Aus der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin
der Medizinischen Fakultät Charité
der Humboldt-Universität zu Berlin
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. K. Falke

DISSERTATION

Dosisabhängige Effekte von Almitrindimesilat auf Hämodynamik und pulmonalen Gasaustausch beim experimentell induzierten akuten Lungenversagen am Schwein

Zur Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae (Dr.med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité
der Humboldt-Universität zu Berlin

von

Herrn Christoph Kemps
aus Berlin

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h. c. R. Felix

Gutachter: 1. Prof.Dr.med.R.Rossaint

2. Prof.Dr.med.Kox

3. PD.Dr.med.Bendel

Eingereicht am: 20.04.1999

Datum der Prom..tion: 18. 06. 2000

Abstrakt Deutsch

Einleitung: Das ARDS (**a**cute **r**espiratory **d**istress **s**yndrome) stellt mit einer schweren Hypoxämie aufgrund eines hohen pulmonalen Recht-Linksshunts, mit einer pulmonalen Hypertonie und einer diffusen inflammatorischen Reaktion der gesamten Lunge trotz einiger etablierter Therapieansätze ein häufig letal endendes Krankheitsbild dar. Neben zahlreichen neuen klinisch-experimentellen Therapieansätzen erlangt die i.v.-Aplikation von Almitrindimesilat größere Beachtung. Zuerst verabreicht bei chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen erkannte man bald, daß neben der ventilationssteigernden Wirkung auch Effekte an der pulmonalen Gefäßstrombahn im Sinne einer Optimierung des Ventilations-Perfusions-Verhältnisses für die zu beobachtende Verbesserung der pulmonalen Oxygenation verantwortlich sind. Eine Potentierung der Hypoxischen Pulmonalen Vasokonstriktion (HPV) wird dafür verantwortlich gemacht. Kontrovers diskutierte Dosierungen in Tierversuchen und vereinzelten Anwendungen am Menschen legten nahe, daß systemische Dosis-Wirkungsanalysen erfolgen mußten. Desweiteren sollte untersucht werden ob die im Rahmen des ARDS zu beobachtende Pulmonalarterielle Hypertonie durch das Medikament zunimmt.

Methoden: Mit Hilfe eines durch repetitive saline bronchoalveoläre Lavage induzierten ARDS-Modells am Schwein wurden an 14 Schweinen in Narkose prospektiv randomisiert entweder sechs ansteigende Dosen (0,5, 1, 2, 4, 8, und 16 µg/kgKG/min) Almitrindimesilat oder dessen Solvens Apfelsäure appliziert. Während des Versuches wurde volumenkontrolliert beatmet (FiO_2 1,0 , PEEP 5 cm H_2O).

Nach je 30 minütiger Infusion der entsprechenden Dosierungen wurde Parameter des Gasaustausches und der pulmonalen sowie der systemischen Hämodynamik erhoben.Innerhalb der Gruppen wurde mittels des einfachen ANOVA-Test mit Bonferonikorrekturfaktor, zwischen den Gruppen mit dem Mann-Whitney-Test auf signifikante Unterschiede hin untersucht. Signifikanz der Unterschiede wurde bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit $p < 0,05$ angenommen.

Ergebnisse: Niedrige Dosierungen, 0,5 – 2 µg/kgKG/min, reduzieren die venöse Beimischung und führen zu einem statistisch signifikanten Anstieg des Sauerstoffpartialdruckes mit einem Optimum für diesen günstigen Einfluß bei einer Infusionsrate von 1 µg/kgKG/ min. Hohe Dosierungen hingegen erhöhen die venöse Beimischung und senken den Sauerstoffpartialdruck und führen damit zu einer erheblichen Verschlechterung des Krankheitsbildes im Vergleich zu niedrigen Dosen und der Ausgangssituation bzw. dem nichttherapierten Tieren.

Der Pulmonalarterielle Mitteldruck nahm nach Almitrindimesilatgabe geringfügig zu. Mit zunehmender Dosierung erreichte der MPAP höhere Werte als zum Zeitpunkt des stabilen Lungenschadens, jedoch waren keine dieser Steigerungen statistisch signifikant.

Diskussion: Almitrindimesilat zeigte einen dosisabhängigen Einfluß auf den pulmonalen Gasaustausch. Dieser wirkt sich in niedrigen Dosierungen positiv auf die Hypoxämie aus. Der Pulmonalarterielle Druck bleibt konstant. Als Mechanismus der positiven Auswirkung liegt eine Potenzierung der HPV für niedrige Dosierungen nahe.

Schlagworte: -Almitrindimesilat,
-ARDS,
-Tiermodell,
-Hypoxisch pulmonale Vasokonstriktion

Abstract English

Objectives: The ARDS (**a**cute **r**espiratory **d**istress **s**yndrome) is characterized by a diffuse inflammatory response, a pulmonary hypertension and a severe hypoxemia mainly because of ventilation-perfusion-mismatching. Despite of some new therapeutical strageties the mortality remains high.

Almitrine bismesylate was first described to improve arterial oxygenation in COPD-patients primary by increasing alveolar ventilation due to a stimulating effect on peripheral chemoreceptors. Furthermore several experimental studies have confirmed that almitrine improves PaO_2 possibly because of reducing the ventilation-perfusion-mismatching by enhancing the hypoxic pulmonary vasoconstriction (HPV).

Controversal results have been reported concernig the doses of intravenous Almitrine to be beneficial. Furthermore it remains unclear to what extend the pulmonary hypertension is augmented by a drug which is inhancing or restroring the HPV.

Therefore we determined a dose-response-curve of almitrine in a animal model of ARDS.

Methods: After induction of anaesthesia the ARDS-Modell was induced by repeated saline wash-0,5-2 µg/kgKG/minout of surfactant. 14 swine received almitrine or the solvent in a prospective randomized manner. During the experiment the volume controlled mode of mechanical ventilation remained unchanged (FiO_2 1,0 , PEEP 5 cm H_2O).

After the increasing doses of 0,5, 1, 2, 4, 8 and 16 µg/kgKG/min each for 30 min we investigated the effects of i.v. almitrine on the pulmonary gasexchange and the pulomanry and systemic hemodynamics.

Statistics were carried out by Two way Analysis of Variance $p<0,05$ for intragroupdata and by Mann-Whitney-U-Test $p<0,05$ for intergroup comparison.

Results: Low doses of i.v.almitrine, 0,5-2 µg/kgKG/min, reduced the venous admixture and increased the PaO2. Effects were seen maximal at 1 µg/kgKG/min. Higher doses worsened arterial oxygenation and increased venous admixture.

The mean pulmonary artery pressure raised moderately with increasing doses but did not differ significantly.

Conclusion: Almitrine causes a dose-dependent alteration of pulomanry gasexchange and hemodynamics. Low doses of almitrine, 0,5-2 µg/kgKG/min, reduced pulmonary vascular shunting in surfactant depleted swine thereby increasing arterial PO2. The maximal effects could be demonstrated for an infusion rate of 1 µg/kgKG/min. Higher doses, in contrast, deteriorated pulmonary gasexchange and pulmonary hemodynamics

Keywords: -Almitrine bismesylate
-ARDS
-Animal Modell
-Hypoxic pulmonary vasoconstriction

Inhaltsverzeichnis

Abstrakt Deutsch I

Abstract English III

1 Einleitung 1

1.1 Das Krankheitsbild “ARDS” 1

1.2 Pathogenese 1

1.3 Bisherige Therapieformen 2

1.4 Neue klinisch-experimentelle Therapieansätze 4

1.5 Almitrindimesilat 5

1.6 Zielsetzung 8

2 Methodik 9

2.1 Versuchstiere 9

2.2 Beatmung 10

2.3 Induktion des akuten Lungenversagens 10

2.4 Almitrindimesilat-Applikation 11

2.5 Meßmethoden 11

2.6 Versuchprotokoll 13

2.7 Statistik 14

3 Ergebnisse 15

3.1 Sterbestatistik 15

3.2 Hämodynamik 16

3.2.1 Herzfrequenz 16

3.2.2 Mittlerer arterieller Druck (MAP) 16

3.2.3 Pulmonalarterieller Mitteldruck (MPAP) 16

3.2.4 Pulmonalvaskulärer Widerstand (PVR) 18

3.2.5 Systemischer Gefäßwiderstand (SVR) 19

3.2.6 Herzzeitvolumen (HZV) 19

3.2.7 Zentralvenöser Druck (ZVD) 21

3.2.8 Pulmonary capillary wedge pressure (PCWP) 21

3.3 Gasaustausch 23

3.3.1 Sauerstoffpartialdruck (PaO_2) 23

3.3.2 Kohlenstoffdioxidpartialdruck ($PaCO_2$) 25

3.3.3 Gemischtvenöser Sauerstoffpartialdruck (PvO_2) 26

3.3.4 Arteriovenöse Sauerstoffgehaltsdifferenz ($AvDO_2$) 27

3.3.5 Sauerstoffangebot (DO_2) 28

3.3.6 Sauerstoffverbrauch (VO_2) 28

3.3.7 Alveoloarterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz ($AaDO_2$) 28

3.3.8 Venöse Beimischung (Q_{VA}/Q_T) 29

4 Diskussion 32

5 Zusammenfassung 42

6 Literatur 44

7 Danksagung 51

8 Lebenslauf 52

1 Einleitung

1.1 Das Krankheitsbild “ARDS”

Das akute Lungenversagen des Erwachsenen (**a**cute **r**espiratory **d**istress **s**yndrome, **ARDS**) ist gekennzeichnet durch akutes Auftreten einer diffusen inflammatorischen Reaktion der Lunge, eines nicht kardial bedingten Lungenödems, einer pulmonalen Hypertonie sowie eines hohen intrapulmonalen Rechts-Links-Shunts mit konsekutiver Hypoxämie [1,2]. Der Oxygenierungsindex als Verhältnis von arteriellem Sauerstoff-partialdruck zu inspiratorischer Sauerstoffkonzentration fällt ab. Klinisch zeigen sich Tachypnoe und Dyspnoe, Entfaltungsknistern über der ganzen Lunge und eine Zyanose, die sich auf Sauerstoffzufuhr nicht entscheidend bessert. Radiologisch fallen im anterior-posterioren Thoraxröntgenbild beidseitig zunächst fleckförmige, wolkig-konfluierende Infiltrate auf, später im Vollbild der Erkrankung die für das ARDS typische “weiße Lunge” [2,3].

1.2 Pathogenese

Unterschiedliche auslösende Ereignisse wie Aspiration, Pneumonie, Lungenkontusion, Embolien, Inhalation toxischer Substanzen, Schock, Sepsis, Polytrauma, disseminierte intravasale Gerinnung, Massentransfusion, Urämie und Eklampsie führen über gleichartige Pathomechanismen zum Vollbild des ARDS. Humorale und zelluläre Mediatorsysteme vermitteln eine Permeabilitätszunahme sowohl des Kapillarendothels als auch des Alveolarepithels und resultieren in einem interstitiellen und intraalveolären Ödem [4]. Die Diffusionsstrecke für die Atemgase wird größer und die Lungencompliance nimmt ab [4]. Nach intraalveolar geratene Plasmakomponenten inaktivieren Surfactant und erschweren dessen Neusynthese durch Schädigung der Pneumozyten II [5].

Es entstehen Atelektasen und damit Perfusions-Ventilations-Störungen, die zu einer deutlichen Reduktion des Oxygenierungsindex führen. Gleichzeitig tritt eine pulmonale Hypertension auf, der sowohl mechanische Faktoren, wie z. B. Thrombembolien und Kompression durch Ödembildung, als auch funktionelle Gefäßverschlüsse durch vasoaktive Mediatorsubstanzen oder durch die hypoxische pulmonale Vasokonstriktion (HPV) zugrunde liegen 6. Als physiologisch sinnvoller Mechanismus führt die HPV zu einer Umverteilung des Blutstroms von schlecht oder nicht belüfteten zu besser ventilierten Bereichen und verringert über eine Senkung des Rechts-Links-Shunts die Hypoxämie 7.

1.3 Bisherige Therapieformen

Die mit dem akuten Lungenversagen einhergehende Gasaustauschstörung erzwingt die Intubation und mechanische Ventilation. Neben dem Benefit, die Gas-austauschstörung durch hohe inspiratorische Sauerstoffkonzentrationen (FiO_2) und hohe Beatmungsdrücke kompensieren zu können, birgt die maschinelle Beatmung allerdings auch Risiken. Neben der Sauerstofftoxizität verursachen hohe Atemwegsdrücke und Atemzugvolumina Baro- und Volumentraumen und können so das Krankheitsbild aggravieren.

Durch drucklimitierte Beatmung in Verbindung mit positiv endexspiratorischem Druck (PEEP) und permissiver Hyperkapnie wird versucht, die iatrogenen Schäden zu begrenzen. Inspiratorische Drücke > 30-35 cm H_2O werden dabei vermieden, was bei geringer Lungencompliance und hohem endexspiratorischen Druck oftmals zur Insufflation von nur kleinen Atemzugvolumina (4-7 ml/kg) führt. Durch die gleichzeitige Verwendung eines hohen PEEP erhofft man sich eine Reexpansion kollabierter Alveolen und eine Erhöhung der funktionellen Residualkapazität [1,8]. Der Gasaustausch und die Lungenmechanik werden positiv beeinflußt, bei inadäquater Anwendung jedoch kann in ventilierten intakten Bereichen durch den konstant hohen Druck und folgender alveolärer Überdehnung der Schaden zunehmen.

Die permissive Hyperkapnie erlaubt höhere Kohlenstoffdioxidpartialdrücke ($PaCO_2$) zugunsten zurückhaltender Beatmungsschemata [9]. Die resultierende, respiratorisch bedingte azidotische Stoffwechsellage wird von Patienten ohne Zusatzerkrankungen wie Niereninsuffizienz, Hirnödem, Epilepsie, koronare Herzkrankheit im allgemeinen gut metabolisch kompensiert und ohne erkennbare Nebenwirkungen toleriert .

Seitendifferente Beatmung über doppellumige Tuben sowie Bauch- und Seitenlagerung werden ebenfalls mit Erfolg angewendet [10,11].

Die das Lungenödem reduzierende adäquate Dehydratation bei bestehender Hypervolämie stellt bei Vorteilen hinsichtlich der pulmonalen Oxygenationskapazität eine Gefahr sekundärer Organschäden durch den resultierenden intravasalen Volumenmangel dar [12]. Bei besonders schweren Verlaufsformen des ARDS erweist sich das Prinzip der extrakorporalen Membranoxygenierung als einzige Möglichkeit eine infauste Hypoxämie zu vermeiden [13,14]. Über einen venovenösen Bypass wird das Blut durch Membranoxygenatoren geleitet, dort oxygeniert und gleichzeitig wird Kohlenstoffdioxid eliminiert. Die hohe Invasivität, die Gefahr von Schlauchdefekten und die notwendige Vollheparinisierung bei Verwendung nicht-heparinisierter Systeme mit massiven Blutungskomplikationen begrenzen den routinemäßigen Einsatz des Verfahrens.

Trotz all dieser Therapiemaßnahmen beträgt die Letalität immer noch je nach Literatur 25 - 75 % [15,16,17].

1.4 Neue klinisch-experimentelle Therapieansätze

Surfactantersatz ist eine in der Neonatologie etablierte Behandlungsform des surfactantmangelbedingten Atemnotsyndroms Frühgeborener [18]. Substitution von natürlichem und synthetischem Surfactant wird deshalb als neuer, wenn auch nicht kausaler Therapieansatz des akuten Lungenversagens des Erwachsenen diskutiert und wurde bereits klinisch angewendet [19]. Jedoch ist die Surfactantersatztherapie bei Erwachsenen zur Zeit noch als experimentell anzusehen. Es liegen keine Daten hinsichtlich der Effektivität dieser sehr teuren und auch nicht nebenwirkungsfreien Therapie vor, darüber hinaus stehen nur wenig Informationen zur Applikationsform und Dosierung des Surfactants zur Verfügung. Zusätzlich wirksam werdende Pathomechanismen wie Inaktivierung und Abbau des substituierten Surfactants durch Plasmakomponenten erschweren den Einsatz.

Ein im Tierexperiment bereits gut untersuchter weiterer neuer Therapieansatz ist die partielle Flüssigkeitsbeatmung mit Perfluorocarbon, einem fluorierten Kohlenwasserstoff [20,21]. Beide Lungen werden mit dieser gering viskösen und die Atemgase gut lösenden Flüssigkeit gefüllt und anschließend konventionell mit Gas beatmet. Hierdurch werden atelektatische Alveolen wiedereröffnet, weitere Atelektasen verhindert und so das Ventilations-Perfusions-Verhältnis entscheidend verbessert. Untersuchungen der Auswirkungen flüssigkeitsgefüllter Lungen auf andere Organsysteme stehen noch aus, die Zahl der Anwendungen am Menschen ist gering [22].

Auch die zur Zeit noch experimentelle Inhalation des Vasodilatators NO bewirkt neben der Senkung der pulmonalen Hypertension beim ARDS eine Erhöhung des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes (PaO_2) [23,24]. Mit Hilfe der Sechs-Inert-Gas-Eliminationstechnik wurde die Vermutung bestätigt, daß inhaliertes NO dabei vorwiegend an Gefäßen von ventilierten Lungenabschnitten dilatierend wirkt, es konsekutiv zu einer Umverteilung des Blutstromes zu diesen Abschnitten und damit zu einer Verbesserung des Ventilations-Perfusions-Verhältnisses kommt.

Im Gegensatz hierzu führt die i.v.- Vasodilatatorengabe zu einer allgemeinen Weitstellung im kleinen wie im großen Kreislauf und somit einerseits zu einer Erhöhung des Rechts-Links-Shunts wie andererseits zu einem systemischen Blutdruckabfall. Einer der wichtigsten begrenzenden Faktoren des NO-Einsatzes neben noch mangelnder klinischer Erfahrung ist sicher die Beobachtung, daß bei einigen Anwendungen die vasoaktiven Veränderungen ausblieben, es also Patienten gibt, die ein “NO-refraktäres ARDS” aufweisen und die in bezug auf die NO-Therapie als “Non - Responder” bezeichnet werden müssen [24].

Als neuer Therapieansatz wird die i.v.-Applikation von Almitrindimesilat diskutiert .

1.5 Almitrindimesilat

Almitrindimesilat, ein Piperazinderivat, gilt als Agonist an peripheren Chemorezeptoren der Aorta und der Carotiden [25]. In seiner Wirkung ist es vergleichbar mit den Effekten einer Hypoxie. Nach Stimulation der peripheren Chemorezeptoren und einer entsprechenden Zunahme der Impulsrate korrespondierender respiratorischer Neurone führt Almitrindimesilat zu einer Steigerung der alveolären Ventilation [26].

Almitrindimesilat kam daraufhin als Antihypoxämicum bei Patienten mit chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen (**c**hronic **o**bstructive **p**ulmonary **d**isease, **COPD**) zum Einsatz und führte zu einer Besserung des Gasaustausches [27,28].

Aber auch bei COPD-Patienten, deren Zustand eine mechanische Ventilation erforderte, d.h. bei vorgegebener, fixer alveolären Ventilation und gleichbleibendem $PaCO_2$, wirkt sich Almitrindimesilat günstig auf den PaO_2 aus [29]. Ein zusätzlicher, weitgehend ventilationsunabhängiger Mechanismus muß hierfür als Erklärung dienen. Melot et al. stellten an mit Almitrindimesilat behandelten COPD-Patienten neben einem Anstieg des PaO_2 ebenfalls eine Zunahme des pulmonalen Gefäßwiderstandes und eine Änderung des Ventilations-Perfusions-Verhältnisses fest [30].

Mit Hilfe der Sechs-Inert-Gas-Eliminations- Technik zeigten sie eine Umverteilung des Blutstromes von Gebieten mit niedrigen zu Gebieten mit hohen Ventilations-Perfusions-Verhältnissen und machten dafür die Verstärkung der HPV durch Almitrindimesilat verantwortlich. Es folgten Untersuchungen am Tier, in denen die Effekte von Almitrindimesilat in hypoxischen bis hyperoxischen (FiO_2=0,05 - 1,0) Situationen beobachtet wurden. Romaldini et al. belegten einen Anstieg des pulmonalarteriellen Druckes sowie des pulmonalen Gefäßwiderstandes bei konstantem Herzzeitvolumen nach Almitrin-dimesilatgabe am Hund [31]. Diese Effekte lassen sich nicht mehr nachweisen bei inspiratorischen Sauerstoffkonzentrationen von FiO_2=1,0 . Sie postulieren daher als Wirkprinzip eine Potenzierung der HPV. Chen et al. beobachteten ebenfalls am Hund einen Anstieg der Oxygenation nach niedriger Almitrindimesilatdosierung unter hypoxischen Bedingungen [32].

Perfusionsdruckmessungen an isolierten Rattenlungen unterstreichen den Anstieg der HPV nach Almitringabe während hypoxischer Phasen [33]. Gottschall et al. beschreiben für Agonisten und Antagonisten der HPV entsprechende Verstärkung oder Abschwächung der Almitrindimesilatwirkung an isolierten Rattenlungen [34]. Sie schließen daraus, daß Almitrindimesilat den Wirkmechanismus der HPV benutzt, diese also induzieren und verstärken kann.

Über den molekularen Wirkmechanismus von Almitrindimesilat liegen derzeit nur wenig Informationen vor, es wird jedoch neben der Stimulation der peripheren Chemorezeptoren ein direkt am Gefäß angreifender Mechanismus gefordert, der möglicherweise in einer hypoxiebedingten ATP-Synthesehemmung und konsekutiver Vasokonstriktion gesucht werden muß [35,36,37].

Zu Kontroversen führen Ergebnisse von Hughes et al., Leeman et al., Bee et al., Wach et al., und Chen et al., die keine Potenzierung der HPV und damit keine Besserung des PaO_2 feststellten [38,35,39,40,41]. Die unveränderte [35,40] oder sogar reduzierte [38,39,41] HPV dieser Untersuchungen kann möglicherweise als Folge der hochdosierten i.v.-Gabe von Almitrindimesilat betrachtet werden. Die gewählten niedrigen Dosierungen der Untersuchungen von Romaldini et al., Chen et al., Falus et al., Nakanishi et al. und Takasaki et al. resultierten in einem günstigen Effekt von Almitrindimesilat auf die HPV und damit den PaO_2 [31,32,33,42,43].

Es zeichnet sich ab, daß der Effekt von Almitrindimesilat auf den pulmonalen Gasaustausch dosisabhängig ist, ohne daß eine Studie zur Dosis-Wirkungsanalyse vorliegt, die alle diskutierten niedrigen und hohen Dosierungen umfaßt.

Dies erscheint besonders wünschenswert, da Almitrindimesilat schon beim am ARDS erkrankten Patienten eingesetzt wurde und in Kombination mit NO per inhalationem als neuer Therapieansatz diskutiert wird [44,45,46,47,48].

1.6 Zielsetzung

In der vorliegenden Arbeit soll untersucht werden,

- ob und in welchen ansteigenden Dosierungen Almitrindimesilat dosisabhängig günstigen Einfluß auf die Hypoxämie nimmt und wo im Dosis-Wirkungs-Spektrum das Maximum für diesen positiven Einfluß liegt, sowie

- ob und in welchen ansteigenden Dosierungen Almitrindimesilat dosisabhängig die pulmonalarterielle Hypertonie beim akuten durch Sufactantauswaschung induzierten Lungenversagen aggraviert.

2 Methodik

2.1 Versuchstiere

Mit behördlicher Genehmigung (SenGesSoz IV A4/5; AZ) wurden 14 weibliche Schweine (Deutsche Landrasse) zwischen 25 und 35 kg KG in die Studie eingeschlossen. Die 8-12 Wochen alten Tiere wurden tierärztlich betreut, waren vor Versuchsbeginn nüchtern, ihre Körpertemperatur sowie die Leukozytenzahl lagen im Normbereich.

Die Prämedikation erfolgte mit Azaperon (7 mg/kgKG i.m.) und Atropin (0,5 mg i.m.). Nach Narkoseeinleitung mit Hypnodil (3 mg/kgKG i.v.) wurden zwei Ohrvenen kanüliert (18G oder 22 G Kanüle) und Methohexital (8 mg/kgKG i.v.) sowie Sufentanil (10 µg/kgKG i.v.) gegeben. Nach endotrachealer Intubation in Bauchlage (7,5-8,0 mm Magill-Tubus, Mallinckrodt Medical, Athlone, Irland) folgte die Relaxation mit Pancuroniumbromid (0,15 mg/kgKG i.v.), jedes Tier erhielt eine Magensonde, einen transurethralen Blasenkatheter. Die Tiere wurden auf einem Heizkissen in Rückenlage gesichert. Die Lagerungsposition blieb während des gesamten Versuchsablaufs unverändert.

Durch kontinuierliche Gabe von Methohexital (50 µg/kgKG /min), Sufentanil (10 ng/kgKG/min) und Pancuroniumbromid (2,5 µg/kgKG/ min) wurde die Narkose aufrecht erhalten und der jeweiligen Situation nach den in der Humanmedizin üblichen Kriterien angepaßt. Die Kontrolle der Ausfuhr über den Blasenkatheter und bedarfsadaptierte Volumensubstitution durch Haes 6% i.v. und Ringer-Laktat-Lösung i.v. gewährten eine Volumenhomöostase. Zusätzliche vasoaktive oder hämodynamisch wirksame Substanzen erhielten die Tiere nicht.

2.2 Beatmung

Nach Tracheotomie in Höhe des zweiten bis dritten Ringknorpels und Einführen eines 7,5-8,0 mm Magill-Tubus (Mallinckrodt Medical, Athlone, Irland) wurde mit einem Servo 900C Respirator (Siemens Elema, Lund, Schweden) volumenkontrolliert beatmet.

Die Atemfrequenz von 16/min, Tidalvolumina von 10-15 ml/kg, die FiO_2 von 1,0 , der PEEP von 5 mmHg und das Inspirations-Exspirations-Verhältnis von 1:2 blieben während des gesamten Versuchsablaufs unverändert, solange ein Spitzendruck (PIP) von 40 cmH_2O nicht überschritten wurde. Bei Überschreiten entsprechender Spitzendruckwerte wurde kurzfristig, um der Gefahr gravierender Barotraumen vorzubeugen, die Atemfrequenz nach oben und die Atemzugvolumina nach unten geregelt .

2.3 Induktion des akuten Lungenversagens

Als Modell für das akute Lungenversagen des Erwachsenen diente das von Lachman et al. etablierte Verfahren der repetitiven salinen Auswaschung [49].

Durch wiederholte bronchoalveoläre Lavage mit Kochsalzlösung wird Surfactant ausgewaschen, der Gasaustausch zuverlässig verschlechtert, Atelektasen und Ödeme induziert und die Lungencompliance herabgesetzt. Es resultiert ein Zustand, der sowohl im Hinblick auf Blutgas- und Hämodynamikveränderungen als auch in histologischen und elektronenmikroskopischen Befunden dem Krankheitsbild des ARDS entspricht [49,50].

Für das Lavage-Manöver wurden die Tiere vom Respirator dekonnektiert und die Lungen in Oberkörperhochlage (+45°) über den Tubus mit 40 ml/kgKG körperwarmer Kochsalzlösung gefüllt.

Durch Änderung der Tischposition wurde eine Oberkörpertieflage (–45°) herbeigeführt, die Spülflüssigkeit konnte herauslaufen und aufgefangen werden. Anschließend wurden die Tiere in horizontaler Körperlage weiterbeatmet.

In 15-minütigen Abständen wurde dieser Vorgang unter Kontrolle des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes solange wiederholt, bis der PaO_2 über 60 min ohne weitere Lavagen dauerhaft unter 100 mmHg lag und damit der vorher festgelegten Definition für ein stabiles akutes Lungenversagen (**a**cute **l**ung **i**njury, **ALI**) entsprach.

2.4 Almitrindimesilat-Applikation

Almitrindimesilat (Vectarion®, Eutherapie, Neuilly-sur-Seine, Frankreich) wurde in 0,015 g - Durchstechflaschen mit 5 ml Apfelsäure (6,0 g/l) gelöst, mit physiologischer Kochsalzlösung auf 50 ml verdünnt und mittels Spritzenpumpen (Perfusor®, Secura FT, Braun) intravenös infundiert. Durch Variation der Infusionsraten erhielten die Tiere der Almitringruppe sechs ansteigende Dosen (0,5, 1, 2, 4, 8, 16 µg/kgKG/min) Almitrindimesilat über jeweils 30 min, die Tiere der Kontrollgruppe lediglich das Solvens Apfelsäure in entsprechenden Infusionsraten.

2.5 Meßmethoden

Bei allen Versuchstieren wurden Herzfrequenz, Hämodynamikparameter, exspiratorischer Kohlendioxidgehalt, periphere O_2-Sättigung und Körpertemperatur mittels eines Monitors Modell 66 S (Hewlett Packard, Böblingen, Deutschland) aufgezeichnet, wobei die Herzfrequenz mittels eines R-Zacken getriggerten Frequenzmessers über das EKG bestimmt wurde.

Zur Überwachung des Kreislaufes erhielt jedes Tier einen Thermodilutionskatheter (Modell 93A-131-7F, Baxter Healthcare Corporation, Irvine CA, USA) und einen Femoralarterienkatheter (Modell 96B-020-5F G, Baxter Healthcare Corporation), mit deren Hilfe folgende Kreislaufparameter erfaßt wurden:

mittlerer arterieller Druck (MAP), mittlerer pulmonalarterieller Druck (MPAP), zentralvenöser Druck (ZVD), pulmonalarterieller Verschlußdruck (PCWP) und Herzzeitvolumen (HZV). Als Nullpunkt für die Druckmessung diente die mittlere Axillarlinie beim horizontal auf dem Rücken liegenden Tier.

Das HZV wurde mit der Thermodilutionsmethode unter Verwendung eines geschlossenen Injektatsystems (Modell 93-600, Baxter Healthcare Corporation) durch 4 gleichmäßige Injektionen à 10 ml 1-5° Celsius kalter 0,9%iger NaCl-Lösung ermittelt, wobei die Zeitpunkte während des Respirationszyklus willkürlich gewählt waren.

In arteriellen und gemischtvenösen Blutproben wurden unmittelbar nach Blutabnahme der Sauerstoffpartialdruck (PO_2), der Kohlendioxidpartialdruck (PCO_2) und der pH-Wert mit Standardblutgaselektroden (ABL 505, Radiometer, Kopenhagen, Dänemark) gemessen. Gesamthämoglobin (Hb), Sauerstoffsättigung (HbO_2), Methämoglobin-spiegel und Carboxyhämoglobinspiegel wurden mit einem Spektrometer species-spezifisch (OSM3 Hemoximeter, Radiometer, Kopenhagen, Dänemark) bestimmt.

Mit Hilfe dieser Parameter konnte der arterielle (CaO_2), der gemischtvenöse (CvO_2) und der kapilläre (CcO_2) Sauerstoffgehalt sowie die arteriogemischtvenöse Sauerstoff-gehaltsdifferenz ($AvDO_2$) errechnet werden.

Die venöse Beimischung (Q_{VA}/Q_T) wurde nach folgender Formel berechnet:

$$Q_{VA} / Q_T = \frac{CcO_2 - CaO_2}{CcO_2 - CvO_2}$$

Das Atemminutenvolumen, die Atemfrequenz und die Atemwegsdrücke wurden vom Respirator angezeigt und übernommen. Zur Bestimmung der FiO_2 wurden inspiratorische Gasproben aus dem Inspirationsschenkel des Beatmungsschlauches entnommen und analysiert (ABL 505). Zur Berechnung der alveoloarterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz ($AaDO_2$) für FiO_2=1,0 diente folgende Formel:

$$AaDO_2 = P_B - 47 - \frac{PaCO_2}{0{,}8}$$

Sauerstoffangebot (DO_2) und Sauerstoffverbrauch (VO_2) wurde wie folgt berechnet:

$$DO_2 = CaO_2 \times HZV \times 10$$

$$VO_2 = AvDO_2 \times HZV \times 10$$

2.6 Versuchprotokoll

Die Tiere wurden prospektiv randomisiert der Almitrin- oder der Kontrollgruppe zugeteilt.

Das Versuchsprotokoll gliedert sich in drei Abschnitte, wobei die ersten beiden Abschnitte der Festlegung der Ausgangswerte vor (Baseline) bzw. nach (ALI) Surfactantdeletion dienten. Im dritten Abschnitt wurde in sechs aufsteigenden Dosen Almitrindimesilat bzw. das Solvens Apfelsäure gegeben und nach jeweils 30 min Meßwerte erhoben.

Tabelle 1: Versuchsprotokoll

Abschnitt		Almitrindimesilat [µg/kgKG/min]	ALI	FiO_2	Zeit [min]
1	Baseline	–	–	1,0	0
2	ALI	–	+	1,0	120
3	Alm 0,5	0,5	+	1,0	150
	Alm 1	1	+	1,0	180
	Alm 2	2	+	1,0	210
	Alm 4	4	+	1,0	240
	Alm 8	8	+	1,0	270
	Alm 16	16	+	1,0	300

ALI: **a**cute **l**ung **i**njury, Alm: Almitrin, FiO_2: Inspiratorische Sauerstoffkonzentration

Die Tiere, die 16 µg/kgKG/min Almitrindimesilat überlebten, wurden durch eine i.v.-Gabe von 14,9 % Kaliumchlorid getötet.

2.7 Statistik

Für alle erhobenen Meßwerte wurden Mittelwerte und Standardabweichung ($x \pm SD$) gebildet. Innerhalb der Gruppen wurde mittels des einfachen ANOVA-Test mit Bonferonikorrekturfaktor, zwischen den Gruppen mit dem Mann-Whitney-Test auf signifikante Unterschiede hin untersucht.

Signifikanz der Unterschiede wurde bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit $p < 0,05$ angenommen.

3 Ergebnisse

3.1 Sterbestatistik

Von den insgesamt 14 Tieren überlebten fünf den gesamten Versuchszeitraum, darunter drei Tiere der Almitringruppe und zwei der Kontrollgruppe. Während alle Tiere der Almitringruppe den Meßzeitpunkt Alm 4 überlebten, verstarben zum Meßzeitpunkt Alm 2 und zu Alm 4 je ein Kontrolltier. Nur zwei Kontrolltiere überlebten den Meßzeitpunkt Alm 8 und anschließend den Meßzeitpunkt Alm 16. In der Almitringruppe verstarben drei Versuchstiere zum Meßzeitpunkt Alm 8 und ein weiteres zum Meßzeitpunkt Alm 16. Die zunächst niedrigeren und später höheren Sterberaten in der Almitringruppe sind aufgrund der geringen Anzahl der Versuchstiere einer überlebensstatistischen Auswertung nicht zugänglich.

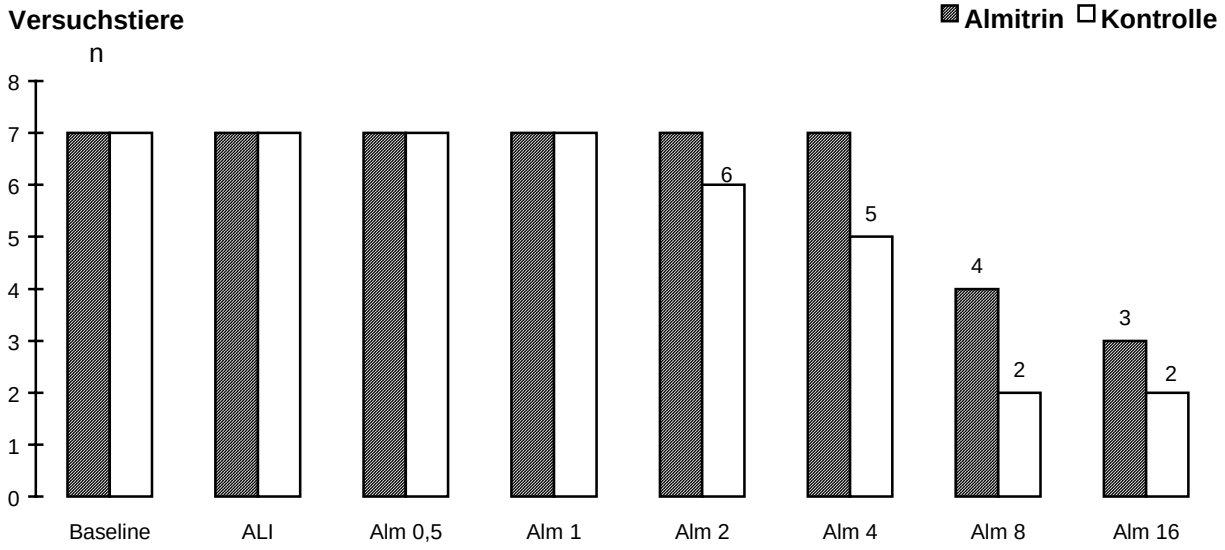

Abbildung 1: Anzahl der Versuchstiere (n) über den gesamten Versuchszeitraum, ALI: acute lung injury
Alm: Meßzeitpunkte nach Almitrindimesilatdosierungen von 0,5 - 16 µg/kgKG/min.

Alle verstorbenen Tiere zeigten das elektrokardiographische und klinische Bild eines hypoxischen Herzversagens.

3.2 Hämodynamik

Mittelwerte und Standardabweichungen aller hämodynamischen Meßergebnisse sind in der Tabelle 2 dargestellt.

3.2.1 Herzfrequenz

Die Herzfrequenz innerhalb der Almitringruppe blieb zunächst konstant und lag erst zum Meßzeitpunkt Alm 16 mit 147 ± 44 Schläge/min signifikant höher als zu den Meßzeitpunkten Baseline bis Alm 4.

Innerhalb der Kontrollgruppe sowie zwischen beiden Gruppen war keine der Veränderungen statistisch signifikant.

3.2.2 Mittlerer arterieller Druck (MAP)

Der MAP fiel vom Baseline- zum ALI-Meßzeitpunkt ab, ausgehend von ALI blieb der MAP konstant .

3.2.3 Pulmonalarterieller Mitteldruck (MPAP)

Der MAP stieg vom Baseline- zum ALI-Meßzeitpunkt in der Almitringruppe von 21 ± 6,1 mmHg auf 40 ± 10 mmHg und in der Kontrollgruppe von 17,1 ± 2,4 mmHg auf 30 ± 6 mmHg an. Ausgehend von ALI blieb der MPAP konstant .

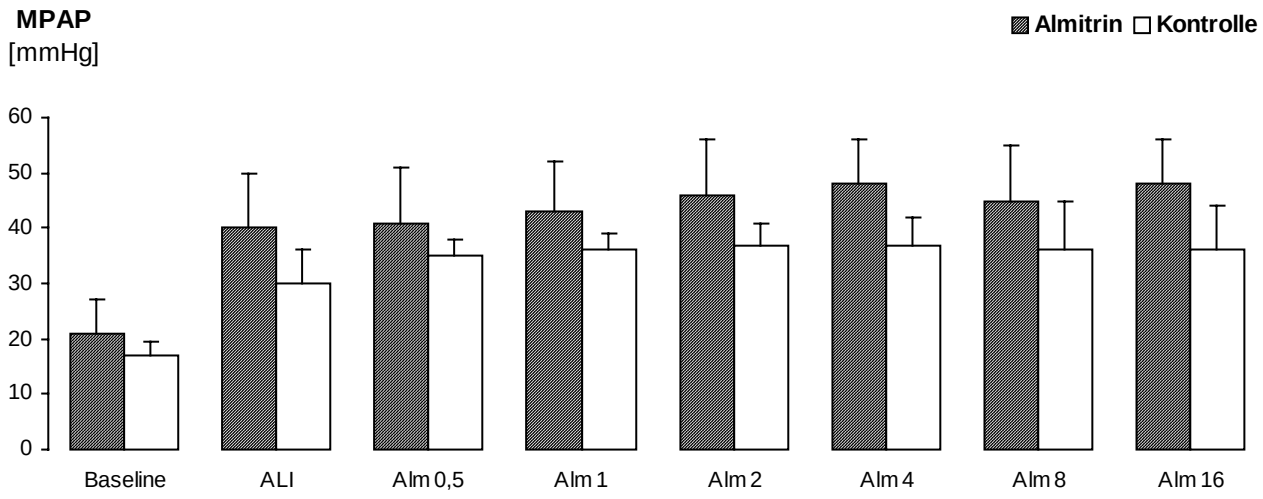

Abbildung 2: Pulmonalarterieller Mitteldruck (MPAP) beider Gruppen, Mittelwerte und Standardabweichungen (x ± SD) vor und nach Surfactantauswaschung sowie während sechs ansteigender Dosierungen von Almitrindimesilat. ALI: acute lung injury, Alm: Meßzeitpunkte nach Almitrindimesilatdosierungen von 0,5 - 16 µg/kgKG/min.

In der Abbildung 3 werden die Einzelverläufe des MPAP dargestellt.

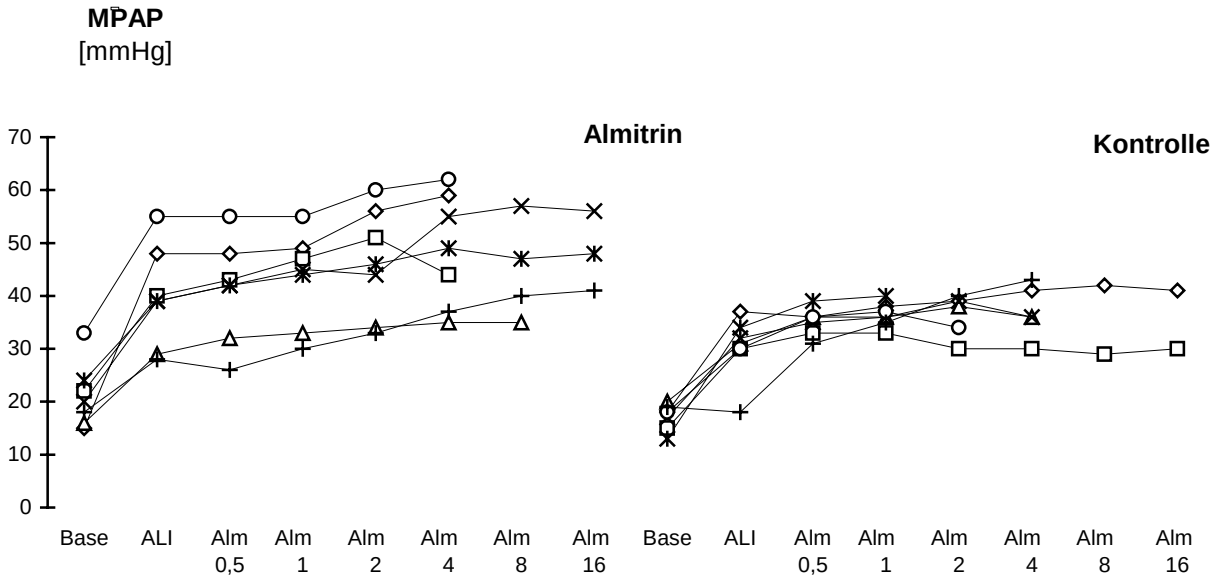

Abbildung 3: Einzelverläufe des Pulmonalarteriellen Mitteldruckes (MPAP) der Tiere beider Gruppen, Base: Baseline, ALI: acute lung injury, Alm: Meßzeitpunkte nach Almitrindimesilatdosierungen von 0,5 - 16 µg/kgKG/min.

3.2.4 Pulmonalvaskulärer Widerstand (PVR)

Der PVR stieg in beiden Gruppen vom Baseline- zum ALI-Meßzeitpunkt an. Von ALI ausgehend blieb der PVR innerhalb der Almitrin- und der Kontrollgruppe konstant.

Der Vergleich beider Gruppen ergab höhere pulmonalvenöse Widerstände für die Tiere der Almitringruppe, von denen jedoch lediglich die Meßergebnisse zu den Zeitpunkten ALI und Alm 1 statistisch signifikant unterschiedlich zu den Tieren der Kontrollgruppe waren.

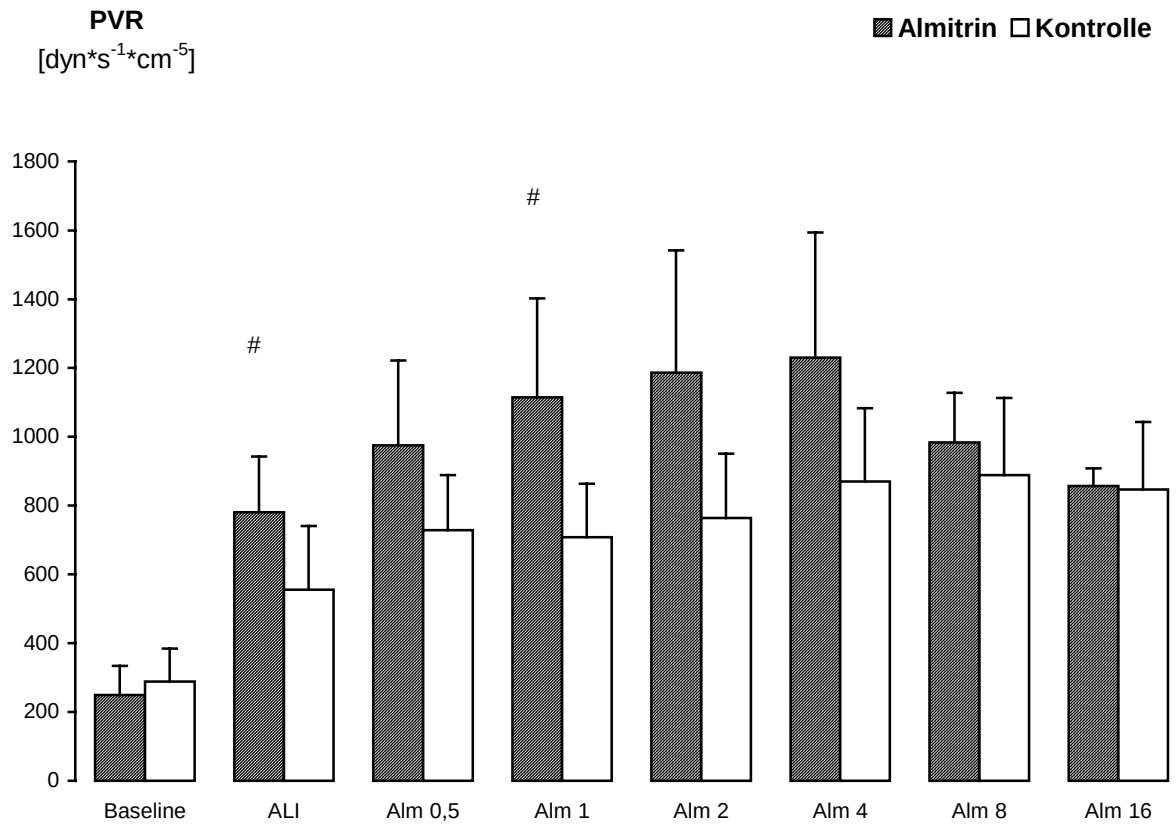

Abbildung 4: Pulmonalvaskulärer Widerstand (PVR) beider Gruppen, Mittelwerte und Standardabweichungen (x ± SD) vor und nach Surfactantauswaschung sowie während 6 ansteigender Dosierungen von Almitrindimesilat, ALI: acute lung injury, Alm: Meßzeitpunkte nach Almitrindimesilatdosierungen von 0,5 - 16 µg/kgKG/min. Signifikante Veränderungen zwischen den Tieren der Almitringruppe und den Tieren der Kontrollgruppe werden durch # ($p<0,05$) gekennzeichnet.

3.2.5 Systemischer Gefäßwiderstand (SVR)

Der SVR nimmt in beiden Gruppen vom Baseline- zum ALI-Meßzeitpunkt niedrigere Werte an. Diese Reduktion war statistisch nicht signifikant. Der SVR blieb im weiteren Verlauf konstant.

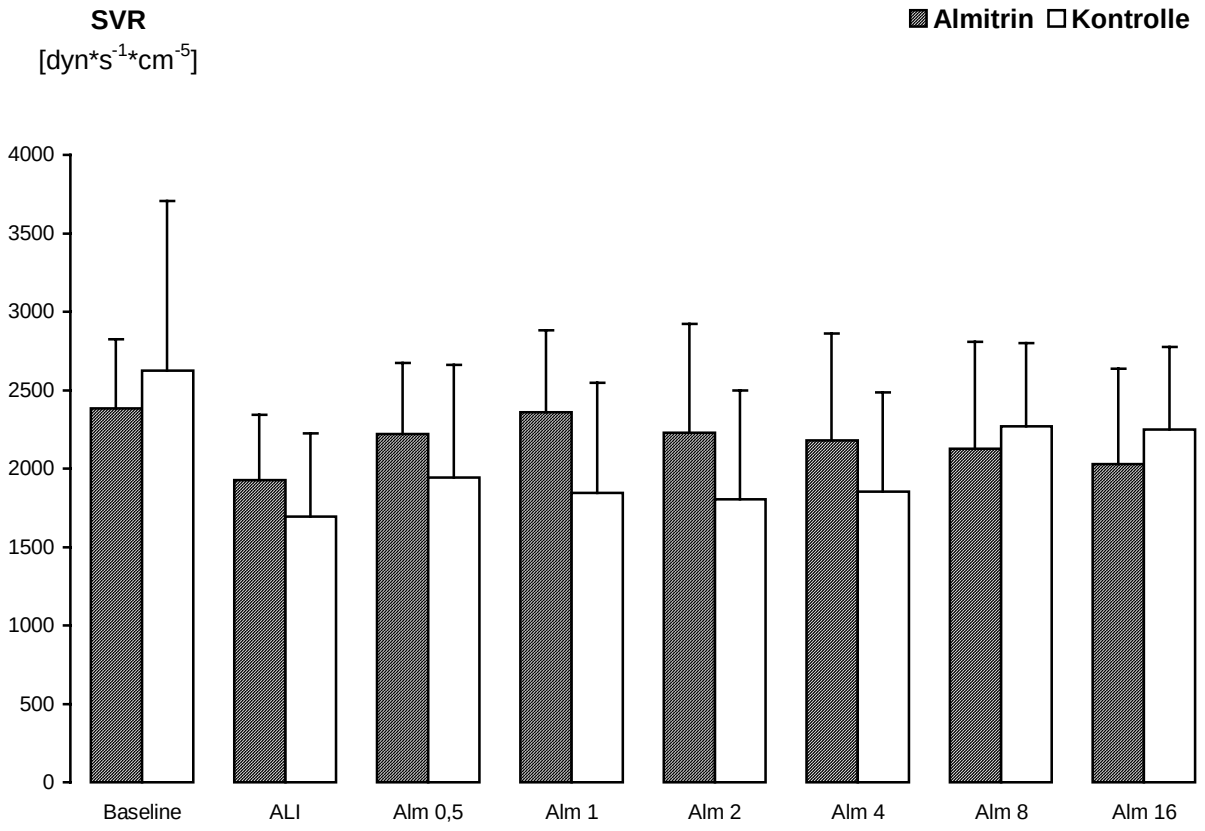

Abbildung 5: Systemischer Gefäßwiderstand (SVR) beider Gruppen, Mittelwerte und Standardabweichungen (x ± SD) vor und nach Surfactantauswaschung sowie während 6 ansteigender Dosierungen von Almitrindimesilat, ALI: acute lung injury, Alm: Meßzeitpunkte nach Almitrindimesilatdosierungen von 0,5 - 16 µg/kgKG/min.

3.2.6 Herzzeitvolumen (HZV)

Das HZV fiel innerhalb der Almitringruppe von 3,5 ± 0,7 l/min zum Baseline-Meßzeitpunkt auf 2,4 ± 0,4 l/min bei Gabe von 1 µg/kgKG/min Almitrindimesilat ab. Diese Verringerung war jedoch statistisch nicht signifikant.

Beim folgenden Anstieg des HZV innerhalb dieser Gruppe, ausgehend vom Meßzeitpunkt Alm 1 zum Alm 16, wurde mit 3,7 ± 0,6 l/min ein im Vergleich zu Alm 0,5 bis Alm 2 signifikant höherer Wert erreicht.

Innerhalb der Kontrollgruppe waren keine signifikanten Veränderungen zu beobachten. Das Herzzeitvolumen zum Meßzeitpunkt Alm 1 war für die Tiere der Almitringruppe im Mittel um 1,0 l/min geringer als für die Kontrolltiere. Dieser Unterschied war statistisch signifikant.

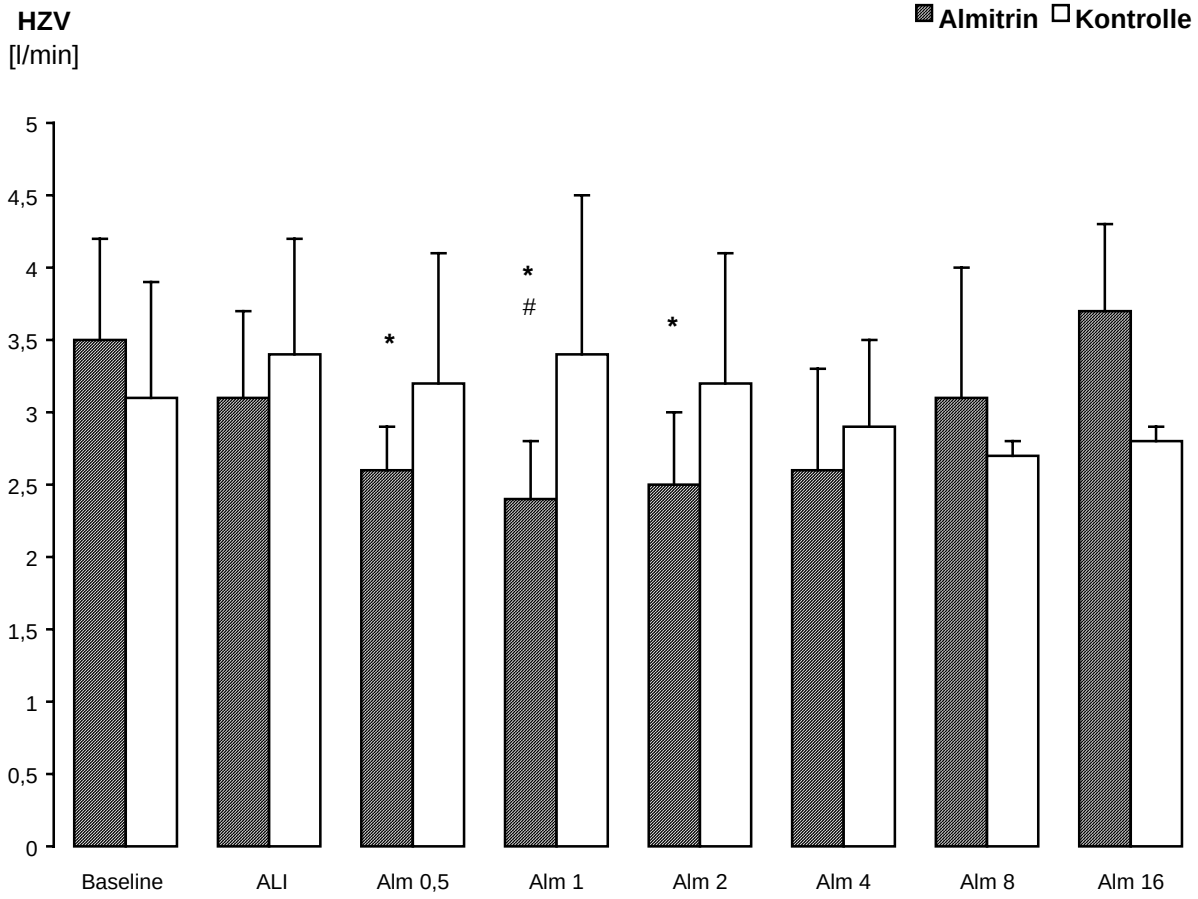

Abbildung 6: Herzzeitvolumen (HZV) beider Gruppen, Mittelwerte und Standardabweichungen (x ± SD) vor und nach Surfactantauswaschung sowie während 6 ansteigender Dosierungen von Almitrindimesilat, ALI: acute lung injury, Alm: Meßzeitpunkte nach Almitrindimesilatdosierungen von 0,5 - 16 µg/kgKG/min. Signifikante Veränderungen von niedrigen (Alm 0,5 bis Alm 4) zu hohen (Alm 8 und Alm 16) Almitrindimesilatdosierungen werden durch ***** ($p<0,01$) und signifikante Veränderungen zwischen den Tieren der Almitringruppe und den Tieren der Kontrollgruppe werden durch # ($p<0,05$) gekennzeichnet.

Das Verhalten der Herzzeitvolumina der einzelnen Tiere stellt die Abbildung 7 dar.

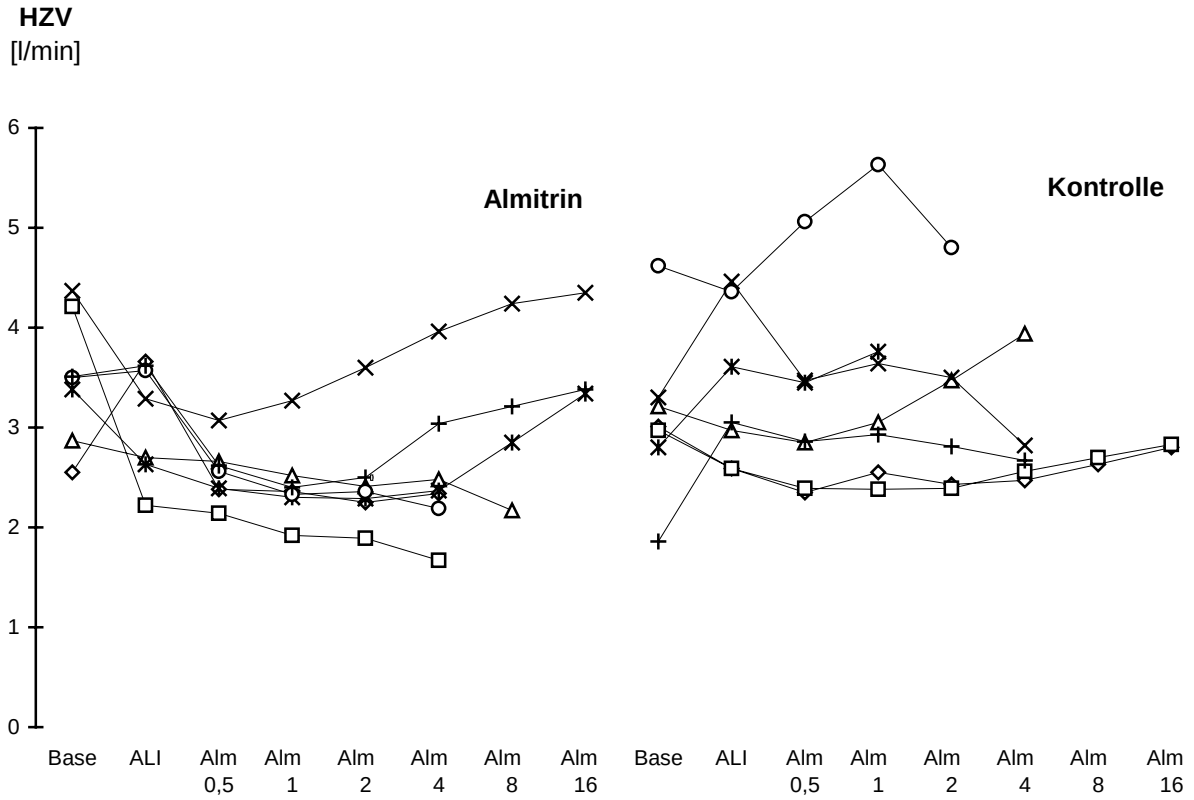

Abbildung 7: Einzelverläufe des Herzzeitvolumen (HZV) der Tiere beider Gruppen, Base: Baseline, ALI: acute lung injury, Alm: Meßzeitpunkte nach Almitrindimesilatdosierungen von 0,5 - 16 µg/kgKG/min.

3.2.7 Zentralvenöser Druck (ZVD)

Der ZVD blieb während des gesamten Versuchsablaufes konstant. Zu keinem der Meßzeitpunkte waren statistisch signifikante Veränderungen zu beobachten.

3.2.8 Pulmonary capillary wedge pressure (PCWP)

Der PCWP blieb in beiden Gruppen sowohl nach Induktion des Lungenversagens als auch im weiteren Versuchsablauf konstant.

		Baseline	ALI	Alm 0,5	Alm 1	Alm 2	Alm 4	Alm 8	Alm 16
überlebt	Alm	7	7	7	7	7	7	4	3
n	*Kontr*	*7*	*7*	*7*	*7*	*6*	*5*	*2*	*2*
HF	Alm	88	94	81 *	80 *	86 *	94 *	110	147 §
[Schläge		±14	±24	±12	±13	±24	±30	±44	±44
/min]	*Kontr*	*82*	*94*	*96*	*102*	*109*	*99*	*80*	*82*
		±17	*±27*	*±27*	*±34*	*±36*	*±25*	*±14*	*±16*
MAP	Alm	110	82	79	80	80	79	90	100
[mmHg]		±14	±14	±15	±16	±21	±27	±32	±15
	Kontr	*101*	*77*	*81*	*81*	*77*	*73*	*82*	*81*
		±17	*±10*	*±17*	*±17*	*±18*	*±18*	*±18*	*±18*
MPAP	Alm	21.1	40	41	43	46	48	45	48
[mmHg]		±6.1	±10	±10	±9	±10	±8	±10	±8
	Kontr	*17.1*	*30*	*35*	*36*	*37*	*37*	*36*	*36*
		±2.4	*±6*	*±3*	*±3*	*±4*	*±5*	*±9*	*±8*
PVR	Alm	250	780 #	975	1115 #	1186	1230	983	857
[dyn∗s^{-1}		±84	±162	±247	±287	±356	±364	±145	±51
∗cm^{-5}]	*Kontr*	*289*	*555*	*728*	*708*	*764*	*870*	*888*	*846*
		±96	*±185*	*±160*	*±155*	*±187*	*±213*	*±250*	*±197*
SVR	Alm	2382	1925	2220	2359	2230	2180	2127	2030
[dyn∗s^{-1}		±441	±416	±452	±521	±693	±683	±682	±607
∗cm^{-5}]	*Kontr*	*2623*	*1692*	*1941*	*1844*	*1804*	*1854*	*2271*	*2151*
		±1084	*±531*	*±720*	*±701*	*±692*	*±633*	*±530*	*±524*
HZV	Alm	3.5	3.1	2.6 *	2.4 * #	2.5 *	2.6	3.1	3.7
[l/min]		±0.7	±0.6	±0.3	±0.4	±0.5	±0.7	±0.9	±0.6
	Kontr	*3.1*	*3.4*	*3.2*	*3.4*	*3.2*	*2.9*	*2.7*	*2.8*
		±0.8	*±0.8*	*±0.9*	*±1.1*	*±0.9*	*±0.6*	*±0.1*	*±0.1*
ZVD	Alm	9.0	8.7	9.1	8.9	8.9	9.3	7.3	9.0
[mmHg]		±2.8	±2.6	±2.8	±3.4	±3.1	±3.7	±3.3	±3.6
	Kontr	*7.1*	*9.4*	*9.1*	*9.1*	*8.8*	*7.4*	*6.0*	*6.0*
		±1.9	*±3.1*	*±3.8*	*±3.4*	*±3.9*	*±2.6*	*±1.4*	*±1.4*
PCWP	Alm	10.4	10.0	10.6	10.1	11.3	11.3	7.5	9.0
[mmHg]		±3.9	±3.6	±3.7	±3.9	±4.7	±4.9	±3.7	±3.6
	Kontr	*6.6*	*7.9*	*7.4*	*7.9*	*7.3*	*6.8*	*6.0*	*6.0*
		±1.6	*±1.6*	*±0.8*	*±2.1*	*±1.2*	*±1.3*	*±1.4*	*±1.4*

Tabelle 2: Mittelwerte und Standardabweichung(x ± SD) der hämodynamischen Meßergebnisse aller Tiere.ALI: acute lung injury, Alm: Meßzeitpunkte nach Almitrindimesilatdosierungen von 0,5 - 16 µg/kgKG/min, HF: Herzfrequenz, MAP: Mittlerer arterieller Druck, MPAP: mittlerer pulmonalarterieller Druck, PVR: Pulmonalvaskulärer Widerstand, SVR: Systemischer Gefäßwiderstand, HZV: Herzzeitvolumen, ZVD: Zentralvenöser Druck, PCWP: Pulmonary capillary wedge pressure. Signifikante Unterschiede werden durch § ($p<0,01$) bezüglich ALI, durch * ($p<0,01$) von niedrigen (Alm 0,5 bis Alm 4) zu hohen (Alm 8 und Alm 16) Almitrindimesilatdosierungen und durch # ($p<0,05$) im Vergleich zwischen den Tieren beider Gruppen gekennzeichnet.

3.3 Gasaustausch

Mittelwerte und Standardabweichungen aller Meßergebnisse des Gasaustausches sind in Tabelle 3 dargestellt.

3.3.1 Sauerstoffpartialdruck (PaO_2)

Der PaO_2 fiel vom Baseline- zum ALI-Meßzeitpunkt definitionsgemäß auf unter 100 mmHg ab. Innerhalb der Almitringruppe war ein Abfall des PaO_2 von 547 ± 62 mmHg auf 71 ± 16 mmHg des ALI-Meßzeitpunktes zu beobachten.

Ausgehend von ALI kam es zu einem Anstieg des Sauerstoffpartialdruckes von 71 ± 16 mmHg auf 108 ± 33 mmHg zum Alm 0,5-Meßzeitpunkt und auf 123 ± 16 mmHg zum Alm 1-Meßzeitpunkt. Auch zum Meßzeitpunkt Alm 2 ergab sich ein mit 99 ± 18 mmHg statistisch signifikant erhöhter PaO_2 im Vergleich zu ALI und zu hohen Almitrin-dimesilatdosierungen.

Innerhalb der Kontrollgruppe fiel der Sauerstoffpartialdruck von 569 ± 19 mmHg zum Baseline- auf 69 ± 20 mmHg des ALI-Meßzeitpunktes ab. Ausgehend von ALI blieb der PaO_2 konstant niedrig .

Im Vergleich zur Kontrollgruppe konnten für die Tiere der Almitringruppe zu den Zeitpunkten Alm 0,5, Alm 1 und Alm 2 statistisch signifikant höhere Sauerstoff-partialdrücke festgestellt werden, wobei die Differenz mit im Mittel 60 mmHg für den Alm 1-Meßzeitpunkt am größten war.

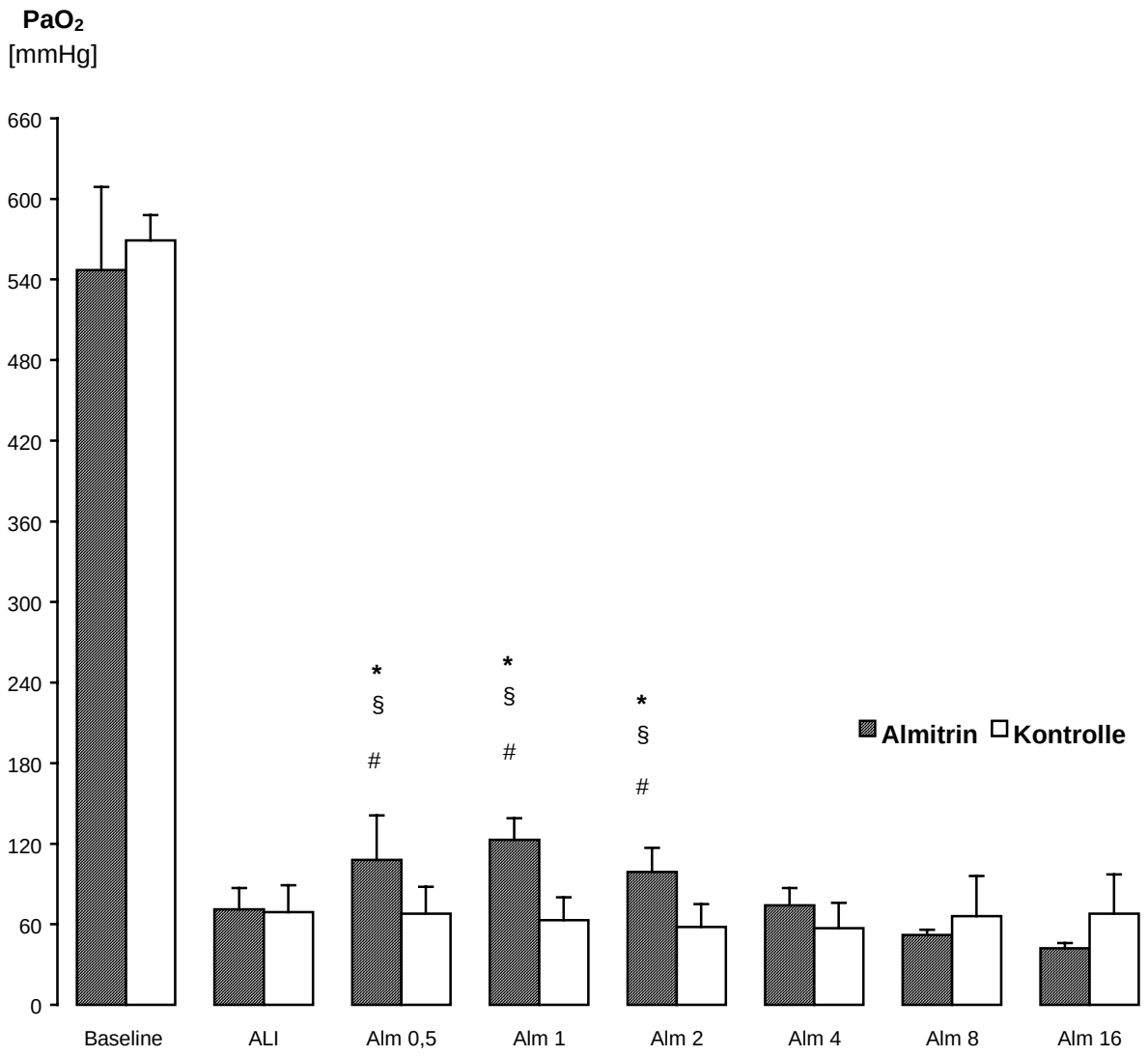

Abbildung 8: Arterieller Sauerstoffpartialdruck (PaO_2) beider Gruppen, Mittelwerte und Standardabweichungen ($x \pm SD$) vor und nach Surfactantauswaschung sowie während 6 ansteigender Dosierungen von Almitrindimesilat, ALI: acute lung injury, Alm: Meßzeitpunkte nach Almitrindimesilatdosierungen von 0,5 - 16 µg/kgKG/min. Signifikante Unterschiede werden durch **§** ($p<0,01$) bezüglich ALI, durch ***** ($p<0,01$) von niedrigen (Alm 0,5 bis Alm 4) zu hohen (Alm 8 und Alm 16) Almitrindimesilatdosierungen und durch **#** ($p<0,05$) im Vergleich zwischen den Tieren beider Gruppen gekennzeichnet.

Den Verlauf des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes jedes einzelnen Versuchstieres zeigt die Abbildung 9.

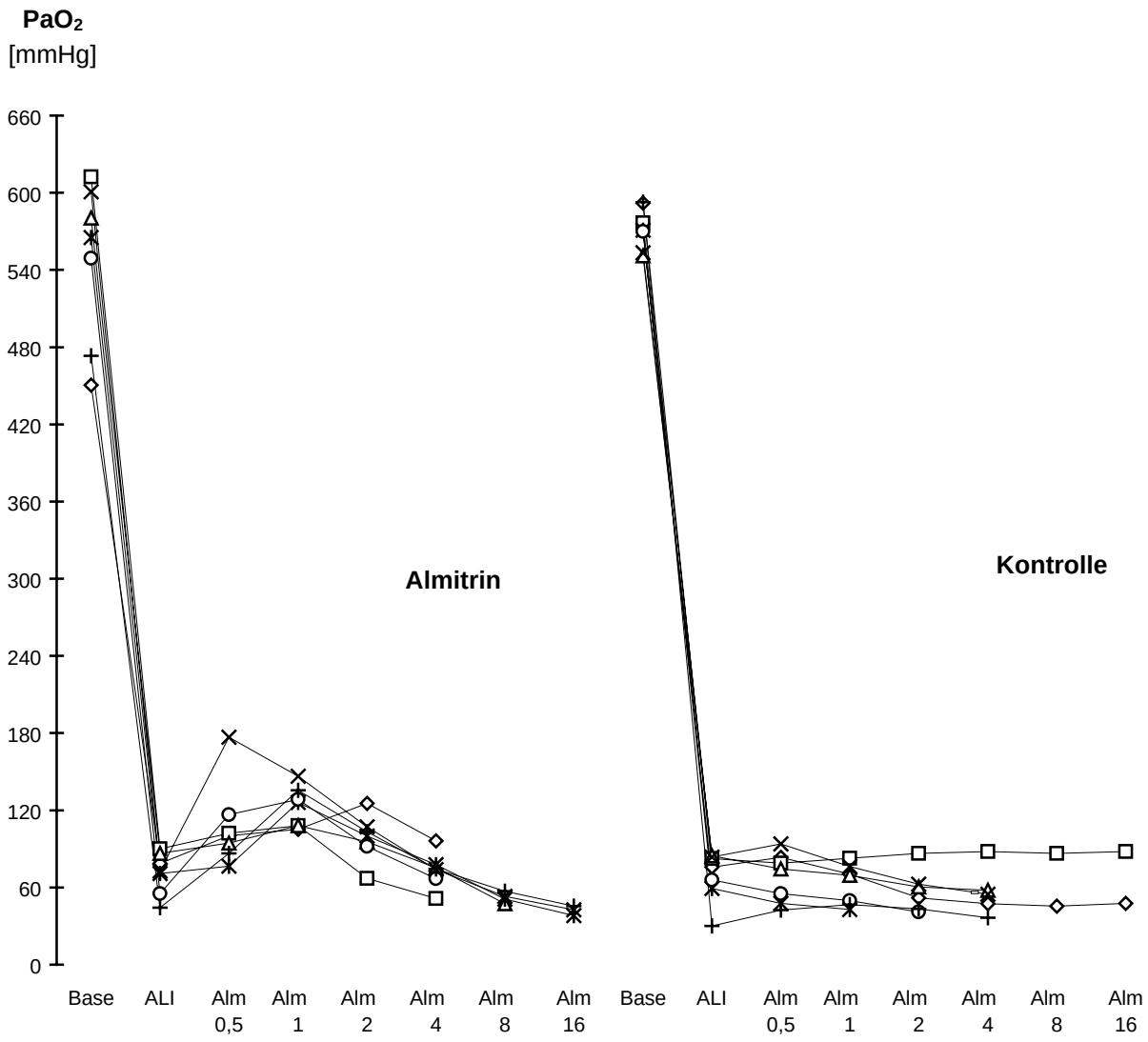

Abbildung 9: Einzelverläufe des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes (PaO_2) der Tiere beider Gruppen, Base: Baseline, ALI: acute lung injury, Alm: Meßzeitpunkte nach Almitrindimesilatdosierungen von 0,5 - 16 µg/kgKG/min.

3.3.2 Kohlenstoffdioxidpartialdruck ($PaCO_2$)

Der $PaCO_2$ stieg in beiden Gruppen vom Baseline-Meßpunkt zum ALI-Meßpunkt an. Ausgehend von ALI blieb der $PaCO_2$ konstant.

3.3.3 Gemischtvenöser Sauerstoffpartialdruck (PvO_2)

Der PvO_2 nahm in beiden Gruppen vom Baseline- zum ALI-Meßzeitpunkt ab. In der Almitringruppe folgte ein Anstieg mit statistisch signifikant höheren Werte von 40 ± 2, 40 ± 1 und 39 ± 4 mmHg für Meßzeitpunkte Alm 0,5, Alm 1 und Alm 2 im Vergleich zu den hohen Dosierungen Alm 8 und Alm 16.

Zum Meßzeitpunkt Alm 16 fiel der PvO_2 mit 27 ± 3 mmHg auf im Vergleich zu ALI statistisch signifikant niedrigere Werte.

In der Kontrollgruppe bleibt der PvO_2 ausgehend von ALI konstant. Für Alm 0,5, 1 und 2 liegt er im Vergleich zur Almitringruppe auf einem statistisch signifikant niedrigerem Niveau.

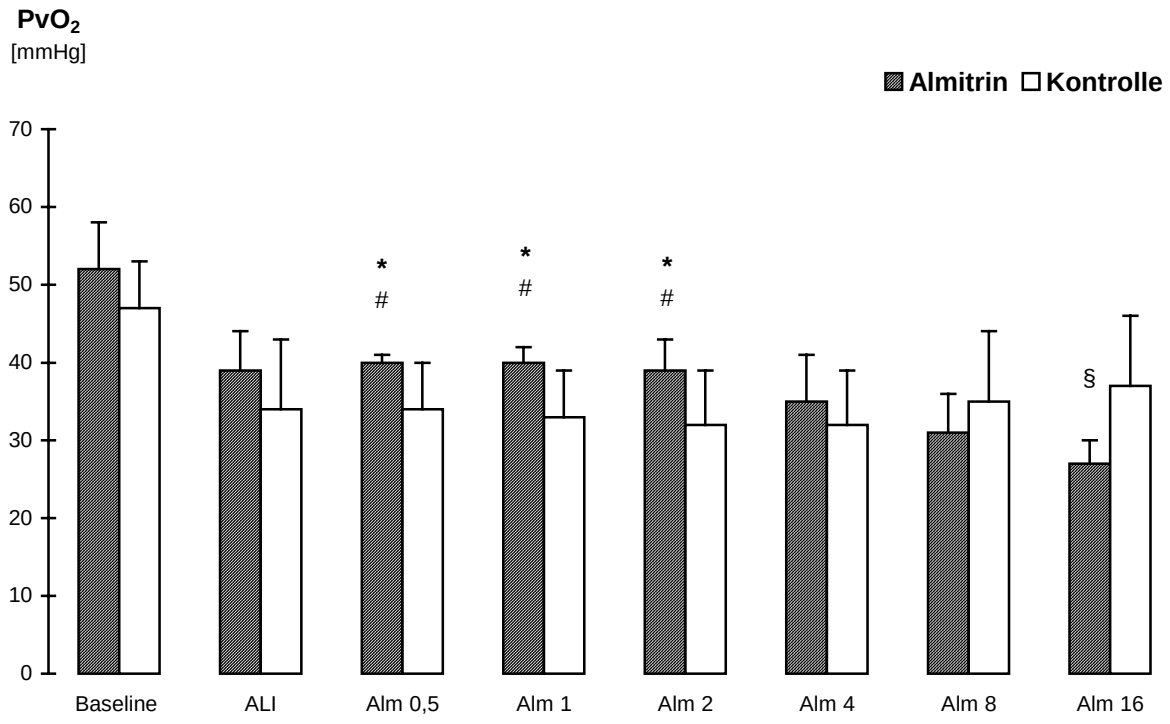

Abbildung 10: Gemischtvenöser Sauerstoffpartialdruck (PvO_2) beider Gruppen, Mittelwerte und Standardabweichungen (x ± SD) vor und nach Surfactantauswaschung sowie während 6 ansteigender Dosierungen von Almitrindimesilat, ALI: acute lung injury, Alm: Meßzeitpunkte nach Almitrindimesilat-dosierungen von 0,5 - 16 µg/kgKG/min. Signifikante Unterschiede werden durch **§** ($p<0,01$) bezüglich ALI, durch ***** ($p<0,01$) von niedrigen (Alm 0,5 bis Alm 4) zu hohen (Alm 8 und Alm 16) Almitrindimesilatdosierungen und durch **#** ($p<0,05$) im Vergleich zwischen den Tieren beider Gruppen gekennzeichnet.

3.3.4 Arteriovenöse Sauerstoffgehaltsdifferenz ($AvDO_2$)

Innerhalb der Gruppen blieb die $AvDO_2$ konstant, jedoch konnten für die Tiere der Almitringruppe im Vergleich zu denen der Kontrollgruppe für die Meßzeitpunkte Alm 1 und Alm 2 statistisch signifikant höhere Werte festgestellt werden.

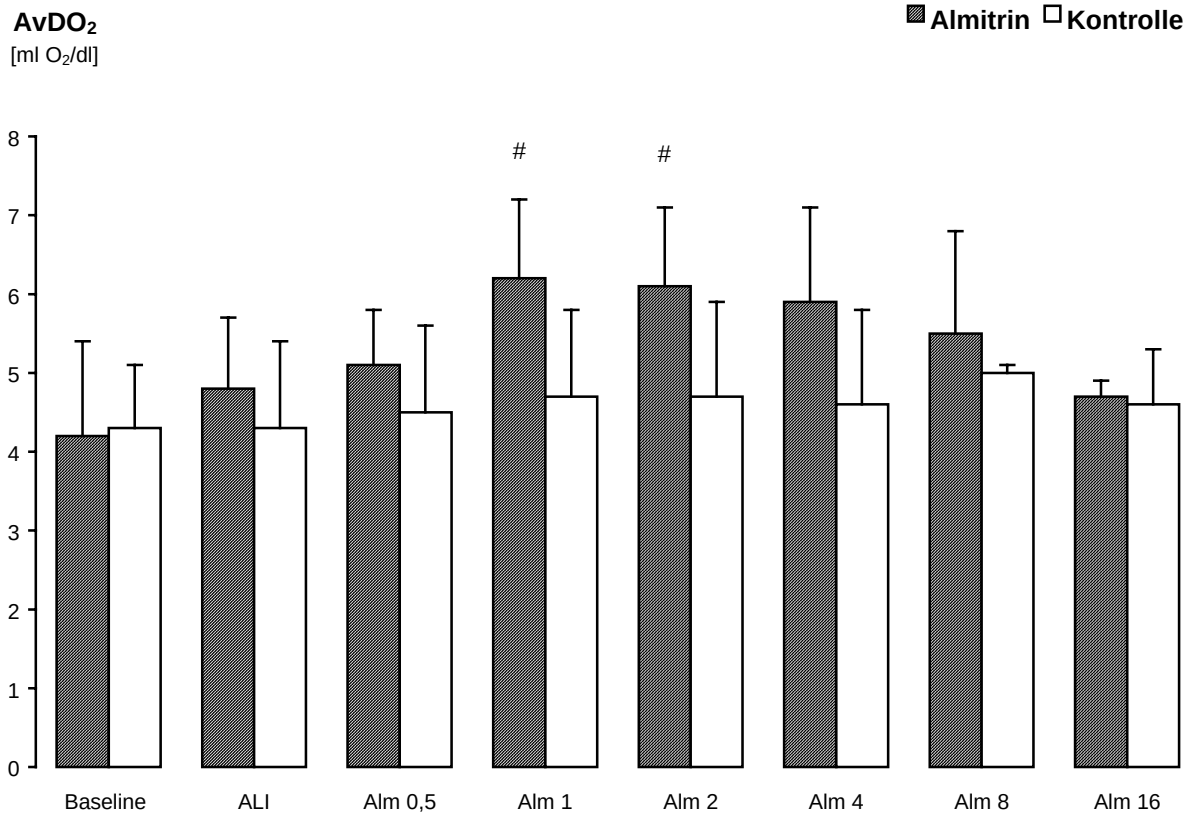

Abbildung 11: Arteriovenöse Sauerstoffgehaltsdifferenz ($AvDO_2$) beider Gruppen, Mittelwerte und Standardabweichungen ($x \pm SD$) vor und nach Surfactantauswaschung sowie während 6 ansteigender Dosierungen von Almitrindimesilat, ALI: acute lung injury, Alm: Meßzeitpunkte nach Almitrin-dimesilatdosierungen von 0,5 - 16 µg/kgKG/min. Signifikante Unterschiede werden durch # ($p<0,05$) im Vergleich zwischen den Tieren beider Gruppen gekennzeichnet, andere Veränderungen ausgehend von ALI waren nicht signifikant.

3.3.5 Sauerstoffangebot (DO_2)

Das DO_2 fiel in beiden Gruppen vom Baseline-Meßzeitpunkt zum ALI-Meßzeitpunkt ab und blieb während des weiteren Versuchsablaufs konstant.

3.3.6 Sauerstoffverbrauch (VO_2)

Der VO_2 blieb über den gesamten Versuchszeitraum konstant.

3.3.7 Alveoloarterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz ($AaDO_2$)

Die $AaDO_2$ stieg in beiden Gruppen vom Baseline- zum ALI-Meßzeitpunkt an und erreichte für die Tiere der Almitringruppe 566 ± 22 mmHg. Ausgehend von ALI konnten im Folgenden geringere alveoloarterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenzen mit einem Minimum von 523 ± 15 mmHg zum Meßzeitpunkt Alm 1 festgestellt werden.

Diese Veränderungen waren jedoch lediglich im Vergleich zu den angestiegenen $AaDO_2$ der Meßzeitpunkte Alm 8 und Alm 16 nicht aber zum ALI-Meßzeitpunkt statistisch signifikant.

Innerhalb der Kontrollgruppe erreichte die $AaDO_2$ 575 ± 20 mmHg zum ALI-Meßzeitpunkt und blieb im weiteren Versuchsablauf unverändert.

Zwischen den beiden Gruppen war keine der Unterschiede statistisch signifikant.

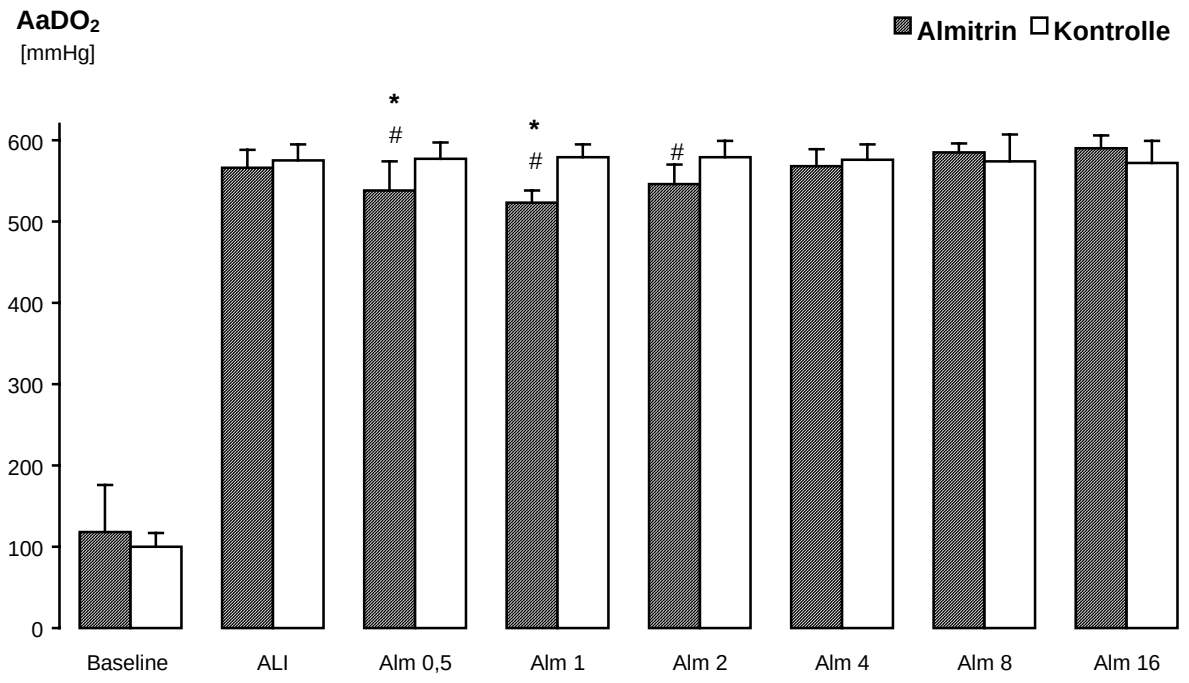

Abbildung 12: Alveoloarterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz ($AaDO_2$) beider Gruppen, Mittelwerte und Standardabweichungen (x ± SD) vor und nach Surfactantauswaschung sowie während 6 ansteigender Dosierungen von Almitrindimesilat, ALI: acute lung injury, Alm: Meßzeitpunkte nach Almitrindimesilatdosierungen von 0,5 - 16 µg/kgKG/min. Signifikante Unterschiede werden durch ***** ($p<0,01$) von niedrigen (Alm 0,5 bis Alm 4) zu hohen (Alm 8 und Alm 16) Almitrindimesilatdosierungen und durch # ($p<0,05$) im Vergleich zwischen den Tieren beider Gruppen gekennzeichnet.

3.3.8 Venöse Beimischung (Q_{VA}/Q_T)

Die Q_{VA}/Q_T stieg in beiden Gruppen vom Baseline- zum ALI-Meßzeitpunkt an und erreichte Werte von 44 ± 14% bzw. ±17% .

Innerhalb der Almitringruppe war Q_{VA}/Q_T für die Meßzeitpunkte Alm 0,5, Alm 1 und Alm 2 signifikant niedriger als für die Meßzeitpunkte ALI, Alm 8 und Alm 16 . Die niedrigste venöse Beimischung nach dem Erreichen von ALI wurde mit 23 ± 3% für den Meßzeitpunkt Alm 1 beobachtet.

Zum Meßzeitpunkt Alm 4 erreichte Q_{VA}/Q_T dem ALI vergleichbare Werte, stieg nach höheren Dosierungen weiter an und erreichte mit 65 ± 13 % zum Meßzeitpunkt Alm 16 im Vergleich zu ALI statistisch signifikant höhere Werte.

Innerhalb der Kontrollgruppe blieb nach Erreichen des ALI-Meßzeitpunktes die venöse Beimischung konstant .

Die venöse Beimischung für die Tiere der Almitringruppe im Vergleich zu denen der Kontrollgruppe war zu den Meßzeitpunkten Alm 1, Alm 2 und Alm 4 statistisch signifikant niedriger.

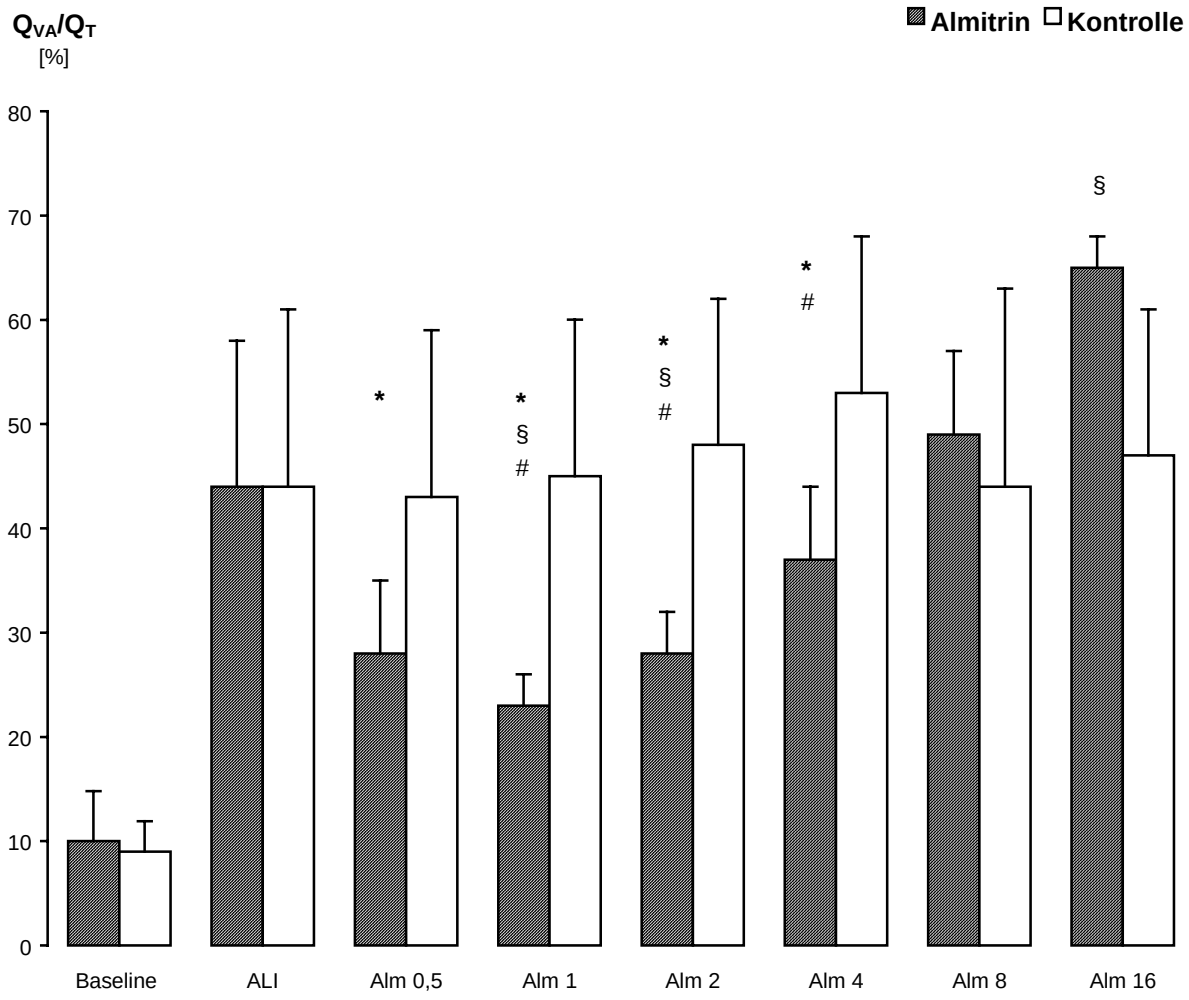

Abbildung 13: Venöse Beimischung (Q_{VA}/Q_T) beider Gruppen, Mittelwerte und Standardabweichungen (x ± SD) vor und nach Surfactantauswaschung sowie während 6 ansteigender Dosierungen von Almitrindimesilat, ALI: acute lung injury, Alm: Meßzeitpunkte nach Almitrindimesilatdosierungen von 0,5 - 16 µg/kgKG/min. Signifikante Unterschiede werden durch **§** ($p<0,01$) bezüglich ALI, durch ***** ($p<0,01$) von niedrigen (Alm 0,5 bis Alm 4) zu hohen (Alm 8 und Alm 16) Almitrindimesilatdosierungen und durch # ($p<0,05$) im Vergleich zwischen den Tieren beider Gruppen gekennzeichnet.

Den Verlauf der venösen Beimischung jedes einzelnen Versuchstieres zeigt die Abbildung 14.

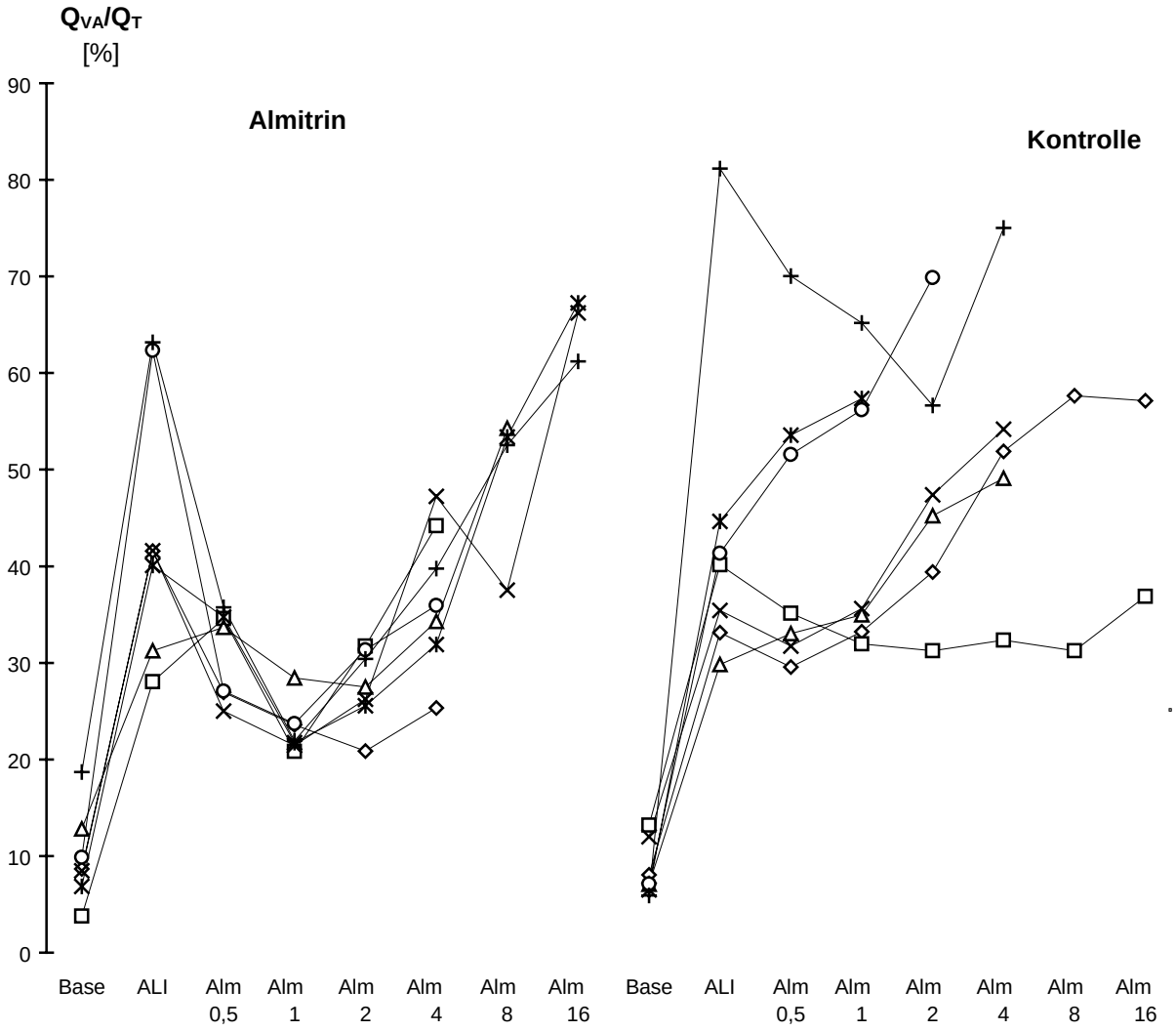

Abbildung 14: Einzelverläufe der Venösen Beimischung (Q_{VA}/Q_T) der Tiere beider Gruppen, Base: Baseline, ALI: acute lung injury, Alm: Meßzeitpunkte nach Almitrindimesilatdosierungen von 0,5 - 16 µg/kgKG/min.

		Baseline	ALI	Alm 0,5	Alm 1	Alm 2	Alm 4	Alm 8	Alm 16
überlebt	Alm	7	7	7	7	7	7	4	3
n	*Kontr*	*7*	*7*	*7*	*7*	*6*	*5*	*2*	*2*
PaO_2 [mmHg]	Alm	547 ±62	71±16	108 * § # ±33	123 * § # ±16	99 *** § #** ±18	74 ±13	52 ±4	42 ±4
	Kontr	*569 ±19*	*69 ±20*	*68 ±20*	*63 ±17*	*58 ±17*	*57 ±19*	*66 ±30*	*68 ±29*
$PaCO_2$ [mmHg]	Alm	38 ±4	61 ±11	54 ±7	54 ±8	55 ±8	57 ±8	61 ±11	65 ±13
	Kontr	*35 ±3*	*55 ±9*	*55 ±7*	*57 ±8*	*61 ±7*	*64 ±8*	*59 ±3*	*59 ±1*
PvO_2 [mmHg]	Alm	52 ±6	39 ±5	40 *** #** ±1	40 *** #** ±2	39 *** #** ±4	35 ±6	31 ±5	27 **§** ±3
	Kontr	*47 ±6*	*34 ±9*	*34 ±6*	*33 ±6*	*32 ±7*	*32 ±7*	*35 ±9*	*37 ±9*
$AvDO_2$ [ml O_2/dl]	Alm	4.2 ±1.2	4.8 ±0.9	5.1 ±0.7	6.2 # ±1.0	6.1 # ±1.0	5.9 ±1.2	5.5 ±1.3	4.7 ±0.2
	Kontr	*4.3 ±0.8*	*4.3 ±1.1*	*4.5 ±1.1*	*4.7 ±1.1*	*4.7 ±1.2*	*4.6 ±1.2*	*5.0 ±0.1*	*4.6 ±0.7*
DO_2 [ml/min]	Alm	502 ±98	341 ±89	314 ±38	317 ±63	316 ±84	307 ±110	346 ±167	298 ±72
	Kontr	*399 ±81*	*287 ±115*	*285 ±82*	*305 ±84*	*292 ±87*	*273 ±111*	*287 ±54*	*294 ±32*
VO_2 [ml/min]	Alm	145 ±43	145 ±21	131 ±24	149 ±25	148 ±29	144 ±14	177 ±90	174 ±36
	Kontr	*132 ±38*	*145 ±52*	*141 ±37*	*155 ±41*	*145 ±25*	*134 ±42*	*134 ±1*	*128 ±17*
$AaDO_2$ [mmHg]	Alm	118 ±58	566 ±22	538 * # ±36	523 *** #** ±15	546 # ±24	568 ±21	585 ±11	590 ±16
	Kontr	*100 ±17*	*575 ±20*	*577 ±20*	*579 ±16*	*579 ±20*	*576 ±19*	*574 ±33*	*572 ±27*
Q_{VA}/Q_T [%]	Alm	9.9 ±4.8	44 ±14	28 § * ±7	23 § * # ±3	28 § * # ±4	37 *** #** ±7	49 ±8	65 **§** ±3
	Kontr	*8.6 ±2.9*	*44 ±17*	*43 ±16*	*45 ±15*	*48 ±14*	*53 ±15*	*44 ±19*	*47 ±14*

Tabelle 3: Mittelwerte und Standardabweichung(x ± SD) der Meßergebnisse für den pulmonalen Gasaustausch aller Tiere, ALI: acute lung injury, Alm: Meßzeitpunkte nach Almitrindimesilatdosierungen von 0,5 - 16 µg/kgKG/ min, PaO_2: Arterieller Sauerstoffpartialdruck, $PaCO_2$: Arterieller Kohlendioxidpartialdruck, PvO_2: Venöser Sauer-stoffpartialdruck, $AvDO_2$: Arteriovenöse Sauerstoffgehaltsdifferenz, DO_2: Sauerstoffangebot, VO_2: Sauerstoff-verbrauch, $AaDO_2$: Alveoloarterielle Sauerstoffgehaltsdifferenz, Q_{VA}/Q_T: Venöse Beimischung. Signifikante Unterschiede werden durch **§** ($p<0,01$) bezüglich ALI, durch ***** ($p<0,01$) von niedrigen (Alm 0,5 bis Alm 4) zu hohen (Alm 8 und Alm 16) Almitrindimesilatdosierungen und durch **#** ($p<0,05$) im Vergleich zwischen den Tieren beider Gruppen gekennzeichnet.

4 Diskussion

Die vorliegende Arbeit hatte zum Ziel, bei akutem Lungenversagen die Effekte von intravenöser Almitrindimesilatapplikation in ansteigenden Dosierungen zu untersuchen.

Als Modell des akuten Lungenversagens diente die an Schweinen durchgeführte repetitive saline bronchoalveoläre Lavage, die zu einem stabilen, dem ARDS vergleichbaren krankhaften Zustand (ALI) führte [49,50].

Es konnte gezeigt werden, daß die kontinuierliche Infusion von Almitrindimesilat in niedrigen Dosen von 0,5 - 2 µg/kgKG/min zu einem Anstieg des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes sowie zu einem Abfall der venösen Beimischung, des Herzzeitvolumens und der Herzfrequenz führt. Diese positiven Veränderungen des Gasaustausches und der Hämodynamik erfolgten ohne einen klinisch relevanten Anstieg des pulmonalarteriellen Druckes. Almitrindimesilat in hohen Dosen 4 - 16 µg/kgKG/min hebt die positiven Effekte auf und verursacht eine Abnahme des PaO_2 und eine Zunahme der venösen Beimischung, des Herzzeitvolumens und der Herzfrequenz auf ungünstigere Werte, als diese zum Ausgangspunkt ALI zu beobachten waren.

Der PaO_2 stieg bei jedem Tier der Almitringruppe an. Ein Tier erreichte bereits bei 0,5 µg/kgKG/min hinsichtlich der Oxygenierungsoptimierung den größten Effekt, während fünf der insgesamt sieben Tiere einen zweiphasigen Anstieg mit einem Optimum zum Meßzeitpunkt Alm 1 zeigten. Bei einem Tier konnte zum Meßzeitpunkt Alm 2 der höchste Wert des PaO_2 beobachtet werden. Bei Konstanz sämtlicher Beatmungsparameter ist dieser Anstieg des Sauerstoffpartialdruckes am ehesten auf eine Reduktion der venösen Beimischung zurückzuführen.

Es konnte bestätigt werden, daß sich der Verlauf des PaO_2 dem der Q_{VA}/Q_T umgekehrt proportional verhält. In der Almitringruppe fallen die Werte der Q_{VA}/Q_T und erreichen zum Meßzeitpunkt Alm 1 mit 23 ± 3 % das niedrigste Niveau.

Zum Meßzeitpunkt Alm 8 liegen beide Parameter, PaO_2 und Q_{VA}/Q_T, in noch kritischeren Bereichen als während des Meßzeitpunktes ALI und demonstrieren somit eine Aggravation des Krankheitsbildes.

Der pulmonalarterielle Mitteldruck variierte erheblich innerhalb sowie zwischen den beiden Gruppen. So zeigte nach erfolgter Randomisierung das Tier 2 der Almitringruppe bereits zum Meßzeitpunkt Baseline einen MPAP von 33 mmHg, höher als der Mittelwert des MPAP der Kontrollgruppe zum ALI-Meßzeitpunkt. Das gleiche Tier wies zum ALI-Meßzeitpunkt einen MPAP von 55 mmHg auf und dieser nahm über den gesamten Versuchszeitraum noch zu. Andererseits blieb der MPAP des Tieres 1 der Kontrollgruppe nicht nur unverändert, sondern es war ein leichte Abnahme vom Baseline- zum ALI-Meßzeitpunkt von 19 auf 18 mmHg zu beobachten. Diese ungleichen Ausgangswerte und unterschiedliche Entwicklung beeinflußt bei einer Versuchstierzahl von insgesamt 14 sehr deutlich die Betrachtung der Mittelwerte.

Der pulmonalvenöse Widerstand stieg in beiden Gruppen als Ausdruck der HPV erwartungsgemäß vom Baseline- zum ALI-Meßzeitpunkt und in der Therapiegruppe als möglicher Ausdruck der Potenzierung der HPV auch vom ALI zum Alm 0,5- und vom Alm 0,5- zum Alm 1-Meßzeitpunkt an. Der PVR war bei Alm 1 statistisch signifikant größer als der PVR der Kontrollgruppe, der vom ALI- zum Alm 16-Meßzeitpunkt konstant blieb. Dem ebenfalls statistisch signifikant höheren Wert für den pulmonalvaskulären Widerstand zum Meßzeitpunkt ALI für die Tiere der Almitringruppe im Vergleich zu den Tieren der Kontrollgruppe liegt wahrscheinlich ebenfalls eine ungleiche Entwicklung nach Induktion des Lungenschadens zugrunde. Bei noch geringen Unterschieden zum Baseline-Meßzeitpunkt von 250 ± 84 und 289 ± 96 $dyn*s^{-1}*cm^{-5}$ respektive in der Almitringruppe und in der Kontrollgruppe ist der folgende unerwartete Abfall des PVR des Tieres 1 der Kontrollgruppe von 473 auf 288 $dyn*s^{-1}*cm^{-5}$ vom Baseline- zum ALI-Meßzeitpunkt sicher für den insgesamt geringeren Anstieg der Mittelwerte zum ALI-Meßzeitpunkt auf 780 ± 162 und 555 ± 185 $dyn*s^{-1}*cm^{-5}$ respektive in der Almitringruppe und in der Kontrollgruppe mitverantwortlich.

Zum Meßzeitpunkt Alm 8 war kein weiterer Anstieg zu beobachten, es kam zu einer fallzahlbedingten PVR-Abnahme in der Almitringruppe zu diesem und dem folgenden Meßzeitpunkt Alm 16. Diese Meßzeitpunkte überlebten nur vier respektive drei Tiere, von denen Tier 1,4 und 5 der Behandlungsgruppe zu Alm 8 einen größeren PVR aufwiesen als zum Meßzeitpunkt Alm 4, lediglich der PVR des Tieres 3 fiel hier ab. Zum Meßzeitpunkt Alm 16 verstarb Tier 5 der Behandlungsgruppe, im Vergleich zu Alm 8 wiesen Tier 1, 3 und 4 geringfügig erniedrigte PVR auf.

Die Steigerung des pulmonalvaskulären Widerstandes und der pulmonalarteriellen Hypertonie durch Almitrindimesilattherapie als Ausdruck seiner vasokonstriktorischen Wirkung in hypoventilierten Arealen kann demnach nur unzureichend beurteilt werden. Große Unterschiede für den MPAP und den PVR zwischen den beiden Gruppen zum ALI-Meßzeitpunkt, die für den pulmonalvaskulären Widerstand statistisch signifikantes Niveau erreichten, verhindern einen späteren Zwischengruppenvergleich. Es kann also nicht unterschieden werden, ob der Anstieg des MPAP therapiebedingt war, oder ob er von einem höheren Niveau aus eine vergleichbare Entwicklung wie der MPAP der Kontrollgruppe nahm, der ebenfalls anstieg.

Die Reduktion des Herzzeitvolumens ist wahrscheinlich als konkordante Entwicklung zur Abnahme der Herzfrequenz im Rahmen der besseren Oxygenierung durch Almitrindimesilatwirkung an den Gefäßen der pulmonalen Strombahn zu werten. Ansteigende PaO_2 und PvO_2 erlauben einen Abfall der Herzfrequenz und damit des HZV, ohne die Sauerstoffversorgung der Gewebe zu gefährden. Es ist allerdings auch nicht auszuschließen, daß zumindest partiell die Abnahme der venösen Beimischung mit konsekutivem Anstieg des PaO_2 eine Folge des HZV-Abfalls ist. Studien von Dantzker et al. [51] zeigten, daß Veränderungen der venösen Beimischung durch gleichsinnige Änderungen des Herzzeitvolumens erfolgen.

Einige Arbeiten konnten einen Zusammenhang zwischen erhöhter Q_{VA}/Q_T durch steigenden PvO_2 zeigen [52,53]. Rossaint et al. waren durch Anwendung von ECMO erstmals in der Lage, den PvO_2 bei Konstanz aller weiteren hämodynamischen Parameter zu variieren [54].

Sie konnten für die Gesamtheit der 12 Patienten keinen sich bedingenden Zusammenhang zwischen PvO_2 und Q_{VA}/Q_T feststellen, jedoch wiesen 9 von 12 Patienten mit fallendem PvO_2 eine leichte Reduktion der Q_{VA}/Q_T auf. In der vorliegenden Arbeit wird kein gleichsinniges Verhalten von PvO_2 und Q_{VA}/Q_T beobachtet, was durch eine vorwiegend pharmakologische Reduktion von Q_{VA}/Q_T durch Steigerung der HPV erklärt werden könnte. Dessen ungeachtet ist die vorliegende Arbeit nicht in der Lage zu klären, ob der Reduktion der venösen Beimischung ursächlich eine HZV-Abnahme zugrunde liegt oder ob die Reduktion der venösen Beimischung durch eine Potenzierung der hypoxischen pulmonalen Vasokonstriktion nach niedrigdosierten Almitrindimesilatgaben bedingt ist.

Es muß auf Untersuchungen mit dafür geeigneten Methoden wie Perfusions-druckmessungen oder elektromagnetische Blutstromanalysen nach Almitrin-dimesilatgabe verwiesen werden [33,42].

Eine Reduktion des HZV aufgrund des angestiegenen MPAP ist unwahrscheinlich, da das HZV bei konstant hohem MPAP zunächst abfällt und im weiteren Verlauf erneut ansteigt. Dieser anschließende Anstieg kann aus dem Versuch resultieren, das Sauerstoffangebot bei schlechter Oxygenierung, bzw. niedrigem PaO_2 aufrecht zu erhalten.

Die arteriovenöse Sauerstoffgehaltsdifferenz steigt in der Almitringruppe im Laufe des Versuches an und erreicht mit 6,2 ± 1,0 ml O_2/dl zum Alm 1 - und 6,1 ± 1,0 ml O_2/dl zum Alm 2-Meßzeitpunkt die höchsten Werte. Als Erklärung hierfür kann bei konstantem Sauerstoffangebot und Sauerstoffverbrauch eine höhere Extraktion von Sauerstoff bei besserer Oxygenierung und gleichzeitig gesunkenem Herzzeitvolumen dienen.

Intravenöse Almitrindimesilatdosierungen von > 4 µg/kgKG/min reduzieren die positiven Effekte, verschlechtern den pulmonalen Gasaustausch und aggravieren die hämodynamische Situation der Tiere. Parameter wie PaO_2 und HZV fallen ab, Q_{VA}/Q_T steigt an.

Es werden für den PaO_2 mit 52 ± 4 mmHg, für das HZV mit 3,1 ± 0,9 l/min und für die Q_{VA}/Q_T mit 49 ± 8 % zum Meßzeitpunkt Alm 8 jeweils Werte erreicht, die einen weitaus kritischeren Zustand der Tiere verdeutlichen als dies am geschädigten, nichttherapierten Tier zum Ausgangsmeßpunkt ALI zu beobachten ist.

Die Höchstdosis von 16 µg/kgKG/min überlebten nur drei der insgesamt sieben Tiere .

Dosis-Wirkungsanalysen von zwei oder mehr ansteigende Dosierungen führten Nakanishi et al. mit 0,3 - 5 µg/kgKG/min, Takasaki et al. mit 0,5 - 2 µg/kgKG/min, Chen et al. mit 0,003 - 3,3 µg/kgKG/min und Falus et al. mit 0,25 - 2 µg/ml Almitrindimesilat im Lungenperfusat durch [42,43,32,33]. Die Zielparameter und Versuchsanordnungen variierten hier erheblich. Nakanishi et al. analysierten an hypoxischen, isolierten Lungen den pulmonalen Blutfluß elektromagnetisch, Chen et al. berechneten den pulmonalen Blutfluß mit Hilfe der CO_2-Eliminationsmethode an hypoxischen Hunden [42,32].

Takasaki et al. maßen, ebenfalls an hypoxischen Hunden, allerdings während seitendifferenter Beatmung den pulmonalen Blutstrom elektromagnetisch, während Falus et al. den Perfussionsdruck in isolierten, perfundierten Rattenlungen bestimmten [43,33].

In den übrigen Untersuchungen zur i.v.-Almitrindimesilatapplikation wurden sowohl für niedrige als auch für hohe Dosierungen keine ansteigenden, sondern konstante Almitrindimesilatmengen infundiert, teilweise nach vorheriger Aufsättigung durch verschieden hohe Bolusgaben. Hughes et al. infundierten 5 µg/kgKG/min nach 10 µg-Bolus-gabe und beobachteten einen unspezifischen Anstieg des pulmonalvaskulären Widerstandes, in dem hypoxischen Lungenlappen jedoch fiel der PVR und der Blutstrom in diesem Segment nahm zu [38].

Leeman et al., die 8 µg/kgKG/min applizierten, fanden einen Anstieg des pulmonalarteriellen Widerstandes unter Hyperoxie (FiO_2=0,4), nicht jedoch unter Hypoxie (FiO_2=0,1) [35].

Wach et al. injizierten einen Bolus von 500 µg Almitrindimesilat, infundierten danach kontinuierlich 10 µg/kgKG/min und konnten einen ungünstigen Einfluß auf das Ventilations-Perfusionsverhältnis durch steigende Perfusion hypoventilierter Areale mit folgendem Abfall des PaO_2 und des PvO_2 feststellen [40]. Nach kontinuierlicher Infusion von 14,3 µg/kgKG/min zeigten Chen et al. eine Zunahme des Blutflusses in hypoxischen Lungenarealen nach Almitrindimesilatgabe, der PaO_2 nahm unter hypoxischen Bedingungen ab [41]. Dreyfuss et al. beobachteten einen unspezifischen Anstieg des pulmonalarteriellen Druckes sowohl unter Hyperoxie als auch unter Hypoxie nach Infusion von 16 µg/kgKG/min bei Patienten mit einseitiger bakterieller Pneumonie und konsekutiver schwerer Hypoxämie [55].

Einige Besonderheiten der Pharmakokinetik von Almitrindimesilat, wie lange Halbwertszeiten, aktive Metaboliten, hohe Plasmaproteinbindung fordern übereinstimmende Dosierungsprotokolle, um annähernd gleiche Plasmakonzentrationen zu erreichen und die Ergebnisse verschiedener Studien vergleichbar zu machen [56]. Die Arbeit von Naeije et al. belegte, daß eine kontinuierliche Infusion von niedrigen Almitrindimesilatdosierungen (2 bzw. 4 µg/kgKG/min) zu reproduzierbaren, wenn auch leicht ansteigenden Plasmakonzentrationen führen [57].

In der vorliegenden Dosis-Wirkungsanalyse wurde versucht, die meisten der kontrovers diskutierten Dosierungen aus den vorwiegend an hypoxischen Hunden [38,35, 41,32,31,43,57], Katzen [40] und Ratten [33,58], aber auch Menschen [59,44,45,46,55] durchgeführten Untersuchungen in das Dosisspektrum aufzunehmen.

So konnten in der vorliegenden Arbeit unter Verwendung des gleichen ARDS-Modells an einer einzelnen Spezie unter Betrachtung der gleichen Zielparameter die Effekte von Almitrindimesilat in ansteigenden Dosierungen untersucht werden.

Für niedrige Almitrindimesilatdosierungen konnten die Ergebnisse von Chen et al. [32], von Nakanishi et al. [42], und von Takasaki et al. [43], die eine Steigerung des PaO_2, des MPAP, eine Senkung des totalen Shunts [43] sowie einen höheren PVR [32] beobachteten, bestätigt werden.

Chen et al. wiesen eine Umverteilung des pulmonalen Blutstromes zu besser ventilierten Arealen im Sinne einer HPV nach [32]. Auch Romaldini et al., die 3,3 µg/kgKG/min applizierten, zeigten einen signifikanten Anstieg des PVR, des MPAP, und mittels der Sechs-Inert-Gas-Eliminatonstechnik einen Abfall des pulmonalen Rechts-Linksshunts [31]. Sie postulierten eine Steigerung der HPV.

Auch in der vorliegenden Arbeit liegt als Ursache der positiven Effekte niedriger Dosierungen eine Steigerung der HPV nahe.

In Untersuchungen, in denen Almitrindimesilat in höheren Dosierungen zur Anwendung kam, blieb eine Besserung des Gasaustausches aus, Veränderungen der Hämodynamikparameter verdeutlichten eine Abnahme der hypoxischen pulmonalen Vasokonstriktion [38,40,41,35,55]. Ein Verlust des Mechanismus der HPV für höhere Dosierungen ist gut vereinbar mit den Beobachtungen in der vorliegenden Arbeit, die eine biphasische Wirkung für Almitrindimesilat verdeutlichen konnte.

Es bestehen dennoch weiterhin Differenzen zu den Ergebnissen verschiedener Studien.

Für die Niedrigdosierung von 2 µg/kgKG/min Almitrindimesilat blieben in der Arbeit von Leeman et al. günstige Veränderungen der Hämodynamik und des Gasaustausches aus, es kam statt dessen zu einem geringen Abfall des Sauerstoffpartialdruckes [60]. Die Versuchsmethodik unterschied sich vor allem in dem gewählten ARDS-Modell, zu dessen Induktion Ölsäure injiziert wurde, was die Ansprechbarkeit der pulmonalen Strombahn auf Almitrindimesilat verändert haben könnte.

Hohe Dosierungen, die in der vorliegenden Untersuchung negative bis letale Auswirkungen auf die Tiere der Therapiegruppe hatten, kamen beim Menschen erfolgreich zum Einsatz [59,44,45,46].

Neben einer möglichen Verschiebung des Dosis-Wirkungsspektrums zu höheren Almitrindimesilatdosen beim klinischen Lungenversagen am Menschen können Differenzen in der Versuchsanordnung als Erklärung dienen. Laxenaire et al. gaben zehn Patienten in der frühen postoperativen Phase nach Pneumektomie 16 µg/kgKG/min mit folgendem Anstieg des PaO_2 und Abfall des $PaCO_2$ [59].

Diese zehn Patienten atmeten allerdings spontan, und es wurden keine Ventilationsparameter erhoben. Eine Steigerung der Ventilation nach Almitrindimesilatgabe ist nachgewiesen und kann auch in dieser Untersuchung als Ursache des Anstieges des PaO_2 und Abfall des $PaCO_2$ für diese hohe Dosierung nicht ausgeschlossen werden [26,28]. Reyes et al. gaben in sieben Fällen von ALI ebenfalls 16 µg/kgKG/min und zeigten eine Besserung der Oxygenierung und eine Verringerung des pulmonalen Rechts-Linksshunts [44]. Die Patienten, die den eindruckvollsten Anstieg des PaO_2 zeigten, erhielten jedoch zusätzliche vasoaktive Substanzen (z.B. Dobutamin). Howard et al. konnten zeigen, daß Katecholamine mit β-adrenerger Wirkung die konstringierten Gefäße in hypoxischen Lungenarealen wieder dilatieren [61]. Es darf vermutet werden, daß der vasodilatative Effekt dieser Substanzen einer vasokonstriktorischen Wirkung des Almitrindimesilats entgegenwirkt und das Dosis-Wirkungsspektrum zu höheren Dosen verschiebt. Auch in der späteren Studie von Reyes et al. wurden eine Shuntreduktion und eine Steigerung des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes erreicht, ohne jedoch Angaben über eine zusätzliche Katecholamintherapie zu machen [45]. Prost et al. gaben 8 µg/kgKG/min Almitrindimesilat und ebenfalls Katecholamine [46]. Es müssen weitere Untersuchungen zu einer eventuellen Alteration der Almitrindimesilatwirkung bei gleichzeitiger Gabe vasoaktiver Substanzen gefordert werden.

Die hypoxische pulmonale Vasokonstriktion ist abhängig von der Größe des hypoxischen Lungenareals [62]. Große hypoxische Lungenareale erlauben vergleichsweise weniger Blutumverteilung zu den besser belüfteten Bereichen, führen mit einer Zunahme der Perfusion dieser hypoxischen Bezirke zu einem Anstieg des Shunts und damit zur Verschlechterung der Oxygenierung [62,63].

Die günstige Auswirkung der HPV scheint umgekehrt proportional zur Größe des hypoxischen Areals zu sein. Almitrindimesilat als Agonist der HPV könnte einen ähnlichen Verlauf zeigen, d.h. bei kleineren hypoxischen Lungenbereichen die HPV stärker potenzieren zu können. Auch kann vermutet werden, daß bei kleineren hypoxischen Arealen Almitrindimesilat auch in höheren Dosierungen, als Ausdruck der noch möglichen Steigerung der HPV in diesen Arealen, zu positiven Effekten führt. Ein geringerer Grad der Lungenschädigung in den Studien von Reyes et al. und Prost et al. könnte zur Erklärung der Wirksamkeit höherer Almitrindimesilatdosierungen in diesen Studien dienen [44,45,46]. So sprechen ein pulmonaler Shunt und der arterielle Sauerstoffpartialdruck mit 29 % und 82 mmHg [44], 29 % und 78 mmHg [45] und 33 % und 79,5 mmHg [46] dieser drei Untersuchungen im Vergleich zu 44 % und 71 mmHg in der vorliegenden Arbeit für einen weniger gravierenden Lungenschaden. Aufgrund des sehr viel höheren Shunts kann vermutet werden, daß im Rahmen der schwereren Lungenschädigung größere hypoxische Areale vorlagen und damit Almitrindimesilat die HPV schon in niedrigen Dosierungen größtmöglichst steigert.

Almitrindimesilat stellt als injizierbares Medikament mit geringen systemisch hämodynamischen Nebenwirkungen einen alternativen Therapieansatz bei der Behandlung des ARDS dar. Auch bei langandauernden peroralen Gaben von Almitrindimesilat wurden nur vereinzelt sensorische Polyneuropathien beobachtet [64]. Derzeit liegen noch keine Untersuchungen vor, in denen Almitrindimesilat allein als Therapeutikum des ARDS beginnend mit einschleichenden, niedrigen und anschließend progredienten Dosierungen über einen längeren Zeitraum gegeben wurde. Desweiteren konnten in der diskutierten Kombination von Almitrindimesilat mit inhalativem NO auch für höhere Dosierung günstige Effekte beobachtet werden, was möglicherweise an der die HPV-reduzierenden Wirkung des NO liegt [47,48,65]. Auch wenn in der vorliegenden Arbeit die günstigsten Effekte für niedrigdosierte i.v.-Almitringabe beobachtet wurden, bleiben individuelle Dosiswirkungsanalysen an ARDS-Patienten, ergänzt durch allerdings aufwendige und teuere Plasmakonzentrationsbestimmungen, sowohl bei alleiniger Anwendung von Almitrin als auch in Kombination mit inhalativem NO zwingend notwendig.

5 Zusammenfassung

Das ARDS (**a**cute **r**espiratory **d**istress **s**yndrome) stellt mit einer schweren Hypoxämie aufgrund eines hohen pulmonalen Recht-Linksshunts, mit einer pulmonalen Hypertonie und einer diffusen inflammatorischen Reaktion der gesamten Lunge trotz einiger etablierter Therapieansätze ein häufig letal endendes Krankheitsbild dar. Neben zahlreichen neuen klinisch-experimentellen Therapieansätzen erlangt die i.v.-Aplikation von Almitrindimesilat größere Beachtung. Zuerst verabreicht bei chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen erkannte man bald, daß neben der ventilationssteigernden Wirkung auch Effekte an der pulmonalen Gefäßstrombahn im Sinne einer Optimierung des Ventilations-Perfusions-Verhältnisses für die zu beobachtende Verbesserung der pulmonalen Oxygenation verantwortlich sind. Kontrovers diskutierte Dosierungen in Tierversuchen und vereinzelten Anwendungen am Menschen legten nahe, daß systemische Dosis-Wirkungsanalysen erfolgen mußten.

Mit Hilfe eines durch repetitive saline bronchoalveoläre Lavage induzierten ARDS-Modells am Schwein wurden an 14 Schweinen in Narkose prospektiv randomisiert entweder sechs ansteigende Dosen (0,5, 1, 2, 4, 8, und 16 µg/kgKG/min) Almitrin-dimesilat oder dessen Solvens Apfelsäure appliziert. Mit Hilfe invasiver hämodynamischer Messungen und Blutgasanalysen wurden Parameter des pulmonalen Gasaustausches und der Hämodynamik erhoben .

Von den 14 Tieren überlebten fünf, wobei einige Tiere der Kontrollgruppe bereits kurz nach der ARDS-Induktion verstarben, wohingegen alle Tiere der Almitringruppe zwei Stunden nach ARDS-Induktion zum Meßzeitpunkt Alm 4 noch lebten. Nach weiterem Anstieg der applizierten Dosen verstarben auch in dieser Gruppe bis zum Ende des Versuches vier Tiere, in der Kontrollgruppe fünf Tiere.

Almitrindimesilat zeigte einen dosisabhängigen Einfluß auf die Hämodynamik und den pulmonalen Gasaustausch.

Niedrige Dosen reduzieren den pulmonalen Rechts-Links-Shunt und verbessern dadurch den Sauerstoffpartialdruck mit einem Optimum für diesen günstigen Einfluß bei einer Infusionsrate von 1 µg/kgKG/ min.

Hohe Dosen im Dosis-Wirkungs-Spektrum für ansteigende Almitrindimesilat-dosierungen steigern hingegen den pulmonalen Rechts-Links-Shunt, verringern den Sauerstoffpartialdruck und führen damit zu einer erheblichen Verschlechterung des Krankheitsbildes im Vergleich zu niedrigen Dosen und der Ausgangssituation bzw. dem nichttherapierten Tieren.

Bei nahezu konstanten systemischen Hämodynamikparametern stieg der pulmonalarterielle Mitteldruck nach Almitrindimesilatgabe. Mit zunehmender Dosierung erreichte der MPAP höhere Werte als zum Zeitpunkt des stabilen Lungenschadens, jedoch waren keine dieser Steigerungen statistisch signifikant.

Es wird deutlich, daß die positiven Effekte von Almitrindimesilat, die sich am experimentell induzierten Lungenversagen beobachten lassen, zur weiteren Anwendung als alternative Therapie des ARDS am Menschen ermutigen. Da Überdosierungen potentiell schädigen können, sollten der therapeutischen Gabe jedoch Dosis-Wirkungsanalysen vorausgehen, um die optimale Dosis individuell festlegen zu können.

6 Literatur

1. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. Lancet 1967;2:319-23.

2. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. Am J Respir Crit Care Med 1994;149:818-24.

3. Pistolesi M, Miniati M, Milne EN, Giuntini C. The chest roentgenogram in pulmonary edema. Clin Chest Med 1985;6:315-44.

4. Anderson R, Holiday R, Driedger A. Documentation of pulmonary permeability in the adult respiratory distress syndrome accompanying human sepsis. Am Rev Respir Dis 1979;119:869-77.

5. Gregory TJ, Longmore WJ, Moxley MA, Whitsett JA, Reed CR, Fowler AA, et al. Surfactant chemical composition and biophysical activity in acute respiratory distress syndrome. J Clin Invest 1991;88:1976-81.

6. Fishman AP. Hypoxia on the pulmonary circulation. How and where it acts. Circ Res 1976;38:221-31.

7. Euler US, Liljestrand G. Observations on the pulmonary arterial blood pressure in the cat. Acta Physiol Scand 1946;12:301-20.

8. Falke KJ, Pontoppidan H, Kumar A, Leith DE, Geffin B, Laver MB. Ventilation with end-expiratory pressure in acute lung disease. J Clin Invest 1972;51:2315-23.

9. Hickling KG, Henderson SJ, Jackson R. Low mortality associated with low volume pressure limited ventilation with permissive hypercapnia in severe adult respiratory distress syndrome. Intensive Care Med 1990;16:372-7.

10. Baehrendtz S, Hedenstierna G. Differential ventilation and selective positive end-expiratory pressure: effects on patients with acute bilateral lung disease. Anesthesiology 1984;61:511-7.

11. Fishman AP. Down with the good lung. N Engl J Med 1981;304:537-8.

12. Bone RC. Treatment of adult respiratory distress syndrome with diuretics, dialysis, and positive end-expiratory pressure. Crit Care Med 1978;6:136-9.

13. Gattinoni L, Pesenti A, Mascheroni D, Marcolin R, Fumagalli R, Rossi F, et al. Low-frequency positive-pressure ventilation with extracorporal CO2 removal in severe acute respiratory failure. JAMA 1986;256:881-86.

14. Rossaint R, Slama K, Falke KJ. Therapie des akuten Lungenversagens. Dtsch Med Wochenschr 1991;116:1635-9.

15. Sloane PJ, Gee MH, Gottlieb JE, Albertine KH, Peters SP, Burns JR, et al. A multicenter registry of patients with acute respiratory distress syndrome.Physiology and outcome. Am Rev Respir Dis 1992;146:419-26.

16. Krafft P, Fridrich P, Pernerstorfer T, Fitzgerald RD, Koc D, Schneider B, et al. The acute respiratory distress syndrome: definitions, severity and clinical outcome. An analysis of 101 clinical investigations. Intensive Care Med 1996;22:519-29.

17. Lewandowski K, Rossaint R, Pappert D, Gerlach H, Slama KJ, Weidemann H, et al. High survival rate in 122 ARDS patients managed according to a clinical algorithm including extracorporeal membrane oxygenation. Intensive Care Med 1997;23:819-35.

18. Merritt TA, Hallman M, Spragg R, Heldt GP, Gilliard N. Exogenous surfactant treatments for neonatal respiratory distress syndrome and their potential role in the adult respiratory distress syndrome. Drugs 1989;38:591-11.

19. Spragg RG, Gilliard N, Richman P, Smith RM, Hite RD, Pappert D, et al. Acute effects of a single dose of porcine surfactant on patients with the adult respiratory distress syndrome. Chest 1994;105:195-202.

20. Hirschl RB, Overbeck MC, Parent A, Hernandez R, Schwartz S, Dosanjh A, et al. Liquid ventilation provides uniform distribution of perfluorocarbon in the setting of respiratory failure. Surgery 1994;116:159-67.

21. Kaisers U, Max M, Walter J, Kuhlen R, Pappert D, Falke K, et al. Partial liquid ventilation with small volumes of FC 3280 increases survival time in experimental ARDS. Eur Respir J 1997;10:1955-61.

22. Hirschl RB, Pranikoff T, Wise C, Overbeck MC, Gauger P, Schreiner RJ, et al. Initial experience with partial liquid ventilation in adult patients with the acute respiratory distress syndrome. JAMA 1996;275:383-9.

23. Rossaint R, Falke KJ, Lopez F, Slama K, Pison U, Zapol WM. Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome. N Engl J Med 1993;328:399-405.

24. Rossaint R, Gerlach H, Schmidt-Ruhnke H, Pappert D, Lewandowski K, Falke K, et al. Efficacy of Inhaled Nitric Oxide in Patients with Severe ARDS. Chest 1995;107:1107-15.

25. Laubie M, Diot F. A pharmacological study of the respiratory stimulant action of S 2620. Journal of Pharmacology 1972;3:363-74.

26. Georgopoulos D, Walker S, Anthonisen NR. Increased chemoreceptor output and ventilatory response to sustained hypoxia. J Appl Physiol 1989;67:1157-63.

27. Melot C, Naeije R, Hallemans R, Mols P, Lejeune P. Beneficial effects of almitrine bismesylate on pulmonary gas exchange in COPD. Eur J Respir Dis Suppl 1983;126:249-54.

28. Maxwell DL, Cover D, Hughes JM. Almitrine increases the steady-state hypoxic ventilatory response in hypoxic chronic air-flow obstruction. Am Rev Respir Dis 1985;132:1233-7.

29. Castaing Y, Manier G, Guenard H. Improvement in ventilation-perfusion relationships by almitrine in patients with chronic obstructive pulmonary disease during mechanical ventilation. Am Rev Respir Dis 1986;134:910-6.

30. Melot C, Naeije R, Rothschild T, Mertens P, Mols P, Hallemans R. Improvement in ventilation-perfusion matching by almitrine in COPD. Chest 1983;83:528-33.

31. Romaldini H, Rodriguez-Roisin R, Wagner PD, West JB. Enhancement of hypoxic pulmonary vasoconstriction by almitrine in the dog. Am Rev Respir Dis 1983;128:288-93.

32. Chen L, Miller FL, Clarke WR, Clergue FX, Marshall C, Marshall BE. Low-dose almitrine bismesylate enhances hypoxic pulmonary vasoconstriction in closed-chest dogs. Anesth Analg 1990;71:475-83.

33. Falus F, Herget J, Hampl V. Almitrine in low dose potentiates vasoconstrictor responses of isolated rat lungs to moderate hyoxia. Eur Respir J 1991;4:688-93.

34. Gottschall EB, Fernyak S, Wuertemberger G, Voelkel NF. Almitrine mimics hypoxic vasoconstriction in isolated rat lungs. Am J Physiol 1992;236:H383-H391.

35. Naeije R, Lejeune P, Leeman M, Melot C, Closset J. Pulmonary vascular responses to surgical chemodenervation and chemical sympathectomy in dogs. J Appl Physiol 1989;66:42-50.

36. Rigoulet M, Fraisse L, Ouhabi R, Bernard G, Fontaine E, Leverve X. Flux-dependent increase in the stoichiometry of charge translocation by mitochondrial ATPase/ATPsynthase induced by almitrine. Biochimica et Biophysica Acta 1990;1018:91-97.

37. Rounds S, McMurty I. Inhibitors of oxidative ATP production cause transient vasoconstriction and block subsequent pressor responses in rat lungs. Circulation Research 1981;48:393-400.

38. Hughes JM, Allison DJ, Goatcher A, Tripathi A. Influence of alveolar hypoxia on pulmonary vasomotor responses to almitrine in the dog. Clin Sci 1986;70:555-64

39. Bee D, Gill GW, Emery CJ, Salmon GL, Evans TW, Barer GR. Action of almitrine on the pulmonary vasculature in ferrets and rats. Bull Eur Physiopathol Respir 1983;19:539-45.

40. Wach RA, Gill GW, Suggett AJ, Bee D, Barer G. Action of almitrine bismesylate on ventilation-perfusion matching in cats and dogs with part of the lung hypoventilated. Clin Exp Pharmacol Physiol 1986;13:453-67.

41. Chen L, Miller FL, Malmkvist G, Clergue FX, Marshall C, Marshall BE. High-dose almitrine bismesylate inhibits hypoxic pulmonary vasoconstriction in closed-chest dogs. Anesthesiology 1987;67:534-42.

42. Nakanishi S, Hiramoto T, Ahmed N, Nishimoto Y. Almitrine enhances in low dose the reactivity of pulmonary vessels to hypoxia. Respir Physiol 1988;74:139-50.

43. Takasaki M, Oh Oka T, Saito Y, Kosaka Y. Low dose almitrine bismesylate improves pulmonary gas exchange during canine one-lung hypoxia. Crit Care Med 1989;17:661-5.

44. Reyes A, Lopez-Messa JB, Alonso P. Almitrine in Acute Respiratory Failure. Chest 1987;91:388-393.

45. Reyes A, Roca J, Rodriguez-Roisin R, Torres A, Ussetti P, Wagner PD. Effect of almitrine on ventilation-perfusion distribution in adult respiratory distress syndrome. Am Rev Respir Dis 1988;137:1062-7.

46. Prost JF, Desche P, Jardin F, Margairaz A. Comparison of the effects of intravenous almitrine and positive end-expiratory pressure on pulmonary gas exchange in adult respiratory distress syndrome. Eur Respir J 1991;4:683-7.

47. Lu Q, Mourgeon E, Law-Koune JD, Roche S, Vézinet C, Abdenour L, et al. Dose-Response Curves of Inhaled Nitric Oxide with and without Intravenous Almitrine in Nitric Oxideresponing Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. Anesthesiology 1995;83:929-43.

48. Wysocki M, Delclaux C, Roupie E, Langeron O, Liu N, Herman B, et al. Additive effect on gas exchange of inhaled nitric oxide and intravenous almitrine bismesylate in the adult respiratory distress syndrome. Intensive Care Med 1994;20:254-9.

49. Lachmann B, Robertson B, Vogel J. In vivo lung lavage as an experimental model of the respiratory distress syndrome. Acta Anaesthesiol Scand 1980;24:231-6.

50. Lachmann B, Jonson B, Lindroth M, Robertson B. Modes of artificial ventilation in severe respiratory distress syndrome. Lung function and morphology in rabbits after wash-out of alveolar surfactant. Crit Care Med 1982;10:724-32.

51. Dantzker D, Lynch J, Weg J. Depression of Cardiac Output is a Mechanism of Shunt Reduction in the Therapy of Acute Respiratory Failure. Chest 1980;77:636-42.

52. Bishop MJ, Cheney FW. Effects of pulmonary blood flow and mixed venous O2-tension on gas exchange in dogs. Anesthesiology 1983;58:130-135.

53. Sandoval J, Long GR, L.D. W, Oppenheimer L. Independent influence of blood flow rate and mixed venous pO2 on shunt fraktion. J Appl Physiol 1983;55:1128-33.

54. Rossaint R, Hahn SM, Pappert D, Falke KJ, Radermacher P. Influence of mixed venous PO2 and inspired O2 fraction on intrapulmonary shunt in patients with severe ARDS. J Appl Physiol 1995;78:1531-36.

55. Dreyfuss D, Djedaini K, Lanore J, Mier L, Froidevaux R, Coste F. A comparative study of the effects of almitrine bismesylate and lateral position during unilateral bacterial pneumonia with severe hypoxemia. Am Rev Respir Dis 1992;146:295-99.

56. Campbell DB, Gordon BH, Taylor A, Taylor D, William J. The biodisposition of almitrine bismesylate in man. A review. Eur J Respir Dis 1983;64:337-48.

57. Naeije R, Lejeune P, Vachiery JL, Leeman M, Melot C, Hallemans R, et al. Restored hypoxic pulmonary vasoconstriction by peripheral chemoreceptor agonists in dogs. Am Rev Respir Dis 1990;142:789-95.

58. Mazmanian G, A. L. Almitrine reduces hypoxic pulmonary vasoconstriction in isolated rat lungs. Am Rev Respir Dis 1982;125:270.

59. Laxenaire MC, Boileau S, Dagrenat P, Menu N, Drouet N. Haemodynamic and respiratory effects of post-operative doxapram and almitrine in patients following pneumectomy. European Journal of Anaesthesiology 1986;3:259-71.

60. Leeman M, Delcroix M, Vachiery JL, Melot C, Naeije R. Almitrine and doxapram in experimental lung injury. Am Rev Respir Dis 1992;145:1042-46.

61. Howard P, Barer GR, Thompson B, Warren PM, Abbott CJ, Mungall IP. Factors causing and reversing vasoconstriction in unventilated lung. Respir Physiol 1975;24:325-45.

62. Marshall BE, Marshall C. Continuity of response to hypoxic pulmonary vasoconstriction. J Appl Physiol 1980;49:189-96.

63. Scanlon TS, Benumof JL, Wahrenbrock EA, Nelson WL. Hypoxic pulmonary vasoconstriction and the ratio of hypoxic lung to perfused normoxic lung. Anesthesiology 1978;49:177-81

64. Voisin C, Howard P, Ansquer J. Almitrine bismesylate, a long term placebo controlled double blind study in COPD, Vectarion International multicentre study group. Bulletin Européen de Physiopathologie Respiratoire 1987;23:169-82.

65. Persson M, Gustafsson L, Wiklund N, Moncada S, Hedqvist P. Endogenous nitric oxide as aprobable modulator of pulmonary circulation and hypoxic pressor response in vivo. Acta Physiologica Scandinavia 1990;140:449-57.

7 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Univ.-Prof. Dr. med. R. Rossaint für die freundliche Überlassung des Themas sowie die intensive Unterstützung bei der Auswertung der Ergebnisse und die Durchsicht der Niederschrift.

Gleichsam danke ich Herrn Dr. med. Armin Sommerer für die Betreuung und die Unterstützung bei der Durchführung der Experimente.

Den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der tierexperimentellen Einrichtung der Medizinischen Fakultät Charité, Humboldt-Universität zu Berlin möchte ich für die Hilfe bei den Versuchen danken.

Im besonderen danke ich meinen Eltern, die mir das Studium der Humanmedizin ermöglichten.

8 Lebenslauf

Persönliche Daten:	Christoph Kemps
	geboren am 11.10.1972 in Schlema / Kr. Aue
Eltern:	Dr. med. Albrecht Kemps,
	Facharzt für Chirurgie und Unfallchirurgie
	Jutta Kemps geb.Sparig, Sport-und Biologiepädagogin
Schulbildung:	1979-1985 Polytechnische Oberschule in Schwarzenberg
	1985-1992 Schadow Gymnasium in Berlin-Zehlendorf
	Mai 1992 Abitur
Studium :	1992-1995 Studium der Humanmedizin an der
	Freien Universität Berlin
	1995-1999 Studium der Humanmedizin an der Humboldt-Universität zu Berlin
	1994, 1996 Auslandsfamulaturen in Buenos Aires/Argentinien und Solothurn/Schweiz
	1997-1998 Auslandsstipendium des DAAD, Studium an der Universidad Autónoma de Madrid und wissenschaftliche Mitarbeit am Departamento de Salud Publica y Medicina Preventiva.
	1998 Auslandsaufenthalte im Rahmen des Praktischen Jahres in Solothurn/Schweiz und Houston/Texas
	04/2000 Teilaprobation
	06/2000 Erfolgreiche Disputation der Dissertation