

Aus der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie

der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. Norbert Roewer

**Effekte von „Open-Lung“-Beatmung und Volumenmanagement  
auf Oxygenierung und histopathologischen Lungenschaden im  
experimentellen Lungenversagen**

Inaugural – Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg

vorgelegt von

Michael Sascha Wilhelm Klingelhöfer

aus Würzburg

Würzburg, November 2010



Referent: Prof. Dr. med. N. Roewer

Koreferent: Priv.-Doz. Dr. med. S. Maier

Dekan: Prof. Dr. med. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 20. Juni 2011

Der Promovend ist Arzt.



## Abkürzungsverzeichnis

AECC	Amerikanisch-Europäische Konsensus Konferenz (American-European Consensus Conference)
AF	Beatmungsfrequenz
ALI	Akute Lungenschädigung (Acute Lung Injury)
a.p.	Anterior-posterior
ARDS	Akutes Atemnotsyndrom des Erwachsenen (Acute Respiratory Distress Syndrome)
AZV	Atemzugvolumen
CaO <sub>2</sub>	Arterieller Sauerstoffgehalt
CcO <sub>2</sub>	Endkapillärer Sauerstoffgehalt
cm H <sub>2</sub> O	Zentimeter Wassersäule
CO <sub>2</sub>	Kohlendioxid
CgvO <sub>2</sub>	Gemischt-venöser Sauerstoffgehalt
DO <sub>2</sub>	Sauerstoffangebot
EVLW	Extravasales Lungenwasser
EVLWI	Extravasaler-Lungenwasser-Index
FiO <sub>2</sub>	Inspiratorische Sauerstofffraktion
FRC	Funktionelle Residualkapazität
HE	Hämatoxylin-Eosin
HES	Hydroxyethylstärke
Hf	Herzfrequenz
Hz	Herz
HZV	Herzzeitvolumen
IBW	Ideales Körpergewicht (Ideal Body Weight)
IL	Interleukin

IE	Internationale Einheit
ITBV	Intrathorakales Blutvolumen
ITBVI	Intrathorakaler-Blutvolumen-Index
KG	Körpergewicht
LIP	Unterer Umschlagspunkt (Lower Inflection Point)
MAP	Mittlerer arterieller Druck (Mean Arterial Pressure)
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MPAP	Mittlerer pulmonalarterieller Druck
mPAW	Mittlerer Atemwegsdruck
MW	Mittelwert
NaCl	Natrium Chlorid
OI	Oxygenierungsindex
OLC	Open-Lung-Konzept (Open lung concept)
PaCO <sub>2</sub>	Arterieller Kohlendioxidpartialdruck
PaO <sub>2</sub>	Arterieller Sauerstoffpartialdruck
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	Horovitz–Quotient
PAO <sub>2</sub>	Alveolärer Sauerstoffpartialdruck
PCV	Druckkontrollierte Beatmung (Pressure Controlled Ventilation)
PCWP	Pulmonalkapillärer Verschlussdruck (Pulmonary Capillary Wedge Pressure)
PEEP	Positiver end-expiratorischer Druck
pH	pH-Wert
pHa	Arterieller pH-Wert
Pinsp	Inspirationsdruck
PVR	Pulmonaler Gefäßwiderstand (Pulmonary Vascular Resistance)
Qs/Qt	Intrapulmonale Shuntfraktion
RM	Rekrutierungsmanöver

SaO <sub>2</sub>	Arterielle Sauerstoffsättigung
SgvO <sub>2</sub>	Gemischt-venöse Sauerstoffsättigung
StdAbw	Standardabweichung
SVR	Systemischer Gefäßwiderstand (Systemic Vascular Resistance)
SVV	Schlagvolumen-Varianz
TNF- $\alpha$	Tumornekrosefaktor- $\alpha$
U	Einheit
UIP	Oberer Umschlagspunkt (Upper Inflection Point)
VALI	Ventilator Associated Lung Injury
VILI	Ventilator Induced Lung Injury
VO <sub>2</sub>	Sauerstoffaufnahme
V <sub>t</sub>	Tidalvolumen
ZVD	Zentralvenöser Druck



## Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung .....	1
1.1.	Historische Entwicklung und aktuelle Definitionen.....	1
1.2.	Epidemiologie.....	1
1.3.	Pathogenese .....	2
1.3.1.	Ätiologie.....	2
1.3.2.	Histopathologie .....	3
1.3.3.	Pathophysiologie .....	4
1.4.	Beatmungsinduzierte Lungenschädigung.....	5
1.4.1.	Volutrauma.....	6
1.4.2.	Atelektrauma .....	6
1.4.3.	Biotrauma .....	7
1.5.	Lungenprotektive Beatmung .....	8
1.5.1.	Tidalvolumen .....	8
1.5.2.	Positiver end-expiratorischer Druck (PEEP) .....	9
1.5.3.	Pulmonale Rekrutierung.....	11
1.6.	Hämodynamik und Flüssigkeitsmanagement.....	12
1.7.	Überblick weiterer supportiver Therapiemaßnahmen .....	13
1.8.	Studienziele .....	14
2.	Material und Methoden .....	16
2.1.	Versuchstiere .....	16
2.2.	Versuchsaufbau und –ablauf .....	16
2.2.1.	Prämedikation und Narkoseführung.....	16
2.2.2.	Eingriffe am Tier.....	17
2.2.3.	Modell des Lungenversagens .....	17
2.3.	Überwachung und Messmethoden.....	18
2.3.1.	Hämodynamik .....	18

2.3.2.	Gasaustausch .....	19
2.4.	Versuchsprotokoll und Gruppeneinteilung.....	21
2.4.1.	Randomisierung der Versuchsgruppen .....	21
2.4.2.	Überblick der Messzeitpunkte.....	21
2.4.3.	Anpassung der Beatmung.....	22
2.4.4.	Anpassung der Hämodynamik .....	23
2.4.5.	Übersicht Versuchsprotokoll.....	24
2.5.	Versuchsende.....	25
2.6.	Histologie.....	25
2.7.	Chloracetat-Esterase-Färbung von Neutrophilen Granulozyten.....	26
2.8.	Statistik .....	27
3.	Ergebnisse .....	28
3.1.	Gasaustausch .....	28
3.1.1.	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> -Quotient.....	31
3.1.2.	Oxygenierungsindex (OI).....	32
3.2.	Hämodynamik .....	33
3.2.1.	Herzzeitvolumen (HZV) .....	35
3.2.2.	Volumengabe .....	37
3.2.3.	Gemischt-venöse Sättigung (SgvO <sub>2</sub> ).....	38
3.2.4.	Intrapulmonale Shunfraktion (Qs/Qt), Sauerstoffangebot (DO <sub>2</sub> ) und Sauerstoffaufnahme (VO <sub>2</sub> ).....	39
3.3.	Intrathorakaler-Blutvolumen-Index (ITBVI), Extravasaler-Lungenwasser-Index (EVLWI) und Schlagvolumen-Varianz (SVV).....	40
3.4.	Chloracetat-Esterase-Färbung von Neutrophilen Granulozyten.....	41
3.5.	Histologie.....	41
4.	Diskussion .....	45
4.1.	Studiendesign.....	45
4.2.	Effekte der Open-Lung-Beatmung .....	47

4.3.	Auswirkungen einer restriktiven Volumentherapie während Open-Lung-Beatmung	52
4.4.	Schlussfolgerungen.....	55
5.	Zusammenfassung.....	57
6.	Anhang.....	59
7.	Literaturverzeichnis.....	60



# 1. Einleitung

Unter dem Begriff „Acute Respiratory Distress Syndrome“ (ARDS) versteht man ein akutes Lungenversagen multifaktorieller Genese. Gekennzeichnet ist dieses Krankheitsbild durch ein nichtkardiales Lungenödem mit schwerer Störung des pulmonalen Gasaustausches. Es kommt zu einer ausgeprägten Hypoxämie infolge eines intrapulmonalen Rechts-Links-Shunts bei einer Störung des Ventilations-Perfusionsverhältnisses. Aufgrund der verminderten Lungencompliance sind höhere Beatmungsdrücke notwendig. Bei anhaltender Hypoxämie kann es zur Schädigung weiterer lebenswichtiger Organe kommen. Aufgrund seiner hohen Mortalität und Morbidität stellt das ARDS weltweit eine ernstzunehmende intensivmedizinische Herausforderung dar.

## 1.1. Historische Entwicklung und aktuelle Definitionen

Erstmals wurde das ARDS von Ashbaugh im Jahre 1967 an 12 Patienten als sog. „Acute Respiratory Distress Syndrome“ beschrieben [1]. Ashbaugh stellte bereits wichtige Symptome fest: Tachypnoe, Hypoxämie, Abnahme der Lungencompliance und diffuse Infiltrate in der Röntgen-Thorax-Aufnahme. Die entscheidende und auch heute gültige Definition des ARDS entstand 1994 durch die Amerikanische-Europäische-Konsensus-Konferenz (AECC) [2, 3]:

- akuter Beginn der Erkrankung
- beidseitige Lungen-Infiltrate in der a.p.-Röntgen-Thorax-Aufnahme
- schwere Gasaustauschstörung mit einem Horowitz-Quotient ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ )  $< 200$  mmHg
- Ausschluss einer kardialen Ursache für das Lungenödem: Pulmonalkapillärer Verschlussdruck (PCWP)  $< 18$  mmHg

Liegt bei einem Patienten eine weniger stark ausgeprägte Gasaustauschstörung vor ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$  mmHg), so wird diese laut AECC als akutes Lungenversagen (ALI) bezeichnet.

## 1.2. Epidemiologie

Die Inzidenz des ARDS wird in der aktuellen Literatur mit 78,9 Fällen pro 100 000 Personen in einem Jahr angegeben [4-6]. Pro Jahr ergeben sich so z. B. in den USA geschätzte 190 000

Fälle, von denen etwa 74 000 tödlich verlaufen. Für die Mortalität wurde in einer aktuellen Metaanalyse ein durchschnittlicher Wert von 43% festgestellt [7]. In dieser Studie wurde auch gezeigt, dass die Mortalität in den Jahren 1994 - 2006 kontinuierlich um 1,1% pro Jahr zurückgegangen ist.

### 1.3. Pathogenese

#### 1.3.1. Ätiologie

Verschiedenste Noxen können ein ARDS auslösen, wobei die pathophysiologische Reaktion der Lunge jedoch gleich bleibt. Dabei wird zwischen direkter und indirekter Schädigung der Lunge unterschieden; dementsprechend wird das ARDS auch in pulmonal bzw. nicht-pulmonal eingeteilt (Tab. 1). Zu den direkten Ursachen zählen z. B. pulmonale Infektion, Aspiration oder Inhalation toxischer Gase. Bei den häufigeren indirekten Auslösern sind vor allem Sepsis und Polytrauma zu nennen [8-10]. Auf das initiale Ereignis (z. B. Trauma) folgt eine systemische inflammatorische Reaktion (SIRS), in deren Rahmen das Entzündungsgeschehen auch die Lungenkapillaren und Alveolen einschließt. Andererseits kann es auch im Verlauf eines ARDS durch Zytokinausschwemmung aus der Lunge zu einer systemischen entzündlichen Reaktion kommen, welche unter Umständen in ein Multiorganversagen übergeht [11]. Man sieht also die enge Verknüpfung von SIRS, Sepsis und ARDS. Statistisch betrachtet ist die Sepsis dabei die häufigste Ursache für ein ARDS.

<b>Tabelle 1: Direkte und indirekte Ursachen der Lungenschädigung</b>	
<b>Direkte Schädigung (pulmonales ARDS)</b>	<b>Indirekte Schädigung (nicht-pulmonales ARDS)</b>
➤ Pulmonale Infektion	➤ Systemische inflammatorische Reaktion (SIRS)
➤ Aspiration von Magensaft	➤ Sepsis
➤ Inhalation toxischer Gase	➤ Polytrauma
➤ Traumatische Lungenkontusion	➤ Disseminierte intravasale Gerinnung (DIC)
	➤ Transfusionsinduzierte Lungenschädigung (TRALI)
	➤ Embolien
	➤ Schädelhirntrauma
	➤ Intoxikationen
	➤ Verbrennungen

### 1.3.2. Histopathologie

Das ARDS lässt sich unter pathoanatomischen Gesichtspunkten in drei verschiedene Stadien einteilen [12]. Im Akutstadium, auch als exsudative Phase bezeichnet, entsteht aufgrund gesteigerter Permeabilität der Lungenkapillaren ein proteinreiches Ödem. Dieses breitet sich anfangs interstitiell, im fortgeschrittenen Stadium intraalveolär, aus. Ursächlich dafür ist sowohl eine Schädigung des Gefäßendothels als auch des Epithels der Alveolen. Eine entscheidende Rolle hierbei scheinen neutrophile Granulozyten zu spielen [9, 11, 13]. Sie lagern sich dem Endothel der Gefäße an, schütten gewebstoxische Substanzen wie Elastase und Sauerstoffradikale aus und führen so zu einer Kapillarschädigung mit konsekutivem Flüssigkeitsübertritt in die Alveolen. Dieses wird auch als sogenanntes „capillary leakage syndrome“ bezeichnet [14].

In der zweiten Phase formt sich das Exsudat zunehmend zu hyalinen Membranen um. Diese kleiden die Alveolen aus und haben verschiedene Auswirkungen auf das umgebende Gewebe. Zum einen stellen sie einen Wachstumsreiz für Fibroblasten dar. Zum anderen kommt es durch Schädigung der Alveolarzellen vom Typ II zu Störungen der Surfactantsynthese [15]. Insgesamt ist die Integrität des Epithels geschädigt. Klinisch ist diese zweite Phase vor allem durch die zunehmende Hypoxämie gekennzeichnet. Aufgrund der Verdickung der alveolo-kapillären Membran ist die Diffusionskapazität zwischen Kapillaren und Alveolen stark eingeschränkt (Abb. 1).

Im dritten Stadium, der proliferativen Phase, kommt es dann zum fibrotischen Umbau mit weiterer Abnahme der Compliance. Dieser Umbau betrifft jedoch nicht alle Alveolen, woraus das für das ARDS charakteristische Nebeneinander von gesunden und geschädigten Alveolen resultiert.

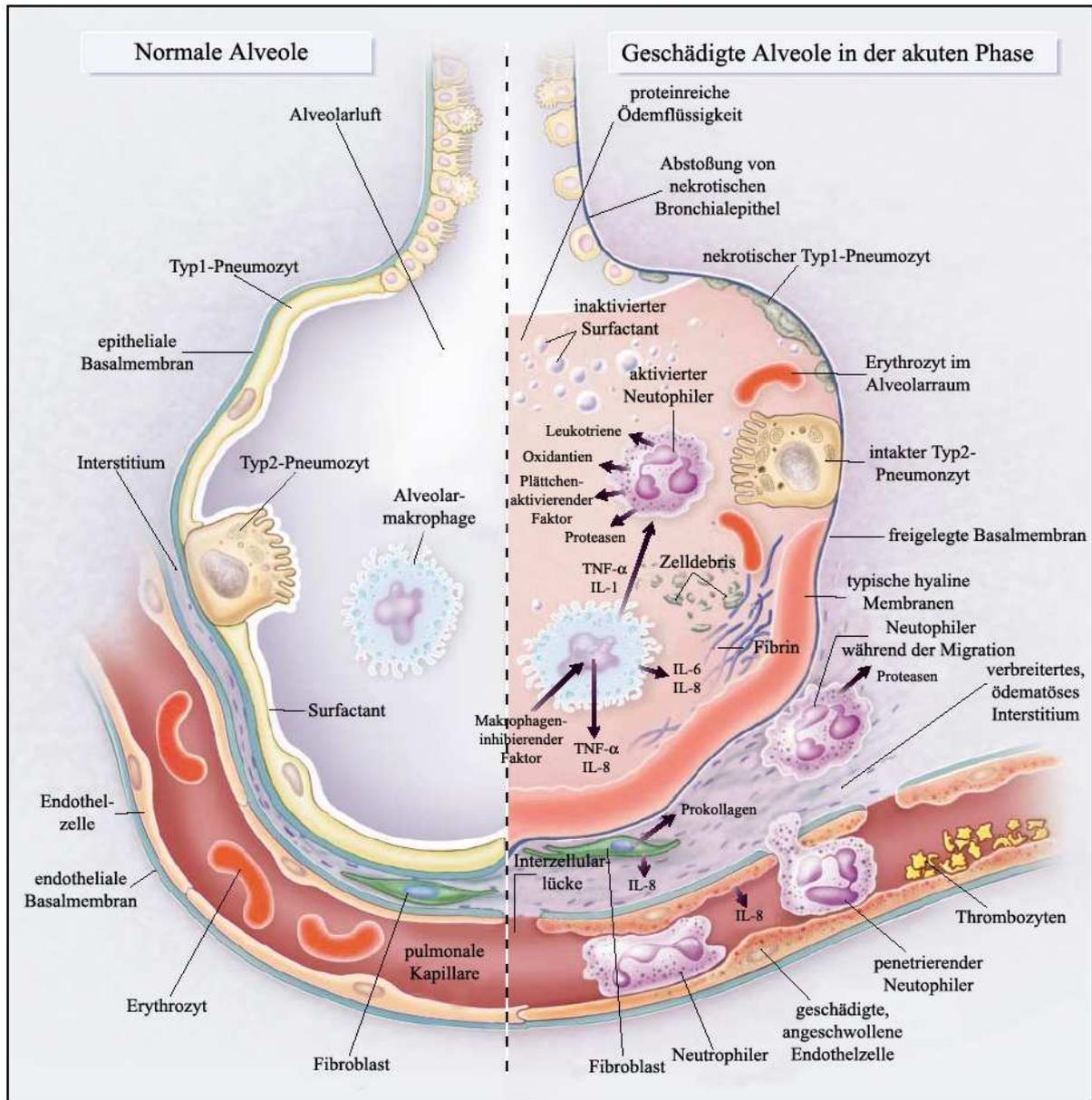


Abbildung 1: normale Alveole (links) und geschädigte Alveole während der akuten Phase des ARDS nach Ware [9].

### 1.3.3. Pathophysiologie

Aufgrund der oben beschriebenen Ausbildung hyaliner Membranen sowie der Apoptose der Typ-II-Alveolarzellen kommt es zum Verlust der alveolären Integrität. Durch die Zerstörung des Surfactant wird die Oberflächenspannung der Alveolen erhöht, diese kollabieren und es kommt zur Ausbildung von Atektasen [16, 17]. In der Folge entsteht ein intrapulmonaler Rechts-Links-Shunt, da Lungenbezirke zwar noch perfundiert, aber nicht mehr ventiliert werden. Beim liegenden Patienten findet sich der Alveolenkollaps während der Beatmung vor allem in den dorsobasalen Lungenbezirken [12]. Dies erklärt sich mit dem erhöhten Lungengewicht beim ARDS und dem daraus resultierenden erhöhten hydrostatischen Druck. Da die Perfusion aber gerade in den basalen Bezirken erhöht ist, entsteht hier eine besonders

ausgeprägte Störung des Ventilations-Perfusions-Verhältnisses [18, 19]. Auch das Lungenödem trägt zur Verschlechterung des Gasaustausches bei, da es insbesondere die Diffusion von Sauerstoff erheblich behindert. Insgesamt lassen sich so die massive Störung des Gasaustausches und die ausgeprägte Hypoxie des ARDS-Patienten erklären. Als physiologische Gegenregulation hierzu führt die hypoxische Vasokonstriktion (Euler-Liljestrand-Mechanismus) zwar zu einer Verminderung der Perfusion im atelektatischen Areal, es kommt so aber auch zu einer Erhöhung des pulmonalarteriellen Druckes. Weiterhin kann es aufgrund einer Aktivierung des Gerinnungssystems zu Mikrothromben in der pulmonalen Strömungsbahn kommen; so lässt sich insgesamt der pulmonale Hypertonus des ARDS erklären [20]. Weitere Merkmale des ARDS sind eine reduzierte Compliance und die verminderte funktionelle Residualkapazität (FRC) [13]. Beides tritt in Folge der Flüssigkeitseinlagerungen und des fibrotischen Umbaus mit Versteifung der Lunge auf.

Wie bereits beschrieben, sind Atelektasen und fibrotischer Umbau nicht gleichmäßig über die gesamte Lunge verteilt. Diese Inhomogenität der Lungenschädigung führt zu einem Nebeneinander von belüfteten und nicht-belüfteten Arealen. Insgesamt kommt es zu einer signifikanten Reduktion des am Gasaustausch teilnehmenden Lungengewebes im ARDS. Durch Gattinoni [12, 21] wurde der Begriff der „Baby-Lunge“ geprägt. Zudem teilte er die Lunge anhand computertomographischer Untersuchungen in drei verschiedene Zonen ein:

- H-Zone (healthy): gesunde Lungenareale
- R-Zone (recruitable): rekrutierbare Areale, die potenziell für den Gasaustausch zur Verfügung stehen
- D-Zone (diseased): in diesen Lungenarealen ist kein Gasaustausch mehr möglich

Der Umstand, dass nicht alle Lungenbereiche an der Ventilation teilnehmen, ist bei der Entstehung der beatmungsinduzierten Lungenschädigung von entscheidender Bedeutung.

#### **1.4. Beatmungsinduzierte Lungenschädigung**

Aufgrund der ausgeprägten Hypoxämie müssen ARDS-Patienten in der Regel beatmet werden. Häufig sind aggressive Beatmungsmethoden nötig, um eine ausreichende Oxygenierung zu gewährleisten. Schon früh gab es Hinweise, dass die künstliche Beatmung selbst die Lunge schädigt und so das Krankheitsbild ARDS weiter verschlimmern kann [11, 22]. Hierfür wurde der Begriff „Ventilator Induced Lung Injury“ (VILI) eingeführt. Pathogenetisch spielen dabei große Atemzugvolumina, hohe inspiratorische Beatmungsdrücke,

hohe Sauerstoffpartialdrücke sowie zu niedrige Niveaus des positiven end-expiratorischen Druckes (PEEP) eine Rolle. VILI ist durch eine erhöhte Kapillarpermeabilität in der Lunge und ein ausgeprägtes Lungenödem gekennzeichnet. Da in der Klinik der unmittelbare Kausalzusammenhang zwischen Schädigungsfaktoren und Lungenschädigung meist nicht nachzuvollziehen ist, wird hier der neue Begriff des „Ventilator Associated Lung Injury“ (VALI) bevorzugt. Es wurden verschiedene Begrifflichkeiten geprägt, um VILI/VALI genauer zu charakterisieren (Abb. 2).

#### **1.4.1. Volutrauma**

Unter dem Begriff „Volutrauma“ versteht man die Überdehnung von Alveolen am Ende eines Atemzuges in Folge zu hoher Atemzugvolumina [11]. Da beim ARDS gesunde und atelektatische Lungeneinheiten nebeneinander vorliegen, gelangt die Luft vorzugsweise in die gesunden Areale. Daher werden diese gesunden Lungenabschnitte besonders durch zu hohe Atemzugvolumina überdehnt; es kommt so zum sogenannten „Volutrauma“. Die Überdehnung triggert die Entzündungsreaktion, was letztlich in einer weiteren Verschlechterung der Lungenfunktion mündet.

#### **1.4.2. Atelektrauma**

Ein weiteres Problem ergibt sich durch mechanische Scherkräfte. Alveolen kollabieren am Ende der Expirationsphase. Mit Beginn der nächsten Inspiration werden sie wieder eröffnet. Dieses zyklische Schließen und Öffnen konnte in verschiedenen Studien als Ursache für eine weitere Gewebsschädigung identifiziert werden [22, 23]. Der Begriff „Atelektrauma“ beschreibt diesen Umstand. Hinzu kommt noch, dass diese Scherkräfte aufgrund der inhomogenen Ventilation gerade an der Grenze zwischen belüfteten und nicht-belüfteten Alveolen auftreten.

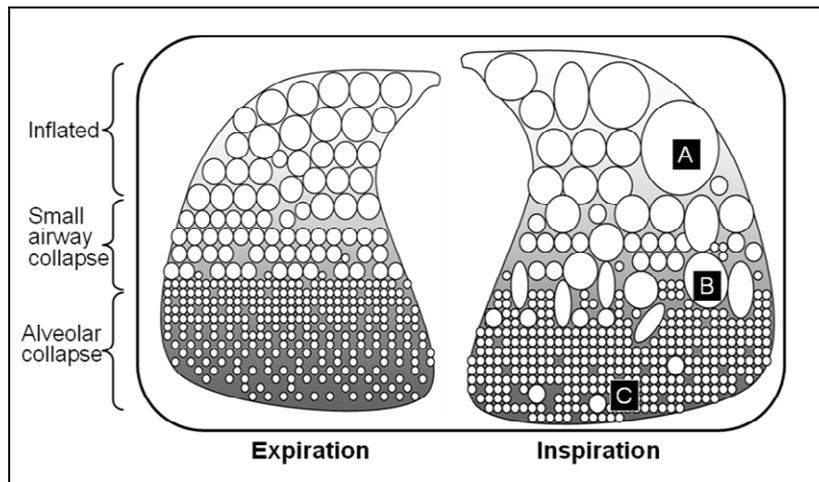


Abb. 2: Schematische Darstellung der Mechanismen von VILI während maschineller Beatmung nach Lapinsky und Mehta [24]. Abhängige Lungenbezirke werden aufgrund des hydrostatischen Druckes komprimiert und sind daher schlechter beatmet (C). Am Ende der Inspiration kommt es zur Überdehnung von Alveolen (A). Scherkräfte treten an der Grenze zwischen belüfteten und nicht-ventilierten Lungenabschnitten auf (B). Zyklisches Öffnen und Schließen von Alveolen führt zu Atelektrauma (C).

### 1.4.3. Biotrauma

Verschiedene Studien konnten des Weiteren zeigen, dass die maschinelle Beatmung auch Entzündungszellen der Lunge beeinflusst und so ein ARDS triggern kann [22, 25]. Dieser Zusammenhang zwischen Ventilation und Immunantwort wird unter dem Begriff „Biotrauma“ zusammengefasst. Zytokine spielen hier eine entscheidende Rolle. Sie können sowohl lokal das Entzündungsgeschehen verstärken als auch systemische Wirkungen haben. Es kann so zum „multiple organ dysfunction syndrome“ (MODS) kommen [11]. Beim ARDS im Speziellen spielen pathogenetisch betrachtet neutrophile Granulozyten eine wichtige Rolle [26]. Wie kommen nun diese Granulozyten in die Lunge?

Tumornekrosefaktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) wird von aktivierten Makrophagen ausgeschüttet und kann als Initiator von Entzündungsreaktionen angesehen werden [27]. Über Interleukin-8 (IL-8) und verschiedene Adhäsionsmoleküle am Endothel, mit denen die Leukozyten interagieren, kommt es so zur Leukozytenimmigration ins Lungengewebe. Weitere proinflammatorische Zytokine wie IL-1 und IL-6 spielen dabei ebenfalls eine Rolle. Es gibt daneben aber auch antiinflammatorische Zytokine wie beispielsweise IL-10. Dieses hat im Sinne eines negativen Feedbacks hemmende Eigenschaften auf TNF- $\alpha$ . Insgesamt ist dem Entzündungsgeschehen große Bedeutung beizumessen, da ARDS-Patienten in der Regel nicht an einer Hypoxämie, sondern im Multiorganversagen versterben [11, 22].

## **1.5. Lungenprotektive Beatmung**

Grundsätzlich besitzt in der Therapie des ARDS die Suche und Beseitigung der auslösenden Ätiologie natürlich eine hohe Priorität. Daneben hat sich aber gezeigt, dass VILI entscheidend zur Mortalität und Morbidität der Patienten beiträgt. Daher stellte sich die Frage nach weniger aggressiven Beatmungsstrategien (Abb. 3).

### **1.5.1. Tidalvolumen**

Das Tidalvolumen in der mechanischen Beatmungstherapie spielt dabei eine wichtige Rolle. Hickling et al. stellten 1990 als eine der Ersten die Frage nach einer Reduzierung des Tidalvolumens ( $V_t$ ) [28]. Vorher lag das empfohlene Beatmungsvolumen bei 10 - 15 ml/kg Körpergewicht (KG). Da in den 90er Jahren die Erkenntnis entstand, dass die Lungen von ARDS-Patienten aufgrund atelektatischer Areale deutlich verkleinert sind, wuchs auch das Interesse an kleineren Tidalvolumen. Unter Verwendung solcher reduzierter Tidalvolumen (6 ml/kg ideales KG (IBW)) konnten Amato et al. 1998 als Erste eine Verbesserung des Outcome hinsichtlich des Überlebens nachweisen [29]. Kritisch anzumerken ist, dass einerseits das Kollektiv der untersuchten Patienten mit 53 nicht besonders groß war, andererseits gelang es einigen anderen Studien zu dieser Zeit nicht, einen protektiven Effekt reduzierter Tidalvolumen bezüglich der Mortalität aufzuzeigen [30, 31]. Ein Meilenstein in der Entwicklung lungenprotektiver Ventilation war dann die Studie des ARDS-Netzwerk (1994 gestartet, 2000 veröffentlicht), eine große Multicenterstudie des National Institute of Health (NIH), in die über 800 Patienten eingeschlossen wurden [32]. Es wurde hierbei untersucht, ob eine protektive Beatmung mit  $V_t$  6 ml/kg IBW und einem Beatmungs-Plateaudruck von maximal 30 cm H<sub>2</sub>O im Vergleich zu einer konventionellen Strategie ( $V_t$  12 ml/kg IBW, Beatmungs-Plateaudruck maximal 50 cm H<sub>2</sub>O) Vorteile im Hinblick auf die Mortalität zeigt. Die Studie wurde vorzeitig gestoppt, da sich eine signifikante Reduktion der Mortalität in der protektiv beatmeten Gruppe zeigte (31% vs. 39,8%). Auch konnte die ARDS-Netzwerk-Studie niedrigere Werte für systemische inflammatorische Zytokine, z. B. IL-6, sowie weniger Multiorganversagen in der lungenprotektiven Gruppe nachweisen. Ein Problem der Anwendung kleiner Tidalvolumen und niedriger inspiratorischer Maximaldrücke ist, dass es hierbei zu einer unzureichenden CO<sub>2</sub>-Elimination kommen kann. Dies wird im Rahmen einer lungenprotektiven Beatmung bei Fehlen von Kontraindikationen wie erhöhtem intrakraniellen Druck aber toleriert, da die Vermeidung weiterer Lungenschäden oberste Priorität besitzt (Konzept der permissiven Hyperkapnie).

### 1.5.2. Positiver end-expiratorischer Druck (PEEP)

Einen weiteren wichtigen Aspekt der protektiven Beatmungsstrategie stellt die Optimierung des PEEPs dar. Die Anwendung von PEEP ist mittlerweile klinischer Standard bei der Beatmung von Patienten mit ARDS. Die theoretische Überlegung dabei ist, dass mittels PEEP die Alveolen am Ende der Expiration nicht kollabieren, sondern offen gehalten werden. Somit wird ein zyklisches Schließen und Öffnen der Alveolen (Atelektrauma) sowie die damit verbundenen Scherkräfte vermieden und das VILI vermindert [33]. Gattinoni et al. zeigten, dass ein PEEP zu einer gleichmäßigeren Gasverteilung und zur Erhöhung der FRC beitragen kann [34]. PEEP verbessert die Oxygenierung durch Optimierung des Ventilations-Perfusions-Verhältnisses, so dass die  $\text{FiO}_2$  gesenkt und Sauerstofftoxizität vermieden werden kann [9, 29, 35]. Muscedere et al. beispielsweise konnten in einem Tiermodell nachweisen, dass ein PEEP oberhalb des unteren Umschlagpunktes der Druck-Volumen-Kurve (LIP) zu einer verminderten Lungenschädigung führt [23]. Auch das Lungenödem kann durch PEEP reduziert werden [36].

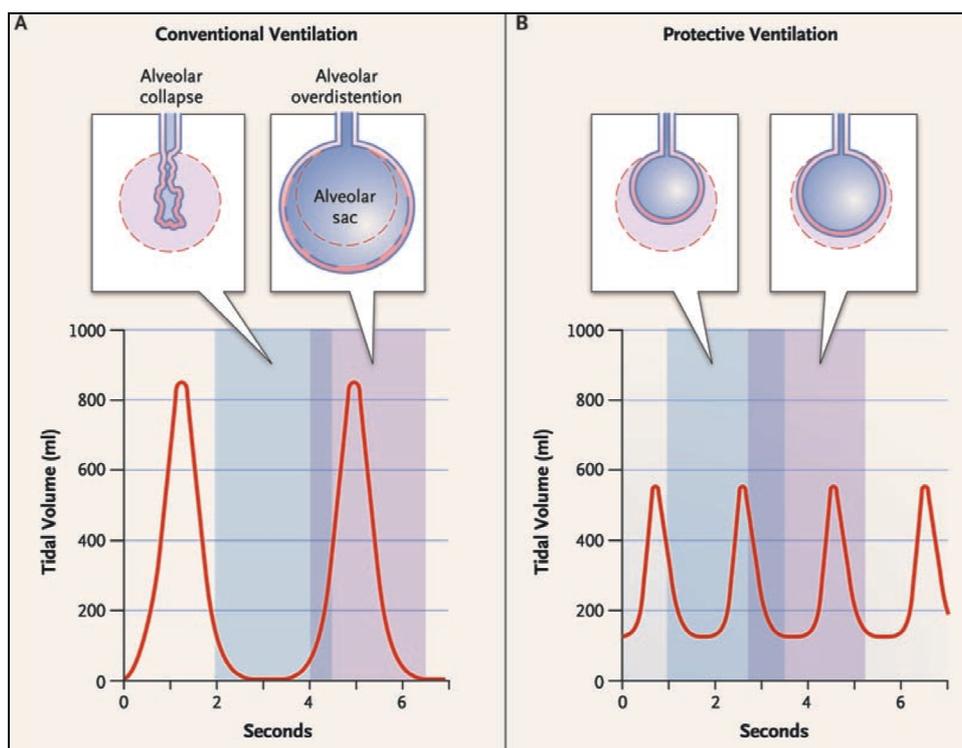


Abb. 3: Vergleich von konventioneller Beatmung (linke Seite) und lungenprotektiver Beatmung (rechte Seite) eines 70-kg-ARDS-Patienten nach Tobin [37].

A: Konventionelle Beatmung: Tidalvolumina von 12 ml/kg KG und kein PEEP führen zu Überdehnung und endexpiratorischem Alveolenkollaps.

B: Lungenprotektive Beatmung: Tidalvolumina von 6 ml/kg IBW und die Anwendung eines adäquaten PEEP verhindern Überdehnung und Kollaps.

Die Frage, wie hoch der PEEP sein muss, um beatmungsinduzierte Lungenschäden nach Möglichkeit zu vermeiden, ist dabei immer noch nicht vollständig geklärt [38]. Hierzu wurde 2004 eine Studie des ARDS-Netzwerk veröffentlicht [35]. Es wurden zwei Versuchsgruppen mit unterschiedlichem PEEP (im Mittel 13 und 8 cm H<sub>2</sub>O) verglichen. Beide wurden mit einer lungenprotektiven Strategie (V<sub>t</sub> 6 ml/kg IBW) beatmet. Die Gruppe mit höherem PEEP wies Verbesserungen in der Oxygenierung und in der Lungencompliance, jedoch keine Verbesserung hinsichtlich des Überlebens auf.

PEEP kann aber auch zu unerwünschten Nebenwirkungen führen: Eine Beeinträchtigung der Hämodynamik in Form einer verminderten kardialen Auswurfleistung aufgrund des erhöhten transthorakalen Druckes ist möglich [39]. Weiterhin liegt in der Lunge von ARDS-Patienten eine inhomogene Verteilung von belüfteten und nicht-ventilierten Lungenarealen vor. Der PEEP verursacht einen bestimmten Druck in allen Lungenbezirken, was gerade in den gesunden, noch gut ventilerten Arealen zu einer Überdehnung führen kann [40].

Es stellt sich dabei natürlich die Frage, wie die richtige Höhe des PEEP bestmöglich zu ermitteln ist. Ein für jeden Patienten individuell, d. h. mittels Druck-Volumen-Kurve, ermittelter PEEP scheint dabei Vorteile gegenüber einem starr nach PaO<sub>2</sub>- bzw. FiO<sub>2</sub>-Wert ausgerichteten PEEP zu haben [41]. Der PEEP soll dabei möglichst im sog. „sicheren Fenster“ liegen: Also über dem LIP bzw. unter dem oberen Umschlagspunkt (UIP). Ersteres dient der Vermeidung des endexpiratorischen Kollapses von Alveolen, letzteres soll alveoläre Überdehnung verhindern (Abb. 4).

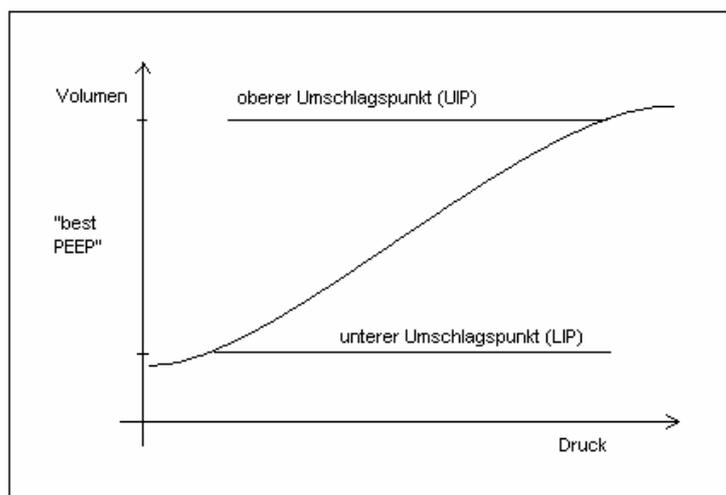


Abb. 4: Druck-Volumen-Diagramm

### 1.5.3. Pulmonale Rekrutierung

Ein weiterer Begriff protektiver Beatmung ist die so genannte „Rekrutierung“. Hiermit wird versucht, die Inhomogenität aus belüfteten und nicht-belüfteten Lungenschnitten zu reduzieren. Grundsätzlich können Lungenabschnitte mit niedrigeren Drücken offen gehalten werden, verglichen mit den Drücken, die zum Öffnen erforderlich sind [42]. Daher kann eine einmal rekrutierte Lunge mit niedrigeren Drücken beatmet werden, sofern ein adäquater PEEP zur Verhinderung des endexpiratorischen Alveolenkollaps verwendet wird. Man spricht davon, dass die „offene Lunge“ auf dem expiratorischen Schenkel der Druck-Volumen-Kurve ventilert wird; im Gegensatz zur nicht-rekrutierten Lunge, die auf dem inspiratorischen Schenkel beatmet wird. Bei gleichem Druck kann also in eine vorher rekrutierte Lunge mehr Volumen im Vergleich zu einer nicht-rekrutierten Lunge appliziert werden (Abb. 5).

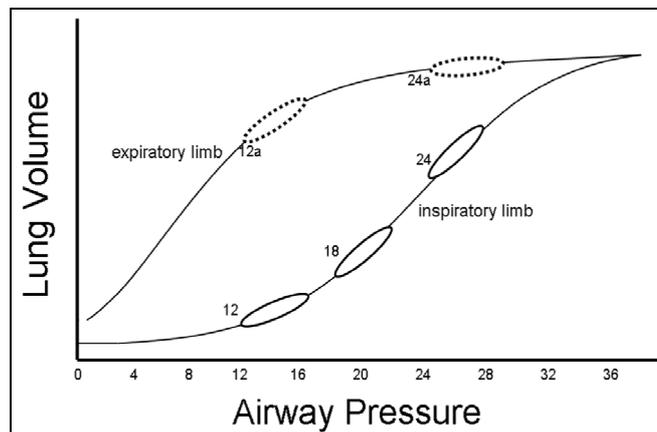


Abb. 5: Druck-Volumen-Kurve mit Tidalvolumina und entsprechenden inspiratorischen Drücken aus einer Arbeit von Lapinsky und Metha [24].

Tidalvolumina ohne vorherige Rekrutierung bei 12, 18 und 24 cm H<sub>2</sub>O (durchgezogene Linie)

Tidalvolumina nach vorausgegangener Rekrutierung bei 12 und 24 cm H<sub>2</sub>O (gepunktete Linie, 12a und 24a)

Es bestehen verschiedene Möglichkeiten der Rekrutierung. So beispielsweise die Anwendung eines kontinuierlichen Atemwegsdruckes  $\geq 40$  cm H<sub>2</sub>O über 30 Sekunden oder die sogenannte Seufzerbeatmung, bei der z. B. alle 3 Minuten ein erhöhtes Atemzugvolumen (AZV) oder ein erhöhter PEEP verabreicht werden [43]. In Tierversuchen konnte bereits gezeigt werden, dass Rekrutierungsmanöver (RM) die Oxygenierung verbessern [44]. Insgesamt scheinen RM vor allem zu Beginn eines ARDS sinnvoll, da hier die Lungenabschnitte für eine Rekrutierung am besten zugänglich sind [45].

In diesem Zusammenhang gehört auch der Begriff des Open-Lung-Konzepts (OLC). Lachmann prägte dabei folgenden Leitspruch: „open up the lung, and keep the lung open“ [46]. Durch Rekrutierungsmanöver werden atelektatische Areale eröffnet (open up the lung) und dann mittels entsprechendem PEEP offen gehalten (keep the lung open). Lachmann hat dazu folgenden Algorithmus entwickelt: Zu Beginn wird der Atemwegsspitzenndruck bis zum Erreichen eines kritischen Öffnungsdruckes zur Eröffnung der Alveolen erhöht. Die Titration richtet sich dabei nach dem arteriellen Sauerstoffpartialdruck (PaO<sub>2</sub>). Ist keine weitere PaO<sub>2</sub>-Steigerung mehr möglich, werden die Atemwegsdrücke wieder gesenkt. Wird der kritische Verschlussdruck erreicht, kollabieren die Alveolen und der PaO<sub>2</sub> fällt. Jetzt werden die Atemwegsdrücke noch einmal auf die kurz zuvor bestimmten Öffnungswerte angehoben. Dann werden die Drücke erneut auf ein Niveau abgesenkt, das sicher über den nun bekannten Verschlussdrücken liegt (Abb. 6).

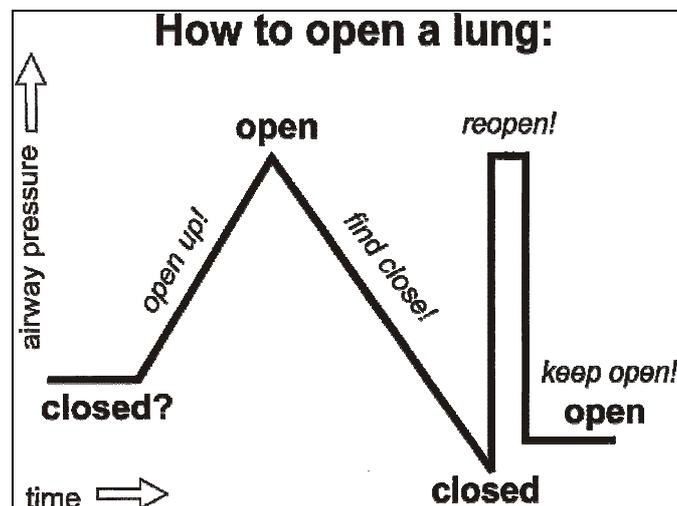


Abb. 6: Schematische Darstellung einer Lungenöffnung nach Lachmann [46]

## 1.6. Hämodynamik und Flüssigkeitsmanagement

Die Frage nach dem optimalen Flüssigkeitsmanagement beim ARDS blieb aufgrund weniger klinischer Studien lange unbeantwortet [47]. Es stehen sich zwei Probleme gegenüber. Einerseits ist das pulmonale Ödem ein Hauptmerkmal des ARDS, so dass sich hier eher eine restriktive Flüssigkeitstherapie anbieten würde. Andererseits leiden ARDS-Patienten häufig an multiplem Organversagen. Daher sollte ein ausreichend hohes Herzzeitvolumen (HZV) bei diesen Patienten, auch mit Hilfe von Volumengabe, gewährleistet werden [48]. Daneben kann die Beatmung selbst die Hämodynamik beeinflussen. Die Anwendung von PEEP beispielsweise führt zu einer Erniedrigung des venösen Rückstroms zum Herzen und damit zu einer Reduktion des HZV. Sowohl experimentelle als auch klinische Studien konnten bis jetzt

zeigen, dass eine restriktive Flüssigkeitstherapie das pulmonale Ödem senken kann [14, 49]. Ziel dabei ist eine negative Flüssigkeitsbilanz, um so das extravasale Lungenwasser (EVLW) als messbaren Parameter des Lungenödems niedrig zu halten. Die erste große klinische Studie zu dieser Thematik wurde 2006 veröffentlicht [50]. Es wurden insgesamt 1000 Patienten mit akutem Lungenversagen hinsichtlich einer restriktiven bzw. einer großzügigen Flüssigkeitstherapie untersucht. Im Hinblick auf Mortalität und Organversagen gab es in beiden Versuchsgruppen keine Unterschiede. Die Gruppe mit der restriktiven Flüssigkeitsgabe aber hatte einen verbesserten Oxygenierungsindex (OI) sowie mehr beatmungsfreie Tage und einen kürzeren Intensivstations-Aufenthalt.

### 1.7. Überblick weiterer supportiver Therapiemaßnahmen

Neben den bisher beschriebenen Therapieverfahren gibt es eine Reihe weiterer Therapieoptionen, die aktuell Gegenstand klinischer Forschung sind. Verschiedene medikamentöse Ansätze versuchen, das ARDS positiv zu beeinflussen. Eine signifikante Reduktion der Mortalitätsrate konnte bislang jedoch nicht festgestellt werden. Folgende Tabelle soll einen Überblick über die Wirkungsweise ausgesuchter Pharmaka geben.

<b>Tabelle 2: Pharmakologische supportive Therapie beim akuten Lungenversagen</b>			
<b>Pharmakon</b>	<b>Effekt bzw. Eigenschaft bei akutem Lungenversagen</b>	<b>Mortalitäts-senkung</b>	<b>Studie</b>
<b>Glukokortikoide</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Verbesserung der Oxygenierung</li> <li>➤ Mehr beatmungsfreie Tage</li> </ul>	Nein	[51]
<b>Surfactant</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Substitution aufgrund Schädigung der Typ-II-Alveolarzellen</li> <li>➤ Wiedereröffnen atelektatischer Areale</li> </ul>	Nein	[17, 52]
<b>Stickstoffmonoxid (NO)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Verbesserung der Oxygenierung</li> <li>➤ Senkung der pulmonalen Hypertonie</li> </ul>	Nein	[53, 54]

Im Bereich der nicht-pharmakologischen Therapieansätze sind noch nicht routinemäßig eingesetzte Verfahren der Hochfrequenzbeatmung, wie beispielsweise die Hochfrequenzoszillationsbeatmung (HFOV), sowie die Möglichkeit der extrakorporalen Lungenassistenz zu erwähnen. Eine Übersicht soll folgende Tabelle vermitteln.

**Tabelle 3: Alternative und supportive Therapieverfahren beim akuten Lungenversagen**

Alternative und supportive Therapieverfahren	Effekt bzw. Eigenschaft bei akutem Lungenversagen	Mortalitäts-senkung	Studie
<b>Extrakorporale Membran-Oxygenierung (ECMO)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Pumpengetrieben, veno-venös</li> <li>➤ Entkopplung von Ventilation und Oxygenierung ermöglicht Optimierung der lungenprotektiven Beatmung</li> </ul>	u. U. Senkung 6-Monats-Mortalität	[55]
<b>Interventionelle Lungenunterstützung (ILA)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Pumpenlos, arterio-venös</li> <li>➤ Entkopplung von Ventilation und Oxygenierung ermöglicht Optimierung der lungenprotektiven Beatmung</li> </ul>	Nein	[56, 57]
<b>Hochfrequenz-oszillations-beatmung (HFOV)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Extremvariante der lungenprotektiven Beatmung mit extrem kleinen Tidalvolumina und niedrigen inspiratorischen Spitzendrücken</li> </ul>	Nein	[58, 59]

Als bereits etabliertes supportives Therapieverfahren existiert noch die Lagerungstherapie. Da beim liegenden ARDS-Patienten vor allem in den basalen Lungenbezirken ein extrem schlechtes Ventilations-Perfusions-Verhältnis vorliegt, können die Bauchlagerung oder die kontinuierliche laterale Rotationstherapie dabei helfen, zusätzliche Lungenabschnitte zu rekrutieren und die Inhomogenität der ventilierten Lungenabschnitte zu beseitigen, was letztlich zu einer Verbesserung der Oxygenierung führt. Verschiedene Studien konnten hier positive Effekte nachweisen; dennoch fehlt auch hier bis dato der Nachweis eines positiven Einflusses auf die Mortalität [60, 61].

### **1.8. Studienziele**

Eine Beatmung mit niedrigem Tidalvolumen (6 ml/kg IBW) ist erwiesenermaßen lungenprotektiv und wird als druckkontrollierte Beatmung in dieser Untersuchung durchgehend angewandt. Für die Höhe des PEEP und der Flüssigkeitssubstitution sind die Ergebnisse weniger eindeutig. Da die Höhe des PEEP und die erforderliche Volumensubstitution zur Aufrechterhaltung der Organperfusion eng miteinander verbunden sind, war es Ziel der Studie, die folgenden Hypothesen zu untersuchen:

1. Bei liberaler Volumensubstitution mit Aufrechterhaltung des Herzzeitvolumens zeigt die Beatmung mit hohem PEEP und Rekrutierungsmanövern (gemäß Open-Lung-Konzept) im Vergleich zur entsprechenden Beatmung mit Aufrechterhaltung der

Oxygenierung mit niedrigem PEEP (gemäß ARDS-Netzwerk-Studie) eine geringere Lungenschädigung sowie eine bessere Oxygenierung.

2. Bei Beatmung mit hohem PEEP und Rekrutierungsmanövern (gemäß Open-Lung-Konzept) zeigt die restriktive Volumensubstitution ohne Aufrechterhaltung des Herzzeitvolumens eine geringere Lungenschädigung sowie eine bessere Oxygenierung verglichen mit derselben Beatmung bei liberaler Volumensubstitution mit Aufrechterhaltung des Herzzeitvolumens.

## **2. Material und Methoden**

### **2.1. Versuchstiere**

Das Versuchsvorhaben fand mit behördlicher Genehmigung (Tierschutzkommission der Regierung von Unterfranken) gemäß §8 des Tierschutzgesetzes an 24 weiblichen Pietrain-Schweinen (Gewicht:  $52,8 \pm 3,4$  kg, Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung (MW  $\pm$  StdAbw)) statt. Vor Beginn erfolgte eine veterinär-medizinische Untersuchung. Der Versuch wurde nur an gesunden Tieren durchgeführt. Die Nüchternzeit für feste Nahrung betrug zu Beginn des Versuches 24 Stunden, während der Zugang zu Wasser nicht eingeschränkt war.

### **2.2. Versuchsaufbau und –ablauf**

#### **2.2.1. Prämedikation und Narkoseführung**

Vor Beginn des Versuches wurde den Tieren 2 mg/kg Körpergewicht (KG) Azaperon (Stresnil<sup>®</sup>, Janssen-Cilag Pharma, Wien, Österreich) zur Sedierung und anschließend 2 mg/kg KG S-Ketamin (Ketanest S<sup>®</sup>, Pfizer Pharma, Karlsruhe, Deutschland) mit 20 µg/kg KG Atropin zur Analgosedierung intramuskulär verabreicht. Im Anschluss wurde ein peripherer Venenverweilkatheter ( $\varnothing$  0,7 mm, BD Venflon Pro<sup>®</sup>, Becton Dickinson, Helsingborg, Schweden) in einer Ohrvene platziert. Über diesen erhielten die Tiere nach Präoxygenierung mit 100% Sauerstoff 10 mg/kg KG Thiopental (Trapanal<sup>®</sup>) und 10µg/kg KG Fentanyl (Fentanyl<sup>®</sup>) zur Narkoseeinleitung sowie 0,15 mg/kg KG Pancuroniumbromid (Pancuronium<sup>®</sup>) zur Muskelrelaxierung. Die orotracheale Intubation erfolgte unter direkter Sichtkontrolle mit einem 7,5 I.D. Trachealtubus (Lo-Contour<sup>TM</sup> Murphy 7,5 mm, Mallinckrodt, Athlone, Ireland). Die Tiere wurden auf dem Rücken gelagert und in dieser Position fixiert. Es erfolgte eine druckkontrollierte Beatmung (PCV) mit folgenden Einstellungen: FiO<sub>2</sub> von 1,0, PEEP 5 cm H<sub>2</sub>O, Inspirationsdruck (P<sub>insp</sub>) entsprechend einem AZV von 6 ml/kg, Inspirations-Expirations-Verhältnis 1:1, Atemfrequenz (AF) 30/min (Evita XL Software 6.1n, Dräger, Lübeck, Deutschland). Die Narkose wurde durch kontinuierliche Infusion von 10 mg/kg KG/h Thiopental und 10 µg/kg KG/h Fentanyl über Perfusoren (Injectomat c-IS, Fresenius, Deutschland) aufrechterhalten. Zur Relaxierung erhielten die Tiere außerdem 0,1 mg/kg KG/h Pancuroniumbromid. Es erfolgte des Weiteren eine Dauerinfusion von 10 ml/kg KG/h laktathaltiger Vollelektrolytlösung (Sterofundin<sup>®</sup>, Braun AG, Melsungen, Deutschland) zur Flüssigkeitssubstitution über einen Infusomaten

(Infusomat fm, B. Braun AG, Melsungen Deutschland). Die Infusionsraten von Sterofundin<sup>®</sup>, Fentanyl und Thiopental wurden nach Ende der Instrumentierung halbiert. Die Tiere erhielten außerdem 2 g Cefazolin (Basocef<sup>®</sup>, DeltaSelect, Dreieich, Deutschland) zur Infektionsprophylaxe. Eine normale Körpertemperatur von 38,0+/-1°C wurde mit Hilfe von Wärmedecken und Heizstrahlern aufrechterhalten.

### **2.2.2. Eingriffe am Tier**

Vor Schaffung der arteriellen und zentralvenösen Zugänge erhielten alle Tiere 5.000 IE unfraktioniertes Heparin (Heparin-Natrium-25000-ratiopharm<sup>®</sup>, ratiopharm GmbH, Ulm, Deutschland) intravenös sowie weiterhin 20 IE Heparin/kg KG/h über einen Perfusor. Die linke A. femoralis wurde punktiert und ein Arterienkatheter eingeführt (Ø 0,9 mm, Vygon, Ecouen, Frankreich). Für den venösen Zugang wurde die V. jugularis externa rechts punktiert und eine 9-French Pulmonalis-Schleuse (Percutaneous Sheath Introducer Set 9Fr., Arrow International, Reading, PA, USA) eingebracht, über welche im Folgenden ein 7-French Pulmonaliskatheter (Swan-Ganz Thermodilutionskatheter 131F7, Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA) anhand der typischen Druckkurven positioniert wurde. Bei jeweils der Hälfte der Tiere pro Gruppe erfolgte zusätzlich die Anlage eines Katheters zur transkardiopulmonalen Thermodilution sowie zur Pulskonturanalyse (PiCCO-Katheter, 4-French, PULSIOCATH, Thermodilutionskatheter) in die linke A. femoralis. Alle Punktionen wurden mit Hilfe eines portablen Ultraschallgerätes (SonoSite180 plus, Sonosite Inc., Bothell, WA, USA) gesteuert und perkutan mittels Seldinger-Technik durchgeführt. Die Harnblase wurde über einen Katheter entlastet, welcher über eine Mini-Laparatomie eingebracht wurde. Der arterielle Katheter diente zur Blutdruckmessung und zur Gewinnung arterieller Blutgase. Über den Pulmonaliskatheter wurden die Medikamente zur Aufrechterhaltung der Narkose verabreicht, der zentralvenöse Druck (ZVD), der mittlere pulmonal-arterielle Druck (MPAP) sowie der PCWP gemessen, gemischt-venöse Blutgase gewonnen und die kontinuierliche Flüssigkeitssubstitution durchgeführt. Mittels des PiCCO-Systems wurden verschiedene hämodynamische Parameter ermittelt.

### **2.2.3. Modell des Lungenversagens**

Vor Induktion des Lungenversagens wurden die Ausgangswerte der Kreislauf- und Beatmungsparameter sowie die Blutgase bestimmt (Baseline-Messung). Des Weiteren wurde eine inspiratorische und expiratorische quasistatische Druck-Volumen-Beziehung der Lunge über die eingebaute Funktion des Respirators (Evita XL<sup>®</sup>) bestimmt (6 cm H<sub>2</sub>O/sek, max. 2 l,

max. 50 cm H<sub>2</sub>O). Die Kurve der inspiratorischen Druck-Volumenbeziehung diente der Ermittlung des oberen und unteren Umschlagspunktes der Druck-Volumen-Kurve, welche wiederum die Basis für die Einstellung des PEEP darstellten. Der untere Umschlagspunkt („Lower Inflection Point“, LIP) und der obere Umschlagspunkt („Upper Inflection Point“, UIP) wurden jeweils graphisch aus der Kurve bestimmt als die Punkte, an welchen sich die Steigung der Kurve beginnt zu vergrößern im Sinne einer Verbesserung der Compliance (LIP) beziehungsweise wieder zu verringern als Ausdruck einer Verschlechterung der Compliance (UIP). Unmittelbar vor Induktion des Lungenversagens wurde den Tieren noch ein Flüssigkeitsbolus von 250 ml kolloidalem Volumenersatz mit 6% Hydroxyethylstärke Lösung (Voluven 6% HES 130/0.4<sup>®</sup>, Fresenius Kabi, Bad Homburg, Deutschland) verabreicht. Das Lungenversagen wurde dann analog zu der von Lachmann [62] beschriebenen Methode durchgeführt. Durch repetitive bronchoalveoläre Lavage mit einer isotonischen Kochsalzlösung wird der natürliche Surfactant der Lunge ausgewaschen und so ein Surfactantmangel-Modell mit konsekutiver respiratorischer Insuffizienz erzeugt. Die auf dem Rücken liegenden Tiere wurden kurzfristig vom Beatmungsgerät getrennt. Mit Hilfe eines Trichters mit angeschlossenem Schlauch wurden 30 ml/kg KG einer angewärmten 0,9% Kochsalzlösung in die Lunge gefüllt. Anschließend wurde die Flüssigkeit passiv abgelassen. Die Beatmung wurde danach unverändert fortgeführt, wobei der P<sub>insp</sub> entsprechend dem AZV von 6 ml/kg KG angepasst wurde. Die Lavage wurde beendet, wenn der PaO<sub>2</sub> über einen Zeitraum von einer Stunde innerhalb des Zielbereichs von 60 - 100 mmHg gemessen wurde.

## ***2.3. Überwachung und Messmethoden***

### **2.3.1. Hämodynamik**

Alle hämodynamischen Messwerte wurden in Rückenlage der Tiere ermittelt. Die Nullabgleichslinie lag dabei auf Höhe der Mitte des Brustkorbes. Die Gefäßdrücke wurden über elektronische Druckabnehmer gemessen (xtrans<sup>®</sup>, pvb<sup>®</sup> Critical Care GmbH, Kirchseeon, Deutschland). Die Herzfrequenz (Hf), der mittlere arterielle Blutdruck (MAP), der ZVD und der MPAP wurden mittels eines Überwachungsmonitors (SMU611, Hellige, Freiburg, Deutschland) kontinuierlich erfasst. Der PCWP wurde intermittierend bestimmt. Das HZV wurde pulmonalarteriell als Mittelwert dreier Messungen zu zufälligen Zeitpunkten innerhalb des respiratorischen Zyklus nach Injektion von jeweils 10 ml kalter Kochsalzlösung über einen Herzzeitvolumencomputer (Explorer<sup>®</sup>, Edwards Lifescience, Irvine, CA, USA) an

den dokumentierten Messzeitpunkten bestimmt. Der systemische (SVR) und der pulmonale (PVR) Gefäßwiderstand wurden errechnet.

Über den PiCCO-Katheter wurden nach Injektion von 20 ml kalter Kochsalzlösung mittels transkardiopulmonaler Thermodilution (PiCCOplus-Monitor PC 8100, PULSION Medical Systems AG, München, Deutschland) das intrathorakale Blutvolumen (ITBV) und das extravaskuläre Lungenwasser (EVLW) bestimmt. Über kontinuierliche Pulskontur-Analyse wurde die Schlagvolumenvarianz (SVV) ermittelt. Der ITBV-Index (ITBVI) wurde mittels der Körperoberflächengleichung von Kelley et al. [63] berechnet. Der EVLW-Index (EVLWI) wurde mit Hilfe des Körpergewichtes bestimmt.

### 2.3.2. Gasaustausch

Die Atemwegsdrücke (PEEP, P<sub>insp</sub>, mittlerer Atemwegsdruck (mPAW)) und –volumina (AZV) wurden am Respirator abgelesen. Es wurden arterielle und gemischt-venöse Blutproben entnommen. In diesen wurden unverzüglich der Sauerstoffpartialdruck (PaO<sub>2</sub>, P<sub>gvO<sub>2</sub></sub>), der Kohlendioxidpartialdruck (PaCO<sub>2</sub>, P<sub>gvCO<sub>2</sub></sub>), der pH-Wert und die Standardbasenabweichung gemessen (ABL 505<sup>®</sup>, Radiometer, Kopenhagen, Dänemark). In jeder Probe wurden auch die arterielle (SaO<sub>2</sub>) bzw. die gemischt-venöse Sauerstoffsättigung (S<sub>gvO<sub>2</sub></sub>) mittels eines Spektrometers (OSM3<sup>®</sup>, Radiometer, Kopenhagen, Dänemark) bestimmt. Der Hämoglobingehalt (Hb) wurde im Zentrallabor bestimmt.

Berechnungen zum Gasaustausch:

- PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>-Quotient (Oxygenierungsindex nach Horovitz)

$$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2\text{- Quotient: } \text{PaO}_2 \text{ (mmHg)} / \text{FiO}_2$$

(In der Arbeit verwendet als Maß für die arterielle Oxygenierung, angenommen unabhängig von der FiO<sub>2</sub> – abhängig von der Beatmung und Lungenschädigung)

- Oxygenierungsindex

$$\text{OI} = \text{mPAW (cm H}_2\text{O)} \times \text{FiO}_2 \times 100 / \text{PaO}_2 \text{ (mmHg)}$$

(In der Arbeit verwendet als Maß für die Oxygenierungsfähigkeit der Lunge, angenommen unabhängig von der FiO<sub>2</sub> und dem Beatmungsdruck – abhängig von der Lungenschädigung)

- Intrapulmonaler Rechts-Links-Shunt

$$Qs/Qt = (CcO_2 - CaO_2) / (CcO_2 - CgvO_2)$$

Mittels der Blutgasanalysen wurden dafür folgende Werte berechnet:

- Arterieller Sauerstoffgehalt

$$CaO_2 \text{ 15} = (\text{Hb [g/dl]} \times 1,34 \times SaO_2 [\%]) + (\text{PaO}_2 \times 0,0031)$$

- Gemischt-venöser Sauerstoffgehalt

$$CgvO_2 \text{ [ml/dl]} = (\text{Hb [g/dl]} \times 1,34 \times SgvO_2 [\%]) + (\text{PgvO}_2 \times 0,0031)$$

- Endkapillärer Sauerstoffgehalt

$$CcO_2 \text{ [ml/dl]} = (\text{Hb [g/dl]} \times 1,34) + (\text{PAO}_2 \times 0,0031)$$

wobei für den alveolären  $PO_2$  angenommen wird

$$PAO_2 \text{ [mmHg]} = (P_{\text{atm}} - P_{\text{H}_2\text{O}}) \times FiO_2 - (PaCO_2 / RQ)$$

(Annahme:  $RQ = 0,8$ ,  $P_{\text{H}_2\text{O}} = 47 \text{ mmHg}$ )

- Sauerstoffangebot

$$DO_2 = \text{HZV [l/min]} \times CaO_2 \times 10$$

- Sauerstoffverbrauch

$$VO_2 \text{ [ml/min]} = \text{HZV [l/min]} \times (CaO_2 - CvO_2) \times 10$$

## **2.4. Versuchsprotokoll und Gruppeneinteilung**

### **2.4.1. Randomisierung der Versuchsgruppen**

Nach erfolgreicher Lavage wurden die Tiere zufällig einer der drei folgenden Gruppen zugeteilt:

#### **Gruppe 1: ARDSNet(V+)**

Druckkontrollierte Beatmung mit Einstellung des PEEP gemäß der ARDS-Netzwerk-Studie sowie großzügiger Volumensubstitution

#### **Gruppe 2: OLC(V+)**

Druckkontrollierte Beatmung entsprechend einem Open-lung-Konzept (OLC) mit großzügiger Volumensubstitution

#### **Gruppe 3: OLC(V-)**

Druckkontrollierte Beatmung entsprechend OLC mit restriktiver Volumensubstitution

Gruppe 1 und 2 erhielten unmittelbar in Anschluss an die Randomisierung 250 ml kolloidalen Volumenersatz mit 6% HydroxyethylstärkeLösung (Volumen 6% HES 130/0.4<sup>®</sup>) innerhalb von weniger als 10 Minuten. In Gruppe 2 und 3 wurde ein Rekrutierungsmanöver durchgeführt. Die Lungen der Tiere wurden dabei über 30 Sekunden durch einen kontinuierlichen Inflationsdrucks von 50 cm H<sub>2</sub>O gebläht.

### **2.4.2. Überblick der Messzeitpunkte**

Der Versuchszeitraum betrug ab Induktion des Lungenversagens 6,5 Stunden für alle Tiere. Es wurden Messungen der Beatmung, des Gasaustausches sowie der Hämodynamik zu folgenden Zeitpunkten dokumentiert:

- Ausgangswerte vor Lungenversagen (Baseline)
- Werte nach Induktion des Lungenversagens (Post ALI)
- Werte nach Randomisierung der Gruppen (Post Rand)
- Werte alle 15 Minuten innerhalb der ersten Stunde nach Randomisierung
- Anschließend alle 30 Minuten: Bestimmung hämodynamischer Werte
- Anschließend alle 60 Minuten: Messungen der Beatmung, des Gasaustausches sowie der Hämodynamik

- Nach 6,5 Stunden Messwerte der Beatmung, des Gasaustausches sowie der Hämodynamik mit  $\text{FiO}_2$  1,0 zur Berechnung des pulmonalen Shunts
- Bestimmung des LIP aus der Druck-Volumen-Kurve zu den Zeitpunkten Baseline, Post ALI und nach 6,5 Stunden (Evita XL<sup>®</sup>, Dräger, Lübeck, Deutschland)

### 2.4.3. Anpassung der Beatmung

Von den Basiseinstellungen der Beatmung ausgehend (AZV 6 ml/kg IBW; I:E 1:1; AF 30/min;  $\text{FiO}_2$  von 1,0; Pinsp entsprechend AZV (maximal 20 cm H<sub>2</sub>O > PEEP)) wurde die Beatmung entsprechend dem Gasaustausch modifiziert. PEEP und  $\text{FiO}_2$  wurden gemäß folgenden Tabellen ermittelt:

#### Gruppe 1: ARDSNet(V+)

$\text{FiO}_2$ - und PEEP-Kombination laut ARDS-Netzwerk:

$\text{FiO}_2$	0,3	0,4	0,4	0,5	0,5	0,6	0,7	0,7	0,7	0,8	0,9	0,9	0,9	1,0
PEEP	5	5	8	8	10	10	10	12	14	14	14	16	18	18 - 24

$\text{FiO}_2$ - und PEEP- Werte wurden einem  $\text{PaO}_2$ -Abfall bzw. -Anstieg entsprechend erhöht oder erniedrigt.

#### Gruppe 2: OLC(V+) und Gruppe 3: OLC(V-)

PEEP	3 cm H <sub>2</sub> O über dem LIP der Druck-Volumen-Kurve; falls nicht bestimmbar: PEEP 20 cm H <sub>2</sub> O
------	--

Zur Gewährleistung einer ausreichenden Oxygenierung wurde die Beatmung entsprechend folgendem Algorithmus modifiziert:

	ARDSNet(V+)	OLC(V-) und OLC(V+)
$\text{PaO}_2$ -Abfall < 90 mmHg	Kombinationen ARDSNet	Rekrutierung bzw. $\text{FiO}_2$ erhöhen
$\text{PaO}_2$ bei >90 mmHg halten	Kombinationen ARDSNet	$\text{FiO}_2$ senken (Minimum 0,3)
$\text{PaO}_2$ -Abfall gegenüber Vorwert	Kombinationen ARDSNet	Rekrutierung

Die Aufrechterhaltung der Normokapnie erfolgte laut folgender Tabelle:

	ARDSNet(V+)	OLC(V-) und OLC(V+)
PaCO <sub>2</sub> -Anstieg > 45 mmHg	Atemfrequenz steigern ( ≤ 40/min)	
PaCO <sub>2</sub> -Abfall < 35 mmHg	Atemfrequenz senken ( ≥ 25/min)	

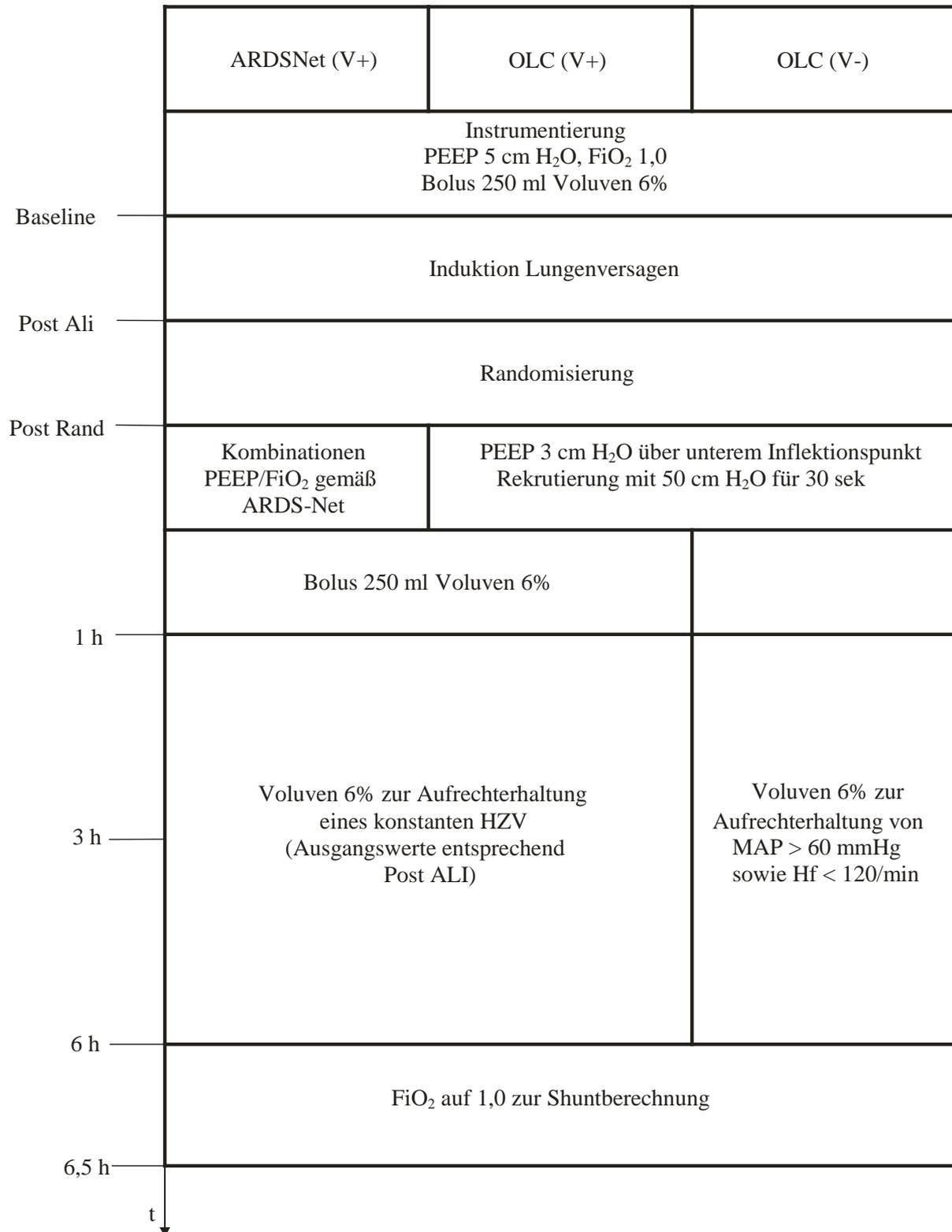
Der Intrinsic-PEEP wurde zu jedem Messzeitpunkt durch einen kurzen expiratorischen Atemstillstand bestimmt und soll dabei nicht größer 1 cm H<sub>2</sub>O sein. Bei größerem Intrinsic-PEEP wurde die Atemfrequenz reduziert und ein gegebenenfalls ansteigender PaCO<sub>2</sub> in Kauf genommen.

#### 2.4.4. Anpassung der Hämodynamik

Referenzwerte bezüglich Hämodynamik und Vorgehen bei Abweichungen sind in folgender Tabelle zusammengefasst:

	ARDSNet(V+) und OLC(V+)	OLC(V-)
Zielparameter	HZV wie Post ALI	Hf < 120/min, MAP > 60 mmHg
Vorgehen	Infusion von 6% HydroxyethylstärkeLösung per Infusomat über Schleuse. Bei Erreichen Referenz: Infusion eintitrieren (max 999ml/h). Falls mit 250 ml HydroxyethylstärkeLösung in kurzer Zeit keine Verbesserung in Richtung der angestrebten Werte möglich ist, soll die Infusionsrate nicht gesteigert werden.	

## 2.4.5. Übersicht Versuchsprotokoll



## **2.5. Versuchsende**

Nach 6,5 Stunden wurden die Tiere durch intravenöse Injektion einer Überdosis T61 (T61<sup>®</sup>, Intervet, Unterschleißheim, Deutschland) in tiefer Narkose getötet.

## **2.6. Histologie**

Zur Gewinnung von Gewebeproben der Lungen wurde eine Thorakotomie durchgeführt. Über die eröffnete Trachea wurde der rechte Lungenflügel mit 10% Formalinlösung gefüllt und daraufhin en bloc entnommen (sog. Perfusionsfixation). Die Lunge wurde in Ober-, Mittel- und Unterlappen zerteilt und in dieser Form für 24 Stunden in 10% Formalinlösung zur weiteren Gewebefixierung aufbewahrt.

Nach Ablauf der 24 Stunden wurde jeweils aus dem Oberlappen ein Schnitt (ventrale Lunge) sowie aus dem Unterlappen ein posterior Schnitt (basale Lunge) entnommen. Nach Anfertigung von Dünnschnitten wurden die Gewebeproben mit Hämatoxylin-Eosin (HE) gefärbt. Dies wurde vom Institut für Pathologie des Universitätsklinikums Würzburg durchgeführt. Die histopathologische Auswertung wurde im Anatomischen Institut vorgenommen). Den Befundern (Prof. Jens Waschke und Dr. Nicolas Schlegel) war die Gruppenzugehörigkeit der einzelnen Tiere nicht bekannt.

Es wurden die folgenden vier histologischen Kriterien untersucht und für jeweils das gesamte Präparat bewertet:

- I. Überblähung
- II. Septales-/interstitielles Ödem
- III. Intraalveoläres Exsudat
- IV. Entzündungsausbreitung (alveoläre und interstitielle neutrophile Infiltration, alveoläre und interstitielle lymphozytäre Infiltration)

Die Kriterien wurden anhand eines semiquantitativen Scores eingeteilt:

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

Für die Entzündungsausbreitung galt dabei: 0 = keine Entzündung, 1 = einzelne Areale entzündet, 2 = <50% des Areals entzündet, 3 = >50% des Areals entzündet

Der Mittelwert aller Kriterien für die dorsale und ventrale Lunge ergab den Gesamtlungenschädigungs-Score.

## **2.7. Chloracetat-Esterase-Färbung von Neutrophilen Granulozyten**

Aus den für die Histologie entnommenen Gewebsproben wurden zusätzlich Schnitte zur quantitativen Bestimmung der neutrophilen Granulozyten in der Lunge verwendet. Wir erhielten dazu ungefärbte, auf Objektträger aufgezogene Schnittpräparate vom Pathologischen Institut der Universität Würzburg. Diese wurden zunächst deparaffinisiert. Dazu wurden die Schnitte für je 5 Minuten mit Roticlear<sup>®</sup> (Carl Roth GmbH, Karlsruhe, Deutschland) gewaschen. Im Anschluss dann weiteres Waschen der Schnitte in einer absteigenden Alkoholreihe. Schließlich je einmaliges Waschen mit Leitungswasser und Aqua destillata für je 3 Minuten. Die Lysosomen der Granulozyten enthalten eine spezifische Hydrolase, die mit Naphtol AS-D Chloroazetat als Substrat reagiert. Das Reaktionsprodukt wird dann mittels Fast Red Violet LB nachgewiesen. Die Färbung wurde entsprechend den Angaben des Herstellers durchgeführt (90C2 Naphtol AS-D Chlorazetat Esterase Kit, Sigma-Aldrich Chemie GmbH, München, Deutschland): 1 ml Fast Red Violet LB (Standardlösung 15 mg/ml, in 0,4 mol/l Salzsäure und Stabilisatoren) und 1 ml Natriumnitrit (0,1 mol/l) wurden gemischt und nach zwei Minuten in 40 ml Aqua dest (37°C) zugegeben. Diese Lösung wurden mit 5 ml TRIZMAL<sup>®</sup> 6,3 Pufferkonzentrat (TRIZMA<sup>®</sup> Maleat, 1 mol/l, mit Surfactant, pH 6,3) und 1 ml Naphtol AS-D Chlorazetat (8 mg/ml) versetzt. In dieser Lösung wurden die Objektträger für 20 Minuten bei 37°C inkubiert. Die Gegenfärbung erfolgte mit Hämatoxylin (Sigma-Aldrich Chemie GmbH, München, Deutschland). Im Anschluss wurden die Schnitte mittels einer aufsteigenden Alkoholreihe dehydriert. Nach erneutem zweimaligen Waschen mit Roticlear<sup>®</sup> für je 5 Minuten wurde abschließend mit Clarion Mounting Medium<sup>®</sup> (Sigma-Aldrich Chemie GmbH, München, Deutschland) ein Deckgläschen aufgebracht und die Präparate bei 70 – 80 °C ausgehärtet. Ein Untersucher, dem die Gruppenzugehörigkeit der Proben nicht bekannt war, zählte die Anzahl der Granulozyten in den Luftwegen, in den Gefäßen sowie im Parenchym der Lungen pro 10 Blickfelder mit hoher Vergrößerung (x630).

## **2.8. Statistik**

In Abhängigkeit von der Verteilung der Daten werden diese entweder als Mittelwert (MW) mit Standardabweichung (StdAbw) oder als Median mit 25%-75% Perzentile angegeben. Für parametrische Daten wurden Unterschiede zwischen den Gruppen zum Zeitpunkt Baseline mit einer einfaktoriellen ANOVA geprüft. Für Vergleiche zwischen Baseline und Post ALI wurde der gepaarte t-Test verwendet. Für fortlaufende Messwerte wurde eine zweifaktorielle ANOVA für Messwertwiederholungen mit Student-Newman-Keul's post hoc Test angewendet. Die histopathologischen Ergebnisse wurden mittels Kruskal-Wallis-Test mit nicht parametrischem Student-Newman-Keul's post hoc Test analysiert. Ergebnisse mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von <5% ( $p < 0,05$ ) wurden als signifikant angenommen. Alle statistischen Berechnungen wurden mit dem Statistikprogramm SigmaStat für Windows (Version 2.03, Systat Software Inc., Point Richmond, USA) durchgeführt.

### 3. Ergebnisse

Alle 24 untersuchten Tiere zeigten hinsichtlich Alter und Gewicht keine signifikanten Unterschiede. Zu Beginn der Experimente waren die Tiere in den drei Untersuchungsgruppen bezüglich der untersuchten Gasaustausch- und Hämodynamik-Parameter miteinander vergleichbar. Es wurden im Mittel  $9 \pm 3$  Lavagen benötigt, um ein stabiles Lungenversagen herbeizuführen. Dieses war durch eine Reduzierung des  $\text{PaO}_2$  von  $540 \pm 56$  mmHg zu Beginn (Baseline) auf  $70 \pm 14$  mmHg (Post ALI) gekennzeichnet ( $p < 0,001$ ). Auch nach Induktion des Lungenversagens waren die Gasaustausch- und Hämodynamik-Parameter in den Untersuchungsgruppen miteinander vergleichbar. Keines der Tiere verstarb vor dem Versuchsende.

#### 3.1. Gasaustausch

##### *Inspiratorische Sauerstofffraktion ( $\text{FiO}_2$ ) und Positiver end-expiratorischer Druck (PEEP)*

Die  $\text{FiO}_2$  betrug zu Beginn der Versuche sowie zum Post-ALI-Messzeitpunkt 1,0 bei einem PEEP von 5 cm  $\text{H}_2\text{O}$  in allen Gruppen. In den beiden OLC-Gruppen konnte die  $\text{FiO}_2$  bis zu allen folgenden Messzeitpunkten auf 0,3 gesenkt werden, während der PEEP gleichzeitig im Mittel 21 cm  $\text{H}_2\text{O}$  betrug. In der ARDSNet(V+)-Gruppe hingegen konnte die  $\text{FiO}_2$  im Mittel auf 0,55 nach 3 Stunden abgesenkt werden, während der PEEP gleichzeitig auf durchschnittlich 9 cm  $\text{H}_2\text{O}$  nach 3 Stunden erniedrigt wurde (Tabelle 4, Abb. 7).

##### *Inspirationsdruck (P<sub>insp</sub>) und Tidalvolumen*

Bei allen drei Versuchsgruppen musste im Rahmen des Lungenversagens der P<sub>insp</sub> von  $16 \pm 1$  auf  $24 \pm 3$  cm  $\text{H}_2\text{O}$  ( $p < 0,001$ ) erhöht werden, um das festgelegte Tidalvolumen zu erreichen. Nach der Randomisierung wurde der P<sub>insp</sub> bei gesteigertem PEEP gemäß den Beatmungsprotokollen in den einzelnen Gruppen gegenüber dem Post-ALI-Wert weiter erhöht ( $p < 0,05$ ). Dabei waren die beatmungsbedingten Veränderungen in der ARDSNet(V+)-Gruppe weniger stark, allerdings war der P<sub>insp</sub> bei 6 Stunden im Vergleich zum 1- bzw. 3-Stunden-Wert signifikant gesteigert. Im Intergruppenvergleich waren die 1-, 3- und 6-Stunden-Werte der ARDSNet(V+)-Gruppe gegenüber den entsprechenden Werten der beiden OLC-Gruppen um 8-9, 9 und 4-6 cm  $\text{H}_2\text{O}$  signifikant erniedrigt (Tabelle 4).

**Tabelle 4: Beatmung und Gasaustausch zu den verschiedenen Messzeitpunkten**

Variable (Einheit)	Gruppe	Baseline	Post ALI	1 h	3h	6h
<b>FiO<sub>2</sub></b>	ARDSNet (V+)	1 (1-1)	1 (1-1)	0,75 (0,5-0,83) a	0,55 (0,4-0,6) a	0,55 (0,5-0,7) a
	OLC (V+)	1 (1-1)	1 (1-1)	0,3 (0,3-0,3) a \$	0,3 (0,3-0,3) a \$	0,3 (0,3-0,3) a \$
	OLC (V-)	1 (1-1)	1 (1-1)	0,3 (0,3-0,3) a \$	0,3 (0,3-0,3) a \$	0,3 (0,3-0,3) a \$
<b>Pinsp (cm H<sub>2</sub>O)</b>	ARDSNet (V+)	16+/-1	24+/-4	26+/-5 a	26+/-3 a	29+/-5 abc
	OLC (V+)	16+/-2	23+/-3	34+/-3 a \$	35+/-4 a \$	36+/-3 a \$
	OLC (V-)	16+/-1	23+/-3	35+/-3 a \$	35+/-3 a \$	34+/-3 a \$
<b>mPAW (cm H<sub>2</sub>O)</b>	ARDSNet (V+)	10+/-1	14+/-2	19+/-4 a	17+/-2 ab	19+/-3 ac
	OLC (V+)	10+/-1	14+/-2	28+/-3 a \$	28+/-3 a \$	28+/-3 a \$
	OLC (V-)	10+/-1	14+/-1	28+/-2 a \$	28+/-2 a \$	28+/-3 a \$
<b>PaO<sub>2</sub> (mmHg)</b>	ARDSNet (V+)	526+/-62	67+/-16	98+/-24 a	116+/-51 a	100+/-18 a
	OLC (V+)	547+/-56	72+/-15	107+/-11 a	131+/-18 a	125+/-24 a
	OLC (V-)	548+/-53	71+/-10	116+/-24 a	127+/-20 a	120+/-16 a
<b>PaCO<sub>2</sub> (mmHg)</b>	ARDSNet (V+)	42+/-4	45+/-5	47+/-9	44+/-10	45+/-10
	OLC (V+)	40+/-6	47+/-9	45+/-7	45+/-7	46+/-12
	OLC (V-)	42+/-6	48+/-6	47+/-6	47+/-6	49+/-6
<b>AF (/min)</b>	ARDSNet (V+)	30+/-0	30+/-0	33+/-3	35+/-5 a	34+/-5 a
	OLC (V+)	30+/-0	31+/-2	33+/-5	33+/-4	33+/-4
	OLC (V-)	30+/-0	30+/-0	34+/-5 a	36+/-5 a	38+/-5 a
<b>Tidalvolumen (ml)</b>	ARDSNet (V+)	320+/-17	319+/-20	317+/-14	315+/-15	318+/-16
	OLC (V+)	321+/-24	317+/-23	319+/-19	322+/-18	318+/-17
	OLC (V-)	318+/-23	317+/-26	315+/-22	315+/-23	316+/-25

Dargestellt sind Mittelwert ± Standardabweichung. ARDSNet(V+), Druckkontrollierte Beatmung gemäß ARDS-Network mit großzügiger Flüssigkeitssubstitution; OLC(V+), Open-Lung-Konzept-Beatmung mit großzügiger Volumensubstitution; OLC(V-), Open-Lung-Konzept-Beatmung mit restriktiver Volumensubstitution. a p<0,05 vs. Post ALI, b p<0,05 vs. 1 h, c p<0,05 vs. 3 h, # p<0,05 vs. OLC(V+), \$ p<0,05 vs. ARDSNet(V+). Zweifaktorielle ANOVA für Messwertwiederholung und Student-Newman-Keuls post hoc test.

#### Mittlerer Atemwegsdruck (mPAW)

Die Lungenschädigung führte in allen Gruppen zu einer Erhöhung des mPAW von 10+/-1 auf 14+/-2 cm H<sub>2</sub>O (p<0,001). Der Wert stieg im Verlauf in allen 3 Gruppen zur 1-Stunden-Messung weiter an: 19+/-4 cm H<sub>2</sub>O in ARDSNet und 28+/-3 cm H<sub>2</sub>O in den beiden OLC-Gruppen (p<0,05). Im Folgenden fand sich lediglich in der ARDSNet(V+)-Gruppe ein Absinken nach 3 Stunden sowie ein erneuter Anstieg nach 6 Stunden (p<0,05). Im Intergruppenvergleich waren die Werte der ARDSNet(V+)-Gruppe zu allen Messzeitpunkten statistisch signifikant niedriger als die korrespondierenden Werte der beiden OLC-Gruppen (Tabelle 4).

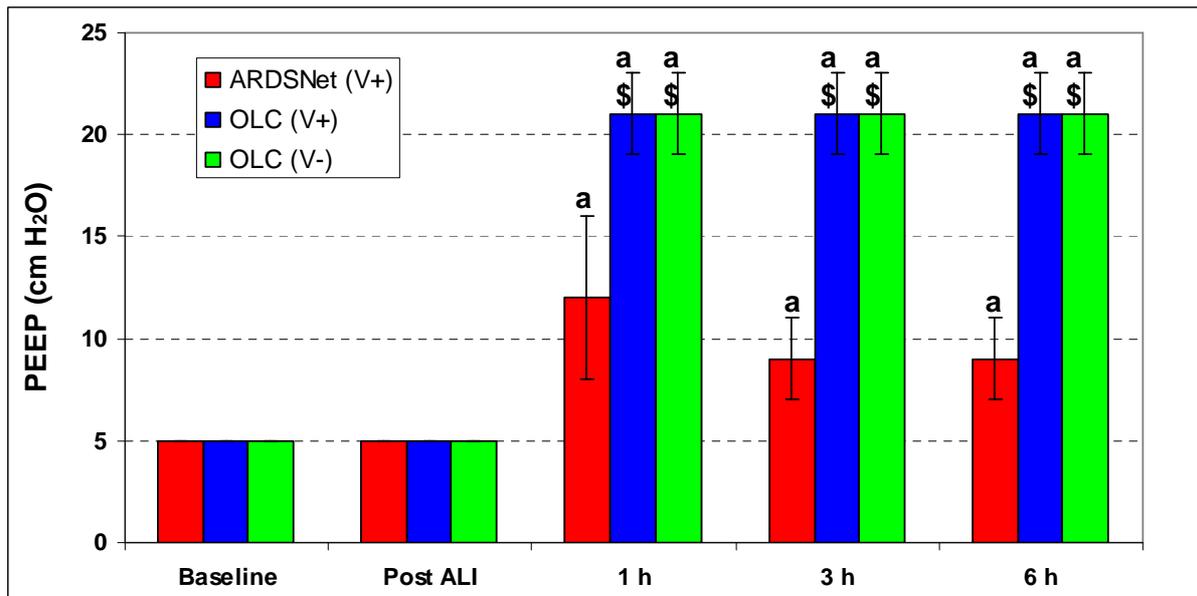


Abb. 7: Positiver end-expiratorischer Druck (PEEP). ARDSNet(V+), Druckkontrollierte Beatmung gemäß ARDS-Network mit großzügiger Flüssigkeitssubstitution; OLC(V+), Open-Lung-Konzept-Beatmung mit großzügiger Volumensubstitution; OLC(V-), Open-Lung-Konzept-Beatmung mit restriktiver Volumensubstitution. Dargestellt sind Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung. a  $p < 0,05$  vs. Post ALI, #  $p < 0,05$  vs. OLC(V+), \$  $p < 0,05$  vs. ARDSNet(V+). Zweifaktorielle ANOVA für Messwertwiederholung und Student-Newman-Keuls post hoc test.

Arterieller Sauerstoffpartialdruck ( $PaO_2$ ), Kohlendioxidpartialdruck ( $PaCO_2$ ) und Atemfrequenz (AF)

Der  $PaO_2$  stieg nach Randomisierung in allen Versuchsgruppen innerhalb einer Stunde auf im Mittel  $107 \pm 20$  mmHg an ( $p < 0,05$ ). Die Werte waren in den OLC(V+)- und OLC(V-)-Gruppen bei vorgegebener niedrigster  $FiO_2$  von 0,3 tendenziell höher als in der ARDSNet(V+)-Gruppe (Tabelle 4). Der  $PaCO_2$  stieg nach Durchführung der Lungenlavagen bei allen Tieren bis auf im Mittel 46,6 mmHg ( $p < 0,001$ ). Die angestrebte Normokapnie konnte bei allen Tieren annähernd erzielt werden. Hinsichtlich des  $PaCO_2$  ergaben sich weder im weiteren Verlauf noch im Intergruppenvergleich signifikante Unterschiede (Tabelle 4). Die AF stieg ausgehend von  $30 \pm 1$ /min bei Post-ALI in allen Gruppen im weiteren Verlauf an. In der OLC(V-)-Gruppe war die AF im Vergleich zum Post ALI-Wert bei allen folgenden Messzeitpunkten erhöht bis  $35 \pm 5$ /min bei 6 Stunden ( $p < 0,05$ ). In der ARDSNet(V+)-Gruppe hingegen waren nur die 3- und 6-Stunden-Werte gegenüber dem Wert bei Lungenschädigung signifikant erhöht. Im Intergruppenvergleich gab es keine statistischen Unterschiede (Tabelle 4).

### 3.1.1. PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>-Quotient

Bei allen drei Untersuchungsgruppen stieg der PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>-Quotient innerhalb einer Stunde im Vergleich zum Post-ALI-Wert ( $p < 0,05$ ) an. Dabei war der PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>-Quotient in der ARDSNet(V+)-Gruppe um mehr als die Hälfte niedriger als in den beiden OLC-Vergleichsgruppen, welche vergleichbare PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>-Quotienten hatten. In der ARDSNet(V+)-Gruppe stieg der PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>-Quotient bis 3 Stunden weiter an, war aber immer noch halb so hoch verglichen mit den beiden anderen Gruppen. Zum Versuchsende (6h) betrug der PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>-Quotient in der ARDSNet(V+)-Gruppe  $189 \pm 55$  mmHg, wohingegen die beiden OLC-Gruppen ähnliche sowie im Vergleich signifikant höhere Werte von im Mittel  $408 \pm 68$  mmHg aufwiesen (Abb. 8).

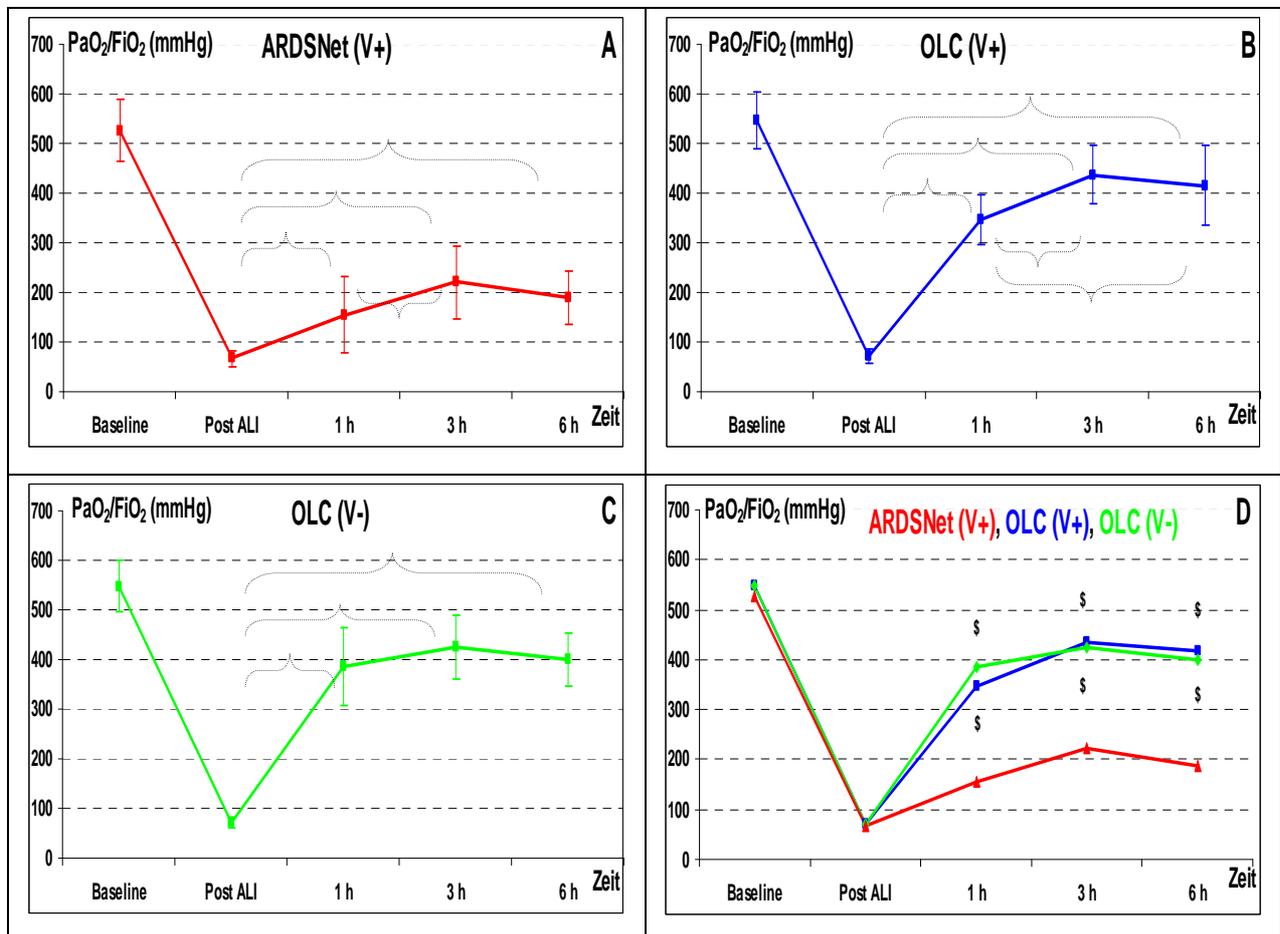


Abb. 8: PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>-Quotient im Intragruppenvergleich (A, B, C) und Intergruppenvergleich (D). ARDSNet(V+), Druckkontrollierte Beatmung gemäß ARDS-Network mit großzügiger Flüssigkeitssubstitution; OLC(V+), Open-Lung-Konzept-Beatmung mit großzügiger Volumensubstitution; OLC(V-), Open-Lung-Konzept-Beatmung mit restriktiver Volumensubstitution. A, B, C: Dargestellt sind Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung. Klammern markieren signifikante Unterschiede zwischen den Zeitpunkten im Verlauf  $p < 0,05$ . D: Darstellung von Mittelwert. #  $p < 0,05$  vs. OLC(V+), \$  $p < 0,05$  vs. ARDSNet(V+). Zweifaktorielle ANOVA für Messwertwiederholung und Student-Newman-Keuls post hoc test.

### 3.1.2. Oxygenierungsindex (OI)

In allen Gruppen stieg der OI nach Induktion des Lungenversagens von  $1,9 \pm 0,4$  (Baseline) auf  $20,9 \pm 5,8$  (Post ALI) ( $p < 0,001$ ). Im Verlauf führte jede Therapieform zu einer signifikanten Verbesserung des OI nach 1 Stunde gegenüber dem Wert nach Lungenschädigung (Post-ALI), wobei diese Besserung in der ARDSNet(V+)-Gruppe am geringsten ausfiel. Im Intergruppenvergleich war der OI in der ARDSNet(V+)-Gruppe zu diesem 1-Stunden-Wert gegenüber beiden anderen Gruppen signifikant erhöht und betrug ungefähr das Doppelte. In der ARDSNet(V+)-Gruppe verbesserte sich der OI bis zur Messung bei 3 Stunden weiter und erreichte ähnliche Werte wie in den anderen Gruppen ( $p < 0,05$ ). Im weiteren Verlauf zeigte sich lediglich noch ein tendenziell höherer OI in der ARDSNet(V+)-Gruppe gegenüber den beiden OLC-Gruppen (Abb. 9).

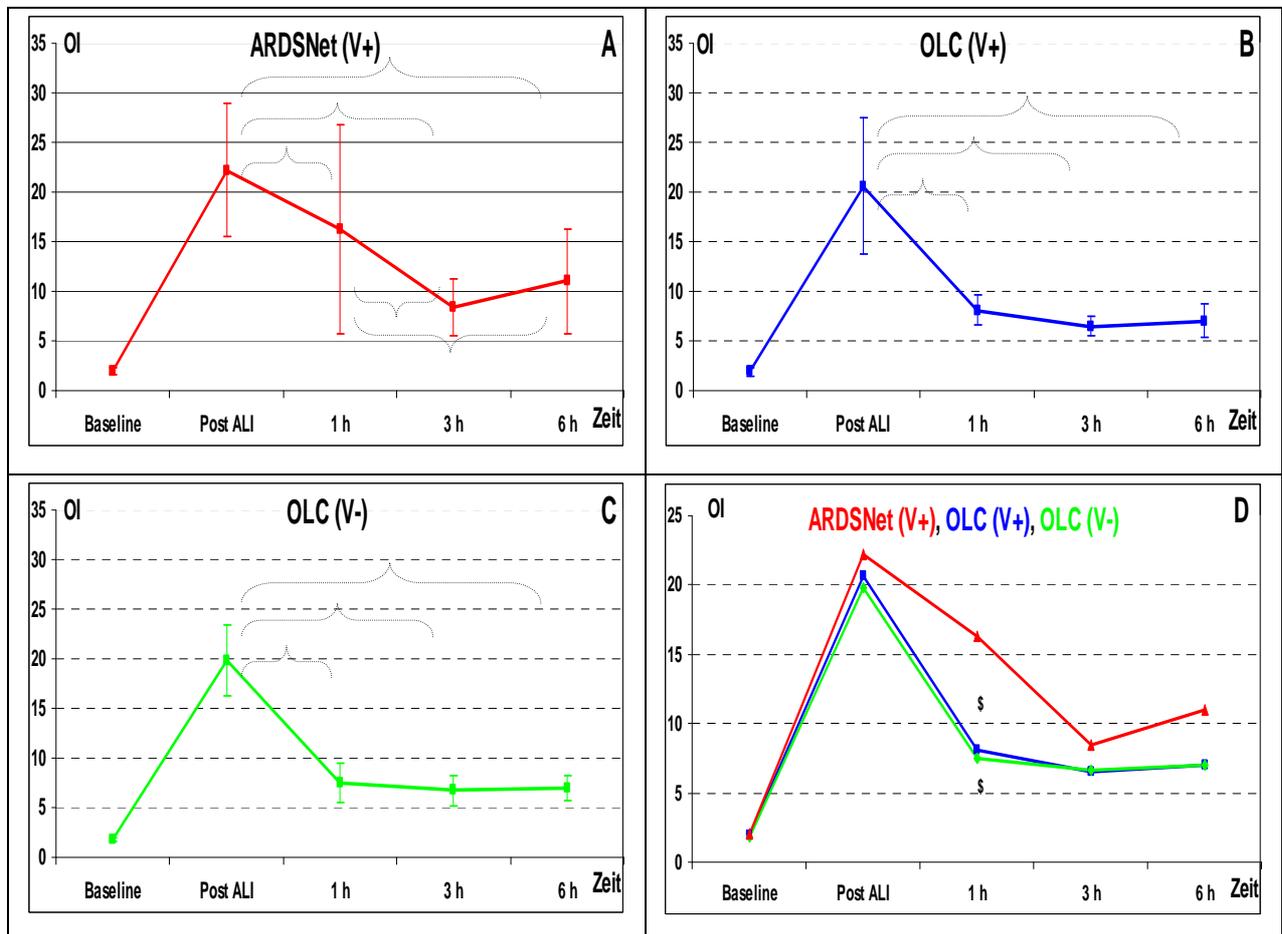


Abb. 9: Oxygenierungsindex (OI) im Intragruppenvergleich (A, B, C) und Intergruppenvergleich (D). ARDSNet(V+), Druckkontrollierte Beatmung gemäß ARDS-Network mit großzügiger Flüssigkeitssubstitution; OLC(V+), Open-Lung-Konzept-Beatmung mit großzügiger Volumensubstitution; OLC(V-), Open-Lung-Konzept-Beatmung mit restriktiver Volumensubstitution. A, B, C: Dargestellt sind Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung. Klammern markieren signifikante Unterschiede zwischen den Zeitpunkten im Verlauf  $p < 0,05$ . D: Darstellung von Mittelwert. #  $p < 0,05$  vs. OLC(V+), \$  $p < 0,05$  vs. ARDSNet(V+). Zweifaktorielle ANOVA für Messwertwiederholung und Student-Newman-Keuls post hoc test.

### 3.2. Hämodynamik

Tabelle. 5: Hämodynamik-Parameter zu den verschiedenen Messzeitpunkten						
Variable (Einheit)	Gruppe	Baseline	Post ALI	1 h	3h	6h
<b>Hf</b> (/min)	ARDSNet (V+)	60+/-13	64+/-19	57+/-12	68+/-18	74+/-22
	OLC (V+)	62+/-12	58+/-12	59+/-12	62+/-10	70+/-17
	OLC (V-)	58+/-9	57+/-9	73+/-24 a	89+/-25 ab \$#	84+/-28 a
<b>MAP</b> (mmHg)	ARDSNet (V+)	71+/-9	83+/-15	90+/-11	95+/-14 a	93+/-14 a
	OLC (V+)	73+/-8	79+/-9	83+/-5	82+/-5 \$	80+/-4 \$
	OLC (V-)	76+/-10	85+/-14	72+/-14 a \$#	68+/-5 a \$#	64+/-5 a \$#
<b>ZVD</b> (mmHg)	ARDSNet (V+)	4+/-2	5+/-2	9+/-2 a	8+/-3 a	9+/-4
	OLC (V+)	4+/-1	4+/-1	13+/-1 a \$	13+/-1 a \$	13+/-2 a \$
	OLC (V-)	6+/-1	5+/-2	10+/-2 a #	10+/-2 a #	12+/-2 abc \$
<b>MPAP</b> (mmHg)	ARDSNet (V+)	15+/-2	18+/-3	22+/-4 a	28+/-5 ab	31+/-5 abc
	OLC (V+)	13+/-2	17+/-3	25+/-2 a	32+/-4 ab	33+/-4 ab
	OLC (V-)	13+/-2	18+/-4	24+/-3 a	30+/-6 ab	32+/-6 ab
<b>PCWP</b> (mmHg)	ARDSNet (V+)	6+/-2	7+/-2	11+/-2 a	10+/-4 a	9+/-3 a
	OLC (V+)	6+/-2	7+/-2	15+/-2 a \$	14+/-2 a \$	14+/-2 a \$
	OLC (V-)	6+/-1	6+/-2	11+/-2 a #	11+/-2 a #	12+/-1 a \$#
<b>SVR</b> (dyn xsec xcm <sup>-5</sup> )	ARDSNet (V+)	1255+/-384	1417+/-321	1454+/-147	1513+/-275	1559+/-210
	OLC (V+)	1304+/-396	1442+/-187	1454+/-240	1562+/-304	1494+/-282
	OLC (V-)	1339+/-292	1582+/-552	1916+/-832 a	2009+/-636 a	1806+/-299 a
<b>PVR</b> (dyn xsec xcm <sup>-5</sup> )	ARDSNet (V+)	158+/-47	203+/-62	194+/-66	324+/-112 ab	406+/-97 ab
	OLC (V+)	145+/-65	203+/-107	212+/-66	390+/-73 ab	420+/-98 ab
	OLC (V-)	132+/-54	232+/-105	398+/-226 a	701+/-355 ab \$#	742+/-295 ab \$#
<b>Stero</b> (ml)	ARDSNet (V+)	661+/-222	1259+/-357	1579+/-377	2004+/-415	2617+/-450
	OLC (V+)	874+/-208	1472+/-292	1754+/-248	2194+/-337	2778+/-425
	OLC (V-)	692+/-209	1283+/-304	1576+/-302	1999+/-333	2596+/-363

Dargestellt sind Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung. ARDSNet(V+), Druckkontrollierte Beatmung gemäß ARDS-Network mit großzügiger Flüssigkeitssubstitution; OLC(V+), Open-Lung-Konzept-Beatmung mit großzügiger Volumensubstitution; OLC(V-), Open-Lung-Konzept-Beatmung mit restriktiver Volumensubstitution. a  $p < 0,05$  vs. Post ALI, b  $p < 0,05$  vs. 1 h, c  $p < 0,05$  vs. 3 h, #  $p < 0,05$  vs. OLC(V+), \$  $p < 0,05$  vs. ARDSNet(V+). Zweifaktorielle ANOVA für Messwertwiederholung und Student-Newman-Keuls post hoc test.

#### Herzfrequenz (Hf)

Die Hf änderte sich nach Induktion des Lungenversagens nicht. OLC(V-) wies im Verlauf die durchschnittlich höchsten Hf-Werte auf; die 3-Stunden-Messung war dabei um bis 31/min erhöht im Vergleich zum Ausgangswert sowie signifikant erhöht gegenüber den entsprechenden Werten der Vergleichsgruppen ( $p < 0,05$ ) (Tabelle 5).

### *Mittlerer arterieller Druck (MAP)*

Der MAP stieg zum Post-ALI-Messzeitpunkt in allen Gruppen gegenüber dem Ausgangswert an ( $p=0,002$ ). Die folgenden Messwerte ergaben in der OLC(V+)-Gruppe keine statistisch signifikanten Veränderungen. Die OLC(V-)-Gruppe wies die im Schnitt niedrigsten MAP-Werte von allen drei Gruppen auf und sank innerhalb von 6 Stunden auf  $64\pm 5$  mmHg ( $p<0,05$ ). In der ARDSNet(V+)-Gruppe fanden sich die durchschnittlich höchsten MAP-Werte: Die 3- und 6-Stunden-Messung der ARDSNet(V+)-Gruppe war dabei mit im Mittel  $94\pm 14$  mmHg signifikant höher als in den beiden OLC-Gruppen (Tabelle 5).

### *Zentralvenöser Druck (ZVD), mittlerer pulmonal-arterieller Druck (MPAP) und Pulmonal-kapillärer Verschlussdruck (PCWP)*

Der ZVD änderte sich nach Induktion des Lungenversagens nicht. Nach der Randomisierung war der ZVD in allen Gruppen gegenüber dem Post-ALI-Wert erhöht ( $p<0,05$ ). Die OLC(V+)-Gruppe wies dabei die im Mittel höchsten und die ARDSNet(V+)-Gruppe die niedrigsten Werte auf ( $p<0,05$ ). Insgesamt blieb der ZVD im Verlauf der Messungen ziemlich konstant, lediglich in der OLC(V-)-Gruppe glichen sich die Werte zur 6-Stunden-Messung hin den Werten der OLC(V+)-Gruppe an ( $p<0,05$ ) (Tabelle 5).

Der MPAP stieg nach Induktion des Lungenversagens von  $14\pm 2$  auf  $18\pm 3$  mmHg an ( $p<0,001$ ). Der MPAP zeigte dabei in allen Gruppen einen ähnlichen Verlauf. Nach der Randomisierung stieg der MPAP kontinuierlich an ( $p<0,05$ ) (Tabelle 5).

Der PCWP änderte sich nach Induktion des Lungenversagens nicht. Nach der Randomisierung war der PCWP im Verlauf erhöht, verglichen mit dem Post-ALI-Wert ( $p<0,05$ ). Im Intergruppenvergleich zeigte die OLC(V+)-Gruppe im Mittel die höchsten Werte gegenüber den beiden anderen Gruppen ( $p<0,05$ ), während diese hierbei vergleichbar waren. Der höchste in einem Tier gemessene PCWP betrug 18 mmHg (Tabelle 5).

### *Systemischer (SVR) und Pulmonaler (PVR) Gefäßwiderstand*

Der systemische Gefäßwiderstand (SVR) stieg nach Induktion des Lungenversagens von durchschnittlich  $1299\pm 346$  dyn $\times$ s $\times$ cm $^{-5}$  auf  $1481\pm 374$  dyn $\times$ s $\times$ cm $^{-5}$  leicht an ( $p=0,028$ ). Der SVR blieb in den Gruppen ARDSNet(V+) und OLC(V+) im Versuchsverlauf weitgehend konstant, während er in der OLC(V-)-Gruppe gegenüber dem Post-ALI-Wert erhöht war ( $p<0,05$ ) (Tabelle 5). Der pulmonale Gefäßwiderstand (PVR) stieg nach Induktion des Lungenversagens von im Mittel  $145\pm 54$  dyn $\times$ s $\times$ cm $^{-5}$  auf  $212\pm 90$  dyn $\times$ s $\times$ cm $^{-5}$  an ( $P<0,001$ ). Im Folgenden zeigten die ARDSNet(V+) und die OLC(V+)-Gruppe einen

vergleichbaren Verlauf mit einem leichten kontinuierlichen Anstieg zur 6-Stunden-Messung. Gleichzeitig war in der OLC(V-)-Gruppe ein relativ steilerer Anstieg des PVR auf schließlich  $742 \pm 295 \text{ dyn} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}$  zur 6-Stunden-Messung zu verzeichnen; 3- und 6-Messwerte der OLC(V-)-Gruppe waren dabei signifikant erhöht gegenüber den anderen Gruppen (Tabelle 5).

### **3.2.1. Herzzeitvolumen (HZV)**

Das HZV blieb nach Induktion des Lungenversagens konstant im Vergleich zu den Baseline-Ausgangswerten. In der OLC(V+)-Gruppe war das HZV im Verlauf um circa 10% niedriger als nach Induktion des Lungenversagens. Dieser Unterschied war signifikant zur 3- und 6-Stunden-Messung. Die OLC(V-)-Gruppe wies den relativ stärksten Abfall des HZV auf  $2,9 \pm 0,8 \text{ l/min}$  zur 1-Stunden-Messung auf ( $p < 0,05$ ). Auch in der Folge sank das HZV in dieser Gruppe noch weiter auf schließlich  $2,4 \pm 0,6 \text{ l/min}$  nach 6 Stunden ab ( $p < 0,05$ ). Die HZV-Werte von ARDSNet(V+) blieben im Verlauf konstant. Im Intergruppenvergleich zeigten sich signifikante Unterschiede der OLC(V-)-Gruppe verglichen mit den anderen beiden Untersuchungsgruppen zu den Messzeitpunkten 1-, 3- und 6-Stunden ( $p < 0,05$ ). Zusätzlich gab es eine statistisch signifikante Differenz zwischen dem 3-Stunden-Wert der ARDSNet(V+)-Gruppe ( $4,7 \pm 0,8 \text{ l/min}$ ) und der OLC(V+)-Gruppe ( $3,7 \pm 1 \text{ l/min}$ ) ( $p < 0,05$ ) (Abb. 10).

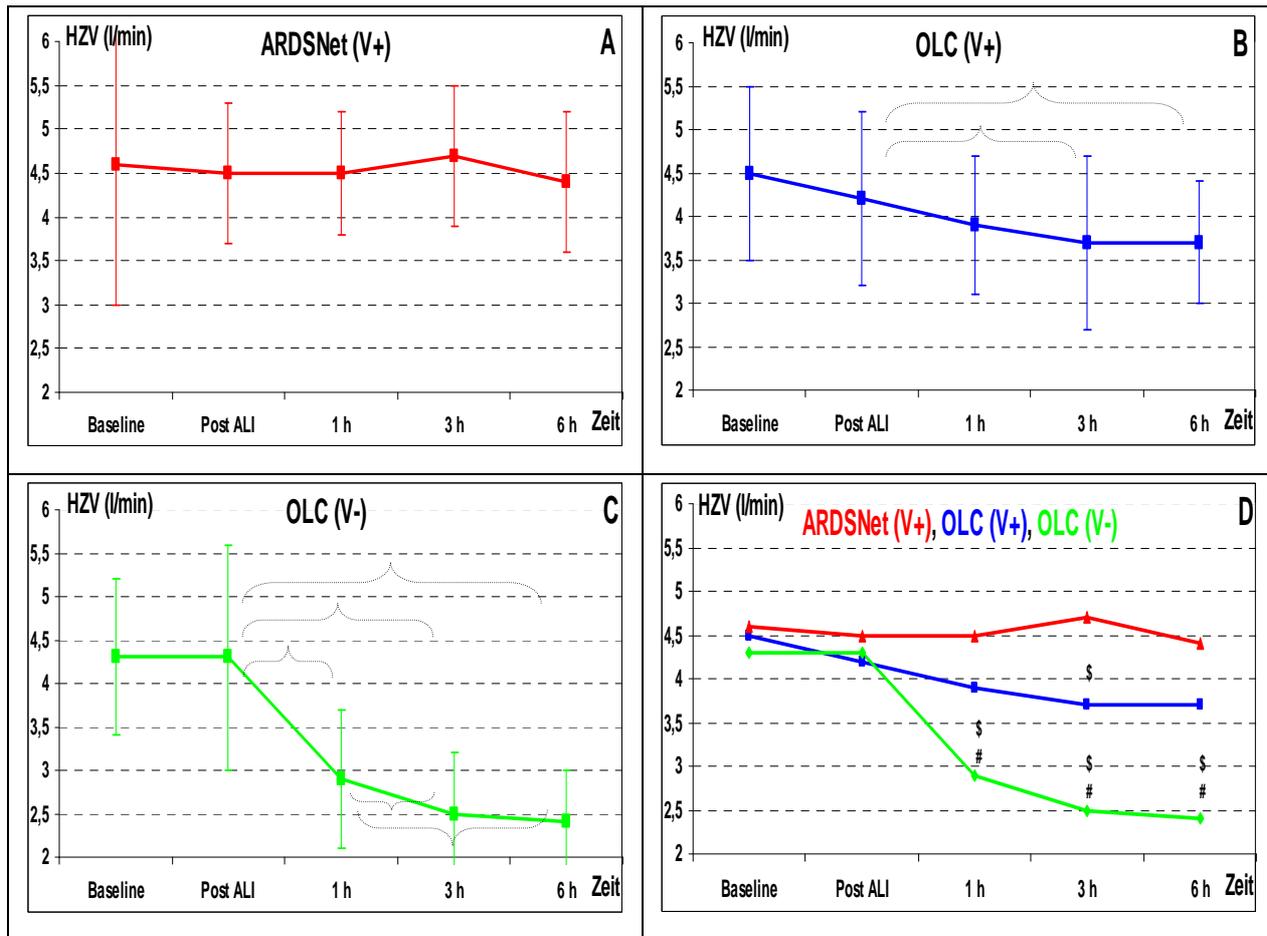


Abb. 10: Herzzeitvolumen (HZV) im Intragruppenvergleich (A, B, C) und Intergruppenvergleich (D). ARDSNet(V+), Druckkontrollierte Beatmung gemäß ARDS-Network mit großzügiger Flüssigkeitssubstitution; OLC(V+), Open-Lung-Konzept-Beatmung mit großzügiger Volumensubstitution; OLC(V-), Open-Lung-Konzept-Beatmung mit restriktiver Volumensubstitution. A, B, C: Dargestellt sind Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung. Klammern markieren signifikante Unterschiede zwischen den Zeitpunkten im Verlauf  $p < 0,05$ . D: Darstellung von Mittelwert. #  $p < 0,05$  vs. OLC(V+), \$  $p < 0,05$  vs. ARDSNet(V+). Zweifaktorielle ANOVA für Messwertwiederholung und Student-Newman-Keuls post hoc test.

### 3.2.2. Volumengabe

Die Volumengabe in Form von HES-Lösung unterschied sich entsprechend dem jeweils angestrebten Therapieregime der unterschiedlichen Versuchsgruppen (Abb. 11). Die OLC(V)-Gruppe erhielt zu den Messzeitpunkten 1-, 3- und 6-Stunden signifikant weniger HES im Vergleich zur OLC(V+)- bzw. zur ARDSNet(V+)-Gruppe ( $p < 0,05$ ). Weiterhin erhielt die OLC(V+)-Gruppe zu den Messzeitpunkten 3- und 6-Stunden signifikant mehr HES als die ARDSNet(V+)-Gruppe ( $p < 0,05$ ). Insgesamt erhielt die OLC(V+)-Gruppe die größten Mengen an HES mit 4,0 l, die ARDSNet(V+)-Gruppe erhielt 2,7 l und die OLC(V-)-Gruppe erhielt mit 1,2 l am wenigsten HES. Hinsichtlich der Sterofundin-Gabe fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Versuchsgruppen (Abb. 11, Tabelle 5).

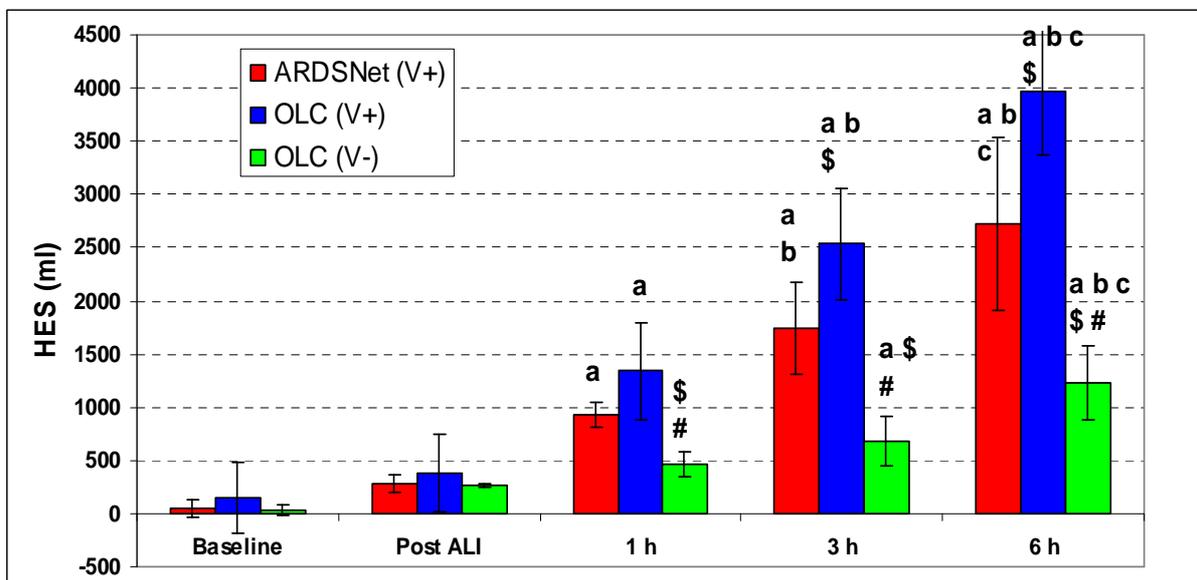


Abb. 11: HES. ARDSNet(V+), Druckkontrollierte Beatmung gemäß ARDS-Network mit großzügiger Flüssigkeitssubstitution; OLC(V+), Open-Lung-Konzept-Beatmung mit großzügiger Volumensubstitution; OLC(V-), Open-Lung-Konzept-Beatmung mit restriktiver Volumensubstitution. Dargestellt sind Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung. a  $p < 0,05$  vs. Post ALI, b  $p < 0,05$  vs. 1 h, c  $p < 0,05$  vs. 3 h, #  $p < 0,05$  vs. OLC(V+), \$  $p < 0,05$  vs. ARDSNet(V+). Zweifaktorielle ANOVA für Messwertwiederholung und Student-Newman-Keuls post hoc test.

### 3.2.3. Gemischt-venöse Sättigung (SgvO<sub>2</sub>)

Im Rahmen des Lungenversagens zeigte sich eine Erniedrigung der SgvO<sub>2</sub> in allen drei Untersuchungsgruppen von im Mittel 85,5+/-4,6 % auf 67,6+/-9,2 % (p<0,001). Während im Folgenden die SgvO<sub>2</sub> in der OLC(V+)-Gruppe relativ konstant blieb, konnte in der OLC(V-)-Gruppe ein stetiger und im Vergleich zum Post-Ali-Wert signifikanter Abfall auf bis 53,5% nach 6 Stunden beobachtet werden (p<0,05). In der ARDSNet(V+)-Gruppe ließen sich zu den Zeitpunkten 1-, 3- und 6-Stunden statistisch signifikant erhöhte SgvO<sub>2</sub>-Werte gegenüber dem Wert bei Lungenschädigung nachweisen (p<0,05). Beim Vergleich der Gruppen untereinander war die SgvO<sub>2</sub> in den Messungen 3- und 6-Stunden in OLC(V-) um 13 - 21% niedriger als in beiden anderen Gruppen. (Abb. 12).

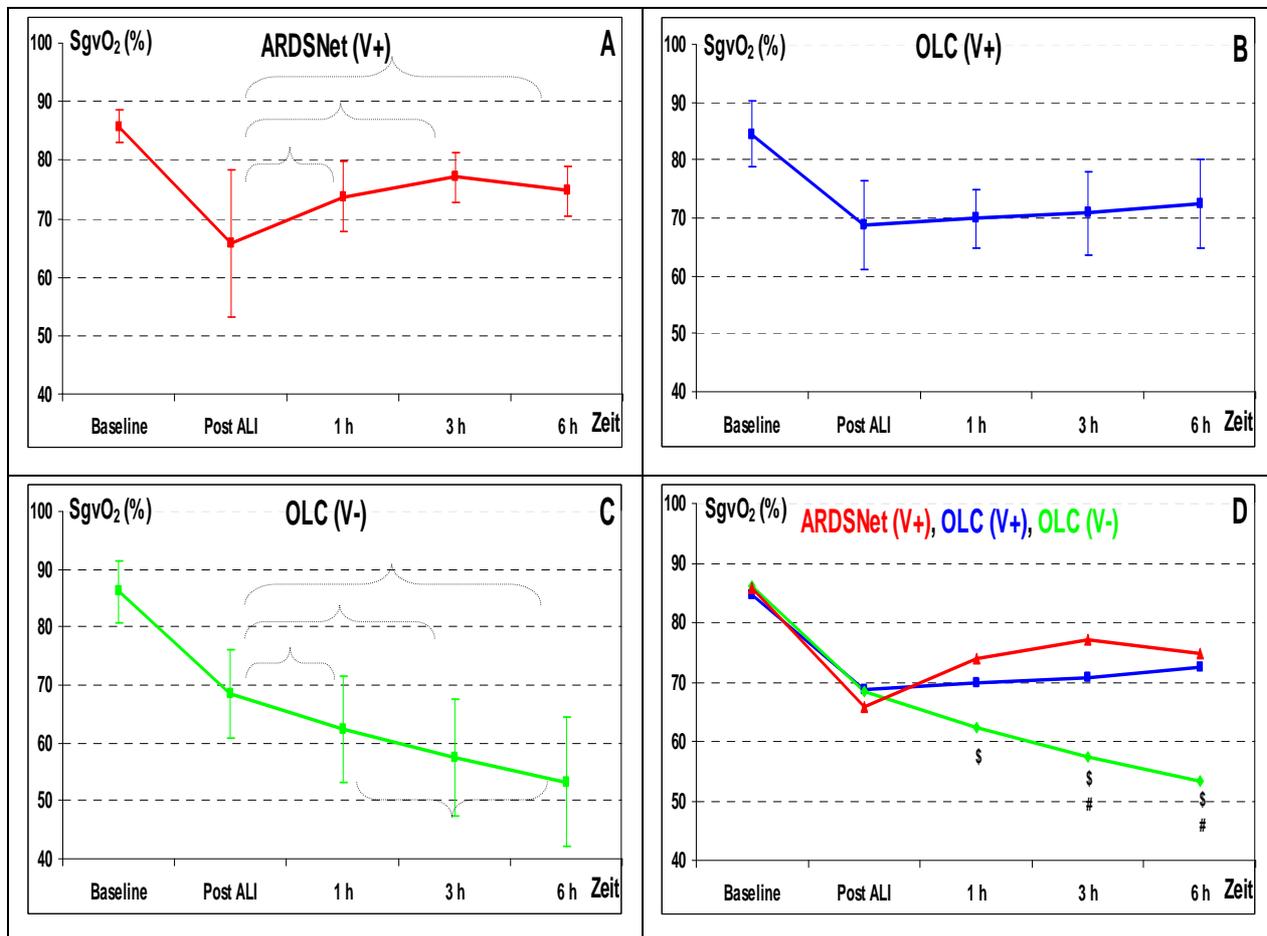


Abb. 12: Gemischt-venöse Sättigung (SgvO<sub>2</sub>) im Intragruppenvergleich (A, B, C) und Intergruppenvergleich (D). ARDSNet(V+), Druckkontrollierte Beatmung gemäß ARDS-Network mit großzügiger Flüssigkeitssubstitution; OLC(V+), Open-Lung-Konzept-Beatmung mit großzügiger Volumensubstitution; OLC(V-), Open-Lung-Konzept-Beatmung mit restriktiver Volumensubstitution. A, B, C: Dargestellt sind Mittelwert ± Standardabweichung. Klammern markieren signifikante Unterschiede zwischen den Zeitpunkten im Verlauf p<0,05. D: Darstellung von Mittelwert. # p<0,05 vs. OLC(V+), \$ p<0,05 vs. ARDSNet(V+). Zweifaktorielle ANOVA für Messwertwiederholung und Student-Newman-Keuls post hoc test.

### 3.2.4. Intrapulmonale Shuntfraktion (Qs/Qt), Sauerstoffangebot (DO<sub>2</sub>) und Sauerstoffaufnahme (VO<sub>2</sub>)

<b>Tabelle 6: Intrapulmonale Shuntfraktion (Qs/Qt), Sauerstoffangebot (DO<sub>2</sub>) und Sauerstoffaufnahme (VO<sub>2</sub>) zu den verschiedenen Messzeitpunkten</b>				
<b>Variable (Einheit)</b>	<b>Gruppe</b>	<b>Baseline</b>	<b>Post ALI</b>	<b>6,5 h Shunt</b>
<b>Qs/Qt</b>	ARDSNet (V+)	0,11+/-0,04	0,47+/-0,08	0,32+/-0,1 a
	OLC (V+)	0,09+/-0,04	0,45+/-0,05	0,12+/-0,04 a \$
	OLC (V-)	0,09+/-0,05	0,46+/-0,06	0,05+/-0,02 a \$#
<b>DO<sub>2</sub> (ml/min)</b>	ARDSNet (V+)	742+/-236	582+/-156	624+/-176
	OLC (V+)	695+/-172	516+/-126	454+/-78 \$
	OLC (V-)	681+/-121	544+/-139	381+/-156 a \$
<b>VO<sub>2</sub> (ml/min)</b>	ARDSNet (V+)	159+/-39	159+/-61	141+/-38
	OLC (V+)	161+/-35	136+/-31	124+/-19
	OLC (V-)	153+/-24	139+/-26	145+/-19

Dargestellt sind Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung. ARDSNet(V+), Druckkontrollierte Beatmung gemäß ARDS-Network mit großzügiger Flüssigkeitssubstitution; OLC(V+), Open-Lung-Konzept-Beatmung mit großzügiger Volumensubstitution; OLC(V-), Open-Lung-Konzept-Beatmung mit restriktiver Volumensubstitution. *a*  $p < 0,05$  vs. Post ALI, *b*  $p < 0,05$  vs. 1 h, *c*  $p < 0,05$  vs. 3 h, #  $p < 0,05$  vs. OLC(V+), \$  $p < 0,05$  vs. ARDSNet(V+). Zweifaktorielle ANOVA für Messwertwiederholung und Student-Newman-Keuls post hoc test.

Die intrapulmonale Shuntfraktion stieg nach Induktion des Lungenversagens in allen drei Gruppen an auf im Mittel 46% ( $p < 0,001$ ). Bei Messung des Shunts nach 6,5 Stunden konnte dann in allen Gruppen eine statistisch signifikante Reduktion der Shuntfraktion festgestellt werden. Im Intergruppenvergleich unterschied sich der pulmonale Shunt in allen Gruppen bei 6,5 Stunden statistisch signifikant voneinander. Der Shunt war am höchsten in Gruppe ARDSNet(V+) mit 32%, gefolgt von OLC(V+) mit 12% und am niedrigsten mit 5% in OLC(V-) (Tab. 6).

Das DO<sub>2</sub> sank nach Induktion des Lungenversagens im Mittel von 699 auf 540 ml/min ( $p < 0,001$ ) ohne Unterschiede zwischen den Gruppen. In der OLC(V-)-Gruppe war das DO<sub>2</sub> nach 6,5 Stunden signifikant niedriger als bei Post-ALI ( $p < 0,05$ ). In der Gruppe OLC(V+) war das DO<sub>2</sub> zum letzten Messzeitpunkt nur tendenziell niedriger. In beiden Gruppen waren die Werte zum Versuchsende um 40% bzw. 25% niedriger als in der ARDSNet(V+)-Gruppe ( $p < 0,05$ ) (Tab. 6).

Bei dem VO<sub>2</sub> konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. (Tab. 6).

### 3.3. Intrathorakaler-Blutvolumen-Index (ITBVI), Extravasaler-Lungenwasser-Index (EVLWI) und Schlagvolumen-Varianz (SVV)

Tabelle 7: Intrathorakaler-Blutvolumen-Index (ITBVI), Extravasaler-Lungenwasser-Index (EVLWI) und Schlagvolumen-Varianz (SVV) zu den verschiedenen Messzeitpunkten						
Variable (Einheit)	Gruppe	Baseline	Post ALI	1 h	3h	6h
ITBVI (ml/m <sup>2</sup> )	ARDSNet (V+)	1029+/-315	1267+/-135	1191+/-194	1280+/-218	1264+/-107
	OLC (V+)	935+/-113	1115+/-96	1198+/-215	1114+/-118	1110+/-77
	OLC (V-)	1011+/-14	1021+/-224	758+/-68	719+/-78	724+/-149
EVLWI (ml/kg)	ARDSNet (V+)	9+/-1,8	12,6+/-2,5	16,2+/-3,9	13,9+/-2,1	15+/-2,8
	OLC (V+)	8,6+/-1,5	13,3+/-3	12,5+/-3,2	11,8+/-3,3	11,9+/-3,5
	OLC (V-)	11,1+/-5	14,1+/-6,4	13,9+/-6,6	13,5+/-6,9	13,1+/-4,5
SVV (%)	ARDSNet (V+)	3,5+/-1,3	5,3+/-1,5	6,3+/-3,5	8+/-8,7	5,7+/-2,5
	OLC (V+)	6,4+/-4	5,5+/-1,9	6+/-2,9	5,3+/-2,6	4,8+/-2,1
	OLC (V-)	3,8+/-1	5,8+/-2,6	7+/-2,4	6,5+/-2,4	10,8+/-3,9

Dargestellt sind Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung. ARDSNet(V+), Druckkontrollierte Beatmung gemäß ARDS-Network mit großzügiger Flüssigkeitssubstitution; OLC(V+), Open-Lung-Konzept-Beatmung mit großzügiger Volumensubstitution; OLC(V-), Open-Lung-Konzept-Beatmung mit restriktiver Volumensubstitution.

ITBVI, EVLWI und SVV wurden mittels PICCO-System ermittelt. Da der PICCO-Katheter erst nach der Hälfte des Versuchszeitraumes zum Einsatz kam und so nur 12 Schweine in die Messung eingingen, ist eine statistische Auswertung aufgrund der geringen Tieranzahl nicht aussagekräftig. Die Werte der 12 untersuchten Tiere wurden daher nur deskriptiv ausgewertet. Hierbei blieb der ITBVI in der OLC(V-)-Gruppe nach Induktion des Lungenversagens unverändert zum Ausgangswert. Die folgenden Werte (1-, 3- und 6-Stunden) waren dann um ca. 30% niedriger. Der Verlauf des ITBVI in den beiden anderen Gruppen (OLC(V+) und ARDSNet(V+)) war ähnlich: Zum Post-ALI-Wert hin zeigte sich eine leichte Steigerung des ITBVI; im weiteren Verlauf blieb der ITBVI dann relativ konstant (Tab. 7). Der EVLWI stieg nach Induktion des Lungenversagens in allen Versuchsgruppen an. Während er im weiteren Verlauf in den Gruppen OLC(V+) und OLC(V-) relativ konstant blieb, war der EVLWI in der ARDSNet(V+)-Gruppe tendenziell höher als in den Vergleichsgruppen (Tab. 7). Die SVV war in allen drei Gruppen relativ konstant bis zum 3-Stunden-Wert. Auffällig war, dass die SVV zum 6-Stunden-Messwert in der OLC(V-)-Gruppe deutlich höher war (Tab. 7).

### 3.4. Chloracetat-Esterase-Färbung von Neutrophilen Granulozyten

Da sich in den Lungengefäßen keine und in den Atemwegen nur eine sehr geringe Anzahl an Neutrophilen fand, wurde zur Analyse die Gesamtzahl aller in diesen Lungenabschnitten und im Parenchym gezählten Neutrophilen verwendet. Hierbei zeigte die OLC(V+)-Gruppe in den dorsalen Lungenbezirken gegenüber den beiden Vergleichsgruppen tendenziell mehr Neutrophile. In den ventralen Lungenregionen wies die ARDSNet(V+)-Gruppe tendenziell die höchsten Neutrophilen-Zahlen auf. In der OLC(V-)-Gruppe fand sich ventral und dorsal sowohl insgesamt als auch im Vergleich mit den beiden anderen Versuchsgruppen die im Trend niedrigste Anzahl an Neutrophilen. Ein signifikanter Unterschied ( $p=0,039$ ) fand sich allerdings lediglich beim Intragruppenvergleich der Menge der ventralen mit den dorsalen Neutrophilen in der OLC(V+)-Gruppe (Abb. 13).

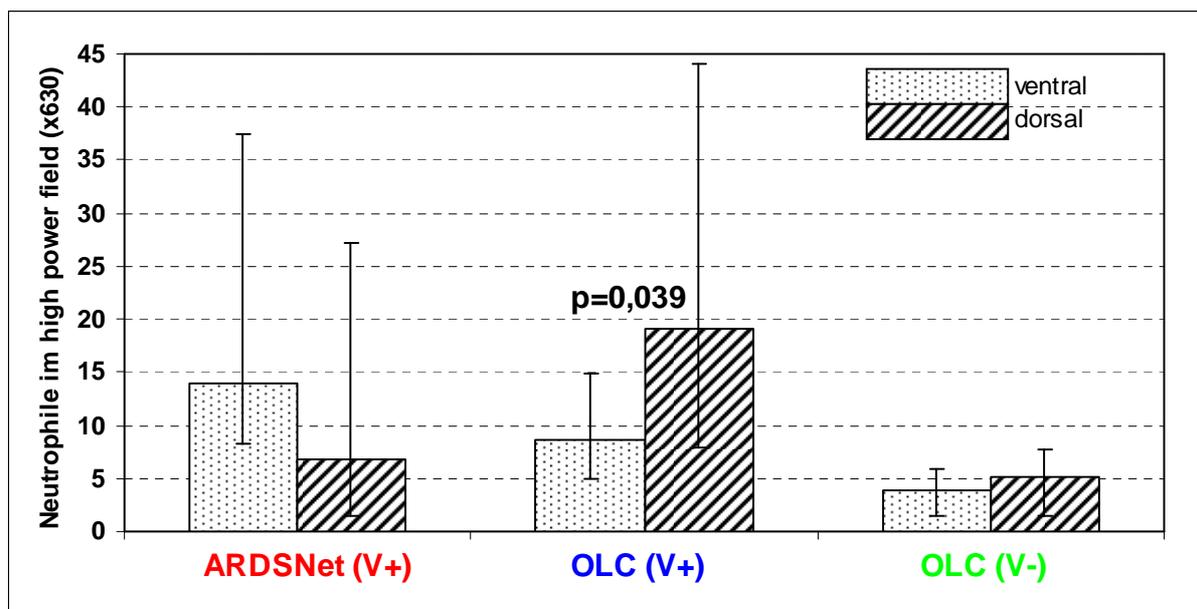


Abb. 13: Anzahl der Neutrophilen in ventralen und dorsalen Lungenabschnitten pro high power field (x630). ARDSNet(V+), Druckkontrollierte Beatmung gemäß ARDS-Network mit großzügiger Flüssigkeitssubstitution; OLC(V+), Open-Lung-Konzept-Beatmung mit großzügiger Volumensubstitution; OLC(V-), Open-Lung-Konzept-Beatmung mit restriktiver Volumensubstitution. Darstellung als Median mit 25-75% Perzentile. P-Werte: Signifikante Ergebnisse der Kruskal-Wallis-ANOVA, Student-Newman-Keuls post hoc test.

### 3.5. Histologie

Das Ausmaß der Lungenschädigung fiel gemäß dem histologischen Gesamtschädigungsscore von Ober- und dorsalem Unterlappen in der OLC(V-)-Gruppe geringer aus als in den beiden anderen Untersuchungsgruppen, während die ARDSNet(V+)-Gruppe die tendenziell stärkste histologische Schädigung aufwies. Der histologische Gesamtscore zeigte bei der OLC(V-)-Gruppe tendenziell weniger Zeichen von Überblähung, alveolarem Exsudat, septales Ödem

und Entzündung im Vergleich zu OLC(V+) und ARDSNet(V+). Für septales Ödem war der Gruppenunterschied statistisch signifikant (Abb. 14).

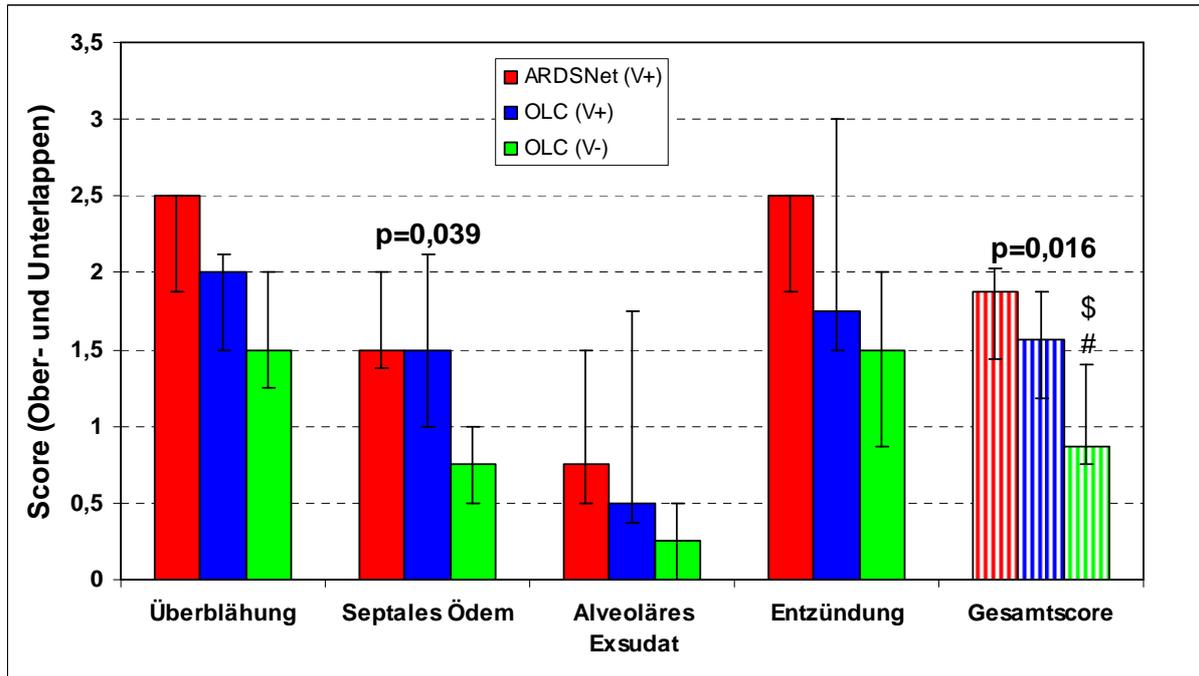


Abb. 14: Lungenhistologie: Gesamtscore von Oberlappen und Unterlappen. ARDSNet(V+), Druckkontrollierte Beatmung gemäß ARDS-Network mit großzügiger Flüssigkeitssubstitution; OLC(V+), Open-Lung-Konzept-Beatmung mit großzügiger Volumensubstitution; OLC(V-), Open-Lung-Konzept-Beatmung mit restriktiver Volumensubstitution. Darstellung als Median mit 25-75% Perzentile. P-Werte: Signifikante Ergebnisse der Kruskal-Wallis-ANOVA, Student-Newman-Keuls post hoc test: \$ p<0,05 vs. ARDSNet(V+), # p<0,05 vs. OLC(V+).

In der ventralen Lunge (Oberlappen) zeigte sich in der ARDSNet(V+)-Gruppe der höchste mittlere Score im Vergleich zu den anderen beiden Gruppen, während auch die OLC(V+)-Gruppe einen signifikant höheren Score gegenüber der OLC(V-)-Gruppe aufwies. In den einzelnen Kategorien wurde in der ARDSNet(V+)-Gruppe gegenüber den beiden anderen Gruppen signifikant mehr Entzündung festgestellt und es bestand ein Unterschied zwischen den Gruppen für Überblähung mit den tendenziell höchsten Werten in ARDSNet(V+). In der dorsalen Lunge (dorsaler Teil des Unterlappen) fanden sich in den 3 Gruppen ähnliche Schädigungen, wobei der Gesamtscore der OLC(V+)-Gruppe den tendenziell höchsten Wert aufwies. Das alveoläre Exsudat war dabei statistisch signifikant unterschiedlich zwischen den Gruppen und tendenziell höher in OLC(V+) als in den beiden anderen Gruppen (Abb. 15). Die Abbildungen 17, 18 und 19 zeigen repräsentative Mikroskopiebilder der jeweiligen Gruppen.

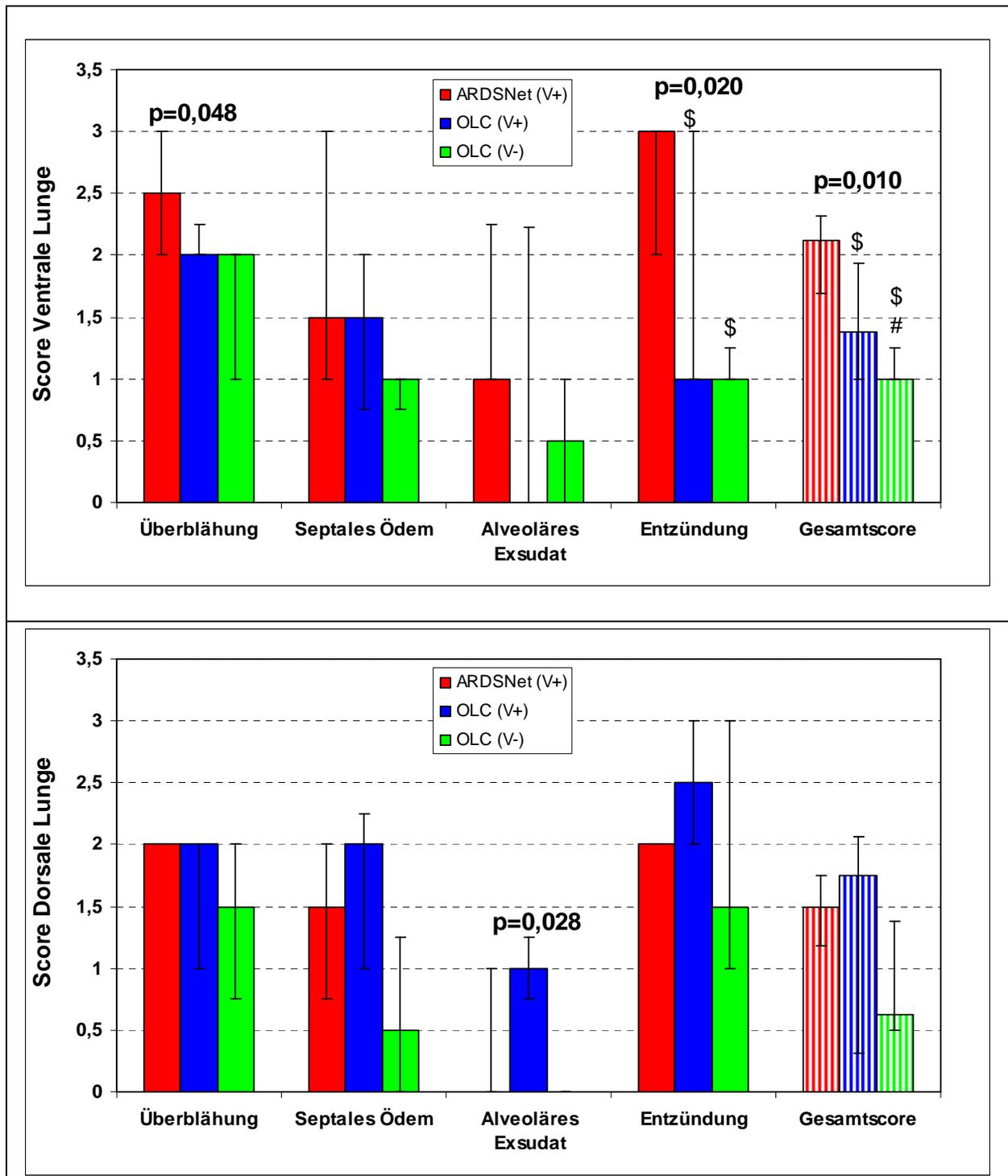


Abb. 15: Lungenhistologie: Oben Gesamtscore Ventrale Lunge (Oberlappen). Unten Gesamtscore Dorsale Lunge (Dorsaler Teil des Unterlappen). ARDSNet(V+), Druckkontrollierte Beatmung gemäß ARDS-Network mit großzügiger Flüssigkeitssubstitution; OLC(V+), Open-Lung-Konzept-Beatmung mit großzügiger Volumensubstitution; OLC(V-), Open-Lung-Konzept-Beatmung mit restriktiver Volumensubstitution. Darstellung als Median mit 25-75% Perzentile. P-Werte: Signifikante Ergebnisse der Kruskal-Wallis-ANOVA, Student-Newman-Keuls post hoc test: \$ p<0,05 vs. ARDSNet(V+), # p<0,05 vs. OLC(V+).

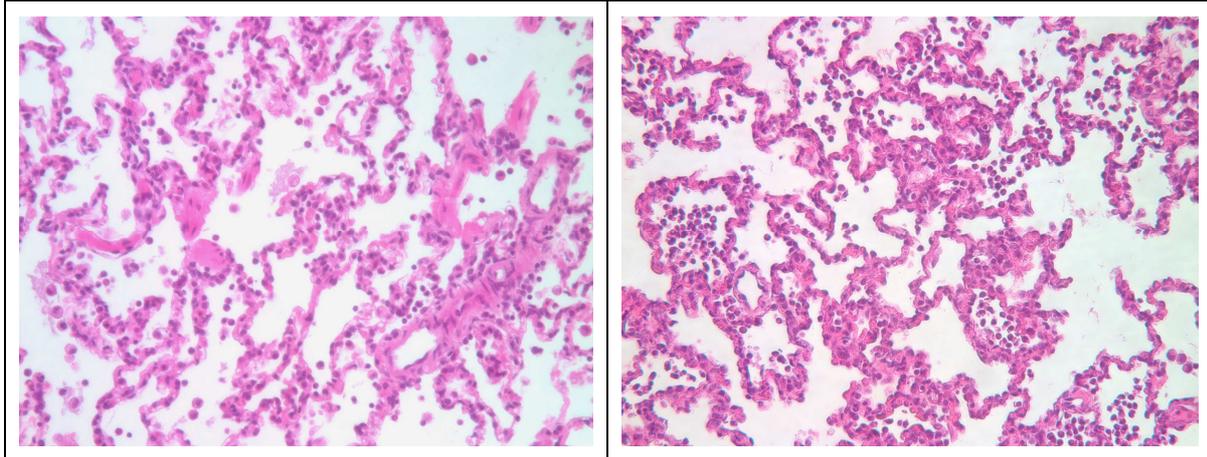


Abb. 16: Mikrofotografien. ARDSNet(V+), Druckkontrollierte Beatmung gemäß ARDS-Network mit großzügiger Flüssigkeitssubstitution. Links Ventrale Lunge (Oberlappen). Rechts Dorsale Lunge (Dorsaler Teil des Unterlappen). Hämatoxylin-Eosin-Färbung. 200-fache Vergrößerung des Mikroskops.

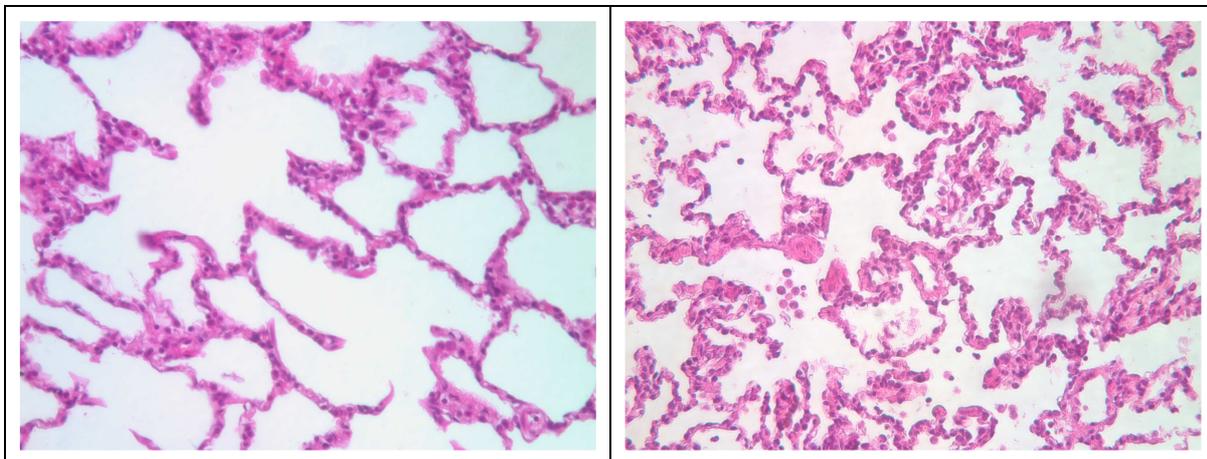


Abb. 17: Mikrofotografien. OLC(V+), Open-Lung-Konzept-Beatmung mit großzügiger Volumensubstitution. Links Ventrale Lunge (Oberlappen). Rechts Dorsale Lunge (Dorsaler Teil des Unterlappen). Hämatoxylin-Eosin-Färbung. 200-fache Vergrößerung des Mikroskops.

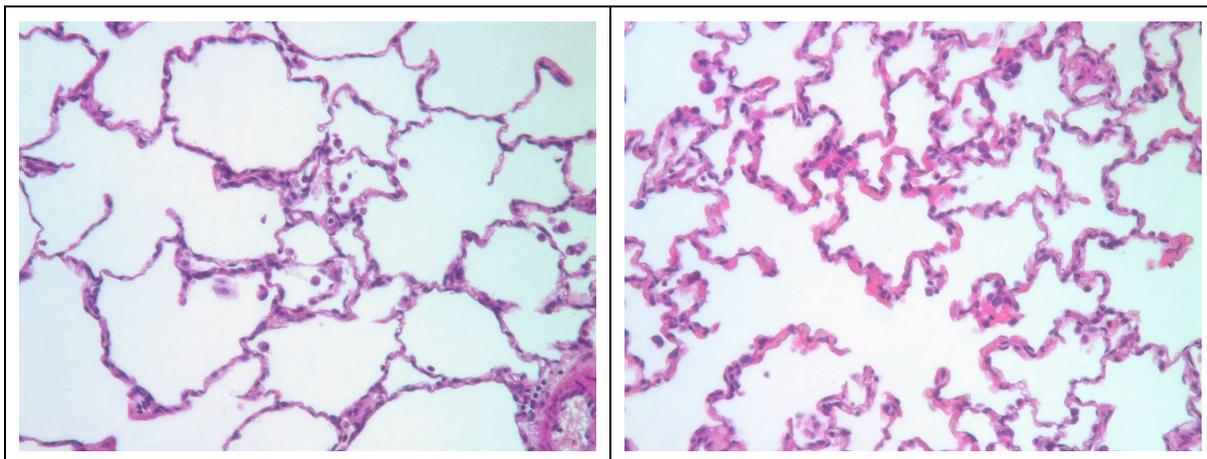


Abb. 18: Mikrofotografien. OLC(V-), Open-Lung-Konzept-Beatmung mit restriktiver Volumensubstitution. Links Ventrale Lunge (Oberlappen). Rechts Dorsale Lunge (Dorsaler Teil des Unterlappen). Hämatoxylin-Eosin-Färbung. 200-fache Vergrößerung des Mikroskops.

## 4. Diskussion

Mittels hohem PEEP beziehungsweise der Durchführung von Rekrutierungsmanövern sollen im Open-Lung-Konzept atelektatische Lungenareale eröffnet und offen gehalten werden. Somit können die am Gasaustausch teilnehmenden Lungenflächen vergrößert und die Oxygenierung verbessert werden. Da immer noch kein Konsens besteht, ob ein hoher PEEP lungenprotektiv wirkt, war es Ziel der hier durchgeführten Großtierstudie, eine lungenprotektive Beatmung nach den etablierten Standards des ARDS-Netzwerk mit einer Beatmung gemäß dem Open-Lung-Konzept und entsprechend höheren PEEP-Werten im Hinblick auf den histopathologischen Lungenschaden und den Gasaustausch zu vergleichen. Dabei sollte die Volumetherapie nach gleichen hämodynamischen Zielen gesteuert werden, um einen Unterschied aufgrund der durch PEEP induzierten hämodynamischen Veränderungen zu verhindern.

Des Weiteren wurde untersucht, welchen Einfluss unterschiedliche Volumenersatzstrategien auf den histopathologischen Lungenschaden und den Gasaustausch haben. Dazu wurden zwei Tiergruppen - beide nach dem Open-Lung-Konzept beatmet - entweder mit einem restriktiven oder einem liberalen Flüssigkeitsmanagement therapiert.

Im Vergleich der Gruppen mit großzügiger Volumensubstitution konnte in der Gruppe mit höherem PEEP (OLC(V+)) eine Verbesserung der Oxygenierung ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  416 $\pm$ 80 mmHg) im Vergleich zur Beatmung gemäß ARDS-Netzwerk (ARDSNet(V+):  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  189 $\pm$ 55 mmHg) beobachtet werden, ohne jedoch den histopathologischen Lungenschaden signifikant zu beeinflussen (Gesamtscore OLC(V+) 1,56 [1,19-1,88] vs. ARDSNet(V+) 1,88 [1,44-2,03]). Bei der Kombination einer Beatmung nach Open-Lung-Konzept mit einem restriktiven Flüssigkeitsmanagement (OLC(V-)) zeigte sich ein signifikant reduzierter histopathologischer Lungenschaden (Gesamtscore 0,88 [0,75-1,41]), jedoch keine weiteren Verbesserungen der Oxygenierung ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  400 $\pm$ 55 mmHg).

### 4.1. Studiendesign

In unserer Studie wurde das Lungenversagen analog der von Lachmann beschriebenen Methode induziert. Diese besteht aus einer wiederholten Lungenlavage mit Kochsalzlösung, bis eine anhaltende Hypoxämie aufgrund eines Ventilations-Perfusions-Missverhältnisses eintritt [62]. Dieses Modell des Lungenversagens beruht pathophysiologisch vor allem auf der Auswaschung von Surfactant. Daraufhin kollabieren die Alveolen aufgrund der fehlenden

Stabilisierung des Surfactants und es kommt rasch zu einer ausgeprägten Hypoxämie. Das humane ARDS hingegen ist in erster Linie durch die erhöhte Permeabilität der alveolärkapillären Membran und durch das ausgeprägte alveoläre Ödem gekennzeichnet. Inwieweit das Lavagemodell nach Lachmann nun dem humanen ARDS entspricht, wurde in einer aktuellen Übersichtsarbeit von Matute-Bello diskutiert [64]. Verschiedenste experimentelle Modelle (u. a. Lipopolysaccharid, Ölsäure, Hyperoxie etc.) zur Simulation eines ARDS wurden hier verglichen. Die Autoren kommen zu dem Ergebnis, dass keines der Modelle vollkommen dem humanen ARDS entspricht. Mehrere Erklärungen werden hierfür angeführt. Das humane ARDS ist meist multifaktoriell bedingt und es besteht immer noch keine Klarheit, welche Lungenstruktur als Erste das Hauptziel der Schädigung darstellt. Die experimentellen Modelle greifen hingegen meist eine spezifische Lungenstruktur, wie z. B. das Alveolarepithel, an. Außerdem müssen Spezies-bedingte Unterschiede im Hinblick auf z. B. das Ausmaß der Immunantwort berücksichtigt werden. Das Surfactant-Auswasch-Modell ist den Autoren zufolge dennoch geeignet, ein humanes ARDS zu simulieren, da die verminderte Compliance und die Hypoxämie den Kriterien des humanen ARDS entsprechen. Dennoch fehlt besonders bei diesem Modell die direkte Schädigung des alveolären Epithels. Matute-Bello et al. schlagen daher z. B. eine mechanische Beatmung mit hohen Tidalvolumina im Anschluss an die Lavage vor, um so eine alveoläre Epithelschädigung zu erreichen. Eine andere Studie, welche sich konkret mit den Auswirkungen von Lavagen am Schwein beschäftigte, konnte dagegen sogar destruktive Veränderungen der alveolärkapillären Membran nachweisen [65]. Daher empfehlen auch Wang et al. in einer anderen aktuellen Übersichtsarbeit zum Vergleich experimenteller ARDS-Modelle das Lavage-Modell, sofern es sich um Studien zur Beatmungs- bzw. Surfactanttherapie handelt [66]. Im Ergebnis bleibt somit festhalten, dass in allen unseren Versuchsgruppen von einem stabilen Lungenversagen im Hinblick auf die Beurteilbarkeit der Interventionseffekte ausgegangen werden kann [67]. Ferner ist kritisch anzumerken, dass in unserer Studie keine Versuchsgruppe mit niedrigem PEEP und restriktivem Volumenmanagement untersucht wurde. Zwei Fragen können somit nicht abschließend beantwortet werden: Zum einen, ob bei restriktivem Volumenmanagement die Beatmung mit dem Open-Lung-Konzept gegenüber einer Beatmung gemäß ARDS-Netzwerk ebenfalls zu einer verbesserten Oxygenierung und möglicherweise auch zu einem verringerten histologischen Lungenschaden führen würde. Zum anderen, ob eine Volumenrestriktion gegenüber einer liberalen Volumentherapie bei Beatmung nach dem ARDS-Netzwerk ebenfalls zu einem verringerten histologischen Lungenschaden und möglicherweise auch zu einer verbesserten Oxygenierung führen würde.

## **4.2. Effekte der Open-Lung-Beatmung**

### *PEEP*

In unserem Versuch wies beim Vergleich der Gruppen mit liberalem Flüssigkeitsmanagement die Beatmungsstrategie nach dem Open-Lung-Konzept (OLC(V+)) im Vergleich zur Beatmung gemäß dem ARDS-Netzwerk (ARDSNet(V+)) bessere Werte hinsichtlich des OI sowie insbesondere des  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Quotienten auf. Die PEEP-Werte lagen dabei im Mittel bei 10 cm  $\text{H}_2\text{O}$  in der ARDSNet(V+)-Gruppe sowie bei 21 cm  $\text{H}_2\text{O}$  in der OLC(V+)-Gruppe. Dieses Ergebnis steht in Einklang mit mehreren aktuellen klinischen Studien. So wurde in der sog. ALVEOLI-Studie von Brower et al. beim Vergleich zweier lungenprotektiv beatmeter Patientengruppen mit jeweils unterschiedlich hohen PEEP-Strategien (13 vs. 8 cm  $\text{H}_2\text{O}$ ) nachgewiesen, dass höhere PEEP-Werte zu einer Verbesserung der Oxygenierung beim akuten Lungenversagen führen [35]. Der PEEP wurde hier gemäß den Kriterien des ARDS-Netzwerk anhand eines festen Oxygenierungsschemas zusammen mit der  $\text{FiO}_2$  festgelegt. Rekrutierungsmanöver wurden in der ALVEOLI-Studie nicht durchgeführt. Die Mortalität als entscheidendes klinisches Outcome zeigte zwischen den beiden untersuchten PEEP-Strategien dennoch keine signifikanten Unterschiede. In einer weiteren klinischen Studie, der so genannten Express-Studie von Mercat et al., zeigte sich ebenfalls ein Trend zu besseren Ergebnissen bei höheren PEEP-Werten [68]: Mercat et al. wiesen beim Vergleich zweier Beatmungsstrategien (minimal distension group vs. increased recruitment group) von Patienten mit akutem Lungenversagen bzw. ARDS in der Gruppe mit gesteigerter alveolärer Rekrutierung eine verbesserte Oxygenierung, eine verkürzte Dauer der maschinellen Beatmung sowie einen geringeren Bedarf an zusätzlichen Therapiemaßnahmen nach. Die Mortalität hingegen war nur im Trend leicht reduziert (27,8 vs. 31,2 %). Eine Studie von Villar et al. konnte dagegen eine Mortalitätssenkung für eine lungenprotektive Beatmung in Kombination mit einem über dem unteren Inflektionspunkt der Druck-Volumen-Kurve liegenden PEEP (LIP + 2 cm  $\text{H}_2\text{O}$ ) zeigen [41]. Kritisch anzumerken ist hier, dass die Vergleichsgruppe in diesem Versuch mit höheren Tidalvolumina beatmet wurde. Das positive Gesamtergebnis lässt sich so nicht nur auf den PEEP zurückführen, sondern ist wahrscheinlich auch im niedrigeren  $V_t$  begründet. Einer aktuellen Metaanalyse von Phoenix et al. an 2484 Patienten gelang es nicht, einen signifikanten Mortalitäts-Benefit für die Verwendung höherer PEEP-Werte nachzuweisen [69].

Neben diesen klinischen Studien wurden natürlich auch in tierexperimentellen Studien die Auswirkungen von PEEP untersucht. Insbesondere die histologische Begutachtung der Lunge

bleibt in der Regel experimentellen Studien vorbehalten. Takeuchi et al. untersuchten an einem Lavage-induzierten ARDS-Modell mit Schafen verschiedene Optionen, um den optimalen PEEP zu ermitteln. Ein PEEP von 2 cm H<sub>2</sub>O über dem unteren Umschlagspunkt der Druck-Volumen-Kurve erwies sich dabei am günstigsten und führte zum geringsten Ausmaß an pulmonaler Entzündung [70]. In einer anderen experimentellen Studie von Monkman et al. an neugeborenen Schweinen führte beim Vergleich unterschiedlicher PEEP-Strategien und Tidalvolumina ein höherer PEEP zum niedrigsten Neutrophilen-Einstrom in die Lunge, gemessen mittels 18-FDG-Positronen-Emissionstomographie [71]. In unserer Studie ergaben sich im Hinblick auf die feingeweblichen Lungenschäden beim Vergleich von hohem PEEP (OLC(V+)) und niedrigem PEEP (ARDSNet(V+)) beim histologischen Gesamtscore keine signifikanten Unterschiede. Bei der isolierten Begutachtung der ventralen Lunge (Oberlappen) fanden sich jedoch weniger Überblähung und Entzündung in der OLC(V+)-Gruppe. Der PEEP hat seinen lungenprotektiven Effekt also anscheinend stärker in der ventralen als in der dorsalen Lunge entfalten können. Da in unserer Studie die Auswirkungen des PEEP auf den Lungenschaden nur bei liberalem Volumenmanagement beurteilt wurden, bleibt die Frage, ob ein hoher bzw. niedriger PEEP bei eingeschränkten Flüssigkeitsgaben entsprechende Unterschiede in der Lunge verursacht hätte, unbeantwortet.

Insgesamt lässt sich bei der Anwendung von höheren PEEP-Niveaus eine Diskrepanz zwischen positiven Auswirkungen auf die Oxygenierung und teilweise auch auf den histologischen Lungenschaden und dem dennoch fehlenden eindeutigen Nachweises eines Überlebensvorteils in klinischen Studien festhalten. Hier stellt sich die Frage nach möglichen Ursachen. Physiologisch betrachtet ist PEEP dort besonders effektiv, wo viel Ödem vorliegt. In einer flüssigkeitsreichen ARDS-Lunge kollabieren vor allem die basalen Lungenabschnitte aufgrund des Druckes der ödemreichen Areale. PEEP soll nun diese kollabierten Bereiche wiedereröffnen und offen halten, um so das Atelektrauma zu minimieren. Gattinoni stellt nun in einer seiner Studien die Hypothese auf, dass viele Patienten womöglich sehr wenig Ödem und somit auch wenig kollabierte, d. h. potenziell rekrutierbare Lungenareale aufweisen [72]. Er versucht dies mit der Heterogenität des ARDS sowie den unterschiedlichen ARDS-Unterformen (pulmonal vs. nicht-pulmonal) zu begründen. Der Mangel an Ödem wäre somit eine potentielle Erklärung für den bisher erfolglosen Nachweis der Mortalitätssenkung mittels PEEP. CT-Untersuchungen von Gattinoni et al. an ARDS-Patienten zeigten, dass das Ausmaß der alveolären Rekrutierung bei Patienten individuell sehr unterschiedlich sein kann [73]. Die Vorstellung, dass nicht jede Lunge gleich gut rekrutierbar ist, wird auch von Putensen et al. gestützt [43]. Er unterscheidet zwischen kollabierter und konsolidierter Lunge. Nur erstere

besitzt das Potenzial zur Rekrutierung; dementsprechend wäre hier PEEP also erfolgreicher. Es zeigt sich somit das Problem, dass die aktuellen Definitionskriterien des ARDS nicht ausreichend die Frage nach der Rekrutierbarkeit der Lunge widerspiegeln. In einer aktuellen Untersuchung von Thille et al. gelang es weder den Autoren bzw. ausgewiesenen ARDS-Experten, Patienten eindeutig den verschiedenen ARDS-Unterformen (pulmonal vs. nicht-pulmonal) zuzuordnen, noch zeigten sich signifikante Unterschiede in der alveolären Rekrutierung in den verschiedenen Patientenkollektiven, d. h. in den verschiedenen ARDS-Subtypen [74]. Gattinoni et al. stellten daher die Frage, ob eine Erweiterung der Definition des ARDS sinnvoll wäre, um die optimalen Patientengruppen für Open-Lung-Beatmung zu identifizieren [72]. Bis dahin empfiehlt er eine möglichst hohe PEEP-Wahl, wobei ein Plateau-Druck von 28 bis 30 cm H<sub>2</sub>O nicht überschritten werden soll, um eine Überdehnung zu vermeiden.

#### *Rekrutierungsmanöver*

Bestandteil der Open-Lung-Ventilation in unserer Studie war zusätzlich die Durchführung von Rekrutierungsmanövern (RM). Rekrutierungsmanöver sollen einerseits ähnlich dem PEEP durch Eröffnung atelektatischer Lungenareale die Gasaustauschfläche vergrößern sowie andererseits die Lungenmechanik verbessern. Nach Durchführung von RM genügen niedrigere Beatmungsdrücke zur Ventilation, verglichen mit den Beatmungsdrücken vor der Rekrutierung [24]. In unserer Studie fand die Rekrutierung durch Einstellen eines kontinuierlichen Atemwegdruckes ohne Beatmung von 50 cm H<sub>2</sub>O für 30 Sekunden statt. Dieses Vorgehen kann, auch wenn über die optimale Höhe und Dauer noch kein endgültiger Konsens besteht, im Hinblick auf die Erkenntnisse anderer Studien als insgesamt sicher und reproduzierbar gewertet werden. So konnten beispielsweise Villagra et al. bei lungenprotektiv beatmeten Patienten bei einer Erhöhung des mPAW auf 40 cm H<sub>2</sub>O keine Verbesserung der Oxygenierung feststellen, wohingegen Borges et al. in einem ähnlichen Versuch bei einem mPAW von 60 cm H<sub>2</sub>O eine Verbesserung der Oxygenierung sowie eine Rekrutierung der Lunge im CT nachweisen konnten [75, 76]. Eine weitere Studie zu dieser Thematik, die so genannte LOV-Studie von Meade et al., in der ähnlich zu unserem Versuch eine Open-Lung-Beatmung mit einer lungenprotektiven Beatmung gemäß dem ARDS-Netzwerk verglichen wurde, kam zu entsprechenden Ergebnissen [77]. Neben einer Verbesserung der Oxygenierung war die Open-Lung-Gruppe durch weniger therapierefraktäre Hypoxämie, einen geringeren Bedarf an supportiven Therapiemaßnahmen sowie eine verringerte Letalität gekennzeichnet. In unserer Studie fand die Rekrutierung in den beiden OLC-Gruppen im

Anschluss an die Randomisierung statt. Bei der nächsten Messung (1 h) fanden sich hinsichtlich des Gasaustausches ein signifikant besserer  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Index sowie OI in OLC(V+) verglichen mit ARDSNet(V+). Eine kritische Verschlechterung der Hämodynamik durch RM wurde nicht beobachtet. Schwierig zu beurteilen bleibt, ob die Effekte allein auf RM oder auf die gleichzeitig angewandten erhöhten PEEP-Niveaus zurückzuführen sind. Diese Problematik besteht bei vielen Studien, da RM in der Regel entweder mit PEEP oder einem kleinem  $V_t$  kombiniert werden. Bei der Bewertung bleibt damit die Frage offen, ob der therapeutische Effekt in den RM selbst oder eben doch im kleinen  $V_t$  bzw. in dem angewendeten PEEP begründet ist. Ein weiterer kritischer Diskussionspunkt ist, dass ähnlich wie beim PEEP der Nachweis einer Mortalitätssenkung durch RM bis jetzt nicht gelungen ist. Zu diesem Ergebnis kommen auch Fan et al. in einer aktuellen Metaanalyse [78]. Hier wurden insgesamt 1185 Patienten hinsichtlich der Wirkung von RM analysiert, wobei auch vier randomisiert-kontrollierte Studien in die Bewertung eingingen [79-82]. Letztendlich konnte auch in dieser Metaanalyse lediglich die Verbesserung der Oxygenierung durch RM, jedoch keine Senkung der Letalität aufgezeigt werden. Fan et al. kommen daher zu dem Schluss, dass eine generelle Anwendung von RM bei Patienten mit akutem Lungenversagen nicht sinnvoll ist. Weiterhin ist zu bedenken, dass durch die Anwendung höherer Drücke natürlich auch immer die Gefahr besteht, initial gut belüftete und gesunde Alveolen zu überdehnen. Ein so iatrogen herbeigeführtes Volutrauma könnte zu einer Verschlechterung der Beatmungssituation führen.

### *Hämodynamik*

Ein weiterer Diskussionspunkt sind die Interaktionen von PEEP bzw. RM und der Hämodynamik. Bei der Durchführung von RM findet in der Regel eine kurzfristige Beatmung mit Plateaudrücken von mindestens 40 cm  $\text{H}_2\text{O}$  statt. Solch hohe Drücke führen über einen erhöhten positiven Druck im Thorax sowie über eine Verminderung der Vorlast zu einer Senkung des Schlagvolumens und damit letztendlich zu einer Verringerung des HZV. In experimentellen Studien wurde so beispielsweise von Lim et al. festgestellt, dass RM mit einem Rückgang des HZV, einem Abfall des MAP sowie einem Anstieg des MPAP einhergehen [83]. Auch Fan et al. beschäftigen sich in ihrer Metaanalyse mit den Nebenwirkungen von RM in der klinischen Anwendung [78]. Hier wurden bei ca. 10% der 1185 Patienten während RM Episoden von Hypotension und bei ca. 1% der Fälle auch Arrhythmien beobachtet. Grundsätzlich befinden sich viele ARDS-Patienten ja z. B. aufgrund einer Schocksymptomatik in einem hämodynamisch-instabilen Zustand. Verschiedene

Autoren empfehlen daher vor Durchführung von RM eine Phase der hämodynamischen Stabilisierung [76, 84]. Das sich daraus ergebende Problem ist nun, dass solch ein Therapieregime gerade dem von uns getesteten restriktiven Volumenansatz widersprechen würde. Als Alternative wäre hier noch die Bauchlage anzuführen, da hier ohne Erhöhung des Atemwegsdruckes rekrutiert wird [85]. Des Weiteren können auch hohe PEEP-Werte, beispielsweise  $> 20$  cm H<sub>2</sub>O im Rahmen eines OLC, über eine Erhöhung des thorakalen Druckes zu einem verminderten HZV führen. Diese Vorstellung war auch Bestandteil unseres Versuchsprotokolls: Die Volumengaben sollten je nach Bedarf gesteuert werden, um das angestrebte HZV zu erreichen. In der OLC(V+)-Gruppe wurden erwartungsgemäß insgesamt höhere Volumenmengen zur Aufrechterhaltung des HZV benötigt, verglichen mit ARDSNet(V+). Bei der Betrachtung des HZV wies die mit einem höheren PEEP beatmete OLC(V+)-Gruppe lediglich beim 3-Stunden-Messzeitpunkt einen signifikant niedrigeren HZV-Wert im Vergleich zur ARDSNet(V+)-Gruppe ( $3,7 \pm 1$  vs.  $4,7 \pm 0,8$  l/min) auf. Hier stellt sich die Frage, ob die Gabe von Inotropika über eine HZV-Steigerung eine Reduktion der benötigten Flüssigkeitsmengen ermöglicht hätte. Das Problem ist, dass selbst recht  $\beta_1$ -selektive Katecholamine, wie beispielsweise Dobutamin, in gewissem Maß auch immer  $\alpha$ - und  $\beta_2$ -agonistische Wirkungen haben. Perkins et al. fanden heraus, dass die i.v.-Gabe von Salbutamol über  $\beta_2$ -Rezeptoren zu einer beschleunigten Clearance des alveolären Ödems bei ARDS-Patienten führt [86]. Die Gabe von Katecholaminen würde also das histologische Ergebnis beeinflussen und die Interpretation zusätzlich erschweren.

Auch die Art der Volumentherapie kann diskutiert werden. Alle drei Versuchsgruppen erhielten einen durchschnittlichen Grundbedarf an Flüssigkeit in Form einer kristalloiden Vollelektrolytlösung. Die Flüssigkeits-Boli, welche die Versuchsgruppen unterschieden, wurden in Form von 6% Hydroxyethylstärke Lösung (HES 130/0.4) verabreicht. Solch kolloidale Volumenersatzmittel sind onkotisch wirksam, können also über eine Erhöhung des kolloid-osmotischen Druckes Flüssigkeit im Gefäßsystem binden und so theoretisch einen protektiven Effekt hinsichtlich eines Lungenödems ausüben. Di Filippo et al. untersuchten beispielsweise an einem Lavage-induzierten Lungenversagen bei Ratten die Auswirkungen von 6% Hydroxyethylstärke Lösung (HES 130/0.4) im Vergleich zu Ringer-Lösung bzw. einer Gelatine-Infusion. Für die HES-Lösung ergaben sich weniger Hypoxämie, eine geringere Entzündungsantwort in Form von TNF- $\alpha$  sowie weniger Lungenschaden durch Sauerstoffradikale [87]. Auch Feng et al. kamen an einem Ratten-Sepsis-Modell zu ähnlichen Ergebnissen: Im Vergleich zu einer 0,9% NaCl-Lösung zeigte 6% Hydroxyethylstärke Lösung (HES 130/0.4) insgesamt weniger pulmonale Entzündung [88]. Betrachtet man nun die hohen

Flüssigkeitsmengen, die unsere Versuchsgruppen erhielten, ist es sehr wahrscheinlich, dass die alleinige Verwendung kristalloider Lösung zum Volumenersatz das Lungenödem zusätzlich verstärkt hätte. Insgesamt fraglich bleibt somit die Praktikabilität einer Open-Lung-Beatmung in Kombination mit einer liberalen Volumentherapie in der Klinik, da bestimmte Patientenkollektive, wie z. B. herzinsuffiziente Patienten, solch hohe Flüssigkeitsgaben, wie von uns verwendet, möglicherweise nicht tolerieren würden.

#### *Grenzen des Open-Lung-Konzepts und lungenprotektiver Beatmung*

In einer tierexperimentellen Studie konnten Carvalho et al. zeigen, dass es im Ölsäure-induzierten Lungenversagen beim Schwein trotz einer lungenprotektiven Beatmung mit Open-Lung-Konzept zu Überblähungen kommt und diese bei einer Reduzierung des PEEP abnehmen [89]. Auch klinische CT-Untersuchungen von Puybasset et al. belegen, dass beim humanen ARDS durch die Anwendung von PEEP Überblähungen in gesunden Lungenabschnitten möglich sind [40, 90]. Darüber hinaus wiesen Terragni et al. nach, dass es bei ARDS-Patienten, die einen großen Anteil an kollabierten Lungenabschnitten aufweisen, zu Überblähungen kommen kann, obwohl mit einem  $V_t$  von 6 ml/ kg IBW und einer Limitierung des Spitzendruckes auf 30 cm H<sub>2</sub>O beatmet wurde [91]. Rouby et al. stellen daher die Frage, ob die Open-Lung-Strategie nicht in Richtung einer „protective lung strategy“ umzuwandeln sei, d.h. es sollte bei der PEEP-Einstellung ein Kompromiss gefunden werden zwischen Rekrutierung und Überblähung [92]. Diese Erkenntnisse decken sich auch in gewissem Maß mit unseren Ergebnissen. Wir fanden in allen drei Versuchsgruppen trotz Limitierung von  $V_t$  und Anwendung von PEEP Anzeichen für Überblähung. Trotz niedrigerer P<sub>insp</sub>- und mPAW-Werte im Vergleich zu den beiden OLC-Gruppen wies die ARDSNet(V+)-Gruppe tendenziell am meisten Überblähung sowie den höchsten histologischen Gesamtscore auf. Ferner wurde in den OLC-Gruppen im Anschluss an das Lungenversagen mit einem durchschnittlichen P<sub>insp</sub> von 35 cm H<sub>2</sub>O beatmet. Da dies nicht mit einem erhöhten histologischen Schaden im Vergleich zu ARDSNet(V+) einherging, scheint eine Limitierung des inspiratorischen Plateau- oder Spitzendruckes kleiner 30 cm H<sub>2</sub>O hinsichtlich der Lungenschädigung nicht entscheidend gewesen zu sein.

### **4.3. Auswirkungen einer restriktiven Volumentherapie während Open-Lung-Beatmung**

Beim Vergleich der beiden OLC-Gruppen (OLC(V+) vs. OLC(V-)) fanden sich ein signifikant niedrigerer histologischer Gesamtscore sowie die tendenziell niedrigsten Werte

hinsichtlich der Anzahl an Neutrophilen in der Lunge in der OLC(V-)-Gruppe. Dies deutet auf einen entscheidenden Einfluss der Volumentherapie auf die Lungenschädigung hin. Pathophysiologisch kommen dafür folgende Erklärungen in Betracht: Ein vermindertes intravasales Flüssigkeitsvolumen führt zu einer Hämokonzentration und lässt so einen erhöhten onkotischen Druck entstehen. Dies würde Flüssigkeit im Gefäßsystem binden. Theoretisch könnten auch niedrigere intravasale Drücke durch Reduktion des Flüssigkeitsübertritts in die Alveolen zu einer Verringerung des Lungenödems beitragen, da ARDS an sich durch ein „capillary leakage“, d.h. eine hohe kapilläre Permeabilität im Bereich der Lunge, gekennzeichnet ist. In unserem Versuch war der PCWP in der OLC(V+)-Gruppe etwas erhöht im Vergleich zu OLC(V-), stieg allerdings im Verlauf nicht an. Bei gleicher Beatmung kann dies in Zusammenhang mit dem histologisch stärker vorhandenen Ödem der OLC(V+)-Gruppe gebracht werden. Neben dem PCWP waren in der OLC(V-)-Gruppe lediglich die MAP-Werte erniedrigt, der MPAP hingegen zeigte in allen Gruppen ähnliche Werte. Der Druck in den Lungengefäßen kann also nicht die unterschiedliche Präsenz des Lungenödems erklären. Die kontinuierliche Zunahme des MPAP über die Zeit ist dabei am ehesten als Folge der hohen Flüssigkeitsmengen zu werten, die zum Erreichen der hämodynamischen Ziele benötigt wurden.

Trotz des Unterschieds im septalem Ödem zwischen den beiden OLC-Gruppen, mit niedrigsten Werten in der OLC(V-)-Gruppe, war eine Verbesserung der Oxygenierung durch eine restriktive Flüssigkeitstherapie nicht möglich. Der EVLWI war in der OLC(V-)-Gruppe nicht, wie eigentlich zu erwarten, erniedrigt. Allerdings muss die geringe Anzahl an Tieren, bei denen der EVLWI bestimmt wurde, berücksichtigt werden. Auch methodische Schwächen des EVLWI kommen in Frage. So unterschätzt die transkardiopulmonale Theromodilution das extravasale Lungenwasser beim Lavage-induzierten Lungenversagen [93]. Außerdem kann auch der PEEP das extravasale Lungenwasser beeinflussen [94]. Der ITBVI als Marker für die kardiale Vorlast hingegen zeigte einen deutlichen Abfall nach Beginn der Beatmung in der OLC(V-)-Gruppe und annähernd konstante Werte in den anderen beiden Gruppen. Die Konstanz des ITBVI über den Versuch hinweg kann als Hinweis darauf gesehen werden, dass es trotz großzügiger Volumengaben nicht zu einer Flüssigkeitsüberladung kam.

Auffällig ist auch, dass die OLC(V-)-Gruppe nach 6,5 h zwar den geringsten Shunt aller Gruppen aufweist, es aber dennoch zu keiner verbesserten Oxygenierung kam. Der geringe Shunt ist somit am ehesten als Folge des niedrigeren HZV zu werten [95]. Auch die SgvO<sub>2</sub> nimmt in der OLC(V-)-Gruppe im Verlauf kontinuierlich bis zu einem Tiefstwert von 53,3 ± 11,3 (Norm 70-75 %) nach 6 Stunden ab. Physiologisch betrachtet ist die SgvO<sub>2</sub> gemäß dem

Fick-Prinzip direkt proportional zum HZV und umgekehrt proportional zum O<sub>2</sub>-Verbrauch (VO<sub>2</sub>). OLC(V-) zeigt zur Shuntmessung nach 6,5 h die relativ höchste Sauerstoffaufnahme (VO<sub>2</sub>) bei einem gleichzeitig relativ niedrigem O<sub>2</sub>-Angebot (DO<sub>2</sub>). Aufgrund einer hohen Sauerstoffextraktion ist die Gewebeoxygenierung dennoch als ausreichend anzusehen, da auch sonst keine laborchemischen Hinweise für eine Hypoxie, wie z. B. ein Laktatanstieg, beobachtet wurden.

Verminderte Flüssigkeitsgaben beeinflussen natürlich auch die Hämodynamik. Hier zeigte die OLC(V-)-Gruppe im Vergleich zur OLC(V+)-Gruppe bei den Messungen nach Induktion des Lungenversagens im Mittel niedrigere HZV-Werte (2,6 vs 3,8 l/min) sowie höhere Herzfrequenz-Werte (82 vs. 64 Hf/min). Wegen der geringeren Volumengaben bei OLC(V-) lässt sich Ersteres über eine verminderte kardiale Vorlast im Sinne des Frank-Starling-Mechanismus erklären. Ist somit das Schlagvolumen erniedrigt, sind natürlich auch höhere Herzfrequenzen zum Erreichen eines adäquaten HZV erforderlich. Dennoch waren die Tiere in unserem Versuch insgesamt kardiovaskulär stabil.

Insgesamt gibt es wenige Studien, die sich mit der Fragestellung einer optimalen Flüssigkeitstherapie beim ARDS beschäftigen. Insbesondere der histologische Lungenschaden in Abhängigkeit von verschiedenen Volumen-Strategien wurde im experimentellen ARDS-Modell bis dato nicht untersucht. Der Trend zu einem konservativen, d.h. restriktiven Flüssigkeitsmanagement wurde jedoch auch in anderen Studien aufgezeigt. So wurde in der sog. FACCT-Studie des ARDS-Netzwerk aus dem Jahr 2006 an ca. 1000 Patienten eine liberale mit einer restriktiven Flüssigkeitstherapie verglichen [50]. Auch wenn sich kein signifikanter Unterschied in der Mortalität zeigte, so fanden sich in der restriktiven Gruppe dennoch eine verbesserte Oxygenierung, mehr beatmungsfreie Tage sowie eine kürzere intensivmedizinische Aufenthaltsdauer. Hier gilt es dennoch, auch einige Limitationen der FACCT-Studie anzuführen. Die involvierten Patienten waren größtenteils nicht-chirurgische Patienten mit einem Durchschnittsalter von circa 50 Jahren, die sich in einem hämodynamisch relativ stabilen Zustand befanden. Dieses Patientengut war einer restriktiven Flüssigkeitstherapie dementsprechend leichter zugänglich. Bereits Anfang der 90er Jahre legten klinische Studien die Vermutung nahe, dass eine eingeschränkte Volumentherapie mit einem verbesserten Outcome assoziiert ist [96, 97]. In der Folge konnten Mitchell et al. diese Ergebnisse bestätigen [49]. In ihrer Studie an Intensivpatienten senkte die Kombination von Diuretika und restriktiver Flüssigkeitsgabe die benötigte Anzahl an Tagen maschineller Beatmung sowie die Dauer der intensivmedizinischen Behandlung. Auch in verschiedenen tierexperimentellen Studien zeigte sich ein Trend hin zu restriktiven

Flüssigkeitsgaben [98-102]. Die Mortalität als entscheidender Parameter konnte allerdings bisher durch ein restriktives Volumenmanagement nicht signifikant gesenkt werden.

Es stellt sich die Frage, ob ein restriktives Volumenregime auch in der Praxis umsetzbar ist. Bei ARDS-Patienten handelt es sich in der Regel um Intensivpatienten, die sich in einer hämodynamisch instabilen Situation befinden. Die Haupttodesursache des ARDS bildet dabei das Multiorganversagen. Bei solchen Patienten könnte eine restriktive Flüssigkeitstherapie beispielsweise ein hepatisches oder renales Organversagen eher begünstigen. Rivers prägte in diesem Zusammenhang den Begriff der „early-goal-directed-therapy“ (EGDT) [48]. Zu Beginn der Therapie, d. h. in der ersten Phase eines ARDS, kann zu wenig Flüssigkeit sich eher negativ auf die Blut- und Sauerstoffversorgung der Organe auswirken. In der zweiten Phase des Krankheitsbildes können sich dagegen zurückhaltende Flüssigkeitsgaben zur Verringerung des Lungenödems als sinnvoll erweisen. Es stellt sich nun natürlich die Frage, warum die FACCT-Studie des ARDSNetzwerk dennoch zu solch positiven Ergebnissen hinsichtlich einer restriktiven Flüssigkeitstherapie gekommen ist. Neben den bereits weiter oben angeführten Limitationen kann man feststellen, dass das Protokoll der FACCT-Studie erst bis zu 48 Stunden nach Feststellung des akuten Lungenversagens in Kraft trat. Es besteht somit kein Widerspruch zu den Forderungen Rivers, da die erste Phase des ARDS, in der potenziell viel Volumen zur hämodynamischen Stabilisierung der Patienten benötigt wird, in der FACCT-Studie nicht beeinflusst wurde. Ähnlich verhält es sich auch mit den Ergebnissen unseres Versuchs. Diese spiegeln zwar durchaus eine frühe Phase des ARDS wider und zeigen, dass auch in einer frühen Krankheitsphase ein restriktives Volumenregime sinnvoll sein kann. Dennoch kann unsere Studie nicht direkt mit der von Rivers verglichen werden, da sich diese in erster Linie auf Patienten mit Sepsis bezieht und sich somit auch von der Ätiologie des ARDS von unserem Versuch unterscheidet. Die von Rivers empfohlenen anfänglich großzügigen Flüssigkeitsgaben stehen somit nicht in Widerspruch mit unseren Ergebnissen. Die verschiedenen Phasen des Krankheitsgeschehens des ARDS scheinen ein unterschiedliches therapeutisches Vorgehen zu erfordern. Rivers beschreibt dies mit den Worten „... in fluid management of acute lung injury, it is ok to be both liberal and conservative“ [103].

#### **4.4. Schlussfolgerungen**

Während liberaler Volumetherapie im Lavage-induzierten Lungenversagen beim Schwein führte eine Open-Lung-Beatmung im Vergleich zu einer Beatmung gemäß den Kriterien des ARDS-Netzwerk zwar zu einer verbesserten Oxygenierung, hatte aber keinen entscheidenden

Einfluss auf den histopathologischen Lungenschaden. Bei einer Beatmung gemäß dem Open-Lung-Konzept vermindert eine restriktivere Volumentherapie den histopathologischen Lungenschaden – bei allerdings unveränderter Oxygenierung. Die Volumentherapie scheint somit im experimentell-induzierten Lungenversagen ein entscheidender Parameter für das Ausmaß der Lungenschädigung zu sein.

## 5. Zusammenfassung

Das akute Lungenversagen des Erwachsenen (Acute Respiratory Distress Syndrome - ARDS) bleibt trotz lungenprotektiver Beatmung und dem Einsatz moderner Therapieverfahren ein schwerwiegendes Krankheitsbild mit nicht selten letalem Ausgang. Ziel der hier durchgeführten experimentellen Studien war es, sowohl den Einfluss verschieden hoher Niveaus des positiven end-expiratorischen Drucks (PEEP) als auch die Auswirkungen einer unterschiedlichen Volumentherapie hinsichtlich Oxygenierung und histopathologischem Lungenschaden zu untersuchen.

Hierzu wurde an 24 weiblichen narkotisierten und druckkontrolliert beatmeten Pietrain-Schweinen ein Lungenversagen mittels repetitiver bronchoalveolärer Lavage mit Kochsalzlösung induziert. Je acht Tiere wurden randomisiert und einer von drei Versuchsgruppen zugeteilt. In der ARDSNet(V+)-Gruppe wurde gemäß dem ARDS-Netzwerk mit einem festen Kombinationsschema aus PEEP und inspiratorischer Sauerstofffraktion ( $FiO_2$ ) beatmet und eine liberale Volumentherapie angewandt. In den Gruppen mit Open-Lung-Konzept (OLC) OLC(V+)- und OLC(V-) wurde eine Beatmung mit einem PEEP von 3 cm H<sub>2</sub>O über dem unteren Umschlagspunkt der Druck-Volumen-Kurve sowie Rekrutierungsmanövern von 50 cm H<sub>2</sub>O über 30 Sekunden durchgeführt. Die beiden OLC-Gruppen unterschieden sich im Hinblick auf die Volumensubstitution: restriktive Volumentherapie in OLC(V-) und liberale Volumentherapie in OLC(V+). Der Versuchszeitraum nach Randomisierung betrug 6,5 Stunden. Es wurden Gasaustausch- und Hämodynamikparameter zu fünf verschiedenen Messzeitpunkten ausgewertet. Des Weiteren wurden nach dem Versuchsende die Lungen histologisch untersucht.

Bei der Untersuchung der Effekte der Beatmungsstrategien zeigte sich beim Vergleich der Gruppen mit großzügiger Volumensubstitution in der Gruppe mit höherem PEEP (OLC(V+)) eine bessere Oxygenierung ( $PaO_2/FiO_2$  416+/-80 mmHg), verglichen mit der Beatmung gemäß ARDS-Netzwerk (ARDSNet(V+):  $PaO_2/FiO_2$  189+/-55 mmHg). Ein statistisch signifikanter Unterschied im histopathologischen Lungenschaden zwischen beiden Gruppen konnte nicht gefunden werden (Gesamtscore OLC(V+) 1,6+ [1,2-1,9] vs. ARDSNet(V+) 1,9 [1,4-2,0]). Bei der Untersuchung der Effekte der Volumentherapie konnte beim Vergleich der Gruppen mit Beatmung nach Open-Lung-Konzept in der Gruppe mit einem restriktiven Volumenmanagement (OLC(V-)) ein signifikant reduzierter histopathologischer Lungenschaden (Gesamtscore 0,9 [0,8-1,4]), jedoch keine weitere Verbesserung der

Oxygenierung ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  400+/-55 mmHg) gegenüber der Gruppe mit liberalem Volumenmanagement (OLC(V+)) festgestellt werden.

Zusammenfassend konnten wir mit unserer Studie zeigen, dass im experimentellen ARDS eine restriktive Volumentherapie den Lungenschaden reduzieren kann. Das Volumenmanagement scheint im experimentellen Lungenversagen somit einen größeren Einfluss auf den Lungenschaden zu haben als die Höhe des PEEP.

## 6. Anhang

### Tabellenanhang

Tabelle 8: PEEP, PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> und OI zu den verschiedenen Messzeitpunkten						
Variable (Einheit)	Gruppe	Baseline	Post ALI	1 h	3h	6h
<b>PEEP (cm H<sub>2</sub>O)</b>	ARDSNet (V+)	5+/-0	5+/-0	12+/-4 a	9+/-2 a	9+/-2 a
	OLC (V+)	5+/-0	5+/-0	21+/-2 a \$	21+/-2 a \$	21+/-2 a \$
	OLC (V-)	5+/-0	5+/-0	21+/-2 a \$	21+/-2 a \$	21+/-2 a \$
<b>PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub></b>	ARDSNet (V+)	526+/-62	67+/-16	154+/-77 a	221+/-73 ab	189+/-55 a
	OLC (V+)	547+/-56	72+/-15	346+/-50 a \$	436+/-59 ab \$	416+/-80 ab \$
	OLC (V-)	548+/-53	71+/-10	386+/-80 a \$	424+/-65 a \$	400+/-55 a \$
<b>OI</b>	ARDSNet (V+)	2+/-0,4	22,2+/-6,7	16,3+/-10,5 a	8,4+/-2,9 ab	11+/-5,2 ab
	OLC (V+)	1,9+/-0,4	20,6+/-6,9	8,1+/-1,5 a \$	6,5+/-1 a	7+/-1,7 a
	OLC (V-)	1,8+/-0,2	19,8+/-3,6	7,5+/-1,9 a \$	6,7+/-1,5 a	7+/-1,3 a

Dargestellt sind Mittelwert ± Standardabweichung. ARDSNet(V+), Druckkontrollierte Beatmung gemäß ARDS-Network mit großzügiger Flüssigkeitssubstitution; OLC(V+), Open-Lung-Konzept-Beatmung mit großzügiger Volumensubstitution; OLC(V-), Open-Lung-Konzept-Beatmung mit restriktiver Volumensubstitution. a p<0,05 vs. Post ALI, b p<0,05 vs. 1 h, c p<0,05 vs. 3 h, # p<0,05 vs. OLC(V+), \$ p<0,05 vs. ARDSNet(V+). Zweifaktorielle ANOVA für Messwertwiederholung und Student-Newman-Keuls post hoc test.

Tabelle 9: HES-Gabe, HZV und SgvO <sub>2</sub> zu den verschiedenen Messzeitpunkten						
Variable (Einheit)	Gruppe	Baseline	Post ALI	1 h	3h	6h
<b>HES (ml)</b>	ARDSNet (V+)	49+/-76	285+/-83	928+/-109 a	1740+/-428 ab	2719+/-814 abc
	OLC (V+)	150+/-330	376+/-362	1337+/-458 a	2535+/-520 ab \$	3971+/-602 abc \$
	OLC (V-)	28+/-50	265+/-16	465+/-116 \$#	680+/-229 a \$#	1231+/-353 abc \$#
<b>HZV (l/min)</b>	ARDSNet (V+)	4,6+/-1,6	4,5+/-0,8	4,5+/-0,7	4,7+/-0,8	4,4+/-0,8
	OLC (V+)	4,5+/-1	4,2+/-1	3,9+/-0,8	3,7+/-1 a \$	3,7+/-0,7 a
	OLC (V-)	4,3+/-0,9	4,3+/-1,3	2,9+/-0,8 a \$#	2,5+/-0,7 ab \$#	2,4+/-0,6 ab \$#
<b>SgvO<sub>2</sub> (%)</b>	ARDSNet (V+)	86+/-3	66+/-13	74+/-6 a	77+/-4 a	75+/-4 a
	OLC (V+)	85+/-6	69+/-8	70+/-5	71+/-7	73+/-8
	OLC (V-)	86+/-5	68+/-8	62+/-9 a \$	58+/-10 a \$#	53+/-11 ab \$#

Dargestellt sind Mittelwert ± Standardabweichung. ARDSNet(V+), Druckkontrollierte Beatmung gemäß ARDS-Network mit großzügiger Flüssigkeitssubstitution; OLC(V+), Open-Lung-Konzept-Beatmung mit großzügiger Volumensubstitution; OLC(V-), Open-Lung-Konzept-Beatmung mit restriktiver Volumensubstitution. a p<0,05 vs. Post ALI, b p<0,05 vs. 1 h, c p<0,05 vs. 3 h, # p<0,05 vs. OLC(V+), \$ p<0,05 vs. ARDSNet(V+). Zweifaktorielle ANOVA für Messwertwiederholung und Student-Newman-Keuls post hoc test.

## 7. Literaturverzeichnis

1. Ashbaugh, D.G., et al., *Acute respiratory distress in adults*. Lancet, 1967. **2**(7511): p. 319-23.
2. Artigas, A., et al., *The American-European Consensus Conference on ARDS, part 2: Ventilatory, pharmacologic, supportive therapy, study design strategies, and issues related to recovery and remodeling. Acute respiratory distress syndrome*. Am J Respir Crit Care Med, 1998. **157**(4 Pt 1): p. 1332-47.
3. Bernard, G.R., et al., *The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination*. Am J Respir Crit Care Med, 1994. **149**(3 Pt 1): p. 818-24.
4. Hudson, L.D. and K.P. Steinberg, *Epidemiology of acute lung injury and ARDS*. Chest, 1999. **116**(1 Suppl): p. 74S-82S.
5. Milberg, J.A., et al., *Improved survival of patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS): 1983-1993*. JAMA, 1995. **273**(4): p. 306-9.
6. Rubenfeld, G.D., et al., *Incidence and outcomes of acute lung injury*. N Engl J Med, 2005. **353**(16): p. 1685-93.
7. Zambon, M. and J.L. Vincent, *Mortality rates for patients with acute lung injury/ARDS have decreased over time*. Chest, 2008. **133**(5): p. 1120-7.
8. Hudson, L.D., et al., *Clinical risks for development of the acute respiratory distress syndrome*. Am J Respir Crit Care Med, 1995. **151**(2 Pt 1): p. 293-301.
9. Ware, L.B. and M.A. Matthay, *The acute respiratory distress syndrome*. N Engl J Med, 2000. **342**(18): p. 1334-49.
10. Zaccardelli, D.S. and E.N. Pattishall, *Clinical diagnostic criteria of the adult respiratory distress syndrome in the intensive care unit*. Crit Care Med, 1996. **24**(2): p. 247-51.
11. Dreyfuss, D. and G. Saumon, *From ventilator-induced lung injury to multiple organ dysfunction? Intensive Care Med*, 1998. **24**(2): p. 102-4.
12. Gattinoni, L., et al., *Lung structure and function in different stages of severe adult respiratory distress syndrome*. JAMA, 1994. **271**(22): p. 1772-9.
13. Bachofen, M. and E.R. Weibel, *Structural alterations of lung parenchyma in the adult respiratory distress syndrome*. Clin Chest Med, 1982. **3**(1): p. 35-56.
14. Matthay, M.A., et al., *Ventilator-induced lung injury: in vivo and in vitro mechanisms*. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2002. **283**(4): p. L678-82.
15. Poynter, S.E. and A.M. LeVine, *Surfactant biology and clinical application*. Crit Care Clin, 2003. **19**(3): p. 459-72.
16. Gregory, T.J., et al., *Surfactant chemical composition and biophysical activity in acute respiratory distress syndrome*. J Clin Invest, 1991. **88**(6): p. 1976-81.
17. Lewis, J.F. and A. Brackenbury, *Role of exogenous surfactant in acute lung injury*. Crit Care Med, 2003. **31**(4 Suppl): p. S324-8.
18. Rouby, J.J., et al., *Regional distribution of gas and tissue in acute respiratory distress syndrome. II. Physiological correlations and definition of an ARDS Severity Score. CT Scan ARDS Study Group*. Intensive Care Med, 2000. **26**(8): p. 1046-56.
19. Puybasset, L., et al., *Regional distribution of gas and tissue in acute respiratory distress syndrome. I. Consequences for lung morphology. CT Scan ARDS Study Group*. Intensive Care Med, 2000. **26**(7): p. 857-69.
20. Moloney, E.D. and T.W. Evans, *Pathophysiology and pharmacological treatment of pulmonary hypertension in acute respiratory distress syndrome*. Eur Respir J, 2003. **21**(4): p. 720-7.

21. Gattinoni, L. and A. Pesenti, *The concept of "baby lung"*. Intensive Care Med, 2005. **31**(6): p. 776-84.
22. Slutsky, A.S. and L.N. Tremblay, *Multiple system organ failure. Is mechanical ventilation a contributing factor?* Am J Respir Crit Care Med, 1998. **157**(6 Pt 1): p. 1721-5.
23. Muscedere, J.G., et al., *Tidal ventilation at low airway pressures can augment lung injury*. Am J Respir Crit Care Med, 1994. **149**(5): p. 1327-34.
24. Lapinsky, S.E. and S. Mehta, *Bench-to-bedside review: Recruitment and recruiting maneuvers*. Crit Care, 2005. **9**(1): p. 60-5.
25. Ranieri, V.M., et al., *Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial*. JAMA, 1999. **282**(1): p. 54-61.
26. Abraham, E., *Neutrophils and acute lung injury*. Crit Care Med, 2003. **31**(4 Suppl): p. S195-9.
27. Armstrong, L. and A.B. Millar, *Relative production of tumour necrosis factor alpha and interleukin 10 in adult respiratory distress syndrome*. Thorax, 1997. **52**(5): p. 442-6.
28. Hickling, K.G., S.J. Henderson, and R. Jackson, *Low mortality associated with low volume pressure limited ventilation with permissive hypercapnia in severe adult respiratory distress syndrome*. Intensive Care Med, 1990. **16**(6): p. 372-7.
29. Amato, M.B., et al., *Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome*. N Engl J Med, 1998. **338**(6): p. 347-54.
30. Brochard, L., et al., *Tidal volume reduction for prevention of ventilator-induced lung injury in acute respiratory distress syndrome. The Multicenter Trial Group on Tidal Volume reduction in ARDS*. Am J Respir Crit Care Med, 1998. **158**(6): p. 1831-8.
31. Stewart, T.E., et al., *Evaluation of a ventilation strategy to prevent barotrauma in patients at high risk for acute respiratory distress syndrome. Pressure- and Volume-Limited Ventilation Strategy Group*. N Engl J Med, 1998. **338**(6): p. 355-61.
32. *Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network*. N Engl J Med, 2000. **342**(18): p. 1301-8.
33. Falke, K.J., *The introduction of positive end-expiratory pressure into mechanical ventilation: a retrospective*. Intensive Care Med, 2003. **29**(8): p. 1233-6.
34. Gattinoni, L., et al., *Effects of positive end-expiratory pressure on regional distribution of tidal volume and recruitment in adult respiratory distress syndrome*. Am J Respir Crit Care Med, 1995. **151**(6): p. 1807-14.
35. Brower, R.G., et al., *Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome*. N Engl J Med, 2004. **351**(4): p. 327-36.
36. Dreyfuss, D. and G. Saumon, *Ventilator-induced lung injury: lessons from experimental studies*. Am J Respir Crit Care Med, 1998. **157**(1): p. 294-323.
37. Tobin, M.J., *Advances in mechanical ventilation*. N Engl J Med, 2001. **344**(26): p. 1986-96.
38. Rouby, J.J., Q. Lu, and I. Goldstein, *Selecting the right level of positive end-expiratory pressure in patients with acute respiratory distress syndrome*. Am J Respir Crit Care Med, 2002. **165**(8): p. 1182-6.
39. Pinsky, M.R., *The hemodynamic consequences of mechanical ventilation: an evolving story*. Intensive Care Med, 1997. **23**(5): p. 493-503.
40. Puybasset, L., et al., *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**(9): p. 1215-27.

41. 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): p. 1311-8.
42. Crotti, S., et al., *Recruitment and derecruitment during acute respiratory failure: a clinical study*. Am J Respir Crit Care Med, 2001. **164**(1): p. 131-40.
43. Putensen, C., et al., *[Alveolar ventilation and recruitment under lung protective ventilation]*. Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther, 2008. **43**(11-12): p. 770-6; quiz777.
44. Rimensberger, P.C., et al., *The open lung during small tidal volume ventilation: concepts of recruitment and "optimal" positive end-expiratory pressure*. Crit Care Med, 1999. **27**(9): p. 1946-52.
45. Grasso, S., et al., *Effects of recruiting maneuvers in patients with acute respiratory distress syndrome ventilated with protective ventilatory strategy*. Anesthesiology, 2002. **96**(4): p. 795-802.
46. Lachmann, B., *Open up the lung and keep the lung open*. Intensive Care Med, 1992. **18**(6): p. 319-21.
47. Schuster, D.P., *The case for and against fluid restriction and occlusion pressure reduction in adult respiratory distress syndrome*. New Horiz, 1993. **1**(4): p. 478-88.
48. Rivers, E., et al., *Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock*. N Engl J Med, 2001. **345**(19): p. 1368-77.
49. Mitchell, J.P., et al., *Improved outcome based on fluid management in critically ill patients requiring pulmonary artery catheterization*. Am Rev Respir Dis, 1992. **145**(5): p. 990-8.
50. Wiedemann, H.P., et al., *Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury*. N Engl J Med, 2006. **354**(24): p. 2564-75.
51. Steinberg, K.P., et al., *Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome*. N Engl J Med, 2006. **354**(16): p. 1671-84.
52. Anzueto, A., et al., *Aerosolized surfactant in adults with sepsis-induced acute respiratory distress syndrome*. Exosurf Acute Respiratory Distress Syndrome Sepsis Study Group. N Engl J Med, 1996. **334**(22): p. 1417-21.
53. Lundin, S., et al., *Inhalation of nitric oxide in acute lung injury: results of a European multicentre study*. The European Study Group of Inhaled Nitric Oxide. Intensive Care Med, 1999. **25**(9): p. 911-9.
54. Payen, D.M. and J. Muret, *Nitric oxide and almitrine: the definitive answer for hypoxemia*. Curr Opin Anaesthesiol, 1999. **12**(1): p. 37-42.
55. Kopp, R., *Extrakorporale Membranoxygenierung beim akuten Lungenversagen*. Anaesthesist, 2004. **53**: p. 168-74.
56. Bein, T., *Extrakorporale Lungenunterstützung*. Dtsch Med Wochenschr, 2007. **132**: p. 488-491.
57. Bein, T., et al., *A new pumpless extracorporeal interventional lung assist in critical hypoxemia/hypercapnia*. Crit Care Med, 2006. **34**(5): p. 1372-7.
58. Luecke, T., *Hochfrequenzoszillationsverfahren (HFOV) bei akuter Lungenschädigung und ARDS*. Anaesthesist, 2000. **49**: p. 972-80.
59. Mehta, S., et al., *High-frequency oscillatory ventilation in adults: the Toronto experience*. Chest, 2004. **126**(2): p. 518-27.
60. Abroug, F., et al., *The effect of prone positioning in acute respiratory distress syndrome or acute lung injury: a meta-analysis. Areas of uncertainty and recommendations for research*. Intensive Care Med, 2008. **34**(6): p. 1002-11.
61. Pelosi, P., L. Brazzi, and L. Gattinoni, *Prone position in acute respiratory distress syndrome*. Eur Respir J, 2002. **20**(4): p. 1017-28.

62. Lachmann, B., B. Robertson, and J. Vogel, *In vivo lung lavage as an experimental model of the respiratory distress syndrome*. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1980. **24**(3): p. 231-6.
63. Kelley, K.W., et al., *Body surface area of female swine*. *J Anim Sci*, 1973. **36**(5): p. 927-30.
64. Matute-Bello, G., C.W. Frevert, and T.R. Martin, *Animal models of acute lung injury*. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2008. **295**(3): p. L379-99.
65. Kuckelt, W., et al., *Experimental investigations in adult respiratory distress syndrome (ARDS). Repeated pulmonary lavage in LEWE-mini-pigs. I. Pulmonary mechanics, gas exchange, and pulmonary hemodynamics*. *Exp Pathol*, 1981. **20**(2): p. 88-104.
66. Wang, H.M., M. Bodenstern, and K. Markstaller, *Overview of the pathology of three widely used animal models of acute lung injury*. *Eur Surg Res*, 2008. **40**(4): p. 305-16.
67. Muellenbach, R.M., et al., *Acute respiratory distress induced by repeated saline lavage provides stable experimental conditions for 24 hours in pigs*. *Exp Lung Res*, 2009. **35**(3): p. 222-33.
68. Mercat, A., 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**(6): p. 646-55.
69. Phoenix, S.I., et al., *Does a higher positive end expiratory pressure decrease mortality in acute respiratory distress syndrome? A systematic review and meta-analysis*. *Anesthesiology*, 2009. **110**(5): p. 1098-105.
70. Takeuchi, M., et al., *Set positive end-expiratory pressure during protective ventilation affects lung injury*. *Anesthesiology*, 2002. **97**(3): p. 682-92.
71. Monkman, S.L., et al., *Positive end-expiratory pressure above lower inflection point minimizes influx of activated neutrophils into lung*. *Crit Care Med*, 2004. **32**(12): p. 2471-5.
72. Gattinoni, L. and P. Caironi, *Refining ventilatory treatment for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome*. *JAMA*, 2008. **299**(6): p. 691-3.
73. Gattinoni, L., et al., *Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome*. *N Engl J Med*, 2006. **354**(17): p. 1775-86.
74. Thille, A.W., et al., *Alveolar recruitment in pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome: comparison using pressure-volume curve or static compliance*. *Anesthesiology*, 2007. **106**(2): p. 212-7.
75. Villagra, A., et al., *Recruitment maneuvers during lung protective ventilation in acute respiratory distress syndrome*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002. **165**(2): p. 165-70.
76. Borges, J.B., et al., *Reversibility of lung collapse and hypoxemia in early acute respiratory distress syndrome*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006. **174**(3): p. 268-78.
77. Meade, M.O., 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**(6): p. 637-45.
78. Fan, E., et al., *Recruitment maneuvers for acute lung injury: a systematic review*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008. **178**(11): p. 1156-63.
79. Oczenski, W., et al., *Recruitment maneuvers after a positive end-expiratory pressure trial do not induce sustained effects in early adult respiratory distress syndrome*. *Anesthesiology*, 2004. **101**(3): p. 620-5.
80. Brower, R.G., et al., *Effects of recruitment maneuvers in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome ventilated with high positive end-expiratory pressure*. *Crit Care Med*, 2003. **31**(11): p. 2592-7.
81. Meade, M.O., *Physiologic randomized pilot study of a lung recruitment maneuver in acute lung injury*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002. **165**: p. A683.

82. Stewart, T.E., *Complications of recruitment maneuvers in a multicenter trial of lung protective ventilation in ALI/ARDS*. Am J Respir Crit Care Med, 2007. **175**: p. A954.
83. Lim, S.C., et al., *Transient hemodynamic effects of recruitment maneuvers in three experimental models of acute lung injury*. Crit Care Med, 2004. **32**(12): p. 2378-84.
84. Oczenski, W., S. Schwarz, and R.D. Fitzgerald, [*Clinical impact of recruitment maneuvers in patients with acute respiratory distress syndrome*]. Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther, 2004. **39**(8): p. 463-70.
85. Mancebo, J., et al., *A multicenter trial of prolonged prone ventilation in severe acute respiratory distress syndrome*. Am J Respir Crit Care Med, 2006. **173**(11): p. 1233-9.
86. Perkins, G.D., et al., *The beta-agonist lung injury trial (BALTI): a randomized placebo-controlled clinical trial*. Am J Respir Crit Care Med, 2006. **173**(3): p. 281-7.
87. Di Filippo, A., et al., *Experimentally-induced acute lung injury: the protective effect of hydroxyethyl starch*. Ann Clin Lab Sci, 2006. **36**(3): p. 345-52.
88. Feng, X., et al., *Influence of hydroxyethyl starch 130/0.4 in pulmonary neutrophil recruitment and acute lung injury during polymicrobial sepsis in rats*. Acta Anaesthesiol Scand, 2006. **50**(9): p. 1081-8.
89. Carvalho, A.R., et al., *Positive end-expiratory pressure at minimal respiratory elastance represents the best compromise between mechanical stress and lung aeration in oleic acid induced lung injury*. Crit Care, 2007. **11**(4): p. R86.
90. Puybasset, L., et al., *A computed tomography scan assessment of regional lung volume in acute lung injury. The CT Scan ARDS Study Group*. Am J Respir Crit Care Med, 1998. **158**(5 Pt 1): p. 1644-55.
91. Terragni, P.P., et al., *Tidal hyperinflation during low tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome*. Am J Respir Crit Care Med, 2007. **175**(2): p. 160-6.
92. Rouby, J.J., et al., *Positive end-expiratory pressure in acute respiratory distress syndrome: should the 'open lung strategy' be replaced by a 'protective lung strategy'?* Crit Care, 2007. **11**(6): p. 180.
93. Fernandez-Mondejar, E., et al., *Quantification of lung water by transpulmonary thermodilution in normal and edematous lung*. J Crit Care, 2003. **18**(4): p. 253-8.
94. Luecke, T., et al., *PEEP decreases atelectasis and extravascular lung water but not lung tissue volume in surfactant-washout lung injury*. Intensive Care Med, 2003. **29**(11): p. 2026-33.
95. Dantzker, D.R., J.P. Lynch, and J.G. Weg, *Depression of cardiac output is a mechanism of shunt reduction in the therapy of acute respiratory failure*. Chest, 1980. **77**(5): p. 636-42.
96. Simmons, R.S., et al., *Fluid balance and the adult respiratory distress syndrome*. Am Rev Respir Dis, 1987. **135**(4): p. 924-9.
97. Humphrey, H., et al., *Improved survival in ARDS patients associated with a reduction in pulmonary capillary wedge pressure*. Chest, 1990. **97**(5): p. 1176-80.
98. Ali, J., W. Chernicki, and L.D. Wood, *Effect of furosemide in canine low-pressure pulmonary edema*. J Clin Invest, 1979. **64**(5): p. 1494-504.
99. Prewitt, R.M., J. McCarthy, and L.D. Wood, *Treatment of acute low pressure pulmonary edema in dogs: relative effects of hydrostatic and oncotic pressure, nitroprusside, and positive end-expiratory pressure*. J Clin Invest, 1981. **67**(2): p. 409-18.
100. Long, R., et al., *Treatment of canine aspiration pneumonitis: fluid volume reduction vs. fluid volume expansion*. J Appl Physiol, 1988. **65**(4): p. 1736-44.
101. Molloy, W.D., et al., *Treatment of canine permeability pulmonary edema: short-term effects of dobutamine, furosemide, and hydralazine*. Circulation, 1985. **72**(6): p. 1365-71.

102. Reising, C.A., et al., *Continuous dose furosemide as a therapeutic approach to acute respiratory distress syndrome (ARDS)*. J Surg Res, 1999. **82**(1): p. 56-60.
103. Rivers, E.P., *Fluid-management strategies in acute lung injury--liberal, conservative, or both?* N Engl J Med, 2006. **354**(24): p. 2598-600.



## **Danksagung**

Für die freundliche Überlassung des Themas meiner Dissertation sowie für die Unterstützung bei der Durchführung der Experimente danke ich sowohl Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Ralf Muellenbach als auch Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Jörg Brederlau.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. Markus Kredel für sein intensives Engagement nicht nur bei der Durchführung der Experimente, sondern auch bei der Betreuung und Korrektur der Arbeit.

Mein größter Dank gilt meinen Eltern für ihre kontinuierliche Unterstützung während meines gesamten Studiums. Sie haben mir meine Ausbildung und nicht zuletzt auch die Teilnahme an dieser Studie ermöglicht. Ihnen ist diese Arbeit deshalb gewidmet.

