Aus der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie
Direktorin : Prof. Dr. med. G. Nöldge–Schomburg

# Einfluss der ITBV–gesteuerten Volumengabe auf die Oxygenierung und Perfusion der Leber unter PEEP Beatmung und akutem Lungenversagen

urn:nbn:de:gbv:28-diss2008-0071-6

**I N A U G U R A L D I S S E R T A T I O N**

zur
Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität Rostock

vorgelegt von
Christian Walter Mutz
geboren in Wetzlar

Rostock 2007

(Dekan : Prof. Dr. med. E. Reisinger)

Dekan Prof. Dr. med. E. Reisinger

1. Gutachter: PD Dr. med. D.A. Vagts,
Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie
Universitätsklinik Rostock

2. Gutachter: Prof. Dr. med. S. Mitzner, Rostock
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin, Abteilung Nephrologie
Universitätsklinik Rostock

3. Gutachter: Prof. Dr. med. T. Welte, Hannover
Klinik für Pneumologie
Medizinische Hochschule Hannover

Tag der Verteidigung: 01.08.2008 in Rostock

| | | Seite |
|---|---|---|
| **Inhaltsverzeichnis** | | 3 |
| **Abkürzungsverzeichnis** | | 5 |
| **Tabellen- und Abbildungsverzeichnis** | | 7 |
| **1.** | **Einleitung** | 8 |
| 1.1. | Acute lung injury (ALI) / | |
| | Acute respiratory distress syndrome (ARDS) | 8 |
| 1.2. | PEEP | 9 |
| 1.2.1. | Die Rolle des PEEP in der Organ–Organ–Interaktion | 10 |
| 1.3. | Leber | 11 |
| 1.4. | Intrathorakales Blutvolumen (ITBV) | 12 |
| 1.5. | Fragestellung | 14 |
| **2.** | **Methodik** | 16 |
| 2.1. | Ethikantrag | 16 |
| 2.2. | Versuchsaufbau | 16 |
| 2.2.1. | Anästhesie (Narkose / Beatmung / Flüssigkeitsregime) | 16 |
| 2.2.2. | Präparation | 18 |
| 2.2.3. | Induktion des Akuten Lungenversagens | 20 |
| 2.3. | Messmethoden | 21 |
| 2.3.1. | Hämodynamik | 21 |
| 2.3.2. | Blutgasanalysen und Berechnungen | 23 |
| 2.3.3. | Messung des Lebersauerstoffpartialdruckes | 24 |
| 2.3.4. | ITBV-Messung | 26 |
| 2.3.5. | ICG-Messung | 28 |
| 2.3.6. | Klinische Chemie | 29 |
| 2.4. | Versuchsprotokoll | 30 |
| 2.5. | Statistik | 32 |
| **3.** | **Ergebnisse** | 32 |
| 3.1. | Allgemeine Parameter | 32 |
| 3.2. | Induktion und Stabilität des akuten Lungenversagens (ALI) | 33 |
| 3.2.1. | Beatmungsparameter | 33 |
| 3.2.2. | Systemische und regionale Hämodynamik | 34 |
| 3.2.3. | Systemische und regionale Oxygenierung | 35 |
| 3.2.4. | Leberfunktionsparameter | 36 |

| | | |
|---|---|---|
| 3.3. | Veränderungen im Verlauf der sukzessiven PEEP Erhöhung im Rahmen des akuten Lungenversagens (ALI) | 37 |
| 3.3.1. | Beatmungsparameter | 37 |
| 3.3.2. | Systemische und regionale Hämodynamik | 39 |
| 3.3.3. | Systemische und regionale Oxygenierung | 44 |
| 3.3.4. | Leberfunktionsparameter | 47 |
| **4.** | **Diskussion** | 48 |
| 4.1. | Methodik | 48 |
| 4.1.1. | Prämedikation und Narkose | 48 |
| 4.1.2. | Präparation | 49 |
| 4.1.3. | Flüssigkeitsregime | 50 |
| 4.1.4. | Beatmung | 50 |
| 4.1.5. | Lebergewebesauerstoffpartialdruckmessung | 51 |
| 4.1.6. | Blutflussmessungen | 51 |
| 4.1.7. | Induktion des akuten Lungenversagens mit Ölsäure | 52 |
| 4.2. | Diskussion der Versuchsergebnisse | 53 |
| 4.2.1. | Beeinflussung der ITBV-gesteuerten Volumentherapie unter PEEP Beatmung hinsichtlich der systemischen Hämodynamik | 53 |
| 4.2.2. | Beeinflussung der ITBV-gesteuerten Volumentherapie unter PEEP Beatmung hinsichtlich der regionalen Perfusion und Oxygenierung der Leber | 55 |
| **5.** | **Zusammenfassung** | 58 |
| **6.** | **Literaturverzeichnis** | 60 |
| **7.** | **Lebenslauf** | 74 |
| **8.** | **Eidesstattliche Versicherung** | 76 |
| **9.** | **Danksagung** | 77 |
| **10.** | **Thesen** | 78 |

**Abkürzungsverzeichnis**

| | |
|---|---|
| AF | Atemfrequenz |
| AECC | American European consensus conference |
| ALI | acute lung injury / akutes respiratorisches Lungenversagen |
| ALT | Alanin-Aminotransferase |
| ARDS | acute respiratory distress syndrome / akutes Atemnotsyndrom |
| AST | Aspartat-Aminotransferase |
| AZV | Atemzugvolumen |
| B | Baseline |
| B/ALI | Baseline / ALI |
| $CaO_2$ | Sauerstoffgehalt des Blutes |
| CBig | Blut-Clearance von ICG |
| COLD | Circulation–Oxygenation–Lungwater–Liverfunction–Diagnosis |
| $CO_2$ | Kohlendioxid |
| $C_{stat}$ | statische Compliance |
| EVLW | extravaskuläres Lungenwasser |
| $F_iO_2$ | inspiratorische Sauerstofffraktion |
| Fr | french |
| HABF | Blutfluss Arteria hepatica |
| HAES | Hydroxyethylstärke |
| Hb | Hämoglobin |
| hep $DO_2$ | hepatisches Sauerstoffangebot |
| hep $VO_2$ | hepatovenöse Sauerstoffaufnahme |
| HF | Herzfrequenz |
| Hkt | Hämatokrit |
| HVD | hepatovenöser Druck |
| hv $SaO_2$ | hepatovenöse Sauerstoffsättigung |
| HZV | Herzeitvolumen |
| ID | Innendurchmesser |
| ICG | Indocyaningrün |
| ITBVI | Intrathorakaler Blutvolumen Index |
| LAEDV | linksatriales enddiastolisches Volumen |
| LVEDV | linksventrikuläres enddistolisches Volumen |

| | |
|---|---|
| KO | Kontrolltiere |
| MAP | mittlerer arterieller Blutdruck |
| MtT | mean transit time |
| MD | Atemwegsmitteldruck |
| MOV | Multi Organ Versagen |
| MZP | Messzeitpunkt |
| $P_aO_2$ | Sauerstoffpartialdruck |
| $P_aCO_2$ | Kohlendioxidpartialdruck |
| PAWP | pulmonary arterial wedge pressure |
| PBV | pulmonales Blutvolumen |
| PCWP | pulmonary capillary wedge pressure |
| PD | Plateaudruck |
| PDR | plasma disappearance rate |
| PEEP | positive end expiratory pressure |
| $P_{insp}$ | statischer inspiratorischer Beatmungsdruck |
| PVBF | portalvenöser Blutfluss |
| PVD | portalvenöser Druck |
| RAEDV | rechtsatriales enddiastolisches Volumen |
| RVEDV | rechtsventrikuläres enddiastolisches Volumen |
| sys $DO_2$ | systemisches Sauerstoffangebot |
| sys $VO_2$ | systemische Sauerstoffaufnahme |
| TBVI | Thorakaler Blutvolumen Index |
| THBF | total hepatischer Blutfluss |
| $tPO_2$ | Gewebeoberflächensauerstoffpartialdruck |
| Vt | Tidalvolumen |
| ZVD | zentraler Venendruck |

**Tabellen- und Abbildungsverzeichnis** Seite


| | | |
|---|---|---|
| Tabelle 1 | Beatmungsparameter Kontrollgruppe | 33 |
| Tabelle 2 | Systemische hämodynamische Parameter der Kontrollgruppe | 34 |
| Tabelle 3 | Regionale hämodynamische Parameter der Kontrollgruppe | 35 |
| Tabelle 4 | Systemische und regionale Oxygenierungsparameter der Kontrollgruppe | 36 |
| Tabelle 5 | Leberfunktionsparameter Kontrollgruppe | 36 |
| Tabelle 6 | Beatmungsparameter Interventionsgruppen | 38 |
| Tabelle 7 | Systemische hämodynamische Parameter der Interventionsgruppen | 41 |
| Tabelle 8 | Regionale hämodynamische Parameter der Interventionsgruppen | 44 |
| Tabelle 9 | Systemische und regionale Oxygenierungsparameter der Interventionsgruppen | 45 |
| Tabelle 10 | Leberfunktionsparameter Interventionsgruppen | 47 |

| | | |
|---|---|---|
| Abbildung 1 | Schematische Darstellung der Mischkammern im kardiopulmonalen System | 13 |
| Abbildung 2 | Flussmessköpfe | 23 |
| Abbildung 3 | Gewebesauerstoffelektrode | 26 |
| Abbildung 4 | COLD Katheter | 28 |
| Abbildung 5 | Versuchsablauf | 31 |
| Abbildung 6 | $P_aO_2$/ $F_iO_2$ Quotient | 37 |
| Abbildung 7 | Mittlerer arterieller Blutdruck | 39 |
| Abbildung 8 | Herzzeitvolumen | 40 |
| Abbildung 9 | Intrathorakales Blutvolumen Index | 42 |
| Abbildung 10 | Portalvenöser Blutfluss | 43 |
| Abbildung 11 | Blutfluss Arteria hepatica | 43 |
| Abbildung 12 | Gewebeoberflächensauerstoffpartialdruck der Leber | 46 |
| Abbildung 13 | Hepatovenöse Sauerstoffsättigung | 46 |

# 1. Einleitung

## 1.1. Acute lung injury (ALI) / Acute respiratory distress syndrome (ARDS)

Das akute Atemnotsyndrom (ARDS) ist eine schwere, oft tödlich verlaufende entzündliche Erkrankung der Lunge. Der Begriff ARDS beschreibt ein Syndrom aus charakteristischen pathophysiologischen Veränderungen und klinischen Symptomen und wurde erstmalig von ASHBAUGH und Mitarbeitern 1967 beschrieben. Sie berichteten über 12 Patienten, die ein ARDS in der Folge eines Trauma, viraler Pneumonie und Pankreatitis entwickelt hatten (Ashbaugh 1967).
Die Ätiologie dieser Erkrankung ist heterogen. Man unterscheidet direkte pulmonale Auslösemechanismen, z.B. Pneumonie oder Lungenkontusion, von extrapulmonal induzierten indirekten Auslösemechanismen, z.B. Traumata, Sepsis oder Verbrennungen. Die pathophysiologischen Veränderungen der Lunge im Rahmen des ARDS beinhalten eine Gasaustauschstörung, sowie Veränderungen von Lungenmechanik und pulmonaler Hämodynamik. Die exakten Diagnosekriterien sind seit der Erstbeschreibung mehrmals überarbeitet worden (Petty 1982, Murray 1988) und mündeten in der derzeit gültigen Definition der Amerikanisch-Europäischen ARDS-Konsensus-Konferenz (AECC – Definition) 1994 zur Diagnose eines ARDS. Sie beinhaltet die Progredienz der Entwicklung, den $PaO_2/FiO_2$ - Quotienten, das Auftreten bilateraler Infiltrate in der Röntgen-Thoraxaufnahme und den Ausschluss klinischer Zeichen einer linksatrialen Hypertonie, sowie einen pulmonalkapillären Verschlussdruck kleiner als 18 mmHg (Bernard 1994). Zusätzlich unterscheidet die AECC - Definition in der Schwere der Lungenerkrankung anhand des $PaO_2/FiO_2$ – Quotienten zwischen dem akuten respiratorischen Atemnotsyndrom (ARDS) ($PaO_2/FiO_2$ – Quotienten $\leq$ 200 mmHg) und dem akuten Lungenversagen (ALI) ($PaO_2/FiO_2$ – Quotienten $\leq$ 300 mmHg).
Die Inzidenz der Erkrankung liegt im Bereich zwischen 7,3 und 13,5 Fällen pro 100000 Einwohner und Jahr. Dabei scheint die Inzidenz in den USA größer als in Europa zu sein (MacCallum 2004). Die Mortalitätsrate des ARDS ist mit 35 – 60 % immer noch inakzeptabel hoch.

Die Beatmungstherapie nimmt in der Therapie des ARDS eine wichtige Schlüsselposition ein. Nachdem sich gezeigt hatte, dass durch maschinelle

Beatmung selbst ein Lungenschaden getriggert werden kann (Kolobow 1987, Dreyfuss 1988, Amato 1993), wurde in der Folgezeit das Konzept der lungenprotektiven Beatmung erarbeitet. Durch Begrenzung von Beatmungsdrücken und Beatmungsvolumina wird der mechanische Stress der Lunge vermindert. Die Arbeitsgruppe um AMATO et al. konnte einen positiven Effekt hinsichtlich einer Reduktion der Letalität zeigen, wenn das Tidalvolumen bei Patienten mit ARDS reduziert wird (Amato 1998). Dies wurde letztlich in einer großen, klinischen, multizentrischen prospektiv randomisierten Studie bestätigt (Acute Respiratory Distress Syndrome Network 2000).
Ein zweiter, wichtiger Punkt in der Therapie des ARDS ist die Beatmung mit positiv end-exspiratorischem Druck (positive endexpiratory pressure = PEEP). Hierbei wird der Kollaps der Alveolen in der Exspiration und das dadurch benötigte Wiedereröffnen in der folgenden Inspirationsphase vermieden. Gleichzeitig wird dabei der intrapulmonale Shunt reduziert und die Oxygenierung verbessert (Kumar 1970).

## 1.2. PEEP

Erste physiologische Untersuchungen mit positivem endexspiratorischem Atemwegsdruck fanden schon kurz nach dem zweiten Weltkrieg statt (Cournand 1948).
Durch die Entwicklung des Engström Beatmungsgerätes Mitte der Fünfziger Jahre in Schweden entstand ein Gerät, das eine Beatmung mit positiv endexspiratorischem Druck, wie er noch heute Verwendung findet, möglich machte. BÜHLMANN et al. führten 1964 in Zürich erste klinische Anwendungen mit PEEP durch (Bühlmann 1964). Die Arbeitsgruppe zeigte an Patienten mit Mitralklappenerkrankungen, dass eine Beatmung mit PEEP zu einem Abfall des pulmonal-kapillären Verschlussdruckes und zu einer Verbesserung der gemischt venösen Sauerstoffsättigung trotz Abfall des Herzzeitvolumens (HZV) führte. Bei maschinell beatmeten Patienten mit hypoxischem, akutem respiratorischem Versagen beschrieben ASHBAUGH et al. 1967 nicht nur zuerst das ARDS, sondern sie zeigten auch, dass man in der Lage war, durch Beatmung mit PEEP eine Hypoxie zu beheben (Ashbaugh 1967).

Weitere wegweisende Arbeiten mit PEEP in Verbindung mit der Beeinflussung der funktionellen Residualkapazität durch Recruitment, und die dadurch erreichte Verbesserung des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes ($PaO_2$), erfolgten in den siebziger Jahren (Falke 1972).
Die Interaktion von Lungencompliance und PEEP mit der systemischen Hämodynamik untersuchte die Arbeitsgruppe um SUTER. Sie zeigten eindrucksvoll, dass eine maschinelle Beatmung, wenn sie innerhalb der Druck–Volumen–Relation die mit der höchstmöglichen Compliance der erkrankten Lunge verbunden ist stattfindet, es zu einer Verbesserung der Oxygenierung und geringst möglicher Beeinflussung des HZV kommt. Sie nannten dieses Niveau des PEEP, das zu einer höchstmöglichen Compliance führte, den „besten PEEP“ (Suter 1975 und 1978).
Die Beatmung mit PEEP gehört heute zum Standard bei der intensivmedizinischen Behandlung der Patienten mit schwerem akutem Lungenversagen (Artigas 1998, ARDS Network 2000 , Jürgens 2001).

### 1.2.1. Die Rolle des PEEP in der Organ – Organ Interaktion

Die Auswirkungen einer maschinellen Beatmung mit PEEP auf das Kreislaufsystem und das Herz sind vielfach untersucht (Beyer 1983, Denault 2001, van den Berg 2001). So ist allgemein bekannt, dass eine PEEP Beatmung zu einer Reduktion des Herzzeitvolumens führen kann (Dantzker 1980, Slutsky 1983). Dies wird unter anderem verursacht durch eine Reduktion des venösen Rückstroms.
Die Beeinflussung des Splanchnikussystems ist ebenso gut untersucht. So konnte in zahlreichen Tierversuchen eine Reduktion des Blutflusses der Arteria hepatica und der Vena porta, sowie eine Reduktion der lebervenösen Sättigung unter erhöhter PEEP Beatmung nachgewiesen werden (Matuschak 1987, Fujita 1992, Brienza 1995, Mutlu 2001). In diesen Untersuchungen konnte aber auch eine Verminderung dieser Effekte unter Volumengabe gezeigt werden.
Letztlich zeigte sich auch in klinischen Untersuchungen, dass es unter Beatmung mit PEEP zu einer Beeinträchtigung der Leberdurchblutung mit Reduktion der lebervenösen Sättigung und zu Einschränkungen der Leberfunktion kommt (Bonnet 1982, Kainuma 1992, Träger 1996, Maynard 1997).

## 1.3. Leber

Die Leber ist das zentrale Organ des menschlichen Stoffwechsels und mit etwa 2000 g die größte Drüse des Körpers. In ihren Funktionen ist die Leber verantwortlich für die Energiegewinnung über die Metabolisierung der durch den Pfortaderkreislauf aufgenommenen, im Verdauungstrakt resorbierten Nährstoffe. Weiterhin ist die Leber ein zentrales Organ in der Syntheseleistung vieler körpereigener Verbindungen und führt als Entgiftungsorgan sowohl endogen gebildeter als auch exogen zugeführter Substanzen eine wichtige Funktion aus.

Die Leber spielt aufgrund ihrer Funktion im Intermediärstoffwechsel und als Immunorgan für den Verlauf und die Prognose kritisch kranker Patienten eine zentrale Rolle (Bauer 2004). So ist im Rahmen einer schweren Sepsis das Leberversagen mit einer schlechten Prognose assoziiert (Angus 2001).

Bei polytraumatisierten Patienten ist das Leberversagen das zweithäufigste Organversagen nach der Lunge und geht mit einer hohen Letalität einher (Regel 1996). Kommt es bei einer durch Leberzirrhose vorgeschädigten Leber zu einer Sauerstoff-Mangelversorgung und Ischämie, so ist dies mit einer hohen Letalität verbunden (Henrion 1993). SCHWARTZ et al. zeigten, dass bei Patienten die an einem akuten Lungenversagen erkrankt waren, diejenigen eine schlechtere Überlebensrate hatten, die gleichzeitig eine eingeschränkte Leberfunktion besaßen (Schwartz 1989). Weiterhin scheint die Leber in der Unterhaltung der pathophysiologischen Kaskaden, die in ein Multiorganversagen (MOV) münden können, eine wesentliche Rolle zu spielen (Marzi 1994). Letztlich stehen außer in der Aufrechterhaltung bzw. Wiederherstellung der Splanchnikusperfusion keine gesicherten Therapieoptionen des Leberversagens im Rahmen des MOV zur Verfügung (Rensing 2001).

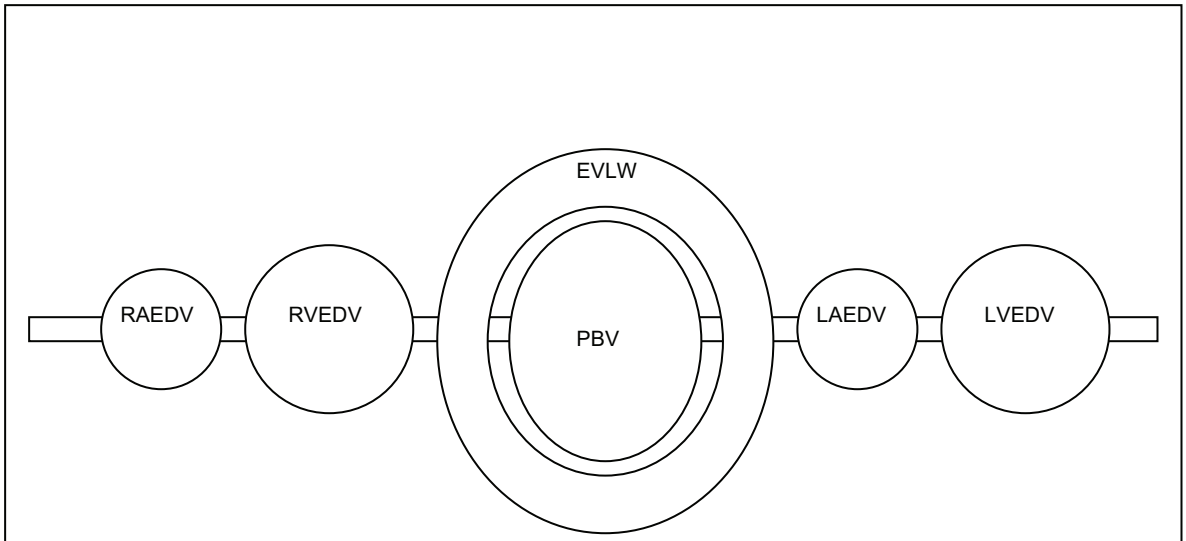
Die Aufrechterhaltung der Leberfunktion eines kritisch kranken Patienten oder die Vermeidung weiterer Sekundärschäden durch notwendige iatrogene Maßnahmen ist somit ein wichtiges Ziel der Intensivtherapie. Die adäquate Volumentherapie ist dabei ein wichtiger Bestandteil für die Aufrechterhaltung der Leberperfusion im Gesamttherapiekonzept des kritisch kranken Patienten (Hedenstirna 1992, v. Spiegel 1998).

Für die Einschätzung des Volumenhaushaltes eines schwerstkranken Menschen stehen in der klinischen Routine auf den ersten Blick verschiedene Parameter zur

Auswahl. Zuerst sind dabei neben klassisch klinischen Parametern wie Untersuchungsbefund (Ödeme, Exsikkose, Kapillarfüllung), die Urinausscheidung oder die Messung des arteriellen Blutdruckes zu nennen. Darüber hinaus sind die wider besseren Wissens meist benutzten invasiven Messparameter der zentrale Venendruck (ZVD) und der pulmonalarterielle Verschlussdruck (PCWP = pulmonary capillary wedge pressure). In all diesen verschiedenen Messmöglichkeiten bestehen große Interpretationsschwierigkeiten für die Einschätzung des Volumenhaushaltes. Insbesondere die speziellen Druckparameter sind nicht nur durch Veränderungen des Volumenhaushaltes beeinflusst, sondern können auch aus ganz unterschiedlichen pathologischen Gründen verändert sein. Dies sieht man vor allem unter maschineller Beatmung von schwerstkranken Patienten. Dass die Messung hämodynamischer, kardialer Füllungsdrücke, wie es bei der ZVD- und der PCWP Messung der Fall ist, nur ungenügende Parameter in dieser Situation sind, um auf Volumina zurück zu schließen, ist hinlänglich belegt (Zarins 1977, Shippy 1984).
Neben diesen Parametern steht die Messung eines Volumenparameters, des Intrathorakalen Blutvolumens (ITBV) mittels der transpulmonalen Thermodilution, als weitere Möglichkeit der Einschätzung der kardialen Vorlast seit der Etablierung in der klinischen Routine in den neunziger Jahren des letzten Jahrhunderts zur Verfügung.

## 1.4. Intrathorakales Blutvolumen (ITBV)

Die Messung des Intrathorakalen Blutvolumens (ITBV) an Hand einer Indikatordilutionskurve ist erstmalig von NEWMAN in den fünfziger Jahren beschrieben worden (Newman 1951). Dieser Parameter resultiert aus der arteriellen Messung der mittleren Durchgangszeit und der exponentiellen Auswaschzeit einer zentralvenösen Indikatorinjektion in Verbindung mit der Messung des mittels Thermodilutionsmethode arteriell gemessenen Herzzeitvolumens (HZV). Diese Methodik wird als transpulmonale Indikatorverdünnungstechnik bezeichnet.
Das ITBV umfasst per definitionem das enddiastolische Volumen des gesamten Herzens und das Volumen der Lungenstrombahn.
Das kardiopulmonale System bildet eine Aneinanderreihung von Kammern, welche durch Herzklappen getrennt werden.




RAEDV (rechtsatriales enddiastolisches Volumen)
RVEDV (rechtsventr kuläree enddiastolisches Volumen)
EVLW (extravasales Lungenwasser)
PBV (pulmonales Blutvolumen)
LAEDV (linkksatriales enddiastolisches Volumen)
LVEDV (linksventr kuläres enddiastolisches Volumen)

Abbildung 1 schematische Darstellung der Mischkammern im kardiopulmonalen System

Wird ein Indikator über einen zentralvenösen Zugang verabreicht, so durchmischt sich dieser Indikator mit dem Blutvolumen. Der Indikator läuft mit der Transportgeschwindigkeit des Herzzeitvolumens durch den rechten Herzvorhof, die rechte Herzkammer, durch das pulmonale Gefäßsystem, durch den linken Vorhof in die linke Kammer und weiter zu einer Messstelle, die sich arteriell befindet. Auf diesem Weg findet immer eine Durchmischung mit dem größten verfügbaren Volumen statt. Auf die Herzvolumina bezogen bedeutet dies somit, mit dem enddiastolischen Volumen. Durch Messung der Konzentration des Indikators im Rahmen verschiedener Indikatorverdünnungsverfahren, multipliziert mit den daraus bestimmbaren charakteristischen Zeiten lassen sich spezifische Volumina berechnen. PFEIFFER konnte in seinen Untersuchungen Anfang der Neunziger Jahre nachweisen, dass das so berechnete ITBV bei beatmeten Patienten einen zuverlässigeren Parameter des Volumenstatus darstellt (Pfeiffer 1990).

Weiterhin zeigte LICHTWARK-ASCHOFF an Untersuchungen bei maschinell beatmeten Patienten mit akuter Lungenerkrankung, dass die ITBV Messung ein wesentlich besserer Parameter zur Einschätzung der kardialen Vorlast ist als der ZVD oder der PCWP (Lichtwark-Aschoff 1992).

In weiteren Untersuchungen an unterschiedlichen Patientengruppen konnte belegt werden, dass die Messung des ITBV einen besseren Parameter zur Einschätzung der kardialen Füllung als der ZVD darstellt (Hoeft 1994, Goedje 1998, Rocca 2002, Luecke 2004).

## 1.5. Fragestellung

Die intakte Funktionsfähigkeit oder die Vermeidung einer weiteren Funktionseinschränkung der Leber ist für den schwerstkranken intensivpflichtigen Patienten von immenser Wichtigkeit.
Ebenso ist die Therapie einer eingeschränkten Lungenfunktion mittels Respirator und mittels Beatmung unter der Verwendung von positiv end-exspiratorischem Druck von entscheidender Bedeutung. Die Therapie eines Organsystems kann aber nicht als ein isoliertes Problem gesehen werden. Es gilt vielmehr die Einflüsse bestimmter Therapiemaßnahmen einzelner Organsysteme auch in ihren Auswirkungen auf andere Organsysteme zu betrachten. Die Erkenntnisse über diese Einflüsse sind von großer Wichtigkeit, um die Therapieformen schwerstkranker Menschen zu optimieren. Die negativen Auswirkungen der Beatmung mit hohen PEEP Werten auf andere Organsysteme und insbesondere auf die Leberfunktion sind hinlänglich bekannt und untersucht. Dass eine Volumentherapie hilfreich ist, um diese Auswirkungen zu verhindern, ist ebenso gut untersucht. Mit welchen Messparametern kann man aber unter den Bedingungen einer maschinellen Beatmung diese Volumentherapie am besten dosieren? Kann man einen Parameter als Leitparameter für eine zielgerichtete Volumentherapie in der Behandlung des ARDS hinsichtlich der Berücksichtigung anderer Organsysteme definieren?
In Untersuchungen an einem Schweinemodell konnte unsere eigene Arbeitsgruppe zeigen, dass eine ITBV-gesteuerte Volumentherapie unter physiologischen Bedingungen eine gute Möglichkeit bietet, diese negativen Auswirkungen auf die Leber zu verhindern (Iber 2002). Hierbei zeigte sich, dass durch die ITBV–gesteuerte Volumentherapie der Blutfluss in der Arteria hepatica und der totale hepatische Blutfluss bis zu einem PEEP von 15 cm $H_2O$, im Vergleich zu den Tieren, die ein herkömmliches, sich an Füllungsdrücken und Hämoglobinwerten orientierendes Flüssigkeitsregime erhielten, nicht reduziert war. Gleichzeitig konnte gezeigt werden,

dass die Oxygenierung der Leber unter der PEEP Beatmung bis 15 cm $H_2O$ im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant geringer eingeschränkt war.
Diese Untersuchungen fanden an Tieren statt, bei denen die Lungenfunktion nicht eingeschränkt war und keine Reduktion der Lungencompliance vorlag.

Ziel dieser Arbeit war es nun erstens zu untersuchen, inwiefern sich eine Beatmung mit PEEP bei reduzierter Compliance auf die Perfusion und Oxygenierung der Leber auswirkt. Zweitens, ob die ITBV–gesteuerte Volumentherapie auch bei reduzierter Lungencompliance hilfreich ist, die Leberfunktion zu erhalten oder zu verbessern. Dafür entwickelte die Arbeitsgruppe ein Schweinemodell mit einem durch Ölsäure induzierten Lungenversagen.

Es wurden folgende Fragestellungen untersucht:

- Kann auch unter reduzierter Lungencompliance und unter Beatmung mit PEEP die Leberperfusion durch ITBV-gesteuerte Volumentherapie aufrechterhalten werden?
- Bis zu welchem PEEP Niveau kann unter dieser Volumentherapie die Leberoxygenierung erhalten werden?
- Ab welchem PEEP Niveau kommt es unter dieser Volumentherapie zu einer Einschränkung der Leberfunktion?
- Bleibt die Zellintegrität, gemessen an den Enzymen Alanin-Aminotransferase (ALT) und Aspartat-Aminotransferase (AST) unter dieser Volumentherapie erhalten?

## 2. Methodik

### 2.1. Ethikantrag

Die Versuche sind vom Ministerium für Ernährung, Landwirtschaft, Forsten und Fischerei Mecklenburg-Vorpommern in Schwerin unter dem Aktenzeichen LVL 310-4/72221.3-1.1-001/02 gemäß Paragraph 8/ Absatz 1-6 Tierschutzgesetz in Fassung der Bekanntmachung vom 25.5.98 Bundesgesetzblatt I, Seite 1105, genehmigt worden.

### 2.2. Versuchsaufbau

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine prospektive, randomisierte, tierexperimentelle Studie. Die Untersuchungen wurden an Schweinen der Gattung „Deutsches Hausschwein“ durchgeführt. Das Alter der Tiere betrug drei bis vier Monate. Die Tiere stammten aus dem Gut Tier- und Pflanzenproduktion GmbH Rövershagen (Rövershagen, Deutschland) und wurden eine Woche vor Versuchsbeginn im Experimentellen Forschungszentrum der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock artgerecht untergebracht und versorgt. Ab dem Vorabend des Versuchstages bestand für die Tiere bis auf Wasser Nahrungskarenz.

#### 2.2.1. Anästhesie

Narkose

Die Tiere wurden am Morgen des Versuchstages mit 0,2 mg $kg^{1}$ Körpergewicht Flunitrazepam (Rohypnol®, Hofmann-La Roche, Grenzach-Wyhlen, Deutschland) und 15 mg $kg^{1}$ Körpergewicht Ketamin (Ketanest® Parke-Davis GmbH Freiburg, Deutschland) prämediziert. Durch diese Sedierung konnte nach circa 30 Minuten eine Ohrvene mit einer Venenverweilkanüle (Vasofix® 20 G, Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) punktiert werden. Die Narkoseeinleitung erfolgte nach Präoxygenierung, mit 3 mg $kg^{1}$ Körpergewicht Ketamin, 0,2 µg $kg^{1}$ Körpergewicht Fentanyl (Fentanyl-Janssen® Janssen-Cilag, Neuss, Deutschland), 0,02 mg $kg^{1}$

Flunitrazepam und 1,5 mg $kg^{-1}$ Rocuronium (Esmeron®, N.V.Organon, Oss, Niederlande)
Die endotracheale Intubation erfolgte orotracheal mit einem Tubus mit Innendurchmesser von 7 mm (Rüschtubus®, ID 7,0, Firma Rüsch, Waiblingen, Deutschland). Die Narkoseaufrechterhaltung erfolgte während des gesamten Versuchsablaufes als intravenöse Anästhesie mit kontinuierlicher Gabe von 0,125 mg $kg^{-1}$ $h^{-1}$ Flunitrazepam, 10 mg $kg^{-1}$ $h^{-1}$ Ketamin und 1 mg $kg^{-1}$ $h^{-1}$ Rocuronium über Perfusorspritzenpumpen.

Beatmung

Die Beatmung erfolgte druckkontrolliert mittels Ventilator Typ Servo 900 (Siemens, Erlangen, Deutschland). Die inspiratorische Sauerstoffkonzentration wurde kontinuierlich über das in dem Beatmungsgerät integrierte Oximeter gemessen. Die Messung der endexspiratorischen $CO_2$-Konzentration erfolgte durch ein externes Kapnometer (TC-200, Datex, Helsinki, Finnland). Zunächst wurde für die Einstellung des Beatmungsgerätes ein Atemzugvolumen von 10 ml $kg^{-1}$ Körpergewicht, eine Atemfrequenz von 20 - 22 pro Minute und eine inspiratorische Sauerstofffraktion $FiO_2$ von 0,25 gewählt. Die initialen Zielvorgaben der Beatmung zum Messzeitpunkt unter PEEP 0 cm $H_2O$, waren ein arterieller Kohlendioxidpartialdruck ($p_aCO_2$) von 4,8 – 5,5 kPa (36 – 42 mmHg) und ein arterieller Sauerstoffpartialdruck ($p_aO_2$) von 12 – 15 kPa (90 – 113 mmHg). Unmittelbar vor Induktion des akuten Lungenversagens wurde mit einem PEEP von 8 $cmH_2O$ und einer $FiO_2$ von 0,5 beatmet. Die Kontrolle der Blutgaspartialdrücke erfolgte mit einem ABL 615-Autoanalyzer (Radiometer Copenhagen, Kopenhagen, Dänemark). Die weiteren adaptiven Beatmungseinstellungen des inspiratorischen Unterstützungsdruckes ($P_{insp}$) erfolgten unter der Vorgabe ein konstantes Tidalvolumen zu erzielen. Die statische Compliance ($C_{stat}$), der statische inspiratorische ($P_{insp}$) und exspiratorische Druck (PEEP) wurde nach der von SLY beschriebenen Methode berechnet ($C_{stat} = V_t / (P_{insp} – PEEP)$) (Sly 1987).

Flüssigkeitsregime

Die basale Flüssigkeitszufuhr während der Präperation und Stabilisierungsphase erfolgte mit 12 - 15 ml $kg^{1}$ $h^{1}$ Vollelektrolytlösung (Jonosteril®, Fresenius-Klinik, Bad Homburg, Deutschland) intravenös. Zur Aufrechterhaltung des ITBV wurde während der Versuchsphasen in der Interventionsgruppe ALI / ITBV kolloidale Lösung Hydroxyethylstärke (HAES 6%® 200/0,5, Fresenius-Klinik, Bad Homburg, Deutschland) infundiert.

### 2.2.2. Präparation

Extraabdominelle Präparation

Zunächst erfolgte zur Messung des invasiven Blutdruckes die Punktion perkutan oder durch Präparation über einen 6 – 8 cm großen Hautschnitt und atraumatischer Freilegung, der Arteria femoralis sinistra oder dextra mit einer 5 French Schleuse (Arrow Percutaneous Sheath Introducer Set, Arrow, Raeding, PA, USA) in Seldingertechnik. Die Schleuse diente als Einführhilfe für einen COLD®-Katheter (4 Fr Oxymetrie-Thermo-Dye-Dilutionssonde mit Lumen, PULSION Medical Systems, München, Deutschland).
Zur Anlage eines zentralvenösen Katheters und einer Schleuse zur Einführung eines pulmonalarteriellen Katheters wurde nach Hautdesinfektion und steriler Abdeckung, die Präparation der Vena jugularis interna rechts über einen 6 bis 8 cm langen Hautschnitt in der ventrolateralen Halsregion und anschließende atraumatische stumpfe Freilegung des Gefäßes durchgeführt. Nach Darstellung der Vena jugularis interna wurde das Gefäß nach kranial ligiert. Danach erfolgte die Kanülierung des Gefäßes mit einer 8,5 Fr Schleuse (Arrow Percutaneous Sheath Introducer Set, Arrow, Reading, PA, USA) in Seldingertechnik. Die Schleuse wurde ca. 6 cm intraluminal vorgeschoben. Anschließend wurde ein Doppellumenkatheter (7 Fr Two-Lumen Central Catheterization Set, Arrow, Reading, PA, USA) ebenfalls in Seldingertechnik im gleichen Gefäß platziert und circa 12 cm bis zum Einmündungsbereich der Vena cava superior an den rechten Herzvorhof vorgeschoben. Es erfolgte der Verschluss der Wunde mittels Hautnaht und die Katheter wurden per Naht an der Haut fixiert. Über die Schleuse wurde nachfolgend

ein pulmonalarterieller Swan-Ganz-Thermodilutionskatheter (7 Fr Swan-Ganz Thermodilution Catheter, American Edwards Laboratories, Irvine, CA, USA) eingeführt und in die Lungenstrombahn eingeschwemmt.

Abdominelle Präparation

Zur Präparation des Abdomens wurde eine mediane Laparotomie durchgeführt. Der Hautschnitt erfolgte zwischen Processus xiphoideus und ca. 5 cm oberhalb der Symphyse.
Für die Messung der Flüsse in der Arteria hepatica propria und der Vena portae erfolgte zunächst die Darstellung und Präparation der Leberpforte. Nach Darstellung des Ligamentum hepatoduodenale konnte die Arteria hepatica communis identifiziert werden. Im Verlauf der Arteria hepatica communis folgt nach Abgang der Arteria gastrica dextra die Aufzweigung zur Arteria hepatica propria und weiter folgend die linke und die rechte Leberarterie. Die Arteria hepatica propria wurde hier auf einer Länge von ca. 0,5 cm präpariert und mit einem Gefäßzügel umschlungen. Danach erfolgte die Platzierung eines Transit Time Ultraschallflussmesskopfes (Transonic Systems Inc., Ithaca, NY, USA) größenadaptiert (3 oder 4 SB) um das Gefäß herum. Zur Verbesserung der Übertragung des Ultraschallsignals wurde zwischen Flussmesskopf und Gefäßwand Ultraschallgel eingebracht.
Die Darstellung der Vena porta erfolgte danach am Unterrand des Ligamentum hepatoduodenale. Sie wurde dort circa 2 cm vor ihrem Eintritt in die Leberpforte präpariert. Hier erfolgte ebenfalls die Anlage eines an das Gefäßlumen größenadaptierten Ultraschallflussmesskopf (8 oder 10 SB). Auch hier erfolgte zu verbesserten Signalgebung das Umspritzen mit Ultraschallgel.

Zur Druckmessung und zur Blutabnahme wurde dann die Vena porta mit einem 20 G Einlumenkatheter (Vyggon®, Ecouson, Frankreich) in Seldingertechnik punktiert. Der Katheter wurde durch eine Naht an der Pankreaskapsel fixiert.

Zur Druckmessung und Blutabnahme aus der Vena hepatica sinistra wurde diese transparenchymal mit einem 16 G Einlumenkatheter (Central Venous Catheterization Set, Arrow, Reading, PA, USA) in Seldingertechnik punktiert (Paschen 1986). Die Fixierung des Katheters erfolgte mit atraumatischen Nähten an der Leberkapsel.

Zur Verifizierung des angelegten Katheters in der Vena hepatica erfolgte die parallele Messung der Sauerstoffsättigung im portalvenösen und im hepatovenösen Blut zum Nachweis des Sauerstoffsättigungsgradienten, anhand dessen die korrekte Lage des Vena hepatica Katheters bestätigt werden konnte.

Für die kontinuierliche Harnableitung und Harnbilanzierung wurde die Blase punktiert und ein Blasenverweilkatheter (Cystofix®, 5,6 mm Kanüle, Braun-Melsungen AG) eingelegt. Dieser wurde über eine Tabaksbeutelnaht an der Blase fixiert.

Nach Abschluss der Präparation erfolgte der schichtweise Wundverschluss des Abdomens bis auf einen circa 8 – 10 cm großen, xiphoidnahen Bereich, der durch Klammern nur intermittierend verschlossen wurde, um hier über der Leber Oberflächen - $pO_2$ - Messungen, wie im Kapitel 2.3.3. beschrieben, durchführen zu können.

### 2.2.3. Induktion des Akuten Lungenversagens

Zur Induktion eines Akuten Lungenversagens wurde nach Baselinemessung 0,08 mg $kg^{1}$ KG Ölsäure zentralvenös verabreicht. Die Ölsäure wurde zur Verabreichung mit 3 ml 5%iger Glucose Lösung (Glucose 5%, Fresenius-Klinik, Bad Homburg, Deutschland) gemischt. Die Mischung erfolgte durch die Konnektion von zwei 5 ml Spritzen (Luer-Lock, Braun®) an einen Dreiwegehahn, welcher an einem Schenkel des zentralvenösen Katheters angeschlossen wurde. Dadurch konnte die Ölsäure mit der Glucose 5% Lösung kontinuierlich zwischen den beiden Spritzen gemischt werden. Nach erfolgter Emulsion der Lösung wurden intermittierende Dosen von 0,5 – 1 ml der Lösung injiziert bis sich ein akutes Lungenversagen über einen Zeitraum von einer Stunde entwickelte. Die radiologische Kontrolle erfolgte durch eine Computertomographie des Thorax. Die Schwere des Akuten Lungenversagens wurde funktionell anhand des $PaO_2/FiO_2$ – Quotienten und der Veränderung der statischen Compliance der Lunge ermittelt (Iber 2007).

## 2.3. Messmethoden

### 2.3.1 Hämodynamik

#### Herzzeitvolumen

Die Messung des Herzzeitvolumens (HZV) erfolgte mit Hilfe des Pulmonalarterienkatheters nach der Thermodilutionsmethode (Forßmann 1929, Fegler 1954, Ganz 1972).
Zur Durchführung der Messung wurden 10 ml einer eisgekühlten 0,9%igen Natriumchlorid–Lösung zügig über den vor dem rechten Vorhof liegenden zentralvenösen Katheter injiziert. Die Berechnung des Herzzeitvolumens erfolgte mit einem hämodynamischen Monitor (Baxter CO-Computer, Unterschleißheim, Deutschland) über die Gleichung nach Stewart und Hamilton:

$$HZV = (T_b - T_i) * V_i * K \; / \; \int \Delta T_b * dt$$

$T_b$: Bluttemperatur vor Injektion des Kältebolus
$T_i$: Temperatur der injizierten Lösung (Injektat)
$V_i$: Injektatvolumen
$\int \Delta T_b * dt$: Fläche unter der Thermodilutionskurve
K: Korrekturkonstante welche sich aus spezifischen Gewichten und spezifischer Wärmeleitfähigkeit von Blut und Injektat zusammensetzt.

Die Ermittlung des Herzzeitvolumens wurde durch den Mittelwert dreier Einzelmessungen bestimmt, die nicht mehr als 5% vom Mittelwert abweichen durften.

#### Invasive Druckmessung

Die Messung der systolischen und diastolischen Werte des arteriellen Blutdrucks, des zentralvenösen Drucks und des pulmonalarteriellen Drucks, des pulmonkapillären Verschlussdrucks, sowie die Messung der Drücke in der Vena porta und Vena hepatica erfolgte über Druckaufnehmer (Medex Medical, Rogial MX 960, Haslingden, Rossendale, Lancashire, Großbritannien), die über Spülsysteme

mit den Kathetern verbunden waren. Für die Spüllösung wurde 0,9%ige Natriumchloridlösung mit 2500 IE Heparin verwendet.
Die Druckkurven und Werte wurden über das Datenverarbeitungsprogramm PO-NE-MAH® (Digital Aquisition Analysis and Archive Systems, Plugsys®, Simsbury, USA) mit einer Taktfrequenz von 50 Hz kontinuierlich aufgezeichnet, angezeigt und gespeichert (Darstellung HSE Hugo Sachs Elektronik).

Regionale Blutflussmessung

Die Blutflüsse der Arteria hepatica propria (HABF) und der Vena porta (PVBF) wurden mit Transit Time Ultraschallflussmessköpfen gemessen. Diese wurden, wie im Kapitel 2.2.2. abdominelle Präparation beschrieben, perivaskulär platziert. Die Größe der Messköpfe wurde entsprechend der Größe der Gefäße gewählt. Der Aufbau der Flussmessköpfe beinhaltet im Sondengehäuse zwei Ultraschalltransducer und einen, zwischen den Transducern fixierten, Reflektor. Im Messzustand liegt das Gefäß zwischen den Transducern und dem Reflektor. Die Transducer geben ein Ultraschallsignal ab, welches vom Reflektor zurückgeworfen wird. Die reflektierten Schallwellen werden dann von den Transducern in ein elektrisches Signal konvertiert. Hierbei wird der Fluss über eine bidirektionale Zeitmessung erfasst, die die Ultraschallwelle benötigt, um von Transducer zu Transducer via Gefäß und Reflektor zu gelangen. Diese Zeit wird als Transit-Zeit bezeichnet. Eine Aussage über die Geschwindigkeit des strömenden Blutvolumens wird über die Differenz des Integrals der Transit-Zeiten berechnet. Eine Unabhängigkeit vom Einfallswinkel des Schallstrahles wird durch die Verwendung zweier Schallrichtungen erreicht.
Die Registrierung und Darstellung der Messdaten erfolgte mit einem Blutflussmesser (Flowmeter T 208, Transonic Systems Inc., Ithaca, NY, USA) und dem PO-NE-MAH® Datenaufnahmesystem.

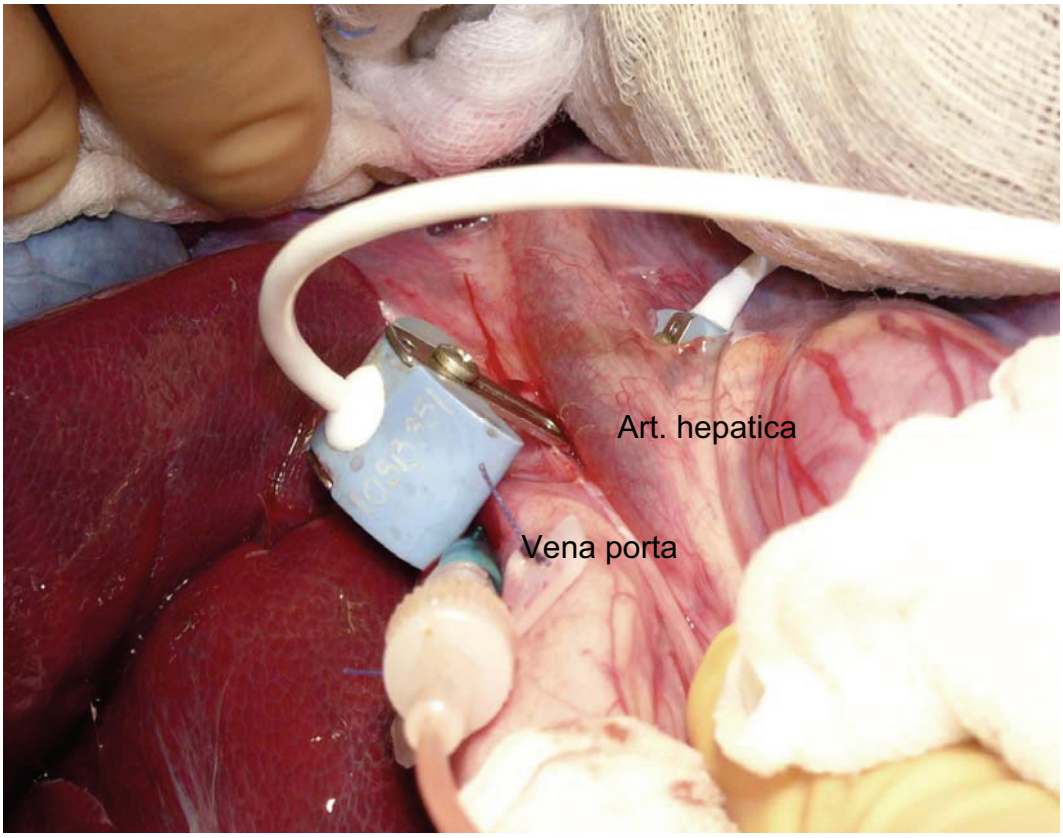



Abbildung 2 Flussmessköpfe um Art. hepatica und Vena porta,
Katheter in Vena porta

Aus der Messung des Flusses der Arteria hepatica und der Vena porta wurde der totale hepatische Blutfluss berechnet.

Total hepatischer Blutfluss : THBF = HABF + PVBF

### 2.3.2. Blutgasanalysen und Berechnungen

Die Blutgasanalysen erfolgten mit einem Blutgasautomaten ABL 615 (Radiometer Copenhagen, Kopenhagen, Dänemark). Das Blut wurde mit heparinisierten Spritzen abgenommen. Die Analyse erfolgte unmittelbar im Anschluss an die Abnahme. Mittels Elektroden und mit Hilfe eines Photometers wurden der Sauerstoffpartialdruck ($P_aO_2$), der Kohlendioxidpartialdruck ($P_aCO_2$), die Sauerstoffsättigung des Hämoglobins bei einer Temperatur von 37° C, die Hämoglobinkonzentration und der pH-Wert gemessen. Die Bikarbonatkonzentration und die Basenabweichungen wurden vom Gerät berechnet.

Anhand dieser bestimmten Werte und der hämodynamischen Parameter wurden der arterielle, der gemischtvenöse und der regionale Sauerstoffgehalt berechnet. Weiterhin wurden das systemische und regionale Sauerstoffangebot, der Sauerstoffverbrauch und die Sauerstoffextraktion mittels der unten genannten Formeln berechnet.

- systemischer Sauerstoffgehalt

  **$CaO_2$ [ml $O_2$ $dl^{-1}$]**

  **= (Hb [g $dl^{-1}$] x $SaO_2$ [%] x 1,34 [ml $O_2$ $g^{-1}$Hb]) + (0,0031 [ml $O_2$ $dl^{-1}$Blut $mmHg^{-1}$ $PO_2$] x $PaO_2$ [mmHg])**

- gemischtvenöser Sauerstoffgehalt

  **$CvO_2$ [ml $O_2$ $dl^{-1}$]**

  **= (Hb [g $dl^{-1}$] x $SvO_2$ [%] x 1,34 [ml $O_2$ $g^{-1}$Hb]) + (0,0031 [ml $O_2$ $dl^{-1}$Blut $mmHg^{-1}$ $PO_2$] x $PvO_2$ [mmHg])**

- portalvenöser Sauerstoffgehalt

  **C*port*$O_2$ [ml $O_2$/dl]**

  **= (Hb [g/dl] x S*port*$O_2$ [%] x 1,34 [ml $O_2$ $g^{-1}$Hb]) + (0,0031 [ml $O_2$ $dl^{-1}$ Blut $mmHg^{-1}PO_2$] x P*port*$O_2$ [mmHg])**

- hepatovenöser Sauerstoffgehalt

  **C*hv*$O_2$ [ml $O_2$/dl]**

  **= (Hb [g $dl^{-1}$] x S*hv*$O_2$ [%] x 1,34 [ml $O_2^{-1}$g Hb]) + (0,0031 [ml $O_2$ $dl^{-1}$Blut $mmHg^{-1}PO_2$] x P*hv*$O_2$ [mmHg])**

- systemisches Sauerstoffangebot

  **$DO_2$ [ml $min^{-1}$]= $CaO_2$ x HZV**

- hepatoarterielles Sauerstoffangebot

  **$DO_2$*hep* [ml $min^{-1}$] = C*a*$O_2$ x HABF x $10^{-2}$**

- portalvenöses Sauerstoffangebot

  **$DO_2$*port* [ml $min^{-1}$] = C*hep*$O_2$ x PVBF x $10^{-2}$**

- total hepatisches Sauerstoffangebot

  **$DO_2$*total* [ml $min^{-1}$] = $DO_2$ *hep* + $DO_2$ *port***

- total hepatischer Sauerstoffverbrauch

  **$VO_2$*total* = ((C*hep*$O_2$ - C*hv*$O_2$) x HABF x $10^{-2}$ ) + ((C*port*$O_2$ - C*hv*$O_2$) x PVBF x $10^{-2}$)**

- hepatische Sauerstoffextraktionsrate

  **$EO_2$ [%] = $VO_2$*total* / $DO_2$*total***

### 2.3.3. Messung des Lebergewebesauerstoffpartialdruckes

Mit einer Mehrdrahtoberflächenelektrode (Sauerstoff-8-Kanal-Elektrode, Firma Eschweiler, Kiel, Deutschland) (Abbildung 3) erfolgte die Messung der Oberflächensauerstoffpartialdrücke der Leber (Kessler 1976). Die Messelektrode ist aufgebaut aus 8 Platindrähten mit einem Durchmesser von je 15 µm. Diese sind zirkulär in einen Glaszylinder in einem Abstand von jeweils ca. 500 µm eingeschmolzen, womit eine Isolierung der einzelnen Platindrähte erreicht wird. Ein

um den Glaszylinder befestigter Silberchloridring dient als Bezugsanode. Als Elektrolytmedium fungiert eine 0,2 molare Kaliumchloridlösung, die mit einer 12 µm dicken, semipermeablen Cuprophanmembran (Trolab Medizintechnik, Schwabach, Deutschland) abgeschlossen wird. Die gesamte Elektrode wird mit einer 12 µm starken Teflonmembran überzogen, so dass das System wasserdicht, aber durchlässig für Sauerstoff bleibt. Die Elektroden wurden für jeden Versuch neu präpariert. Vor jeder Messung erfolgte eine Kalibrierung durch eine Zweipunkteichung mit zwei verschiedenen Kalibrationslösungen: zum einen mit Luft (20,8% Sauerstoff), die durch ein temperiertes Wasserbad (Aqua destillata) auf 37° Celcius erwärmt wurde, zum anderen mit Natriumdithonid-Null-Lösung (Firma Radiometer Copenhagen, Kopenhagen, Dänemark) die einen Sauerstoffpartialdruck von 0 mmHg besitzt.

Die Sauerstoffpartialdruckmessung beruht auf einer Redoxreaktion. Je mehr Sauerstoff dabei reduziert wird, desto größer ist der zu messende Reduktions- bzw. Diffusionsstrom. Die an die Elektrode angelegte Spannung wird soweit erhöht, bis alle Sauerstoffmoleküle reduziert sind. Eine weitere Erhöhung der Stromspannung bedingt keine höhere Stromstärke mehr, somit hat die Stromspannungskurve ein Plateau erreicht. Messungen im Bereich des Plateaus ermöglichen, anhand des zusätzlich benötigten Reduktionsstromes ein lineares Verhältnis von gemessenem Stromfluss und Sauerstoffpartialdruck an der Gewebeoberfläche (Spiegel 1987).

Um eine Messung durch an der Leberoberfläche physiologisch bestehende lokale $pO_2$-Unterschiede nicht zu verfälschen, wurde bei einer Messung eine Aufnahme von wenigstens 200 Messwerten an 10 verschiedenen Stellen durchgeführt.

Die Aufnahme und Speicherung der Messdaten erfolgte durch ein Mikroprozessor gesteuertes System des Ingenieurbüros für Mess- und Datentechnik, Dipl.-Ing. K. Mußler in Aachen, Deutschland.

Da jeder gemessene Partialdruck das Nettoergebnis von Sauerstoffangebot und –verbrauch darstellt, spiegeln die Mittelwerte der aufgenommenen Werte nicht nur den Oberflächenpartialdruck wider, sondern sind auch ein Maß für die gesamte Oxygenierung (Nylander 1983).

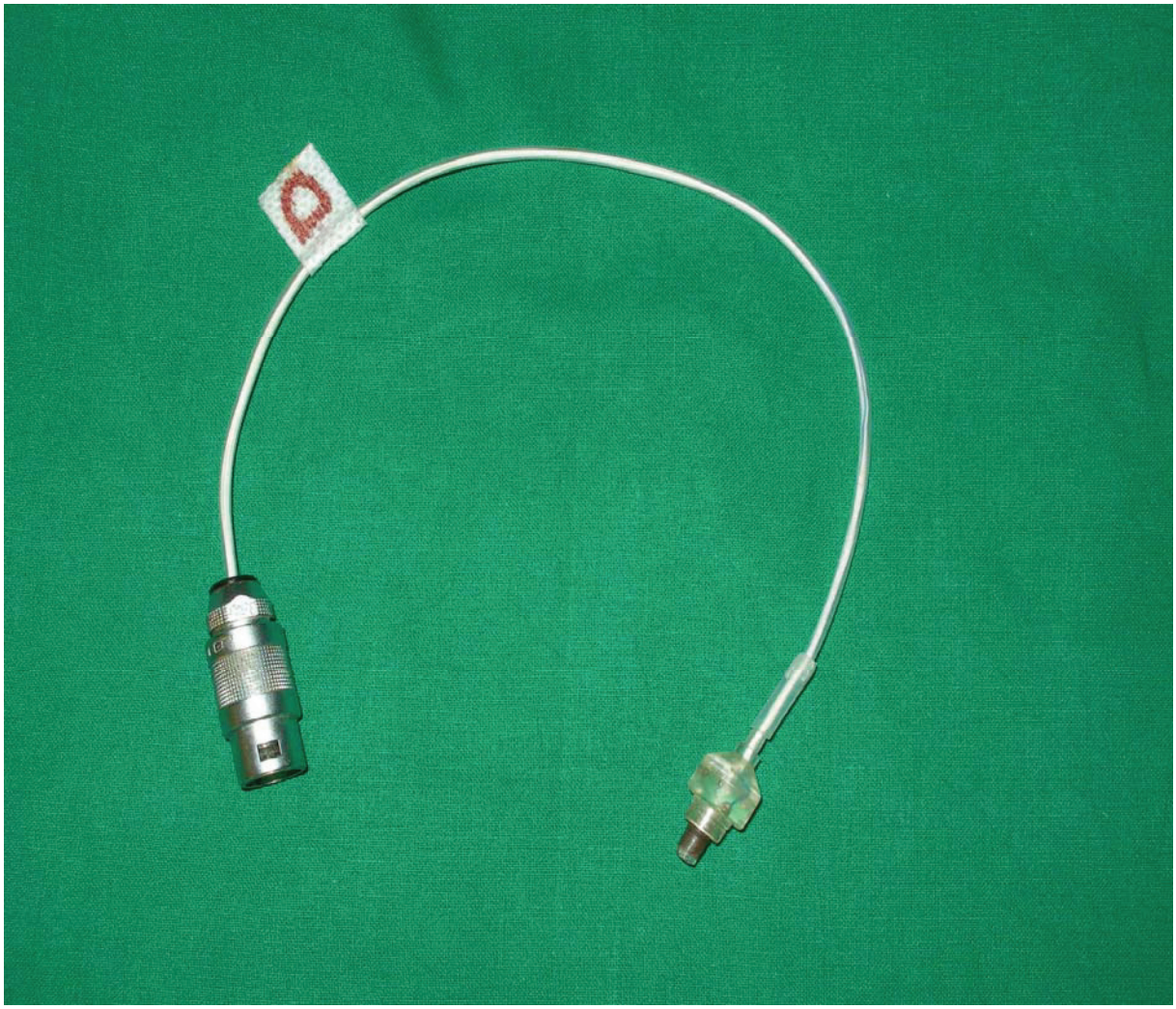


Abbildung 3 Gewebesauerstoffelektrode

### 2.3.4. ITBV–Messung

Zwei Indikatorsysteme finden bei der ITBV-Messung klinische Anwendung. Erstens der Indikator Kälte. Der injizierte Kältebolus nimmt den in Kapitel 1.4. beschriebenen Weg. Der sich daraus ergebende Temperaturverlauf ist abhängig vom Blutfluss und vom Blutvolumen. Das Herzzeitvolumen lässt sich dann nach der Thermodilutionsmethode über die Gleichung von Stewart und Hamilton berechnen. Die Messstelle kann hierbei pulmonalarteriell liegen, wie bei der Verwendung eines Pulmonalarterien-Katheters üblich, oder, im Rahmen der transpulmonalen Thermodilution bei Verwendung des COLD® Systems arteriell.
Die Kälte verteilt sich aber nicht nur im Intravasalraum, sondern kann in Folge von Konvektion und über Diffusion, in Abhängigkeit von der für den Austausch zur Verfügung stehenden Oberfläche des Gefäßsystems und der Zeit, auch die

extravasalen Räume erfassen. Da die Wärmeaustauschfläche des Lungengefäßsystems mehr als tausendmal größer ist, als die Herzvorhöfe und Herzkammern, verteilt sich die Kältewelle auch im extravasalen Raum der Lunge.

Zweitens der Indikator Indocyaningrün (ICG). ICG ist ein nicht-toxischer, gut verträglicher Farbstoff der sich sofort nach Injektion an Plasmaproteine mit einem Molekulargewicht > 70000 Dalton bindet. Durch diese Bindung an Plasmaproteine wird der intravasale Verbleib des ICG, selbst unter pathophysiologischen Bedingungen, wie zum Beispiel eines "capillary leak", zu fast 100 % gewährleistet.
ICG wird selektiv von der Leber aus dem Blut extrahiert. Die Extraktionsrate, die abhängig vom Leberblutfluss und von der Funktion der Hepatozyten ist, findet somit zusätzlich auch als Leberfunktionstest eine klinische Anwendung.

Durch Messung verschiedener Indikatorverdünnungsverfahren, der Messung der Thermodilution in der Arteria pulmonalis, der Thermodilution im arteriellen System und der Farbstoffdilution im arteriellen System, multipliziert mit den daraus bestimmbaren charakteristischen Zeiten lassen sich spezifische Volumina berechnen.
Hierzu wird aus jeder Indikatorverdünnungskurve die mittlere Durchgangszeit (MTt = mean transit time) berechnet.
Das ITBV wird dann errechnet aus dem Herzzeitvolumen (HZV) multipliziert mit der, mittels Fiberoptik gemessenen, mittleren Durchgangszeit des Farbstoffs Indocyaningrün vom Ort der zentralvenösen Injektion bis zum Ort der arteriellen Messung.

$$ITBV = HZV * MTt$$

Die Messungen erfolgten mittels des COLD® Z-021 Systems (Circulation – Oxygenation – Lungwater – Liverfunction – Diagnosis) der Firma PULSION Medical Systems, München, Deutschland. Die Anlage einer Oxymetrie-Thermo-Dye-Dilutions-Sonde PULSIOCATH PV2023 oder PV2024L erfolgte femoralarteriell via einer 5 French Schleuse, die perkutan oder durch Präparation nach Hautdesinfektion und steriler Abdeckung über einen 6 bis 8 cm langen Hautschnitt in der Leistenregion und anschließende atraumatische stumpfe Freilegung des Gefäßes, in die rechte oder

linke Arteria femoralis platziert wurde. Der 4 French COLD® Katheter wurde circa 30 cm bis in die Aorta descendens vorgeschoben.

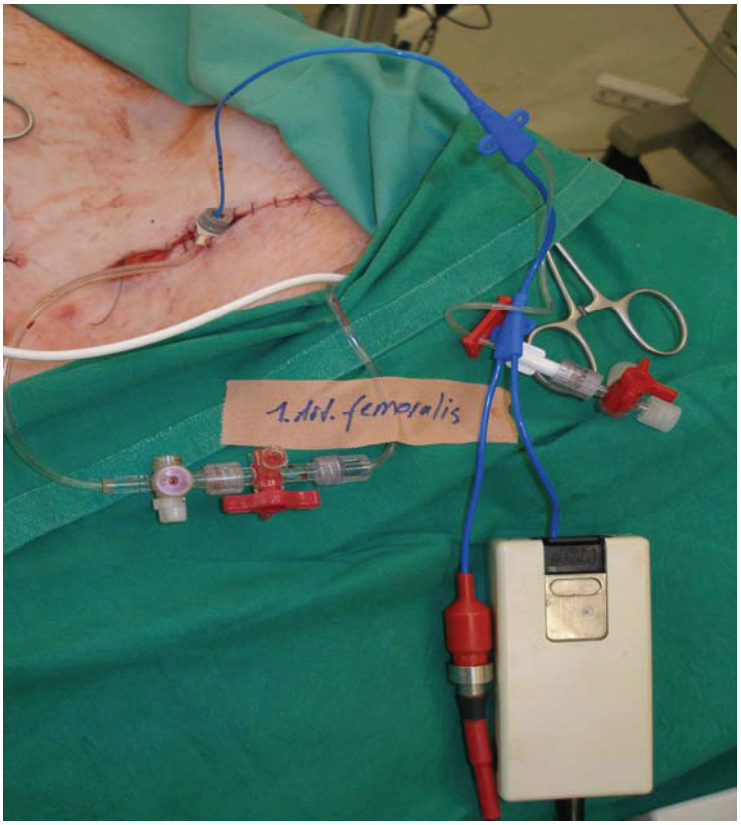



Abbildung 4 COLD Katheter platziert in Arteria femoralis

Neben der Messung des ITBV, diente der Katheter gleichzeitig der Leberfunktionsmessung mittels der Indocyaningrün (ICG)-Plasmaverschwinderate.

### 2.3.5. ICG-Messung

Als ein Maß für die Klärfunktion der Leber lässt sich die Plasmaverschwinderate (disappearence rate) von Indocyaningrün aus dem durch die hepatische Elimination bedingten Abfall der Farbstoffkonzentration zwischen dem Zeitpunkt der Injektion und 240 Sekunden nach der Durchmischung ermitteln.
Die Plasmaverschwinderate von Indocyaningrün wird folgendermaßen berechnet

$$PDR_{ICG} = 100 \times \ln 2 / t_{1/2}$$

$t_{1/2}$ = Halbwertszeit von Indocyaningrün.

Dieser Wert ($PDR_{ICG}$) zeigt in Prozent / min an, wie viel Prozent des injizierten ICG aus dem zirkulierenden Blut durch die hepatische Elimination verschwindet.
Da der primäre Verteilungsraum des ICG das Blutvolumen ist, kann durch Berechnung mit dem Totalen Blutvolumen die Blut–Clearance (CBig) bestimmt werden. Hierdurch lässt sich ein Wert gewinnen, der organspezifisch ist, da bei gleicher Exkretionsleistung der Leber durch unterschiedliche Blutvolumina unterschiedliche Clearance Werte gemessen würden, weil die Leberperfusion auch indirekt abhängig vom Blutvolumen ist.

CBig = TBV x PDR

Indocyaningrün wird in der Leber durch einen energieabhängigen Membrantransportmechanismus in die Galle sezerniert. Die Ausscheidungskinetik ist abhängig von der Leberperfusion, vom totalen Blutvolumen, von der Aufnahme in die Leberzelle, vom intrazellulären Transport und von der Ausscheidung in die Galle.

### 2.3.6. Klinische Chemie

Alle Parameter der klinischen Chemie wurden nach Standardmethoden bestimmt.
Für die Bestimmung der Serumtransaminasen wurde das Blut zu den entsprechenden Messzeitpunkten entnommen, sofort bei 4 °C und 4000 U $min^{1}$ für 10 Minuten zentrifugiert, das Serum abpipettiert und bis zur Analyse bei –70 °C eingefroren. Die Analyse erfolgte im Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie (Direktor: Prof. Dr. med. P. Schuff-Werner) der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock.

## 2.4. Versuchsprotokoll

Nach Operation und Stabilisierungsphase erfolgte die Randomisierung der Tiere in drei Versuchsgruppen.

Gruppe A) ALI mit n = 9 Tieren
B) ALI / ITBV mit n = 9 Tieren
C) Kontrolle (KO) mit n = 5 Tieren.

Nach Baselinemessung unter PEEP 0 $cmH_2O$ wurde der PEEP auf 8 $cmH_2O$ erhöht, und es erfolgte die Induktion des Akuten Lungenversagens mit intravenös verabreichter Ölsäurelösung.
Nach Erreichen des akuten Lungenversagens erfolgten vier Messzeitpunkte (MZP) mit PEEP 8, 12, 16 und 20 $cmH_2O$. Nach jedem Messzeitpunkt wurde der PEEP um 4 $cmH_2O$ erhöht.
Die Abstände zwischen den einzelnen Messzeitpunkten betrugen 60 Minuten.

Die Gruppe ALI erhielt das Basisflüssigkeitsregime mit 10 - 12 ml $kg^{1}$ KG $h^{1}$ kristalloider Flüssigkeit.
Die Gruppe ALI / ITBV erhielt das Basisflüssigkeitsregime mit 10 - 12 ml $kg^{1}$ KG $h^{1}$ kristalloider Flüssigkeit und zusätzlich diejenige Menge an kolloidaler Flüssigkeit, die nötig war, das gemessene ITBV konstant zur Baselinemessung zu erhalten.

Die Gruppe der Kontrolltiere (KO) (n = 5) erhielt das Basisflüssigkeitsregime. Nach einer Baselinemessung mit PEEP 0 $cmH_2O$, wurde der PEEP auf 8 $cmH_2O$ erhöht und entsprechend den Interventionsgruppen ein akutes Lungenversagen induziert. In dieser Gruppe erfolgte keine PEEP-Erhöhung. Hier sollte die Stabilität des Ölsäure-induzierten Lungenversagens nachgewiesen werden. Messungen erfolgten nach jeder Stunde über einen gesamten Beobachtungszeitraum von vier Stunden. Der Versuchsablauf ist schematisch in Abbildung 5 dargestellt.

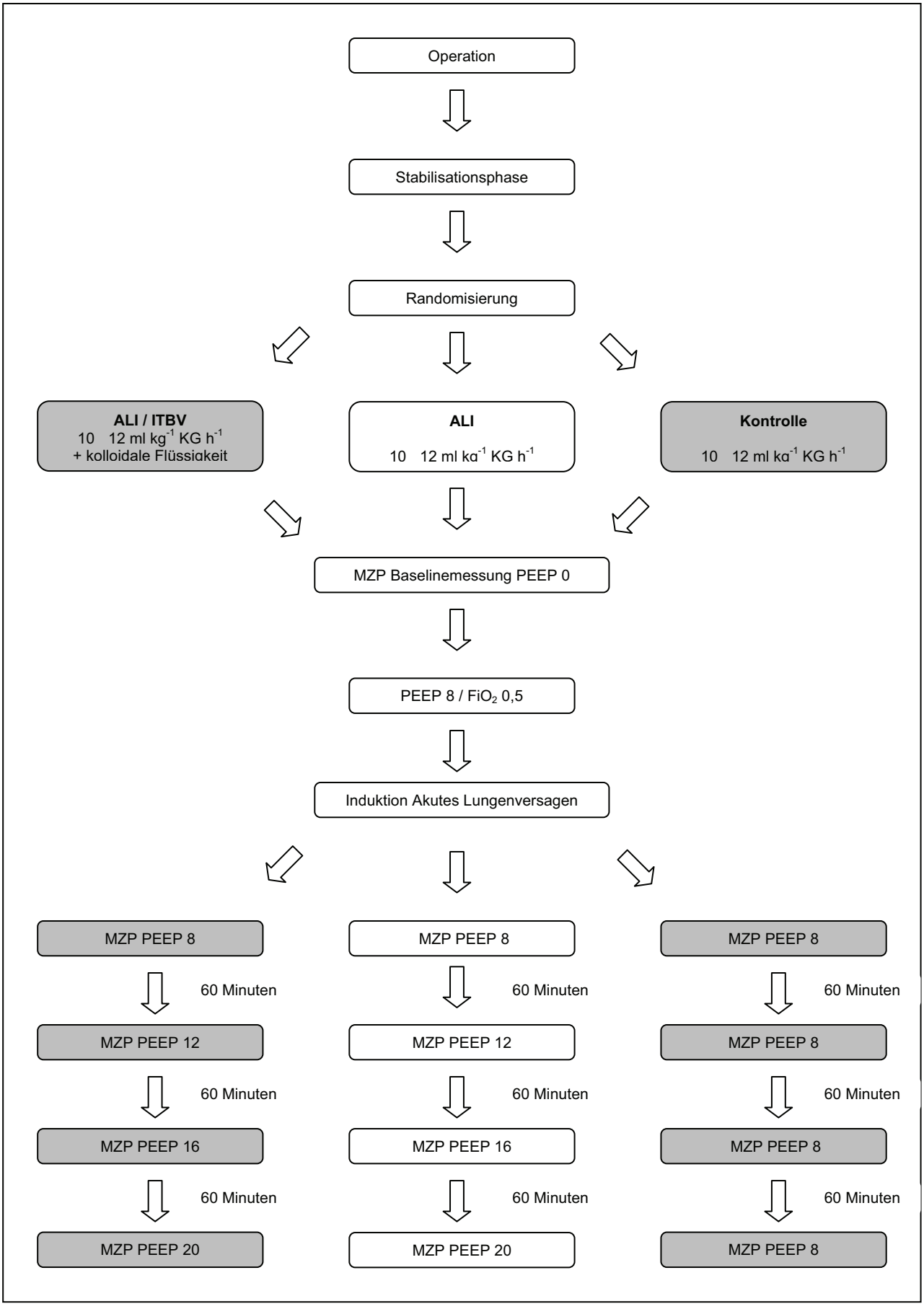



Abbildung 5 Versuchsablauf

## 2.5. Statistik

Die Statistische Auswertung erfolgte mittels dem JMP® Software-Packet (SAS, Cary, NC, USA). Die graphische Darstellung der Ergebnisse erfolgte mit SPSS. Die deskriptive Statistik wird dargestellt als Median mit 25 % - 75 % Konfidenzintervall (Bulpitt 1987, Altman 1992).
Für die vergleichende Statistik wurden ausschließlich nichtparametrische Verfahren verwendet. Für Unterschiede innerhalb der Messungen einer Gruppe wurde Friedmanns Statistik, nachfolgend Wilcoxon signed rank Test verwendet. Unterschiede zwischen den Gruppen wurden mit dem Mann-Whitney-Test analysiert. Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ festgesetzt. Alle Ergebnisse wurden auf das Körpergewicht bezogen.

Für alle Abbildungen und Tabellen gilt:
# = $p < 0,05$ im Vergleich zu PEEP 0 $cmH_2O$ in einer Gruppe;
+ = $p < 0,05$ im Vergleich zu PEEP 8 $cmH_2O$ in einer Gruppe;
§ = $p < 0,05$ im Vergleich der einzelnen Messzeitpunkte zwischen ALI und ALI / ITBV

# 3. Ergebnisse

## 3.1. Allgemeine Parameter

In die Auswertung kamen in der ALI Gruppe 9 Tiere, in der ALI / ITBV Gruppe 8 Tiere und in der Kontrollgruppe 5 Tiere. Ein Tier in der ALI / ITBV Gruppe kam wegen einer vorbestehenden Pneumonie nicht in die Auswertung.
Das Gewicht der Tiere war in allen Gruppen vergleichbar. Es betrug in der ALI Gruppe, sowie in der ALI / ITBV Gruppe im Median 33 kg. Die 25 – 75 % Konfidenzintervalle lagen in der ALI Gruppe bei 31,5 bis 34 kg und in der ALI / ITBV Gruppe 32,3 bis 34,8 kg.
Das Gewicht der Kontrollgruppe lag im Median bei 35 kg, das Konfidenzintervall bei 34 – 35 kg.
Zur Aufrechterhaltung des ITBV in der ALI / ITBV Gruppe musste im Mittel 1250 ml HAES 6 % infundiert werden.

## 3.2. Induktion und Stabilität des akuten Lungenversagens (ALI)

### 3.2.1. Beatmungsparameter

Im Rahmen der Induktion des ALI mit Ölsäure zeigte sich wie in Tabelle 1 ersichtlich zum Zeitpunkt PEEP 8 $cmH_2O$ ($KO_{B/ALI}$) gegenüber Status PEEP 0 $cmH_2O$ ($KO_B$) in der Kontrollgruppe eine signifikante Reduktion des $P_aO_2/F_iO_2$ Quotienten. Des Weiteren war die statische Compliance (Tabelle 1) nach Induktion des ALI zum Zeitpunkt PEEP 8 $cmH_2O$ ($KO_{B/ALI}$) gegenüber Status PEEP 0 $cmH_2O$ signifikant reduziert. Der Atemwegsmitteldruck (MD) und der Plateudruck (PD) waren signifikant erhöht.

Tabelle 1 Beatmungsparameter Kontrollgruppe

(# = p < 0,05 im Vergleich zu PEEP 0 $cmH_2O$ in einer Gruppe; + = p < 0,05 im Vergleich zu PEEP 8 $cmH_2O$ in einer Gruppe)

| | **$KO_B$** | **$KO_{B/ALI}$** | **$KO_{60}$** | **$KO_{120}$** | **$KO_{180}$** |
|---|---|---|---|---|---|
| **PEEP** [$cmH_2O$] | 0 | 8 | 8 | 8 | 8 |
| **AZV** [ml $kg^{-1}$] | **11** 9,9 11,4 | **11,4** 9,9 12,4 | **11,7** 9,5 12,0 | **11,9** 9,7 12,3 | **11,8** 9,6 12,6 |
| **AF** [$min^{-1}$] | **21** 21 23 | **21** 20 22 | **21** 21 22 | **21** 20 22 | **21** 21 22 |
| **MD** [$cmH_2O$] | **7,9** 7,3 8,0 | **16,3 #** 15,1 18,3 | **17,0 #** 14,,9 19,2 | **17,7 #** 15,8 19,6 | **17,2 #** 15,5 20,6 |
| **PD** [$cmH_2O$] | **17,0** 16,9 18,5 | **30,4 #** 29,2 30,4 | **32,2 #** 27,5 39,3 | **35,4 #** 32,1 41,1 | **33,6 #** 31,0 42,3 |
| **St. Comp.** [ml $cmH_2O^{-1}$] | **21,0** 19,0 23,7 | **16,3 #** 14,6 17,9 | **16,6 #** 13,1 17,3 | **13,5 #** 12,8 15,9 | **13,9 #** 12,1 16,4 |
| **$FiO_2$** [%] | **24** 22 25 | **50 #** 50 50 | **50 #** 50 60 | **60 #** 50 93 | **70 #** 50 85 |
| **$PaO_2$** [kPa] | **12,7** 11,6 14,3 | **11,9** 11,2 12,1 | **10,6** 10,3 12,2 | **11,8** 10,9 15,9 | **10,3** 9,7 11,5 |
| **$PaO_2$/ $FiO_2$** [mmHg ] | **415** 358 447 | **179 #** 168 181 | **159 #** 133 183 | **153 #** 91 239 | **110 # +** 89 167 |
| **$P_aCO_2$** [kPa] | **4,6** 4,2 5,1 | **5,8 #** 5,3 5,9 | **5,8 #** 5,6 6,0 | **6,8 #** 6,0 7,7 | **6,1 #** 5,9 7,4 |

Die signifikante Reduktion des $P_aO_2/F_iO_2$ Quotienten und der statischen Compliance zeigte sich auch nach 60 ($KO_{60}$), 120 ($KO_{120}$), und nach insgesamt 180 Minuten ($KO_{180}$) (Tabelle 1).
Die Veränderungen hinsichtlich des $P_aO_2/F_iO_2$ Quotienten (Abbildung 6) und der statischen Compliance, sowie des Atemwegsmitteldruckes (MD) und des Plateudruckes (PD) (Tabelle 6) im Rahmen der Induktion des ALI waren auch in den beiden Interventionsgruppen zu sehen.
Die Erhöhung der $FiO_2$ erfolgte um einen konstanten $PaO_2$ zu gewährleisten.

### 3.2.2. Systemische und regionale Hämodynamik

Das Herzzeitvolumen (HZV) war nach Induktion des ALI unter PEEP 8 $cmH_2O$ gegenüber Status PEEP 0 $cmH_2O$ sowohl in der Kontrollgruppe (Tabelle 2) als auch in den Interventionsgruppen (Abbildung 8) signifikant reduziert.
Die weiteren systemischen hämodynamischen Parameter der Kontrollgruppe sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2 Systemische hämodynamische Parameter der Kontrollgruppe

(# = $p < 0,05$ im Vergleich zu PEEP 0 $cmH_2O$ in einer Gruppe)

| | **$KO_B$** | **$KO_{B/ALI}$** | **$KO_{60}$** | **$KO_{120}$** | **$KO_{180}$** |
|---|---|---|---|---|---|
| **PEEP** [$cmH_2O$] | 0 | 8 | 8 | 8 | 8 |
| **MAD** [mmHg] | **102** 92 111 | **78** 68 104 | **88** 76-108 | **86** 78 101 | **93** 81 106 |
| **HF** [$min^{-1}$] | **116** 109 136 | **98** 97 132 | **101** 94 139 | **123** 102 139 | **108** 99 140 |
| **HZV** [ml $kg^{-1}$ $min^{-1}$] | **138** 113 145 | **72 #** 67 85 | **71 #** 64 86 | **75 #** 62 84 | **79 #** 74 88 |
| **MPAD** [mmHg] | **17** 12 19 | **36 #** 32 43 | **34 #** 30 40 | **39 #** 35-43 | **40 #** 30 44 |
| **ZVD** [mmHg] | **1,9** 1,5 2,0 | **4,1 #** 3,9 4,3 | **3,3 #** 2,9 3,6 | **2,9** 2,4 4,3 | **3,8 #** 2,4 4,3 |
| **PAWP** [mmHg] | **3,0** 2,8 3,8 | **4,3** 3,2 6,4 | **5,6** 2,1 9,7 | **4,1** 1,5 5,9 | **5,7** 3,0 7,0 |
| **ITBVI** [ml $kg^{-1}$] | **84** 74 85 | **96** 81 103 | **88** 83 104 | **98 #** 82 109 | **99** 90 110 |
| **TBVI** [ml $kg^{-1}$] | **27** 23 29 | **21** 20 25 | **22** 19 24 | **20 #** 17 22 | **22** 20 26 |

Die Ergebnisse der Kontrollgruppe in der regionalen Hämodynamik sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Tabelle 3 Regionale hämodynamische Parameter der Kontrollgruppe

| | $KO_B$ | $KO_{B/ALI}$ | $KO_{60}$ | $KO_{120}$ | $KO_{180}$ |
|---|---|---|---|---|---|
| **PEEP** [$cmH_2O$] | 0 | 8 | 8 | 8 | 8 |
| **HVD** [mmHg] | **2,4** 2,3 2,6 | **3,4** 2,4 4,8 | **3,6** 2,8 6,3 | **3,4** 2,5 4,0 | **3,6** 3,0 6,0 |
| **PVD** [mmHg] | **3,7** 3,1 4,3 | **5,5** 4,1 6,8 | **5,1** 3,8 5,5 | **5,0** 4,5 6,7 | **5,3** 4,2 6,6 |
| **HABF** [ml $kg^{-1}$ $min^{-1}$] | **6,9** 4,5 9,9 | **4,6** 2,3 4,9 | **2,1** 1,4 5,2 | **2,3** 1,1 4,8 | **2,5** 1,5 4,9 |
| **PVBF** [ml $kg^{-1}$ $min^{-1}$] | **28,8** 23,2 29,9 | **20,6** 20,0 21,1 | **19,7** 15,5 23,5 | **20,8** 12,8 22,5 | **20,0** 15,2 24,8 |
| **THBF** [ml $kg^{-1}$ $min^{-1}$] | **37,0** 28,3 38,4 | **25,2** 22,3 26,1 | **24,4** 17,1 27,2 | **23,2** 14,2 27,1 | **22,4** 16,9 29,5 |
| **THBF/CO** [%] | **26** 24 28 | **33** 30 36 | **29** 25 36 | **31** 22 32 | **28** 23 33 |

### 3.2.3. Systemische und regionale Oxygenierung

Nach Induktion des ALI zeigte sich unter PEEP 8 $cmH_2O$ gegenüber Status PEEP 0 $cmH_2O$ in der Kontrollgruppe (Tabelle 4) und in den Interventionsgruppen (Tabelle 7) eine signifikante Reduktion des systemischen Sauerstoffangebotes (sys $DO_2$). Die Reduktion des systemischen Sauerstoffangebotes blieb in der Kontrollgruppe über die weiteren Messzeitpunkte $KO_{60}$ bis $KO_{180}$ bestehen. Der systemische Sauerstoffverbrauch (sys $VO_2$) zeigte nach ALI Induktion in allen Gruppen (Tabellen 4 und 7) keine Veränderung.

Das regionale Sauerstoffangebot (hep $DO_2$) sowie der regionale Sauerstoffverbrauch (hep $VO_2$) war nach Induktion des ALI unter PEEP 8 $cmH_2O$ gegenüber Status PEEP 0 $cmH_2O$ nicht signifikant reduziert (Tabellen 4 und 8).

Der Gewebeoberflächensauerstoffpartialdruck ($tPO_2$) war in allen Gruppen unter PEEP 8 $cmH_2O$ gegenüber Status PEEP 0 $cmH_2O$ nicht signifikant reduziert (Tabelle 4 und Abbildung 13).

Tabelle 4 Systemische und regionale Oxygenierungsparameter der Kontrollgruppe

(# = p < 0,05 im Vergleich zu PEEP 0 $cmH_2O$ in einer Gruppe)

| | $KO_B$ | $KO_{B/ALI}$ | $KO_{60}$ | $KO_{120}$ | $KO_{180}$ |
|---|---|---|---|---|---|
| **PEEP** [$cmH_2O$] | 0 | 8 | 8 | 8 | 8 |
| **Hb** [mmol $l^{-1}$] | **5,9** 5,4 7,0 | **6,1** 5,7 7,9 | **6,7** 5,9 7,8 | **7,7** 6,2 8,2 | **7,1** 6,2 7,8 |
| **sys $DO_2$** [ml $kg^{-1}$ $min^{-1}$] | **12,0** 11,7 15,3 | **8,6 #** 6,5 9,5 | **7,7 #** 7,1 9,7 | **8,9 #** 7,3 10,7 | **9,7 #** 7,8 9,9 |
| **sys $VO_2$** [ml $kg^{-1}$ $min^{-1}$] | **4,3** 3,5 4,6 | **4,0** 3,9 4,1 | **4,2** 3,8 4,7 | **4,2** 3,9 4,4 | **4,2** 3,8 4,6 |
| **hep $DO_2$** [ml $kg^{-1}$ $min^{-1}$] | **2,69** 2,30 3,40 | **1,86** 1,44 2,85 | **1,88** 1,20 2,29 | **1,85** 1,10 2,71 | **2,15** 1,03 2,42 |
| **hep $VO_2$** [ml $kg^{-1}$ $min^{-1}$] | **0,54** 0,39 0,66 | **0,95** 0,75 1,05 | **0,68** 0,51 0,82 | **0,75** 0,49 0,79 | **0,73** 0,14 0,85 |
| **$S_{hv}O_2$** [%] | **65,1** 57,6 73,4 | **39,8** 22,7 51,3 | **47,3** 26,8 50,1 | **43,1** 28,9 56,8 | **43,1** 29,4 58,5 |
| **$tPO_2$** [mmHg] | **69,6** 57,7 80,1 | **50,9** 37,6 60,9 | **47,7 #** 39,9 55,3 | **54,1** 42,7 61,8 | **46,3 #** 42,6 56,7 |

### 3.2.4. Leberfunktionsparameter

Die Leberfunktionsparameter der Kontrollgruppe sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

Tabelle 5 Leberfunktionsparameter Kontrollgruppe

(# = p < 0,05 im Vergleich zu PEEP 0 $cmH_2O$ in einer Gruppe)

| | $KO_B$ | $KO_{B/ALI}$ | $KO_{60}$ | $KO_{120}$ | $KO_{180}$ |
|---|---|---|---|---|---|
| **PEEP** [$cmH_2O$] | 0 | 8 | 8 | 8 | 8 |
| **ICG-Cl.** [%] | **23,9** 19,8 25,1 | **27,9** 25,1 29,2 | **27,4** 24,6 31,7 | **25,5** 24,6 32,0 | **26,7** 22,7 31,5 |
| **ASAT** [U $l^{-1}$] | **32** 29 42 | **39** 35 45 | **52** 42 56 | **56 #** 44 68 | **56 #** 48 70 |
| **ALAT** [U $l^{-1}$] | **43** 33 54 | **33** 29 50 | **38** 30 48 | **35** 31 55 | **36** 31 55 |
| **Laktat.-Aufn.** [µmol $min^{-1}$] | **615** 210 701 | **703** 622 954 | **571** 523 684 | **632** 494 727 | **426** 342 606 |

Nach Induktion des ALI ergab sich unter PEEP 8 $cmH_2O$ gegenüber Status PEEP 0 $cmH_2O$ in der Kontrollgruppe (Tabelle 5) und in den Interventionsgruppen (Tabelle 10) keine signifikanten Veränderungen. Im weiteren Verlauf zeigte sich in der Kontrollgruppe bei den Messzeitpunkten $KO_{120}$ und $KO_{180}$ eine signifikante Erhöhung der ASAT.

## 3.3. Veränderungen im Verlauf der sukzessiven PEEP Erhöhung im Rahmen des Akuten Lungenversagens (ALI)

### 3.3.1. Beatmungsparameter

Der $PaO_2/FiO_2$ Quotient (Abbildung 6) zeigte sich unter der PEEP Erhöhung in beiden Interventionsgruppen reduziert. Es gab keine signifikanten Unterschiede innerhalb der Gruppen.

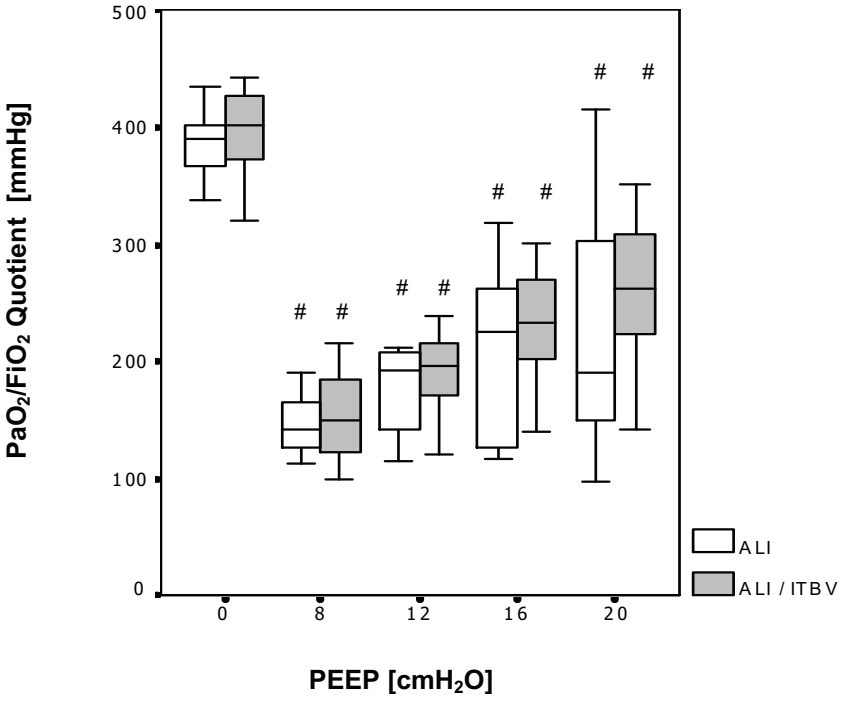



Abbildung 6 $P_aO_2$ / $FiO_2$ – Quotient

(# = $p < 0,05$ im Vergleich zu PEEP 0 $cmH_2O$ in einer Gruppe; + = $p < 0,05$ im Vergleich zu PEEP 8 $cmH_2O$ in einer Gruppe; § = $p < 0,05$ im Vergleich der einzelnen Messzeitpunkte zwischen ALI und ALI / ITBV)

Ebenfalls zeigte sich eine Reduktion in den beiden Interventionsgruppen hinsichtlich der statischen Compliance (Tabelle 6), die im Rahmen der PEEP Erhöhung konstant blieb. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bestand nicht.
Der Atemwegsmitteldruck (MD) und der Plateudruck (PD) zeigten unter der PEEP Erhöhung einen signifikanten Anstieg gegenüber Status PEEP 0 $cmH_2O$. Im Verlauf des Versuches konnte im Rahmen der PEEP Erhöhung die $FiO_2$ Konzentration reduziert werden. Zwischen den Interventionsgruppen gab es keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 6).

Tabelle 6 Beatmungsparameter Interventionsgruppen

(# = p < 0,05 im Vergleich zu PEEP 0 $cmH_2O$ in einer Gruppe; + = p < 0,05 im Vergleich zu PEEP 8 $cmH_2O$ in einer Gruppe; § = p < 0,05 im Vergleich der einzelnen Messzeitpunkte zwischen ALI und ALI / ITBV )

| | **ALI** | | | | | **ALI/ ITBV** | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **PEEP** [$cmH_2O$] | **0** | **8** | **12** | **16** | **20** | **0** | **8** | **12** | **16** | **20** |
| **AZV** [ml kg $^{-1}$] | **9,8** 9,2 10,2 | **9,9** 9.7 10,6 | **10,4** 9,6 10,6 | **10,5** 9,6 11,1 | **10,9** 9,8 11,9 | **10** 9,3 10,8 | **9,9** 9,4 10,9 | **10,5** 9,6 11,1 | **10,5** 9,5 11,3 | **10,6** 9,6 11,3 |
| **AF** [min $^{-1}$] | **21** 20 23 | **22** 20 23 | **22** 20 23 | **23** 20 23 | **22** 20 23 | **22** 22 23 | **22** 22 23 | **23** 22 23 | **23** 22 23 | **22** 22 23 |
| **MD** [$cmH_2O$] | **8** 6,9 9,0 | **14,7 #** 13,7 15,0 | **18,5 #+** 18,0 19,4 | **22,4 #+** 22,0 22,9 | **26,7 #+** 26,0 28,6 | **8** 7,6 8,3 | **14,4 #** 14,0 16,4 | **18,6 #+** 18,0 20,9 | **22,7 #+** 22,0 23,6 | **26,3 #+** 26,0 27,9 |
| **PD** [$cmH_2O$] | **15,6** 13,9 18,0 | **26,7 #** 25,7 28,0 | **30,5 #+** 29,3 32,0 | **34,6 #+** 33,0 35,5 | **39,9 #+** 38,0 44,4 | **17,5** 16,7 18,0 | **26,1 #** 25,0 31,5 | **31,2 #** 29,0 36,4 | **35,6 #+** 32,9 38,0 | **39,2 #+** 36,0 43,4 |
| **Compl.** [$cmH_2O$] | **21,4** 17,8 22,8 | **17,6 #** 16,8 19,8 | **18,4 #** 16,3 20,3 | **18,2 #** 16,7 20,2 | **18,2 #** 15,9 20,4 | **21,3** 18,0 21,7 | **17,3 #** 14,5 20,0 | **17,5 #** 14,4 20,1 | **17,9 #** 15,2 20,2 | **17,9 #** 15,3 20,1 |
| **$FiO_2$** [%] | **24** 22 26 | **51 #** 50 54 | **49 #** 35 52 | **45 #+** 29 55 | **41 #+** 22 52 | **25** 24 26 | **51 #** 50 56 | **45 #** 40 49 | **34 #+** 30 48 | **35 #+** 30 49 |
| **$PaO_2$** [kPa] | **13,1** 11,8 14,8 | **10,5 #** 9,4 12,4 | **11,3 #** 9,2 13,4 | **10,9 #** 9,9 12,7 | **10,9 #** 10,1 12,6 | **14,1** 13,9 14,6 | **10,8 #** 9,6 13,4 | **11,5 #** 10,3 13,2 | **11,5 #** 9,9 13,1 | **12,3 #** 11,0 15,8 |
| **$PaCO_2$** [kPa] | **5,2** 5,0 5,3 | **6,3 #** 6,0 6,6 | **6,0 #** 5,8 6,4 | **5,9 #** 5,4 6,1 | **5,6 +** 5,2 6,0 | **5,2** 4,9 5,3 | **6,4 #** 6,1 6,6 | **5,9 #** 5,7 6,1 | **5,8 #** 5,4 5,9 | **5,5 +** 5,4 5,7 |

### 3.3.2. Systemische und regionale Hämodynamik

Wie in Abbildung 7 dargestellt, zeigte sich in beiden Interventionsgruppen bis zum Status PEEP 12 $cmH_2O$ keine signifikanten Unterschiede. Im Status PEEP 16 und 20 $cmH_2O$ bildete sich in der Interventionsgruppe ALI / ITBV ein signifikanter Anstieg gegenüber des Status PEEP 8 $cmH_2O$ der eigenen Gruppe heraus. Zu diesen Zeitpunkten bestand ebenfalls ein signifikanter Unterschied zwischen den Interventionsgruppen.

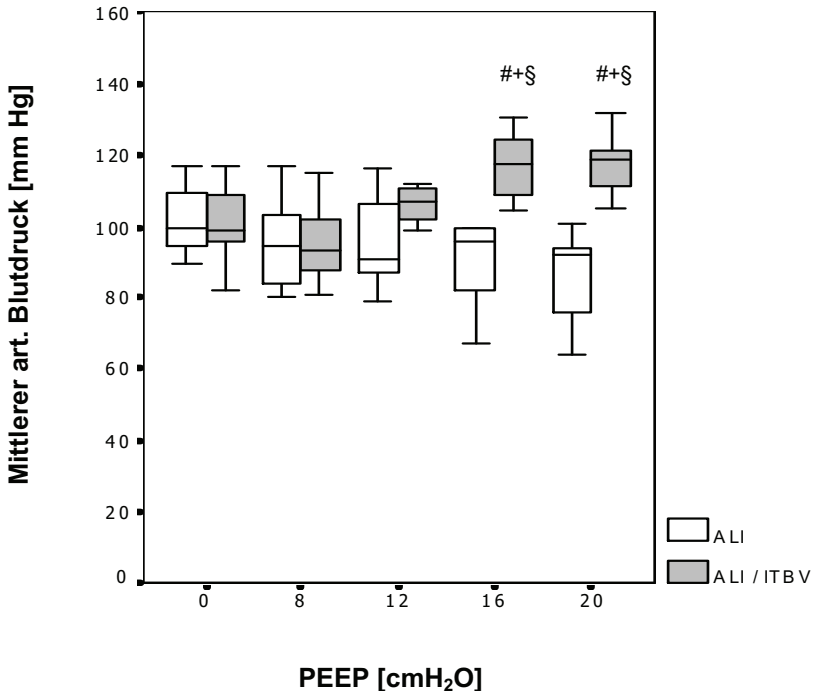



Abbildung 7 Mittlerer arterieller Blutdruck

(# = $p < 0,05$ im Vergleich zu PEEP 0 $cmH_2O$ in einer Gruppe; + = $p < 0,05$ im Vergleich zu PEEP 8 $cmH_2O$ in einer Gruppe; § = $p < 0,05$ im Vergleich der einzelnen Messzeitpunkte zwischen ALI und ALI / ITBV )

Hinsichtlich des Herzzeitvolumens (Abbildung 8) gab es bis zu Zeitpunkt PEEP 12 $cmH_2O$ keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Interventionsgruppen. Zu den Zeitpunkten PEEP 16 und 20 $cmH_2O$ war des Herzzeitvolumen in der ALI / ITBV Gruppe nicht nur gegenüber der Vergleichsgruppe ALI signifikant erhöht, sondern auch gegenüber PEEP 8 $cmH_2O$ in der eigenen Gruppe. In der ALI Gruppe stellte sich das Herzzeitvolumen zum Zeitpunkt PEEP 20 $cmH_2O$ gegenüber Status PEEP 8 $cmH_2O$ signifikant reduziert dar.

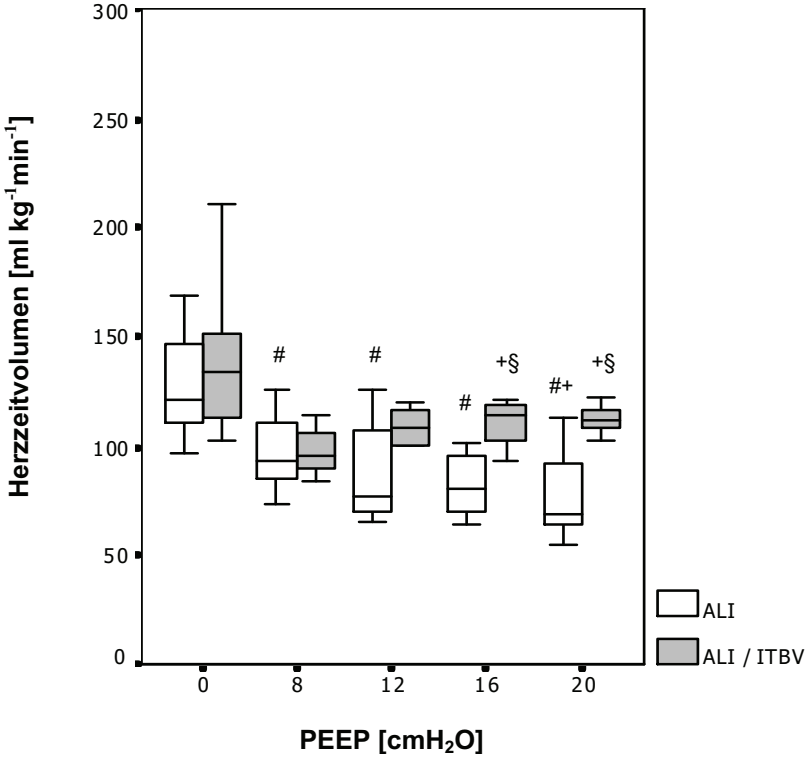



Abbildung 8 Herzzeitvolumen

(# = $p < 0,05$ im Vergleich zu PEEP 0 $cmH_2O$ in einer Gruppe; + = $p < 0,05$ im Vergleich zu PEEP 8 $cmH_2O$ in einer Gruppe; § = $p < 0,05$ im Vergleich der einzelnen Messzeitpunkte zwischen ALI und ALI / ITBV )

Die Herzfrequenz (Tabelle 7) zeigte in den beiden Interventionsgruppen von PEEP 8 bis 16 $cmH_2O$ keine signifikanten Unterschiede sowohl zwischen, als auch innerhalb der Gruppen. Erst zum Zeitpunkt PEEP 20 $cmH_2O$ war die Herzfrequenz in der Interventionsgruppe ALI / ITBV gegenüber der ALI Gruppe signifikant reduziert.

Der zentralvenöse Druck (ZVD) zeigte in der ALI Gruppe einen signifikanten Anstieg ab Status PEEP 16 $cmH_2O$ gegenüber Status PEEP 8 $cmH_2O$ in der eigenen Gruppe. In der ALI / ITBV Gruppe war der ZVD schon zum Zeitpunkt PEEP 12 $cmH_2O$ signifikant gegenüber PEEP 8 $cmH_2O$ erhöht.
Der pulmonalvenöse Verschlussdruck (PAWP) war in beiden Interventionsgruppen im Status PEEP 20 $cmH_2O$ gegenüber PEEP 8 $cmH_2O$ signifikant erhöht.
Ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen im Rahmen der PEEP Erhöhung bestand aber weder hinsichtlich des ZVD noch des PCWP (Tabelle 7).

Tabelle 7 Systemische hämodynamische Parameter der Interventionsgruppen

(# = $p < 0,05$ im Vergleich zu PEEP 0 $cmH_2O$ in einer Gruppe; + = $p < 0,05$ im Vergleich zu PEEP 8 $cmH_2O$ in einer Gruppe; § = $p < 0,05$ im Vergleich der einzelnen Messzeitpunkte zwischen ALI und ALI / ITBV )

| | **ALI** | | | | | **ALI/ ITBV** | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **PEEP** [$cmH_2O$] | 0 | 8 | 12 | 16 | 20 | 0 | 8 | 12 | 16 | 20 |
| **HF** [$min^{-1}$] | **99** 93 106 | **102** 85 132 | **114** 86 144 | **117** 99 146 | **123 #** 115 141 | **109** 98 118 | **104** 91 115 | **101** 88 119 | **105** 95 119 | **107 §** 97 114 |
| **MPAD** [mmHg] | **18** 15 20 | **36 #** 34 36 | **36 #** 31 38 | **37 #** 30 41 | **33 #** 30 40 | **18** 15 19 | **39 #** 36 42 | **38 #** 36 42 | **36 #** 32 42 | **34 #** 32 37 |
| **ZVD** [mmHg] | **2** 1,7 2,9 | **4,1 #** 3,5 5,0 | **5 #** 4,2 6,0 | **5,6 #+** 5,4 7,6 | **6,4 #+** 6,0 8,7 | **2,2** 1,5 3,1 | **4,6 #** 3,3 5,8 | **5,9 #+** 4,9 6,9 | **6,5 #+** 5,8 8,1 | **7,4 #+** 7,0 7,8 |
| **PAWP** [mmHg] | **3,5** 2,3 4,9 | **7,2 #** 5,6 9,1 | **7,7 #** 6,6 9,9 | **8,9 #** 7,8 10,5 | **10,5 #+** 9,0 11,1 | **3,4** 2,8 4,4 | **8,2 #** 6,6 9,3 | **10,2 #** 7,2 11,6 | **10,1 #** 8,4 13,0 | **10,7 #+** 9,5 12,1 |
| **TBVI** [ml $kg^{-1}$] | **86** 81 89 | **86** 77 94 | **84** 80 96 | **86** 79 93 | **87** 81 92 | **82** 77 88 | **93** 81 103 | **103 #§** 89 111 | **98 #§** 86 105 | **101 #§** 92 114 |

Wie in Abbildung 9 ersichtlich wurde das intrathorakale Blutvolumen in der ALI / ITBV Gruppe, wie in der Zielvorgabe bestimmt, gegenüber dem Status PEEP 8 $cmH_2O$ konstant gehalten. Ab Status PEEP 12 $cmH_2O$ zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. In der ALI Gruppe war das ITBV zum Zeitpunkt PEEP 20 $cmH_2O$ gegenüber PEEP 8 $cmH_2O$ in der eigenen Gruppe signifikant reduziert.

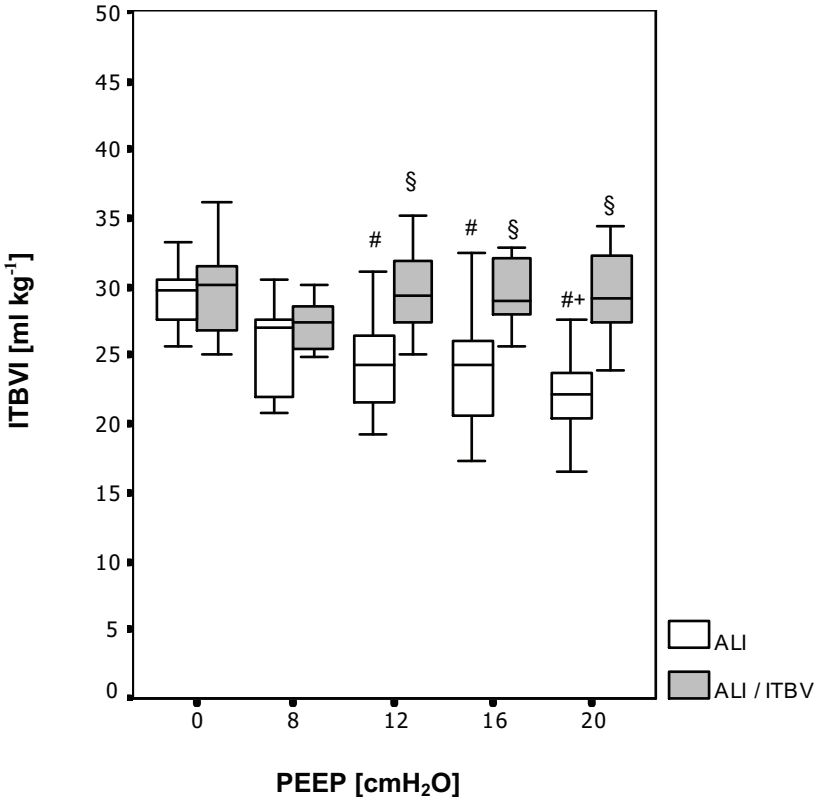



Abbildung 9 Intrathorakaler Blutvolumen Index

(# = p < 0,05 im Vergleich zu PEEP 0 $cmH_2O$ in einer Gruppe; + = p < 0,05 im Vergleich zu PEEP 8 $cmH_2O$ in einer Gruppe; § = p < 0,05 im Vergleich der einzelnen Messzeitpunkte zwischen ALI und ALI / ITBV )

Der totale Blutvolumen Index (TBVI) (Tabelle 7) zeigte in der ALI Gruppe gegenüber Status PEEP 8 $cmH_2O$ keine signifikanten Veränderungen im Rahmen der PEEP Erhöhung. Ab Status PEEP 12 $cmH_2O$ bestand ein signifikanter Unterschied, bedingt durch den Anstieg in der ALI / ITBV Gruppe, zwischen den beiden Interventionsgruppen.

Der Blutfluss in der Vena portae (PVBF), wie in Abbildung 10 gezeigt, konnte in der ALI / ITBV Gruppe im Rahmen der PEEP Erhöhung gegenüber PEEP 8 $cmH_2O$ konstant gehalten werden. Es bestand ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen, bedingt durch ein Reduktion des portalen Blutflusses in der ALI Gruppe. Im Status PEEP 20 $cmH_2O$ war diese Reduktion signifikant gegenüber PEEP 8 $cmH_2O$ in der eigenen Gruppe.

Ebenso war der Blutfluss in der Arteria hepatica (HABF) (Abbildung 11) in der ALI / ITBV Gruppe im Rahmen der PEEP Erhöhung konstant gegenüber PEEP 8 $cmH_2O$ in der eigenen Gruppe. In der ALI Gruppe kam es zum Zeitpunkt PEEP 16 und 20 $cmH_2O$ zu einem signifikanten Abfall gegenüber PEEP 8 $cmH_2O$ in der eigenen Gruppe und somit zu einem signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen.

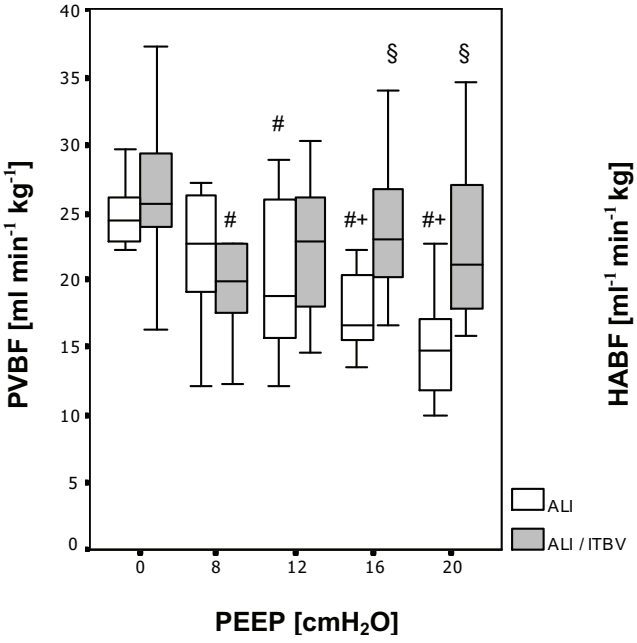



Abbildung 10 Blutfluss Vena portae

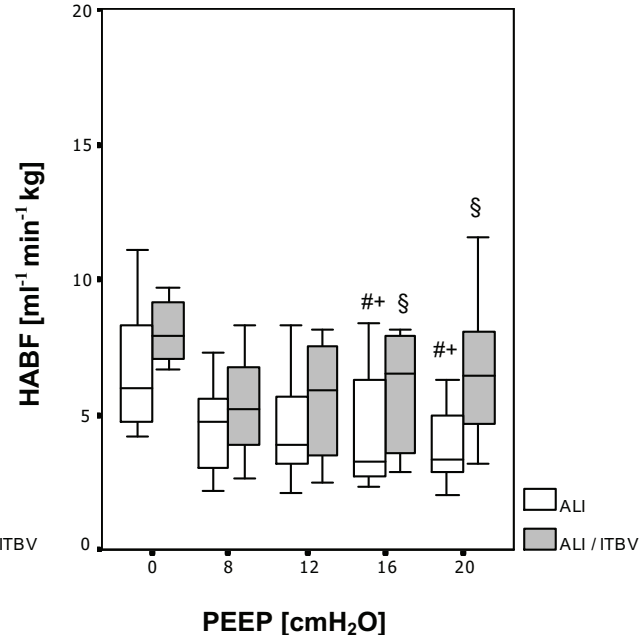



Abbildung 11 Blutfluss Art. hepatica

(# = $p < 0,05$ im Vergleich zu PEEP 0 $cmH_2O$ in einer Gruppe; + = $p < 0,05$ im Vergleich zu PEEP 8 $cmH_2O$ in einer Gruppe; § = $p < 0,05$ im Vergleich der einzelnen Messzeitpunkte zwischen ALI und ALI / ITBV )

Die gleichen Veränderungen zeigen sich, wie in Tabelle 8 erkennbar, auch im Verlauf der PEEP Erhöhung hinsichtlich des total hepatischen Blutflusses (THBF). Der THBF bezogen auf das Herzzeitvolumen zeigte zwischen den Gruppen keine Veränderung (Tabelle 8).

Der hepatovenöse Druck (HVD) und der portalvenöse Druck (PVD) zeigten in beiden Gruppen im Verlauf der Messungen ab PEEP 16 $cmH_2O$ einen signifikanten Anstieg gegenüber des Status PEEP 8 $cmH_2O$ in ihren jeweiligen Gruppen (Tabelle 8). Ab dem Status PEEP 12 $cmH_2O$ bestand ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Tabelle 8 Regionale hämodynamische Parameter der Interventionsgruppen

(# = $p < 0,05$ im Vergleich zu PEEP 0 $cmH_2O$ in einer Gruppe; + = $p < 0,05$ im Vergleich zu PEEP 8 $cmH_2O$ in einer Gruppe; § = $p < 0,05$ im Vergleich der einzelnen Messzeitpunkte zwischen ALI und ALI / ITBV )

| | **ALI** | | | | | **ALI / ITBV** | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **PEEP** [$cmH_2O$] | 0 | 8 | 12 | 16 | 20 | 0 | 8 | 12 | 16 | 20 |
| **PVD** [mmHg] | **4,2** 3,6 4,7 | **5,8 #** 5,1 6,6 | **6,6 #** 5,4 7,7 | **7,3 #+** 6,4 8,0 | **8,3 #+** 7,9 9,4 | **4,2** 3,1 4,4 | **6,2 #** 5,1 7,2 | **7,3 #§** 7,0 8,7 | **8,4 #+§** 8,0 9,3 | **9,9 #+§** 8,9 10,4 |
| **HVD** [mmHg] | **2,3** 1,7 3,4 | **3,1** 2,8 4,6 | **4 #** 3,6 5,5 | **4,7 #+** 4,2 5,5 | **5,6 #+** 5,3 6,5 | **2,3** 1,5 3,4 | **3,7 #** 3,1 5,7 | **5,2 #§** 4,6 6,1 | **6,4 #+§** 5,8 6,8 | **7 #+§** 6,9 8,1 |
| **THBF** [ml $kg^{-1}$ $min^{-1}$] | **33** 28 34 | **28** 24 30 | **24 #** 20 29 | **20 #+** 19 24 | **17 #+** 16 21 | **34** 30 39 | **26 #** 23 28 | **28** 24 33 | **28 §** 25 33 | **27 §** 24 35 |
| **THBF/ CO** [%] | **24** 20 29 | **30** 23 31 | **29** 24 30 | **26** 24 29 | **24** 23 28 | **27** 21 31 | **25** 24 32 | **27** 23 30 | **27** 22 31 | **25** 22 29 |

### 3.3.2. Systemische und regionale Oxygenierung

Die Daten der systemischen und der regionalen Oxygenierung sind in Tabelle 9 zusammengefasst:

Der Hämoglobinwert (Hb) war in der ALI Gruppe konstant. In der ALI / ITBV Gruppe hingegen zeigte sich ein im Status PEEP 20 $cmH_2O$ ein signifikant verringerter Hämoglobinwert gegenüber Status PEEP 8 $cmH_2O$ und dadurch ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

Das systemische Sauerstoffangebot (sys $DO_2$) war in der ALI / ITBV Gruppe im Verlauf der PEEP Erhöhung konstant gegenüber PEEP 8 $cmH_2O$. In der ALI Gruppe

war das sys $DO_2$ im Status PEEP 20 $cmH_2O$ signifikant gegenüber PEEP 8 $cmH_2O$ reduziert.

Hinsichtlich des hepatischen Sauerstoffangebots (hep $DO_2$) kam es im Rahmen der PEEP Erhöhung zwischen den Gruppen und im Vergleich zum Status PEEP 8 $cmH_2O$ zu keinen signifikanten Veränderungen.
Der systemische Sauerstoffverbrauch (sys $VO_2$) und der regionale Sauerstoffverbrauch (hep $VO_2$) blieb im Rahmen der PEEP Erhöhung ab Status PEEP 8 $cmH_2O$ konstant. Zwischen den Gruppen gab es keine signifikanten Veränderungen.

Tabelle 9 Systemische und regionale Oxygenierungsparameter der Interventionsgruppe

(# = p < 0,05 im Vergleich zu PEEP 0 $cmH_2O$ in einer Gruppe; + = p < 0,05 im Vergleich zu PEEP 8 $cmH_2O$ in einer Gruppe; § = p < 0,05 im Vergleich der einzelnen Messzeitpunkte zwischen ALI und ALI / ITBV )

| | **ALI** | | | | | **ALI / ITBV** | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **PEEP** [$cmH_2O$] | 0 | 8 | 12 | 16 | 20 | 0 | 8 | 12 | 16 | 20 |
| **$PaO_2$** [kPa] | **13,1** 11,8 14,8 | **10,5 #** 9,4 12,4 | **11,3 #** 9,2 13,4 | **10,9 #** 9,9 12,7 | **10,9 #** 10,1 12,6 | **14,1** 13,9 14,6 | **10,8 #** 9,6 13,4 | **11,5 #** 10,3 13,2 | **11,5 #** 9,9 13,1 | **12,3 #** 11,0 15,8 |
| **Hb** [mg $dl^{-1}$] | **5,5** 4,7 6,2 | **5,7** 5,4 7,6 | **6,2** 5,5 7,9 | **6,5** 6,0 7,6 | **7,0** 6,2 8,1 | **5,5** 5,1 6,1 | **6,2** 4,9 6,8 | **5,5** 4,5 6,1 | **5,2** 4,3 5,5 | **4,8 +§** 4,3 5,0 |
| **sys $DO_2$** [ml $kg^{-1}min^{-1}$] | **10,7** 9,1 13,5 | **10,2** 7,3 11,1 | **8,9** 6,7 10,3 | **8,6** # 7,5 9,9 | **7,5 #+** 7,2 9,2 | **12,3** 10,0 13,6 | **9,3 #** 7,7 9,6 | **8,8 #** 7,5 9,9 | **8,3 #** 7,8 9,6 | **8,2 #** 7,4 9,6 |
| **sys $VO_2$** (ml $kg^{-1}min^{-1}$) | **3,2** 2,3 3,5 | **3,8 #** 3,4 4,2 | **3,9 #** 3,2 4,3 | **4 #** 3,3 4,4 | **3,7 #** 3,6 4,3 | **3,1** 1,9 3,6 | **3,8 #** 3,1 4,1 | **3,5 #** 3,4 3,6 | **3,4 #** 3,3 3,7 | **3,6 #** 3,3 3,8 |
| **hep $DO_2$** [ml $kg^{-1}min^{-1}$] | **2,20** 1,86 3,18 | **1,82** 1,55 3,01 | **1,84** 1,42 2,52 | **1,75** 1,36 2,43 | **1,50 #** 1,22 1,81 | **2,68** 2,21 3,33 | **1,99** 1,28 2,56 | **1,96** 1,47 2,35 | **2,04** 1,35 2,45 | **1,91** 1,31 2,33 |
| **hep $VO_2$** [ml $kg^{-1}min^{-1}$] | **0,73** 0,56 0,81 | **0,83** 0,74 1,01 | **0,84** 0,64 1,09 | **0,73** 0,71 1,09 | **0,77** 0,62 1,04 | **0,58** 0,48 0,80 | **0,68** 0,59 0,83 | **0,84** 0,57 0,87 | **0,82** 0,51 0,95 | **0,79** 0,44 0,84 |

Der Gewebeoberflächensauerstoffpartialdruck (Abbildung 12) war im Rahmen der PEEP Erhöhung in der ALI / ITBV Gruppe konstant gegenüber PEEP 8 $cmH_2O$. In der ALI Gruppe kam es zum Zeitpunkt PEEP 20 $cmH_2O$ zu einer signifikanten Reduktion gegenüber PEEP 8 $cmH_2O$. Somit ergab sich auch ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen zum Messzeitpunkt PEEP 20 $cmH_2O$.

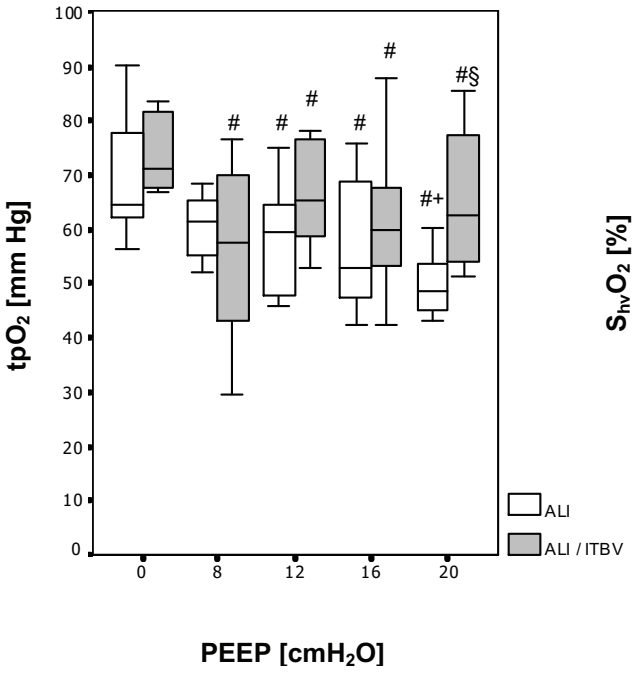



Abbildung 12
Gewebesauerstoffpartialdruck Leber

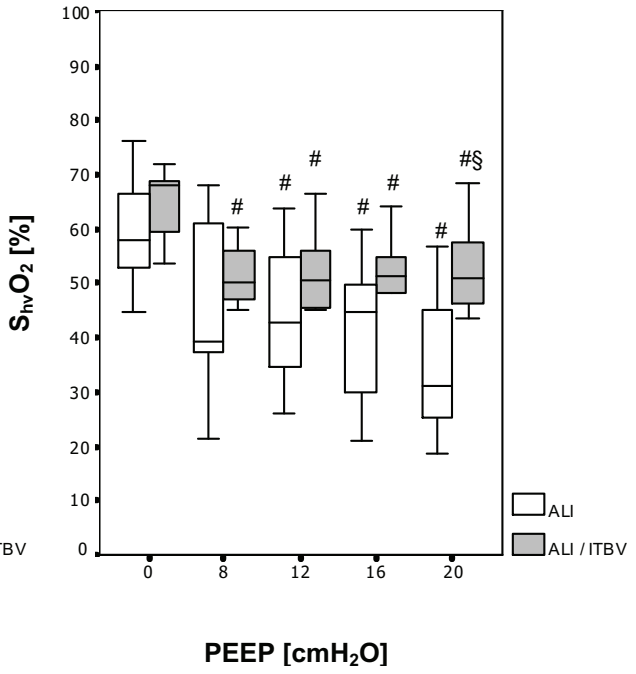



Abbildung 13
hepatovenöse Sauerstoffsättigung

(# = $p < 0,05$ im Vergleich zu PEEP 0 $cmH_2O$ in einer Gruppe; + = $p < 0,05$ im Vergleich zu PEEP 8 $cmH_2O$ in einer Gruppe; § = $p < 0,05$ im Vergleich der einzelnen Messzeitpunkte zwischen ALI und ALI / ITBV )

Die hepatovenöse Sauerstoffsättigung, wie in Abbildung 13 zu sehen, zeigte zum Zeitpunkt PEEP 20 PEEP 8 $cmH_2O$ eine signifikanten Unterschied zwischen den beiden Interventionsgruppen.

### 3.3.3. Leberfunktionsparameter

Die Ergebnisse der Messungen der Leberfunktionsparameter sind in Tabelle 10 zusammengefasst:

Die Indocyaningrün (ICG) – Plasmaverschwinderate zeigten im Verlauf der Messungen in beiden Gruppen keine signifikanten Veränderungen.

Die Messungen der Transaminasen ergaben für die Aspartat-Aminotransferase (ASAT) keine signifikanten Veränderungen im Rahmen der PEEP Erhöhung. Die Alanin-Aminotransferase (ALAT) zeigte in der ALI Gruppe keine Veränderungen, während es in der ALI / ITBV Gruppe ab dem Status PEEP 12 $cmH_2O$ zu einem signifikanten Abfall gegenüber Status PEEP 8 $cmH_2O$ kam. Es zeigte sich bedingt durch diesen Abfall auch eine signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ab dem Messzeitpunkt PEEP 12 PEEP $cmH_2O$.

In der Laktataufnahme (Laktat-Aufn.) war zum Zeitpunkt PEEP 20 $cmH_2O$ zwischen den Interventionsgruppen ein signifikant Unterschied, bedingt durch eine Reduktion in der ALI / ITBV Gruppe, erkennbar.

Tabelle 10 Leberfunktionsparameter Interventionsgruppen

(# = $p < 0,05$ im Vergleich zu PEEP 0 $cmH_2O$ in einer Gruppe; + = $p < 0,05$ im Vergleich zu PEEP 8 $cmH_2O$ in einer Gruppe; § = $p < 0,05$ im Vergleich der einzelnen Messzeitpunkte zwischen ALI und ALI / ITBV )

| | **ALI** | | | | | **ALI / ITBV** | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **PEEP** [$cmH_2O$] | 0 | 8 | 12 | 16 | 20 | 0 | 8 | 12 | 16 | 20 |
| **ICG-Cl.** [%] | **16,8** 12,0 23,8 | **19,1** 15,0 22,3 | **19,4** 16,7 23,0 | **20,2** 16,0 28,1 | **21,1** 18,0 26,5 | **15,8** 12,7 20,0 | **16** 14,0 21,9 | **14,2** 12,6 25,0 | **17,8** 14,9 25,0 | **18** 14,0 24,4 |
| **ASAT** [U $l^{-1}$] | **43** 36 52 | **68 #** 54 81 | **71 #** 56 80 | **70 #** 56 82 | **72 #** 55 86 | **47** 40 57 | **63** 52 70 | **53** 49 66 | **59** 52 70 | **59** 52 70 |
| **ALAT** [U $l^{-1}$] | **52** 40 56 | **52** 38 54 | **49** 38 56 | **48** 35 55 | **47** 37 54 | **47** 40 57 | **44** 34 49 | **36 #+§** 31 42 | **33 #+§** 28 36 | **29 #+§** 24 34 |
| **Laktat-Aufn.** [µmol $minl^{-1}$] | **307** 138 491 | **423** 146 576 | **406** 186 544 | **440** 327 677 | **509** 389 658 | **254** 143 423 | **387** 334 449 | **331** 255 497 | **381** 308 490 | **330 §** 163 378 |

# 4. Diskussion

## 4.1. Methodik

Bei der Auswahl eines geeigneten Tiermodell muss eine größtmögliche Übertragbarkeit der gewonnen Ergebnisse auf den Menschen möglich sein. Die anatomischen und physiologischen Verhältnisse beim deutschen Hausschwein sind im Bezug auf den menschlichen Organismus vergleichbar (Becker 1979). Im Besonderen die hier untersuchten systemischen hämodynamischen Parameter (Beglinger 1975) und die des Gastrointestinaltraktes (Dodds 1982).

### 4.1.1. Prämedikation und Narkose

Um jegliche Beeinflussung der zu untersuchenden Parameter schon im Vorfeld zu vermeiden, ist es gerade bei Schweinen nötig, keine Stresssituationen entstehen zu lassen. Schweine sind extrem stressanfällig und können in Folge dessen ein so genanntes „porcine stress syndrome“ entwickeln, das mit einer starken Beeinflussung der regionalen und systemischen Hämodynamik einher geht. Aus diesem Grund erfolgte eine Prämedikation mit Ketamin intramuskulär in einer für Schweine gewohnten Umgebung. Erst nach Wirkungseintritt wurde mit der Kanülierung der Ohrvene begonnen. Die Narkoseeinleitung und die Narkoseaufrechterhaltung erfolgten mit Ketamin und Flunitrazepam. Im Rahmen der Narkoseeinleitung erfolgte zusätzlich die Gabe von Fentanyl zur Analgesie. Ketamin und Flunitrazepam sind Medikamente, die weitestgehend keine Veränderungen bezüglich der Splanchnikusdurchblutung verursachen. Nach einer initialen Beeinflussung des kardiovaskulären Systems durch Ketamin mit Anstieg von Herzfrequenz und Herzzeitvolumen über circa 30 Minuten, erfolgen im weiteren Verlauf keine Veränderungen mehr (Tweed 1972, Idvall 1979, Tokics 1983, Nöldge 1992).
In dieser Untersuchung wurde Ketamin in konstanter Dosierung verabreicht, so dass diese Auswirkungen zu den Messzeitpunkten nicht mehr beeinflussend sind. Für Flunitrazepam liegen diesbezüglich keine eigenen Untersuchungen vor. Allerdings konnte für ein anderes Benzodiazepinderivat, Midazolam, nur eine geringe Beeinflussung hinsichtlich einer gering gradigen Blutflusszunahme in der Vena porta

gezeigt werden. Die Arteria hepatica bleibt unbeeinflusst (Gelman 1984). Die Gabe von Flunitrazepam erfolgte, um die Auswirkungen einer Ketaminmononarkose, die zu einer erhöhten sympathomimetischen Reaktion führen kann, zu vermeiden (Nöldge 1992).

Die Gabe von Fentanyl erfolgte nur zur Narkoseeinleitung und Präparation, da eine Beeinflussung des Splanchnikusgebietes durch die Gabe von Opioiden besteht, die sich in einer Abnahme des vaskulären Widerstandes und einer Verminderung des Blutflusses zeigt. Zum Zeitpunkt der Messungen ist diese Beeinflussung nicht mehr nachweisbar (Leaman 1978, Tverskoy 1985).

Zur Muskelrelaxation wurde Rocuronium verwendet, da dieses im Rahmen einer Bolusapplikation nur einen unwesentlichen (McCoy 1993), oder keinen Einfluss auf die systemische und auf die regionale Hämodynamik nimmt (Hudson 1998). In dieser Arbeit wurde Rocuronium kontinuierlich via Perfusorspritze verabreicht, so dass zu Beginn der Messungen keine hämodynamischen Veränderungen mehr stattfanden. Die kontinuierliche Relaxation der Muskulatur erfolgte, um etwaige Beeinflussungen eines erhöhten Muskeltonus auf den systemischen Sauerstoffverbrauch zu vermeiden.

### 4.1.2. Präparation

Zur Durchführung der Untersuchungen in diesem Modell ist eine Operation mittels medianer Laparotomie, sowie umfangreiche Gefäßpräparationen notwendig. Trotz schonender Präparationstechniken ist eine generelle Beeinflussung, bedingt durch Ausschüttung von Hormonen oder durch Bewegen der Splanchnikusorgane, hinsichtlich der Durchblutung der Leber, nicht gänzlich zu vermeiden (Gelman 1976, Bohrer 1981, Seitzer 1985). Diese Beeinflussung ist bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen. Um diese Einflüsse zu minimieren, wurde nach Operation eine Stabilisationsphase von zwei Stunden vor der initialen Messung abgewartet. Des Weiteren konnte durch die Ergebnisse der Kontrollgruppe gezeigt werden, dass im weiteren Verlauf des Versuches eine Stabilität des Modells gewährleistet ist.

### 4.1.3. Flüssigkeitsregime

Um die Flüssigkeitsverluste auszugleichen, die Rahmen der Operation durch Verdunstung oder durch Übertritt aus den Gefäßen in das Interstitium entstehen, erfolgte während der Laparotomie die kontinuierliche Gabe von 15-20 ml kg $KG^{1}$ $h^{1}$ kristalloider Flüssigkeit. Nach Abschluss der Operation erfolgte die weitere Basisflüssigkeitszufuhr mit 10-12 ml kg $KG^{1}$ $h^{1}$. Dieses Volumen entspricht der in früheren Experimenten dieses Modells eingesetzten Volumenmenge (Nöldge-Schomburg 1992 und 1996).

In der Gruppe ALI / ITBV wurde zur Aufrechterhaltung des ITBV zusätzlich zur Basisvolumentherapie Hydroxyethylstärke 6 % als kolloidale Volumensubstitution infundiert. Die verwendete HAES Lösung in dieser Arbeit hat ein mittleres Molekulargewicht von 200000 Dalton, einen Substitutionsgrad von 0,62, sowie eine Volumenwirkdauer von 8 Stunden. Hydroxyethylstärke ist ein in Europa weit verbreitetes und viel benutztes kolloidales Volumenersatzmittel. Hydroxyethylstärke beeinflusst zwar die plasmatische Gerinnung durch Beeinflussung der Aktivität des von-Willebrand-Faktors (Kapiotis 1994). Ein Vorteil gegenüber anderen kolloidalen Volumenersatzmittel besteht aber in einer geringeren Inzidenz von Unverträglichkeitsreaktionen (Sommermeyer 1987). Der große Vorteil gegenüber kristalloiden Volumenersatzmittel besteht in der längeren Gefäßverweildauer der Kolloide. Auch scheint durch die Verwendung von HAES im Gegensatz zu Kristalloiden die Oberflächenoxygenierung des Splanchnikusgebietes besser erhalten zu sein (Marik 1997).

### 4.1.4. Beatmung

Die druckkontrollierte Beatmung ist für die Behandlung eines Lungenversagens das Beatmungsregime der Wahl (Acute Respiratory Distress Syndrome Network 2000).
Zu Beginn der Ölsäureapplikation wurde der PEEP auf 8 $cmH_2O$ und die $F_iO_2$ auf 0,5 erhöht, um einer Desaturierung vorzubeugen. Eine generelle Beeinflussung der Beatmung ist Gegenstand dieser Arbeit und wird im Folgenden genauer diskutiert.

Da durch Veränderungen des arteriellen $pCO_2$ die regionale Durchblutung der Leber beeinflusst wird (Hughes 1979a, Hughes 1979b), war es das Ziel der Beatmung den arteriellen $pCO_2$ in engen Grenzen konstant zu halten.

### 4.1.5. Lebergewebesauerstoffpartialdruckmessung

Die Messung des Lebergewebesauerstoffpartialdruckes durch die Mehrdrahtoberflächenelektrode nach KESSLER und LÜBBERS ist ein etabliertes Verfahren (Kessler 1976, Lübbers 1977). Es ermöglicht Messungen des Gewebesauerstoffpartialdruckes ohne Beeinflussung der Mikrozirkulation oder einer Zerstörung des Gewebes selbst (Nöldge-Schomburg 1996). Methodische Ergebnisbeeinflussungen, wie sie im Rahmen anderer Meßmethoden der Mikrozirkulation, z. B. mittels Mikrostichelektroden, durch Mikrotraumen oder Hämatome entstehen können, werden vermieden (Baumgärtl 1985, Conzen 1988). Bedingt durch das geringe Eigengewicht der Sonde (0,7 $g/cm^2$) einerseits und unter Vermeidung zusätzlichen Druckes durch den Untersucher durch loses Aufsetzen der Sonde auf das Gewebe andererseits kann eine druckbedingte Mikrozirkulationsstörung weitestgehend ausgeschlossen werden.

### 4.1.6. Blutflussmessung

Die Messung der Blutflüsse in der Arteria hepatica und der Vena portae erfolgte mittels Ultraschallflussmessköpfen. Hierbei sind eine Grundvoraussetzung einer fehlerfreien Messung, die Vermeidung von Gefäßverletzungen, sowie ein korrektes Größenverhältnis zwischen Flussmesskopf und Gefäßgröße. Das Ultraschallmessprinzip ist ein invasives Verfahren. Es erlaubt aber eine getrennte differenzierte Messung der Blutflüsse der Leber. Weitere Möglichkeiten der invasiven Blutflussmessung mit differenzierter Messung der Blutflüsse, stellt die elektromagnetische Messung nach dem Faraday – Prinzip dar (Nöldge 1993), sowie die Messung mittels Laser Doppler (Nilsson 1980). Der Vorteil der Ultraschallmessung gegenüber der elektromagnetischen Messung besteht in der größeren Messgenauigkeit aufgrund der größeren Unabhängigkeit der Größenverhältnisse zwischen Messkopf und Gefäß, in der Unabhängigkeit vom Messwinkel, sowie in der Unabhängigkeit vom Hämatokrit und in der fehlenden

Beeinflussung des Blutflusses durch Wärmeentwicklung (Vagts 2004). Die Nachteile der Laser Doppler Messung bestehen in der Abhängigkeit vom Hämatokrit, in der möglichen Beeinflussung durch Farbveränderungen des Gewebes, wie sie im Rahmen der Messung des Herzminutenvolumens durch die Farbstoffdilutionsmethode vorkommen kann, sowie in einer Untersucherabhängigkeit des Messverfahrens.

### 4.1.7. Induktion des akuten Lungenversagens mit Ölsäure

Die Induktion eines akuten Lungenversagens im Tiermodell ist mittels mehrerer Möglichkeiten zu erzielen. Einerseits durch eine bronchoalveoläre Lavage (Lachmann 1980), andererseits durch bronchoalveoläre Lavage und Spülung mit Salzsäure (Rabinovici 1995). Es besteht weiterhin die Möglichkeit ein akutes Lungenversagen durch intravenöse Endotoxingabe (Jacobs 1986) oder durch die Infusion von Ölsäure zu erzeugen. Keine dieser Möglichkeiten ist in ihren Auswirkungen auf die Lunge, im Rahmen ihrer Vergleichbarkeit, der anderen überlegen (Rosenthal 1998). In der Literatur sind mehrere Möglichkeiten der Induktion eines akuten Lungenversagens durch Ölsäure beim Schwein beschrieben (Grotjohan 1996, Neumann 1998, Colmenero-Ruiz 2001). Die Ölsäureinfusion beinhaltet aber aufgrund ihrer chemophysikalischen Eigenschaften einige Schwierigkeiten. Die Lösung in Wasser führt z. B. zu Ausfällung und somit zum Verkleben des zentralen Venenkatheters. Eine Bolusgabe führt zu einem dramatischen Anstieg des pulmonalarteriellen Druckes. In dieser Arbeit war es nötig, ein Modell zu entwickeln, welches über mehrere Stunden ein stabiles akutes Lungenversagen erzeugt. Dies konnte durch die Methode, die in dieser Arbeit verwendet wurde, erzielt werden. Es zeigte sich nach repetierender Ölsäureinfusion ein stabiler Abfall der statischen Compliance und eine Reduktion des $P_aO_2/F_iO_2$ – Quotienten unter 200 mmHg.
Bei einem Tier konnten anhand der Bildgebung mittels Computertomogramm des Thorax die Zeichen eines ARDS gesehen werden (Gattinoni 2001).
Die Ergebnisse der Kontrollgruppe in dieser Arbeit zeigen, dass mit dieser Methode ein stabiles Modell eines Lungenversagens etabliert werden konnte (Iber 2007).

## 4.2. Diskussion der Versuchsergebnisse

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass durch die ITBV-gestützte Volumengabe unter Beatmung mit hohen PEEP Werten bei reduzierter Lungencompliance das Herzzeitvolumen gegenüber einem herkömmlichen, auf Messung von Druckwerten beruhenden Regime verbessert werden konnte.
Die regionalen Blutflüsse in der Vena portae, in der Arteria hepatica und somit auch der totale hepatische Blutfluss konnten hierbei unter einem PEEP von 16 und 20 $cmH_2O$ aufrecht erhalten werden.
Das regionale Sauerstoffangebot war unter der ITBV-gestützten Volumengabe bis PEEP 20 $cmH_2O$ nicht eingeschränkt. Die Gewebeoxygenierung der Leber war im Rahmen der ITBV-gestützten Volumengabe bei PEEP 20 $cmH_2O$ besser als im Rahmen des herkömmlichen Volumenregimes.

### 4.2.1. Beeinflussung der ITBV-gesteuerten Volumentherapie unter PEEP Beatmung hinsichtlich der systemischen Hämodynamik

Schon sehr früh wurde beschrieben, dass die Beatmung mit hohen PEEP Werten das Herzzeitvolumen reduziert (Cournand 1948). Die Ursache dieser Reduktion hat mehrere Gründe. Bedingt durch die Erhöhung des intrathorakalen Druckes liegt ein wesentlicher Grund in der Reduktion des venösen Rückstromes. Ein anderer Grund liegt in der Erhöhung der Nachlast des rechten Ventrikels. Und schließlich wird die ventrikuläre Herzfunktion durch Kompression beeinträchtigt. In zahlreichen Untersuchungen in Tiermodellen und am Menschen konnte dies mehrfach bestätigt werden (Perkins 1989).
Die Reduktion des systemischen Herzzeitvolumens kann durch Volumengabe (Bredenberg 1983, Dorinsky 1987, Matuschak 1987), aber auch durch Therapie mit Katecholaminen (Johnson 1991) beeinflusst und abgemindert werden.

Diese Ergebnisse sind auch in dieser Arbeit reproduziert. Das Herzzeitvolumen ist in der Interventionsgruppe höher als in der Gruppe, die mit einem herkömmlichen Volumenregime behandelt wurde. Dies trifft insbesondere bei den hohen PEEP Werten von 16 und 20 $cmH_2O$ zu.

In dieser Arbeit erfolgte eine Volumensteuerung im Rahmen eines ALI unter Beatmung mit hohen PEEP Werten über die Messung des ITBV. Die Aufrechterhaltung und Konstanthaltung des ITBV konnte durch die Gabe von kolloidalem Volumenersatz erreicht werden.
Betrachtet man die Ergebnisse unter Berücksichtigung der herkömmlichen Vorlastparameter ZVD und PCWP zeigt sich in dieser Arbeit trotz unterschiedlicher Volumengabe keine signifikanten Veränderungen zwischen den Interventionsgruppen.
Dies bestätigt bekannte Ergebnisse, dass der ZVD und der PCWP keine guten hämodynamischen Parameter zur Abschätzung der Kreislauffüllung darstellen. So konnte LICHTWARCK-ASCHOFF zeigen, dass bei beatmeten Intensivpatienten das ITBV eine bessere Korrelation hinsichtlich des zirkulierenden Blutvolumens darstellt als der ZVD oder der PCWP (Lichtwarck-Aschoff 1992). GÖDJE zeigte an 30 Patienten nach herzchirurgischer Bypass Operation eine bessere Korrelation des ITBV bezüglich Veränderungen des Herzminutenvolumens oder Schlagvolumens als die des ZVD. In seiner Untersuchung zeigten sowohl ZVD und PCWP als auch der rechtsventrikuläre und linksventrikuläre enddiastolische Volumenindex keine gute Korrelation zum HZV (Gödje 1998). An Patienten, die sich einer Lungentransplantation unterziehen mussten, zeigte DELLA ROCCA ebenfalls eine Überlegenheit des ITBV gegenüber des PCWP in Abschätzung der kardialen Vorlast (Della Rocca 2002). Letztlich verglich KUMAR in einer Arbeit an gesunden Probanden ZVD und PCWP mit echokardiographisch gemessenen enddiastolischen Ventrikelvolumen des Herzens und kam zu dem Ergebnis, dass weder der ZVD noch der PCWP ausreichende Vorhersagewerte für die Vorlast des Herzens darstellen (Kumar 2004).
LUECKE zeigte dann in einer sehr aufschlussreichen tierexperimentellen Arbeit an Schafen mit ALI, dass ITBV ein verlässlicher Vorlastparameter selbst bei sehr hohen PEEP Werten darstellt (Luecke 2004).

In dieser Arbeit bestätigt sich, dass eine Einschätzung des Volumenhaushaltes durch die Füllungsdrücke ZVD oder PCWP zu falschen Rückschlüssen, hinsichtlich notwendiger Volumengaben geführt hätte. Eine Beeinflussung dieser Parameter im Rahmen einer Erhöhung des intrathorakalen Druckes durch Erhöhung der Beatmungsdrücke, wie dies im Rahmen einer mechanischen Beatmung mit erhöhten

PEEP Werten vorkommt, macht eine Interpretation des Volumenstatus unmöglich. Ist schon die Interpretation des Volumenstatus eines Patienten schwierig, so sind Rückschlüsse eventueller Veränderungen der Füllungsdrücke auf Veränderungen des Herzzeitvolumens noch um ein vielfaches schwieriger zu führen. Eine Abschätzung ausreichender systemischer hämodynamischer Verhältnisse hätte durch die Ergebnisse der Druckparameter dieser Arbeit nicht getroffen werden können. Umso weniger wären Rückschlüsse auf die Verschlechterung der Durchblutung und Oxygenierung der Leber, also der regionalen Hämodynamik möglich. Im Gegensatz dazu bildete das ITBV, hinsichtlich der notwendigen Volumengabe einen validen Steuerungsparameter.

### 4.2.2. Beeinflussung der ITBV gesteuerten Volumentherapie unter PEEP Beatmung hinsichtlich der regionalen Perfusion und Oxygenierung der Leber

Im Rahmen einer schwersten Erkrankung verschlechtert eine eingeschränkte Leberfunktion die Überlebensrate des kritisch kranken Patienten unabhängig hinsichtlich anderer Organdysfunktionen. Eine mechanische Beatmung mit PEEP > 5 $cmH_2O$ ist ein unabhängiger Faktor in der Entwicklung einer Leberdysfunktion (Brienza 2006).

Die Auswirkungen einer Beatmung mit PEEP auf die Oxygenierung und Perfusion der Splanchnikusorgane, im speziellen der Leber, sind vielfältig. Dies liegt einerseits an einer Reduktion des Blutflusses durch die Reduktion des globalen Herzminutenvolumens, andererseits an einer Umverteilung des Blutflusses, oder an einem Anstieg des regional vaskulären Widerstandes. In einer Untersuchung an Patienten, die im Rahmen einer Cholezystektomie oder an Lebertumoren operiert wurden, zeigte WINSÖ einen Abfall des HZV mit einer Reduktion des Blutflusses in der Vena porta bei einer PEEP Erhöhung bis 10 $cmH_2O$ (Winsö 1986). ÅNEMAN konnte in einer weiteren Untersuchung an acht Patienten, die sich großen chirurgischen Baucheingriffen unterziehen mussten, bei einer PEEP Erhöhung auf 10 $cmH_2O$ eine Umverteilung des Blutflusses mit Abnahme des portalenvenösen Blutflusses bei gleichzeitiger Zunahme des Blutflusses in der Arteria hepatica zeigen. Das Sauerstoffangebot der Leber blieb deswegen unverändert (Åneman 1999). Dies scheint im Widerspruch zu den Ergebnissen dieser Arbeit zu stehen. Aber der Abfall des leberarteriellen Blutflusses erfolgt erst bei einem PEEP von 12 $cmH_2O$.

Die Auswirkungen der PEEP Beatmung auf die regionale Durchblutung des Splanchnikusgebietes untersuchte BEYER an 20 Hunden. Er zeigte bei PEEP Werten von 10 und 20 $cmH_2O$ eine Abnahme des HZV, sowie eine Umverteilung des Blutflusses zu Ungunsten von Magen und Pankreas und eine Abnahme des Gewebeoberflächensauerstoffpartialdruckes der Leber (Beyer 1982).

Nicht nur durch Umverteilung des Blutflusses kann die Leberdurchblutung beeinflusst werden, sondern auch durch die direkte Übertragung des erhöhten intrathorakalen Druckes auf die abdominellen Organe mit konsekutiver Erhöhung des intraabdominellen Druckes. Möglich ist auch eine direkte Beeinflussung durch eine erhöhte Absenkung des Zwerchfells im Rahmen eines erhöhten intrathorakalen Druckes. So zeigte in einer weiteren tierexperimentellen Studie an einem Schweinemodell BRIENZA eine parallele Reduktion des HZV und der Leberdurchblutung unter PEEP mit 10 und 15 $cmH_2O$. Die Reduktion des portalen Blutflusses erklärte BRIENZA einerseits mit einem Anstieg des lebervenösen Widerstandes in Kombination mit einer lokalen Kompression durch die Abwärtsbewegung des Zwerchfells (Brienza 1995).

Auch in dieser Arbeit zeigte sich ein Abfall sowohl des portalen Blutflusses, als auch des arteriellen Blutflusse in der nicht Interventionsgruppe. Beide Blutflussraten konnten aber mit der ITBV-gesteuerten Volumentherapie erhalten werden.

In einer weiteren tierexperimentellen Untersuchung von FOURNELL an instrumentierten Hunden zeigte sich wieder, dass unter Beatmung mit PEEP bis 15 $cmH_2O$ das globale HZV reduziert ist. FOURNELL untersuchte in dieser Studie die Oxygenierung des Splanchnikusgebietes, indem er das HZV durch Volumengabe auf Ausgangswerte normalisierte. Er konnte aber trotzdem keine Normalisierung der regionalen Oxygenierung des Darmes erreichen (Fournell 1998). Hier konnte also gezeigt werden, dass das systemische HZV als Parameter des Volumenbedarfes allein nicht ausreicht, den regionalen Perfusions- und Oxygenierungsbedarf des Darms zu erfassen. Letztlich scheint dies aber für das Splanchnikusorgan Leber nicht zu zutreffen, da in dieser Arbeit trotz Reduktion des Herzzeitvolumens in beiden Gruppen der Leberblutfluss unter ITBV-gesteuerter Volumentherapie erhalten bleibt.

Dies könnte eine mögliche Heterogenität der Durchblutung des Splanchnikussystems bedeuten und eine differenzierte Betrachtung der einzelnen Organe notwendig machen.

Vorarbeiten der eigenen Arbeitsgruppe an Tieren mit gesunder Lunge konnten zeigen, dass unter ITBV-gesteuerter Volumentherapie die regionalen Blutflüsse der Splanchnikusregion bei konstant gehaltenem ITBV ebenfalls bis zu einem PEEP von 20 $cmH_2O$ unverändert und damit erhalten blieben. Ebenso blieb die Gewebeoxygenierung, gemessen an dem Gewebeoberflächensauerstoffpartialdruck, unverändert (Iber 2002, Iber 2004).
Dies ist nicht nur zu erklären mit einer Optimierung des globalen Herzminutenvolumens bedingt durch ein verbessertes Volumenmanagment.

Der Unterschied einer Lunge mit reduzierter Compliance zur gesunder Lunge besteht darin, dass Druckunterschiede in den Alveolen im wesentlich geringeren Umfang auf die umliegenden Gefäßen weiter gegeben werden (Robotham 1980). GATTINONI konnte schon 1988 in CT Untersuchungen zeigen, dass PEEP den Bereich nicht belüfteter Lungenareale im ARDS verringert (Gattinoni 1988). Auch wenn derzeit der Effekt eines PEEP in der Behandlung eines ARDS wieder in Frage gestellt wird, ist seine Anwendung dennoch zur Zeit eine Standardtherapie. Trotz verringerter Übertragung des intraalveolären Druckes auf das Gefäßsystem der Lunge im ARDS führt die intrathorakale Druckerhöhung immer noch zu einer Reduktion des HZV und der regionalen Blutflüsse bei hypovolämen Patienten. Aus diesem Grund ist eine Volumentherapiesteuerung, die einen normovolämen Patienten zum Ziel hat, essentiell.
KIEFER fand in einer Untersuchung an sechs Patienten mit ALI bei einer PEEP Erhöhung keinen Einfluss hinsichtlich der Splanchnikusperfusion und des Lebermetabolismus und erklärt dies neben einer adäquaten optimierten Beatmung auch mit einer adäquaten Volumenmanagment (Kiefer 2000). Ein Ansatz wie dieses Volumenmanagment aussehen soll wird hierbei aber nicht beschrieben.
Die Daten dieser Arbeit zeigen, dass die Volumentherapiesteuerung mittels ITBV bei Schweinen mit ARDS in der Lage ist, auch bei hohen PEEP Werten bis 20 $cmH_2O$ die regionale Perfusion und Oxygenierung der Splanchnikusorgane aufrecht zu erhalten. In früheren Arbeiten konnte zwar schon gezeigt werden, dass die

prinzipielle Volumengabe die Effekte einer intrathorakalen Druckerhöhung durch PEEP abschwächt, allerdings erfolgten hier die Volumengaben unkontrolliert ohne Monitoring (Fujita 1993, Brienza 1995).

In dieser Arbeit konnte erstmals gezeigt werden, dass ein Volumenmanagment mittels Messung des ITBV auch unter den Bedingungen einer Lunge mit veränderter Compliance in der Lage ist, gerade im Rahmen einer Beatmung mit hohen PEEP Werten, die Perfusion und folglich auch die Oxygenierung der Leber im akut instrumentierten Tiermodel beim Schwein zu gewährleisten.

## 5. Zusammenfassung

Das akute Lungenversagen (ALI), beziehungsweise das akute Atemnotsyndrom (ARDS), ist eine schwere, oft tödlich verlaufende, entzündliche Erkrankung der Lunge. Trotz unterschiedlicher Therapieansätze ist diese Erkrankung weiterhin mit einer hohen Mortalität behaftet. Ein wichtiges Ziel in der Behandlung eines Patienten mit ARDS ist es eine ausreichende Oxygenierung sicher zu stellen. Die Beatmung mit PEEP ist ein zentrales Element in der Therapie des akuten Lungenversagens. Die Verwendung des PEEP bringt aber Nebenwirkungen mit sich, die nicht nur die Lunge sondern auch andere Organsysteme beeinflussen. In der Organ-Organ Interaktion kann eine Beatmung mit PEEP negative Auswirkungen auf andere Organsysteme ausüben. PEEP verringert durch unterschiedliche Mechanismen das Herzzeitvolumen. Durch Volumengabe kann aber diese Verringerung gemindert oder vermieden werden. Die in der klinischen Routine verwendeten Parameter zur Erfassung des Volumenhaushaltes des kritisch kranken Patienten sind aus verschiedenen Gründen nur ungenügend und können zu Fehlinterpretationen eines möglichen Volumenbedarfes führen. Wenn aber der Volumenhaushalt des kritisch kranken Patienten eingeschränkt ist, kann dies weitreichende Auswirkungen für die Versorgung anderer Organsysteme mit sich bringen. Innerhalb der verschiedenen Organsysteme spielt das Splanchnikussystem und vor allem die Leber eine entscheidende Rolle in der Prognose hinsichtlich Morbidität und Mortalität. Um eine zusätzliche Leberschädigung durch Minderperfusion oder -oxygenierung zu verhindern, sollte eine ausreichende Volumentherapie durchgeführt werden. Ein Übmaß an Volumen hat aber gleichzeitig wiederum negativen Einfluss auf die

Lungenfunktion oder andere Organsysteme. Im Zusammenspiel dieser verschiedenen Abwägungen in der Behandlung eines kritisch Kranken ist die Möglichkeit der Messung des Intrathorakalen Blutvolumens eine gute Option zur Steuerung der Volumentherapie. Das ITBV spiegelt auch im Rahmen eines ARDS die Vorlast besser wieder als die vielfach benutzten Füllungsdrücke. In dieser Arbeit wurde deshalb an Schweinen mit durch Ölsäure induziertem Lungenversagen untersucht, ob das ITBV als Volumenparameter auch dazu dient, den Volumenhaushalt so einzuschätzen, das die Perfusion und Oxygenierung der Leber erhalten werden kann. Durch die Injektion mit Ölsäure konnte ein stabiles Tiermodell etabliert werden.

Es konnte gezeigt werden, dass eine ITBV-gesteuerte Volumentherapie die Oxygenierung und Perfusion der Leber im akuten Lungenversagen bis zu PEEP Werten von 20 cm $H_2O$ beim Schwein aufrecht erhält. Die Zellintegrität der Leber und die Funktion der Leber waren nicht eingeschränkt.

Hinsichtlich der Perfusion und Oxygenierung der Leber stellt die ITBV-gesteuerte Volumentherapie ein hilfreiches Konzept zur Steuerung des Volumenhaushaltes bei akuten Lungenversagen mit eingeschränkter Lungencompliance im Tiermodell dar. Im Rahmen der Organ-Organ Interaktion kann eine Schädigung der Leber durch die PEEP Beatmung vermieden werden.

## 6. Literaturverzeichnis


1. Acute Respiratory Distress Syndrome Network (2000) Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. N Eng J Med ; 342 ; 1301 - 1308

2. Altman D.G., Gardener M.J. (1992) Confidence intervals for research findings. Br J Obstet Gyn ; 99 ; 90 – 91

3. Amato M., Barbas C., Medeiros D., Deheinzelin D., Kairalla R.A., Carvalho C.R.R. (1993) Improved lung mechanics and oxygenation achieved through a new approach to mechanical ventilation in ARDS: the importance of reducing the “mechanical stress” on the lung. Am Rev Respir Dis ; 147 ; A 890

4. Amato M.B.P., Barbas C.S.V., Medeiros D.M., Magaldi R.B., De Paula Pinto Schettino G., Lorenzi-Filho G., Kairalla R.A., Deheinzelin D., Munoz C., Oliveira R., Takagaki T.Y., Carvalho C.R.R. (1998) Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med ; 338 ; 347 – 354

5. Åneman A., Eisenhofer G., Fändriks L., Olbe L., Dalenbäck J., Nitescu P., Friberg P. (1999) Splanchnic circulation and regional sympathetic outflow during peroperative PEEP ventilation in humans BJA ; 82 ; 838 – 842

6. Angus D.C., Linde-Zwirble W.T., Lidicker J., Clermont G., Carcillo J., Pinsky M.R. (2001) Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. Crit Care Med ; 29 ; 1303 – 1310

7. Ashbaugh D.G., Bigelow D.B., Petty T.L., Levine B.E. (1967) Acute respiratory distress in adults. Lancet ; 2 ; 319 – 323

8. Artigas A., Bernard G.R., Carlet J., Dreyfuss D., Gattinoni L., Hudson L., Lamy M., Marini J.J., Matthay M.A., Pinsky M.R., Spragg R., Suter P.M. (1998) The American-European consensus conference on ARDS, Part 2. Intensive Care Med ; 24 ; 378 – 398

9. Bauer M., Paxian M., Kortgen A. (2004) Akutes Leberversagen. Anaesthesist ; 53 ; 511 –530

10. Baumgaertl H. (1985) Systemische Untersuchungen der Messeigenschaften von Nadelelektroden bei polarographischer Messung des lokalen $pO_2$ im Gewebe. In: Ehrly A.M., Hauss J., Huch R. (Hrsg.) (1985) Klinische Sauerstoffdruckmessung.
Muenchener wissenschaftliche Publikationen ; 15 - 39

11. Becker M., Beglinger R. (1979) Beitrag zur Versuchsanordnung für die Untersuchung von Narkosemitteln beim Göttinger Miniaturschwein. Anaesthesist ; 28 ; 334 – 338

12. Beglinger R., Becker M., Eggenberger E., Lombard C. (1975) Das Göttinger Miniaturschwein als Versuchstier. 1. Mitteilung: Literaturübersicht, Zucht und Haltung, Kreislaufparameter. Res Exp Med ; 165 ; 251 – 263

13. Bernard G.R., Artigas A., Brigham K.L., Carlet J., Falke K., Hudson L., Lamy M., LeGall J.R., Morris A., Spragg R., Consensus Committee (1994)
The American-European Consensus Conference on ARDS.
Definitiones, mechanisms, relevant outcomes and clinical trial coordination.
Am J Resp Crit Care Med ; 149 ; 818 – 824

14. Beyer J., Beckenlechner P., Messmer K. (1982) The influence of PEEP ventilation on organ blood flow and peripheral oxygen delivery. Intensive Care Med ; 8 ; 75 - 80

15. Bohrer S.L., Rogers E.L., Koehler R.C., Traystman R.J. (1981) Effect of hypovolemic hypotension and laparotomy on splanchnic and hepatic arterial blood flow in dogs. Curr Surg ; 38 ; 325 –328

16. Bonnet F., Richard C., Glaser P., Lafay M., Guesde R. (1982) Changes in hepatic blood flow induced by continuous positive pressure ventilation in critically ill patients. Crit Care Med ; 10 ; 703 – 705

17. Bredenberg C.E., Paskanik A.M. (1983) Relation of portal hemodynamics to cardiac output during mechanical ventilation with PEEP. Ann Surg ; 198 ; 218 - 222

18. Brienza N., Revelly J.-P., Ayuse T., Robotham J.L. (1995) Effects of PEEP on Liver arterial and venous blood flows.
Am J Respir Crit Care Med ; 152 ; 504 – 510

19. Brienza N., Dalfino L., Cinnella G., Diele C., Bruno F., Fiore T. (2006) Jaundice in critical illness: promoting factors of a concealed reality. Intensive Care Med ; 32 ; 267 – 274

20. Bulpitt C.J. (1987) Confidence intervals. Lancet ; 494 – 497

21. Bühlmann A., Gattiker H., Hossli G. (1964) Die Behandlung des Lungenödems mit Überdruckbeatmung. Schweizerische Med. Wochenschrift ; Nr.44 ; Bd.94 ; 1547 – 1551

22. Colmenero-Ruiz M., Pola-Gallego de Guzmán D., Jiménez-Quintana M., Fernández-Mondejar E. (2001) Abdomen release in prone position does not improbe oxygenation in an experimental model of acute lung injury. Intensive Care Med ; 27 ; 566 – 573

23. Conzen P.F., Hobbhahn J., Goetz A.E., Habazettl H., Granetzny T., Peter K., Brendel W. (1988) Splanchnic oxygen consumption and hepatic surface oxygen tensions during isoflurane anesthesia. Anesthesiology ; 69 ; 643 - 651

24. Cournand A., Motley H.L., Werko L., Richards D.W. (1948) Physiological studies of the effects of intermittent positive pressure breathing on cardiac output in man. Am J Physiol ; 162 – 174

25. Dantzker D.R., Lynch J.P., Weg J.G. (1980) Depression of cardiac output is a mechanism of shunt reduction in the therapy of acute respiratory failure. Chest ; 77 ; 636 – 642

26. Denault A.Y., Gorcsan III J., Pinsky M.R. (2001) Dynamic effects of positive-pressure ventilation on left ventricular pressure-volume relations. J Appl Physiol ; 91 ; 298 – 308

27. Dodds W.J. (1982) The pig model for biomedical research. Fed Am Soc Exp Biol ; 41 ; 247 – 256

28. Dorinsky P.M., Hamlin R.L., Gadek J.E., (1987) Alterations in regional blood flow during positive end-expiratory pressure ventilation. Crit Care Med ; 15 ; 106 - 113

29. Dreyfuss D., Soler P., Basset G., Saumon G. (1988) High inflation pressure pulmonary edema. Respective effects of high of high airway pressure, high tidal volume, and high positive end- expiratory pressure.
Am Rev Respir Dis ; 137 ; 1159 – 1164

30. Drost C.J. (1978) Vessel diameter independent volume flow measurements using ultrasound proceedings. San Diego Biomedical Symposium ; 17 ; 299 - 302

31. Falke K.J., Pontoppidan H., Kumar A., Leith D.E., Geffin B., Laver M.B. (1972) Ventilation with end-expiratory pressure in acute lung disease. J Clin Invest ; 51 ; 2315 – 2323

32. Fegler G. (1954) Measurement of cardiac output in anaesthetized animals by a thermodilution method. Quart J Exp Physiol ; 39 ; 153 – 164

33. Forßmann W.O.T. (1929) Über die Sondierung des rechten Herzens. Berliner Klinische Wochenschrift

34. Fournell A., Scheeren T.W.L., Schwarte L.A. (1998) PEEP decreases oxygenation of the intestinal mucosa despite normalization of cardiac output Adv Exp Med Biol ; 454 ; 435 – 440

35. Fujita Y. (1993) Effects of PEEP on splanchnic hemodynamics and blood volume. Acta Anesthesiol Scan ; 427 – 431

36. Ganz W., Swan H.J.C. (1972) Measurement of blood flow by thermodilution. Am J Cardiol ; 29 ; 241 – 246

37. Gattioni L., Pesenti A., Bombino M., Baglioni S., Rivolta M., Rossi F., Rossi G.B., Fumagalli R., Marcolin R., Mascheroni D., Torresin A. (1988) Relationship between lung computer tomographic density, gas exchange and PEEP in acute respiratory failure. Anesthesiology ; 69 ; 824 - 832

38. Gattinoni L., Caironi P., Pelosi P., Goodman L.R. (2001) What has computed tomography taught us about the acute respiratory distress syndrome? Am J Respir Crit Care Med ; 164 ; 1701 – 1711

39. Gelman S. (1976) Disturbances in hepatic blood flow during anesthesia and surgery. Arch Surg ; 11 ; 881 - 883

40. Gelman S., Reves J.G., Harris D. (1984) Circulatory responses to midazolam anesthesia: emphasis on canine splanchnic circulation. Anesth Analg ; 62 ; 135 - 139

41. Goedje O., Peyerl M., Seebauer T., Lamm P., Mair H., Reichert B. (1998) Central venous pressure, pulmonary capillary wedge pressure and intrathoracic blood volumes as preload indicators in cardiac surgery patients. E J Cardiothoracic Surgery ; 13 ; 533 - 540

42. Grotjohan H.P., van der Heijde R.M.J.L., Jansen J.R.C., Wagenvoort C.A., Verspille A. (1996) A stable model of respiratory distress by small injections of oleic acid in pigs. Intensive Care Med ; 22 ; 336 – 344

43. Hedenstierna G. (1992) What value does the recording of intrathoracic blood volume have in clinical practice? Intensive Care Med ; 18 ; 137 – 138

44. Henrion J., Colin L., Schmitz A., Schapira M., Heller F.R. (1993) Ischemic hepatitis in cirrhosis. J Clin Gastroenterol ; 16 ; 35 – 39

45. Hoeft A., Schorn B., Weyland A., Scholz M., Buhre W., Stepaneck E., Sonntag H. (1994) Bedside assessment of intravascular volume status in critically ill patients undergoing coronary bypass surgery. Anesthesiology ; 81 ; 76 – 86

46. Hudson M.E., Rothfield K.P., Tullock W .C., Firestone L.L. (1998) Haemodynamic effects of rocuronium bromide in adult cardiac surgical patients. Can J Anaesth ; 45 ; 139 – 143

47. a. Hughes R.L., Mathie R.T., Fitch W., Campbell D. (1979) Liver blood flow and oxygen consumption during hypocapnia and IPPV in the greyhound. J Appl Physiol ; 47 ; 290 – 295

48. b. Hughes R.L., Mathie R.T., Fitch W., Campbell D. (1979) Effect of hypercapnia on hepatic blood flow and oxygen consumption in the greyhound. Br J Anaesth ; 51 ; 289 – 296

49. Iber T., Vagts D.A., Roesner J.P., Mutz C., Kurzweg V., Strupp P., Noeldge-Schomburg G.F.E. (2002) ITBV-guided volume therapy diminishes detrimental effects of PEEP on liver perfusion and oxygenation. Intensive Care Med ; 28 ; S1 ; 14

50. Iber T., Mutz C., Vagts D.A., Roesner J.P., Kurzweg V., Hebig M., Noeldge-Schomburg G.F.E. (2004) Intrathoracic blood volume (ITBV)-guided therapy maintains intestinal perfusion and oxygenation despite positive end expiratory pressure (PEEP) ventilation. Crit Care ; 8 ; S1 ; 30

51. Iber T., Roesner J.P., Mutz C., Nöldge-Schomburg G., Vagts D.A. (2007) Induction of a reproducible, hypoxemic and hemodynamically compromised but stable early Acute Lung injury (ALI) model with oleic acid in pigs – Tips and pitfalls. Appl Cardiopulm Pathophysiol ; 11 ; 60 – 66

52. Idvall J., Ahlgren I., Aronson K.R., Stenberg P. (1979) Ketamin infusions: pharmacokinetics and clinical effects. Br J Anaesth ; 51 ; 1167 – 1173

53. Jacobs R.F., Kiel D.P., Balk R.A. (1986) Alveolar macrophage function in a canine model of endotoxin-induced lung injury. Am Rev Respir Dis ; 134 ; 745 – 751

54. Johnson D.J., Johannigman J.A., Branson R.D., Davis K., Hurst J.M. (1991) The effect of low dose dopamine on gut hemodynamics during PEEP ventilation for acute lung injury. J Surg Res ; 50 ; 344 - 349

55. Jürgens E., Kuhlen R., Max M., Rossaint R. (2001) Beatmungsstrategie beim akuten Lungenversagen. Intensivmed ; 38 ; 601 – 610

56. Kapiotis S., Quehenberger P., Eichler H.-G., Schwarzinger I., Pärtan C., Schneider B., Lechner K., Speiser W. (1994) Effect of hydroxyethyl starch on the activity of blood coagulation and fibrinolysis in healthy volunteers: Comparison with albumin. Crit Care Med ; 22 ; 606 - 612

57. Kainuma M., Nakashima K., Sakuma I., Kawase M., Komatsu T., Shimada Y., Nimura Y., Nonami T. (1992) Hepatic venous hemoglobin oxygen saturation predicts liver dysfunction after hepatectomy. Anesthesiology ; 76 ; 379 – 386

58. Kessler M., Hoeper J., Krumme B.A. (1976) Monitoring of tissue perfusion and cellular function. Anesthesiology ; 45 ; 184 – 197

59. Kiefer P., Nunes S., Kosonen P., Takala J. (2000) Effect of positiv end-expiratory pressure on splanchnic perfusion in acute lung injury. Intensive Care Med ; 26 ; 376 - 383

60. Kolobow T., Moretti M.P., Fumagalli R., Mascheroni D., Prato P., Chen V., Joris M. (1987) Severe impairment in lung function induced by high peak airway pressure during mechanical ventilation. Am Rev Respir Dis ; 135 ; 312 – 315

61. Kumar A., Falke K., Geffin B. (1970) Continuous positive-pressure ventilation in acute respiratory failure. N Eng J Med ; 238 ; 1430 – 1436

62. Kumar A., Anel R., Bunnell E., Habet K., Zanoti S., Marshall S., Neumann A., Ali A., Cheang M., Kavinsky C., Parillo J.E. (2004) Pulmonary artery occlusion pressure fail to predict ventricular filling volume, cardiac performance, or the response to volume infusion in normal subjects. Crit Care Med ; 32 ; 691 – 699

63. Lachmann B., Robertson B., Vogel J. (1980) In vivo lung lavage as an experimental model of the respiratory distress syndrome. Acta Anaesth Scand ; 24 ; 231 – 236

64. Leaman D.M., Levenson L., Zelis R., Shiroff R. (1978) Effect of morphine on splanchnic blood flow. Br Heart J ; 40 ; 569 – 571

65. Lichtwarck-Aschoff M., Zeravik J., Pfeiffer U.J. (1992) Intrathoracic blood volume accurately reflects circulatory volume status in critically ill patients with mechanical ventilation. Intensive Care Med ; 18 ; 142 – 147

66. Luebbers D.W. (1977) Die Bedeutung des lokalen Sauerstoffdruckes und des $pO_2$ – Histogrammes für die Beurteilung der Sauerstoffversorgung eines Organs. Prakt Anaest ; 12 ; 184 – 193

67. Luecke T., Roth H., Herrmann P., Joachim A., Weisser G., Pelosi P., Quintel M. (2004) Assesment of cardiac preload and left ventricular function under increasing levels of positive end-expiratory pressure. Intensive Care Med ; 30 ; 119 - 126

68. MacCallum N.S., Evans T.W. (2004) Epidemiology of acute lung injury. Curr Opin Crit Care ; 11 ; 43 – 49

69. Marzi I. (1994) Bedeutung der Leber für den Verlauf des SIRS nach Schock, Trauma und bei Sepsis. Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzth ; 29 ; 41 – 46

70. Marik P.E., Iglesias J., Maini B. (1997) Gastric intramucosal pH changes after volume replacement with hydroxyethyl starch or crystalloid in patients undergoing elective abdominal aortic aneurysma repair. J Crit Care ; 12 ; 51 - 55

71. Matuschak G.M., Pinsky M.R., Rogers R.M. (1987) Effects of positive end-expiratory pressure on hepatic blood flow and performance. J Appl Physiol ; 62 ; 1377 – 1383

72. Maynard N.D., Bihari D.J., Dalton R.N., Beale R., Smithies M.N., Mason R.C. (1997) Liver function and splanchnic ischemia in critically ill patients. Chest ; 111 ; 180 – 187

73. McCoy E.P., Maddineni V.R., Elliot P., Mirakhur R.K., Carson I.W., Cooper R.A. (1993) Haemodynamic effects of rocuronium during fentanyl anaesthesia : comparison with vercuronium. Can J Anaesth ; 40 ; 703 – 708

74. Murray J., Matthay M., Luce J.M., Flick M.R. (1988) An expanded definition of the ARDS. Am Rev Respir Dis ; 138 ; 720 – 724

75. Mutlu G.M., Mutlu E.A., Factor P. (2001) GI complications in patients receiving mechanical ventilation. Chest ; 119 ; 1222 – 1241

76. Neumann P., Berglund J.E., Mondèjar E.F., Magnusson A., Hedenstierna G. (1998) Effect of different pressure levels on the dynamics of lung collapse and recruitment in oleic acid induced lung injury. Am J Respir Crit Care Med ; 158 ; 1636 – 1643

77. Newman E.V., Merrell M., Genecin A., Monge M., Milnor W.R., Mc Keever W.P. (1951) The dye dilution method for describing the central circulation. An analysis of factors shaping the time-concentration curves. Circulation ; 4 ; 735 – 746

78. Nilsson G.E., Tenland T., Obert P.A. (1980) A new instrument for continuous measurement of tissue blood flow by light beaming spectroscopy. IEEE Trans Biomed Eng ; 27 ; 12 - 19

79. Nöldge G.F.E., Priebe H.-J., Geiger K. (1992) Splanchnic hemodynamics and oxygen supply during acute normovolemic hemodilution alone and with isofluran induced hypotension in the anesthetized pig. Anesth Analg ; 75 ; 660 – 674

80. Nöldge G. (1993) Einfluß verschiedener anästhesiologischer Maßnahmen auf die Sauerstoffversorgung der Leber – eine Tierexperimentelle Studie -. Abbott Schriftenreihe: Habilitation ; Wissentschaftliche Verlagsabteilung Abbott GmbH Wiesbaden ; 71 - 73

81. Nöldge-Schomburg G.F.E., Priebe H.-J., Armbruster K., Pannen B., Haberstroh J., Geiger K. (1996) Different effects of early endotoxaemia on hepatic and small intestinal oxygenation in pigs. Intensive Care Med ; 22 ; 795 – 804

82. Nylander E., Lund N., Wranne B. (1983) Effect of increased blood oxygen affinity on skeletal muscle surface oxygen pressure fields.
J Appl Physiol ; 54 ; 99-104

83. Paschen U., Müller M.J. (1986) Serial blood sampling from the portal and hepatic vein in conscious unrestrained miniature pigs.
Res Exp Med ; 186 ; 87 – 92

84. Petty T., Fowler A.A. (1982) Another look at ARDS.
Chest ; 82 ; 98 – 104

85. Perkins M.W., Dasta J.F., DeHaven B. (1989) Physiologic implications of mechanical ventilation on pharmacokinetics. Ann Pharmacoth ; 23 ; 316 – 323

86. Pfeiffer U.J., Perker M., Zeravik J., Zimmermann G. (1990) Sensitivity of central venous pressure, pulmonary capillary wedge pressure and intrathoracic blood volume as indicators for acute and chronic hypovolemia. In : Lewis F.R., Pfeiffer U.J. (eds) Practical applications of fiberoptics in critical care monitoring. Springer; Berlin Heidelberg New York Tokyo ; 25 – 31

87. Rabinovici R., Neville L.F., Abdullah F., Phillip D.R., Vernick J., Fong K.L., Hillegas L., Feuerstein G. (1995) Aspiration-induced lung injury: Role of compliment. Crit Care Med ; 23 ; 1405 – 1411

88. Regel G., Grotz M., Weltner T., Sturm J.A., Tscherne H. (1996) Pattern of organ failure following severe trauma. World J Surg ; 22 ; 422 – 429

89. Rensing H., Bauer M. (2001) Multiorganversagen : Mechanismen, klinische Manifestation und Therapiestrategien. Anaesthesist ; 50 ; 819 – 841

90. Rig J.R. (1981) Pulmonary atelectasis after anaesthesia: pathophysiology and management. Can Anaesth Soc J ; 28 ; 305 – 313

91. Robotham J.L., Lixfeld W., Holland L., MacGregor D., Bromberger-Barnes B., Permutt S., Rabson J.L. (1980) The effects of positive end-expiratory pressure on right and left ventricular performance. Am Rev Respir Dis ; 121 ; 677 - 683

92. Rocca G.D., Costa G.M., Pompei L., Di Marco P., Pietropaoli P. (2002) Preload index: Pulmonary artery occlusion pressure versus intrathoracic blood volume monitoring in lung transplantation. Anesth Analg ; 95 ; 835 - 843

93. Rosenthal C., Caronia C., Quinn C., Lugo N., Sagy M. (1998) A comparison among animal models of acute lung injury. Crit Care Med ; 26 ; 912 – 916

94. Schwartz D.B., Bone R.C., Balk R.A., Szidon J.P. (1989) Hepatic dysfunction in the adult respiratory distress syndrome. Chest ; 95 ; 871 – 875

95. Seitzer J.L., Ritter D.E., Starsnic M.A., Marr A.T. (1985) The hemodynamic response to traction on the abdominal mesentery. Anesthesiology ; 63 ; 96 - 99

96. Shippy C.R., Appel R.L., Shoemaker W.C. (1984) Reliability of clinical monitoring to asses blood volume in critically ill patients. Crit Care Med ; 12 ; 107 – 112

97. Slutsky R.A. (1983) Reduction in pulmonary blood volume during positive end-expiratory pressure. JSR ; 35 ; 181 – 187

98. Sly P.D., Bates H.J.T., Milic-Emili J. (1987) Measurement of respiratory mechanics using the siemens servo ventilator 900C. Pediatr Pulmonol ; 3 ; 400 – 405

99. Sommermeyer K., David W., Amory D.W., Lindbloom L.E. (1987) Klinisch verwendete Hydroxyethylstaerke : physikalisch-chemische Charakterisierung. Krankenhauspharmazie ; 8 ; 271 - 278

100. Spiegel H.U., Bünte H. (1987) Methodik und klinische Anwendung der lokalen Gewebe- $pO_2$-Messung mit der Mehrdrahtoberflächenelektrode. In Klinische Sauerstoffdruckmessung (Hrsg.) Ehrly A.M., Hauss J., Huch R. Münchener wissenschaftliche Publikation ; 40 – 52

101. Suter P.M., Fairley H.B., Isenberg M.D. (1975) Optimum end-expiratory airway pressure in patients with acute pulmonary failure. N Eng J Med ; 292 ; 284 – 289

102. Suter P.M., Fairley H.B., Isenberg M.D. (1978) Effect of tidal volume and positive end-expiratory pressure on compliance during mechanical ventilation. Chest ; 73 ; 158 – 162

103. Träger K., Rademacher P., Georgieff M. (1996) PEEP and hepatic metabolic performance in septic shock. Intensive Care Med ; 23 ; 316 - 323

104. Tokics L., Brismar B., Hedenstierna G., Lundh R. (1983) Oxygen uptake and central circulation during ketamine anesthesia. Acta Anaesthesiol Scand ; 27 ; 318 – 322

105. Tweed W.A., Minuck M., Mymin D. (1972) Circulatory responses to ketamine anesthesia. Anesthesiology ; 37 ; 613 – 619

106. Tverskoy M, Gelman S., Fowler K.C., Bradley E.L. (1985) Influence of fentanyl and morphine on intestinal circulation. Anesth Analg ; 64 ; 577 – 584

107. Vagts D. (2004) Effekte einer regionalen und systemischen Sympathikolyse auf die Perfusion und Oxygenierung der Splanchnikusorgane unter physiologischen und pathophysiologischen Bedingungen im akut instrumentierten Tiermodel ; Habilitationsschrift Universität Rostock 2005.706 ; 2004 – 182/1 ; 37 - 40

108. van den Berg P.C.M., Jansen J.R.C., Pinsky M.R. (2002) Effect of positive pressure on venous return in volume-loaded cardiac surgical patients. J Appl Physiol ; 92 ; 1223 – 1231

109. v. Spiegel T., Hoeft A. (1998) Transpulmonale Indikatorverfahren in der Intensivmedizin. Anaesthesist ; 47 ; 220 – 228

110. Winsö O., Biber B., Gustavsson B., Holm C., Milsom I., Niemand D. (1986) Portal blood flow in man during graded positive end-expiratory pressure ventilation. Int Care Med ; 12 ; 80 – 85

111. Zarins C.K., Virgilio R.W., Smith D.E., Peters R.M. (1977) The effect of vascular volume on positive end-expiratory pressure induced cardiac output depression and wedge-left atrial pressure discrepancy. J Surg Res ; 23 ; 348 – 360

## 9. Lebenslauf

| | |
|---|---|
| Name: | Mutz |
| Vorname: | Christian Walter |
| Geburtsdatum: | 30.01.1967 |
| Geburtsort: | Wetzlar |
| Anschrift: | Am Dorteich 11 a<br>18059 Rostock |
| Staatsangehörigkeit: | deutsch |
| Eltern: | Walter Mutz, geb. 1928, gest. 1982<br>Elfriede Mutz, geb. Reitz, geb. 1932 |
| Familienstand: | verheiratet, 1 Kind |
| Konfession: | evangelisch |
| Schule: | 1973-1977 Kestnerschule Grundschule Wetzlar<br>1977-1983 Eichendorffschule Gesamtschule Wetzlar<br>1983-1986 Goetheschule Gymnasiale Oberstufenschule Wetzlar<br>1986 Abitur |
| Wehr-/Ersatzdienst: | 1986-1988 Zivildienst Neurologische Klinik Braunfels/Lahn |
| Berufsausbildung: | 1988-1991 Ausbildung zum Krankenpfleger am Klinikum der Justus – Liebig – Universität Giessen |

| | |
|---|---|
| Studium: | 1992-1999 Studium der Humanmedizin an der Albert – Ludwigs – Universität Freiburg i.Brsg. |
| Berufstätigkeit: | 1991-1992 Anästhesiepfleger in der Abteilung für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin am Klinikum der Justus – Liebig – Universität Giessen<br>1999-2001 Arzt im Praktikum in der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie am Universitätsklinikum Rostock<br>2001 Approbation als Arzt<br>2001-2005 Assistenzarzt in der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie am Universitätsklinikum Rostock<br>2004 Fachkunde Rettungsdienst<br>2005 Facharzt für Anästhesiologie<br>seit 2005 Facharzt für Anästhesiologie in der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie am Klinikum Rostock<br>2007 Spezielle anästhesiologische Intensivmedizin |

## 10. Eidesstattliche Versicherung

Ich, Christian Mutz, erkläre hiermit, dass ich die eingereichte Dissertation mit dem Thema - Einfluss der ITBV–gesteuerten Volumengabe auf die Oxygenierung und Perfusion der Leber unter PEEP Beatmung und akutem Lungenversagen - selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegeben Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe. Die vorgelegte Dissertation wurde bisher weder im Ausland noch im Inland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt. Ich erkläre weiterhin, dass ich ein Verfahren zur Erlangung des Doktorgrades bisher an keiner wissenschaftlichen Einrichtung beantragt habe.

## 11. Danksagung

Zuerst möchte ich mich bei drei Männern bedanken. Meinen Kollegen oder vielmehr Freunden PD Dr. Dierk Vagts, Dr. Thomas Iber und Dr. Jan Roesner. Alle drei hatten und haben eine Menge Geduld mit mir, sei es einerseits bei der praktischen Arbeit im Tier Op oder auch später bei der theoretischen Aufarbeitung. Vielen Dank für die Überlassung des Themas und für die exzellente Betreuung während dieser Arbeit.

Weiterhin möchte ich mich bei drei Frauen und ihrem Vertrauen bedanken. Zunächst bei Fr. Prof. Dr. Gabriele Nöldge-Schomburg für ihr Vertrauen und dass sie mir die Gelegenheit gegeben hat, dass ein Anästhesist aus mir werden konnte.
Ein weiterer Dank geht an meine Mutter Fr. Elfriede Mutz, die wahrscheinlich schon seit meiner Geburt das Vertrauen hatte, mich so Leben zu lassen, dass dies dabei herauskommen konnte.
Und zuletzt geht mein ganz besonderer Dank an meine Frau Christine Mutz, die einen weiten Weg mit mir gehen musste und gegangen ist, um mir zu folgen. Dazu gehört wohl das meiste Vertrauen. Ich hoffe sie hat es nie bereut.

In Erinnerung an
Walter Mutz 1928 – 1982

## 10. Thesen

1. Das akute Lungenversagen (ALI), beziehungsweise das akute Atemnotsyndrom (ARDS) ist eine tödlich verlaufende Erkrankung der Lunge. Diese Erkrankung ist trotz verschiedener Therapieansätze weiterhin mit einer hohen Mortalität behaftet. Ein wichtiger und zentraler Therapieansatz ist die kontrollierte Beatmung mit ´positiv end-expiratorischem Druck´ (PEEP).

2. Die Therapie mittels einer kontrollierten Beatmung mit PEEP beeinflusst aber nicht nur das Organ Lunge, sondern kann im Rahmen der Organ-Organ Interaktion auch andere Organsysteme beeinträchtigen. So reduziert PEEP durch verschiedene Mechanismen das Herzzeitvolumen. Diese Beeinflussung kann aber wiederum durch verschiedene Therapiemaßnahmen abgemindert werden. Dazu gehört die adäquate Volumentherapie.

3. Innerhalb verschiedener Organsysteme spielt die Leber in der weiteren Prognose eines kritisch kranken Menschen eine wichtige Rolle hinsichtlich Morbidität und Mortalität. Um eine zusätzliche Leberschädigung durch Minderperfusion und –oxygenierung zu verhindern, muss eine adäquate Volumentherapie durchgeführt werden.

4. Die in der klinischen Routine meist benutzten Parameter zur Erfassung des Volumenhaushaltes des kritisch kranken Patienten sind aus verschiedenen Gründen nur ungenügende Parameter diesen Volumenhaushalt zu erfassen. Im Zusammenspiel dieser verschiedenen Abwägungen ist die Möglichkeit der Messung des Intrathorakalen Blutvolumens (ITBV) eine gute Option zur Steuerung der Volumentherapie.

5. Es ist bis jetzt aber nicht gezeigt worden, ob die Steuerung der Volumentherapie mittels ITBV auch dazu geeignet ist im Rahmen einer Beatmung mit hohen PEEP Werten in der Behandlung eines ALI die Beeinträchtigung der Perfusion und Oxygenierung der Leber zu verhindern.

6. Deshalb entwickelte unsere Arbeitsgruppe zunächst im Tiermodell beim akut instrumentierten Schwein ein durch Ölsäure induziertes stabiles akutes Lungenversagen. In Folge wurden zwei Interventionsgruppen untersucht, bei der eine Gruppe (ALI / ITBV) diejenige Menge an Kolloiden (HAES 6%) erhielt, die notwendig war das ITBV konstant zu halten.

7. Im Untersuchungsverlauf wurde nach Baselinemessung zum Zeitpunkt PEEP 0 $cmH_2O$ ein ALI induziert und der PEEP sukzessive von PEEP 8, 12, 16 auf 20 $cmH_2O$ erhöht. Gemessen wurde zu den einzelnen Messzeitpunkten die Blutflüsse der Arteria hepatica und Vena portae mittels Ultraschallmessköpfen, sowie der Gewebeoberflächensauerstoffpartialdruck der Leber mittels einer Mehrdrahtoberflächenelektrode nach Kessler. Weiterhin erfolgte aus verschiedenen Gefäßen Blutabnahmen zur Bestimmung und Berechnung der Oxygenierungsparameter.

8. In den Ergebnissen konnte gezeigt werden, dass in der Interventionsgruppe in der das ITBV konstant gehalten wurde, die regionalen Blutflüsse der Vena portae und der Arteria hepatica selbst bis zu PEEP Werten von 16 und 20 $cmH_2O$ aufrecht erhalten werden konnten.

9. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass das regionale Sauerstoffangebot der Leber bis zu PEEP 20 $cmH_2O$ nicht eingeschränkt war. Die Gewebeoxygenierung der Leber war im Rahmen der ITBV-gestützten Volumengabe bei PEEP 20 $cmH_2O$ besser als im Rahmen des herkömmlichen Volumenregimes.

10. Hinsichtlich der Perfusion und Oxygenierung der Leber stellt die ITBV-gesteuerte Volumentherapie ein hilfreiches Konzept zur Steuerung des Volumenhaushaltes beim akuten Lungenversagen mit eingeschränkter Lungencompliance dar. Im Rahmen der Organ-Organ Interaktion kann dadurch eine Schädigung der Leber bedingt durch die mechanische Ventilation mit hohen PEEP Werten beim Schwein vermieden werden.