

Aus der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie  
der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. Norbert Roewer

***Effekte der Kombination aus Hochfrequenzoszillation und arteriovenöser  
extrakorporaler Lungenassistenz auf die Histopathologie und die  
Zytokinexpression im 24 Stunden Großtier-ARDS-Modell***

Inaugural - Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde der  
Medizinischen Fakultät  
der  
Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg  
vorgelegt von  
Gregor Johannes Siebenlist  
aus Würzburg

Würzburg, Juni 2010



Referent: Prof. Dr. med. Norbert Roewer

Koreferent: PD Dr. med. Jörg Brederlau

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 22.11.2010

Der Promovend ist Arzt



Meiner Familie gewidmet



## Abkürzungsverzeichnis

A.	Arterie
Abb.	Abbildung
AECC	Amerikanisch-Europäische Konsensus Konferenz (American-European Consensus Conference)
AF	Atemfrequenz
ALI	Akute Lungenschädigung (Acute Lung Injury)
APACHE	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
ARDS	Akutes Atemnotsyndrom des Erwachsenen (Acute Respiratory Distress Syndrome)
BAL	bronchoalveoläre Lavage
BGA	Blutgasanalyse
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
cbfa1	core binding factor alpha 1
°C	Grad Celsius
cDNA	DNA-Kopie (copy DNA)
CDP	Continous Distending Pressure
CESAR	Conventional Ventilation or ECMO for Severe Adult Respiratory Failure
cm	Zentimeter
cmH <sub>2</sub> O	Zentimeter Wassersäule
CO <sub>2</sub>	Kohlenstoffdioxid
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DO <sub>2</sub>	Sauerstoffabgabe
E-Selectin	Endothelial Adhesion Molecule 1
ECLA	Extrakorporale Lungenunterstützung (Extra Corporal Lung Assist)
ECMO	Extrakorporaler Memranoxgenator (Extra Corporal Membrane Oxygenator)
et al.	und andere (et alter)
F <sub>i</sub> O <sub>2</sub>	inspiratorischer Sauerstoffgehalt

Fr	French
FRC	funktionelle Residualkapazität
g	Gramm
GM-CSF	Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor
h	Stunde (hour)
HE	Hämatotoxylin-Eosin
HFOV	Hochfrequenzoszillationsbeatmung
HIT	Heparin-induzierte-Thrombozytopenie
H <sub>2</sub> O	Wasser
HPV	hypoxische pulmonale Vasokonstriktion
Hz	Herz
HZV	Herzzeitvolumen
ICAM-1	Inter-Cellular Adhesion Molecule 1
IL	Interleukin
ILA	Interventionelle Lungenunterstützung (Interventional Lung Assist)
IE	Internationale Einheit
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KLRT	kontinuierliche laterale Rotationstherapie
l	Liter
min	Minute
µl	Mikroliter
ml	Milliliter
MLV	Murine Leukemia Virus (Reverse Transkriptase Spezies)
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mmol	Millimol
MPAP	mittlerer pulmonalarterieller Druck
mPaw	mittlerer Atemwegsdruck
mRNA	messenger Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid)
MW	Mittelwert
NaCl	Natrium Chlorid
NO	Stickoxid
OI	Oxygenierungsindex



OIP	oberer Inflektionspunkt
OL	Oberlappen
OLC	Open-Lung-Konzept (Open-Lung-Concept)
p	pumpenlos
$\Delta P$	Druckamplitude
PAF	Plättchen aktivierender Faktor
PAS	Perjodid Acid Schiff
$P_{aO_2}$	arterieller Sauerstoffpartialdruck
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PBS	Phosphat Buffered Saline
PCV	Druckkontrollierte Beatmung (Pressure Controlled Ventilation)
PCWP	pulmonalarterieller Verschlussdruck
PEEP	positiv endexpiratorischer Druck
PEEP <sub>i</sub>	intrinsic PEEP
pH	pH-Wert
pHa	arterieller pH-Wert
PIP	pulmonaler Spitzendruck (Peak Inspiratory Pressure)
PLA	Polylaktid Säure (polylactide acid)
PV-Kurve	Druck-Volumen-Kurve (Pressure-Volume-Curve)
RM	Rekrutierungsmanöver
RNA	Ribonukleinsäure (ribonucleic acid)
RT-PCR	Real-Time-Polymerasekettenreaktion
s	Sekunde
SaO <sub>2</sub>	arterielle Sauerstoffsättigung
SgvO <sub>2</sub>	gemischt-venöse Sauerstoffsättigung
SD	Standartabweichung (Standard Deviation)
SEM	Scanning Electron Microscope
sog.	sogenannt
s.u.	siehe unten
Tab.	Tabelle
TNF- $\alpha$	Tumornekrosefaktor- $\alpha$
U	Einheit
UIP	Unterer Inflektionspunkt
UL	Unterblassen

USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
V.	Vene
v.a.	vor Allem
VILI	Ventilator Induced Lung Injury
VO <sub>2</sub>	Sauerstoffverbrauch
VT	Tidalvolumen (Tidal Volume)
z.B.	zum Beispiel
Z.n.	Zustand nach
ZVD	Zentralvenöser Druck
ZVK	Zentralvenöser Katheter

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b>	<b>Seite</b>
1.1 Das akute Lungenversagen (ARDS) .....	1
1.1.1 Einführung .....	1
1.1.2 Grundlagen, Pathogenese und Pathophysiologie des ARDS .....	2
1.1.3 Zytokinexpression im Rahmen des ARDS .....	3
1.1.4 Epidemiologie .....	5
1.1.5 Therapieansätze .....	5
1.1.5.1 Beatmungstherapie .....	6
1.1.5.2 Extrakorporale Lungenunterstützungssysteme .....	12
1.1.5.3 Supportive Therapie .....	16
1.2 Studienziele .....	20
<b>2. Material und Methoden</b>	
2.1 Versuchstiere und Versuchsaufbau .....	21
2.2 Modell des Lungenversagens .....	23
2.3 Gruppeneinteilung und Versuchsprotokoll .....	23
2.4 Messmethoden und Überwachung .....	25
2.5 Versuchsende .....	27
2.6 Histopathologische Bearbeitung, Auswertung und Einteilung .....	27
2.7 Bestimmungsverfahren der Zytokinexpression .....	28
2.8 Statistik .....	30
<b>3. Ergebnisse</b>	
3.1 Gasaustausch- und Beatmungsparameter .....	31
3.1.1 Inspiratorische Sauerstofffraktion und Atemfrequenz .....	31
3.1.2 Horowitz-Index .....	32

3.1.3 Gemischt-venöse Sauerstoffsättigung .....	33
3.1.4 Arterieller Kohlendioxidpartialdruck und arterielle pH-Werte.....	33
3.1.5 Druckverhältnisse.....	35
3.2 Hämodynamik .....	37
3.3 ECLA-Parameter .....	39
3.4 Histopathologie .....	39
3.5 Zytokinexpression .....	42

#### **4. Diskussion**

4.1 Zentraler Ansatzpunkt „minimiertes Tidalvolumen“ .....	43
4.2 Open-Lung-Konzept als essentieller Bestandteil .....	44
4.3 Positiver Beitrag der extrakorporalen Lungenunterstützung .....	47
4.4 Verbesserte Hämodynamik und Druckverhältnisse während HFOV .....	48
4.5 Reduktion der histologischen Lungenschädigung als Resultat .....	49
4.6 Methodische Überlegungen .....	52

<b>5. Zusammenfassung .....</b>	<b>56</b>
---------------------------------	-----------

<b>6. Anhang .....</b>	<b>59</b>
------------------------	-----------

<b>7. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>64</b>
--------------------------------------	-----------

# 1. Einleitung

## 1.1 Das akute Lungenversagen (ARDS)

### 1.1.1 Einführung

Eine akut auftretende, nicht kardial bedingte respiratorische Insuffizienz wurde erstmals 1967 von Ashbaugh et al. in Anlehnung an das Atemnotsyndrom des Neugeborenen als akutes Lungenversagen des Erwachsenen bezeichnet [1]. Detaillierte Beschreibungen des Krankheitsbildes existierten jedoch schon lange Zeit zuvor. Ein Arzt der kanadischen Armee berichtete bereits 1915, dass Soldaten nach Giftgasangriffen im ersten Weltkrieg an einem Lungenödem litten, das außerordentlich schnell letal verlief. Klinisch imponierten bei all diesen Patienten eine ausgeprägte Hypoxämie sowie schwere Dys- und Tachypnoe [2, 3]. Das Krankheitsbild besaß damals eine vielfältige Nomenklatur, unter anderem beschrieb man es ätiologisch als „Schocklunge“ oder morphologisch-pathologisch als „feuchte Lunge“.

Das akute Lungenversagen stellt genau genommen einen Symptomenkomplex dar. Dieser besteht aus bilateralen diffusen Infiltraten in der Thoraxröntgenaufnahme, einer erniedrigten Lungencompliance, einem erhöhten intrapulmonalen Rechts-Links-Shunt mit konsekutiver, sauerstoffrefraktärer Hypoxämie sowie einer ausgeprägten pulmonalen Hypertonie [4]. Seit der Beschreibung durch Asbaugh et al. wurde zunehmend der Begriff des „ARDS“ geprägt, der sowohl für „Adult Respiratory Distress Syndrome“ als auch für „Acute Respiratory Distress Syndrome“ stand.

1994 einigte man sich in der Amerikanisch-Europäischen Konsensus Konferenz (American-European Consensus Conference, AECC) schließlich auf die Bezeichnung „Acute Respiratory Distress Syndrome“, um zum Ausdruck zu bringen, dass dieses Syndrom nicht nur bei Erwachsenen, sondern auch bei Kindern auftritt. Zudem wurden erstmalig einheitliche Kriterien festgelegt, die für das Vorliegen eines ARDS sprechen [5]:

Akuter Beginn, ein Quotient aus arteriellem Sauerstoffpartialdruck ( $P_aO_2$ ) und inspiratorischem Sauerstoffgehalt ( $F_iO_2$ )  $\leq 200$  mmHg, bilaterale Infiltrate in der anterioren posterioren Thoraxröntgenaufnahme und ein pulmonalarterieller Verschlussdruck (PCWP)  $\leq 18$  mmHg zum Ausschluss einer linksventrikulären Dysfunktion.

Abzugrenzen vom ARDS ist demnach die „Acute Lung Injury“ (ALI), von der man bei einem Quotienten aus  $P_aO_2$  und  $F_iO_2 \leq 300$  mmHg und ansonsten gleichen Kriterien spricht.

Beim ARDS handelt es sich um ein klassisches intensivmedizinisches Krankheitsbild, welches in der Mehrzahl der Fälle zur endotrachealen Intubation und maschinellen Beatmung des Patienten führt.

### **1.1.2 Grundlagen, Pathogenese und Pathophysiologie des ARDS**

Grundsätzlich steht bei der Ausbildung eines ARDS eine ausgeprägte, diffuse, beide Lungenflügel betreffende Entzündungsreaktion im Mittelpunkt. Als eine Art Kapillarfilter des Kreislaufes wird die Lunge zwangsläufig mit allen systemischen Entzündungsmediatoren konfrontiert. Daher können sowohl direkte Lungenschädigungen (Pneumonie, Aspiration, Lungenkontusion, toxische Gasinhalation), als auch indirekte Lungenschädigungen (Sepsis, Schock, Polytrauma, Verbrennungen, Massivtransfusion) ein ARDS auslösen [6, 7]. Als wichtigster prädisponierender Faktor für die Entstehung eines ARDS wird heute das Sepsissyndrom angenommen [8].

Die Literatur weist in der Entstehung eines ARDS überwiegend drei voneinander zu unterscheidende Phasen aus, fließende Übergänge sind möglich:

In der akuten Phase bewirkt die Aktivierung zahlreicher zellulärer und humoraler Mediatoren (v.a. Alveolarmakrophagen, Tumornekrosefaktor- $\alpha$ , neutrophile Granulozyten, verschiedenste Interleukine, PAF, GM-CSF) den typischen, gleichförmigen Verlauf [9,10]. Neutrophile Granulozyten scheinen hierbei die entscheidende Rolle zu spielen [11], indem sie sich an das Endothel anlagern und kapillarschädigende toxische Substanzen (Elastase, Sauerstoffradikale) ausschütten. In der Folge steigt die kapilläre Gefäßpermeabilität der Lunge (sog. Capillary Leakage-Syndrom), die Bronchien verengen sich und es bildet sich ein proteinreiches interstitiell-intraalveoläres Lungenödem aus [12]. Die Diffusionsstrecke für die Atemgase wird größer und die Lungencompliance nimmt ab.

In der subakuten oder chronischen Phase schädigt nun die Transsudation von Plasmakomponenten nicht nur die Pneumozyten vom Typ II, die für die Surfactantsynthese verantwortlich sind, sie bewirkt außerdem eine gewisse Surfactantinaktivierung. Da nun ein relativer Surfactantmangel herrscht, steigt die alveoläre Oberflächenspannung erheblich an [13]. Es kommt zur Bildung von Infiltraten und zur Verbreiterung des Interalveolarseptums.

Die terminale Phase ist durch die Entstehung von Atelektasen geprägt. Während die funktionelle Residualkapazität abnimmt, steigt das Totraumvolumen an. Zudem kommt es zu signifikanten Ventilations-/Perfusionsstörungen, die wiederum eine Reduktion des  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Index nach sich ziehen. Gleichzeitig tritt eine pulmonale Hypertension auf, der sowohl mechanische Faktoren, wie z.B. Thrombembolien und Kompression durch Ödembildung, als auch funktionelle Gefäßverschlüsse durch vasoaktive Mediatorsubstanzen oder der reflektorische Mechanismus der hypoxischen pulmonalen Vasokonstriktion (HPV) zugrunde liegen [14]. Die HPV erniedrigt in nicht oder schlecht belüfteten Lungenarealen zwar den pulmonalen Shunt, verstärkt jedoch durch den Anstieg des Filtrationsdrucks das intraalveolär-interstitielle Lungenödem und die Rechtsherzbelastung. Diese wiederum wird von der Mehrzahl der Patienten relativ gut toleriert, kann aber auch Ursache eines letal verlaufenden ARDS werden [15, 16]. Als Resultat imponiert nun auch im Röntgenthorax ein deutliches Lungenödem.

### **1.1.3 Zytokinexpression im Rahmen des ARDS**

Zytokine sind niedermolekulare Proteine, die von verschiedensten Zelltypen gebildet werden. In der Lunge ist der Makrophage ein wichtiger Produzent dieser Entzündungsmediatoren. Durch die Eigenschaft von Zytokinen, die Synthese von weiteren Zytokinen zu induzieren, entsteht eine inflammatorische Kaskade, welche die Entzündungsantwort weiter potenziert.

Beim ARDS besitzt der von aktivierten Makrophagen ausgeschüttete pro-inflammatorisch wirkende Tumornekrosefaktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) eine zentrale Stellung [17]. Dessen Ausschüttung initiiert gemeinsam mit Interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) den Entzündungsprozess. Da diese zwei Zytokine am Anfang der inflammatorischen

Kaskade stehen, werden sie oft als „early response cytokines“ bezeichnet. TNF- $\alpha$  bewirkt zum einen, dass das Zytokin IL-8, welches zum Einstrom der pathogenetisch so bedeutsamen neutrophilen Granulozyten in die Lunge führt, vermehrt exprimiert wird. Zum anderen bewirkt es die Ausschüttung von Adhäsionsmolekülen (z.B. E-Selectin, ICAM-1). Mit diesen können Leukozyten nun interagieren und es kommt zur Leukozytenmigration in das Entzündungsgewebe. Daneben regt TNF- $\alpha$  die Ausschüttung von IL-6 an, welches allgemein als Marker und Mediator eines septischen Geschehens betrachtet wird. IL-1 $\beta$  fördert generell die Ausschüttung aller anderen Zytokine (inklusive TNF- $\alpha$ ) und besitzt damit – ähnlich wie TNF- $\alpha$  – eine ausgesprochene inflammatorische Aktivität beim ARDS [18]. Möglicherweise trägt es daher auch einen großen Teil zur Schädigung der Alveolarwand bei [19].

Bei IL-10 handelt es sich um ein anti-inflammatorisches Zytokin, dessen Expression ebenfalls durch TNF- $\alpha$  gefördert wird. IL-10 hat im Sinne eines negativen Feedbacks hemmende Eigenschaften auf TNF- $\alpha$ . Die Wirkung dieses Zytokins geht aber wohl weit über diese hemmenden Eigenschaften hinaus. Es besitzt insgesamt auch eine regulatorische Funktion im Entzündungsgeschehen. Verschiedene Studien konnten bereits eine Relation zwischen IL-10-Konzentration und dem sog. APACHE-Score (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation Score) bzw. der Schwere eines Multiorganversagens nachweisen, ebenso wie einen Zusammenhang zwischen der Höhe der pro-inflammatorischen Zytokinkonzentration allgemein und der Mortalitätsrate [20].

Es hat sich herausgestellt, dass nicht nur der Entzündungsprozess als solcher einen Anstieg von Zytokinen im Rahmen eines ARDS bewirkt. Auch die mechanische Beatmung, die beim ARDS zwangsläufig durchgeführt werden muss, führt – vor allem wenn sie fehlerhaft durchgeführt wird – zu einer Hochregulation von Zytokinen. Dieser Zusammenhang zwischen Ventilation und Immunantwort wird in der Literatur als „Ventilator-induzierte Lungenschädigung“ („Ventilator-Induced Lung Injury“, VILI) oder Biotrauma bezeichnet [21].



#### **1.1.4 Epidemiologie**

In einer groß angelegten prospektiven Multicenterstudie fand man für Deutschland (Großraum Berlin) für das Jahr 1991 eine ARDS-Inzidenz von 4,1 Fälle pro 100.000 Einwohner und Jahr. Die Prävalenz lag bei 88,6 pro 100.000 Einwohner [22].

Die Mortalitäts- und Letalitätsraten bei diesem Krankheitsbild sind nach wie vor hoch. Jedoch muss hierbei bedacht werden, dass ein direkter Vergleich der Überlebensraten nur begrenzt möglich ist. Ursächlich hierfür sind Unterschiede in der verwendeten ARDS-Definition, dem Studiendesign, dem Patientenkollektiv und der angewandten Therapie. In einer Übersichtsarbeit über Mortalitätsraten bei ARDS-Patienten in den USA, die den Zeitraum von 1994 bis 2006 abbildet und 72 Studien nach den AECC-Kriterien einschließt, ermittelten die Autoren eine durchschnittliche Mortalität von 43 % [23]. Zudem fand man einen gewissen Trend hin zu besseren Überlebensraten, da die Mortalität im beobachteten Zeitraum jedes Jahr um 1,1 % zurückging.

#### **1.1.5 Therapieansätze**

Um ein ausgeprägtes ARDS zu vermeiden, sollte zunächst die radikale Behandlung der Grunderkrankung im Vordergrund stehen. Hierzu zählen gegebenenfalls eine aggressive Schocktherapie, eine rasche chirurgische Intervention, die frühzeitige Verlegung auf eine Intensivstation sowie eine kalkulierte Antibiotikatherapie, wenn möglich nach Antibiogramm [24].

Bei eingetretenem ARDS sehen die therapeutischen Strategien wie folgt aus:

Die wichtigste Strategie besteht aus einer maschinellen Beatmung, die in der Lage ist eine weitere, iatrogene Lungenschädigung so gering wie möglich zu halten und gleichzeitig die Gewebeoxygenierung aufrechtzuerhalten [24]. Als supportive Strategien kommen zum einen pharmakologisch-medikamentöse Ansätze mit dem Ziel einer Reduktion der Entzündungsreaktion zum Einsatz [25]. Zum anderen gibt es bestimmte Lagerungstechniken und ein optimiertes Flüssigkeitsmanagement, die in erster Linie das vermehrt angesammelte Lungenwasser reduzieren sollen [25, 26].

Daneben stehen bei schwersten Manifestationen des ARDS mit lebensbedrohlicher Hypoxämie bzw. Hyperkapnie extrakorporale Lungenunterstützungssysteme zur Verfügung.

#### 1.1.5.1 Beatmungstherapie

Um einen suffizienten Gasaustausch beim ARDS zu gewährleisten, ging man zunächst davon aus, mit hoher  $\text{FiO}_2$  und hohen Beatmungsdrücken bzw. Atemzugvolumina (10-15 ml/kg KG) beatmen zu müssen, um die atelektatischen Lungenareale suffizient öffnen zu können. Es stellte es sich jedoch heraus, dass die gesunden Abschnitte der Lungen diese hohen Drücke bzw. Volumina nicht tolerierten und es gehäuft zur Ausbildung eines sog. Baro- bzw. Volutraumas kam [27]. Zudem entstand aufgrund zyklischer Re- und Derekrutierung der Alveolen ein sog. Atelektrauma [28]. All diese Traumata wiederum machen oftmals eine noch aggressivere Ventilation notwendig und verschlechtern das klinische Bild des ARDS weiter [29, 30]. Es entstanden die Begriffe der „Ventilator Associated Lung Injury“ (VALI) [31] und der „Ventilator Induced Lung Injury“ (VILI) [21]. Daneben kam es als iatrogene Sauerstofftoxizitätserscheinung zu Resorptionsatelektasen, die durch toxische Sauerstoffradikale hervorgerufen wurden [32].

##### *1) Beatmung mit niedrigen Tidalvolumina und positiv endexpiratorischem Druck*

Die Notwendigkeit zur Unterbrechung dieses durch aggressive Beatmungsstrategien hervorgerufenen therapeutischen „Circulus vitiosus“ führte dazu, dass heute möglichst schonende konventionelle Beatmungsverfahren mit niedrigem Tidalvolumen (VT) in Verbindung mit hohem positiv endexpiratorischem Druck (PEEP) und permissiver Hyperkapnie eingesetzt werden [33]. Es wurde der Begriff der „lungenprotektiven Beatmung“ geprägt.

Amato et al. wiesen als Erste einen Rückgang der Letalität bei der Wahl niedriger Tidalvolumina (6ml/kg KG) im Vergleich zu hohen Tidalvolumina (12 ml/kg KG) nach [34]. Das amerikanische ARDS-Netzwerk bestätigte dieses Ergebnis und zeigte außerdem, dass neben der Letalität auch die Entwöhnung von der Beatmungsmaschine verbessert und die Tage mit Multiorganversagen verringert

werden können [35]. Daneben wurden niedrigere Werte für systemische inflammatorische Zytokine, wie z.B. IL-6 nachgewiesen. Solch niedrige Zytokinwerte fanden sich auch in anderen lungenprotektiv beatmeten Untersuchungsgruppen [36]. Eine endgültige Aussage bezüglich des optimalen Tidalvolumens kann noch nicht eindeutig getroffen werden, da auch unter Beatmung mit kleinem VT regionale alveoläre Überblähungen entstehen können [37]. Eine nationale, prospektive, multizentrische Beobachtungsstudie des deutschen Kompetenznetzwerks Sepsis zeigte für das Jahr 2003, dass die druckkontrollierte Beatmung (PCV) die mit Abstand am häufigsten angewandte Beatmungsform war [38].

Das Tolerieren einer permissiven Hyperkapnie erlaubt höhere Kohlendioxid-partialdrücke (70 mmHg und höher) zugunsten schonender Beatmungsschemata. Es resultiert eine respiratorische Azidose ( $\sim$  pH 7,25), die vom Patienten im Normalfall relativ gut kompensiert wird, solange keine das ARDS begleitenden, gravierenden Zusatzerkrankungen vorliegen [39]. Unter Umständen können die erhöhten  $\text{CO}_2$ -Werte jedoch proarrhythmisch wirken und zu vegetativen Symptomen mit Tachykardie und Hypertonie sowie zu vermehrtem Atemantrieb führen. Neben einem intrakraniellen Druckanstieg, der sich vor allem bei Patienten mit Schädel-Hirn-Traumata ungünstig auswirken kann beobachtet man eine pulmonale Hypertonie. All diese Faktoren können in der Praxis die Anwendung der permissiven Hyperkapnie begrenzen.

Ein zusätzlich eingestellter PEEP bezweckt eine Verminderung des end-expiratorischen Alveolarkollapses und eine Erhöhung der funktionellen Residualkapazität [40]. Zudem lässt sich durch ihn die  $\text{FiO}_2$  senken, was insgesamt die potentielle  $\text{O}_2$ -Toxizität reduziert. Ob der PEEP – wie in der ARDS-Netzwerk-Studie empfohlen – anhand bestimmter Richtwerte wie z.B. der  $\text{FiO}_2$  einzustellen ist, ist in der Literatur noch nicht endgültig geklärt. Unsicherheit besteht auch in Bezug auf das optimale PEEP-Niveau: Höhere PEEP-Werte ergaben in zwei großen, randomisierten, kontrollierten Studien bislang keine signifikante Mortalitätsreduktion [41, 42]. Allerdings fanden Mercat et al. in ihrer Studie heraus, dass der Gasaustausch verbessert, sowie die „Ventilator-freien“ Tage und die Dauer des Organversagens günstig beeinflussen werden können [42]. Bisher hat es sich in der klinischen Praxis häufig als hilfreich erwiesen, den PEEP nach der individuellen klinischen Situation des Patienten zu justieren [43].

## 2) Hochfrequenzoszillationsbeatmung (HFOV)

Eine Weiterentwicklung der lungenprotektiven Beatmung stellt die Hochfrequenzoszillation dar. Sie wurde erstmalig 1972 von Lunkenheimer et al. beschrieben und war ursprünglich für die neonatologische Intensivmedizin entwickelt worden, z.B. zur Behandlung des Atemnotsyndroms des Früh- bzw. Neugeborenen. Bei Patienten mit schwerstem ARDS, bei denen sich die Hypoxämie unter konventioneller Beatmung nicht bessert bzw. sogar noch verschlechtert, wird sie derzeit als Rescue- oder Ultima Ratio-Therapie verwendet [44, 45]. Bei dieser Beatmungsform wird durch einen kontinuierlichen Gasfluss, dem sog. Bias-Flow (bis zu 60l O<sub>2</sub>/min), eine Art „Super-CPAP“ erzeugt. Auf diese Weise entsteht der „Continuous Distending Pressure“ (CDP), welcher weitgehend dem mittleren Atemwegsdruck (mPaw) entspricht. Dieser CDP kann über Ventileinstellungen am Respirator geregelt werden (Abb. 1). Bei der HFOV wird der CDP meist so eingestellt, dass ein gleich bleibend erhöhter mPaw entsteht, der helfen soll, atelektatische Lungenareale zu rekrutieren und ein etwaiges Atelektrauma zu vermindern. Gleichzeitig werden bei der HFOV Tidalvolumina verwendet, die so klein sind (1-2 ml/kg KG), dass sie weitestgehend dem anatomischen Totraum entsprechen oder sogar darunter liegen. Aufgrund der niedrigen Tidalvolumens soll das Volutrauma und damit das Risiko einer iatrogenen Schädigung der Lungenstruktur reduziert werden. Kolbenschwingungen erzeugen bei diesem Ventilationsverfahren Frequenzen von 3 bis 15 Hz (180-900/min) [46, Abb. 2].

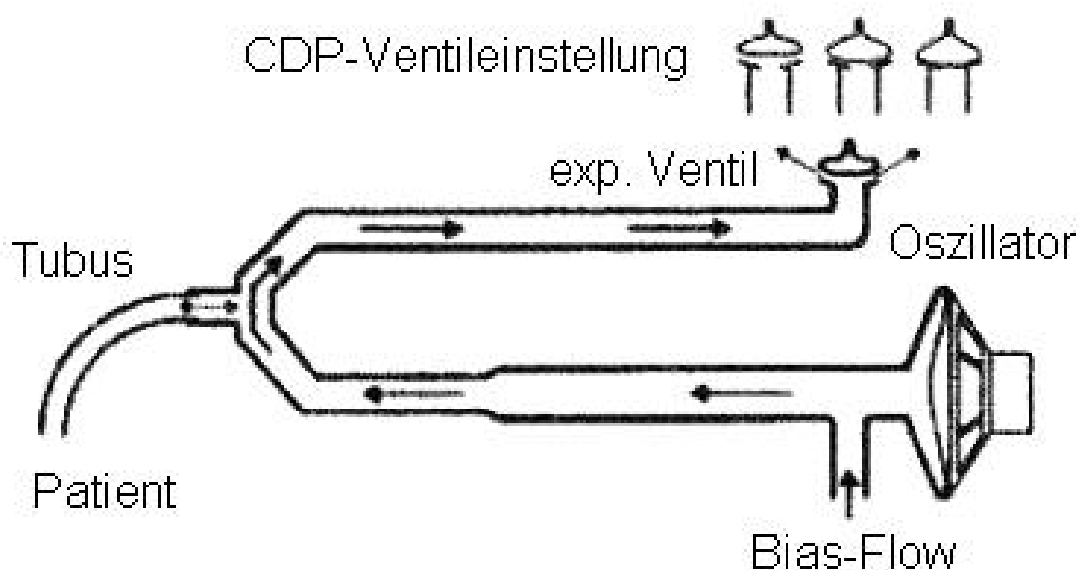


Abb. 1: Schemazeichnung, Funktionsweise der HFOV

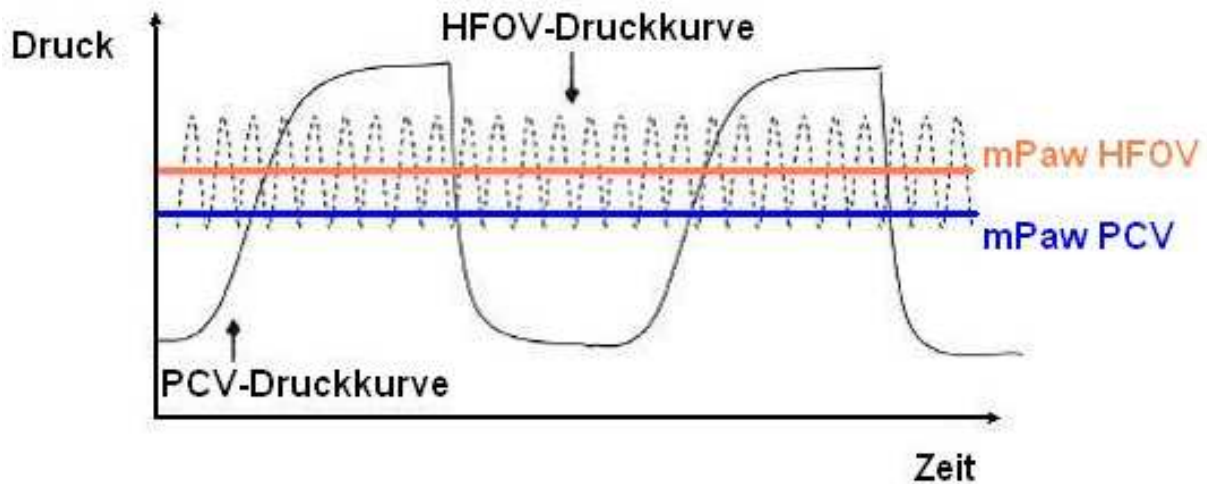


Abb. 2: Schemazeichnung, Druckkurven und mPaw bei HFOV und PCV im Vergleich

Ein besonderes Merkmal in der Funktionsweise der HFOV ist zudem, dass Oxygenierung und Ventilation unabhängig voneinander steuerbar sind: Der CDP/mPaw bestimmt das Lungenvolumen und zusammen mit der  $FiO_2$  die Oxygenierung; die Ventilation wird über das Ausmaß (Druckamplitude,  $\Delta P$ ) und den zeitlichen Ablauf (Frequenz, Inspirations-/Expirationsverhältnis) der Kolbenbewegung gesteuert. Diese Kolbenbewegung macht noch dazu eine aktive Expiration möglich. Das applizierte Tidalvolumen bzw. die  $CO_2$ -Elimination sind bei der HFOV also direkt mit dem  $\Delta P$  und dem Inspirations-/Expirationsverhältnis und indirekt mit der Oszillationsfrequenz korreliert [47].

Das hat zur Folge, dass niedrig gewählte Frequenzen (3-4 Hz) in Tidalvolumina resultieren, die weitestgehend denen der konventionellen lungenprotektiven Beatmung entsprechen und damit die eigentlichen Vorteile dieses Ventilationsverfahrens wieder aufgehoben werden [48]. Hohe Frequenzen ( $\sim 15$  Hz) dürften demnach in Bezug auf das VT geeigneter sein. In einer Kleintierstudie hierzu stellte sich im Vergleich zu niedrigen Frequenzen (5 Hz) auch eine geringere Infiltration von Neutrophilen ins Lungengewebe ein [49]. Bei Erwachsenen angewandt können hohe Frequenzen jedoch dazu führen, dass vermehrt  $CO_2$  anfällt und folglich eine respiratorische Azidose resultiert [50].

Aufgrund der sehr niedrigen Tidalvolumina gelten bei der HFOV andere Mechanismen, um den Austausch von  $O_2$  und  $CO_2$  zu erklären. Der konventionelle Massenfluss von Gas reicht hier nicht aus.

Chang beschrieb für die HFOV fünf potentielle Arten des Gasaustauschs: direkte Ventilation durch konvektiven Massenfluss, HFOV-Pendelluft-Vermischung, konvektive Dispersion aufgrund asymmetrischer Geschwindigkeitsprofile, Dispersion vom Taylor-Typ und molekulare Diffusion [51].

In experimentellen Kleintierstudien konnte bereits früh gezeigt werden, dass das Beatmungstrauma und die pulmonale Entzündungsreaktion unter HFOV geringer als unter konventioneller Beatmung ausfällt [52]. In einer dieser Studien war die HFOV sogar einer konventionellen Beatmung, die kleine Tidalvolumina und einen eingestellten PEEP verwendete, überlegen [53]. Zudem fand man hier in der HFOV-Gruppe niedrigere TNF- $\alpha$ -Konzentrationen und geringere Leukozyteninfiltrationen. Später konnte auch am Großtier verdeutlicht werden, dass die HFOV in der Lage ist die pulmonale Inflammation stärker zu senken als die konventionelle lungenprotektive Beatmung [54].

In klinischen Studien ist die Lage dagegen weitaus weniger eindeutig. Eine der ersten Studien an Erwachsenen wurde 1997 von Fort et al. vorgestellt [55]. An einem kleinen Patientenkollektiv von 17 ARDS-Patienten bewirkte die Anwendung der HFOV eine signifikante Verbesserung der Oxygenierung. Aussagen über eine gesenkte Sterblichkeitsrate konnten jedoch nicht getroffen werden. Eine von Metha et al. durchgeführte groß angelegte retrospektive Studie an insgesamt 156 ARDS-Patienten konnte im Jahr 2004 ebenfalls keine Reduktion der Mortalitätsraten feststellen [56]. Jedoch ist anzumerken, dass die HFOV in vielen Studien lediglich als Rescue Therapie angewendet wurde und nicht unbedingt als primäre Beatmungsform, was ein Grund für das relativ schlechte Ergebnis sein könnte.

Anzumerken ist, dass auch die HFOV nicht völlig frei von Nebenwirkungen ist: So konnte in unterschiedlichen Studien eine erhöhte Rate an Pneumothoraces festgestellt werden. Die Frage wie sich die HFOV auf die Hämodynamik auswirkt, bleibt bislang in der Literatur noch ungeklärt. David et al. berichten von verringerter Herzauswurfleistung im Zusammenhang mit HFOV [57], wohingegen Derdak et al. keine Auswirkungen auf die Hämodynamik feststellen konnten [58]. Generell wird die Anwendung der HFOV als sicher und effektiv beschrieben [59], kann aber aktuell nur bei Versagen einer Standardtherapie empfohlen werden.

### 3) Rekrutierungsmanöver und Orientierung an der Druck-Volumen-Kurve

In der klinischen Praxis etabliert es sich heutzutage zunehmend, sowohl bei der konventionellen Beatmung als auch bei der HFOV initial ein Rekrutierungsmanöver (RM, „Blähmanöver“) durchzuführen: Ein bestimmter Druck wird transpulmonal über eine ausreichend lange Zeit aufrechterhalten (z.B. 30 - 50 cmH<sub>2</sub>O über 30 - 60s) [60]. Ziel dieses sog. „Continuous Positive Airway Pressure“ (CPAP) ist es, den Atemzyklus auf den Deflationsschenkel der Druck-Volumen-Kurve zu verschieben, die funktionelle Residualkapazität (FRC) wiederherzustellen und das pulmonale Shuntvolumen zu verringern. Nach einer pulmonalen Rekrutierung sind deutlich weniger kollabierte Alveolen vorhanden und der Gasaustausch verbessert sich [61]. Dadurch erhofft man sich die Lunge mit deutlich niedrigeren Drücken offen halten zu können, also eine bessere Compliance zu erreichen. Schon 1992 formulierte Lachmann in einem Editorial den Grundsatz „Open up the lung and keep the lung open“ [62]. Der Idee des Open-Lung-Konzepts (OLC) der ARDS-Beatmungstherapie folgend sind seitdem die wesentlichen Strategien zur Sicherstellung atelektatischer Lungenareale zum einen die Anwendung von RM und zum anderen die Applikation eines erhöhten PEEP. Eine prospektive Kohortenstudie an 26 ARDS-Patienten, die sich ausschließlich mit Rekrutierungsmanövern beschäftigte, ergab, dass die RM von den Patienten hämodynamisch gut toleriert wurden [63]. Ein zusätzliches Biotrauma wurde dieser Studie nach nicht gesetzt. Jedoch konnte bislang kein Nachweis einer Letalitätssenkung durch regelmäßige Anwendung von RM erbracht werden. Interessanterweise ergab sich jedoch eine enge Korrelation zwischen dem Ansprechen auf ein RM und der Schwere eines ARDS [64]. Vor dem Hintergrund aktueller klinischer Studien kann ein RM als ein Rescueverfahren bei schwerem ARDS mit lebensbedrohlicher Hypoxämie empfohlen werden [65].

Im Gegensatz zum gesunden Patienten zeigt die Druck-Volumen-Kurve (PV-Kurve) eines ARDS Patienten eine starke Hysterese. Ferner besitzt sie eine sigmoidale Form, an der man einen unteren und einen oberen Inflektionspunkt (UIP und OIP) ausmachen kann [46, Abb. 3]. Am UIP öffnen sich vorher kollabierte Alveolen wieder, wohingegen am OIP die Compliance der Lunge aufgrund von Überdehnung abnimmt. Die Kenntnis dieser zweier Punkte ermöglicht es, einen für die Beatmungsstrategie sicheren Bereich zu markieren: Ein PEEP-Niveau oberhalb des UIP soll zyklischen

Alveolarkollaps, ein Beatmungsspitzendruck unterhalb des OIP eine alveoläre Überblähung vermeiden [66]. Bei dieser Methode zur Festlegung des PEEP ist vor allem die Messung der atemmechanischen Veränderungen des respiratorischen Systems von Bedeutung [67].

### Volumen

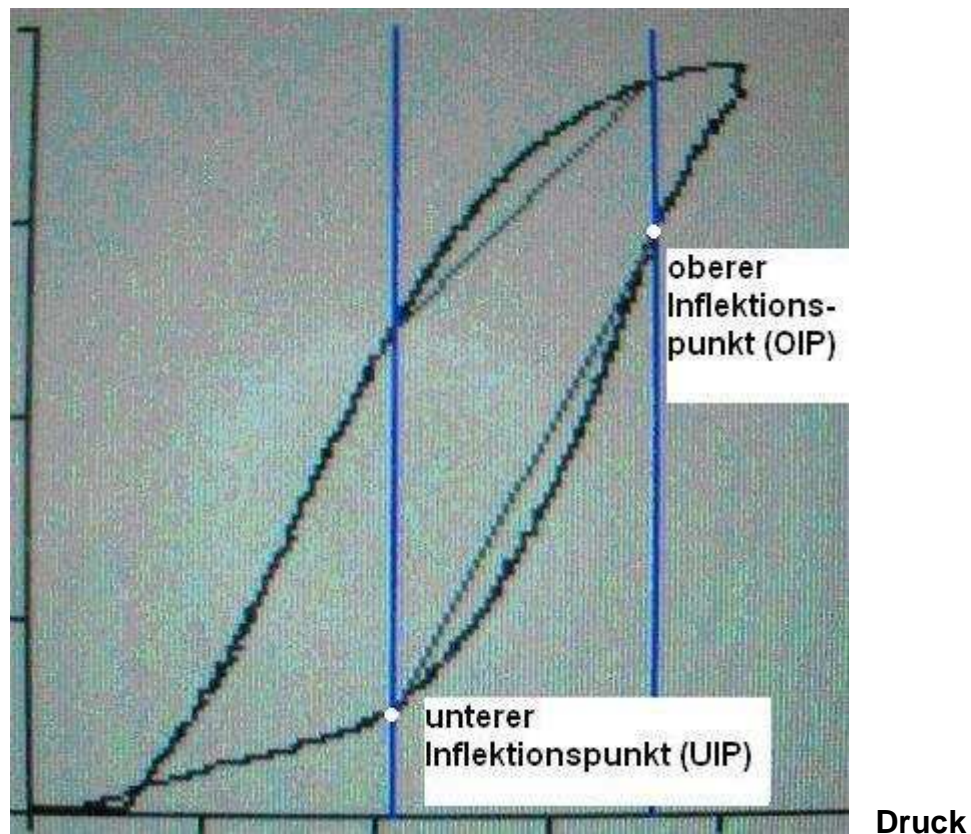


Abb. 3: Druck-Volumen-Kurve eines ARDS-Patienten

### 1.1.5.2 Extrakorporale Lungenunterstützungssysteme

#### 1) Extrakorporaler Membranoxygenator (ECMO)

1972 wurde erstmals über die erfolgreiche Behandlung eines ARDS mittels eines extrakorporalen Membranoxygenators („Extra Corporal Membrane Oxygenator“, ECMO) berichtet, der in eine Herz-Lungenmaschine integriert worden war [68]. Diese Idee wurde ausgebaut und es entwickelte sich das System der pumpengetriebenen extrakorporalen Membranoxygenierung.

Hierbei werden auf beiden Seiten entweder Arteria und Vena Femoralis oder beide Femoralvenen kanüliert und das Blut aktiv durch Membranoxygenatoren gepumpt. Bei



dieser invasivsten Form der extrakorporalen Lungenunterstützung produziert die Pumpe einen Blutfluss von ca. 4 l/min, so dass sowohl eine effektive Oxygenierung als auch CO<sub>2</sub> Elimination ermöglicht wird. Zudem gewährleistet dieses Verfahren trotz Kreislaufinsuffizienz im Zuge eines kardialen Pumpversagens einen ausreichenden arteriellen Mitteldruck.

Allerdings weist dieses Verfahren in prospektiven Studien eine relativ hohe Komplikationsrate auf. So traten vor allem wegen der großen Fremdoberfläche des Systems nicht selten mechanisch-thrombembolische Komplikationen oder schwerwiegende Blutungsereignisse auf. Außerdem wurde von Hämolyse oder Membranleckagen berichtet [69]. Zwar konnten nach Einführung einer Heparin-Beschichtung der ECMO die Blutungskomplikationen reduziert werden, dennoch fehlt bis dato der Nachweis eines klaren Überlebensvorteils [69, 70]. Aufgrund der wichtigsten Komplikation, der Entwicklung eines Multiorganfunktionsversagens, ist ein längerer Einsatz der ECMO (>10d) häufig nicht möglich.

Darüber hinaus gilt das ECMO-Verfahren als sehr personal- und kostenintensiv und ist daher nur schwer im Routinebetrieb von Intensivstationen zu etablieren. Hinzu kommt eine annähernd fehlende Transportfähigkeit des Patienten.

## *2) Extrakorporale Lungenunterstützung (ECLA)*

Die pumpenlose, arterio-venöse, extrakorporale („Extra Corporal Lung Assist“, ECLA) oder interventionelle Lungenunterstützung („Interventional Lung Assist“, ILA<sup>®</sup>) wurde in den 90er Jahren des 20. Jahrhunderts entwickelt und seither kontinuierlich optimiert. Die ursprüngliche Intention war, ein System mit sowohl möglichst niedrig gehaltener Fremdoberfläche als auch systemischer Antikoagulation zu schaffen.

Nach Kanülierung von Arteria und Vena Femoralis wird zwischen diesen beiden Gefäßen durch den arteriellen Blutdruck ein passiver Shunt angelegt. Das nach extrakorporal ausgeleitete Blut fließt mit ca. 1,5-2 l/min durch eine Gasaustauschmembran mit niedrigem Strömungswiderstand [71, *Abb. 4*]. Die Diffusionsmembran besteht aus Polymethylpenten und hat eine wirksame Gasaustauschfläche von 1,3 m<sup>2</sup>. Hieran wird eine Sauerstoffzufuhr angeschlossen. Das Füllvolumen des Membransystems beträgt etwa 250 ml, so dass die Dilution des Blutes nur gering ausfällt. Wegen der Beschichtung des gesamten Systems mit hochmolekularem, unfraktioniertem Heparin reicht im Normalfall selbst bei Patienten

mit starker Blutungsgefahr (Z. n. Poly- oder Schädeltrauma, ausgedehnte Operationen) eine systemische Low-dose-Heparinisierung aus.

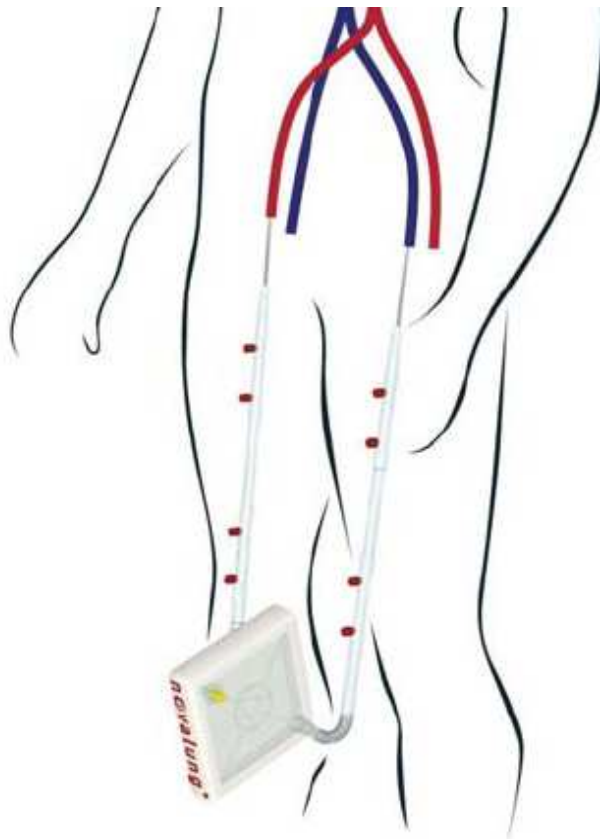


Abb. 4: Schemazeichnung, ECLA

Die ECLA ermöglicht bei einer Sauerstoffzufuhr von 10-12 l/min insbesondere eine effiziente CO<sub>2</sub> Elimination. Die Implantation einer Kanüle in die A. femoralis (in Seldingertechnik) bringt prinzipiell die Gefahr einer Ischämie der jeweiligen Extremität mit sich. Bei den für Erwachsene verwendeten 13 bis 15 Fr großen Kanülen ist diese Gefahr jedoch gering. Die meisten Komplikationen dieser Art ergaben sich ab 19 Fr Kanülen [72]. In der Praxis wird daher vor jeder Kanülierung die A. femoralis mit Ultraschalltechnik vermessen. So kann die Kanülengröße möglichst klein und die Komplikationsrate gering gehalten werden. Ein Restlumen für die Perfusion des Beines von 2 mm des Gefäßinnendurchmessers wird als ausreichend angesehen [72]. Die venöse Kanüle wird meist kontralateral ebenfalls in Seldingertechnik implantiert und 2 Fr größer gewählt, um den Gesamtwiderstand des Systems möglichst gering zu halten.

Bei der ECLA entspricht der passive Shunt nur 20-30 % der Herzauswurfleistung (im Vergleich zu 40-70 % bei ECMO) [73]. Es ist gut nachzuvollziehen, dass dieses

Verfahrens weniger als das pumpengetriebene ECMO-Verfahren in der Lage ist, die Herzfunktion eines ARDS-Patienten zu entlasten. Die linksventrikuläre Pumpfunktion des Herzens muss daher so suffizient sein, dass ein Fluss von mindestens 1000 ml/min über die Membran gewährleistet werden kann. In der Praxis ist dafür ein mittlerer arterieller Blutdruck von 80-90 mmHg erforderlich. Der MAP steht dabei in direkter Korrelation zum ECLA-Blutfluss [72], welcher kontinuierlich mit einer Dopplersonde, die am Schlauchsystem befestigt ist, überwacht wird.

Bei Vorliegen einer ausgeprägten Herzinsuffizienz, eines kardiogenen Schocks, einer fortgeschrittenen peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) oder einer Heparin induzierten Thrombozytopenie (HIT) ist die Anwendung einer ECLA kontraindiziert. Die Erfahrungen mit der ECLA sind bisher durchaus positiv: So konnten Bein et al. zeigen, dass sich durch Ausnutzung der pulmonalen Gasgleichung sowohl eine rasche CO<sub>2</sub>-Elimination als auch eine moderate Steigerung der Oxygenierung bei ARDS-Patienten bewerkstelligen lässt [74]. Eine suffizientere Oxygenierung ist bei solch niedrigen Blutflussraten jedoch nicht möglich.

Mit Hilfe der ECLA ist eine Reduktion der Atemwegsdrücke, die über die üblichen Grenzen hinausgeht (Tidalvolumina von 3-4 ml/kg KG in der PCV, 1-2 ml/kg KG in der HFOV), vorstellbar. Denn so kann die bei einer maximal lungenprotektiven Beatmung oft auftretende Hyperkapnie effizient angegangen werden. Durch dieses Verfahren lassen sich Ventilation und Oxygenierung weitgehend voneinander entkoppeln.

Das ECLA-Setting gilt im Vergleich zu pumpengetriebenen Systemen wie ECMO als kostengünstig und Personal sparend. Zudem lassen sich aufgrund seiner Kompaktheit Intensivtransporte innerhalb des Krankenhauses oder Verlegungen in andere Kliniken weniger riskant realisieren [75, 76]. Die ECLA ist in der Langzeitanwendung in Europa bis zu 29 Tagen zugelassen. Meistens ist jedoch ein Membranwechsel binnen zwei Wochen erforderlich.

### 1.1.5.3 Supportive Therapie

#### 1) Medikamentöse Therapie

##### *Zytokinmodulatoren*

Aufgrund der enormen Bedeutung der Zytokine im Entzündungsgeschehen des ARDS besteht ein mögliches Therapiekonzept darin, die Balance zwischen pro- und anti-inflammatorischen Mediatoren mit passenden Antikörpern bzw. Rezeptorantagonisten zu beeinflussen. Eingriffe in das komplexe Zytokinnetzwerk sind jedoch wegen der großen Redundanz der Zytokine nicht einfach zu realisieren. So vermag die Hemmung oder Blockierung eines einzelnen Zytokins die Entzündungskaskade nur ungenügend zu beeinflussen. Entsprechende, randomisierte, kontrollierte Studien, die bei Sepsispatienten durchgeführt wurden (beispielsweise die Verabreichung von TNF- $\alpha$ -Antikörpern [77] oder von IL-1-Rezeptorantagonisten [78]), fielen bisher eher enttäuschend aus. Versuche, die Kaskade durch Inhibition von IL-8 durch blockierende Antikörper zu beeinflussen, zeigten in Tierversuchen teilweise bessere Resultate [79, 80]. Entsprechende klinische Studien am Menschen stehen noch aus.

##### *Glukokortikoide*

Der Einsatz der generell anti-inflammatorisch wirkenden Kortikoide erscheint durchaus sinnvoll. Jedoch konnte Bernard et al. schon 1987 in einer prospektiven Doppelblindstudie mit Methylprednisolon zeigen, dass es zu keiner Reduzierung der Sterblichkeit bei ARDS kommt [81]. Lediglich eine randomisierte Studie aus dem Jahr 2003 fand für die Spätphase des ARDS einen positiven Verlauf durch den Einsatz von niedrig dosierten Steroiden heraus [82]. Gemäß der Resultate der ARDS-Netzwerk-Studie von 2006 wird jedoch eine routinemäßige Gabe von Steroiden bei ARDS derzeit nicht empfohlen [83].

### *Vasodilatatorisch wirksame Substanzen*

Zum einen kommt inhalatives Stickoxid (NO) als Therapeutikum bei Patienten mit schwerem ARDS in Frage: Es senkt nachweislich die pulmonale Hypertension. Daneben können die Oxygenierung und der arterielle Sauerstoffgehalt verbessert werden [84, 85]. Die extrem rasche Bindung an Hämoglobin verhindert dabei eine systemische Vasodilatation. Jedoch konnte bisher keine bedeutende Verbesserung der Überlebensrate durch NO erzielt werden [86]. Es bleibt außerdem zu bedenken, dass die Anwendung von NO vor allem bei schweren morphologischen Veränderungen eingeschränkt bleibt, da diese Substanz vorwiegend in ventilierten Lungenarealen wirken kann. Zudem sind gelegentlich die Entwöhnung vom NO und die Entstehung toxischer Derivate problematisch. Abgesehen davon ist die NO-Therapie sehr kostenintensiv.

Prostaglandine haben neben der vasodilatierenden auch anti-inflammatorische Wirkungen. Inhalativ angewandt führen sie zu einem Abfall des pulmonalarteriellen Druckes und zu einem Anstieg des Sauerstoffpartialdrucks [87]. Jedoch fehlen bislang randomisierte Studien um den Stellenwert in der ARDS Therapie genau beurteilen zu können [88].

### *Surfactant und Antioxidanzien*

Intratracheal applizierter Surfactant ist eine in der Neonatologie etablierte Behandlungsform des durch Surfactantmangel hervorgerufenen Atemnotsyndroms Frühgeborener. Da auch die Pathogenese des ARDS ganz wesentlich von der Inaktivierung und dem Mangel an Surfactant geprägt ist, stellte man sich in Analogie zu Neonaten vor, auch bei Erwachsenen durch direkte Substitution (Instillation, Verneblung) von natürlichem oder synthetischem Surfactant atelektatische Alveolen wieder eröffnen zu können. Dadurch sollte ein positiver Effekt auf den Gasaustausch und möglicherweise auch auf den gesamten Krankheitsverlauf erzielt werden [89]. Sowohl experimentelle als auch klinische Untersuchungen haben bisher keine signifikante Verringerung der Letalität zeigen können [90]. Die mangelnde Verfügbarkeit des natürlichen Surfactants, die beträchtliche Menge an erforderlichem Surfactant zur Therapie von Erwachsenen und die daraus resultierenden sehr hohen Kosten limitieren eine breite Anwendung dieses Therapieprinzips.

Das Antioxidanz Acetylcystein ist beim ARDS intravenös oder oral appliziert als Sauerstoffradikalfänger eingesetzt worden, da das antioxidative System bei ARDS-Patienten kompromittiert ist [91]. Randomisierte Studien ließen zwar eine bessere Oxygenierung vermuten, jedoch ging dies ebenfalls nicht mit einer Reduktion der Sterblichkeit einher [92].

Da keiner der pharmakologischen Ansätze bislang seine Wirksamkeit eindeutig in kontrollierten Studien belegen konnte, hat insbesondere die Optimierung der Beatmung, die auch heute noch eine große Herausforderung für den behandelnden Arzt darstellt, zentrale Bedeutung in der Therapie des ARDS erlangt.

## 2) Lagerungstechniken

Die manuelle komplette oder inkomplette Bauchlagerung gilt seit langem als effektive supportive Methode bei ARDS-Patienten. Diese Behandlung führt besonders zu einer schnellen und ausgeprägten Steigerung der Oxygenierung [93]. Eine groß angelegte randomisierte Multicenterstudie lässt sogar bessere Überlebensraten für ARDS Patienten bei früh angewandter Bauchlagerung vermuten [94].

Da man annimmt, dass eine kontinuierliche Rückenlage bei ARDS-Patienten für eine schlechtere Belüftung der posterioren Lungenpartien und ein ansteigendes Shuntvolumen verantwortlich ist, wird heute vor allem im Anfangsstadium des ARDS auf Intensivstationen immer häufiger die kontinuierliche laterale Rotationstherapie (KLRT) angewandt. Diese kann auch als Anschlussbehandlung an die Bauchlagerung oder als alleinige Lagerungstechnik genutzt werden. KLRT bedeutet die Drehung des Patienten um seine Längsachse in einem motorgetriebenen Bettssystem. Durch den Lagewechsel verändert sich die Position von posterioren und anterioren Lungenpartien ständig. So werden pulmonale Komplikationen wie Atelektasen und Sekretstau deutlich seltener. Zudem wird die Oxygenierung und das Ventilations-/Perfusionsverhältnis verbessert [95, 96]. Darüber hinaus bietet die KLRT den Vorteil einer erleichterten Patientenpflege.

### 3) Flüssigkeitsmanagement

Bis dato besteht kein Konsens darüber, was für eine Flüssigkeitsstrategie beim ARDS generell zu empfehlen ist [97]. Bekannt ist, dass der pulmonale Gasaustausch ganz entscheidend vom extravaskulären Lungenwasser abhängt. Bisläng wird daher beim ARDS meist eine eher restriktive Flüssigkeitsstrategie bis hin zur negativen Flüssigkeitsbilanz favorisiert [26, 98], Überwässerungen werden möglichst vermieden. So kann die Lungenfunktion verbessert und die Dauer der Beatmungs- bzw. Intensivpflichtigkeit verkürzt werden [26]. Wiederum muss die Flüssigkeitszufuhr noch ausreichen, um die Funktion lebenswichtiger Organe, vor allem der Niere, zu gewährleisten. Denn ein sekundäres, akutes Nierenversagen stellt einen prognostisch negativen Faktor im Rahmen eines Multiorganversagens dar.

## 1.2 Studienziele

Mit der vorliegenden Studie sollten am Tiermodell folgende Hypothesen überprüft werden:

- Die Hochfrequenzoszillation (HFOV; Frequenz 12-15 Hz) reduziert in Kombination mit einer ECLA die beatmungsinduzierte Lungenschädigung und das Lungenbiotrauma im Vergleich zur konventionellen lungenprotektiven Beatmung (PCV) mit niedrigen Tidalvolumina (6 ml/kg KG)
- Die HFOV hat in Kombination mit ECLA keine negativen Auswirkungen auf den Gasaustausch und die Hämodynamik



## 2. Material und Methoden

### 2.1 Versuchstiere und Versuchsaufbau

Nach behördlicher Genehmigung wurden 16 weibliche Pietrain-Schweine (Gewicht:  $54,3 \pm 4,2$  kg) in die Studie eingeschlossen. Es wurden nur Tiere verwendet, deren gesundheitlicher Zustand zuvor von einem Veterinärmediziner überprüft worden war und bei denen klinisch kein Anhalt für eine Erkrankung vorlag. Die Tiere waren vor Versuchsbeginn nüchtern und ihre Körpertemperatur lag im Normbereich ( $36,5 - 37,5$  °C). Sie waren zum Zeitpunkt der Anlieferung im Tierlabor zur Beruhigung mit 5 mg/kg KG Azaperon (Stressnil®) prämediziert. Zusätzlich erhielten die Tiere eine intramuskuläre Injektion von 10 mg/kg KG Ketamin (Ketanest®) und Atropin.

Zu Beginn des Versuches wurde eine Ohrvene der Pietrain-Schweine mit einer 22 G Verweilkanüle (BD Venflon Pro, Becton Dickinson, Helsingborg, Schweden) punktiert. Über diese erfolgte die Einleitung der Narkose fraktioniert mit 5 mg/kg KG Thiopental (Trapanal®) und 5 - 10 µg/kg KG Fentanyl zur Analgosedierung. Zusätzlich wurde den Tieren 1 mg Atropin verabreicht, um sowohl eine Hypersalivation während der Intubation als auch eine Bradykardie während der gesamten Einleitung zu vermeiden. Nach der orotrachealen Intubation mit einem 7,5 mm I.D. Trachealtubus (Edgar-Tube, Rüsch AG, Kernen, Deutschland) wurden die Schweine in Rückenlage druckkontrolliert beatmet (Servo 900C, Siemens Elema, Solna, Schweden/ Evita XL, Dräger, Lübeck, Deutschland). Das Tidalvolumen wurde auf 10 ml/kg KG eingestellt, das Verhältnis von Inspiration zu Expiration betrug 1:1. Zusätzlich wurde bei einer  $FiO_2$  von 1,0 ein PEEP von 5 cmH<sub>2</sub>O appliziert. Die Atemfrequenz wurde mit dem Ziel der Normokapnie zwischen 8-12/min je nach aktueller arterieller Blutgasanalyse (BGA) eingestellt. Für die Dauer des Versuchs wurde die Narkose mit einer kontinuierlichen Infusion von 5 mg/kg/h Thiopental (Trapanal®) und 5-10 µg/kg/h Fentanyl (Fentanyl®) aufrechterhalten. Zusätzlich wurde eine Muskelrelaxation mittels kontinuierlicher Infusion von 4 mg/h Pancuronium (Pancuronium®) durchgeführt. Daneben wurden nach 500 ml Bolusgabe Voluven® (6% HES 130/0.4, Fresenius Kabi, Bad Homburg, Deutschland) 2-4 ml/kg/h Vollelektrolytlösung (Sterofundin®, B.Braun, Melsungen, Deutschland) als Dauerinfusion gegeben. Voluven® wurde während des Versuchszeitraums nach Bedarf zusätzlich infundiert. Zur Gerinnungshemmung

wurden einmalig 5000 IE Heparin (Liquemin<sup>®</sup>, Roche, Reinach, Schweiz) injiziert, danach wurde ein Perfusor (Injectomat<sup>®</sup> c-IS, Fresenius, Deutschland) mit 1000 IE/h angeschlossen.

Zur kontinuierlichen Messung des arteriellen Blutdrucks wurde im Folgenden die linke A. carotis communis mit Hilfe eines 20 G Arterienkatheter (Vygon<sup>®</sup>, Ecoen, Frankreich) ultraschallgesteuert (SonoSite180 plus<sup>®</sup>, Sonosite Inc., Bothell, USA) punktiert. Aus der Druckkurve wurden der mittlere arterielle Blutdruck (MAP) und die Herzfrequenz (HF) ermittelt und aufgezeichnet. Zusätzlich wurden hier arterielle Blutproben gewonnen. Als Nächstes wurde die rechte V. jugularis externa ebenfalls ultraschallgesteuert im Doppelstich punktiert. In Seldingertechnik wurden anschließend zunächst ein Pulmonalkatheter (7 Fr, Swan-Ganz Thermodilutions-Pulmonalarterienkatheter<sup>®</sup> 131, Edwards Lifesciences, Irvine, USA) und im Anschluss ein dreilumiger zentralvenöser Katheter (ZVK; 7 Fr, 3-lumen 16/16/18G, 30 cm; Arrow<sup>®</sup> International, Reading, USA) angelegt. Die korrekte Lage der Katheter wurde durch Kontrolle der Druckkurven am Monitor überprüft. Nach Einführen des Pulmonalkatheter (Percutaneous Sheath Introducer Set 9 Fr., Arrow International, Reading, USA) über die Schleuse konnte mit Hilfe dieser beiden Katheter nun der zentralvenöse Druck (ZVD), das Herz-Zeit-Volumen (HZV), der mittlere pulmonalarterielle Druck (MPAP) und der pulmonalkapilläre Verschlussdruck (PCWP) gemessen werden. Weiterhin konnte jetzt über einen Thermistor an der Spitze des Rechtsherzkatheters die genaue Körpertemperatur registriert werden. Die Bestimmung des HZV erfolgte mittels Thermodilutionsmethode (s.u.). Über den ZVK wurden die Medikamente zur Aufrechterhaltung der Narkose verabreicht. Der Pulmonalkatheter diente der kontinuierlichen Flüssigkeitssubstitution und der Gewinnung gemischtvenöser Blutproben. Zur kontinuierlichen Ableitung des Harns wurde ein suprapubischer Blasenkatheter (Cystofix<sup>®</sup>, B. Braun, Melsungen, Deutschland) durch die Bauchdecke in die Harnblase gelegt. Die Körpertemperatur wurde mit Wärmelüftern und Heizstrahlern bei 37-38 °C konstant gehalten.

Weiterhin wurden vor Induktion des Lungenschadens bei allen Tieren die relevanten Ausgangswerte (*Baseline-Messung*: Kreislaufparameter, Lungenfunktionsparameter, Blutgase) erhoben, Labor abgenommen und die Druck-Volumen-Kurven mit Hilfe des Druck-Volumen-Programms des Beatmungsgerät Evita XL bestimmt. Ziel war es hier, die unteren Umschlagspunkte klar festlegen zu können.

Prophylaktisch wurde den Tieren im Anschluss 2 g Cephazolin (Basocef®) als Kurzinfusion verabreicht. Diese Antibiotikagabe wurde im Folgenden alle 8 Stunden wiederholt.

## **2.2 Modell des Lungenversagens**

Für die Induktion des akuten Lungenversagens wurde das von Lachmann et al. etablierte Verfahren der repetitiven salinen Auswaschung [99] angewandt. Hierbei resultiert ein Zustand, der sowohl im Hinblick auf Blutgas- und Hämodynamikveränderungen als auch histologisch und elektronenmikroskopisch dem Krankheitsbild des ARDS weitestgehend entspricht [100].

Um den Kreislauf während der Induktion des Lungenschadens zu stabilisieren wurden weitere 500 ml Voluven® infundiert. Zudem wurde bei allen Tieren zur Sicherstellung eines mittleren arteriellen Blutdrucks > 70 mmHg eine kontinuierliche Noradrenalininfusion (Arterenol®) begonnen. Für die bronchoalveoläre Lavage (BAL) wurden die Tiere vom Respirator diskonnektiert und die Lungen über den Tubus mit 30 ml/kg KG angewärmter 0,9 % Kochsalzlösung gefüllt. Nach Erreichen der vorgegebenen Spülmenge ließ man die Spülflüssigkeit aus dem Tubus passiv herauslaufen. Anschließend wurde mit dem bereits zuvor verwendeten Beatmungsschema weiterbeatmet. In 10-minütigen Abständen wurde dieser Vorgang unter Kontrolle des  $P_{aO_2}$  solange wiederholt, bis dieser über 60 min ohne weitere Lavagen dauerhaft unter 60 mmHg lag und damit der vorher festgelegten Definition für ein stabiles ARDS entsprach. Als Ziel- $P_{aO_2}/F_{iO_2}$  wurde ein Wert unter 60 mmHg angesetzt.

## **2.3 Gruppeneinteilung und Versuchsprotokoll**

Nach Induktion des Lungenversagens schloss sich die zweite Bestimmung der Druck-Volumen-Kurven und der unteren Umschlagspunkte an. Im Anschluss daran erfolgte die Randomisierung in zwei Versuchsgruppen (PCV- bzw. HFOV/ECLA-Gruppe). Der nächste Schritt des Protokolls bestand aus dem Einbau der ECLA nach erneuter Gabe von 5000 IE Heparin: Dazu wurden die A. und V. femoralis in Seldingertechnik

punktiert und die eingebrachten Kanülen über Verbindungsschläuche mit der speziellen Oxygenierungs-Membran (iLA-Membranventilator<sup>®</sup>, Novalung<sup>®</sup>, Hechingen, Deutschland) verbunden. Zur Entlüftung war das gesamte System vorher mit isotoner Kochsalzlösung gefüllt worden. Alle Tiere erhielten nun ein initiales Rekrutierungsmanöver mit 50 cmH<sub>2</sub>O über 60s. Anschließend wurden die Tiere der HFOV/ECLA-Gruppe an den Hochfrequenzoszillator (SensorMedics 3100 B<sup>®</sup>, Yorba Lind, USA) angeschlossen. Daraufhin erfolgte in beiden Gruppen die Umstellung der Beatmungsparameter.

Dazu wurden die Respiratoren wie folgt eingestellt:

- PCV-Gruppe: FiO<sub>2</sub> 1,0; PEEP 3 cmH<sub>2</sub>O über dem LIP; Tidalvolumen von 6 ml/kg KG; Inspirations-Expirationsverhältnis 1:1; Atemfrequenz zwischen 30-40/min
- HFOV/ECLA-Gruppe: FiO<sub>2</sub> 1,0; mPaw 3 cmH<sub>2</sub>O über dem LIP; Frequenz 12 Hz; Bias-flow 30 l/min; Druckamplitude 60 cmH<sub>2</sub>O; Inspirations-Expirationsverhältnis 1:1

Der Versuchszeitraum nach Induktion des ARDS betrug für beide Gruppen 24 Stunden. Während des gesamten Versuchs war es das Ziel, zum einen eine ausreichende Oxygenierung der Tiere, d.h. PaO<sub>2</sub>-Werte zwischen 90-110 mmHg, und zum anderen eine Normokapnie bzw. diskrete Hyperkapnie, d.h. PaCO<sub>2</sub>-Werte unter 50 mmHg bei pH-Werten zwischen 7,30 und 7,50 zu gewährleisten.

Um diese Ziele zu erreichen wurden bei beiden Gruppen folgende möglichen Modifikationen der Beatmungsparameter festgelegt:

- PCV-Gruppe:

*Ziel-PaO<sub>2</sub>*: Durchführung von Rekrutierungsmanövern und Erhöhung der FiO<sub>2</sub> bei PaO<sub>2</sub>-Werten unter 90 mmHg; Senkung der FiO<sub>2</sub> bei PaO<sub>2</sub>-Werten über 110 mmHg (Minimalwert 0,3)

*Ziel-PaCO<sub>2</sub>*: Erhöhung der derzeitig eingestellten AF (max. 40/min) bei PaCO<sub>2</sub>-Werten über 50 mmHg; intrinsischer PEEP max. 1-2 cmH<sub>2</sub>O; Senkung der AF bei PaCO<sub>2</sub>-Werten unter 35 mmHg

- HFOV/ECLA-Gruppe:

*Ziel-PaO<sub>2</sub>*: Durchführung von Rekrutierungsmanövern, Erhöhung der FiO<sub>2</sub> bei PaO<sub>2</sub>-Werten unter 90 mmHg; Senkung der FiO<sub>2</sub> (Minimalwert 0,3) bei PaO<sub>2</sub>-Werten über 110 mmHg

*Ziel-PaCO<sub>2</sub>*: Erhöhung des ECLA-Sauerstoffflusses (max. 10 l O<sub>2</sub>/min), Frequenzsenkung (min. 12 Hz) bei PaCO<sub>2</sub>-Werten über 50 mmHg; Reduzierung des ECLA-Sauerstoffflusses (min. 1 l O<sub>2</sub>/min), Frequenzsteigerung (max. 15 Hz) bei PaCO<sub>2</sub>-Werten unter 35 mmHg

Das Versuchsprotokoll für beide Gruppen gliederte sich in drei große Abschnitte:

Ausgangssituation vor Induktion des Lungenschadens

Induktion des akuten Lungenschadens

Beatmung mit der jeweiligen lungenprotektiven Strategie über 24 h

## **2.4 Messmethoden und Überwachung**

Relevante Messungen wurden zu folgenden Zeitpunkten vorgenommen:

- Ausgangswerte vor Induktion des Lungenversagens (Messzeitpunkt Baseline)
- Werte unmittelbar nach Induktion des Lungenversagens (Messzeitpunkt ARDS)
- Werte unmittelbar nach Randomisierung (Messzeitpunkt Rand)
- Stündliche Bestimmung hämodynamischer Parameter sowie Messungen des Gasaustausches
- Nach 6, 12, 18 und 24 Stunden Shuntberechnung mit kurzzeitiger Erhöhung der FiO<sub>2</sub> auf 1,0

- Bestimmung der Druck-Volumen-Kurven zu den Messzeitpunkten Baseline, ARDS und nach Ablauf der 24 Stunden

Zur kontinuierlichen Überwachung hämodynamischer Parameter (Herzfrequenz, EKG, mittlerer arterieller Blutdruck, zentralvenöser Druck, pulmonalarterieller Mitteldruck, pulmonalarterieller Verschlussdruck) wurde ein Überwachungsmonitor (VICOM-sm<sup>®</sup>, Hellige, Freiburg, Deutschland) eingesetzt. Alle Messwerte wurden in Rückenlage der Tiere ermittelt. Die Nullabgleichslinie lag dabei stets auf Höhe der Mitte des Brustkorbes. Am gleichen Monitor konnte auch die über den Thermistor des Rechtsherzkatheters bestimmte Körpertemperatur abgelesen werden. Das Herzzeitvolumen wurde mit Hilfe der Thermodilutionsmethode bestimmt und an einem weiteren Monitor (Explorer<sup>®</sup>, Edwards Lifesciences, Irvine, USA) abgelesen. Hierbei wurden über den Rechtsherzkatheter 10 ml 10-15 °C kalte NaCl-Lösung als Indikator in den rechten Vorhof injiziert. Das HZV wurde dann als Mittelwert von drei aufeinander folgenden Messungen angegeben. Die arterielle Sauerstoffsättigung wurde anhand eines Pulsoximeters (OxyShuttle<sup>®</sup>, Critikon, Anaheim, USA), das am Schwanz des Versuchstiers angebracht war, aufgezeichnet. Sowohl in der arteriellen als auch in der gemischt-venösen Blutprobe wurden unmittelbar nach Blutentnahme der Sauerstoffpartialdruck ( $P_aO_2$ ), der Kohlendioxidpartialdruck ( $P_aCO_2$ ) und der pH-Wert mit Standardblutgaselektroden (ABL 500<sup>®</sup>, Radiometer, Kopenhagen, Dänemark) gemessen. In jeder Probe wurde auch die arterielle ( $SaO_2$ ) bzw. die gemischt-venöse Sauerstoffsättigung ( $SgvO_2$ ) mittels eines Spektrometers (OSM3<sup>®</sup>, Radiometer, Kopenhagen, Dänemark) bestimmt.

Es wurden folgende Formeln verwendet:

- Horowitz-Index:  $PaO_2/FiO_2$
- Oxygenierungsindex (OI):  $(MAP \times FiO_2 \times 100)/PaO_2$
- Rechts-Links-Shunt ( $Qs/Qt$ ):  $CcO_2 - CaO_2 / CcO_2 - CvO_2$
- Sauerstoffabgabe ( $DO_2$ ):  $HZV \times Hb \times 1,34 \times SaO_2$
- Sauerstoffverbrauch ( $VO_2$ ):  $HZV \times Hb \times 1,34 \times (SaO_2 - SvO_2)$

## **2.5 Versuchsende**

Nach Ablauf der 24 Stunden wurde zunächst die letzte Druck-Volumen-Kurven-Bestimmung durchgeführt. Die Versuchstiere wurden schließlich mit einer zusätzlichen intravenösen Überdosis Thiopental (Trapanal®) und Fentanyl (Fentanyl®) und anschließender Injektion von Embutramid Mebezonium Iodid (T61®, Intervet, Unterschleissheim, Deutschland) in tiefer Narkose getötet. Der Herzstillstand wurde anhand des EKGs festgestellt.

Bei der sich anschließenden Sektion wurde nach Sternotomie der rechte Lungenflügel über die eröffnete Trachea mit einer 10% gepufferten Formalin-Lösung bei einem Druck von 30 cmH<sub>2</sub>O gefüllt und danach entnommen. Zur histologischen Aufarbeitung wurde die rechte Lunge im Anschluss in ihre Lappen zerteilt und in dieser Form für 24 Stunden in ein ebenfalls 10% Formalinbad eingelegt. Zur molekulargenetischen Aufarbeitung wurden der linken Lunge Unter- und Oberlappenschnitte entnommen. Diese wurden anschließend in flüssigem Stickstoff kryokonserviert und bei -80 °C eingelagert.

## **2.6 Histopathologische Bearbeitung, Auswertung und Einteilung**

Nach 24 Stunden Fixationszeit wurden den einzelnen Lappen der rechten Lunge folgende Schnitte entnommen:

- Oberlappen: 1 Schnitt
- Mittellappen: 1 ventraler, apikaler Schnitt und 1 dorsaler, basaler Schnitt
- Unterlappen: 1 ventraler, apikaler Schnitt und 1 dorsaler, basaler Schnitt

Die Anfärbung wurde mit Hämatoxylin-Eosin (HE) und Perjodid Acid Schiff (PAS) durchgeführt. Die histopathologische Auswertung führte ein Pathologe (Prof. Dr. med. B. Klosterhalfen, Institut für Pathologie, Krankenhaus Düren) durch, dem die Zuteilung der Tiere zu den einzelnen Gruppen nicht bekannt war.

Für die Lichtmikroskopie wurde ein semiquantitatives Punktesystem verwendet, das die Schwere der Schädigung in 4 Grade einteilt:

- Grad 0: keine Schädigung
- Grad 1: leichte Schädigung
- Grad 2: moderate Schädigung
- Grad 3: schwere Schädigung

Die Schnitte wurden zur besseren Beurteilung nach vier Hauptkriterien und sechs Nebenkriterien beurteilt:

- I. Überblähung
- II. Atelektase
- III. Ödem (Interstitielles Ödem, Lymphangiektasie, Intra-alveoläres Exsudat)
- IV. Entzündung (alveoläre neutrophile Infiltration, interstitielle neutrophile Infiltration, interstitielle lymphozytäre Infiltration)

Die Ergebnisse der ventralen und dorsalen Lungenschnitte jedes Hauptkriteriums wurden innerhalb einer Untersuchungsgruppe addiert und durch die Anzahl der untersuchten Kriterien, Tiere und Lungenflügel dividiert, um z.B. das Ausmaß der Entzündungs- oder Ödemreaktion widerzuspiegeln.

## **2.7 Bestimmungsverfahren der Zytokinexpression**

Die relative mRNA-Expression der Zytokine TNF- $\alpha$ , IL-1- $\beta$ , IL-6, IL-8 und IL-10 im linken Lungenober- (OL) und Unterlappen (UL) wurde mit Hilfe der Real-Time-Polymerasekettenreaktion (RT-PCR) wie folgt ermittelt:

Zunächst wurde aus dem tiefgefrorenen Lungengewebe die Gesamt-RNA mit einem peqGOLD Total RNA Kit<sup>®</sup> (peqLab, Erlangen, Deutschland) entsprechend der Anleitung isoliert. Anschließend wurde aus 1  $\mu$ g Gesamt-RNA die cDNA 10 min. lang bei 20°C synthetisiert. Dafür wurden 50 Einheiten (U) MuLV in 20  $\mu$ l Pufferlösung (pH 8.3; 10 mM Tris/HCl, 50 mM KCl, 5 mM MgCl<sub>2</sub>, 0.5 mM von jedem dNTP, 2.5  $\mu$ M, 10 U Rnase-Inhibitor; Applied Biosystems, Foster City, USA) verwendet.

Zur Zytokinbestimmung diente das HPRT-Gen als Referenzgen. Alle PCRs wurden mit einem Sequenzerfassungssystem (ABI 7900 HAT<sup>®</sup>, Applied Biosystems, Foster City, USA) durchgeführt. Dabei wurde stets SYBR-Green I als Probelösung in 25  $\mu$ l



Reaktionslösung (2 µl cDNA-Probe; 1x q PCR<sup>TM</sup> Mastermix für SYBR Green I, Eurogentec, Seraing, Belgien; jeweils 45 pmol forward und reverse Primer, MWG, Ebersberg, Deutschland; *Tab. 1*) gegeben.

Ziel-Gen	Genbank	Sequenzrichtung 5' → 3'	Länge (nt)	Position <sup>1</sup>	Länge des Amplifikats (bp)
<b>HPRT</b>	NM_001032376	TGGAAAGAATGTCTTGATTGTTGAA	26	385	93
		GATCTTTGGATTATGCTGCTTGACC	24	454	
<b>IL-1b</b>	NM_214055	ATGCTGAAGGCTCTCCACCTC	21	481	89
		TTGTTGCTATCATCTCCTTGAC	23	547	
<b>IL-6</b>	NM_214399	GAACTCCCTCTCCACAAGCG	20	66	83
		GGGTAGGGAAGGCAGTAGCC	20	129	
<b>IL-8</b>	NM_213867	TTCTGCAGCTCTCTGTGAGGC	21	128	92
		GGTGGAAAGGTGTGGAATGC	20	200	
<b>IL-10</b>	NM_214041	GCTGGAGGACTTTAAGGGTTACC	23	270	105
		ATATCCTCCCATCACTCTCTGC	23	352	
<b>TNF-a</b>	NM_214022	CCCCTGTCCATCCCTTTATT	20	905	200
		AAGCCCCAGTTCCAATTCTT	20	1085	

*Tab. 1: Für RT-PCR verwendete Primer*

<sup>1</sup> Position des 5' Nukleotids des verwandten Primers aus der Genbanksequenz

Das stufenweise PCR-Protokoll bestand aus folgenden Durchgängen: 1x (50°C, 2 min); 1x (95°C, 5 min); 45x (95°C, 5 sec; 59°C, 5 sec, 72°C, 10 sec). Die Daten für die Amplifikationskurven erhielt man nach der Extensionsphase (bei 72°C). Nach der PCR wurden sog. Schmelzkurven aufgezeichnet und analysiert, um die ausschließliche Amplifikation des spezifischen PCR-Produkts zu bestätigen. Der Schwellenwert wurde für jedes Gen in der Mitte der überlappenden Region der exponentiellen Phase eingestellt (nach automatischer Korrektur). Jede PCR wurde zweifach ausgeführt. Aus den C<sub>T</sub>-Werten der Duplikate wurden die Mittelwerte bestimmt bevor sie weiter verarbeitet wurden. Der Gehalt der exprimierten Zielparameter wurde mit der delta C<sub>T</sub>-Methode ( $\Delta C_T = \text{Referenzgen (HPRT)} - \text{Zielgen}$ ) ermittelt.

Die Auswertung der Zytokinexpression erfolgte durch zwei weitere Pathologen (Dr. med. Jochen Wilhelm und Prof. Dr. med. Ludger Fink, Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Giessen). Alle Primersysteme waren zuvor in speziellen

Titrationen überprüft worden, so dass eine Amplifikationseffizienz von mindestens 98 % sichergestellt werden konnte. Ebenso war die Amplifikationspezifität durch Agarose-Gel-Elektrophoresen verifiziert worden.

## **2.8 Statistik**

Für die graphische Darstellung der ermittelten Messwerte wurden entweder der Mittelwert (MW) oder der Median bestimmt. Zur Beurteilung der statistischen Differenzen innerhalb der Gruppen wurden für parametrische Daten (Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichungen, MW  $\pm$  SD) der two-way ANOVA mit Student-Newman-Keul's Test, der t- und paired t-Test, für nicht-parametrische Daten (Median (25%-75%-Perzentile)) der Mann-Whitney U und Wilcoxon-Rangsummen-Test herangezogen. Ergebnisse mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $<5\%$  ( $p < 0,05$ ) wurden als signifikant angenommen. Alle statistischen Berechnungen wurden mit dem Statistikprogramm SigmaStat<sup>®</sup> (Systat Software Inc., Point Richmond, USA) durchgeführt.

### 3. Ergebnisse

Alle 16 Tiere waren bezüglich Alter, Gewicht, Gasaustausch- und hämodynamischer Parameter sowie Lungenmechanik vor Versuchsbeginn miteinander vergleichbar. Im Mittel wurden  $5 \pm 2$  Lavagen durchgeführt, um im Vergleich zu den Ausgangswerten die Kriterien für ein stabiles Lungenversagen zu erfüllen ( $p < 0,05$ ). Bis auf zwei Tiere (eines in jeder Gruppe), die aufgrund von Spannungspneumothoraces aus der Analyse genommen wurden, überlebten alle Tiere den Versuchszeitraum von 24 Stunden.

Die gesamten Messergebnisse (Gasaustausch-, Beatmungs-, hämodynamische, ECLA-Parameter; relative Zytokinexpression; Histopathologie) sind zur Übersicht im Anhang in den *Tabellen 2 bis 5* dargestellt.

#### 3.1 Gasaustausch- und Beatmungsparameter

##### 3.1.1 Inspiratorische Sauerstofffraktion und Atemfrequenz

Die  $FiO_2$  konnte in beiden Gruppen nach dem Messzeitpunkt Rand gemäß dem Versuchsprotokoll gesenkt werden.

Dabei erreichte die PCV-Gruppe im restlichen Zeitraum  $FiO_2$ -Werte von  $0,3 \pm 0,1$  bzw.  $\pm 0$  und lag damit stets statistisch signifikant unter dem  $FiO_2$ -Wert zum Zeitpunkt ARDS ( $p < 0,05$ ).

In der HFOV/ECLA-Gruppe betrug die  $FiO_2$  in der 6. Stunde  $0,5 \pm 0,1$ . Zu den nachfolgenden Zeitpunkten lag sie kontinuierlich bei  $0,4 \pm 0,1$ . Zu den Zeitpunkten 6-, 12-, und 18-Stunden war die  $FiO_2$  in dieser Gruppe gegenüber ARDS signifikant erniedrigt ( $p < 0,05$ ).

Die HFOV/ECLA-Gruppe benötigte von der Randomisierung an statistisch signifikant mehr inspiratorischen Sauerstoff als die konventionell beatmete Gruppe ( $p < 0,05$ ).

Die Atemfrequenzen konnten in beiden Gruppen im angestrebten Bereich gehalten werden.

Der Maximalwert der PCV-Gruppe lag in der 12. Stunde bei  $37 \pm 5$ /min. Die HFOV konnte in ihrer Gruppe zu den Zeitpunkten Rand und 6-Stunden mit einer Frequenz von  $720 \pm 0$ /min (= 12 Hz), zu den Zeitpunkten 12-, 18- und 24-Stunden mit einer Frequenz von  $743 \pm 64$ /min (=  $12,38 \pm 1,06$  Hz) betrieben werden.

### 3.1.2 Horowitz-Index

Durch den Einsatz der wiederholten NaCl-Lavagen kam es in beiden Gruppen zu einer signifikanten Verschlechterung des Baseline-Horowitz-Index auf das Ziel- $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Niveau von  $< 60$  mmHg ( $p < 0,05$ ; Abb. 5, Tab. 2). Nach Rekrutierung und Umstellung der Beatmungsschemata stieg der  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  jeweils an und blieb ab der 6. Stunde auf nahezu konstantem Niveau.

Die  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Werte beider Gruppen waren ab der Randomisierung durchgehend gegenüber den ARDS-Werten statistisch signifikant erhöht ( $p < 0,05$ ).

Unmittelbar nach Randomisierung bot die HFOV/ECLA-Gruppe gegenüber der PCV-Gruppe statistisch signifikant schlechtere  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Indices ( $p < 0,05$ ). Auch zu den darauf folgenden Messzeitpunkten blieb die HFOV/ECLA-Gruppe mit ihren Werten signifikant unter denen der PCV-Gruppe ( $p < 0,05$ ).

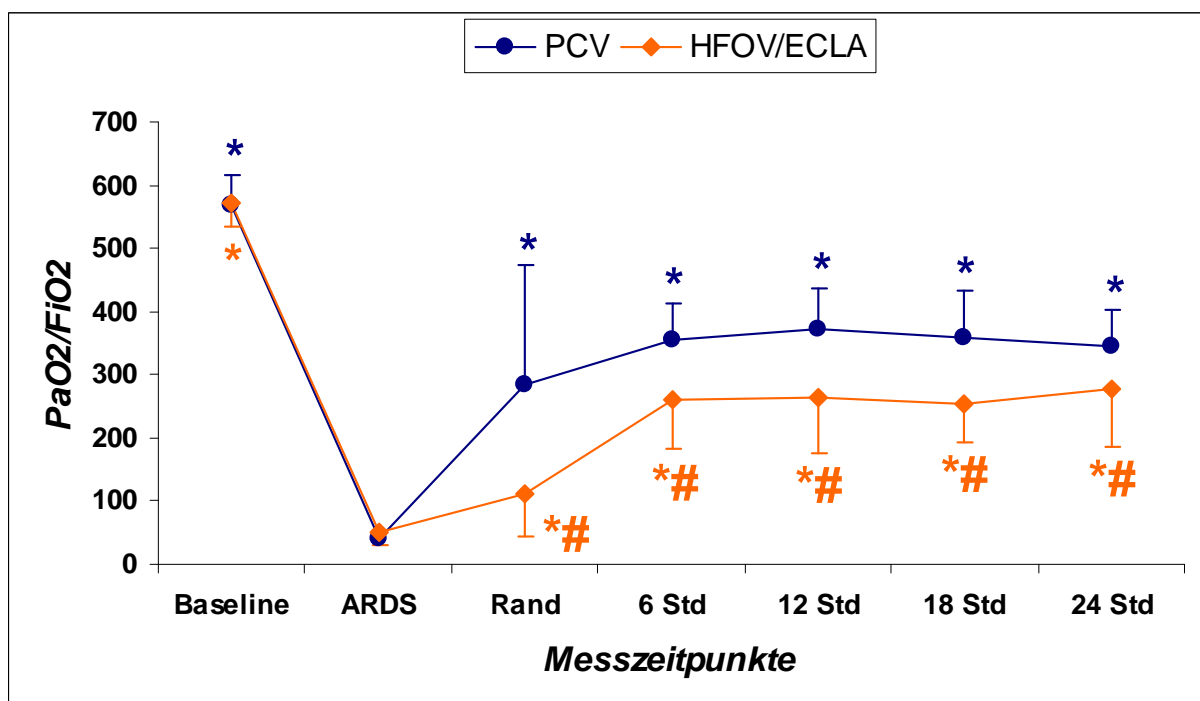


Abb. 5:  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  beider Gruppen im Zeitverlauf (MW  $\pm$  SD);

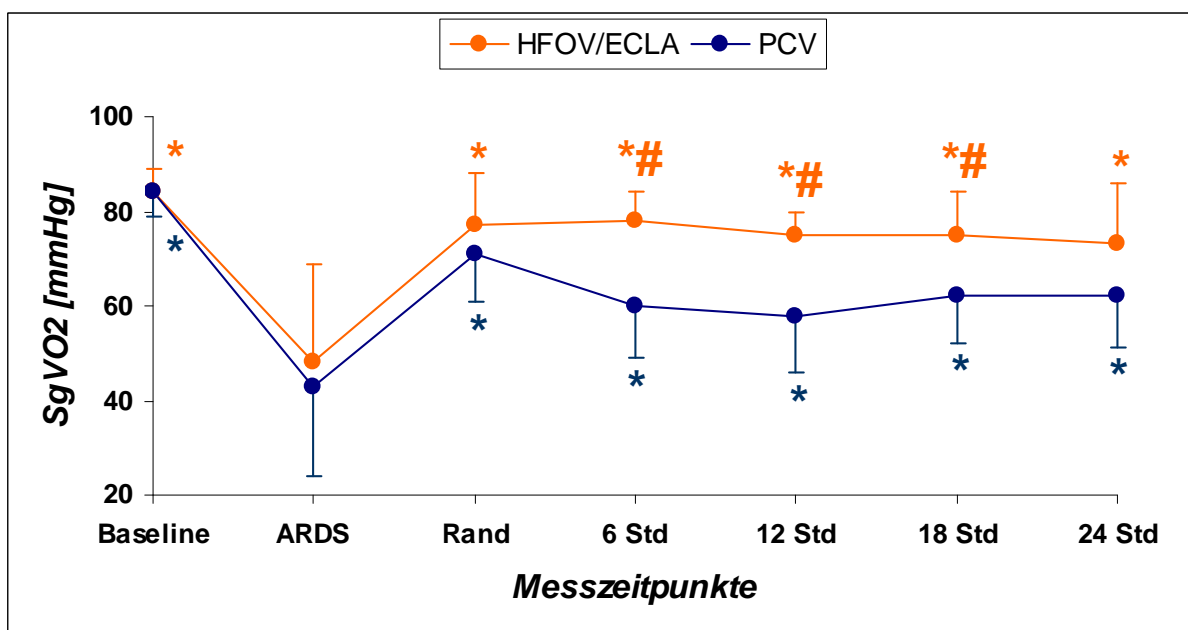
\* =  $p < 0,05$  vs. ARDS, # =  $p < 0,05$  vs. PCV

### 3.1.3 Gemischt-venöse Sauerstoffsättigung

Die Induktion des ARDS führte jeweils zu einer statistisch signifikanten Verschlechterung der gemischt-venösen Sättigung ( $p < 0,05$ ; *Abb. 6, Tab. 2*).

In beiden Versuchsgruppen zeigte sich ab dem Zeitpunkt Rand eine kontinuierliche, signifikante Verbesserung der gemischt-venösen Sättigung gegenüber den entsprechenden ARDS-Werten ( $p < 0,05$ ).

In der 6., 12. und 18. Stunde unterschied sich die HFOV/ECLA- von der PCV-Gruppe statistisch signifikant durch bessere  $SgVO_2$ -Werte ( $p < 0,05$ ).



*Abb. 6: Gemischt-venöse Sättigungen beider Gruppen im Zeitverlauf (MW  $\pm$  SD);*

*\* =  $p < 0,05$  vs. ARDS, # =  $p < 0,05$  vs. PCV*

### 3.1.4 Arterieller Kohlendioxidpartialdruck und arterielle pH-Werte

In beiden Gruppen konnten die angestrebten Zielbereiche für die Parameter  $PaCO_2$  und pH durch entsprechende Modifikationen der Beatmungseinstellungen eingehalten werden.

Die Lungenschädigung ließ in beiden Gruppen zunächst den  $PaCO_2$  nicht signifikant steigen und die pH-Werte nicht signifikant fallen. Ab der Randomisierung verhielten sich die Gruppen jedoch bezüglich der beiden Parameter unterschiedlich:

Die PaCO<sub>2</sub>-Werte der PCV-Gruppe stiegen und lagen fortwährend statistisch signifikant über dem Wert nach Lungenschädigung (p<0,05; Abb. 7, Tab. 2). Die pH-Werte dieser Gruppe waren zu den Zeitpunkten Rand, 6-, 12- und 24-Stunden statistisch signifikant niedriger als zum Zeitpunkt ARDS (p<0,05, Abb. 8, Tab. 2).

In der HFOV/ECLA-Gruppe hingegen fiel der PaCO<sub>2</sub> tendenziell nach dem Start der ECLA. Dementsprechend stieg der pH<sub>a</sub> tendenziell, jedoch gegenüber ARDS nicht statistisch signifikant an.

Die HFOV/ECLA-Gruppe zeigte ab der Randomisierung gegenüber der PCV-Gruppe kontinuierlich signifikant niedrigere PaCO<sub>2</sub>- und signifikant höhere pH-Werte (p<0,05).

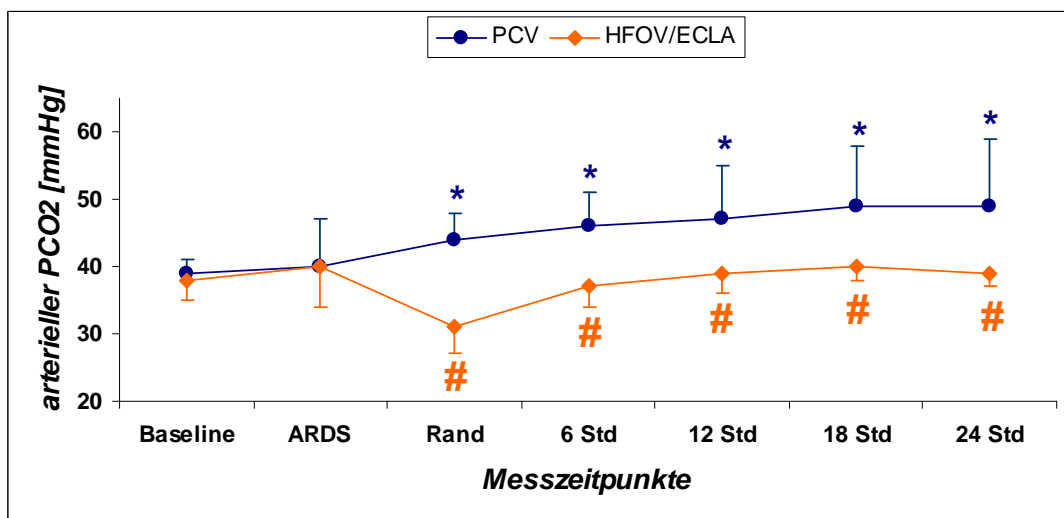


Abb. 7: Arterielle CO<sub>2</sub> Partialdrücke beider Gruppen im Zeitverlauf (MW ± SD);

\* = p<0,05 vs. ARDS, # = p<0,05 vs. PCV

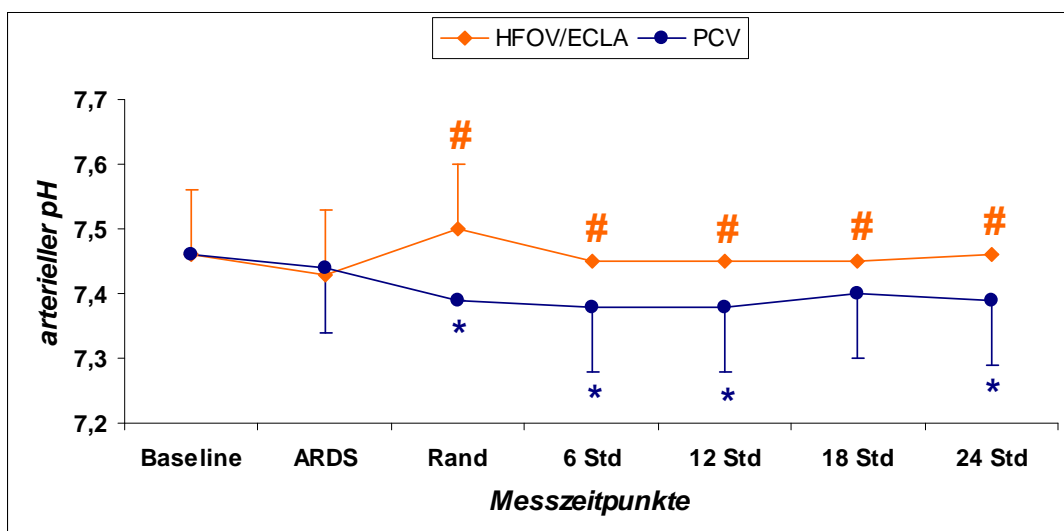


Abb. 8: Arterielle pH-Werte beider Gruppen im Zeitverlauf (MW ± SD);

\* = p<0,05 vs. ARDS, # = p<0,05 vs. PCV

### 3.1.5 Druckverhältnisse

Die Bestimmung der unteren Inflektionspunkte ergab nach Lungenschädigung einen signifikanten Anstieg von  $8\pm 2$  (Baseline) auf  $21\pm 3$  cmH<sub>2</sub>O in der PCV-Gruppe ( $p < 0,05$ ; *Tab. 2*). In der HFOV/ECLA-Gruppe stieg der UIP ebenfalls statistisch signifikant von  $8\pm 2$  auf  $18\pm 2$  cmH<sub>2</sub>O an ( $p < 0,05$ ).

Nach Ablauf des 24 Stunden Versuchszeitraums waren die unteren Inflektionspunkte beider Gruppen weiterhin signifikant höher als zum Zeitpunkt ARDS ( $p < 0,05$ ).

Die HFOV/ECLA-Gruppe erreichte zum Zeitpunkt 24-Stunden signifikant niedrigere untere Inflektionspunkte als die PCV-Gruppe ( $p < 0,05$ ).

Nach der Randomisierung wurden der PEEP in der PCV-Gruppe auf  $22\pm 3$  bzw.  $\pm 2$  entsprechend der unteren Umschlagspunkte eingestellt.

Der mittlere Atemwegsdruck beider Gruppen war zum Zeitpunkt ARDS signifikant höher als zum Zeitpunkt Baseline.

Die PCV-Gruppe bot gegenüber ARDS ab der Randomisierung durchgehend statistisch signifikant höhere Werte ( $p < 0,05$ ; *Abb. 9, Tab. 2*), wohingegen die HFOV/ECLA-Gruppe eine nur tendenzielle Erhöhung zeigte.

Im Gruppenvergleich zeigte sich für den gleichen Zeitraum, dass der mittlere Atemwegsdruck der HFOV/ECLA-Gruppe gegenüber dem der PCV-Gruppe durchwegs statistisch signifikant erniedrigt war ( $p < 0,05$ ; *Abb.9*).

Die Lungenschädigung bewirkte in beiden Gruppen einen signifikanten Anstieg des pulmonalen Spitzendrucks ( $p < 0,05$ ; *Abb. 10, Tab. 2*).

In der PCV-Gruppe stieg der PIP weiter bis auf Werte, die bis zur 24. Stunde allesamt signifikant höher waren als die entsprechenden ARDS-Werte ( $p < 0,05$ ).

In der HFOV/ECLA-Gruppe wiederum sank der PIP gegenüber ARDS statistisch signifikant und blieb auch bis zum Ende des Versuchszeitraums kontinuierlich unter dem Wert nach Lungenschädigung ( $p < 0,05$ ).

Ab dem Zeitpunkt Rand unterschied sich die HFOV/ECLA-Gruppe durchgehend durch niedrigere Spitzendrücke statistisch signifikant von der PCV-Gruppe ( $p < 0,05$ ).

In der PCV-Gruppe entsprachen der intratracheal gemessene mPaw und der PIP stets den Aufzeichnungen am Respirator. Der intrinsic PEEP (PEEP<sub>i</sub>) war in beiden Gruppen zu jedem Zeitpunkt kleiner als 1 cmH<sub>2</sub>O.

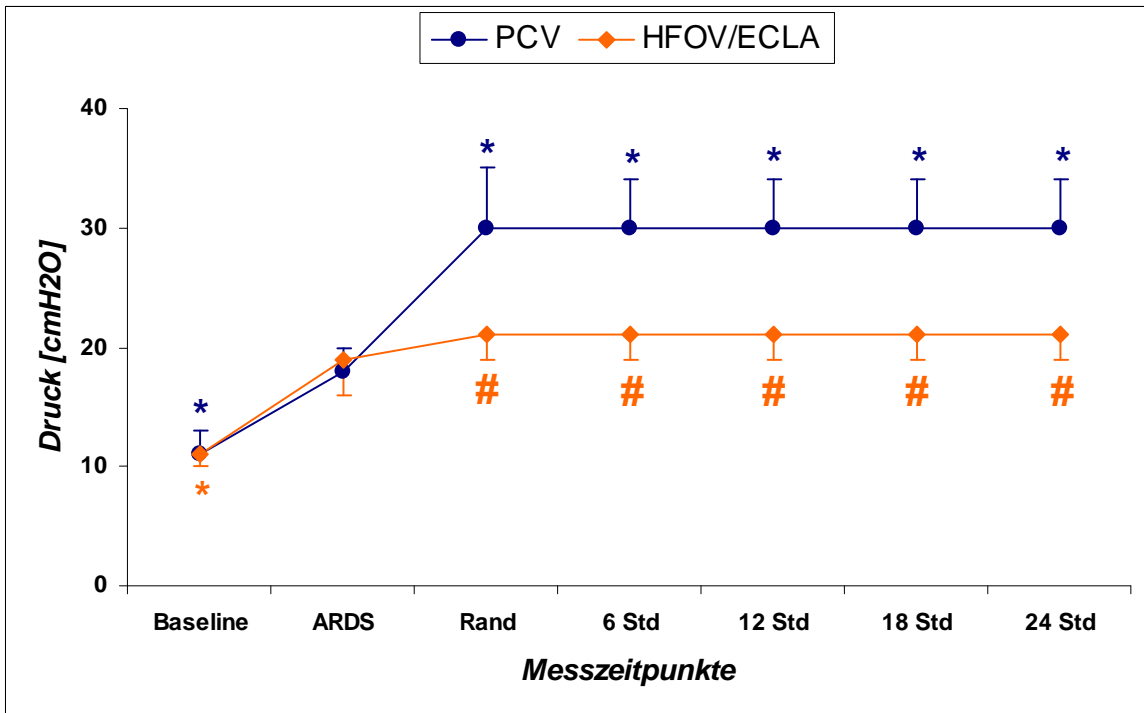


Abb. 9: mPaw beider Gruppen im Zeitverlauf (MW ± SD);  
 \* =  $p < 0,05$  vs. ARDS, # =  $p < 0,05$  vs. PCV

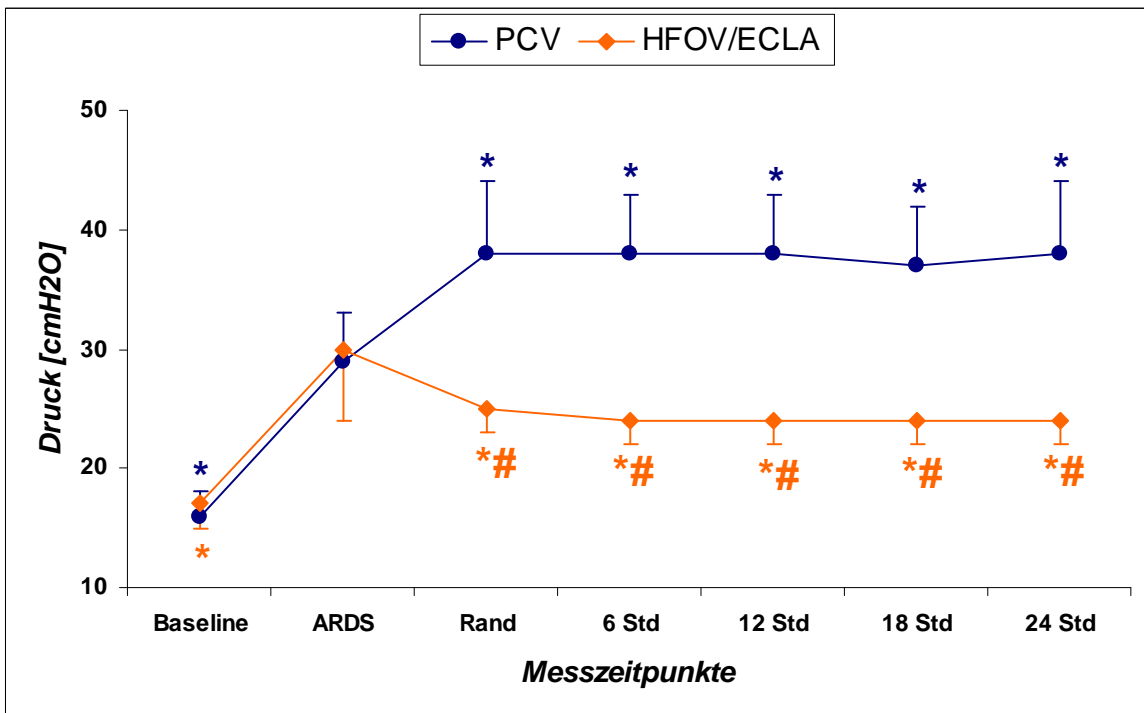


Abb. 10: PIP beider Gruppen im Zeitverlauf (MW ± SD);  
 \* =  $p < 0,05$  vs. ARDS, # =  $p < 0,05$  vs. PCV



### 3.2 Hämodynamik

Hämodynamisch waren alle Tiere unter vergleichbarer kontinuierlicher Volumen- und Noradrenalininfusion stabil (Tab. 3). Der mittlere arterielle Druck konnte zu jederzeit  $\geq 70$  mmHg gehalten werden (Tab. 3). Die Herzfrequenzen der Tiere beider Versuchsgruppen waren ab der 6. Stunde signifikant höher als zum Zeitpunkt ARDS ( $p < 0,05$ ; Tab. 3).

Das Herzzeitvolumen beider Gruppen verschlechterte sich durch die Induktion des Lungenschadens nicht signifikant.

In der PCV-Gruppe nahm das HZV nach Randomisierung gegenüber ARDS statistisch signifikant ab und blieb dann bis zum Ablauf der 24 Stunden auch signifikant erniedrigt ( $p < 0,05$ ; Abb. 11, Tab. 3).

Nach Randomisierung ließ das von der ECLA ausgehende Shuntvolumen das Herzzeitvolumen der HFOV/ECLA-Gruppe tendenziell ansteigen. Ab diesem Zeitpunkt unterschied sich die HFOV/ECLA-Gruppe von der PCV-Gruppe kontinuierlich durch statistisch signifikant größere Herzzeitvolumina ( $p < 0,05$ ).

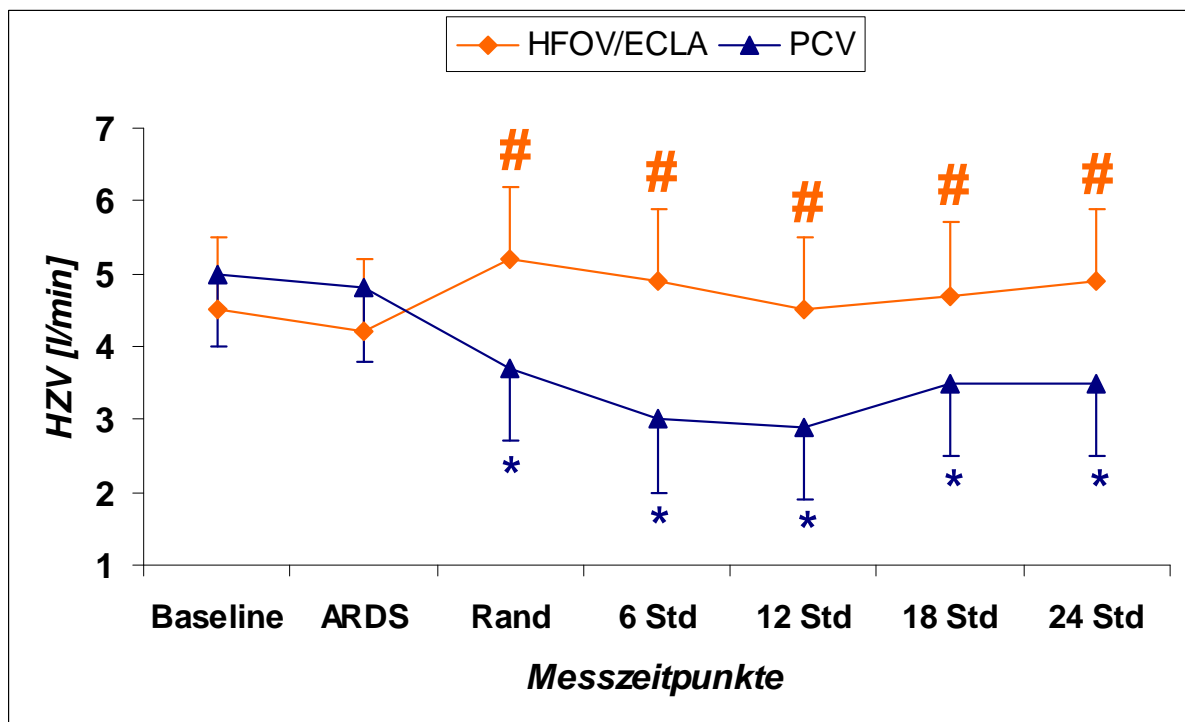


Abb. 11: Herzzeitvolumina beider Gruppen im Zeitverlauf (MW  $\pm$  SD);

\* =  $p < 0,05$  vs. ARDS, # =  $p < 0,05$  vs. PCV

Der zentralvenöse Druck der PCV-Gruppe war ab dem Zeitpunkt Rand gegenüber ARDS stets signifikant erhöht ( $p < 0,05$ ; *Tab. 3*).

Die entsprechenden Werte der HFOV/ELCA-Gruppe lagen ab der 6. Stunde durchgehend statistisch signifikant über dem Wert nach Lungenschädigung ( $p < 0,05$ ). Die HFOV/ECLA-Gruppe bot ab der Randomisierung kontinuierlich signifikant niedrigere ZVD-Werte als die druckkontrollierte Gruppe ( $p < 0,05$ ).

Eine signifikante Steigerung des systemischen Gefäßwiderstandes (SVR) war in der PCV-Gruppe gegenüber ARDS zum Zeitpunkt 6 Stunden zu verzeichnen ( $p < 0,05$ ; *Tab. 3*).

Dahingegen brachte die Interponation der ECLA in der entsprechenden Gruppe tendenziell eine Abnahme des SVR. Eine statistisch signifikante Abnahme des SVR zeigte sich zum Zeitpunkt 24 Stunden ( $p < 0,05$ ).

Zu den Zeitpunkten Rand, 6, 12, und 24 Stunden unterschied sich die HFOV/ECLA-Gruppe statistisch signifikant durch niedrigere systemische Gefäßwiderstände von der PCV-Gruppe ( $p < 0,05$ ).

Die Lungenschädigung mittels repetitiver NaCl-Lavagen erhöhte den pulmonalen Gefäßwiderstand (PVR) und den mittleren pulmonalarteriellen Druck (MPAP) in beiden Gruppen statistisch signifikant ( $p < 0,05$ ; *Tab. 3*).

Sowohl der PVR als auch der MPAP der PCV-Gruppe waren ab der Randomisierung fortan statistisch signifikant gegenüber ARDS erhöht ( $p < 0,05$ ).

In der HFOV/ECLA-Gruppe war der pulmonale Gefäßwiderstand in der 6. und 12. Stunde signifikant höher als zum Zeitpunkt ARDS ( $p < 0,05$ ). Die MPAP-Werte der HFOV/ECLA-Gruppe lagen ab der 6. Stunde fortwährend statistisch signifikant über dem Wert nach Lungenschädigung ( $p < 0,05$ ).

Bezüglich der Parameter PVR und MPAP ergaben sich keinerlei statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Versuchsgruppen.

Der pulmonalkapilläre Verschlussdruck lag in beiden Gruppen während des gesamten Versuchszeitraums stets unter dem kritischen Wert von 18 mmHg (*Tab. 3*). In der PCV-Gruppe war der Wedge-Druck zu den beiden letzten Messzeitpunkten signifikant höher als der entsprechende Druck zum Zeitpunkt ARDS ( $p < 0,05$ ).

### 3.3 ECLA-Parameter

Während des ILA-Betriebes wurden direkt hinter der interponierten Oxygenierungs-Membran stündlich Blutgase abgenommen. Diese zeigten bei einer Sauerstoffzufuhr von zunächst 14 (Rand) und später  $4,9 \pm 1,5$  l O<sub>2</sub>/min (restlicher Versuchszeitraum) P<sub>ECLA</sub>O<sub>2</sub>-Werte von  $625 \pm 37$  bis  $649 \pm 37$  mmHg und P<sub>ECLA</sub>CO<sub>2</sub>-Werte von  $16 \pm 1$  bis  $26 \pm 6$  mmHg (Tab. 3). Der arterio-venöse Blutfluss über die ECLA (ECLA-Fluss) betrug im Mittel  $1,4 \pm 0,1$  l/min. Dies entsprach einem Anteil von  $30 \pm 0$  % des Herzzeitvolumens (ECLA-Shunt) und ergab einen ECLA-Fluss/HZV-Quotienten von  $30 \pm 1,5$  %.

### 3.4 Histopathologie

Die histopathologische Auswertung beider Gruppen bot insgesamt leichte bis moderate Zeichen einer Lungenschädigung (Abb. 12, Tab. 4, Mikrophotographien A und B).

In den dorsal gelegenen Schnitten der PCV-Gruppe waren die ödematösen Veränderungen gegenüber den ventral gelegenen Schnitten signifikant erhöht ( $p < 0,05$ ).

Daneben konnte in den ventralen Lungenabschnitten beider Gruppen eine moderate alveoläre Überblähung nachgewiesen werden. Diese war hier jeweils statistisch signifikant größer als in den entsprechenden dorsalen Abschnitten ( $p < 0,05$ ).

Die HFOV/ECLA-Gruppe bot nach 24 Stunden gegenüber der PCV-Gruppe signifikant niedrigere Entzündungszeichen in den dorsalen Lungenabschnitten ( $p < 0,05$ ).

**Histologischer  
Schädigungsindex**

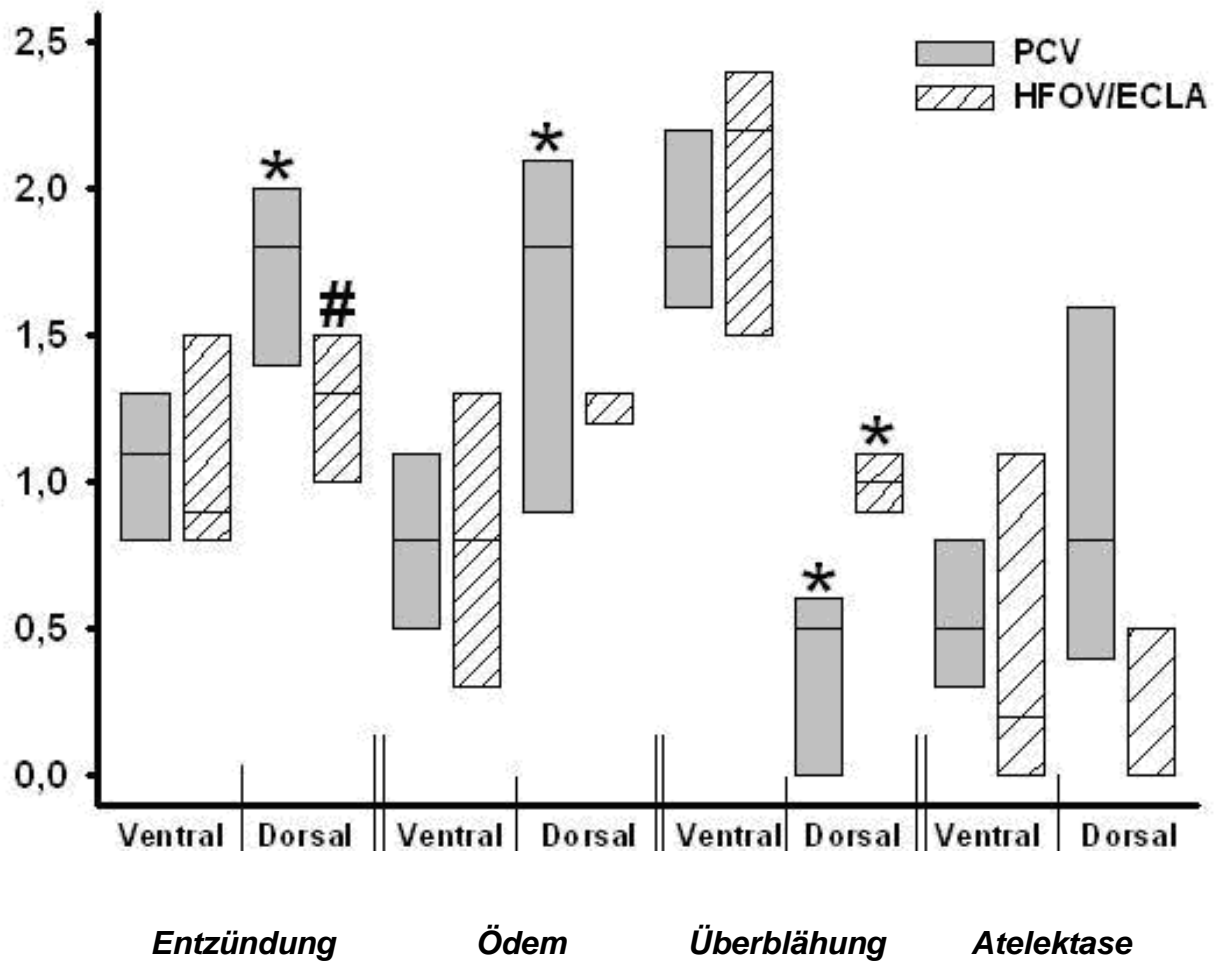
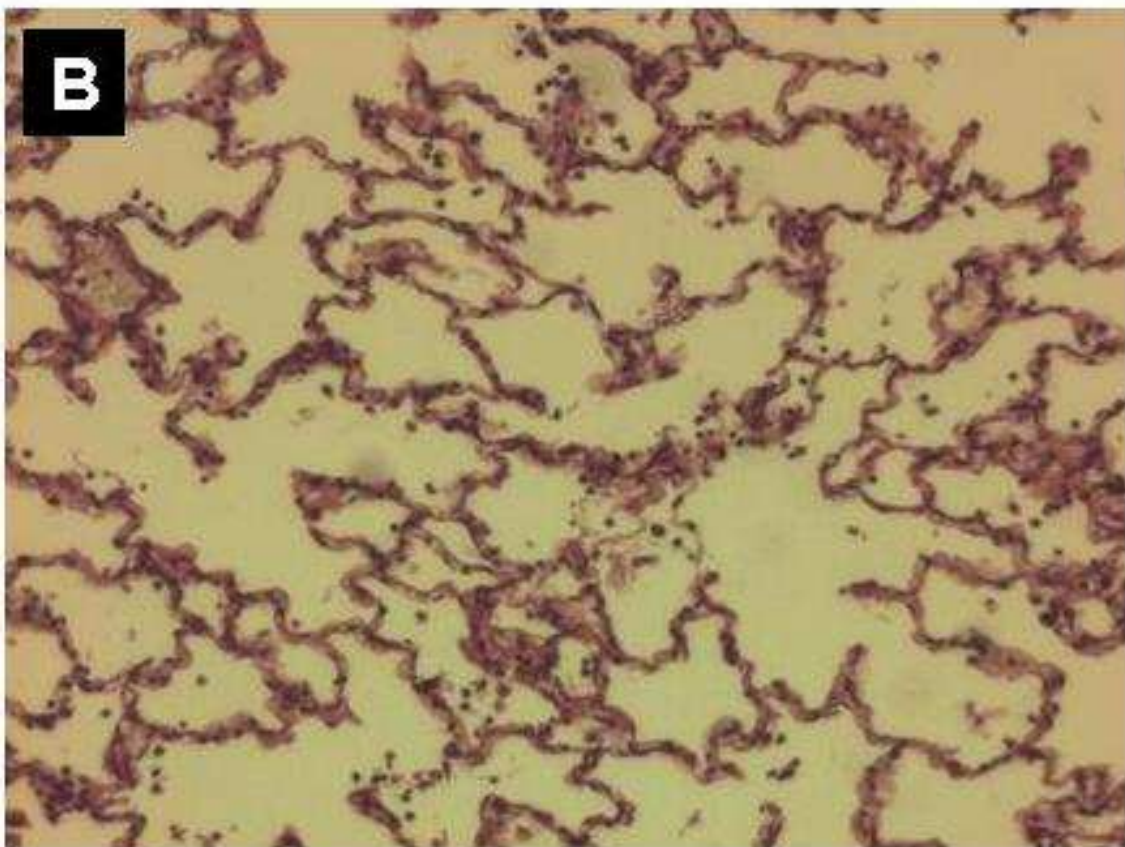
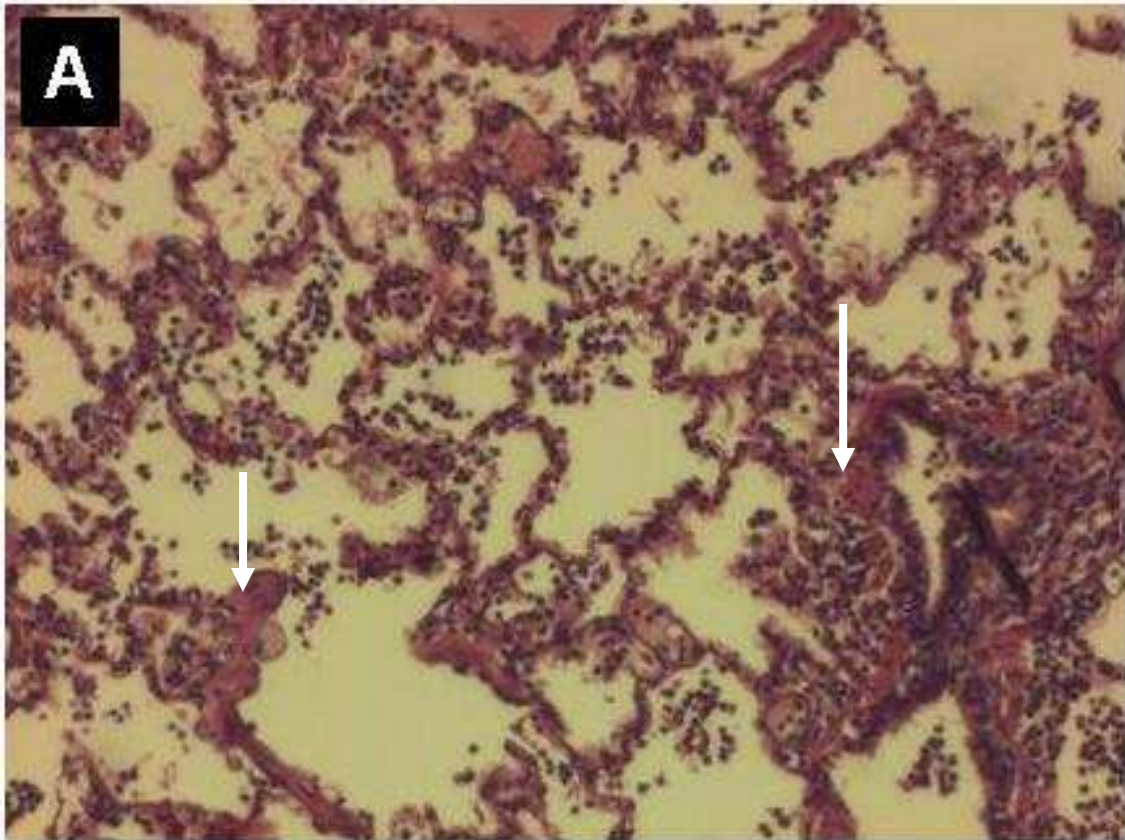


Abb. 12: Schädigungsscores der analysierten histologischen Parameter (Median mit 25 und 75 % Perzentile); # =  $p < 0,05$  vs. PCV; \* =  $p < 0,05$  vs. ventral



*Mikrophotographien A und B: Alveoli der Tiere der PCV- (A) und der HFOV/ECLA-Gruppe (B); Pfeile markieren hyaline Membranen (Haematoxylin-Eosin, 10-fache Vergrößerung)*

### 3.5 Zytokinexpression

Die Analyse der Zytokinexpression im Lungengewebe der Versuchstiere ergab nach Beendigung des 24-Stunden-Zeitraums folgendes Bild (Abb. 13, Tab. 5):

Abgesehen von einer signifikant größeren relativen mRNA-Expression des Tumornekrosefaktors- $\alpha$  in der HFOV/ELCA-Gruppe ( $p < 0,05$ ) ließen sich keine signifikanten Unterschiede der Zytokinexpression zwischen den beiden Gruppen nachweisen. Die Expression von IL-10 im Unterlappen beider Gruppen waren im Vergleich zum Oberlappen signifikant erhöht ( $p < 0,05$ ).

$\Delta C_T =$

**Referenzgen**

**(HPRT) - Zielgen**

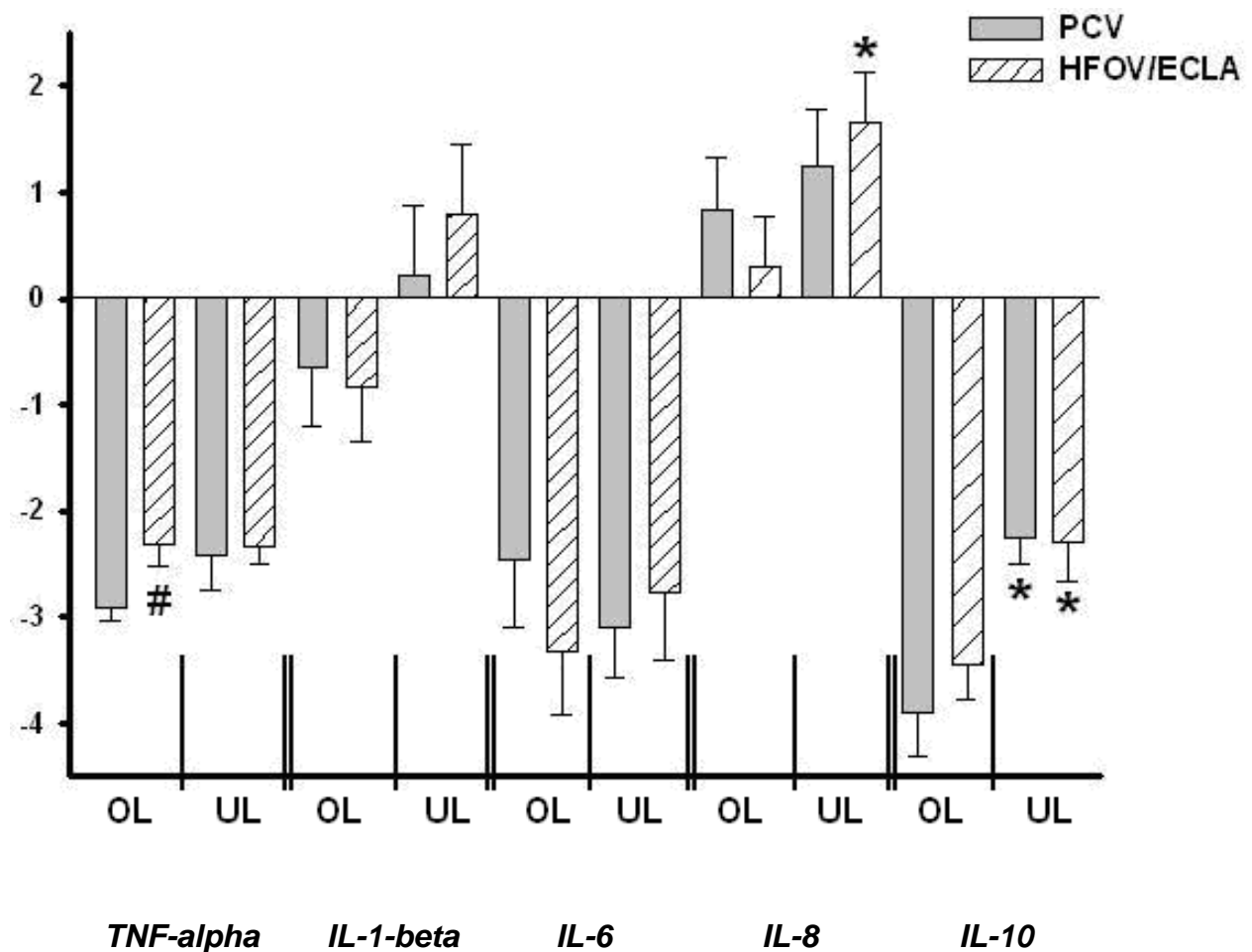


Abb. 13: Relative mRNA-Expression der analysierten Zytokine (MW  $\pm$  SD);

# =  $p < 0,05$  vs. PCV; \* =  $p < 0,05$  vs. OL

## 4. Diskussion

### 4.1 Zentraler Ansatzpunkt „minimiertes Tidalvolumen“

Im Jahr 2007 zeigten Terragni et al., dass auch lungenprotektive Beatmungsstrategien mit 6 ml/kg KG zu zyklischer Überblähung von gesunden Lungenarealen und damit einer weiteren Lungenschädigung führen können [37]. Verantwortlich hierfür sollen Umverteilungsvorgänge des zwar reduzierten, aber weiterhin zu hohen Tidalvolumens auf die verkleinerte Fläche der nicht geschädigten Lunge („Konzept der Baby-Lunge“) sein [101]. Durch diese zusätzliche Lungenschädigung kann sich in der Folge die gesamte pulmonale Entzündungssituation eines ARDS-Patienten potentiell weiter verschlechtern. Weitere Organe können sekundär geschädigt werden, da die Auswirkungen dieses Beatmungstraumas keineswegs nur lokal auf die Lunge begrenzt bleiben.

So erscheint eine weitere Reduktion des Tidalvolumens (< 6 ml/kg KG) in Hinsicht auf das Inflammationsgeschehen durchaus sinnvoll. Applizierte VTs < 6 ml/kg KG sind zudem in der Lage, das Auftreten einer VALI zu verhindern [102]. Obwohl man weiß, dass der zentrale Ansatzpunkt „niedriges VT“ auch die Mortalität des ARDS effektiv zu senken vermag [35], bleibt die optimale Höhe des Tidalvolumens bislang unklar [103].

Genau am Ansatzpunkt „niedriges“ bzw. „minimiertes VT“ setzt nun die HFOV an: Sie macht über eine hoch eingestellte Oszillationsfrequenz sogar eine Minimierung des Tidalvolumens möglich [47]. Fessler et al. konnten zeigen, dass auf diese Weise der Scherstress auf die Alveolen möglichst klein gehalten werden kann [59, 104].

Generell hat die HFOV also das Potential sehr lungenprotektiv zu wirken. Aus diesem Grund wird derzeit bei erwachsenen ARDS-Patienten eine Maximierung der Oszillationsfrequenzen erwogen. Das schwerwiegendste Problem dieser Frequenzmaximierung bleibt nach wie vor die Hyperkapnie und ihre systemischen Auswirkungen [50, 105].

Der potentielle Lösungsansatz der Entkopplung von Oxygenierung und Ventilation wurde erstmal 1978 von Gattinoni et al. beschrieben [106]. Das CO<sub>2</sub> wurde damals mit Hilfe eines pumpengetriebenen extrakorporalen Gasaustauschers eliminiert und eine konventionelle mechanische Beatmung stellte die Oxygenierung sicher. Mit der

Einführung von Membranlungen mit niedrigem Widerstand, die zwischen Femoralarterie und -vene geschaltet wurden, entwickelte sich die Methode der pumpenlosen extrakorporalen CO<sub>2</sub>-Elimination weiter und wurde im Laufe der Zeit immer zuverlässiger [107]. Die CO<sub>2</sub>-Eliminationsleistung ist hierbei mit der von pumpengetriebenen Systemen vergleichbar [108].

Die Verwendung der pumpenlosen extrakorporalen Lungenunterstützung macht es demnach möglich, dass die Beatmungstherapie beim schweren ARDS des Erwachsenen noch lungenprotektiver gestaltet werden kann [108, 109]. Eine Erniedrigung der Tidalvolumina und Beatmungsdrücke, die über die üblichen Grenzen hinaus geht, rückt mit Hilfe der extrakorporalen Lungenunterstützung in der ARDS-Therapie in greifbare Nähe. Die optimale Höhe des zu applizierenden Tidalvolumens in Verbindung mit der ECLA steht jedoch letzten Endes noch nicht fest [74, 108].

Der Einsatz der ECLA bringt nicht ausschließlich Vorteile in Hinsicht auf eine lungenprotektive Beatmung mit sich. Eine Reihe von Nachteilen in Form von Komplikationen (Infektion, Ischämie der unteren Extremität, Blutung, Thrombosierung der eingebrachten Kanülen) werden in der Literatur beschrieben [74].

Die vorliegende Studie untersuchte am Großtier, welche Effekte sich in Bezug auf die Hämodynamik, den Gasaustausch, den histopathologischen und den molekularbiologischen Lungenschaden ergeben, wenn die HFOV mit hohen Frequenzen (12-15 Hz) gefahren und gleichzeitig eine arterio-venöse Lungenunterstützung betrieben wird. Als Kontrolle diente ein konventionelles lungenprotektives Beatmungsschema, d.h. es wurde während des Versuchszeitraums von 24 Stunden druckkontrolliert mit niedrigem Tidalvolumen (6 ml/kg KG) beatmet.

## **4.2 Open-Lung-Konzept als essentieller Bestandteil**

In der HFOV/ECLA-Gruppe unserer Studie ließ sich zwar die Beatmungsfrequenz, nicht jedoch das Tidalvolumen genau einstellen bzw. bestimmen. Die Frequenz wurde hierbei auf hohem Niveau (12-15 Hz) eingestellt, da das vermehrt anfallende CO<sub>2</sub> von der ECLA eliminiert werden sollte. Das resultierende Tidalvolumen kann hierbei mit einiger Sicherheit auf < 1 ml/kg des idealisierten Körpergewichts geschätzt werden [48, 110].



Da die Gefahr der pulmonalen Derekrutierung mit daraus resultierender Einschränkung des Gasaustauschs bei solchen sehr kleinen Tidalvolumina erhöht ist [111], wurde als Konsequenz in beiden Versuchsgruppen der vorliegenden Studie ein Open-Lung-Konzept angewandt. Dieses bestand aus einem initialen Rekrutierungsmanöver und anschließender Einstellung des mPaws bzw. des PEEP 3 cmH<sub>2</sub>O über dem unteren Inflektionspunkt. Diese Einstellungen wurden auch unter der Vorstellung gewählt, dass die Kombination aus erhöhtem PEEP und kleinem Tidalvolumen die pulmonale und systemische Entzündungsreaktion beim ARDS günstig zu beeinflussen vermag [112]. In der Literatur gibt es zudem Anhaltspunkte dafür, dass es sich in Bezug auf die Rekrutierbarkeit der Lunge als effektiv erweist, wenn der mPaw in der Hochfrequenzbeatmung [113] bzw. der PEEP in der druckkontrollierten Beatmung [114] anhand der PV-Kurve eingestellt wird. Solch eine individuelle Justierung des PEEP erscheint hierbei vorteilhafter als eine starre Ausrichtung anhand von PaO<sub>2</sub>- bzw. FiO<sub>2</sub>-Werten [114]. Die HFOV per se trägt insofern zum OLC bei, als dass sie effiziente, verhältnismäßig hohe mittlere Atemwegsdrücke gewährleisten kann. So verhindert sie ein Atelektrauma und sorgt gleichzeitig für eine effiziente Lungenrekrutierung [115, 116].

In unserem Versuch erbrachte die Verwendung des Open-Lung-Konzepts in beiden Gruppen gegenüber der Lungenschädigung eine deutliche und anhaltende Verbesserung der Oxygenierung.

In der HFOV/ECLA-Gruppe wurde dies unter Verwendung der ECLA trotz hoher Frequenzen (bzw. minimierter Tidalvolumina) erreicht, was dem Ergebnis einer vorausgegangenen Studie unserer Arbeitsgruppe entspricht [105].

Dieses Oxygenierungspotential stellte sich zudem bei signifikant niedrigeren mittleren Atemwegs- und Spitzendrücken als in der PCV-Gruppe ein. Dass durch die Hochfrequenzoszillation gegenüber einer konventionellen lungenprotektiven Beatmung eine Verbesserung des Gasaustauschs mit niedrigeren Atemwegsmitteldrücken zu erreichen ist, konnten wir bereits in zwei weiteren Studien verdeutlichen [54, 117].

Ferner wird in der Literatur evident, dass die HFOV auch für sich alleine genommen eine signifikante Verbesserung des Gasaustauschs gegenüber einer konventionellen

Beatmungsstrategie erreichen kann. Dies belegten schon frühe experimentelle und klinische Studien [118, 119, 120].

Die Tatsache, dass in der HFOV/ECLA-Gruppe weitaus niedrigere VTs verwendet wurden, führte dazu, dass diese Gruppe durch das Wegfallen der tidalen Rekrutierung einen signifikant niedrigeren  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Index bot, also mehr inspiratorischen Sauerstoff benötigte.

Eine vorausgegangene Großtierstudie von Dembinski et al. aus dem Jahr 2007, bei der die eine Gruppe eine VT-Reduktion auf 3 ml/kg KG und eine ECLA erhielt und die andere Gruppe herkömmlich lungenprotektiv beatmet wurde (6 ml/kg KG), kam zu vergleichbaren Ergebnissen bezüglich des Ventilations-/Perfusionsverhältnisses [121]. Nebenbefundlich erhöhte hierbei die Reduktion des VT in jener ECLA-Gruppe den pulmonalen Shunt. Eine solche Shunt-Erhöhung ließ sich auch in unserem vorliegenden Versuch nachweisen. Die Oxygenierung der ECLA-Gruppe war bei Dembinski et al. jedoch signifikant schlechter als in der konventionell lungenprotektiv beatmeten Gruppe. Es ist anzunehmen, dass das in dieser Studie verwendete PEEP-Niveau nicht hoch genug gewählt bzw. nicht individuell genug angepasst war, um eine Derekrutierung der Lunge verhindern zu können. Daher war in unserer Studie, in der eine VT-Minimierung bei gleichzeitig suffizienter Oxygenierung erreicht werden sollte, ein RM sowie ein adäquates PEEP-Niveau (3 cmH<sub>2</sub>O oberhalb des UIP der PV-Kurve arretiert) im Zuge des Open-Lung-Konzepts unverzichtbar.

Die signifikante Verbesserung der Oxygenierung in beiden Gruppen machte deutlich, dass der verwendete PEEP bzw. mPaw jeweils hoch genug gewählt war, um eine dauerhafte Lungenrekrutierung zu gewährleisten. Bisher wird in der Literatur bezüglich des mPaws empfohlen, diesen um 3 bis 5 cmH<sub>2</sub>O über dem vergleichbaren PEEP und 6 cmH<sub>2</sub>O über dem UIP der PV-Kurve zu arretieren [122]. Beides erscheint jedoch aufgrund unserer Ergebnisse nicht zwangsläufig nötig. Im Gegensatz zu unserer Untersuchung konnten Foti et al. interessanterweise mit einer Kombination aus RM und anschließender Applikation eines relativ niedrigen PEEP-Niveaus während konventioneller Beatmung ebenfalls eine Verbesserung der Oxygenierung erreichen [123]. Es wurde hierbei angenommen, dass kollabierte Lungenareale leichter durch ein RM wiedereröffnet werden, wenn diese mit niedrigen statt erhöhten PEEP-Niveaus beatmet werden [124, 125].

### **4.3 Positiver Beitrag der extrakorporalen Lungenunterstützung**

Das Oxygenierungspotential der ECLA wird in tierexperimentellen Studien derzeit kontrovers diskutiert.

Eine Publikation von Zick und Mitarbeitern konnte während des ECLA-Betriebes eine signifikante, wenn auch nur geringgradige Verbesserung der Oxygenierung zeigen [126], wohingegen in einer eigenen Studie zu diesem Thema die Oxygenierung durch den Einsatz der ECLA nicht verbessert werden konnte [73]. Zick ließ jedoch im Gegensatz zu unserem Versuch Änderungen des PEEP sowie erneute pulmonale Lavagen zu, so dass die Oxygenierungsverbesserungen zum Teil auch dadurch erklärt werden können.

Die Höhe des Shuntflusses stellt nach bisherigen Erkenntnissen keinen eindeutig ausschlaggebender Faktor für die Oxygenierungsleistung der ECLA dar [74, 127]: Auch während des ECLA-Betriebes mit hohen Shuntflüssen von bis zu 3 l/min kam es in experimentellen und klinischen Studien nur zu einer marginalen Verbesserung der Oxygenierung.

Zusammenfassend kann für unseren Versuch wohl angenommen werden, dass die Oxygenierung der HFOV/ECLA-Gruppe höchstens graduell vom Einsatz der ECLA profitierte. Der genaue Anteil der ECLA an der Oxygenierungsverbesserung bleibt bislang jedoch ungeklärt [76, 128].

Die maximale Atemfrequenz wurde in der PCV-Gruppe auf 40/min begrenzt. So erwarteten wir in dieser Gruppe das Risiko des intrinsic PEEP minimieren zu können. Im Gegenzug kam es in der PCV-Gruppe zu einer diskreten Hyperkapnie. In der HFOV/ECLA-Gruppe hingegen erbrachte die ECLA eine suffiziente CO<sub>2</sub>-Elimination: Es wurde trotz Oszillationsfrequenzen, die deutlich über dem üblicherweise angewandten Frequenzbereich bei adulten ARDS-Patienten lagen [58], Normokapnie erreicht.

Dieses Ergebnis stimmt mit einer ARDS-Großtierstudie unserer Arbeitsgruppe überein, welche die Effekte der HFOV in Bezug auf die CO<sub>2</sub>-Elimination bei unterschiedlichen Oszillationsfrequenzen (3-15 Hz) zum einen ohne die Anwendung und zum anderen unter Zuhilfenahme der ECLA untersuchte [105]: Hierbei konnte bei

Frequenzen von 9 bis 15 Hz Normokapnie nur unter zusätzlicher Verwendung der ECLA erzeugt werden. Ohne deren Einsatz entstand bei solch maximierten Frequenzen stets eine ausgeprägte Hyperkapnie.

Eine andere Studie untersuchte die Effekte verschiedener Tidalvolumina während PCV (Apnoe – 8 ml/kg KG) mit und ohne ECLA auf den pulmonalen Gasaustausch im Großtier ARDS-Modell [129]. Bei einem VT von 0-2 ml/kg, was am ehesten dem vermuteten Tidalvolumen bei hohen Frequenzen während HFOV entspricht [110], kam es während geöffnetem ECLA-Kreislauf lediglich zu einer diskreten Hyperkapnie mit grenzwertig normalen pH-Werten.

Auch das angewandte OLC trug vermutlich durch ein insgesamt erhöhtes Lungenvolumen und die Reduktion des Ventilations-/Perfusionsmissverhältnisses zur Herstellung der Normokapnie in der HFOV/ECLA-Gruppe bei. In klinischen und experimentellen Studien, welche die HFOV ohne Rekrutierungsmanöver (und ohne ECLA) angewendet hatten, konnte nämlich jeweils keine Normokapnie erzielt werden [58, 130].

#### **4.4 Verbesserte Hämodynamik und Druckverhältnisse während HFOV**

Die HFOV/ECLA-Gruppe erreichte in unserem Versuch signifikant niedrigere mittlere Atemwegsdrücken und signifikant größere Herzzeitvolumina als die PCV-Gruppe.

Dieses Ergebnis liegt in der Korrelation zwischen mittlerem Atemwegsdruck und Herzzeitvolumen begründet. Dass die hämodynamischen Veränderungen während Hochfrequenzoszillation vom mittleren Atemwegsdruck abhängen, ergab eine von Nakagawa et al. publizierte ARDS-Studie aus dem Jahr 2007 [131]: So nahm das Herzzeitvolumen ihrer Versuchstiere (Schafe) bei höher eingestellten mPaw-Werten ab. Von diesem Zusammenhang hatte lange zuvor schon die Arbeitsgruppe um Traverse [132, 133] berichtet.

Diese Korrelation ist auch für die druckkontrollierte, konventionelle Beatmungsform gültig. Dies konnten wir in einem Großtier-ARDS-Versuch, welcher unter anderem den Einfluss einer ansteigenden Titration des mittleren Atemwegsdrucks auf die Hämodynamik untersuchte, nachweisen [117]: Hier kam es auch in der konventionell

beatmeten Gruppen mit steigendem mPaw zu einer kontinuierlichen Abnahme des Herzzeitvolumens.

In der vorliegenden Studie waren neben dem mPaw auch der PIP in der HFOV/ECLA-Gruppe gegenüber der PCV-Gruppe erniedrigt. Dieses Ergebnis ist durchaus positiv zu werten, da Hager et al. nachwiesen, dass sich die Mortalität des ARDS indirekt proportional zu der Höhe der Beatmungsspitzen drücke verhält [134]. Gegenwärtig sind die optimalen inspiratorischen Plateaudrücke allerdings noch nicht gefunden.

#### **4.5 Reduktion der histologischen Lungenschädigung als Resultat**

In unserem Versuch waren die histologischen Entzündungszeichen – wenn auch nur in den basalen Lungenanteilen – in der HFOV-Gruppe niedriger als in der PCV-Gruppe.

Die HFOV-Gruppe einer unserer vorausgegangenen Studien hatte ebenfalls niedrigere histologische Inflammationswerte als die niedrigvolumig, lungenprotektiv beatmete Vergleichsgruppe erreicht [54]. Die Oszillationsfrequenz lag bei dieser Studie bei 6 Hz und es wurde kein zusätzliches extrakorporales Lungenunterstützungssystem verwendet.

Meyer et al. untersuchten im Jahr 2006 im Zusammenhang mit der HFOV am Kleintier den Einfluss von unterschiedlichen Frequenzen (in diesem Fall 5 vs. 15 Hz) auf die Entzündungsreaktion [49]. Sie erkannten, dass hohe Frequenzen im Vergleich zu niedrigen in einer geringeren histologischen Infiltration von Neutrophilen resultieren.

Eine Untersuchung von Sedek und Mitarbeitern am Großtier-ARDS-Modell konnte ebenfalls einen Trend hinsichtlich eines verminderten histopathologischen Lungenschadens während HFOV nachweisen [135]. Die Versuchsdauer betrug im Gegensatz zu unserer 24-stündigen Untersuchung nur 4 Stunden. Dies könnte ein wesentlicher Grund für die lediglich tendenzielle Reduktion der VALI darstellen. Es ist anzunehmen, dass der reduzierte alveoläre Scherstress durch die Minimierung des Tidalvolumens während HFOV einige Zeit benötigt, um Unterschiede hinsichtlich der Lungenschädigung gegenüber einer konventionellen lungenprotektiven Beatmung zu bewirken.

Neben der Versuchsdauer sind in unserer Studie mit einiger Sicherheit auch die verminderten Atemwegsmitteldrücke ausschlaggebend für die lungenprotektiven Effekte in der HFOV-Gruppe. Der mPaw war in den meisten experimentellen Studien, die keine Unterschiede bezüglich einer VALI zwischen HFOV- und konventionell beatmeter Gruppe finden konnten, deutlich höher angesetzt [136, 137].

Es ließe sich für unseren Versuch also folgern, dass die HFOV im Allgemeinen und hoch eingestellte Frequenzen im Speziellen positiven Einfluss auf die histologische Entzündungssituation eines ARDS nehmen.

Das verwendete Open-Lung-Konzept erreichte in unserem Versuch, dass histologisch keinerlei Anzeichen für Atelektasen in den basalen Anteilen beider Gruppen gefunden wurden. Es ergaben sich zudem keine Hinweise auf Resorptionsatelektasen. Eben solche sollen nach heutigen Erkenntnissen aufgrund einer erhöhten inspiratorischen Sauerstofffraktion, welche ja bei unserer HFOV/ECLA-Gruppe vorherrschte, entstehen [32]. Daneben zeigte nur die PCV-Gruppe moderate ödematöse Veränderungen in den basalen Anteilen.

Somit scheidet das Atelektrauma als mögliche Ursache für die erhöhte Inflammation der PCV-Gruppe weitestgehend aus. Vermutlich sind in unserem Versuch eher das zyklische Volu- oder Barotrauma für die erhöhte Inflammation in den basalen Lungenabschnitten der PCV-Gruppe verantwortlich, da in dieser Gruppe erheblich höhere Tidalvolumina und Spitzendrücke verwendet wurden als in der HFOV/ELCA-Gruppe.

In beiden Gruppen ließ sich in den apikalen Abschnitten der Lunge eine moderate Überblähung nachweisen. Neuere Daten sprechen dafür, dass eben auch eine Beatmung mit niedrigem Tidalvolumen bei Patienten mit schwerem ARDS zu zyklischer Überblähung von solchen Lungenarealen führen kann, die normalerweise am Ende der Expiration mit Luft gefüllt werden [37]. Unsere vorliegende Studie bestätigt durch die moderate Überblähung in der HFOV/ECLA-Gruppe somit eindeutig diese These.

In der PCV-Gruppe kam das Konzept der permissiven Hyperkapnie zum Zuge. Dieses sollte die Entzündungsreaktion während eines ARDS ja prinzipiell drosseln. Abgesehen davon konnte für Beatmungsstrategien, welche eine permissive

Hyperkapnie beinhalten, eine verminderte Mortalitätsrate von ARDS-Patienten nachgewiesen werden [39].

Die protektiven Eigenschaften in Bezug auf das histologische Schädigungsmuster der Lunge ließen sich in unserem Versuch in der PCV-Gruppe jedoch nicht nachweisen. Generell sollte beim Konzept der permissiven Hyperkapnie bedacht werden, dass es bislang keinen eindeutig sicheren Bereich der Hyperkapnie gibt bzw. es bis heute nicht geklärt ist, welches pH-Niveau als gefährdend anzusehen ist [138]. Hinzu kommt, dass es klinische Situationen gibt (z.B. schwere zerebrale Schädigung, pulmonale Hypertonie), in denen die Hyperkapnie von vornherein nicht zugelassen werden sollte [139].

Neben den histologischen Veränderungen tritt in einer durch mechanische Beatmung geschädigten Lunge aufgrund der sog. „Dekompartimentalisierung“ (Verteilung von Mediatoren aus dem Lungenkompartiment in andere Organsysteme), des Scher-Stresses und der Dehnungsbeanspruchung potentiell eine Hochregulierung der Zytokinproduktion auf [21]. In unserem Versuch konnten wir jedoch bis auf die signifikante Mehrproduktion von TNF- $\alpha$  im Oberlappen der HFOV/ECLA-Gruppe keine Unterschiede zwischen den Gruppen detektieren.

Die Zytokine im Lungengewebe wurden nur zu einem einzigen Zeitpunkt, nämlich nach Beendigung des 24-Stunden-Versuchszeitraums, bestimmt. Es muss angenommen werden, dass dadurch die Messung und die maximale Zytokinproduktion der Lunge zeitlich nicht zusammenfielen.

Zwei vorausgegangene Kleintierstudien überprüften beispielsweise die Produktion von TNF- $\alpha$  zu früheren Messzeitpunkten [140, 141]: Beide ergaben bezüglich dieses Zytokins sowohl nach einer als auch nach vier Stunden eine signifikant größere Expression in der druckkontrollierten Beatmungsgruppe im Vergleich zur HFOV-Beatmungsgruppe. Auch wenn in diesen Fällen die Expression von TNF- $\alpha$  aus der bronchoalveolären Lavageflüssigkeit und nicht aus dem Lungengewebe selbst bestimmt wurde, ist anzunehmen, dass hierbei Messung und tatsächlicher Zeitpunkt der Zytokinexpression zeitlich besser koinzidierten.

Weiterhin kann angenommen werden, dass einerseits der primäre inflammatorische Stimulus, welcher durch das ARDS induzierende Lavage-Manöver gesetzt wurde, zu gering war, um bezüglich einer VALI innerhalb des Versuchszeitraums von 24 Stunden Unterschiede herausfinden zu können. Abgesehen davon rührt im Allgemeinen die Lungengewebsschädigung vermutlich stärker von der Beatmung als vom Lavage-Manöver her [142, 143]. Andererseits erwies sich in diesem Fall auch der inflammatorische Stimulus, der von den beiden Beatmungsstrategien ausging, als zu klein, als dass er sich in unterschiedlichen Zytokinexpressionen widerspiegeln könnte. In einer vorangegangenen Studie unserer Arbeitsgruppe schien jener Beatmungsstimulus groß genug gewesen zu sein, denn hier stellte sich molekularbiologisch eine signifikant verminderte mRNA-Expression von IL-1-beta im Lungengewebe der HFOV beatmeten Tiere ein [54]. Der Versuchsaufbau war damals insofern anders, als der PEEP in der PCV Gruppe nicht anhand der PV-Kurve eingestellt wurde, sondern statisch auf 5 cmH<sub>2</sub>O eingestellt wurde. Außerdem wurde die HFOV nur mit 6 Hz betrieben, eine „protektive“ ECLA wurde nicht verwendet.

#### **4.6 Methodische Überlegungen**

Im Rahmen der dargestellten Untersuchungen fielen methodische Aspekte auf, die sowohl den Versuchsaufbau als auch die Versuchsdurchführung betreffen. Sie sollen hier diskutiert werden und mögliche Alternativen aufgezeigt werden.

Bei dem in unserer Studie verwendeten ARDS-Modell handelte es sich um ein Surfactantdepletionsmodell durch wiederholte Kochsalzlavagen. Dieses ARDS-Modell ist bereits seit längerem etabliert und wird durchaus häufig eingesetzt.

Dennoch wird dieses Modell teilweise kritisiert, da die Stabilität der induzierten Gasaustauschstörung sowie der Einfluss auf die pulmonale Inflammation als eher gering eingeschätzt werden [143]. Eine Modellstabilität ist jedoch gerade im Hinblick auf Langzeituntersuchungen, die den Einfluss verschiedener Beatmungsstrategien beim akuten Lungenversagen untersuchen, essentiell.

Dieses ARDS-Modell beruht auf der Theorie des Alveolarkollapses als ARDS-Auslöser. Genau genommen ist bei erwachsenen ARDS-Patienten der vorherrschend



auslösende Mechanismus jedoch nicht der Mangel an Surfactant, sondern eher die alveoläre Überflutung mit proteinreicher Ödemflüssigkeit aufgrund des sog. „Capillary Leakage“-Syndroms [144].

Eine ausführliche Studie aus dem Jahr 2008 untersuchte die Vor- und Nachteile aller derzeit herstellbaren und angewandten ARDS-Modelle (u.a. die saline Auswaschung; die Verwendung von Ölsäure, LPS, Hyperoxie oder Bleomycin; mechanische Beatmung per se) [142]. Man fand heraus, dass keines der verwendeten Modelle in der Lage ist, das humane ARDS völlig adäquat nachzubilden. Alle Modelle greifen nur eine Struktur, z.B. das Alveolarepithel oder -endothel, an. Beim menschlichen ARDS ist die genaue Zielstruktur der Schädigung aber nach wie vor nicht endgültig geklärt. Das Entscheidende an der Methode der repetitiven salinen Auswaschung sehen die Autoren der Studie darin, dass sie zwar eine Verminderung der Compliance und eine Hypoxämie herstellt, jedoch quasi keine Alveolarepithelzerstörung oder neutrophile Alveolitis induziert. Dazu bedarf es einer weiteren Schädigung, z.B. durch mechanische Beatmung im Anschluss an die Lavage. Den Autoren nach ist die Methode der repetitiven salinen Auswaschung zu favorisieren, wenn in einer Studie wie unserer unterschiedliche Beatmungsformen getestet werden sollen, da die Lungengewebsschädigung vermutlich stärker von der Beatmung als der salinen Auswaschung herrührt.

Letztendlich bleibt aber ungeklärt, welchen exakten Anteil die Beatmung und welchen die saline Auswaschung an der Lungenschädigung hat. Eine frühe Studie, welche sich im Speziellen mit den Auswirkungen von Lavagen am Schwein auseinandersetzte, hatte nämlich sehr wohl destruktive Veränderungen der alveolär-kapillären Membran belegen können [145].

Eine Studie unserer Arbeitsgruppe zum Thema „Surfactantdepletionsmodell“ untersuchte insbesondere die Stabilität des Modells in Bezug auf die Oxygenierungsstörung sowie die Auswirkungen des Modells auf die pulmonale Inflammation [146]. Es konnte erstmals gezeigt werden, dass sich das Surfactantdepletionsmodell sehr gut als Langzeitmodell des akuten Lungenversagens eignet und somit für die Langzeituntersuchung verschiedener Therapiestrategien des Lungenversagens dienen kann.

In einer aktuellen Übersichtsstudie von Wang et al., die experimentelle ARDS-Modelle miteinander verglich, wird das Lavage-Modell empfohlen, sofern es sich um Studien zur Beatmungs- bzw. Surfactanttherapie handelt [143].

Im Ergebnis bleibt festzuhalten, dass in der vorliegenden Studie insgesamt von einem stabilen Lungenversagen im Hinblick auf die Beurteilbarkeit der Interventionseffekte in beiden Versuchsgruppen ausgegangen werden kann.

In unserem Versuch verwendeten wir einen Hochfrequenzoszillator des Typs Sormedics 3100 B. Dieser ist nicht in der Lage, die applizierten VTs direkt zu kontrollieren bzw. zu messen. Folglich können in dieser Studie keine exakten Aussagen bezüglich des VTs in der HFOV/ECLA-Gruppe gemacht werden. Eine im Jahr 2007 erschienene Beobachtungsstudie ergab jedoch für die mit 5 bis 12 Hz betriebene HFOV Tidalvolumina von 0,8 bis 3,3 ml/kg KG [48]. Somit kann mit einiger Sicherheit von einer deutlichen Tidalvolumenreduktion in der HFOV/ECLA-Gruppe ausgegangen werden.

Das Versuchsprotokoll ließ keine Änderungen der Druckamplitude und des Inspirations-Expirationsverhältnissen zu. Diese beiden Parameter waren entsprechend anderer HFOV-Studien und der klinischen Praxis eingestellt worden [58, 133]. Die CO<sub>2</sub>-Elimination hätte aber in der PCV-Gruppe noch dahingehend optimiert werden können, dass man z.B. das Inspirations-Expirationsverhältnis zu Gunsten der Expiration verschiebt. In der HFOV/ECLA-Gruppe hätte man eventuell aufgrund der sehr effizienten CO<sub>2</sub>-Elimination durch die ECLA die Druckamplitude (und damit das applizierte VT und den Scherstress) reduzieren können.

Der PEEP bzw. mPaw wurde in beiden Gruppen identisch 3 cmH<sub>2</sub>O über dem UIP, der anhand der PV-Kurve bestimmt wurde, arretiert. Die Ermittlung und Einstellung eines adäquaten PEEP-Niveaus zur optimalen Lungenrekrutierung gestaltet sich jedoch höchstwahrscheinlich komplexer und wird gegenwärtig in der Literatur kontrovers diskutiert.

Abgesehen von der Ermittlung des PEEP-Niveaus anhand der PV-Kurve kann der optimale PEEP noch durch die Anwendung eines aufsteigenden oder aber besser eines absteigenden „PEEP-Trials“ ermittelt werden [147]. Hierbei ist anzumerken, dass beide Methoden die regionalen Unterschiede der Lunge bezüglich atemmechanischen Verhältnissen (z.B. Lungen-Elastance) nicht differenzieren können. So erscheinen neuere Verfahren zur Überwachung der regionalen Funktionen

der Lunge sowie eine individuelle Optimierung der alveolären Rekrutierung unter Berücksichtigung dieser regionalen Effekte notwendig [148, 149, 150].

Die Rekrutierungsmanöver wurden in unserer Studie im Zuge des Open-Lung-Konzepts als „Sustained Inflation“ [60] mit 50 cmH<sub>2</sub>O über 60s durchgeführt. Ein alveoläres RM wird generell von der Größe des Rekrutierungsdruckes und der Dauer des applizierten Druckes determiniert. Scott et al. empfehlen im Allgemeinen eine sehr sorgfältige Wahl dieser beiden Parameter [151]. Denn augenblicklich besteht noch kein Konsens darüber, in welcher Höhe eine alveoläre Rekrutierung in dieser Form angestrebt werden soll. Das Potenzial für eine Rekrutierung gestaltet sich zudem nach Putensen et al. bei jedem Patienten individuell [150].

Amato et al. konnten bereits 1998 zeigen, dass die Kombination eines erhöhten PEEP mit kleinen Tidalvolumen das Patientenoutcome bei ARDS-Patienten günstig beeinflussen kann [152]. In neueren Publikationen zu diesem Thema konnte jedoch für hohe PEEP-Werte und andere Methoden zur alveolären Rekrutierung bislang generell kein eindeutiger Vorteil hinsichtlich einer geringeren Letalität nachwiesen werden [150, 153].

## 5. Zusammenfassung

Dem ARDS liegen eine schwere Hypoxämie mit hohem intrapulmonalem Shuntvolumen, eine pulmonale Hypertonie und eine komplexes Inflammationsgeschehen zugrunde. Auch wenn durch die Einführung lungenprotektiver Beatmungsstrategien mit reduziertem Tidalvolumen die Mortalität des ARDS gesenkt werden konnte, ist ein letaler Ausgang der Erkrankung nach wie vor häufig.

Aktuelle Therapieansätze mittels lungenprotektiver druckkontrollierter Beatmung wurden in dieser 24-Stunden-Großtierstudie mit der Hochfrequenz-Oszillations-Ventilation bei 12-15 Hz in Verbindung mit einem pumpenlosen, extrakorporalen Lungenunterstützungssystem verglichen. In zwei Versuchsgruppen wurde untersucht, welche Effekte sich jeweils in Bezug auf die Hämodynamik, den Gasaustausch, den histopathologischen und den inflammatorischen Lungenschaden ergeben.

Hierzu wurde 16 adulten Pietrain-Schweinen ein Lungenversagen mittels repetitiver bronchoalveolärer Lavage induziert. Die Tiere wurden randomisiert der HFOV/ELCA- oder der PCV-Gruppe zugeteilt. Nach Erreichen eines konstanten  $\text{PaO}_2$  und  $\text{PaCO}_2$  erfolgten jeweils im Rahmen eines Open-Lung-Konzepts ein gruppenspezifisches Rekrutierungsmanöver und die Einstellung des PEEP bzw. des  $\text{mPaw}$  3  $\text{cmH}_2\text{O}$  über dem unteren Inflektionspunkt. Nach Bestimmung der Baseline- und ARDS-Werte der Blutgase, Beatmungs- und Kreislaufparameter wurden von nun an stündlich Messungen durchgeführt. Der Versuchszeitraum betrug für beide Gruppen 24 Stunden.

Während des gesamten Versuchs war es unter Zuhilfenahme der Open-Lung-Strategie das Ziel, zum einen eine ausreichende Oxygenierung der Tiere und zum anderen Normokapnie zu gewährleisten. Um dies zu erreichen wurden bei beiden Gruppen genaue Modifikationen der Beatmungsparameter festgelegt. Zur histologischen und molekulargenetischen Aufarbeitung wurden beide Lungenflügel nach Versuchsende entnommen.

In beiden Gruppen kam es während des 24-stündigen Versuchszeitraums zu einer signifikanten Verbesserung des Gasaustauschs. In der HFOV-Gruppe war gegenüber der PCV-Gruppe der PaCO<sub>2</sub> sofort nach dem Start der ECLA signifikant erniedrigt. Der mPaw und der PIP waren in der HFOV-Gruppe des Weiteren signifikant vermindert. Histopathologisch zeigte sich eine signifikante Erniedrigung der Entzündungsreaktion in den basalen Anteilen der HFOV-Gruppe. Abgesehen von einer signifikant größeren relativen mRNA-Expression von TNF- $\alpha$  in der HFOV-Gruppe ließen sich keine signifikanten Unterschiede der Zytokinexpression zwischen den beiden Gruppen nachweisen.

Wir konnten mit unserer Großtier-ARDS-Studie zeigen, dass die Kombination einer mit 12-15 Hz betriebenen HFOV und einer ECLA die histologische Inflammation stärker reduziert als die konventionelle lungenprotektive Beatmung. Die protektiven Eigenschaften der Hyperkapnie in Bezug auf das histologische Schädigungsmuster der Lunge ließen sich in unserem Versuch in der PCV-Gruppe nicht nachweisen.

Der Einsatz der ECLA erzeugte trotz maximierten Frequenzen in der HFOV-Gruppe durch eine hocheffiziente CO<sub>2</sub>-Elimination Normokapnie ohne negative Einflüsse auf die Ventilation. Die ECLA macht sozusagen das volle Ausmaß der lungenprotektiven Eigenschaften der HFOV erst möglich, da nur mit ihrer Hilfe die Oszillationsfrequenzen während HFOV ohne negative Auswirkungen auf den gesamten Organismus maximiert werden können. Damit stellt sie eindeutig eine Therapieoption in der Behandlung des adulten ARDS-Patienten dar, denn die Beatmungsparameter können durch die Verwendung der ECLA erheblich im Sinne einer Lungenprotektion verändert werden. Ein wesentlicher Einfluss auf die Oxygenierung ist durch die ECLA offenbar nicht zu bewerkstelligen.

Beiden Beatmungstechniken kommt nach unserer Studie ein Open-Lung-Konzept, welches eine alveoläre Rekrutierung beinhaltet, zu Gute. Eine adäquate Lungenrekrutierung bzw. eine Beatmungseinstellung im Sinne eines Open-Lung-Konzepts scheint ein wesentlicher Faktor zur Oxygenierungsverbesserung während des ECLA-Betriebes bzw. während maximierten Frequenzen unter HFOV zu sein.

Negative Einflüsse auf die Hämodynamik ließen sich insgesamt in der HFOV/ECLA-Gruppe nicht detektieren. Jedoch wurde deutlich, dass das HFO-Verfahren aufgrund ungenügender tidaler Rekrutierung zu einem erniedrigtem PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>-Index und einer erhöhten FiO<sub>2</sub> führt.

Die frühzeitige klinische Implementierung der Strategien zur Reduktion der Invasivität der Beatmung bei ARDS-Patienten mittels HFOV und ECLA sollten durchaus vorangetrieben werden, gerade wenn zur Sicherstellung eines adäquaten Gasaustauschs eine Steigerung des Tidalvolumens  $> 6$  ml/kg oder Erhöhung des Plateaudrucks  $> 30 - 35$  cmH<sub>2</sub>O notwendig wird.

Daraus könnte sich eine weitere Verbesserung des Outcomes bei ARDS-Patienten ergeben, denn die klinische Datenlage zeigt eine eindeutige Korrelation zwischen der Mortalität und den angewendeten Plateaudrücken.

## 6. Anhang

Parameter	Gruppen	Baseline	ARDS	Rand	6 Std	12 Std	18 Std	24 Std
<b>FiO<sub>2</sub></b>	PCV	1+/-0	1+/-0	1+/-0	0,3+/-0,1 *	0,3+/-0 *	0,3+/-0 *	0,3+/-0,1 *
	HFOV/ ECLA	1+/-0	1+/-0	1+/-0	0,5+/-0,1 *#	0,4+/-0,1 *#	0,4+/-0,1 *#	0,4+/-0,1 #
<b>AF/min</b>	PCV	8+/-2	12+/-0	30+/-0 *	35+/-6 *	37+/-5 *	36+/-3 *	37+/-3 *
	HFOV/ ECLA	8+/-1	12+/-0	720+/-0 *#	720+/-0 *#	743+/-64 *#	743+/-64 *#	743+/-64 *#
<b>PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>- Index</b>	PCV	569+/-48 *	41+/-14	283+/-190 *	354+/-60 *	371+/-65 *	360+/-72 *	345+/-56 *
	HFOV/ ECLA	573+/-39 *	50+/-20	112+/-69 *#	262+/-80 *#	263+/-67 *#	253+/-60 *#	276+/-90 *#
<b>SgvO<sub>2</sub> (%)</b>	PCV	84+/-5 *	43+/-19	71+/-10 *	60+/-11 *	58+/-12 *	62+/-10 *	62+/-11 *
	HFOV/ ECLA	84+/-5 *	48+/-21	77+/-11 *	78+/-6 *#	75+/-5 *#	75+/-9* #	73+/-13 *
<b>PaCO<sub>2</sub> (mmHg)</b>	PCV	39+/-2	40+/-7	44+/-4 *	46+/-5 *	47+/-8 *	49+/-9 *	49+/-10 *
	HFOV/ ECLA	38+/-3	40+/-6	31+/-4 #	37+/-3 #	39+/-3 #	40+/-4 #	39+/-2 #
<b>pH</b>	PCV	7,46+/-0	7,44+/- 0,1	7,39+/-0 *	7,38+/-0,1 *	7,38+/-0,1 *	7,4+/-0,1	7,39+/-0,1 *
	HFOV/ ECLA	7,46+/-0,1	7,43+/- 0,1	7,5+/-0,1 #	7,45+/-0 #	7,45+/-0 #	7,45+/-0 #	7,46+/-0 #
<b>UIP (cmH<sub>2</sub>O)</b>	PCV	8+/-2 *	21+/-3					25+/-5 *

	HFOV/ ECLA	8+/-2 *	18+/-2					22+/-2 * <sup>#</sup>
<b>PEEP (cmH<sub>2</sub>O)</b>	PCV	5+/-0	5+/-0	22+/-3 *	22+/-3 *	22+/-3 *	22+/-3 *	22+/-2 *
	PCV	11+/-2*	18+/-2	30+/-5*	30+/-4*	30+/-4*	30+/-4*	30+/-4*
<b>mPaw (cmH<sub>2</sub>O)</b>	HFOV/ ECLA	11+/-1*	19+/-3	21+/-2 <sup>#</sup>	21+/-2 <sup>#</sup>	21+/-2 <sup>#</sup>	21+/-2 <sup>#</sup>	21+/-2 <sup>#</sup>
	PCV	16+/-2 *	29+/-4	38+/-6 *	38+/-5 *	38+/-5 *	37+/-5 *	38+/-6 *
<b>PIP (cmH<sub>2</sub>O)</b>	HFOV/ ECLA	17+/-2 *	30+/-6	25+/-2 * <sup>#</sup>	24+/-2 * <sup>#</sup>	24+/-2 * <sup>#</sup>	24+/-2 * <sup>#</sup>	24+/-2 * <sup>#</sup>

Tab. 2: Gasaustausch-, respiratorische-, ECLA- und HFOV-Parameter zu den jeweiligen Versuchszeitpunkten (MW ± SD); \* = p<0.05 vs. ARDS; # = p<0.05 vs. PCV

Parameter	Gruppen	Baseline	ARDS	Rand	6 Std	12 Std	18 Std	24 Std
<b>Norad (µg/min)</b>	PCV	0+/-0	2+/-2	5+/-5	6+/-8	7+/-7	12+/-11 *	14+/-13 *
	HFOV/ ECLA	0+/-0	4+/-5	5+/-5	5+/-5	4+/-5	8+/-7	11+/-11 *
<b>MAP (mmHg)</b>	PCV	93+/-8 *	85+/-11	90+/-13	79+/-5	74+/-12 *	73+/-6 *	75+/-8 *
	HFOV/ ECLA	85+/-13	80+/-9	83+/-11	83+/-7	73+/-7	72+/-8	73+/-7
<b>HF/min</b>	PCV	70+/-18	72+/-20	69+/-24	100+/-28 *	102+/-23 *	94+/-9 *	91+/-8 *
	HFOV/ ECLA	63+/-10	60+/-14	68+/-11	101+/-14 *	111+/-22 *	102+/-8 *	98+/-14 *
<b>HZV (l/min)</b>	PCV	5+/-1	4,8+/-1	3,7+/-1 *	3+/-1 *	2,9+/-1 *	3,5+/-1 *	3,5+/-1 *
	HFOV/ ECLA	4,5+/-1	4,2+/-1	5,2+/-1 <sup>#</sup>	4,9+/-1 <sup>#</sup>	4,5+/-1 <sup>#</sup>	4,7+/-1 <sup>#</sup>	4,9+/-1 <sup>#</sup>
<b>ZVD (mmHg)</b>	PCV	7+/-2	8+/-3	13+/-2 *	13+/-3 *	14+/-3 *	16+/-2 *	16+/-3 *



	HFOV/ ECLA	6+/-2	8+/-1	9+/-3 #	10+/-3 *#	11+/-2 *#	11+/-2 *#	12+/-2 *#
<b>SVR</b> (dyne·sec/ cm <sup>5</sup> )	PCV	1478+/-421	1349+/-383	1718+/-457	1846+/-522 *	1718+/-485	1366+/-318	1455+/-470
	HFOV/ ECLA	1427+/-411	1465+/-284	1151+/-186 #	1255+/-282 #	1131+/-192 #	1047+/-210	1019+/-260 *#
<b>PVR</b> (dyne·sec/ cm <sup>5</sup> )	PCV	111+/-34 *	170+/-72	286+/-127 *	445+/-78 *	461+/-113 *	324+/-85 *	334+/-109 *
	HFOV/ ECLA	125+/-44 *	224+/-91	172+/-50	409+/-75 *	434+/-80 *	322+/-35	305+/-66
<b>MPAP</b> (mmHg)	PCV	17+/-3 *	22+/-3	27+/-3 *	31+/-5 *	33+/-5 *	32+/-5 *	32+/-5 *
	HFOV/ ECLA	16+/-3 *	23+/-5	23+/-3	33+/-5 *	35+/-5 *	31+/-5 *	31+/-3 *
<b>PCWP</b> (mmHg)	PCV	10+/-3	11+/-4	14+/-1	13+/-3	14+/-2	15+/-2 *	15+/-3 *
	HFOV/ ECLA	9+/-3	11+/-2	12+/-3	11+/-3	12+/-3	13+/-4	13+/-4
<b>P<sub>ECLA</sub>O<sub>2</sub></b> (mmHg)	HFOV/ ECLA			643+/-26	640+/-20	632+/-56	625+/-37	649+/-37
<b>P<sub>ECLA</sub>CO<sub>2</sub></b> (mmHg)	HFOV/ ECLA			16+/-1	26+/-6	24+/-3	25+/-8	24+/-7
<b>O<sub>2</sub>-Zufuhr</b> (l/min)	HFOV/ ECLA			14+/-0	4+/-1	4+/-1	5+/-3	7+/-4
<b>ECLA-Fluss</b> (l/min)	HFOV/ ECLA			1,5+/-0,1	1,5+/-0,2	1,4+/-0,1	1,4+/-0,2	1,4+/-0,2
<b>ECLA-Fluss/HZV-Ratio</b> (%)	HFOV/ ECLA			30+/-0	32+/-5	32+/-4	29+/-4	29+/-6

Tab. 3: Hämodynamische sowie ECLA-Parameter zu den jeweiligen Versuchszeitpunkten (MW ± SD);

\*= p<0.05 vs. ARDS; # = p<0.05 vs. PCV

Ventrale Lungenabschnitte	PCV	ECLA
Entzündung	1,1 (0,8-1,3)	0,9 (0,8-1,5)
Ödem	0,8 (0,5-1,1)	0,8 (0,3-1,3)
Überblähung	1,8 (1,6-2,1)	2,2 (1,5-2,4)
Atelektase	0,5 (0,3-0,8)	0,2 (0-1,1)

Dorsale Lungenabschnitte	PCV	ECLA
Entzündung	1,8 (1,4-2)*	1,3 (1-1,5)#
Ödem	1,8 (0,9-2,1)*	1,3 (1,2-1,3)
Überblähung	0,5 (0-0,6)*	1 (0,9-1,1)*
Atelektase	0,8 (0,4-1,6)	0,5 (0-0,5)

Tab. 4: Schädigungswerte beider Gruppen für ventrale und dorsale Lungenabschnitte (Median mit 25 und 75 % Perzentile); # =  $p < 0,05$  vs. PCV, \* =  $p < 0,05$  vs. entsprechendem ventralem Lungenabschnitt

Zytokin	Gruppen	mRNA-Expression
TNF $\alpha$ OL	PCV	-2,91 $\pm$ 0,13
	HFOV/ECLA	-2,32 $\pm$ 0,2#
TNF $\alpha$ UL	PCV	-2,41 $\pm$ 0,34
	HFOV/ECLA	-2,34 $\pm$ 0,17
TNF $\alpha$ gesamt	PCV	-2,66 $\pm$ 0,2
	HFOV/ECLA	-2,33 $\pm$ 0,15
IL1 OL	PCV	-0,65 $\pm$ 0,56
	HFOV/ECLA	-0,84 $\pm$ 0,51

<b>IL1 UL</b>	PCV	0,22+/-0,66
	HFOV/ECLA	0,8+/-0,64
<b>IL 1 gesamt</b>	PCV	-0,22+/-0,45
	HFOV/ECLA	-0,02+/-0,54
<b>IL 6 OL</b>	PCV	-2,45+/-0,64
	HFOV/ECLA	-3,33+/-0,58
<b>IL 6 UL</b>	PCV	-3,09+/-0,47
	HFOV/ECLA	-2,77+/-0,64
<b>IL 6 gesamt</b>	PCV	-2,77+/-0,44
	HFOV/ECLA	-3,05+/-0,56
<b>IL 8 OL</b>	PCV	0,84+/-0,48
	HFOV/ECLA	0,29+/-0,49
<b>IL 8 UL</b>	PCV	1,24+/-0,54
	HFOV/ECLA	1,65+/-0,47*
<b>IL 8 gesamt</b>	PCV	1,04+/-0,47
	HFOV/ECLA	0,97+/-0,46
<b>IL 10 OL</b>	PCV	-3,9+/-0,41
	HFOV/ECLA	-3,44+/-0,33
<b>IL 10 UL</b>	PCV	-2,26+/-0,25*
	HFOV/ECLA	-2,3+/-0,36*
<b>IL 10 gesamt</b>	PCV	-3,08+/-0,29
	HFOV/ECLA	-2,87+/-0,33

Tab. 5: Relative mRNA-Expression der analysierten Zytokine (MW  $\pm$  SD);

# =  $p < 0,05$  vs. PCV; \* =  $p < 0,05$  vs. OL

## 7. Literaturverzeichnis

1. **Ashbaugh DG**, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE, *Acute respiratory distress in adults*. Lancet, 1967. 2: 319-323
2. **Slogett AT**, *Memorandum of the treatment of injuries in war*. Harrison and Sons, 1915. 115-122
3. **Montgomery AB**, *Early description of ARDS*. Chest, 1991. 99: 261-262
4. **Petty TL**, Ashbaugh DG, *The adult respiratory distress syndrome*. Chest, 1971. 60: 233-239
5. **Bernard GR**, et al., *The Consensus Committee Report of the American-European consensus conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes and clinical trial coordinations*. Int Care Med, 1994. 20: 225-232
6. **Lewandowski K**, *Epidemiologie und Pathophysiologie des akuten Lungenversagens*. Intensivmed, 2001. 38: 426-436
7. **Pelosi P**, D'Onofrio D, Chiumello D, Paolo S, Chiara G, Capelozzi VL, Barbas CS, Chiaranda M, Gattinoni L, *Pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome are different*. Eur Resp J, 2003. 42: 48-56
8. **Hudson LD**, et al., *Clinical risks for development of the acute respiratory distress syndrome*. Am Rev Respir Crit Care Med, 1995. 151: 293-301
9. **Sachdeva RC**, Guntupalli KK, *Adult respiratory distress syndrome*. Crit Care Clin, 1997. 13: 503-521
10. **Bhatia M**, Moochhala S, *Role of inflammatory mediators in the pathophysiology of acute respiratory distress syndrome*. J Pathol, 2004. 202(2): 145-156

11. **Dreyfuss D**, Saumon G, *Ventilator-induced lung injury: lessons from experimental studies*. Am J Respir Crit Care Med, 1998. 157(1): 294-323
12. **Pugin J**, Verghese G, Widmer M-C, Matthay MA, *The alveolar space is the site of intense inflammatory and profibrotic reactions in the early phase of acute respiratory distress syndrome*. Crit Care Med, 1999. 27: 304-312
13. **Ware MD**, et al., *The acute respiratory distress syndrome*. N Engl J Med, 2000. 342: 1334-1349
14. **Fishman AP**, *Hypoxia on the pulmonary circulation. How and where it acts*. Circ Res, 1976. 38: 221-231
15. **Sibbald WJ**, Driedger AA, et al., *Biventricular function in severe acute respiratory failure*. Chest, 1983. 84: 126-134
16. **Zapol WM**, Snider MT, *Pulmonary hypertension in severe acute respiratory failure*. N Eng J Med, 1977. 296: 476-480
17. **Armstrong L**, Millar AB, *Relative production of tumour necrosis factor alpha and interleukin 10 in adult respiratory distress syndrome*. Thorax, 1997. 52(5): 442-446
18. **Pugin J**, Ricou B, Steinberg KP, Suter PM, Martin TR, *Proinflammatory activity in bronchoalveolar lavage fluids from patients with ARDS, a prominent role for interleukin-1*. Am J Resp Crit Care, 1996. 153: 1850-1856
19. **Frank JA**, Pittet JF, Wray C et al., *Protection from experimental ventilator-induced acute lung injury by IL1 receptor blockade*. Thorax, 2008. 63: 147-153
20. **Halbertsma FJJ**, Vaneker M, Scheffer GJ, van der Hoeven JG, *Cytokines and biotrauma in ventilator-induced lung injury: a critical review of the literature*. Neth J Med, 2005. 63(10): 382-292

21. **Uhlig S**, Ranieri M, Slutsky AS, *Biotrauma hypothesis of ventilator-induced lung injury*. Am J Respir Crit Care Med, 2004. 169: 314-315
22. **Lewandowski K**, et al., *Incidence, severity, and mortality of acute respiratory failure in Berlin, Germany*. Am J Respir Crit Care Med, 1995. 151: 1121-1125
23. **Zambon M**, Vincent JL, *Mortality rates for patients with ALI/ARDS have decreased over time*. Chest, 2008. 133(5): 1120-1127
24. **Rivers EP**, *Early goal-directed therapy in severe sepsis and septic shock: converting science to reality*. Chest, 2006. 129: 217-218
25. **Artigas A**, Bernard GR, Carlet J, Dreyfuss D, Gattinoni L, Hudson L, Lamy M, Marini JJ, Matthay MA, Pinsky MR, Spragg R, Suter PM, *The American-European Consensus Conference on ARDS, part 2. Ventilatory, pharmacologic, supportive therapy, study design strategies and issues related to recovery and remodelling*. Int Care Med, 1998. 24(4): 378-398
26. **The National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network**, *Comparison of two fluid-management strategies in Acute Lung Injury*. N Engl J Med, 2006. 354: 2564-2575
27. **Morris AH**, et al., *Adult respiratory distress syndrome and new modes of mechanical ventilation: reducing the complications of high volume and high pressure*. New Horiz, 1994. 2(1): 19-33
28. **Uhlig S**, Frerichs I, *Lung protective ventilation – pathophysiology and diagnostics*. Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther, 2008. 43(6): 438-445
29. **Dreyfuss D**, Soler P, Basset G, Saumon G, *High inflation pressure pulmonary edema. Respective effects of high airway pressure, high tidal volume and high positive end-expiratory pressure*. Am Rev Respir Dis, 1988. 137: 1159-1164

30. **Kolobow T**, Moretti MP, et al., *Severe impairment in lung function induced by high peak airway pressure during mechanical ventilation. An experimental study.* Am Rev Resp Dis, 1987. 135: 312-315
31. **Russell J**, Slutsky A, Lemaire F, Ramsay G, Mancebo J, Richard C, *International consensus conferences in intensive care medicine: ventilator-associated lung injury in ARDS.* Int Care Med, 1999. 25:1444–1452
32. **Capellier G**, Maupoil V, Boussat S, Laurent E, Neidhardt A, *Oxygen toxicity and tolerance.* Minerva Anesthesiol, 1999. 65: 388-392
33. **O'Croinin D**, Ni CM, Higgins B, Laffey JG, *Bench-to-bedside review: Permissive hypercapnia.* Crit Care, 2005. 9: 51-59
34. **Amato MB**, Marbas C, Medeiros DM, *Effect of a protective ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome.* N Engl J Med, 1998. 338: 347-354
35. **The Acute Respiratory Distress Syndrome Network**, *Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome.* N Engl J Med, 2000. 342: 1301-1308
36. **Rimensberger PC**, Cox P, Frndova H, Bryan CH, *The open lung during small tidal volume ventilation: concepts of recruitment and 'optimal' positive end-expiratory pressure.* Crit Care Med 1999. 27:1946-1952
37. **Terragni PP**, Rosboch G, Tealdi A, Corno E, Menaldo E, Davini O, et. al, *Tidal hyperinflation during low tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome.* Am J Resp Crit Care, 2007. 175: 160-166
38. **Engel C**, *Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study.* Int Care Med, 2007. 33: 606

39. **Hickling KG**, Henderson SJ, Jackson R, *Low mortality associated with low volume pressure limited ventilation with permissive hypercapnia in severe adult respiratory distress syndrome*. Int Care Med, 1990. 16: 372-377
40. **Falke KJ**, Pontoppidan H, Kumar A, Leith DE, Geffin B, Laver MB, *Ventilation with end-expiratory pressure in acute lung disease*. J Clin Invest, 1972. 51: 2315-2323
41. **Meade MO**, Cook DJ, Guyatt G, Slutsky A, et al., *Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. A randomized controlled trial*. JAMA, 2008. 299: 637-645
42. **Mercat A**, Richard JC, Vielle B, Jaber S, Osman D, et al., *Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial*. JAMA, 2008. 299: 646-655
43. **Malhorta A**, *Low-tidal-volume ventilation in the acute respiratory distress syndrome*. N Engl J Med, 2007. 357: 1113-1120
44. **Finielman JD**, Gajic O, Farmer JC, Afessa B, Hubmayer RD, *The initial Mayo Clinic experience using high-frequency oscillatory ventilation for adult patients: a retrospective study*. BMC Emerg Med, 2006. 6: 2
45. **Mehta S**, Granton J, MacDonald RJ, Bowman D, Matte-Martyn A, et al., *High frequency in adults: the Toronto experience*. Chest, 2004. 126: 518-527
46. **Lücke T**, Herrmann P, Quintel M, *Hochfrequenzoszillationsventilation (HFOV) bei akuter Lungenschädigung und ARDS*. Anästhesist, 2000. 49: 972-980
47. **Sedeek KA**, Takeuchi M, Suchodolski K, Kacmarek RM, *Determinants of tidal volume during high-frequency oscillation*. Crit Care Med, 2003. 31:227–231



48. **Hager DN**, Fessler HE, Kaczka DW, Shanholtz CB, Fuld MK, Simon BA, et al., *Tidal volume delivery during high-frequency oscillatory ventilation in adults with acute respiratory distress syndrome*. Crit Care Med, 2007. 35:1522–1529
49. **Meyer J**, Cox PN, McKerlie C, Bienzle D, *Protective strategies of high-frequency oscillatory ventilation in a rabbit model*. Pediatr Res, 2006. 60(4): 401-406
50. **Froese AB**, *The incremental application of lung-protective high-frequency oscillatory ventilation*. Am J Respir Crit Care Med, 2002. 166: 786–787
51. **Chang HK**, *Mechanisms of gas transport during ventilation by high-frequency oscillation*. J Appl Physiol, 1984. 56: 553-563
52. **Imai Y**, Kawano T, Miyasaka K, Takata M, Imai T, Okuyama K, *Inflammatory chemical mediators during conventional ventilation and high-frequency oscillatory ventilation*. AM J Respir Crit Care Med, 1994. 150: 1550-1554
53. **Imai Y**, Nakagawa S, Ito Y, Kawano T, Slutsky AS, Miyasaka K, *Comparison of lung protection strategies using conventional and high-frequency oscillatory ventilation*. J Appl Physiol 2001. 91: 1836-1844
54. **Muellenbach RM**, Kredel M, Said HM, Klosterhafen B, Zollhoefer B, Wunder C, Redel A, Schmidt M, Roewer N, Brederlau J, *High-frequency oscillation reduces lung inflammation: a large-animal 24-h model of respiratory distress*. Int Care Med, 2007. 33 (8): 1423-1433
55. **Fort P**, Farmer C, Westerman J, Johannigman J, Beninati W, Dolan S, Derdak S, *High-frequency oscillatory ventilation for adult respiratory distress syndrome – a pilot study*. Crit Care Med, 1997. 25: 937-947
56. **Mehta S**, Granton J, MacDonald RJ, Bowman D, Matte-Martyn A, Bachman T, Smith T, Stewart TE: *High-frequency oscillatory ventilation in adults: the Toronto experience*. Chest 2004, 126: 518-527

57. **David M**, von Bardeleben RS, Weiler N, Markstaller K, Scholz A, Karmrodt J, Eberle B, *Cardiac function and haemodynamics during transition to high-frequency oscillatory ventilation*. Eur J Anaesthesiol, 2004. 21: 944-952
58. **Derdak S**, Mehta S, Stewart TE et al., *High-frequency oscillatory ventilation for acute respiratory distress syndrome in adults: a randomized, controlled trial*. Am J Respir Crit Care Med, 2002. 166: 801-808
59. **Fessler HE**, Hager DN, Brower RG, *Feasibility of very high frequency ventilation in adults with acute respiratory distress syndrome*. Crit Care Med, 2008. 36: 1043-1048
60. **Lapinsky SE**, Mehta S, *Bench-to-bedside review: Recruitment and recruiting maneuvers*. Crit Care Med, 2005. 9: 60-65
61. **Boerges JB**, Okamoto VN, Matos GF, Caramez MP, et al., *Reversibility of lung collapse and hypoxemia in early acute respiratory distress syndrome*. Am J Resp Crit Care, 2006. 174(3): 268-278
62. **Lachmann B**, *Open the lung and keep the lung open*. Int Care Med, 1992. 18: 319-321
63. **Talmor D**, Sarge T, Legedza A, O'Donnell CR, Ritz R, Loring SH, Malhorta A, *Cytokine release following recruitment maneuvers*. Chest, 2007. 132: 1434-1439
64. **Gattinoni L**, Caironi P, Cressoni M, Chiumello D, et al., *Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome*. N Engl J Med, 2006. 354(17): 1775-1786
65. **Fan E**, Wilcox ME, Brower RG, Stewart TE, Mehta S, Lapinsky SE, Meade MO, Ferguson ND, *Recruitment maneuvers for acute lung injury: a systematic review*. Am J Respir Crit Care Med, 2008. 178: 1156-1163

66. **Maggiore SM**, Brochard L, *Pressure-volume curve in the critically ill*. Curr Opin Crit Care, 2000. 6: 1-10
67. **Gattinoni L**, Pesenti A, Caspani ML, Pelizzola A, Mascheroni D, Marcolin R, Iapichino G, Langer M, Agostoni A, Kolobow T, *The role of total static lung compliance in the management of severe ARDS unresponsive to conventional treatment*. Intensive Care Med, 1984. 10: 121-126
68. **Hill JD**, O'Brian TG, Murray JJ, *Prolonged extracorporeal oxygenation for acute post traumatic respiratory failure (shock-lung syndrome)*. N Engl J Med, 1972. 286: 629-634
69. **Morris AH**, Wallace CJ, Menlove RL, *Randomized clinical trial of pressure-controlled inverse ratio ventilation and extracorporeal CO<sub>2</sub> removal for adult respiratory distress syndrome*. Am J Crit Care Med, 1994. 149: 295-305
70. **Zapol WM**, Snider MT, Hill JD, *et al.*, *Extracorporeal membrane oxygenation in severe acute respiratory failure. A randomized prospective study*. JAMA, 1979. 242: 2193-2196
71. **Bein T**, *et al.*, *Extrakorporale Lungenunterstützung*. Dtsch Med Wochenschr, 2007; 132: 488-491
72. **Müller T**, Lubnow M, Bein T, Philipp A, Pfeiffer M, *Extrakorporale Lungenunterstützungsverfahren beim ARDS des Erwachsenen: eine Standortbestimmung*. Intensivmed, 2009. 46: 109-119
73. **Brederlau J**, Muellenbach R, Kredel M, Schwemmer U, Anetseder M, Greim C, *et al.*, *The contribution of arterio-venous extracorporeal lung assist to gas exchange in a porcine model of lavage-induced acute lung injury*. Perfusion, 2006. 21: 277-284

74. **Bein T**, Scherer M, Phillip A, et al., *A new pumpless extracorporeal interventional lung assist in critical hypoxemia/hypercapnia*. Crit Care Med, 2006. 34: 1372-1377
75. **Bein T**, Prasser C, et al., *Pumpless extracorporeal lung assist using arteriovenous shunt in severe ARDS. Experience with 30 cases*. Anästhesist, 2004. 53(9): 813-819
76. **Brederlau J**, Anetseder M, Wagner R, Roesner T, Philipp A, Greim C, Roewer N, *Pumpless extracorporeal lung assist in severe blunt chest trauma*. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2004. 18(6): 777-779
77. **Abraham E**, Anzueto A, Gutierrez G, Tessler S, San Pedro G, Wunderink R, et al., *Double-blind randomized controlled trial for monoclonal antibody to human tumor necrosis factor in treatment of septic shock*. Lancet, 1998. 351: 929-933
78. **Fisher CJ**, Dhainaut JFA, Opal SM, Pribble JP, Balk RA, Slotman GJ, et al., *Recombinant human interleukin-1 receptor antagonist in the treatment of patients with sepsis syndrome – results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. JAMA, 1994. 271: 1836-1843
79. **Sekido N**, Mukaida N, Harada A, Nakanishi I, Watanabe Y, Matsushima K, *Prevention of lung reperfusion injury in rabbits by a monoclonal antibody against interleukin-8*. Nature, 1994. 365: 654-657
80. **Folkesson HG**, Matthay MA, Hebert CA, Broaddus VC, *Acid aspiration-induced lung injury in rabbits is mediated by interleukin-8-dependent mechanisms*. J Clin Invest, 1995. 96: 107-116
81. **Bernard GR**, Luce JM, Sprung CL, et al., *High dose corticosteroids in patients with adult respiratory distress syndrome*. New Eng J Med, 1987. 317: 1565-1570

82. **Thompson BT**, *Glucocorticoids and acute lung injury*. Crit Care Med, 2003. 32: 253-257
83. **Steinberg KP**, Hudson LD, Goodman RB, et al., National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network. *Efficiency and safety of Corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome*. N Engl J Med, 2006. 354: 1671-1684
84. **Kaisers U**, Roissaint R., *Nitric oxide in partial liquid ventilation: better matching ventilation to perfusion in ARDS?* Int Care Med, 1997. 23: 139-140
85. **Lundin S**, Mang H, Smithies M, Stenqvist O, Frostell C, *Inhalation of nitric oxide in acute lung injury: results of a European multicentre study*. Int Care Med, 1999. 25: 911-919
86. **Michael JR**, Barton RG, Saffle JR, et al., *Inhaled nitric oxide versus conventional therapy: effect on oxygenation in ARDS*. Am J Resp Crit Care Med, 1998. 157: 1372-1380
87. **Walrath D**, Schneider T, Schermuly R, Olschewski H, Grimminger F, Seeger W, *Direct comparison of inhaled nitric oxide and aerosolized prostacyclin in acute respiratory distress syndrome*. Am J Resp Crit Care Med, 1996. 153: 991-996
88. **Kopp R**, Kuhlen R, Max M, Rossaint R, *Evidence-based medicine in the therapy of acute respiratory distress syndrome*. Int Care Med, 2002. 28: 244-255
89. **Merritt TA**, Hallman M, Spragg R, Heldt GP, Gilliard N, *Exogenous surfactant treatments for neonatal respiratory distress syndrome and their potential role in the adult respiratory distress syndrome*. Drugs, 1989. 38: 591-611
90. **Lewis JF**, Brackenburg A, *Role of exogenous surfactant in acute lung injury*. Crit Care Med, 2003. 32: 324-328

91. **Metnitz PG**, Bartens C, Fischer M, Fridrich P, Steltzer H, Druml W, *Antioxidant status in patients with acute respiratory distress syndrome*. *Int Care Med*, 1999. 25: 180-185
92. **Bernard GR**, Wheeler AP, Arons MM, Morris PE, Paz HL, Russell JA, Wright PE, *A trial of antioxidants N-acetylcysteine and procysteine in ARDS. The Antioxidant in ARDS Study Group*. *Chest*, 1997. 112: 165-172
93. **Abroug F**, Puanes-Besbes L, Elatrous S, Brochard L, *The effect of prone positioning in acute respiratory distress syndrome or acute lung injury: a meta-analysis. Areas of uncertainty and recommendations for research*. *Int Care Med*, 2008. 34(6): 1002-1011
94. **Fernandez R**, Trenchs X, Klamburg J, Castedo J, et al., *Prone positioning in acute respiratory distress syndrome: a multicenter randomized clinical trial*. *Int Care Med*, 2008. 34(8): 1487-1491
95. **Bein T**, Reber A, Metz C, Jauch KW, Hedenstierna G, *Acute effects of continuous rotational therapy on ventilation-perfusion inequality in lung injury*. *Int Care Med*, 1998. 24(2): 132-137
96. **Staudinger T**, Kofler J, Müllner M, Locker GJ, Laczika K, Knapp S, Losert H, Frass M, *Comparison of prone positioning and continuous rotation of patients with adult respiratory distress syndrome: results of a pilot study*. *Crit Care Med*, 2001. 29(1): 51-56
97. **Hudson LD**, *Fluid management strategy in acute lung injury*. *Am Rev Respir Dis*, 1992. 145: 988-989
98. **Schuller D**, Schuster D, *Fluid management in acute respiratory distress syndrome*. *Curr Opin Crit Care*, 1996. 2: 1-7

99. **Lachmann B**, Robertson B, and Vogel J, *In vivo lung lavage as an experimental model of the respiratory distress syndrome*. Acta Anaesthesiologica Scandinavica, 1980. 24(3): 231-236
100. **Lachmann B**, Jonson B, Lindroth M, Robertson B, *Modes of artificial ventilation in severe respiratory distress syndrome. Lung function and morphology in rabbits after wash-out of alveolar surfactant*. Crit Care Med, 1982. 10: 724-732
101. **Gattinoni L**, Pesenti A, *The concept of "baby lung"*. Intensive Care Med, 2005. 31: 776-784
102. **Pinhu L**, Whitehead T, Evans T, Griffiths M, *Ventilator-associated lung injury*. Lancet, 2003. 361: 332-340
103. **Muellenbach RM**, Wunder C, Brederlau J, *HFOV is/is not the optimal physiological approach to ventilate ARDS patients*. J Appl Physiol, 2008. 104: 1236-1239
104. **Fessler HE**, Derdak S, Ferguson ND, Hager DN, Kacmarek RM, Thompson BT, Brower RG, *A protocol for high-frequency oscillatory ventilation in adults: results from a roundtable discussion*. Crit Care Med, 2007. 35: 1649-1654
105. **Muellenbach RM**, Kuestermann JM, Kredel M, Johannes A, Wolfsteiner U, Schuster F, Wunder C, Kranke P, Roewer N, Brederlau J, *Arteriovenous extracorporeal lung assist allows for maximization of oscillatory frequencies: a large-animal model of respiratory distress*. BMC Anesthesiol, 2008. 8: 7
106. **Gattinoni LT**, Kolobow T, Tomlinson G, Iapichino M, Samaja D, et al, *Low-frequency positive pressure ventilation with extracorporeal carbon dioxide removal (LFPPV-ECCO2R): an experimental study*. Anesth Analg, 1978. 57: 470-477

107. **Grubitzsch H**, Beholz S, Wollert HG, Eckel L, *Pumpless arteriovenous extracorporeal lung assist: what is its role?* *Perfusion*, 2000. 15: 237-242
108. **Tao W**, Brunston RL, Bidani A, Pirtle P, Dy J, Cardenas VJ, Traber DL, Zwischenberger J und B, *Significant reduction in minute ventilation and peak inspiratory pressures with arteriovenous CO2 removal during severe respiratory failure.* *Crit Care Med*, 1997. 25: 689-695
109. **Muellenbach RM**, Kredel M, Wunder C, Kustermann J, Wurmb T, Schwemmer U, Schuster F, Anetseder M, Roewer N, Brederlau J, *Arteriovenous extracorporeal lung assist as integral part of a multimodal treatment concept: a retrospective analysis of 22 patients with ARDS refractory to standard care.* *Eur J Anaesthesiol*, 2008. 1-8
110. **Fessler HE**, Hess DR, *Respiratory controversies in the critical care setting. Does high-frequency ventilation offer benefits over conventional ventilation in adult patients with acute respiratory distress syndrome?* *Respir Care*, 2007. 52: 595-605
111. **Richard JC**, Maggiore SM, Jonson B, Mancebo J, Lemaire F, Brochard L, *Influence of tidal volume on alveolar recruitment. Respective role of PEEP and a recruitment maneuver.* *Am J Respir Crit Care Med*, 2001. 163: 1609-1613
112. **Ranieri VM**, Suter PM, Tortorella C, De Tullio R, Dayer JM, Brienza A, Bruno F, Slutsky AS, *Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial.* *JAMA*, 1999. 282: 54-61
113. **Lücke T**, Meinhardt JP, Herrmann P, Weisser G, Pelosi P, Quintel M, *Setting mean airway pressure during high-frequency oscillatory ventilation according to the static pressure-volume-curve in surfactant-deficient lung injury: a computed tomography study.* *Anesthesiology*, 2003. 99(6): 1313-1322



114. **Villar J**, et al., *A high positive end-expiratory pressure, low tidal volume ventilatory strategy improves outcome in persistent acute respiratory distress syndrome: a randomized, controlled trial*. Crit Care Med, 2006. 34(5): 1311-1318
115. **Ferguson ND**, Villar J, Slutsky AS, *Understanding high-frequency oscillation: lessons from the animal kingdom*. Intensive Care Med, 2007. 33: 1316-1318
116. **Luecke T**, Herrmann P, Kraincuk P, Pelosi P, *Computed tomography scan assessment of lung volume and recruitment during high-frequency oscillatory ventilation*. Crit Care Med, 2005. 33: 155-162
117. **Muellenbach RM**, Kredel M, Zollhoefer B, Wunder C, Roewer N, Brederlau J, *Sustained inflation and incremental mean airway pressure trial during conventional and high-frequency oscillatory ventilation in a large porcine model of acute respiratory distress syndrome*. BMC Anesthesiology, 2006. 6: 8.
118. **Arnold JH**, Hanson JH, Toro-Figuero LO, Gutierrez J, Berens RJ, Anglin DL, *Prospective, randomized comparison of high-frequency oscillatory ventilation and conventional mechanical ventilation in pediatric respiratory failure*. Crit Care Med, 1994. 22: 1530-1539
119. **Gerstmann DR**, Minton SD, Stoddard RA, Meredith KS, Monaco F, Bertrand JM, Battisti O, Langhendries JP, Francois A, Clark RH, *The Provo multicenter early high-frequency oscillatory ventilation trial: improved pulmonary and clinical outcome in respiratory distress syndrome*. Pediatrics, 1996. 98: 1044-1057
120. **Kolton M**, Cattran CB, Kent G, Volgyesi G, Froese AB, Bryan AC, *Oxygenation during high-frequency ventilation compared with conventional mechanical ventilation in two models of lung injury*. Anesth Analg, 1982. 61: 323-332

121. **Dembinski R**, Hochhausen N, Terbeck S, Uhlig S, Dassow C, Schneider M, Schachtrupp A, Henzler D, Rossaint R, Kuhlen R, *Pumpless extracorporeal lung assist for protective mechanical ventilation in experimental lung injury*. Crit Care Med, 2007. 35: 2359-2366
122. **Chan KP**, Stewart TE, Mehta S, *High-frequency oscillatory ventilation for adult patients with ARDS*. Chest, 2007. 131: 1907–1916
123. **Foti G**, Cereda M, Sparacino ME, De Marchi L, Villa F, Pesenti A, *Effects of periodic lung recruitment maneuvers on gas exchange and respiratory mechanics in mechanically ventilated acute respiratory distress syndrome (ARDS) patients*. Intensive Care Med, 2000. 26: 501-507
124. **Bond DM**, McAloon J, Froese AB, *Sustained inflations improve respiratory compliance during high-frequency oscillatory ventilation but not during large tidal volume positive-pressure ventilation in rabbits*. Crit Care Med, 1994. 22: 1269-1277
125. **Klout TE**, Blanch L, Melyne YA, Weinert C, Adams AB, Marini JJ, Shapiro RS, Nahum A, *Recruitment maneuvers in three experimental models of acute lung injury. Effect on lung volume and gas exchange*. Am J Respir Crit Care Med, 2000. 161: 1485-1494
126. **Zick G**, Frerichs I, Schädler D, Schmitz G, Pulletz S, Cavus E, Wachtler F, Scholz J, Weiler N, *Oxygenation effect of interventional lung assist in a lavage model of acute lung injury: a prospective experimental study*. Crit Care, 2006. 10(2): R 56
127. **Brederlau J**, Muellenbach R, Kredel M, Kuestermann J, Anetseder M, Greim C, Roewer N, *Combination of arteriovenous extracorporeal lung assist and high-frequency oscillatory ventilation in a porcine model of lavage-induced acute lung injury: a randomized controlled trial*. J Trauma, 2007. 62: 336-346

128. **Reng M**, Philipp A, Kaiser M, Pfeifer M, Gruene S, Schoelmerich J, *Pumpless extracorporeal lung assist and adult respiratory distress syndrome*. Lancet, 2000. 356: 219-220
129. **Muellenbach RM**, Kredel M, Kuestermann J, Klingelhofer M, Schuster F, Wunder C, Kranke P, Roewer N, Brederlau J, *Combining "open-lung" ventilation and arteriovenous extracorporeal lung assist: Influence of different tidal volumes on gas exchange in experimental lung failure*. Medical Science Monitor, 2009.
130. **Brederlau J**, Muellenbach R, Kredel M, Greim C, Roewer N, *High frequency oscillatory ventilation and prone positioning in a porcine model of Lavage induced acute lung injury*. BMC Anesthesiol, 2006. 6: 4
131. **Nakagawa R**, Koizumi T, Ono K, Tsushima K, Yoshikawa S, Kubo K, Otagiri T, *Cardiovascular responses to high-frequency oscillatory ventilation during acute lung injury in sheep*. J Anesth, 2007. 21(3): 340-347
132. **Traverse JH**, Korvenranta H, Adams EM, Goldthwait DA, Carlo WA, *Cardiovascular effects of high-frequency oscillatory and jet ventilation*. Chest, 1989. 96(6): 1400-1404
133. **Traverse JH**, Korvenranta H, Carlo WA, *Effect of ventilatory strategy on cardiac output during high frequency jet ventilation*. Cardiovasc Res, 1991. 25(4): 309-313
134. **Hager DN**, Krishnan JA, Hayden DL, Brower RG, *Tidal volume reduction in patients with acute lung injury when plateau pressures are not high*. Am J Respir Crit Care Med, 2005. 172: 1241-1245

135. **Sedeek KA**, Takeuchi M, Suchodolski K, Vargas SO, Shimaoka M, Schnitzer JJ, et al., *Open-lung protective ventilation with pressure control ventilation, high-frequency oscillation, and intratracheal pulmonary ventilation results in similar gas exchange, hemodynamics, and lung mechanics.* Anesthesiology, 2003. 99: 1102–1111
136. **Gommers D**, Hartog A, Schnabel R, de Jaegere A, Lachmann B, *Highfrequency oscillatory ventilation is not superior to conventional mechanical ventilation in surfactant-treated rabbits with lung injury.* Eur Respir J, 1999. 14: 738-744
137. **van Kaam AH**, de Jaegere A, Haitsma JJ, Van Aalderen WM, Kok JH, Lachmann B, *Positive pressure ventilation with the open lung concept optimizes gas exchange and reduces ventilator-induced lung injury in newborn piglets.* Pediatr Res, 2003. 53: 245-253
138. **Sinclair SE**, Kregenow DA, Lamm WJ, Starr IR, Chi EY, Hlastala MP, *Hypercapnic acidosis is protective in an in vivo model of ventilator-induced lung injury.* Am J Respir Crit Care Med, 2002. 166: 403-408
139. **Bein T**, Scherer MN, Philipp A, Weber F, Woertgen C, *Pumpless extracorporeal lung assist (pECLA) in patients with acute respiratory distress syndrome and severe brain injury.* J Trauma, 2005. 58: 1294–1297
140. **Takata M**, Abe J, Tanaka H, Kitano Y, Doi S, Kohsaka T, Miyasaka K, *Intraalveolar expression of Tumor Necrosis Factor  $\alpha$  gene during conventional and high-frequency ventilation.* Am J Respir Crit Care Med, 1997. 156: 272-279
141. **Noda E**, Hoshina H, Watanabe H, Kawano T, *Production of TNF- $\alpha$  by polymorphonuclear leukocytes during mechanical ventilation in the surfactant-depleted rabbit lung.* Pediatric Pulmonology, 2003. 36: 475-481
142. **Matute-Bello G**, Frevert CW, Martin TR, *Animal models of acute lung injury.* Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2008. 295: 379-399

143. **Wang HM**, Bodenstein M, Markstaller K, *Overview of the pathology of three widely used animal models of acute lung injury*. Eur Surg Res, 2008. 40(4): 305-316
144. **Karmrodt J**, Bletz C, Yuan S, David M, Heussel CP, Markstaller K, *Quantification of atelectatic lung volumes in two different porcine models of ARDS*. Br J Anaesth, 2006. 97: 883-895
145. **Kuckelt W**, et al., *Experimental investigations in adult respiratory distress syndrome (ARDS). Repeated pulmonary lavage in LEWE-mini-pigs: Pulmonary mechanics, gas exchange, and pulmonary hemodynamics*. Exp Pathol, 1981. 20(2): 88-104
146. **Muellenbach RM**, Kredel M, Zollhöfer B, Johannes A, Kuestermann J, Schuster F, Schwemmer U, Wurmb T, Wunder C, Roewer N, Brederlau J, *Acute respiratory distress induced by repeated saline lavage provides stable experimental conditions for 24 hours in pigs*. Exp Lung Res, 2009. 35(3): 222-233
147. **Hickling KG**, *Best compliance during a decremental, but not incremental, positive end-expiratory pressure trial is related to open-lung positive end-expiratory pressure: a mathematical model of acute respiratory distress syndrome lungs*. Am J Respir Crit Care Med, 2001. 163: 69-78
148. **Puybasset L**, Gusman P, Muller JC, Cluzel P, Coriat P, Rouby JJ, *Regional distribution of gas and tissue in acute respiratory distress syndrome. III. Consequences for the effects of positive end-expiratory pressure. CT Scan ARDS Study Group. Adult Respiratory Distress Syndrome*. Intensive Care Med, 2000. 26: 1215-1227
149. **Rouby JJ**, Lu Q, Goldstein I, *Selecting the right level of positive endexpiratory pressure in patients with acute respiratory distress syndrome*. Am J Respir Crit Care Med, 2002. 165: 1182-1186

150. **Putensen C**, Muders T, Kreyer S, Wrigge H, *Alveolar ventilation and recruitment under lung protective ventilation. Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 2008. 43: 770-777
151. **Scott PA**, DiRocco JD, Allen GB, Bates JHT, Lafollette R, Kubiak BD, Fischer J, Maroney S, Nieman GF, *The Role of Time and Pressure on Alveolar Recruitment. J Appl Physiol*, 2008.
152. **Amato MB**, Barbas CS, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GP, Lorenzi-Filho G, Kairalla RA, Deheinzelin D, Munoz C, Oliveira R, Takagaki TY, Carvalho CR, *Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med*, 1998. 338: 347-354
153. **Brower RG**, Lanken PN, MacIntyre N, Matthay MA, Morris A, Ancukiewicz M, Schoenfeld D, Thompson BT, *Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med*, 2004. 351: 327-336

## Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Norbert Roewer für die Überlassung dieses interessanten Themas bedanken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. med. Ralf Muellenbach und Herrn PD Dr. med. Jörg Brederlau für ihre engagierte Betreuung und Unterstützung. Sie waren stets eine große Hilfe bei der praktischen und theoretischen Umsetzung meiner Arbeit und standen mir jederzeit beratend zur Seite.

Weiterhin möchte ich mich bei Herrn Dr. med. Markus Kredel und Herrn Dr. med. Julian Küstermann für die geduldige und kompetente Anleitung während der Arbeit im Tierlabor bedanken. Sie hatten immer ein Ohr für offene Fragen und leisteten gerne Hilfestellung bei aufgetretenen Problemen.

Ich danke außerdem Alois Reichert für seine technische Unterstützung, Brigitte Paul und Juergen Schoell für ihre Logistik, Margret Wechner für ihre Unterstützung im Labor, Prof. Dr. med. Justus Mueller für seine pathologische Beratung, und Karin Ulrichs für ihre Organisation.

Ich danke auch meinen Eltern und meinem Bruder für ihre verständnisvolle Beratung während meiner Arbeit und die liebevolle, geistige und moralische Unterstützung und Motivation während meiner gesamten Studienzzeit.