. 32: Änderungen des zerebralen Sauerstoffpartialdrucks (pO_2) im Vergleich zur 1. Baseline in % (Mittelwerte). Die vertikalen Balken symbolisieren den ansteigenden Beatmungsdruck während der drei Blähmanöver (je 15 Sekunden 20, 25, 30 cm H_2O). cm H_2O: Zentimeter Wassersäule

Abb. 32 zeigt den Verlauf des zerebralen Sauerstoffpartialdrucks in den unterschiedlichen Versuchsteilen als prozentuale Änderung in der Relation zur Baseline. Der Mittelwert der 1. Baseline entspricht 100%. Dabei verhalten sich die Modelle der gesunden und lavagierten Lunge ähnlich. Nur im Modell der flüssigkeitsgefüllten Lunge (rot) ist eine deutliche Steigerung der Oxygenierung zu beobachten, die allerdings nur von vorüber gehender Dauer ist. Mit gesunder und lavagierter Lunge werden leichte -jeweils ähnliche- Steigerungen der zerebralen Oxygenierung erreicht, die anhaltend sind und erst nach dem Blähmanöverzyklus einsetzen.

Tab. 12: Mittelwerte ± Standardabweichung (SD) der letzten 5 Sekunden (s) jedes Messintervalls des zerebralen Sauerstoffpartialdrucks [mm Hg], Veränderungen zur 1. Baseline (%), n=4. cm H_2O: Zentimeter Wassersäule, s: Sekunden, mm Hg: Millimeter Quecksilbersäule

Ausgangsbedingungen, Lunge...	*Messintervall (letzte 5 s)*	*Mittelwert ± SD*	*Abweichung zur 1. Baseline ± SD*
gesund	1. Baseline	18,16 ± 0,06	
	20 cm H_2O	16,31 ± 0,38	-10,17% ± 2,09
	25 cm H_2O	15,37 ± 0,28	-15,36% ± 1,54
	30 cm H_2O	12,91 ± 0,37	-28,90% ± 2,04
	2. Baseline	20,56 ± 0,09	+13,21% ± 0,50
lavagiert	1. Baseline	11,84 ± 0,07	
	20 cm H_2O	11,25 ± 0,05	-5,00% ± 0,42
	25 cm H_2O	10,15 ± 0,18	-14,29% ± 1,52
	30 cm H_2O	7,54 ± 0,15	-36,35% ± 1,27
	2. Baseline	13,67 ± 0,05	+15,51% ± 0,42
flüssigkeitsgefüllt	1. Baseline	7,07 ± 0,09	
	20 cm H_2O	7,02 ± 0,09	-0,71% ± 1,27
	25 cm H_2O	9,97 ± 0,64	+40,97% ± 9,05
	30 cm H_2O	19,39 ± 0,89	+174,05% ± 12,59
	2. Baseline	7,36 ± 0,07	+4,11% ± 0,99

Tab. 13: relative Änderungen des zerebralen Sauerstoffpartialdrucks gegenüber der 1. Baseline (=100%) unter den verschiedenen Ausgangsbedingungen. cm H_2O: Zentimeter Wassersäule, SD: Standardabweichung, s: Sekunden

Messintervall (letzte 5 s)	*Ausgangsbedingungen, Lunge...*	*Abweichung zur 1. Baseline ± SD*
20 cm H_2O	gesund	-10,17% ± 2,09
	lavagiert	-5,00% ± 0,42
	flüssigkeitsgefüllt	-0,71% ± 1,27
25 cm H_2O	gesund	-15,36% ± 1,54
	lavagiert	-14,29% ± 1,52
	flüssigkeitsgefüllt	+40,97% ± 9,05
30 cm H_2O	gesund	-28,90% ± 2,04
	lavagiert	-36,35% ± 1,27
	flüssigkeitsgefüllt	+174,05% ± 12,59
2. Baseline	gesund	+13,21% ± 0,50
	lavagiert	+15,51% ± 0,42
	flüssigkeitsgefüllt	+4,11% ± 0,99

3.9 Sauerstoffsättigung während des Experiments sowie Blutgasanalysen, pH-Wert und Basendefizit vor und nach dem kompletten Versuch.

3.9.1 gesunde Lunge

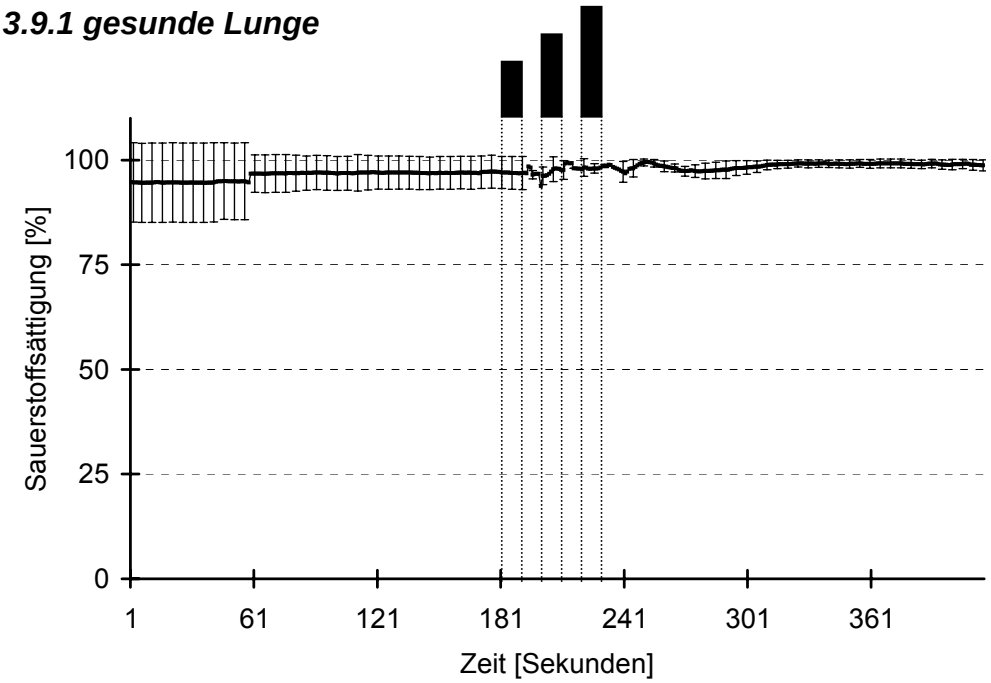

Abb. 33: Verlauf der Sauerstoffsättigung (transkutane Messung, Mittelwerte ± SD). Die vertikalen Balken symbolisieren den ansteigenden Beatmungsdruck während der drei Blähmanöver (je 15 Sekunden 20, 25, 30 cm H_2O). SD: Standardabweichung, cm H_2O: Zentimeter Wassersäule

Im Verlauf des Experiments zeigten sich wenig relevante Schwankungen in der transkutan gemessenen Sauerstoffsättigung. Es kam während des Blähmanövers zu keinem Abfall der Sauerstoffsättigung. Eine Steigerung nach dem Blähmanöver war bei drei von vier Tieren in Anbetracht der guten Ausgangswerte nicht möglich. Ein Tier hatte jedoch zu Beginn eine O_2-Sättigung von 84,6%. Dieses Tier erreichte durch die Blähmanöver am Ende des Messzeitraums eine SpO_2 von 99,7%. Ansonsten traten nur unwesentliche Schwankungen auf.

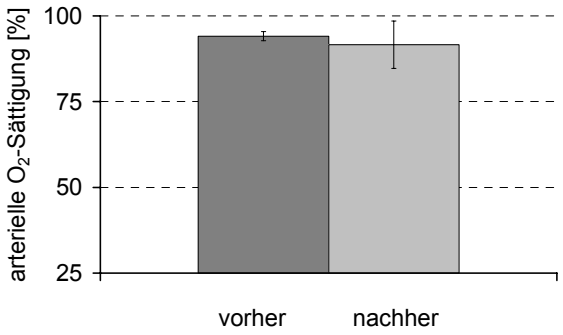

Abb. 34: arterielle O_2-Sättigung (invasive Messung) vor und nach Blähmanöverzyklus: Kein relevanter Unterschied

Bei der Messung der arteriellen Sauerstoffsättigung konnten in diesem Versuchsteil keine relevanten Änderungen festgestellt werden.

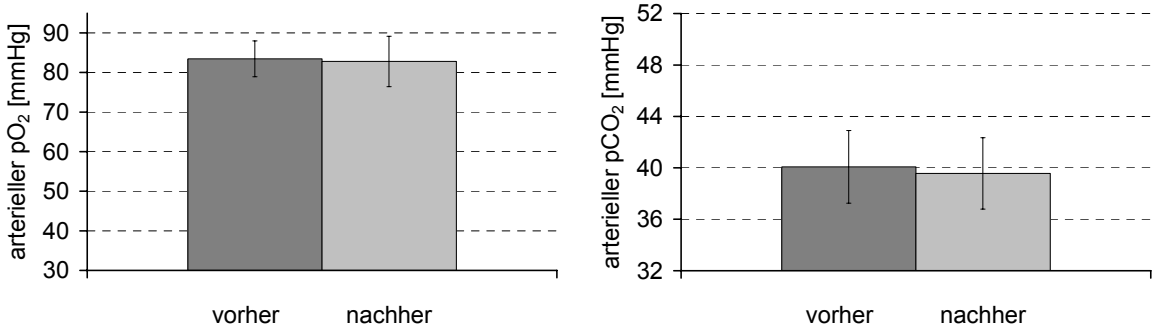

Abb. 35: O_2-Partialdruck (links) und CO_2-Partialdruck (rechts) vor und nach Blähmanöverzyklus: Kein relevanter Unterschied

Sauerstoff- und Kohlenstoffdioxidpartialdrücke im arteriellen Blut unterschieden sich in diesem Vergleich nur unwesentlich. Ebenso verhielten sich pH-Wert und Basendefizit.

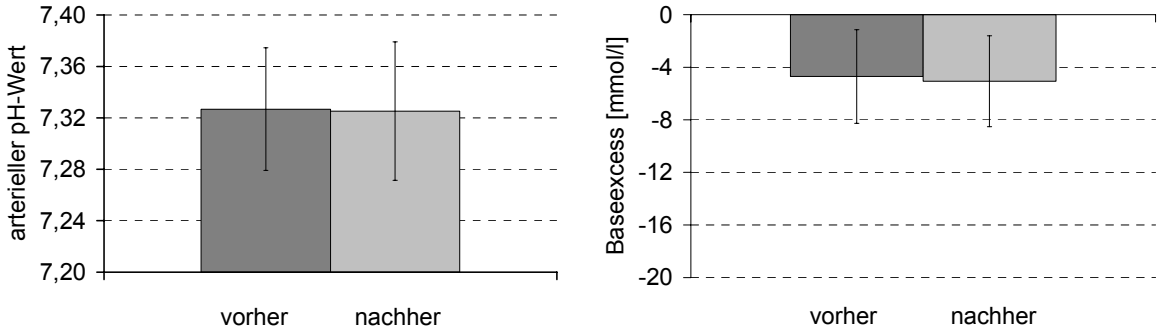

Abb. 36: pH-Wert (links) und Basendefizit (rechts) vor und nach Blähmanöverzyklus: Kein relevanter Unterschied

3.9.2 lavagierte Lunge

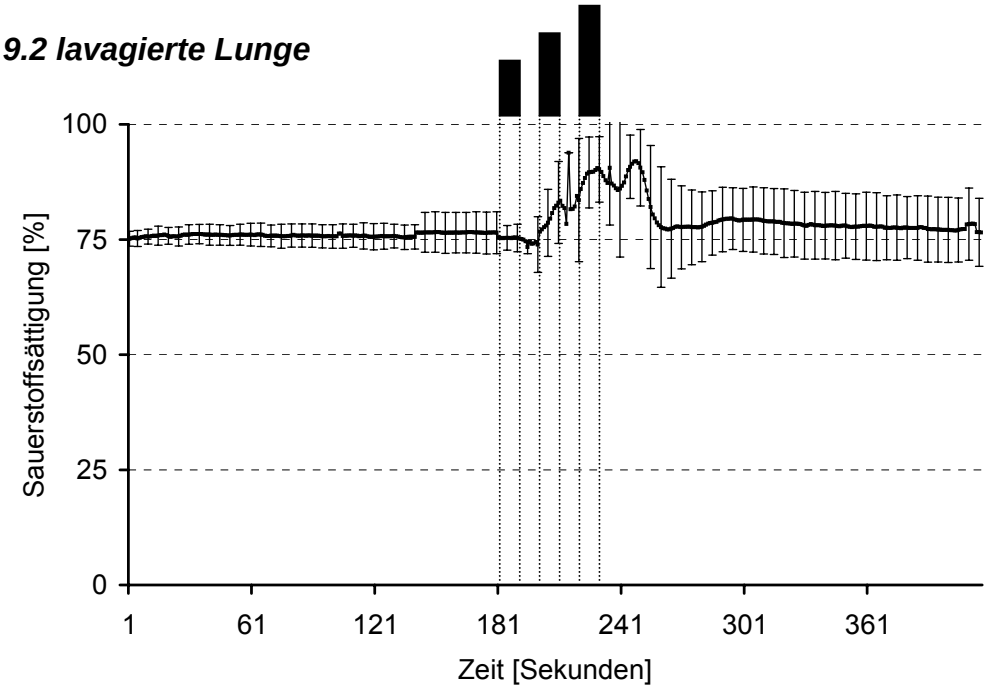

Abb. 37: Verlauf der Sauerstoffsättigung (transkutane Messung, Mittelwerte ± SD). Die vertikalen Balken symbolisieren den ansteigenden Beatmungsdruck während der drei Blähmanöver (je 15 Sekunden 20, 25, 30 cm H_2O). SD: Standardabweichung, cm H_2O: Zentimeter Wassersäule

Im Verlauf des Experiments kam es zu Veränderungen der Sauerstoffsättigung während des Blähmanövers. Zunächst nahm die Sauerstoffsättigung um 1,9% ab (Beatmungsdruck: 20 cm H_2O). Beim Beatmungsdruck von 25 cm H_2O war die mittlere Sauerstoffsättigung aber bereits um 6,9% über dem Ausgangswert, beim Beatmungsdruck von 30 cm H_2O 16,0% darüber. Im unmittelbaren Anschluss an die Blähmanöver kam es zu einem raschen Anstieg der Sättigung auf bis zu 120,2% des Ausgangswerts. Am Ende des Messzeitraums lagen die Werte geringfügig über dem Ausgangsniveau (+1,5%). Die Änderung der SpO_2 war relativ uniform, d.h. die Varianz dieser Messgröße relativ gering.

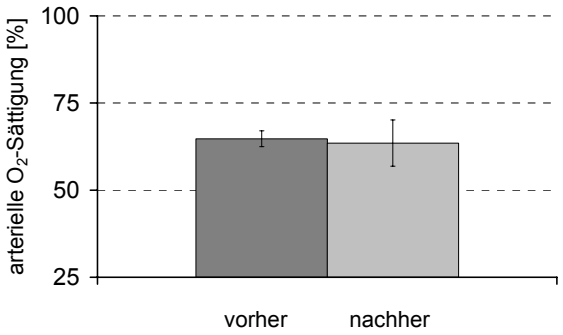

Abb. 38: arterielle O_2-Sättigung (invasive Messung) vor und nach Blähmanöverzyklus: Kein relevanter Unterschied

Bei der Messung der arteriellen Sauerstoffsättigung konnten in diesem Versuchsteil keine relevanten Änderungen festgestellt werden.

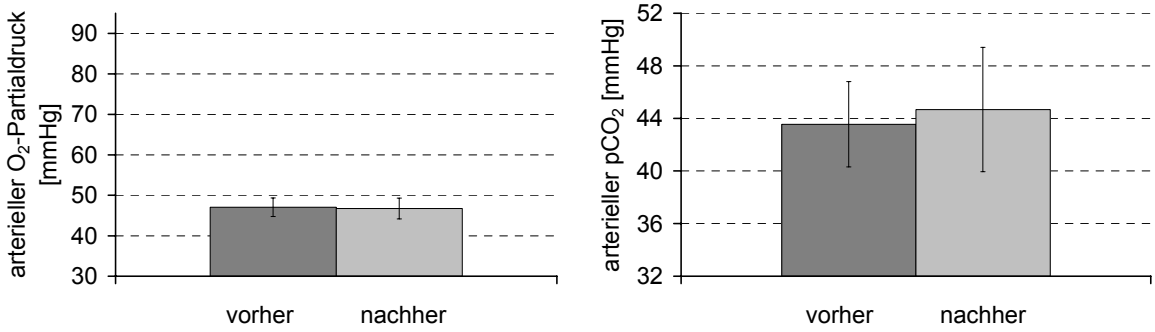

Abb. 39: O_2-Partialdruck (links) und CO_2-Partialdruck (rechts) vor und nach Blähmanöverzyklus: Kein relevanter Unterschied

Sauerstoff- und Kohlenstoffdioxidpartialdrücke im arteriellen Blut unterschieden sich in diesem Vergleich nur unwesentlich. Ebenso verhielten sich pH-Wert und Basendefizit.

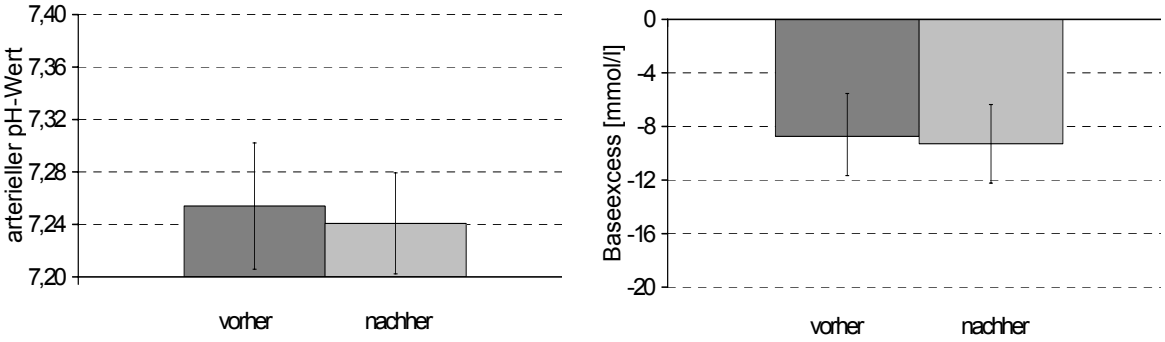

Abb. 40: pH-Wert (links) und Basendefizit (rechts) vor und nach Blähmanöverzyklus: Kein relevanter Unterschied

3.9.3 flüssigkeitsgefüllte Lunge

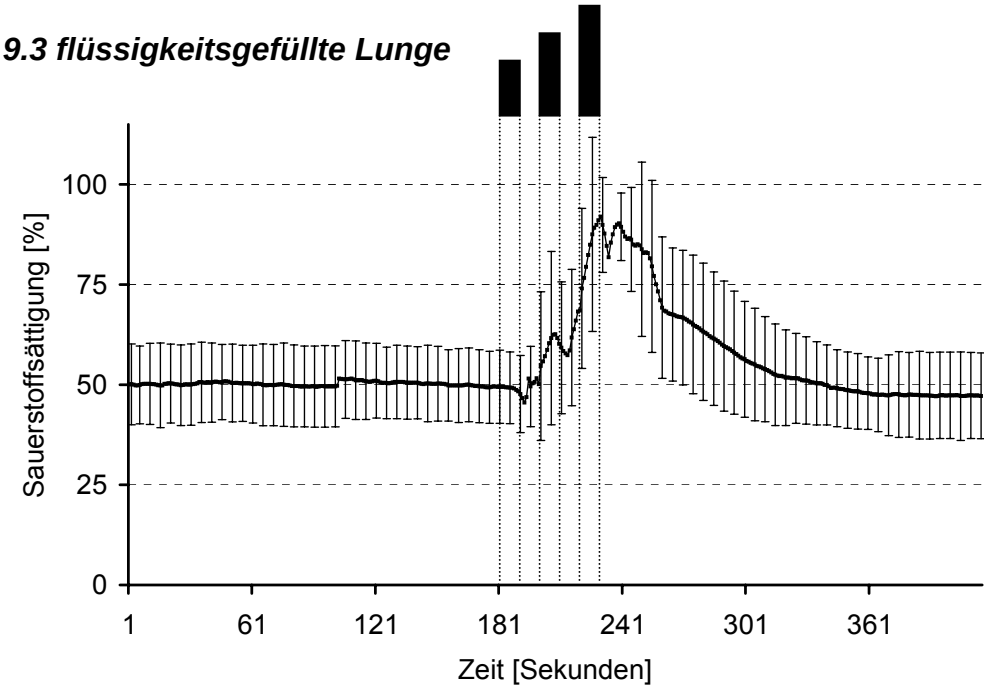

Abb. 41: Verlauf der Sauerstoffsättigung (transkutane Messung, Mittelwerte ± SD). Die vertikalen Balken symbolisieren den ansteigenden Beatmungsdruck während der drei Blähmanöver (je 15 Sekunden 20, 25, 30 cm H_2O). SD: Standardabweichung, cm H_2O: Zentimeter Wassersäule

Im Verlauf des Experiments kam es zu erheblichen Veränderungen der Sauerstoffsättigung während des Blähmanövers. Bei dieser Messung nahm der Mittelwert der Sauerstoffsättigung zunächst um 17,2% ab (Beatmungsdruck: 20 cm H_2O). Ab der nächsten Beatmungsdruckstufe kam es jedoch zum deutlichen Anstieg der Sauerstoffsättigung um 14,6% (Beatmungsdruck: 25 cm H_2O) bzw. 64,6% (Beatmungsdruck: 30 cm H_2O). Der höchste Wert wurde unmittelbar nach dem Blähmanöver mit einer mittleren Sauerstoffsättigung von 91,8% erreicht (169,1% des Ausgangswerts). In den 5-s-Pausen zwischen den Blähmanövern zeigte sich bereits jeweils eine Steigerung. Nach Erreichen der maximalen Oxygenierung fiel die Sauerstoffsättigung kontinuierlich ab und lag zum Ende des Messzeitraums 11,3% unter dem Ausgangsniveau. Die höhere Standardabweichung im Vergleich zu den vorherigen Versuchsteilen weist auf eine größere Varianz dieser Messgröße zwischen den einzelnen Tieren hin. Auch die Ausprägung der Änderungen zeigt eine hohe Streuung. Allen Tieren ist jedoch gemeinsam, dass die Tendenz in der Entwicklung der Sauerstoffsättigung gleich gerichtet war.

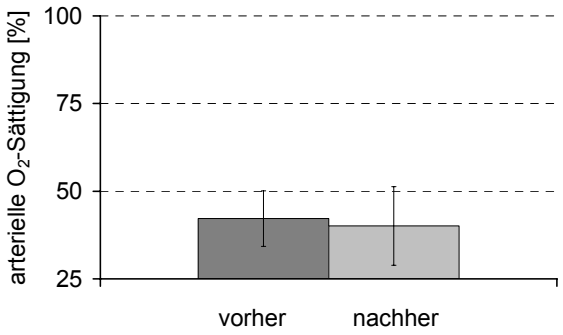

Abb. 42: arterielle O_2-Sättigung (invasive Messung) vor und nach Blähmanöverzyklus: Kein relevanter Unterschied

Bei der Messung der arteriellen Sauerstoffsättigung konnten in diesem Versuchsteil keine relevanten Änderungen festgestellt werden.

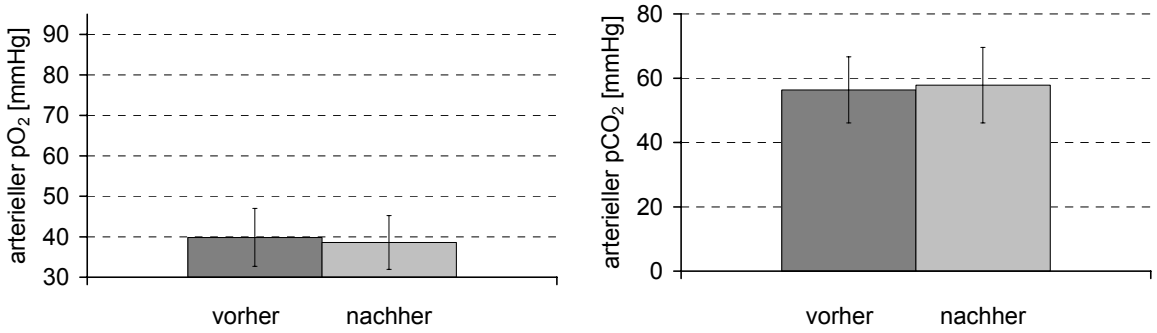

Abb. 43: O_2-Partialdruck (links) und CO_2-Partialdruck (rechts) vor und nach Blähmanöverzyklus: Kein relevanter Unterschied

Sauerstoff- und Kohlenstoffdioxidpartialdrücke im arteriellen Blut unterschieden sich in diesem Vergleich nur unwesentlich. Ebenso verhielten sich pH-Wert und Basendefizit.

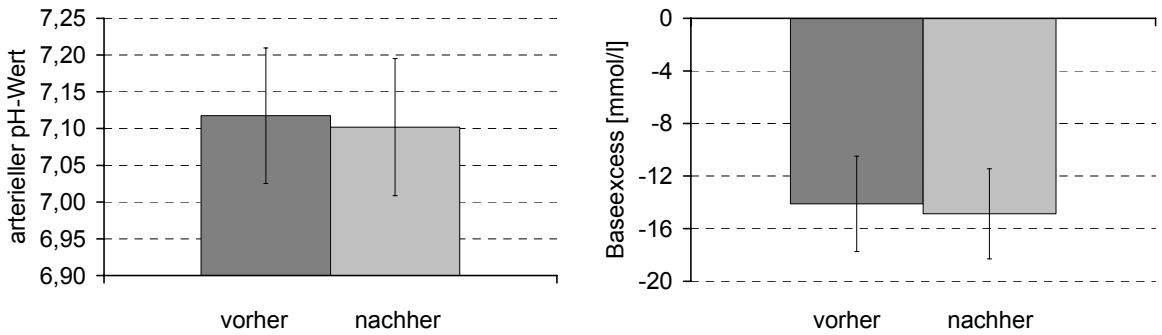

Abb. 44: pH-Wert (links) und Basendefizit (rechts) vor und nach Blähmanöverzyklus: Kein relevanter Unterschied

3.9.4 Verlauf der SpO_2 in allen drei Versuchsteilen

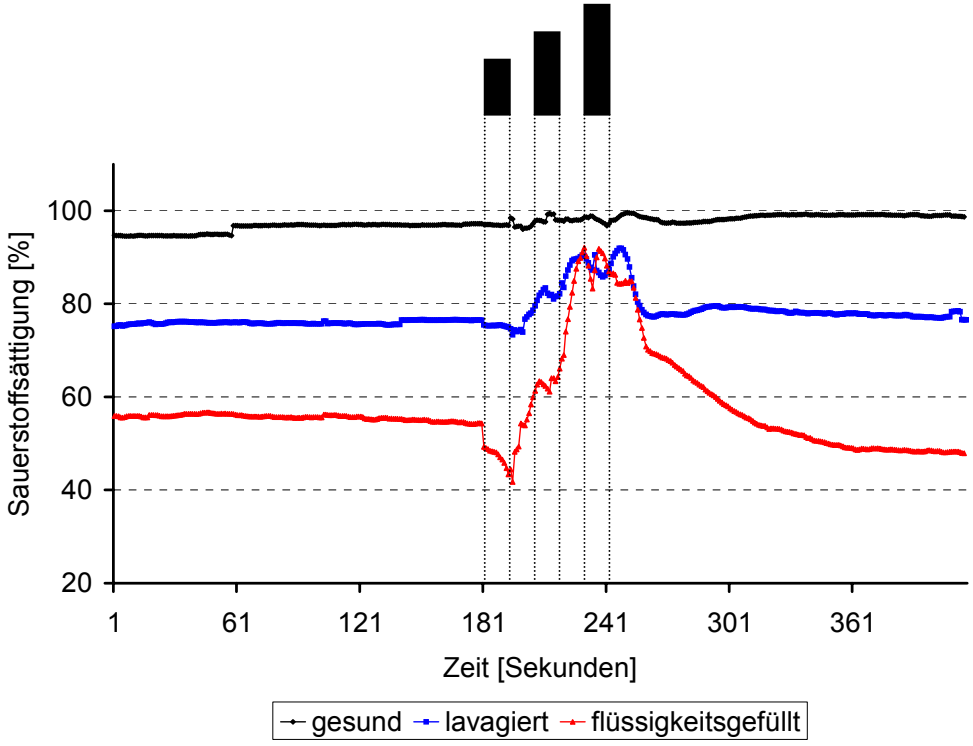

Abb. 45: Verlauf der Sauerstoffsättigung aller Versuchsteile in % (Mittelwerte). Die vertikalen Balken symbolisieren den ansteigenden Beatmungsdruck während der drei Blähmanöver (je 15 Sekunden 20, 25, 30 cm H_2O). cm H_2O: Zentimeter Wassersäule

Zusammenfassend zeigt Abb. 45 den Verlauf der Sauerstoffsättigung der unterschiedlichen Versuchsteile. Die Modelle der lavagierten und flüssigkeitsgefüllten Lungen zeigen eine Zunahme der Sättigungswerte in Folge des ersten Blähmanövers, wobei der Sättigungsanstieg bei den flüssigkeitsgefüllten Lungen am ausgeprägtesten ist (es ist zu berücksichtigen, dass dieses Modell dem Protokoll entsprechend von den niedrigsten Baselinewerten ausgeht und somit das größte Potential zur Steigerung besitzt). Die verbesserte Oxygenierung der lavagierten Tiere ist jedoch nicht anhaltend. Die Sauerstoffsättigung der flüssigkeitsgefüllten Lungen nahm unter der niedrigsten Beatmungsdruckstufe noch einmal deutlich ab und war ca. eine Minute nach den Blähmanövern unter den Ausgangswerten. Die Werte der lavagierten Tiere erreichen ca. 30 s nach den Blähmanövern wieder das Ausgangsniveau.

Tab. 14: Mittelwerte ± Standardabweichung (SD) der letzten 5 Sekunden (s) jedes Messintervalls der transkutan gemessenen Sauerstoffsättigung [%], Veränderungen zur 1. Baseline (%). cm H_2O: Zentimeter Wassersäule, s: Sekunden

Ausgangsbedingungen, Lunge...	*Messintervall (letzte 5 s)*	*Mittelwert ± SD*	*Abweichung zur 1. Baseline*
gesund	1. Baseline	97,19 ± 0,01	
	20 cm H_2O	97,20 ± 0,71	+0,01% ± 0,73
	25 cm H_2O	98,62 ± 0,90	+1,47% ± 0,93
	30 cm H_2O	98,55 ± 0,23	+1,39% ± 0,24
	2. Baseline	98,81 ± 0,05	+1,67% ± 0,05
lavagiert	1. Baseline	76,49 ± 0,04	
	20 cm H_2O	75,05 ± 0,28	-1,89% ± 0,37
	25 cm H_2O	81,76 ± 2,00	+6,88% ± 2,61
	30 cm H_2O	88,74 ± 1,23	+16,01% ± 1,61
	2. Baseline	77,66 ± 1,00	+1,52% ± 1,31
flüssigkeitsgefüllt	1. Baseline	54,29 ± 0,06	
	20 cm H_2O	44,98 ± 1,25	-17,15% ± 2,30
	25 cm H_2O	62,24 ± 0,81	+14,64% ± 1,49
	30 cm H_2O	89,38 ± 2,65	+64,64% ± 4,88
	2. Baseline	48,17 ± 0,11	-11,27% ± 0,20

Tab. 15: relative Änderungen der transkutan gemessenen Sauerstoffsättigung gegenüber der 1. Baseline (=100%) unter den verschiedenen Ausgangsbedingungen. cm H_2O: Zentimeter Wassersäule, SD: Standardabweichung, s: Sekunden

Messintervall (letzte 5 s)	*Ausgangsbedingungen, Lunge...*	*Abweichung zur 1. Baseline ± SD*
20 cm H_2O	gesund	+0,01% ± 0,73
	lavagiert	-1,89% ± 0,37
	flüssigkeitsgefüllt	-17,15% ± 2,30
25 cm H_2O	gesund	+1,47% ± 0,93
	lavagiert	+6,88% ± 2,61
	flüssigkeitsgefüllt	+14,64% ± 1,49
30 cm H_2O	gesund	+1,39% ± 0,24
	lavagiert	+16,01% ± 1,61
	flüssigkeitsgefüllt	+64,64% ± 4,88
2. Baseline	gesund	+1,67% ± 0,05
	lavagiert	+1,52% ± 1,31
	flüssigkeitsgefüllt	-11,27% ± 0,20

Tab. 16: Mittelwerte ± Standardabweichung (SD) der Parameter der Blutgasanalysen, Messungen 3 Minuten vor dem Blähmanöver, 3 Minuten danach. pH: pondus hydrogenii, BE: Baseexcess, pCO_2: Partialdruck Kohlenstoffdioxid, pO_2: Partialdruck Sauerstoff, sO_2: Sauerstoffsättigung

Lungenzustand, Parameter	*Mittelwert ± SD vorher*	*Mittelwert ± SD nachher*	*Änderung ± SD*
gesund			
pH	7,33 ± 0,05	7,33 ± 0,05	-0,02% ± 0,68
BE	-4,71 ± 3,56	-5,07 ± 3,46	-7,61% ± 73,46
pO_2	83,47 ± 4,54	82,83 ± 6,37	-0,77% ± 7,63
pCO_2	40,08 ± 2,83	39,57 ± 2,78	-1,27% ± 6,94
sO_2	94,08 ± 1,33	91,62 ± 6,90	-2,61% ± 7,33
lavagiert			
pH	7,25 ± 0,05	7,24 ± 0,04	-0,18% ± 0,55
BE	-8,74 ± 3,20	-9,29 ± 2,94	-6,29% ± 33,64
pO_2	47,04 ± 2,30	46,73 ± 2,58	-0,67% ± 5,48
pCO_2	43,55 ± 3,25	44,67 ± 4,73	+2,56% ± 10,86
sO_2	64,74 ± 2,29	63,50 ± 6,60	-1,92% ± 10,19
flüssigkeitsgefüllt			
pH	7,12 ± 0,09	7,10 ± 0,09	-0,22% ± 1,26
BE	-14,11 ± 3,63	-14,87 ± 3,43	-5,38% ± 24,31
pO_2	39,83 ± 7,17	38,56 ± 6,65	-3,20% ± 16,70
pCO_2	56,36 ± 10,29	57,83 ± 11,76	+2,62% ± 20,87
sO_2	42,18 ± 7,94	40,08 ± 11,21	-4,98% ± 26,58

3.10 Herzzeitvolumen

Nach Auswertung der Daten des PiCCO wurde festgestellt, dass es hier zu völlig unphysiologischen Messwerten während der Blähmanöver gekommen ist. Aus diesem Grund wurde auf die umfassende Darstellung dieser Ergebnisse verzichtet (s. Diskussion Kapitel 4.3). Die folgende Abbildung zeigt exemplarisch einige Einzelmessungen drei verschiedener Tiere mit gesunder Lunge. Es ist jeweils der gesamte Messzyklus mit den Blutentnahmen abgebildet.

Teilweise fielen während der Messung die Werte auf 0 l/min ab (s. Tier 1), bei Tier 3 wurde z.B. eine *Zunahme* des Herzzeitvolumens während der Blähmanöver gemessen, bei Tier 5 kam es im ersten Zyklus ebenfalls zu einer Zunahme, im zweiten Zyklus dagegen zu einem Abfall der HZV-Werte.

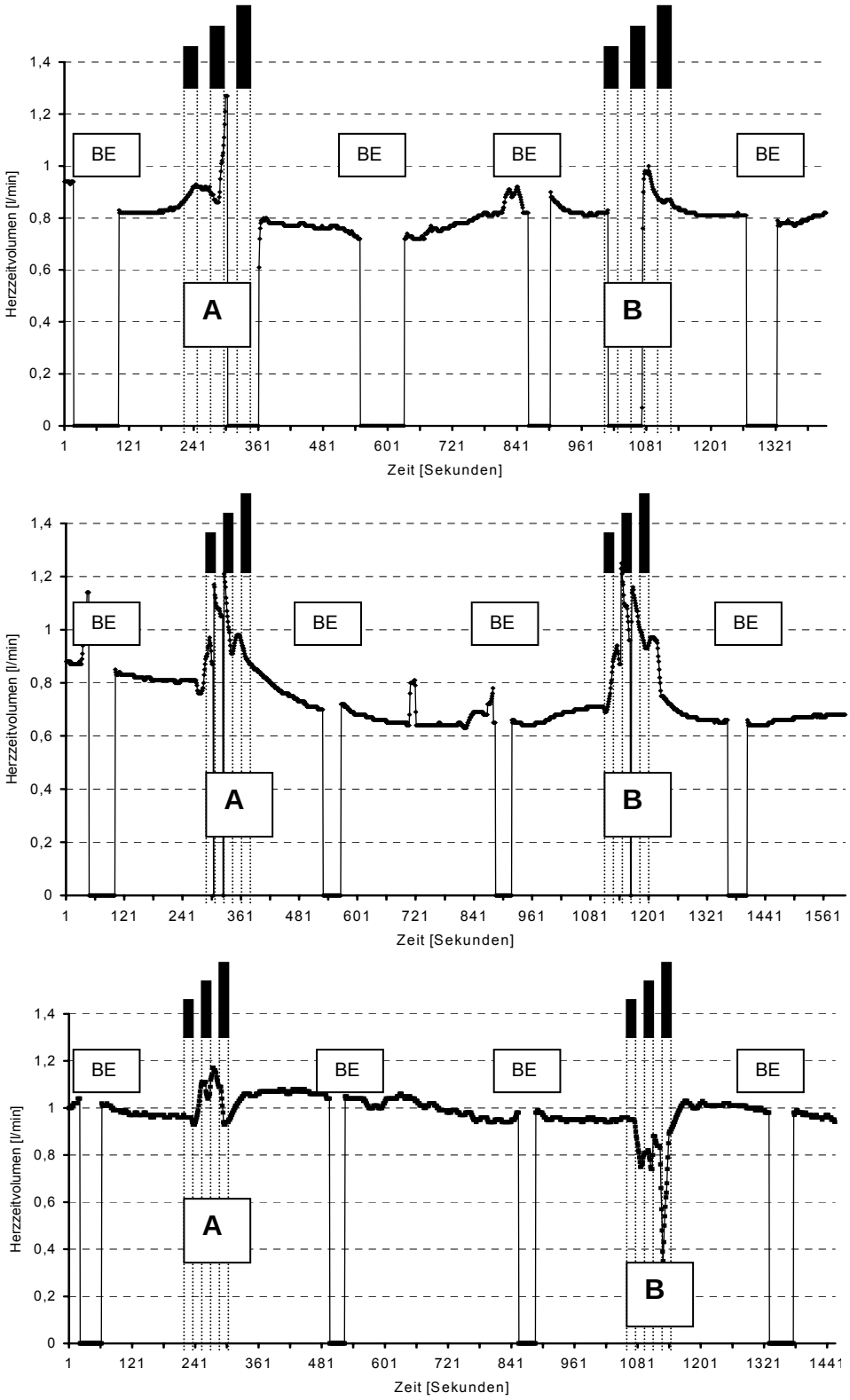

Abb. 46: Verlauf des Herzzeitvolumens der Versuchstiere 2, 3 und 4 (von oben nach unten) jeweils mit Zyklus A und B an der gesunden Lunge. Die vertikalen Balken symbolisieren den ansteigenden Beatmungsdruck während der drei Blähmanöver (je 15 Sekunden 20, 25, 30 cm H_2O). BE: Blutentnahme aus dem arteriellen Zugang vor und nach jedem Aufzeichnungszeitraum. cm H_2O: Zentimeter Wassersäule, l/min: Liter pro Minute

4. Diskussion

Das Ziel dieser Untersuchung war, den Einfluss des Blähmanövers auf die Hämodynamik und die zerebrale Gewebeperfusion in Abhängigkeit verschiedener Lungenzustände zu untersuchen. Besonders im Mittelpunkt stand die Frage, ob die zerebrale Gewebeperfusion und -oxygenierung durch ein Blähmanöver verbessert werden kann. Die Rekrutierung von Lungenvolumen ging mit kurz andauernder erheblicher hämodynamischer Beeinträchtigung der Tiere und insbesondere der zerebralen Durchblutung einher. Der Sauerstofftransport in die Gewebe wird durch die Sauerstoffsättigung des Blutes und die Perfusion bestimmt. Der Sauerstofftransport bestimmt letztendlich die Gewebeoxygenierung. Während der Durchführung der Rekrutierungsmanöver kam es an der gesunden und an der lavagierten Lunge zum Abfall des zerebralen Gewebesauerstoffpartialdrucks. Das bedeutet, dass der Gewinn an Oxygenierung die Verluste durch die beeinträchtigte Hämodynamik nicht aufwiegen konnte. Bei der gesunden Lunge war die Sauerstoffsättigung maximal hoch und konnte nicht mehr gesteigert werden. Bei der surfactant-defizienten Lunge überwog der negative Effekt auf die Perfusion den positiven Effekt auf die Sauerstoffsättigung, so dass der zerebrale Gewebe-pO_2 abfiel. Wurde die Lunge jedoch zusätzlich zur Lavage mit Flüssigkeit gefüllt, was die flüssigkeitsgefüllte Lunge eines Neonaten simuliert, war während des Blähmanövers eine Verbesserung der zerebralen Oxygenierung nachweisbar. Unter diesen Bedingungen überwog der positive Effekt auf die Sauerstoffsättigung des arteriellen Blutes den (weniger ausgeprägten) negativen Effekt auf die Perfusion.

4.1 Lungencompliance

Die Messungen und Berechnungen zur Lungencompliance zeigten die erwartete Reduktion der Werte nach bronchoalveolärer Lavage. Die Lungenfüllung mit 10 ml/kg KG Kochsalzlösung führte zu keiner weiteren wesentlichen Reduktion der Compliance. Für eine am RDS erkrankte Neugeborenenlunge sind Werte von 0,29 ml/cm H_2O/kg KG [30] für die dynamische Compliance bekannt. Eine verminderte Compliance, z. B. bei Vorliegen eines RDS, reduziert den Einfluss des hohen Beatmungsdrucks auf die Hämodynamik [63]. In Abhängigkeit von der

Lungencompliance und der Thoraxwandcompliance wird der applizierte Beatmungsdruck auf das Mediastinum übertragen, was sich am unterschiedlich ausgeprägten Anstieg des Ösophagusdrucks bei den verschiedenen Modellen für Lungenschädigung nachweisen ließ. Je höher die Lungencompliance und je niedriger die Thoraxwandcompliance, desto höher ist die Transmission in das Mediastinum und damit auf die dort liegenden Organe.

4.2 Physiologie des Kreislaufs unter dem Einfluss des Blähmanövers

Im Vergleich zu Studien an erwachsenen ARDS-Patienten [18,33,64] sind die hämodynamischen Auswirkungen bei den von uns untersuchten Kaninchen deutlich ausgeprägter. Es ist anzunehmen, dass die Compliance der ARDS-Patienten stärker vermindert war, als in unserem Modell. Die erfassten Parameter der Hämodynamik zeigten teilweise starke Veränderungen auf die Blähmanöver. Die Auswirkungen waren um so stärker ausgeprägt, je höher der Beatmungsdruck gewählt wurde und je höher die Lungencompliance war. Diese Ergebnisse decken sich mit den Beobachtungen anderer Autoren, z. B. [39,46,63]. Die Blähmanöver führten besonders bei der *gesunden* Lunge zu einem Anstieg des intrathorakalen Drucks, der ösophageale Druckanstieg war darunter am höchsten. Dies führte zu einer Einschränkung des venösen Rückflusses zum rechten Herzen [16,29], wodurch der zentrale Venendruck anstieg.

Ein weiterer Mechanismus, der zur Beeinträchtigung der Systemperfusion während des Rekrutierungsmanövers führen kann, ist das Verhalten des pulmonalen Gefäßwiderstands. Dieser ist abhängig vom Füllungsvolumen der Lunge [70]: Durch die Füllung der vollständig kollabierten Lunge mit Atemgas kommt es zunächst zum Abfall des pulmonalen Gefäßwiderstandes, bei stärkerer Lungendehnung steigt er allerdings wieder an. Das bedeutet, dass der pulmonale Gefäßwiderstand der stark geblähten (überdehnten) Lunge deutlich höher ist, als der einer normal belüfteten Lunge. Autoren, die eine pulmonalarterielle Druckmessung bei ähnlichen Versuchen durchführten, konnten eine Steigerung des pulmonalarteriellen Drucks nachweisen [36,46,63]. Ein erhöhter Lungengefäßwiderstand führt wiederum zu einem geringeren Rückfluss zum linken Herzen, wodurch sich der Abfall des arteriellen Blutdrucks erklären lässt (Reduktion der linksventrikulären Vorlast). Eine zusätzliche Einschränkung durch

eine verminderte diastolische linksventrikuläre Compliance auf Grund der erhöhten intrathorakalen Drücke ist wahrscheinlich quantitativ weniger relevant [16].

4.3 Herzzeitvolumen

Die Pulskonturanalyse ist eine klinisch etablierte und verifizierte Methode zur Messung des Herzzeitvolumens bei Erwachsenen und älteren Kindern [24,55]. Aufgrund anderer Untersuchungen ist davon auszugehen, dass das Herzzeitvolumen mit höherem Beatmungsdruck und in Abhängigkeit von der Lungencompliance abfällt [6,15,16,36,63,66]. In einer Studie von de Waal et al. [15] mit 50 beatmeten Neugeborenen kam es bereits unter einer Anhebung des PEEP-Levels von 5 auf 8 cm H_2O zu einer signifikanten Reduktion der rechtsventrikulären Auswurffraktion. Während der Baselinemessungen wurden Werte im erwarteten Referenzbereich gemessen. Es wurde erwartet, dass das Herzzeitvolumen während des Blähmanövers deutlich abfällt. Der PiCCO gab dagegen während der Blähmanöver zumeist eine *Zunahme* des HZV und in einigen Messungen gar keine Werte mehr an. Vermutlich führten die schnellen und starken Veränderungen der zur Berechnung notwendigen Größen (Gefäßwiderstand) zu den beobachteten nicht plausiblen Messungen.

$$PCHZV = cal \bullet HF \bullet \int (A + C_{Aorta} \bullet \frac{\Delta P}{\Delta t}) \bullet dt$$

PCHZV : Pulskonturherzzeitvolumen, cal : Kalibrationsfaktor, HF: Herzfrequenz, A : Fläche unter dem systolischen Anteil der Druckkurve, C_{Aorta}: Compliance der Aorta, $\Delta P/\Delta t$: Druckänderung über die Zeit

Nachträglich eingeholte Angaben des Herstellers besagen, dass schnelle und starke Änderungen (ab 15%) der Gefäßcompliance oder/und des systemisch vaskulären Widerstands zu erheblichen Fehlmessungen führen können (J. Obermaier, Senior Produktmanager, Pulsion Medical Systems AG, München, Deutschland), da diese Methode darauf basiert, dass sich diese Größen nicht

wesentlich ändern. Daher wird für diesen Fall vom Hersteller eine Neukalibrierung per Thermodilution empfohlen.

Eine Neukalibrierung während der Blähmanöver ist jedoch wegen der kurzen Zeitdauer der Veränderungen methodisch bedingt unmöglich. Diese Messung wurde wie in Abschnitt 2.2.4 beschrieben durchgeführt und nach der Stewart-Hamilton-Methode berechnet.

$$HZV = \frac{(T_b - T_i) \bullet V_i \bullet K}{\int (\Delta T_b) \bullet dt}$$

HZV: Herzzeitvolumen, T_b: Bluttemperatur vor Bolusinjektion, T_i: Temperatur Injektat, V_i: Injektatvolumen, K: Korrekturkonstante

Die applizierten hohen Beatmungsdrücke führten vermutlich dazu, dass größere Lungenareale schlechter perfundiert wurden. Die Folge davon war der sehr verzögerte Transport des Injektats während der Rekrutierungszeit: Während der 15 Sekunden kam es zu keinem messbaren Abfall der Temperatur des zirkulierendes Blutes, was das Gerät fälschlicherweise als hohes Herzzeitvolumen interpretiert.

Das Versagen dieser Messmethode ist ein Beleg dafür, dass der pulmonale Widerstand durch Kompression der alveolären Gefäße mit konsekutiver Abnahme des Gesamtgefäßquerschnitts deutlich angestiegen sein muss.

4.4 Auswirkungen des Blähmanövers auf den Blutdruck

Besonders auffällig ist der erhebliche und rasche Abfall des arteriellen Blutdrucks. Innerhalb der Dauer der Blähmanöver von 3 x 15 s ist bei unserem Modell daher von einer systemischen Minderperfusion des Gewebes auszugehen. Mirro et al. [39] stellten bei neugeborenen Ferkeln mit lavagierten Lungen dopplersonographisch bereits bei relativ niedrigen Beatmungsdrücken (10 cm H_2O) eine schlechtere Perfusion des Mesenteriums fest; bei Herz und Nieren verminderte sich die Perfusion erst unter höherem Beatmungsdruck (20 cm H_2O).

Gehirn, Leber und Nebennieren blieben nach seinen Ergebnissen dagegen gleich gut durchblutet. Claesson et al. [6] fanden, dass Rekrutierungsmanöver bei adulten Schweinen zu einer verminderten Perfusion der jejunalen Mukosa führten. Falls diese experimentellen Ergebnisse auf das Neugeborene übertragbar wären, sehen Coombs et al. [8] das Risiko einer nekrotisierenden Enterokolitis als erhöht an.

Betrachtet man im Experiment die Blutdruckveränderungen über die Zeit, fällt auf, dass der mittlere arterielle Druck bei konstantem transthorakalen Druck im Rahmen des Blähmanövers mit zunehmender Dauer abfällt. Die jeweils höchsten Werte des zentralen Venendrucks werden entsprechend immer am Ende der jeweils 15 s dauernden Blähmanöver beobachtet. Eine kürzere Dauer des Blähmanövers könnte ggf. das Ausmaß der hämodynamischen Beeinträchtigung reduzieren und außerdem wertvolle Zeit bei der weiteren Erstversorgung Frühgeborener einsparen. Der Nutzen (Rekrutierung der Gas-FRC) und die Risiken (hämodynamische Beeinträchtigung) müssten für verschieden lang andauernde Blähmanöver (z. B. 5 s, 10 s, 15 s) getestet werden.

4.5 Auswirkungen des Blähmanövers auf die Herzfrequenz

Die Änderungen der Herzfrequenz im Sinne einer negativ chronotropen Wirkung lassen sich eventuell durch Stimulation von vagal-reflektorische Efferenzen der Lunge durch den hohen Intrathorakaldruck erklären. Der Blutdruckabfall ist offensichtlich zu kurz, um über Mechanismen der Kreislaufregulation zu einem Anstieg der Herzfrequenz zu führen. Weiterhin ist der Abfall der Koronarperfusion offenbar nicht so ausgeprägt, dass dadurch eine Bradykardie in Folge myokardialer Ischämie verursacht wird. Bezüglich der Herzfrequenz ist modellbedingt keine Übertragbarkeit auf das Neugeborene direkt nach der Geburt zulässig, da dieses häufig durch Hypoxämie bedingt bradykard geboren wird und dann in beeinträchtigtem Zustand einem Beatmungsmanöver zugeführt wird. Unsere Tiere waren dagegen normofrequent bis geringgradig tachykard, als sie dem Blähmanöver zugeführt wurden.

4.6 Auswirkungen des Blähmanövers auf die zerebrale Perfusion

Zur Messung der zerebralen Perfusion wurde die Laser-Doppler-Flowmetry verwendet. Sie gilt heute als Standardmethode zur Messung der Gewebeperfusion. Tonnesen [62] etablierte diese Methode 2004 im Vergleich zum bisherigen Goldstandard, der ^{133}Xenon-Injektionsmethode bei Versuchen mit Ratten.

Die Änderung der zerebralen Perfusion während des Blähmanövers verhält sich ähnlich wie die Änderung des arteriellen Blutdrucks: Beide Parameter nehmen bei jeweils gleichem Beatmungsdruck in ähnlicher Ausprägung ab. Diese Ergebnisse stehen im Gegensatz zu Mirro et al. [39]: Sie beobachteten bei der Untersuchung von neugeborenen Ferkeln während eines Rekrutierungsmanövers eine Verminderung der mesenterialen, kardialen und renalen Perfusion, nicht jedoch der zerebralen Perfusion. Der negative Einfluss von Beatmungsverfahren mit hohen Beatmungsdrücken auf den zerebralen Blutfluss ist hingegen von anderen Autoren durchaus belegt [3,10,69]. Cowan et al. [10] untersuchten dopplersonographisch den zerebralen Blutfluss bei Neugeborenen unter druckkontrollierter Beatmung und stellte deutliche Veränderungen im zerebralen Blutfluss fest. Solche Schwankungen gelten als Risikofaktor für Hirnblutungen bei Frühgeborenen [65]. Offenbar reichen die vorhandenen Mechanismen der zerebralen Autoregulation nicht aus, um eine konstante Gehirndurchblutung zu gewährleisten.

In unserer Studie wurden zerebralvenöse Parameter nicht erfasst. Die geringen zentralvenösen Drucksteigerungen um 3-4 mm Hg alleine führen vermutlich zu einem eher geringen Rückstau in das zerebralvenöse Stromgebiet. Allerdings ist zusammen mit dem Abfall des systemischen Blutdrucks mit einer klinisch relevanten Abnahme des zerebralen Perfusionsdrucks zu rechnen. De Waal et al. [15] beschreiben bei einer Anhebung des PEEP-Niveaus von 5 auf 8 cm H_2O noch keine signifikante Abnahme des Flusses in der Vena Cava superior beatmeter Neugeborener. Cowan et al. [10] fanden dagegen bei inspiratorischen Spitzendrücken von bis zu 18 cm H_2O teilweise einen Nullfluss im Sinus sagittalis superior von beatmeten Neugeborenen. Walker et al. [69] dokumentierten an

neugeborenen Lämmern bei höherem Beatmungsdruck (25 cm H_2O) einen Anstieg des Jugularvenendrucks und eine Drucksteigerung im Sagittalvenensinus. Bein et al. [3] beobachteten eine Steigerung des intrakraniellen Drucks und eine Abnahme des zerebralen Perfusionsdrucks bei hirnverletzten Erwachsenen durch ein Rekrutierungsmanöver. Bei der Anwendung hoher Beatmungsdrücke muss daher von einer zerebralvenösen Stauung ausgegangen werden, deren Ausprägung vermutlich von der Höhe der intrathorakalen Drucksteigerung und der Zeitdauer dieses Anstiegs abhängt.

Aus unseren Daten kann unter Vorbehalt gefolgert werden, dass der schnelle Wechsel der Beatmungsdrücke zu ebenso schnellen Änderungen der zerebralen Perfusion führen könnte, z. B. zu einer schnellen Zu- oder Abnahme.

An dieser Stelle muss die spekulative Frage gestellt werden, ob ein langsamerer Aufbau des Beatmungsdrucks und eine langsamere Reduktion zu weniger abrupten Blutdruck- und Perfusionsschwankungen führen könnte. Damit würde vermutlich ebenfalls eine vergleichbare funktionelle Residualkapazität erzielt [68]. Außerdem könnten eventuell die am Lungengerüst auftretenden Scherkräfte geringer ausgeprägt sein und dadurch vielleicht weniger Schaden anrichten.

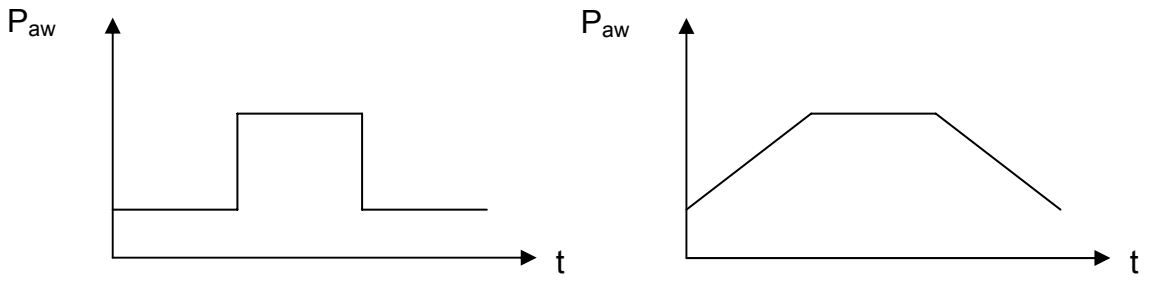

Abb. 47: links: „square wave inflation“: schneller Druckaufbau wie bei Lindner [37], rechts: „slow rise inflation“: langsamer Druckaufbau [68]. P_{aw}: Beatmungsdruck, t: Zeit

4.7 Gasaustausch und zerebrale Oxygenierung

In Bezug auf den Gasaustausch können zwischen der Messung drei Minuten vor dem Blähmanöver und der Kontrollmessung drei Minuten nach dem Blähmanöver keine wesentlichen Unterschiede festgestellt werden. pH-Wert, Basendefizit,

Blutgase und die arterielle Sauerstoffsättigung variieren zwar, allerdings meist nur gering und in unterschiedliche Richtungen. Verbesserungen der arteriellen Oxygenierung während des Blähmanövers sind passager und haben keinen anhaltenden Effekt. Offenbar konnte kein Lungenvolumen dauerhaft rekrutiert werden oder der PEEP war zu niedrig, um dieses zu erhalten. Andere Autoren berichten ebenfalls von keiner anhaltenden Verbesserung des Gasaustauschs nach Rekrutierungsmanövern beim frühen ARDS [48].

Die erhobenen Messwerte für den zerebralen Sauerstoffpartialdruck verhalten sich tendenziell ähnlich wie diejenigen der pulsoxymetrisch gemessenen arteriellen Sauerstoffsättigungswerte. Bei der Interpretation dieser Messung müssen mehrere Faktoren berücksichtigt werden:

- Der mittlere arterielle Druck und der zerebrale Blutfluss nahm im Modell der flüssigkeitsgefüllten Lunge deutlich weniger ab.
- Die Beatmung erfolgte je nach Lungenzustand mit unterschiedlichen inspiratorischen Sauerstoffkonzentrationen.
- Es standen für diese Messung nur vier Tiere zur Verfügung und die Mittelwerte zeigen eine relativ hohe Variabilität.

Einerseits kommt es unter dem Blähmanöver zu einer Verbesserung der arteriellen Sauerstoffsättigung. Durch den synchron einsetzenden Blutdruck- und Perfusionsabfall leidet jedoch andererseits die periphere Perfusion und damit ggf. der Sauerstofftransport in das Gewebe. Wird nun mit einem $FiO_2 = 1{,}0$ gebläht und fällt der Blutdruck- und Perfusionsabfall gleichzeitig schwächer aus, wie es im Modell der flüssigkeitsgefüllten Lunge der Fall ist, kommt es zu einem ausgeprägten Anstieg der Gewebeoxygenierung im Gehirn (im Durchschnitt auf 411% der Baselinewerte!). Im Modell der gesunden und lavagierten Lunge überwiegen die Effekte der niedrigeren FiO_2-Konzentration und der stärkeren hämodynamischen Einschränkungen: Das pulmonal bereits gut oxygenierte Blut kann während des Blähmanövers nicht noch besser mit O_2 angereichert werden und über diesen Weg zur Verbesserung der Sauerstoffversorgung im Gehirn beitragen. Der überschießende Anstieg der zerebralen Perfusion und des Blutdrucks *nach* dem Blähmanöver (ZNS-Ischämie-Reaktion) führte bei den

Modellen der gesunden und lavagierten Lunge zu einer leichten aber anhaltenden Verbesserung des pO_2 im zerebralen Gewebe.

Unter der Annahme, dass ein nicht suffizient atmendes Neugeborenes über eine eingeschränkte Lungencompliance verfügt und ein Blähmanöver zu einer weniger ausgeprägten hämodynamischen Beeinträchtigung führt, erscheint es denkbar, dass es mit dem Blähmanöver zu einer schnellen Verbesserung der zerebralen Oxygenierung kommt.

4.8 Modell / Übertragbarkeit auf das menschliche Neugeborene

Invasive Messungen können aus ethischen und zeitlichen Gründen am lungenkranken Neugeborenen unmittelbar nach der Geburt nicht durchgeführt werden. Mit dem gewählten Kaninchenmodell zur Untersuchung der Auswirkungen eines Blähmanövers, wurde ein Kompromiss getroffen. Sämtliche Ergebnisse sind daher ausschließlich unter diesen modellbedingten Vorbehalten zu interpretieren. Dieses Tiermodell wurde bereits zu anderen Fragestellungen von unserer Arbeitsgruppe angewandt [21,61] und etabliert.

Bei der Beurteilung tierexperimenteller Studien stellt sich immer die Frage der Übertragbarkeit auf den menschlichen Organismus. Möglicherweise würden Versuche an einem Modell mit intaktem fetalen Kreislauf zu anderen Ergebnissen führen. Im Unterschied zum verwendeten Modell sind die Kreislaufverhältnisse beim Neugeborenen vor dem ersten Atemzug anders. Der Gefäßwiderstand der Lungenstrombahn ist eher höher, so dass ein Teil des rechtsventrikulär ausgeworfenen Blutes über den Ductus arteriosus an der Lunge vorbei in die Systemzirkulation fließen kann. Entsprechend der höheren rechtsventrikulären Belastung verfügt das Neugeborene über eine physiologische Rechtsherzhypertrophie und kann dadurch bei offenem Ductus arteriosus mit dem rechten Ventrikel die Systemzirkulation und damit die zerebrale Perfusion unterstützen. Der Gefäßwiderstand der Lungenstrombahn ist abhängig von der alveolären Sauerstoffkonzentration (Euler-Liljestrand-Mechanismus) [67]. Steigt der pAO_2 mit den ersten Atemzügen bzw. durch ein erfolgreiches Beatmungsmanöver, kommt es zur Vasodilatation der pulmonalen Gefäße und der

Widerstand sinkt. Die unmittelbaren Folgen davon sind erstens der Verschluss des Foramen ovale und zweitens der Anstieg der arteriellen Oxygenierung. Durch die veränderten Druckverhältnisse findet im noch offenen Ductus arteriosus eine Shunt-Umkehr statt, gut oxygeniertes Blut shuntet nun von links nach rechts. Der gestiegene paO_2 führt neben anderen Faktoren zum Verschluss des Ductus. Würde sich der pulmonale Widerstand durch den hohen Beatmungsdruck nicht vermindern oder sogar erhöhen, bliebe der rechts-links-Shunt bestehen. Außerdem ist die Reaktion des adulten Kaninchenalveolarepithels auf den steigenden pAO_2 nicht bekannt.

Es ist weiterhin fraglich, ob das Modell bezüglich der Änderungen des Lungengefäßwiderstands durch die Intervention übertragbar ist. Beim Neugeborenen wird das alveolär vorhandene Fruchtwasser ab dem ersten Atemzug überwiegend über das pulmonale Stromgebiet und lymphatisch abtransportiert, die pulmonalen Gefäße dilatieren durch den ansteigenden pAO_2 erstmals. Den Zustand der initial flüssigkeitsgefüllten Lunge versuchten wir mit der endotrachealen Applikation von 10 ml/kg KG Kochsalzlösung zu simulieren. Zusätzlich war vermutlich ein nicht quantifizierbarer Teil der Lavageflüssigkeit aus der zuvor durchgeführten bronchoalveolären Lavage vorhanden. Es ist unklar, wie viel gas- und wie viel flüssigkeitsgefüllte funktionelle Residualkapazität vorlag, und wie ausgeprägt diese Komponenten sich unter dem Blähmanöver ändern.

Die Versuchsteile mit den gesunden und lavagierten Lungen können lediglich als Nachweis gewertet werden, dass die Lungencompliance einen wesentlichen Einfluss auf die Hämodynamik unter einem Rekrutierungsmanöver hat. Aus dem Modell der flüssigkeitsgefüllten Lungen könnten unter Vorbehalt Rückschlüsse auf die Situation eines Neugeborenen unmittelbar nach der Geburt gezogen werden (s. Kapitel 3.8.3).

Verglichen mit dem Neugeborenen bietet jedoch selbst das Modell mit flüssigkeitsgefüllten Lungen bezüglich der Kreislaufsituation möglicherweise zu gute Ausgangsbedingungen: Im Durchschnitt hatten die Kaninchen einen stabilen mittleren arteriellen Blutdruck von 40 mm Hg und eine Herzfrequenz von 166/min.

Die Neugeborenen sind oftmals bradykard und haben kein adäquates Herzzeitvolumen. Unter diesen Bedingungen ist der Spielraum für Verbesserungen natürlich größer.

Die Blutgasanalysen am Kaninchen können nur bedingt auf die Auswirkungen von Blähmanöver beim Neugeborenen im Kreißsaal übertragen werden, da der pulmonale Gasaustausch durch das Blähmanöver erst initiiert wird [31,37]. Das Kaninchen hat bereits einen funktionierenden Gasaustausch, der durch die Füllung der Lunge mit physiologischer Kochsalzlösung nur eingeschränkt „behindert“ wurde.

Ein weiterer Unterschied bestand bei der praktischen Durchführung. Die Versuchstiere wurden notwendigerweise endotracheal intubiert und über den Endotrachealtubus gebläht. Im Kreißsaal findet das Blähmanöver über einen nasopharyngealen Tubus bei geschlossen gehaltenem Mund statt [37]. Trotz sicherlich unter klinischen Bedingungen vorhandenen Lecks muss man jedoch davon ausgehen, dass bei einem 15 s dauernden Blähmanöver der applizierte Druck auf die Atemwege übertragen wird.

4.9 Schlussfolgerung

Mit der vorliegenden Arbeit wurde erstmals der Einfluss eines Blähmanövers zur Rekrutierung von Lungenvolumen nach Lindner [37] auf die Hämodynamik und die zerebrale Perfusion untersucht. In Abhängigkeit der Lungencompliance kam es zu einer starken Beeinträchtigung des Kreislaufs, insbesondere des arteriellen Blutdrucks und der zerebralen Perfusion. In Abhängigkeit von der initialen Sauerstoffsättigung konnte der Gasaustausch bei vorhandener Lungenerkrankung für die Dauer des Blähmanövers verbessert werden: Es kam zu einem Anstieg der arteriellen Oxygenierung sowie des Sauerstoffpartialdrucks im zerebralen Gewebe.

Aufgrund der in diesem Tierversuch beobachteten ausgeprägten hämodynamischen Auswirkungen können prompte Änderungen der Kreislaufparameter auf das Beatmungsmanöver vermutet werden. Die praktizierte

Form des Beatmungsdruckanstiegs und –abfalls und die Dauer des Blähmanövers sollten ggf. verkürzt werden. Eine klinisch bedeutsame Relevanz ist schwierig abzuschätzen. Die Untersuchungen sollten daher unbedingt in einem Modell mit offenen fetalen Shunts (Foramen ovale, Ductus arteriosus) wiederholt werden. Ein solches Modell wäre das frühgeborene Schaf. Dieses Modell ist jedoch methodisch und logistisch bedingt deutlich schwieriger zu etablieren.

Wenn Rekrutierungsmanöver zur Behandlung des Patientenkollektivs einiger Tage oder Wochen alter beatmeter Kinder mit ARDS in Erwägung gezogen werden, deutet diese Arbeit auf eine ausgeprägte hämodynamische Gefährdung dieser Kinder hin. Da bei diesen Kindern in der Regel die fetalen Shunts bereits geschlossen sind, dürften die in dieser Studie gefundenen Ergebnisse durchaus eine Relevanz haben.

5. Zusammenfassung

Das Blähmanöver zur Rekrutierung von Lungenvolumen findet bei der Erstversorgung von Frühgeborenen und beeinträchtigten reifen Neugeborenen Anwendung, um unmittelbar nach der Geburt rasch eine ausreichende gasgefüllte funktionelle Residualkapazität herzustellen und um dadurch den Gasaustausch zu ermöglichen bzw. zu verbessern. Ziel ist es, die Aufnahme der Eigenatmung durch Beseitigung der Hypoxämie zu fördern und dadurch die Notwendigkeit einer maschinellen Beatmung zu reduzieren. Die Blähmanöver mit jeweils 15 Sekunden dauernder Applikation von Beatmungsdrücken von 20, 25 und 30 cm H_2O sind seit einigen Jahren in manchen neonatologischen Abteilungen eine gängige Praxis. Die Auswirkungen dieser Blähmanöver auf die Hämodynamik wurden mit dieser Pilotstudie erstmals untersucht. Anhand der Beobachtungen im Tiermodell sollten grundsätzliche Hinweise auf eine mögliche Beeinträchtigung der Hämodynamik von Frühgeborenen abgeleitet werden, die mit einem Blähmanöver behandelt werden.

Bei sechs adulten Kaninchen wurde invasiv der arterielle Blutdruck und die zerebrale Perfusion unter der Applikation des Blähmanövers gemessen. Darüber hinaus wurden weitere Parameter der Hämodynamik und des Gasaustauschs kontinuierlich erfasst (zentraler Venendruck, Herzfrequenz, Herzzeitvolumen, Sauerstoffsättigung, zerebraler Sauerstoffpartialdruck, Ösophagusdruck, Blutgase, pH-Wert, Basendefizit). Der arterielle und zentralvenöse Blutdruck wurde über zentrale Gefäßzugänge gemessen, das Herzzeitvolumen durch Thermodilution und Pulskonturanalyse ermittelt. Mit optischen Methoden wurde die zerebrale Perfusion im Hirngewebe und der zerebrale Sauerstoffpartialdruck gemessen. Die Blutgasanalysen erfolgten jeweils direkt vor Versuchsbeginn und direkt nach dem Versuchsende. Durch Lungenlavage und Füllung der Lunge mit physiologischer Kochsalzlösung wurde eine surfactantdepletierte und partiell fruchtwassergefüllte Lunge eines kranken Frühgeborenen simuliert. Die dynamische Lungencompliance unter diesen drei Zuständen wurde berechnet. Alle Ergebnisse wurden als Mittelwerte ± Standardabweichung angegeben, außerdem wurden die relativen Änderungen zum Ausgangswert in Prozent dargestellt.

Die Messergebnisse des Herzzeitvolumens erwiesen sich als methodisch bedingt unzuverlässig. In Abhängigkeit der Lungencompliance kam es zu erheblichen Beeinträchtigungen des Kreislaufs, insbesondere des arteriellen Blutdrucks und der zerebralen Perfusion. Abhängig von der initialen Sauerstoffsättigung konnte der Gasaustausch für die Dauer des Blähmanövers verbessert werden: Es kam zu einem Anstieg der arteriellen Sauerstoffsättigung sowie des Sauerstoffpartialdrucks im zerebralen Gewebe. Die Auswirkungen waren am stärksten ausgeprägt, je höher der Beatmungsdruck gewählt wurde, je länger der Beatmungsdruck gehalten wurde und je höher die Lungencompliance war. Klinische Relevanz dürften vor allem die beobachteten Blutdruckschwankungen bzw. die Schwankungen der zerebralen Durchblutung haben.

Die gefundenen Ergebnisse sind aufgrund physiologischer Unterschiede nur bedingt auf die Situation eines Neugeborenen unmittelbar nach der Geburt übertragbar. Die Kreislaufverhältnisse waren im Kaninchenmodell zu gut und die pulmonalvaskulären Verhältnisse der Kaninchen unterscheiden sich vermutlich von denen des Neugeborenen. Um die modellbedingten Einschränkungen wissend, muss dennoch qualitativ und quantitativ von einer erheblichen hämodynamischen Dynamik während eines Blähmanövers ausgegangen werden. Die Untersuchungen liefern genügend Hinweise für ein erhebliches Potential für eine Beeinträchtigung der Hämodynamik und der zerebralen Perfusion bei Früh- und Neugeborenen, die mit einem Blähmanöver behandelt werden. Andererseits konnte eine rasche Verbesserung der Oxygenierung im zentralen Nervensystem bei flüssigkeitsgefüllter Lunge nachgewiesen werden.

Um das respiratorische Management bei der Erstversorgung unreifer Neugeborener weiter zu verbessern, sollten die Ergebnisse dieser Arbeit Anlass zur Diskussion über Beatmungsdruckanstieg, -abfall und -dauer sein. Exaktere Aussagen zu tatsächlichen physiologischen Abläufen beim Neugeborenen sollten anhand eines Modells mit intaktem neonatalen Kreislauf inklusive fetaler Shunts erarbeitet werden.

6. Literaturverzeichnis

1 Amato MBP, Barbas CSV, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GP, Lorenzi-Filho G, Kairalla RA, Deheinzelin D, Munoz C, Oliveira R, Takagaki TY, Carvalho CRR: **Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome**. The New England Journal of Medicine 338: 347-354 (1998)

2 Avery ME, Tooley WH, Keller JB, Hurd SS, Bryan MH, Cotton RB, Epstein MF, Fitzhardinge PM, Hansen CB, Hansen TN, Hodson WA, James LS, Kitterman JA, Nielsen HC, Poirier TA, Truog WE, Wung JT: **Is chronic lung disease in low birth weight infants preventable? A survey of eight centers**. Pediatrics 79: 26-30 (1987)

3 Bein T, Kuhr LP, Bele S: **Lung recruitment maneuver in patients with cerebral injury: effects on intracranial pressure and cerebral metabolism**. Intensive Care Medicine 28: 554-558 (2002)

4 Boon AW, Milner AD, Hopkin IE: **Lung expansion, tidal exchange, and formation of the functional residual capacity during resuscitation of asphyxiated neonates**. Journal of Pediatrics 95:1031-1036 (1979)

5 Brower RG, Morris A, MacIntyre N, Matthay MA, Hayden D, Thompson T, Clemmer T, Lanken PN et al: **Effects of recruitment maneuvers in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome ventilated with high positive end-expiratory pressure**. Critical Care Medicine 31: 2592-2597 (2003)

6 Claesson J, Lehtipalo S, Bergstrand U, Arnerlöv C, Winsö O: **Negative mesenteric effects of lung recruitment maneuvers in oleic acid lung injury are transient and short lasting**. Critical Care Medicine 35: 230–238 (2007)

7 Clark RH, Slutsky AS, Gerstmann DR. **Lung protective strategies of ventilation in the neonate: what are they?** Pediatrics 105: 112-114 (2000)

8 Coombs RC, Morgan ME, Durbin GM, Booth IW, McNeish AS: **Abnormal gut blood flow velocities in neonates at risk of necrotising enterocolitis**. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 15: 13-19 (1992)

9 Courtney SE, Durand DJ, Asselin JM, Hudak ML, Aschner JL, Shoemaker CT: **High-frequency oscillatory ventilation versus conventional mechanical ventilation for very-low-birth-weight infants**. The New England Journal of Medicine 347: 643–652 (2002)

10 Cowan F, Thoresen M: **The effects of intermittent positive pressure**

ventilation on cerebral arterial and venous blood velocities in the newborn infant. Acta Paediatrica 76: 239-247 (1987)

11 Crosfill ML, Widdicombe JG: **Physical characteristics of the chest and lungs and the work of breathing in different mammalian species**. Journal of Physiology 158: 1-14 (1961)

12 Crotti S, Mascheroni D, Caironi P, Pelosi P, Ronzoni G, Mondino M, Marini JJ, Gattinoni L: **Recruitment and derecruitment during acute respiratory failure: a clinical study**. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine: 164:131-140 (2001)

13 David M, Markstaller K, Depta AL, Karmrodt J, Herweling A, Kempski O, Geisen M, Gervais HW: **Initiation of high-frequency oscillatory ventilation and its effects upon cerebral circulation in pigs**. British Journal of Anaesthesia 97: 525–532 (2006)

14 David M, von Bardeleben RS, Weiler N, Markstaller K, Scholz A, Karmrodt J, Eberle B: **Cardiac function and haemodynamics during transition to high-frequency oscillatory ventilation**. European Journal of Anaesthesiology 21: 944-952 (2004)

15 de Waal KA, Evans N, Osborn DA, Kluckow M: **Cardiorespiratory effects of changes in end expiratory pressure in ventilated newborns**. Archives of Disease in Childhood – Fetal and Neonatal Edition 92: F444-F448 (2007)

16 Dhainaut JF, Devaux JY, Monsallier JF, Brunet F, Villemant D, Huyghebaert MF: **Mechanism of decreased left ventricular preload during continuous positive pressure ventilation in ARDS**. Chest 90: 74-80 (1986)

17 Fanaroff AA, Wright LL, Stevenson DK, Shankaran S, Donovan EF, Ehrenkranz RA, Younes N, Korones SB, Stoll BJ, Tyson JE et al: **Very-low-birth-weight outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, May 1991 through December 1992**. American Journal of Obstetrics and Gynecology 173: 1423-1431 (1995)

18 Ferguson ND, Chiche JD, Kacmarek RM, Hallett DC, Mehta S, Findlay GP, Granton JT, Slutsky AS, Stewart TE: **Combining high-frequency oscillatory ventilation and recruitment maneuvers in adults with early acute respiratory distress syndrome: The treatment with oscillation and an open lung strategy (TOOLS)**. Critical Care Medicine 33: 479-486 (2005)

19 Fewell JE, Abendschein DR, Carlson CJ, Murray JF, Rapaport E: **Continuous positive-pressure ventilation decreases right and left ventricular end-diastolic volumes in the dog**. Circulation Research 46: 125-132 (1980)

20 Frank JA, McAuley DF, Gutierrez JA, Daniel BM, Dobbs L, Matthay MA: **Differential effects of sustained inflation recruitment maneuvers on alveolar epithelial and lung endothelial injury**. Critical Care Medicine 33: 181-188 (2005)

21 Franz AR, Mack C, Reichart J, Pohlandt F, Hummler HD: **Preserved spontaneous breathing improves cardiac output during partial liquid ventilation.** American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 164: 36-42 (2001)

22 Fujino Y, Goddon S, Dolhnikoff M, Hess D, Amato MB, Kacmarek RM: **Repetitive high-pressure recruitment maneuvers required to maximally recruit lung in a sheep model of acute respiratory distress syndrome**. Critical Care Medicine 29: 1579-1586 (2001)

23 Gattinoni L, Caironi P, Cressoni M, Chiumello D, Ranieri VM, Quintel M, Russo S, Patroniti N, Cornejo R, Bugedo G: **Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome**. The New England Journal of Medicine 354: 1775-1786 (2006)

24 Goedje O, Hoeke K, Lichtwarck-Aschoff M, Faltlhauser A, Lamm P, Reichart B: **Continous cardiac output by femoral arterial thermodilution calibrated pulse-contour analysis: Comparison with pulmonary arterial thermodilution.** Critical Care Medicine 27: 2407-2412 (1999)

25 Gould SJ, Howard S, Hope PL: **Periventricular intraparenchymal cerebral haemorrhage in preterm infants: the role of venous infarction**. The Journal of Pathology 151: 197-202 (1987)

26 Gutierrez JA, Levine DL, Toro-Figueroa LO: **Hemodynamic effects of high frequency oscillatory ventilation in severe pediatric respiratory failure**. Intensive Care Medicine 21: 505-510 (1995)

27 Harling AE, Beresford MW, Vince GS, Bates M, Yoxall CW: **Does sustained lung inflation at resuscitation reduce lung injury in the preterm infant?** Archives of Disease in Childhood / Fetal and Neonatal Edition 90: 406-410 (2005)

28 HIFI Study Group: **High-frequency oscillatory ventilation compared with conventional mechanical ventilation in the management of respiratory failure in preterm infants**. The New England Journal of Medicine 320: 88-93 (1989)

29 Huemer G, Kolev N, Kurz A, et al: **Influence of positive end-expiratory pressure on right and left ventricular performance assessed by Doppler two-dimensional echocardiography**. Chest 106: 67-73 (1994)

30 Kelly E, Bryan H, Possmayer F, Frndova H, Bryan C: **Compliance of the respiratory system in newborn infants pre- and postsurfactant replacement therapy**. Pediatric Pulmonology 15: 225-230 (1993)

31 Kopotic RJ, Lindner W: **Assessing high risk infants in the delivery room with pulse oximetry**. Anesthesia & Analgesia 94: 31-36 (2002)

32 Lachmann B: **Open up the lung and keep the lung open**. Intensive Care Medicine 18: 319-321 (1992)

33 Lapinsky SE, Aubin M, Mehta S, Boiteau P, Slutsky AS: **Safety and efficacy of a sustained inflation for alveolar recruitment in adults with respiratory failure**. Intensive Care Medicine 25: 1297-1301 (1999)

34 Laubscher B, van Melle G, Fawer CL, Sekarski N, Calame A, **Haemodynamic changes during high frequency oscillation for respiratory distress syndrome**. Archives of Disease in Childhood Fetal & Neonatal Edition 74: 172-176 (1996)

35 Lauer KK, Shen H, Hudetz AG, Stein EA and Kampine JP: **Regional cerebral blood flow autoregulation in a silicone embolus model of focal brain ischemia as assessed by multichannel laser Doppler flowmetry**. Advances in Experimental Medicine & Biology 454: 253-259 (1998)

36 Lim SC, Adams AB, Simonson DA, Dries DJ, Broccard AF, Hotchkiss JR, Marini JJ: **Transient hemodynamic effects of recruitment maneuvers in three experimental models of acute lung injury**. Critical Care Medicine 32: 2378-2384 (2004)

37 Lindner W, Högel J, Pohlandt F: **Sustained pressure-controlled inflation or intermittent mandatory ventilation in preterm infants in the delivery room? A randomized, controlled trial on initial respiratory support via nasopharyngeal tube**. Acta paediatrica 94: 303-309 (2005)

38 Mende L, Katscher S, Engelmann L, Pilz U, Josten C, Schreiter D: **Hämodynamische Auswirkungen aktueller Beatmungsverfahren auf die zerebrale Perfusion**. Intensivmedizin und Notfallmedizin 38: 394-401 (2001)

39 Mirro R, Busija D, Green R, Leffler C: **Relationship between mean airway pressure, cardiac output, and organ blood flow with normal and decreased respiratory compliance**. The Journal of Pediatrics 111: 101-106 (1987)

40 Mirro R, Leffler CW, Armstead WM, Busija DW: **Positive-pressure ventilation alters blood-to-brain and blood-to-CSF transport in neonatal pigs**. Journal of Applied Physiology 70: 584-589 (1991)

41 Morgan BC, Martin WE, Hornbein TF, Crawford EW, Guntheroth WG: **Hemodynamic effects of intermittent positive pressure respiration**. Anesthesiology 27: 584-590 (1966)

42 Muellenbach RM, Kredel M, Zollhoefer B, Wunder C, Roewer N, Brederlau J: **Sustained inflation and incremental mean airway pressure trial during conventional and high-frequency oscillatory ventilation in a large porcine model of acute respiratory distress syndrome**. BioMed Central Anesthesiology 6: 8 (2006)

43 Nelle M, Zilow EP, Linderkamp O: **Effects of high-frequency oscillatory ventilation on circulation in neonates with pulmonary interstitial emphysema or RDS**. Intensive Care Medicine 23: 671-676 (1997)

44 Neto GS, Gerhardt T, Silberberg A, Claure N, Duara S, Bancalari E: **Nonlinear pressure/volumen relationship and measurements of lung mechanics in infants**. Pediatric Pulmonology 12: 146-152 (1992)

45 Northway WH: **Bronchopulmonary dysplasia: then and now**. Archives of Disease in Childhood 65: 1076-1081 (1990)

46 Nunes S, Rothen HU, Brander L, Takala J, Jakob SM: **Changes in splanchnic circulation during an alveolar recruitment maneuver in healthy porcine lungs**. Anesthesia & Analgesia 98:1432–1438 (2004)

47 Nwaigwe CI, Roche MA, Grinberg O and Dunn JF: **Effect of hyperventilation on brain tissue oxygenation and cerebrovenous pO2 in rats**. Brain Research 16: 150-156 (2000)

48 Oczenski W, Hörmann C, Keller C, Lorenzl N, Kepka A, Schwarz S, Fitzgerald RD: **Recruitment maneuvers after a positive end-expiratory pressure trial do not induce sustained effects in early adult respiratory distress syndrome**. Anesthesiology 101: 620–625 (2004)

49 Oczenski W, Hörmann C, Keller C, Lorenzl N, Kepka A, Schwarz S, Fitzgerald RD: **Recruitment maneuvers during prone positioning in patients with acute respiratory distress syndrome**. Critical Care Medicine 33: 54-61 (2005)

50 Odenstedt H, Aneman A, Karason S, Stenqvist O, Lundin S: **Acute hemodynamic changes during lung recruitment in lavage and endotoxin-induced ALI**. Intensive Care Medicine 31: 112-120 (2005)

51 Papadakos PJ, Lachmann B: **The open lung concept of alveolar recruitment can improve outcome in respiratory failure and ARDS**. Mount Sinai Journal of Medicine 69:73-77 (2002)

52 Pelosi P, Ravagnan I, Giurati G, Panigada M, Bottino N, Tredici S, Eccher G, Gattinoni L: **Positive end-expiratory pressure improves respiratory function in obese but not in normal subjects during anesthesia and paralysis**. Anesthesiology 91: 1221-1231 (1999)

53 Pereyra Peña JL, Tomimatsu T, Hatran DP, McGill LL, Longo LD: **Cerebral blood flow and oxygenation in the ovine fetus: Responses to superimposed hypoxia at both low and high altitude**. The Journal of Physiology 578: 359-370 (2007)

54 Rimensberger PC, Pache JC, McKerlie C, Frndova H, Cox PN: **Lung recruitment and lung volume maintenance: a strategy for improving oxygenation and preventing lung injury during both conventional mechanical ventilation and high-frequency oscillation**. Intensive Care Medicine 26: 745-755 (2000)

55 Sakka SG, Reinhart K, Meier-Hellmann A: **Comparison of pulmonary artery and arterial thermodilution cardiac output in critically ill patients**. Intensive Care Medicine 25: 843-846 (1999)

56 Schlösser RL, Rettwitz-Volk W, Allendorf A, v. Loewenich V: **Hämodynamische Auswirkungen der hochfrequenten Oscillationsbeatmung bei Früh- und reifen Neugeborenen**. Klinische Pädiatrie 206: 421-424 (1994)

57 Schlösser RL, Voigt B, v. Loewenich V: **Zerebrale Perfusion bei Neugeborenen unter Hochfrequenz-Oszillationsbeatmung**. Klinische Pädiatrie 212: 308-311 (2000)

58 Simma B, Fritz M, Fink C, Hammerer I: **Conventional ventilation versus high-frequency oscillation: Hemodynamic effects in newborn babies**. Critical Care Medicine 28: 227-231 (2000)

59 Takashima S, Mito T, Ando Y: **Pathogenesis of periventricular white matter hemorraghes in preterm infants**. Brain and Development 8: 25-30 (1986)

60 te Pas AB, Walther FJ: **A randomized, controlled trial of delivery-room respiratory management in very preterm infants**. Pediatrics 120: 936 (2007)

61 Thome UH, Schulze A, Schnabel R, Franz AR, Pohlandt F, Hummler HD: **Partial liquid ventilation in severely surfactant-depleted, spontaneously breathing rabbits supported by proportional assist ventilation.** Critical Care Medicine 29: 1175-80 (2001)

62 Tonnesen J, Pryds A, Larsen EH, Paulson OB, Hauerberg J, Knudsen GM: **Laser Doppler flowmetry is valid for measurement of cerebral blood**

flow autoregulation lower limit in rats. Experimental Physiology 90: 349-355 (2005)

63 Traverse JH, Korvenranta H, Adams EM, Goldthwait DA, Carlo WA: **Impairment of hemodynamics with increasing mean airway pressure during high-frequency oscillatory ventilation**. Pediatric Research 23: 628-631 (1988)

64 Tugrul S, Akinci O, Ozcan PE, Ince S, Esen F, Telci L, Akpir K, Cakar N: **Effects of sustained inflation and postinflation positive endexpiratory pressure in acute respiratory distress syndrome: Focusing on pulmonary and extrapulmonary forms**. Critical Care Medicine 31: 738-744 (2003)

65 van Bel F, van de Bor M, Stijnen T: **Aetiological role of cerebral blood-flow alterations in development and extension of peri-intraventricular haemorrhage**. Developmental Medicine & Child Neurology 29: 601-614 (1987)

66 Viquerat CE, Righetti A, Suter PM: **Biventricular volumes and function in patients with adult respiratory distress syndrome ventilated with PEEP**. Chest 3: 509-514 (1983)

67 Von Euler US, Liljestrand G: **Observations on the pulmonary arterial blood pressure in the cat**. Acta Physiol. Scand. 12: 301-320 (1946)

68 Vyas H, Milner AD, Hopkin IE, Boon AW: **Physiologic responses to prolonged and slow-rise inflation in the resuscitation of the asphyxiated newborn infant**. Journal of Pediatrics 99:635-639 (1981)

69 Walker AM, Brodecky VA, de Preu ND, Ritchie BC: **High-frequency oscillatory ventilation compared with conventional mechanical ventilation in newborn lambs: Effects of increasing airway pressure on intracranial pressures**. Pediatric Pulmonology 12: 11-16 (1992)

70 West JB: Pulmonary vascular resistance. In: **Respiratory physiology – the essentials**, 5th edition, Williams & Wilkins, Baltimore, S. 35-38 (1995)

Danksagung

Mein herzlicher Dank für die tatkräftige Unterstützung bei der zeitaufwendigen Versuchsdurchführung und für die freundliche Zusammenarbeit gilt **Herrn Dr. Hans Fuchs** und meinem Promotionskollegen **Marc R. Mendler**. Herrn Dr. Fuchs danke ich darüber hinaus für die wegweisende Anleitung und für die inhaltliche Korrektur meiner Arbeit.

Meinem Doktorvater **Herrn Prof. Dr. Helmut Hummler** danke ich für die engmaschige Betreuung und die vielen Stunden gemeinsamer Daten- und Problemanalysen. Für die Überprüfung der Kalibrierung der Flowsensoren spreche ich **Herrn Dr.-Ing. habil. Peter Schaller** meinen Dank aus.

Stellvertretend für das Personal des Tierforschungszentrums Oberberghof danke ich **Frau Dr. Barbara Kuhnt** für die gute Kooperation während und nach den Versuchen.

Meiner Mutter **Lieselotte Scharnbeck** danke ich an dieser Stelle besonders für die großzügige Unterstützung während der gesamten Studienzeit und für die formale Korrektur meiner Arbeit.

CURRICULUM VITAE

DOMINIK SCHARNBECK
Schillerstraße 2/2, 89077 Ulm

geboren am 7. Juli 1979 in Stuttgart - Bad Cannstatt

ELTERN

Reinhard Scharnbeck, Bundesbankbeamter, † 2000
Lieselotte Scharnbeck, geb. Glück, Lehrerin

GESCHWISTER

Simone Scharnbeck, geboren 1974, Lehrerin
Isabel Scharnbeck, geboren 1977, Kartographin

SCHULE

1986-1990: Silcherschule Stuttgart-Zuffenhausen
1990-1999: Ferdinand-Porsche-Gymnasium Stuttgart-Zuffenhausen
mathematisch-naturwiss. Zug, Sprachenfolge: englisch, französisch

- Juni 1999: Abitur

ZIVILDIENST

September 1999 - September 2000: Johanniter-Unfall-Hilfe, Stuttgart

- Februar 2000: Ernennung zum Rettungssanitäter

STUDIUM

2000 - 2006: Universität Ulm

- September 2002: Ärztliche Vorprüfung
- August 2003: 1. Staatsexamen
- September 2005: 2. Staatsexamen
- November 2006: 3. Staatsexamen
- November 2006: Approbation als Arzt

FAMULATUREN

- Innere Medizin (Kreisklinik Laupheim)
- Orthopädie (Klinik Dr. Bertele, Ulm)
- Neurologie (Rehabilitationskrankenhaus Ulm)
- Anästhesie (Universitätsklinik Freiburg)
- Radiologie (Universitätsklinik Ulm)

PRAKTISCHES JAHR

Oktober 2005 - September 2006: Klinikum Kempten-Oberallgäu

- Innere Medizin (Kardiologie)
- Chirurgie (Allgemein-, Gefäß-, Kinder- und Unfallchirurgie)
- Pädiatrie (Allgemeinpädiatrie und Neonatologie)

WISSENSCHAFTLICHES ARBEITEN/MED. WEITERBILDUNG

- Dezember 2005: ACLS-Provider der AHA
- November 2006 - August 2007: Immatrikulation als Promotionsstudent an der Universität Ulm. Doktorand bei Prof. Dr. H. Hummler, Sektion Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin, Universitätskinderklinik Ulm
- seit September 2007: Assistenzarzt, Abt. Innere Medizin II, Sektion Sport- und Rehabilitationsmedizin, Universitätsklinik Ulm