

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

# **Hämodynamik und Oxygenierung von Leber und Dünndarm unter mechanischer PEEP-Beatmung und Kontrolle des intrathorakalen Blutvolumens bei normaler und reduzierter Lungencompliance**

Eine tierexperimentelle Studie

Habilitationsschrift  
zur Erlangung des akademischen Grades  
doctor medicinae habilitatus (Dr. med. habil.)

der Medizinischen Fakultät  
der Universität Rostock

vorgelegt von

Dr. med. Thomas Iber, M.A., geb. am 29.10.1967 in Furtwangen, aus Rostock

Rostock, den 09.07.2008

Dekan:	Prof. Dr. med. E. C. Reisinger, Rostock
1. Gutachter	Prof. Dr. med. G. Nöldge-Schomburg, Rostock
2. Gutachter	Prof. Dr. med. J. Scholz, Kiel
3. Gutachter	Prof. Dr. med. B. Zwissler, München

„Das Ziel der Bildung ist nicht Wissen, sondern Handeln“

*Herbert Spencer*

*Meiner Frau*  
*Eva-Maria*  
*in Liebe und Dankbarkeit*



## Inhalt

Inhalt	II
Abbildungen	VI
Tabellen	VII
Abkürzungen	VII
1 Einleitung	1
2 Methoden	11
2.1 Versuchsgenehmigung	11
2.2 Experimentelles Modell	11
2.2.1 Versuchstiere	11
2.2.2 Anästhesie	11
2.2.2.1 Prämedikation und Allgemeinanästhesie	11
2.2.2.2 Beatmung	12
2.2.2.3 Basisflüssigkeitstherapie	13
2.2.2.4 ITBV-gesteuerte Volumengabe	13
2.2.3 Präparation	14
2.2.3.1 Präparation der zentralen Gefäße	14
2.2.3.2 Präparation des Abdomens	16
2.2.3.2.1 Präparation der Arteria mesenterica cranialis	17
2.2.3.2.2 Präparation der Arteria hepatica propria	18
2.2.3.2.3 Präparation der Vena portae	18
2.2.3.2.4 Katheterisierung der Vena hepatica	18
2.2.3.2.5 Katheterisierung der Vena mesenterica cranialis	19
2.2.3.2.6 Anlage der jejunalen Tonometriesonde	19
2.2.4 Messmethoden	21
2.2.4.1 Hämodynamik	21
2.2.4.1.1 EKG und Herzfrequenz	21
2.2.4.1.2 Bestimmung des Herzzeitvolumen mittels Pulmonalkatheter	21
2.2.4.1.3 Bestimmung des Intrathorakalen Blutvolumens und des Extravaskulären Lungenwassers	21
2.2.4.1.4 Intravasale Druckmessung	24
2.2.4.1.5 Regionale Blutflussmessung	24
2.2.4.1.6 Berechnete hämodynamische Parameter	26
2.2.4.2 Blutgasanalyse	27

2.2.4.3 Sauerstoffangebot und –verbrauch	27
2.2.4.4 Gewebesauerstoffpartialdruck	28
2.2.4.5 Intestinaler mukosaler Kohlendioxidpartialdruck	31
2.2.4.6 Plasmaverschwinderate von Indocyaningrün	32
2.2.4.7 Klinische Chemie	33
2.3 Modelletablierung zur Induktion des akuten Lungenversagens	33
2.4 Experimentelles Protokoll	34
2.4.1 Untersuchungsabschnitt I	34
2.4.2 Untersuchungsabschnitt II	35
2.4.3 Untersuchungsabschnitt III	37
2.4.4 Untersuchungsabschnitt IV	38
2.5 Datenverarbeitung und Statistische Verfahren	40
<b>3 Ergebnisse</b>	<b>41</b>
3.1 Untersuchungsabschnitt I	41
Auswirkungen der mechanischen PEEP-Beatmung mit und ohne ITBV-gesteuerte Volumentherapie auf die Perfusion und Oxygenierung von Leber und Dünndarm bei Tieren mit normaler Lungencompliance	
3.1.1 Systemische Hämodynamik	41
3.1.2 Hämodynamik und Oxygenierung der Leber	44
3.1.3 Hämodynamik und Oxygenierung des Dünndarms	47
3.1.4 Parameter des respiratorischen Systems	49
3.2 Untersuchungsabschnitt II	51
Nachweis der grundsätzlichen Stabilität des gewählten Modells über die Zeit bei Tieren mit normaler Lungencompliance	
3.2.1 Systemische Hämodynamik	51
3.2.2 Hämodynamik und Oxygenierung der Leber	52
3.2.3 Hämodynamik und Oxygenierung des Dünndarm	53
3.2.4 Parameter des respiratorischen Systems	53

3.3 Untersuchungsabschnitt III	54
Modell der reduzierten Lungencompliance (Akutes Lungenversagen) und Nachweis der Stabilität dieses pathophysiologischen Modells über die Zeit	
3.3.1 Parameter des respiratorischen Systems	54
3.3.2 Systemische Hämodynamik	57
3.3.3 Hämodynamik und Oxygenierung der Leber	58
3.3.4 Hämodynamik und Oxygenierung des Dünndarm	59
3.4 Untersuchungsabschnitt IV	61
Auswirkungen der mechanischen PEEP-Beatmung mit und ohne ITBV-gesteuerte Volumentherapie auf die Perfusion und Oxygenierung von Leber und Dünndarm bei Tieren mit reduzierter Lungencompliance	
3.4.1 Systemische Hämodynamik	61
4.4.2 Hämodynamik und Oxygenierung der Leber	64
4.4.3 Hämodynamik und Oxygenierung des Dünndarm	67
4.4.4 Parameter des respiratorischen Systems	67
3.5 Zusammenfassung der Ergebnisse	70
4 Diskussion	73
4.1 Diskussion der Methoden	73
4.1.1 Experimentelles Modell	73
4.1.1.1 Versuchstiere	73
4.1.1.2 Prämedikation und Anästhesie	73
4.1.1.3 Beatmung	74
4.1.1.4 Präparation	75
4.1.1.5 Flüssigkeitstherapie	76
4.1.2 Meßmethoden	78
4.1.2.1 Herzzeitvolumenmessung mittels pulmonalarterieller Thermodilution	78
4.1.2.2 Transpulmonale Thermodilution	78
4.1.2.3 Regionale Blutflussmessung	79
4.1.2.4 Messung der Gewebeoxygenierung	81

4.1.2.5	Tonometrie	83
4.1.2.6	Analyse der Leberfunktion	86
4.1.3	Modell des ölsäure-induzierte Lungenversagen	87
4.1.4	Datenverarbeitung und statistische Methoden	89
4.2	Diskussion der Ergebnisse	90
4.2.1	Auswirkungen der mechanischen PEEP-Beatmung mit und ohne ITBV-gesteuerter Volumentherapie auf die Perfusion und Oxygenierung von Leber und Dünndarm bei Tieren mit normaler Lungencompliance	90
4.2.2	Nachweis der grundsätzlichen Stabilität des gewählten Modells über die Zeit bei Tieren mit normaler Lungencompliance	98
4.2.3	Modell der reduzierten Lungencompliance (Akutes Lungenversagen) und Nachweis der Stabilität dieses pathophysiologischen Modells über die Zeit	99
4.2.4	Auswirkungen der mechanischen PEEP-Beatmung mit und ohne ITBV-gesteuerter Volumentherapie auf die Perfusion und Oxygenierung von Leber und Dünndarm bei Tieren mit reduzierter Lungencompliance	105
4.3	Schlussfolgerungen und Klinische Implikationen	112
5	Zusammenfassung	113
6	Literatur	116
7	Danksagung	130

# Abbildungs-, Tabellen- und Abkürzungsverzeichnis

## Abbildungen

Abbildung 1:	Hauptmechanismen der Organ-Organ-Interaktion zwischen der beatmeten Lunge und dem Splanchnikusgebiet	5
Abbildung 2:	Typische Leberzellnekrosen nach hypoxämischer Hypoxie der Leber	7
Abbildung 3:	Dünndarmhistologie 5 h nach systemischer Entzündungsreaktion	8
Abbildung 4:	Direkte Laryngoskopie zur orotrachealen Intubation	12
Abbildung 5:	Molekulare Struktur der verwendeten Hydroxyethylstärke	13
Abbildung 6:	Freilegung der Vena jugularis interna dextra vor Punktion	14
Abbildung 7:	Vena jugularis interna dextra nach Punktion mit ZVK und Schleuse	15
Abbildung 8:	Perkutane Schleuse in der Arteria femoralis mit COLD®-Fiberoptik-Katheter in situ	16
Abbildung 9:	Situs nach medianer Laparotomie	16
Abbildung 10:	Arteria mesenterica cranialis mit Flussmesskopf	17
Abbildung 11:	Ligamentum hepatoduodenale	17
Abbildung 12:	Leberpforte mit Flussmessköpfen und Katheter	18
Abbildung 13:	Vena hepatica sinistra nach transparenchymatöser Punktion im linken Leberlappen	19
Abbildung 14:	Vena mesenterica superior nach direkter Punktion und Katheteranlage	19
Abbildung 15:	Tonometriesonde im Jejunum	20
Abbildung 16:	Abdomen nach Abschluß der Präparation	20
Abbildung 17:	COLD®-AufnahmeSystem	22
Abbildung 18:	Verteilungsvolumina der transpulmonalen Thermodilution	23
Abbildung 19:	Hardwaresystem zur Druckmessung und digitalen Datenerfassung	24
Abbildung 20:	Ultraschallflussmesskopf mit Konntektor	25
Abbildung 21:	Schematische Darstellung des Funktionsprinzips des Ultraschallflussmesskopfs	25
Abbildung 22:	Mehrdrahtoberflächenelektrode nach Kessler/Lübbbers	28
Abbildung 23:	Sauerstoffpartialdruckgefälle im Krogh'schen Zylinder	30
Abbildung 24:	Kalibrationszylinder für das pO <sub>2</sub> -System	30
Abbildung 25:	Exemplarische Gewebe-pO <sub>2</sub> -Messung einer gesunden Leber	31
Abbildung 26:	Tonometrie-Meßgerät (Tonocap®) und vereinfachtes Messprinzip	31
Abbildung 27:	Tonometriesonde (Trip®)	32
Abbildung 28:	Schematische Darstellung des Versuchsablaufs der Untersuchungsabschnitte I und II	36
Abbildung 29:	Computertomografie eines Untersuchungstieres im akuten Lungenversagen	37
Abbildung 30:	Schematische Darstellung des Versuchsablaufs der Untersuchungsabschnitte III und IV	39
Abbildung 31:	Untersuchungsabschnitt I – Intrathorakales Blutvolumen	43
Abbildung 32:	Untersuchungsabschnitt I – Herzzeitvolumen	43
Abbildung 33:	Untersuchungsabschnitt I – Total hepatischer Blutfluss (THBF)	45
Abbildung 34:	Untersuchungsabschnitt I – Lebervenöse Sauerstoffsättigung	45
Abbildung 35:	Untersuchungsabschnitt I – Gewebesauerstoffpartialdruck der Serosa	47
Abbildung 36:	Untersuchungsabschnitt I – Gewebesauerstoffpartialdruck der Mukosa	47
Abbildung 37:	Übersichtsdarstellung des akuten Lungenversagens in der Computertomografie	55
Abbildung 38:	Pulmonale Ausschnittvergrößerung des akuten Lungenversagens aus Abb. 37	56

## Abbildungen

Abbildung 39:	Originalaufzeichnung des hämodynamischen Monitoring während ALI-Induktion	57
Abbildung 40:	Untersuchungsabschnitt IV – Intrathorakales Blutvolumen	62
Abbildung 41:	Untersuchungsabschnitt IV – Herzzeitvolumen	62
Abbildung 42:	Untersuchungsabschnitt IV – Total hepatischer Blutfluss (THBF)	64
Abbildung 43:	Untersuchungsabschnitt IV – Lebervenenöse Sauerstoffsättigung	65
Abbildung 44:	Untersuchungsabschnitt IV – Oberflächen-pO <sub>2</sub> der Leber	65

## Tabellen

Tabelle 1	Beatungsassoziierte Komplikationen im Splanchnikusgebiet bei kritisch kranken Intensivpatienten ( <i>Mutlu, Mutlu et al. 2001</i> )	6
Tabelle 2	Untersuchungsabschnitt I – Systemische Hämodynamik	42
Tabelle 3	Untersuchungsabschnitt I – Hämodynamik und Oxygenierung der Leber	46
Tabelle 4	Untersuchungsabschnitt I – Hämodynamik und Oxygenierung des Dünndarms	48
Tabelle 5	Untersuchungsabschnitt I – Respiratorische Parameter	50
Tabelle 6	Untersuchungsabschnitt II – Systemische Hämodynamik	51
Tabelle 7	Untersuchungsabschnitt II – Hämodynamik und Oxygenierung der Leber	52
Tabelle 8	Untersuchungsabschnitt II – Hämodynamik und oxygenierung des Dünndarms	53
Tabelle 9	Untersuchungsabschnitt II – Respiratorische Parameter	53
Tabelle 10	Untersuchungsabschnitt III – Respiratorische Parameter	55
Tabelle 11	Untersuchungsabschnitt III – Systemische Hämodynamik	58
Tabelle 12	Untersuchungsabschnitt III – Hämodynamik und Oxygenierung der Leber	59
Tabelle 13	Untersuchungsabschnitt III – Hämodynamik und Oxygenierung des Dünndarms	60
Tabelle 14	Untersuchungsabschnitt IV – Systemische Hämodynamik	63
Tabelle 15	Untersuchungsabschnitt IV – Hämodynamik und Oxygenierung der Leber	66
Tabelle 16	Untersuchungsabschnitt IV – Hämodynamik und Oxygenierung des Dünndarms	68
Tabelle 17	Untersuchungsabschnitt IV – Respiratorische Parameter	69

## Abkürzungen

Abb.	Abbildung
ALT	Alaninaminotransferase (GOT)
ALI	Acute Lung Injury = Akutes Lungenversagen
ARDS	Adult Respiratory Distress Syndrom = Akutes Atemnotsyndrom des Erwachsenen
AST	Aspartataminotransferase (GPT)
CB <sub>ICG</sub>	Blut-Clearance von Indocyaningrün
COLD	Circulation-Oxygenation-Lungwater-Liver-Diagnosis-System
C <sub>ont</sub> O <sub>2</sub>	Sauerstoffgehalt
C <sub>stat</sub>	Statische Compliance des respiratorischen Systems
DO <sub>2</sub>	Sauerstoffangebot
EKG	Elektrokardiogramm
EO <sub>2</sub>	Sauerstoffextraktion
EVLW	Extravaskuläres Lungenwasser

## Abkürzungen

FiO <sub>2</sub>	Inspiratorische Sauerstofffraktion
Fr	French = Längenmaß
G	Gauge = Größenmaß
GEDV	Globales Enddiastolisches Volumen
HABF	Hepatoarterieller Blutfluss
Hb	Hämoglobin
HZV	Herzeitvolumen
ITBV	Intrathorakales Blutvolumen
MAP	Mittlerer arterieller Blutdruck
MOF	Multiorganversagen oder Mehrorganversagen
MPAP	Mittlerer pulmonalarterieller Blutdruck
MTT	mean transit time = mittlere Durchgangszeit
paCO <sub>2</sub>	Arterieller Kohlendioxidpartialdruck
paO <sub>2</sub>	Arterieller Sauerstoffpartialdruck
PAP	Pulmonalarterieller Druck
PCWP	Pulmonalarterieller Verschlussdruck
PDR <sub>ICG</sub>	Plasmaverschwinderate von Indocyaningrün
PEEP	Positiv-endexpiratorischer Druck
PEEP <sub>0</sub>	Positiv-endexpiratorischer Druck in Höhe von 0 cm H <sub>2</sub> O
PEEP <sub>5</sub>	Positiv-endexpiratorischer Druck in Höhe von 5 cm H <sub>2</sub> O
PEEP <sub>10</sub>	Positiv-endexpiratorischer Druck in Höhe von 10 cm H <sub>2</sub> O
PEEP <sub>15</sub>	Positiv-endexpiratorischer Druck in Höhe von 15 cm H <sub>2</sub> O
PEEP <sub>20</sub>	Positiv-endexpiratorischer Druck in Höhe von 20 cm H <sub>2</sub> O
piCO <sub>2</sub>	Intestinaler Kohlendioxidpartialdruck
P <sub>insp</sub>	Inspiratorischer Atemwegsdruck
PTV	Pulmonales Thermovolumen
PVBF	Portalvenöser Blutfluss
SV	Schlagvolumen
SVR	Systemischer Gefäßwiderstand
SpO <sub>2</sub>	Sauerstoffsättigung in %
Tab	Tabelle
T <sub>b</sub>	Temperatur Blut
TBV	Totales Blutvolumen
THBF	Total Hepatischer Blutfluß = Lebergesamtdurchblutung
tpO <sub>2</sub>	Gewebesauerstoffpartialdruck
T <sub>i</sub>	Temperatur der Injektatflüssigkeit
VO <sub>2</sub>	Sauerstoffaufnahme
V <sub>t</sub>	Atemzugvolumen
ZVD	Zentralvenöser Druck

# 1 Einleitung

## *Geschichte und Bedeutung der Beatmung mit positiv-endexpiratorischem Druck (PEEP)*

Die Beatmung mit kontinuierlich positivem Atemwegsdruck über den gesamten Atemzyklus (die In- und Expiration) findet erstmals in den 40er Jahren des vergangenen Jahrhunderts Erwähnung (Barach 1944). Es handelt sich jedoch um eine Einzelfallbeschreibung, denn zu dieser Zeit waren weder die experimentellen Grundlagen, noch die technischen Möglichkeiten für eine systematische Einführung dieser Form der mandatorischen Ventilation in die klinische Praxis gegeben. Die Untersuchungen des Physiologen *Cournand* aus dem Jahr 1948 stellen den Beginn der systematischen, wissenschaftlich-experimentellen Auseinandersetzung mit positiv end-expiratorischem Druck (PEEP) dar. Schon damals erkannte *Cournand*, dass die maschinelle Beatmung mit PEEP im Vergleich zur Beatmung mit end-expiratorischem Umgebungsdruck zu einem deutlichen Abfall des Herzzeitvolumens in Folge eines verminderten venösen Blutrückflusses zum Herzen führt (Cournand, Motley *et al.* 1948). Die damaligen klinischen Bedingungen mit nur eingeschränkten Überwachungsmöglichkeiten der Herz-, Kreislauf- und Lungenfunktion unter maschineller Beatmung, waren ein nicht zu überwindendes Hindernis, welches die klinische Einführung der Beatmung mit PEEP über Jahrzehnte verhinderte. Die erste bedeutende klinische Anwendung von PEEP erfolgte im Herzkatheterlabor der Universitätsklinik in Zürich durch *Bühlmann, Gattiker und Hossli 1964*. Sie konnten erstmals und eindrucksvoll bei Patienten mit Mitralklappenerkrankungen nachweisen, dass trotz der intrathorakalen Druckerhöhung durch die mandatorische Ventilation ein Abfall des pulmonalkapillären Verschlussdruckes resultierte (Bühlmann, Gattiker *et al.* 1964). Dieser Beobachtung lag die durch die Erhöhung des Atemwegsdrucks bedingte Abnahme der transmuralen vaskulären Drucke in der Lungenstrombahn und dem Herzen zugrunde. *Bühlmann und Kollegen* konnten in Ihrer Arbeit auch nachweisen, dass die Beatmung mit PEEP zu einem Anstieg der gemischtvenösen Sauerstoffsättigung führte, obwohl es gleichzeitig zu einer Abnahme des Herzzeitvolumens kam. Ursächlich hierfür war eine Verminderung des pulmonalen Rechts-Links-Shunts und Verbesserung der arteriellen Oxygenierung. Sie konnten aber zum damaligen Zeitpunkt die ganze Bedeutung Ihrer Ergebnisse nicht erkennen, da Sie noch nicht in der Lage waren, die arteriellen Blutgase und damit die PEEP-induzierte Verbesserung der Oxygenierung zu bestimmen.

Erste klinische Hinweise über die pulmonalen Effekte der PEEP-Beatmung gaben einige Jahre zuvor die Untersuchungen der Arbeitsgruppe um *Frumin*. Sie fanden heraus, dass sich unter PEEP-Beatmung die arterielle Sauerstoffsättigung verbesserte. Als mögliche Erklärung führten Sie ein „Recruitment von verschlossenen alveolären Gasräumen“ an und formulierten die Hypothese, dass es unter Beatmung ohne PEEP während der Expiration zu einem intermittierenden alveolären Kollaps bei erhaltener alveolärer Perfusion kommt, ein Phänomen, welches Sie damals als „Shunt-in-time“ bezeichneten (Frumin, Bergman *et al.* 1959). Da auch Sie noch nicht über die Möglichkeit



zur Bestimmung der Blutgase verfügten, konnten Sie aber letztlich nicht den wissenschaftlichen Beweis für Ihre wegweisende Hypothese liefern.

So dauerte es bis Mitte der 60er Jahre, bis die Arbeitsgruppe um *Ashbaugh und Petty* in Denver erstmals technisch in der Lage war, arterielle Blutgase patientennah selbst zu bestimmen (Petty 2001). Sie behandelten Patienten mit akutem hypoxischem, respiratorischen Versagen mit einem Engström-Respirator mit PEEP und erkannten die dramatischen Verbesserungen der arteriellen Oxygenierung. Obwohl nicht kontrolliert-randomisiert untersucht, fiel Ihnen auf, dass 10 von 12 Patienten unter Beatmung mit PEEP überlebten, wohingegen 5 von 7 Patienten verstarben, die nur wenige Monate zuvor ohne die technische Möglichkeit der PEEP-Applikation und die Messung der Blutgase behandelt wurden. Sie nannten dieses respiratorische Versagen „Adult Respiratory Distress Syndrome“ (ARDS). Diese Ergebnisse führten zu dem berühmten „Meilensteinartikel der Erstbeschreibung des ARDS und der Therapie desselben mittels PEEP“, der 1967 in *Lancet* publiziert wurde (Ashbaugh, Bigelow *et al.* 1967).

Auf der Basis der Arbeiten von Frumin und der Erkenntnisse aus der Behandlung von ARDS Patienten führte die Bostoner Arbeitsgruppe um *Pontoppidan und Laver* die Untersuchungen zur Beatmung von Patienten mit akutem Lungenversagen mit PEEP fort. Durch die schrittweise Anwendung von PEEP mit 5, 10, 15 cm H<sub>2</sub>O konnten Sie den Beweis erbringen, dass die dadurch bedingten Veränderungen der funktionellen Residualkapazität mit den Verbesserungen des paO<sub>2</sub> korrelierten (Falke, Pontoppidan *et al.* 1972). Wenn, wie bereits beschrieben, das Recruitment von verschlossenen Gasräumen die entscheidende pathophysiologische Erklärung für die Verbesserung der arteriellen Oxygenierung darstellt, dann muss mit ansteigendem PEEP die dynamische Lungencompliance ebenfalls steigen. Dies konnte bei niedrigen PEEP-Werten nachgewiesen werden, zur Überraschung der Arbeitsgruppe zeigte sich jedoch ab einem PEEP von 15 cm H<sub>2</sub>O ein erneuter Abfall der dynamischen Compliance. Heute wissen wir, dass dies Ausdruck der Überdehnung der Lunge ist. Diese Erkenntnisse waren dann Mitte der 70er Jahre die Grundlage für weitere Untersuchungen über den Zusammenhang von PEEP und Compliance der Lunge. *Suter und Fairley* entwickelten hierfür das Konzept des so genannten Best-PEEP. Sie fanden heraus, dass die negativen Auswirkungen des PEEP auf das Herzzeitvolumen am geringsten sind, wenn die maschinelle Beatmung innerhalb der Druck-Volumen-Beziehung mit der höchst möglichen Compliance stattfindet. Das Niveau des PEEP, das mit der höchsten Compliance korrelierte, wurde deshalb als Best-PEEP bezeichnet, weil es zur größtmöglichen Verbesserung des O<sub>2</sub>-Transportes führte (Suter, Fairley *et al.* 1975).

Die Untersuchungen von *Falke und Suter* zeigten deutlich, dass das Lungenvolumen bei Patienten mit ARDS deutlich reduziert ist und dass die Beatmung mit großen Atemzugvolumina, die „on top of PEEP“ eingesetzt werden zu einer deutlichen Überdehnung der Lunge führt. Die Arbeitsgruppe um *Gattinoni* illustrierte diese Erkenntnisse 5 Jahre später mit der Beschreibung des reduzierten Lungenvolumens im Rahmen der Vorstellung des sog. „baby-lung concept“ (Kolobow, Pesenti *et al.* 1980).

Obwohl bereits spätestens zu diesem Zeitpunkt die notwendigen Erkenntnisse vorhanden waren, dauerte es weitere zwei Jahrzehnte, bis die Überdehnung der Lunge durch hohe Atemzugvolumina als schädlich erkannt wurde, und eine große multizentrische Studie die Anwendung niedriger Atemzugvolumina ( $<6$  ml/kg) in Verbindung mit PEEP als einzig empfohlene Vorgehensweise zur Verhinderung iatrogenen Lungenschäden beweisen konnte (TheARDS-Network 2000).

Aktuelle Untersuchungen zeigen, dass auch bei Beatmung mit niedrigen Atemzugvolumina und PEEP Lungenareale noch überdehnt werden können (Terragni, Rosboch *et al.* 2007). Die Ursache hierfür ist darin zu sehen, dass auch unter Anwendung lungenprotektiver Beatmungsstrategien nicht-ventilierte (=nicht-rekrutierte) Lungenareale und ventilierte Areale mit alveolärer Überdehnung koinzidentell auftreten (Carvallho, Jandre *et al.* 2007). Das einstmals therapeutische formulierte Ziel der Rekrutierung nicht ventiliierter Lungenareale durch Anwendung von PEEP („Open up the Lung“) weicht deshalb dem Ziel, durch den Einsatz des bestmöglichen PEEP eine Derekrutierung einer bereits eröffneten Lunge zu verhindern (Lu, Constatin *et al.* 2006; Rouby, Ferrari *et al.* 2007). Das aktuelle Problem ist und bleibt jedoch das gleichzeitige Auftreten und die inhomogene Verteilung von offenen, überdehnungsgefährdeten und atelektatischen Lungenalveolen, die rekrutiert werden müssten. Dies führt dazu, dass zum gegenwärtigen Zeitpunkt die Frage nach dem optimalen PEEP nicht beantwortet werden kann (Markhorst, Kneyber *et al.* 2008) und die Bestimmung des optimalen PEEP weiterhin eine sorgfältige, individuelle Bewertung der respiratorischen und hämodynamischen Situation des einzelnen Patienten erfordert. Ungeachtet dieser offenen Fragen bleibt die herausragende Bedeutung der mechanischen Beatmung mit PEEP in der Behandlung des Akuten Atemnotsyndroms des Erwachsenen (ARDS). Neben der lungenprotektiven Beatmung mit niedrigen Tidalvolumina (Gattinoni, Pelosi *et al.* 1995; Amato, Barbas *et al.* 1998; TheARDS-Network 2000) zählt die Applikation von positiv end-expiratorischem Druck (PEEP) im Rahmen der mechanischen Beatmung zu den einzig evidenzbasierten Behandlungsprinzipien des ARDS, für die eine Reduktion der hohen Mortalität des ARDS nachgewiesen ist (Petty 2001; Kopp and Rossaint 2003).

#### *Das akute Atemnotsyndrom des Erwachsenen (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 (Ashbaugh, Bigelow *et al.* 1967; Petty 2001). Sie berichteten über 12 Patienten, die ein ARDS in Folge eines Traumas, einer viralen Pneumonie oder einer Pankreatitis entwickelt hatten.

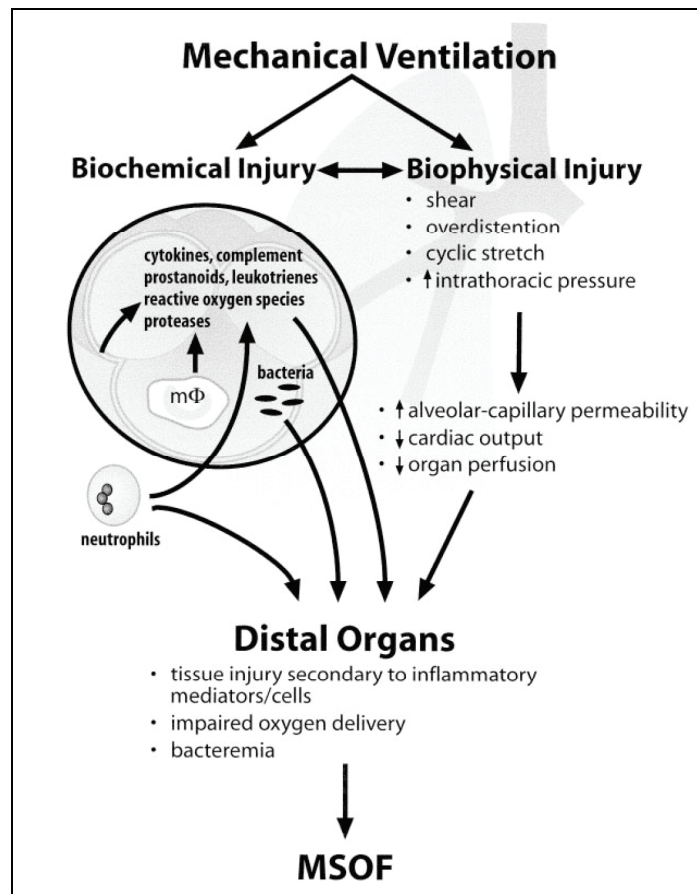
Die Ätiologie dieser Erkrankung ist heterogen. Man unterscheidet direkte, pulmonale Auslösemechanismen, z.B. Pneumonie oder Lungenkontusion und extrapulmonal induzierte, indirekte Auslösemechanismen, z.B. Traumata, Sepsis oder Verbrennungen. Die pathophysiologischen Veränderungen der Lunge im Rahmen des ARDS beinhalten ungeachtet der Genese eine Gasaustauschstörung, sowie Veränderungen von Lungenmechanik und pulmonaler

Hämodynamik. Die exakten Diagnosekriterien sind seit der Erstbeschreibung mehrmals überarbeitet worden (Petty 1982; Murray, Matthay *et al.* 1988) und mündeten in der unverändert gültigen Definition der Amerikanisch-Europäischen ARDS-Konsensus-Konferenz (AECC) aus dem Jahr 1994 (Bernard, Artigas *et al.* 1994). Sie beinhaltet die Progredienz der Entwicklung, den  $\text{paO}_2/\text{fiO}_2$ -Quotienten ( $<300$  mmHg), das Auftreten bilateraler Infiltrate in der Röntgen-Thoraxaufnahme und den Ausschluss klinischer Zeichen einer linksatrialen Druckerhöhung, gemessen an einem pulmonalkapillären Verschlussdruck kleiner 18 mmHg. Zusätzlich unterscheidet die AECC-Definition nach der Schwere der Lungenerkrankung anhand des  $\text{paO}_2/\text{fiO}_2$ -Quotienten zwischen dem akuten Atemnotsyndrom (= ARDS mit einem  $\text{paO}_2/\text{fiO}_2$ -Quotienten  $< 200$  mmHg) und einem akuten Lungenversagen (= Acute Lung Injury, ALI mit einem  $\text{paO}_2/\text{fiO}_2$ -Quotienten  $< 300$  mmHg).

Die Inzidenz der Erkrankung liegt im Bereich von 7,3 bis 16,5 Fällen pro 100000 Einwohner/Jahr in Europa und bis zu 86 Fällen pro 100000 Einwohner/Jahr in den USA (Lewandowski, Metz *et al.* 1995; Luhr, Antonsen *et al.* 1999; MacCallum and Evans 2005; Rubenfeld, Caldwell *et al.* 2005). Die Mortalitätsrate des ARDS liegt mit 32-55% trotz aller Fortschritte in der Intensivmedizin immer noch inakzeptabel hoch (Brun-Buisson, Minelli *et al.* 2004; Rubenfeld, Caldwell *et al.* 2005; McAuley, Sheridan *et al.* 2008).

#### *Bedeutung der Organ-Organ-Interaktion zwischen Lunge und Splanchnikusgebiet*

Betrachtet man die unverändert hohe Mortalität des ARDS, so fällt auf, dass diese seit der Erstbeschreibung des Syndroms quantitativ nur moderat rückläufig ist. Allerdings hat sich die Mortalitätsursache grundlegend gewandelt. Stand ursprünglich das direkte respiratorische Versagen mit persistierender Hypoxämie im Vordergrund, so wurde dies durch das Mehrorganversagen (MOF) als Haupttodesursache abgelöst (Bone, Balk *et al.* 1992; Slutsky and Tremblay 1998; Plotz, Slutsky *et al.* 2004). Da bereits seit Anfang der 90er Jahre die herausragende Bedeutung von Leber und Darm als „Motoren des Multiorganversagens“ (Meakins and Marshall 1989; Matuschak 1994; Matuschak 1996) bekannt war, führte dies zu einer verstärkten Beachtung der Organ-Organ-Interaktionen zwischen Lunge und Leber, Darm (Brienza, Revelly *et al.* 1995; Matuschak 1996; Calzia and Radermacher 2004). Insbesondere die potentiell schädigenden Auswirkungen der mechanischen Beatmung und speziell der Beatmung mit positiv end-expiratorischem Druck (PEEP) auf Leber und Darm rückten zunehmend in den Fokus des Interesses (Fournell, Scheeren *et al.* 1998; Slutsky and Tremblay 1998; Kiefer, Nunes *et al.* 2000; Bruhn, Hernandez *et al.* 2004). Besondere Bedeutung für das Verständnis der Organ-Organ-Interaktion zwischen Lunge und Splanchnikusgebiet (Leber/Darm) kommt dabei dem Modell von Slutsky zu (Slutsky and Tremblay 1998). Es unterscheidet zwischen folgenden zwei Mechanismen der Organ-Organinteraktion zwischen der beatmeten Lunge und dem Splanchnikusgebiet: 1. Der biophysikalischen Schädigung und 2. Der biochemischen Schädigung (*Abb.1*).



**Abbildung 1:** Hauptmechanismen der Organ-Organ-Interaktion zwischen Lunge und Splanchnikusgebiet mit der möglichen Entwicklung eines Multiorganversagen (MSOF=MOF) (Slutsky and Tremblay 1998).

### 1. Die biophysikalische Schädigung

Mechanische Beatmung mit positiv end-expiratorischem Druck erhöht den intrathorakalen Druck, was zu einer Reduktion des venösen Rückstroms und des rechtsatrialen Druckes ( $p_{ra}$ ) führt (Beyer, Beckenlechner *et al.* 1982). Des weiteren führt selbst lungenprotektive Beatmung zur Überdehnung gesunder Alveolen (Carvallho, Jandre *et al.* 2007). Dies führt zu einer Erhöhung des pulmonalvaskulären Widerstandes und konsekutiv der rechtsventrikulären Nachlast. Diese Reduktion der Vorlast bei gleichzeitiger Erhöhung der rechtsventrikulären Nachlast führt ab einer kritischen Grenze zur Abnahme des Herzzeitvolumens und des mittleren arteriellen Blutdrucks. Hieraus resultiert konsekutiv die Abnahme der Splanchnikusperfusion, mit der Gefahr einer kritischen Minderperfusion von Leber und Dünndarm. Dies kann wiederum zu einer akuten Inflamationsreaktion mit Zytokinfreisetzung, Aktivierung neutrophiler Granulozyten und Bakteriämie führen (Slutsky and Tremblay 1998).

### 2. Die biochemische Schädigung

Zahlreiche Studien konnten zeigen, dass die mechanische Beatmung aufgrund von Scherkräften und Überdehnung zur alveolären Infiltration neutrophiler Granulozyten (Hamilton, Onayemi *et al.*

1983), zu erhöhten Zytokinspiegeln in der bronchoalveolären Lavage (Tremblay, Valenza *et al.* 1997) und im systemischen Kreislauf (Chiumello, Pristine *et al.* 1998) führen kann. Die in der systemischen Zirkulation erhöhten Zytokinspiegel wiederum führen in der Leber aufgrund sinusoidaler Vasokonstriktion (Menger, Richter *et al.* 1999; Pannen 2002) zur sekundären Schädigung. Interessanterweise führt eine lungenprotektive Beatmungsstrategien zu einer Verminderung der Zytokinspiegel (Ranieri, Suter *et al.* 1999).

Beide Prozesse können sich dabei wechselseitig potenzieren. Klinisch führen beide Pathomechanismen zu einer Vielzahl von Manifestationen an den Splanchnikusorganen Leber und Darm, die nach Mutlu in *Tabelle 1* aufgeführt sind.

Komplikation	Häufigkeit in %
Erosive Ösophagitis	48
Stress-bedingte Mukosaschädigung, davon	
Asymptomatische, endoskopisch sichtbare Läsionen	74-100
Klinisch manifeste Blutungen	5-25
Therapiepflichtige Blutungen	3-4
Diarrhoe	15-51
Verminderte Darmgeräusche	50
Erhöhte Magenresidualvolumina	39
Ileus	4-10
Erhöhte Transaminasen / Bilirubin	25
Eingeschränkte Synthesefunktion der Leber	8

**Tabelle 1:** Beatmungsassoziierte Komplikationen im Splanchnikusgebiet bei kritisch kranken Intensivpatienten (Mutlu, Mutlu *et al.* 2001).

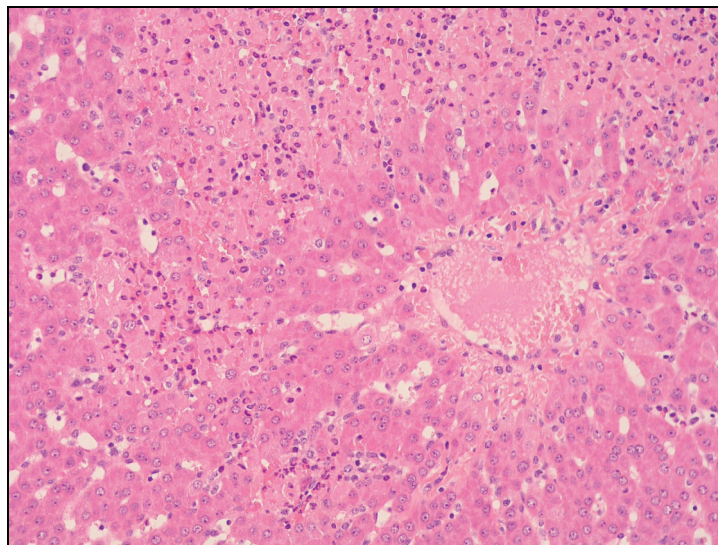
Folgende, sehr spezielle Eigenschaften von Darm und Leber prädestinieren gerade diese Organe für eine erhöhte Anfälligkeit insbesondere für die biophysikalischen Auswirkungen der mechanischen Beatmung, einer Minderperfusion aufgrund des Abfalls des Herzzeitvolumens:

1. Die Perfusion des Darmes besitzt keine Autoregulationsmöglichkeiten, um einen Abfall des mittleren arteriellen Blutdruckes auszugleichen. Das bedeutet, dass jeder Blutdruckabfall auch zu einem Abfall der Perfusion in sämtlichen Darmabschnitten führt.
2. Kommt es als Folge einer Hypovolämie zu einer Vasokonstriktion der Splanchnikusgefäße, so besteht diese häufig noch eine erhebliche Zeit fort, auch wenn die systemische Hämodynamik (mittlerer arterieller Blutdruck und Herzzeitvolumen) durch therapeutische Maßnahmen bei erhöhtem systemischen Gefäßwiderstand bereits wieder normalisiert ist.
3. Die Mukosa des Darmes verfügt über eine spezielle Gefäßarchitektur, welche sie in „low-flow“-Situationen besonders gefährdet. Der Abgang der die Zotten versorgenden Arteriolen erfolgt im rechten Winkel zu den vorgeschalteten Arterien. Dies führt zu einem Shuntfluss der mit Sauerstoff beladenen Erythrozyten, so dass vermehrt Plasma in die

Zottenarteriolen strömt und zu einer Hämodilution führt. Zusätzlich erfolgt die Perfusion der Zotten im Gegenstromprinzip, so dass der Sauerstoffpartialdruck durch Diffusion erniedrigt ist. Bereits unter physiologischen Bedingungen führt dies dazu, dass der Sauerstoffpartialdruck an der Basis der Vili höher ist als an der Spitze. Hier sind jedoch die Zellen mit dem höchsten metabolischen Bedarf lokalisiert (Knichwitz, Kruse *et al.* 2005).

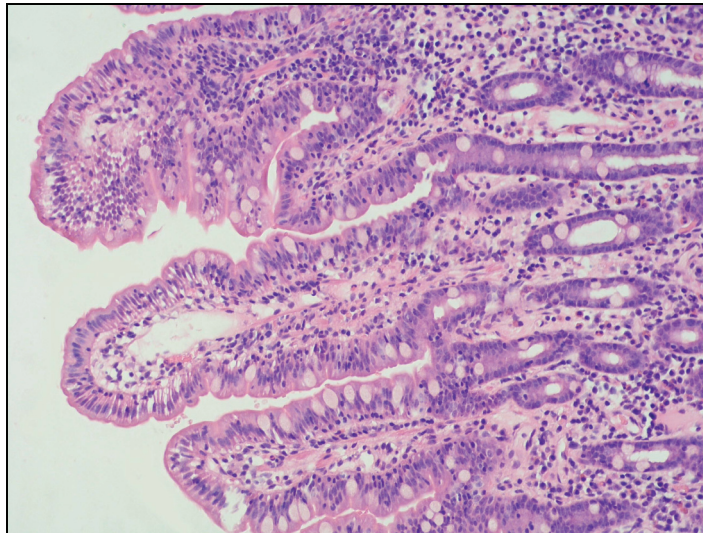
4. Zusätzlich wird der Sauerstoffgehalt des Blutes in den Zottengefäßen noch durch den Dilutionseffekt der aus dem Darmlumen resorbierten Flüssigkeiten erniedrigt, was sich an durchschnittlichen Hämatokritwerten von 10% zeigt.
5. Die duale Blutversorgung der Leber über die Arteria hepatica und Vena portae bedingt, dass die beschriebenen, die Oxygenierung des Dünndarmes beeinträchtigenden Effekte über die Pfortader auch die Leber betreffen.
6. Die Erhöhung des intrathorakalen Drucks führt des weiteren zu einer Erhöhung des lebervenösen Drucks mit konsekutiver Abflussbehinderung aus dem hepatischen Stromgebiet (Brienza, Ayuse *et al.* 1995).

Die folgenden *Abbildungen* zeigen exemplarisch die histologische Manifestation der genannten Pathomechanismen der Leber (*Abb.2*) und die Begleitreaktion der Darmmukosa (*Abb.3*) im Rahmen einer systemischen Inflamationsreaktion unter einer beatmungsassoziierten kritischen Sauerstoffversorgung.



**Abbildung 2:** Typische Leberzellnekrosen nach hypoxämischer Hypoxie der Leber im Rahmen einer kritischen Minderperfusion durch Clamping der Arteria hepatica communis (Vagts, Iber *et al.* 2005). Zu beachten sind insbesondere die verstärkte sinusoidale Kongestion, zytoplasmatische Vakuolisierung der Hepatozyten und ausgedehnte hepatozelluläre Nekrosenbildung. Vergrößerung 100x, HE-Färbung.





**Abbildung 3:** Histologie des Dünndarms 5 Stunden nach systemischer Entzündungsreaktion in Folge partieller, hypoxämischer Hypoxie der Leber bei ungestörter Dünndarmperfusion. Beachte die Entwicklung subepithelialer Räume im Bereich der Villusspitze, sowie die kapilläre Kongestion (Small bowel histological grade 1 nach Chiu). Vergrößerung 100x, HE-Färbung. (Eigene, bisher unveröffentlichte Daten).

Gleichbedeutend hinsichtlich der beatmungsassoziierten Minderperfusion von Leber und Dünndarm wie die beschriebenen Einschränkungen ist der auf eine Minderperfusion folgende Reperfusionsschaden und die persistierende Schädigung der Hepatozyten und der gastrointestinalen Epithelzellen nach Wiederherstellung einer adäquaten systemischen Hämodynamik (Menger, Richter *et al.* 1999; Spain 1999). Sich wiederholende Episoden von Minderperfusion und anschließender Reperfusion scheinen darüber hinaus für die akute „non-occlusive mesenteric ischemia“ bei kritisch kranken Patienten verantwortlich zu sein (Bassiouny 1997) und führen zu einem Verlust der Barrierefunktion, mit konsekutiver Translokation von Bakterien, einem wesentlichen Kofaktor in der Entstehung einer Leberdysfunktion und dem Multiorganversagen (Pastores, Katz *et al.* 1996). Beide Pathomechanismen belegen die Bedeutung von Strategien zur Vermeidung der Minderperfusion von Leber und Dünndarm unter kontrollierter Beatmung.

Die herausragende klinische Bedeutung der beatmungsinduzierten Minderperfusion von Leber und Dünndarm konnte erst kürzlich in 2 prospektiven, kontrolliert-randomisierten Studien nachgewiesen werden. Brienza und Kollegen zeigten in Ihrer Untersuchung an 283 intensivmedizinisch behandelten Patienten, dass die Beatmung mit PEEP ein unabhängiger Prädiktor für das Auftreten einer frühen Leberdysfunktion, gemessen an einer Serum-Bilirubinkonzentration von >2mg/dl innerhalb der ersten 48h ist (Brienza, Dalfino *et al.* 2006). Kramer und Mitarbeiter konnten darüber hinaus in einer großen Multicenterstudie an 38036 intensivmedizinisch behandelten Patienten nachweisen, dass bei 11% der Patienten (n=4164) bereits innerhalb der ersten 48h nach Aufnahme auf die Intensivstation ein Bilirubinanstieg > 2mg/dl, im Sinne einer frühen Leberdysfunktion vorlag. Diese Patientengruppe zeigte eine signifikant höhere, risiko-adjustierte Mortalitätsrate und eine signifikant längere

intensivmedizinische Behandlungsdauer. Darüber hinaus war die frühe Leberdysfunktion ein unabhängiger Mortalitätsprädiktor, dessen Einfluss auf das Gesamtoutcome größer als jedes andere Organversagen war (Kramer, Jordan *et al.* 2007).

Beide Arbeiten kommen zu der Schlussfolgerung, dass die frühe Leberdysfunktion bei Patienten mit mechanischer Beatmung ein häufig übersehener und unterschätzter Befund im klinischen Alltag darstellt. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt sind trotz jahrzehntelanger Forschung weiterhin noch keine Substanzen zur gezielten Beeinflussung der Leberdysfunktion und der häufigsten Ursache, des Ischämie-Reperfusionsschadens im Splanchnikusgebiet für den klinischen Einsatz verfügbar. Weiter sind die klinischen Möglichkeiten zur Überwachung der Oxygenierung des Splanchnikusgebietes im Vergleich zu allen anderen Organsystemen unverändert schlecht. Aus den genannten Gründen kommt der adäquaten Kreislauftherapie und äußerst gewissenhaften supportiven Therapie unter Beatmung eine überragende Bedeutung zu. Die vorausschauende Vermeidung beatmungsassoziierter Minderperfusionsen ist deshalb neben der lungenprotektiven Beatmung das zentrale Ziel intensivmedizinischer Behandlungsstrategien beim beatmeten Patienten. Zentraler Eckpfeiler in der vorausschauenden Vermeidung beatmungsassoziierter Minderperfusionsen ist die Aufrechterhaltung eines adäquaten Herzzeitvolumens durch eine suffiziente Volumentherapie.

Die Forderung nach einer adäquaten Volumentherapie beinhaltet die Aufrechterhaltung einer Normovolämie und damit des Herzzeitvolumens trotz der durch die PEEP-Beatmung bedingten intrathorakalen Druckerhöhung. Dies ist keine neue Erkenntnis und erscheint auf den ersten Blick trivial und wenig herausfordernd, sind doch die hämodynamisch kompromittierenden Effekte der Beatmung mit PEEP schon seit Jahrzehnten bekannt (Cournand, Motley *et al.* 1948; Beyer, Beckenlechner *et al.* 1982). Auch der Nachweis, dass durch die intravasale Gabe von Volumen die Splanchnikusperfusion unter PEEP-Beatmung verbessert werden kann, ist mittlerweile seit 15 Jahren erbracht (Fujita 1993; Brienza, Revelly *et al.* 1995). Große Schwierigkeiten bereitet jedoch im klinischen Alltag die Steuerung der Volumentherapie. Diese beinhaltet die korrekte Einschätzung des Volumenstatus unter mechanischer Beatmung ebenso, wie die Frage nach dem therapeutischen Zielparameter der Volumentherapie. Hier spielt zusätzlich die große Sorge vor einem weiteren Anstieg des im ARDS ohnehin pathologisch erhöhten Extravaskulären Lungenwassers eine entscheidende Rolle für die bisher postulierten, eher restriktiven Flüssigkeitsregime (Bernard, Artigas *et al.* 1994). Die immensen klinischen Schwierigkeiten in der Einschätzung des Volumenstatus beschrieb Marik 2001 in einem Editorial in Critical Care Medicine mit den Worten: „*Assessment of intravascular volume: a comedy of errors*“ (Marik 2001). Eine der wahrscheinlichen Ursachen für diese sehr desillusionierende Feststellung ist die jahrzehntelange Orientierung an den über den pulmonalarteriellen Katheter (PAK) bestimmbaren rechts- und linksatrialen Druckwerten ZVD und PCWP. Neben dem unbestrittenen Vorteil der Bestimmung des Herzzeitvolumens über den PAK zeigte sich bereits ab 1996, dass die Messung der Füllungsdrücke nur wenig Auskunft über den Volumenstatus eines Patienten gibt. Der Einsatz des PAK wurde deshalb einer ersten, sehr kritischen Risiko-Nutzen-Analyse unterzogen (Connors, Speroff *et al.* 1996). Speziell für die Volumentherapie bei ARDS-Patienten zeigte sich dies in der multizentrischen



Studie des ARDS-Clinical-Trials-Network an 1000 Patienten, in der die Behandlung des ARDS mit Hilfe eines PAK der Behandlung mit einem ZVK nicht überlegen war (The-ARDS-Clinical-Trials-Network 2006). Sowohl Größe und Aufwand dieser Studie, als auch publizierende Fachzeitschrift und Erscheinungsjahr geben Auskunft über die Aktualität und sozioökonomische Bedeutung dieser Fragestellung.

Die Messung kardiothorakaler Volumina als Vorlastparameter mit Hilfe der transpulmonalen Thermodilution war, obwohl bereits 1990 als hämodynamische Leitparameter beschrieben (Pfeiffer 1990) lange Zeit wenig beachtet. Spätestens jedoch mit den Untersuchungen von *Lücke und Michard*, welche die eindeutige Überlegenheit der kardialen Vorlastparameter ITBV (Intrathorakales Blutvolumen) und GEDV (Global enddiastolisches Volumen) in der Volumenbeurteilung im akuten Lungenversagen und der Sepsis gegenüber den klassischen Parametern ZVD und PCWP belegen (Michard, Alaya *et al.* 2003; Luecke, Roth *et al.* 2004), ist die Zeit für einen Paradigmenwechsel gekommen. Wenn, wie in diesen Untersuchungen nachgewiesen, das ITBV die kardiale Vorlast auch unter den Bedingungen des erhöhten intrathorakalen Drucks zuverlässig beschreibt, dann muss dieser Parameter auch zur zielgerichteten Volumentherapie unter sich ändernden intrathorakalen Drucken geeignet sein. Damit wäre ein großer Fortschritt in der Sicherstellung einer adäquaten Perfusion von Leber und Dünndarm unter mechanischer Beatmung mit hohen intrathorakalen Drucken erzielbar. Aus diesen Überlegungen heraus folgen die Fragestellungen der hier vorgelegten Untersuchungen:

1. Ist die ITBV-kontrollierte Volumentherapie unter PEEP-Beatmung geeignet, das Herzzeitvolumen und konsekutiv die Perfusion und Oxygenierung von Leber und Dünndarm aufrechtzuerhalten? Ist eine kritische Grenze des PEEP hinsichtlich der Nebenwirkungen auf Leber und Dünndarm erkennbar?
2. Wie wirkt sich ein ölsäure-induzierte Lungenversagen auf die Perfusion und Oxygenierung von Leber und Dünndarm aus?
3. Gibt es relevante Unterschiede in den Auswirkungen der PEEP-Beatmung auf Leber und Dünndarm in Abhängigkeit von Unterschieden in der Compliance der Lunge (Normale Compliance versus reduzierte Compliance durch ein ölsäure-induziertes ALI/ARDS)?

## **2 Methoden**

### **2.1 Versuchsgenehmigung**

Bei den vorliegenden Studien handelt es sich um prospektive, randomisierte, tierexperimentelle Untersuchungen. Die Untersuchungsprotokolle wurden gemäß §15 des Tierschutzgesetzes von der Ethikkommission der Universität Rostock geprüft und vom Ministerium für Ernährung, Landwirtschaft, Forsten und Fischerei Mecklenburg-Vorpommern in Schwerin gemäß Paragraph 8/ Absatz 1-6 Tierschutzgesetz in Fassung der Bekanntmachung vom 25.5.98 Bundesgesetzblatt I, Seite 1105, unter dem Aktenzeichen LVL 310-4/7221.3-1.1-001/02 genehmigt.

### **2.2 Experimentelles Modell**

#### **2.2.1 Versuchstiere**

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). Sie wurden im Experimentellen Forschungszentrum der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock (Core Facility der Abteilung für Experimentelle Chirurgie, Direktorin: Prof. Dr. B. Vollmar) eine Woche vor Versuchsbeginn angeliefert, artgerecht untergebracht und tierärztlich betreut. Hierdurch waren eine adäquate Akklimatisation und optimale Ausgangsbedingungen geschaffen. Die Tiere erhielten ab dem Vorabend des Versuchstages keine Nahrung mehr, jedoch Trinkwasser frei nach Belieben.

#### **2.2.2 Anästhesie**

##### **2.2.2.1 Prämedikation und Allgemeinanästhesie**

Die Prämedikation der Tiere erfolgte intramuskulär mit 0,2 mg/kg Körpergewicht Flunitrazepam (Rohypnol®, Hofman-LaRoche, Grenzach-Wyhlen, Deutschland) und 15 mg/kg Ketamin (Ketanest®, Parke-Davis GmbH Freiburg, Deutschland). Nach 15 bis 30 Minuten waren die Tiere so weit sediert, dass eine Ohrvene mit einer Venenverweilkanüle (Vasofix® 20 G, Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) punktiert werden konnte. Die Narkose wurde nach Präoxygenierung mit 3 mg/kg Körpergewicht Ketamin, 5 µg/kg Körpergewicht Fentanyl (Fentanyl-Janssen®, Janssen-Cilag, Neuss, Deutschland) und 0,3 mg/kg Körpergewicht Vecuronium (Norcuron®, Organon-Teknika, Eppelheim, Deutschland) intravenös eingeleitet. Die Intubation der Trachea (*Abbildung 4*) erfolgte orotracheal mit einem Endotrachealtubus mit Innendurchmesser von 7,5 mm (Rüschtube®; Firma Rüsch, Waiblingen, Deutschland). Die Narkose wurde über den gesamten Versuchszeitraum mit 0,1 mg/kg/h Flunitrazepam [Konzentration der Infusionslösung: 0,5 mg/ml], 0,5 bis 0,7 mg/kg/h Vecuronium [1mg/ml] und 10 mg/kg/h Ketamin [50 mg/ml] über Perfusoren intravenös aufrecht erhalten.



**Abb. 4:** Direkte Laryngoskopie vor Intubation

#### 2.2.2.2 Beatmung

Die Beatmung der Tiere erfolgte druckkontrolliert mit einem Ventilator vom Typ Servo 900 C<sup>®</sup> (Siemens, Erlangen, Deutschland). Die inspiratorische Sauerstoffkonzentration wurde kontinuierlich über das im Beatmungsgerät integrierte Oxymeter gemessen. Die Messung der endexpiratorischen Kohlendioxidkonzentration erfolgte über ein externes Kapnometer (TC-200<sup>®</sup>, Datex, Helsinki, Finland). Die Anfeuchtung und Anwärmung der Atemgase erfolgte passiv durch Vorschalten eines Beatmungsfilters (Pall-HME<sup>®</sup>, PallMedical, Portsmouth, UK) vor das Y-Stück. Die Zielvorgaben der Beatmung waren ein arterieller Kohlendioxidpartialdruck (paCO<sub>2</sub>) von 5,0 – 5,8 kPa und ein arterieller Sauerstoffpartialdruck (paO<sub>2</sub>) von 12,0 – 15,0 kPa. Für die initiale Einstellung der Beatmungsgeräte wurde ein inspiratorischer Druck (P<sub>insp</sub>) von 12 cm H<sub>2</sub>O, ein PEEP von 0 cm H<sub>2</sub>O, eine Atemfrequenz von 18 pro Minute und ein inspiratorischer Sauerstoffanteil (FiO<sub>2</sub>) von 0,21-0,30 gewählt. Mit regelmäßigen Blutgasanalysen wurde die Einstellung der Beatmungsgeräte so adaptiert, dass die vorgegebenen Blutgaszielgrößen erreicht wurden. Die statische Compliance des gesamten respiratorischen Systems (C<sub>stat</sub>), sowie der statische Inspirations- (P<sub>insp</sub>) und Expirationsdruck (PEEP) wurden mittels der Atemwegsverschlusstechnik nach Sly (Sly, Bates et al. 1987) nach der Formel

$$C_{stat} = \frac{V_t}{(P_{in} - PEEP)}$$

gemessen. Die Kontrolle der arteriellen Blutgaspartialdrücke erfolgte mit einem ABL 615-Autoanalyzer (Radiometer Copenhagen<sup>®</sup>, Kopenhagen, Dänemark).

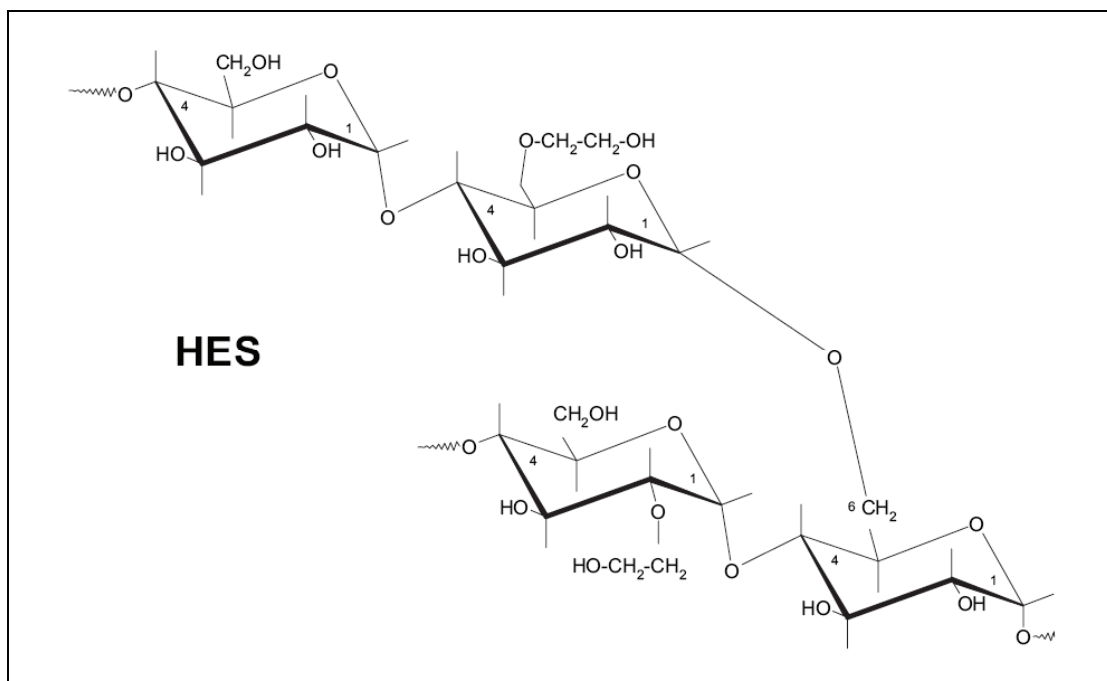
### 2.2.2.3 Basisflüssigkeitstherapie

Um intravasale Flüssigkeitsverluste durch Verdunstung und Verschiebungen in das Interstitium auszugleichen und um einen normovolämen Volumenstatus aufrecht zu halten, erhielten alle Tiere auf 37 °C vorgewärmte Vollelektrolytlösung (Jonosteril<sup>®</sup>, Fresenius-Klinik, Bad Homburg, Deutschland) mit einer Infusionsrate von 12 ml/kg/h intravenös infundiert.

Die Flüssigkeitszufuhr wurde so bemessen, dass der in einer zu Versuchsbeginn entnommenen arteriellen Blutprobe gemessene Hämatokritwert, sowie der kurz nach Anlage eines zentralvenösen Katheters und eines pulmonalarteriellen Katheters gemessene zentralvenöse und pulmonalkapilläre Verschlussdruck, während der Präparationsphase und während der anschließenden 2 Stunden dauernden Stabilisierungsphase konstant blieben. Während der Versuchsphasen wurde die Flüssigkeitssubstitution jeweils in den Mengen fortgesetzt, wie sie während der Stabilisierungsphase zur Aufrechterhaltung der obigen Werte notwendig waren.

### 2.2.2.4 ITBV-gesteuerte Volumengabe

In Untersuchungsabschnitt I und III wurde das intrathorakale Blutvolumen in den Interventionsgruppen über die gesamte Untersuchungsdauer durch intravasale Volumengabe von Hydroxyethylstärke 200/0,5 (HAES-Steril<sup>®</sup> 6 %, Fresenius Kabi, Bad Homburg, Deutschland) konstant gehalten. Hydroxyethylstärke ist ein aus hydrolisierten Glukosemolekülen aufgebautes Polymer, das eine enge Strukturverwandschaft mit dem Glykogen aufweist. Die Hauptketten bestehen aus  $\alpha$ -1-4 glykosidisch verknüpften Glukoseeinheiten und sind über  $\alpha$ -1-6-glykosidische Bindungen verzweigt (Abb. 5).



**Abbildung 5:** Molekulare Struktur der verwendeten Hydroxyethylstärke 200/0.5 (aus Madjdpour, Thyges et al. 2007).

Nachfolgend sind die physiko-chemischen Eigenschaften der verwendeten Hydroxyethylstärke tabellarisch aufgelistet:

- mittleres Molekulargewicht	200000 D	
- Substitutionsgrad	0,6	
- Volumeneffekt	100%	
- intravasale Halbwertszeit	7 - 9 h	
- intravasale Volumenhalbwertszeit	6 - 8 h	(Madjdpour, Thyges et al. 2007)

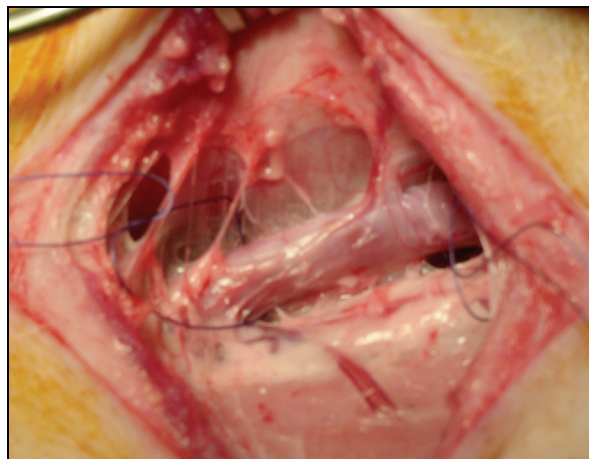
Die durchschnittliche Infusionsmenge an Hydroxyethylstärke zur Konstanthaltung des ITBV über die gesamte Untersuchungsdauer betrug im Median bei den Tieren des Untersuchungsabschnitts I 50,2 ml/kg und bei den Tieren des Untersuchungsabschnitts IV 33,5 ml/kg.

### 2.2.3 Präparation

Die Präparation gliederte sich in die Darstellung der zentralen Gefäße und Anlage der zentralen Katheter sowie die Präparation des Abdomens.

#### 2.2.3.1 Präparation der zentralen Gefäße

Nach Hautdesinfektion und sterilem Abdecken erfolgte die Präparation der Vena jugularis interna dextra über einen 6 bis 8 cm langen Hautschnitt in der ventrolateralen Halsregion und die anschließende atraumatische Freilegung des Gefäßes (*Abbildung 6*).

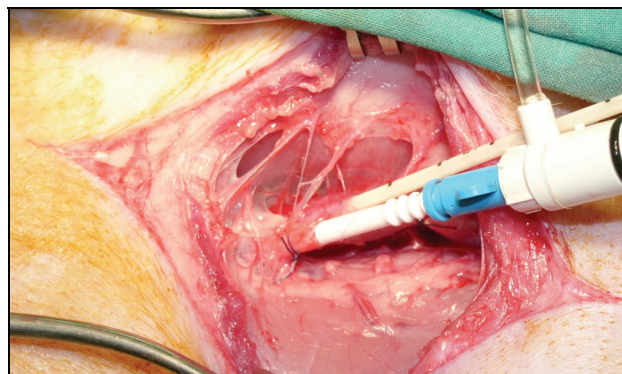


**Abbildung 6:** Präparation der Vena jugularis interna dextra.

Nach Darstellung der Vena jugularis interna wurde das Gefäß nach kranial ligiert und nach kaudal lose umschlungen. Anschließend wurde das Gefäß mit einer 8,5 Fr Schleuse (Arrow Percutaneous Sheath Introducer Set®, Arrow, Reading, PA, USA) in Seldingertechnik kanüliert. 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 ca. 12 cm bis zum Einmündungsbereich der Vena cava superior an

den rechten Herzvorhof vorgeschoben. Dieser Katheter diente der Messung des zentralen Venendruckes sowie der weiteren intravenösen Applikation der Narkotika. Schleuse und Katheter wurden nach Festziehen und Verknoten der kaudalen Ligatur am Gefäß und an der Haut fixiert. Über die Schleuse wurde nachfolgend ein Swan-Ganz-Thermodilutionskatheter (7 Fr Swan-Ganz Thermodilution Catheter®, American Edwards Laboratories, Irvine, CA, USA) eingebracht und in die Lungenstrombahn eingeschwenkt. Über diesen Katheter wurden das Herzzeitvolumen, die Körpertemperatur, der pulmonalarterielle Druck sowie der pulmonalkapilläre Verschlussdruck gemessen. Die Schleuse diente zudem der kontinuierlichen Infusionszufuhr.

Die Messung des zentralen Venendruckes erfolgte über den separaten zentralen Venenkatheter, da die anatomischen Verhältnisse beim Schwein nicht die exakte Messung des zentralen Venendruckes über das proximale ZVD-Lumen des für den humanen Einsatz konzipierten pulmonalarteriellen Katheter zuließen (*Abbildung 7*).

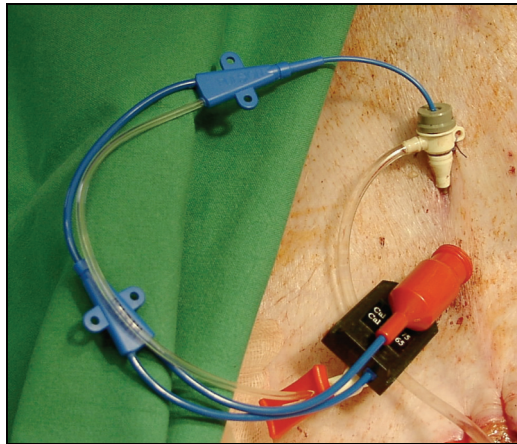


**Abbildung 7:** Ein-Lumen-ZVK und Schleuse nach offen chirurgischem Zugang in der Vena jugularis interna dextra.

Alle Katheter wurden sorgfältig fixiert und die Wunden durch eine Hautnaht verschlossen.

Die Arteria femoralis dextra wurde perkutan zwischen den Muskelbäuchen der Musculi gracilis und vastus medialis am proximalen Oberschenkel punktiert und eine 5 Fr Schleuse (Arrow Percutaneous Sheath Introducer Set®, Arrow, Raeding, PA, USA) in Seldingertechnik eingeführt sowie an der Haut fixiert. Die Schleuse diente als Einführhilfe für einen COLD®-Katheter (4 Fr Oxymetrie-Thermo-Dye-Dilutionssonde mit Lumen, Pulsion Medical Systems, München, Deutschland) (*Abbildung 8*), der ca. 30 cm bis in die Aorta descendens geschoben wurde. Über den COLD-Katheter wurden die transpulmonalen Thermo- und Farbstoffdilutionskurven gemessen und daraus ableitend die intrathorakalen Thermo- und Blutvolumina wie unter 3.2.4.1.3 beschrieben bestimmt.



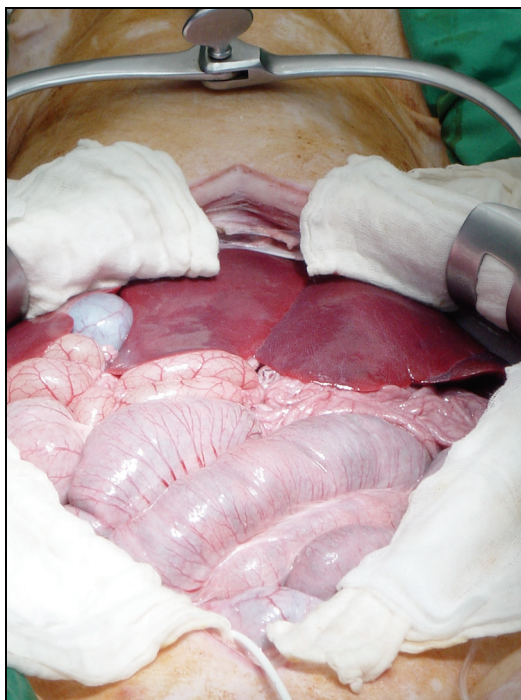


**Abbildung 8:** COLD®-Fiberoptikkatheter (4 Fr Oxymetrie-Thermo-Dye-Dilutionssonde) über die Zugangsschleuse in der Arteria femoralis superficialis rechts.

Darüber hinaus diente der COLD®-Katheter über die Bestimmung der intravasalen Indocyaningrün-Konzentration zur Berechnung der Indocyaningrün-Plasmaverschwinderate (Disappearancerate =  $PDR_{ICG}$ ) und der Indocyaningrün-Clearance ( $CB_{ICG}$ ).

#### 2.2.3.2 Präparation des Abdomens

Der Zugang zum Abdomen erfolgte über eine mediane Laparotomie von Processus xiphoideus und bis ca. 5 cm oberhalb der Symphyse nach Enthaarung und Desinfektion der Haut. Nach medianer Laparotomie (*Abbildung 9*) wurde der Dünndarm mit feuchten, warmen Bauchtüchern abgedeckt und soweit erforderlich vorsichtig eventeriert. Es erfolgte die Lagekontrolle der Magensonde, sowie die mechanische Entleerung von Luft und Nüchternsekret.

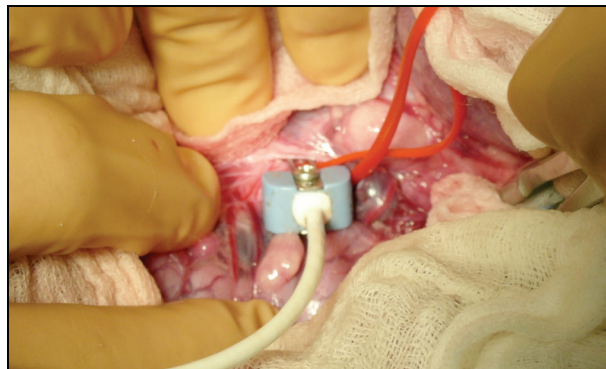


**Abbildung 9:** Abdomineller OP-Situs nach medianer Laparotomie.

Die gesamte Präparation erfolgte unter größtmöglicher Schonung der Organe und Gefäße, wobei insbesondere auf die Vermeidung von Torquierungen der Leber, der Milz und des Dünndarmkonvoluts und daraus resultierender Durchblutungsstörungen geachtet wurde. Des Weiteren stand die Schonung der perivaskulären Nervenplexus im Vordergrund, um nicht durch eine traumatische Schädigung der nervalen Versorgung der Gefäße eine Veränderung des Gefäßmuskeltonus und der vaskulären Reagibilität hervorzurufen.

#### 2.2.3.2.1 Präparation der Arteria mesenterica cranialis

Zunächst wurde die Arteria mesenterica cranialis ca. 1 cm nach dem Abgang aus der Aorta abdominalis, distal der großen Magenkurvatur und proximal des Pankreas freigelegt, mit Gefäßzügel angeschlossen und mit einem Ultraschallmesskopf (Transonic Systems Inc., Ithaca, NY, USA) mit einem Innendurchmesser von 5 oder 6 mm (6 oder 8 SB) versehen (*Abbildung 10*). Der Flussmesskopf wurde zur Stabilisierung seiner Position in das umliegende Bindegewebe eingenäht. Zur Optimierung der Leitung des Ultraschalls wurde mit einem Katheter steriles Ultraschallgel zwischen Messkopf und Gefäßwand eingebracht.



**Abbildung 10:** Präparation der Arteria mesenterica cranialis mit bereits angelegtem Ultraschallflussmesskopf.



**Abbildung 11:** Ligamentum hepatoduodenale, Aufsicht von medio-caudal auf Leber und Magen.



#### 2.2.3.2.2 Präparation der Arteria hepatica propria

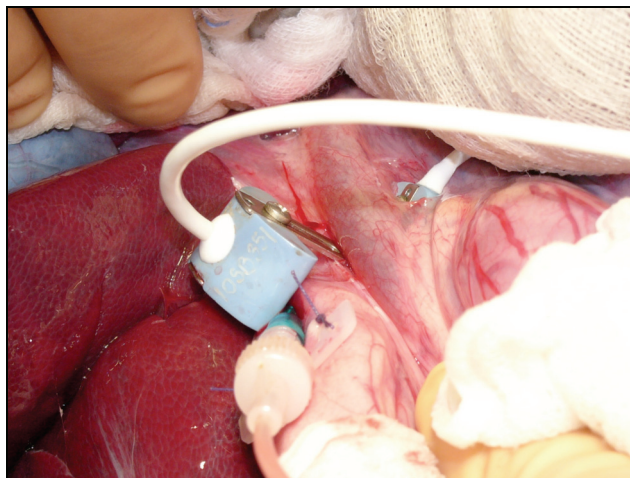
Nach Darstellung des Ligamentum hepatoduodenale (*Abbildung 11*) wurde die Arteria hepatica communis aufgesucht.

Dem Verlauf der Arteria hepatica communis folgend gelangt man nach Abgang der Arteria gastrica dextra zur Aufzweigung der Arteria hepatica propria in die linke und die rechte Leberarterie. Die Arteria hepatica propria wurde hier auf einer Länge von ca. 0,5 cm dargestellt und mit einem Gefäßzügel umschlungen. In Einzelfällen gelang es nicht, die Arteria hepatica propria hinter dem Abgang der Arteria gastroduodenalis superior darzustellen. In diesen Fällen wurde die Arteria gastroduodenalis superior legiert, um damit nur den tatsächlichen arteriellen Blutfluss zur Leber zu messen. Ein an die Gefäßgröße adaptierter Ultraschall-Flussmesskopf (3 oder 4 SB) wurde um das Gefäß platziert und ebenfalls mit Ultraschallkontaktgel versehen.

#### 2.2.3.2.3 Präparation der Vena portae

Die Vena portae wurde am dorsalen Rand des Ligamentum hepatoduodenale aufgesucht und ca. 2 cm vor ihrem Eintritt in die Leberpforte freipräpariert. Ein der Gefäßgröße entsprechender Ultraschallflussmesskopf (10 SB) wurde um die Portalvene gelegt.

Anschließend erfolgte die Katheterisierung der Portalvene (20 G Katheter Vygon®, Ecouen, Frankreich, Sicherung durch eine Naht an der Pankreaskapsel)(*Abbildung 12*).

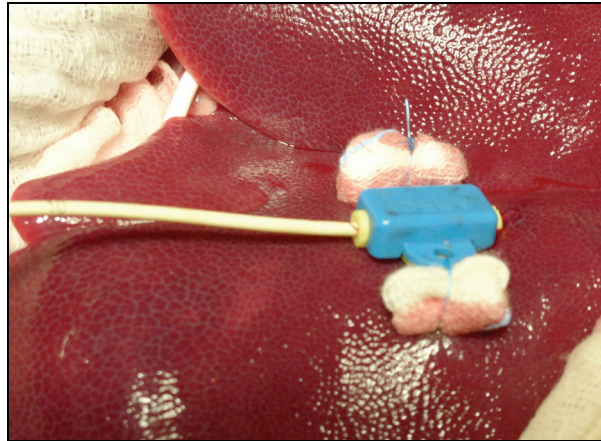


**Abbildung 12:** Präparation der gesamten Leberpforte mit Doppler-Flussmessköpfen um die Vena portae (links im Bild) und die Arteria hepatica (rechts im Bild), sowie dem 20G Katheter in der Vena portae.

#### 2.2.3.2.4 Katheterisierung der Vena hepatica

Die Vena hepatica sinistra wurde transparenchymal [Paschen 1986] mit einem 16 G Einlumenkatheter (16 G Central Venous Catheterization Set, Arrow, Reading, PA, USA) in Seldingertechnik katheterisiert und der Katheter mit atraumatischen Nähten an der Leberkapsel fixiert (*Abbildung 13*). Die Verifizierung der korrekten Lage des Portalvenen- und hepatovenösen Katheters wurde durch eine parallele Messung der Sauerstoffsättigung im portalvenösen und im hepatovenösen Blut vorgenommen. Hierbei muss vom portalvenösen zum hepatovenösen Blut ein

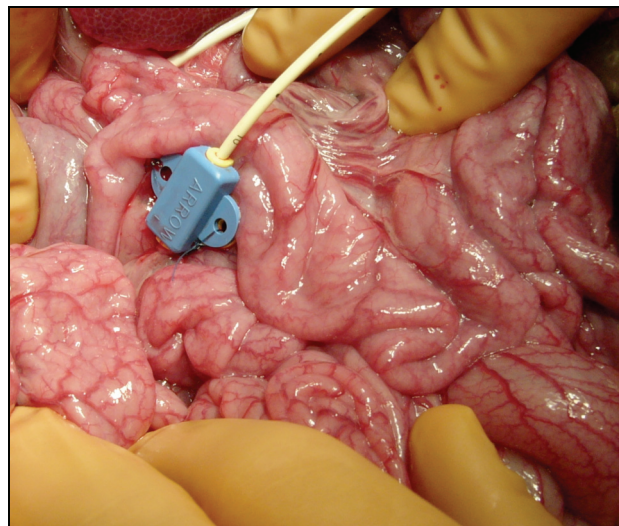
Sauerstoffsättigungsgradient vorhanden sein, der den intrahepatischen Sauerstoffverbrauch widerspiegelt. „Erhöhte“ Hämoglobinsauerstoffsättigungswerte im hepatovenösen Blut lassen den Schluss zu, dass der Katheter zu weit vorgeschoben wurde und mit seiner Spitze schon in der Vena cava inferior liegt.



**Abbildung 13:** Ein-Lumen-Katheter in der Vena hepatica sinistra des linken Leberlappens.

#### 2.2.3.2.5 Präparation der Vena mesenterica cranialis

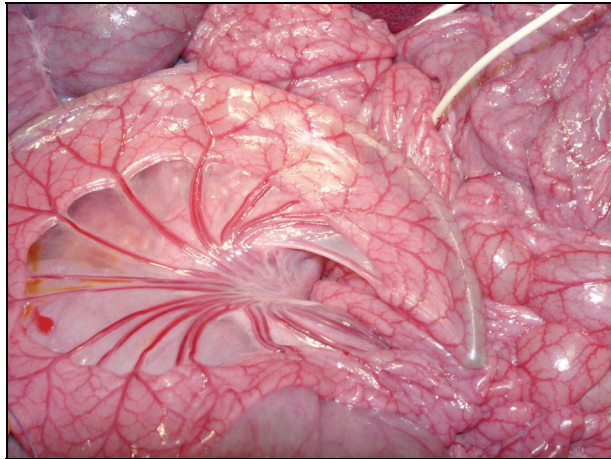
Die Vena mesenterica cranialis wurde kaudal ihres Zusammenflusses mit der Vena lienalis zur Pfortader aufgesucht, mit einem 16 G Einlumenkatheter (16 G Central Venous Catheterization Set, Arrow, Raeding, PA, USA) kanüliert und der Katheter durch Annaht an der Mesenterialwurzel fixiert (Abbildung 14).



**Abbildung 14:** Ein-Lumen-Katheter in der Vena mesenterica superior.

#### 2.2.3.2.6 Anlage der jejunalen Tonometriesonde

Zunächst wurde am Dünndarm im Bereich des Jejunums auf einer Länge von ca. 0,5 cm eine Inzision vorgenommen und nach sorgfältiger Desinfektion eine 8 F TRIP®-Magensonde (Firma Baxter, Unterschleißheim, Deutschland) in das Darmlumen vorgeschoben und fixiert (Abbildung15).



**Abbildung 15:** Tonometriesonde (Trip®) in Situ. (Abbildung illustrativ zur Demonstration, für die eigentliche Versuchsmessung wurde der hier gespannt dargestellte „Jejunumbogen“ entspannt und die im Lumen liegende Tonometriesonde locker in die Jejunumschlinge eingelegt).

Um eine kontinuierliche Harnableitung zu gewährleisten, wurde im Anschluss transkutan ein großlumiger suprapubischer Blasenkatheter gelegt und mit einer Tabaksbeutelnaht fixiert. Der Magen wurde mittels einer Magensonde abgesaugt und entlastet.

Abschließend wurden das Peritoneum sowie die Haut mit einer fortlaufenden Naht bis auf eine 10 cm lange Öffnung verschlossen, die erlaubte, Oberflächen-pO<sub>2</sub>-Messungen an der Leber sowie Serosa und Mukosa des Darmes durchzuführen (Abbildung 16).



**Abbildung 16:** Abdomineller Situs nach Beendigung der Präparation.

## 2.2.4 Messmethoden

### 2.2.4.1 Hämodynamik

#### 2.2.4.1.1 Elektrokardiogramm (EKG) und Herzfrequenz

Das EKG wurde entsprechend der Standardableitung II nach Einthoven abgeleitet und kontinuierlich registriert. Die Herzfrequenz wurde aus dem R-Zackenabstand berechnet.

#### 2.2.4.1.2 Bestimmung des Herzzeitvolumens mittels Pulmonalarterienkatheter

Die Messung des Herzzeitvolumens erfolgte mit Hilfe des Pulmonalarterienkatheters nach der Thermodilutionsmethode (Fegler 1954; Ganz and Swan 1972).

Für eine Messung wurden 10 ml einer eisgekühlten 0,9%igen NaCl-Lösung über den vor dem rechten Vorhof liegenden zentralvenösen Katheter injiziert. Die Berechnung des Herzzeitvolumens erfolgte mit einem hämodynamischen Monitor (Baxter Cardiac-Output-Computer, Baxter, Unterschleißheim, Deutschland) über die Gleichung nach Stewart und Hamilton:

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

T<sub>b</sub>: Bluttemperatur vor Injektion des Kältebolus

T<sub>i</sub>: Temperatur der injizierten Lösung (Injektat)

V<sub>i</sub>: Injektatvolumen

∫ Δ T<sub>b</sub> · dt: Fläche unter der Thermodilutionskurve

K: Korrekturkonstante (spezifisches Gewicht und spezifische Wärmeleitfähigkeit von Blut und Injektat)

Als repräsentativer Wert des HZV eines jeweiligen Messstatus diente der Mittelwert aus mindestens drei Einzelmessungen mit höchstens 10 % Abweichung. Die Injektionen des kalten Wassers erfolgten zufällig verteilt über den gesamten Beatmungszyklus.

#### 2.2.4.1.3 Bestimmung des Intrathorakalen Blutvolumens und des Extravaskulären Lungenwassers (Lichtwarck-Aschoff, Zeravik et al. 1992)

Das intrathorakale Blutvolumen (ITBV) und das extravaskuläre Lungenwasser (EVLW) wurden mittels des COLD®-System (Pulsion Medical Systems, München, Deutschland) bestimmt. Das COLD®-System (*Abbildung 17*) ist ein Diagnose- und Therapiesteuerungssystem, das für intensivmedizinische Anwendungen konzipiert wurde. Nach Platzierung des fiberoptischen Katheters in der Arteria femoralis (siehe 3.2.3.1) wurde durch die Kombination von Reflexionsphotometrie und Temperaturmessung an der Spitze des Katheters gleichzeitig die Verdünnung, sowie die transpulmonale Thermodilution eines zentralvenös injizierten, gekühlten Farbstoffes (Indocyaningrün, ICG) gemessen.





**Abbildung 17:** COLD®-AufnahmeSystem der Fa. Pulsion AG, München.

Bei diesem transpulmonalen Indikatordilutionsverfahren wird, ähnlich wie bei der Messung des Herzzeitvolumens (HZV) mit einem Pulmonalarterienkatheter ein löslicher Indikator als Bolus zentralvenös injiziert, der Indikatorkonzentrationsverlauf jedoch nicht pulmonalarteriell, sondern nach Passage der Lunge im arteriellen Gefäßsystem („transpulmonal“) aufgezeichnet.

Die Messung mit dem von uns verwendeten COLD®-System stellt eine spezielle Erweiterung der transpulmonalen Indikatordilution dar. Es handelt sich um ein sog. Doppelindikatordilutionsverfahren, welches auf der simultanen Injektion eines diffusiblen („Kälte“) und eines nichtdiffusiblen Indikators (Farbstoff - Indocyaningrün, ICG), beruht. Während sich der Farbstoff rasch und nahezu vollständig an Plasmaproteine bindet und somit für einen längeren Zeitraum im Intravasalraum verweilt, äquilibriert sich die Kälte über Wärmediffusion und -konvektion mit dem Intra- und Extravasalraum, so dass 2 verschiedene Verteilungsvolumina bestimmt werden können. Das Verteilungsvolumen des ICG wird als „intrathorakales Blutvolumen“ (ITBV) und das der Kälte als „intrathorakales Thermovolumen“ (ITTV) bezeichnet. Die Bestimmung des jeweiligen Verteilungsvolumens beruht auf dem Prinzip der mittleren Durchgangszeit (engl. „mean transit time“, MTT) am Messort. Prinzipiell gilt, dass die Passage des Indikators am Messort vom Verteilungsvolumen (VD) und dem Fluss ( $Q=HZV$ ) bestimmt wird. Die Analyse der Indikatordilutionskurve mit Bestimmung der MTT ermöglicht bei Kenntnis des mit Hilfe der transpulmonalen TD gemessenen Herzzeitvolumens (HZV) die Berechnung des Verteilungsvolumens des Indikators (VD):

$$(1) \quad VD = HZV \cdot MTT \quad [ml]$$

Der intrathorakale Verteilungsraum für die Kälte (ITTV) wird mit Hilfe der folgenden Gleichung berechnet:

$$(2) \quad ITTV = HZV \cdot MTT_{(Kälte)} \quad [ml]$$

Das ITBV wird analog bestimmt:

$$(3) \text{ ITBV} = \text{HZV} \cdot \text{MTT}_{(\text{ICG})} \quad [\text{ml}]$$

Die Differenz dieser beiden Verteilungsvolumina, d. h. den Mehrverteilungsraum der Kälte, bezeichnet man als Extravaskuläres Lungenwasser (EVLW):

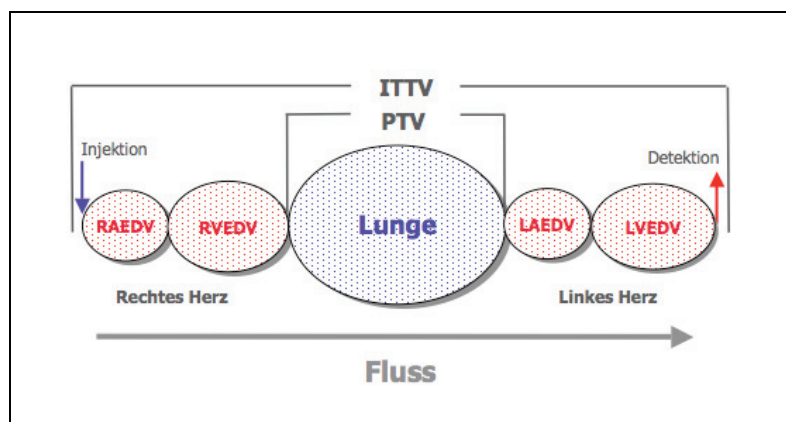
$$(4) \text{ EVLW} = \text{ITTV} - \text{ITBV} \quad [\text{ml}]$$

Die exponentielle Abnahmezeit ( $\tau$ ) der Thermodilutionskurve in der Aorta wird zur Berechnung des pulmonalen Thermovolumens (PTV) benutzt:

$$(5) \text{ PTV} = \text{HZV} \cdot \tau_{(\text{Kälte})} \quad [\text{ml}]$$

Diese Gleichung basiert auf der Annahme, dass der Abfall der Indikatordilutionskurve in einem System mit mehreren hintereinander geschalteten Mischkammern mit identischem Fluss maßgeblich durch das größte Kompartiment bestimmt wird (Newman, Merrell et al. 1951). Da sich der Indikator Kälte stets mit dem größten zugänglichen Volumen vermischt, beinhaltet das ITTV sowohl das PTV als auch die Summe der enddiastolischen Volumina aller 4 Herzkammern (*Abbildung 18*). Über die Differenz zwischen ITTV und PTV kann das globale enddiastolische Volumen (GEDV) errechnet werden. Folglich lässt sich das GEDV, das die Summe der rechts- und linkskardialen Volumina beinhaltet, beschreiben als:

$$(6) \text{ GEDV} = \text{ITTV} - \text{PTV} \quad [\text{ml}]$$



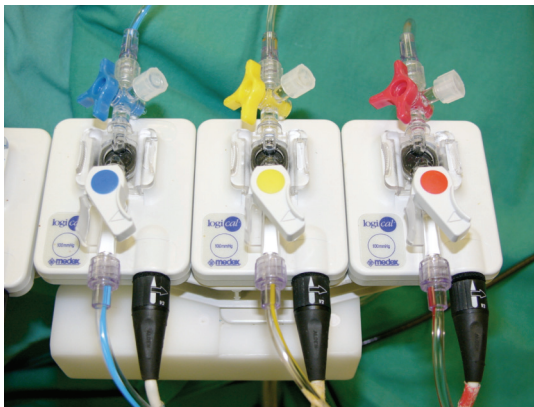
**Abbildung 18:** Modell der Verteilungsvolumina der transpulmonalen Thermodilution (Newman, Merrell et al. 1951).

Die entscheidenden Zielparameter im Rahmen unserer Untersuchungen waren das ITBV und das

EVLW. Über diese hämodynamischen Parameter hinaus liefert das COLD-System anhand der Verschwinderate des verwendeten Farbstoffs Indocyaningrün noch Informationen über die Leberfunktion. Weitere Details hierzu finden sich in Abschnitt 3.2.4.6.

#### 2.2.4.1.4 Intravasale Druckmessung

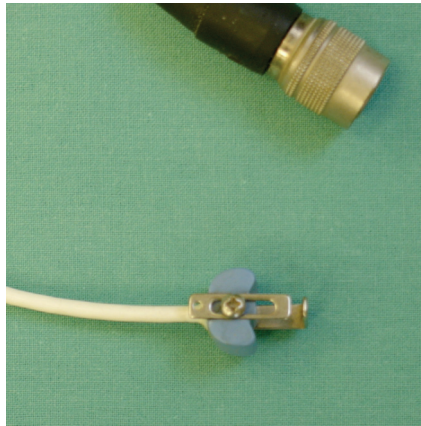
Die Messung von systemischem systolischem und diastolischem Blutdruck, systolischem und diastolischem pulmonalarteriellen Druck und pulmonalkapillärem Verschlussdruck, von portalvenösem, hepatovenösem sowie mesenterialvenösem Druck erfolgte mittels Druckaufnehmern (Medex Medical, Rogial MX 960, Haslingden, Rossendale, Lancashire, Großbritannien), die über Spülsysteme (Medex Medical Inc., Haslingden, Rossendale, Lancashire, UK) mit den Kathetern verbunden waren. Die Druckkurven wurden kontinuierlich aufgenommen (*Abbildung 19*) und online dargestellt, sowie vom Datenverarbeitungsprogramm PO-NEMAH® (Digital Aquisition Analysis and Archive Systems, Plugsys®, Simsbury, USA) mit einer Taktfrequenz von 50 Hz gespeichert. Als Spüllösung diente 0,9%ige NaCl-Lösung mit 5 IE Heparin/ml.



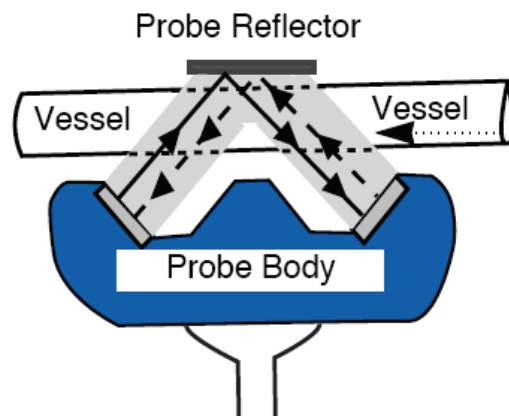
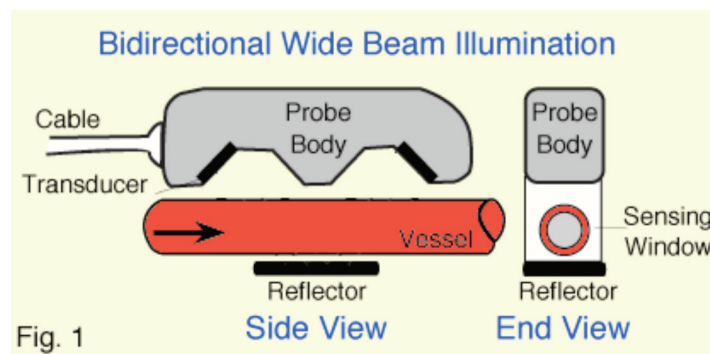
**Abbildung 19:** Hardwaresystem zur Druckmessung und digitalen Datenerfassung

#### 2.2.4.1.5 Regionale Blutflussmessung

Die Blutflüsse in der Arteria mesenterica cranialis, der Arteria hepatica propria und der Vena portae wurden mit Hilfe von Ultraschallflussmessköpfen (Transsonic Systems Inc., Ithaca, NY, USA), die perivaskulär platziert waren, gemessen (*Abbildung 20*). Die Größe der Flussköpfe wurde entsprechend des Gefäßkalibers gewählt. Die Ultraschallflussmessköpfe bestehen aus einem Sondengehäuse, das zwei Ultraschalltransducer beherbergt und einem fixierten akustischen Reflektor. Das Blutgefäß liegt im Messzustand zwischen den Transducern und dem Reflektor, der in der Mitte zwischen beiden Transducern positioniert ist (*Abbildung 21*).



**Abbildung 20:** Ultraschallflussmesskopf mit Konnektor



**Abbildung 21:** Funktionsprinzip und Darstellung der Winkelunabhängigkeit der Messmethode des Transit-Time Ultraschallflussmesskopfes

Wie aus der *Abbildung 21* hervorgeht, emittieren die Transducer Ultraschallsignale in zwei Schallrichtungen, die vom Reflektor zurückgeworfen werden. Die reflektierten Schallwellen werden durch die Transducer in ein elektrisches Signal konvertiert. Damit misst der Flussmesser bidirektional die Zeit, die die Ultraschallwelle via Gefäß und Reflektor benötigt, um von einem Transducer zum anderen zu gelangen. Die benötigte Zeit wird als Transit-Time (= Durchgangszeit)



bezeichnet. Die Differenz der integrierten Transitzeiten der bidirektionalen Ultraschallwellen ergibt eine Aussage über die Geschwindigkeit des durch das Gefäß strömenden Blutvolumens. Durch die Verwendung von zwei Schallrichtungen wird eine Unabhängigkeit vom rechtwinkligen Sitz der Sonde auf dem Gefäß erreicht. Da der Ultraschall den Blutstrom zweimal schneidet, wird die Durchlaufgeschwindigkeit des Schalls (Transit-Time) zweimal durch die Flussgeschwindigkeit des Blutes modifiziert. Für die Berechnung der Transit-Time wird die Summe beider Vektoren genutzt, wodurch eine Unabhängigkeit vom rechtwinkligen Sitz des Schallkopfes auf dem Gefäß erreicht wird. Entscheidend ist, dass das Blutgefäß 75 – 100 % des akustischen Fensters des Flussmesskopfes ausfüllt.

Die Registrierung und Darstellung der Messdaten erfolgte mit einem Blutflussmesser (Flowmeter T 208, Transsonic Systems Inc., Ithaca, NY, USA) und dem PO-NE-MAH®-Datenaufnahmesystem.

#### 2.2.4.1.6 Berechnete hämodynamische Parameter

Die folgenden hämodynamischen Parameter wurden aus den zuvor beschriebenen Messwerten mit Hilfe der aufgeführten Formeln berechnet:

- **Schlagvolumen (SV)**

$$SV \text{ (ml)} = \frac{HZV \text{ (l/min)}}{\text{Herzfrequenz (1/min)} \cdot 10^{-3}}$$

- **Totaler hepatischer Blutfluss (THBF)**

$$THBF \text{ (ml)} = HABF \text{ (ml)} + PVBF \text{ (ml)}$$

- **Fraktioneller hepatischer Blutfluß**

$$((THBF_i / CO_i) * 100) [\%]$$

- **Fraktioneller mesenterialer Blutfluß**

$$((SMABF_i / CO_i) * 100) [\%]$$

#### 2.2.4.2 Blutgasanalyse

Blutproben für die Blutgasanalysen wurden mit Hilfe von heparinisierten Spritzen abgenommen und sofort analysiert. Die Analyse der Blutproben erfolgte mit einem Blutgasautomaten ABL 615 (Radiometer Copenhagen, Kopenhagen, Dänemark). Mittels Elektroden und eines Photometers wurden die Hämoglobinkonzentration, der pH-Wert, der Sauerstoffpartialdruck ( $pO_2$ ) und der Kohlendioxidpartialdruck ( $pCO_2$ ) sowie die Sauerstoffsättigung des Hämoglobins bei einer Temperatur von 37 °C gemessen. Weitere Parameter, wie die Bikarbonatkonzentration und die Basenabweichungen (Baseexcess) wurden vom Gerät berechnet.

#### 2.2.4.3 Bestimmung von Sauerstoffangebot und -verbrauch

Die mit Hilfe der Blutgasanalysen aus den verschiedenen Gefäßprovinzen bestimmten laborchemischen Werte des Hämoglobingehaltes, der Sauerstoffsättigung und des Sauerstoffpartialdruckes, sowie die oben genannten hämodynamischen Werte, wurden als Grundlage zur Berechnung der folgenden Parameter benutzt:

##### - Sauerstoffgehalt im Blut:

- arteriell  $C_{\text{ont}O_{2\text{art}}} = (Hb_{\text{art}} \cdot SO_{2\text{art}} \cdot 1,34) + (pO_{2\text{art}} \cdot 0,0031)$
- gemischtvenös  $C_{\text{ont}O_{2\text{gv}}} = (Hb_{\text{gv}} \cdot SO_{2\text{gv}} \cdot 1,34) + (pO_{2\text{gv}} \cdot 0,0031)$
- portalvenös  $C_{\text{ont}O_{2\text{pv}}} = (Hb_{\text{pv}} \cdot SO_{2\text{pv}} \cdot 1,34) + (pO_{2\text{pv}} \cdot 0,0031)$
- mesenterialvenös  $C_{\text{ont}O_{2\text{mv}}} = (Hb_{\text{mv}} \cdot SO_{2\text{mv}} \cdot 1,34) + (pO_{2\text{mv}} \cdot 0,0031)$

##### - Sauerstoffangebot:

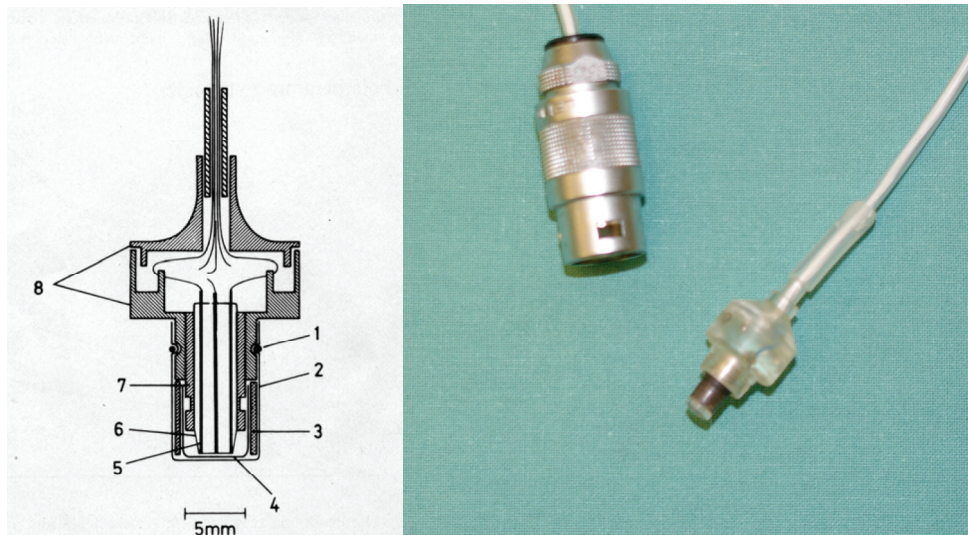
- systemisch  $DO_{2\text{sys}} = C_{\text{ont}O_{2\text{art}}} \cdot HZV \cdot 10$
- hepatisch  $DO_{2\text{hep}} = (C_{\text{ont}O_{2\text{art}}} \cdot HABF \cdot 10^{-2}) + (C_{\text{ont}O_{2\text{pv}}} \cdot PVBF \cdot 10^{-2})$
- intestinal  $DO_{2\text{mes}} = C_{\text{ont}O_{2\text{art}}} \cdot SMABF \cdot 10^{-2}$

##### - Sauerstoffverbrauch:

- systemisch  $VO_{2\text{sys}} = (C_{\text{ont}O_{2\text{art}}} - C_{\text{ont}O_{2\text{gv}}}) \cdot HZV$
- hepatisch  $VO_{2\text{hep}} = ((C_{\text{ont}O_{2\text{art}}} - C_{\text{ont}O_{2\text{hv}}}) \cdot HABF \cdot 10^{-2}) + ((C_{\text{ont}O_{2\text{pv}}} - C_{\text{ont}O_{2\text{hv}}}) \cdot PVBF \cdot 10^{-2})$
- intestinal  $VO_{2\text{mes}} = ((C_{\text{ont}O_{2\text{art}}} - C_{\text{ont}O_{2\text{mv}}}) \cdot SMABF \cdot 10^{-2})$

#### 2.2.4.4 Gewebesauerstoffpartialdruck-Messung

Die Messung der Oberflächensauerstoffpartialdrücke ( $tpO_2$ ) von Leber, sowie Serosa und Mukosa des Dünndarmes erfolgte unter Verwendung einer Mehrdrahtoberflächenelektrode (Sauerstoff-8-Kanalelektrode, Firma Eschweiler, Kiel, Deutschland) nach der Methode von Kessler und Lübbers (Kessler, Höper et al. 1976; Lübbers 1977; Spiegel and Bunte 1985).



1 O-Ring 2 Teflon Membran 3 Cuprophane-Haltering 4 Cuprophane Membran 5 15µm Platin-Kathode  
6 Glaskörper 7 Ag/AgCl-Anode 8 Elektrodengehäuse

**Abbildung 22:** Mehrdrahtoberflächenelektrode nach Kessler/Lübbers

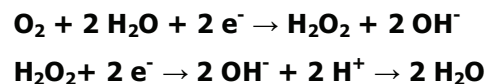
Die Messelektrode (Abbildung 22) besteht aus 8 Platindrähten mit einem Durchmesser von je 15 µm, welche zirkulär in einen Glaszylinder in einem Abstand von jeweils ca. 500 µm eingeschmolzen sind. Hierdurch wird eine Isolierung der einzelnen Platindrähte erreicht. Ein um den Glaszylinder gelegter Silberchloridring dient als Bezugsanode.

Als Elektrolytmedium dient eine 0,2 molare Kaliumchloridlösung, die mit einer 12 µm dicken, semipermeablen Cuprophanmembran (Trolab Medizintechnik, Schwabach, Deutschland) abgeschlossen wird. Die gesamte Elektrode wird zum Schutz gegen Proteinverunreinigungen mit einer 12 µm starken Teflonmembran, die luftblasenfrei über den gesamten Messkopf gelegt und mit einem Gummiring gesichert wird, überzogen, so dass das System wasserdicht, aber durchlässig für Sauerstoff bleibt. Der Elektrodenaufbau entspricht dem einer Clark-Elektrode (Clark, Wolf et al. 1953).

Die Mehrdrahtoberflächenelektrode ist durch folgende Kenndaten charakterisiert (Sinagowitz 1977):

Gewicht	1,2 g
Auflagefläche	1,8 cm <sup>2</sup>
Auflagedruck	0,7 g/cm <sup>2</sup>
Anzahl der Messdrähte	8
Durchmesser des Messdrahtes	15 µm
Polarisationsspannung	-700 mV
Reduktionsstrom/100 mmHg pO <sub>2</sub>	1-2 µA
Hemisphärischer Einzugsbereich	20-25 µm
Rohempfindlichkeit	3-4 %
Einstellzeit T <sub>95</sub>	3-4 s

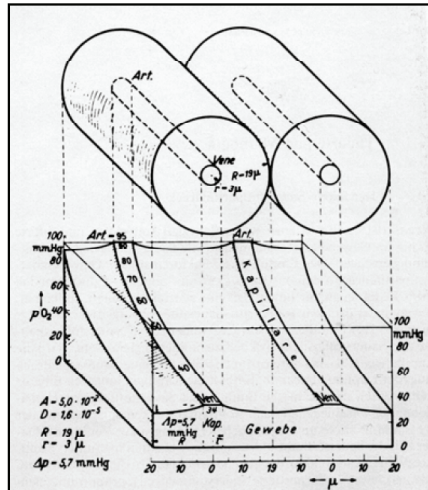
Die der Sauerstoffpartialdruckmessung zugrunde liegende Redoxreaktion lässt sich wie folgt beschreiben:



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, das heißt, dass die Stromspannungskurve (Polarogramm) mit ihrer elektrodenspezifischen geeigneten Polarisationsspannung ein polarographisches Plateau erreicht hat. In der Regel liegt diese Polarisationsspannung bei -600 bis -900 mV, bei den benutzten Elektroden bei -700 mV. Dies bedeutet, dass Messungen im Bereich des Plateaus ermöglichen, anhand des zusätzlich benötigten Reduktionsstromes ein lineares Verhältnis von gemessenem Stromfluss und Sauerstoffpartialdruck an der Geweboberfläche zu haben (Spiegel, Hauss et al. 1987).

Da an der Geweboberfläche lokale pO<sub>2</sub>-Unterschiede bestehen, wie sie zum Beispiel durch den Gradienten von der arteriellen zur venösen Seite einer Kapillare entstehen (*Abbildung 23*), sind eine Vielzahl von Messungen notwendig, um repräsentative Werte für die Gewebeoxygenierung zu erhalten. Dies geschah in den Versuchen durch Aufnahme von wenigstens 200 Messwerten an 8 verschiedenen Stellen der Organoberfläche.

Der **Krogh'sche Zylinder** stellt den Sauerstoffpartialdruckabfall quer zur Kapillare für einen zylindrischen Versorgungsraum, wie er für die Leber, die Serosa und die Mukosa angenommen werden kann, dar. Dies veranschaulicht weshalb zur korrekten Messung des Gewebesauerstoffpartialdrucks über 200 Messungen an 8 verschiedenen Stellen des Gewebes durchzuführen sind.



**Abbildung 23:** Sauerstoffpartialdruckgefälle im Krogh'schen Zylinder

Die Elektroden wurden für jeden Versuch neu präpariert und durch eine Zweipunkteichung vor jedem Messstatus neu kalibriert. Die Kalibrationslösungen bestanden zum einen aus Luft-Sauerstoff (20,8 %), der durch ein temperiertes Wasserbad (Aqua destillata) perlte (*Abbildung 24*), so dass eine Temperatur von 37°C erreicht wurde, zum anderen aus Natriumdithionidlösung (Radiometer Copenhagen, Kopenhagen, Dänemark), die als Null-Lösung einen Sauerstoffpartialdruck von 0 mmHg aufweist.



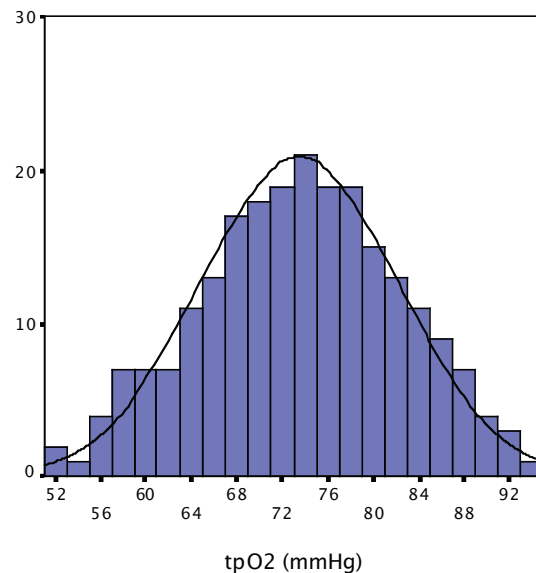
**Abbildung 24:** Kalibrationszylinder des  $pO_2$ -Meßsystems

Der aktuelle Luftdruck wurde jeweils vor Versuchsbeginn vom Barometer des Blutgasmessgerätes abgelesen und in das Programm zur Kalibrierung der  $pO_2$ -Sonden eingegeben.

Um eine optimale, von der Umgebungsluft unabhängige Messung zu gewährleisten, wurde die Elektrode mit Hilfe eines exakt angepassten Aufsetzhütchens, welches von einem Gummiblättchen umgeben war, auf die Leber-, Serosa- bzw. Mukosaoberfläche aufgesetzt.

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

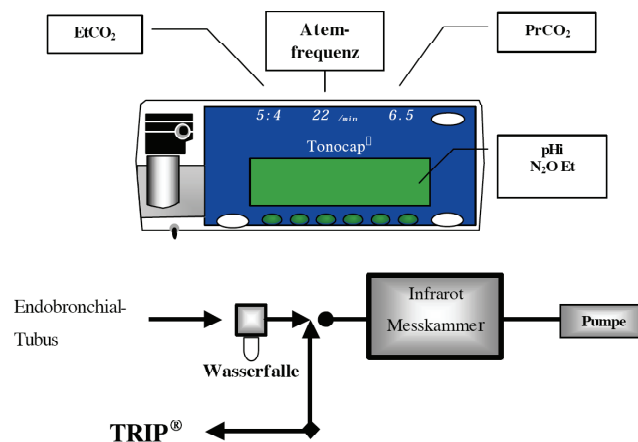
Die Mittelwerte dieser Daten spiegeln nicht nur den Oberflächensauerstoffpartialdruck des Gewebes wieder sondern die gesamte Gewebeoxygenierung. Jeder gemessene Partialdruck ist das Nettoergebnis aus der Gewebesauerstoffversorgung und dem Sauerstoffverbrauch im Gewebe (Nylander, Lund et al. 1983). Ein Beispiel-Histogramm der Leber unter Normalbedingungen (Normoxie, keine Intervention) findet sich in *Abbildung 25*.



**Abbildung 25:** Exemplarische Darstellung eines Gewebe- $pO_2$ -Histogrammes der Leber

#### 2.2.4.5 Messung des intestinalen mukosalen Kohlendioxidpartialdrucks

Der interstinale mukosale Kohlendioxidpartialdruck ( $piCO_2$ ) wurde tonometrisch mit Hilfe des TONOCAP™-Systems bestimmt. Zum tonometrischen System gehören ein Kapnometer (Tonocap-200, Datex, Helsinki, Finnland) (*Abbildung 26*) und eine Tonometrie-Sonde (*Abbildung 27*) die intraluminal in das Jejunum gelegt wurde.



**Abbildung 26:** Tonometrie-Meßgerät (Tonocap®) und vereinfachtes Messprinzip



**Abbildung 27:** Tonometriesonde (Trip®)

Die Sonde besteht aus einem gasundurchlässigen Kunststoffkatheter, an dessen Ende sich ein semipermeabler Ballon befindet, der mit Luft gefüllt wird. Für den Messvorgang wird automatisiert, alle 10 Minuten, die Luft aus dem Ballon aspiriert, der darin enthaltene  $\text{piCO}_2$  photometrisch bestimmt und das aspirierte Gasgemisch anschließend wieder in den Ballon zurückgegeben, so dass die Äquilibration zwischen dem intestinalen Kohlendioxidpartialdruck und dem Partialdruck im Gasgemisch des Ballons fortgesetzt wird.

Das Prinzip der Messung beruht auf dem tonometrischen Messprinzip, wonach sich die Partialdrücke von Gasen, wie Sauerstoff und Kohlendioxid ( $\text{CO}_2$ ), in Hohlorganen mit den Gasspannungen in dem umgebenden Gewebe äquilibrieren (Bergofsky 1964; Dawson, Trenchard et al. 1965). Innerhalb eines bestimmten Zeitraumes diffundiert  $\text{CO}_2$  durch die Mukosa des Darmes und äquilibriert mit dem Milieu des Darmlumens sowie der Luft im Ballon des Katheters. Voraussetzung dafür ist, dass der Ballon der Mukosa dicht anliegt. Der intraluminale  $\text{CO}_2$  Partialdruck entspricht dann dem der oberflächlichen Mukosaschicht.

#### 2.2.4.6 Bestimmung der Indocyaningrün-Plasmaverschwinderate

Als ein Maß für die Klärfunktion der Leber lässt sich die Plasmaverschwinderate (disappearance rate) von Indocyaningrün ( $\text{PDR}_{\text{ICG}}$  in %/min) aus dem durch die hepatische Elimination bedingten Abfall der Farbstoffkonzentration zwischen dem Durchmischungszeitpunkt und 240 Sekunden nach der intravenösen Injektion ermitteln. Die Plasmaverschwinderate von Indocyaningrün wird folgendermaßen berechnet:

$$\text{PDR} = \frac{100 \cdot \ln 2}{t_{1/2}}$$

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

Die Plasmaverschwinderate gibt an, wie viel Prozent des injizierten Indocyaningrüns initial pro Minute infolge hepatischer Elimination aus dem zirkulierenden Blut verschwinden. Primärer Verteilungsraum für Indocyaningrün ist das aktiv zirkulierende Blutvolumen, welches mit dem



totalen Blutvolumen erfasst wird. Da auch die Leberperfusion indirekt abhängig vom Blutvolumen ist, wird bei unterschiedlichen Blutvolumina die Plasmaverschwinderate verschieden ausfallen, obwohl die hepatische Indocyaningrün-Eliminationsleistung gleich ist.

#### 2.2.4.7 Bestimmung von Parametern der Klinischen Chemie

Alle Parameter der klinischen Chemie wurden nach Standardmethoden bestimmt. Laktat- und Glukosebestimmungen erfolgten mit dem ABL 615 Autoanalyzer (Radiometer Copenhagen, Kopenhagen, Dänemark).

Für die Bestimmung der Transaminasenkonzentrationen im Serum wurde das Blut zu den entsprechenden Messzeitpunkten aus den im Methodikteil aufgeführten Gefäßprovinzen entnommen und sofort bei 4 °C und 4000 U/min 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 (Komm. Direktor: Dr. med. P. Kohlschein) der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock.

### 2.3 Modelletablierung zur Induktion des Akuten Lungenversagens

In den Untersuchungsabschnitten III und IV wurde ein akutes Lungenversagen durch die zentralvenöse Injektion von Ölsäure induziert (Schuster 1994; Iber, Roesner *et al.* 2007). Zur Vermeidung einer Hypoxie wurden vor Beginn dieser Prozedur die inspiratorische Sauerstoffkonzentration auf 50% und ein positiv end-expiratorischer Druck von 8 cm H<sub>2</sub>O eingestellt. Zur Applikation wurden 0,08 ml/kg KG (durchschnittlich 2,8 ml) Ölsäure in 3 ml Glukose 5% aufgelöst. Anschließend wurde in zwei über einen Drei-Wegehahn verbundenen Spritzen durch intensives Mischen eine Emulsion hergestellt. Diese wurde in repetitiven Dosen von 8 x 0,5 ml über einen Zeitraum von 30 Minuten appliziert. Zielparameter der Repetitionsintervalle waren der mittlere pulmonalarterielle Druck (Verdopplung des MPAP) und der arterielle Sauerstoffpartialdruck, sowie ein PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>-Quotient unter 300 mmHg. Weitere kleinere Injektionen bis zur Gesamtmenge von 5,8 ml erfolgten innerhalb von weiteren 90 Minuten, so dass nach insgesamt 2 Stunden das Vollbild des akuten Lungenversagens, charakterisiert durch einen reduzierten Oxygenierungsindex (paO<sub>2</sub>/fiO<sub>2</sub> < 300 mmHg) und einer Abnahme der Compliance des respiratorischen Systems um über 30% (Iber, Roesner *et al.* 2007).

## **2.4 Experimentelles Protokoll**

Die vorgelegten Arbeiten gliedern sich in insgesamt 4 Untersuchungsabschnitte.

### **Untersuchungsabschnitt I**

In diesem Abschnitt wurden die Auswirkungen der mechanischen PEEP-Beatmung mit und ohne ITBV-gesteuerte Volumentherapie auf die Perfusion und Oxygenierung von Leber und Dünndarm bei Tieren mit normaler Lungencompliance untersucht.

### **Untersuchungsabschnitt II**

In diesem Abschnitt wurde der Nachweis der grundsätzlichen Stabilität des gewählten Modells über die Zeit bei Tieren mit normaler Lungencompliance überprüft.

### **Untersuchungsabschnitt III**

In Untersuchungsabschnitt III wurde das Modell der reduzierten Lungencompliance (Akutes Lungenversagen) etabliert und die Stabilität dieses pathophysiologischen Modells über die Zeit nachgewiesen.

### **Untersuchungsabschnitt IV**

In Abschnitt IV wurden die Auswirkungen der mechanischen PEEP-Beatmung mit und ohne ITBV-gesteuerte Volumentherapie auf die Perfusion und Oxygenierung von Leber und Dünndarm bei Tieren mit reduzierter Lungencompliance untersucht.

#### **2.4.1 Untersuchungsabschnitt I**

*Auswirkungen der kontrollierten PEEP-Beatmung mit und ohne ITBV-gesteuerter Volumentherapie auf die Perfusion und Oxygenierung von Leber und Dünndarm bei Tieren mit normaler Lungencompliance*

Diese Untersuchung wurde an insgesamt 20 Tieren durchgeführt, die in 2 Gruppen eingeteilt wurden (Basis, n=9; ITBV, n=11). In beiden Gruppen erfolgte die unter 3.2.3 beschriebene Präparation, die durchschnittlich 120-150 Minuten dauerte. Nach Abschluss der Präparation erfolgte eine Ruhephase von 120 Minuten, in der keine Manipulationen vorgenommen wurden, um eine Erholung von präparationsbedingten Effekten zu ermöglichen.

Unter einer Beatmung mit einem PEEP von 0 cmH<sub>2</sub>O und einer FiO<sub>2</sub> von 21% wurden dann für alle unter 3.2.4 beschriebenen Parameter die Ausgangsmesswerte erhoben. Im Anschluss daran wurde in den Gruppen 1 (n=9) und 2 (n=11) der PEEP um 5 cmH<sub>2</sub>O erhöht und zu jedem PEEP-Niveau (5, 10, 15, 20 cmH<sub>2</sub>O) wurden nach einer Äquilibrationdauer von 60 Minuten alle unter

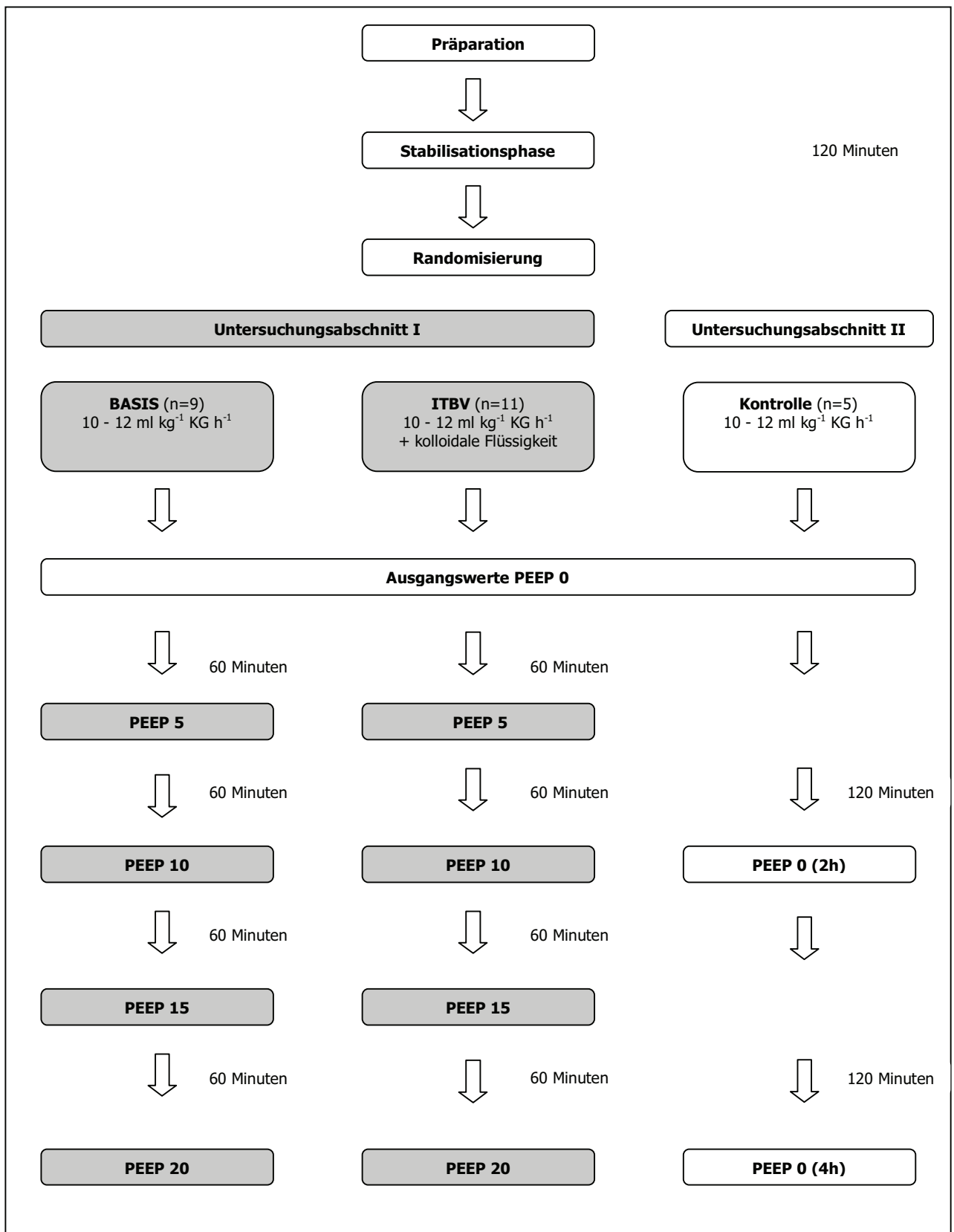
Ausgangsbedingungen gemessenen Parameter erneut bestimmt. Während der stufenweisen Erhöhung des PEEP-Niveaus erfolgte in Gruppe 1 (BASIS) die Fortführung der Basisinfusion mit 12 ml/kg/h kristalloider Vollelektrolytlösung, während in Gruppe 2 (ITBV) zusätzlich zu dieser kristalloiden Lösung genau soviel kolloidale Infusionslösung (HAES-Steril, Fresenius-Kabi, Bad Homburg v.d.H., Deutschland) appliziert wurde, wie zur Aufrechterhaltung des ITBV auf Ausgangsniveau notwendig war.

#### 2.4.2 Untersuchungsabschnitt II

##### *Stabilität des Modells bei Tieren mit normaler Lungencompliance*

In diesem Untersuchungsabschnitt wurde die Stabilität des gewählten Großtiermodells über die Zeit überprüft. Die Untersuchungstiere (n=5) wurden wie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.3 beschrieben anästhesiert und instrumentiert. Nach Beendigung aller Präparationsmaßnahmen schloss sich die Ruhephase an. Nach Messung der Ausgangswerte bis zum Versuchsende erfolgten dann mit Ausnahme der Basisflüssigkeitssubstitution keine weiteren Interventionen. Die Messung aller Untersuchungsparameter erfolgte zum Ausgangszeitpunkt und nach 2 beziehungsweise 4 Stunden.

Das experimentelle Protokoll der Untersuchungsabschnitte I und II ist zur Verdeutlichung in *Abbildung 28* graphisch dargestellt.



**Abbildung 28:** Schematische Darstellung des Experimentellen Protokoll der Untersuchungsabschnitte I+II.

### 2.4.3 Untersuchungsabschnitt III

#### *Modelletablierung der reduzierten Lungencompliance (des akuten Lungenversagens)*

Ziel dieses Untersuchungsabschnitts war es, ein stabiles Modell eines akuten Lungenversagen (ALI) zu etablieren, an dem perspektivisch (Untersuchungsabschnitt IV) die Auswirkungen einer mechanischen PEEP-Beatmung mit und ohne ITBV-gesteuerter Volumengabe auf die Perfusion und Oxygenierung von Leber und Dünndarm untersucht werden konnten.

Dieser Untersuchungsabschnitt wurde an 7 Tieren durchgeführt. Das initiale Vorgehen (Prämedikation, Narkoseeinleitung, Präparation und Ruhephase) war identisch zu dem der Untersuchungsabschnitte I und II. Nach Beendigung der Ruhephase wurden die  $\text{FiO}_2$  auf 0.5 und der PEEP auf 8 cm  $\text{H}_2\text{O}$  erhöht, und das akute Lungenversagen wurde wie in Abschnitt 3.3 beschrieben induziert. Nach Erreichen stabiler Ausgangsbedingungen (nach ~120 Minuten) unter ALI wurden über einen Zeitraum von weiteren 180 Minuten alle 60 Minuten die unter Ausgangsbedingungen gemessenen Parameter ohne weitere Veränderung der atmmechanischen Parameter erhoben (*Abbildung 30*).

Um das gewählte Modell des akuten Lungenversagens nicht nur funktionell (anhand des  $\text{paO}_2/\text{fiO}_2$ -Quotienten), sondern auch morphologisch zu validieren wurde in dieser Untersuchungsgruppe eine Computertomografie des Thorax am Ende der 4-stündigen Beobachtungsphase durchgeführt (*Abbildung 29*).



**Abb. 29.** Computertomografie in endexpiratorischer Pause bei einem PEEP von 8 cm $\text{H}_2\text{O}$  eines Untersuchungstieres mit reduzierter Lungencompliance (im akuten Lungenversagen).

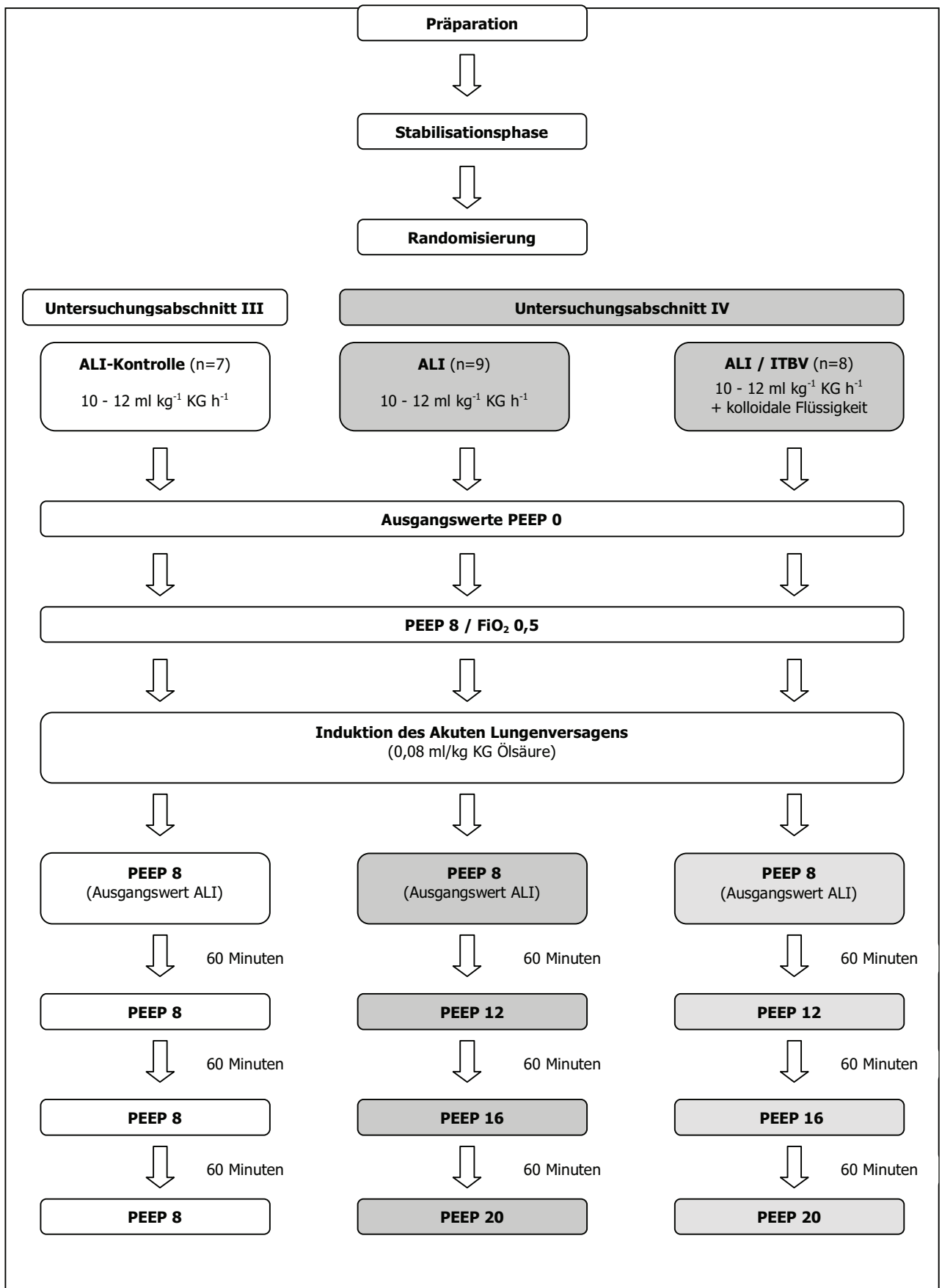
#### 2.4.4 Untersuchungsabschnitt IV

##### *Auswirkungen der mechanischen PEEP-Beatmung mit und ohne ITBV-gesteuerte Volumentherapie auf die Perfusion und Oxygenierung von Leber und Dünndarm bei Tieren mit reduzierter Lungencompliance*

Diese Untersuchung wurde an insgesamt 17 Tieren durchgeführt, die in 2 Gruppen eingeteilt wurden (ALI-BASIS n=9, ALI-ITBV n=8, ein Tier musste aufgrund einer Pneumonie von der Auswertung ausgeschlossen werden). In beiden Gruppen erfolgte die unter 3.2.3 beschriebene Präparation, die durchschnittlich 120-150 Minuten dauerte. Nach Abschluss der Präparation erfolgte eine Ruhephase von 120 Minuten, in der keine Manipulationen vorgenommen wurden, um eine Erholung von präparationsbedingten Effekten zu ermöglichen.

Unter einer Beatmung mit einem PEEP von 0 cmH<sub>2</sub>O und einer FiO<sub>2</sub> von 0.21 wurden dann für alle unter 3.2.4 beschriebenen Parameter die Ausgangsmesswerte erhoben. Im Anschluss daran wurde die FiO<sub>2</sub> auf 0.5 und der PEEP auf 8 cm H<sub>2</sub>O erhöht und das akute Lungenversagen wie unter 3.3 beschrieben induziert. Nach 90 Minuten erfolgte die Bestimmung aller Parameter (Ausgangsmessung für die ALI-Gruppen). Anschließend erfolgte stündlich eine stufenweise Erhöhung des PEEP um 4 cm H<sub>2</sub>O bis 20 cm H<sub>2</sub>O (8, 12, 16, 20 cmH<sub>2</sub>O). Parallel zur Erhöhung des PEEP-Niveaus erfolgte in Gruppe 1 (ALI-BASIS) die Fortführung der Basisinfusion mit 12 ml/kg/h kristalloider Vollelektrolytlösung, während in Gruppe 2 (ALI-ITBV) zusätzlich zu dieser kristalloiden Lösung genau soviel kolloidale Infusionslösung (HAES-Steril, Fresenius-Kabi, Bad Homburg v.d.H., Deutschland) appliziert wurde, wie zur Aufrechterhaltung des ITBV auf Ausgangsniveau notwendig war. Alle eingangs gemessenen Werte wurden jeweils 60 Minuten nach Änderung des PEEP-Niveaus bestimmt.

Das experimentelle Protokoll der Untersuchungsabschnitte III und VI ist in *Abbildung 30* graphisch illustriert.



**Abbildung 30:** Schematische Darstellung des Versuchsablaufs der Untersuchungsabschnitte III+IV.



## **2.5 Datenverarbeitung und Statistische Verfahren**

Die Aufarbeitung der Daten erfolgte auf einem Apple® Powerbook G4 und PowerMac G5. Sämtliche deskriptiven Auswertungen erfolgten mit dem Softwarepaket JMP® Version 5.1 (SAS, Cary, NC, USA). Die deskriptive Darstellung aller Daten erfolgte als Median mit Interquartilen (25%-75%). Auf Unterschiede zwischen unterschiedlichen Messzeitpunkten innerhalb einer Gruppe (verbundene Stichprobe) wurden mit dem Friedmann-Test gefolgt vom Rang-Summen-Test nach Wilcoxon untersucht. Unterschiede zwischen den Gruppen innerhalb der verschiedenen Untersuchungsabschnitte zu gleichen Messzeitpunkten (unverbundene Stichprobe) wurden mittels des Mann-Whitney-Test überprüft. Abschließend erfolgte die Korrektur nach Bonferroni. Die vergleichende Statistik wurde nur in und zwischen Gruppen eines Untersuchungsabschnittes durchgeführt. Die graphische Aufarbeitung erfolgt mit dem Programmpaket SPSS® Version 13 für MacOS X® (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). Die Darstellung erfolgte als Boxplot mit Median, Interquartilbereich und 10-90% Perzentilen.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Untersuchungsabschnitt I

*Auswirkungen der kontrollierten PEEP-Beatmung mit und ohne ITBV-gesteuerter Volumentherapie auf die Perfusion und Oxygenierung von Leber und Dünndarm bei Tieren mit normaler Lungencompliance*

Die Ergebnisse zur systemischen Hämodynamik und Oxygenierung sind in *Tabelle 2* und den *Abbildungen 31 und 32* dargestellt, die Daten zu Hämodynamik und Oxygenierung der Leber in *Tabelle 3* und den *Abbildungen 33 und 34*, die des Dünndarms in *Tabelle 4* und den *Abbildungen 35 und 36*. Die Beatmungsparameter sind in *Tabelle 5* aufgeführt. Die Parameter beider Untersuchungsgruppen waren zum Ausgangsmesszeitpunkt identisch.

##### 3.1.1 Systemische Hämodynamik und O<sub>2</sub>-Bilanz

###### Gruppe 1, Basisflüssigkeitstherapie (BASIS)

Unter Erhöhung des PEEP kam es ab PEEP<sub>10</sub> zu einem Abfall von arteriellem Blutdruck und Herzzeitvolumen. Die Herzfrequenz war über den gesamten Untersuchungszeitraum konstant. Mittlerer pulmonalarterieller Blutdruck, sowie die rechts- und linksventrikulären Füllungsdrücke (ZVD und PCWP) zeigten einen progredienten Anstieg unter Erhöhung des PEEP, der ab PEEP<sub>15</sub> für den MPAP respektive ab PEEP<sub>10</sub> für die Füllungsdrücke statistisch gegenüber PEEP<sub>0</sub> signifikant war. Das totale Blutvolumen und der arterielle Hämoglobinwert blieben konstant, das intrathorakale Blutvolumen fiel ab PEEP<sub>15</sub> ab. Das systemische Sauerstoffangebot war ab PEEP<sub>10</sub> eingeschränkt und ab PEEP<sub>15</sub> vermindert. Die systemische Sauerstoffaufnahme blieb über den gesamten Untersuchungszeitraum unverändert.

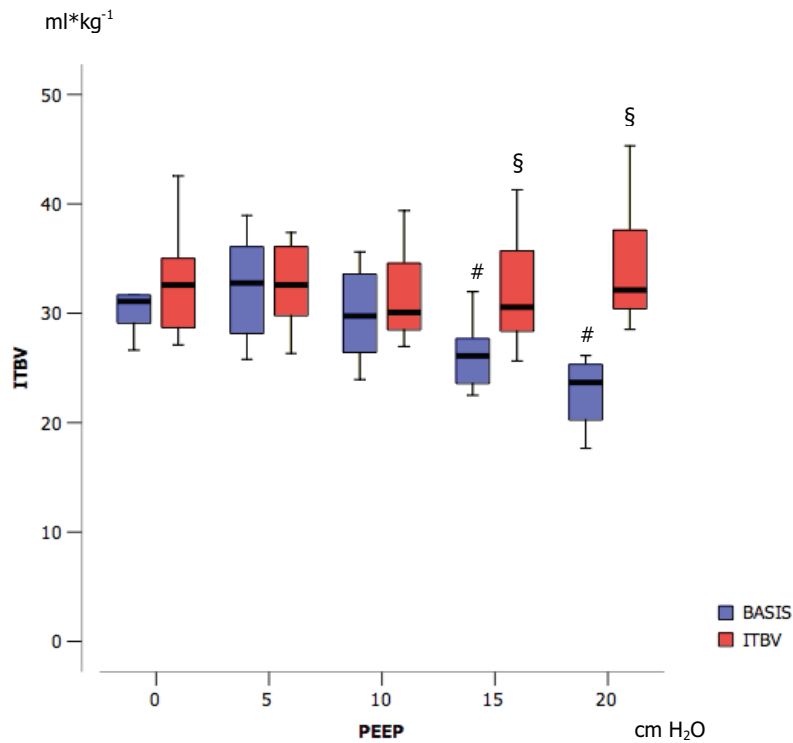
###### Gruppe 2, ITBV-gesteuerte Flüssigkeitstherapie (ITBV)

Mittlerer arterieller Blutdruck und Herzzeitvolumen blieben über den gesamten Untersuchungszeitraum auf Ausgangsniveau und waren ab PEEP<sub>10</sub> höher als in der Basisflüssigkeitsgruppe (BASIS). Die Herzfrequenz zeigte keine Veränderungen über den Untersuchungszeitraum. Das ITBV war entsprechend dem Untersuchungsprotokoll bis PEEP<sub>20</sub> konstant gehalten worden. Das totale Blutvolumen stieg ab PEEP<sub>15</sub> an. Mittlerer pulmonalarterieller Blutdruck, sowie die kardialen Füllungsdrücke zeigten ab PEEP<sub>10</sub> einen Anstieg. Dieser war für die Füllungsdrücke tendenziell, für den mittleren pulmonalarteriellen Blutdruck signifikant höher als in der Basisflüssigkeitsgruppe.

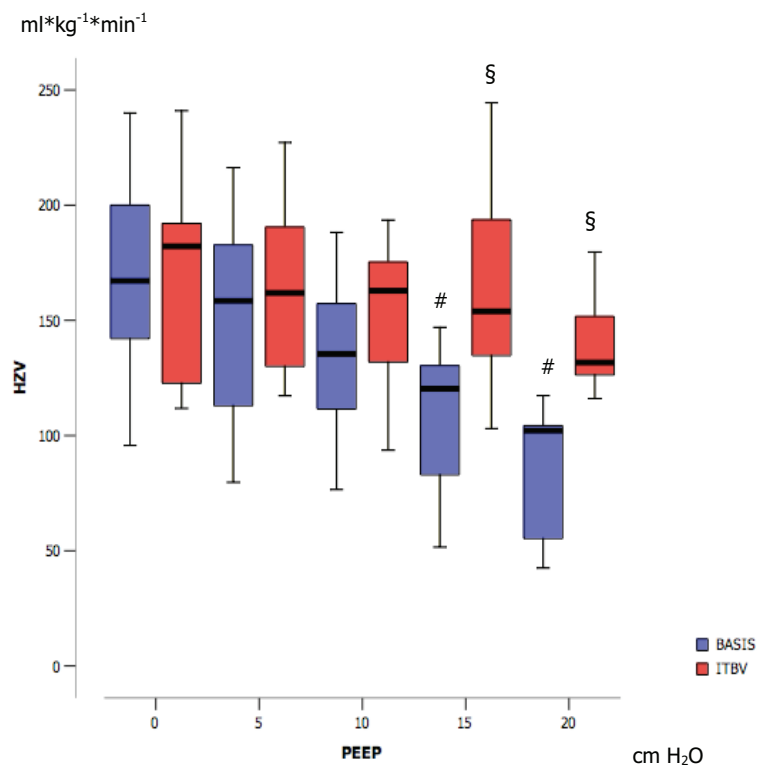
*(Sämtliche Parameter sind in Tab. 2, Abb. 31 u. 32 dargestellt).*

**Tabelle 2. Untersuchungsabschnitt I - Systemische Hämodynamik und O<sub>2</sub>-Bilanz.** Ergebnisse dargestellt als Median mit 25-75% Interquartilbereich. # = p<0,05 vs. PEEP<sub>0</sub> der gleichen Gruppe, § = p<0,05 zwischen den Gruppen zum gleichen Messzeitpunkt.

	BASIS n=9					ITBV n=11				
	0	5	10	15	20	0	5	10	15	20
<b>PEEP</b> (cm H <sub>2</sub> O)										
<b>MAP</b> (mmHg)	86 (80-92)	83 (71-94)	82 (72-85)	71 # (65-81)	66 # (58-74)	96 (81-112)	97 (80-107)	103 § (83-107)	109 § (91-119)	104 § (88-131)
<b>Herzfrequenz</b> (min <sup>-1</sup> )	116 (110-125)	114 (102-120)	107 (105-117)	109 (96-118)	118 (107-142)	105 (94-118)	105 (102-112)	104 (94-112)	103 (95-110)	106 (97-114)
<b>TBV</b> (ml*kg <sup>-1</sup> )	87 (78-95)	80 (76-115)	86 (74-105)	84 (75-101)	80 (75-83)	93 (82-103)	97 (80-113)	103 (84-110)	110 # § (99-125)	110 # § (91-132)
<b>GEDV</b> (ml*kg <sup>-1</sup> )	24 (20-29)	22 (19-25)	22 (17-24)	18 # (17-22)	15 # (13-19)	22 (20-24)	22 (20-25)	22 (20-23)	21 § (19-24)	24 § (20-28)
<b>EVLW</b> (ml*kg <sup>-1</sup> )	6,8 (4,8-9,3)	6,1 (3,7-9,2)	5,9 (2,6-6,9)	5,0 (3,6-6,6)	4,5 (4,5-7,3)	5,1 (4,2-5,6)	4,9 (4,0-5,4)	4,9 (2,2-6,7)	5,2 (3,3-6,2)	4,6 (2,3-6,9)
<b>MPAP</b> (mmHg)	20 (18-23)	22 (17-24)	23 (21-26)	24 # (22-26)	26 # (22-27)	20 (18-23)	23 (21-24)	25 # (22-26)	27 # § (26-30)	30 # § (28-33)
<b>ZVD</b> (mmHg)	6 (4-8)	7 (5-9)	9 # (8-10)	11 # (9-13)	13 # (11-15)	6 (4-9)	8 (5-10)	11 # (9-13)	13 # (11-14)	15 # (14-18)
<b>PCWP</b> (mmHg)	7 (5-8)	7 (6-11)	10 # (9-12)	11 # (10-13)	14 # (12-16)	8 (5-9)	9 (7-10)	11 # (9-13)	14 # (11-15)	16 # (14-17)
<b>DO<sub>2</sub> systemisch</b> (ml*kg <sup>-1</sup> *min <sup>-1</sup> )	16,7 (12,0-20,1)	15,6 (10,8-16,7)	11,5 (8,2-14,8)	10,1 # (7,9-13,0)	9,2 # (6,5-11,8)	16,7 (13,4-18,3)	15,2 (12,2-19,4)	14,1 (10,2-16,9)	13,3 § (11,3-17,8)	11,8 # § (10,4-13,7)
<b>VO<sub>2</sub> systemisch</b> (ml*kg <sup>-1</sup> *min <sup>-1</sup> )	3,9 (2,8-4,6)	3,8 (3,0-4,4)	4,1 (2,8-4,5)	4,3 (3,7-4,9)	4,9 (3,9-5,5)	4,1 (3,2-5,3)	4,1 (3,6-4,8)	4,3 (4,0-5,0)	4,6 (4,2-5,2)	4,2 (3,7-4,8)
<b>Arterieller Hb</b> (mg*dl <sup>-1</sup> )	7,6 (6,5-8,0)	7,3 (6,7-8,1)	6,9 (6,2-7,7)	7,1 (6,7-8,4)	8,0 (7,2-8,9)	7,9 (6,5-8,6)	7,6 (6,7-8,1)	6,9 (6,2-7,7)	6,8 (6,2-7,3)	6,7 # § (5,8-6,9)



**Abbildung 31: Untersuchungsabschnitt I – Intrathorakales Blutvolumen (ITBV) in  $[\text{ml}/\text{kg KG}]$**  unter Erhöhung des PEEP in der Basisflüssigkeitsgruppe (BASIS) und der ITBV-gesteuerten Flüssigkeitsgruppe (ITBV). # =  $p < 0,05$  vs.  $\text{PEEP}_0$  der gleichen Gruppe, § =  $p < 0,05$  zwischen den Gruppen zum gleichen Messzeitpunkt.



**Abbildung 32: Untersuchungsabschnitt I – Herzzeitvolumen (HZV) in  $[\text{ml}/\text{kg KG} \cdot \text{min}^{-1}]$**  unter Erhöhung des PEEP in der Basisflüssigkeitsgruppe (BASIS) und der ITBV-gesteuerten Flüssigkeitsgruppe (ITBV). # =  $p < 0,05$  vs.  $\text{PEEP}_0$  der gleichen Gruppe, § =  $p < 0,05$  zwischen den Gruppen zum gleichen Messzeitpunkt.

Das systemische Sauerstoffangebot blieb bis PEEP<sub>15</sub> konstant, erst bei PEEP<sub>20</sub> zeigte sich ein Abfall gegenüber dem Ausgangsniveau. Ab PEEP<sub>15</sub> war das systemische Sauerstoffangebot höher als in der Basisflüssigkeitsgruppe. Die Sauerstoffaufnahme des Gesamtorganismus war über den gesamten Untersuchungszeitraum unverändert, der arterielle Hämoglobinwert zeigte zum Ende des Untersuchungszeitraumes bei PEEP<sub>20</sub> einen Abfall, sowohl gegenüber dem Ausgangswert als auch dem Wert unter PEEP<sub>20</sub> in der Basisflüssigkeitsgruppe.

### 3.1.2 Hämodynamik, Oxygenierung und Funktion der Leber

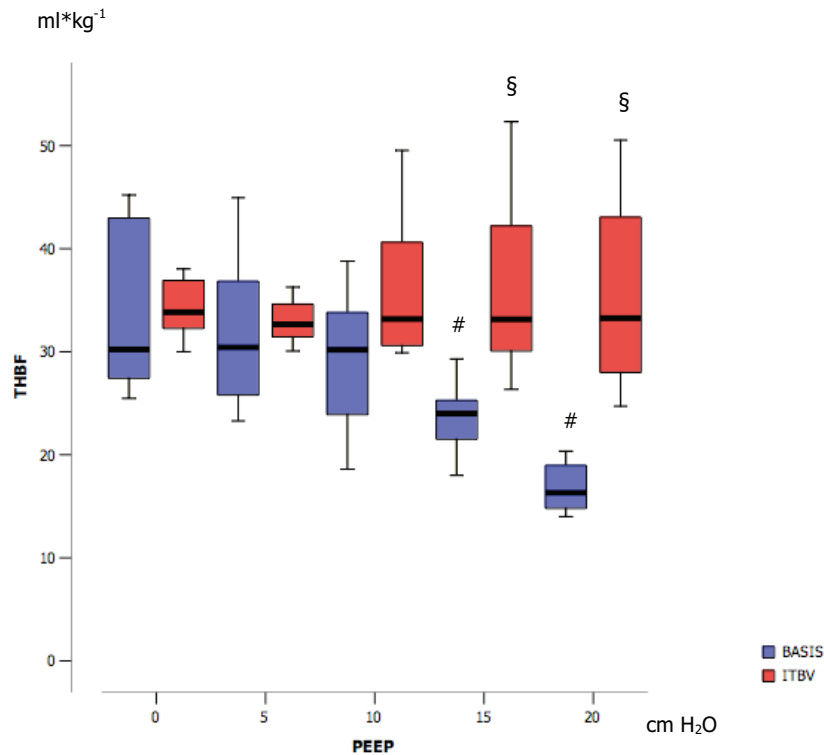
#### Gruppe 1, Basisflüssigkeitstherapie (BASIS)

Die leberarterielle Perfusion fiel bereits ab PEEP<sub>5</sub> mit jeder weiteren PEEP-Erhöhung ab, und war unter PEEP<sub>20</sub> nur noch bei knapp 50 % des Ausgangswertes. Die portalvenöse Perfusion war ab PEEP<sub>15</sub> vermindert. In der Addition beider Blutflüsse zur Lebergesamtdurchblutung zeigte sich ein Abfall ab PEEP<sub>15</sub>. Dabei war der fraktionelle Anteil der Lebergesamtdurchblutung am gesamten Herzzeitvolumen über den gesamten Untersuchungszeitraum unverändert. Die portal- und lebervenösen Druckwerte stiegen mit jeder weiteren PEEP-Erhöhung kontinuierlich an, ab PEEP<sub>15</sub> wurde dieser Effekt signifikant. Das Sauerstoffangebot zur Leber sank unter Erhöhung des PEEP dramatisch auf die Hälfte des Ausgangswertes ab. Der Sauerstoffverbrauch der Leber blieb über den gesamten Untersuchungszeitraum unverändert. Die lebervenöse Sauerstoffsättigung fiel auf 19% und damit auf weniger als 1/3 des Ausgangswertes ab. Der mittlere Gewebesauerstoffpartialdruck an der Leberoberfläche fiel ab PEEP<sub>15</sub> signifikant ab. Glukoseproduktion, Laktataufnahme und Plasmaverschwinderate des Indocyaningrün der Leber waren nicht eingeschränkt. Ebenso waren die Transaminasen AST und ALT ohne Veränderung zu den Ausgangswerten.

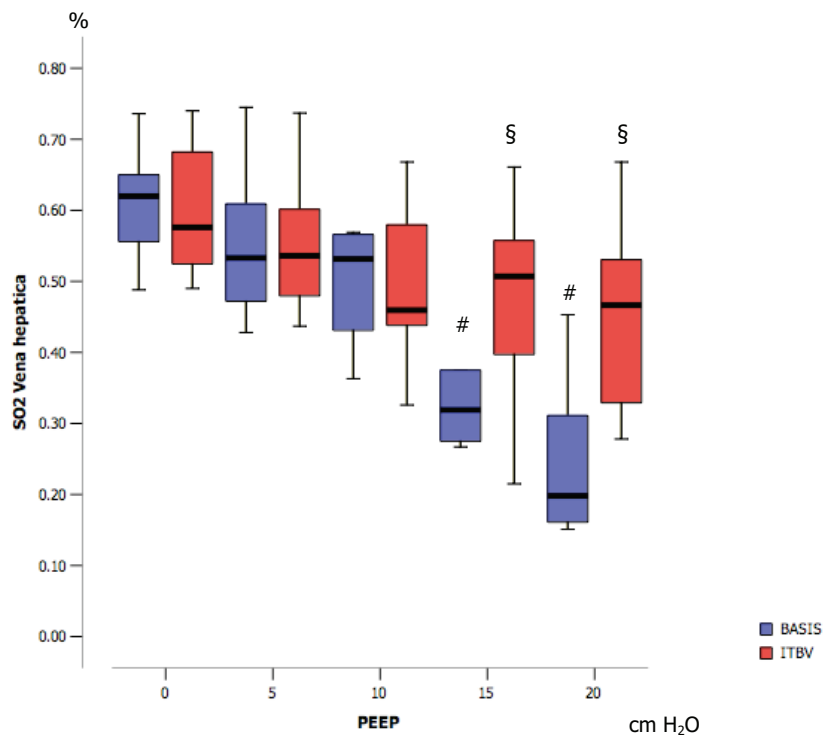
#### Gruppe 2, ITBV-gesteuerte Flüssigkeitstherapie (ITBV)

Im Gegensatz zur BASIS-Gruppe waren die leberarterielle und portalvenöse, und damit Lebergesamtdurchblutung über den gesamten Untersuchungszeitraum unverändert. Ebenso der fraktionelle Anteil am Herzzeitvolumen. Auch in dieser Gruppe kam es zu einem kontinuierlichen Anstieg der portal- und lebervenösen Druckwerte unter Erhöhung des PEEP, der ab PEEP<sub>10</sub> signifikant war. Sauerstoffangebot und –aufnahme der Leber, sowie Extraktion, lebervenöse Sauerstoffsättigung und Gewebeoberflächen-pO<sub>2</sub> der Leber waren über den gesamten Untersuchungszeitraum unverändert. Glukoseproduktion, Laktataufnahme und Plasmaverschwinderate des Indocyaningrün der Leber waren nicht eingeschränkt. Ebenso waren die Transaminasen AST und ALT ohne Veränderung zu den Ausgangswerten.

*(Sämtliche Parameter sind in Tab. 3, Abb. 33 u. 34 dargestellt).*



**Abbildung 33: Untersuchungsabschnitt I – Total hepatischer Blutfluss (THBF) in [ml/kg KG] unter Erhöhung des PEEP in der Basisflüssigkeitsgruppe (BASIS) und der ITBV-gesteuerten Flüssigkeitsgruppe (ITBV).** # =  $p < 0,05$  vs.  $PEEP_0$  der gleichen Gruppe, § =  $p < 0,05$  zwischen den Gruppen zum gleichen Messzeitpunkt.



**Abbildung 34: Untersuchungsabschnitt I – Lebervenenöse Sauerstoffsättigung in [%] unter Erhöhung des PEEP in der Basisflüssigkeitsgruppe (BASIS) und der ITBV-gesteuerten Flüssigkeitsgruppe (ITBV).** # =  $p < 0,05$  vs.  $PEEP_0$  der gleichen Gruppe, § =  $p < 0,05$  zwischen den Gruppen zum gleichen Messzeitpunkt.

**Tabelle 3. Untersuchungsabschnitt I - Hämodynamik und Oxygenierung der Leber.** Ergebnisse dargestellt als Median mit 25-75% Interquartilbereich. # =  $p < 0,05$  vs. PEEP0 der gleichen Gruppe, § =  $p < 0,05$  zwischen den Gruppen zum gleichen Messzeitpunkt.

	BASIS n=9					ITBV n=11				
	0	5	10	15	20	0	5	10	15	20
<b>PEEP</b> (cm H <sub>2</sub> O)										
<b>Blutfluß Art. hepatica</b> (ml*kg <sup>-1</sup> *min <sup>-1</sup> )	<b>4,0</b> (2,8-4,4)	<b>3,0 #</b> (2,0-4,1)	<b>2,4 #</b> (1,6-3,3)	<b>2,3 #</b> (1,2-2,9)	<b>1,9 #</b> (0,8-2,2)	<b>5,4</b> (3,5-7,3)	<b>5,4 §</b> (4,0-7,0)	<b>4,7 §</b> (3,6-6,7)	<b>4,7 §</b> (3,5-5,7)	<b>4,5 §</b> (3,0-7,4)
<b>Blutfluß V. portae</b> (ml*kg <sup>-1</sup> *min <sup>-1</sup> )	<b>29</b> (23-39)	<b>28</b> (22-37)	<b>29</b> (21-33)	<b>23 #</b> (18-24)	<b>15 #</b> (13-18)	<b>29</b> (25-32)	<b>28</b> (26-29)	<b>29</b> (26-34)	<b>28 §</b> (25-38)	<b>28 §</b> (23-36)
<b>Fraktioneller hepatischer Blutfluß</b> (%)	<b>20</b> (15-28)	<b>21</b> (15-34)	<b>21</b> (15-34)	<b>22</b> (16-35)	<b>24</b> (14-29)	<b>22</b> (19-25)	<b>22</b> (16-26)	<b>24</b> (19-29)	<b>22</b> (16-31)	<b>26</b> (19-31)
<b>Portalvenöser Druck</b> (mmHg)	<b>5,0</b> (3,8-6,9)	<b>6,2</b> (5,1-8,8)	<b>7,4</b> (6,1-9,2)	<b>8,0 #</b> (7,9-9,8)	<b>9,5 #</b> (8,7-11,4)	<b>6,0</b> (5,0-7,5)	<b>7,0</b> (6,1-8,0)	<b>7,8 #</b> (7,1-8,9)	<b>10,0 #§</b> (9,1-10,9)	<b>11,9 #§</b> (10,4-12,8)
<b>Lebervenöser Druck</b> (mmHg)	<b>4,0</b> (3,0-4,5)	<b>4,9</b> (3,2-6,0)	<b>6,0</b> (3,9-6,8)	<b>6,5 #</b> (5,1-7,3)	<b>7,3 #</b> (6,9-8,5)	<b>4,2</b> (3,3-5,0)	<b>4,7</b> (4,4-5,5)	<b>6,0 #</b> (5,2-6,5)	<b>7,1 #§</b> (6,8-8,0)	<b>8,9 #§</b> (7,9-9,6)
<b>DO<sub>2</sub> Leber</b> (ml*min <sup>-1</sup> )	<b>75</b> (58-116)	<b>63</b> (52-111)	<b>58</b> (52-95)	<b>47 #</b> (45-65)	<b>38 #</b> (33-48)	<b>89</b> (75-115)	<b>86</b> (71-102)	<b>83</b> (65-91)	<b>81 §</b> (57-101)	<b>77 §</b> (62-110)
<b>VO<sub>2</sub> Leber</b> (ml*min <sup>-1</sup> )	<b>19</b> (11-27)	<b>21</b> (10-29)	<b>22</b> (14-26)	<b>27</b> (19-33)	<b>24</b> (16-31)	<b>23</b> (18-30)	<b>27</b> (22-31)	<b>26</b> (25-34)	<b>30</b> (27-35)	<b>27</b> (26-36)
<b>Laktataufnahme</b> (µmol*min <sup>-1</sup> )	<b>187</b> (96-405)	<b>127</b> (60-211)	<b>303</b> (59-391)	<b>402</b> (219-542)	<b>291</b> (214-559)	<b>196</b> (84-411)	<b>227</b> (124-438)	<b>317</b> (213-418)	<b>360</b> (257-489)	<b>333</b> (229-402)
<b>Glukoseproduktion</b> (µmol*min <sup>-1</sup> )	<b>377</b> (265-488)	<b>295</b> (146-476)	<b>278</b> (211-380)	<b>371</b> (211-451)	<b>486</b> (253-502)	<b>260</b> (189-445)	<b>206</b> (94-369)	<b>261</b> (178-307)	<b>257</b> (94-350)	<b>309</b> (178-371)
<b>PDRig (%)</b>	<b>15</b> (9-22)	<b>16</b> (11-20)	<b>17</b> (12-22)	<b>20</b> (15-23)	<b>18</b> (14-23)	<b>18</b> (15-21)	<b>20</b> (18-22)	<b>22</b> (17-26)	<b>23</b> (19-26)	<b>24</b> (19-28)
<b>AST</b> (U*l <sup>-1</sup> )	<b>28</b> (18-36)	<b>38</b> (26-45)	<b>33</b> (25-37)	<b>26</b> (21-29)	<b>28</b> (21-40)	<b>32</b> (26-36)	<b>31</b> (25-34)	<b>28</b> (24-40)	<b>27</b> (25-33)	<b>32</b> (25-39)
<b>ALT</b> (U* <sup>-1</sup> )	<b>20</b> (9-35)	<b>22</b> (19-34)	<b>19</b> (14-33)	<b>17</b> (13-31)	<b>18</b> (14-36)	<b>24</b> (14-41)	<b>20</b> (16-39)	<b>21</b> (15-29)	<b>19</b> (14-27)	<b>18</b> (12-24)
<b>tpO<sub>2</sub></b> (mmHg)	<b>72</b> (69-77)	<b>73</b> (63-80)	<b>62</b> (57-82)	<b>56 #</b> (54-74)	<b>53 #</b> (42-65)	<b>73</b> (56-83)	<b>72</b> (57-76)	<b>69</b> (59-77)	<b>70 §</b> (65-76)	<b>66 §</b> (60-72)



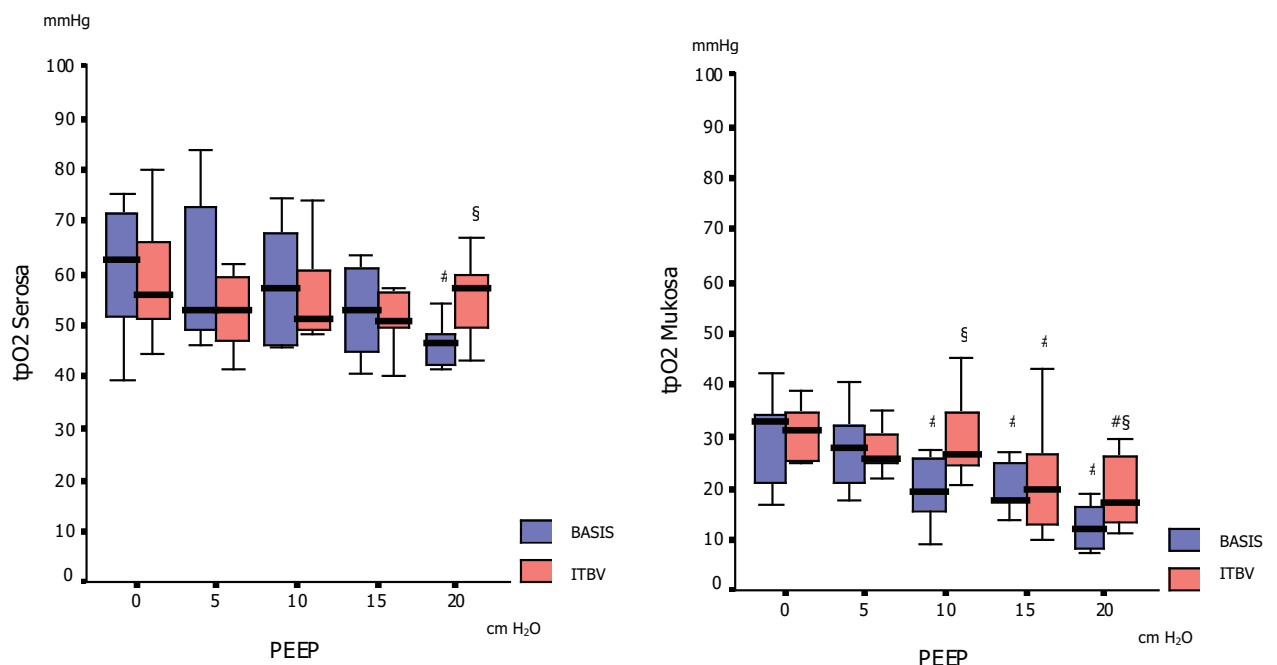
### 3.1.3 Hämodynamik und Oxygenierung des Dünndarms

#### Gruppe 1, Basisflüssigkeitstherapie (BASIS)

Die mesenterialarterielle Perfusion war ab PEEP<sub>15</sub> reduziert, ab dem gleichen PEEP-Niveau stieg der mesenterialvenöse Druck an. Das Sauerstoffangebot an den Dünndarm war bei fallender Tendenz ab PEEP<sub>10</sub> bei PEEP<sub>20</sub> signifikant auf 60% des Ausgangswertes reduziert, die Sauerstoffaufnahme des Dünndarms blieb über den gesamten Untersuchungsverlauf auf dem Ausgangsniveau. Ebenso zeigten sich keine Veränderungen des intestinalen pCO<sub>2</sub> und der arterio-intestinalen CO<sub>2</sub>-Differenz. Der Gewebeoberflächen-pO<sub>2</sub> der Serosa war ab PEEP<sub>20</sub> signifikant reduziert, der Mukosa jedoch bereits ab PEEP<sub>10</sub> (Abb. 34 und 35).

#### Gruppe 2, ITBV-gesteuerte Flüssigkeitstherapie (ITBV)

Die mesenterialarterielle Perfusion war über den gesamten Untersuchungsablauf bis PEEP<sub>20</sub> nicht eingeschränkt. Der mesenterialvenöse Druck stieg bereits ab PEEP<sub>10</sub> signifikant an. Sauerstoffangebot und -aufnahme des Dünndarms, sowie intestinales CO<sub>2</sub> und die intestinalarterielle CO<sub>2</sub>-Differenz waren über den kompletten Untersuchungszeitraum unverändert. Der Gewebesauerstoffpartialdruck der Serosa blieb bis PEEP<sub>20</sub> unverändert, dagegen zeigte der Gewebesauerstoffpartialdruck der Mukosa ab PEEP<sub>15</sub> einen signifikanten Abfall gegenüber dem Ausgangswert, jedoch war er signifikant höher als in Gruppe 1, wo er bereits ab PEEP<sub>10</sub> zu einem signifikanten Abfall kam. (Sämtliche Parameter sind in Tab. 4, Abb. 35 u. 36 dargestellt).



**Abbildungen 35 und 36: Untersuchungsabschnitt I – Gewebesauerstoffpartialdruck (tpO<sub>2</sub>) in [mmHg] von intestinaler Serosa und Mukosa unter Erhöhung des PEEP in der Basisflüssigkeitsgruppe (BASIS) und der ITBV-gesteuerten Flüssigkeitsgruppe (ITBV).** Darstellung der Verteilung der Medianwerte. # = p<0,05 vs. PEEP<sub>0</sub> der gleichen Gruppe, § = p<0,05 zwischen den Gruppen zum gleichen Messzeitpunkt.

**Tabelle 4. Untersuchungsabschnitt I - Hämodynamik und Oxygenierung des Dünndarms.**  
 Ergebnisse dargestellt als Median mit 25-75% Interquartilbereich. # =  $p < 0,05$  vs.  $PEEP_0$  der gleichen Gruppe,  
 $\S$  =  $p < 0,05$  zwischen den Gruppen zum gleichen Messzeitpunkt.

	BASIS n=9					ITBV n=11				
	0	5	10	15	20	0	5	10	15	20
<b>PEEP</b> (cm H <sub>2</sub> O)										
<b>Blutfluß Art. mesenterica sup.</b> (ml*min <sup>-1</sup> *kg <sup>-1</sup> )	19 (15-21)	17 (14-21)	18 (15-21)	15 # (12-19)	12 # (10-14)	19 (18-21)	18 (16-23)	20 (15-25)	20 § (18-24)	20 § (18-21)
<b>Mesenterial-venöser Druck</b> (mmHg)	9 (6-12)	10 (8-13)	11 (9-15)	13 # (10-15)	14 # (13-17)	10 (8-11)	11 (10-13)	13 # (12-15)	16 # § (15-18)	18 # § (17-20)
<b>DO<sub>2</sub> Dünndarm</b> (ml*min <sup>-1</sup> )	61 (44-69)	54 (44-64)	55 (41-62)	48 (45-54)	44 # (38-47)	65 (52-67)	61 (45-72)	57 (45-69)	62 (41-72)	55 § (42-60)
<b>VO<sub>2</sub> Dünndarm</b> (ml*min <sup>-1</sup> )	21 (13-24)	21 (18-23)	17 (13-21)	18 (16-20)	23 (19-27)	18 (13-22)	17 (14-21)	18 (12-17)	17 (12-23)	16 (14-21)
<b>piCO<sub>2</sub></b> (kPa)	5,6 (4,9-6,7)	5,7 (5,1-7,1)	6,5 (5,6-7,0)	6,5 (5,5-6,9)	6,7 (6,0-7,1)	6,6 (6,5-7,5)	7,0 (6,4-7,8)	6,5 (6,0-7,8)	6,7 (6,2-7,8)	6,4 (6,0-7,6)
<b>Intestinal-arterielle CO<sub>2</sub> Differenz</b> (kPa)	1,2 (0,3-1,6)	1,1 (0,3-1,9)	1,7 (0,8-2,1)	2,0 (0,8-2,2)	2,2 (1,4-2,6)	1,9 (0,7-2,5)	2,1 (1,0-2,9)	1,9 (1,2-3,2)	2,2 (1,4-3,0)	1,5 (1,2-3,0)

### 3.1.4 Parameter des respiratorischen Systems

Atemzugvolumina und Atemfrequenz wurden in beiden Gruppen über den gesamten Untersuchungszeitraum durch entsprechende Adaptation des  $P_{\text{insp}}$  konstant gehalten. Entsprechend dem Studienprotokoll wurde der PEEP pro Messzeitpunkt um 5 cmH<sub>2</sub>O erhöht, was konsekutiv zu einer signifikanten Zunahme von mittlerem Atemwegsdruck und Plateaudruck führte. Die Lungencompliance (gemessen als statische Compliance des respiratorischen Systems) war darunter unverändert. Zur Aufrechterhaltung des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks im gewünschten normoxischen Bereich von 12- 15 kPa waren die Beatmung mit einer  $\text{FiO}_2$  von 0.29 (unter  $\text{PEEP}_0$ ) bis zu einer reduzierten  $\text{FiO}_2$  von 0.21 ( $\text{PEEP}_{20}$ ) erforderlich. Hierunter konnte der  $\text{paO}_2$  im Zielbereich gehalten werden. Gleiches galt für den arteriellen Kohlendioxidpartialdruck. Sämtliche auf regionaler Ebene beobachteten Veränderungen der regionalen Sauerstoffbilanz oder regionaler  $\text{pCO}_2$ -Werte waren somit nicht durch systemische Veränderungen beeinflusst.

*(Alle beschriebenen Parameter sind in Tab. 5 dargestellt).*

**Tabelle 5. Untersuchungsabschnitt I - Respiratorische Parameter.** Ergebnisse dargestellt als Median mit 25-75% Interquartilbereich. # =  $p < 0,05$  vs.  $PEEP_0$  der gleichen Gruppe, § =  $p < 0,05$  zwischen den Gruppen zum gleichen Messzeitpunkt.

	BASIS n=9					ITBV n=11				
	0	5	10	15	20	0	5	10	15	20
<b>PEEP</b> (cm H <sub>2</sub> O)										
<b>Atemzugvolumen</b> (ml*kg <sup>-1</sup> )	11,9 (10,4-12,2)	11,8 (10,3-12,0)	11,4 (10,6-12,3)	11,7 (10,5-12,3)	12,2 (10,7-12,5)	11,5 (10,2-12,5)	11,6 (10,2-12,2)	11,7 (10,2-12,4)	11,8 (11,0-12,4)	11,9 (10,6-12,3)
<b>Plateau Druck</b> (cm H <sub>2</sub> O)	15,9 (13,8-18,5)	20,0 # (18,3-23,1)	25,3 # (23,3-26,6)	29,9 # (28,7-31,0)	36,4 # (35,1-36,9)	16,0 (14,1-17,5)	20,7 # (18,5-22,0)	25,2 # (24,0-26,0)	30,0 # (29,0-31,5)	35,0 # (33,9-36,0)
<b>Mittlerer Atemwegsdruck</b> (cm H <sub>2</sub> O)	5,5 (4,3-6,0)	10,9 # (10,0-11,9)	15,4 # (14,6-15,9)	20,0 # (19,9-20,9)	25,7 # (25,2-26,3)	6,5 (6,3-7,4)	10,4 # (9,9-11,3)	15,1 # (14,8-15,6)	20,3 # (20,1-20,6)	25,3 # (24,6-25,5)
<b>Inspiratorische O<sub>2</sub>-Konzentration</b> (%)	29 (23-32)	24 (22-30)	23 (22-26)	22 (21-24)	22 (21-24)	25 (22-28)	25 (22-29)	23 (21-25)	23 (21-24)	22 (21-23)
<b>Statische Compliance</b> (ml*cm H <sub>2</sub> O <sup>-1</sup> )	22,9 (21,1-27,8)	25,9 (20,3-27,4)	26,0 (23,6-28,3)	26,0 (24,5-27,4)	24,2 (22,3-27,8)	21,9 (20,2-24,7)	21,9 (20,3-25,1)	23,0 (20,6-26,1)	22,7 (20,5-26,3)	23,3 (21,3-27,1)
<b>Atemfrequenz</b> (min <sup>-1</sup> )	19 (18-20)	19 (18-20)	19 (18-20)	19 (18-20)	19 (18-20)	19 (18-20)	19 (18-20)	19 (18-20)	19 (18-20)	19 (18-20)
<b>PaO<sub>2</sub></b> (kPa)	14,4 (12,7-15,1)	14,3 (13,0-15,4)	13,9 (13,6-15,8)	13,8 (13,1-15,3)	13,8 (13,6-14,9)	14,6 (13,6-16,8)	14,3 (13,4-15,7)	14,7 (13,3-15,4)	15,0 (13,2-16,0)	15,4 (14,6-16,5)
<b>PaCO<sub>2</sub></b> (kPa)	5,1 (4,5-5,4)	5,0 (4,5-5,3)	4,9 (4,5-5,2)	4,7 (4,6-5,1)	4,7 (4,4-5,0)	5,0 (4,7-5,5)	4,9 (4,7-5,1)	4,7 (4,5-5,0)	4,7 (4,5-5,1)	4,6 (4,5-5,0)

### 3.2 Untersuchungsabschnitt II

#### *Stabilität des Modells bei Tieren mit normaler Lungencompliance*

Insgesamt 5 Tiere mit einem medianen Gewicht von 34 kg (29-35kg) dienten der Überprüfung der grundsätzlichen Stabilität des gewählten Tiermodells mit normaler Lungencompliance.

Es wurden keine Interventionen durchgeführt und über den Untersuchungszeitraum von 4 Stunden erfolgten 3 Messungen (zum Zeitpunkt 0, 2 und 4 h) aller Parameter.

Die in den *Tabellen 6-9* aufgeführten Daten belegen, dass es zu keinen signifikanten Veränderungen zwischen den Ausgangswerten und den 2 und 4 Stunden danach erhobenen Messwerten kam.

#### 3.2.1 Systemische Hämodynamik

**Tabelle 6. Untersuchungsabschnitt II - Systemische Hämodynamik und O<sub>2</sub>-Bilanz.** Ergebnisse dargestellt als Median mit 25-75% Interquartilbereich. # =  $p < 0,05$  vs. PEEP<sub>0</sub> der gleichen Gruppe.

Zeit (h) PEEP (cmH <sub>2</sub> O)	Kontrolle n=5		
	0	2	4
	0	0	0
<b>MAP</b> (mmHg)	<b>98</b> (83-109)	<b>95</b> (81-109)	<b>104</b> (86-109)
<b>Herzzeitvolumen</b> (ml*kg <sup>-1</sup> *min <sup>-1</sup> )	<b>167</b> (137-170)	<b>149</b> (135-159)	<b>149</b> (133-158)
<b>Herzfrequenz</b> (min <sup>-1</sup> )	<b>120</b> (101-124)	<b>113</b> (92-126)	<b>117</b> (98-123)
<b>ITBV</b> (ml*kg <sup>-1</sup> )	<b>32</b> (28-37)	<b>33</b> (27-36)	<b>31</b> (27-34)
<b>TBV</b> (ml*kg <sup>-1</sup> )	<b>97</b> (79-114)	<b>96</b> (80-104)	<b>97</b> (75-106)
<b>EVLW</b> (ml*kg <sup>-1</sup> )	<b>6,1</b> (4,7-6,9)	<b>5,7</b> (5,4-8,5)	<b>5,0</b> (4,6-7,6)
<b>MPAP</b> (mmHg)	<b>18</b> (15-21)	<b>19</b> (16-21)	<b>19</b> (17-21)
<b>ZVD</b> (mmHg)	<b>4,7</b> (3,8-5,8)	<b>4,8</b> (3,2-5,5)	<b>4,6</b> (3,9-5,4)
<b>PCWP</b> (mmHg)	<b>6,5</b> (3,9-7,2)	<b>5,2</b> (3,3-6,3)	<b>5,0</b> (3,8-6,2)
<b>DO<sub>2</sub> systemisch</b> (ml*kg <sup>-1</sup> *min <sup>-1</sup> )	<b>16,4</b> (14,8-19,6)	<b>15,8</b> (12,6-19,2)	<b>17,4</b> (13,9-19,5)
<b>VO<sub>2</sub> systemisch</b> (ml*kg <sup>-1</sup> *min <sup>-1</sup> )	<b>4,8</b> (4,3-5,4)	<b>4,9</b> (4,5-6,5)	<b>5,2</b> (5,1-6,7)
<b>Arterieller Hb</b> (mg*dl <sup>-1</sup> )	<b>8,7</b> (6,6-9,9)	<b>7,9</b> (5,9-9,6)	<b>8,9</b> (7,3-9,7)

### 3.2.2 Hämodynamik und Oxygenierung der Leber

**Tabelle 7. Untersuchungsabschnitt II - Hämodynamik und Oxygenierung der Leber.** Ergebnisse dargestellt als Median mit 25-75% Interquartilbereich. # =  $p < 0,05$  vs.  $PEEP_0$  der gleichen Gruppe.

	Kontrolle n=5		
	Zeit (h) PEEP (cmH <sub>2</sub> O)	0 0	2 0
<b>Blutfluß Art. hepatica</b> (ml*kg <sup>-1</sup> *min <sup>-1</sup> )		<b>6,1</b> (4,9-8,5)	<b>6,9</b> (4,6-9,0)
<b>Blutfluß Vena portae</b> (ml*kg <sup>-1</sup> *min <sup>-1</sup> )		<b>30</b> (25-34)	<b>30</b> (24-36)
<b>Blutfluß Leber gesamt</b> (ml*kg <sup>-1</sup> *min <sup>-1</sup> )		<b>36</b> (33-40)	<b>37</b> (33-41)
<b>Fraktioneller hepatischer Blutfluß</b> (%)		<b>24</b> (22-25)	<b>25</b> (24-26)
<b>Portalvenöser Druck</b> (mmHg)		<b>4,2</b> (3,8-4,6)	<b>4,1</b> (3,3-4,3)
<b>Lebervenenöser Druck</b> (mmHg)		<b>3,3</b> (2,5-3,6)	<b>3,0</b> (2,3-4,1)
<b>DO<sub>2</sub> Leber</b> (ml*min <sup>-1</sup> )		<b>108</b> (81-122)	<b>104</b> (85-135)
<b>VO<sub>2</sub> Leber</b> (ml*min <sup>-1</sup> )		<b>28</b> (22-32)	<b>30</b> (29-37)
<b>SpO<sub>2</sub> lebervenös</b> (%)		<b>64</b> (41-69)	<b>59</b> (42-67)
<b>Laktataufnahme</b> (µmol*kg <sup>-1</sup> *min <sup>-1</sup> )		<b>16</b> (10-23)	<b>13</b> (7,7-15)
<b>Glukoseproduktion</b> (µmol*kg <sup>-1</sup> *min <sup>-1</sup> )		<b>15</b> (9,0-20)	<b>12</b> (11-21)
<b>PDR<sub>ICG</sub></b> (%)		<b>14</b> (8,5-23)	<b>13</b> (6,8-16)
<b>AST</b> (U*l <sup>-1</sup> )		<b>27</b> (25-41)	<b>28</b> (24-41)
<b>ALT</b> (U*l <sup>-1</sup> )		<b>46</b> (37-58)	<b>45</b> (32-62)
<b>tpO<sub>2</sub> Leber</b> (mmHg)		<b>67</b> (57-89)	<b>70</b> (58-101)

### 3.2.3 Hämodynamik und Oxygenierung des Dünndarms

**Tabelle 8. Untersuchungsabschnitt II - Hämodynamik und Oxygenierung des Dünndarms.**  
Ergebnisse dargestellt als Median mit 25-75% Interquartilbereich. # =  $p < 0,05$  vs.  $PEEP_0$  der gleichen Gruppe.

Zeit (h) PEEP (cmH <sub>2</sub> O)	Kontrolle n=5		
	0	2	4
	0	0	0
<b>Blutfluß Art. mesenterica sup.</b> (ml*kg <sup>-1</sup> *min <sup>-1</sup> )	<b>19</b> (12-23)	<b>16</b> (12-22)	<b>20</b> (12-26)
<b>Fraktioneller mesenterialer Blutfluß</b> (%)	<b>11</b> (9-14)	<b>11</b> (9-14)	<b>14</b> (9-16)
<b>Mesenterialvenöser Druck</b> (mmHg)	<b>9,0</b> (7,9-12)	<b>10</b> (7,9-14)	<b>9,4</b> (8,3-13)
<b>DO<sub>2</sub> Dünndarm</b> (ml*min <sup>-1</sup> )	<b>59</b> (48-77)	<b>57</b> (45-78)	<b>62</b> (53-93)
<b>VO<sub>2</sub> Dünndarm</b> (ml*min <sup>-1</sup> )	<b>22</b> (12-28)	<b>19</b> (12-29)	<b>20</b> (15-22)
<b>piCO<sub>2</sub></b> (kPa)	<b>7,7</b> (7,4-8,3)	<b>7,3</b> (7,1-8,8)	<b>7,0</b> (6,5-8,1)
<b>Intestinal-arterielle CO<sub>2</sub>-Differenz</b> (kPa)	<b>2,9</b> (2,3-3,1)	<b>2,3</b> (2,2-3,2)	<b>2,1</b> (1,7-2,9)
<b>tpO<sub>2</sub> Serosa</b> (mmHg)	<b>55</b> (43-80)	<b>67</b> (47-81)	<b>56</b> (45-71)
<b>tpO<sub>2</sub> Mukosa</b> (mmHg)	<b>29</b> (23-30)	<b>29</b> (26-36)	<b>24</b> (21-28)

### 3.2.4 Parameter des respiratorischen Systems

**Tabelle 9. Untersuchungsabschnitt II - Respiratorische Parameter.** Ergebnisse dargestellt als Median mit 25-75% Interquartilbereich. # =  $p < 0,05$  vs.  $PEEP_0$  der gleichen Gruppe.

Zeit (h) PEEP (cmH <sub>2</sub> O)	Kontrolle n=5		
	0	2	4
	0	0	0
<b>Atemzugvolumen</b> (ml*kg <sup>-1</sup> )	<b>10,2</b> (9,8-11,8)	<b>9,8</b> (9,7-10,1)	<b>10,1</b> (9,6-11,0)
<b>Plateau Druck</b> (cm H <sub>2</sub> O)	<b>16,5</b> (15,6-21,6)	<b>16,9</b> (15,4-20,8)	<b>16,2</b> (15,2-21,7)
<b>Mittlerer Atemwegsdruck</b> (cm H <sub>2</sub> O)	<b>8,4</b> (7,9-9,3)	<b>8,4</b> (7,9-9,1)	<b>7,9</b> (7,8-9,8)
<b>Inspiratorische O<sub>2</sub>-Konzentration</b> (%)	<b>24</b> (22-25)	<b>24</b> (22-26)	<b>24</b> (22-26)
<b>Statische Compliance</b> (ml*cm H <sub>2</sub> O <sup>-1</sup> )	<b>21,9</b> (16,5-23,5)	<b>20,8</b> (16,9-21,8)	<b>21,7</b> (16,2-22,2)
<b>Atemfrequenz</b> (min <sup>-1</sup> )	<b>21</b> (20-21)	<b>21</b> (20-22)	<b>21</b> (20-21)
<b>PaO<sub>2</sub></b> (mmHg)	<b>96</b> (90-99)	<b>94</b> (89-96)	<b>86</b> (83-98)
<b>PaCO<sub>2</sub></b> (mmHg)	<b>37</b> (35-40)	<b>38</b> (36-42)	<b>37</b> (35-40)
<b>PaO<sub>2</sub>/fiO<sub>2</sub></b> (mmHg)	<b>412</b> (387-420)	<b>376</b> (371-435)	<b>379</b> (358-407)



### 3.3 Untersuchungsabschnitt III

#### *Modelletablierung der reduzierten Lungencompliance (des Akuten Lungenversagens)*

Ziel dieses Untersuchungsabschnitts war es, ein stabiles Modell eines akuten Lungenversagens (ALI) zu etablieren, an dem perspektivisch in Untersuchungsabschnitt IV die Auswirkungen einer mechanischen PEEP-Beatmung mit und ohne ITBV-gesteuerter Volumengabe auf die Perfusion und Oxygenierung von Leber und Dünndarm untersucht werden konnten.

Aufgrund der überragenden Bedeutung für das weitere perspektivische Vorgehen werden in diesem Abschnitt zuerst die Auswirkungen des ölsäure-induzierten Lungenversagens auf das respiratorische System und im Anschluss die Auswirkungen auf Hämodynamik und Oxygenierung beschrieben.

Die Beatmungsparameter sind in *Tabelle 10* aufgeführt, in den *Abbildungen 37 und 38* ist das morphologische Korrelat des Akuten Lungenversagen exemplarisch anhand eines CT-Scans dargestellt. Die Ergebnisse zur systemischen Hämodynamik und Oxygenierung sind in *Tabelle 11* und *Abbildung 39* dargestellt, die Daten zu Hämodynamik und Oxygenierung der Leber in *Tabelle 12*, die des Dünndarms in *Tabelle 13*.

#### 3.3.1 Parameter des respiratorischen Systems

Mit Induktion des ALI wurde bei allen Tieren der PEEP auf 8 cm H<sub>2</sub>O und die FiO<sub>2</sub> auf 0.5 erhöht. Hierunter konnten nach initial einmaliger Adaptation des inspiratorischen Druckniveaus und geringer Erhöhung der FiO<sub>2</sub> nach 3 Stunden durch entsprechende Adaptation des P<sub>insp</sub> das Atemzugvolumen, die Atemfrequenz und der arterielle Sauerstoffpartialdruck im Zielbereich konstant gehalten werden. Der arterielle Kohlendioxidpartialdruck stieg innerhalb des Normbereichs signifikant an. Es kam darunter jedoch zu keiner Veränderung des Säure-Basenhaushaltes. Der paO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>-Quotient (sog. Horowitzindex) fiel auf Werte unter 200 mmHg ab. Die statische Compliance des respiratorischen Systems zeigte eine signifikante Abnahme auf 70% des Ausgangswertes. Über den gesamten Untersuchungsverlauf zeigten sich keine weiteren Veränderungen der beschriebenen Werte nach Induktion des akuten Lungenversagens.

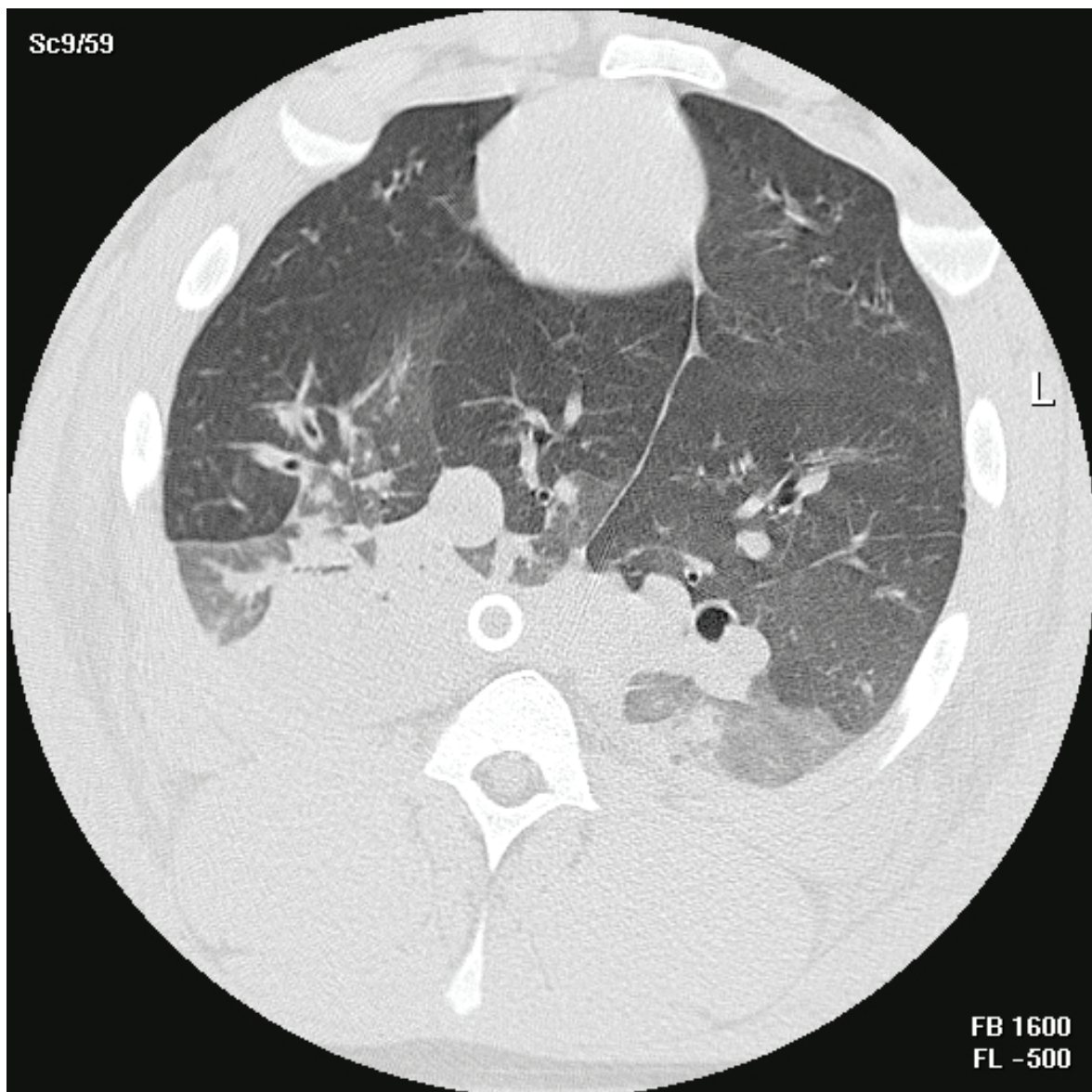
**Tabelle 10. Untersuchungsabschnitt III - Respiratorische Parameter.** Ergebnisse dargestellt als Median mit 25-75% Interquartilbereich. # =  $p < 0,05$  vs.  $PEEP_0$  der gleichen Gruppe, + =  $p < 0,05$  vs.  $PEEP_8$  (resp. 2 h) der gleichen Gruppe.

Zeit (h) PEEP (cmH <sub>2</sub> O)	ALI-Kontrolle n=7				
	0 0	ALI 8	ALI 1h 8	ALI 2h 8	ALI 3h 8
<b>Atemzugvolumen</b> (ml*kg <sup>-1</sup> )	<b>11,0</b> (9,9-11,4)	<b>11,4</b> (9,9-12,4)	<b>11,8</b> (9,5-12,0)	<b>11,9</b> (9,7-12,3)	<b>11,9</b> (9,6-12,6)
<b>Plateau Druck</b> (cm H <sub>2</sub> O)	<b>17</b> (16-19)	<b>30 #</b> (29-37)	<b>32 #</b> (28-39)	<b>35 #</b> (32-41)	<b>34 #</b> (31-42)
<b>Mittlerer Atemwegsdruck</b> (cm H <sub>2</sub> O)	<b>7,9</b> (7,3-8,0)	<b>16,3 #</b> (15,1-18,3)	<b>17,0 #</b> (14,9-19,2)	<b>17,7 #</b> (15,8-19,6)	<b>17,2 #</b> (15,5-20,8)
<b>Inspiratorische O<sub>2</sub>-Konzentration</b> (%)	<b>24</b> (22-25)	<b>50 #</b> (49-51)	<b>50 #</b> (49-59)	<b>59 #</b> (50-92)	<b>65 #</b> (50-85)
<b>Statische Compliance</b> (ml*cm H <sub>2</sub> O <sup>-1</sup> )	<b>22</b> (19-24)	<b>16 #</b> (15-18)	<b>16 #</b> (13-17)	<b>14 #</b> (13-16)	<b>14 #</b> (12-16)
<b>Atemfrequenz</b> (min <sup>-1</sup> )	<b>21</b> (20-22)	<b>21</b> (20-22)	<b>21</b> (21-22)	<b>21</b> (20-22)	<b>21</b> (20-22)
<b>PaO<sub>2</sub></b> (kPa)	<b>91</b> (86-107)	<b>89</b> (84-91)	<b>79</b> (77-92)	<b>88</b> (82-119)	<b>77</b> (73-83)
<b>PaCO<sub>2</sub></b> (kPa)	<b>4,6</b> (4,2-5,1)	<b>5,8 #</b> (5,3-6,0)	<b>5,8 #</b> (5,6-6,0)	<b>6,3 #</b> (5,9-7,7)	<b>6,1 #</b> (5,9-7,4)
<b>PaO<sub>2</sub>/fiO<sub>2</sub></b> (mmHg)	<b>415</b> (358-447)	<b>179 #</b> (168-181)	<b>159 #</b> (133-183)	<b>153 #</b> (91-239)	<b>110 #</b> (89-167)



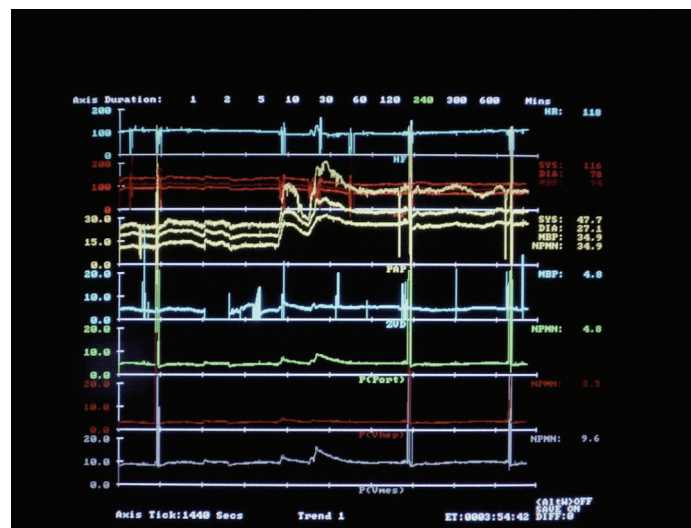
**Abb. 37: Untersuchungsabschnitt III - Repräsentative Darstellung des akuten Lungenversagen in der Computertomografie des Thorax.** Auffällig sind insbesondere die bilateralen Infiltrationen mit dorsobasal gelegenen Totalatelektasen auf beiden Seiten. Eine Ausschnittvergrößerung zur differenzierteren Beurteilung des Lungenparenchyms findet sich auf der folgenden Seite in Abbildung 39.

Neben den beschriebenen funktionellen Veränderungen als Folge des ALI konnten in der Computertomografie des Thorax (*Abbildungen 38 und 39*) die morphologischen Kriterien eines akuten Lungenversagens (Bilaterale Infiltrationen, hier mit beidseitigen, dorsalen Totalatelektasen und nur einem geringen, ventral gelegenen Volumen von regelrecht belüftetem Lungengewebe), entsprechend der Kriterien der Konsensuskonferenz von 1994 (Bernard, Artigas *et al.* 1994) bei einem Untersuchungstier exemplarisch nachgewiesen werden.



**Abb. 38. Ausschnittvergrößerung des CT-Scans aus Abb. 38.** Auffällig sind insbesondere die bilateralen Infiltrationen mit dorsobasal gelegenen Totalatelektasen auf beiden Seiten, die mehr als 20% der Lungenquerschnittsfläche einnehmen. Ferner die deutliche interstitielle Flüssigkeitszunahme von nahezu dem gesamten noch belüfteten Lungengewebe, erkennbar an der unregelmäßigen, milchglasartigen Trübung des Lungenparenchyms.

Die Induktion des Lungenversagens durch zentralvenös injizierte Ölsäure führte zu einer signifikanten Abnahme des Herzzeitvolumens, bei unveränderten Werten des arteriellen Blutdrucks und der Herzfrequenz. Der mittlere pulmonarterielle Blutdruck verdoppelte sich ebenso wie der zentral-venöse Druck. Der pulmonalkapilläre Verschlussdruck blieb unverändert. Das intrathorakale Blutvolumen nahm unter ALI-Induktion signifikant ab, während es zu einem signifikanten Anstieg des totalen Blutvolumens kam. Das systemische Sauerstoffangebot reduzierte sich auf 70% des Ausgangswertes, die systemische Sauerstoffaufnahme war unverändert. Der arterielle Hämoglobinwert war über die gesamte Untersuchungsdauer unverändert. Alle Parameter der systemischen Hämodynamik blieben nach Induktion des ALI über einen weiteren Zeitraum von 4 Stunden konstant.



**Abbildung 39: Untersuchungsabschnitt III - Originalaufzeichnung des hämodynamischen Monitoring während ALI-Induktion.** Siehe Verlauf des pulmonalarteriellen Drucks (PAP, gelbe Kurve).

**Tabelle 11. Untersuchungsabschnitt III - Systemische Hämodynamik und O<sub>2</sub>-Bilanz.** Ergebnisse dargestellt als Median mit 25-75% Interquartilbereich. # =  $p < 0,05$  vs. PEEP<sub>0</sub> der gleichen Gruppe, + =  $p < 0,05$  vs. PEEP<sub>8</sub> (resp. Baseline-ALI) der gleichen Gruppe.

Zeit (h) PEEP (cmH <sub>2</sub> O)	ALI-Kontrolle n=7				
	0 0	ALI 8	ALI 1h 8	ALI 2h 8	ALI 3h 8
<b>MAP</b> (mmHg)	<b>102</b> (92-111)	<b>83</b> (68-104)	<b>88</b> (76-108)	<b>86</b> (78-101)	<b>93</b> (81-106)
<b>Herzzeitvolumen</b> (ml*kg <sup>-1</sup> *min <sup>-1</sup> )	<b>138</b> (113-145)	<b>72 #</b> (67-85)	<b>71 #</b> (64-86)	<b>75 #</b> (62-84)	<b>79 #</b> (74-88)
<b>Herzfrequenz</b> (min <sup>-1</sup> )	<b>116</b> (109-136)	<b>108</b> (97-132)	<b>101</b> (94-139)	<b>123</b> (102-139)	<b>108</b> (99-140)
<b>TBV</b> (ml*kg <sup>-1</sup> )	<b>84</b> (74-85)	<b>96</b> (81-103)	<b>88</b> (83-104)	<b>98 #</b> (82-109)	<b>99 #</b> (90-110)
<b>ITBV</b> (ml*kg <sup>-1</sup> )	<b>27</b> (23-29)	<b>21 #</b> (20-25)	<b>22 #</b> (19-24)	<b>20 #</b> (17-22)	<b>22 #</b> (20-26)
<b>GEDV</b> (ml*kg <sup>-1</sup> )	<b>20</b> (15-21)	<b>15 #</b> (13-19)	<b>15 #</b> (12-18)	<b>14 #</b> (11-15)	<b>16 #</b> (13-19)
<b>EVLW</b> (ml*kg <sup>-1</sup> )	<b>4,9</b> (4,2-7,3)	<b>7,4 #</b> (7,0-10,2)	<b>6,8 #</b> (5,3-8,4)	<b>6,5 #</b> (5,5-8,1)	<b>6,4 #</b> (4,4-8,7)
<b>MPAP</b> (mmHg)	<b>17</b> (12-19)	<b>36 #</b> (32-43)	<b>34 #</b> (30-40)	<b>39 #</b> (35-43)	<b>40 #</b> (30-44)
<b>ZVD</b> (mmHg)	<b>1,9</b> (1,5-2,0)	<b>4,1 #</b> (3,9-4,3)	<b>3,3 #</b> (2,9-3,6)	<b>2,9 #</b> (2,1-3,9)	<b>3,8 #</b> (2,4-4,3)
<b>PCWP</b> (mmHg)	<b>3,0</b> (2,9-3,9)	<b>4,3</b> (3,2-6,4)	<b>5,6</b> (2,1-9,7)	<b>4,1</b> (2,0-5,9)	<b>5,7</b> (3,0-7,0)
<b>DO<sub>2</sub> systemisch</b> (ml*kg <sup>-1</sup> *min <sup>-1</sup> )	<b>12,0</b> (11,7-15,3)	<b>8,6 #</b> (6,5-9,5)	<b>7,7 #</b> (7,1-9,7)	<b>8,9 #</b> (7,3-10,7)	<b>9,7 #</b> (7,8-9,9)
<b>VO<sub>2</sub> systemisch</b> (ml*kg <sup>-1</sup> *min <sup>-1</sup> )	<b>4,3</b> (3,5-4,6)	<b>4,0</b> (3,9-4,1)	<b>4,2</b> (3,8-4,7)	<b>4,2</b> (3,9-4,4)	<b>4,2</b> (3,8-4,6)
<b>Arterieller Hb</b> (mg*dl <sup>-1</sup> )	<b>10,0</b> (9,0-11,6)	<b>10,2</b> (9,6-13,2)	<b>11,2</b> (9,9-13,1)	<b>12,9</b> (10,5-13,8)	<b>11,9</b> (10,3-13,0)

### 3.3.3 Hämodynamik und Oxygenierung der Leber

Durch Induktion des ALI kam es zu einer signifikanten Abnahme der leberarteriellen und portalvenösen Perfusion auf 50% bzw. 70% der Ausgangswerte. Entsprechend verringerte sich die Lebergesamtdurchblutung ebenfalls signifikant. Der fraktionelle Leberblutfluss erhöhte sich in der Frühphase des ALI signifikant, normalisiert sich jedoch im weiteren Untersuchungsverlauf nach 1 Stunde. Portal- und lebervenöse Drücke stiegen signifikant um 50% an. Das Sauerstoffangebot zur Leber fiel ab, der Sauerstoffverbrauch der Leber nahm um 50% zu. Gleichzeitig kam es zu einer Abnahme der lebervenösen Sauerstoffsättigung und des Oberflächen-pO<sub>2</sub> der Leber. Laktataufnahme und Glukoseproduktion der Leber waren unverändert, die Plasmaverschwinderate nahm um 20% zu. Die Aspartataminotransferase (AST) stieg in den moderat erhöhten Bereich an, die Alaninaminotransferase blieb unverändert. Alle beschriebenen Veränderungen waren mit Ausnahme der fraktionellen Leberdurchblutung über den gesamten Untersuchungsablauf konstant.

**Tabelle 12. Untersuchungsabschnitt III - Hämodynamik und Oxygenierung der Leber.** Ergebnisse dargestellt als Median mit 25-75% Interquartilbereich. # =  $p < 0,05$  vs.  $PEEP_0$  der gleichen Gruppe, + =  $p < 0,05$  vs.  $PEEP_8$  (resp. Baseline-ALI) der gleichen Gruppe.

Zeit (h) PEEP (cmH <sub>2</sub> O)	ALI-Kontrolle n=7				
	0 0	ALI 8	ALI 1h 8	ALI 2h 8	ALI 3h 8
<b>Blutfluß Art. hepatica</b> (ml*kg <sup>-1</sup> *min <sup>-1</sup> )	<b>6,9</b> (4,5-9,9)	<b>3,6 #</b> (2,3-4,9)	<b>2,1 #</b> (1,4-4,2)	<b>2,3 #</b> (1,1-4,8)	<b>2,5 #</b> (1,5-4,9)
<b>Blutfluß Vena portae</b> (ml*kg <sup>-1</sup> *min <sup>-1</sup> )	<b>29</b> (23-30)	<b>21 #</b> (20-22)	<b>20 #</b> (15-23)	<b>21 #</b> (13-23)	<b>20 #</b> (15-24)
<b>Blutfluß Leber gesamt</b> (ml*kg <sup>-1</sup> *min <sup>-1</sup> )	<b>37</b> (28-38)	<b>25 #</b> (22-26)	<b>24 #</b> (17-27)	<b>23 #</b> (14-27)	<b>22 #</b> (17-29)
<b>Fraktioneller hepatischer Blutfluß</b> (%)	<b>26</b> (24-28)	<b>33 #</b> (30-36)	<b>29</b> (25-36)	<b>31</b> (22-32)	<b>28</b> (23-33)
<b>Portalvenöser Druck</b> (mmHg)	<b>3,7</b> (3,1-4,3)	<b>5,5 #</b> (4,1-6,8)	<b>5,1 #</b> (3,8-5,5)	<b>5,0 #</b> (4,5-6,7)	<b>5,3 #</b> (4,2-6,6)
<b>Lebervenöser Druck</b> (mmHg)	<b>2,4</b> (2,3-2,6)	<b>3,4 #</b> (2,4-4,8)	<b>3,6 #</b> (2,8-6,3)	<b>3,4 #</b> (2,5-4,0)	<b>3,6 #</b> (3,0-6,0)
<b>DO<sub>2</sub> Leber</b> (ml*min <sup>-1</sup> )	<b>68</b> (62-95)	<b>52 #</b> (40-79)	<b>51 #</b> (33-64)	<b>52 #</b> (30-76)	<b>58 #</b> (28-68)
<b>VO<sub>2</sub> Leber</b> (ml*min <sup>-1</sup> )	<b>15</b> (11-17)	<b>26 #</b> (21-29)	<b>19 #</b> (14-23)	<b>21 #</b> (14-22)	<b>23 #</b> (18-24)
<b>SpO<sub>2</sub> lebervenös</b> (%)	<b>65</b> (58-73)	<b>40 #</b> (23-51)	<b>47 #</b> (27-50)	<b>43 #</b> (29-57)	<b>43 #</b> (29-59)
<b>Laktataufnahme</b> (µmol*min <sup>-1</sup> )	<b>615</b> (210-701)	<b>703</b> 622-954	<b>571</b> (523-684)	<b>632</b> (494-727)	<b>426</b> (342-605)
<b>Glukoseproduktion</b> (µmol*min <sup>-1</sup> )	<b>369</b> (184-476)	<b>496</b> (425-671)	<b>492</b> (299-579)	<b>539</b> (153-630)	<b>345</b> (240-699)
<b>PDR<sub>ICG</sub></b> (%)	<b>23</b> (20-25)	<b>28 #</b> (25-29)	<b>27 #</b> (25-32)	<b>26 #</b> (25-32)	<b>27 #</b> (23-32)
<b>AST</b> (U*l <sup>-1</sup> )	<b>32</b> (29-42)	<b>39</b> (35-45)	<b>52 + #</b> (43-56)	<b>56 + #</b> (44-68)	<b>56 + #</b> (48-96)
<b>ALT</b> (U*l <sup>-1</sup> )	<b>43</b> (33-54)	<b>33</b> (29-42)	<b>38</b> (30-48)	<b>35</b> (31-55)	<b>36</b> (31-55)
<b>tpO<sub>2</sub> Leber</b> (mmHg)	<b>70</b> (58-80)	<b>51 #</b> (38-61)	<b>48 #</b> (40-55)	<b>54 #</b> (43-62)	<b>46 #</b> (43-56)

### 3.3.4 Hämodynamik und Oxygenierung des Dünndarms

Der mesenterialarterielle Blutfluß blieb durch die Induktion des ALI unverändert, die fraktionelle Dünndarmperfusion nahm zu. Der mesenterialvenöse Druck zeigte keine Veränderungen. Sauerstoffangebot und -aufnahme veränderten sich unter ALI-Induktion nicht. Der Gewebe-pO<sub>2</sub> der Serosa blieb unverändert, der mukosale Gewebe-pO<sub>2</sub> nahm leicht ab. Das intestinale pCO<sub>2</sub> und die intestinal-arterielle CO<sub>2</sub>-Differenz nahmen deutlich zu.



**Tabelle 13. Untersuchungsabschnitt III - Hämodynamik und Oxygenierung des Dünndarms.**

Ergebnisse dargestellt als Median mit 25-75% Interquartilbereich. # =  $p < 0,05$  vs.  $PEEP_0$  der gleichen Gruppe, + =  $p < 0,05$  vs.  $PEEP_8$  (resp. Baseline-ALI) der gleichen Gruppe.

Zeit (h) PEEP (cmH <sub>2</sub> O)	ALI-Kontrolle n=7				
	0 0	ALI 8	ALI 1h 8	ALI 2h 8	ALI 3h 8
<b>Blutfluß Art. mesenterica sup.</b> (ml*kg <sup>-1</sup> *min <sup>-1</sup> )	<b>17</b> (12-18)	<b>13</b> (10-15)	<b>12</b> (9,4-14)	<b>13</b> (12-15)	<b>14</b> (12-15)
<b>Fraktionelle Dünndarmperfusion</b> (%)	<b>12</b> (10-13)	<b>16 #</b> (15-21)	<b>15 #</b> (14-18)	<b>19 #</b> (17-21)	<b>17 #</b> (16-19)
<b>Mesenterialvenöser Druck</b> (mmHg)	<b>8,3</b> (7,7-9,8)	<b>8,6</b> (7,7-12,2)	<b>9,4</b> (9,1-10,5)	<b>9,5</b> (8,6-10,9)	<b>10,1</b> (9,4-10,5)
<b>DO<sub>2</sub> Dünndarm</b> (ml*min <sup>-1</sup> )	<b>45</b> (32-53)	<b>38</b> (27-54)	<b>39</b> (28-42)	<b>47</b> (36-57)	<b>47</b> (37-48)
<b>VO<sub>2</sub> Dünndarm</b> (ml*min <sup>-1</sup> )	<b>13</b> (11-15)	<b>13</b> (11-14)	<b>16</b> (13-17)	<b>17</b> (13-23)	<b>15</b> (10-17)
<b>piCO<sub>2</sub></b> (kPa)	<b>7,0</b> (6,6-7,5)	<b>8,7 #</b> (8,0-10,6)	<b>9,3 #</b> (8,0-10,2)	<b>9,1 #</b> (8,6-10,3)	<b>9,4 #</b> (8,7-11,5)
<b>Intestinal-arterielle CO<sub>2</sub>-Differenz</b> (kPa)	<b>2,4</b> (1,9-2,8)	<b>2,8 #</b> (2,7-4,8)	<b>3,5 #</b> (2,3-4,3)	<b>3,5 #</b> (2,1-3,9)	<b>3,5 #</b> (2,3-4,5)
<b>tpO<sub>2</sub> Serosa</b> (mmHg)	<b>56</b> (44-68)	<b>42</b> (40-58)	<b>44</b> (33-64)	<b>40</b> (26-70)	<b>39</b> (35-87)
<b>tpO<sub>2</sub> Mukosa</b> (mmHg)	<b>23</b> (16-36)	<b>20</b> (12-30)	<b>10 #</b> (6-16)	<b>11 #</b> (10-24)	<b>14 #</b> (10-27)



### 3.4 Untersuchungsabschnitt IV

*Auswirkungen der kontrollierten PEEP-Beatmung mit und ohne ITBV-gesteuerte Volumentherapie auf die Perfusion und Oxygenierung von Leber und Dünndarm bei Tieren mit reduzierter Lungencompliance*

Die Ergebnisse zur systemischen Hämodynamik und Oxygenierung sind in *Tabelle 14* und den *Abbildungen 40 und 41* dargestellt, die Daten zu Hämodynamik und Oxygenierung der Leber in *Tabelle 15* und den *Abbildungen 42, 43 und 44*, die des Dünndarms in *Tabelle 16*. Die Beatmungsparameter sind in *Tabelle 17* aufgeführt.

Beide Gruppen unterscheiden sich nach Induktion des Akuten Lungenversagen, zum Ausgangsmesszeitpunkt PEEP<sub>8</sub> nicht voneinander.

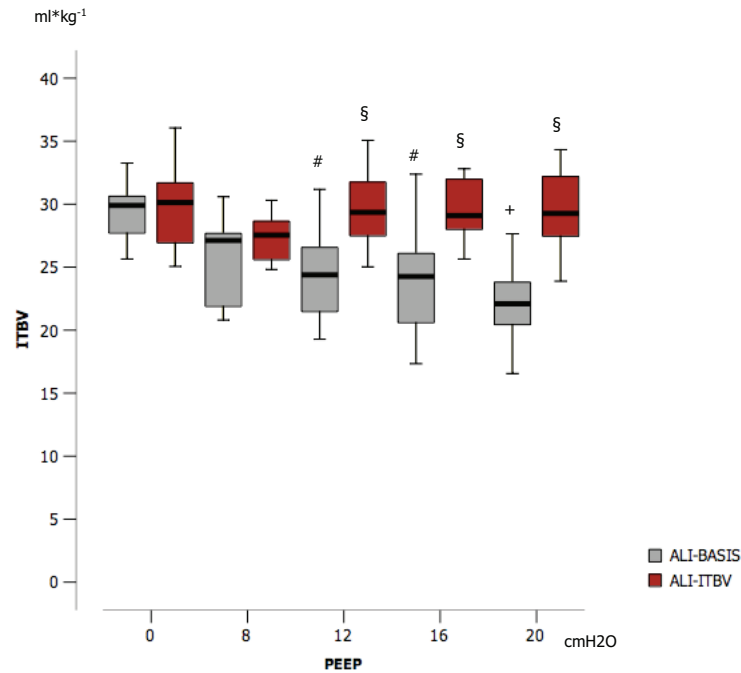
#### 3.4.1 Systemische Hämodynamik und O<sub>2</sub>-Bilanz

##### Gruppe 1, Basisflüssigkeitstherapie (ALI-BASIS)

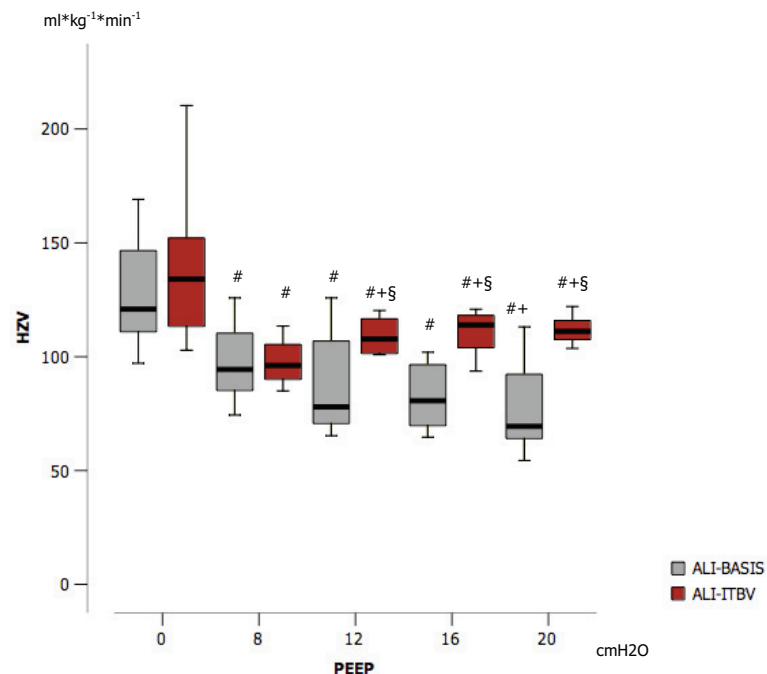
Die Erhöhung des PEEP führte zu einem deutlichen Abfall des HZV auf 70% des Ausgangswertes, bei unverändertem mittleren arteriellen Blutdruck aber signifikant erhöhter Herzfrequenz ab PEEP<sub>16</sub>. Das intrathorakale Blutvolumen fiel deutlich bis auf 75% des Ausgangswerts unter PEEP<sub>20</sub> ab. Das totale Blutvolumen und der mittlere pulmonalarterielle Druck waren über die gesamte Untersuchungsdauer unverändert. Die kardialen Füllungsdrücke ZVD und PCWP stiegen ab PEEP<sub>16</sub> signifikant an. Das systemische Sauerstoffangebot fiel ab PEEP<sub>16</sub> auf 75% des Ausgangswertes ab. Die systemische Sauerstoffaufnahme war über die Untersuchungsdauer unverändert. Das arterielle Hämoglobin veränderte sich nicht.

##### Gruppe 2, ITBV-gesteuerte Flüssigkeitstherapie (ALI-ITBV)

Unter Aufrechterhaltung des intrathorakalen Blutvolumens unter ALI und Erhöhung des PEEP kam es zu einem Anstieg des mittleren arteriellen Blutdrucks und des Herzzeitvolumens, bei unveränderter Herzfrequenz. Das totale Blutvolumen war ab PEEP<sub>12</sub> erhöht. Der schon initial erhöhte mittlere pulmonalarterielle Druck veränderte sich unter steigendem PEEP nicht. Der zentralvenöse Druck stieg ab PEEP<sub>12</sub> an, der pulmonalkapilläre Verschlussdruck war bei PEEP<sub>20</sub> signifikant gegenüber dem Ausgangswert unter PEEP<sub>8</sub> erhöht. Systemisches Sauerstoffangebot und -aufnahme blieben über die gesamte Untersuchungsdauer unverändert. Das Hämoglobin war ab PEEP<sub>20</sub> signifikant erniedrigt.



**Abbildung 40: Untersuchungsabschnitt IV – Intrathorakales Blutvolumen (ITBV) in  $[\text{ml}/\text{kg KG}]$**  bei Tieren mit ALI unter Erhöhung des PEEP in der Basisflüssigkeitsgruppe (ALI-BASIS) und der ITBV-gesteuerten Flüssigkeitsgruppe (ALI-ITBV). # =  $p < 0,05$  vs.  $\text{PEEP}_0$  der gleichen Gruppe, § =  $p < 0,05$  zwischen den Gruppen zum gleichen Messzeitpunkt, + =  $p < 0,05$  vs.  $\text{PEEP}_8$  der gleichen Gruppe.



**Abbildung 41: Untersuchungsabschnitt IV – Herzzeitvolumen (HZV) in  $[\text{ml}/\text{kg KG} \cdot \text{min}^{-1}]$**  bei Tieren mit ALI unter Erhöhung des PEEP in der Basisflüssigkeitsgruppe (ALI-BASIS) und der ITBV-gesteuerten Flüssigkeitsgruppe (ALI-ITBV). # =  $p < 0,05$  vs.  $\text{PEEP}_0$  der gleichen Gruppe, § =  $p < 0,05$  zwischen den Gruppen zum gleichen Messzeitpunkt, + =  $p < 0,05$  vs.  $\text{PEEP}_8$  der gleichen Gruppe.

**Tabelle 14. Untersuchungsabschnitt IV - Systemische Hämodynamik und O<sub>2</sub>-Bilanz.** Ergebnisse dargestellt als Median mit 25-75% Interquartilbereich. # = p<0,05 vs. PEEP<sub>0</sub> der gleichen Gruppe, § = p<0,05 zwischen den Gruppen zum gleichen Messzeitpunkt, + = p<0,05 vs. PEEP<sub>8</sub> der gleichen Gruppe.

	ALI-BASIS n=8					ALI-ITBV n=9				
	0	8	12	16	20	0	8	12	16	20
PEEP (cm H <sub>2</sub> O)										
MAP (mmHg)	100 (95-109)	95 (83-109)	91 (86-111)	96 (79-100)	92 # (73-98)	100 (96-110)	94 (87-104)	107 (101-111)	118 #+§ (102-122)	119 #+§ (109-121)
Herzfrequenz (min <sup>-1</sup> )	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)
TBV (ml*kg <sup>-1</sup> )	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)
GEDV (ml*kg <sup>-1</sup> )	21 (18-23)	18 # (16-21)	17 # (15-20)	17 # (15-19)	16 #+ (14-19)	20 (18-22)	19 (18-20)	21 § (20-24)	21 § (20-23)	20 § (18-22)
EVLW (ml*kg <sup>-1</sup> )	6,1 (4,3-8,7)	9,4 # (7,5-11,4)	10,0 # (8,4-12,3)	9,9 # (8,9-12,7)	11,0 #§+ (9,4-16,7)	5,4 (3,0-6,6)	10,3 # (8,4-10,9)	9,0 # (7,2-12,8)	8,8 # (4,6-11,5)	8,3 # (7,3-11,7)
MPAP (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)	36 # (32-37)
ZVD (mmHg)	2,0 (1,7-2,9)	4,1 # (3,5-5,0)	5,0 # (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 #+ (7,0-7,7)
PCWP (mmHg)	3,6 (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)
DO <sub>2</sub> systemisch (ml*kg <sup>-1</sup> *min <sup>-1</sup> )	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 (10,2-13,6)	9,3 # (7,7-9,6)	8,8 # (7,5-9,9)	8,3 # (7,8-9,6)	8,2 # (7,4-9,6)
VO <sub>2</sub> systemisch (ml*kg <sup>-1</sup> *min <sup>-1</sup> )	3,2 (2,3-3,5)	3,8 # (3,4-4,2)	3,9 # (3,2-4,3)	4,0 # (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)
Arterieller Hb (mg*dl <sup>-1</sup> )	8,8 (7,5-9,9)	9,1 (8,6-12,2)	9,9 (8,8-12,6)	10,4 (9,6-12,2)	11,2 # (9,9-12,9)	8,7 (8,1-9,8)	9,9 (7,8-10,9)	8,7 (7,2-9,7)	8,2 +§ (6,9-8,7)	7,7 +§ (6,9-8,2)

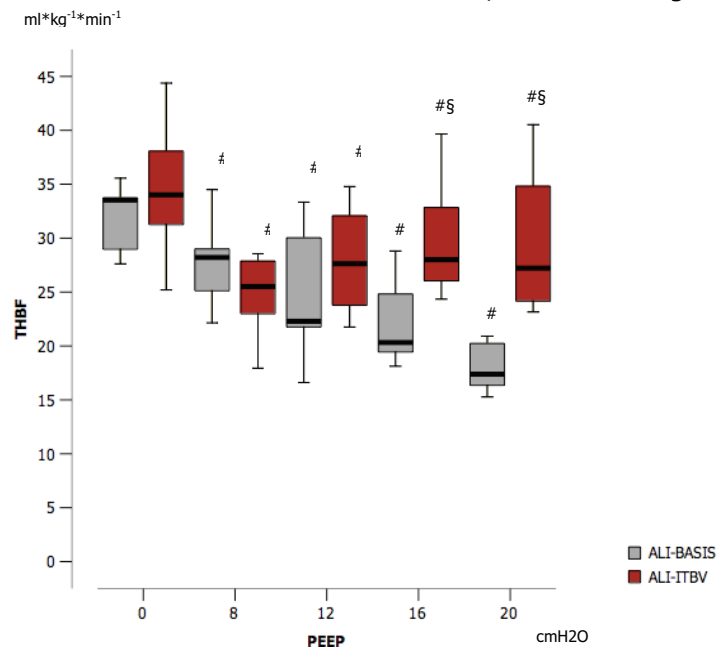
### 3.4.2 Hämodynamik und Oxygenierung der Leber

#### Gruppe 1, Basisflüssigkeitstherapie (ALI-BASIS)

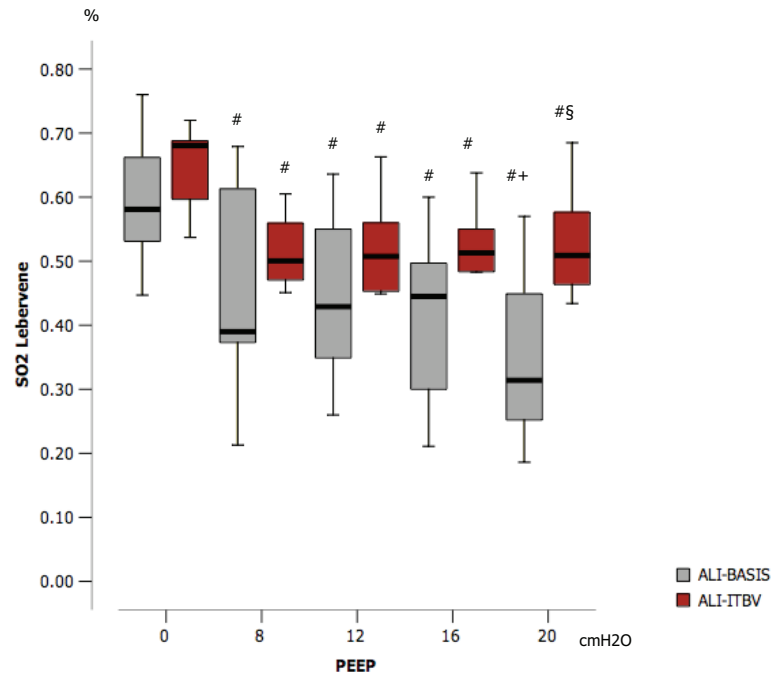
Unter Erhöhung des PEEP kam es zu einer Abnahme des leberarteriellen und portalvenösen Blutflusses ab PEEP<sub>16</sub>. Entsprechend fand sich auch eine Reduktion der Lebergesamtdurchblutung ab diesem Messzeitpunkt. Der fraktionelle Leberblutfluss war über den gesamten Untersuchungszeitraum unverändert. Der portal- und lebervenöse Druck stieg ab PEEP<sub>16</sub> signifikant an. Das Sauerstoffangebot zu Leber sank unter PEEP<sub>20</sub> signifikant, die Sauerstoffaufnahme der Leber blieb unverändert. Lebervenöse Sauerstoffsättigung und Gewebe-pO<sub>2</sub> der Leber waren unter PEEP<sub>20</sub> signifikant erniedrigt. Laktataufnahme, Glukoseproduktion und Plasmaverschwinderate der Leber waren ebenso wie die Transaminasen unverändert gegenüber PEEP<sub>8</sub>.

#### Gruppe 2, ITBV-gesteuerte Flüssigkeitstherapie (ALI-ITBV)

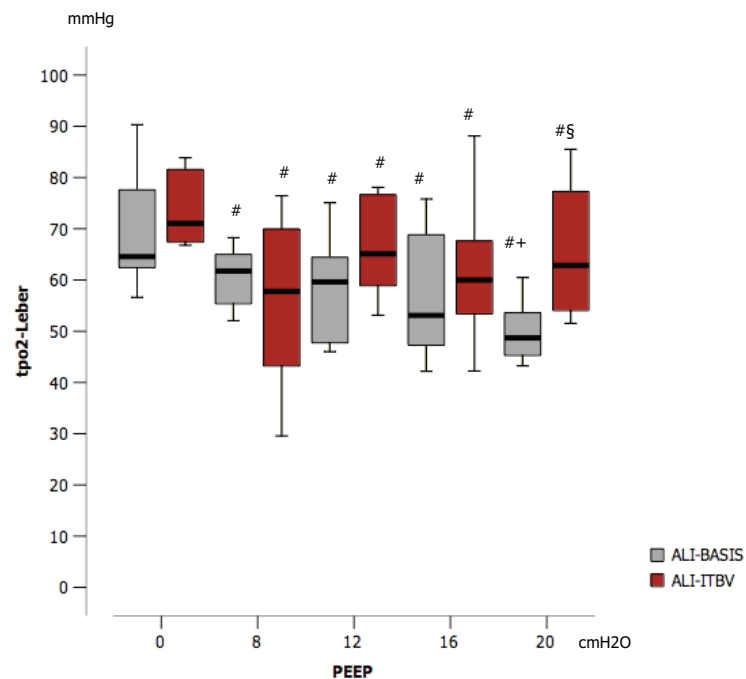
Die Erhöhung des PEEP unter ITBV-kontrollierter Volumentherapie führte zu keiner Veränderung von leberarterieller, portalvenöser und damit der Lebergesamtdurchblutung. Der fraktionelle Leberblutfluss war ebenfalls unverändert. Portal- und lebervenöser Druck stiegen signifikant gegenüber dem Ausgangszustand an und waren zu den Messzeitpunkten PEEP<sub>12,16</sub> und 20 signifikant höher als in Gruppe 1. Sauerstoffangebot, -aufnahme, lebervenöse Sauerstoffsättigung und Gewebe-pO<sub>2</sub> der Leber blieben unter ansteigenden PEEP-Werten unverändert. Laktataufnahme, Glukoseproduktion, ICG-Plasmaverschwinderate und AST waren ebenfalls unverändert, die ALT sank signifikant ab. Die Daten sind in Tab. 15 und den Abb. 42, 43 und 44 dargestellt.



**Abbildung 42: Untersuchungsabschnitt IV – Total hepatischer Blutfluss (THBF) in [ml/kg KG] bei Tieren mit ALI unter Erhöhung des PEEP in der Basisflüssigkeitsgruppe (ALI-BASIS) und der ITBV-gesteuerten Flüssigkeitsgruppe (ALI-ITBV).** # =  $p < 0,05$  vs. PEEP<sub>0</sub> der gleichen Gruppe, § =  $p < 0,05$  zwischen den Gruppen zum gleichen Messzeitpunkt, + =  $p < 0,05$  vs. PEEP<sub>8</sub> der gleichen Gruppe.



**Abbildung 43: Untersuchungsabschnitt IV – Lebervenöse Sauerstoffsättigung in [%] bei Tieren mit ALI unter Erhöhung des PEEP in der Basisflüssigkeitsgruppe (ALI-BASIS) und der ITBV-gesteuerten Flüssigkeitsgruppe (ALI-ITBV).** # =  $p < 0,05$  vs. PEEP<sub>0</sub> der gleichen Gruppe, § =  $p < 0,05$  zwischen den Gruppen zum gleichen Messzeitpunkt, + =  $p < 0,05$  vs. PEEP<sub>8</sub> der gleichen Gruppe.



**Abbildung 44: Untersuchungsabschnitt IV – Oberflächen-pO<sub>2</sub> der Leber in [mmHg] bei Tieren mit ALI unter Erhöhung des PEEP in der Basisflüssigkeitsgruppe (ALI-BASIS) und der ITBV-gesteuerten Flüssigkeitsgruppe (ALI-ITBV).** # =  $p < 0,05$  vs. PEEP<sub>0</sub> der gleichen Gruppe, § =  $p < 0,05$  zwischen den Gruppen zum gleichen Messzeitpunkt, + =  $p < 0,05$  vs. PEEP<sub>8</sub> der gleichen Gruppe.

**Tabelle 15. Untersuchungsabschnitt IV - Hämodynamik und Oxygenierung der Leber.** Ergebnisse dargestellt als Median mit 25-75% Interquartilbereich. # =  $p < 0,05$  vs.  $PEEP_0$  der gleichen Gruppe, § =  $p < 0,05$  zwischen den Gruppen zum gleichen Messzeitpunkt.

	ALI-BASIS n=9					ALI-ITBV n=8				
	0	8	12	16	20	0	8	12	16	20
<b>PEEP</b> (cm H <sub>2</sub> O)										
<b>Blutfluß Art. hepatica</b> (ml*kg <sup>-1</sup> *min <sup>-1</sup> )	6,0 (4,6-8,7)	4,8 (3,7-6,5)	3,9 (3,1-6,6)	3,3 #+ (2,7-5,5)	3,3 #+ (2,8-5,6)	6,9 (6,0-9,2)	5,2 (3,6-7,3)	5,9 (4,0-7,6)	6,6 § (4,3-8,0)	6,5 § (4,3-8,4)
<b>Blutfluß V. portae</b> (ml*kg <sup>-1</sup> *min <sup>-1</sup> )	24 (23-27)	23 (19-27)	19 # (15-26)	16 #+ (15-21)	15 #+ (11-18)	25 (22-30)	20 # (17-23)	23 (17-27)	23 § (20-27)	22 § (17-28)
<b>Fraktioneller hepatischer Blutfluß</b> (%)	24 (20-29)	29 (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)
<b>Portalvenöser Druck</b> (mmHg)	4,2 (3,6-4,7)	5,8 # (5,1-6,6)	6,6 # (5,4-7,2)	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 #+§ (8,0-9,5)	9,9 #+§ (8,9-10,4)
<b>Lebervenöser Druck</b> (mmHg)	2,3 (1,7-3,4)	3,1 (2,8-4,6)	4,0 # (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 #+§ (5,8-8,6)	7,0 #+§ (6,9-8,1)
<b>DO<sub>2</sub> Leber</b> (ml*min <sup>-1</sup> )	71 (57-93)	55 # (48-92)	51 # (44-77)	51 # (41-72)	47 # (36-55)	70 (63-101)	56 # (39-79)	58 # (44-73)	62 # (40-75)	55 #§ (40-71)
<b>VO<sub>2</sub> Leber</b> (ml*min <sup>-1</sup> )	19 (11-21)	22 (17-26)	23 (16-28)	20 (18-30)	23 (15-19)	18 (10-21)	19 (11-21)	21 (13-24)	23 (10-25)	21 (9-22)
<b>Laktataufnahme</b> (µmol*min <sup>-1</sup> )	307 (138-491)	423 (146-576)	406 (186-544)	440 (327-677)	509 (389-658)	254 (142-423)	387 (334-449)	331 (255-497)	381 (308-490)	330 § (163-378)
<b>Glukoseproduktion</b> (µmol*min <sup>-1</sup> )	359 (233-479)	489 (281-554)	492 (233-649)	422 (307-536)	535 (420-636)	324 (173-383)	245 (182-309)	308 (139-339)	309 (209-395)	394 (295-496)
<b>PDRig (%)</b>	16,8 (12,2-23,8)	19,1 (15,1-22,3)	19,4 (16,7-23,2)	20,2 (16,0-28,1)	21,1 (17,8-26,5)	15,8 (12,7-20,0)	16,0 (13,9-21,9)	16,2 (12,6-24,9)	17,8 (14,9-25,0)	18,0 (14,2-24,2)
<b>AST</b> (U*l <sup>-1</sup> )	43 (36-52)	68 # (54-81)	71 # (56-80)	70 # (56-82)	72 # (55-86)	47 (41-55)	63 (52-70)	53 (49-66)	59 (52-70)	59 (52-70)
<b>ALT</b> (U*l <sup>-1</sup> )	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)

### 3.4.3 Hämodynamik und Oxygenierung des Dünndarms

#### Gruppe 1, Basisflüssigkeitstherapie (ALI-BASIS)

Der mesenterialarterielle Blutfluß zeigte einen signifikanten Abfall bei PEEP<sub>20</sub> bei unverändertem fraktionellem mesenterialen Blutfluß. Unter konsekutiver Erhöhung des PEEP bei ALI kam es zu einer progredienten Erhöhung des mesenterialvenösen Drucks mit jeder weiteren PEEP-Steigerung. Das Sauerstoffangebot zum Dünndarm zeigte keine signifikante Veränderung, bei unveränderter Sauerstoffaufnahme. Die Sauerstoffsättigung in der V. mesenterica war unter PEEP<sub>20</sub> signifikant niedriger als unter PEEP<sub>8</sub>. Das intestinale pCO<sub>2</sub> und die arterio-intestinale pCO<sub>2</sub>-Differenz waren unverändert, während die Erhöhung des PEEP zu keiner weiteren Einschränkung von serosalem und mukosalem pO<sub>2</sub> führte.

#### Gruppe 2, ITBV-gesteuerte Flüssigkeitstherapie (ALI-ITBV)

Die mesenterialarterielle Durchblutung war in dieser Gruppe über den gesamten Untersuchungszeitraum konstant, und damit zu den Messzeitpunkten PEEP<sub>16</sub> und 20 signifikant höher als in Gruppe 1. Die fraktionelle mesenteriale Durchblutung war über den gesamten Untersuchungszeitraum unverändert. Der mesenterialvenöse Druck steigt zu den Messzeitpunkten PEEP<sub>16,20</sub> signifikant gegenüber PEEP<sub>8</sub> an, und war zu diesen Messzeitpunkten signifikant höher als in Gruppe 1. Das Sauerstoffangebot und die Sauerstoffaufnahme des Dünndarms waren während des gesamten Untersuchungszeitraums unverändert zu PEEP<sub>8</sub> und zeigten keinen Unterschied zu Gruppe 1. Die Sauerstoffsättigung in der Vena mesenterica war unverändert und zu den Messzeitpunkten PEEP<sub>16,20</sub> signifikant höher als in Gruppe 1. Das intestinale pCO<sub>2</sub> und die arterio-intestinale pCO<sub>2</sub>-Differenz sind unverändert gegenüber PEEP<sub>8</sub>, und die Erhöhung des PEEP führt zu keiner weiteren Einschränkung von serosalem und mukosalem pO<sub>2</sub>.

Die Daten sind in *Tab. 16* dargestellt.

### 3.4.4 Parameter des respiratorischen Systems

Atemzugvolumina und Atemfrequenz wurden in beiden Gruppen über den gesamten Untersuchungszeitraum durch entsprechende Adaptation des P<sub>insp</sub> konstant gehalten. Entsprechend des Studienprotokolls wurde der PEEP pro Messzeitpunkt um 4 cmH<sub>2</sub>O erhöht, was konsekutiv in beiden Gruppen zu einer signifikanten Zunahme von mittlerem Atemwegsdruck und Plateaudruck führte. Die statische Compliance des respiratorischen Systems war nach Induktion des ALI unter weiterer Erhöhung des PEEP unverändert. Zur Aufrechterhaltung des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks im gewünschten normoxämischen Bereich von 10-14 kPa war die Beatmung mit einer FiO<sub>2</sub> von 0.50 (unter PEEP<sub>8</sub>) bis zu einer reduzierten FiO<sub>2</sub> von 0.35 (PEEP<sub>20</sub>) erforderlich. Hierunter konnte der paO<sub>2</sub> im gewünschten Zielbereich gehalten werden. Der arterielle Kohlendioxidpartialdruck zeigte unter Erhöhung des PEEP bei PEEP<sub>20</sub> signifikant niedrigere Werte als zu Ausgangsbedingungen unter PEEP<sub>8</sub>. Die Daten sind in *Tab. 17* dargestellt.



**Tabelle 16. Untersuchungsabschnitt IV - Hämodynamik und Oxygenierung des Dünndarms.**

Ergebnisse dargestellt als Median mit 25-75% Interquartilbereich. # =  $p < 0,05$  vs. PEEP<sub>0</sub> der gleichen Gruppe,

§ =  $p < 0,05$  zwischen den Gruppen zum gleichen Messzeitpunkt.

	ALI-BASIS n=9					ALI-ITBV n=8				
	0	8	12	16	20	0	8	12	16	20
<b>PEEP</b> (cm H <sub>2</sub> O)										
<b>Blutfluß</b> <b>Art. Mesenterica sup.</b> (ml*min <sup>-1</sup> *kg <sup>-1</sup> )	13,1 (9,8-16,4)	11,9 (9,7-15,1)	12,2 (8,7-13,1)	10,3 (9,1-11,8)	8,4 # + (7,3-11,8)	16,1 (13,3-21,1)	13,0 (11,2-16,7)	16,2 (12,8-16,8)	15,3 § (11,5-17,0)	15,0 § (12,6-17,2)
<b>Fraktioneller</b> <b>mesenterialer Blutfluß</b> (%)	10 (7-13)	13 (11-16)	13 (1-16)	13 (11-16)	12 (10-14)	12 (7-15)	14 (12-17)	15 (13-17)	14 (12-15)	13 (11-15)
<b>Mesenterial-venöser</b> <b>Druck</b> (mmHg)	7,3 (6,4-8,4)	9,1 # (9,0-10,9)	10,3 # (9,2-12,7)	11,9 # + (11,1-13,0)	13,3 # + (12,2-14,2)	9,7 (6,4-15,0)	14,1 # (9,3-15,2)	13,8 # (12,2-19,4)	16,4 # + § (14,3-21,5)	18,4 # + § (14,1-22,3)
<b>DO<sub>2</sub> Dünndarm</b> (ml*min <sup>-1</sup> )	34 (27-52)	38 (29-60)	37 (29-53)	35 (31-44)	33 (26-40)	40 (29-57)	40 (29-50)	42 (32-52)	38 (32-49)	37 (34-41)
<b>VO<sub>2</sub> Dünndarm</b> (ml*min <sup>-1</sup> )	13 (11-19)	14 (11-23)	19 (11-20)	18 (14-21)	17 (14-21)	17 (13-21)	16 (13-22)	13 (12-21)	14 (13-17)	13 (8-18)
<b>SpO<sub>2</sub> V. mesenterica</b> (%)	64 (55-67)	58 # (51-61)	54 # (44-64)	50 # (43-56)	42 # + (36-53)	64 (52-72)	50 # (43-61)	59 (45-70)	61 § (54-75)	65 § (51-78)
<b>piCO<sub>2</sub></b> (kPa)	7,1 (6,7-7,2)	9,0 # (8,5-10,4)	9,4 # (8,6-11,2)	9,3 # (8,1-11,0)	8,7 # (7,7-11,2)	7,8 (6,8-8,9)	10,8 # (9,2-11,4)	10,1 # (9,0-12,8)	10,2 # (8,8-11,9)	9,9 # (8,8-11,4)
<b>Intestinal-arterielle</b> <b>CO<sub>2</sub> Differenz</b> (kPa)	1,9 (1,4-2,2)	3,3 # (1,9-3,8)	3,6 # (2,0-4,8)	3,5 # (2,3-5,3)	3,6 # (1,8-5,7)	2,7 (1,9-3,6)	4,4 # (3,0-5,1)	3,7 # (3,2-7,0)	4,5 # (2,9-6,1)	4,6 # (3,1-6,2)
<b>tpO<sub>2</sub> Serosa</b> (mmHg)	54 (50-70)	49 (43-59)	55 (48-61)	47 (40-53)	43 (33-51)	65 (61-77)	57 (43-67)	65 (52-72)	51 (46-62)	51 (40-57)
<b>tpO<sub>2</sub> Mukosa</b> (mmHg)	31 (20-39)	23 # (13-29)	23 # (12-28)	21 # (11-26)	18 # (9-28)	33 (26-42)	18 # (13-34)	19 # (12-26)	18 # (13-24)	17 # (11-22)

**Tabelle 17. Untersuchungsabschnitt IV - Respiratorische Parameter.** Ergebnisse dargestellt als Median mit 25-75% Interquartilbereich. # =  $p < 0,05$  vs. PEEP<sub>0</sub> der gleichen Gruppe, § =  $p < 0,05$  zwischen den Gruppen zum gleichen Messzeitpunkt.

	ALI-BASIS n=9					ALI-ITBV n=8				
	0	8	12	16	20	0	8	12	16	20
<b>PEEP</b> (cm H <sub>2</sub> O)										
<b>Atemzugvolumen</b> (ml*kg <sup>-1</sup> )	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)	10,0 (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)
<b>Plateau Druck</b> (cm H <sub>2</sub> O)	15,6 (13,9-18,0)	26,7 # (25,7-27,9)	30,5 #+ (29,3-32,0)	34,6 #+ (33,2-35,5)	39,9 #+ (38,1-44,4)	17,5 (16,7-18,4)	26,1 # (24,7-31,5)	31,2 # (28,4-36,4)	35,6 #+ (32,9-38,0)	39,2 #+ (36,3-43,4)
<b>Mittlerer Atemwegsdruck</b> (cm H <sub>2</sub> O)	8,0 (6,9-9,0)	14,7 # (13,7-15,0)	18,5 #+ (18,0-19,4)	22,4 #+ (22,0-22,9)	26,7 #+ (26,1-28,6)	8,0 (7,6-8,3)	14,4 # (14,0-16,4)	18,6 #+ (18,0-20,9)	22,7 #+ (22,0-23,6)	26,3 #+ (25,9-27,9)
<b>Inspiratorische O<sub>2</sub>-Konzentration</b> (%)	24 (22-26)	51 # (50-54)	49 # (35-52)	45 #+ (29-55)	41 #+ (32-52)	25 (24-26)	51 # (50-56)	45 #+ (40-49)	34 #+ (30-48)	35 #+ (30-49)
<b>Statische Compliance</b> (ml*cm H <sub>2</sub> O <sup>-1</sup> )	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)
<b>Atemfrequenz</b> (min* <sup>-1</sup> )	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 (21-23)	22 (22-23)
<b>PaO<sub>2</sub></b> (kPa)	13,1 (11,8-14,7)	10,5 (9,5-12,7)	11,3 (9,2-13,4)	10,9 (10,0-12,7)	10,9 (10,1-12,6)	13,9 (12,4-14,5)	10,8 (9,6-13,4)	11,5 (10,3-13,2)	11,5 (10,0-13,1)	12,3 (11,0-15,7)
<b>PaCO<sub>2</sub></b> (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 (4,8-5,3)	6,4 # (6,1-6,6)	5,9 # (5,7-6,1)	5,8 # (5,4-5,9)	5,5 + (5,4-5,7)
<b>PaO<sub>2</sub></b> (mmHg)	92 (83-103)	73 # (66-87)	79 # (65-94)	76 # (70-89)	76 # (71-88)	99 (87-102)	76 # (67-94)	81 # (72-93)	80 # (70-92)	83 (76-101)
<b>PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub></b> (mmHg)	390 (352-419)	143 # (126-170)	191 # (138-208)	225 # (124-282)	189 # (139-224)	403 (372-431)	151 # (114-187)	195 # (170-219)	233 # (190-280)	218 # (144-262)

### 3.5 Zusammenfassung der Ergebnisse

In den vorliegenden experimentellen In-Vivo-Untersuchungen an deutschen Hausschweinen wurden die folgenden Erkenntnisse zur Hämodynamik und Oxygenierung von Leber und Dünndarm unter mechanischer PEEP-Beatmung und Veränderung des intrathorakalen Blutvolumens bei normaler und reduzierter Lungencompliance gefunden.

*Auswirkungen der kontrollierten PEEP-Beatmung mit und ohne ITBV-gesteuerter Volumentherapie auf die Perfusion und Oxygenierung von Leber und Dünndarm bei lungengesunden Tieren*

Die Beatmung mit positiv end-expiratorischem Druck führte bei lungengesunden Tieren unter Basisflüssigkeitstherapie ab PEEP<sub>15</sub> zu einer Beeinträchtigung der systemischen Hämodynamik mit Abfall des Herzzeitvolumens und dem mittlerem arteriellen Druck. Ursächlich war der Abfall des intrathorakalen und gesamtenddiastolischen Volumen des Herzens. Entsprechend kam es zu einem signifikanten Abfall des systemischen Sauerstoffangebotes bei unveränderter Sauerstoffaufnahme. Die klassischen Vorlastparameter ZVD und PCWP, sowie der MPAP zeigten einen nicht-linearen Anstieg unter der Erhöhung des PEEP. Totales Blutvolumen, Extravaskuläres Lungenwasser und arterieller Hb waren unverändert. Als kritische Grenze hinsichtlich der hämodynamischen Nebenwirkungen zeigte sich ein PEEP größer 10 cmH<sub>2</sub>O.

Die Aufrechterhaltung des intrathorakalen Blutvolumens durch die kolloidale Volumengabe führte zu einer Vermeidung des Abfalls von Herzzeitvolumen und arteriellem Blutdruck unter PEEP-Beatmung. Das systemische Sauerstoffangebot konnte bis PEEP<sub>15</sub> konstant gehalten werden und fiel erst bei PEEP<sub>20</sub> ab. Die Sauerstoffaufnahme war unverändert. Die kardialen Füllungsdrücke ZVD und PCWP, sowie der MPAP zeigten einen nicht linearen, signifikanten Anstieg unter der Erhöhung des PEEP. Sie unterschieden sich nicht von den Werten der BASIS-Gruppe. Das totale Blutvolumen stieg unter der Volumengabe signifikant an. Gesamtenddiastolisches Volumen und extravaskuläres Lungenwasser waren unverändert, das arterielle Hb fiel signifikant ab.

PEEP-Beatmung führte in der BASIS-Gruppe zu einer Reduktion der leberarteriellen und portalvenösen Perfusion ab PEEP<sub>10</sub> resp. PEEP<sub>15</sub> mit konsekutiv eingeschränktem hepatischen Sauerstoffangebot, reduziertem tpO<sub>2</sub> der Leber und Abfall der hepatovenösen SpO<sub>2</sub> auf 50% des Ausgangswertes. Die fraktionelle Leberperfusion war unverändert, das heißt die Einschränkung der hepatischen Perfusion entspricht dem Abfall des systemischen Herzzeitvolumens. Der hepatische Stoffwechsel, gemessen an Glukoseflux und Lakatataufnahme war nicht eingeschränkt, es kam zu keiner Erhöhung der Transaminasen. In der ITBV-Gruppe konnte die Leberperfusion trotz Erhöhung bis PEEP<sub>20</sub> aufrechterhalten werden. Es kam zu keinen Einschränkungen von hepatischer Oxygenierung, hepatischem Stoffwechsel oder zellulärer Integrität der Leber.

PEEP-Beatmung führte in der BASIS-Gruppe ab PEEP<sub>15</sub> zu einem Abfall der mesenterialarteriellen

Perfusion mit konsekutiv ab PEEP<sub>20</sub> eingeschränktem Sauerstoffangebot zum Dünndarm. Der serosale tpO<sub>2</sub> fiel ab PEEP<sub>20</sub> ab, während es bereits ab PEEP<sub>10</sub> zu einer Reduktion des mukosalen tpO<sub>2</sub> kommt. Intestinales CO<sub>2</sub> und die arterio-intestinale CO<sub>2</sub>-Differenz waren unverändert. In der ITBV-Gruppe waren mesenterialarterielle Perfusion, Sauerstoffangebot zum Dünndarm, serosales tpO<sub>2</sub> und intestinales pCO<sub>2</sub> unverändert, der mukosale tpO<sub>2</sub> fiel ab PEEP<sub>15</sub> ab, war jedoch bei PEEP<sub>20</sub> noch signifikant höher als in der Basis-Gruppe.

*Auswirkungen der kontrollierten PEEP-Beatmung mit und ohne ITBV-gesteuerte Volumentherapie auf die Perfusion und Oxygenierung von Leber und Dünndarm bei Tieren mit reduzierter Lungencompliance*

Die Beatmung mit positiv end-expiratorischem Druck führte bei Tieren mit reduzierter Lungencompliance in der ALI-BASIS-Gruppe ab PEEP<sub>20</sub> zu einer Beeinträchtigung der systemischen Hämodynamik mit Abfall von HZV, ITBV und GEDV. Gleichzeitig kam es ab PEEP<sub>20</sub> zu einem Anstieg der Herzfrequenz bei unverändertem mittlerem arteriellen Druck. Die klassischen Vorlastparameter ZVD und PCWP stiegen unter der Erhöhung des PEEP nicht-linear an. Das systemische Sauerstoffangebot fiel bei unveränderter Sauerstoffaufnahme ab. Totales Blutvolumen und arterielles Hb waren unverändert. Das extravaskuläre Lungenwasser war ab PEEP<sub>20</sub> erhöht. Kritische Grenze hinsichtlich der hämodynamischen Nebenwirkungen war ein PEEP größer 16 cmH<sub>2</sub>O.

Die Aufrechterhaltung des intrathorakalen Blutvolumens durch die kolloidale Volumengabe verhinderte trotz PEEP-Beatmung bis PEEP<sub>20</sub> einen Abfall des HZV bei konstanter Herzfrequenz. ITBV, GEDV und extravaskuläres Lungenwasser waren unverändert. Arterieller Blutdruck und TBV stiegen an. Die kardialen Füllungsdrücke ZVD und PCWP stiegen ab PEEP<sub>16</sub> resp. PEEP<sub>20</sub> an. Sie unterschieden sich nicht von den Werten der ALI-BASIS-Gruppe. Das arterielle Hb fiel signifikant ab. Das systemische Sauerstoffangebot war nicht eingeschränkt, bei unveränderter Sauerstoffaufnahme.

PEEP-Beatmung führte in der ALI-BASIS-Gruppe zu einer Reduktion der leberarteriellen und portalvenösen Perfusion ab PEEP<sub>16</sub> mit konsekutiv eingeschränktem hepatischen Sauerstoffangebot ab PEEP<sub>20</sub>, reduziertem tpO<sub>2</sub> der Leber und Abfall der hepatovenösen SpO<sub>2</sub> auf 75% des Ausgangswertes. Die fraktionelle Leberperfusion war unverändert, das heißt die Einschränkung der hepatischen Perfusion entsprach dem Abfall des systemischen Herzzeitvolumens. Der hepatische Stoffwechsel, gemessen an Glukoseflux und Lakatataufnahme war nicht eingeschränkt, es kam zu keiner Veränderung der PDRig. In der ALI-ITBV-Gruppe konnte die leberarterielle und portalvenöse Perfusion bis PEEP<sub>20</sub> aufrechterhalten werden. Es kam zu keinen Einschränkungen von hepatischer Oxygenierung, hepatischem Stoffwechsel oder zellulärer Integrität der Leber. Die AST blieb konstant, die ALT fiel signifikant ab.

PEEP-Beatmung führte in der ALI-BASIS-Gruppe ab PEEP<sub>20</sub> zu einem Abfall der mesenterialarteriellen Perfusion. Das Sauerstoffangebot zum Dünndarm fiel unter PEEP<sub>20</sub> tendenziell ab, wenngleich statistisch nicht signifikant. Der serosale und mukosale tpO<sub>2</sub> waren unter PEEP-Erhöhung unverändert. Intestinales CO<sub>2</sub> und die arterio-intestinale CO<sub>2</sub>-Differenz waren nach ALI-Induktion pathologisch erhöht, verschlechterten sich aber durch PEEP-Beatmung bis PEEP<sub>20</sub> nicht weiter. In der ALI-ITBV-Gruppe waren mesenterialarterielle Perfusion, Sauerstoffangebot zum Dünndarm, serosale und mukosale tpO<sub>2</sub> und intestinales pCO<sub>2</sub> unverändert.

*Zusätzlich wurden in den vorliegenden Untersuchungen erstmalig die Auswirkungen des experimentellen, ölsäure-induzierten akuten Lungenversagen auf Hämodynamik und Oxygenierung von Leber und Dünndarm untersucht.*

Das ölsäure-induzierte Lungenversagen führte zu einer Reduktion der Leberdurchblutung auf 67% des Ausgangswertes, wobei die Einschränkung der leberarteriellen Perfusion prozentual größer war. In der frühen Phase (2h) des ALI stieg die fraktionelle Leberperfusion signifikant an, das heißt es fand unter der Reduktion der systemischen Hämodynamik eine Umverteilung zugunsten der Leber statt. Portalvenöser und lebervenöser Druck stiegen signifikant an, das Sauerstoffangebot nahm um 25% ab, während der Sauerstoffverbrauch um 60% zunahm. Entsprechend kam es zu einem signifikanten Abfall der lebervenösen SO<sub>2</sub> und dem tpO<sub>2</sub> der Leber. Glukoseflux und Laktataufnahme waren unverändert, bei einem Anstieg der PDR<sub>ig</sub>. Es kam zur moderaten hepatozellulären Schädigung, erkennbar an der verdoppelten AST bei unveränderter ALT.

Die mesenterialarterielle Perfusion war unverändert, auch ließ sich erkennbar am signifikanten Anstieg des der fraktionellen Dünndarmperfusion ein Umverteilungsmechanismus zugunsten des Darmes nachweisen. Sauerstoffangebot und Sauerstoffaufnahme des Dünndarms waren unverändert.

Das intestinale CO<sub>2</sub> erhöhte sich auf pathologische Werte >9kPa, bei verdoppelter intestinalarterieller CO<sub>2</sub>-Differenz. Die mukosale tpO<sub>2</sub> fiel deutlich auf Werte um 10 kPa ab, bei unveränderter serosaler tpO<sub>2</sub>.

## **4 Diskussion**

### **4.1 Diskussion der Methoden**

#### **4.1.1 Experimentelles Modell**

##### **4.1.1.1 Versuchstiere**

Wichtigstes Kriterium für die Auswahl des experimentellen Modells ist eine möglichst weitgehende Übertragbarkeit der gewonnenen Erkenntnisse auf den Menschen. Die vorliegenden Untersuchungen wurden am deutschen Hausschwein durchgeführt, da sich die anatomischen und physiologischen Verhältnisse von Schwein und Mensch sehr stark ähneln (Becker and Beglinger 1979). Besonders im kardiovaskulären System (Beglinger, Becker et al. 1975; Weiskopf, Holmes et al. 1989) und im Bereich der Mikrozirkulation des Gastrointestinaltraktes (Dodds 1982) besteht eine generelle Übereinstimmung. Demgegenüber sind andere Tierspezies wie Hunde oder Katzen durch ein ausgeprägtes, spezies-bedingtes venöses Blutpooling im Leber-Milzbereich (Messmer, Wanner et al. 1966) weniger geeignet.

##### **4.1.1.2 Prämedikation und Allgemeinanästhesie**

Die Prämedikation erfolgte in der gewohnten Umgebung der Tiere mit Ketamin und Midazolam intramuskulär. Erst nach Eintritt der vollen Wirkung wurde bei den schlafenden Tieren die Kanülierung der Ohrvene vorgenommen. Dieses Vorgehen ist insbesondere aufgrund der hohen Stresssensibilität von Schweinen sehr wichtig. Bereits kleine Irritationen wie beispielsweise die Kanülierung einer Ohrvene können das so genannte „porcine stress syndrome“ auslösen (Britt 1987). Ein Syndrom, das dem Krankheitsbild der malignen Hyperthermie des Menschen ähnelt, und durch eine massive Erhöhung des Sympathikotonus und eine massiv gesteigerte Ausschüttung endogener Katecholamine mit weitreichenden Veränderungen von Stoffwechsel und Hämodynamik charakterisiert ist (Young 1977). Hieraus folgt, dass eine adäquate Prämedikation der Tiere eine „conditio sine qua non“ für das gesamte experimentelle Vorgehen darstellt.

Die Auswahl der Pharmaka erfolgte im Hinblick auf die in der vorliegenden Arbeit präferentiell betrachteten Splanchnikusorgane Leber und Dünndarm unter folgenden Gesichtspunkten:

Ketamin ist ein intravenöses Anästhetikum, das die Splanchnikusperfusion dauerhaft nicht verändert. Nach einer initialen zentralen Stimulation des kardiovaskulären Systems mit einer Steigerung des arteriellen Blutdrucks, der Herzfrequenz und des Herzzeitvolumens um 15-30% (Idvall, Ahlgren et al. 1979; White, Way et al. 1982; Tokics, Brismar et al. 1983) folgen im weiteren Verlauf keine Veränderungen. Da in unserem experimentellen Protokoll eine kontinuierliche Infusion von Ketamin erfolgte, ist davon auszugehen, dass mögliche Veränderungen nur in der frühen Präparationsphase, jedoch nicht in der eigentlichen Untersuchungsphase fünf Stunden nach der ersten Applikation erfolgten. Somit ist eine Beeinflussung der Messergebnisse

durch Ketamin ausgeschlossen. Ketamin ist jedoch bei Schweinen ebenso wie beim Menschen als Monoanästhetikum ungeeignet, da es in den dann notwendigen hohen Dosierungen zu Tachykardie, Muskelzittern und Temperaturanstiegen kommt. Um dies zu vermeiden muss für eine adäquate Sedierung und Anästhesie die Supplementierung mit einem Benzodiazepinpräparat erfolgen (Nöldge, Priebe et al. 1992). Für das hier zur Prämedikation eingesetzte Midazolam ist lediglich ein passagerer Anstieg der portalvenösen Durchblutung beschrieben (Gelman, Reves et al. 1983), weitere Veränderungen im Splanchnikusgebiet finden sich nicht. Zur eigentlichen Narkoseeinleitung und Fortführung der Anästhesie wurde aufgrund des für unser experimentelles Protokoll günstigeren pharmakokinetischen Profils (längere Halbwertszeit) die Substanz Flunitrazepam eingesetzt. Für Flunitrazepam existieren keine eigenen Untersuchungen über die Auswirkungen auf die Splanchnikusperfusion, es ist aber aufgrund der strukturellen Ähnlichkeiten von einem vergleichbar günstigen Profil wie bei Midazolam auszugehen.

Mehrere Untersuchungen zeigten unter Therapie mit Opiaten eine Abnahme des systemischen Gefäßwiderstandes und eine Abnahme des Blutflusses im Splanchnikusgebiet (Leaman, Levenson et al. 1978; Tverskoy, Gelman et al. 1985; Kien, Reitan et al. 1986). Wir beschränkten uns deshalb auf die titrierte Gabe von Fentanyl in Phasen stärkster nozizeptiver Reize (Beginn der Anästhesie und kurz vor Laparotomie), und führten insbesondere während der Ruhephase und des Untersuchungszeitraumes die Basisanalgesie mit Ketamin durch, um negative Auswirkungen auf die Splanchnikusperfusion zu vermeiden.

Der Einsatz eines Muskelrelaxans war über die reine Verbesserung der Intubationsbedingungen hinaus für die gesamte Versuchsdauer indiziert, da zur korrekten Berechnung der systemischen und regionalen Sauerstoffbilanzen jede Form von Aktivität der quergestreiften Skelettmuskulatur unterdrückt werden musste. Hierzu bot sich Vecuronium an, welches im Gegensatz zu Pancuronium keinerlei Auswirkungen auf die systemische und regionale Hämodynamik (Saxena, Dhasmana et al. 1983) besitzt und im Gegensatz zu Rocuronium zum Zeitpunkt der Durchführung der Untersuchungen deutlich wirtschaftlicher war.

Insgesamt gewährleistete die gewählte Basisanästhesie (kontinuierliche Gabe von Ketamin/Flunitrazepam/Vecuronium) eine adäquate Narkosetiefe bei stabilen kardiozirkulatorischen Verhältnissen.

#### 4.1.1.3 Beatmung

Um konstante Untersuchungsbedingungen zu garantieren und Störungen der Leber- und Darmdurchblutung, wie Sie durch Hypoxie (Mathie and Blumgart 1983), Hyperoxie (Vagts, Mutz et al. 2006), Hypokapnie (Hughes, Mathie et al. 1979; Gelman 1987) und Hyperkapnie (Mathie and Blumgart 1983) beobachtet wurden zu vermeiden, war eine kontrollierte Beatmung zwingend erforderlich. Diese gewährleistete die Einhaltung der beschriebenen  $paO_2$ - und  $paCO_2$ -Normwerte, so dass die beobachteten Veränderungen auf die Überdruckbeatmung als solche und die Applikation von PEEP zurückzuführen waren. Jede Form der mandatorischen Beatmung, sowohl ohne als auch mit PEEP führt zu einer Beeinflussung des kardiozirkulatorischen Systems und damit



nachfolgend von Perfusion und Oxygenierung vor allem des Splanchnikusgebietes (Geiger 1978; Beyer and Messmer 1981; Bredenberg, Paskanik et al. 1981; Beyer, Beckenlechner et al. 1982; Bredenberg and Paskanik 1983; Matuschak, Pinsky et al. 1987). Da die Beschreibung und Beeinflussung des kardiozirkulatorischen Systems durch die Beatmung zentraler Bestandteil der hier vorgestellten Untersuchungen waren, wurden methodische Vorkehrungen zur Messung der einzelnen Parameter getroffen. Sämtliche respiratorischen Parameter wurden nach der Atemwegsverschluss technik nach Sly (Sly, Bates *et al.* 1987) direkt am Ventilator (Siemens Servo 900C) gemessen. Diese beinhaltete die Messung der atemmechanischen Parameter nach einer expiratorischen Haltezeit von 10 Sekunden. Gleiches galt für die Bestimmung der kardiovaskulären Füllungsdrücke (ZVD und PCWP). So konnte sichergestellt werden, dass die gemessenen Parameter frei von dynamischen Effekten der Überdruckbeatmung waren.

#### 4.1.1.4 Präparation

Die im Rahmen dieser Untersuchung durchgeführte Bestimmung der regionalen Hämodynamik und Oxygenierung von Leber und Dünndarm erforderte eine mediane Laparotomie und ausgedehnte abdominelle Gefäßpräparation. Hierbei kommt es durch Ausschüttung vasoaktiver Hormone und selbst bei schonendster Präparation nicht zu vermeidender Traktion an den Visceralorganen zu einer deutlichen Reduktion der Splanchnikusdurchblutung. Die vorgestellten Ergebnisse wurden alle nach Laparotomie und Präparation erhoben und beinhalten somit die beschriebenen Veränderungen der Leber- und Dünndarmdurchblutung. Grundsätzlich scheint eine derart systematische Beeinflussung einer Zielgröße den Wert einer angewandten Methode einzuschränken. Allerdings belegen die Daten der Kontrollgruppe in Untersuchungsabschnitt II, dass die Stabilisationsphase von 120 Minuten lange genug gewählt war, um zu einer Erholung von der Präparation zu führen, und über weitere 480 Minuten stabile Versuchsbedingungen zu garantieren.

Bei einem langdauernden, intraabdominellen Eingriff stellt die Auskühlung des Tieres ein häufiges Problem dar. Da die Hypothermie per se zu Veränderungen der Leberdurchblutung führt, ist die Konstanzhaltung der Körpertemperatur eine notwendige Voraussetzung zur validen Messung der Splanchnikusperfusion. Um dies zu gewährleisten wurde während der Präparations- und Stabilisationsphase sorgfältig auf nachfolgend aufgeführte Faktoren geachtet:

- Infusion körperwarmer Lösungen
- Lagerung des Tieres auf einer Wärmematte
- Passive Anwärmung und Anfeuchtung der Atemgase durch einen Filter
- Abdeckung der eventerierten Bauchorgane mit feucht-warmen Tüchern
- Abdecken des Versuchstieres während der Stabilisationsphase mit Tüchern

Im Rahmen der ausgedehnten Gefäßpräparation des Oberbauches wurden wie beschrieben (3.2.3)

Vena portae und Vena hepatica sinistra punktiert, sowie die Doppler-Flußmeßköpfe um Arteria hepatica und Vena portae angebracht. Die Vena portae wurde mittels Seldingertechnik katheterisiert, der Katheter hepatopedal vorgeschoben und die Katheterspitze im Bereich der Leberpforte platziert. Somit war die Entnahme von portalvenösen Blutproben aus allen Drainagegebieten garantiert. Nach Punktion wurde die Vena portae partiell aus der periadventitiellen Bindegewebshülle freipräpariert und die gefäßumgebenden Lymphknoten im Einzelfall soweit erforderlich, schonend entfernt. Dann wurde der Flussmesskopf distal des Konfluens von Pankreas- Milz- und Mesenterialvenen an die Vena portae angebracht, wodurch die Messung des gesamten portalvenösen Blutflusses gewährleistet war. In früheren Versuchen (Nöldge 1990) konnte gezeigt werden, dass der im Lumen der Vena portae verlaufende Katheter zu keiner Beeinflussung der Flussmessung führt.

Die linke Lebervene wurde transparenchymatös nach Paschen punktiert (Paschen and Müller 1986) und die eingeführte Kanüle wurde mit ihrer Spitze im Zusammenfluß von linker und rechter Lebervene platziert. Die korrekte Lage wurde mehrfach autoptisch gesichert. Zusätzlich erfolgte bei Entnahmen von Blutproben eine nur sehr vorsichtige Aspiration, um eine Kontamination mit Blut der Vena cava inferior auszuschließen.

#### 4.1.1.5 Flüssigkeitstherapie

##### Basisflüssigkeitstherapie

Zur Substitution der Flüssigkeitsverluste, die durch Verdunstung bei offenem Abdomen im Rahmen der Präparation, und durch Übertritt von Flüssigkeit aus den Gefäßen in das Interstitium entstehen, wurde während der initialen Präparationsphase eine Infusion mit 15 ml/kg/h kristalloider Vollelektrolytlösung durchgeführt. Nach Abschluß der Präparation und Verschluss des Abdomens wurde die Substitutionsmenge auf 12 ml/kg/h reduziert. Diese Menge entspricht der in früheren Versuchsreihen dieses Modells eingesetzten Volumenmenge (Nöldge, Priebe *et al.* 1992), und stellt, wie in Untersuchungsabschnitt II nachgewiesen wurde, eine ausreichende Menge zur Aufrechterhaltung einer stabilen Hämodynamik über den gesamten Untersuchungszeitraum dar. Es zeigten sich keine Veränderungen von Herzzeitvolumen, mittlerem arteriellem Blutdruck und intrathorakalem Blutvolumen über den gesamten Untersuchungszeitraum.

##### ITBV-gesteuerte Volumengabe

Zur Aufrechterhaltung eines konstanten intrathorakalen Blutvolumens, trotz Erhöhung des intrathorakalen Druckes in Folge der PEEP-Beatmung, wurde in den Interventionsgruppen der Untersuchungsabschnitte I und IV zusätzlich zur Basisflüssigkeitstherapie Hydroxyethylstärke verabreicht. Die eingesetzte Hydroxyethylstärke hat ein Molekulargewicht von 200000 D und einen Substitutionsgrad von 0.62, bei einer intravasalen Volumenwirksamkeit von 100% über einen Zeitraum von ca. 6-8 Stunden (Bunn, Alderson *et al.* 2003). Hydroxyethylstärke zählt zur Gruppe der kolloidalen Volumenersatzmittel, zu denen ebenfalls die Gruppe der Dextrane und die Gelatine-

Lösungen zählen. Hydroxyethylstärke bietet diesen beiden Substanzen gegenüber den Vorteil der deutlich geringeren Inzidenz arzneimittelbedingter Unverträglichkeitsreaktionen, der längeren intravasalen Verweildauer, und gegenüber Gelatine-Lösungen der deutlich höheren Volumenwirksamkeit (Bunn, Alderson *et al.* 2003). Da insbesondere der ersten auf dem Markt verfügbaren Hydroxyethylstärkepräparation mit einem Molekulargewicht von 450000 D ausgeprägte Beeinträchtigungen der plasmatischen Gerinnung nachgewiesen wurden, wählten wir mit HES 200 eine deutlich niedermolekulare Substanz, für welche die beschriebenen Beeinträchtigungen der Gerinnung in wesentlich geringerem Umfang nachgewiesen wurden, und die in der von uns verabreichten Dosierung ohne Relevanz sind (Petroianu, Liu *et al.* 2000). Grundsätzlich wäre auch die Volumensubstitution mit kristalloiden Lösungen möglich gewesen. Da die Volumenwirksamkeit kristalloider Lösungen jedoch nur bei ca. 30 % der infundierten Menge liegt, hätte im gleichen Zeitraum die dreifache Menge, das heißt ca. 4500 ml zusätzlich infundiert werden müssen (Choi, Yip *et al.* 1999). Unter solch hohen Dosierungen ist eine erhebliche Zunahme des interstitiellen Flüssigkeitsraumes zu erwarten (nur 1/3 der infundierten Lösung verbleiben intravasal), so dass hier von erheblichen Beeinträchtigungen der Mikrozirkulation in den Organsystemen per se auszugehen ist (Marik, Iglesias *et al.* 1997). Andererseits ist die intravasale Volumenwirksamkeit von Hydroxyethylstärke und damit die Fähigkeit, das Plasmavolumen auch in pathophysiologischen Zuständen mit erhöhter Kapillarpermeabilität (capillary leakage) aufrechtzuerhalten, eindeutig nachgewiesen (Marx, Cobas-Meyer *et al.* 2002). Darüber hinaus verbleiben aufgrund der kurzen intravasalen Verweildauer (<30 Minuten) von kristalloiden Lösungen erhebliche Zweifel, ob das gewählte Versuchsdesign unter dem Gesichtspunkt der Modellstabilität mit solch einer Substanz praktisch umsetzbar gewesen wäre. Ein weiterer Aspekt, der den Einsatz dieser Substanz zur Volumentherapie rechtfertigt, ist die in aktuellen Arbeiten nachgewiesene antiinflammatorische Wirkung der Hydroxyethylstärke. Sowohl in experimentellen Studien zur Sepsis (Ondiveeran and Fox-Robichaud 2004; Feng, Liu *et al.* 2007; Feng, Yan *et al.* 2007), als auch unter Hypoxie (Dieterich, Weissmuller *et al.* 2006) und Hämorrhagie (Lee, Chang *et al.* 2005) war dieser Effekt nachweisbar. Grundsätzlich ist also auch in dem unter 3.3 beschriebenen Modell eines Ölsäure-induzierten Lungenversagens mit diesem Effekt zu rechnen. Bei genauer Betrachtung fällt jedoch auf, dass in allen genannten Studien die Beobachtungsdauer unter Inflammation in einer Studie minimal 6, in allen anderen bis 24 Stunden betrug. Dem steht in unserem Modell eine maximale Dauer der inflammatorischen Reaktion ab Injektion der Ölsäure von 5 Stunden und eine Phase der Hydroxyethylstärkegabe von 3 Stunden gegenüber. Unter diesem Gesichtspunkt relativiert sich der mögliche antiinflammatorische Einfluss von Hydroxyethylstärke auf die äußerste Frühphase der Ölsäure-bedingten Inflammation.

Darüber hinaus ist die potentielle Verbesserung der Fließeigenschaften des Blutes unter Therapie mit HES mit den Auswirkungen auf die Mikrozirkulation zu diskutieren. Das Ausmaß dieses Effektes hängt jedoch wesentlich vom Grad der unter Therapie mit Hydroxyethylstärke eintretenden Hämodilution ab. Diese war bei den von uns eingesetzten Mengen mit einem Hämatokritwert bis 0,25 als moderat einzustufen. Unter diesen Bedingungen halten sich die Effekte der Verbesserung

der Fließeigenschaften durch die Hämodilution und die Einschränkung des Sauerstoffangebotes durch die Verminderung der Sauerstoffträger die Waage (Nöldge, Priebe *et al.* 1991). Es ist deshalb davon auszugehen, dass in dem von uns gewählten Modell keine systematische Verbesserung der Mikrozirkulation per se durch den Einsatz der Hydroxyethylstärke vorliegt.

Unter Berücksichtigung aller aufgeführten Aspekte ist Hydroxyethylstärke die Substanz der ersten Wahl zur ITBV-gesteuerten Volumensubstitution vor dem Hintergrund der Fragestellung unserer Untersuchungen.

#### **4.1.2 Meßmethoden**

##### **4.1.2.1 Bestimmung des Herzzeitvolumens mittels pulmonalarterieller Thermodilution**

Das Herzzeitvolumen wurde mit Hilfe der pulmonalarteriellen Thermodilutionsmethode (Fegler 1954; Ganz and Swan 1972) bestimmt. Wesentliche Einflussfaktoren auf die Reproduzierbarkeit der Messergebnisse stellen unter anderen die Temperatur und Menge der injizierten Lösung, sowie die Gleichmäßigkeit der Injektionsgeschwindigkeit dar. Wir verwendeten in unseren Untersuchungen 10 ml auf Eis gekühlte (+3 - +5°C) 0,9% NaCl-Lösung. Um die Messgenauigkeit insgesamt zu erhöhen, wurden mindestens 3 Einzelmessungen durchgeführt und deren Mittelwert gebildet. Da auch der Beatmungszyklus unter mechanischer Beatmung einen Einfluss auf die Messgenauigkeit hat (Andreen 1974), haben wir die Messungen zum Ende der Inspiration durchgeführt, so dass der überwiegende Anteil der Messung in die Phase der Expiration fiel.

##### **4.1.2.2 Bestimmung des Intrathorakalen Blutvolumens und des Extravaskulären Lungenwassers**

Zur Bestimmung des Intrathorakalen Blutvolumens und des Extravaskulären Lungenwassers wurde die transpulmonale Thermodilution eingesetzt. Sie stellt eine Weiterentwicklung der pulmonalarteriellen Thermodilution dar, mit dem Unterschied, dass die Messung der Temperaturverdünnungskurve nicht am distalen Ende des pulmonalarteriellen Katheters, sondern an der Spitze des in der distalen abdominellen Aorta liegenden arteriellen Femoraliskatheter gemessen wird. Hierdurch ist grundsätzlich nach der Formel von Stewart und Hamilton auch die Messung des Herzzeitvolumen möglich. Dieses stand im Rahmen unserer Untersuchungen jedoch nicht im Vordergrund des Interesses. Entscheidender ist die Tatsache, dass aufgrund der transpulmonalen Passage durch den Thorax kardiale und pulmonale Volumina gemessen werden können, und somit direkte kardiale Vorlastparameter zur Beurteilung des Flüssigkeitsstatus zur Verfügung stehen (Newman, Merrell *et al.* 1951). Dies ist auch in Situationen mit erhöhtem intrathorakalen Druck, wie der mechanischen Beatmung gültig (Lichtwarck-Aschoff, Zeravik *et al.* 1992).

Die in den vorliegenden Untersuchungen verwendete Doppelindikator-Dilutionsmethode erlaubt neben der Bestimmung des GEDV die direkte Messung von sowohl intrathorakalem Blutvolumen (ITBV) als auch Extravaskulärem Lungenwasser (EVLW) und stellt deshalb den Goldstandard der transpulmonalen Thermodilution dar, da die bei der einfachen transpulmonalen Thermodilution

(PiCCO®) durchzuführende lineare Regression zur Abschätzung von ITBV und EVLW entfällt. Dieser methodische Aspekt hat in der isolierten Betrachtung der vorliegenden Untersuchungen keine Bedeutung, spielt jedoch bei der möglichen Übertragung und Vergleichbarkeit der Ergebnisse auf klinische Studien, in welchen methodisch nahezu ausschließlich die einfache transpulmonale Thermodilution zum Einsatz kommt, eine große Rolle. Bei der einfachen transpulmonalen Thermodilution wird das GEDV wie unter 3.2.4.1.3 beschrieben direkt gemessen. Aufgrund einer linearen Beziehung zwischen GEDV und ITBV ermöglicht das aus der alleinigen transpulmonalen Thermodilution erfassbare GEDV die Abschätzung des ITBV und die nachfolgende Berechnung des EVLW nach den Formeln  $ITBV = (a \cdot GEDV) + b \text{ [ml]}$  und  $EVLW = ITTV - ITBV \text{ [ml]}$ . Die Validität dieser linearen Korrelation war in der Einführungsphase dieser Methodik Gegenstand kontroverser Diskussionen. Mittlerweile ist aber in zahlreichen Studien für unterschiedliche pathophysiologische Situationen eine Messgenauigkeit mit einem Fehler zwischen 3 und 15% nachgewiesen. Hierzu zählen der hypovoläme Schock (Nirmalan, Willard *et al.* 2005), das akute Lungenversagen mit pulmonaler Hypertension (Nirmalan, Niranjana *et al.* 2004; Roch, Michelet *et al.* 2005), der Z.n. Pneumonektomie (Roch, Michelet *et al.* 2005) und der Einsatz von Kreislaufunterstützungssystemen wie der IABP (Janda, Scheeren *et al.* 2006). Unter Berücksichtigung dieser Daten ist die Vergleichbarkeit und Übertragbarkeit der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit als unproblematisch zu betrachten.

#### 4.1.2.3 Regionale Blutflussmessung

Die regionale Durchblutung von Leber und Dünndarm wurde direkt mit Hilfe von Ultraschall-Flussmessköpfen bestimmt. Als direkte Flussmessung ermöglicht Sie die Bestimmung der gesamten Makrozirkulation des jeweiligen Organs, sowohl nutritiver als auch der Shunt-Perfusion (Kolin 1936; Wyatt 1977; Chow, Wing-Kwong *et al.* 2003). Die Messung mit Ultraschall-Flussmessköpfen wurde erstmals 1983 beschrieben (Barnes, Comline *et al.* 1983), es dauerte jedoch noch bis Mitte der 1990er Jahre, bis das alte Standardverfahren, die Messung mit elektromagnetischen Flussmessköpfen abgelöst war. Sie bietet im Gegensatz zur Messung mit elektromagnetischen Flussmessköpfen zahlreiche Vorteile (Barnes, Comline *et al.* 1983; Hartman, Koerner *et al.* 1985):

- Eine exakte Passgenauigkeit bis hin zu einer 20%igen Einengung des Gefäßlumens, wie sie bei elektromagnetischen Flussmessköpfen notwendig war, wird nicht benötigt.
- Es entsteht messbedingt keine Wärme, welche die Reagibilität des Gefäßes und damit den Blutfluss beeinträchtigen könnte.
- Da der Ultraschall am Reflektor und nicht an korpuskulären Bestandteilen des Blutes, z.B. an Erythrozyten, gespiegelt wird, besteht ebenso eine Unabhängigkeit des Messverfahrens von Hämatokritwerten. Die Messergebnisse werden z. B. durch eine Hämodilution nicht verfälscht.

Neben direkten, invasiven Messmethoden existieren noch eine Reihe indirekter, nicht-invasiver Messmethoden zur Bestimmung der Organperfusion. Hierzu zählen die Indikatorverdünnungs- oder Clearancemethoden und die so genannte Mikrosphärentechnik. Theoretische Grundlage für diese Verfahren bildet das Fick'sche Prinzip. Die am häufigsten angewandte Clearance-Methode ist die Indocyanin-Grün-Clearance-Technik. Diese Methode erlebt nach jahrzehntelangem experimentellen Einsatz (Leevy, Mendenhall *et al.* 1962) aktuell eine Renaissance im klinischen, patientenbettseitigen Einsatz in der Intensivmedizin (Sakka, Reinhart *et al.* 2000; Sakka, Reinhart *et al.* 2002; Sugimoto, Okochi *et al.* 2006). Wesentlicher Grund hierfür ist die einfache, schnelle und nicht-invasive Anwendung. Indocyaningrün ist ein wasserlöslicher Farbstoff, der nach venöser Injektion zu über 99,5% unmittelbar an Plasmaproteine bindet und nahezu ausschließlich durch die Hepatozyten aus dem Kreislauf eliminiert und unter ATP-Verbrauch biliär ausgeschieden wird. Es erfolgt keine hepatische Metabolisierung und es existiert kein entero-hepatischer Kreislauf. Die Elimination von ICG ist von Leberdurchblutung, Leberzellfunktion und biliärer Exkretion abhängig (Steher, Ploner *et al.* 2005; Faybik and Hetz 2006). Gemessen wird sie anhand der Bestimmung des Abfalls der ICG-Blutkonzentration über einen Zeitraum von 4-6 Minuten. Die in diesem Zeitraum erfasste Änderung der Blutkonzentration pro Zeiteinheit wird in  $\%/min$  angegeben und als Plasmaverschwinderate von ICG ( $PDR_{ICG}$ ) bezeichnet. Dass eine sichere Unterscheidung zwischen Perfusion und Exkretion nicht möglich ist, stellt auch den entscheidenden Nachteil dieses Verfahrens dar.

In zahlreichen tierexperimentellen Untersuchungen wurde die von Heymann und Rudolph entwickelte Mikrosphärentechnik zur Messung der Organperfusion eingesetzt (Rudolph and Heymann 1967; Heymann, Payne *et al.* 1977). Hierbei werden radioaktive Mikrosphären venös injiziert, dann konvektiv in die verschiedenen Organe transportiert, wo sie in der Mikrozirkulation im Bereich der Kapillaren verbleiben und im Anschluss durch Bestimmung der Radioaktivität einzelner Organe der quantitative Anteil am Herzzeitvolumen bestimmt werden kann.

Wesentliche Vorteile dieses Verfahrens sind (Heymann, Payne *et al.* 1977; Groszmann, Vorobioff *et al.* 1982; Gelman, Fowler *et al.* 1984):

- die gleichzeitige Quantifizierung der Durchblutung mehrerer Organe.
- die Bestimmung der regionalen Verteilung des Herzzeitvolumens.
- die mikrovaskuläre Blutflussverteilung innerhalb eines Organs kann erfasst werden.
- im Bereich der Leber zwischen nutritiver und Shunt-Perfusion zu differenzieren.

Diesen stehen jedoch erhebliche Nachteile gegenüber. Der apparative Aufwand ist sehr hoch, und die Messgenauigkeit ist von einer Vielzahl technischer Voraussetzungen wie der homogenen Durchmischung der Mikrosphären vor Injektion, der Größe und Anzahl der Mikrosphären, sowie der

exakten Bestimmung der Anzahl an Mikrosphären in Referenzblutprobe und Gewebe abhängig (Messmer 1970; Fan, Schuessler *et al.* 1979; Chow, Wing-Kwong *et al.* 2003). Ferner kommt es durch die Mikrosphären selbst zu einer Embolisation der mikrovaskulären Strombahn in den zu untersuchenden Gefäßen, und damit der direkten Beeinflussung der zu messenden Zielgröße (Messmer 1970). Hinsichtlich der Bestimmung der Organperfusion der Leber besteht das spezielle Problem der dualen Blutversorgung über die Art. Hepatica und V. portae. Nach Injektion der Mikrosphären repräsentiert die über der Leber gemessene Radioaktivität nur den leberarteriellen Anteil der Durchblutung. Der Anteil der portalvenösen Durchblutung muss über die Summe der Aktivitäten aller präportalen Organe bestimmt werden, was zu einer hohen Fehleranfälligkeit führt (Gelman, Fowler *et al.* 1984). Der für unsere Untersuchungen jedoch entscheidende Nachteil der Mikrosphärentechnik ist die Unmöglichkeit repetitiver Messungen, da nach einmaliger Injektion keine weiteren validen Messungen mehr durchgeführt werden können.

Aus den genannten Gründen gilt die Transit-Time Ultraschallflussmessung derzeit als der Gold-Standard in der physiologischen Forschung im akut instrumentierten Grosstiermodell.

#### 4.1.2.4 Gewebesauerstoffpartialdruck-Messung

Die Sauerstoffversorgung im Gewebe kann allein weder durch Bestimmung des konvektiven regionalen Sauerstofftransportes noch durch Messung des Sauerstoffpartialdruckes oder der Sauerstoffsättigung im venösen Blut des jeweiligen Organs genau erfasst werden (Kessler, Höper *et al.* 1976; Lübbers 1977; Nylander, Lund *et al.* 1983; Spiegel, Hauss *et al.* 1987). Eine exakte Bestimmung der Gewebeoxygenierung ist mit Hilfe der in den vorliegenden Untersuchungen eingesetzten polarographischen Messung des lokalen Gewebe-Sauerstoffpartialdrucks möglich. Das Messprinzip der polarographischen Sauerstoffdruck-Messung beruht auf der elektrochemischen Reduktion des Sauerstoffs an einer Edelmetallelektrode bei Anlegen einer negativen Spannung. Diese Methode erlaubt aufgrund ihrer hohen Sensitivität, Gewebehypoxien und Störungen der Mikrozirkulation in einem frühen Stadium zu erfassen, in dem Parameter der systemischen Hämodynamik (mittlerer arterieller Blutdruck, Herzzeitvolumen) noch keine Hinweise auf Störungen anzeigen (Sinagowitz 1974; Kessler 1984).

In den vorliegenden Arbeiten wurde der Gewebe-pO<sub>2</sub>-Partialdruck mit der Mehrdrahtoberflächenelektrode (MDO) nach Kessler und Lübbers (Kessler, Höper *et al.* 1976; Lübbers 1977) gemessen. Sie stellt eine Weiterentwicklung der Clark'schen Elektrode dar (Clark, Wolf *et al.* 1953).

Der Vorteil der MDO liegt in der Möglichkeit, den Sauerstoffpartialdruck auf der Organoberfläche ohne Gewebeläsionen messen zu können (Lübbers 1977; Spiegel and Bünte 1985; Spiegel, Hauss *et al.* 1987). Im Gegensatz hierzu können Nadel- oder Mikroelektroden Traumata, Hämatome und lokale Mikrozirkulationsstörungen verursachen, die zu Messwertverfälschungen führen (Kessler 1966; Baumgärtl 1985). Darüber hinaus wird die Messgenauigkeit der Mikro-Stichelektroden durch



Ionen des umgebenden Mediums oder Proteinablagerungen beeinträchtigt, da diese selbst durch die Polarisierungsspannung reduziert werden können (Baumgärtl 1985).

Bei der von uns verwendeten MDO schützt die Teflonmembran an der Oberfläche die Messspitzen der Platinkathoden vor der Kontamination mit biologischem Material. Hinzu kommen weitere Vorteile, wie das geringe Auflagegewicht von nur 1,2g (Sinagowitz 1977; Kopp 1982), weshalb druckbedingte Mikrozirkulationsstörungen oder Gewebeischämien nicht auftreten können (Kessler, Höper *et al.* 1976; Lübbers 1977).

Die Reproduzierbarkeit der Messwerterfassung mit der MDO setzt die Beachtung folgender messtechnischer Probleme voraus:

Die Messstabilität der Elektrode hängt von der absoluten Sauberkeit der Platindrahtoberflächen, von der Qualität der Polarisierungsschicht auf dem Platin, sowie von der Konstanz der angelegten Polarisierungsspannung ab. Eine stabile Polarisierungsschicht wurde durch eine einstündige „Vorwärmphase“ der Elektrode vor Messbeginn erzielt. Diese Grenzflächenschicht stabilisiert die Reaktion an der Kathode. Die Polarisierungsspannung wurde durch die eingesetzte  $pO_2$ -Meßeinheit bei -700 mV konstant gehalten. Unter Beachtung dieser Faktoren betrug die Drift der Elektrode maximal 1% pro Stunde. Da vor jeder Messung eine Eichung, und die Messung dann über einen sich unmittelbar anschließenden Zeitraum von 15 Minuten erfolgten, ist von einem vernachlässigbaren Effekt auszugehen.

Die an Platinelektroden ablaufende elektrochemische Reaktion verbraucht ständig Sauerstoff. Dadurch kann es im umliegenden Gewebe zu einem Sauerstoffdiffusionsfeld kommen, durch das die Messung beeinflusst wird. Dieser Störfaktor kann durch die Verwendung dicker Membranen oder durch Verkleinerung der Elektrodendurchmesser reduziert werden. Die Kathoden der MDO haben einen Durchmesser von 15  $\mu m$  und gelten als ausreichend klein. Variationen der Dicke der Membran sind limitiert durch die sich daraus ergebenden Veränderungen der Einstellzeit der Elektrode, da sich diese proportional zum Quadrat der Membrandicke verändert. In unseren Untersuchungen wurde Teflon mit 12,5  $\mu m$  Dicke verwendet. Dies ergibt die bestmögliche Kombination aus hinreichender Membrandicke und kurzer Einstellzeit.

Die Messgenauigkeit der MDO hängt von einem festen Kontakt des Elektrodenkopfes auf der Organoberfläche ab. Das Aufsetzen der Elektrode auf einen Flüssigkeitsfilm und eine ringförmige Elektrodenhalterung gewährleisten eine unverfälschte Messung. In Vorversuchen (Nöldge 1992) konnte nachgewiesen werden, dass die Elektrode in der selben Position gehalten und konstante  $pO_2$ -Werte über eine Stunde hinweg gemessen werden konnten.

Trotz der genannten messtechnischen Vorteile der MDO gegenüber Nadelelektroden wird immer wieder die Frage diskutiert, ob die an der Oberfläche von Organen gemessenen  $pO_2$ -Werte die Werte in der Tiefe von Organen repräsentieren. Hier spielen sicherlich organspezifische



anatomische Unterschiede eine wesentliche Rolle. In der Niere (Lübbbers 1977) und im Herzmuskel (Domenech 1969) sind Unterschiede zwischen den an der Organoberfläche und den in der Organtiefe gemessenen  $pO_2$ -Werten aufgrund inhomogener Kapillarperfusion und räumlichen Gradienten im Sauerstoffverbrauch zu vermuten. Am Skelettmuskel finden sich keine Unterschiede zwischen den mittels Nadelelektroden und MOD gemessenen Sauerstoffdruckwerten (Lund 1980; Weiss 1986). Für die Leber und den Dünndarm fehlen systematische Untersuchungen. Messungen die an der Leberoberfläche mit der  $H_2$ -Clearance-Technik (Gouma 1986) oder mit der Laser-Doppler-Flow-Technik (Arvidsson 1988) durchgeführt wurden, deuten auf eine überwiegende arterielle Komponente des Blutflusses hin. Andere Untersuchungen sprechen jedoch eindeutig dafür, dass die Hepatozyten homogen und gleichförmig durch das in den Sinusoiden fließende Blut perfundiert werden (Groszman 1982; Blei 1984).

Für den Dünndarm stellt sich die Situation wesentlich einfacher dar, da unsere Messungen die 2 gegensätzlichen Pole des im Organ vorhandenen Sauerstoffdruckgradienten (Serosa-Mukosa) beinhalten und wir deshalb in idealer Weise den Gradienten im Organ erfassen.

Das Ergebnis der Gewebe- $pO_2$ -Messung wurde in Form von Medianen, eingebettet in einen Boxplot mit dem Interquartilbereich und einer Maximalwertangabe dargestellt. Diese Form der Darstellung erlaubt gleichzeitig die Erfassung von Abweichungen von der Normalverteilung (Links-Rechtsverschiebungen) und gibt mit dem Interquartilbereich ein Maß für die Verteilung der Sauerstoffdruckwerte. Dabei erfolgte die Darstellung in komprimierterer Form als in den klassischen Gewebe- $pO_2$ -Histogrammen (Abb. 24) und erlaubt so die kompaktere Darstellung der Daten, was insbesondere bei mehr als 3 Messzeitpunkten von Vorteil ist. Kriterien für die Auswertung und Interpretation der Gewebe- $pO_2$ -Werte waren der Median, die Verteilung der Werte und das Vorhandensein von kritisch niedrigen Werten ( $< 10$  mmHg).

#### 4.1.2.5 Messung des intestinalen mukosalen Kohlendioxidpartialdrucks (Tonometrie)

Grundlage dieses Messverfahren ist die physikochemische Eigenschaft von Kohlendioxid ( $CO_2$ ) durch verschiedenste Gewebe und Flüssigkeiten hindurch diffundieren zu können. Bereits in den frühen 60er Jahren des vergangenen Jahrhunderts konnten Bergofsky und Dawson nachweisen, dass die Diffusion von  $CO_2$  durch die Mukosa in den Hohlraum eines viszerale Organs so lange erfolgt, bis sich ein Gleichgewicht zwischen beiden Räumen einstellt (Bergofsky 1964; Dawson, Trenchard *et al.* 1965). Es waren dies die beiden ersten Beschreibungen der Bestimmung des mukosalen Gewebe- $CO_2$  ( $PiCO_2$ ) aus dem intraluminalen  $pCO_2$  eines viszerale Hohlorgans. Der erste Einsatz beim Patienten erfolgte 1968 ebenfalls aus der Arbeitsgruppe um Dawson durch Hamilton (Hamilton, Dawson *et al.* 1968), es dauerte jedoch noch weitere 14 Jahre bis Fiddian-Green 1982 das Prinzip der gastral Tonometrie in die klinische Praxis einführte (Fiddian-Green, Pittenger *et al.* 1982). Bei dieser Form der Tonometrie wird Kochsalz in einen  $CO_2$ -permeablen Ballon an der Spitze einer nasogastralen Sonde instilliert. Nach einer Äquilibrationsphase von mindestens 30 Minuten wird das Kochsalz aspiriert und der  $pCO_2$  über eine Blutgasanalyse

bestimmt. Im Anschluss erfolgt die Kalkulation des  $\text{piCO}_2$  mit Hilfe eines Korrekturfaktors in Abhängigkeit von der Äquilibrationszeit. Der so bestimmte  $\text{piCO}_2$ -Wert wurde jedoch von Fiddian-Green und Mitarbeitern nicht direkt betrachtet, sondern zur Kalkulation des für wesentlich aussagekräftiger erachteten  $\text{pHi}$  anhand der Formel von Henderson-Hasselbalch verwendet:

$$\text{pHi} = 6.1 + \log_{10} \left( \frac{c\text{HCO}_3^-}{\text{PiCO}_2 \times 0.0304} \right)$$

Dies erforderte zusätzlich die Kenntnis der intramukosalen Bikarbonatkonzentration ( $c\text{HCO}_3^-$ ), die jedoch klinisch nicht messbar ist. Fiddian-Green und Kollegen forderten deshalb, die arterielle Bikarbonatkonzentration zur Kalkulation zu verwenden. Dies basierte auf der Annahme, dass sich die intramukosale und arterielle  $\text{CO}_2$ -Konzentration kurzfristig äquilibrieren. Dieses Konzept hatte folgende entscheidende Nachteile, welche die klinische Verbreitung behinderten und zur Weiterentwicklung der Methode führten:

1. Es ist auch unter größtem Aufwand nicht möglich, den methodischen Fehler der indirekten, diskontinuierlichen  $\text{piCO}_2$ -Bestimmung mittels einer nasogastrischen Sonde und einem Standard-Blutgasgerät auf ein akzeptables Niveau zu reduzieren.

So zeigten verschiedene Arbeitsgruppen, dass unter Verwendung eines Standardblutgasmessgerätes die in einer ungepufferten Lösung gemessenen  $\text{pCO}_2$ -Werte um mehr als 57% differierten (Riddington, Venkatesh *et al.* 1992; Takala, Parviainen *et al.* 1994). Durch Verwendung von phosphatgepufferten Kochsalzlösungen konnte die Messgenauigkeit erhöht werden (Knichwitz, Mertes *et al.* 1995), jedoch blieben die Handhabung der  $\text{CO}_2$ -Probe, lange Äquilibrationszeiten und Fehler in der Bestimmung der Äquilibrationszeiten methodische Unzulänglichkeiten.

2. die Interpretation von Veränderungen des nur errechneten Parameters  $\text{pHi}$  als Marker für gastrointestinale Perfusionsstörungen führte zu mehr Schwierigkeiten und Fehlinterpretationen als zu hilfreichen Aussagen führte.

Aus diesen Gründen gab es seit Mitte der 1990er Jahre dann 3 Weiterentwicklungen der klassischen nasogastralen Tonometrie.

Salzmann und Kollegen beschrieben erstmals 1994 eine neue, ballonlose Methode, bei der in einer im gastrointestinalen Lumen gewonnenen Luftprobe der  $\text{piCO}_2$  bestimmt wird (Salzman, Strong *et al.* 1994). Parallel wurde alternativ bei der konventionellen nasogastralen Tonometrie im Ballon an der Spitze der Sonde das Medium Kochsalz durch Luft ersetzt. Dies erhöhte die Präzision der Messung dramatisch und erlaubte darüber hinaus den kontinuierlichen Einsatz dieses Messverfahren in einem geschlossenen System (Guzman and Kruse 1996). Ebenso konnten Creteur und Mitarbeiter die drastische Verbesserung der Präzision dieses Verfahren nachweisen (Creteur, De Backer *et al.* 1997). Es stellt den aktuellen Goldstandard dar und wurde im Rahmen unserer

Untersuchungen eingesetzt. Wesentliche Vorteile sind die Möglichkeit zur kontinuierlichen Messung, kurze Äquilibrationszeiten und der geschlossene Kreislauf des zu messenden Mediums. Neben diesen methodischen Fortschritten liegt ein weiterer Vorteil in der Tatsache, dass mit dem  $\text{piCO}_2$  der sensitivste Parameter zur Detektion einer gastrointestinalen Minderperfusion gemessen wird.

Das von Fiddian-Green postulierte Konzept mit Bestimmung des  $\text{pH}_i$  zeigte zwar eine hohe Sensitivität (100%) aber nur eine unzureichende Spezifität von 57%. Diese Ergebnisse wurden von weiteren Arbeitsgruppen bestätigt (Maynard, Bihari *et al.* 1993). Die direkte Messung des  $\text{piCO}_2$  jedoch zeigt eine wesentlich höhere Spezifität bei leicht erniedrigter Sensitivität. Diese unterschiedlichen Ergebnisse erklären sich aus der mathematischen Abhängigkeit des  $\text{pH}_i$  und der systemischen Bikarbonatkonzentration ( $\text{HCO}_3^-$ ). Ohne jede Veränderung des lokalen gastrointestinalen  $\text{piCO}_2$  kann ein systemischer Abfall des Bikarbonat zu einer Erniedrigung des  $\text{pH}_i$  führen, und somit eine gastrointestinale Azidose vortäuschen (Boyd, Mackay *et al.* 1993).

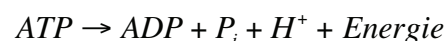
#### Physiologische Basis der $\text{piCO}_2$ -Messung

Hypoxie und/oder Ischämie im Gastrointestinaltrakt können nur indirekt anhand verschiedener metabolischer Parameter erkannt werden. Hierzu zählen eine Erniedrigung des arteriellen  $\text{pH}$ , die Entstehung einer Laktatazidose und der Anstieg des  $\text{piCO}_2$ . Dieser  $\text{pCO}_2$ -Anstieg kann auf zwei unterschiedliche pathophysiologische Mechanismen zurückzuführen sein:

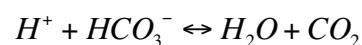
1. die Akkumulation von aerob entstandenem  $\text{CO}_2$ , bedingt durch eine verminderte  $\text{CO}_2$ -Auswaschung aus dem Gewebe bei erniedrigter Perfusion. Dieses  $\text{CO}_2$  wird spätestens bei einsetzender Reperfusion ausgewaschen und über die Lungen abgeatmet.
2. eine erhöhte  $\text{CO}_2$ -Produktion unter den Bedingungen eines anaeroben Stoffwechsels. Unter anaeroben Bedingungen werden Wasserstoffionen ( $\text{H}^+$ ) auf zwei verschiedenen Stoffwechselwegen gebildet. Bei der anaeroben Glykolyse werden unter der Bildung von Laktat aus Glucose 2  $\text{H}^+$ -Ionen frei.



Die dann folgende Adenylat-Kinase-Reaktion setzt aus Adenosintriphosphat (ATP) Energie frei und führt dabei zur Bildung der Wasserstoffionen, die aufgrund des Mangels an  $\text{O}_2$  nicht mehr zur Resynthese von ATP verbraucht werden und daher akkumulieren.



Unter hypoxischen Bedingungen führt diese erhöhte Bildung von Wasserstoffionen durch Reaktion mit Bikarbonat zu einer gesteigerten  $\text{CO}_2$ -Produktion.



Die Akkumulation von  $\text{CO}_2$  und die anaerobe  $\text{CO}_2$ -Bildung sind zwar verwandte, gleichgerichtete Stoffwechselwege, ihre relative Bedeutung ist jedoch höchst verschieden. Nur die Akkumulation von  $\text{CO}_2$  stellt die Basis der regionalen  $\text{piCO}_2$ -Messung dar, da ohne  $\text{CO}_2$ -Anstieg kein  $\text{piCO}_2$ -Anstieg

auftreten kann. Diese an sich triviale Feststellung ist von überragender Bedeutung im Verständnis und der Interpretation der gastrointestinalen  $\text{CO}_2$ -Werte.

Die besondere Bedeutung eines  $\text{PiCO}_2$ -Anstieges liegt in der engen Korrelation mit einem Abfall der Durchblutung und der möglichen irreversiblen Zellschädigung unter solch einer anaeroben Stoffwechselsituation. Unter der Voraussetzung einer konstanten zellulären  $\text{CO}_2$ -Produktion würde eine Verdopplung des  $\text{PiCO}_2$  einem Perfusionsabfall um 50 % entsprechen. Die Beziehung ist unter den Bedingungen einer Hypoxie und oder Ischämie jedoch eine biphasische mit einem initialen moderaten, kontinuierlichen Anstieg des  $\text{PiCO}_2$  bei linearer Abnahme des zellulären Sauerstoffangebotes. Unterschreitet dieses zelluläre Sauerstoffangebot eine kritische Grenze, kommt es zu einem dramatischen und sprunghaften  $\text{piCO}_2$ -Anstieg. Dieser Zusammenhang wurde von verschiedenen Arbeitsgruppen bewiesen (Zhang and Vincent 1993; Schlichtig and Bowles 1994; Knichwitz, Rötter *et al.* 1998) und wird als kritisches Sauerstoffangebot bezeichnet. Der sprunghafte Anstieg des  $\text{PiCO}_2$  markiert dabei den Beginn der metabolischen Dekompensation.

Voraussetzung für eine korrekte Messung und Interpretation der  $\text{piCO}_2$ -Werte sind konstante arterielle  $\text{PCO}_2$ -Werte. Dies ist insbesondere in einem experimentellen Modell mit künstlicher Beatmung und gravierenden Veränderungen der Lungenfunktion in kurzen Zeitabständen wie bei unserem Modell des Akuten Lungenversagen keine Selbstverständlichkeit. Geringe Schwankungen des arteriellen  $\text{pCO}_2$  sind auch unter intensivem Monitoring und Anpassung der Beatmung nicht zu vermeiden. Es ist in den vorliegenden Untersuchungen unter den Bedingungen normaler Lungencompliance sehr gut gelungen den  $\text{paCO}_2$  konstant zu halten (*Untersuchungsabschnitte I und II, Tabellen 5 und 9*), im Rahmen der Induktion des akuten Lungenversagen (*Untersuchungsabschnitte III und IV, Tabellen 13 und 16*) kam es aber zu erheblichen Einschränkungen der Lungencompliance (um 30%) und Atelektasenbildung, so dass Schwankungen des  $\text{paCO}_2$  um 10-15% nicht zu vermeiden waren. Um auch diesen Effekt auf den  $\text{piCO}_2$  zu berücksichtigen bildeten wir den so genannten arterio-intestinalen  $\text{CO}_2$ -Wert, die Differenz aus arteriellem und intestinalem  $\text{pCO}_2$ . Dadurch ist eine Fehlinterpretation des  $\text{piCO}_2$  durch Veränderungen des arteriellen  $\text{pCO}_2$  ausgeschlossen.

#### 4.1.2.6 Analyse der Leberfunktion

Zur Beschreibung der globalen Leberfunktion wurden die Laktataufnahme und die Glukoseproduktion des Organs bestimmt. Die Sauerstoffaufnahme korreliert sowohl unter  $\text{O}_2$ -angebots-abhängigen wie auch  $\text{O}_2$ -angebots-unabhängigen Bedingungen streng mit der Laktataufnahme der Leber (Nagano 1990; Schlichtig 1992). Grundsätzlich stellt sie daher besonders bei einer grenzwertigen  $\text{O}_2$ -Versorgung des Organs einen zusätzlichen, geeigneten Parameter für die frühe Detektion einer eingeschränkten Leberfunktion dar. In den vorliegenden Untersuchungen wurde die Laktataufnahme, wie auch die Glukoseproduktion nach dem Fick'schen Prinzip bestimmt. Dies führt zu zwei methodischen Einschränkungen gegenüber der direkten

Messung der tatsächlichen Laktataufnahme oder Glukoseproduktion unter Verwendung von z.B. stabilen Isotopen (Santak, Radermacher *et al.* 1998). Da die Multiplikation der jeweiligen Plasmakonzentrationen mit dem jeweiligen Blutfluss in den korrespondierenden Gefäßgebieten erfolgt, werden auch sämtliche methodischen Fehler multipliziert. Zum zweiten ist das Ergebnis als Nettoflux des Substrates über das Organ zu betrachten, und wird somit auch abhängig von den Plasmakonzentrationen des Substrates (z.B. Laktat oder Glukose) in den prähepatischen Gebieten. Die daraus resultierende Einschränkung der Sensitivität in der Detektion nur geringer Veränderungen von Laktataufnahme und Glukoseproduktion muss bei der Interpretation der Daten berücksichtigt werden.

Die Bestimmung der Transaminasen AST und ALT erfolgte zur Erfassung von Störungen der zellulären Integrität der Leber. Die AST ist im Zytoplasma der Leber gelöst, die ALT ist im Zytoplasma und zusätzlich zu 60% an mitochondriale Strukturen im Hepatozyten gebunden. Ein Parenchymschaden führt zu einer Permeabilitätssteigerung der Zellmembran mit konsekutivem Austritt der Enzyme in die Blutbahn.

#### **4.1.3 Modelletablierung des Ölsäure-induzierten Lungenversagens**

Grundsätzliche Auswahl des Modells

Voraussetzung für die erfolgreiche Beantwortung der in der Einleitung formulierten Fragestellungen war die Etablierung des akuten Lungenversagens in einem Tiermodell, mit dessen Hilfe folgende Ziele erreicht werden sollten:

1. Charakterisierung der unmittelbaren Veränderungen auf die Splanchnikusregion durch das Ölsäure-induzierte Lungenversagen.
2. Hohe Modellstabilität (trotz der Schwere der Lungenfunktionsstörung), um die weitere Untersuchung der Auswirkungen von PEEP und ITBV-gesteuerter Volumengabe auf die Perfusion und Oxygenierung von Leber und Dünndarm im akuten Lungenversagen (ALI) zu ermöglichen.

Grundsätzlich existieren vier verschiedene Möglichkeiten, um tierexperimentell ein akutes Lungenversagen zu erzeugen (Schuster 1994; Wang, Bodenstein *et al.* 2008):

- die intratracheale Kochsalz-Auswaschmethode
- die intrabronchiale Instillation von Hydrochlorsäure
- die intravenöse Endotoxin-Infusion
- die intravenöse Applikation von Ölsäure.

Alle aufgeführten Modelle sind in der Literatur beschrieben (Schuster 1994) und können als etabliert bezeichnet werden. Rosenthal beurteilte im Vergleich der verschiedenen Modelle keines

als dem anderen überlegen, da Sie sich in Ihrer Charakteristik zu sehr voneinander unterscheiden (Rosenthal, Caronia et al. 1998). Entscheidend für die Auswahl im Rahmen der vorgelegten Untersuchungen waren die Auswirkungen des jeweiligen Modells auf die Hämodynamik und Oxygenierung. Die intratracheale Kochsalzinstillation und die intratracheale Instillation von Hydrochlorsäure führen zu einer akuten, häufig unkontrollierten Hypoxämie bei stabiler systemischer Hämodynamik, während die intravenöse Endotoxingabe zu einer instabilen Hämodynamik mit pulmonalarterieller Hypertension bei fehlender oder nur sehr gering ausgeprägter Hypoxämie führt. Demgegenüber führt die intravenöse Ölsäureinfusion zu einer eingeschränkten Hämodynamik mit pulmonalarterieller Hypertonie und ausgeprägter Hypoxämie (Rosenthal, Caronia et al. 1998). Darüber hinaus führt das Ölsäure-induzierte Lungenversagen zu gleichen pathophysiologischen Veränderungen wie das ARDS (Reduktion der Lungencompliance, bilaterale Infiltrate mit ausgeprägter Atelektasenbildung und Rechtsherzbelastung bei pulmonalarterieller Hypertension). Diese Charakteristika wurden in einer exzellenten Übersichtsarbeit zum ARDS beschrieben (Schuster 1994). Somit entspricht das Modell des Ölsäure-induzierten ALI in seinen Eigenschaften am ehesten dem von uns geforderten Profil und wurde in den vorliegenden Untersuchungen eingesetzt.

Zum Zeitpunkt der vorliegenden Untersuchungen (2004) war kein etabliertes experimentelles Modell zur Untersuchung der Organ-Organinteraktionen zwischen Lunge und Splanchnikusgebiet im akuten Lungenversagen in der Literatur beschrieben. Zwar fanden sich eine Vielzahl von experimentellen Untersuchungen zum ALI und ARDS, jedoch alle mit direkter Untersuchung verschiedener Interventionen zur Minderung der pulmonalen Schädigung, Verminderung der akuten pulmonalen Entzündungsreaktion und Verbesserung der Lungenfunktion. Es war deshalb im Rahmen von Vorversuchen notwendig, die Rahmenbedingungen für ein stabiles pathophysiologisches Modell, das Studien zur Untersuchung von Interventionen erlaubt, zu definieren.

In diesen Voruntersuchungen war bereits deutlich geworden, dass zur Etablierung eines pathophysiologischen ALI-Modells ein PEEP von 5 cmH<sub>2</sub>O nicht ausreichend war. Unter diesem PEEP kam es zu einer raschen Progression der Erkrankungsschwere mit rasch eintretendem respiratorischen Versagen und Hypoxie, so dass hier keine stabilen Voraussetzungen zur Prüfung von Interventionen gegeben waren. Dies war erst unter einem PEEP von 8 cm H<sub>2</sub>O und einer FiO<sub>2</sub> von 0.5 gegeben. Hierunter konnte der Nachweis eines stabilen pathophysiologischen Modells eines ALI über einen Zeitraum von 5 Stunden erbracht werden (Iber, Roesner et al. 2007). Die Vorversuche für diese Modelletablierung waren notwendig, da es bis zum Zeitpunkt dieser Untersuchung keinerlei Informationen zur Auswirkung eines Ölsäure-induzierten Lungenversagen auf die Splanchnikusperfusion und -oxygenierung in der gesamten Literatur gab. Zwar ist das Ölsäure-induzierte Lungenversagen bereits 1984 von Schuster in einem Hundemodell erstbeschrieben (Schuster and Trulock 1984), jedoch primär unter dem Aspekt der Betrachtung der Lungenfunktionsstörung und Hämodynamik. In den Folgejahren entwickelte es sich zu einem der meist angewandten Modelle zur Untersuchung des ARDS unter atemmechanischen und

lungenfunktionellen Fragestellungen, beziehungsweise zur Überprüfung von Pathogenese und direkt an der Lunge angreifenden therapeutischen Ansätzen (Schuster 1994; Wang, Bodenstein *et al.* 2008). Offen blieben bis dato jedoch einerseits die Auswirkungen eines experimentell induzierten Lungenversagens auf andere Organsysteme als Herz und Lunge und andererseits die Frage der Stabilität des Modells über einen Untersuchungszeitraum von 5 Stunden.

#### **4.1.4 Datenverarbeitung und statistische Methoden**

Die Untersuchungen aller Untersuchungsabschnitte wurden als prospektive, randomisierte (simple randomisation) tierexperimentelle Studien durchgeführt (Altman and Bland 1999). Durch die konsequente Anwendung nicht-parametrischer Verfahren (Hart 2001) (Matthews, Altman *et al.* 1990) zur Ermittlung signifikanter Unterschiede, sowie der entsprechenden graphischen Darstellung in so genannten Boxplots, und deskriptiven Darstellung als Median mit Interquartilbereich wurde der Einfluss der Gruppengröße und das Risiko von Unterschieden in der Verteilung der Daten auf ein Minimum reduziert (Goodman and Powell 1998). Dieses Vorgehen scheint unter den aktuellen Umständen der beste Kompromiss aus statistischem Ideal und dem noch häufig in der medizinischen Forschung erkennbaren Gebrauch statistischer Verfahren zu sein. Erkennbar wird dies an der Verwendung des sog. Standardfehlers (standard error of the mean, s.e.m.) zur Beschreibung der Verteilung der Daten einer Stichprobe (Goodman and Powell 1998). Hierfür ist dieser in keinsten Weise geeignet, denn er beschreibt lediglich den Wertebereich in dem der Mittelwert mit einer 95 %igen Wahrscheinlichkeit liegt, wenn das Experiment wiederholt werden würde. Zur Beschreibung der Verteilung von Daten einer Stichprobe um einen Mittelwert ist die Standardabweichung das richtige Maß. Sie setzt jedoch eine Normalverteilung der Stichprobe voraus. Hier liegt der kritische Punkt der aus ethischen und ökonomischen Gründen gewählten Stichprobengröße. Aus statistischer Sicht ist die von uns gewählte Gruppengröße von 8-10 Tieren (in den Interventionsuntersuchungen) zu klein um eine Normalverteilung vorauszusetzen. Auch ist die Prüfung auf Normalverteilung in solchen Stichprobengrößen mit einer hohen Fehlerwahrscheinlichkeit behaftet, ein falsch positives Resultat zu erhalten. Aus diesem Grund erscheint es sinnvoll, die Stichprobendaten als grundsätzlich nicht-normalverteilt zu behandeln, was die Verwendung des Medians zur deskriptiven Beschreibung und die Anwendung nicht-parametrischer Testverfahren in der vergleichenden Statistik impliziert. Der wesentliche Nachteil dieses Vorgehens liegt in einer Abnahme der statistischen Power. Dies stellt aber auch gleichzeitig ein Vorteil dar, da Ergebnisse, die unter diesen Umständen signifikant sind, als sehr robust betrachtet werden können. Das statistische Ideal sieht die Angabe der Medianwerte mit Konfidenzintervallen zur Beschreibung der Verteilungswahrscheinlichkeit und zur vergleichenden statistischen Betrachtung der Stichproben vor (Bulpitt 1987; Altman and Gardner 1992). Dies hat sich jedoch bis heute nicht durchgesetzt, so dass bei Anwendung sicherlich erhebliche Probleme hinsichtlich der Verständlichkeit auftreten würden. Hieraus abgeleitet erscheint das beschriebene und angewandte Vorgehen alle konkurrierenden Ansprüche am besten zu erfüllen.



## 4.2 Diskussion der Ergebnisse

### 4.2.1 Untersuchungsabschnitt I

*Auswirkungen der kontrollierten PEEP-Beatmung mit und ohne ITBV-gesteuerter Volumentherapie auf die Perfusion und Oxygenierung von Leber und Dünndarm bei Tieren mit normaler Lungencompliance*

#### *Systemische Hämodynamik und O<sub>2</sub>-Bilanz*

Die Beatmung mit positiv end-expiratorischem Druck führte bei lungengesunden Tieren unter Basisflüssigkeitstherapie ab PEEP<sub>15</sub> zu einer Beeinträchtigung der systemischen Hämodynamik mit einem Abfall des Herzzeitvolumens und des mittleren arteriellen Blutdrucks. Als Ursache hierfür kann der Abfall des intrathorakalen und gesamtenddiastolischen Volumens des Herzens angesehen werden. Entsprechend kam es zu einem signifikanten Abfall des systemischen Sauerstoffangebotes bei jedoch unveränderter Sauerstoffaufnahme. Die klassischen Vorlastparameter ZVD und PCWP, sowie der MPAP zeigten einen nicht-linearen Anstieg unter der Erhöhung des PEEP. Totales Blutvolumen, extravaskuläres Lungenwasser und arterielles Hb blieben unverändert. Als kritische Grenze hinsichtlich der hämodynamischen Nebenwirkungen zeigte sich ein PEEP größer 10 cmH<sub>2</sub>O. Die Aufrechterhaltung des intrathorakalen Blutvolumens durch die kontrollierte kolloidale Volumengabe in der ITBV-Gruppe führte zu einer Vermeidung des Abfalls von Herzzeitvolumen und arteriellem Blutdruck unter PEEP-Beatmung. Das systemische Sauerstoffangebot war bis PEEP<sub>15</sub> konstant und fiel erst bei PEEP<sub>20</sub> ab. Die Sauerstoffaufnahme blieb unverändert. Die kardialen Füllungsdrücke ZVD und PCWP, sowie der MPAP zeigten einen nicht linearen, signifikanten Anstieg unter der Erhöhung des PEEP. Sie unterschieden sich nicht von den Werten der BASIS-Gruppe. Das totale Blutvolumen stieg unter der Volumengabe signifikant an. Gesamtenddiastolisches Volumen und extravaskuläres Lungenwasser waren unverändert, das arterielle Hb fiel signifikant ab. Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die ITBV-kontrollierte Volumengabe nahezu sämtliche negativen Effekte der PEEP-Beatmung auf die systemische Hämodynamik und Oxygenierung verhindert.

Die Einschränkung der systemischen Hämodynamik mit einem Abfall von Herzzeitvolumen und mittlerem arteriellem Blutdruck unter Beatmung mit positivem Atemwegsdruck wurden erstmals durch *Cournand* beschrieben (Cournand, Motley *et al.* 1948). Diese Ergebnisse wurden in zahlreichen weiteren klinischen und experimentellen Untersuchungen nach Entwicklung der dafür notwendigen Techniken (Einführung der Blutgasanalyse, von Beatmungsgeräten zur PEEP-Beatmung und der Bestimmung des HZV mittels Thermodilution) präzisiert und bestätigt (Bühlmann, Gattiker *et al.* 1964; Beyer, Beckenlechner *et al.* 1982; Matuschak, Pinsky *et al.* 1987; Fujita 1993; Brienza, Revelly *et al.* 1995; Berendes, Lippert *et al.* 1996; Elowsson, Norlen *et al.* 1998). Insbesondere der beobachtete Anstieg der kardialen Füllungsdrücke (ZVD und PCWP), des MPAP und die Einschränkung des systemischen Sauerstoffangebotes sind mehrfach bestätigte Befunde unter PEEP-Beatmung. Als Ursache dieser Reaktion wird der Anstieg des rechtsatrialen



Drucks unter Erhöhung des Atemwegsdrucks angesehen, der zu einer Abnahme des Druckgradienten für den venösen Rückstrom und damit zu einer Reduktion des rechtsventrikulären Füllungsvolumens führt (van den Berg, Jansen *et al.* 2002). Unterstützt wird diese Hypothese durch Untersuchungen, die zeigen konnten, dass unter PEEP-Beatmung eine Intravasale Volumenzufuhr zur Wiederherstellung des rechtsventrikulären Füllungsvolumens auf Werte vor PEEP-Beatmung und konsekutiv zu einer Erholung des Herzzeitvolumens auf Werte wie vor PEEP-Beatmung führt (Wise, Robotham *et al.* 1981; Brienza, Revelly *et al.* 1995; Fournell, Scheeren *et al.* 1998). Der auch von uns beobachtete PEEP-induzierte Anstieg von PCWP und MPAP erklärt sich durch die Erhöhung des transmuralen Druckgradienten unter der Erhöhung des intrathorakalen Atemwegsdrucks (van den Berg, Jansen *et al.* 2002).

Der Abfall des systemischen Sauerstoffangebotes lässt sich bei unverändertem Hämoglobin direkt auf den Abfall des Herzzeitvolumens zurückführen. Beide sind bei PEEP<sub>20</sub> um 30% niedriger als der Ausgangswert. Die Sauerstoffaufnahme bleibt unverändert. Dies ist bei einem moderaten Abfall des Sauerstoffangebotes zu erwarten, da die kritische Schwelle für die Angebotsabhängigkeit der O<sub>2</sub>-Aufnahme unabhängig von der Ursache bei unter 30% des Ausgangswertes des O<sub>2</sub>-Angebotes liegt (Cain 1992; Nöldge, Priebe *et al.* 1992; Schlichtig, Klions *et al.* 1992).

Der beschriebene Pathomechanismus zur Erklärung der negativen Effekte der PEEP-Beatmung auf die systemische Hämodynamik ist mittlerweile allgemein akzeptiert. Kontrovers wird jedoch die Frage diskutiert, ab welchem PEEP-Niveau die vorbeschriebenen negativen Effekte auf die systemische Hämodynamik und Oxygenierung eintreten. In unserer Untersuchung waren in der BASIS-Gruppe bis zu PEEP<sub>10</sub> keine negativen Effekte auf die systemische Hämodynamik zu beobachten. Diese traten erst ab PEEP<sub>15</sub> auf. Dies steht in Einklang mit den Untersuchungen von Aneman, Brienza, Fournell und Winsö, in denen ebenfalls bis PEEP<sub>10</sub> keine, bzw. erst ab PEEP<sub>15</sub> negative Effekte auf die systemische Hämodynamik nachweisbar waren (Winso, Biber *et al.* 1986; Brienza, Revelly *et al.* 1995; Fournell, Scheeren *et al.* 1998; Aneman, Eisenhofer *et al.* 1999). Im Gegensatz hierzu waren in den Untersuchungen von Beyer, Berendes, Fujita, Elowsson, Kotzampassi und Lehtipalo bereits ab einem PEEP-Niveau von 4-10 cmH<sub>2</sub>O Einschränkungen der systemischen Hämodynamik nachweisbar (Beyer, Beckenlechner *et al.* 1982; Fujita 1993; Berendes, Lippert *et al.* 1996; Elowsson, Norlen *et al.* 1998; Kotzampassi, Paramythiotis *et al.* 2000; Lehtipalo, Biber *et al.* 2001). Diese Unterschiede lassen sich nicht auf Unterschiede in den untersuchten Spezies (Mensch, Schwein, Hund) zurückführen, wahrscheinlicher sind Unterschiede in der Art der durchgeführten Anästhesie (Barbiturat vs. Volatile Anästhetika vs. Benzodiazepin/Ketamin) und deren Kreislaufnebenwirkungen, sowie der während der Untersuchungen durchgeführten Volumentherapie (Spanne von 2 ml/kg KG/h bis 20 ml/kg KG/h kristalloider Basisinfusion).

Ein systematischer Vergleich der genannten Untersuchungen ist nur retrospektiv möglich und wird daher zu keiner exakten Beantwortung dieser Frage führen können. Für die Interpretation der vorliegenden Untersuchungsergebnisse bleibt festzuhalten, dass die Tiere der BASIS-Gruppe normovoläm waren, und durch die zur Durchführung der Allgemeinanästhesie eingesetzten

Medikamente die geringstmögliche Beeinflussung der systemischen Hämodynamik erfolgte.

Im Gegensatz zur BASIS-Gruppe konnten in der ITBV-Gruppe trotz Erhöhung des PEEP bis auf 20 cmH<sub>2</sub>O alle hämodynamischen Parameter konstant gehalten werden. Lediglich das O<sub>2</sub>-Angebot war bei PEEP<sub>20</sub> um 21% gegenüber dem Ausgangsniveau reduziert. Dies erklärt sich durch den unter kolloidalen Volumengabe eintretenden Anstieg des Totalen Blutvolumens mit konsekutivem Abfall des Hämoglobin-Wertes (-18%). Für die klinische Praxis ist daraus der Schluss zu ziehen, dass mit einer ITBV-kontrollierten Erhöhung des Totalen Blutvolumens unter Konstanthaltung des Hämoglobinwertes (Volumensubstitution mit Kombination aus kolloidalen Lösungen und Erythrozytenkonzentraten) der PEEP-induzierte Abfall des globalen O<sub>2</sub>-Angebotes vermieden werden kann.

Die kardialen Füllungsparameter und der MPAP stiegen ebenfalls an, unterschieden sich aber nicht von der BASIS-Gruppe, obwohl dort das Intrathorakale Blutvolumen und das Gesamtendiastolische Volumen unter PEEP<sub>15</sub> und PEEP<sub>20</sub> dramatisch niedriger sind. Eine Steuerung der Volumentherapie anhand der kardialen Füllungsdrücke wäre in unserer Untersuchung überhaupt nicht möglich gewesen, da keine Unterschiede zwischen den Füllungsdrücken beider Gruppen bestand. Dies wird bestätigt durch die Ergebnisse der Arbeitsgruppe um *Lücke*, die keine Korrelation zwischen PEEP und ZVD/PCWP ( $r=-0.41/r=-0.28$ ), jedoch eine gute Korrelation für PEEP und ITBV ( $r=0.69$ ) nachweisen konnten (Luecke, Roth *et al.* 2004). Diese Ergebnisse demonstrieren einmal mehr die Unzuverlässigkeit der kardialen Füllungsdrücke als Vorlastparameter und stützen die von uns und anderen Arbeitsgruppen vertretene Hypothese der Überlegenheit der Steuerung der Volumentherapie anhand der kardialen und intrathorakalen Volumenparameter GEDV und ITBV (Pfeiffer 1990; Lichtwarck-Aschoff, Zeravik *et al.* 1992; Luecke, Roth *et al.* 2004).

#### *Hämodynamik, Oxygenierung und Funktion der Leber*

Die PEEP-Beatmung führte in der BASIS-Gruppe zu einer Reduktion der leberarteriellen wie auch portalvenösen Perfusion ab PEEP<sub>10</sub> resp. PEEP<sub>15</sub> mit konsekutiv eingeschränktem hepatischem Sauerstoffangebot, reduziertem Oberflächensauerstoffpartialdruck der Leber und Abfall der hepatovenösen Sauerstoffsättigung auf 50% des Ausgangswertes. Die fraktionelle Leberperfusion blieb unverändert, das heißt die Einschränkung der hepatischen Perfusion entsprach dem Abfall des systemischen Herzzeitvolumens. Der hepatische Stoffwechsel, gemessen an Glukoseflux und Lakatataufnahme war nicht eingeschränkt, es kam zu keiner Erhöhung der Transaminasen. Im Gegensatz zur BASIS-Gruppe konnte in der ITBV-Gruppe die Leberperfusion trotz Erhöhung bis PEEP<sub>20</sub> aufrechterhalten werden. Es kam zu keinen Einschränkungen von hepatischer Oxygenierung, hepatischem Stoffwechsel oder zellulärer Integrität der Leber.

Der Abfall des total hepatischen Blutflusses (THBF) unter PEEP-Beatmung in unserer Untersuchung deckt sich mit den Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen. *Winsö* konnte bereits unter PEEP<sub>5</sub> und PEEP<sub>10</sub> einen deutlichen Abfall des portalvenösen Blutflusses (-26% resp. -32%) bei Patienten

nachweisen, die sich einer Cholezystektomie unterziehen mussten (Winso, Biber *et al.* 1986). Auch *Matuschak* zeigte in einer experimentellen Arbeit am Kaninchenmodell die direkte Abhängigkeit der Lebergesamtperfusion vom Herzzeitvolumen. In dieser Studie kam es unter PEEP<sub>10</sub> ebenfalls zu einem dem Herzzeitvolumen proportionalen Abfall um 30 % (*Matuschak, Pinsky et al.* 1987). Gleiche Ergebnisse finden sich in den Untersuchungen von *Fujita* (THBF -30% unter PEEP<sub>10</sub>), *Berendes* (Zunahme der arterio-hepatovenösen O<sub>2</sub>-Differenz proportional zur HZV-Abnahme), *Elowsson* (Splanchnikusperfusion<sub>Darm+Leber</sub> -31% unter PEEP<sub>8</sub>) und *Brienza* (*Fujita* 1993; *Brienza, Revelly et al.* 1995; *Berendes, Lippert et al.* 1996; *Elowsson, Norlen et al.* 1998). Lediglich in der Untersuchung von *Aneman* war die Lebergesamtdurchblutung unter PEEP<sub>10</sub> nicht eingeschränkt, was bei reduzierter portalvenöser Durchblutung durch einen kompensatorischen Anstieg der leberarteriellen Perfusion im Sinne eines intakten „hepatic-arterial buffer response“ (*Lautt* 1985) erklärt wurde (*Aneman, Eisenhofer et al.* 1999). Dies ist jedoch die einzige Untersuchung, in der ein intakter „hepatic-arterial buffer response“ unter PEEP-Beatmung beobachtet wurde. Alle anderen aufgeführten Untersuchungen einschließlich unserer eigenen konnten diesen Mechanismus nicht nachweisen. Es existiert keine schlüssige Erklärung für diesen Unterschied. Die Untersuchung von *Lefrant*, in der im Kaninchenmodell nachgewiesen wurde, dass die leberarterielle Perfusion unter PEEP-Beatmung bei offenem Abdomen noch deutlich stärker abfiel als bei geschlossenem Abdomen, machen die Ergebnisse von *Aneman*, die an offen laparotomierten Patienten erhoben wurden noch verwirrender (*Lefrant, Juan et al.* 2002). Die einzig mögliche Erklärung kann vielleicht in der Tatsache liegen, dass *Aneman et al* „nur“ die regionalen Blutflüsse gemessen haben, nicht jedoch das Herzzeitvolumen, so dass eine Beeinflussung durch eine nicht erfasste Veränderung der systemischen Hämodynamik nicht sicher ausgeschlossen werden kann (*Aneman et al matchten die Ergebnisse Ihrer regionalen Blutflussmessungen mit den Werten der systemischen Hämodynamik einer Voruntersuchung unter gleichen Bedingungen*). Es bleibt festzuhalten, dass alle Untersuchungen einschließlich der hier vorliegenden keinen intakten „hepatic arterial buffer response“ unter mechanischer PEEP-Beatmung zeigen.

Interessant ist der gleichgerichtete Abfall von portalvenöser und leberarterieller Perfusion, der sich auch in den Arbeiten von *Brienza, Fujita, Berendes und Elowsson* findet. Als wesentlicher Pathomechanismus der Reduktion der portalvenösen Perfusion gilt der Anstieg des rechtsatrialen Druckes (P<sub>ra</sub>) unter der intrathorakalen Druckerhöhung mit einer konsekutiven Abnahme des systemischen, venösen Rückstromdruckgradienten (p<sub>back\_sys</sub>) (*Beyer, Beckenlechner et al.* 1982). *Matuschak* und *Pinsky* postulierten als zusätzlichen möglichen beeinflussenden Mechanismus den durch die Zwerchfellbewegung unter Inspiration erhöhten sinusoidalen Rückstromdruckgradienten (p<sub>pvback</sub>), der zusätzlich zu einer Einschränkung der portalvenösen Perfusion führt (*Matuschak, Pinsky et al.* 1989). Sie beschreiben darüber hinaus die Möglichkeit, dass der sinusoidale Rückstromdruckgradient größer wird als der venöse Rückstromdruckgradient, was in letzter Konsequenz dazu führt, dass sich in den verschiedenen auf den rechten Vorhof hin zugerichteten venösen Gefäßgebieten der Blutfluss nicht mehr entlang eines linearen Druckgradienten fließt, sondern sich die venösen Gefäßgebiete wie Wasserbecken verhalten, die erst ab einer kritischen

Druckerhöhung „überlaufen“. Dieses Modell wurde von der Arbeitsgruppe um *Matuschak und Pinsky* auch als „vascular waterfall“ bezeichnet. *Brienza* konnte in seinen wegweisenden Untersuchungen zum Einfluss des PEEP auf die leberarterielle und portalvenöse Perfusion diesen Mechanismus nicht nachweisen (*Brienza, Ayuse et al.* 1995; *Brienza, Revelly et al.* 1995). In diesen Untersuchungen wurden unter Erhöhung des PEEP bis auf 15 cmH<sub>2</sub>O sowohl  $p_{ra}$ , als auch  $p_{back\_sys}$ ,  $p_{pvback}$  und  $p_{pvback} - p_{ra}$  bestimmt. Da  $p_{pvback} - p_{ra}$  unabhängig von der Höhe des PEEP konstant geblieben ist, war eine selektive Erhöhung des sinusoidalen Widerstandes als zusätzlicher Faktor ausgeschlossen, so dass die führenden Mechanismen der Verringerung der portalvenösen Perfusion der Anstieg des  $p_{ra}$  und der Anstieg des  $p_{pvback}$  waren, letzterer als Ausdruck des durch die Zwerchfelldeszension bedingten erhöhten parenchymatösen Druckes mit Erhöhung des lebervenösen Widerstandes. Diese beiden Mechanismen erklären auch die Reduktion der portalvenösen Perfusion unter PEEP in unserer Untersuchung. Würde eine selektive Erhöhung des  $p_{pvback}$  zu einem Verhalten des portalvenösen Stromgebietes entsprechend der „vascular waterfall“ Theorie von *Matuschak und Pinsky* führen, dann würde weder der portalvenöse, noch der lebervenöse Druck linear unter Erhöhung des PEEP ansteigen, sondern es wären sprunghafte Anstiege ab kritischen Schwellenwerten zu erwarten. Dies konnte weder in der BASIS-Gruppe noch in der BASIS-ITBV-Gruppe beobachtet werden. Wir gehen deshalb für die portalvenöse Perfusion von einem linearen Blutfluß entlang eines Druckgradienten aus, der unter ansteigendem PEEP durch einen ansteigenden  $p_{ra}$  und durch die Erhöhung des hepatischen Parenchymdrucks von einem erhöhten  $p_{pvback}$  „behindert“ wird.

Für die leberarterielle Perfusion wurde auch in früheren Untersuchungen unter hohen Atemwegsdrucken und der Anwendung von PEEP ein deutlicher Abfall beschrieben. Dieser war größer als der PEEP-induzierte Abfall des systemischen Druckgradienten ( $MAP - p_{ra}$ ) erwarten ließ. Es wurde deshalb eine Zunahme des Abflusswiderstandes über den  $p_{ra}$  oder eine leberarterielle Vasokonstriktion als mögliche Ursache postuliert (*Manny, Justice et al.* 1979; *Gioia, Harris et al.* 1986). Andererseits lässt die Abnahme der portalvenösen Perfusion bei intaktem „hepatic arterial buffer response“ eine Abnahme der leberarteriellen Widerstandes mit konsekutiver Zunahme der Perfusion erwarten (*Lautt* 1985). Weder in unserer Untersuchung noch in den oben beschriebene Untersuchungen von *Brienza, Fujita, Berendes und Elowsson* war ein intakter „hepatic arterial buffer response“ erkennbar. *Brienza* konnte in seinen Untersuchungen mit der Aufzeichnung von Druck-Volumen-Kurven der Leberarterie unter PEEP<sub>0,5,10,15</sub> zeigen, dass der „buffer response“ grundsätzlich unter PEEP erhalten blieb, jedoch nicht zu einer Abnahme des leberarteriellen Widerstandes führte. Dieser war trotz PEEP-Erhöhung konstant geblieben, so dass zusätzliche Faktoren zu einer Widerstandserhöhung im leberarteriellen Stromgebiet geführt haben müssen, und in der Summe aus vasodilatierenden und vasokonstriktiven Effekten der leberarterielle Widerstand konstant blieb. Da in dieser Untersuchung der arterielle Rückstromdruckgradient unter PEEP zunahm, wurde die parenchymatöse Druckerhöhung unter PEEP als entscheidender Mechanismus für den Abfall der leberarteriellen Durchblutung unter PEEP angesehen (*Brienza, Revelly et al.* 1995). *Tanaka, Sellgren und Aneman* beschreiben den Anstieg der sympathischen

Aktivität unter PEEP-Beatmung als möglichen Mechanismus für die vasokonstriktorischen Einflüsse (Sellgren, Ponten *et al.* 1992; Tanaka, Sagawa *et al.* 1994; Aneman, Ponten *et al.* 1997). Die genannten Mechanismen kommen auch als Erklärung für den Abfall der leberarteriellen Perfusion in unserer Untersuchung in Frage. Ohne dass spezielle Druck-Volumen-Kurven für die Leberarterie unter den verschiedenen PEEP-Niveaus in unserer Untersuchung aufgenommen wurden, lassen aber die Übereinstimmung der regionalen Makrozirkulation bei identischer systemischer Hämodynamik keinen Zweifel an der oben genannten Erklärung.

Unter den hier ausführlich diskutierten Veränderungen der regionalen, hepatischen Makrozirkulation kam es zu einer signifikanten Abnahme des O<sub>2</sub>-Angebotes zur Leber (-50%). Die O<sub>2</sub>-Aufnahme blieb unverändert bei ebenfalls unveränderter metabolischer Aktivität der Leber (Laktataufnahme, Glukoseflux, PDRig). Dies zeigt, dass trotz erheblicher Einschränkung des Sauerstoffangebotes noch nicht die kritische Schwelle zur O<sub>2</sub>-Angebots-Abhängigkeit überschritten war, sondern die Leber durch vermehrte Sauerstoffextraktion das verringerte Angebot kompensierte (Cain 1992; Schlichtig, Klions *et al.* 1992). Gleiche Ergebnisse finden sich in den Untersuchungen von Johnson und Sha (Sha, Saito *et al.* 1987; Johnson, Johannigman *et al.* 1991). Unterstützt wird dies zusätzlich durch die Daten von Nöldge-Schomburg *et al.*, die unter den Bedingungen einer Hämodilution zeigten, dass die kritische Grenze für die O<sub>2</sub>-Angebots-Abhängigkeit erst ab einem Abfall des hepatischen O<sub>2</sub>-Angebotes um mehr als 75% beginnt (Nöldge, Priebe *et al.* 1992). Der deutliche Abfall der lebervenösen SvO<sub>2</sub> und des tpO<sub>2</sub> der Leber reflektierten die vermehrte O<sub>2</sub>-Extraktion eindeutig.

In der ITBV-Gruppe waren im Gegensatz zur BASIS-Gruppe bis PEEP<sub>20</sub> weder die regionale Makrozirkulation, noch Sauerstoffbilanz oder Stoffwechsel der Leber eingeschränkt. Dass die intravasale Volumenzufuhr grundsätzlich in der Lage ist die negativen Effekte der PEEP-Beatmung auf die Leber zu mindern, wurde bereits in mehreren Arbeiten gezeigt. Sowohl in den Arbeiten von Matuschak, Fujita als auch Brienza konnte eine Volumenzufuhr nach einer Erhöhung des PEEP die regionale Perfusion der Leber wieder auf des Niveau vor PEEP-Erhöhung anheben (Matuschak, Pinsky *et al.* 1989; Fujita 1993; Brienza, Revelly *et al.* 1995). Allerdings bleibt kritisch zu bemerken, dass die nachträgliche Korrektur einer Minderperfusion durch Volumengabe immer zu rezidivierenden Ischämie-Reperfusionseignissen unterschiedlichen Schweregrades führt. Gerade diese sind jedoch wie in der Einleitung beschrieben der Hauptmechanismus der zum Multiorganversagen im ALI/ARDS unter mechanischer Beatmung führt. Neu ist in unserer Untersuchung der Ansatz das ITBV als kardialen Vorlastparameter als Zielparameter der Volumentherapie parallel zur Veränderungen der intrathorakalen Drucke durch die Erhöhung des PEEP zu verwenden. Dies entspricht einer präventiven Volumentherapie. Unter der zielgerichteten Volumentherapie anhand des ITBV lässt sich wie in der ITBV-Gruppe gezeigt, unter Beatmung mit einem PEEP bis 20 cmH<sub>2</sub>O bei lungengesunden Tieren jede Einschränkung der hepatischen Perfusion oder Oxygenierung vermeiden. Dies wurde bisher in keiner anderen Untersuchung nachgewiesen.

PEEP-Beatmung führte in der BASIS-Gruppe ab PEEP<sub>15</sub> zu einem Abfall der mesenterialarteriellen Perfusion mit konsekutiv ab PEEP<sub>20</sub> eingeschränktem Sauerstoffangebot zum Dünndarm. Der serosale tpO<sub>2</sub> fiel ab PEEP<sub>20</sub> ab, während es bereits ab PEEP<sub>10</sub> zu einer Reduktion des mukosalen tpO<sub>2</sub> kam. Intestinales CO<sub>2</sub> und die arterio-intestinale pCO<sub>2</sub>-Differenz waren unverändert. In der ITBV-Gruppe blieben mesenterialarterielle Perfusion, Sauerstoffangebot zum Dünndarm, serosales tpO<sub>2</sub> und intestinales pCO<sub>2</sub> unverändert, der mukosale tpO<sub>2</sub> fiel erst ab PEEP<sub>15</sub> ab, war jedoch bei PEEP<sub>20</sub> noch signifikant höher als in der BASIS-Gruppe.

Der Abfall des Herzzeitvolumens und konsekutiv der mesenterialarteriellen Perfusion unter Beatmung mit PEEP wird in verschiedenen anderen Untersuchungen ebenfalls beschrieben. *Fournell et al* fanden unter Beatmung mit PEEP<sub>15</sub> ein auf 50% des Ausgangswertes reduziertes Herzzeitvolumen und ein Abfall der gastralen Hämoglobinsättigung von 20% (Fournell, Scheeren *et al.* 1998). In der Untersuchung von *Jedlinska* fand sich bereits ab PEEP<sub>10</sub> ein Abfall der portalvenösen Perfusion (als Ausdruck der gesamten intestinalen Perfusion) bei gleichzeitigem Abfall des serosalen tpO<sub>2</sub> und Abfall des intestinalen O<sub>2</sub>-Angebotes. Der intestinale pH<sub>i</sub> blieb jedoch unverändert (Jedlinska, Mellstrom *et al.* 2001). *Lehtipalo* berichtete über eine Abnahme der mesenterialarteriellen Perfusion um 15% bereits ab PEEP<sub>4</sub>, mit einer Zunahme auf 30% bei PEEP<sub>12</sub>. Gleichzeitig fand sich eine Abnahme der jejunal-mukosalen Perfusion ab PEEP<sub>4</sub> um 20%, die sich jedoch über die weiteren PEEP-Erhöhungen bis PEEP<sub>12</sub> nicht weiter verschlechterte (Lehtipalo, Biber *et al.* 2001). Auch in einer zweiten Untersuchung von *Lehtipalo* kam es bereits unter PEEP<sub>10</sub> zu einer Abnahme der mesenterialen Perfusion um 25%, bei gleichzeitigem Abfall der jejunal-mukosalen Perfusion um 15% (Lehtipalo, Biber *et al.* 2003). Auch *Kotzampassi* berichtete über einen Abfall der mesenterialarteriellen Perfusion um 20% ab PEEP<sub>10</sub> bei gleichzeitigem Abfall der laserdopplersonografisch bestimmten jejunalen Mikrozirkulation auf 55% des Ausgangswertes (Kotzampassi, Paramythiotis *et al.* 2000). Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die von uns erhobenen Daten in Übereinstimmung mit den bereits vorhandenen Ergebnissen stehen. Es stellt sich jedoch die Frage, warum die gleichgerichteten hämodynamischen Effekte in unserer Studie erst bei PEEP<sub>10-15</sub> eintraten, während in anderen Studien bereits ab PEEP<sub>4-5</sub> jedoch spätestens PEEP<sub>10</sub> die ersten negativen Auswirkungen des erhöhten intrathorakalen Druckes zu finden sind. Entscheidend für das Ausmaß der Auswirkungen des erhöhten intrathorakalen Drucks auf die systemische und regionale Häodynamik sind der Volumenstatus und die kardiale Performance, die bei kardial Gesunden im wesentlichen durch die Auswahl der Anästhetika beeinflusst wird. Hier finden sich in den oben aufgeführten Untersuchungen erhebliche Unterschiede:

- Flüssigkeitstherapie und Basisanästhesie

In den Untersuchungen mit sehr frühzeitiger hämodynamischer Reaktion auf den erhöhten intrathorakalen Druck finden sich die niedrigsten kontinuierlichen Infusionsraten (*Jedlinska et al* 6 ml/kgKG/h; *Kotzampassi et al* 8 ml/kgKG/h), die deutlich niedriger als in unserer



Untersuchung liegen. Der exakte Nachweis von Unterschieden im Volumenstatus ist aber wie oben bereits ausführlich diskutiert anhand der angegebenen Füllungsdrücke nicht möglich. Nur in unserer Untersuchung wurden die kardiothorakalen Volumina gemessen. In den Untersuchungen von *Lehtipalo et al* wurde mit 20 ml/kgKG/h eine deutlich höhere Infusionsrate als in unserer Untersuchung gewählt worden (20 ml/kgKG/h) jedoch in der Kombination mit kontinuierlicher intravenöser Barbituratinfusion und volatilem Anästhetikum. Dies ist die Basisanästhesie mit dem größten kardiodepressiven Potential, die sich signifikant von einer Kombination aus Benzodiazepin und Ketamin hinsichtlich der kardialen Nebenwirkungen unterscheidet (Tverskoy, Gelman *et al.* 1985; Thomson, Fitch *et al.* 1986; Thomson, Fitch *et al.* 1988).

Auffallend war in unserer Untersuchung der frühzeitige Abfall des mukosalen  $tpO_2$  ab  $PEEP_{10}$  noch vor dem Abfall des serosalen  $tpO_2$ , der mesenterialarteriellen Perfusion ( $PEEP_{15}$ ) und dem intestinalen  $O_2$ -Angebot ( $PEEP_{20}$ ). Dass sich serosaler  $tpO_2$  und Organperfusion unter mechanischer PEEP-Beatmung absolut gleichgerichtet verhalten konnte auch schon in anderen Untersuchungen nachgewiesen werden (Jedlinska, Mellstrom *et al.* 2001). Zum mukosalen  $tpO_2$  unter PEEP-Beatmung finden sich leider keine vergleichbaren Daten, der frühzeitige Abfall in unserer Untersuchung erklärt sich aus den anatomischen Besonderheiten der intestinalen Gefäßarchitektur:

- 1) Der Abgang der die Zotten versorgenden Arteriolen erfolgt im rechten Winkel zu den vorgeschalteten Arterien. Dies führt zu einem Vorbeifließen der mit Sauerstoff beladenen Erythrozyten mit vermehrtem Einstrom von Plasma in die Zottenarteriolen. Es kommt zu einer mikrovaskulären Hämodilution. Zusätzlich wird der Sauerstoffgehalt in den Zottengefäßen noch durch den Dilutionseffekt der aus dem Darmlumen resorbierten Flüssigkeiten erniedrigt, was sich an durchschnittlichen Hämatokritwerten von 10% zeigt.
- 2) Darüber hinaus erfolgt die Perfusion in der Zotte im Gegenstromprinzip, so dass der Sauerstoffpartialdruck in der Zottenspitze durch Diffusionsausgleich erniedrigt ist. So kommt es bereits unter physiologischen Bedingungen dazu, dass der Sauerstoffpartialdruck an der Basis der Vili höher ist als an der Spitze (dort sind aber die Zellen mit dem höchsten metabolischen Bedarf lokalisiert) (Knichwitz, Kruse *et al.* 2005).

Dass trotz abfallender  $tpO_2$  der Mukosa noch kein Anstieg des  $piCO_2$  erfolgte, ist ein deutliches Indiz, dass noch keine  $O_2$ -Angebots-Abhängigkeit aufgetreten ist.

In der ITBV-Gruppe waren im Gegensatz zur BASIS-Gruppe bis  $PEEP_{20}$  weder die regionale Makrozirkulation, noch Sauerstoffbilanz, Gewebeoxygenierung oder  $piCO_2$  eingeschränkt. Hiermit unterscheiden sich unsere Ergebnisse von der Untersuchung von Fournell *et al*, die zwar unter  $PEEP_{15}$  durch Volumengabe eine Restitution der globalen Hämodynamik (Herzzeitvolumen) auf das Ausgangsniveau vor PEEP-Applikation herstellen konnten, jedoch auch nach Volumensubstitution ein reduziertes gastrales  $HbO_2$  verzeichneten (Fournell, Scheeren *et al.* 1998). Unter der

zielgerichteten Volumentherapie anhand des ITBV ließ sich wie in der ITBV-Gruppe gezeigt, unter Beatmung mit einem PEEP bis 20 cmH<sub>2</sub>O bei Tieren mit normaler Lungencompliance jede Einschränkung der intestinalen Perfusion oder Oxygenierung vermeiden. Dies wurde bisher in keiner anderen Untersuchung nachgewiesen, und zeigt die Überlegenheit des Konzeptes einer ITBV-kontrollierten, präventiven Volumentherapie zur Vermeidung beatmungsinduzierter Sekundärschäden im Splanchnikusgebiet.

#### *4.2.2 Untersuchungsabschnitt II*

##### *Stabilität des Modells bei Tieren mit normaler Lungencompliance*

Das in den vorliegenden Untersuchungen eingesetzte Tiermodell beinhaltete eine ausgedehnte chirurgische Präparation und die dafür notwendige Allgemeinanästhesie einschließlich der kontrollierten Beatmung. Der Umfang dieser Interventionen und die gesamte Versuchsdauer von über 6 Stunden erforderten den Nachweis der grundsätzlichen Stabilität des gewählten Modells. Nach Anästhesie und chirurgischer Präparation wurden die Kontrolltiere über die gleiche Zeitdauer wie die Untersuchungstiere jedoch ohne weitere Intervention beobachtet, und sämtliche Parameter nach Präparation, und weiteren 2 bzw. 4 Stunden erhoben. Die Ergebnisse der zum Zeitpunkt 2 und 4 Stunden erhobenen Parameter zeigten keine signifikante Veränderung zu den unter Ausgangsbedingungen erhobenen Werten. Der Nachweis eines in sich grundsätzlich stabilen Modells ist somit erbracht.

Ebenso waren die Ausgangswerte nach Anästhesie und chirurgischer Präparation der verschiedenen Untersuchungsabschnitte vergleichbar, so dass auch die valide Reproduzierbarkeit des Modells innerhalb der hier vorgelegten Untersuchungen gegeben war. Dies bestätigte auch ein Vergleich mit mehreren anderen Untersuchungen aus unserer Arbeitsgruppe über die vergangenen 15 Jahre (Nöldge, Priebe *et al.* 1992; Nöldge-Schomburg, Priebe *et al.* 1996; Vagts, Iber *et al.* 2003; Vagts, Iber *et al.* 2005; Iber, Hecker *et al.* 2008). Auch ein Vergleich mit anderen tierexperimentellen Untersuchungen zeigte übereinstimmende Referenzwerte für die unterschiedlichen Parameter (Dodds 1982; Brienza, Revelly *et al.* 1995; Santak, Radermacher *et al.* 1998; Quintel, Pelosi *et al.* 2004). Unterschiede waren lediglich bei deutlich abweichendem Alter der Untersuchungstiere oder grundsätzlich anderen Untersuchungsbedingungen (wach vs. anästhesiert) (Hannon, Bossone *et al.* 1990) zu finden.



#### 4.2.3 Untersuchungsabschnitt III

##### Modelletablierung der reduzierten Lungencompliance (des Akuten Lungenversagens)

##### Systemische Hämodynamik und O<sub>2</sub>-Bilanz

Die Induktion des Lungenversagens durch zentralvenös injizierte Ölsäure führte zu einer signifikanten Abnahme des Herzzeitvolumens bei unveränderten Werten des arteriellen Blutdrucks und der Herzfrequenz. Der mittlere pulmonalarterielle Blutdruck verdoppelte sich ebenso wie der zentralvenöse Druck. Der pulmonalkapilläre Verschlussdruck blieb unverändert. Das intrathorakale Blutvolumen nahm unter ALI-Induktion signifikant ab, während es zu einem signifikanten Anstieg des totalen Blutvolumens kam. Das systemische Sauerstoffangebot reduzierte sich auf 70% des Ausgangswertes, die systemische Sauerstoffaufnahme war unverändert. Der arterielle Hämoglobinwert war über die gesamte Untersuchungsdauer unverändert. Alle Parameter der systemischen Hämodynamik blieben nach Induktion des ALI über einen weiteren Zeitraum von 4 Stunden konstant.

Die Abnahme des Herzzeitvolumens bei gleichzeitiger deutlicher Erhöhung des pulmonalarteriellen Blutdrucks und unverändertem pulmonalkapillärem Verschlussdruck war identisch mit zahlreichen anderen Untersuchungen des akuten Ölsäure-induzierten Lungenversagens (Prewitt and Wood 1981; Pearl, Rosenthal *et al.* 1983; Angle, Schick *et al.* 1984). Ursache hierfür war ein akuter Anstieg des pulmonalvaskulären Widerstandes (Schuster 1994), der auch den signifikanten Anstieg des ZVD erklärt. In den Untersuchungen von *Claesson*, *Jedlinska* und *Lücke* (*Jedlinska*, *Mellstrom et al.* 2001; *Claesson*, *Lehtipalo et al.* 2005; *Luecke*, *Meinhardt et al.* 2006) zeigte sich kein entsprechend ausgeprägter Abfall des Herzzeitvolumen wie in unserer und den vorgenannten Studien. Dies erscheint bei identischem Tiermodell (Schwein) und vergleichbarer Art der Induktion des Lungenversagens (Ölsäure) zunächst verwunderlich. Bei genauer Betrachtung lassen sich die Unterschiede auf folgende Faktoren zurückführen:

- Menge und Applikationsweg der injizierten Ölsäure.  
Die Arbeitsgruppe um *Jedlinska* verwendete 0,065 ml/kg Ölsäure zur Induktion des akuten Lungenversagens und injizierte diese über den Thermodilutionskatheter. Dies war nur etwas mehr als die Hälfte der Dosierung in unserer Untersuchung und die Injektion über den Thermodilutionskatheter führte zumindest bei der ersten Kreislaufpassage zu einem pulmonal einseitigen Effekt. Beide Faktoren könnten den geringeren Einfluss der Ölsäureinduktion auf das Herzzeitvolumen in *Jedlinskas* Untersuchung erklären.
- Zeitdauer der Ölsäureinduktion.  
Sowohl in den Untersuchungen von *Jedlinska* als auch der Arbeitsgruppe um *Claesson* wurde das Lungenversagen über einen Zeitraum von 30 Minuten

induziert. Dies war ein relativ kurzer Zeitraum, der nach den eigenen Erfahrungen nicht ausreicht, um einen stabilen pathophysiologischen Zustand zu erzielen (Iber, Roesner *et al.* 2007). Ein möglicher Abfall des Herzzeitvolumens nach weiteren 30-60 Minuten war wahrscheinlich, kann aber aufgrund des Fehlens von Ölsäure-Kontrolltieren in diesen beiden Untersuchungen nicht bewiesen werden. Darüber hinaus wurde in der Studie von *Claesson* in der Phase der Ölsäureinduktion eine supportive Therapie mit repetitiven Dosen von Adrenalin und 500-1000 ml kolloidaler Lösung durchgeführt. Im Gegensatz dazu kamen in unserer Untersuchung weder Katecholamine noch von der Basisinfusion abweichende Volumengaben zum Einsatz.

- Die Anwendung von PEEP während der Ölsäureinduktion.

Die Untersuchungen von *Jedlinska*, *Claesson* und *Lücke* hatten zum Zeitpunkt der Ölsäureinduktion einen PEEP von 0 cmH<sub>2</sub>O angewandt und erhielten die Normoxämie durch die Variation der FiO<sub>2</sub> zwischen 0.3 und 1.0 aufrecht. Wir wählten einen anderen Ansatz. Oberstes Ziel war es ein über 5 Stunden stabiles pathophysiologisches Modell zu etablieren, um auf diesem basierend Interventionen untersuchen zu können. Nach unseren Erfahrungen ist dies bei einem PEEP von  $\leq 5$  cmH<sub>2</sub>O nicht möglich, da das Lungenversagen dann progredient fortschreitet (Iber, Roesner *et al.* 2007). Deshalb stellten wir primär noch vor der Applikation der Ölsäure einen PEEP von 8 cmH<sub>2</sub>O ein. Hierunter konnte dann das Lungenversagen induziert werden, ohne die FiO<sub>2</sub> (auf 0.5 voreingestellt) variieren zu müssen. Die Anwendung eines PEEP von 8 cmH<sub>2</sub>O erklärt jedoch die ausgeprägtere hämodynamische Reaktion mit Abfall des Herzzeitvolumens auf die Ölsäureinduktion in unserem Modell.

Widersprüchliche Ergebnisse finden sich ebenso hinsichtlich der Auswirkungen des Ölsäure-induzierten Lungenversagens auf den arteriellen Blutdruck. In den erstgenannten Untersuchungen von *Prewitt*, *Pearl* und *Angle* kam es zu einem tendenziellen Abfall des arteriellen Blutdrucks, der jedoch weniger ausgeprägt war wie die Abnahme des Herzzeitvolumens. Dieser Effekt ließ sich in unserer Untersuchung nicht nachvollziehen, wir sahen unter Ölsäureinduktion unveränderte Blutdruckwerte. Eine mögliche Ursache hierfür stellt die großzügigere Basisvolumengabe (12ml/kg/h in unserer vs. 2-4 ml/kg/h anderer Untersuchungen) dar. Die endotheliale Permeabilitätsstörung, erkennbar am signifikanten Anstieg des extravaskulären Lungenwassers führte zu erheblichen Flüssigkeitsverlusten. Unter diesen Bedingungen verhinderte die großzügigere Basisvolumengabe eine intravasale Hypovolämie (Vadasz, Morty *et al.* 2005).

Unter PEEP<sub>8</sub> kam es nach 4 respektive 5 Stunden zu einem signifikanten Anstieg des Totalen Blutvolumens bei unverändertem arteriellem Hb-Wert und signifikant abgefallenem

Intrathorakalem Blutvolumen und Gesamtdiastolischen Volumen. Dies lässt den Schluss zu, dass die Permeabilitätsstörung zu einer deutlichen Vergrößerung des Verteilungsvolumens der als intravasalen Indikator verwandten ICG-Thermodilutionslösung führte. Ein direkter Vergleich unserer Daten ist jedoch aufgrund der in den genannten Studien nicht gemessenen Volumenparametern (TBV, ITBV, GEDV, EVLW) nicht möglich. Das Verhalten des arteriellen Blutdrucks in unserem ALI-Modell deckt sich jedoch mit dem der neueren Untersuchungen von *Jedlinska*, *Claesson* und *Lücke*, die ebenfalls keine Veränderungen des mittleren arteriellen Blutdrucks unter Ölsäureinduktion beschrieben. Die Abnahme des systemischen Sauerstoffangebotes bei unveränderter O<sub>2</sub>-Aufnahme lässt sich bei gleich bleibender Anzahl an O<sub>2</sub>-Trägern direkt aus dem Abfall des Herzzeitvolumens ableiten und steht im Einklang mit den Ergebnissen der anderen, bereits genannten Studien (*Jedlinska et al*, *Claesson et al*).

#### *Hämodynamik, Oxygenierung und Funktion der Leber*

Im Rahmen des Ölsäure-induzierten Lungenversagens kam es zu einer Reduktion der Leberdurchblutung auf 67% des Ausgangswertes, wobei die Einschränkung der leberarteriellen Perfusion prozentual größer war (Abfall auf 30% des Ausgangswertes!). In der frühen Phase (2h) des ALI stieg die fraktionelle Leberperfusion signifikant an, das heißt es fand unter der Reduktion der systemischen Hämodynamik eine Umverteilung zugunsten der Leber statt. Portalvenöser und lebervenöser Druck stiegen signifikant an, das Sauerstoffangebot nahm um 25% ab. Im Gegensatz dazu stieg der Sauerstoffverbrauch um 60% an. Entsprechend kam es zu einem signifikanten Abfall der lebervenösen Sauerstoffsättigung und des Oberflächensauerstoffpartialdruck der Leber. Glukoseflux und Laktataufnahme der Leber blieben unverändert, bei einem Anstieg der Indocyanin-Plasmaverschwinderate. Es kam zur moderaten hepatozellulären Schädigung, erkennbar an der moderat erhöhten AST bei unveränderter ALT.

Bislang existieren keine weiteren Untersuchungen zur Auswirkung des Ölsäure-induzierten ALI auf Perfusion und Oxygenierung der Leber. Die Diskussion der vorliegenden Ergebnisse orientiert sich deshalb im Wesentlichen an der bekannten Pathogenese des Ölsäure-induzierten ALI. Als Hauptmechanismen der zellulären Schädigung durch Ölsäure werden die direkte Bindung der Ölsäure an biologische Membranen, die Erhöhung der Permeabilität von endothelialen Zellen (*Vadasz*, *Morty et al.* 2005) und die okklusive Mikrothrombosierung (*Grotjohan*, *van der Heijde et al.* 1993) betrachtet. In den Untersuchungen von *Vadasz et al* konnte eine direkte, kovalente Bindung von Ölsäure an Natriumkanäle und der Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase mit entsprechender Störung der 2 Hauptmechanismen des transepithelialen Na-Transportes in der Lunge gezeigt werden. In zahlreichen Studien konnten als Folge dieser direkten pulmonalen Schädigung nach zentralvenöser Applikation der Ölsäure deutlich erhöhte Plasmaspiegel von Tumornekrosefaktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) und Interleukin-8 (IL-8) als Ausdruck einer systemischen Entzündungsreaktion nachgewiesen werden

(Ito, Mizutani *et al.* 2005; Nakazawa, Yokoyama *et al.* 2007). Diese wird gefolgt von der massenhaften Aktivierung und Einwanderung von neutrophilen Granulozyten (Eiermann, Dickey *et al.* 1983; Ball, Cook *et al.* 1989). Ein weiterer wesentlicher Mechanismus scheint die Aktivierung endogener Endotheline zu sein, die über einen Endothelin  $\beta$ -Rezeptor abhängigen Mechanismus zu einer massiven Gewebeeinfiltration zirkulierender neutrophiler Granulozyten, zur pulmonalen Plasmaextravasation und zur pulmonalen Vasokonstriktion führen (Guimaraes, Trentin *et al.* 2002). Der beobachtete Abfall des totalen hepatischen Blutflusses lässt sich zunächst aus dem Abfall des Herzzeitvolumens erklären. Es fällt jedoch auf, dass die Einschränkung der Perfusion die beiden zuführenden Gefäße, Art. hepatica und V. portae in höchst unterschiedlichem Ausmaß betraf. Während es in der Art. hepatica zu einem dramatischen Abfall auf weniger als 30% des Ausgangswertes kommt, ist die Einschränkung der Perfusion in der V. portae auf 75% des Ausgangswertes vergleichsweise moderat. Dies entspricht den Ergebnissen der Arbeitsgruppe um Claesson, die ebenfalls eine Einschränkung des portalvenösen Blutflusses auf 75% des Ausgangswertes berichteten (Claesson, Lehtipalo *et al.* 2005). Eine mögliche Erklärung für die starke Abnahme der leberarteriellen Durchblutung könnte in einer leberarteriellen Vasokonstriktion im Sinne einer gleichgerichteten Reaktion auf die Ölsäure wie in der pulmonalen Strombahn liegen. Diese Vermutung wird unterstützt durch den bereits erbrachten Nachweis der gleichgerichteten Reaktion von pulmonaler Strombahn und Leberarterie wie sie im Rahmen einer frühen Endotoxinämie zu beobachten war (Nöldge-Schomburg, Priebe *et al.* 1996). Die fraktionelle Leberperfusion war nur passager in der ganz frühen Phase (2h) des Ölsäure-induzierten ALI erhöht und kehrte für den weiteren Untersuchungsverlauf auf das Ausgangsniveau zurück. Der Anstieg von lebervenösem und portalvenösem Druck kann als eine direkte Folge der rechtsventrikulären Druckbelastung durch die pulmonale Hypertonie mit konsekutiver retrograder Druckerhöhung von zunächst zentralvenösem Druck und später post- und prähepatischem venösen Druck angesehen werden. Der Anstieg war linear und nicht sprunghaft, so dass auch hier von einem linearen Blutfluß entlang des Rückstromgradienten zum rechten Vorhof und weniger von einem Verhalten entsprechend der „vascular waterfall“-Theorie von Matuschak ausgegangen werden kann (Matuschak, Pinsky *et al.* 1989). Die Abnahme des Sauerstoffangebotes zur Leber um 25% erklärte sich unmittelbar aus der Reduktion des total hepatischen Blutflusses und dem Verhältnis von leberarterieller und portalvenöser Durchblutung. Äußerst interessant war der Anstieg der Sauerstoffaufnahme der Leber um 60%. Dies deutet auf eine massive hepatozelluläre Stoffwechselsteigerung hin. Mögliche Ursache könnte die bereits erwähnte systemische Entzündungsreaktion mit der Produktion von TNF- $\alpha$  und IL-8 sein. Diese ist allerdings bisher nur in tierexperimentellen ALI-Modellen bei Mäusen und Ratten nachgewiesen, während im Schweinemodell noch keine erhöhten Zytokinwerte nach Ölsäureapplikation nachgewiesen wurden (Wang, Bodenstein *et al.* 2008). Alternativ könnte die Erhöhung des hepatischen O<sub>2</sub>-Verbrauchs auch direkt durch den Abbau und die Metabolisation der Ölsäure zu H<sub>2</sub>O bedingt sein. Hierzu existieren jedoch keinerlei pharmakokinetische Untersuchungen. Der signifikante Abfall von

lebervenöser Sauerstoffsättigung und Oberflächensauerstoffpartialdruck der Leber zeigt die erhöhte Sauerstoffextraktion der Leber an. Dass stark aerobe Stoffwechselprozesse wie Laktataufnahme und Glukoseflux der Leber unverändert waren, deutet darauf hin, dass die kritische Grenze des Sauerstoffangebotes (*sog. O<sub>2</sub>-supply dependency*) noch nicht erreicht wurde (Cain 1992; Schlichtig, Klions *et al.* 1992). Der signifikante Anstieg von Indocyaningrün-Plasmaverschwinderate und AST deutet auf eine Störung der zellulären Integrität mit erhöhten transmembranösen Flüssigkeitsverschiebungen auch in der Leber hin. Da in den Untersuchungen von Vadasz *et al* bereits sehr geringe Konzentrationen von Ölsäure von < 100 µM zu Störungen des transmembranösen Na-Transportes in der Lunge führten (Vadasz, Morty *et al.* 2005), ist bei einer möglichen Passage auch nur geringer Mengen der Ölsäure in den systemischen Kreislauf eine solche kovalente Bindung an Natriumkanäle der Hepatozyten wahrscheinlich und könnte die beschriebenen Effekte sehr gut erklären. Claesson *et al* konnten bereits 45 Minuten nach zentralvenöser Injektion von 0,1 ml/kg radioaktiv markierter Ölsäure 9% der applizierten Menge im Lebergewebe nachweisen, was die Überlegungen hinsichtlich einer direkten hepatozytären Schädigung durch die Ölsäure unterstützt (Claesson, Lehtipalo *et al.* 2005).

#### *Hämodynamik und Oxygenierung des Dünndarms*

Die mesenterialarterielle Perfusion war im Ölsäure-induzierten ALI unverändert. Es lässt sich erkennbar am signifikanten, und über die Zeit konstanten Anstieg der fraktionellen Dünndarmperfusion zusätzlich ein Umverteilungsmechanismus zugunsten des Darmes nachweisen. Sauerstoffangebot und Sauerstoffaufnahme des Dünndarms waren unverändert. Das intestinale pCO<sub>2</sub> erhöhte sich auf pathologische Werte >9kPa, bei pathologisch verdoppelter intestinalarterieller pCO<sub>2</sub>-Differenz. Der mukosale tpO<sub>2</sub> fiel deutlich auf Werte um 10 kPa ab, bei unveränderter serosaler tpO<sub>2</sub>.

Auffallend ist in unserer Untersuchung die Diskrepanz zwischen unveränderter mesenterialarterieller Perfusion und Sauerstoffbilanz, bei gleichzeitig eindeutiger zellulärer Stoffwechselstörung mit Hinweisen auf eine intestinale Gewebhypoxie (Anstieg der intestinalarteriellen pCO<sub>2</sub>-Differenz und Abfall des tpO<sub>2</sub> der Mukosa). Da es zu keiner Einschränkung des Sauerstoffangebotes zum Dünndarm kam und die Sauerstoffaufnahme ebenfalls unverändert war, kann eine globale intestinale Minderperfusion als Ursache ausgeschlossen werden. Die Diskrepanz zwischen normaler serosaler und deutlich eingeschränkter mukosaler Gewebeerxygenierung deutet auf ein Problem der Mikrozirkulation im Endstromgebiet der Mikrovilli des Intestinums hin. Dafür spricht auch der pathologische Anstieg der arterio-intestinalen pCO<sub>2</sub>-Differenz. Die Ursache hierfür kann entweder in einer lokalen Entzündungsreaktion oder der okklusiven Mikrothrombosierung der intestinalen Mikrozirkulation liegen. Da die Sauerstoffaufnahme des Dünndarmes unverändert war und der intestinale Laktatflux ebenso keinen Anstieg zeigte, deutet alles auf eine okklusive Minderperfusion hin. Unterstützt wird diese These durch die Daten von Claesson *et al*, die mit radioaktiv markierter Ölsäure bereits 45 Minuten nach zentralvenöser Injektion über 1 % der

applizierten Menge im intestinalen Gewebe nachweisen konnten. Es ist also sicher nicht so, dass die pulmonale Strombahn die gesamte Ölsäure filtert, sondern lokale, direkte Reaktionen der Ölsäure mit endothelialen Na-Kanälen anderer Organe und direkte Mikrothrombosierungen möglich sind (Claesson, Lehtipalo *et al.* 2005).

Die Arbeitsgruppe um *Claesson* beobachtete über eine signifikante Abnahme der Splanchnikusperfusion bei jedoch nicht beeinträchtigter zellulärer Oxygenierung und unverändertem Metabolismus. Im Unterschied zu unserer Untersuchung wurde nicht direkt die mesenterialarterielle Perfusion gemessen, sondern von der Pfortaderdurchblutung auf die gesamte Splanchnikusperfusion rückgeschlossen. Weitere Schwierigkeiten in der Vergleichbarkeit ergeben sich bezüglich der Messung der lokalen Oxygenierung. *Claesson et al* verwendeten zur Messung der intestinalen Oxygenierung, die unter Ölsäure-Applikation unverändert war, eine Lycox-Sonde, die in die Darmwand platziert wurde. Diese liefert methodisch bedingt einen mittleren Gewebeoxygenierungswert, der eine Mischung aus serosaler und mukosaler Gewebeoxygenierung darstellt. Übertragen auf unsere Ergebnisse bedeutet dies, dass der mittlere  $tpO_2$ -Wert aus mukosaler und serosaler  $tpO_2$  aufgrund der unterschiedlichen Absolutwerte auch nicht signifikant verändern würde, mithin die von uns entdeckte Differenz nicht erkennbar wäre. Ebenso stellt die Perfusionsmessung der Mukosa mit dem Laserdoppler nur eine semiquantitative Meßmethode dar, die relativ artefaktanfällig ist. In der Untersuchung von *Jedlinska* zeigte sich ebenfalls eine Abnahme der Splanchnikusperfusion unter Ölsäureapplikation bei gleichzeitig eingeschränkter intestinaler Oxygenierung und Metabolismus (Jedlinska, Mellstrom *et al.* 2001). Auch in dieser Studie wurde die Splanchnikusperfusion nur durch den Blutfluss in der Vena portae quantifiziert. Da jedoch keine Splenektomie durchgeführt wurde, schließt dies die gesamte Perfusion von Magen, Milz und Pankreas mit ein, und verhindert so einen direkten Vergleich mit unseren Werten zur Perfusion der Art. mesenterica cranialis. Da auch in unserer Untersuchung die Pfortaderperfusion abnahm, deutet vieles darauf hin, dass die beschriebenen methodischen Unterschiede hier einen direkten Vergleich verhindern. Auch zeigte der von *Jedlinska et al* gemessene Abfall des  $pH_i$  unter Ölsäureapplikation identische metabolische Veränderungen der intestinalen Mukosa wie in unserer Studie an. Festzuhalten bleibt, dass die mesenterialarterielle Perfusion in unserer Untersuchung und die intestinale  $O_2$ -Bilanz in Übereinstimmung mit den Arbeiten von *Claesson* und *Jedlinska* unter Ölsäureapplikation unverändert waren.

#### 4.2.4 Untersuchungsabschnitt IV

*Auswirkungen der kontrollierten PEEP-Beatmung mit und ohne ITBV-gesteuerte Volumentherapie auf die Perfusion und Oxygenierung von Leber und Dünndarm bei Tieren mit reduzierter Lungencompliance*

##### *Systemische Hämodynamik und O<sub>2</sub>-Bilanz*

Die Beatmung mit positiv end-expiratorischem Druck führte bei Tieren mit reduzierter Lungencompliance in der ALI-BASIS-Gruppe ab PEEP<sub>20</sub> zu einer Beeinträchtigung der systemischen Hämodynamik mit einem Abfall von Herzzeitvolumen, Intrathorakalen Blutvolumen und Gesamtenddiastolischen Volumen. Gleichzeitig kam es ab PEEP<sub>20</sub> zu einem Anstieg der Herzfrequenz bei unverändertem mittlerem arteriellen Druck. Die klassischen Vorlastparameter zentralvenöser Druck und pulmonalkapillärer Verschlussdruck stiegen unter der Erhöhung des PEEP nicht-linear an. Das systemische Sauerstoffangebot fiel bei unveränderter Sauerstoffaufnahme ab. Totales Blutvolumen und arterieller Hb-Wert waren unverändert. Das extravaskuläre Lungenwasser war ab PEEP<sub>20</sub> erhöht. Kritische Grenze hinsichtlich der hämodynamischen Nebenwirkungen war ein PEEP größer 16 cmH<sub>2</sub>O.

Bei Tieren der Gruppe ALI-ITBV verhinderte die Aufrechterhaltung des intrathorakalen Blutvolumens durch die kolloidale Volumengabe trotz PEEP-Beatmung bis PEEP<sub>20</sub> einen Abfall des Herzzeitvolumens bei konstanter Herzfrequenz. Intrathorakales Blutvolumen, Gesamtenddiastolisches Volumen und extravaskuläres Lungenwasser blieben unverändert. Arterieller Blutdruck und Totales Blutvolumen stiegen an. Der Zentralvenöse Druck und der pulmonalkapilläre Verschlussdruck stiegen ab PEEP<sub>16</sub> resp. PEEP<sub>20</sub> an. Sie unterschieden sich nicht von den Werten der ALI-BASIS-Gruppe. Der arterielle Hb-Wert fiel signifikant ab. Das systemische Sauerstoffangebot war nicht eingeschränkt bei unveränderter systemischer Sauerstoffaufnahme.

In mehreren Untersuchungen sind die Auswirkungen der PEEP-Beatmung bei eingeschränkter Compliance der Lunge auf das Herz-Kreislaufsystem beschrieben. *Jedlinska et al* fanden in einem tierexperimentellen Schweinmodell einen Abfall von Herzzeitvolumen und mittlerem arteriellem Blutdruck ab PEEP<sub>10</sub>, und des systemischen O<sub>2</sub>-Angebotes ab PEEP<sub>15</sub> (*Jedlinska, Mellstrom et al.* 2001). In einem Lavagemodell am Schwein berichten *Lücke et al* unter Beatmung mit ansteigenden PEEP-Werten von 0 bis 21 cmH<sub>2</sub>O einen Abfall des mittleren arteriellen Blutdrucks, Herzzeitvolumens und Linksventrikulären enddiastolischen Volumens ab PEEP<sub>21</sub>, bei einem unveränderten systemischen O<sub>2</sub>-Angebot (*Luecke, Roth et al.* 2004). *Brienza et al* beschrieben in einer Untersuchung an Patienten mit ALI unter Erhöhung des PEEP von 0 auf 10 cmH<sub>2</sub>O einen Abfall des Herzzeitvolumens von 3,8 auf 2,9 l/min/m<sup>2</sup>, eine Reduktion des Intrathorakalen Blutvolumens von 888 auf 698 ml/m<sup>2</sup> und eine Abnahme des Totalen Blutvolumens von 2437 auf 1984 ml/m<sup>2</sup>. Sie führten die Reduktion von Herzzeitvolumen und Intrathorakalen Blutvolumen auf den Abfall der rechtskardialen Vorlast zurück, die sich unter anderem am venösen Blutpooling im



Splanchnikusgebiet, erkennbar an der Abnahme des Totalen Blutvolumens und der Verlängerung der Kreislaufzeit zeigte (Brienza, Dambrosio *et al.* 1996). Kiefer *et al* untersuchten an 6 Patienten mit primär extrapulmonalem Lungenversagen die Auswirkungen einer Erhöhung des PEEP von 6-8 auf 12-14 cmH<sub>2</sub>O. Sie fanden keine Veränderungen des Herzzeitvolumens, mittleren arteriellen Blutdrucks und systemischen O<sub>2</sub>-Angebots (Kiefer, Nunes *et al.* 2000). Ähnliche Ergebnisse zeigten sich in einer der Untersuchung von Akinici *et al* an 17 Patienten mit einem ARDS (pulmonaler und extrapulmonaler Genese). Herzzeitvolumen, mittlerer arterieller Blutdruck und O<sub>2</sub>-Angebot zeigten keine Veränderungen unter Beatmung mit einem PEEP von 5, 10 und 13 cmH<sub>2</sub>O (Akinci, Cakar *et al.* 2003). Diese Ergebnisse wurden unterstützt von Bruhn *et al*, die bei 8 Patienten mit ALI die Auswirkungen auf die systemische Hämodynamik bei Beatmung mit PEEP<sub>10</sub>, PEEP<sub>15</sub> und PEEP<sub>20</sub> untersuchten (Bruhn, Hernandez *et al.* 2004). Herzzeitvolumen, MAP und linksventrikuläre Schlagvolumenarbeit sind trotz der PEEP-Erhöhung konstant geblieben.

Die vorliegenden Ergebnisse werden durch die Arbeiten von Jedlinska und Lücke unterstützt. In beiden Arbeiten zeigte sich wie in unseren Untersuchungen unter den Bedingungen einer reduzierten Lungencompliance unter Erhöhung des PEEP ein Abfall von Herzzeitvolumen, mittlerem arteriellem Blutdruck und systemischem O<sub>2</sub>-Angebot. In der Arbeit von Jedlinska tritt dieser Effekt bereits bei PEEP<sub>10</sub> ein, in unserer und der Untersuchung von Lücke erst ab PEEP<sub>20</sub> bzw. PEEP<sub>21</sub>. Eine mögliche Erklärung ist wie bereits unter 5.2.3 diskutiert, die deutlich niedrigere Dosierung der Ölsäure in dem Modell von Jedlinska (0,65ml/kgKG versus 1,0 ml/kgKG Ölsäure 98%) was eventuell zu einer geringer ausgeprägten Reduktion der pulmonalen Compliance und der stärkeren Übertragung von intrathorakalen Druckänderungen auf das Gefäßsystem führt. Da in der Arbeit von Jedlinska die Veränderung der Compliance nicht aufgeführt ist, kann ein exakter Vergleich anhand der absoluten Höhe der Veränderung jedoch nicht durchgeführt werden. Bestätigt werden unsere Untersuchungen ferner durch die Untersuchung von Brienza und Kollegen, die den Nachweis des fallenden Herzzeitvolumen, Intrathorakalen Blutvolumen und Gesamtdiastolischen Volumen bei Patienten mit ALI unter Beatmung mit PEEP<sub>10</sub> erbringen konnten. Das Studiendesign mit einem Vergleich der genannten Parameter unter PEEP<sub>0</sub> und PEEP<sub>10</sub> deutet darauf hin, dass das Ausmaß des ALI bei dieser Studienpopulation ebenfalls eher als moderat einzustufen war, da andernfalls keine stabilen Ausgangsbedingungen unter PEEP<sub>0</sub>. Dies würde wiederum den deutlichen Unterschied in der Höhe des absoluten PEEP-Niveaus erklären, ab dem die genannten Veränderungen auftraten. Die Studie von Brienza *et al* ist in diesem Zusammenhang von besonderem Interesse, da Sie die einzige Patientenstudie darstellt, bei der die kardiothorakalen Volumina mitbestimmt wurden und dabei identische Veränderungen wie in unserem tierexperimentellen Modell nachweisbar waren.

Im Vergleich zu den bereits diskutierten Untersuchungen erscheinen die Ergebnisse der Patientenuntersuchungen von Kiefer, Akinici und Bruhn zunächst widersprüchlich. In allen 3 Untersuchungen konnte unter PEEP-Beatmung keine Einschränkung von Herzzeitvolumen,



mittlerem arteriellem Blutdruck und systemischem O<sub>2</sub>-Angebot nachgewiesen werden. In der Untersuchung von *Kiefer* wurden 6 Patienten untersucht und der PEEP dann ausgehend von einem bereits klinisch ermittelten PEEP-Niveau (6-11 im Mittel 8 cmH<sub>2</sub>O) auf 10-14 im Mittel 13 cmH<sub>2</sub>O angehoben. Dass unter diesen Bedingungen keine Veränderungen der systemischen Hämodynamik zu beobachten waren, deckt sich mit den Ergebnissen von *Lücke* und den hier vorliegenden Untersuchungen. Somit ist kein wirklicher Widerspruch zu erkennen. Auch in der Untersuchung von *Akinici* wurde ein maximaler PEEP von 13 cmH<sub>2</sub>O angewendet, nachdem eine Titration des PEEP ausgehend von 5 cmH<sub>2</sub>O stattgefunden hatte. Maßgeblich war dabei im Rahmen der Titration als Zielkriterium ein maximaler Atemwegsdruck von < 45 cmH<sub>2</sub>O und ein Abfall des MAP < 20% vom Ausgangswert. Damit waren die in unserer Studie beobachteten Nebenwirkungen durch die Definition von Studienparametern per se nicht zu erreichen. Kritisch betrachtet werden muss in diesem Zusammenhang, dass eine derart aufwändige Titration des PEEP nur im Rahmen einer klinischen Studie jedoch aus Zeitgründen kaum im klinischen Alltag anwendbar ist. Die Ergebnisse der Arbeitsgruppe um *Bruhn* widersprechen allen anderen Studien und zeigen bis zu einem PEEP von 20 cmH<sub>2</sub>O keine Veränderungen der systemischen Hämodynamik. Mehrere Punkte sind an dieser Untersuchung jedoch kritikwürdig. Eingeschlossen wurden 8 Patienten, die sowohl pulmonale (n=3) als auch extrapulmonale (n=5) Auslöser eines ARDS hatten. Darüber hinaus wurden zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie alle Patienten bereits hämodynamisch unterstützend therapiert. Dabei fand sich neben der Katecholaminmonotherapie mit Dobutamin oder Noradrenalin jede mögliche Kombination bis hin zur Kombinationstherapie mit Noradrenalin/Dobutamin/Dopamin. Zusätzlich waren alle Patienten, deren Herzzeitvolumen < 2,5 l/min/m<sup>2</sup> betrug, von der Untersuchung ausgeschlossen. Alle Faktoren zusammen, jedoch insbesondere die hämodynamische Unterstützung mit Katecholaminen verbieten einen direkten Vergleich mit den vorgenannten Untersuchungen, die alle ohne den Einsatz von Katecholaminen waren.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass es auch unter den Bedingungen der erniedrigten pulmonalen Compliance zu einer Einschränkung der systemischen Hämodynamik unter der Beatmung mit PEEP kommt. Das PEEP-Niveau, ab der die Einschränkung auftritt scheint höher zu liegen als unter den Bedingungen normaler pulmonaler Compliance. In den hier vorliegenden Untersuchungen zeigte sich ein PEEP von 16 cmH<sub>2</sub>O als kritische Grenze. Der Vergleich mit den oben aufgeführten Untersuchungen bestätigt dieses Ergebnis, die Arbeit von Jedlinska zeigt jedoch auch, dass eine ausschließliche Orientierung an absoluten PEEP-Werten kritisch zu betrachten ist. Die scheinbaren Widersprüche der diskutierten Studien sind aber mühelos mit der Heterogenität der Stärke der pulmonalen Compliancestörung in den einzelnen Arbeiten zu erklären.

Keine der genannten Untersuchungen beinhaltet eine zielgerichtete Volumentherapie wie in unseren Untersuchungen. Ein Vergleich mit Ergebnissen anderer Untersuchungen ist deshalb nicht möglich und die Diskussion muss sich zwangsläufig auf die eigenen Untersuchungsergebnisse beschränken. Die Ergebnisse der ALI-ITBV Gruppe zeigten auch bei Tieren mit reduzierter Lungencompliance (Reduktion der statischen Compliance von 21,4 auf 17,8 ml/cmH<sub>2</sub>O), dass durch

die zielgerichtete Volumentherapie anhand des ITBV sämtliche negativen hämodynamischen Effekte einer Beatmung bis PEEP<sub>20</sub> vermieden werden konnten. In unserer Untersuchung führte die Gabe von HAES als kolloidalem Volumenersatzmittel lediglich zu einem signifikant niedrigeren Hb verglichen mit den Ausgangsbedingungen und der ALI-Basisgruppe. Dies erklärt den signifikanten Abfall des systemischen O<sub>2</sub>-Angebots bei PEEP<sub>20</sub> trotz unverändertem Herzzeitvolumen. Dieser Effekt lässt sich unter Aufrechterhaltung des Hb-Wertes durch Kombination einer kolloidalen Volumentherapie mit Erythrozytenkonzentraten wahrscheinlich vermeiden. Interessant ist weiterhin ein Vergleich der kardialen Füllungsdrücke ZVD und PCWP in der ALI-BASIS und ALI-ITBV-Gruppe. Unter der Beatmung mit ansteigenden PEEP-Werten von PEEP<sub>8</sub> bis PEEP<sub>20</sub> unterscheiden sich diese nicht, was beweist, dass diesen Parametern keinerlei prädiktiver Wert hinsichtlich der Beurteilung des tatsächlichen Volumenstatus zugeschrieben werden kann.

#### *Hämodynamik, Oxygenierung und Funktion der Leber*

Die PEEP-Beatmung führte in der ALI-BASIS-Gruppe zu einer Reduktion der leberarteriellen und portalvenösen Perfusion ab PEEP<sub>16</sub> mit konsekutiv eingeschränktem hepatischen Sauerstoffangebot ab PEEP<sub>20</sub>, reduziertem Oberflächensauerstoffpartialdruck der Leber und Abfall der hepatovenösen Sauerstoffsättigung auf 75% des Ausgangswertes. Die fraktionelle Leberperfusion war unverändert. Der hepatische Stoffwechsel, gemessen an Glukoseflux und Lakatataufnahme war nicht eingeschränkt, es kam zu keiner Veränderung der Indocyaningrün-Plasmaverschwinderate. In der ALI-ITBV-Gruppe konnte die leberarterielle und portalvenöse Perfusion bis PEEP<sub>20</sub> aufrechterhalten werden. Es kam zu keinen Einschränkungen von hepatischer Oxygenierung, hepatischem Stoffwechsel oder zellulärer Integrität der Leber. Die AST blieb konstant, die ALT fiel signifikant ab.

Die Ergebnisse der ALI-BASIS-Gruppe zeigen, dass die pathophysiologischen Mechanismen der Leberperfusion unter PEEP-Beatmung, die bereits unter 5.2.1 ausführlich für die Situation bei intakter pulmonaler Compliance auch in einer Situation mit reduzierter pulmonaler Compliance Gültigkeit besitzen und es somit keine grundsätzlichen qualitativen Unterschiede gibt. Die Reduktion der portalvenösen und hepatoarteriellen Perfusion war. Die fraktionelle Leberperfusion war unter PEEP-Beatmung unverändert, das heißt die Einschränkung der hepatischen Perfusion entsprach dem Abfall des systemischen Herzzeitvolumens. Dieses Ergebnis fand sich auch in der Arbeit von *Jedlinska*. Hier wurde zwar nur die portalvenöse Perfusion und nicht die leberarterielle Perfusion gemessen, es kam portalvenös jedoch zu einer Perfusionsminderung unter PEEP-Beatmung die quantitativ vergleichbar mit dem Abfall des Herzzeitvolumens war (*Jedlinska, Mellstrom et al.* 2001). Der Abfall des hepatischen O<sub>2</sub>-Angebotes unter PEEP<sub>20</sub> führte zu einer verstärkten O<sub>2</sub>-Extraktion, die an der Reduktion der lebervenösen Sauerstoffsättigung und des Oberflächensauerstoffpartialdrucks erkennbar war. Dabei kam es auch hier nicht zu einer kritischen

Einschränkung des O<sub>2</sub>-Angebotes, da sämtliche aeroben Stoffwechselreaktionen (Laktataufnahme und Glukoseflux) unverändert waren. Dies korreliert mit der nur moderaten Abnahme des O<sub>2</sub>-Angebotes auf 80% des Ausgangswertes und entspricht wie unter 5.2.1 bereits diskutiert den Ergebnissen anderer Studien (Sha, Saito *et al.* 1987; Johnson, Johannigman *et al.* 1991; Nöldge, Priebe *et al.* 1992). Bestätigt wurden unsere Ergebnisse durch die Daten von Kiefer *et al.*, der bei Intensivpatienten mit ARDS unter Erhöhung des PEEP von im Mittel 8 auf 13 cmH<sub>2</sub>O bei unveränderter systemischer Hämodynamik keine Veränderungen von Laktataufnahme, Laktat/Pyruvat-Ratio und Sauerstoffaufnahme der Leber feststellen konnte (Kiefer, Nunes *et al.* 2000).

Auffällig ist im Vergleich mit den Ergebnissen aus Untersuchungsabschnitt I bei Tieren mit normaler Lungencompliance, dass sich die negativen Auswirkungen der PEEP-Beatmung bei reduzierter Lungencompliance erst unter höheren absoluten PEEP-Werten und in geringerem Ausmaß manifestierten. Die Leberperfusion war in der BASIS-Gruppe bereits ab PEEP<sub>10</sub> eingeschränkt und war bei PEEP<sub>20</sub> auf 50% des Ausgangswertes reduziert, im Vergleich trat die Einschränkung in der ALI-BASIS-Gruppe erst ab PEEP<sub>20</sub> und dann nur mit einer Reduktion auf 75% des Ausgangswertes auf. Der gleiche Unterschied in der quantitativen Höhe der Auswirkungen der PEEP-Beatmung zwischen Tieren normaler und Tieren mit reduzierter Lungencompliance findet sich in der Untersuchung von Jedlinska. Dies bestätigt die Vermutungen der Arbeitsgruppe um Brienza, dass das Ausmaß der tatsächlichen regionalen Einschränkung vom Ausmaß der pulmonalen Compliancestörung mit abhängt (Matuschak, Pinsky *et al.* 1989; Brienza, Revelly *et al.* 1995). Pathophysiologisch liegt dem eine Reduktion des transmuralen Druckgradienten über die Alveolarmembran zugrunde (Carvalho, Jandre *et al.* 2007).

In der ALI-ITBV-Gruppe waren im Gegensatz zur ALI-BASIS-Gruppe bis PEEP<sub>20</sub> weder die regionale Makrozirkulation, noch Sauerstoffbilanz oder Stoffwechsel der Leber eingeschränkt. Auch bei reduzierter Lungencompliance verhinderte unser Konzept der ITBV-gesteuerten Volumentherapie eine Einschränkung von Hämodynamik oder Oxygenierung der Leber unter mandatorischer Beatmung mit PEEP-Drucken bis 20 cmH<sub>2</sub>O zuverlässig. Dies wurde in den vorliegenden Untersuchungen erstmals nachgewiesen.

#### *Hämodynamik und Oxygenierung des Dünndarms*

PEEP-Beatmung führte in der ALI-BASIS-Gruppe ab PEEP<sub>20</sub> zu einem Abfall der mesenterialarteriellen Perfusion. Das Sauerstoffangebot zum Dünndarm fiel unter PEEP<sub>20</sub> tendenziell ab, wenngleich statistisch nicht signifikant. Der serosale und mukosale Oberflächensauerstoffpartialdruck war unter PEEP-Erhöhung unverändert. Intestinales pCO<sub>2</sub> und die arterio-intestinale pCO<sub>2</sub>-Differenz waren nach ALI-Induktion pathologisch erhöht, stiegen aber durch PEEP-Beatmung bis PEEP<sub>20</sub> nicht weiter. Die mesenterialvenöse Sauerstoffsättigung war unter PEEP<sub>20</sub> signifikant erniedrigt.

In der ALI-ITBV-Gruppe blieben mesenterialarterielle Perfusion, Sauerstoffangebot zum Dünndarm,

serosaler und mukosaler Oberflächensauerstoffpartialdruck, mesenterialvenöse Sauerstoffsättigung und intestinales pCO<sub>2</sub> unverändert.

Der Abfall der mesenterialarteriellen Perfusion unter PEEP-Beatmung bei abfallendem Herzzeitvolumen findet sich auch in der Untersuchung von *Jedlinska*. Auffällig ist in unserer Untersuchung der späte Abfall der mesenterialarteriellen Perfusion ab PEEP<sub>20</sub>. Dass es hierunter nicht zu einem statistisch signifikanten Abfall des O<sub>2</sub>-Angebotes kam lag am tendenziellen Anstieg des Hb-Wertes in der ALI-BASIS-Gruppe. Dieser war zwar ebenfalls nicht statistisch signifikant, aber in der Tendenz erkennbar und exakt gegenläufig. Interessant waren die trotz der Blutflussreduktion unveränderten Oberflächensauerstoffpartialdruck-Werte von intestinaler Serosa und Mukosa. Nach der initialen Einschränkung unter der Ölsäure-Applikation kam es unter PEEP-Erhöhung zu keiner weiteren Einschränkung. Damit korrelieren Mikrozirkulation und regionale Makrozirkulation und Oxygenierung. Der Abfall in der mesenterialvenösen Sauerstoffsättigung zeigte aber eine erhöhte O<sub>2</sub>-Extraktion des Intestinums an, wobei bei erhöhtem, aber unter PEEP-Beatmung bis PEEP<sub>20</sub> unveränderter arterio-intestinaler pCO<sub>2</sub>-Differenz kein Anhalt für anaeroben Stoffwechsel vorhanden war (Zhang and Vincent 1993; Knichwitz, Rötter *et al.* 1998). Unsere Ergebnisse einer nur geringen Beeinträchtigung der regionalen Hämodynamik und Oxygenierung des Dünndarmes durch PEEP-Beatmung bei einer reduzierten Lungencompliance werden unterstützt von Daten aus der Untersuchung von *Jedlinska*. Hier wurden unter PEEP<sub>20</sub> ein Abfall des Herzzeitvolumens um 50%, jedoch nur eine Reduktion der portalvenösen Perfusion und des intestinalen Sauerstoffangebotes um 25% beobachtet (Jedlinska, Mellstrom *et al.* 2001). Noch deutlicher waren die Ergebnisse der Studien von *Akinici* und *Bruhn*. In beiden Untersuchungen kam es trotz Beatmung mit PEEP-Drucken bis 13 respektive 20 cmH<sub>2</sub>O zu keinen Veränderungen von gastralem piCO<sub>2</sub> und arterio-intestinaler pCO<sub>2</sub>-Differenz (Akinci, Cakar *et al.* 2003; Bruhn, Hernandez *et al.* 2004). Diese Befunde sprechen dafür, dass die Einschränkung der regionalen Makrozirkulation des Dünndarmes weniger stark ausgeprägt ist als die der Leber. Eine mögliche Ursache hierfür könnte die von Brienza beschriebene transparenchymatöse Druckübertragung vom Thorax über das Zwerchfell auf die intestinalen Organe darstellen (Brienza, Revelly *et al.* 1995). Und hier ist es nahe liegend, dass ein Druckgradient existiert, der zum Thorax hin ansteigt und damit erklärt, weshalb die Leber stärker betroffen ist als der Dünndarm. Unterstützt wird diese These durch die Daten der Untersuchung von *Brienza et al.*, die ein venöses Blutpooling im Splanchnikusgebiet bei Patienten mit ALI unter der Erhöhung des intrathorakalen Druckes nachweisen konnten (Brienza, Dambrosio *et al.* 1996).

Methodisch bleibt anzumerken, dass sowohl in unserer eigenen Untersuchung, als auch in den Untersuchungen von *Akinici* und *Bruhn* die Äquilibrationdauer auf dem jeweiligen PEEP-Niveau nur 30 (*Akinici, Bruhn*) bzw. 60 (vorliegende Arbeit) Minuten betrug. Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass die Messung des intestinalen pCO<sub>2</sub> über die Tonometrie eine Äquilibration von mindestens 30 Minuten benötigt, sind die diskutierten Ergebnisse als Akutveränderungen zu

interpretieren. Eine Aussage über mögliche chronische Veränderungen nach Stunden ist nicht möglich.

In der ALI-ITBV-Gruppe waren im Gegensatz zur ALI-BASIS-Gruppe bis PEEP<sub>20</sub> weder die regionale Makrozirkulation, noch Sauerstoffbilanz, Gewebeoxygenierung oder piCO<sub>2</sub> eingeschränkt. Unter der zielgerichteten Volumentherapie anhand des ITBV ließ sich wie in der ALI-ITBV-Gruppe gezeigt, unter Beatmung mit einem PEEP bis 20 cmH<sub>2</sub>O auch bei Tieren mit reduzierter Lungencompliance jede Einschränkung der intestinalen Perfusion oder Oxygenierung vermeiden. Dies wurde bisher in keiner anderen Untersuchung nachgewiesen. Sie unterstreichen erneut die Bedeutung einer kontrollierten, zielgerichteten, präventiven Volumentherapie für die Aufrechterhaltung einer ungestörten regionalen Hämodynamik und Oxygenierung des Dünndarmes.

### 4.3 Schlussfolgerungen und Klinische Implikationen

Die Ergebnisse der Untersuchungsabschnitte I und IV lassen die Schlussfolgerung zu, dass unter der Beatmung mit PEEP die ITBV-gesteuerte Volumentherapie eine effektive Maßnahme zur Reduktion der beatmungsassoziierten Minderperfusionen von Leber und Dünndarm darstellt. Dabei ist die kritische Grenze der negativen Nebenwirkungen der Beatmung mit PEEP unter den Bedingungen einer normalen pulmonalen Compliance niedriger ( $PEEP_{10}$ ) als bei reduzierter Lungencompliance ( $PEEP_{16}$ ). Ebenfalls scheinen die Einschränkungen der systemischen Hämodynamik in größerem Ausmaß die regionale Hämodynamik und Oxygenierung der Leber und etwas geringer den Dünndarm zu betreffen.

Es bleibt jedoch anzumerken, dass diese Schlussfolgerungen nur unter den gegebenen Untersuchungsbedingungen Gültigkeit besitzen. Dabei ist wie in der Diskussion bereits mehrfach erwähnt in Erinnerung zu behalten, dass das vorliegende Versuchsdesign unter dem Blickwinkel des Volumenstatus in den Kontrollgruppen (BASIS und ALI-BASIS) als konservativ zu bezeichnen ist. In der klinischen Praxis ist in weitaus größerem Ausmaß die Gefahr einer Hypovolämie gegeben, so dass bei Übertragung der vorliegenden Ergebnisse auf die klinische Praxis die beatmungsassoziierte Minderperfusion im Splanchnikusgebiet frühzeitig berücksichtigt werden muss. Dies gilt in besonderer Hinsicht für die oben dargestellten kritischen Grenzen des PEEP.

Darüber hinaus ist zu berücksichtigen, dass wir in Untersuchungsabschnitt I Messungen bei normaler Lungencompliance und in Untersuchungsabschnitt IV bei deutlich reduzierter Lungencompliance im ölsäure-induzierten ALI durchgeführt haben. Viele der Patienten in der klinischen Praxis, die der mandatorischen Beatmung mit PEEP bedürfen, werden aber hinsichtlich Lungencompliance und -funktion im Bereich zwischen diesen Extremen liegen, so dass die genaue Einschätzung des Ausmaßes der pulmonalen Complianceeinschränkung und des Potentials zur biophysikalischen Schädigung in der Interaktion der Organsysteme klinisch sehr schwer einzuschätzen ist (Slutsky and Tremblay 1998). Zusätzlich ist die mandatorische Beatmung mit PEEP nicht die einzige intensivmedizinische Maßnahme, die zu einer Minderperfusion im Splanchnikusgebiet führen kann. Einschränkungen der Leberfunktion sind für das klassische Recruitmentmanöver (Kredel, Muellenbach *et al.* 2007) ebenso häufig nachgewiesen, wie für hohe Tidalvolumina (Sitbon, Teboul *et al.* 2001).

Unter Berücksichtigung der in der Einleitung erwähnten, unverändert hohen Inzidenz von Leberdysfunktionen bei Intensivpatienten (Brienza, Dalfino *et al.* 2006; Kramer, Jordan *et al.* 2007) und der Rolle der beatmungsassoziierten Minderperfusion im Rahmen des MOF (Slutsky and Tremblay 1998) ist aufgrund der Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung die Überwachung des ITBV und die zielgerichtete, ITBV-gesteuerte Volumentherapie bei der Beatmung mit einem PEEP von  $> 10$  cmH<sub>2</sub>O zwingend zu fordern.

## **5 Zusammenfassung**

### **Zielstellung:**

Die Beatmung mit positiv end-expiratorischem Druck stellt einerseits die evidenzbasierte, herausragende Therapieoption in der Behandlung des akuten Atemnotsyndroms des Erwachsenen (ARDS) dar. Gleichzeitig spielt die PEEP-Beatmung eine entscheidende Rolle in der beatmungsassoziierten Beeinträchtigung der Organfunktionen von Leber und Darm. Zwar ist bekannt, dass durch eine adäquate Volumentherapie die beatmungsassoziierte Beeinträchtigung von Leber und Darm vermindert werden kann, in der klinischen Praxis fehlt es jedoch an validen Parametern zur korrekten Steuerung dieser Volumentherapie. Seit wenigen Jahren ist bekannt, dass das intrathorakale Blutvolumen (ITBV) ein adäquater Parameter zur Beurteilung der kardialen Vorlast und damit des Volumenstatus unter wechselnden intrathorakalen Drucken darstellt. Folgende Fragestellungen wurden deshalb im Rahmen der hier vorliegenden Untersuchungen bearbeitet:

1. Ist die ITBV-kontrollierte Volumentherapie unter PEEP-Beatmung geeignet, das Herzzeitvolumen und konsekutiv die Perfusion und Oxygenierung von Leber und Dünndarm aufrechtzuerhalten? Ist eine kritische Grenze des PEEP hinsichtlich der Nebenwirkungen auf Leber und Dünndarm erkennbar?
2. Wie wirkt sich ein ölsäure-induzierte Lungenversagen auf die Perfusion und Oxygenierung von Leber und Dünndarm aus?
3. Gibt es relevante Unterschiede in den Auswirkungen der PEEP-Beatmung auf Leber und Dünndarm in Abhängigkeit von Unterschieden in der Compliance der Lunge (Normale Compliance versus reduzierte Compliance durch ein ölsäure-induziertes ALI/ARDS)?

### **Methodik:**

Zur Beantwortung dieser Fragen wurden mehrere tierexperimentelle Untersuchungen am deutschen Hausschwein durchgeführt, die folgende Parameter gleichzeitig erfassten:

- systemische Hämodynamik einschließlich kardiothorakaler Volumina
- regionale Hämodynamik von Leber und Dünndarm
- Sauerstoffangebot und -Aufnahme von Leber und Dünndarm
- Gewebesauerstoffpartialdruck von Leber, intestinaler Serosa und intestinaler Mukosa
- Metabolische Funktion der Leber (Laktataufnahme, Glukoseflux)
- Intestinale Stoffwechselfunktion ( $\text{pCO}_2$ )

Alle Untersuchungen wurden am anästhesierten (Ketamin, Flunitrazepam, Vecuronium) und kontrolliert beatmeten Tier durchgeführt.

## **Ergebnisse:**

### *ITBV-kontrollierte Volumentherapie und PEEP-Beatmung bei Tieren mit normaler Lungencompliance*

Die Beatmung mit positiv end-expiratorischem Druck führte unter Basisflüssigkeitstherapie ab einem PEEP<sub>10</sub> zu einem Abfall des Herzzeitvolumens, mittleren arteriellen Blutdrucks und systemischen Sauerstoffangebotes. Ursächlich war die Abnahme der kardialen Vorlast, erkennbar am Abfall des ITBV und GEDV. ZVD und PCWP, sowie der MPAP zeigten einen nicht-linearen Anstieg. Totales Blutvolumen, extravaskuläres Lungenwasser und arterieller Hb-Wert blieben unverändert.

Es kam zu einer Reduktion der leberarteriellen und portalvenösen Perfusion ab PEEP<sub>10</sub> resp. PEEP<sub>15</sub> mit eingeschränktem hepatischen Sauerstoffangebot, reduziertem tpO<sub>2</sub> der Leber und Abfall der hepatovenösen SpO<sub>2</sub> auf 50% des Ausgangswertes. Die fraktionelle Leberperfusion blieb unverändert. Der hepatische Stoffwechsel war nicht eingeschränkt, es kam zu keiner Strukturschädigung. Ab PEEP<sub>15</sub> kam es zu einem Abfall der mesenterialarteriellen Perfusion mit konsekutiv ab PEEP<sub>20</sub> eingeschränktem intestinalen Sauerstoffangebot. Der serosale tpO<sub>2</sub> fiel ab PEEP<sub>20</sub> ab, während es bereits ab PEEP<sub>10</sub> zu einer Reduktion des mukosalen tpO<sub>2</sub> kam. Intestinales CO<sub>2</sub> und die arterio-intestinale CO<sub>2</sub>-Differenz waren unverändert.

Als kritische Grenze hinsichtlich der hämodynamischen Nebenwirkungen zeigte sich ein PEEP > 10 cm H<sub>2</sub>O.

Sämtliche negativen Auswirkungen der Beatmung mit PEEP auf Leber und Dünndarm konnten bis zu einem PEEP von 20 cmH<sub>2</sub>O durch die ITBV-kontrollierte Volumengabe verhindert werden.

### *Ölsäure-induziertes Lungenversagen*

Das Ölsäure-induzierte Lungenversagen führte zu einer Reduktion der Leberdurchblutung auf 67% des Ausgangswertes, wobei die Einschränkung der leberarteriellen Perfusion prozentual größer war (Abfall auf 30% des Ausgangswertes). In der frühen Phase (2h) des ALI steigt die fraktionelle Leberperfusion signifikant an, das heißt es fand unter der Reduktion der systemischen Hämodynamik eine Umverteilung zugunsten der Leber statt. Portalvenöser und lebervenöser Druck stiegen signifikant an, das Sauerstoffangebot nahm um 25% ab, während der Sauerstoffverbrauch um 60% zunahm. Entsprechend kam es zu einem signifikanten Abfall der lebervenösen SO<sub>2</sub> und dem tpO<sub>2</sub> der Leber. Glukoseflux und Laktataufnahme waren unverändert, bei einem Anstieg der PDR<sub>ig</sub>. Es kam zur moderaten hepatozellulären Schädigung, erkennbar an der moderat erhöhten AST bei unveränderter ALT.

Die mesenterialarterielle Perfusion blieb unverändert. Es ließ sich ein Umverteilungsmechanismus zugunsten des Darmes nachweisen. Sauerstoffangebot und Sauerstoffaufnahme des Dünndarms waren unverändert. Das intestinale CO<sub>2</sub> erhöhte sich auf pathologische Werte >9kPa, bei



pathologisch verdoppelter intestinal-arterieller  $\text{CO}_2$ -Differenz. Die mukosale  $\text{tpO}_2$  fiel deutlich auf Werte um 10 kPa ab, bei unveränderter serosaler  $\text{tpO}_2$ .

#### *ITBV-kontrollierte Volumentherapie und PEEP-Beatmung bei Tieren mit reduzierter Lungencompliance*

Die Beatmung mit PEEP führte in der Basisflüssigkeits-Gruppe ab  $\text{PEEP}_{20}$  zu einer Beeinträchtigung der systemischen Hämodynamik mit Abfall von HZV, ITBV und GEDV. Gleichzeitig kam es ab  $\text{PEEP}_{20}$  zu einem Anstieg der Herzfrequenz bei unverändertem mittlerem arteriellen Druck. ZVD und PCWP stiegen unter der Erhöhung des PEEP nicht-linear an. Das systemische Sauerstoffangebot fiel bei unveränderter Sauerstoffaufnahme ab. Totales Blutvolumen und arterielles Hb waren unverändert. Das extravaskuläre Lungenwasser war ab  $\text{PEEP}_{20}$  erhöht. Es kam zu einer Reduktion der leberarteriellen und portalvenösen Perfusion ab  $\text{PEEP}_{16}$  mit konsekutiv eingeschränktem hepatischen Sauerstoffangebot ab  $\text{PEEP}_{20}$ , reduziertem  $\text{tpO}_2$  der Leber und Abfall der hepatovenösen  $\text{SpO}_2$  auf 75% des Ausgangswertes. Die fraktionelle Leberperfusion blieb unverändert. Der hepatische Stoffwechsel war nicht eingeschränkt, es kam zu keiner Veränderung der PDRig. PEEP-Beatmung führte ab  $\text{PEEP}_{20}$  zu einem Abfall der mesenterialarteriellen Perfusion. Das intestinale Sauerstoffangebot, sowie serosale und mukosale  $\text{tpO}_2$  waren unter PEEP-Erhöhung unverändert. Intestinales  $\text{CO}_2$  und die arterio-intestinale  $\text{CO}_2$ -Differenz blieben bis  $\text{PEEP}_{20}$  unverändert. Die mesenterialvenöse  $\text{SpO}_2$  war ab  $\text{PEEP}_{20}$  erniedrigt.

Kritische Grenze hinsichtlich der hämodynamischen Nebenwirkungen war ein PEEP größer 16  $\text{cmH}_2\text{O}$ .

Sämtliche negativen Auswirkungen der Beatmung mit PEEP auf Leber und Dünndarm konnten bis zu einem PEEP von 20  $\text{cmH}_2\text{O}$  durch die ITBV-kontrollierte Volumengabe verhindert werden.

#### **Schlussfolgerung:**

Die ITBV-kontrollierte Volumentherapie konnte als eine effektive Maßnahme zur Reduktion der beatmungsassoziierten Minderperfusion von Leber und Dünndarm unter der Beatmung mit PEEP nachgewiesen werden. Dabei war die kritische Grenze der negativen Nebenwirkungen der Beatmung mit PEEP unter den Bedingungen einer normalen pulmonalen Compliance niedriger ( $\text{PEEP}_{10}$ ) als bei reduzierter Lungencompliance ( $\text{PEEP}_{16}$ ). Die Einschränkungen der systemischen Hämodynamik betrafen in größerem Ausmaß die regionale Hämodynamik und Oxygenierung der Leber und in geringerem Ausmaß den Dünndarm.

## 6 Literatur

- Akinci, I. O., N. Cakar, G. M. Mutlu, S. Tugrul, P. E. Ozcan, M. Gitmez, F. Esen and L. Telci (2003). "Gastric intramucosal pH is stable during titration of positive end-expiratory pressure to improve oxygenation in acute respiratory distress syndrome." Crit Care **7**(3): R17-23.
- Altman, D. G. and J. M. Bland (1999). "How to randomise." British Medical Journal **319**: 703-704.
- Altman, D. G. and M. J. Gardner (1992). "Confidence intervals for research findings." British Journal of Obstetrics and Gynaecology **99**: 90-91.
- Amato, M., C. Barbas, D. Medeiros, R. Magaldi, G. Schettino, G. Lorenzi-Filho, R. Kairalla, D. Deheinzelin, C. Munoz, R. Oliveira, T. Takagaki and C. Carvalho (1998). "Effect of a protective ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome." New England Journal of Medicine **338**: 347-354.
- Andreen, M. (1974). "Computerized measurement of cardiac output by thermodilution: methodological aspects." Acta Anaesthesiol Scand **19**: 238-244.
- Aneman, A., G. Eisenhofer, L. Fandriks, L. Olbe, J. Dalenback, P. Nitescu and P. Friberg (1999). "Splanchnic circulation and regional sympathetic outflow during peroperative PEEP ventilation in humans." Br J Anaesth **82**(6): 838-42.
- Aneman, A., J. Ponten, L. Fandriks, G. Eisenhofer, P. Friberg and B. Biber (1997). "Hemodynamic, sympathetic and angiotensin II responses to PEEP ventilation before and during administration of isoflurane." Acta Anaesthesiol Scand **41**(1 Pt 1): 41-8.
- Angle, M., U. Schick, L. Girling and P. RM. (1984). "Direct effects of nitroprusside do not alter gas exchange in canine oleic acid edema." J Appl Physiol **57**: 1498-1501.
- Arvidsson, D. S., H. Haglund, U. (1988). "Laser-Doppler flowmetry for estimating liver blood flow." Am J Physiol **259**: 519-523.
- Ashbaugh, D., D. Bigelow, T. Petty and B. Levine (1967). "Acute respiratory distress in adults." Lancet **12**: 319-323.
- Ball, H., J. Cook, K. Spicer, W. Wise and P. Halushka (1989). "Essential fatty acid-deficient rats are resistant to oleic acid-induced pulmonary injury." J Appl Physiol **67**: 811-816.
- Barach, A. (1944). "Principles and Practice of inhalational therapy." (JB Lippincott Company, Philadelphia): 52-57.
- Barnes, R., R. Comline, A. Dobson and C. Drost (1983). "An implantable transit-time ultrasonic blood flow meter." Journal of Physiology **345**: 2-9.
- Bassiouny, H. (1997). "Nonocclusive mesenteric ischemia." Surg Clin North Am **77**: 319-326.
- Baumgärtl, H. (1985). Systematische Untersuchungen der Meßeigenschaften von Nadelelektroden bei polarographischer des lokalen pO<sub>2</sub> im Gewebe. Habilitationsschrift, Universität München: 15-39.
- Becker, M. and R. Beglinger (1979). "Beitrag für die Versuchsanordnung für die Untersuchung von Narkosemitteln beim Göttinger Miniaturschwein." Anaesthesist **28**: 334-338.

Beglinger, R., M. Becker, E. Eggenberger and C. Lobard (1975). "Das Göttinger Miniaturschwein als Versuchstier. 1. Mitteilung: Literaturübersicht, Zucht und Haltung, Kreislaufparameter." Res Exp Med **165**: 251-263.

Berendes, E., G. Lippert, H. M. Loick and T. Brussel (1996). "Effects of positive end-expiratory pressure ventilation on splanchnic oxygenation in humans." J Cardiothorac Vasc Anesth **10**(5): 598-602.

Bergofsky, E. (1964). "Determination of tissue O<sub>2</sub> tensions by hollow visceral tonometers: effect of breathing enriched mixtures." J Clin. Invest.(43): 193-200.

Bergofsky, E. (1964). "Determination of tissue O<sub>2</sub> tensions by hollow visceral tonometers: effect of breathing enriched O<sub>2</sub> mixtures." J Clin Invest **43**: 192-200.

Bernard, G., A. Artigas, K. Brigham, J. Carlet, K. Falke, L. Hudson, M. Lamy, J. LeGall, A. Morris and R. Spragg (1994). "Report of the American-European consensus conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes and clinical trial coordination. The Consensus Committee." Intensive Care Med **20**(3): 225-232.

Bernard, G., A. Artigas, K. Brigham, J. Carlet, K. Falke, L. Hudson, M. Lamy, J. LeGall, A. Morris and R. Spragg (1994). "Report of the American-European consensus conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes and clinical trial coordination. The Consensus Committee." Intensive Care Med **20**: 225-232.

Beyer, J., P. Beckenlechner and K. Messmer (1982). "The influence of PEEP ventilation on organ blood flow and peripheral oxygen delivery." Intensive Care Med **8**(2): 75-80.

Beyer, J. and K. Messmer (1981). "[The effect of PEEP ventilation on hemodynamics and regional blood flow (author's transl)]." Klin Wochenschr **59**(23): 1289-95.

Blei, A. O. R., DJ. Gottstein, J. Hauck, WW. Zimmer, M. (1984). "Distribution of portal flow in the liver of the rat: a microsphere study." J Lab Clin Med **104**: 404-413.

Bone, R. C., R. Balk, G. Slotman, R. Maunder, H. Silverman, T. M. Hyers and M. D. Kerstein (1992). "Adult respiratory distress syndrome. Sequence and importance of development of multiple organ failure. The Prostaglandin E1 Study Group." Chest **101**(2): 320-6.

Boyd, O., C. Mackay and G. Lamb (1993). "Comparison of clinical informations gained from routine blood-gas analysis and from gastric tonometry for intramural pH." Lancet **341**: 142-6.

Bredenberg, C. E., A. Paskanik and D. Fromm (1981). "Portal hemodynamics in dogs during mechanical ventilation with positive end-expiratory pressure." Surgery **90**(5): 817-22.

Bredenberg, C. E. and A. M. Paskanik (1983). "Relation of portal hemodynamics to cardiac output during mechanical ventilation with PEEP." Ann Surg **198**(2): 218-22.

Brienza, N., T. Ayuse, C. P. O'Donnell, S. Permutt and J. L. Robotham (1995). "Regional control of venous return: liver blood flow." Am J Respir Crit Care Med **152**(2): 511-8.

Brienza, N., L. Dalfino, G. Cinnella, C. Diele, F. Bruno and T. Fiore (2006). "Jaundice in critical illness: promoting factors of a concealed reality." Intensive Care Med **32**(2): 267-74.

Brienza, N., M. Dambrosio, G. Cinnella, M. Conte, N. Puntillo and F. Bruno (1996). "Effects of PEEP on intrathoracic and extrathoracic blood volumes evaluated with the COLD system in patients with acute respiratory failure." Minerva Anestesiol **62**: 235-242.

Brienza, N., J. P. Revelly, T. Ayuse and J. L. Robotham (1995). "Effects of PEEP on liver arterial and venous blood flows." Am J Respir Crit Care Med **152**(2): 504-10.

Britt, B. (1987). "A history of malignant hyperthermia. In: Britt BA: Malignant Hyperthermia. Nijhoff Publishing Boston, Dordrecht, Lancaster." (XI-XII).

Bruhn, A., G. Hernandez, G. Buggedo and L. Castillo (2004). "Effects of positive end-expiratory pressure on gastric mucosal perfusion in acute respiratory distress syndrome." Crit Care **8**(5): R306-11.

Brun-Buisson, C., C. Minelli, G. Bertolini, L. Brazzi, J. Pimentel, K. Lewandowski, J. Bion, J. A. Romand, J. Villar, A. Thorsteinsson, P. Damas, A. Armaganidis and F. Lemaire (2004). "Epidemiology and outcome of acute lung injury in European intensive care units. Results from the ALIVE study." Intensive Care Med **30**(1): 51-61.

Bühlmann, A., H. Gattiker and G. Hossli (1964). "Die Behandlung des Lungenödems mit Überdruckbeatmung." Schweiz Med Wochenschr **94**: 1547-1551.

Bulpitt, C. J. (1987). "Confidence Intervals." The Lancet **1(8531)**: 494-497.

Bunn, F., P. Alderson and V. Hawkins (2003). "Colloid solutions for fluid resuscitation." Cochrane Database Syst Rev(1): Art No CD001319.

Cain, S. (1992). "Oxygen supply dependency in the critically ill - a continuing conundrum." Adv Exp Med Biol **317**: 35-45.

Calzia, E. and P. Radermacher (2004). "Positive end-expiratory pressure in acute respiratory distress syndrome - an old yet mysterious tool." Crit Care **8**(5): 308-9.

Carvallho, A., F. Jandre, A. Pino, F. Bozza, J. Salluh, R. Rodrigues, F. Ascoli and A. Gianella-Neto (2007). "Positive end-expiratory pressure at minimal respiratory elastance represents the best compromise between mechanical stress and lung aeration in oleic acid induced lung injury." Critical Care **11**: R86.

Chiumello, D., G. Pristine, A. Baba and A. Slutsky (1998). "Mechanical ventilation affects local and systemic cytokines in an animal model of ARDS." Am J Resp Crit Care Med **157**: A45.

Choi, P. T. L., G. Yip, L. G. Quinonez and D. J. Cokk (1999). "Crystalloids vs. colloids in fluid resuscitation: A systematic review." Crit Care Med **27**: 200-210.

Chow, P., Y. Wing-Kwong, S. Khee-Chee and S. Chan (2003). "The measurement of liver blood flow: A review of experimental and clinical methods." Journal of Surgical Research **112**: 1-11.

Claesson, J., S. Lehtipalo, U. Bergstrand, C. Arnerlov, D. Rocksen, M. Hultin and O. Winso (2005). "Intestinal circulation, oxygenation and metabolism is not affected by oleic acid lung injury." Clin Physiol Funct Imaging **25**(6): 357-63.

Clark, L., R. Wolf, D. Granger and Z. Taylor (1953). "Continuous recording of blood oxygen tension by polarography." J Appl Physiol(6): 189-193.

Connors, A., T. Speroff, N. Dawson, C. Thomas, F. Harrell, D. Wagner, N. Desbiens, L. Goldman, A. Wu, R. Califf, W. Fulkerson, H. Vidaillet, S. Broste, P. Bellamy, J. Lynn and W. Knaus (1996). "The effectiveness of right heart catheterization in the initial care of critically ill patients. SUPPORT investigators." JAMA **276**: 889-897.

Cournand, A., H. Motley and L. Werko (1948). "Physiological studies of the effects of intermittent positive pressure breathing on cardiac output in man." Am J Physiol: 162-174.

Creteur, J., D. De Backer and J. Vincent (1997). "Monitoring gastric mucosal carbon dioxide pressure using gas tonometry." Anesthesiology **87**: 504-510.

- Dawson, A., D. Trenchard and A. Guz (1965). "Small bowel tonometry: assessment of small gut mucosal oxygen tension in dog and in man." Nature(206): 943-944.
- Dawson, A., D. Trenchard and A. Guz (1965). "Small bowel tonometry: assessment of small gut mucosal oxygen tension in dog and man." Nature **206**: 943-44.
- Dieterich, H. J., T. Weissmuller, P. Rosenberger and H. Eltzschig (2006). "Effect of hydroxyethylstarch on vascular leak syndrome and neutrophil accumulation during hypoxia." Crit Care Med **34**(6): 1775-1782.
- Dodds, W. (1982). "The pig model for biomedical research." Fed. Am. Soc. Exp. Biol. **41**: 247-256.
- Domenech, J. H., JIE. Noble, MIM. Saunders, KB. Henson, JR. Subijanto, S. (1969). "Total and regional coronary blood flow measured by radioactive microspheres in conscious and anesthetized dogs." Cir Res **25**: 581-596.
- Eiermann, G., B. Dickey and R. Thrall (1983). "Polymorphnuclear leukocyte participation in acute oleic acid-induced lung injury." Am Rev Respir Dis **128**: 845-850.
- Elowsson, P., K. Norlen and S. Jakobson (1998). "Tissue perfusion in relation to cardiac output during continuous positive-pressure ventilation and administration of propranolol or verapamil." Acta Anaesthesiol Scand **42**(7): 816-24.
- Falke, K., H. Pontoppidan, A. Kumar, D. Leith, B. Geffin and M. Laver (1972). "Ventilation with end-expiratory pressure in acute lung disease." J Clin Invest **51**: 2315-2323.
- Fan, F. C., G. B. Schuessler, R. Y. Z. Chen and S. Chien (1979). "Determinations of blood flow and shunting of 9- and 15  $\mu$ m spheres in regional beds." Am J Physiol **237**: H25-H33.
- Faybik, P. and H. Hetz (2006). "Plasma disappearance rate of indocyanine green in liver dysfunction." Transplantation Proceedings **38**: 801-802.
- Fegler, G. (1954). "Measurement of cardiac output in anesthetized animals by a thermodilution method." Quart. J. Exp. Physiol. **39**: 153-164.
- Feng, X., J. Liu, M. Yu, S. Zhu and J. Xu (2007). "Protective roles of hydroxyethyl starch 130/0.4 in intestinal inflammatory response and survival in rats challenged with polymicrobial sepsis." Clinica Chimica Acta **376**(1-2): 60-67.
- Feng, X., W. Yan, Z. Wang, J. Liu, M. Yu, S. Zhu and J. Xu (2007). "Hydroxyethyl starch, but not a modified fluid gelatin, affects inflammatory response in a rat model of polymicrobial sepsis with capillary leakage." Anesth Analg **104**(3): 624-630.
- Fiddian-Green, R., B. Pittenger and W. Whitehouse (1982). "Back diffusion of CO<sub>2</sub> and its influence on the intramural pH in gastric mucosa." J Surg Res **33**: 39-48.
- Fournell, A., T. W. Scheeren and L. A. Schwarte (1998). "PEEP decreases oxygenation of the intestinal mucosa despite normalization of cardiac output." Adv Exp Med Biol **454**: 435-40.
- Frumin, M., N. Bergman, D. Holaday, H. Rackow and E. Salanitro (1959). "Alveolar-arterial O<sub>2</sub> differences during artificial respiration in man." J Appl Physiol **14**: 694-700.
- Fujita, Y. (1993). "Effects of PEEP on splanchnic hemodynamics and blood volume." Acta Anaesthesiol Scand **37**(4): 427-31.
- Ganz, W. and H. Swan (1972). "Measurement of blood flow by thermodilution." Am. J. Cardiol. **29**: 241-246.

- Gattinoni, L., P. Pelosi, S. Crotti and F. Valenza (1995). "Effects of positive end-expiratory pressure on regional distribution of tidal volume and recruitment in adult respiratory distress syndrome." Am J Resp Crit Care Med **151**: 1807-1814.
- Geiger, K. (1978). "[Haemodynamic changes during artificial ventilation with and without positive end-expiratory pressure in respiratory insufficiency (author's transl)]." Prakt Anaesth **13**(4): 261-6.
- Gelman, S. (1987). "General anesthesia and hepatic circulation." Can. J. Physiol. Pharmacol. **65**: 1762-1779.
- Gelman, S., K. C. Fowler and L. R. Smith (1984). "Regional blood flow during isoflurane and halothane anesthesia." Anesth Analg **63**: 557-565.
- Gelman, S., J. Reves and D. Harris (1983). "Circulatory responses to midazolam anesthesia: emphasis on canine splanchnic circulation." Anesth Analg **62**: 135-139.
- Gioia, F. R., A. P. Harris, R. J. Traystman and M. C. Rogers (1986). "Organ blood flow during high-frequency ventilation at low and high airway pressure in dogs." Anesthesiology **65**(1): 50-5.
- Goodman, N. W. and C. G. Powell (1998). "Could do better: statistics in anaesthesia research." British Journal of Anesthesia **80**: 712-714.
- Gouma, D. C., JCU. Schlegel, J. Fisher, JD. Li, YF. Moody, FG. (1986). "Estimation of hepatic blood flow by hydrogen gas clearance." Surgery **99**: 439-445.
- Groszman, R. V., J. Riley, E. (1982). "Splanchnic hemodynamics in portal-hypertensive rats: measurements with gamma-labelled microspheres." Am J Physiol **242**: 156-160.
- Groszmann, R. J., J. Vorobioff and E. Riley (1982). "Splanchnic hemodynamics in portal-hypertensive rats: measurements with y-labeled microspheres." Am J Physiol **242**: G156-G160.
- Grotjohan, H., R. van der Heijde, C. Wagenvoort, N. Wagenvoort and A. Versprille (1993). "Pulmonary vasoconstriction in oleic acid induced lung injury. A morphometric study." Int J Exp Pathol **74**: 347-355.
- Guimaraes, C., P. Trentin and G. Rae (2002). "Endothelin ETb receptor-mediated mechanisms involved in oleic acid-induced acute lung injury in mice." Clin Sci **103**: 340S-344S.
- Guzman, J. and J. Kruse (1996). "Development and validation of a technique for continuous monitoring of gastric intramucosal pH." Am J Resp Crit Care Med **153**: 694-700.
- Hamilton, J., A. Dawson and P. Webb (1968). "Observation upon small gut "mucosal" pO<sub>2</sub> and pCO<sub>2</sub> in anesthetized dogs." Gastroenterology **55**: 52-60.
- Hamilton, P., A. Onayemi, J. Smyth, J. Gillan, E. Cutz, A. Froese and A. Bryan (1983). "Comparison of conventional and high frequency ventilation: oxygenation and lung pathology." J Appl Physiol **55**: 131-138.
- Hannon, J., C. Bossone and C. Wade (1990). "Normal physiological values for conscious pigs used in biomedical research." Laboratory animal science **40**: 293-298.
- Hart, A. (2001). "Mann-Whitney test is not just a test of medians: differences in spread can be important." British Medical Journal **323**: 391-393.
- Hartman, J., J. Koerner, L. Lancaster and R. Gorczynski (1985). "In vivo calibration of a transit-time ultrasound system for measuring ascending aorta volume flow." The Pharmacologist **27**(3): 217-220.



- Heymann, A. M., B. D. Payne, J. I. Hoffmann and A. M. Rudolph (1977). "Blood flow measurements with radionuclide-labeled particles." Progr Cardiovasc Dis **20** : 55-79.
- Hughes, R. L., R. Mathie, W. Fitch and D. Campbell (1979). "Liver blood flow and oxygen consumption during hypercapnia and IPPV in the greyhound." J Appl Physiol **47**(2): 290-295.
- Iber, T., K. Hecker, D. Vagts, J. Roesner, B. Otto, A. Steinicke, G. Nöldge-Schomburg and R. Rossaint (2008). "Xenon anesthesia impairs hepatic oxygenation and perfusion in healthy pigs." Minerva Anesthesiol **74**: 432-437.
- Iber, T., J. Roesner, C. Mutz, G. Nöldge-Schomburg and D. Vagts (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." Applied Cardiopulmonary Pathophysiology **11**: 60-66.
- Iber, T., J. P. Roesner, C. Mutz, G. F. E. Nöldge-Schomburg and D. A. Vagts (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." Applied Cardiopulmonary Pathophysiology **11**: 60-66.
- Idvall, J., I. Ahlgren, K. Aronsen and P. Stenberg (1979). "Ketamin infusions: pharmacokinetics and clinical effects." Br. J. Anesth. **51**: 1167-1173.
- Ito, K., A. Mizutani, S. Kira, M. Mori, H. Iwasaka and T. Noguchi (2005). "Effect of Ulinastatin, a human urinary trypsin inhibitor, on the oleic acid-induced acute lung injury in rats via the inhibition of activated leukocytes." Injury **36**: 387-394.
- Janda, M., T. Scheeren, J. Bajorat, B. Westphal, D. Vagts, B. Pohl, C. Popescu and R. Hofmockel (2006). "The impact of intra-aortic balloon pumping on cardiac output determination by pulmonary arterial and transpulmonary thermodilution in pigs." Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia **20**: 320-324.
- Jedlinska, B., A. Mellstrom, P. Mansson, M. Hartmann and K. Jonsson (2001). "Evaluation of splanchnic perfusion and oxygenation during positive end-expiratory pressure ventilation in relation to subcutaneous tissue gases and pH. An experimental study in pigs with oleic acid-induced lung injury." Eur Surg Res **33**(3): 237-44.
- Johnson, D. J., J. A. Johannigman, R. D. Branson, K. Davis, Jr. and J. M. Hurst (1991). "The effect of low dose dopamine on gut hemodynamics during PEEP ventilation for acute lung injury." J Surg Res **50**(4): 344-9.
- Kessler, M., J. Höper and B. Krumme (1976). "Monitoring of tissue perfusion and cellular function." Anesthesiology **45**: 184-197.
- Kessler, M. H., J. Harrison, DK. Skolasinska, K. Klövekorn, WP. Sebening, F. Volkholz, HJ, Beier, I. Kernbach, C. Rettig, V. Richter, H. (1984). "Tissue O<sub>2</sub> supply under normal and pathological conditions." Adv Exp Med Biol **169**: 69-80.
- Kessler, M. L., DW. (1966). "Aufbau und Anwendungsmöglichkeit verschiedener pO<sub>2</sub>-Elektroden." Pflügers Arch. **291**: R82.
- Kiefer, P., S. Nunes, P. Kosonen and J. Takala (2000). "Effect of positive end-expiratory pressure on splanchnic perfusion in acute lung injury." Intensive Care Med **26**(4): 376-83.
- Kien, N., J. Reitan, D. White, C. Wu and J. Eisele (1986). "Hemodynamic responses to alfentanil in halothan-anesthetized dogs." Anesth Analg **65**: 765-770.



- Knichwitz, G., C. Kruse and H. van Aken (2005). "[Intestinal malperfusion in critical care patients]." Anaesthesist **54**(1): 41-8.
- Knichwitz, G., N. Mertes and M. Kuhmann (1995). "Improved pCO<sub>2</sub>-measurement of six standard blood gas analysers with a phosphate-buffered solution for gastric tonometry." Anaesthesia **50**: 532-34.
- Knichwitz, G., J. Rötger and T. Möllhoff (1998). "Continuous intramucosal pCO<sub>2</sub>-measurement allows the early detection of intestinal malperfusion." Crit Care Med.
- Kolin, A. (1936). "A electromagnetic flowmeter: principle of the method and its application to blood flow measurement." Proc Soc Exp Biol Med **35**: 53-56.
- Kolobow, T., A. Pesenti, M. Scola and L. Gattinoni (1980). "A new approach to the prevention and treatment of acute pulmonary insufficiency." Int J Artif Organs **3**: 86-93.
- Kopp, K. (1982). Tierexperimentelle und klinische Untersuchungen zum hypo- und hyperdynamen Verlauf der Sepsis unter Berücksichtigung der peripheren Sauerstoffversorgung. Anästhesiologische Universitätsklinik. Freiburg, Universität Freiburg. **PH.D.**
- Kopp, R. and R. Rossaint (2003). "EBM in ARDS: Was ist wirklich gesichert?" Intensivmed **40**: 34-41.
- Kotzampassi, K., D. Paramythiotis and E. Eleftheriadis (2000). "Deterioration of visceral perfusion caused by intra-abdominal hypertension in pigs ventilated with positive end-expiratory pressure." Surg Today **30**(11): 987-92.
- Kramer, L., B. Jordan, W. Druml, P. Bauer and P. Metnitz (2007). "Incidence and prognosis of early hepatic dysfunction in critically ill patients - A prospective multicenter study." Crit Care Med **35**: 1099-1104.
- Kredel, M., R. Muellenbach, R. Brock, H. Wilckens, J. Brederlau, N. Roewer and C. Wunder (2007). "Liver dysfunction after lung recruitment manoeuvres during pressure-controlled ventilation in experimental acute respiratory distress." Crit Care **11**: R13.
- Lautt, W. (1985). "Mechanism and role of intrinsic regulation of hepatic arterial blood flow: hepatic arterial buffer response." Am J Physiol **249**: G549-556.
- Leaman, D., L. Levenson, R. Zelis and R. Shiroff (1978). "Effect of morphine on splanchnic blood flow." Br. Heart J. **40**: 569-571.
- Lee, C. C., I. J. Chang, Z. S. Yen, C. Y. Hsu, S. Y. Chen, C. P. Su, W. C. Chiang, S. C. Chen and W. J. Chen (2005). "Effect of different resuscitation fluids on cytokine response in a rat model of hemorrhagic shock." Shock **24**(2): 177-181.
- Leevy, C., C. Mendenhall, W. Lesko and M. Howard (1962). "Estimation of hepatic blood flow with indocyanine green." Journal of Clinical Investigation **41**: 1169-1179.
- Lefrant, J. Y., J. M. Juan, P. Bruelle, R. Demaria, R. Cohendy, G. Aya, M. C. Oliva-Lauraire, P. Peray, E. Robert, J. E. de La Coussaye, J. J. Eledjam and M. Dauzat (2002). "Regional blood flows are affected differently by PEEP when the abdomen is open or closed: an experimental rabbit model." Can J Anaesth **49**(3): 302-8.
- Lehtipalo, S., B. Biber, R. Frojse, C. Arnerlov, G. Johansson and O. Winso (2001). "Effects of positive end-expiratory pressure on intestinal circulation during graded mesenteric artery occlusion." Acta Anaesthesiol Scand **45**(7): 875-84.

Lehtipalo, S., B. Biber, R. Frojse, C. Arnerlov, G. Johansson and O. Winso (2003). "Effects of dopexamine and positive end-expiratory pressure on intestinal blood flow and oxygenation: the perfusion pressure perspective." Chest **124**(2): 688-98.

Lewandowski, K., J. Metz, C. Deutschmann, H. Preiss, R. Kuhlen, A. Artigas and K. Falke (1995). "Incidence, severity, and mortality of acute respiratory failure in Berlin, Germany." Am J Resp Crit Care Med **151**: 1121-1125.

Lichtwarck-Aschoff, M., J. Zeravik and U. J. Pfeiffer (1992). "Intrathoracic blood volume accurately reflects circulatory volume status in critically ill patients with mechanical ventilation." Intensive Care Med **18**(3): 142-7.

Lu, Q., J. Constatin, A. Nieszkowska, M. Elman, S. Vieira and J. Rouby (2006). "Measurement of alveolar derecruitment in patients with acute lung injury: computed tomography versus pressure-volume curve." Crit Care **10**: R95.

Lübbbers, D. (1977). "Die Bedeutung des lokalen Gewebesauerstoffdruckes und des pO<sub>2</sub>-Histogrammes für die Beurteilung der Sauerstoffversorgung eines Organs." Prakt Anaesth **12**: 184-193.

Luecke, T., J. Meinhardt, P. Herrmann, A. Weiss, M. Quintel and P. Pelosi (2006). "Oleic acid vs saline solution lung lavage-induced acute lung injury." Chest **130**: 392-401.

Luecke, T., H. Roth, P. Herrmann, A. Joachim, G. Weisser, P. Pelosi and M. Quintel (2004). "Assessment of cardiac preload and left ventricular function under increasing levels of positive end-expiratory pressure." Intensive Care Med **30**(1): 119-26.

Luhr, O., K. Antonsen, M. Karlsson, S. Aardal, A. Thorsteinsson, C. Frostell and J. Bonde (1999). "Incidence and mortality after acute respiratory failure and acute respiratory distress syndrome in Sweden, Denmark and Iceland. The ARF study group." Am J Resp Crit Care Med **159**: 1849-1861.

Lund, N. J., L. Lewis, DH. (1980). "Skeletal muscle oxygen pressure fields in healthy human volunteers." Acta Anaesthesiol Scand **24**: 272-278.

MacCallum, N. S. and T. W. Evans (2005). "Epidemiology of acute lung injury." Curr Opin Crit Care **11**(1): 43-9.

Manny, J., R. Justice and H. Hechtman (1979). "Abnormalities in organ blood flow and its distribution during positive end-expiratory pressure." Surgery **85**: 425-432.

Marik, P. E. (2001). "Assessment of intravascular volume: a comedy of errors." Crit Care Med **29**(8): 1635-6.

Marik, P. E., J. Iglesias and B. Maini (1997). "Gastric intramucosal pH changes after volume replacement with hydroxethylstarch or crystalloid in patients undergoing elective abdominal aortic aneurysm repair." J Crit Care **12**: 51-55.

Markhorst, D., M. Kneyber and M. van Heerde (2008). "The quest for optimal positive end-expiratory pressure continues." Critical Care **12**: 408-409.

Marx, G., M. Cobas-Meyer, T. Schuerholz, B. Vangerow, K. F. Gratz, H. Hecker, R. Sümpelmann, H. Rueckoldt and M. Leuwer (2002). "Hydroxyethyl starch and modified fluid gelatin maintain plasma volume in a porcine model of septic shock with capillary leakage." Intensive Care Med **28**: 629-635.

Mathie, R. and L. Blumgart (1983). "Effect of denervation on the hepatic hemodynamic response to hypercapnia and hypoxia in the dog." Pflügers Arch. **397**: 152-157.

- Mathie, R. and L. Blumgart (1983). "Effect of denervation on the hepatic hemodynamic response to hypercarbia and hypoxia in the dog." Pflügers Arch. **397**: 152-157.
- Matthews, J. N. S., D. G. Altman, M. J. Campbell and P. Royston (1990). "Analysis of serial measurements in medical research." British Medical Journal **300**: 230-235.
- Matuschak, G. M. (1994). "Liver-lung interactions in critical illness." New Horiz **2**(4): 488-504.
- Matuschak, G. M. (1996). "Lung-liver interactions in sepsis and multiple organ failure syndrome." Clin Chest Med **17**(1): 83-98.
- Matuschak, G. M., M. R. Pinsky and R. M. Rogers (1987). "Effects of positive end-expiratory pressure on hepatic blood flow and performance." J Appl Physiol **62**(4): 1377-83.
- Matuschak, G. M., M. R. Pinsky and R. M. Rogers (1989). "Effects of positive end-expiratory pressure on hepatic blood flow and performance." J Appl Physiol **62**(4): 1377-83.
- Maynard, N., D. Bihari and R. Beale (1993). "Assessment of splanchnic oxygenation by gastric tonometry in patients with acute circulatory failure." JAMA **270**: 1203-10.
- McAuley, D., M. Sheridan, M. Donnelly, R. Bailie, M. Power, P. Seigne and K. Bailie (2008). "Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome in Ireland; a prospective audit of epidemiology and management." Critical Care **12**: R30.
- Meakins, J. and J. Marshall (1989). "The gut as the motor of multiple system organ failure." In: Marston A, Bulkey GB, Fiddian-Green RG, Haglund UH, eds. Splanchnic ischemia and multiple organ failure. St.Louis. Mosby.: 339-348.
- Menger, M., S. Richter, J. Yamauchi and B. Vollmar (1999). "Role of microcirculation in hepatic ischemia/reperfusion injury." Hepatogastroenterology **46**: 1452-1457.
- Messmer, K. (1970). "Special aspects of liver circulation." In: Boeckl, O. Hell, E. Steiner, H. (eds.): Possibilities of liver replacement. Urban & Schwarzenberg, München, Berlin, Wien.: 11-29.
- Messmer, K., K. Wanner, H. Reulen and K. Nordmann (1966). "Initiale Durchblutungsrelationen abdomineller Organe im Endotoxinschock." Langenbecks Arch Chir **316**: 659-664.
- Michard, F., S. Alaya, V. Zarka, M. Bahloul, C. Richard and J. Teboul (2003). "Global end-diastolic volume as an indicator of cardiac preload in patients with septic shock." Chest **124**: 1900-1908.
- Murray, J., M. Matthay, J. Luce and M. Flick (1988). "An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome." Am Rev Respir Dis **138**: 720-723.
- Mutlu, G. M., E. A. Mutlu and P. Factor (2001). "GI complications in patients receiving mechanical ventilation." Chest **119**(4): 1222-41.
- Nagano, K. G., S. Parks, DA, Bradley, EL. (1990). "Hepatic oxygen supply-uptake relationship and metabolism during anesthesia in miniature pigs." Anesthesiology **72**: 902-910.
- Nakazawa, K., K. Yokoyama, N. Yamakawa and K. Makita (2007). "Effect of positive end-expiratory pressure on inflammatory response in oleic acid-induced lung injury and whole-lung lavage-induced lung injury." J Anesth **21**: 47-54.
- Newman, E., M. Merrell, A. Genecin, C. Monge, W. Milnor and W. McKeever (1951). "The dye dilution method for describing the central circulation. An analysis of factors shaping the time-concentration curves." Circulation **4**: 735-746.

- Nirmalan, M., M. Niranjan, T. Willard, J. D. Edwards, R. A. Little and P. M. Dark (2004). "Estimation of errors in determining intrathoracic blood volume using thermal dilution in pigs with acute lung injury and haemorrhage." Br J Anaesth **93**(4): 546-51.
- Nirmalan, M., T. M. Willard, D. J. Edwards, R. A. Little and P. M. Dark (2005). "Estimation of Errors in Determining Intrathoracic Blood Volume Using the Single Transpulmonary Thermal Dilution Technique in Hypovolemic Shock." Anesthesiology **103**: 805-812.
- Nöldge, G. (1992). Einfluss verschiedener anästhesiologischer Maßnahmen auf die Sauerstoffversorgung der Leber -eine tierexperimentelle Studie-. Anästhesiologische Universitätsklinik. Freiburg, Universität Freiburg. **Habilitationsschrift**: 152.
- Nöldge, G., H. Priebe, W. Bohle, K. Buttler and K. Geiger (1991). "Effects of acute normovolemic hemodilution on splanchnic oxygenation and on hepatic histology and metabolism in anesthetized pigs." Anesthesiology **74**: 908-918.
- Nöldge, G., H. Priebe and K. Geiger (1992). "Splanchnic hemodynamics and oxygen supply during acute normovolemic hemodilution alone and with isoflurane-induced hypotension in the anesthetized pig." Anesth Analg **75**: 660-674.
- Nöldge-Schomburg, G., H. Priebe, K. Armbruster, B. Pannen, J. Haberstroh and K. Geiger (1996). "Different effects of early endotoxaemia on hepatic and small intestinal oxygenation in pigs." Intensive Care Med **22**: 795-804.
- Nylander, E., N. Lund and B. Wranne (1983). "Effect of increased blood oxygen affinity on skeletal muscle surface oxygen pressure fields." J Appl Physiol **54**: 99-104.
- Ondiveeran, H. K. and A. E. Fox-Robichaud (2004). "Pentastarch in a balanced solution reduces hepatic leukocyte recruitment in early sepsis." Microcirculation **11**(8): 679-687.
- Pannen, B. (2002). "New insights into the regulation of hepatic blood flow after ischemia and reperfusion." Anaesth Analg **94**: 1448-1457.
- Paschen, U. and M. Müller (1986). "Serial blood sampling from the portal and hepatic vein in conscious unrestrained miniature pigs." Res Exp Med **187**: 87-92.
- Pastores, S., D. Katz and V. Kvetan (1996). "Splanchnic ischemia and gut mucosal injury in sepsis and the multiple organ dysfunction syndrome." Am J Gastroenterol **91**: 1697-1710.
- Pearl, R., M. Rosenthal and J. Ashton (1983). "Pulmonary vasodilator effects of nitroglycerin and sodium nitroprusside in canine oleic acid-induced pulmonary hypertension." Anesthesiology **58**: 514-518.
- Petroianu, G. A., J. Liu, W. H. Maleck, C. Mattinger and W. F. Bergler (2000). "The effect of in vitro hemodilution with gelatin, dextran, hydroxyethyl starch, or Ringer's solution on Thromblastograph." Anesth Analg **90**: 795-800.
- Petty, T. (1982). "Adult respiratory distress syndrome: definition and historical perspective." Clin Chest Med **3**: 3-7.
- Petty, T. (2001). "In the Cards was ARDS (How we discovered the Acute Respiratory Distress Syndrome)." Am J Resp Crit Care Med **163**: 602-603.
- Pfeiffer, U. (1990). "Das intrathorakale Blutvolumen als hämodynamischer Leitparameter." Anästhesiologie und Intensivmedizin **214**: 1-85.

Plotz, F. B., A. S. Slutsky, A. J. van Vught and C. J. Heijnen (2004). "Ventilator-induced lung injury and multiple system organ failure: a critical review of facts and hypotheses." Intensive Care Med **30**(10): 1865-72.

Prewitt, R. and L. Wood (1981). "Effect of sodium nitroprusside on cardiovascular function and pulmonary shunt in canine oleic acid pulmonary edema." Anesthesiology **55**: 537-541.

Quintel, M., P. Pelosi, P. Caironi, J. P. Meinhardt, T. Luecke, P. Herrmann, P. Taccone, C. Rylander, F. Valenza, E. Carlesso and L. Gattinoni (2004). "An increase of abdominal pressure increases pulmonary edema in oleic acid-induced lung injury." Am J Respir Crit Care Med **169**(4): 534-41.

Ranieri, V. M., P. M. Suter, C. Tortorella, R. De Tullio, J. M. Dayer, A. Brienza, F. Bruno and A. S. Slutsky (1999). "Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial." JAMA **282**(1): 54-61.

Riddington, D., B. Venkatesh and T. Clutton-Brock (1992). "Potential hazards in estimation of gastric intramucosal pH." Lancet **340**: 547-548.

Roch, A., P. Michelet, B. D'journo, D. Brousse, D. Blayac, D. Lambert and J. Auffray (2005). "Accuracy and limits of transpulmonary dilution methods in estimating extravascular lung water after pneumonectomy." Chest **128**: 927-933.

Rosenthal, C., C. Caronia, C. Quinn, N. Lugo and M. Sagy (1998). "A comparison among animal models of acute lung injury." Critical Care Medicine **26**: 912-916.

Rouby, J., F. Ferrari, B. Bouhemad and Q. Lu (2007). "Positive end-expiratory pressure in acute respiratory distress syndrome: should the "open lung strategy" be replaced by a "protective lung strategy"?" Crit Care **11**: 180.

Rubenfeld, G., E. Caldwell, E. Peabody, J. Weaver, D. Martin, M. Neff, E. Stern and L. Hudson (2005). "Incidence and outcomes of acute lung injury." N Engl J Med **353**: 1685-1693.

Rudolph, A. M. and M. A. Heymann (1967). "The circulation of the fetus in utero. Methods for studying distribution of blood flow, cardiac output and organ blood flow." Circ Res **21**: 163-184.

Sakka, S. G., K. Reinhart and A. Meier-Hellmann (2000). "Comparison of invasive and noninvasive measurements of indocyanine green plasma disappearance rate in critically ill patients with mechanical ventilation and stable hemodynamics." Intensive Care Med **26**(10): 1553-6.

Sakka, S. G., K. Reinhart and A. Meier-Hellmann (2002). "Prognostic value of the indocyanine green plasma disappearance rate in critically ill patients." Chest **122**: 1715-1720.

Salzman, A., K. Strong and H. Wang (1994). "Intraluminal "ballonless" air tonometry: a new method for determination of gastrointestinal mucosal carbon dioxide tension." Crit Care Med **22**: 126-34.

Santak, B., P. Radermacher, J. Adler, T. Iber, K. Rieger, U. Wachter, J. Vogt, M. Georgieff and K. Träger (1998). "Effect of increased cardiac output on liver blood flow, oxygen exchange and metabolic rate during longterm endotoxin-induced shock in pigs." British Journal of Pharmacology **124**: 1689-1697.

Saxena, P., K. Dhasmana and O. Prakash (1983). "A comparison of systemic and regional hemodynamic effects of d-tubocurarine, pancuronium and vecuronium." Anesthesiology **59**: 102-108.

Schlichtig, R. and S. Bowles (1994). "Distinguishing between aerobic and anaerobic appearance of dissolved CO<sub>2</sub> in intestine during low flow." J Appl Physiol **76**: 2443-51.

Schlichtig, R., H. Klions, D. Kramer and E. Nemoto (1992). "Hepatic dysoxia commences during O<sub>2</sub>-supply dependence." J Appl Physiol **72**: 1499-1505.

Schlichtig, R. K., HA. Kramer, DJ. Nemoto, EM. (1992). "Hepatic dysoxia commences during O<sub>2</sub> supply dependence." J Appl Physiol **72**: 1499-1505.

Schuster, D. (1994). "ARDS: Clinical lessons from the Oleic Acid Model of Acute Lung Injury." Am J Resp Crit Care Med **149**: 245-260.

Schuster, D. (1994). "ARDS. Clinical lessons from the oleic acid model of acute lung injury." Am J Resp Crit Care Med **149**: 245-260.

Schuster, D. P. (1994). "Clinical lessons from the oleic acid model of acute lung injury." Am J Resp Crit Care Med **149**: 245-260.

Schuster, D. P. and E. P. Trulock (1984). "Correlation of changes in oxygenation, lung water and haemodynamics after oleic acid - induced lung injury in dogs." Critical Care Medicine **12**: 1044-1048.

Sellgren, J., J. Ponten and B. Wallin (1992). "Characteristics of muscle nerve sympathetic activity during general anesthesia in humans." Acta Anesthesiol Scand **36**: 336-345.

Sha, M., Y. Saito, K. Yokoyama, T. Sawa and K. Amaha (1987). "Effects of continuous positive-pressure ventilation on hepatic blood flow and intrahepatic oxygen delivery in dogs." Crit Care Med **15**(11): 1040-3.

Sinagowitz, E. (1977). "Die lokale Sauerstoffversorgung der Nierenrinde bei Hydronephrose und Nierenischämie; ihre klinische Bedeutung in der Urologie." Habilitationsschrift, Universität Freiburg.

Sinagowitz, E., Rahmer, H. Rink, R. Kessler, M. (1974). "Die Sauerstoffversorgung von Leber, Pankreas, Duodenum, Niere und Muskel während des hämorrhagischen Schocks." Langenbecks Arch Chir **78**: 301-305.

Sitbon, P., J. L. Teboul, J. Duranteau, N. Anguel, C. Richard and K. Samii (2001). "Effects of tidal volume reduction in acute respiratory distress syndrome on gastric mucosal perfusion." Intensive Care Med **27**(5): 911-5.

Slutsky, A. and L. Tremblay (1998). "Multiple System Organ Failure - Is mechanical ventilation a contributing factor?" Am J Resp Crit Care Med **157**: 1721-1725.

Sly, P. D., J. H. Bates and J. Milic-Emili (1987). "Measurement of respiratory mechanics using the Siemens Servo Ventilator 900C." Pediatr Pulmonol **3**(6): 400-5.

Spain, D. K., T. Keelan, PC. (1999). "Decreased alpha-adrenergic response in the intestinal microcirculation after 'twohit' hemorrhage/resuscitation and bacteremia." J Surg Res **84**: 180-185.

Spiegel, H. and H. Bunte (1985). "Methodik und klinische Anwendung der lokalen Gewebe-pO<sub>2</sub>-Messung mit der Mehrdrahtoberflächen-Elektrode. In: Ehrly AM, Hauss J, Huch R (Hrsg.): Klinische Sauerstoffmessung." Münchner wissenschaftliche Publikationen: 40-52.

Spiegel, H., J. Hauss, K. Schönleben and H. Bunte (1987). "Theory and methods of local tissue-pO<sub>2</sub> monitoring in experimental angiology." Angiology **38**: 1-12.

Stehr, A., F. Ploner, K. Traeger, M. Theissen, C. Zuelke, P. Radermacher and M. Matejovic (2005). "Plasma disappearance rate of indocyanine green: a marker for excretory liver function?" Intensive Care Medicine **31**: 1719-1722.



Sugimoto, H., O. Okochi, M. Hirota, N. Kanazumi, S. Nomoto, S. Inoue, S. Takeda and A. Nakao (2006). "Early detection of liver failure after hepatectomy by indocyanine green elimination rate measured by pulse dye-densitometry." Journal of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery **13**(6): 543-548.

Suter, P., B. Fairley and M. Isenberg (1975). "Optimum end-expiratory airway pressure in patients with acute pulmonary failure." N Engl J Med **292**: 284-289.

Takala, J., I. Parviainen and M. Siloaho (1994). "Saline pCO<sub>2</sub> is an important source of error in the assessment of gastric intramucosal pH." Crit Care Med **24**: 512-16.

Tanaka, S., S. Sagawa, K. Miki, J. Claybaugh and K. Shiraki (1994). "Changes in muscle sympathetic nerve activity and renal function during positive-pressure breathing in humans." Am J Physiol **266**: R1220-1228.

Terragni, P., G. Rosboch, A. Tealdi, E. Corno, E. Menaldo, O. Davini, G. Gandini, P. Herrmann, L. Mascia, M. Quintel, A. Slutsky, L. Gattinoni and V. Ranieri (2007). "Tidal hyperinflation during low tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome." Am J Resp Crit Care Med **175**: 160-166.

The-ARDS-Clinical-Trials-Network (2006). "Pulmonary-artery versus central venous catheter to guide treatment of acute lung injury." N Engl J Med **354**: 2213-2224.

TheARDS-Network (2000). "Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome." N Engl J Med **342**: 1301-1308.

Thomson, I., W. Fitch, D. Campbell and R. Watson (1988). "Effects of ketamine on liver blood flow and hepatic oxygen consumption. Studies in the anesthetized greyhound." Acta Anaesthesiol Scand **32**: 10-14.

Thomson, I., W. Fitch, R. Hughes, D. Campbell and R. Watson (1986). "Effects of certain anesthetics on liver blood flow and hepatic oxygen consumption in the greyhound." British Journal of Anesthesia **58**: 69-80.

Tokics, L., B. Brismar, G. Hedenstierna and R. Lundh (1983). "Oxygen uptake and central circulation during ketamine anesthesia." Acta Anaesthesiol Scand **27**: 318-322.

Tremblay, L., F. Valenza, S. Ribeiro, J. Li and A. Slutsky (1997). "Injurious ventilatory strategies increase cytokines and c-fos mRNA expression in an isolated rat lung model." J Clin Invest **99**: 944-952.

Tverskoy, M., S. Gelman, K. Fowler and E. Bradley (1985). "Influence of fentanyl and morphine on intestinal circulation." Anesth Analg **64**: 577-584.

Tverskoy, M., S. Gelman, K. Fowler and E. Bradley (1985). "Intestinal circulation during inhalational anesthesia." Anesthesiology **62**: 462-469.

Vadasz, I., R. Morty, M. Kohstall, A. Olschewski, F. Grimminger, W. Seegrer and H. Ghofrani (2005). "Oleic acid inhibits alveolar fluid reabsorption: a role in acute respiratory distress syndrome?" Am J Resp Crit Care Med **171**: 469-479.

Vagts, D., T. Iber, J. Roesner, C. Mutz, T. Kreutzer, C. Boklage and G. Noeldge-Schomburg (2005). "C1-Inh reduces liver damage and maintains lung function after partial ischemia of the liver." Intensive Care Med: S1-5.



- Vagts, D., T. Iber, J. Roesner, A. Spee, S. Otto, R. Rossaint and G. Nöldge-Schomburg (2005). "Effects of systemically applied clonidine on intestinal perfusion and oxygenation in healthy pigs during general anesthesia and laparotomy." European Journal of Anesthesiology **22**: 879-886.
- Vagts, D., T. Iber, B. Szabo, J. Haberstroh, K. Reising, M. Puccini, K. Geiger and G. Nöldge-Schomburg (2003). "Gut oxygenation and perfusion during thoracic epidural anesthesia." British Journal of Anesthesia **90**: 212-20.
- Vagts, D., C. Mutz, J. Roesner, M. Zimmer and T. Iber (2006). "Normobaric hyperoxia does increase oxygenation of the liver, but not of the intestinal mucosa." Intensive Care Med **32**: S169.
- van den Berg, P. C., J. R. Jansen and M. R. Pinsky (2002). "Effect of positive pressure on venous return in volume-loaded cardiac surgical patients." J Appl Physiol **92**(3): 1223-31.
- Wang, H., M. Bodenstein and K. Markstaller (2008). "Overview of the pathology of three widely used animal models of acute lung injury." Eur Surg Res **40**: 305-316.
- Weiskopf, R., M. Holmes, I. Rampil, B. Johnson, N. Yasuda, A. Targ and E. Eger (1989). "Cardiovascular safety and actions of high concentrations of I-653 and isoflurane in swine." Anesthesiology(70): 781-793.
- Weiss, C. F., W. (1986). Local tissue pO<sub>2</sub> measured with "thick" needle probes.
- White, P., W. Way and A. Trevor (1982). "Ketamine - its pharmacology and therapeutic uses." Anesthesiology **56**: 119-136.
- Winso, O., B. Biber, B. Gustavsson, C. Holm, I. Milsom and D. Niemand (1986). "Portal blood flow in man during graded positive end-expiratory pressure ventilation." Intensive Care Med **12**(2): 80-5.
- Wise, R., J. Robotham, B. Bronberger and S. Permutt (1981). "The effect of PEEP on left ventricular function in right-heart bypassed dogs." J Appl Physiol **51**: 541-546.
- Wyatt, D. G. (1977). "Theory, design and use of electromagnetic flowmeters." In: Hwang NH, Normann NA (eds): Cardiovascular flow dynamics and measurement. University Park Press, Baltimore.: 88-149.
- Young, J. (1977). "Catecholamines and intermediary metabolism." Clin. Endoc. Metab. **6**: 599-631.
- Zhang, H. and J. Vincent (1993). "Arteriovenous differences in pCO<sub>2</sub> and pH are good indicators of critical hypoperfusion." Am Rev Respir Dis **148**: 867-71.

## **7 Danksagung**

Die vorliegende Arbeit wurde erst durch die Unterstützung zahlreicher Menschen, akademischer Lehrer, Kolleginnen und Kollegen ermöglicht, denen an dieser Stelle herzlich gedankt sei. Mein besonderer Dank gilt:

- Frau Prof. Dr. med. G. Nöldge-Schomburg, Direktorin der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie des Universitätsklinikums Rostock, die mich für die klinische und experimentelle Anästhesie in gleichem Maße begeistert und zu dieser Arbeit motiviert hat. Als meine akademische Lehrerin hat Sie mit Ihrer sachlichen Kritik, der großzügigen Schaffung zeitlicher Freiräume und mit Geduld und Nachdruck während der Fertigstellung dieser Untersuchungen mein wissenschaftliches Arbeiten ganz entscheidend geprägt.

- Herrn PD Dr. med. D. Vagts, Dr. med. J. Roesner und Dr. med. Christian Mutz, sowie allen an den Untersuchungen beteiligten Doktoranden für die vielen gemeinsamen Jahre kollegialer, freundschaftlicher und konstruktiver Teamarbeit in der Arbeitsgruppe „Splanchnikus“ der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie. Es ist eine unvergessliche Erfahrung, wie unter stark begrenzten Ressourcen durch Teamgeist, Begeisterung für die Sache und weit überdurchschnittlichen Einsatz über die Jahre zahlreiche Forschungsprojekte erst möglich wurden und mit wie viel Freude diese Arbeit begleitet war.

- Frau Prof. Dr. med. Vollmar, Leiterin des Instituts für experimentelle Chirurgie der Universität Rostock, und Ihrem gesamten Team des Tier-OP, stellvertretend für alle sei an dieser Stelle Herr Reinhard Schwärmer genannt, für die freundliche und kooperative Aufnahme in Ihrem Hause und die immerwährende Möglichkeit der Rückfrage und Unterstützung bei auftretenden Schwierigkeiten.

- Meiner Ehefrau, Dr. med. Eva-Maria Iber und meinen Töchtern Pia-Madeleine und Elisa-Florence, die durch Ihre unerschöpfliche Geduld und Ihr Verständnis entscheidenden Anteil an der Fertigstellung dieser Arbeit haben. Dank Ihrer Unterstützung und Ihrem Vertrauen ist es mir gelungen, die einen oft zu Zerreißen drohenden Ansprüche als wissenschaftlich und klinisch tätigen Arzt und Familienvater in Einklang zu bringen. Danke.