Aus der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin

Virchow-Klinikum, Medizinische Fakultät Charité der

Humboldt-Universität zu Berlin

DISSERTATION

Überlebensrate von perfluorocarbonbeatmeten Schweinen mit experimentellem ARDS

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité
der Humboldt-Universität zu Berlin

von
Herrn Holger Köth
aus Schleiden

Dekan: Prof. Dr. M. Paul

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. K. Falke

2. Prof. Dr. med. J. Reinhardt

3. Prof. Dr. med. J. Radke

4. Prof. Dr. med. R. Rossaint

eingereicht: 23.07.2001

Datum der Promotion: 22.09.2004

Abstrakt Deutsch

In der vorliegenden Arbeit wird beschrieben, wie intrapulmonal stufenweise per Instillation gegebenes, hochgereinigtes Perfluorocarbon (FC 3280) die Hämodynamik, die Lungenfunktion und die Überlebenszeit bei ARDS im Tierexperiment beeinflusst. An zwölf anästhesierten Schweinen wurde eine prospektive, randomisierte und kontrollierte Studie durchgeführt. Bei den Tieren wurde durch wiederholte Lavagen mit warmem Kochsalz ein Surfactantmangel erzeugt. Anschließend wurden sechs Tiere mit partieller Flüssigkeitsbeatmung (PLV) durch zweimalige Applikation von 7,5 ml/kgKG FC 3280 behandelt (Behandlungsgruppe). In der Kontrollgruppe erhielten 6 Tiere keine weitere Therapie. Die Hämodynamik und der Gasaustausch wurden alle 30 Minuten nach Gabe des PFC kontrolliert. In der Behandlungsgruppe lag der PaO_2 nach 7,5 ml/kgKG PFC bei 67 ± 33 mmHg und nach insgesamt 15 ml/kgKG bei 106 ± 74 mmHg. Drei der Tiere sprachen dabei gut auf die Therapie an. Bei ihnen konnten beachtliche Verbesserungen in der Sauerstoffversorgung gezeigt werden. So verbesserte sich der PaO_2 von 62 mmHg auf 450 mmHg bei einem der Tiere, welches gut auf PLV ansprach. In der Kontrollgruppe blieb der Gasaustausch jedoch unverändert. Die hämodynamischen Parameter verhielten sich während der ersten 6 Stunden stabil in der Behandlungsgruppe während sich bei den Kontrolltieren die Verhältnisse zunehmend verschlechterten. In der Behandlungsgruppe lag das Mittel der Überlebenszeit bei 8,2 ± 4,5 Std. und bei 1,8 ± 1,4 Std. in der Kontrollgruppe ($p < 0,05$). Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die partielle Flüssigkeitsbeatmung mit Perfluorocarbon nicht bei allen Tieren im experimentellen Lungenversagen durch Lavage die arteriellen Oxygenierung bessert. Jedoch auch die Tiere die keinen Anstieg des PaO_2 zeigten, lebten länger als die Kontrolltiere. Somit zeigt die verbesserte Überlebenszeit durch PLV einen positiven Effekt in der Behandlung des akuten Lungenversagens.

Schlagworte:
ARDS
Perfluorocarbone
Flüssigkeitsbeatmung
Überlebensrate

Abstract English

This thesis discusses the effects of intrapulmonal application of a highly purified perfluorocarbon (FC3280) concerning haemodynamics, gas exchange and survival rates in an experimental animal model of ARDS. A randomised, controlled and prospective study was performed on twelve anesthetised pigs. Repetitive saline lunglavage resulted in surfactant

depletion. Subsequently six pigs received partial liquid ventilation with two aliquots of 7,5 ml/kg FC3280 (treatment group), whereas 6 pigs received no further treatment (control group). Haemodynamic values and gas exchange were recorded in a 30 minutes interval. Within the treatment group the PaO_2 after 7, 5 ml/kg PFC was 67 ± 33 mmHg and after 15 ml/kg 106 ± 74 mmHg. Three animals responded well to the treatment. The responding animals showed improvements of arterial oxygen contents. One pig showed a increase in PaO_2 from 62 mmHg to 450 mmHg. Within the control group gas exchange remained unchanged. Haemodynaimc values in the treatment group remained stable over six hours but deteriorated in the control group. Survival rates were 8,2 ± 4,5 hours in the treatment group and 1,8 ± 1,4 hours in the control group. In conclusion our study showed that partial liquid ventilation improved oxygenation not in all animals treated with perfluorocarbons. While these animals showed no improved in oxygenation they survived longer than the controls. The significant improvement in survival time shows a positive effect in the treatment of ARDS.

Keywords:
ARDS,
Perfluorocarbons
liquid ventilation
survival rate

Meiner Frau Tessa, meinen Eltern und Großeltern gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung 7

1.1 Allgemeine Aspekte 7

1.1.1 Definition des ARDS 7

1.1.2 Epidemiologie des ARDS 7

1.1.3 Pathophysiologie 8

1.2 Therapie des ARDS 9

1.2.1 Allgemeine Aspekte 9

1.2.2 Lagerung 9

1.2.3 Flüssigkeitsmanagement 9

1.2.4 Medikamentöse Therapie 10

1.2.5 Beatmungstherapie 10

1.3 Erweiterte Therapie des ARDS 12

1.3.1 Extrakorporale Membranoxygenierung 12

1.3.2 Surfactant 12

1.3.3 Flüssigkeitsbeatmung mit Perfluorocarbonen 12

1.3.4 Wirkmechanismen der Flüssigkeitsbeatmung 17

1.4 Fragestellungen 20

2 Material und Methoden 21

2.1 Versuchstierpräparation 21

2.2 Beatmung und Induktion des Lungenversagens 21

2.3 Experimentelles Protokoll 22

2.4 Messmethoden und Monitoring 23

2.5 Histologische Untersuchung 25

2.6 Statistik 25

3 Ergebnisse 26

3.1 Gasaustausch und Hämodynamik 26

3.2 Überlebensrate 27

3.3 Histologie 28

4 Diskussion 32

5 Zusammenfassung 35

1 Einleitung

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit dem akuten Atemnotsyndrom ARDS (acute respiratory distress syndrome), das sich durch eine akute respiratorische Insuffizienz nicht kardialer Genese auszeichnet. Zunächst werden allgemeine Merkmale dieser schweren Erkrankung aufgeführt und die heute gängigen Behandlungsverfahren erläutert. Danach wird auf die Behandlungsmethode mit intrapulmonarem Perfluorocarbon (PFC) eingegangen, welches in dieser experimentellen Studie verwandt wird.

1.1 Allgemeine Aspekte

Der folgende Teil der Arbeit behandelt die heutige Definition des ARDS sowie dessen Entstehung und Verbreitung.

1.1.1 Definition des ARDS

ASHBAUGH, *et al*. beschrieben 1967 als erste das akute Lungenversagen als ein nicht kardiales Lungenödem mit hohem intrapulmonalem Rechts-Links-Shunt, Hypoxämie, verminderter Compliance der Lunge, pulmonaler Hypertonie und bilateralen Infiltraten im Röntgenbild des Thorax (ASHBAUGH, *et al.* 1967). 1994 wurde dann in der „American-European Consensus Conference on ARDS“ bei der Definition dieser Erkrankung die akute Lungenschädigung (acute lung injury, ALI) vom ARDS unterschieden. Das ALI unterscheidet sich vom ARDS definitionsgemäß im Grad der Oxygenierungsstörung, wobei der gewählte positive endexspiratorische Druck (PEEP) unter Beatmung nicht betrachtet wird. Für das ALI gilt ein Oxygenierungsindex (PaO_2/FiO_2) von $\leq$ 300 mmHg, wohingegen der Index beim ARDS $\leq$ 200 mmHg liegt (BERNARD, *et al*. 1994). Beiden gemein ist eine akut auftretende bilaterale Lungeninfiltration mit einem pulmonalarteriellen Verschlussdruck $\leq$ 18 mmHg, sofern eine Messung vorgenommen wurde, oder aber es liegt kein klinischer Hinweis auf eine linksatriale Hypertension vor.

1.1.2 Epidemiologie des ARDS

Das ARDS ist eine seltene Erkrankung. Dies zeigt sich deutlich an der weltweit aufgezeichneten Inzidenz. Auf Berlin bezogen ergibt sich eine Zahl von 3 Fällen pro 100.000 Einwohner und Jahr (LEWANDOWSKI, *et al*. 1995). Für die skandinavischen Länder Schweden, Dänemark und Island wird die Zahl der Fälle mit 13,5 pro 100.000 Einwohner und Jahr angegeben (LUHR, *et al*. 1999). In drei Territorien Australiens geben BERSTEN, *et al*. 28 Fälle auf 100.000 Einwohner an (BERSTEN, *et al*. 2002). In einer Kohortenstudie wird die Inzidenz von ALI in einem Zeitraum von 1969 bis 1999 in den USA mit 22,4 auf 100.000 Personen hochgerechnet (GOSS, *et al*. 2003).

Als häufigste Auslöser werden Pneumonie und Sepsis sowie Aspiration und Polytrauma genannt. Nur in seltenen Fällen werden Ursachen wie Intoxikationen oder Operationen mit Thorakotomie beschrieben (JARDIN, *et al*. 1999).

Das mittlere Alter der Patienten mit ARDS geben JARDIN, *et al*. in zwei Beobachtungszeiträumen (1978-1981 respektive 1993-1996) mit 44 $\pm$ 15 bzw. 52 $\pm$ 16 Jahren an (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Äthiologie des ARDS und die Mortalitätsraten der Untergruppen (JARDIN, *et al*. 1999). * $p < 0.05$, $ARDS_p$ = ARDS pulmonaler Genese, $ARDS_{exp}$= ARDS extrapulmonaler Genese.

	ARDS-Fälle von 1978-1981 (n = 33)	ARDS-Fälle von 1993-1996 (n = 37)
Mittleres Alter	44 ± 15	52 ± 16
$ARDS_p$	26	29
Schwere Pneumonie	10	15
Aspiration	14	13
Lungenkontusion	2	
Beinaheertrinken		1
Mortalität	65%	21%*
$ARDS_{exp}$	7	8
Septischer Schock	3	6
Peritonitis	4	2
Mortalitätsrate	60%	75%

Aus der Arbeit von JARDIN, *et al*. geht ein Rückgang der Mortalität hervor. Dies könnte an den internationalen Bestrebungen zur optimierten Therapie des ARDS liegen. Einzelne Studien berichten über hohe Überlebensraten von 51% respektive 75% (KOLLA, *et al.* 1997, LEWANDOWSKI, *et al.* 1997). Trotzdem ist die Sterblichkeit bis heute weiterhin sehr hoch. In der Metaanalyse von KRAFFT (KRAFFT, *et al*. 1996), wird eine Letalität von 53 +/- 22% (mittel +/- SD) ermittelt.

1.1.3 Pathophysiologie

Die unterschiedlichen Auslöser des ARDS können, wie in Tabelle 1, nach ihrem Zugang zur Lunge unterschieden werden. Ein schädigendes Agens kann entweder über den Alveolarraum oder intravasal zum Lungen-Parenchym gelangen, wo es eine diffuse Entzündungsreaktion hervorruft. In der Initialphase (12-24 Std. nach einer akuten Einwirkung) kommt es durch Freisetzung von Mediatoren zu einer Erhöhung der kapillären Permeabilität der Lunge. Der rasch progredienten Permeabilitätsstörung folgt das daraus resultierende Lungenödem (HOLTER, *et al.* 1986). Durch Plasmaproteine im Alveolarraum kommt es zur Surfactantinaktivierung und Schädigung der Pneumozyten II, wodurch die Neusynthese gestört wird. Konsekutiv kommt es zu Atelektasen mit Compliancereduzierung (PETTY, *et al.* 1977). Erhöhter pulmonalvaskulärer Widerstand, als Folge von Verschlüssen der Lungenstrombahn, kann zum Rechtsherzversagen führen (WARE, 2000). Klinisch findet sich eine Tachypnoe und Dyspnoe sowie eine Zyanose aufgrund von Hypoxie, welche sich meist durch Sauerstoffgabe nicht wesentlich verbessern lässt. Röntgenologisch fallen die bihilären wolkig-konfluierenden Infiltrate auf, welche im Vollbild zu einer typischen „weißen Lunge“ werden (BERNARD, *et al*. 1994).

1.2 Therapie des ARDS

Die Therapie stellt eine große Herausforderung an ärztliches und pflegerisches Personal dar, da Patienten mit ARDS meist nur auf Intensivstationen behandelt werden können, im Besonderen wenn konventionelle Verfahren an ihre Grenzen gelangt sind. Im Folgenden werden die etablierten Verfahren behandelt sowie die partielle Flüssigkeitsbeatmung (PLV) mit ihren Wirkmechanismen erläutert.

1.2.1 Allgemeine Aspekte

Bei der Behandlung des ARDS existieren mehrere therapeutische Ansätze. Das heute in Deutschland durch die *Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin* vertretene Therapiekonzept lehnt sich an die Empfehlungen der „American-European Consensus Conference on ARDS“ (BERNARD, *et al*. 1994) an. Das Hauptziel ist dabei die Wiederherstellung des pulmonalen Gasaustausches. Somit beinhalten die klinischen Ziele die Verbesserung des arteriellen Sauerstoffgehalts, Verminderung der Atemarbeit und Verbesserung des Ventilations-Perfusions-Verhältnisses.

Die Standardtherapie besteht aus möglichst frühzeitiger Beatmung mit positivem endexspiratorischem Druck (ARTIGAS, *et al*. 1998).

1.2.2 Lagerung

Bei unilateralem oder seitenunterschiedlichem Bild des ARDS haben sich Lagerungsmaßnahmen als sinnvoll erwiesen, da dadurch das Ventilations-Perfusions-Verhältnis der unteren Lungenabschnitte verbessert werden kann (ROSSAINT, *et al.* 1991). So lässt sich Bronchialsekret mobilisieren, durch Lagerungswechsel werden Kompressionsatelektasen geöffnet. Dieses so genannte „Recruitment“ wird als positiver Faktor diskutiert (PAPPERT, *et al.* 1994). Die Bauchlagerung wird als sicheres und einfaches Verfahren beschrieben, um die Oxygenierung zu verbessern, und wird bei schweren Verläufen des ARDS empfohlen (PELOSI, *et al.* 2002). Allerdings hat eine große randomisierte Studie keine signifikante Verbesserung bezüglich des Outcomes gezeigt (GATTINONI, *et al.* 2001).

1.2.3 Flüssigkeitsmanagement

Ein adäquates Flüssigkeitsmanagement bei Patienten mit ARDS ist für den Krankheitsverlauf von großer Bedeutung, stellt aber in der klinischen Praxis oftmals ein Problem dar. Volumengabe zur Erhöhung des Herzzeitvolumens und damit des Sauerstoffangebotes führt bei Traumapatienten oder nach Hochrisikoeingriffen zu einem verbesserten Outcome (SCHOEMAKER, *et al.* 1988). Für ARDS-Patienten liegen jedoch keine Studien vor (MCINTYRE, *et al.* 2000).

Um den Flüssigkeitsverlust über die Kapillarmembran in das Alveolarinterstitium zu minimieren, wird häufig eine negative Bilanz angestrebt (SIMMONS, *et al.* 1987), um das extravasale Lungenwasser (EVLW) niedrig zu halten (SCHUSTER, 1995). Dehydratation bei bestehender Hypervolämie reduziert das Lungenödem, jedoch ist ein adäquates intravasales Volumen wichtig, um die Perfusion der geschädigten Lungenareale und lebenswichtiger Organe aufrecht zu erhalten (BONE, 1978). Ein gutes Hilfsmittel zum Monitoring der Hämodynamik und des Volumenstatus ist ein Pulmonalarterienkatheter (MARINELLI, *et al.* 1999). Die vorliegenden Studien stützen den Therapieansatz, den pulmonalen Kapillardruck niedrig zu halten, jedoch liegen nur kleine randomisierte und prospektive Studien zum Einsatz von Diuretika oder der Flüssigkeitsrestriktion vor (MCINTYRE, *et al.* 2000).

1.2.4 Medikamentöse Therapie

Hinsichtlich einer medikamentösen Behandlung des ARDS werden verschiedene Ansätze wissenschaftlich untersucht. Der Einsatz von hoch dosierten Kortikoiden ist theoretisch sinnvoll. Leider konnte aber in einer prospektiven Doppelblindstudie mit Methylprednisolon eine Reduzierung der Sterblichkeit nicht bestätigt werden (BERNARD, *et al.* 1987). Die Gabe von hoch dosierten Glucokortikoiden in der Frühphase des ARDS hat sich als nicht effektiv erwiesen. Eine kleine randomisierte Studie findet einen positiven Verlauf bei der Behandlung mit niedrig dosierten Kortikoiden in der Spätphase (THOMPSON, 2003). Positive Ergebnisse von Hydrocortison in Stressdosis beim septischen Schock (BRIEGEL, *et al.* 1999) veranlassten ANNANE, *et al.* die Wirksamkeit von Hydrokortison einer großen multizentrischen Doppelblindstudie zu überprüfen. Sie fanden eine signifikante Steigerung der Überlebensrate bei diesen Patienten.

Inhalatives Stickoxid (NO) ist eine therapeutische Option bei Patienten mit schwerem ARDS (ROSSAINT, *et al.* 1993). Die Senkung der pulmonalen Hypertension durch NO und die Verbesserung der Oxygenation wurden in mehreren Studien belegt (ROSSAINT, *et al.* 1994, KAISERS, *et al*. 1997).

Darüber hinaus konnte in zwei Multicenterstudien eine Verbesserung des arteriellen Sauerstoffgehalts (CaO_2) durch die Behandlung mit NO gezeigt werden (DELLINGER, *et al*. 1998, LUNDIN, *et al*. 1999). Allerdings konnten mit inhalativem NO bisher nur marginale oder keine Verbesserungen in der Sterblichkeit erreicht werden (TRONCY, *et al*. 1998; MICHAEL, 1998). Dabei gilt aber zu beachten, dass in den meisten Studien konstante Dosen NO verwandt wurden. GERLACH, *et al.* zeigten aber, dass es zu einer Sensibilisierung bei längerer Therapiedauer kommt, was möglicherweise zu einer Überdosierung mit negativen Auswirkungen auf die Oxygenierung führen kann. Die Anwendung von NO ist jedoch bei schweren pathologischen Veränderungen eingeschränkt, da NO nur in ventilierte Areale gelangen kann.

Prostaglandine haben vasodilatierende und anti-inflammatorische Wirkung und inhibieren die Thrombozytenaggregation (VANE, *et al.* 1990; TATESON, *et al.* 1977) und führen inhalativ angewandt zu einem Abfall des pulmonalarteriellen Druckes und zu einem Anstieg des PaO_2 (WALMRATH, *et al.* 1996). Es fehlen jedoch randomisierte prospektive Studien, um den Stellenwert in der ARDS-Therapie einzuschätzen (KOPP, *et al.* 2002).

Adjuvant werden Antioxidantien (z. B. N-Acetylcystein oder Vitamine C) intravenös oder oral appliziert, um die Lunge vor freien Sauerstoff-Radikalen zu schützen, da das antioxidative System bei ARDS-Patienten kompromittiert ist (METNITZ, *et al.* 1999). In kleinen randomisierten Studien konnte zwar eine Verbesserung der Oxygenierung gezeigt werden (GADECK, *et al.* 1999), jedoch ging dies nicht mit einer Reduktion der Sterblichkeit einher (BERNARD, *et al.* 1997).

1.2.5 Beatmungstherapie

Das Beatmungsregime hat als Ziel, das Sauerstoffangebot für die Organe zu sichern und CO_2 zu eliminieren. Dabei soll die Sauerstofftoxizität minimal bleiben. Bei unilateralem Bild des ARDS, z. B. bei einseitiger Pneumonie oder Trauma, kann die seitendifferente Beatmung mittels Doppellumentubus die weniger betroffene Lunge schonen und ein PEEP getrennt angepasst werden (JOHANNIGMAN, *et al*. 1997).

Bei diffusem Lungenschaden verbessert PEEP die funktionelle Residualkapazität sowie die Compliance. Die Vorteile dieser Methode liegen in einer Rekrutierung von kollabierten Alveolen und einem Schutz vor Atelektasen (ARTIGAS, *et al*. 1998).

Obwohl PEEP schon lange die Basistherapie des ARDS darstellt, verursacht es komplexe hämodynamische Effekte. Bei Änderungen der Atemwegsdrücke muss mit Beeinträchtigungen des

Herzens und der intrathorakalen Gefäße gerechnet werden. Nachteilige Effekte des PEEP sind geringerer venöser Rückstrom, herabgesetzte Ventrikelfüllung, erhöhter pulmonalvaskulärer Widerstand, geringerer rechts-ventrikulärer Afterload und veränderte Konfiguration und Compliance der Ventrikel. Zusätzlich zu den hämodynamischen Veränderungen kann PEEP in seltenen Fällen auch zu interstitiellem Emphysem, Pneumothorax und Pneumomediastinum führen.

Letztendlich führen hohe Werte bei Beatmungsdruck, Volumen und Sauerstoffkonzentration zu einer weiteren Schädigung der Lunge, was wiederum zu einer noch aggressiveren Beatmung zwingt (KOLOBOW, *et al.* 1987). Um jedoch die beatmungsinduzierte Lungenschädigung zu vermeiden, werden verschiedene Ansätze in die sog. „protektive“ Ventilations-Strategie integriert. Dazu gehört die (vorzugsweise druckkontrollierte) Beatmung mit niedrigen Tidalvolumina (< 6 ml/kgKG) und niedrigen Beatmungsdrücken (< 30 cm H_2O), die „permissive Hyperkapnie“ (bei der Werte bis zu einem $PaCO_2$ von 80 mmHg, teilweise sogar > 100 mmHg toleriert werden (TUXEN 1994), sowie ein PEEP über dem unteren Inflection Point der Druck-Volumen-Kurve der Lunge (AMATO, *et al.* 1998). In einer großen Studie des ARDS Network konnte mit diesem Regime eine Reduktion der Sterblichkeit von 40% auf 31% erreicht werden (THE ARDS NETWORK, 2000).

Eine weitere Möglichkeit, die Beatmungsschäden gering zu halten, ist die maschinelle Ventilation mit erhaltener Spontanatmung. Dieses Vorgehen führt in einer einzigen randomisierten und prospektiven Studie zu kürzeren Beatmungszeiten und verkürzter Verweildauer auf Intensivstationen (PUTENSEN, *et al.* 2001). PUTENSEN, et al. führen als mögliche Mechanismen das höhere HZV bei niedrigeren Beatmungsdrücken und die geringeren Atelektasen durch Zwerchfellkontraktionen an.

Ein experimenteller Versuch der Beatmung ist die Hochfrequenz-Ventilation. Dieses Verfahren führt jedoch zu sehr unterschiedlichen Ergebnissen (KRISHNAN, *et al.* 2000).

Grenzen der therapie des ARDS

Die Therapie des ARDS mit den zuvor genannten Maßnahmen unterliegt engen therapeutischen Grenzen. Die Schwere des Krankheitsverlaufs wird nicht alleine durch das Ausmaß des Lungenversagens bestimmt. Auch die Therapie begleitende, häufig auftretende Erkrankungen, wie Herz- oder Niereninsuffizienz, limitieren die Effektivität der eigentlichen ARDS-Behandlung. Nicht selten sind sie letztlich für die Letalität verantwortlich (FERRING, *et al.* 1997). Die ARDS-Therapie erfordert eine teilweise erhebliche Invasivität, welche auch mit entsprechenden Risiken, wie zum Beispiel nosokomialen Infektionen, verbunden ist.

Eine Weiterentwicklung der therapeutischen Ansätze ist notwendig. Trotz der gut verstandenen Pathophysiologie und den erheblichen intensivmedizinischen Anstrengungen ist die Letalität des ARDS immer noch hoch.

1.3 Erweiterte Therapie des ARDS

1.3.1 Extrakorporale Membranoxygenierung

Die Grenzen der ARDS-Behandlung sind dann erreicht, wenn unter Intensivtherapie mit Beatmung (incl. PEEP), permissiver Hyperkapnie, Reduktion des Lungenwassers und optional Lagerungsmaßnahmen, sowie seitendifferenter Beatmung, keine ausreichende Lungenfunktion wiederhergestellt werden kann. Dann werden Methoden wie die extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) in Erwägung gezogen.

Diese sehr invasive Therapie kommt zum Einsatz, wenn die pulmonale Funktion kritische Werte erreicht hat, bei denen eine Versorgung der Organe mit Sauerstoff derart erniedrigt ist, dass mit Organ-Dysfunktion oder Versagen gerechnet werden muss (ROSSAINT, *et al.* 1992). Bei diesem Verfahren werden zwei große venöse Gefäße kanüliert. In der Regel sind dies die Vena cava inferior über die Vena femoralis und die Vena cava superior über die Vena jugularis interna. Das Blut, welches passiv in ein Reservoir gelangt, wird mit Rollerpumpen über eine Membranlunge oxygeniert und wieder zum Patienten gefördert.

Diese technisch aufwendige Methode ist geeignet, um in vielen Fällen mit besonders schwerem ARDS eine bedrohliche Hypoxämie zu vermeiden. Sie ist aber durch die erforderliche Heparinisierung zur Vermeidung möglicher Thrombosen und Embolien sowie technischer Komplikationen mit einem eigenem Risiko verbunden (MOLS, *et al*. 2000).

1.3.2 Surfactant

Dem Surfactant wird schon lange eine tragende Rolle bei der Aufrechterhaltung der anatomischen und funktionellen Struktur der Lunge zugewiesen. Gelangt Plasmaflüssigkeit in die Alveole, erhöht sich die Oberflächenspannung (PETTY, *et al.* 1977). Plasmakomponenten inaktivieren das Surfactant (LEWIS, 1993) und die Schädigung der Alveolarzellen des Typs II führt zu einem Surfactantmangel. Daraus resultieren Atelektasen sowie eine Erhöhung der Resistance und der Shuntdurchblutung (HALLMAN, *et al.* 1982). Auf Basis dieser Erkenntnisse etablierte sich die Vorstellung, durch eine direkte Substitution von Surfactant einen positiven Effekt auf den Gasaustausch und auf den gesamten Krankheitsverlauf des ARDS zu erzielen. Wissenschaftliche Untersuchungen haben bei der Anwendung von Surfactant beim ARDS bisher keine Verringerung der Letalität zeigen können (LEWIS, *et al.* 2003). Die mangelnde Verfügbarkeit des natürlichen Surfactants und die daraus resultierenden sehr hohen Kosten stehen einer breiten Anwendung zusätzlich noch im Weg.

1.3.3 Flüssigkeitsbeatmung mit Perfluorocarbonen

KYLSTRA, *et al.* zeigten 1962, dass Mäuse in oxygenierter Kochsalzlösung überleben können (KYLSTRA, *et al.* 1962). CLARK, *et al.* führten diesen Versuch 1966 erfolgreich mit Perfluorocarbon (PFC) durch (CLARK, *et al.* 1966).

Danach zeigte SLOVITER 1967 (SLOVITER, *et al.* 1967), dass die physiologische elektrische Aktivität eines Rattenhirnpräparates erhalten bleibt, wenn es mit einem Albumin-Perfluorocarbongemisch perfundiert wird. GEYER *et al.* führten bei Ratten 1968 den ersten vollständigen Blutaustausch mit der perfluorchemischen Verbindung Oxypherol™ durch (GEYER, *et al.*1968). Die ersten Tiere überlebten zwar nur einige Stunden, aber 1973 konnte er Langzeitüberleben demonstrieren (GEYER, *et al.* 1973).

Perfluorocarbone (PFC) sind halogenierte Kohlenwasserstoffe, die farb- und geruchlos, hydrophob, niedrig viskös, flüchtig und etwa doppelt so schwer wie Wasser sind. Der positive Effekt der Perfluorocarbone auf den Gasaustausch lässt sich durch die hohe Sauerstoff- und

Kohlendioxidlöslichkeit (LOWE 1987) sowie die signifikante Reduktion des intrapulmonalen Shunts erklären. PFC haben einen hohen Verteilungskoeffizienten sowie eine niedrige Oberflächenspannung (LOWE 1986). In Tabelle 2 werden die physikalischen Eigenschaften einiger PFC gegenübergestellt.

Tabelle 2: Physikalische Eigenschaften einiger Perfluorocarbone im Vergleich zu Wasser (SHAFFER, *et al.* 1992).

	Wasser	FC-77	RM-101	FC-75	Perflubron
Siedepunkt (°C)	100	97	101	102	143
Dichte (bei 25 °C)	1	1,78	1,77	1,78	1,93
kinematische Viskosität(cSt bei 25 °C)(1 cSt = 1cm^2/s)	1	0,8	0,82	0,82	1,1
Dampfdruck (Torr bei 37 °C)	47	85	64	64	11
Oberflächenspannung (dynes/cm bei 25 °C)	72	15	15	15	18
Spreitungs-Koeffizient auf NaCl (dynes/cm bei 25 °C)	N/A	8,5	6,9	6,0	2,7
O_2 – Löslichkeit (ml Gas in 100 ml Lösung bei 25 °C)	3	50	52	52	53
CO_2 – Löslichkeit (ml Gas in 100 ml Lösung bei 37 °C)	57	198	160	160	210

PFC können eine große Menge an Gasen physikalisch lösen. Dabei verhält sich nach dem Henry´schen Gesetz die Menge an gelöstem Gas proportional zum Partialdruck des entsprechenden Gases. Abbildung 1 stellt das Löslichkeitsverhalten des PFC *Perflubron* (Perfluorooctylbromid, $C_8F_{17}Br$, PFOB, Liquivent™) für Sauerstoff in Abhängigkeit vom Partialdruck im Vergleich zu Blut und Kochsalz dar.

Nach intravenöser Anwendung werden PFC vom retikuloendothelialen System (RES) als Partikel (Durchmesser 0,1 bis 0,3 μm) aufgenommen (LOWE 1987). In Abhängigkeit von ihrem spezifischen Dampfdruck und ihrem Molekulargewicht werden sie per Exhalation über die Lunge und zu einem geringeren Teil per Transpiration über die Haut ausgeschieden (SHAFFER, *et al.* 1992, WOLFSON, *et al.* 1990).

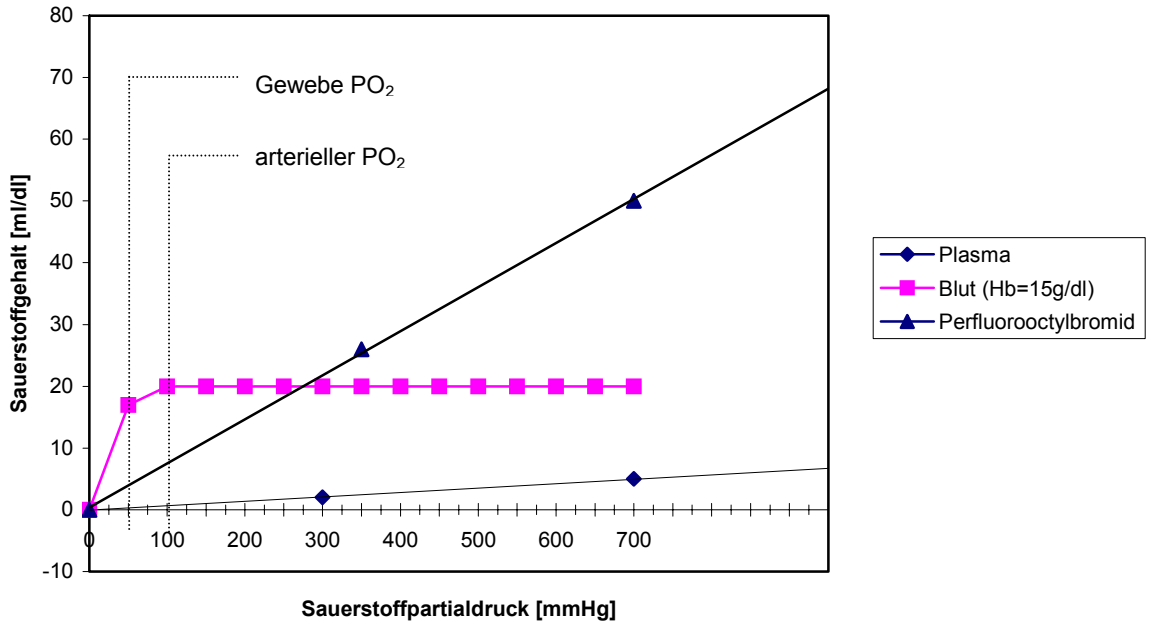

Abbildung 1: Abbildung 1: Löslichkeitsverhalten von Plasma, Blut und Perflubron. Aus Quintel, Flüssigkeitsbeatmung mit Perfluorocarbon (Quintel, et al. 1996).

In der klinischen Anwendung zur partiellen Flüssigkeitsbeatmung befindet sich *Perflubron* ($C_8F_{17}Br$), welches unter dem Namen LiquiVent® (Aliance Pharmaceutical Corporation, San Diego, CA, USA) vermarktet wird. Bei 37 °C und 1 bar atmosphärischen Drucks lösen 100 ml Perfluorocarbon 53 ml O_2 und 210 ml CO_2 (siehe Tabelle 2).

Die oben genannten primären Untersuchungen haben eine Vielzahl von Studien zur partiellen Flüssigkeitsbeatmung (partial liquid ventilation, PLV) und der totalen Flüssigkeitsbeatmung (total liquid ventilation, TLV) nach sich gezogen.

Bei der TLV wird das gesamte Lungenvolumen mit PFC gefüllt und die Beatmung erfolgt mittels spezieller Flüssigkeitsventilatoren. Zwar konnten tierexperimentell positive Ergebnisse gezeigt werden (JACKSON, *et al.* 1994), die zugehörige Technik ist jedoch komplex und aufwendig (HIRSCHL, *et al.* 1995) und daher für die klinische Therapie ungeeignet.

Die PLV wird auch „Perfluorocarbon unterstützter Gasaustausch“ genannt. Sie wurde zuerst von FUHRMAN (FUHRMAN, *et al.* 1991) beschrieben. Er wendete eine Methodik an, bei der das funktionelle Residualvolumen mit PFC gefüllt ist und so die maschinelle Beatmung unterstützt. Dieses Verfahren wurde an gesunden Tieren (TÜTÜNCÜ, *et al.* 1996), an Tieren mit iatrogenem Lungenversagen (LEACH, *et al.* 1993, HIRSCHL, *et al.* 1995, TÜTÜNCÜ, *et al.* 1993; KAISERS, *et al.* 1997) erprobt. Erste Anwendungen an Erwachsenen (HIRSCHL, *et al.* 1995; HIRSCHL, *et al.* 1996)

sowie an Kindern (LEACH, *et al.* 1996) wurden ebenso durchgeführt. Die von HIRSCHL *et al.* mit PFC behandelten 19 Patienten verschiedener Altersstufen wurden bereits mit ECMO unterstützt und 11 konnten erfolgreich vom Beatmungsgerät entwöhnt werden. Diese ersten Studien zeigten, dass PLV die Oxygenierung und Compliance verbessert. Allerdings wurde in einer 90 Patienten (von denen 65 PLV erhielten) umfassenden randomisierten und kontrollierten Studie kein verbessertes Outcome gefunden (HIRSCHL, *et al.* 2002).

Die folgende Tabelle 3 gibt einen Überblick über die Entwicklung der PLV.

Tabelle 3: Geschichte der Flüssigkeitsbeatmung. Aus QUINTEL, *Flüssigkeitsbeatmung mit Perfluorocarbon* (QUINTEL, *et al.*1996).

1920	Kochsalzlavage zur Reinigung der Lunge
1929	Nachweis der verbesserten Lungenfunktion einer kochsalzgefüllten Lunge
1962	Nachweis der Durchführbarkeit der hyperbaren Kochsalzbeatmung
1966	Nachweis des Überlebens beim „Atmen“ normobarer Perfluorocarbonlösung
1974	Nachweis der Durchführbarkeit der Flüssigkeitsventilation
1974	Flüssigkeitsbeatmung von frühgeborenen Tieren
1980-89	Experimentelle Anwendung bei unterschiedlichen Schädigungsmodellen
1989	Erstanwendung bei Frühneugeborenen
1991	Untersuchungen zur pulmonalen Applikation von Medikamenten in Perfluorocarbon
1995	Erste Ergebnisse der partiellen Liquidventilation bei Patienten aller Altersgruppen

1.3.4 Wirkmechanismen der Flüssigkeitsbeatmung

Die vermutlichen Wirkmechanismen der partiellen und totalen Flüssigkeitsbeatmung lassen sich aus den physikalischen Eigenschaften des verwendeten Perfluorocarbons ableiten.

Durch das hohe spezifische Gewicht von 1,75 g/cm^3 kommt es zur bevorzugten Ausbreitung in abhängigen Regionen. Dies bewirkt ein so genanntes „Recruitment“ kollabierter, basaler Lungenbezirke (SHAFFER, *et al.* 1992; SEKINS, *et al.* 1994). Bei PLV sind vorwiegend nicht abhängige Lungenbereiche ventiliert (QUINTEL, *et al.* 1998). Es wird angenommen, dass die intrapulmonale Applikation einer derartigen Lösung aufgrund ihrer Schwere zu einer Umverteilung des pulmonalen Blutflusses und damit zu einer Reduktion des Shuntvolumens führt. Wenn abhängige Lungenbereiche durch Perfluorocarbone komprimiert werden, erhöht sich der pulmonalvaskuläre Widerstand. Dabei zeigten LOWE et al. eine verminderte Durchblutung PFC-gefüllter Lungenanteile und einer verbesserte Durchblutung luftgefüllter Anteile. Daraus ergibt sich eine relative Umverteilung des Blutflusses in die nicht abhängigen und belüfteten Areale und somit ein besseres Verhältnis der Lungenperfusion zur Ventilation (LOWE, *et al.* 1986).

Die in einer Vielzahl von Studien beobachtete Verringerung des intraalveolären Ödems wird unter anderem mit der Schwerkraftwirkung der Substanzen auf die alveolo-kapilläre Membran erklärt (HIRSCHL, *et al.* 1995).

Nicht nur die Löslichkeit für Gase, sondern auch die Eigenschaft, diese biologisch verfügbar zu machen, sind wichtig für eine suffiziente Beatmung. Perfluorocarbone besitzen eine höhere Löslichkeit für Kohlendioxid als für Sauerstoff. Dies ist von Vorteil, da bei der partiellen Flüssigkeitsbeatmung der Sauerstoffpartialdruck über die FiO_2 geregelt werden kann. Die Partialdruckdifferenz für Kohlendioxid jedoch ist abhängig vom pulmonalkapillären PCO_2 des Patienten. Selbst bei deutlich außerhalb des physiologischen Bereichs liegenden Werten ist sie naturgemäß deutlich geringer, als dies für Sauerstoff erreicht werden kann. Unter den Bedingungen des alveolären Gasaustauschs wird dieser Unterschied durch den 20 bis 25-fach höheren Diffusionskoeffizienten des Kohlendioxids kompensiert. Für die Löslichkeit im Perfluorocarbon ist jedoch der Partialdruck respektive die Partialdruckdifferenz die bestimmende Größe. Aus diesem Grunde stellt die deutlich höhere Löslichkeit für Kohlendioxid ein sinnvolles Charakteristikum für die Flüssigkeitsbeatmung dar.

Der Spreitungskoeffizient der Perfluorocarbone führt zu einer raschen Verteilung und begünstigt die Ausbreitung in die Feinaufteilung des Bronchialsystems. Dies gilt auch bei Instillation geringer Mengen. Die Verringerung der Oberflächenspannung wird mit dem Begriff „surfactant-like activities“ beschrieben. Durch die Elimination der Luft-Flüssigkeitsgrenze reduziert PLV die Grenzflächenspannung und verbessert so die Compliance der Lunge. Im Gegensatz zu Surfactantpräparaten werden diese Eigenschaften bei Perfluorocarbonen nicht durch Plasmaanteile in der alveolären Ödemflüssigkeit inhibiert (SEKINS, *et al.* 1994; MODELL, *et al.* 1970).

Die gute Ausbreitung im Bronchialsystem legt die Anwendung als vernebeltes PFC nahe. Dieses Vorgehen führt in einer Studie zu verbesserter Atemmechanik und Gasaustausch. RAGLLER, *et al.* verglichen im Schafsmodell Perfluorocarbon-Aerosol mit PGI2-Aerosol und vernebeltem NaCl (RAGLLER, *et al.*2001).

Durch ihr hohes Gewicht breiten sich PFC vorwiegend in basalen Abschnitten der Lunge aus. Beim

Patienten mit ARDS finden sich in diesen Arealen kollabierte Alveolen, welche durch PFC wiedereröffnet werden. Dieser Mechanismus wird als sog. „liquid PEEP“ beschrieben (QUINTEL, *et al.* 1998; MORRIS, *et al.* 2000).

Eine Eigenschaft der Perfluorocarbone ist der ausgeprägte Röntgenkontrast, weswegen sie auch zur Diagnostik bei radiologischen Untersuchungen als Kontrastmedium mit dem Handelsnamen *Imagent*™ eingesetzt werden (SHAFFER, *et al.* 1992; GROSS, *et al.* 1995). Ebenso besitzen sie eine ausgeprägte antiinflammatorische Wirkung (JACKSON, *et al.* 1994; SEKINS, *et al.* 1994), weswegen sie auch bei ARDS aufgrund von Pneumonie eingesetzt werden können. KOCH, et al. zeigten einen inhibitorischen Effekt von PFC auf die Freisetzung von IL-1ß und TNFα aus Alveolar Makrophagen (KOCH, et al. 2001)

Die Tabelle 4 gibt einen zusammenfassenden Überblick über die Wirkmechanismen der Flüssigkeitsbeatmung.

Tabelle 4: Aus QUINTEL, Flüssigkeitsbeatmung mit Perfluorocarbon (QUINTEL, et al. 1996).

- „Recruitment“ konsolidierter, atelektatischer Lungenareale („liquid PEEP“)
- Gastransport
- Umverteilung des pulmonalen Blutstromes mit Shuntreduktion
- Verbesserung der Compliance
- Verringerung der Oberflächenspannung (surfactant like activities)
- Tamponade-Effekt (capillary leakage syndrom)
- Antiinflammatorische Wirkung
- Kein Bakterienwachstum
- Keine Inhibition durch Proteine
- Diagnostische Möglichkeiten durch ausgeprägten Röntgenkontrast (Perflubron)
- Potentielles Medium zur pulmonalen Applikation von Medikamenten

1.4 Fragestellungen

Bis jetzt beschränkten sich die Veröffentlichungen darauf, die sofortigen Effekte der Anwendung von PLV auf Gasaustausch und Lungenmechanik sowohl im Tierexperiment als auch beim Menschen zu untersuchen (TÜTÜNCÜ, *et al.* 1993; GAUGER, *et al.* 1996). Unklarheit besteht weiterhin darüber, in welcher Dosis Perfluorocarbon verabreicht werden soll und wie lange die Wirkung einer einmaligen Instillation anhält. Die Wirkung von kleinen Dosen Perfluorocarbon bei PLV auf die Überlebensrate bei experimentellem ARDS wurde noch nicht untersucht. Diese Methode wird in der vorliegenden Arbeit in einem Beobachtungszeitraum von 24 Stunden angewandt.

Bei dem hier beschriebenen und untersuchten Versuchsaufbau handelt es sich um ein einfaches Kontrollgruppendesign mit 12 Schweinen, wovon 6 Tiere zur Behandlungs- und 6 Tiere zur Kontrollgruppe randomisiert werden. Als Modell der Lungenschädigung wird das von LACHMANN beschriebene Verfahren zum induzierten Lungenversagen verwendet (siehe 2.2. Beatmung und Induktion des Lungenversagens).

Die hier vorliegende Arbeit setzt sich mit der folgenden Hypothese auseinander:

Die partielle Flüssigkeitsbeatmung mit einer Dosis von 15 ml/kg Perfluorocarbon, welche die funktionelle Residualkapazität nicht ausfüllt, kann bei Schweinen mit experimentell induziertem ARDS im Vergleich zu unbehandelten Kontrolltieren den Gasaustausch verbessern und damit die Überlebenszeit verlängern.

2 Material und Methoden

Die hier beschriebene Versuchsreihe wurde an 12 weiblichen deutschen Hausschweinen mit einem Gewicht von 30 ± 5 kg durchgeführt. Alle Versuche wurden im Vorfeld genehmigt (SenGesSoz IV A4/5; AZ 0272/94).

2.1 Versuchstierpräparation

Die Tiere wurden zu Beginn des Versuchs tierärztlich untersucht. Ihre Körpertemperatur und die Leukozytenzahl waren normal.

Die Prämedikation erfolgte mit Ketamine (10 mg/kgKG i.m.), Midazolam (0,5 mg/kgKG i.m.) und Atropin (0,01 mg/kgKG i.m.). Anschließend wurde eine 18G Verweilkanüle in die Ohrvene eingebracht und die Narkose mit Methohexital (8 mg/kgKG i.v.) und Fentanyl (0,01 mg/kgKG i.v.) eingeleitet. Die Narkose wurde durch eine kontinuierliche Infusion von Methohexital (50 µg/kgKG/min) und Fentanyl (3 µg/kgKG/min) aufrechterhalten. Ein Bolus Pancuroniumbromid (0,15 mg/kgKG i.v.) diente zur Relaxierung. Danach wurde Pancuroniumbromid kontinuierlich (2,5 µg/kgKG/min) infundiert.

Nach der Einleitung wurden die Tiere intubiert (7,5-8mm Magill-Tubus, Mallinckrodt Medical, Athlone, Irland). Der Flüssigkeitsbedarf der Tiere wurde mit Ringer-Laktat-Lösung (5 ml/kg/h) ausgeglichen.

Die Tiere wurden zur Aufrechterhaltung der Körpertemperatur (± 0,5 °C vom Ausgangswert) auf einem Heizkissen in Rückenlage fixiert. Zur Überwachung der Kreislauffunktion erhielten die Tiere einen Rechtsherz-Katheter mit Thermodilutionsfunktion (Modell 93A-431-7,5 F., Baxter, Irvine, CA, USA) über eine 8,5 F. Schleuse (Baxter) in der V. femoralis. Zur Blutdrucküberwachung wurde in perkutaner Seldingertechnik ein arterieller Katheter in die A. femoralis gelegt (20G, Vygon).

Nach Anschluss an den Überwachungsmonitor konnten die Parameter der Kreislauffunktion aufgezeichnet werden.

2.2 Beatmung und Induktion des Lungenversagens

Nach Tracheotomie und Umintubation im Operationssaal wurden die Tiere mit einem Servo 900C Respirator (Siemens Elema, Lund, Schweden) volumenkontrolliert beatmet, wobei die Atemfrequenz von 18/min, der PEEP von 5 cmH_2O, das Inspirations-Exspirations-Verhältnis von 1:2, die FiO_2 von 1.0, das Zugvolumen von 12 ml/kg sowie der Spitzendruck von 40 cmH_2O während des Versuchszeitraums unverändert blieben.

Durch wiederholte bronchoalveoläre Lavage nach LACHMANN mit 0,9%iger körperwarmer Kochsalzlösung wurde dann das Surfactant ausgewaschen, woraus eine Verschlechterung des Gasaustausches resultierte (LACHMANN, *et al.* 1980). Bei dieser etablierten Methode werden die Lungen nach Dekonnektion vom Respirator über den Tubus mit warmer Kochsalzlösung (0,15 M, 40 ml/kgKG bei 37 °C) in Rückenlage und umgekehrter Trendelenburgposition (ca. 60° bis 70° Kopfhochlage) gefüllt. Durch die darauf folgende Kopftieflage (ca. 45°) kann die Flüssigkeit ausfließen. Anschließend wurden die Tiere in horizontaler Position für mindestens 20 Minuten weiter beatmet. Arterielle sowie gemischt-venöse Blutgase wurden anaerob gewonnen sowie Kreislauf- und Beatmungsparameter aufgezeichnet. Mindestens 4 Lavagen in Bauchlage und drei bis vier in Rückenlage führten zum ARDS mit einem $PaO_2 < 100$ mmHg. Resultat waren histologische und pathophysiologische Veränderungen, welche dem Krankheitsbild des ARDS entsprechen (LACHMANN, *et al.* 1982).

Abbildung 2 zeigt den arteriellen Sauerstoffpartialdruck während einer typischen Lavageabfolge.

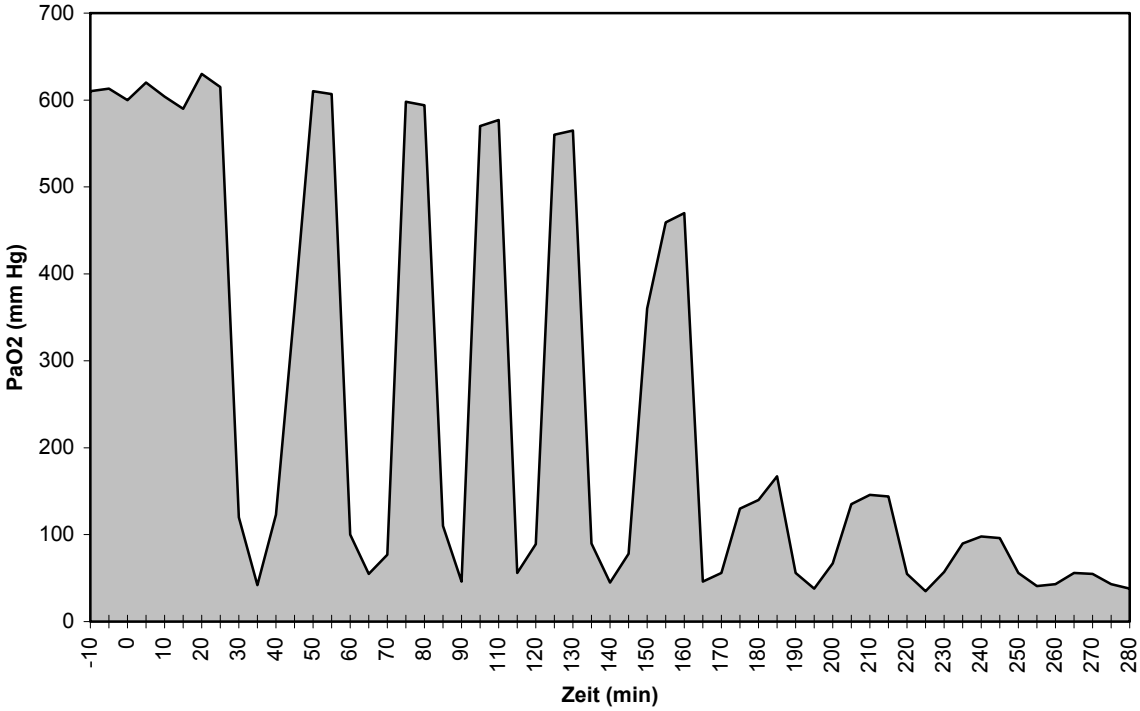

Abbildung 2: Der PaO_2-Verlauf (FiO_2 1,0) dieses Kontrolltieres wurde kontinuierlich mit Hilfe eines arteriellen PaO_2-Katheters (Paratrend 7, Agilent Technologies, Palo Alto, USA) aufgezeichnet. Die deutlichen Einschnitte sind Folge der kurzfristigen Beatmungsunterbrechungen während der Lavage.

2.3 Experimentelles Protokoll

Nach Induktion des Lungenschadens wurde 6 der 12 Tiere FC 3280 intratracheal verabreicht (Behandlungsgruppe), die anderen 6 erhielten keine weitere Behandlung (Kontrollgruppe). FC 3280 ist ein hochgereinigtes C_8F_{18} Perfluorocarbon (Fluorinert™ Liquid FC-3280®, 3M Chemical Products, Neuss, Deutschland). Es hat eine spezifische Dichte von 1,75 g/cm^3, einen Dampfdruck von 61 Torr, eine Oberflächenspannung von 12 mN/m bei 25 °C und eine Viskosität von 0,7 Centistokes. In 100 ml löst es 40 ml O_2 und 192 ml CO_2.

Die PLV wurde mit zweimaliger Instillation von je 7,5 ml/kgKG FC 3280 im Abstand von 30 Minuten durchgeführt. Dabei wurde das Perfluorocarbon während der Inspiration mit Hilfe eines Swivelconnectors (Portex, Kent, Großbritannien) in Rückenlage appliziert. 30 Minuten nach jeder Gabe FC 3280 wurden die Daten eines jeden Tieres bezüglich Hämodynamik und Gasaustausch bestimmt. Danach wurde das Intervall der Datenerfassung auf 60 Minuten verlängert. Die Aufzeichnungen endeten erst mit dem Tode der Tiere oder nach einem 24-stündigen Beobachtungszeitraum.

2.4 Messmethoden und Monitoring

Bei allen Tieren wurden die Körpertemperatur, die Herzfrequenz, der endexspiratorische CO_2-Gehalt sowie die Parameter der Hämodynamik mittels Monitor (Modell 66 S Hewlett Packard, Böblingen, Deutschland) aufgezeichnet. Über den Femoralarterienkatheter und den Pulmonalarterienkatheter wurden der mittlere arterielle Blutdruck (MAP), der mittlere pulmonalarterielle Druck (PAP), der zentralvenöse Druck (ZVD), der pulmonalarterielle Verschlussdruck (PCWP) und das Herzzeitvolumen (HZV) ermittelt. Der Nullpunkt wurde auf Höhe der mittleren Axillarlinie bei horizontaler Rückenlage definiert. Das HZV wurde mit vier Injektionen von NaCl 0,9% (10 ml bei 1 bis 5 °C) über ein Thermodilutionssystem (Modell 93-600, Baxter Healthcare Corporation, Irvine, CA, USA) bestimmt. Dabei wurden die Messungen zu unterschiedlichen Zeiten des Respirationszyklus durchgeführt.

Zur Bestimmung des pH-Wertes, der Sauerstoff- und Kohlendioxidpartialdrücke im arteriellen und gemischtvenösen Blut (PaO_2, $PaCO_2$ bzw. PvO_2, $PvCO_2$) dienten Standardblutgaselektroden (ABL 505, Radiometer, Kopenhagen, Dänemark). Der Gesamthämoglobingehalt (Hb), die Sauerstoffsättigung, der Methämoglobinspiegel und der Carboxyhämoglobinspiegel wurden mit einem Tierspektrometer (OSM3 Hemoximeter, Radiometer, Kopenhagen, Dänemark) bestimmt. Die Proben wurden anaerob gewonnen und bis zur Bestimmung innerhalb von 5 Minuten auf Eis gelagert.

Die Werte der Blutgasanalysen dienten zur Berechnung von arteriellem (CaO_2), gemischt-venösem (CvO_2) und kapillärem (CcO_2) Sauerstoffgehalt.

Für den Sauerstoffgehalt im arteriellen Blut gilt:

$$\boxed{CaO_2 = (Hb * 1{,}34 * SaO_2) + (PaO_2 * 0{,}0031)}$$

Für den Sauerstoffgehalt im gemischt-venösen Blut gilt die Formel:

$$\boxed{CvO_2 = (Hb * 1{,}34 * SvO_2) + (PvO_2 * 0{,}0031)}$$

Die arteriovenöse Sauerstoffdifferenz errechnet sich aus:

$$\boxed{AvDO_2 = CaO_2 - CvO_2}$$

Der intrapulmonale Rechts-Links-Shunt wurde nach folgender Formel berechnet:

$$\boxed{Qs / Qt = \frac{CcO_2 - CaO_2}{CcO_2 - CvO_2}}$$

Hierbei ist CcO_2 der Sauerstoffgehalt im endkapillären Blut einer idealen Alveole, welche mit 100% Sauerstoff ventiliert wird. Es gilt:

$$\boxed{CcO_2 = (Hb * 1{,}34) + (PAO_2 * 0{,}0031)}$$

Für den alveolären PO_2 gilt:

$$\boxed{PAO_2 = PIO2 - PaCO_2}$$

Hierbei ist der inspiratorische PO_2 bei einer FiO_2 von 1,0 anhand der folgenden Formel 713 mmHg:

$$\boxed{PIO_2 = (760 - 47) * FiO_2}$$

Der arterielle Sauerstofftransport (DO_2) in ml/min ist:

$$\boxed{DO_2 = HZV * CaO_2 * 10}$$

2.5 Histologische Untersuchung

Zur Gewinnung von Gewebeproben wurden alle Tiere seziert und makroskopisch untersucht. Von jedem Lungenlappen (linke Seite: cranialer, caudaler, mittlerer und akzessorischer; rechte Seite: cranialer und caudaler) wurden Gewebeproben von ca. 2 cm mal 5 cm mal 1 cm entnommen und in gepuffertem Formalin über 24 Stunden gelagert, um sie später in Paraffin zu betten. Danach wurden die Schnitte mit Hematoxylin-Eosin (HE), Elastica-van Gieson (EvG) und Perjodsäure-Schiff-Reaktion (PAS) gefärbt. Das histologische Muster wurde semiquantitativ in ein 4-Variablen-System eingeteilt.

Die Variablen basieren auf histologischen Veränderungen und beinhalten:

- Atelektasen (Kollaps der Alveolen)
- ausgetretene Zelltrümmer in den Atemwegen
- Anwesenheit von Entzündungszellen (hauptsächlich neutrophile Granulozyten)
- Ödem

Für jede dieser Variablen wurde eine Skalierung von 0 bis 4 festgelegt, wobei 0 = keine, 1 = minimale, 2 = leichte, 3 = moderate und 4 = schwere Veränderungen bedeutet. Die Summe aller Variablen für die 5 Lungenproben wird als totale Lungenschädigung (total injury score, TIS) für jedes Tier berechnet. Zusätzlich wurde die Dicke der Alveolarwände bestimmt. Die Bilder der histologischen Schnitte wurden mittels digitaler Kamera (WV-CD 130L, Panasonic, Osaka, Japan) auf einem Leitz Aristoplan Mikroskop (Leitz, Bensheim, Deutschland) bei 250-facher Vergrößerung aufgenommen. Die Fotos wurden anschließend auf einem PC (Quadra 660 AV, Apple-Macintosh, Cupertino, CA, USA) mit der öffentlichen Bildbearbeitungssoftware NIH (erhältlich unter: http://rsb.info.nih.gov/nih-image/) analysiert.

2.6 Statistik

Die Ergebnisse werden als arithmetisches Mittel mit Standardabweichung wiedergegeben. Behandlungseffekte mit Perfluorocarbon vor, während und nach der Lavage, bzw. den korrespondierenden Zeitpunkten in der Behandlungsgruppe, werden als Mittelwerte dargestellt. Die gruppenübergreifende statistische Analyse wurde mit Hilfe des non-parametrischen U-Tests nach Mann-Whitney durchgeführt; das Überleben wurde mit dem Log-Rank-Test und den Kaplan-Meier-Überlebenskurven analysiert. Zum Vergleich innerhalb einer Gruppe wurde das Zwei-Wege-ANOVA-Model von Friedman mit den Werten nach Lavage als Referenz herangezogen. Alle Signifikanztests sind zweiseitig und Wahrscheinlichkeiten von $p < 0.05$ oder weniger werden als signifikant bezeichnet.

3 Ergebnisse

Die Konstitution aller Tiere war gleich. Durch ihr Körpergewicht von 30 ± 5 kg wurden die Daten ihrer Hämodynamik und ihres Gasaustausches vergleichbar und verhielten sich in beiden Gruppen vor der Lavage mit insignifikanten Abweichungen identisch (siehe Tabellen 5 und 6).

3.1 Gasaustausch und Hämodynamik

Die Lungenlavage führte in beiden Gruppen zu einem Abfall des PaO_2 (siehe Tabelle 6). Der Spitzendruck, intrapulmonaler Shunt, mittlerer Pulmonalarteriendruck und $PaCO_2$ stiegen nach der Auswaschung des Surfactants in beiden Gruppen an. In der Behandlungsgruppe stieg das HZV nach den Lavagen verglichen mit der Kontrollgruppe signifikant an (siehe Tabellen 5, $p < 0.05$). Die korrespondierenden DO_2-Werte waren dementsprechend in der PFC-Gruppe höher als in der Kontrollgruppe.

Abbildung 3 zeigt die individuellen PaO_2-Werte beider Gruppen bis 8 Stunden nach Induktion des akuten Lungenversagens. Ab der 8. Stunde lebten nur noch zwei Tiere der Behandlungsgruppe. Für den nachfolgenden Zeitraum blieb der Gassaustausch dieser beiden Tiere konstant und verschlechterte sich erst zu ihrem Tod hin nach 12 bzw. 16 Stunden. PLV mit 7,5 ml/kg FC 3280 induzierte einen leichten Anstieg des PaO_2, verglichen mit Werten nach der Lavage. Die Unterschiede zwischen beiden Gruppen erreichten jedoch keine Signifikanz. Die zweite Dosis PFC führte bei 3 Tieren innerhalb der Behandlungsgruppe zu einem weiteren Anstieg des PaO_2, bei den anderen Tieren dieser Gruppe jedoch nicht.

Der DO_2 stieg in der Behandlungsgruppe nach der zweiten Gabe PFC, verglichen mit der Kontrollgruppe, signifikant an (siehe Tabelle 6, $p < 0.05$).

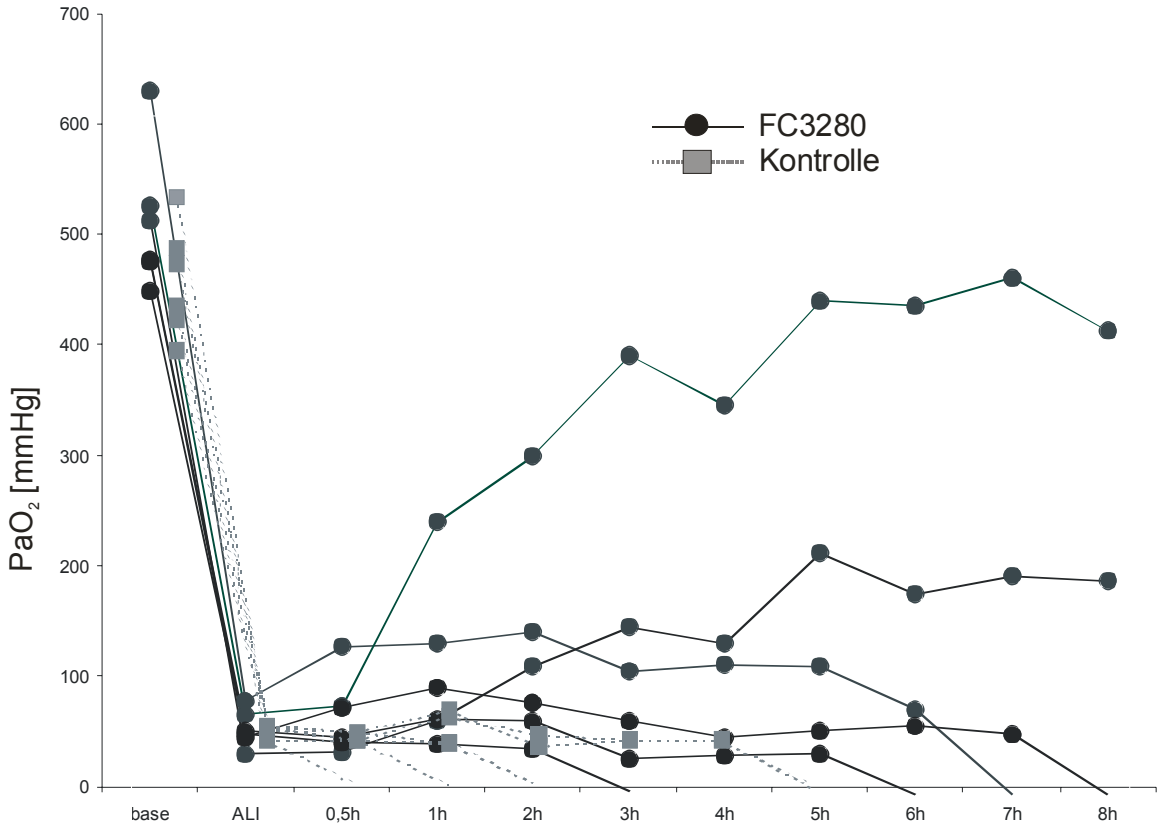

Abbildung 3: Darstellung der individuellen PaO2-Werte, beginnend mit den Ausgangswerten (base). Nach der Lungenschädigung (ALI) und der 2-maligen Applikation von 7,5 ml/kgKG FC 3280 wird die darauf folgende Beobachtungsphase aufgezeigt. Auf die Darstellung der beiden überlebenden Tiere wird verzichtet.

In der nachfolgenden Beobachtungszeit blieben der Gasaustausch und die Hämodynamik bei zwei der drei auf die Behandlung ansprechenden Tiere nach 15 ml/kg FC 3280 zuerst stabil, dagegen verschlechterte sich bei den anderen Tieren und den Kontrolltieren der Gasaustausch binnen der ersten Stunden. Über Hypoxie, Hyperkapnie und Azidose führte dies dann zum Tode (siehe Tabellen 5 und 6).

3.2 Überlebensrate

Die mittlere Überlebenszeit betrug in der Kontrollgruppe 1,8 ± 1,4 (0,1-4) Stunden. In der PFC-Gruppe betrug die Zeit 8,1 ± 4,5 (4-16) Stunden ($p < 0.05$ mit Log-Rank-Test) (siehe Abbildung 4).

Vier Stunden nach Induktion des Lungenversagens lebte in der Kontrollgruppe noch eines von sechs Tieren. In der Behandlungsgruppe lebten noch fünf von sechs Tieren.

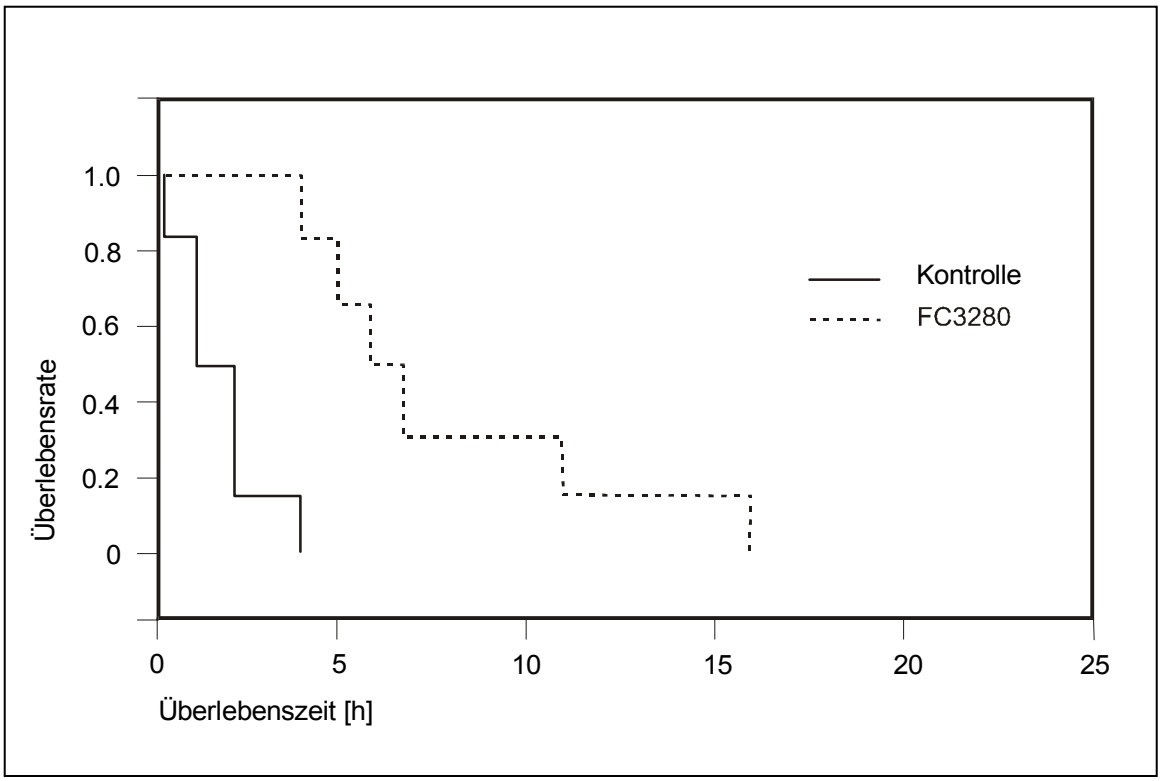

Abbildung 4: **:** Kaplan-Meier-Überlebenskurve der untersuchten Tiere.

3.3 Histologie

Bei der Probengewinnung fanden sich als makroskopische Befunde bei fünf der Kontrolltiere und vier der Behandlungsgruppe eine Rechtsherzdilatation. Bei einem der Kontrolltiere und zwei Tieren der PLV-Gruppe wurde ein Pneumothorax festgestellt.

In Gruppen zeigte die Autopsie eine starke Schädigung der Lunge mit schwerer Verfestigung des Gewebes, ödematöser Schwellung, sowohl interstitiell als auch pulmonal, sowie Atelektasen und hämorrhagischen Bezirken. Dies fand sich besonders lokal in den basalen, posterioren Lungenabschnitten. In diesen Abschnitten lagen aber auch normale oder sogar emphysematische Lungenanteile (siehe Abbildung 5).

In den abhängigen Lungenabschnitten der Behandlungsgruppe fanden sich in den größeren Luftwegen Spiegel von Perfluorocarbon. In der histologischen Aufarbeitung zeigten beide Gruppen Atelektasen im Wechsel mit überdehnten bis emphysematischen Bezirken (siehe Abbildung 5).

Die Alveolarsepten waren durch Ödem und zelluläres Infiltrat verdickt (siehe Abbildung 6). Die Tiere der Behandlungsgruppe (Mittel 5,14 $\pm$ 1,37 μm) hatten im Vergleich zur Kontrollgruppe (Mittel 5,45 $\pm$ 2,11 μm) (n.s.) weniger Atelektasen und etwas dünnere Alveolarsepten.

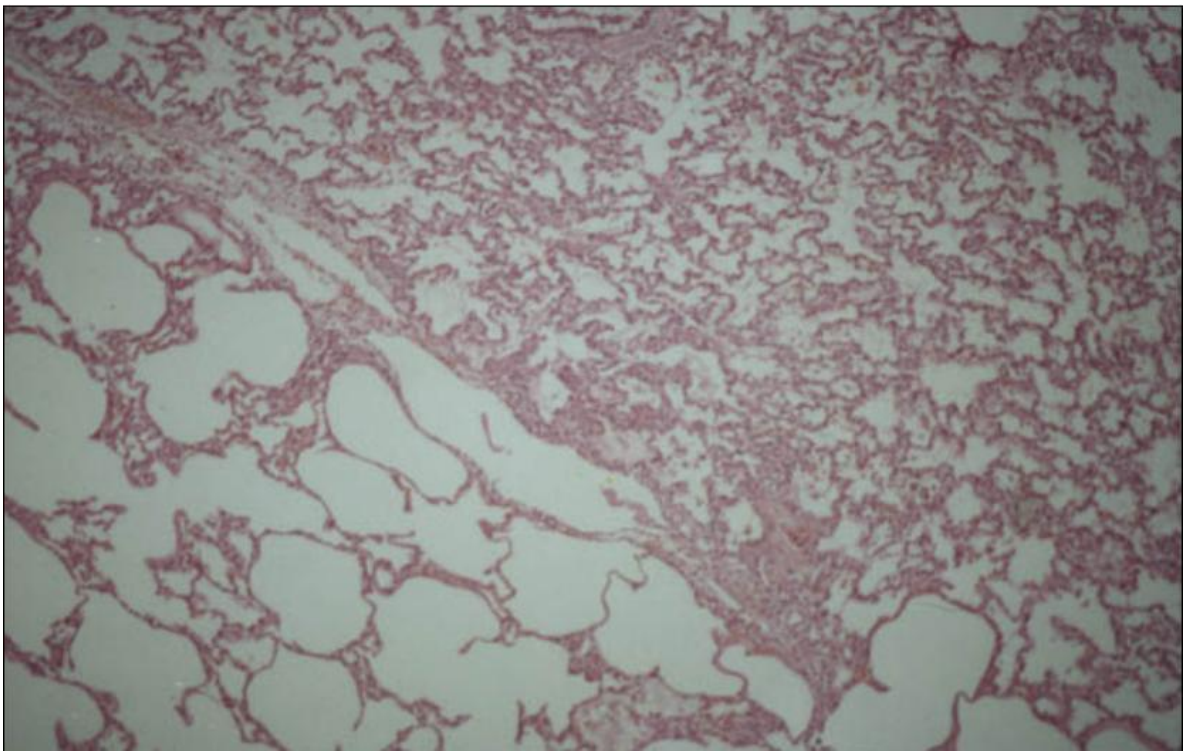

Abbildung 5: Histologischer Schnitt der Lunge eines Kontrolltieres. Hematoxylin-Eosin-Färbung, Vergrößerung 100-fach. Es liegt ein Mischbild von normalen und atelektatischen Lungenarealen vor.

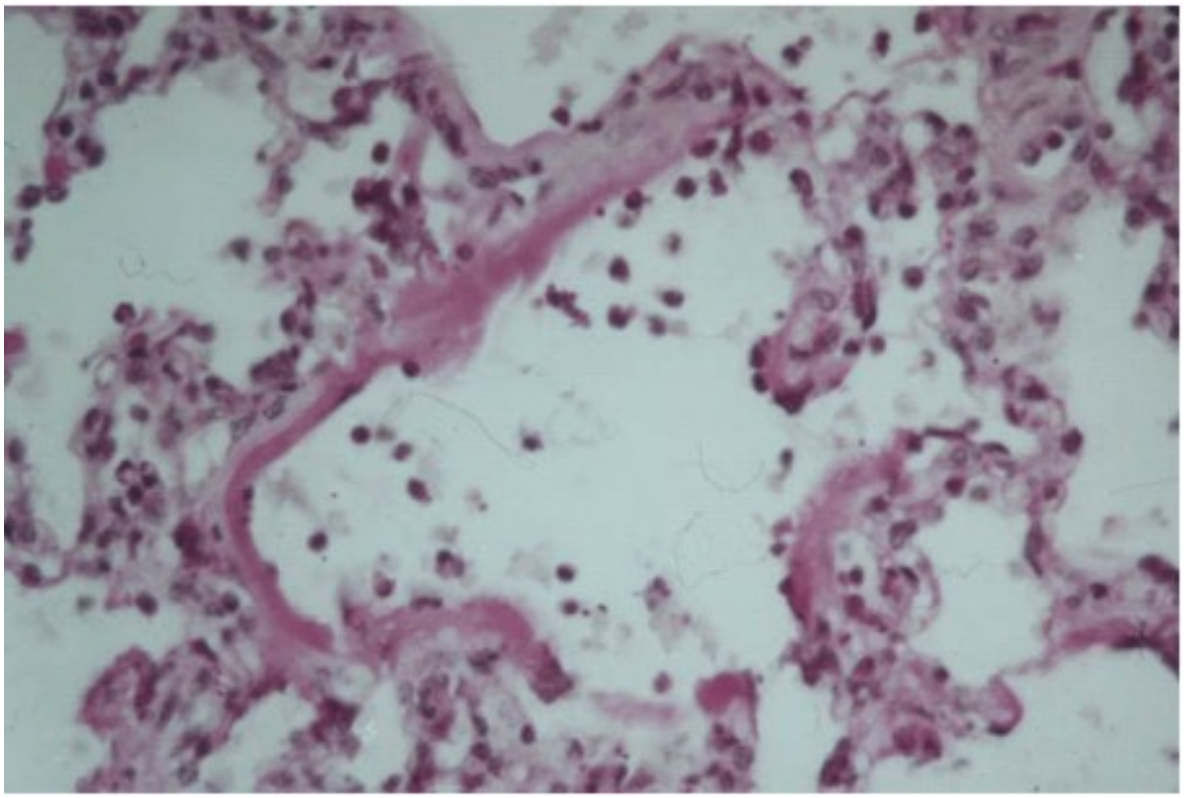

Abbildung 6: **:** Histologischer Schnitt der Lunge eines mit FC 3280 behandelten Tieres. Hematoxylin-Eosin-Färbung, Vergrößerung 400-fach. Man erkennt verdickte Alveolarsepten, hyaline Membranen und inflammatorische Zellen.

Hinsichtlich des inflammatorischen, exsudativen Ödems oder der totalen Schädigungsskala unterschieden sich beide Untersuchungsgruppen nicht (siehe Abbildung 7).

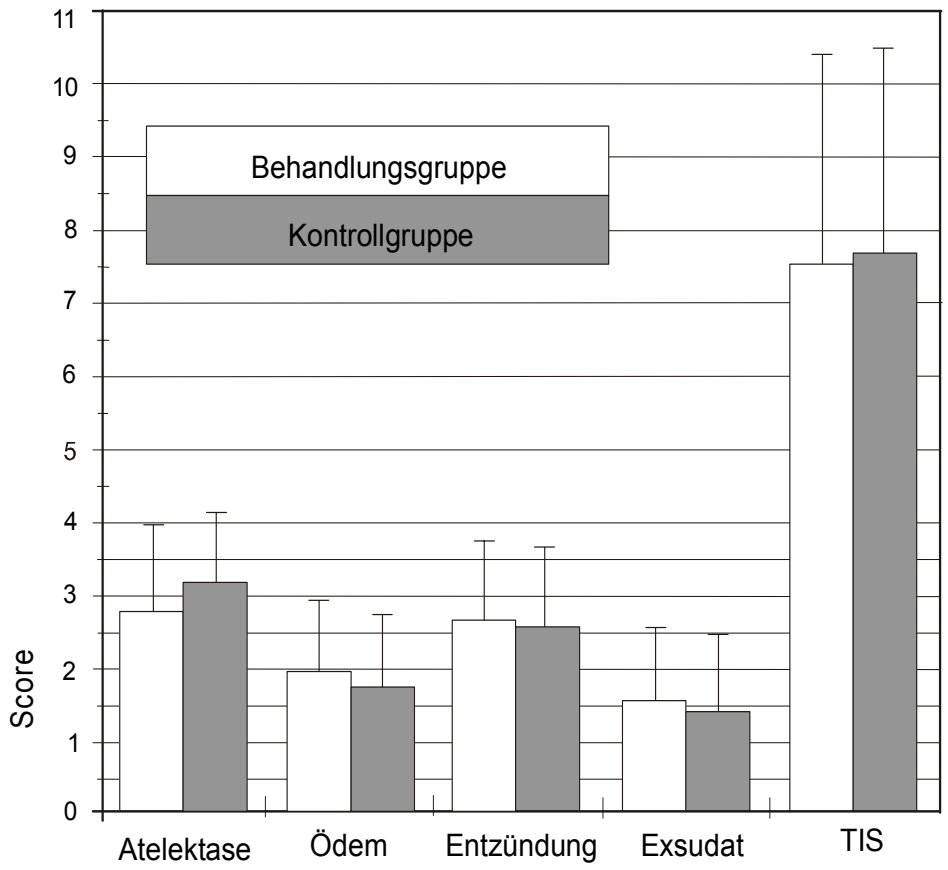

Abbildung 7: **:** Semiquantitative Erfassung der pathologischen Veränderungen der Lungenhistologie bei der Behandlungs- und der Kontrollgruppe. Die mittlere Punktzahl (± SD) sind dem Punktesystem entnommen. TIS = total injury score.

4 Diskussion

Die Ergebnisse unserer Studie zeigen, dass:

1. das Model der Lungenlavage eine bei allen Tieren gleiche Schädigung der Lunge hervorruft, deren Befunde dem Bild des ARDS ähnlich sind

und dass sich mit kleinen Dosen von FC 3280, welche das funktionelle Residualvolumen der Lunge nicht ausfüllen:

2. die Überlebenszeit im Tiermodell des ARDS signifikant verbessern lässt, wobei
3. das individuelle Ansprechen auf die Behandlung unterschiedlich ist.

PLV mit Perfluorocarbonen, in einer Kombination aus Gas- und Flüssigkeitstechnik, bei der eine Gasbeatmung mit konventionellen Zugvolumina auf bereits perfluorocarbongefüllte Lungen durchgeführt wird, ist Mittelpunkt vieler Studien an erwachsenen und frühgeborenen Tieren, sowohl mit als auch ohne experimentelle Lungenschädigung.

Das Perfluorocarbon, welches z. Z. bei Versuchen bezüglich PLV verwendet wird, ist Perflubron (perflorooctylbromid, $C_8F_{17}Br$). In unserer Studie wurde FC 3280, ein hochgereinigtes C_8F_{18} Perfluorocarbon, verwandt. Die Vergleichbarkeit dieser beiden Substanzen bezüglich ihrer Effektivität hinsichtlich Gasaustausch und Lungenmechanik in experimentellem ARDS wurde bereits gezeigt (KAISERS, *et al*. 1996).

In der vorliegenden Studie wurde ein anerkanntes Tiermodell (LACHMANN, *et al.* 1980) genutzt, um die Überlebenszeit, den Gasaustausch und die Hämodynamik nach partieller Flüssigkeitsbeatmung mit FC 3280, einem industriellen Perfluorocarbon, zu evaluieren. Es wurde überzeugend gezeigt, dass die Surfactantauswaschmethode dem pathophysiologischen und morphologischen Bild des ARDS am nächsten kommt (LACHMANN, *et al.* 1982).

In dieser Studie wurde das PFC zu zufälligen Zeiten des Beatmungszyklus über den Endotrachealtubus gegeben. Dabei kann nicht sicher vorhergesagt werden, wie die intrapulmonale Verteilung erfolgt. Ebenso könnte die gewählte Dosis von 15 ml/kg zu gering gewählt sein, um genügend atelektatische Bezirke zu eröffnen. Es liegen wenig Studien über das Residualvolumen von Lungen anästhesierter Schweine nach Lavage vor. WEGENIUS, *et al.* geben einen Wert von ca. 27 ml/kg während Beatmung und einem PEEP von 6 cm H_2O an (WEGENIUS, *et al.* 1996). Die Dosis scheint also das funktionelle Residualvolumen nicht auszufüllen. Dies könnte zu einer seitendifferenten Verteilung führen, wodurch es konsekutiv zu einer Überblähung der weniger gefüllten Lungenhälfte kommen kann. In vielen Studien, die bezüglich PLV durchgeführt wurden, wird wiederholt über klinisch relevante Pneumothoraces berichtet (HIRSCHL, *et al.* 1995; OVERBECK, *et al.* 1996; HIRSCHL, *et al*. 1996). Dies könnte das Auftreten von Pneumothoraces in der Behandlungsgruppe bei zwei Tieren erklären. Bei einem Tier der Kontrollgruppe kam es ebenfalls zu einem Pneumothorax. Aufgrund der geringen Untersuchungszahl lässt sich nur schwer objektivieren, ob ein Unterschied der Häufigkeiten existiert.

Die Verbesserung des Gasaustauschs während PLV ist dosisabhängig und PFC-Dosen von 3 ml/kg haben sich bei Tieren mit einem Körpergewicht von kleiner als 10 kg als effektiv erwiesen. Bei größeren Tieren mit ARDS unter PLV könnte es allerdings aufgrund der größeren Gewichts zu einer inhomogenen Verteilung der Ventilation von abhängigen und nicht abhängigen Lungenbereichen kommen. Deshalb könnten abhängige Bereiche mit einem niedrigen Ventilations/Perfusions-Verhältnis hypoxisch bleiben.

In der vorliegenden Studie resultierte aus den repetitiven Lungenlavagen eine schwere Störung des Gasaustauschs, sowie ein Anstieg des intrapulmonalen Shunts und der rechtsventrikulären Nachlast. Die Ergebnisse zeigten in der Behandlungsgruppe einen tendenziell höheren PaO_2 und

stabilere Kreislaufverhältnisse. Die mittlere Überlebensrate über einen kurzen Beobachtungszeitraum in der PLV-Gruppe war viermal so hoch wie die der Kontrolltiere. Dies ist wahrscheinlich auf eine höhere Sauerstofftransportkapazität der behandelten Tiere während des Versuchs zurückzuführen.

Das HZV und damit auch die DO_2-Werte nach Lavage, jedoch vor Gabe von PFC, waren in der Behandlungsgruppe schon signifikant höher als in der Kontrollgruppe. Dies lässt sich mit individuell unterschiedlichen Reaktionen des Kreislaufes einzelner Tiere auf Hypoxie und Hyperkapnie erklären, obwohl alle Versuchstiere gleicher Konszitution waren. Dieses erhöhte Herzzeitvolumen stellt neben dem Anstieg des PaO_2, welcher jedoch nur zu einem geringen Anteil in die Berechnung des DO_2 eingeht, eine Ursache für die bessere Sauerstofftransportkapazität dar und kann nicht allein auf die Therapie mit PFC zurückgeführt werden.

Der kardiozirkulatorische Zustand der Kontrolltiere verschlechterte sich bei anhaltender arterieller Hypoxie. In der Behandlungsgruppe blieb der DO_2 stabil und erreichte vier Stunden nach der Applikation von FC 3280 Ausgangswerte. Dieser Unterschied im Sauerstoffangebot und somit der Gewebeversorgung vor Anwendung von FC 3280 könnte für die erhöhte Überlebensrate der Behandlungsgruppe mit verantwortlich sein.

Die histologische Begutachtung zeigt in beiden Gruppen eine schwere Lungenschädigung. Obwohl in der PLV-Gruppe die Atelektasen nicht so schwer wiegend und die Dicke der Alveolarsepten niedriger war, zeigte sich in der Schädigungsskala kein Unterschied zur Kontrollgruppe.

Die PaO_2-Werte variierten innerhalb der Behandlungsgruppe, wobei sich bei drei der sechs Tiere ein bemerkenswerter Anstieg des PaO_2 zeigte, bei den anderen drei Tieren jedoch nicht. Unter den auf PFC ansprechenden Tieren hatten zwei noch nach 8 Stunden erhöhte PaO_2-Werte. Durch die Gabe von PFC stieg bei allen Tieren der Behandlungsgruppe der PaO_2 zunächst an. Bei drei der Tiere fiel der PaO_2 30 Minuten nach der zweiten Dosis jedoch wieder ab. Die Vorstellung, dass die hohe Gaslöslichkeit der PFC den Transport von Sauerstoff durch die Flüssigkeitssäule während PLV ermöglicht, konnte in einer Studie von MAX, *et al.* nicht bestätigt werden (MAX, *et al.* 2000). Sie führten den Anstieg des PaO_2 auf den initial gelösten Sauerstoff zurück, da bereits nach 30 min nach Gabe des PFC der SaO_2 signifikant abfiel. Dies gleicht sich mit den Ergebnissen dieser Studie.

Durch den im Vergleich zu Perflubron etwa 10 mal höheren Gasdruck von FC 3280 kann auch ein beachtlicher Teil an Abatmung des Flüssigkeitsfilms vermutet werden. In vorangegangenen Studien über Kaninchen mit Surfactantmangel (KAISERS, *et al.* 1996), wird stündlich eine Dosis von $4{,}0 \pm 3{,}1$ ml/kg FC 3280 benötigt, um den Verlust über die Atmung auszugleichen und den Gasaustausch stabil zu halten. Die Abatmung könnte ein Grund dafür sein, dass die Wirkung bei den anfänglich gut auf PFC ansprechenden Tieren wieder nachließ und 16 Stunden nach Induktion des Lungenversagens keines mehr von ihnen lebte.

In beiden Gruppen wurden während des Versuchs mittlere pH-Werte unter 7,30 gemessen. Dabei lag der PCO_2 im Mittel bei 60 mmHg oder höher. Eine Hyperkapnie wird unter PLV beobachtet (SAGA, *et al.* 1973). Im Gegensatz zu anderen Studien (LEACH, *et al*. 1993; HIRSCHL, *et al.* 1995), die über eine gute CO_2-Elimination während PLV berichteten, konnte kein signifikanter Abfall des $PaCO_2$ mit kleinen Dosen FC 3280 erreicht werden. Anders als in den meisten veröffentlichten Studien wurde die Beatmung nicht an die erhöhten $PaCO_2$-Werte angepasst (LEACH, *et al.* 1993, LEACH, *et al.* 1995), wie das beim Menschen mit ARDS üblich ist. Darauf wird die respiratorische Azidose während der Versuche zurückzuführen sein.

Eine metabolische Komponente durch Laktat wurde unter PLV ebenfalls berichtet (TÜTÜNCÜ, *et al.* 1993) und könnte an der Entstehung einer Azidose beteiligt sein. Dies wird auf Veränderungen in der Organdurchblutung zurückgeführt. Laktat oder Ketokörper wurden in der Versuchsreihe jedoch nicht gemessen.

Während ARDS führt die inhomogene Verteilung von Oberflächenspannung reduzierenden Flüssigkeiten zu ungleicher Alveolendehnung mit Arealen hoher Oberflächenspannung und endexspiratorischem Kollaps (LEWIS, *et al.* 1993). Perfluorocarbone sind für ihre Eigenschaft bekannt, eine niedrige, aber konstante Oberflächenspannung zu besitzen. Daher können dünne Schichten dieser Substanz die Compliance der Alveolen, durch Reduktion der Spannung an der Luft-Flüssigkeitsgrenze, verbessern. Dieser Film verhindert aber nicht, dass die Alveolen endexspiratorisch kollabieren. Dies trifft wahrscheinlich auf geringe Dosen PFC zu, bei denen nur wenige basale Alveolen gefüllt sind. In diesem Fall wäre der eingestellte PEEP nicht ausreichend, um die erhöhten Retraktionskräfte auszugleichen, was zu Scherkräften an der Alveolarwand führen würde, mit der Gefahr einer Ruptur und folgendem Pneumothorax (PIERSON 1988).

Weitere Studien werden nötig, um den Einfluss von Perfluorocarbonen auf die Entstehung von Pneumothoraces während experimenteller Lungenschädigung zu klären.

Derzeitige Konzepte in der Behandlung von ARDS bedienen sich primär unterstützender Maßnahmen, um den Gasaustausch, die Organperfusion und den aeroben Stoffwechsel aufrechtzuerhalten, während sich die Lungenschädigung bessert (KOLLEF, *et al.* 1995). In Zukunft müssen weitere Tierversuche folgen, um Erkentnisse bezüglich der Wechselwirkung mit dem endogenen Surfactantsystem (TÜTÜNCÜ, *et al.* 1996), der Toxizität von PFC und der Kompatibilität mit anderen Medikamenten in der Behandlung von ARDS (KAISERS, *et al.* 1997) zu gewinnen.

Flüssigkeitsbeatmung als PLV oder TLV eröffnet experimentelle und therapeutische Möglichkeiten auf dem Gebiet der Lungenfunktion. Aufgrund ihrer Struktur sind Perfluorocarbone für den Transport auch anderer Gase und Medikamente geeignet. Es gibt erste tierexperimentelle Ergebnisse über die pulmonale Anwendung von vasoaktiven Substanzen und Gentamycin, über das Medium Perfluorocarbon und die Kombination von Perfluorocarbonen mit Stickstoffmonoxid (NO) (KAISERS, *et al.* 1997; HOUMES, *et al.* 1997; WOLFSON, *et al.* 1991). Auch die Kombination von PLV mit Lagerungsmaßnahmen führt zu einer signifikant additiven Verbesserung der Oxygenierung (MAX, *et al.* 1999), ebenso wie PLV mit PEEP bis 1,5 kPa (KAISERS, *et al.* 1998). Die Hinzugabe von Surfactant vor der PLV führte in einer anderen Studie allerdings zu einer Verschlechterung des Gasaustauschs (MERZ, *et al.* 2000).

Zusammenfassend zeigt unsere Studie, dass sich die Kurzzeitüberlebensrate mit kleinen Dosen von FC3280 in experimentellem ARDS im Mittel um 6,3 Stunden verbessern lässt. Es starben jedoch alle Tiere dieser Versuchsreihe innerhalb von 16 Stunden an schwerer Hypoxie, Hyperkapnie oder an einem Pneumothorax, wobei die Behandlungs- und Kontrollgruppe keinen Unterschied in der Schädigungsskala aufwiesen. Dies ist auf die schwere und andauernde Schädigung durch die Surfactantauswaschmethode zurückzuführen.

Die Überlebenszeit der Behandlungsgruppe ist signifikant verlängert, womit sich die Hypothese dieser Arbeit bestätigt.

Für die individuellen Unterschiede in der Behandlungsgruppe im Ansprechen auf FC 3280 konnten Gründe wie Pneumothoraces bei zwei Tieren oder der Wirkungsverlust nach Ausschöpfen des initial gelösten Sauerstoff aus dem PFC gefunden werden.

Es ist ungeklärt wie sich die Behandlung mit Perfluorocarbonen langfristig auf Patienten auswirkt. PFC bestehen aus reaktionsträgen Molekülen und es wird angenommen, dass sie keine Verbindungen eingehen. Es fehlen aber Langzeitbeobachtungen.

In weiteren Studien muss geklärt werden, wie diese Probleme gemindert werden können.

5 Zusammenfassung

Die partielle Flüssigkeitsbeatmung (PLV) mit PFC ist eine tierexperimentelle und auch am Patienten angewandte Methode zur Behandlung des ARDS. In dieser Arbeit wurde die PLV in einem Tierversuch des Lungenversagens mittels Lungenlavage angewandt. In der vorliegenden Arbeit wird beschrieben, wie intrapulmonal stufenweise per Instillation gegebenes, hochgereinigtes Perfluorocarbon (FC 3280) die Hämodynamik, die Lungenfunktion und die Überlebenszeit bei ARDS im Tierexperiment beeinflusst.

An zwölf anästhesierten Schweinen mit einem Körpergewicht von 30 $\pm$ 5 kg wurde eine prospektive, randomisierte und kontrollierte Studie durchgeführt. Bei den Tieren wurde durch wiederholte Lavagen mit warmem Kochsalz ein Surfactantmangel erzeugt, was bei standardisierter Beatmung zu einem PaO_2 von 52 $\pm$ 12 mmHg bei einer FiO_2 von 1.0 führte. Anschließend wurden sechs Tiere mit partieller Flüssigkeitsbeatmung (PLV) durch zweimalige Applikation von 7,5 ml/kgKG FC 3280 im Abstand von 30 Minuten behandelt (Behandlungsgruppe). In der Kontrollgruppe erhielten 6 Tiere keine weitere Therapie. Die Hämodynamik und der Gasaustausch wurden alle 30 Minuten nach Gabe des PFC kontrolliert. Das Intervall der Blutgasanalysen wurde nach 60 Minuten auf stündlich verlängert. Die Analysen und das kontinuierliche invasive Monitoring in beiden Gruppen wurde bis zum Tode fortgeführt.

Bei allen Versuchstieren resultierte aus den Lavagen eine schwere Lungenschädigung. In der histologischen Begutachtung zeigten beide Gruppen einen gleichen Schädigungsgrad. In der Behandlungsgruppe lag der PaO_2 nach 7,5 ml/kgKG PFC bei 67 $\pm$ 33 mmHg und nach insgesamt 15 ml/kgKG bei 106 $\pm$ 74 mmHg. Drei der Tiere sprachen dabei gut auf die Therapie an. Bei ihnen konnten beachtliche Verbesserungen in der Sauerstoffversorgung gezeigt werden. So verbesserte sich der PaO_2 von 62 mmHg auf 450 mmHg bei einem der Tiere, welches gut auf PLV ansprach. In der Kontrollgruppe blieb der Gasaustausch jedoch unverändert. Die hämodynamischen Parameter verhielten sich während der ersten 6 Stunden stabil in der Behandlungsgruppe während sich bei den Kontrolltieren die Verhältnisse zunehmend verschlechterten. In der Behandlungsgruppe lag das Mittel der Überlebenszeit bei 8,2 $\pm$ 4,5 Std. und bei 1,8 $\pm$ 1,4 Std. in der Kontrollgruppe ($p < 0,05$).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die partielle Flüssigkeitsbeatmung mit Perfluorocarbon nicht bei allen Tieren im experimentellem Lungenversagen durch Lavage die arteriellen Oxygenierung bessert. Jedoch auch die Tiere die keinen Anstieg des PaO_2 zeigten, lebten länger als die Kontrolltiere. Somit zeigt die verbesserte Überlebenszeit durch PLV einen positiven Effekt in der Behandlung des akuten Lungenversagens.

Anhang

Tabellenverzeichnis:

Tabelle 5: Hämodynamik der Kontroll- und Behandlungsgruppe Seite 38

Tabelle 6: Gasaustausch der Kontroll- und Behandlungsgruppe Seite 39

Formelverzeichnis und Abkürzungen

Formelzeichen	Benennung	Einheit
$AaDO_2$	Arterio-alveoläre Sauerstoffdifferenz	ml/dl
$AvDO_2$	Arteriovenöse Sauerstoffdifferenz	ml/dl
CaO_2	Arterieller Sauerstoffgehalt	ml/dl
CcO_2	Alveolärer Sauerstoffgehalt	ml/dl
CvO_2	Gemischt-venöser Sauerstoffgehalt	ml/dl
C_{dyn}	Dynamische Compliance	ml/cmH_2O
C_{stat}	Statische Compliance	ml/cmH_2O
DO_2	Sauerstofftransportkapazität	ml/min
HbO_2	Hämoglobinsauerstoffsättigung	%
PaO_2	Arterieller Sauerstoffpartialdruck	mmHg
$PaCO_2$	Arterieller Kohlendioxidpartialdruck	mmHg
PvO_2	Venöser Sauerstoffpartialdruck	mmHg
$PvCO_2$	Venöser Kohlendioxidpartialdruck	mmHg
Qs/Qt	Intrapulmonaler Shunt	-
SaO_2	Arterielle Sauerstoffsättigung	%
SvO_2	Venöse Sauerstoffsättigung	%
SVR	Systemischer Gefäßwiderstand	$Dyn*cm*sec^{-5}$

ARDS	Syndrom des akuten Lungenversagens
CO_2	Kohlendioxid
cGMP	zytosolische Guanylatcyclase
cSt	centiStoke
EVLW	extravasales Lungenwasser
ECMO	extrakorporale Membranoxigenierung
FiO_2	inspiratorischer Sauerstoffanteil
Hb	Hämoglobin
HZV	Herzzeitvolumen
MAP	mittlerer arterieller Druck
MPAP	mittlerer pulmonalarterieller Druck
NO	Stickoxid
MPAP	mittlerer pulmonalarterieller Druck
PAP	pulmonalarterieller Druck
PIP	Beatmungsspitzendruck
PCWP	pulmonalkapillärer Verschlussdruck
PEEP	positiver endexspiratorischer Atemwegsdruck
PFC	Perfluorocarbon
PLV	partielle Flüssigkeitsbeatmung
TLV	totale Flüssigkeitsbeatmung
ZVD	zentralvenöser Druck

Tabelle 5: Hämodynamik der Kontroll- und Behandlungsgruppe

Gruppen	Ausgangswerte	Lungenschaden	7,5 ml/kg	15ml/kg	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h
HF (1/min)									
K	115 ± 19	150 ± 20	151 ± 36	148 ± 70	147 (n=2)				
FC	128 ± 19	139 ± 13	141 ± 18	149 ± 25	153 ± 29	154 ± 33	141 ± 29	129 ± 21	113 ± 19
MAP (mmHg)									
K	97 ± 14	81 ± 22	65 ± 11	66 ± 8	63 (n=2)				
FC	104 ± 24	93 ± 10	95 ± 21	98 ± 23	91 ± 27	86 ± 28	83 ± 20	79 ± 29	185 ± 39
MPAP (mmHg)									
K	24 ± 7	41 ± 11	36 ± 6	39 ± 9	37 (n=2)				
FC	21 ± 5	35 ± 5	36 ± 4	37 ± 3	38 ± 4	34 ± 10	34 ± 12	36 ± 9	36 ± 10
ZVD (mmHg)									
K	11 ± 5	13 ± 4	10 ± 2	12 ± 4	14 (n=2)				
FC	8 ± 4	10 ± 3	10 ± 7	9 ± 3	10 ± 3	11 ± 4	12 ± 5	12 ± 5	15 ± 4
PCWP (mmHg)									
K	10 ± 6	13 ± 3	11 ± 2	9 ± 2	8 (n=2)				
FC	9 ± 5	13 ± 4	14 ± 5	15 ± 5	14 ± 5	14 ± 4	14 ± 5	13 ± 5	12 ± 2
HZV (1/mim)									
K	4,1 ± 1,5	4,5 ± 1,8	4,3 ± 2,5	2,7 ± 0,6	2,4 (n=2)				
FC	5,1 ± 0,9	6,5 ± 1,4*	6,6 ± 4,5	6,5 ± 1,7*	6,1 ± 1,1	6,2 ± 1,6	5,7 ± 2,8	5,3 ± 1,4	5,3 ± 0,7
SVR (dyn*sec*cm^{-5})									
K	1780 ± 764	1525 ± 686	1447 ± 824	1912 ± 494	1947 (n=2)				
FC	1461 ± 446	1052 ± 245	1091 ± 441	1144 ± 477	1113 ± 520	1011 ± 518	1108 ± 471	1101 ± 739	1089 ± 601

Die Werte sind Mittelwerte ± SD, K = Kontrolle, FC = FC 3280 Behandlungsgruppe, HF = Herzfrequenz, MAP = mittlerer arterieller Blutdruck, MPAP = mittlerer pulmonalarterieller Blutdruck, ZVD = zentraler Venendruck, PCWP = pulmonalkapillarer Verschlußdruck, HZV = Herzzeitvolumen, SVR = systemischer Gefäßwiderstand, * = statistisch unterschiedlich im Vergleich zur Kontrollgruppe ($p<0,05$).

Tabelle 6: Gasaustausch der Kontroll- und Behandlungsgruppe

Gruppen	Ausgangswerte	Lungenschaden	7,5 ml/kg	15ml/kg	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h
Hb (g/dl)									
K	10 ± 1	10 ± 1	10 ± 1	10 ± 1	10 (n=2)				
FC	10 ± 1	10 ± 1	10 ± 1	10 ± 1	10 ± 1	10 ± 1	10 ± 1	10 ± 1	10 ± 1
pH									
K	7,41 ± 0,08	7,18 ± 0,11	7,19 ± 0,18	7,17 ± 0,13	7,17 (n=2)				
FC	7,43 ± 0,04	7,27 ± 0,12	7,27 ± 0,11	7,25 ± 0,15	7,27 ± 0,14	7,22 ± 0,11	7,19 ± 0,13	7,20 ± 0,12	7,12 ± 0,12
HbO_2 (%)									
K	98 ± 1	66 ± 15	77 ± 20	65 ± 15	65 (n=2)				
FC	99 ± 1	65 ± 33	74 ± 24	81 ± 18	86 ± 12*$	84 ± 20	85 ± 26	97 ± 4	91 ± 8
PaO_2 (mmHg)									
K	456 ± 48	51 ± 8	49 ± 3	56 ± 17	52 (n=2)				
FC	510 ± 63	54 ± 16	67 ± 33	106 ± 74	121 ± 94	146 ± 99	133 ± 125	170 ± 165	183 ± 174
$PaCO_2$ (mmHg)									
K	39 ± 4	66 ± 28	62 ± 24	63 ± 6	61 (n=2)				
FC	43 ± 4	61 ± 14	61 ± 15	64 ± 18	65 ± 20	65 ± 27	62 ± 27	60 ± 39	60 ± 40
PIP (cmH_2O)									
K	22 ± 5	38 ± 4	39 ± 4	38 ± 3	38 (n=2)				
FC	23 ± 4	35 ± 4	35 ± 4	35 ± 4	38 ± 6	40 ± 6$	38 ± 5$	36 ± 3	36 ± 6
C_{dyn} (ml/cmH_2O)									
K	22 ± 5	11 ± 2	10 ± 1	9 ± 1	10 (n=2)				
FC	23 ± 9	11 ± 2	12 ± 4	12 ± 2	12 ± 3	11 ± 2	12 ± 2	12 ± 1	11 ± 1
Q_s/Q_t (%)									
K	16 ± 6	66 ± 19	69 ± 20	64 ± 24	69 (n=2)				
FC	14 ± 5	64 ± 26	57 ± 25	52 ± 23	44 ± 25	42 ± 30	44 ± 36	29 ± 28	26 ± 23
DO_2 (ml/min)									
K	621 ± 268	402 ± 131	427 ± 178	253 ± 106	199 (n=2)				
FC	830 ± 132	631 ± 131*	684 ± 182	734 ± 212*	706 ± 159	622 ± 178	840 ± 119	722 ± 60	742 ± 66

Daten sind Mittelwerte ± SD, K = Kontrolle, FC = FC 3280 Behandlungsgruppe, HbO_2 = Hämoglobinsauerstoffsättigung, PaO_2 = arterieller Sauerstoffpartialdruck, $PaCO_2$ = arterieller Kohlendioxidpartialdruck, PIP = Beatmungsspitzendruck, C_{dyn} = dynamische Compliance, Q_s/Q_t = intrapulmonaler Shunt, DO_2 = systemische Sauerstofftransportkapazität, * = statistisch signifikant zur Kontrolle ($p<0,05$), $ = statistischer Unterschied innerhalb einer Gruppe durch ANOVA ($p<0,05$), wobei die Lungenschädigung (nach Lavage) als Referenz dient.

Literaturverzeichnis

Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, et al.: Effect of protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 1998;338:347-354.

Annane D, Sebille V, Charpentier C, et. al.: Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. JAMA 2002;288:862-71.

Artigas A, Bernard GR, Carlet J, et al.: The American-European Consensus Conference on ARDS, Part 2. Intensive Care Med 1998;24:378-98.

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

Bernard Gr, Artigas A, Brigham KL, et al.: Report of the American-European Consensus Conference on Acute Respiratory Distress Syndrome: Definitions, Mechanisms, Relevant Outcomes, and Clinical Trial Coordination. J Crit Care 1994;9:72-81.

Bernard GR, Luce JM, Sprung CL, et al.: High dose corticosteroids in patients with the adult respiratory distress syndrome. New Engl J Med 1987;317:1565-70.

Bernard GR, Wheeler AP, Arons MM, Morris PE, Paz HL, Russell JA, Wright PE: A trial of antioxidants N-acetylcysteine and procysteine in ARDS. The Antioxidant in ARDS Study Group. Chest 1997;112:165-172.

Bersten AD, Edibam C, Hunt T, Moran J; Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group: Incidence and mortality of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome in three Australian States. Am J Respir Crit Care Med 2002;165:443-8.

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

Clark LC Jr, Gollan F: Survival of mammals breathing organic liquids equilibrated with oxygen at atmospheric pressure. Science 1966;730:1755-6.

Dellinger RP, Zimmerman JL, Taylor RW, Straube RC: Placebo and inhaled of nitric oxide mortality the same in ARDS clinical trial. Crit Care Med 1998;26:619.

Ferring M, Vincent JL: Is outcome from ARDS related to the severity of respiratory failure? Eur Respir J 1997;10:1297-300.

Fuhrman BP, Paczan PR, DeFrancisis M: Perfluorocarbon-associated gas exchange. Crit Care Med 1991;19:712-22.

Gadek JE, DeMichele SJ, Karlstad MD, et al.: Effect of enteral feeding with icosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants in patients with acute respiratory distress syndrome. Enteral Nutrition in ARDS Study Group. Crit Care Med 1999;27:1409-1420.

Gattinoni L, Tognoni G, Pesenti A, et al.: Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure. N Engl J Med 2001;345:568-73.

Gauger PG, Pranikoff T, Schreiner RJ, Moler FW, Hirschl RB: Initial experience with partial liquid ventilation in pediatric patients with the acute respiratory distress syndrome. Crit Care Med 1996;24:16-22.

Gerlach H, Keh D, Semmerow A, Busch T, Lewandowski K, Pappert DM, Rossaint R, Falke KJ: Dose-response characteristics during long-term inhalation of nitric oxide in patients with severe acute respiratory distress syndrome: a prospective,randomized, controlled study. Am J Respir Crit Care Med 2003;167:1008-15.

Geyer RP, Monroe RG, Taylor K: Survival of rats having red cells totally replaced by emulsified fluorocarbon. Fed Proc 1968;27:384-387.

Geyer RP, Taylor K, Duffett EB, Eccles R: Successful complete replacement of the blood of living rats with artificial substitutes. Fed Proc 1973;32:927.

Goss CH, Brower RG, Hudson LD, Rubenfeld GD; ARDS Network: Incidence of acute lung injury in the United States. Crit Care Med 2003;31:1607-11.

Gross GW, Greenspan JS, Fox WW, Rubenstein SD, Wolfson MR, Shaffer TH: Use of liquid ventilation with perflubron during extracorporeal membrane oxygenation: chest radiographic appearances. Radiology 1995;194:717-20.

Hallman M, Spragg R, Harrell JH, Moser KM, Gluck L: Evidence of lung surfactant abnormality in respiratory failure. Study of bronchoalveolar lavage phospholipids, surface activity, phospholipase activity, and plasma myoinositol. J Clin Invest 1982;70:673-83.

Hirschl RB, Croce M, Gore D, Wiedemann H, Davis K, Zwischenberger J, Bartlett RH: Prospective, randomized, controlled pilot study of partial liquid ventilation in adult acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med 2002;165:781-7.

Hirschl RB, Merz SI, Montoya JP, Parent A, Wolfson MR, Shaffer TH, Bartlett RH: Development and application of a simplified liquid ventilator. Crit Care Med 1995;23:57-63.

Hirschl RB, Tooley R, Parent AC, Johnson K, Bartlett RH: Improvement of gas exchange, pulmonary function, and lung injury with partial liquid ventilation. A study model in a setting of severe respiratory failure. Chest 1995;108:500-8.

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

Hirschl RB, Pranikoff T, Gauger P, Schreiner RJ, Dechert R, Bartlett RH: Liquid ventilation in adults, children, and full-term neonates. Lancet 1995;346:1201-2.

Holter JF, Weiland JE, Pacht ER, Gadek JE, Davis WB: Protein permeability in the adult respiratory distress syndrome. Loss of size selectivity of the alveolar epithelium. J Clin Invest 1986;78:1513-22.

Houmes RJ, Hartog A, Verbrugge SJ, Bohm S, Lachmann B: Combining partial liquid ventilation with nitric oxide to improve gas exchange in acute lung injury. Intensive Care Med 1997;23:163-9.

Jardin F, Fellahi JL, Beauchet A, Vieillard-Baron A, Loubieres Y, Page B: Improved prognosis of acute respiratory distress syndrome 15 years on. Intensive Care Med 1999;25:936-941.

Jackson JC, Standaert TA, Truog WE, Hodson WA: Full-tidal liquid ventilation with perfluorocarbon for prevention of lung injury in newborn non-human primates. Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol 1994;22:1121-32.

Johannigman JA, Campbell RS, Davis K Jr, Hurst JM: Combined differential lung ventilation and inhaled nitric oxide therapy in the management of unilateral pulmonary contusion. J Trauma 1997;42:108-11.

Johnston CJ, Rubenfeld GD, Hudson LD: Effect of age on the development of ARDS in trauma patients. Chest 2003;124:653-9.

Jolliet P, Bulpa P, Ritz M, Ricou B, Lopez J, Chevrolet JC: Additive beneficial effects of the prone position, nitric oxide, and almitrine bismesylate on gas exchange and oxygen transport in acute respiratory distress syndrome. Crit Care Med 1997;25:786-94.

Kaisers U, Kuhlen R, Keske U, Sommerer A, Mohnhaupt A, Falke KJ, Rossaint R: Superimposing

positive end-expiratory pressure during partial liquid ventilation in experimental lung injury. Eur Respir J 1998;10:1035-42.

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

Kaisers U, Max M, Schnabel R, et al.: Partial liquid ventilation with FC 3280® in experimental respiratory distress syndrome: Doses dependent improvement of gas exchange and lung mechanics. Appl Cardiopulm Pathophysiol 1996;6:163-70.

Kaisers U, Rossaint R: Nitric oxide in partial liquid ventilation: better matching ventilation to perfusion in ARDS? Intensive Care Med 1997;23:139-40.

Koch T, Ragaller M, Haufe D, Hofer A, Grosser M, Albrecht DM, Kotzsch M, Luther T: Perfluorohexane attenuates proinflammatory and procoagulatory response of activated monocytes and alveolar macrophages. Anesthesiology 2001;94:101-9.

Kolla S, Awad SS, Rich PB, Schreiner RJ, Hirschl RB, Bartlett RH: Extracorporeal life support for 100 adult patients with severe respiratory failure. Ann Surg 1997;226:544-64.

Kollef MH, Schuster DP: The acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 1995;332:27-37.

Kolobow T, Moretti MP, Fumagalli R, Mascheroni D, Prato P, Chen V, Joris M: Severe impairment in lung function induced by high peak airway pressure during mechanical ventilation. An experimental study. Am Rev Respir Dis 1987;135:312-5.

Kopp R, Kuhlen R, Max M, Rossaint R: Evidence-based medicine in the therapy of acute respiratory distress syndrome. Intensive Care Med 2002;28:244-255.

Krafft P, Fridrich P, Pernerstorfer T, Fitzgerald RD, Koc D, Schneider B, Hammerle AF, Steltzer H: The acute respiratory distress syndrome: definitions, severity and clinical outcome. An analysis of 101 clinical investigations. Intensive Care Med 1996;22:519-529.

Krishnan JA, Brower RG: High-frequency ventilation for acute lung injury and ARDS. Chest 2000;118:795-807.

Kylstra JA, Tissing MO, van der Maen A: Of mice as fish. Trans Am Soc Artif Intern Organs 1962;8:378.

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.

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

Leach CL, Holm B, Morin FC 3rd, Fuhrman BP, Papo MC, Steinhorn D, Hernan LJ: Partial liquid ventilation in premature lambs with respiratory distress syndrome: efficacy and compatibility with exogenous surfactant. J Pediatr 1995;126:412-20.

Leach CL, Greenspan JS, Rubenstein SD, Shaffer TH, Wolfson MR, Jackson JC, DeLemos R, Fuhrman BP: Partial liquid ventilation with perflubron in premature infants with severe respiratory distress syndrome. The LiquiVent Study Group. N Engl J Med 1996;335: 761-7.

Leach CL, Fuhrman BP, Morin FC 3rd, Rath MG: Perfluorocarbon-associated gas exchange (partial liquid ventilation) in respiratory distress syndrome: a prospective, randomized, controlled study. Crit Care Med 1993;21:1270-8.

Lewandowski K, Metz J, Deutschmann C, Preiss H, Kuhlen R, Artigas A, Falke KJ: Incidence, severity, and mortality of acute respiratory failure in Berlin, Germany. Am J Respir Crit Care Med 1995;151:1121-5.

Lewandowski K, Rossaint R, Pappert D, 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.

Lewis JF, Brackenbury A: Role of exogenous surfactant in acute lung injury. Crit Care Med 2003;31:324-8.

Lewis JF, Jobe AH: Surfactant and the adult respiratory distress syndrome. Am Rev Respir Dis 1993;147:218-33

Lowe CA, Shaffer TH: Pulmonary vascular resistance in the fluorocarbon-filled lung. J Appl Physiol 1986;60:154-59.

Lowe KC: Perfluorocarbons as a oxygen-transport fluids. Comp Biochem Physiol A 1987;7:825-38.

Luhr OR, Antonsen K, Karlsson M, Aardal S, Thorsteinsson A, Frostell CG, Bonde J: Incidence and mortality after acute respiratory failure and acute respiratory distress syndrome in Sweden, Denmark and Iceland. The ARF Study Group. Am J Respir Crit Care Med 1999;159:1849-61.

Lundin S, Mang H, Smithies M, Stenqvist O, Frostell C: Inhalation of nitric oxide in acute lung injury: results of a European multicentre study. Intensive Care Med 1999;25:911-19.

Marinelli WA, Weinert CR, Gross CR, Knoedler JP Jr, Bury CL, Kangas JR, Leatherman JW: Right heart catheterization in acute lung injury: an observational study. Am J Respir Crit Care Med 1999;160:69-76.

Max M, Kuhlen R, Lopez F, Reyle-Hahn SM, Baumert JH, Rossaint R: Combining partial liquid ventilation and prone position in experimental acute lung injury. Anesthesiology 1999;91:796-803.

Max M, Kuhlen R, Dembinski R, Rossaint R: Time-dependency of improvements in arterial oxygenation during partial liquid ventilation in experimental acute respiratory distress syndrome. Crit Care 2000;4:114-9.

McIntyre RC Jr, Pulido EJ, Bensard DD, Shames BD, Abraham E: Thirty years of clinical trial in acute respiratory distress syndrome. Crit Care Med 2000;28:3314-31.

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

Merz U, Kellinghaus M, Haeusler M, Pakrawan N, Klosterhalfen B, Hoernchen H: Partial liquid ventilation with surfactant. Effects on gas exchange and lung pathology in surfactant–depleted piglets. Intensive Care Med 2000;26:109-16.

Metnitz PG, Bartens C, Fischer M, Fridrich P, Steltzer H, Druml W: Antioxidant status in patients with acute respiratory distress syndrome. Intensive Care Med 1999;25:180-185.

Michael JR, Barton RG, Saffle JR, et al.: Inhaled nitric oxide versus conventional therapy: effect on oxygenation in ARDS. Am J Respir Crit Care Med. 1998;157:1372-80.

Modell JH, Gollan F, Giammona ST, Parker D: Effect of fluorocarbon liquid on surface tension properties of pulmonary surfactant. Chest 1970;57:263-65.

Mols G, Loop T, Farthmann E, Benzing A: Extracorporeal membrane oxygenation: a ten-year experience. Am J Surg 2000;180:44-54.

Morris KP, Cox PN, Mazer CD, Frndova H, McKerlie C, Wolfe R: Distribution of pulmonary blood flow in the perfluorocarbon-filled lung. Intensive Care Med 2000;26:756-63.

Overbeck MC, Pranikoff T, Yadao CM, Hirschl RB: Efficacy of perfluorocarbon partial liquid ventilation in a large animal model of acute respiratory failure. Crit Care Med 1996;24:1208-14.

Pappert D, Rossaint R, Slama K, Gruening T, Falke KJ: Influence of positioning on ventilation-perfusion relationships in severe adult respiratory distress syndrome. Chest 1994;106:1511-6.

Pelosi P, Brazzi L, Gattinoni L: Prone position in acute respiratory distress syndrome. Eur Respir J 2002;20:1017-28.

Petty TL, Reiss OK, Paul GW, Silvers GW, Elkins ND: Characteristics of pulmonary surfactant in adult respiratory distress syndrome associated with trauma and shock. Am Rev Respir Dis 1977;115:531-6.

Pierson DJ: Alveolar rupture during mechanical ventilation: role of PEEP, peak airway pressure, and distending volume. Respir Care 1988;33:472-84.

Putensen C, Zech S, Wrigge H, Zinserling J, Stuber F, von Spiegel T, Mutz N: Long-term effects of spontaneous breathing during ventilatory support in patients with acute lung injury. Am J Respir Crit Care Med 2001;164:43-49.

Quintel M, Hirschl RB, Roth H, Loose R, van Ackern K: Computer tomographic assessment of perfluorocarbon and gas distribution during liquid ventilation of acute respiratory failure. Am J Respir Care Med 1998;158:249-55.

Quintel M, Waschke KF, Meinhardt J: Flüssigkeitsbeatmung mit Perfluorocarbon. Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 1996;31:461-69.

Ragaller M, Bleyl J, Tscho U, Winkler T, Regner M, Rasche S, Koch T, Albrecht M: Effects of inhalation of perfluorocarbon aerosol on oxygenation and pulmonary function compared to PGI2 inhalation in a sheep model of oleic-induced lung injury. Intensive Care Med. 2001;27:889-97.

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.

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.

Rossaint R, Gerlach H, Schmidt-Ruhnke H, Pappert D, Lewandowski K, Steudel W, Falke K: Efficacy of inhaled nitric oxide in patients with severe ARDS. Chest 1995;107:1107-15.

Rossaint R, Gerlach H, Falke KJ: Inhalation of nitric oxide-a new approach in severe ARDS. Eur J Anaesthesiol 1994;11:43-51.

Rossaint R, Slama K, Falke KJ: Therapie des akuten Lungenversagens. Dtsch med Wschr 1991;116:1635-39.

Rossaint R, Slama K, Lewandowski K, et al.: Extracorporeal lung assist with heparin-coated systems. Int J Artif Organs 1992;15:29-34.

Saga S, Modell JH, Calderwood HW, Lucas AJ, Tham MK, Swenson EW: Pulmonary function after ventilation with fluorocarbon liquid P-12F (caroxin-F). J Appl Physiol 1973;34:160-4.

Simmons RS, Berdine GG, Seidenfeld JJ, et al.: Fluid balance and the adult respiratory distress syndrome. Am Rev Respir Dis 1987;135:924-9.

Shoemaker WC, Appel PI, Kram HB, Waxman K, Lee TS: Prospective trial of supranormal values of survivors as therapeutic goals in high-risk surgical patients. Chest 1988;94:1176-86.

Schuster DP: Fluid management in ARDS: “keep them dry” or does it matter? Intensive Care Med 1995;21:101-3.

Sekins KM, Coalson JJ, deLemos RA, et al.: Long-term partial liquid ventilation (PLV) with perflubron in the near-term baboon neonate. Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol 1994;22:1381-7.

Shaffer TH, Wolfson MR, Clark LC Jr: Liquid ventilation. Pediatr Pulmonol 1992;14:102-9.

Sloviter HA, Kamimoto T.: Erythrocyte substitute for perfusion of brain. Nature 1967;216:458-60.

Tateson JE, Moncada S, Vane JR: Effects of prostacyclin (PGX) on cyclic AMP concentrations in human platelets. Prostaglandins 1977;13:389-97.

The Acute Respiratory Distress Syndrome Network: Ventilation with Lower Tidal Volumes as Compared with Traditional Tidal Volumes for Acute Lung Injury and the Acute Respiratory Distress Syndrome. N Engl J Med 2000; 342:1301-1308.

Thompson BT: Glucocorticoids and acute lung injury. Crit Care Med 2003;31:253-7.

Troncy E, Collet JP, Shapiro S, et al.: Inhaled nitric oxide in acute respiratory distress syndrome: a pilot randomized controlled study. Am J Respir Crit Care Med 1998;157:1483-8.

Tütüncü AS, Houmes RJ, Bos JA, Wollmer P, Lachmann B: Evaluation of lung function after intratracheal perfluorocarbon administration in healthy animals: pulmonary clearance of 99Tc-DTPA. Crit Care Med 1996;24:274-9.

Tütüncü AS, Faithfull NS, Lachmann B: Comparison of ventilatory support with intratracheal perfluorocarbon administration and conventional mechanical ventilation in animals with acute respiratory failure. Am Rev Respir Dis 1993;148:785-92.

Tütüncü AS, Faithfull NS, Lachmann B: Intratracheal perfluorocarbon administration combined with mechanical ventilation in experimental respiratory distress syndrome: dose-dependent improvement of gas exchange. Crit Care Med 1993;21:962-9.

Tuxen DV: Permissive hypercapnic ventilation. Am J Respir Crit Care Med 1994;150:870-4.

Vane JR, Anggard EE, Botting RM: Regulatory functions of the vascular endothelium. N Engl J Med 1990;323:27-36.

Walmrath D, Schneider T, Schermuly R, Olschewski H, Grimminger F, Seeger W: Direct comparison of inhaled nitric oxide and aerosolized prostacyclin in acute respiratory distress syndrome Am J Respir Crit Care Med 1996;153:991-6.

Ware LB, Matthay MA: The acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 2000;342:1334-49.

Wegenius GA, Sjöstrand UH, Svensson BA, Lichtwrack-Aschoff M, Markström AM, Nordgren AK: Radiological assessment of surfactant depletion lung injury. Appl Cardiopulm Pathophysiology 1996;6:119-29.

Wolfson MR, Shaffer TH: Liquid ventilation during early development: theory, physiologic processes and applications. J Dev Physiol 1990;13:1-12.

Wolfson MR, Greenspan JS, Shaffer TH: Pulmonary administration of vasoactive substances by perfluorochemical ventilation. Pediatrics 1991;97:449-55.

Danksagung

Für die Ermöglichung dieser Arbeit an der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin der Charité Campus Virchow möchte ich Herrn Prof. Dr. K. Falke sehr herzlich danken.

Insbesondere gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. R. Rossaint für die Überlassung des Themas, die großzügige Förderung und die Betreuung meiner Arbeit. Durch seine Anleitung in allen wissenschaftlichen Belangen und die Beratung wurden zu jeder Zeit ideale Bedingungen für dieses Forschungsprojekt gewährleistet.

Allen Mitarbeitern der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin der Charité, unter ihnen insbesondere den Herren Prof. Dr. U. Kaisers und PD Dr. D. Pappert, sei für ihre engagierte Kooperation und Anleitung ebenfalls herzlich gedankt.

Lebenslauf

Persönliche Daten:	Holger Köth
	geboren am 24.12.19970 in Schleiden
Eltern:	Willi Köth, KFZ-Mechanikermeister
	Helga Köth, geb. Lorbach, Bankkauffrau
Schulbildung:	1977-1981 Grundschule Schleiden
	1981-1990 Städt. Gymnasium Schleiden
	Mai 1990 Allgemeine Hochschulreife
Studium:	1991-1998 Studium der Medizin an der Freien Universität Berlin
	1996-1997 Praktisches Jahr im Universitätsklinikum Benjamin Franklin, Berlin, und im Universitätsklinikum der Universität von Michigan in Ann Arbor, U.S.A., Wahlfach Anästhesie
	April 1998 Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
Berufsausbildung:	1998-1999 Arzt im Praktikum im Krankenhaus Zehlendorf in der Abteilung für Anästhesie
	2000 Assistenzarzt im Zentrum für Anästhesie, Klinikum Wuppertal
	Seit Mai 2000 Assistenzarzt in der Universitätsklinik für anästhesiologische und operative Intensivmedizin der medizinischen Fakultät der Humboldt-Universität zu Berlin, Campus Mitte
	August 2000 bis August 2002 wissenschaftlicher Mitarbeiter der TU Berlin, Lehrstuhl für Arbeitswissenschaft und Produktergonomie

Erklärung an Eides Statt

Hiermit erkläre ich an Eides Statt, dass diese Dissertation von mir selbständig, ohne unzulässige Hilfe Dritter verfasst wurde. Sie enthält auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten. Die benutzten Hilfsmittel sowie die Literatur habe ich vollständig angegeben.

Holger Köth Berlin im April 2004