

Aus der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin
am Virchow-Klinikum, Medizinische Fakultät Charité
der Humboldt-Universität zu Berlin
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. K. Falke

DISSERTATION

Kombinierte partielle Flüssigkeitsbeatmung und Stickstoffmonoxidinhalation in der
Therapie des akuten Lungenversagens (ARDS):
Eine tierexperimentelle Untersuchung

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité
der Humboldt-Universität zu Berlin

von

Herrn Volker Eichhorn

aus Berlin

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

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. Falke
 2. Prof. Dr. med. Dorow
 3. Prof. Dr. med. Rossaint

eingereicht: 24. Juni 1998

Datum der Promotion: 18. Juni 1999

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG	5
1.1	Pathomechanismus des akuten Lungenversagens (ARDS)	5
1.2	Therapieansätze	5
1.3	Studienziel	8
2	METHODIK	9
2.1	Versuchstiere	9
2.2	Beatmung	9
2.3	Modell des akuten Lungenversagens	9
2.4	Technik der partiellen Flüssigkeitsbeatmung mit Perfluorocarbon (PFC)	10
2.5	Technik der Applikation und Messung von Stickstoffmonoxid (NO)	10
2.6	Meßmethoden	10
2.7	Versuchsprotokoll	11
2.8	Statistik	12
3	ERGEBNISSE	13
3.1	Gasaustausch	13
3.1.1	Arterieller Sauerstoffpartialdruck (PaO ₂)	13
3.1.2	Arterieller Kohlendioxidpartialdruck (PaCO ₂)	15
3.1.3	Arterielle Sauerstoffsättigung des Hämoglobins (HbaO ₂)	15
3.1.4	Arterieller Sauerstoffgehalt (CaO ₂)	15
3.1.5	Venöse Beimischung (Q _{VA} /Q _T)	16
3.2	Hämodynamik	19
3.2.1	Herzfrequenz (Hf)	19
3.2.2	Mittlerer arterieller Blutdruck (MAP)	19
3.2.3	Pulmonalarterieller Mitteldruck (MPAP)	19
3.2.4	Pulmonalarterieller Verschlußdruck (PCWP)	21
3.2.5	Zentralvenöser Druck (ZVD)	21
3.2.6	Herzzeitvolumen (HZV)	21
3.3	Inspiratorischer Spitzendruck (PIP)	21

4 DISKUSSION	23
5 ZUSAMMENFASSUNG	27
6 LITERATUR	28
7 DANKSAGUNG	32
8 LEBENSLAUF	33
9 ERKLÄRUNG AN EIDES STATT	34

1 Einleitung

Das 1967 von Ashbaugh et al. erstmalig beschriebene akute Lungenversagen (**acute respiratory distress syndrome, ARDS**) ist durch ein nicht kardial bedingtes Lungenödem, einen hohen intrapulmonalen Rechts-Links-Shunt mit konsekutiver Hypoxämie, eine erniedrigte Lungencompliance, eine pulmonale Hypertonie und bilaterale Infiltrate im Röntgenbild des Thorax charakterisiert.¹ Klinische Symptome sind schwere Dys- oder Tachypnoe und eine sauerstoffrefraktäre Hypoxämie.

1994 wurden in einer Consensus-Konferenz erstmalig einheitliche Kriterien für die Definition empfohlen; nämlich ein akuter Beginn, ein Quotient aus arteriellem Sauerstoffpartialdruck und inspiratorischem Sauerstoffgehalt ≤ 300 mmHg, bilaterale Infiltrate in der frontalen Röntgenaufnahme des Thorax und ein pulmonalarterieller Verschlussdruck ≤ 18 mmHg als Ausschluß einer kardialen Insuffizienz.²

Pneumonie, Aspiration und toxische Gase als direkte Ursachen, sowie Sepsis, Polytrauma, Verbrennung und Bluttransfusion als indirekte Ursachen sind nur Beispiele für die sehr vielfältige Ätiologie des ARDS.²⁻⁴

1.1 Pathomechanismus des akuten Lungenversagens (ARDS)

Ausgehend von ganz unterschiedlichen Ursachen manifestiert sich das ausgebildete Krankheitsbild des ARDS mit uniformen histomorphologischen Veränderungen. Es kommt zu einer Schädigung der Alveolarmembranen und einer Erhöhung der kapillären Gefäßpermeabilität in der Lunge, wodurch es zur Ausbildung eines interstitiell-intraalveolären Ödems kommt.⁵ Die Transsudation von Plasmakomponenten in die Alveolen führt zu einer Surfactantinaktivierung. Dies führt gemeinsam mit der direkten Schädigung der Surfactant produzierenden Alveolarzellen des Typ II zu einer Dysfunktion und einem Mangel an Surfactant, wodurch es zu einer Erhöhung der alveolären Oberflächenspannung kommt.⁶⁻⁸ Die Folge sind Atelektasen, Lungencomplianceabnahme und eine Zunahme des Ventilations-Perfusions-Mißverhältnisses.

Die pulmonalvaskuläre Widerstandserhöhung beim ARDS mit der einhergehenden pulmonalen Hypertension tritt u.a. durch partielle Gefäßverschlüsse, Mediatorsubstanzen (z.B. Endothelin) und der hypoxischen Vasokonstriktion (HPV) auf.⁹ Diese Vasokonstriktion in nicht oder minderbelüfteten Lungenarealen erniedrigt zwar den pulmonalen Shunt, verstärkt jedoch durch einen Anstieg des Filtrationsdruckes das intraalveolär-interstitielle Lungenödem und die Rechtsherzbelastung.¹⁰ Diese Rechtsherzbelastung wird von der Mehrzahl der Patienten gut toleriert, bei einigen kann sie jedoch Ursache für den letalen Ausgang der Erkrankung sein.¹¹

1.2 Therapieansätze

Zur Aufrechterhaltung tolerabler Sauerstoffpartialdrücke sind Beatmungsmuster mit hohen inspiratorischen Sauerstoffkonzentrationen und hohen Atemzugvolumina bzw. Atemwegsdrücken nötig, die iatrogen zu Sauerstofftoxizitätserscheinungen sowie zu Baro- und Volumentraumata beitragen. Diese wiederum machen oftmals eine noch aggressivere Beatmung notwendig.^{12,13} Die Notwendigkeit zur Unterbrechung dieses therapeutischen circulus vitiosus führte zu alternativen Beatmungsformen, wie z.B. der drucklimitierten Beatmung in Verbindung mit positiv endexpiratorischem Druck (PEEP) und permissiver Hyperkapnie.¹⁴⁻¹⁷ Bei der permissiven Hyperkapnie werden vorübergehend hohe PaCO₂-Werte akzeptiert, um iatrogene Beatmungsschäden zu verringern.

Bei seitenunterschiedlich ausgeprägter Erkrankung der Lungen wird versucht, die Lungen mittels eines Doppellumentubus seitengetrent zu beatmen, um je nach Schwere der Schädigung seiten-selektive Beatmungsmuster zur Anwendung bringen zu können.¹⁸

Die bei Überwässerung der Patienten angewandte adäquate Dehydratation,¹⁹ sowie Lagerungswechsel (Bauch- und Seitlagerung) zur Öffnung atelektatischer Bereiche und zur Mobilisation des Bronchialsekretes bieten weitere Therapieansätze.^{20,21}

In besonders schweren Fällen stellt die extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) zur Vermeidung einer Hypoxämie eine zusätzliche Therapiemöglichkeit dar.^{22,23} Aufgrund der enormen Invasivität bedeutet dieses sehr aufwendige Verfahren per se ein hohes Risiko für den Patienten. So wurden bei dem Verfahren inhärente Komplikationen wie Blutungen in Folge der notwendigen Heparinisierung, Schlauchdefekte, Thrombosen und Embolien beschrieben.²⁴

Ein neuer Ansatz ist die intratracheale Applikation von natürlichem oder synthetischem Surfactant, um atelektatische Areale wieder zu eröffnen bzw. Atelektasenbildung zu verhindern.²⁵ Der fehlende Wirknachweis mancher Surfactanttherapie und die sehr hohen Kosten stellen bisher jedoch unbewältigte Probleme des Surfactantersatzes dar.

Die therapeutische Inhalation von Stickstoffmonoxid (NO) am Menschen als selektiver Vasodilatator der Lungengefäße wurde erstmalig von Higenbottam et al. zur Senkung der pulmonalarteriellen Drücke bei der chronischen pulmonalen Hypertension beschrieben.²⁶ Sowohl exogen inhaliertes als auch endogen von Endothelzellen gebildetes NO aktiviert in der Gefäßmuskelzelle die Guanylatzyklase, die wiederum die Bildung von Guanosinmonophosphat stimuliert, welches die Relaxation der glatten Muskelzelle vermittelt.^{27,28} Gelangt NO in die Blutbahn, so wird es nach wenigen Sekunden durch Bindung an Hämoglobin inaktiviert. Das entstehende Nitrosylhämoglobin oxydiert zu Methämoglobin und wird unter Nitratenspaltung wieder zu freiem Hämoglobin. Diese sofortige Inaktivierung von NO erklärt die von Rossaint et al. beobachtete selektiv vasodilatierende Wirkung von inhalativ verabreichtem NO in ventilierten Lungenarealen beim ARDS.²⁹

Mittlerweile ist die NO-Therapie beim ARDS eine sehr häufig angewandte, wenn auch noch klinisch experimentelle Therapiemaßnahme, deren Effektivität im Hinblick auf Oxygenationsverbesserung und pulmonalarterielle Drucksenkung in mehreren Studien belegt worden ist.²⁹⁻³² Die selektive Vasodilatation erklärt eine Umverteilung des Blutstromes hin zu ventilierten Abschnitten, die Reduktion des pulmonalen Hypertonus ohne gleichzeitigen Systemblutdruckabfall sowie die Verkleinerung des Rechts-Links-Shuntens und damit den zu beobachtenden Sauerstoffpartialdruckanstieg.³³ Der Effekt von NO bei der Therapie des ARDS ist jedoch begrenzt durch die schweren pathologischen Veränderungen der Lunge in Form von Atelektasen, welche gut ventilierte und somit NO zugängliche Lungengebiete limitieren. Durch Optimierung des PEEP wird eine Wiedereröffnung atelektatischer Bereiche und damit der funktionellen Residualkapazität angestrebt, wodurch die durch NO-Inhalation bedingte Blutflußumverteilung in ventilierten Lungenarealen und damit der arterielle Sauerstoffpartialdruck erhöht wird.³⁴

Die je nach Literaturangaben dennoch bis heute unverändert hohe Letalität von etwa 50 % verdeutlicht die Notwendigkeit der Suche nach weiteren therapeutischen Strategien.³⁵⁻³⁸ Ein solcher neuer Ansatz ist die Flüssigkeitsbeatmung. Im Jahre 1929 beobachtete von Neergard erstmalig, daß eine mit Flüssigkeit gefüllte Lunge eine weitaus günstigere Druck-Volumen-Beziehung aufweist als eine mit Luft gefüllte, d.h. um ein definiertes Volumen zu applizieren, sind deutlich geringere Drücke notwendig.³⁹ Er fand heraus, daß bei der mit Luft gefüllten Lunge der überwiegende Teil des Druckes zur Überwindung der Oberflächenspannung aufgebracht werden muß. Genau dieser Anteil des Druckes wird bei der mit Flüssigkeit gefüllten Lunge vernachlässigbar klein.

Seit 1962 Kylstra et al. mit ihrer Arbeit „Of mice as fish“ zeigten,⁴⁰ daß Mäuse in oxygenierter Kochsalzlösung überleben können, ist die Flüssigkeitsbeatmung Gegenstand intensiver Forschung. 1966 demonstrierten Clark und Gollan die Fähigkeit von Säugetieren während des Atmens von Perfluorocarbon (PFC) einen adäquaten Gasaustausch aufrecht halten zu können.⁴¹ Perfluorocarbone sind fluorierte Kohlenwasserstoffe, farblos, hydrophob, besitzen eine geringe Viskosität, eine hohe Verdunstungsrate und eine etwa doppelt so hohe Dichte wie Wasser. Sie eignen sich aufgrund einer sehr geringen Oberflächenspannung und einer hohen Löslichkeit für respiratorische Gase exzellent für die Flüssigkeitsbeatmung.^{42,43} Grundsätzlich wird bei der Flüssigkeitsbeatmung zwischen einer totalen und einer partiellen Form unterschieden.

Die totale Flüssigkeitsbeatmung (total liquid ventilation, TLV) stellt ein geschlossenes System dar, in dem Perfluorocarbon das gesamte Gasvolumen des Kreissystems und der Patientenlunge ersetzt. Das PFC wird kontinuierlich in einem extrakorporalen System oxygeniert und von dem anfallenden Kohlendioxid befreit. Der Inspiration entsprechend strömt es aus einem Reservoir mittels einer Pumpe nach erfolgter Oxygenierung in den Patienten hinein und während der Expiration passiv aus den Lungen in das Reservoir zurück.^{44,45} Hierbei ist die Idee, daß die Alveolen durch vollständiges Auffüllen mit PFC inkompressibel werden und so Atelektasenbildung verhindert wird bzw. bestehende Atelektasen wieder eröffnet werden. Ein verbesserter Gasaustausch bei niedrigeren Atemwegsdrücken ist die gewünschte Folge. Die TLV, schon in den 70er Jahren umfangreich im Tierexperiment getestet, wird wohl auch in Zukunft in der klinischen Anwendung aufgrund der aufwendigen und damit teuren Methodik nicht praktikabel sein. Weitere Nachteile der TLV sind die deutliche Reduzierung des venösen Rückstroms zum Herzen und damit des Herzminutenvolumens sowie eine unzureichende CO₂-Elimination.^{42,45}

Die von Fuhrman et al. 1991 erstmals beschriebene partielle Flüssigkeitsbeatmung (partial liquid ventilation, PLV) mit PFC stellt hingegen eine klinisch einfach zu realisierende Therapie zur Verbesserung des Gasaustausches bei akutem Lungenversagen dar.⁴⁶ Hierbei wird die Lunge mit einem dem Volumen der funktionellen Residualkapazität entsprechenden oder geringeren Menge an PFC gefüllt und konventionell mit einem gewöhnlichen Beatmungsgerät mit Gas beatmet.⁴⁷⁻⁵⁰ Bezüglich des Wirkmechanismus wird angenommen, daß in der Expiration die Lunge nahezu komplett mit PFC aufgefüllt ist, welches ein Kollabieren der Alveolen verhindert und eine Sauerstoffdiffusion vom oxygenierten PFC in die Lungenkapillaren erlaubt.⁵¹ In der Inspiration könnte sich in den oben liegenden Lungenabschnitten ein PFC-Film an den Wänden luftgefüllter Alveolen ausbilden. Dieser PFC-Film würde dann eine Erniedrigung der pathologisch erhöhten Luft-Flüssigkeits-Grenzspannung bewirken und die Wiedereröffnung atelektatischer Lungenareale erleichtern bzw. einen endexpiratorischen Alveolenkollaps verhindern. Dies ermöglicht eine homogenere Lungenexpansion, eine Abnahme des Rechts-Links-Shuntes und in Folge eine bessere Oxygenierung des Blutes.⁵²

Konsekutiv könnten u.a. durch eine Abnahme der HPV dank verbesserter Oxygenierung die pulmonalarteriellen Drücke fallen. In den unteren Lungenabschnitten reichert sich das PFC der Schwerkraft folgend überwiegend an und stellt so einen der TLV ähnlichen Zustand dar. Der in der Mitte liegende Übergangsbereich von abhängigen zu nicht abhängigen Lungenabschnitten wird während der Inspiration teils mit PFC und teils mit Luft gefüllt sein.

Inzwischen belegen zahlreiche Studien an Tieren mit induziertem Lungenversagen und an Menschen, welche an ARDS erkrankten, den günstigen Effekt der PLV auf den pulmonalen Gasaustausch und die Atemwegsdrücke.⁵³⁻⁵⁸ Hinsichtlich der erhöhten pulmonalarteriellen Drücke beim ARDS zeigen einige Studien eine Reduktion durch PFC, andere berichten von einer weiteren Erhöhung, so daß nicht zuverlässig geklärt ist, wie die pulmonalarteriellen Drücke unter PFC reagieren. In der Literatur wird auch von Versagern der PLV-Therapie bei ARDS Patienten berichtet,^{47,48,53} so daß die Suche nach neuen Therapieansätzen oder Therapiekombinationen zur zuverlässigen Behandlung des ARDS weiterhin notwendig erscheint.

Mit der vorliegenden Studie wurde die Möglichkeit und Effektivität der additiven NO-Inhalation nach PFC-Applikation zur weiteren Verbesserung des Gasaustausches sowie der pulmonalen Hypertonie untersucht. Aus der Überlegung heraus, daß das PFC atelektatische Bereiche der Lunge wiedereröffnet und hierdurch eine erneute Ventilation ermöglicht, könnte das NO dann, eventuell im PFC gelöst, dort eine selektive Vasodilatation erzeugen, wo auch oxygeniertes PFC hinkommt. Die vom PFC über Atelektasenöffnung erreichte Erhöhung der arteriellen Oxygenierung könnte durch die zusätzliche Inhalation von NO mit seiner dort ansetzenden vasodilatativen Wirkung weiter gesteigert werden. Als gewünschter Nebeneffekt könnte eine Reduktion der pulmonalarteriellen Drücke auftreten.

1.3 Studienziel

Mit der vorliegenden Studie sollte folgende Hypothese überprüft werden:

- Die zusätzlich zur PLV erfolgende Inhalation von NO führt zu einer Senkung der pulmonal-arteriellen Drücke sowie zu einer deutlicheren Optimierung des Gasaustausches als die PLV mit PFC alleine.

2 Methodik

2.1 Versuchstiere

Die Experimente fanden mit behördlicher Genehmigung (Sen Ges Soz Berlin IV A4/5; AZ 0272/94) an 12 weiblichen deutschen Hausschweinen (dt. Landrasse) mit einem Gewicht von 25 ± 5 kg statt. Die Tiere waren bei Versuchsbeginn seit 24 Stunden nüchtern und 13 ± 1 Wochen alt. Es wurden nur Tiere verwendet, die tierärztlich untersucht worden waren und bei denen kein klinischer Anhalt für eine Infektion vorlag.

Nach Prämedikation der Tiere mit Azaperon (5-7 mg/kgKG i.m.) und Atropin (0,01 mg/kgKG i.m.) und Kanülierung einer Ohrvene mit einer 18 G Kanüle wurde die Narkose mit Metomidate (2 mg/kgKG i.v.) induziert. Im Anschluß an die endotracheale Intubation in Bauchlage wurde den Versuchstieren ein transurethraler Blasenkatheter und eine Magensonde gelegt. Die Narkose wurde durch kontinuierliche Infusion von Methohexital (50-100 μ g/kgKG/min), Sufentanil (25-50 ng/kgKG/min) und Pancuroniumbromid (3 μ g/kgKG/min) aufrechterhalten und nach den in der Humanmedizin üblichen Kriterien der jeweiligen Situation angepaßt. Weitere vasoaktive oder das Herz-Kreislauf-System beeinflussende Medikamente erhielten die Tiere nicht.

Die Volumenhomöostase der Tiere wurde mittels entsprechender Volumensubstitution mit Ringer-Laktat-Lösung und Haes 6 %-Infusion gewahrt. Nach Rückenlagerung der Tiere auf ein Heizkissen wurde diese Lagerungsposition gesichert und über den gesamten Versuchszeitraum nicht verändert. Zur Überwachung des Kreislaufes erhielten alle Tiere via einer 8,5 Fr Schleuse (Vygon, Ecouen, Frankreich) einen Rechtsherz-Thermodilutionskatheter (Modell 93A-431-7,5F, Baxter Deutschland GmbH, Unterschleißheim, Deutschland) mittels perkutaner Punktion der V. femoralis und einen arteriellen Katheter in die A. femoralis (18G, Vygon).

2.2 Beatmung

Alle Tiere wurden tracheotomiert, mit einem 8,0-9,0 mm Trachealtubus (Mallinckrodt Medical, Athlone, Irland) intubiert und volumenkontrolliert mit einem Servo 900C Respirator (Siemens Elema, Lund, Schweden) beatmet. Ein Tidalvolumen von 12 ml/kgKG, eine Atemfrequenz von 20 Zügen pro Minute, eine inspiratorische Sauerstoffkonzentration (F_{iO_2}) von 1,0, ein PEEP von 5 cmH₂O und ein Inspirations-Expirations-Verhältnis von 1:2 wurden bei allen Tieren über den gesamten Versuchszeitraum eingehalten.

2.3 Modell des akuten Lungenversagens

Das akute Lungenversagen wurde ähnlich dem von Lachmann et al. 1980 beschriebenen Modell induziert.⁵⁹ Hierbei wird durch repetitive bronchoalveoläre Lavage mit Kochsalzlösung eine zuverlässige Verschlechterung des Gasaustausches durch Atelektasen und Ödembildung, eine Surfactantauswaschung mit einer dem ARDS ähnlichen Schädigung der Alveolarstruktur und eine deutliche Abnahme der Lungencompliance hervorgerufen.⁵⁹⁻⁶²

Nach Kippung der Tiere in die umgekehrte Trendelenburgposition (60°-70° über der Horizontalen) und Diskonnektion von dem Respirator wurden die Lungen über den Tubus mit 37°C warmer Kochsalzlösung (0,15 M, 30 ml/kgKG) gefüllt. Durch Veränderung der Tischposition wurden die Schweine in Kopf-Tiefelage (-45°) gebracht, so daß die Lavageflüssigkeit der Schwerkraft folgend herauslaufen konnte und anschließend in der Horizontalen weiterbeatmet. Diese salinen Auswaschungen wurden solange fortgesetzt, bis der arterielle Sauerstoffpartialdruck ohne weitere Lavagen über 60 Minuten konstant unter 100 mmHg lag. Dies stellte den Ausgangswert (Baseline) für ein stabiles akutes Lungenversagen (**acute lung injury**, ALI) dar.

2.4 Technik der partiellen Flüssigkeitsbeatmung mit PFC

Nach Stabilisierung des akuten Lungenversagens erhielten alle Tiere über einen Universaladapter (Portex, Kent, Großbritannien) während der Inspirationsphasen direkt in den Tubus einmalig 30 ml/kg/KG Perfluorocarbon (PFC). Diese Dosis entspricht der funktionellen Residualkapazität der Lungen.⁴⁶ Bei dem für diese Experimente benutztem Perfluorocarbon handelt es sich um Fluorinert™ Liquid FC-3280® (3M Chemical Products, Neuss, Deutschland). FC-3280® (C₈F₁₈) ist ein hochreines, industrielles Perfluorocarbon mit einer Dichte von 1,75 g/cm³, einer Viskosität von 0,7 centistokes, einem Dampfdruck von 61 Torr und einer Oberflächenspannung von 12 mN/m bei 25 °C. Bis zu 40 ml O₂ und 192 ml CO₂ können in 100 ml der Flüssigkeit gelöst werden. Nach Applikation von PFC wurde die maschinelle Beatmung wie oben beschrieben fortgesetzt. Die Tiere, welche durch PLV einen Anstieg des PaO₂ von ≥25 mmHg zeigten, wurden als Responder definiert; Tiere, die diese Verbesserung der Oxygenation nicht zeigten, wurden als Nonresponder gewertet.

2.5 Technik der Applikation und Messung von NO

Der Respirator wurde mit einem Flußmeter (Fischer Porter, Göttingen, Deutschland) und einem Vernebler (Servo Nebulizer 945 Siemens Elema) ausgestattet. Der Vernebler erhielt NO aus einer Gasflasche, die mit 800 parts per million (ppm) NO (AGA, Bottrop, Deutschland) gefüllt war. Über das Flußmeter strömte das Gas proximal in den Inspirationsschenkel des Beatmungsschlauches; es wurde so dosiert, daß 0,5 m distal der Beimischung Endkonzentrationen von 1 und 10 ppm NO gemessen werden konnten. Jede NO Dosis wurde für 20 Minuten verabreicht, gefolgt von einer 20 minütigen Pause. Der resultierende Gasstrom aus NO und Stickstoff erhöhte das Tidalvolumen leicht, er entsprach etwa 2-4 % des Inspirationsvolumens. Die Konzentration des NO wurde im Inspirationsschenkel des Beatmungsschlauches kontinuierlich mit Hilfe eines Chemiluminescence-NO/NO_x-Analysators (A CLD 700 AL, ECO Physics, Dürnten, Schweiz) gemessen.

2.6 Meßmethoden

Bei allen Versuchstieren wurden Häodynamikparameter, expiratorischer Kohlendioxidgehalt und die Körpertemperatur kontinuierlich mittels eines Monitors Modell 66S (Hewlett Packard, Böblingen, Deutschland) aufgezeichnet. Die Herzfrequenz wurde mit Hilfe eines R-Zacken getriggerten Frequenzmessers (Hewlett Packard) über das EKG bestimmt.

Folgende Kreislaufparameter wurden erfaßt: der mittlere arterielle Druck (MAP), der mittlere pulmonalarterielle Druck (MPAP), der zentralvenöse Druck (ZVD), der pulmonalkapilläre Verschlussdruck (PCWP) und das Herzzeitvolumen (HZV). Als Nullpunkt für die Druckmessung diente die mittlere Axillarlinie beim horizontal auf dem Rücken liegenden Tier. Der MAP, MPAP, ZVD sowie der PCWP wurden als Mittelwert aus fünf angezeigten Messungen innerhalb einer Minute bestimmt. Das HZV wurde mittels eines geschlossenen Injektatsystems (Modell 93-600, Baxter Deutschland GmbH) mit der Thermodilutionsmethode gemessen und mit Hilfe von vier Injektionen à 10 ml 1-5°C kalter physiologischer NaCl-Lösung ermittelt.⁶³ Die gleichmäßigen Injektionen wurden zu willkürlichen Zeitpunkten während des Respirationszyklus durchgeführt.

In arteriellen und gemischtvenösen Blutproben wurden unmittelbar nach Blutabnahme der Sauerstoffpartialdruck (PO₂), der Kohlendioxidpartialdruck (PCO₂), der pH-Wert und die Standardbasenabweichung (SBE) mit Standardblutgaselektroden (ABL 520, Radiometer, Kopenhagen, Dänemark) gemessen. Schweinespezifische arterielle (HbaO₂) und gemischtvenöse (HbvO₂) Sauerstoffsättigung, Gesamthämoglobinkonzentration (Hb) und Methämoglobinanteil (Met-Hb) wurden mit einem Spektrometer (OSM3 Hemoximeter, Radiometer) bestimmt.

Mit Hilfe dieser Parameter wurde der arterielle (CaO₂), der gemischtvenöse (CvO₂) und der kapilläre (CcO₂) Sauerstoffgehalt errechnet.

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

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

Die Atemwegsdrücke wurden von dem Respirator abgelesen und übernommen. Inspiratorische Gasproben wurden zur Bestimmung der F_{iO_2} aus dem Inspirationsschenkel des Beatmungsschlauches 30 cm distal der NO-Zumischung entnommen und analysiert (ABL 520, Radiometer).

2.7 Versuchsprotokoll

Das Versuchsprotokoll (Tabelle 1) gliederte sich in 7 Abschnitte. Hämodynamik- und Gasaustauschparameter wurden am Ende eines jeden Versuchsabschnittes bestimmt:

1. vor Induktion des ALI (Baseline)
2. nach Induktion des akutes Lungenversagen (ALI)
3. nach Beginn der PLV mit 30 ml/kgKG PFC (PLV)
4. nach 1 ppm NO (NO Gabe 1)
5. nach Beatmung ohne NO-Beimischung (Kontrolle 1)
6. nach 10 ppm NO (NO Gabe 2)
7. nach Beatmung ohne NO-Beimischung (Kontrolle 2)

Tabelle 1: Ablauf der Versuche

	Abschnitt	ALI	PLV mit PFC	NO in ppm	FiO ₂	Gesamtzeit in min
1	Baseline	nein	nein	aus	1,0	0
2	ALI	ja	nein	aus	1,0	120
3	PLV	ja	ja	aus	1,0	150
4	NO Gabe 1	ja	ja	1,0	0,96-0,98	170
5	Kontrolle 1	ja	ja	aus	1,0	190
6	NO Gabe 2	ja	ja	10,0	0,96-0,98	210
7	Kontrolle 2	ja	ja	aus	1,0	230

Am Ende der Versuche wurden die Tiere in tiefer Narkose mit einer intravenösen Dosis 14,9 %iger Kaliumchlorid-Lösung (2-3 ml/kgKG) getötet.

2.8 Statistik

Für die ermittelten Meßwerte wurden Mittelwert und Standardabweichung der Mittelwerte (\pm SD) berechnet. Die statistische Analyse wurde mit dem ANOVA-Test mit Meßwertwiederholung durchgeführt; wenn unter ANOVA signifikante Unterschiede für alle Behandlungsabschnitte auftraten, wurde zusätzlich der Bonferoni-Korrekturfaktor ermittelt. Veränderungen der Meßwerte nach Beginn der PLV wurden verglichen mit den Werten nach Induktion des ALI.

Die durch die NO-Inhalation hervorgerufenen Behandlungseffekte wurden ausgedrückt als die Differenz zwischen dem Mittel der Kontrollwerte vor und nach jeder NO-Gabe und dem Wert während einer Phase der NO-Inhalation. Die statistischen Tests wurden auf alle 12 Tiere angewandt, sowie separat für die Responder- und die Nonresponder-Gruppe. Der Mann-Whitney-U-Test wurde durchgeführt, um die Meßwerte der Responder- und der Nonresponder-Gruppe während eines Meßzeitpunktes zu vergleichen. Signifikanz der Veränderungen wurde bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $\leq 5\%$ angenommen ($p \leq 0,05$).

3 Ergebnisse

Alle 12 Tiere waren betreffend der allgemeinen Versuchsbedingungen und des Körpergewichtes miteinander vergleichbar. Im Mittel waren 8 ± 2 Lavagen nötig, um die Kriterien für ein stabiles Lungenversagen (ALI) zu erreichen. Alle Tiere überlebten den gesamten Versuchszeitraum.

3.1 Gasaustausch

Die Meßergebnisse sind zur Übersicht in Tabelle 2 dargestellt.

Bezüglich des Effektes von PLV auf den Gasaustausch wurden die 12 Tiere in zwei Gruppen eingeteilt: 7 Tiere, die mit einem Anstieg des $\text{PaO}_2 \geq 25$ mmHg reagierten (Responder) und 5 Tiere, die diesen Anstieg nicht zeigten (Nonresponder).

Die statistische Analyse der Kontrollwerte - vor und nach jeder NO Inhalation - zeigte für keinen der Parameter einen signifikanten Unterschied. Jedoch verschlechterte sich tendentiell der Gasaustausch über den Versuchszeitraum kontinuierlich, aber nicht signifikant; so fiel der mittlere PaO_2 der Kontrollwerte während der Versuche von 135 ± 108 mmHg auf 109 ± 102 mmHg am Ende der Versuche ab, Q_{VA}/Q_T und MPAP stiegen über den Versuchszeitraum an (von 44 ± 17 % auf 51 ± 16 %, bzw. von 32 ± 7 mmHg auf 36 ± 8 mmHg). Aus diesem Grunde wurden bei der statistischen Analyse die Effekte der NO-Therapie verglichen mit dem Mittel der Kontrollwerte vor und nach jeder NO-Inhalation.

3.1.1 Arterieller Sauerstoffpartialdruck (PaO_2)

Definitionsgemäß fiel der PaO_2 nach Induktion des Lungenversagens bei allen Tieren auf unter 100 mmHg ab. Die Gabe von 30 ml/kgKG PFC führte - bezogen auf alle 12 Tiere - zu einem signifikanten Anstieg des PaO_2 von 52 ± 17 mmHg auf 135 ± 108 mmHg ($p \leq 0,05$). Die additive Inhalation von NO bewirkte eine tendentielle, wenn auch nicht statistisch signifikante weitere Erhöhung des PaO_2 (1 ppm NO: von 129 ± 105 mmHg auf 151 ± 123 mmHg; 10 ppm NO: 116 ± 102 mmHg ohne NO vs. 146 ± 114 mmHg mit NO).

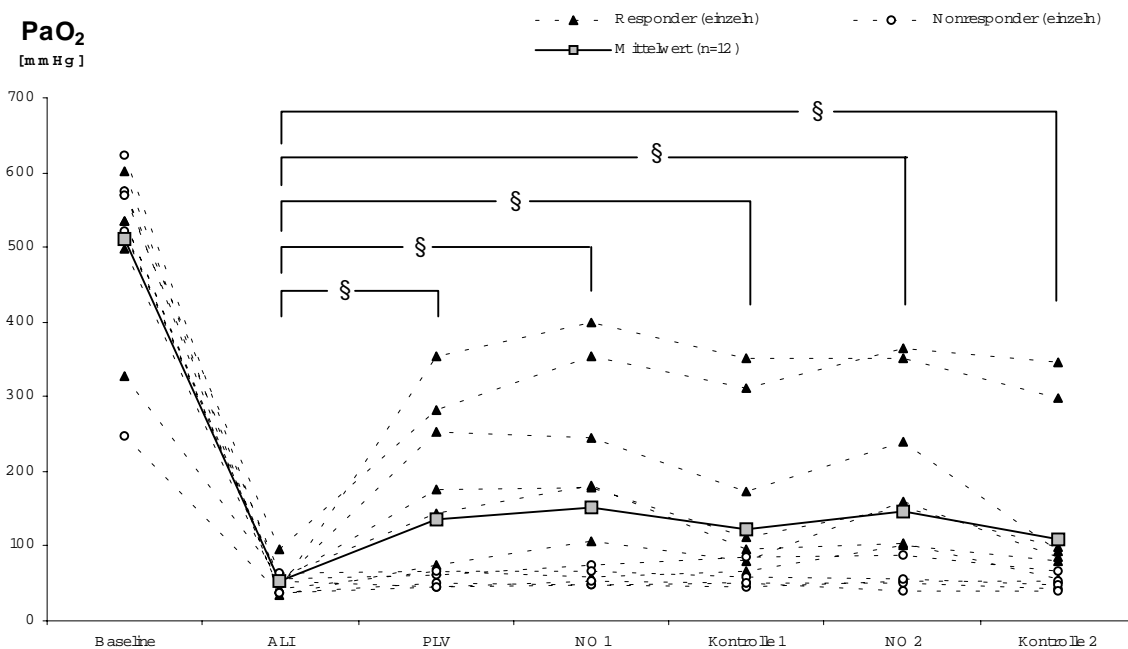


Abbildung 1: Arterieller Sauerstoffpartialdruck (PaO_2) aller 12 Tiere (Einzelverläufe mit Mittelwert) vor und nach Surfactantauswaschung sowie vor, nach und während der NO Gaben (1ppm, 10 ppm). § Signifikante Veränderung ($p \leq 0,05$) des Mittelwertes gegenüber ALI.

Eindeutige Unterschiede traten nach Einteilung der Tiere in Responder und Nonresponder auf, so stieg der PaO₂ unter PLV in der Responder-Gruppe (n=7) von 54±20 mmHg auf 193±109 mmHg an (p≤0,05), blieb in der Nonresponder-Gruppe (n=5) aber unverändert (49±12 mmHg vs. 53±10 mmHg).

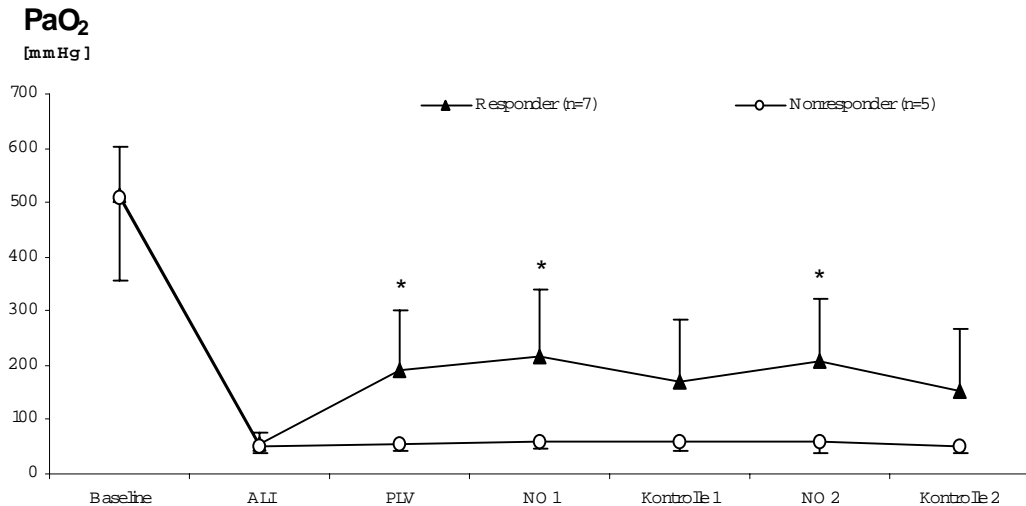


Abbildung 2: Mittlerer arterieller Sauerstoffpartialdruck (PaO₂) ±SD der Responder- und der Nonresponder-Gruppe vor und nach Surfactantauswaschung sowie vor, nach und während der NO Gaben (1ppm, 10 ppm). * Signifikante Unterschiede (p≤0,05) zwischen den beiden Gruppen während eines Meßzeitpunktes.

Die additive Inhalation von NO führte in der Responder-Gruppe zu einem weiteren Anstieg des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes; 1 ppm NO verbesserte den PaO₂ von 181±111 mmHg (Mittelwert PLV/Kontrolle1) auf 218±124 mmHg (p≤0,05); 10 ppm NO von 160±115 mmHg (Mittelwert Kontrolle1/Kontrolle2) auf 210±111 mmHg (p≤0,05). In der Nonresponder-Gruppe blieb der arterielle Sauerstoffpartialdruck während der NO-Inhalationsphasen unverändert (1 ppm NO: 55±12 mmHg vs. 58±12 mmHg; 10 ppm NO: 54±13 mmHg ohne NO vs. 58±18 mmHg mit NO).

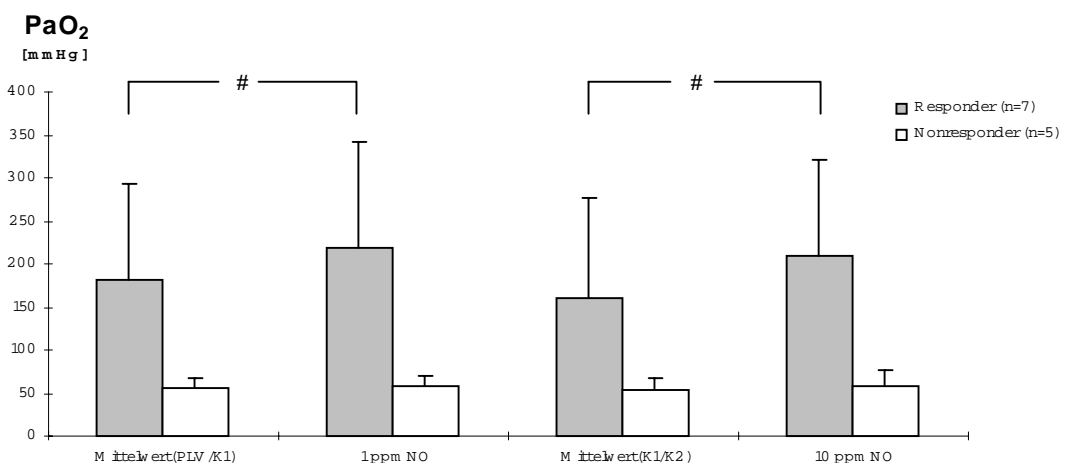


Abbildung 3: Mittlerer arterieller Sauerstoffpartialdruck ±SD beider Gruppen hinsichtlich signifikanter Veränderungen (#) der NO-Inhalationsphasen gegenüber dem Mittelwert der Kontrollwerte vor und nach jeder NO-Gabe.

3.1.2 Arterieller Kohlendioxidpartialdruck (PaCO₂)

Der mittlere PaCO₂ aller Tiere zeigte einen Anstieg nach Induktion des Lungenversagens, nach Applikation des PFC setzte sich dieser Anstieg fort (von 48±6,2 mmHg auf 60,2±15,9 mmHg, p≤0,05). Der PaCO₂ blieb von den NO-Gaben im Vergleich zu den Kontrollwerten unbeeinflusst.

Bei Unterteilung in Responder und Nonresponder stieg der PaCO₂ unter PFC-Gabe in der Nonresponder-Gruppe deutlich, jedoch nicht signifikant an (von 46,8±7,5 mmHg auf 71,7±19,7 mmHg), in der Responder-Gruppe blieb er nahezu unverändert (48,9±5,6 mmHg vs. 52±4 mmHg). Die NO-Inhalationsphasen hatten keinen Einfluß auf den PaCO₂. Die große, statistisch signifikante PaCO₂-Differenz zwischen beiden Gruppen, die nach der PFC-Gabe entstanden ist, blieb kontinuierlich bestehen.

3.1.3 Arterielle Sauerstoffsättigung des Hämoglobins (HbaO₂)

Erwartungsgemäß fiel die HbaO₂ im Mittel aller Tiere nach Induktion des ALI ab, nach der PFC-Applikation stieg die HbaO₂ signifikant an (von 69,3±16,1 % auf 84,6±16,5 %, p≤0,05). Die NO-Gaben veränderten die HbaO₂ nicht.

Bei separater Betrachtung der Responder- und Nonresponder-Gruppe zeigte sich, daß entsprechend dem Verhalten des PaO₂ der Anstieg der HbaO₂ ausschließlich in der Responder-Gruppe stattfindet (70,5±17,2 % vs. 95,8±6,1 %, p≤0,05), in der Nonresponder-Gruppe hingegen blieb die HbaO₂ konstant (67,7±16,1 % vs. 68,8±12,7 %). Bei einzelner Betrachtung der beiden Gruppen gab es zum Zeitpunkt der NO-Inhalationen innerhalb der Gruppen keine Veränderungen; die Differenz zwischen den Gruppen, die nach PFC-Gabe auftrat, blieb zu jedem Meßzeitpunkt signifikant.

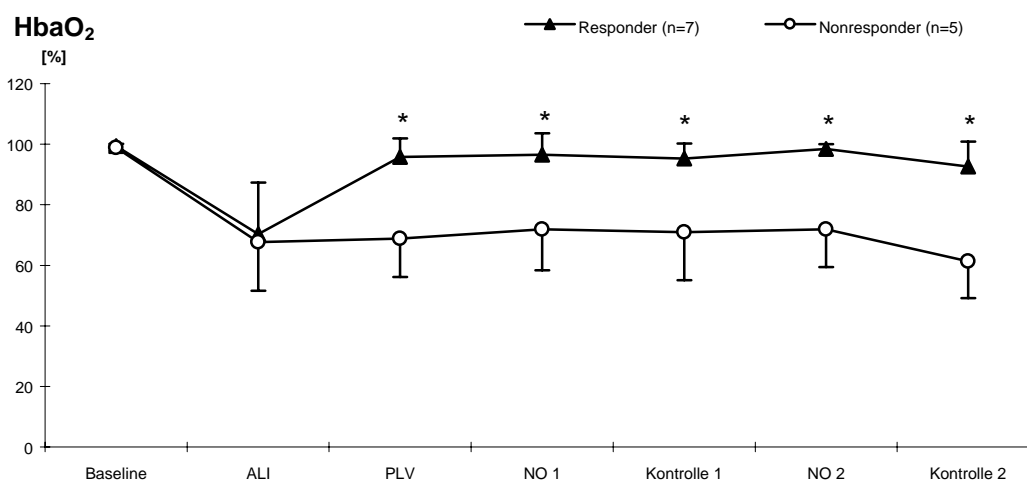


Abbildung 4: Arterielle Sauerstoffsättigung des Hämoglobins (HbaO₂) ±SD beider Gruppen vor und nach Surfactantauswaschung sowie vor, nach und während der NO Gaben (1ppm, 10 ppm). * Signifikante Unterschiede (p≤0,05) zwischen den beiden Gruppen während eines Meßzeitpunktes.

3.1.4 Arterieller Sauerstoffgehalt (CaO₂)

Der CaO₂ fiel zum ALI-Meßzeitpunkt ab, stieg dann nach PLV-Installation an (von 6,2±2,1 ml/dl auf 8,6±2,4 ml/dl, p≤0,05) und änderte sich während des NO-Protokolls nicht mehr.

Ähnlich wie bei der HbaO₂ fand die statistisch signifikante Verbesserung des Gasaustausches bei dem CaO₂ lediglich in der Responder-Gruppe statt (6,5±2,7 ml/dl ALI vs. 9,6±2,4 ml/dl PLV,

$p \leq 0,05$), nicht aber in der Nonresponder-Gruppe ($5,9 \pm 1,4$ ml/dl ALI vs. $7,4 \pm 1,4$ ml/dl PLV). Die NO-Inhalationen beeinflussten den CaO_2 über den Versuchszeitraum in keiner der beiden Gruppen.

3.1.5 Venöse Beimischung (Q_{VA}/Q_T)

Das experimentelle Lungenversagen bewirkte einen Anstieg des mittleren pulmonalen Rechts-Links-Shuntes aller Tiere. Mit der Applikation des PFC konnte die venöse Beimischung von 59 ± 11 % auf 44 ± 17 % gesenkt werden ($p \leq 0,05$), auch die NO-Inhalationen führten zu einem Abfall der Q_{VA}/Q_T , wobei der unter 10 ppm signifikant war (45 ± 15 % ohne NO vs. 43 ± 18 % mit 1 ppm NO; 48 ± 15 % ohne NO vs. 41 ± 15 % mit 10 ppm NO, $p \leq 0,05$).

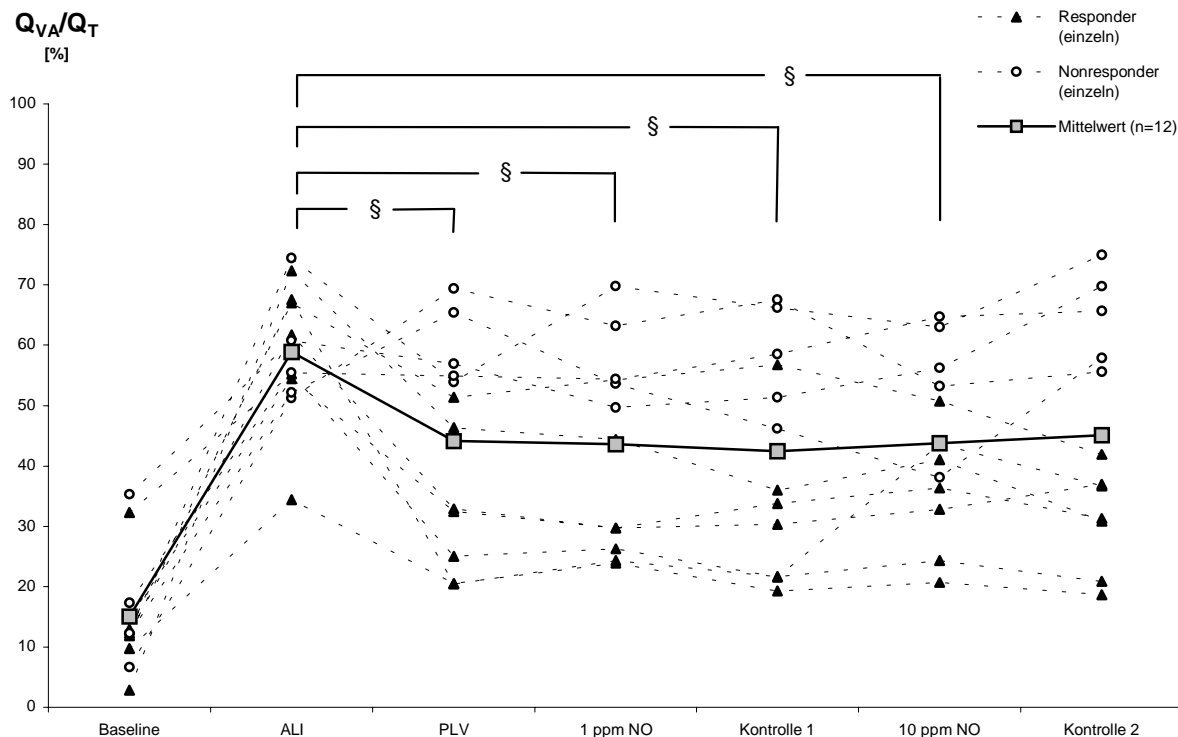


Abbildung 5: Mittlere venöse Beimischung (Q_{VA}/Q_T) aller 12 Tiere (Einzelverläufe mit Mittelwert) vor und nach Surfactantauswaschung sowie vor, nach und während der NO Gaben (1ppm, 10 ppm). § Signifikante Veränderung ($p \leq 0,05$) des Mittelwertes gegenüber ALI.

Nach Aufteilung der Tiere in Responder und Nonresponder fiel auf, daß die venöse Beimischung in der Responder-Gruppe von 59 ± 13 % auf 33 ± 12 % sank ($p \leq 0,05$), wohingegen sie in der Nonresponder-Gruppe unverändert blieb (59 ± 10 % vs. 60 ± 7 %).

Die pulmonale, venöse Beimischung fiel unter den NO-Gaben in beiden Gruppen ab, erreichte jedoch keine statistische Signifikanz (Responder: 34 ± 11 % ohne NO vs. 31 ± 13 % mit 1 ppm NO; 38 ± 11 % ohne NO vs. 31 ± 9 % mit 10 ppm NO; Nonresponder: 1 ppm NO: 59 ± 6 % vs. 58 ± 8 %, 10 ppm NO: 61 ± 7 % vs. 55 ± 11 %).

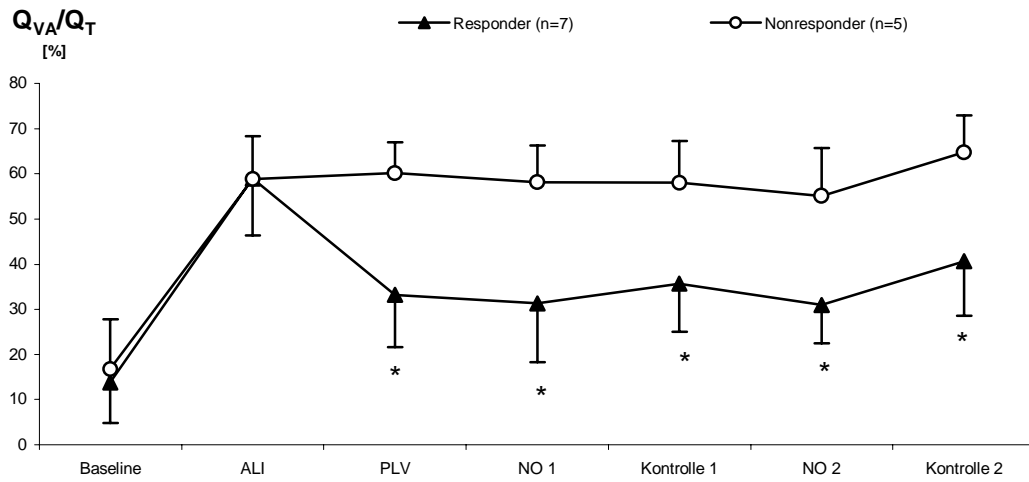


Abbildung 6: Venöse Beimischung (Q_{VA}/Q_T) \pm SD beider Gruppen vor und nach Surfactantauswaschung sowie vor, nach und während der NO Gaben (1ppm, 10 ppm). * Signifikante Unterschiede ($p \leq 0,05$) zwischen den beiden Gruppen während eines Meßzeitpunktes.

Alle weiteren Parameter des Gasaustausches zeigten unter PLV und unter NO-Gabe keine signifikanten Veränderungen (Tabelle 2).

Tabelle 2: Meßwerte der Blutgasanalyse von allen Tieren (n=12), von Respondern (n=7) und von Nonrespondern (n=5) während der kombinierten Gabe von inhalativem NO und PLV

		Baseline	ALI	PLV	1 ppm NO	Kontrolle 1	10 ppm NO	Kontrolle 2
PaO₂ [mmHg]	Alle Tiere	511 ±112	52 ±17	135 ±108 [§]	151 ±123 [§]	123 ±104 [§]	146 ±114 [§]	109 ±102 [§]
	Responder	513 ±89	54 ±20	193 ±109 [*]	218 ±124 ^{*#}	170 ±116	210 ±111 ^{*#}	151 ±118
	Nonresponder	508 ±150	49 ±12	53 ±10	58 ±12	58 ±16	58 ±18	50 ±11
PaCO₂ [mmHg]	Alle Tiere	36,9 ±6,3	48 ±6,2	60,2 ±15,9	63,1 ±16,9 [§]	60,6 ±16 [§]	61,1 ±14,2 [§]	64,2 ±16,9 [§]
	Responder	39,9 ±6,6	48,9 ±5,6	52 ±4 [*]	57,6 ±14,6	52,3 ±2,8 [*]	53,8 ±2,9 [*]	54,7 ±5 [*]
	Nonresponder	32,6 ±2,5	46,8 ±7,5	71,7 ±19,7	70,7 ±18,6	72,2 ±20,1	71,3 ±17,1	77,3 ±19,4
Q_{VA}/Q_T [%]	Alle Tiere	15±10	59±11	44±17 [§]	43±18 [§]	45±15 [§]	41±15 [§]	51±16
	Responder	14±9	59±13	33±12 [*]	31±13 [*]	36±11 [*]	31±9 [*]	41±12 [*]
	Nonresponder	17±11	59±10	60±7	58±8	58±9	55±11	65±8
HbaO₂ [%]	Alle Tiere	99,2 ±0,9	69,3 ±16,1	84,6 ±16,5 [§]	86,3 ±16 [§]	85,2 ±16,2 [§]	87,4 ±15,6 [§]	79,6 ±18,7 [§]
	Responder	9,4 ±0,8	70,5 ±17,2	95,8 ±6,1 [*]	96,5 ±7,1 [*]	95,3 ±4,9 [*]	98,4 ±1,6 [*]	92,6 ±8,3 [*]
	Nonresponder	98,9 ±1,1	67,7 ±16,1	68,8 ±12,7	71,9 ±13,5	70,9 ±15,9	71,9 ±12,5	61,3 ±12,2
CaO₂ [ml/dl]	Alle Tiere	11,5±2,0	6,2±2,1	8,6±2,3 [§]	9,0±2,5 [§]	8,4±2,0 [§]	8,7±1,8 [§]	7,8±1,7 [§]
	Responder	11,9±2,4	6,5±2,7	9,6±2,4 [*]	10,0±2,5	9,0±2,0	9,4±1,9	8,5±1,3
	Nonresponder	10,9±1,2	5,9±1,4	7,4±1,7	7,6±1,6	7,6±1,7	7,7±1,4	6,8±1,9
CvO₂ [ml/dl]	Alle Tiere	8,2±1,7	3,3±1,9	5,4±2,1	5,7±2,1	5,2±1,9	5,3±1,9	4,7±1,7
	Responder	8,5±2,1	3,7±2,2	6,3±1,9	6,7±2,0	5,8±1,7	6,2±1,5	5,5±1,2
	Nonresponder	7,7±1,0	2,7±1,3	4,1±1,9	4,3±1,7	4,3±1,9	3,9±1,7	3,6±1,8
CcO₂ [ml/dl]	Alle Tiere	12,0±2,0	10,7±1,7	11,6±1,8	11,9±1,8	11,5±1,6	11,5±1,7	11,4±1,6
	Responder	12,4±2,4	10,7±2,0	11,2±2,1	11,6±2,3	10,9±1,8	10,9±1,8	10,7±1,3
	Nonresponder	11,5±1,2	10,6±1,5	11,5±1,4	10,2±1,9	12,3±1,1	12,4±1,1	12,5±1,2
pH	Alle Tiere	7,49±0,07	7,37±0,07	7,32±0,1	7,32±0,08	7,31±0,08	7,31±0,08	7,29±0,1
	Responder	7,47±0,07	7,36±0,05	7,36±0,04	7,36±0,03	7,36±0,04	7,35±0,04	7,34±0,04
	Nonresponder	7,53±0,06	7,38±0,09	7,27±0,14	7,26±0,08	7,25±0,09	7,25±0,09	7,21±0,1

Alle Mittelwerte ±SD. ALI: akutes Lungenversagen, PLV: partielle Flüssigkeitsbeatmung, PaO₂: arterieller Sauerstoffpartialdruck, PaCO₂: arterieller Kohlendioxidpartialdruck, HbaO₂: arterielle Sauerstoffsättigung des Hämoglobins, Q_{VA}/Q_T: venöse Beimischung, CaO₂: arterieller Sauerstoffgehalt, CvO₂: venöser Sauerstoffgehalt, CcO₂: kapillärer Sauerstoffgehalt.

[§] Signifikante Veränderungen gegenüber ALI (ANOVA für aufeinanderfolgende Messungen gefolgt vom Bonferoni-Korrekturfaktor). * Signifikanzen zwischen der Responder- und der Nonresponder-Gruppe während eines Meßzeitpunktes (Mann-Whitney-U-Test). # Signifikante Veränderungen zwischen der NO-Gabe und dem Mittel der Kontrollwerte vor und nach jeder NO-Inhalation für die Responder- und die Nonresponder-Gruppe separat. Das Signifikanzniveau beträgt für alle Untersuchungen p≤0,05.

3.2 Hämodynamik

Die Meßergebnisse sind zur Übersicht in Tabelle 3 dargestellt.

3.2.1 Herzfrequenz

Die mittlere Herzfrequenz aller 12 Tiere veränderte sich über den Versuchszeitraum weder unter der PLV- noch unter der NO-Therapie.

Nach Aufteilung der Tiere in Responder und Nonresponder lag die Herzfrequenz nach Applikation des PFC in der Responder-Gruppe über den gesamten Versuchszeitraum signifikant unter der in der Nonresponder-Gruppe (Abbildung 7).

3.2.2 Mittlerer arterieller Blutdruck (MAP)

Die statistische Analyse des MAP aller 12 Tiere ergab eine signifikante Erhöhung nach Beginn der PLV, die über den Versuchszeitraum bestehen blieb.

Zwischen den beiden Gruppen bestanden zu keinem Meßzeitpunkt signifikante Unterschiede, auch wenn der MAP in der Nonresponder-Gruppe nach Induktion des Lungenversagens stets unter dem der Responder-Gruppe lag. Die NO-Inhalationen führten weder in der Responder-Gruppe noch in der Nonresponder-Gruppe zu Veränderungen.

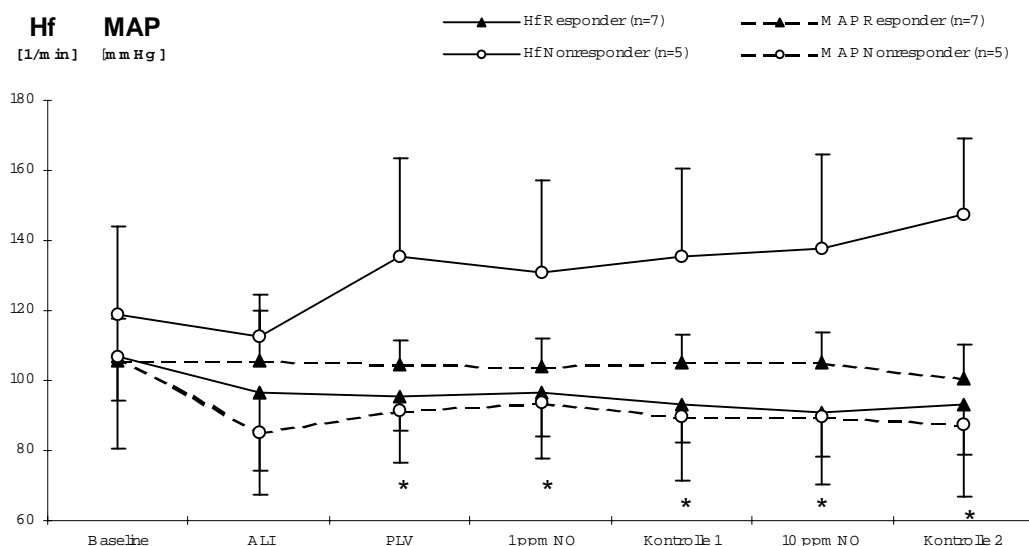


Abbildung 7: Mittlere Herzfrequenz (Hf) \pm SD und mittlerer arterieller Blutdruck (MAP) \pm SD beider Gruppen vor und nach Surfactantauswaschung sowie vor, nach und während der NO Gaben (1ppm, 10 ppm). * Signifikante Unterschiede der Hf ($p \leq 0,05$) zwischen den beiden Gruppen während eines Meßzeitpunktes.

3.2.3 Pulmonalarterieller Mitteldruck (MPAP)

Die Analyse aller Tiere ergab einen signifikanten Anstieg des MPAP von 25 ± 5 mmHg auf 32 ± 7 mmHg unter der PFC-Applikation ($p \leq 0,05$) sowie einen nicht signifikanten Abfall unter den NO-Gaben (1 ppm NO: 32 ± 7 mmHg vs. 31 ± 6 mmHg; 10 ppm NO: 34 ± 7 mmHg ohne NO vs. 30 ± 7 mmHg mit NO).

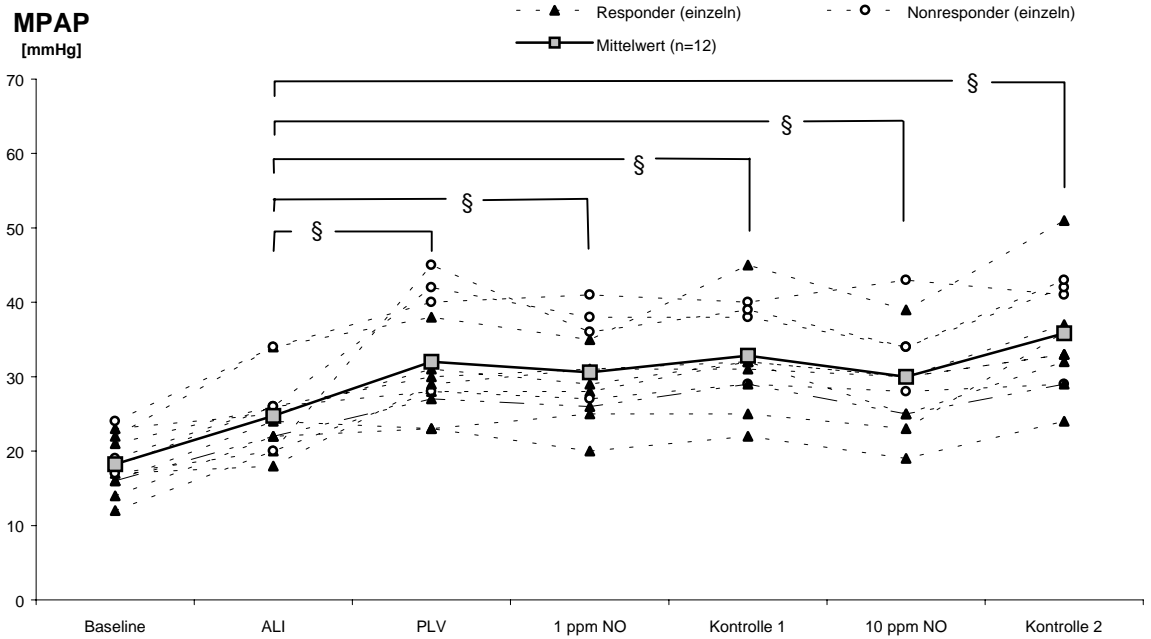


Abbildung 8: Pulmonalarterieller Mitteldruck (MPAP) aller 12 Tiere (Einzelverläufe mit Mittelwert) vor und nach Surfactantauswaschung sowie vor, nach und während der NO Gaben (1ppm, 10 ppm). § Signifikante Veränderung ($p \leq 0,05$) des Mittelwertes gegenüber ALI.

Nach Aufteilung der Tiere in Responder und Nonresponder wird deutlich, daß der signifikante Anstieg des MPAP nach Gabe des PFC in beiden Gruppen stattfand; stärker ausgeprägt jedoch in der Nonresponder-Gruppe (von 24 ± 6 mmHg auf 37 ± 8 mmHg, $p \leq 0,05$) im Gegensatz zu der Responder-Gruppe (von 25 ± 4 mmHg auf 29 ± 5 mmHg, $p \leq 0,05$).

Während der Phasen der NO-Inhalation fiel der pulmonalarterielle Mitteldruck tendentiell in beiden Gruppen ab, wobei lediglich der Abfall unter 10 ppm NO in der Responder-Gruppe signifikant war. 1 ppm NO konnte den MPAP nicht signifikant senken (Responder-Gruppe: 30 ± 6 mmHg vs. 28 ± 5 mmHg; Nonresponder-Gruppe: 36 ± 6 mmHg vs. 34 ± 6 mmHg). 10 ppm NO senkten den pulmonalarteriellen Mitteldruck in der Responder-Gruppe von 32 ± 8 mmHg auf 28 ± 6 mmHg ($p \leq 0,05$), in der Nonresponder-Gruppe jedoch nicht (37 ± 5 mmHg vs. 33 ± 7 mmHg).

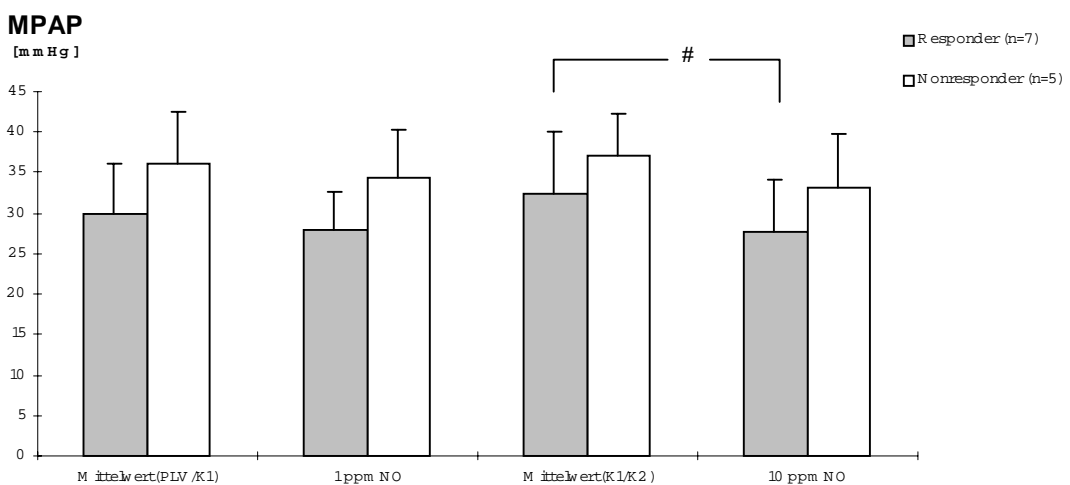


Abbildung 9: Pulmonalarterieller Mitteldruck \pm SD beider Gruppen hinsichtlich signifikanter Veränderungen (#) der NO-Inhalationsphasen gegenüber dem Mittelwert der Kontrollwerte vor und nach jeder NO-Gabe.

3.2.4 Pulmonalarterieller Verschußdruck (PCWP)

Sowohl die statistische Analyse aller Tiere als auch die Analyse der Responder- und der Nonresponder-Gruppe separat ergaben zu keinem Meßzeitpunkt signifikante Unterschiede für den PCWP, weder innerhalb einer Gruppe noch zwischen den beiden Gruppen.

3.2.5 Zentralvenöser Druck

Nach Durchführung der statistischen Analyse ergaben sich für den zentralvenösen Druck über den Versuchszeitraum keine signifikanten Veränderungen.

3.2.6 Herzzeitvolumen (HZV)

Das mittlere Herzzeitvolumen aller Tiere fiel nach Beginn der PLV signifikant ab (von $4,9 \pm 1,2$ l/min auf $4,6 \pm 1,3$ l/min, $p \leq 0,05$) und blieb auf diesem Niveau über den Versuchszeitraum.

Das HZV war nach Applikation des PFC in der Responder-Gruppe stets kleiner als in der Nonresponder-Gruppe, diese Unterschiede waren aber statistisch nicht signifikant. Innerhalb der beiden Gruppen blieb das Herzzeitvolumen nach Beginn der PLV unverändert.

3.3 Inspiratorischer Spitzendruck (PIP)

Mit Beginn der PLV stieg der mittlere PIP aller Tiere von 30 ± 6 mbar auf 33 ± 8 mbar bei volumenkontrollierter Beatmung an, wobei dieser Anstieg auf die Nonresponder-Gruppe zurückzuführen ist (31 ± 5 mbar vs. 38 ± 3 mbar; Responder-Gruppe: 30 ± 7 mbar vs. 29 ± 9 mbar).

Der inspiratorische Spitzendruck wurde von der NO-Therapie nicht beeinflusst, er blieb innerhalb der beiden Gruppen konstant.

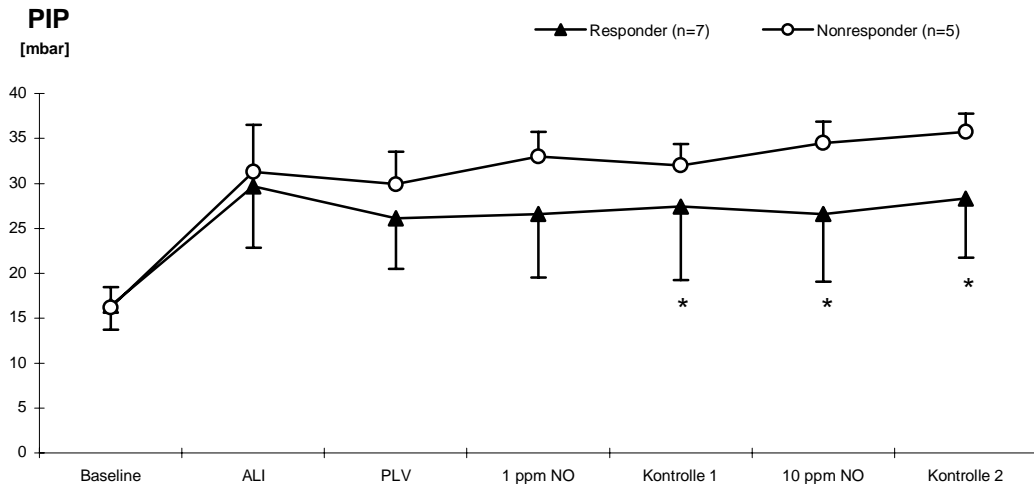


Abbildung 10: Mittlerer inspiratorischer Spitzendruck (PIP) \pm SD beider Gruppen vor und nach Surfactantauswaschung sowie vor, nach und während der NO Gaben (1ppm, 10 ppm). * Signifikante Unterschiede ($p \leq 0,05$) zwischen den beiden Gruppen während eines Meßzeitpunktes.

Tabelle 3: Meßwerte der Hämodynamik und des inspiratorischen Spitzendruckes von allen Tieren (n=12), von Respondern (n=7) und von Nonrespondern (n=5) während der kombinierten Gabe von inhalativem NO und PLV

		Baseline	ALI	PLV	1 ppm NO	Kontrolle 1	10 ppm NO	Kontrolle 2
Hf [1/min]	Alle Tiere	112±25	105±18	112±28	111±26	111±28	110±31	116±32
	Responder	107±26	100±20	95±10 *	97±13 *	93±11 *	91±13 *	93±14 *
	Nonresponder	119±25	113±12	135±28	131±26	136±25	138±27	147±22
MAP [mmHg]	Alle Tiere	106±12	97±19	99±12 §	100±13 §	99±15 §	99±15 §	95±16 §
	Responder	106±12	106±14	107±7	104±8	105±8	105±8	100±10
	Nonresponder	107±12	85±18	91±15	94±16	90±18	90±19	88±21
MPAP [mmHg]	Alle Tiere	18±4	25±5	32±7 §	31±6 §	33±7 §	30±7 §	36±8 §
	Responder	18±4	25±4	27±5	28±5	31±7	28±6 #	34±8
	Nonresponder	18±3	24±6	37±8	34±6	36±5	33±7	38±6
PCWP [mmHg]	Alle Tiere	8±3	8±3	8±3	8±3	9±5	8±4	8±4
	Responder	8±4	10±3	8±3	8±3	10±7	8±4	9±5
	Nonresponder	6±2	6±3	8±4	8±4	8±2	7±4	7±4
ZVD [mmHg]	Alle Tiere	7±3	8±3	9±3	8±3	8±4	8±4	8±4
	Responder	6±3	8±2	8±2	8±2	8±4	7±3	7±4
	Nonresponder	7±2	7±4	9±4	8±5	8±5	8±5	8±5
HZV [l/min]	Alle Tiere	4,5±1,2	4,9±1,2	4,6±1,3 §	4,5±1,3 §	4,6±1,3 §	4,5±1,3	4,6±1,3
	Responder	4,5±1,2	5±1,2	4,1±0,7	3,9±0,7	4,2±0,9	4,2±1,1	4,1±1
	Nonresponder	4,5±1,4	4,9±1,3	5,3±1,7	5,3±1,5	5,2±1,6	5,1±1,6	5,3±1,5
PIP [mbar]	Alle Tiere	16±2	30±6	33±8	33±9	34±9 §	34±9 §	35±10 §
	Responder	16±3	30±7	29±9	29±9	30±9 *	29±9 *	31±9 *
	Nonresponder	16±2	31±5	38±3	38±4	41±4	40±4	42±5

Alle Mittelwerte ±SD. ALI: akutes Lungenversagen, PLV: partielle Flüssigkeitsbeatmung, Hf: Herzfrequenz, MAP: mittlerer arterieller Blutdruck, MPAP: pulmonalarterieller Mitteldruck, PCWP: pulmonalarterieller Verschlussdruck, ZVD: zentralvenöser Druck, HZV: Herzzeitvolumen, PIP: inspiratorischer Spitzendruck.

§ Signifikante Veränderungen gegenüber ALI (ANOVA für aufeinanderfolgende Messungen gefolgt vom Bonferoni-Korrekturfaktor). * Signifikanzen zwischen der Responder- und der Nonresponder-Gruppe während eines Meßzeitpunktes (Mann-Whitney-U-Test). # Signifikante Veränderungen zwischen der NO-Gabe und dem Mittel der Kontrollwerte vor und nach jeder NO-Inhalation für die Responder- und die Nonresponder-Gruppe separat. Das Signifikanzniveau beträgt für alle Untersuchungen $p \leq 0,05$.

4 Diskussion

Mit der vorliegenden Arbeit sollte untersucht werden, ob beim experimentellen akuten Lungenversagen (ALI) die additive Inhalation von NO während PLV mit PFC zu einer zusätzlichen Verbesserung des Gasaustausches und zu einer Senkung der pulmonalarteriellen Drücke führt. Die bereits mehrfach nachgewiesene Verbesserung des Gasaustausches durch PLV bei ALI bzw. bei ARDS^{53-55,57} sollte mit der zusätzlichen Gabe von NO, dessen Wirksamkeit beim ARDS ebenso nachgewiesen wurde,^{29-31,64} sinnvoll ergänzt werden.

Die Ergebnisse dieser Studie legen primär zwei Erkenntnisse dar:

1. Die PLV verbessert nicht bei allen Tieren mit ALI den Gasaustausch.
2. Die Inhalation von NO während PLV senkt die pulmonalarteriellen Drücke bei Surfactant-depletierten Tieren, führt jedoch nur zu einer weiteren Optimierung des Gasaustausches bei Tieren, die zuvor auf PLV positiv reagierten.

Dieses Ergebnis steht im Gegensatz zu bisherigen Arbeiten, die ein ähnliches Modell der Lungenschädigung an Schweinen und Kaninchen angewandt haben. Bezogen auf die arterielle Oxygenierung reagierten die 12 Tiere auf die PLV in der vorliegenden Studie mit großen individuellen Unterschieden (ΔPaO_2 von -8,6 mmHg bis +311,7 mmHg). Andere Arbeiten beschrieben einen dosisabhängigen Anstieg des PaO_2 unter PLV ohne dem Phänomen der großen individuellen Varianz.^{52-54,57,65,66}

Houmes et al. benutzten zwar das gleiche saline Lavagemodell mit einer Definition des ALI von $\text{PaO}_2 \leq 100$ mmHg bei $\text{F}_i\text{O}_2 = 1,0$, um die Effekte von PLV an 18 Schweinen (50 ± 5 kgKG) zu untersuchen,⁵⁷ die Arbeitsgruppe führte jedoch nur 4 ± 1 Lavagen durch, die einen mittleren $\text{PaO}_2/\text{F}_i\text{O}_2$ von $86,5 \pm 22,4$ mmHg als Ausgangswert für ihre Untersuchung zur Folge hatten. Im Gegensatz zu dieser Studie wurden in der vorliegenden Studie 8 ± 2 Lavagen mit einem resultierenden mittleren $\text{PaO}_2/\text{F}_i\text{O}_2$ von $52,1 \pm 16,9$ mmHg durchgeführt. Somit kann in dieser Arbeit eine stärkere Lungenschädigung aufgrund einer größeren Anzahl von Lavagen mit einem niedrigeren resultierenden $\text{PaO}_2/\text{F}_i\text{O}_2$ im Vergleich zu der Studie von Houmes et al. postuliert werden.

Nach Lachmann et al. ist der Schweregrad der pulmonalen Dysfunktion mit nekrotisiertem und desquamiertem Lungenepithel, interstitiell-intraalveolärem Ödem und Hämorrhagien von der Anzahl der Lavagen abhängig.⁶⁰ Da die Verbesserung des Gasaustausches nach PFC-Gabe wahrscheinlich primär auf der Wiedereröffnung atelektatischer Bereiche beruht, könnte die PLV nach einem lediglich Surfactant auswaschenden Lavagemanöver wirksamer sein, als bei einer schwerst geschädigten Lunge nach intensivster Lavage. In der schwerst geschädigten Lunge könnten dann der PFC-Applikation eine inhomogenere Verteilung, eine Obstruktion der Atemwege sowie eine weitere Reduzierung der ventilierten Lungenabschnitte folgen. Diese Hypothese wird gestützt durch den in der hier vorliegenden Studie beobachteten Anstieg des PaCO_2 und des inspiratorischen Spitzendruckes bei volumenkontrollierter Beatmung in der Nonresponder-Gruppe.

Mit dem gleichen Lungenschädigungsmodell haben Houmes et al. in einer zweiten Studie den Effekt der Kombination von PLV und inhalativem NO an 7 Schweinen (7 ± 1 kgKG) untersucht.⁶⁶ Wieder zeigten sie eine deutliche Optimierung des Gasaustausches nach PLV, welche durch die NO-Gabe noch gesteigert werden konnte. Jedoch sind nur eingeschränkt Angaben über das Ausmaß der Lungenschädigung und deren Einfluß auf die Wirksamkeit der PLV gemacht worden. Houmes et al. beschrieben nach einer nicht genannten Anzahl von Lavagen einen mittleren CaO_2 von $12,1 \pm 0,9$ ml/dl und eine mittlere Q_{VA}/Q_T von $43,4 \pm 7,1$ % vor PLV, im Vergleich zu einem CaO_2 von $6,2 \pm 2,1$ ml/dl und einer Q_{VA}/Q_T von $58,9 \pm 11$ % nach Induktion des ALI in dieser Studie. Auch wenn der CaO_2 aufgrund unterschiedlicher Hämoglobinkonzentrationen variiert, spricht die Differenz bei

der Q_{VA}/Q_T für eine schwerere Lungenschädigung in der vorliegenden Arbeit mit einer niedrigeren $HbaO_2$ bedingt durch schlechteren Gasaustausch und schlechtere alveoläre Ventilation. Dies könnte die individuell unterschiedlichen Reaktionen der Tiere auf PLV, das Auftreten von Nonrespondern und die im Vergleich zu Houmes geringere Verbesserung des Gasaustausches nach PFC-Gabe erklären. Darüber hinaus könnten die unterschiedliche Größe der Tiere und die Art der PFC-Applikation auf die PLV Einfluß haben. Es bleibt spekulativ, ob dies die erwähnten Differenzen zwischen den Studien erklären kann.

Die ersten klinischen Studien mit PLV an ARDS-Patienten zeigten jedoch in Übereinstimmung mit der hier durchgeführten Studie sehr heterogene Effekte auf den Gasaustausch. So beschrieben Hirschl et al. bei ARDS-Patienten mit ECMO, daß nicht alle Patienten unter PLV mit einer Verbesserung des pulmonalen Rechts-Links-Shuntes und der arteriellen Oxygenierung reagierten.⁵³ Zusätzlich stellte eine weitere klinische Studie an schwerer respiratorischer Insuffizienz erkrankten Frühgeborenen ebenfalls eine weite Streuung der individuellen Reaktionen auf PLV fest.⁴⁹ Beide Studien konnten die Gründe für die inhomogenen PLV-Antworten nicht klären, jedoch darf angenommen werden, daß die unterschiedlichen Ursachen und Schweregrade des akuten Lungenversagens hierfür ursächlich sind.

Tierexperimentelle Studien anderer Autoren benutzten neben dem hier angewandten Lavagemodell als Induktion für das akute Lungenversagen u.a. pulmonale Infektionen, intravenöse Ölsäureinjektion, Septikämien, Magensäureaspiration oder Sauerstofftoxizität,^{67,68} die sich jedoch aufgrund höherer Letalitätsraten und unzureichender Stabilität der Hypoxämie weniger gut zu eignen scheinen. Die Reproduzierbarkeit des ALI ist bei diesen Modellen unzuverlässiger als bei dem hier angewandten Lavagemodell, so daß eine noch größere Varianz der PLV-Antworten zu erwarten wäre. Somit erscheint das hier verwandte Modell der Surfactantdepletion durch Lavagen beim Schwein am günstigsten für ein Modell des ARDS.

Bei der Suche nach einer Erklärung für die gegensätzlichen Ergebnisse verschiedener Arbeitsgruppen über die Effektivität der PLV wurden auch die verwendeten Perfluorocarbone miteinander verglichen. Der Typ des hier verwendeten PFC dürfte allerdings kein Grund für die Inhomogenitäten in der PLV-Antwort sein, da die chemischen und physikalischen Eigenschaften der gegenwärtig für die PLV verwendeten Perfluorocarbone alle sehr ähnlich sind. In dieser Arbeit wurde FluorinertTM Liquid FC 3280[®], ein hochreines, industrielles Perfluorocarbon verwendet. Frühere Experimente mit FC 3280[®] an Kaninchen ergaben keine Hinweise auf Unterschiede in der Wirksamkeit im Vergleich mit dem zur Zeit am Menschen in Erprobung befindlichen Perfluorocarbon (Perflubron, LiquiVent[®], Alliance, San Diego, Kalifornien, USA).⁶⁹ Bezüglich der physikalischen Eigenschaften zeigt sich jedoch ein Unterschied: FC 3280[®] besitzt einen höheren Dampfdruck als Perflubron. Dies erklärt eine schnellere Verdunstung des FC 3280[®] über die Lungen und könnte daher für den stetigen Abfall des PaO_2 bzw. den Anstieg der Q_{VA}/Q_T und des MPAP über den Versuchszeitraum verantwortlich sein, da bei den hier durchgeführten Versuchen kein Ersatz für verdampftes PFC verabreicht wurde. Dieser Effekt wäre durch eine kontinuierliche Substitution von PFC entsprechend der durch Verdunstung verlorengegangenen Menge kompensierbar.^{49,69}

Die vorliegende Arbeit zeigt ferner, daß die additiv zur PLV erfolgte Inhalation von NO zusätzliche Effekte auf den Gasaustausch und darüber hinaus auf die pulmonalarteriellen Drücke hatte. Die NO-Inhalation wird heute als wichtige experimentelle Strategie sowohl bei der Therapie der akuten pulmonalarteriellen Hypertonie als auch der arteriellen Hypoxämie bei ARDS-Patienten betrachtet. Aufgrund der Eigenschaften des NO, wie sofort einsetzende Wirkung, kurze Halbwertszeit und die mittlerweile industriell gefertigte, simple Applikationstechnik ist die NO-Therapie einfach einzusetzen. NO bewirkt nach Inhalation umgehend eine selektive pulmonale Vasodilatation und damit eine Umverteilung des pulmonalen Blutstroms hin zu ventilierten Lungenarealen.

Putensen et al. berichteten, daß die NO-Wirkung auf den Gasaustausch und die pulmonalarteriellen Drücke von dem Verhältnis von ventilierten zu nicht ventilierten Lungenabschnitten abhängig

ist. Sie demonstrierten in ihrer Studie einen Anstieg des PaO_2 , einen Abfall der Q_{VA}/Q_T und des MPAP nur nach erfolgter Atelektasenöffnung und nachfolgender Ventilation von pulmonalen Shuntbereichen mittels maschineller Beatmung mit PEEP.³⁴ Die Arbeitsgruppe von Karamanoukian untersuchte die Kombination von Surfactant und NO am Modell der angeborenen Zwerchfellhernie des Schafes und zeigte, daß NO nur effektiv wirken kann, wenn die Alveolen durch vorherige Surfactant-Gabe geöffnet worden waren.⁷⁰ Wilcox et al. beschrieben bei der kombinierten Anwendung von PLV und NO am Modell der angeborenen Zwerchfellhernie des Schafes eine Optimierung des pulmonalen Gasaustausches.⁷¹ In ihrer Studie bewirkte die PLV über Atelektasenöffnung eine Vergrößerung der Tidalvolumina und der dynamischen Compliance der Lunge in Verbindung mit einer Verbesserung der arteriellen Oxygenierung, welche durch die additive Gabe von NO noch verstärkt wurde. Diese Beobachtungen lassen vermuten, daß NO während PLV nur dann effektiv den Gasaustausch verbessert, wenn PLV zu einem Recruitment atelektatischer Lungenareale führt. Dies bedeutet aber auch, daß möglicherweise die fehlende Wirkung des NO bei der Nonresponder-Gruppe auf die ausbleibende Reexpansion atelektatischer Lungenbezirke durch PLV zurückzuführen ist.

Schlußfolgernd läßt sich sagen, daß, wenn durch PLV Atelektasen nicht wiedereröffnet werden können, bei ausgeprägtem Krankheitszustand wegen eines Mangels an ventilierten Lungenarealen auch eine additive NO-Inhalation den Gasaustausch nicht optimieren wird. In dieser Situation kann dann sogar die PLV zu einem Anstieg des PIP und des PaCO_2 - wie in der Nonresponder-Gruppe geschehen - führen. Somit ist nur bei Tieren, die auf PLV reagieren, mit einer zusätzlichen Antwort unter additiver NO-Gabe zu rechnen. Da NO eine geringe Löslichkeit in PFC zu haben scheint,⁶⁶ wird NO wahrscheinlich überwiegend in ventilierten, nicht abhängigen Lungenabschnitten seine vasodilatierende Wirkung entfalten. Bedingt durch die mechanische Kompression der Blutgefäße in den PFC gefüllten unten liegenden Lungengebieten könnte eine zusätzliche Umverteilung des Blutes zu den oben liegenden Lungenabschnitten diesen Effekt des NO noch verstärkt haben.

Ob eventuell höhere NO-Dosen dennoch auch in der Nonresponder-Gruppe den arteriellen Sauerstoffpartialdruck gesteigert hätten, wurde in dieser Studie nicht untersucht. Jedoch fanden Houmes et al. keine signifikanten Veränderungen des PaO_2 bei Gabe von NO in Dosen von 10 ppm bis 40 ppm. Dies könnte ein Hinweis darauf sein, daß nicht die Höhe der NO-Dosen ausschlaggebend für die Differenzen der beiden Studien ist, sondern - wie dargelegt - eher der unterschiedliche Schweregrad des experimentellen Lungenversagens.

In der vorliegenden Studie bewirkten beide NO-Konzentrationen bei den Tieren der Responder-Gruppe jeweils eine signifikante Steigerung des PaO_2 . Eine signifikante Reduktion des MPAP in derselben Gruppe konnte nur durch die höhere der beiden getesteten Dosen (10 ppm) erreicht werden. Dieser Einfluß der Dosis von NO auf den MPAP und den PaO_2 erfolgt in Übereinstimmung mit Beobachtungen der Wirkung von NO-Gaben ohne PLV. Gerlach et al. beschrieben, daß die effektive Dosis zur Reduktion des MPAP (ED_{50} : Dosis bei der 50% des Kollektivs die gewünschte Wirkung zeigen, liegt zwischen 2 und 3 ppm) um ein Vielfaches höher ist, als die effektive Dosis zur Verbesserung der arteriellen Oxygenierung (ED_{50} : etwa 0,1 ppm).³³ Somit scheinen zur Verbesserung des Gasaustausches 20-30-fach geringere Konzentrationen an NO notwendig zu sein als zur Reduktion der pulmonalarteriellen Drücke. Diese dosisabhängige Wirkung scheint auch unter PLV Gültigkeit zu besitzen, da ein signifikanter Anstieg des PaO_2 schon bei einer Konzentration von 1 ppm NO zu beobachten war. Andere Arbeitsgruppen fanden hingegen keine Beziehung zwischen der Dosis des NO und dem Effekt auf den PaO_2 und den MPAP.^{32,72} Putensen et al. beschrieben sogar einen Abfall des MPAP unter NO-Inhalation ohne eine Verbesserung der arteriellen Oxygenierung am durch intravenöse Ölsäureinjektion bei Hunden hervorgerufenen Lungenversagen.³⁴ Weitere Experimente werden notwendig sein, um diese vorläufigen Ergebnisse der Dosisabhängigkeit der Wirkung von NO unter PLV zu untersuchen.

Im Gegensatz zu Houmes et al. konnte in dieser Arbeit kein Abfall des MPAP nach Gabe des PFC beobachtet werden, sondern sogar ein leichter Anstieg des MPAP.⁶⁶ Dies könnte bedingt sein durch unzureichende Wiedereröffnung atelektatischer Bereiche sowie durch Kompression von Gefäßen in abhängigen Lungenregionen durch das PFC. Auch bei der wirksamen Dosis zur Reduktion des MPAP bestehen Differenzen zwischen der Arbeit von Houmes und dieser Arbeit. So

benötigten Houmes et al. für eine signifikante Senkung des MPAP 30-40 ppm NO bei 10-20 ml/kgKG PFC,⁶⁶ in der vorliegenden Studie konnte dies in der Responder-Gruppe schon mit 10 ppm NO (30 ml/kgKG PFC) erreicht werden.

Zum jetzigen Zeitpunkt bleiben die pathophysiologischen Mechanismen, welche die Effekte der additiven NO-Inhalation während PLV erklären würden, spekulativ. Es ist anzunehmen, daß die hohe Dichte des PFC und die Gravitation zu einer inhomogenen Verteilung des PFC in der Lunge führen. Der günstige Effekt der PLV auf den Gasaustausch beruht u.a. möglicherweise darauf, daß das PFC die abhängigen, also unten liegenden Alveolen füllt und somit vor einem expiratorischen Kollaps bewahrt. Durch die hohe Löslichkeit von Sauerstoff in PFC könnte der Gasaustausch während PLV in der Expiration fortgesetzt werden, woraus eine Verbesserung der arteriellen Oxygenierung resultieren würde. Darüber hinaus könnte PFC in den abhängigen Lungenbereichen Alveolen wiedereröffnen, die vorher atelektatisch waren. In den nicht abhängigen, also oben liegenden Gebieten der Lunge bildet das PFC möglicherweise einen Film an den Innenwänden der Alveolen, der Surfactant-ähnlich die Oberflächenspannung reduziert und hierdurch einen Kollaps dieser Alveolen mit einhergehender Verschlechterung des Gasaustausches verhindert. Es ist zu vermuten, daß das NO primär in diesen, nicht abhängigen Lungenarealen seine Wirkung entfaltet.

Die Kombination von PLV und NO scheint nach der hier vorliegenden Studie ein vielversprechender Ansatz für die Behandlung von ARDS-Patienten in der Klinik zu sein. Allerdings muß einschränkend festgehalten werden, daß bis heute keine Kenntnisse zu Auswirkungen von PFC gefüllten Lungen auf Nieren- und Leberfunktion vorliegen. Darüberhinaus ist gänzlich unbekannt, ob das sehr reaktionsfreudige NO-Molekül mit dem PFC nicht etwaige toxische Verbindungen eingeht. Einer klinischen Anwendung der kombinierten PLV- und NO-Therapie müssen Untersuchungen zu diesen Themenkomplexen vorangehen.

5 Zusammenfassung

Das auch gegenwärtig noch mit einer hohen Letalität behaftete Krankheitsbild des akuten Lungenversagens (ARDS) wird heutzutage mit einer Vielzahl von einzelnen oder kombinierten Therapieansätzen wie drucklimitierter Beatmung mit PEEP, permissiver Hyperkapnie, ECMO oder NO-Inhalation behandelt. Die partielle Flüssigkeitsbeatmung (PLV) mit PFC, ein tierexperimenteller und vereinzelt am Patienten erprobter Therapieansatz, wurde in dieser Studie in Kombination mit additiver NO-Inhalation zur Behandlung des ARDS evaluiert.

Bei 12 Schweinen wurde mittels saliner Lungenlavagen ein akutes Lungenversagen (ALI) induziert und eine PLV mit 30 ml PFC/kgKG initiiert. Im Anschluß wurden - jeweils zwischen zwei Kontrollphasen - 1 und 10 ppm NO dem Inspirationsgas zugemischt.

Bezüglich der Effekte auf das Gesamtkollektiv kam es unter PLV zu einem signifikanten Anstieg des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes, des pulmonalarteriellen und des arteriellen Mitteldruckes, des arteriellen Sauerstoffgehaltes, des arteriellen Kohlendioxidgehaltes und der arteriellen Sauerstoffsättigung des Hämoglobins. Signifikant gesenkt wurden die venöse Beimischung und das Herzzeitvolumen.

Die additive NO-Therapie bewirkte bezogen auf das Gesamtkollektiv lediglich zwei signifikante Veränderungen; so wurde die venöse Beimischung unter 10 ppm NO signifikant gesenkt und der inspiratorische Spitzendruck stieg bei den letzten drei Meßzeitpunkten signifikant an. Alle übrigen untersuchten Parameter änderten sich innerhalb des Gesamtkollektives nicht signifikant.

Bei Betrachtung der einzelnen Tiere fiel auf, daß 7 Tiere mit einer deutlichen Verbesserung des Gasaustausches unter PLV reagierten (Responder) und 5 Tiere diese Optimierung nicht zeigten (Nonresponder). So stiegen bei den Tieren der Responder-Gruppe der arterielle Sauerstoffpartialdruck, Sauerstoffgehalt und die Sauerstoffsättigung des Hämoglobins sowie der pulmonalarterielle Mitteldruck signifikant an; die venöse Beimischung fiel signifikant ab. Bei den Nonrespondern stieg der pulmonalarterielle Mitteldruck signifikant und deutlich stärker als bei den Respondern an, der Gasaustausch blieb unverändert schlecht.

Bei den Tieren der Responder-Gruppe führten die NO-Gaben zu einer weiteren, abermals signifikanten Steigerung des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes sowie zu einer signifikanten Senkung des pulmonalarteriellen Mitteldruckes unter 10 ppm NO. In der Nonresponder-Gruppe kam es unter den NO-Inhalationen zu keinen Veränderungen, die signifikant waren.

Alle weiteren Parameter zeigten in den beiden Untergruppen keine signifikanten Veränderungen.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß die partielle Flüssigkeitsbeatmung nicht bei allen Tieren mit lavageinduziertem Lungenversagen die arterielle Oxygenierung bessert. Eine additive NO-Inhalation verbessert jedoch bei den Tieren, die unter PLV einen Anstieg des PaO₂ zeigen, den Gasaustausch und reduziert die pulmonale Hypertension. Somit ermöglicht die Kombination zweier experimenteller Therapieansätze - partielle Flüssigkeitsbeatmung und additive NO-Inhalation - ein neues, vielversprechendes therapeutisches Konzept. Allerdings erscheinen weitere Untersuchungen notwendig, um mehr über Wechselwirkungen mit anderen Organsystemen, chemische Reaktionen der beiden Substanzen sowie über Kurz- und Langzeitnebenwirkungen dieses kombinierten Therapieansatzes herauszufinden.

6 Literatur

1. Ashbaugh DG, Bigelow DB, et al. Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 1967;2:319-23.
2. Bernard GR, Artigas A, 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. Modell JH, Graves SA, et al. Clinical course of 91 consecutive near-drowning victims. *Chest* 1976;70:231-8.
4. Shimada Y, Yoshiya I, et al. Evaluation of the progress and prognosis of adult respiratory distress syndrome. Simple respiratory physiologic measurement. *Chest* 1979;76:180-6.
5. Holter JF, Weiland JE, et al. Protein permeability in the adult respiratory distress syndrome. Loss of size selectivity of the alveolar epithelium. *J Clin Invest* 1986;78:1513-22.
6. Hallman M, Spragg R, et al. 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.
7. Gregory TJ, Longmore WJ, et al. Surfactant chemical composition and biophysical activity in acute respiratory distress syndrome. *J Clin Invest* 1991;88:1976-81.
8. Petty TL, Reiss OK, et al. Characteristics of pulmonary surfactant in adult respiratory distress syndrome associated with trauma and shock. *Am Rev Respir Dis* 1977;115:531-6.
9. Fishman AP. Hypoxia on the pulmonary circulation. How and where it acts. *Circ Res* 1976;38:221-31.
10. Sibbald WJ, Driedger AA, et al. Biventricular function in the adult respiratory distress syndrome. *Chest* 1983;84:126-34.
11. Zapol WM, Snider MT. Pulmonary hypertension in severe acute respiratory failure. *N Engl J Med* 1977;296:476-80.
12. Kolobow T, Moretti MP, et al. 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.
13. Dreyfuss D, Basset G, et al. Intermittent positive-pressure hyperventilation with high inflation pressures produces pulmonary microvascular injury in rats. *Am Rev Respir Dis* 1985;132:880-4.
14. Gattinoni L, Pelosi P, et al. Effects of positive end-expiratory pressure on regional distribution of tidal volume and recruitment in adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1807-14.
15. Falke KJ, Pontoppidan H, et al. Ventilation with end-expiratory pressure in acute lung disease. *J Clin Invest* 1972;51:2315-23.
16. Hickling KG, Henderson SJ, et al. 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.
17. Tuxen DV. Permissive hypercapnic ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:870-4.
18. Scherer R, Lawin P. Pathophysiologie und Klinik der Ein-Lungen-Beatmung. *Anaesth Intensivther Notfallmed* 1984;19:168-74.
19. Bone RC. Treatment of adult respiratory distress syndrome with diuretics, dialysis, and positive end-expiratory pressure. *Crit Care Med* 1978;6:136-9.
20. Pappert D, Rossaint R, et al. Influence of positioning on ventilation-perfusion relationships in severe adult respiratory distress syndrome. *Chest* 1994;106:1511-6.
21. Douglas WW, Rehder K, et al. Improved oxygenation in patients with acute respiratory failure.

re: the prone position. *Am Rev Respir Dis* 1977;115:559-66.

22. Rossaint R, Slama K, et al. Extracorporeal lung assist with heparin-coated systems. *Int J Artif Organs* 1992;15:29-34.
23. Hill JD, TG OB, et al. Prolonged extracorporeal oxygenation for acute post-traumatic respiratory failure (shock-lung syndrome). Use of the Bramson membrane lung. *N Engl J Med* 1972;286:629-34.
24. Uziel L, Cugno M, et al. Physiopathology and management of coagulation during long-term extracorporeal respiratory assistance. *Int J Artif Organs* 1990;13:280-7.
25. Merritt TA, Hallman M, et al. Exogenous surfactant treatments for neonatal respiratory distress syndrome and their potential role in the adult respiratory distress syndrome. *Drugs* 1989;38:591-611.
26. Higenbottam TW, Pepke-Zaba J, et al. Inhaled 'Endothelium Derived-Relaxing Factor' in primary hypertension. *Am Rev Respir Dis* 1988;137:107.
27. Moncada S, Palmer RM, et al. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev* 1991;43:109-42.
28. Frostell C, Fratacci MD, et al. Inhaled nitric oxide. A selective pulmonary vasodilator reversing hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Circulation* 1991;83:2038-47.
29. Rossaint R, Falke KJ, et al. Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1993;328:399-405.
30. Rossaint R, Gerlach H, et al. Efficacy of inhaled nitric oxide in patients with severe ARDS. *Chest* 1995;107:1107-15.
31. Kaisers U, Rossaint R. Nitric oxide in partial liquid ventilation: better matching ventilation to perfusion in ARDS? *Intensive Care Med* 1997;23:139-40.
32. Lawson SM, Rich GF, et al. The response to varying concentrations of inhaled nitric oxide in patients with acute respiratory distress syndrome. *Anesth Analg* 1996;82:574-81.
33. Gerlach H, Rossaint R, et al. Time-course and dose-response of nitric oxide inhalation for systemic oxygenation and pulmonary hypertension in patients with adult respiratory distress syndrome. *Eur J Clin Invest* 1993;23:499-502.
34. Putensen C, Rasanen J, et al. Continuous positive airway pressure modulates effect of inhaled nitric oxide on the ventilation-perfusion distributions in canine lung injury. *Chest* 1994;106:1563-9.
35. Villar J, Slutsky AS. The incidence of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:814-6.
36. Krafft P, Fridrich P, 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.
37. Sloane PJ, Gee MH, et al. A multicenter registry of patients with acute respiratory distress syndrome. Physiology and outcome. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:419-26.
38. Lewandowski K, Rossaint R, et al. High survival rate in 122 ARDS patients managed according to a clinical algorithm including extracorporeal membrane oxygenation. *Intensive Care Med* 1997;23:819-835.
39. von Neergard K. Neue Auffassungen über einen Grundbegriff der Atemmechanik. Die Retraktionskraft der Lunge, abhängig von der Oberflächenspannung der Alveolen. *Z Ges Exp Med* 1929;66:373.
40. Kylstra JA, Tissing MO. Of mice as fish. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1962;8:378.
41. Clark LC, Jr., Gollan F. Survival of mammals breathing organic liquids equilibrated with oxygen at atmospheric pressure. *Science* 1966;152:1755-6.

42. Lowe CA, Shaffer TH. Pulmonary vascular resistance in the fluorocarbon-filled lung. *J Appl Physiol* 1986;60:154-9.
43. Lowe KC. Perfluorocarbons as oxygen-transport fluids. *Comp Biochem Physiol A* 1987;87:825-38.
44. Greenspan JS. Liquid ventilation: a developing technology. *Neonatal Netw* 1993;12:23-32.
45. Shaffer TH, Wolfson MR, et al. Liquid ventilation. *Pediatr Pulmonol* 1992;14:102-9.
46. Fuhrman BP, Paczan PR, et al. Perfluorocarbon-associated gas exchange. *Crit Care Med* 1991;19:712-22.
47. Hirschl RB, Pranikoff T, et al. Liquid ventilation in adults, children, and full-term neonates. *Lancet* 1995;346:1201-2.
48. Leach CL, Holm B, et al. Partial liquid ventilation in premature lambs with respiratory distress syndrome: efficacy and compatibility with exogenous surfactant. *J Pediatr* 1995;126:412-20.
49. Leach CL, Greenspan JS, et al. 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.
50. Greenspan JS, Wolfson MR, et al. Liquid ventilation of human preterm neonates. *J Pediatr* 1990;117:106-11.
51. Tütüncü AS, Lachmann B, et al. Dose-dependent improvement of gas exchange by intratracheal perflubron (perfluorooctylbromide) instillation in adult animals with acute respiratory failure. *Adv Exp Med Biol* 1992;317:397-400.
52. Tütüncü AS, Faithfull NS, et al. 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.
53. Hirschl RB, Pranikoff T, et al. Initial experience with partial liquid ventilation in adult patients with the acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 1996;275:383-9.
54. Tütüncü AS, Akpir K, et al. Intratracheal perfluorocarbon administration as an aid in the ventilatory management of respiratory distress syndrome. *Anesthesiology* 1993;79:1083-93.
55. Salman NH, Fuhrman BP, et al. Prolonged studies of perfluorocarbon associated gas exchange and of the resumption of conventional mechanical ventilation. *Crit Care Med* 1995;23:919-24.
56. Nesti FD, Fuhrman BP, et al. Perfluorocarbon-associated gas exchange in gastric aspiration. *Crit Care Med* 1994;22:1445-52.
57. Houmes RJ, Verbrugge JC, et al. Hemodynamic effects of partial liquid ventilation with perfluorocarbon in acute lung injury. *Int Care Med* 1995;21:966-972.
58. Kaisers U, Max M, et al. Partial liquid ventilation with small volumes of FC 3280 increases survival time in experimental ARDS. *Eur Respir J* 1997;10:1955-1961.
59. Lachmann B, Robertson B, et al. In vivo lung lavage as an experimental model of the respiratory distress syndrome. *Acta Anaesthesiol Scand* 1980;24:231-6.
60. Lachmann B, Jonson B, et al. 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.
61. Nielsen JB, Sjostrand UH, et al. An experimental study of different ventilatory modes in piglets in severe respiratory distress induced by surfactant depletion. *Intensive Care Med* 1991;17:225-33.
62. Kobayashi T, Kataoka H, et al. Effects of surfactant supplement and end-expiratory pressure in lung-lavaged rabbits. *J Appl Physiol* 1984;57:995-1001.

63. Jansen JR, Schreuder JJ, et al. Thermodilution technique for measurement of cardiac output during artificial ventilation. *J Appl Physiol* 1981;51:584-91.
64. Rossaint R, Gerlach H, et al. Inhalation of nitric oxide--a new approach in severe ARDS. *Eur J Anaesthesiol* 1994;11:43-51.
65. Tütüncü AS, Faithfull NS, et al. 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.
66. Houmes RJ, Hartog A, et al. Combining partial liquid ventilation with nitric oxide to improve gas exchange in acute lung injury. *Intensive Care Med* 1997;23:163-9.
67. Dehring DJ, Crocker SH, et al. Comparison of live bacteria infusions in a porcine model of acute respiratory failure. *J Surg Res* 1983;34:151-8.
68. Borg T, Alvfors A, et al. A porcine model of early adult respiratory distress syndrome induced by endotoxaemia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1985;29:814-30.
69. Kaisers U, Max M, et al. Partial liquid ventilation with FC 3280[®] in experimental lung injury: dose-dependent improvement of gas exchange and lung mechanics. *Appl Cardiopulm Pathophysiol* 1996;6:163-70.
70. Karamanoukian HL, Glick PL, et al. Pathophysiology of congenital diaphragmatic hernia. VIII: Inhaled nitric oxide requires exogenous surfactant therapy in the lamb model of congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 1995;30:1-4.
71. Wilcox DT, Glick PL, et al. Perfluorocarbon-associated gas exchange improves pulmonary mechanics, oxygenation, ventilation, and allows nitric oxide delivery in the hypoplastic lung congenital diaphragmatic hernia lamb model. *Crit Care Med* 1995;23:1858-63.
72. Puybasset L, Rouby JJ, et al. Inhaled nitric oxide in acute respiratory failure: dose-response curves. *Intensive Care Med* 1994;20:319-27.

7 Danksagung

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

Herrn Martin Max und Herrn Dr. med. Udo Kaisers danke ich für ihre intensive Betreuung und die Unterstützung bei der Durchführung der Experimente.

Gleichfalls danke ich allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des tierexperimentellen Forschungshauses des Virchow-Klinikums, Medizinischen Fakultät Charité der Humboldt-Universität zu Berlin für die Hilfe bei den Versuchen.

Danken möchte ich Frau Verena Gay, die mir während der Anfertigung der Arbeit mit Rat und Hilfe zur Seite gestanden hat.

An dieser Stelle möchte ich auch meinen Eltern danken, die mein Studium erst ermöglichten.

8 Lebenslauf

Persönliche Daten:	Volker Eichhorn geboren am 28. Dezember 1971 in Berlin
Eltern:	Joachim Eichhorn, Diplomingenieur Helga Eichhorn geb. Menne, Hausfrau
Schulbildung:	1978-1984 Zinnowwald Grundschule in Berlin 1984-1991 Schadow Gymnasium in Berlin 1988-1989 Puyallup High School, USA Mai 1991 Allgemeine Hochschulreife
Studium:	1991-1994 Studium der Humanmedizin an der Freien Universität Berlin 1992-1993 Studium der Geografie 1994-1997 Studium der Humanmedizin an der Humboldt-Universität zu Berlin 1996-1997 Mitarbeit in der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin des UKRV als studentische Hilfskraft bei Projekten mit dem Thema der pulmonalen Zirkulation und des pulmonalen Gasaustausches am Surfactant-depletierten Tiermodell 1997-1998 Praktisches Jahr im Virchow-Klinikum, Medizinische Fakultät Charité mit Wahlfach Anästhesie

9 Erklärung an Eides Statt

Hiermit erkläre ich an Eides Statt, daß diese Dissertation von mir selbstständig, 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.