

Aus der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie

der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. N. Roewer

**Maximierung der Oszillationsfrequenzen unter Hochfrequenz-  
Oszillations-Ventilation: Auswirkungen auf den  
Gasaustausch und die beatmungsinduzierte  
Lungenschädigung in einem Langzeit-Großtiermodell des  
akuten Lungenversagens**

Inaugural – Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

**Ulrike Eujen**

aus Heidelberg

Würzburg, Januar 2012

Referent: Prof. Dr. N. Roewer  
Koreferent: Prof. Dr. S. Maier  
Dekan: Prof. Dr. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 26. Juli 2012

Die Promovendin ist Ärztin.

Meiner Familie gewidmet

# Inhaltsverzeichnis

---

<b>1. Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1. Akutes Lungenversagen (ALI / ARDS) – Einführung.....	1
1.2. Pathophysiologie .....	2
1.3. Histopathologie und neutrophile Granulozyten.....	4
1.4. Prognose .....	5
1.5. Therapiestrategien.....	6
1.5.1. Beatmungsassoziierter bzw. -induzierter Lungenschaden (VALI/VILI).....	7
1.5.2. Lungenprotektive Beatmung und positiv-endexpiratorischer Druck (PEEP) .....	8
1.5.3. Rekrutierungsmanöver.....	11
1.5.4. Permissive Hyperkapnie .....	12
1.5.5. Alternative Therapieansätze .....	13
1.5.6. Additive Maßnahmen .....	14
1.5.7. Hochfrequenz-Oszillations-Ventilation (HFOV).....	15
1.6. Studienziele .....	20
<b>2. Material und Methoden</b> .....	<b>21</b>
2.1. Versuchstiere .....	21
2.2. Narkoseeinleitung, Instrumentierung und Ausgangsbefunde .....	21
2.3. Induktion des Lungenversagens.....	23
2.4. Versuchsprotokoll .....	23
2.5. Überwachung und Messmethoden .....	24
2.5.1. Hämodynamik .....	25
2.5.2. Beatmungsparameter und Gasaustausch.....	25
2.6. Versuchsende .....	25
2.7. Histopathologie.....	26
2.8. Statistik und Datenauswertung .....	27
<b>3. Ergebnisse</b> .....	<b>29</b>
3.1. Beatmungsparameter .....	30
3.2. Gasaustausch .....	31

3.3. Häodynamik .....	35
3.4. Histopathologie.....	37
<b>4. Diskussion .....</b>	<b>40</b>
4.1. Pulmonaler Gasaustausch / Messergebnisse.....	40
4.2. Histopathologie.....	44
4.3. Lavagemodell.....	47
<b>5. Zusammenfassung .....</b>	<b>49</b>
<b>6. Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>51</b>
<b>7. Verzeichnis der Abbildungen, Tabellen und Grafiken.....</b>	<b>53</b>
<b>8. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>54</b>



## 1. Einleitung

### 1.1. Akutes Lungenversagen (ALI / ARDS) – Einführung

Das „Acute Respiratory Distress Syndrome“ (ARDS) wurde in Anlehnung an das Atemnotsyndrom des Neugeborenen („Infant Respiratory Distress Syndrome“, IRDS) erstmals 1967 von Ashbaugh et al. bei Patienten mit plötzlich aufgetretener schwerer Dyspnoe, Tachypnoe und Zyanose beschrieben [1].

Im klinischen Bild präsentiert sich trotz hoher inspiratorischer Sauerstoffkonzentration ( $FiO_2$ ) eine ausgeprägte Hypoxie. Grund hierfür sind ein intrapulmonaler Rechts-Links-Shunt und eine Störung des Ventilations-Perfusionsverhältnisses. Außerdem entsteht ein nicht-kardiales Lungenödem, was sich im Röntgen-Thorax durch die für dieses Krankheitsbild typischen bilateralen diffusen Lungeninfiltrate darstellt. Das Vollbild ist die sogenannte „weiße Lunge“ [2, 3].

Im Rahmen zweier amerikanisch-europäischer Konsensus-Konferenzen wurde das akute Lungenversagen 1994 durch folgende vier Kriterien definiert und in zwei Schweregrade unterteilt [4]:

#### **“Acute Lung Injury“ (ALI)**

1. Akuter Beginn
2. Oxygenierung ( $PaO_2/FiO_2$ )  $\leq$  300 mmHg, unabhängig vom verwendeten positiv-endexpiratorischen Druck (PEEP)
3. Bilaterale Infiltrate im a.p.-Röntgen-Thorax
4. Pulmonal-kapillärer Verschlussdruck (PCWP)  $\leq$  18 mmHg

#### **“Acute Respiratory Distress Syndrome“ (ARDS)**

1. Akuter Beginn
2. Oxygenierung ( $PaO_2/FiO_2$ )  $\leq$  200 mmHg, unabhängig vom verwendeten positiv-endexpiratorischen Druck (PEEP)
3. Bilaterale Infiltrate im a.p.-Röntgen-Thorax
4. Pulmonal-kapillärer Verschlussdruck (PCWP)  $\leq$  18 mmHg

Man einigte sich außerdem darauf, dem Ausdruck „Acute Respiratory Distress Syndrome“ vor dem bis dato synonym benutzten „Adult Respiratory Distress Syndrome“ den Vorzug zu geben, da sich das Auftreten des Syndroms nicht auf Erwachsene beschränkt, sondern auch bei Kindern möglich ist [4].

Der Ätiologie eines ARDS kann eine direkte oder indirekte Schädigung von Lungenparenchym zugrunde liegen. Laut Hudson et al. sind die häufigsten Ursachen eines ARDS indirekte Lungenaffektionen wie Sepsis, Massivtransfusion, sowie Polytrauma. Seltener sind Pankreatitis, verschiedene Schockformen, ausgedehnte Verbrennungen, Verbrauchskoagulopathien, Operationen mit langer kardiopulmonaler Bypasszeit, Fruchtwasser- oder Fettembolie und Intoxikationen [5]. Zu den direkten Lungenschädigungen gehören Pneumonie und Lungenkontusion, seltener Aspiration, Beinahe-Ertrinken, sowie toxisches Gasinhalationsstrauma [3, 6].

Die frühesten Studien zur Epidemiologie des ARDS erbrachten Inzidenzraten von 1,5-4,5 pro 100.000 Einwohner pro Jahr. In der Zeit nach der amerikanisch-europäischen Konsensus-Konferenz 1994, als eine konkretere Definition des Krankheitsbildes vorlag, wurde jedoch deutlich, dass dieses weit häufiger vorkommt. Daraufhin wurden Inzidenzen von bis zu 59 pro 100.000 Einwohner pro Jahr beschrieben [7].

### **1.2. Pathophysiologie**

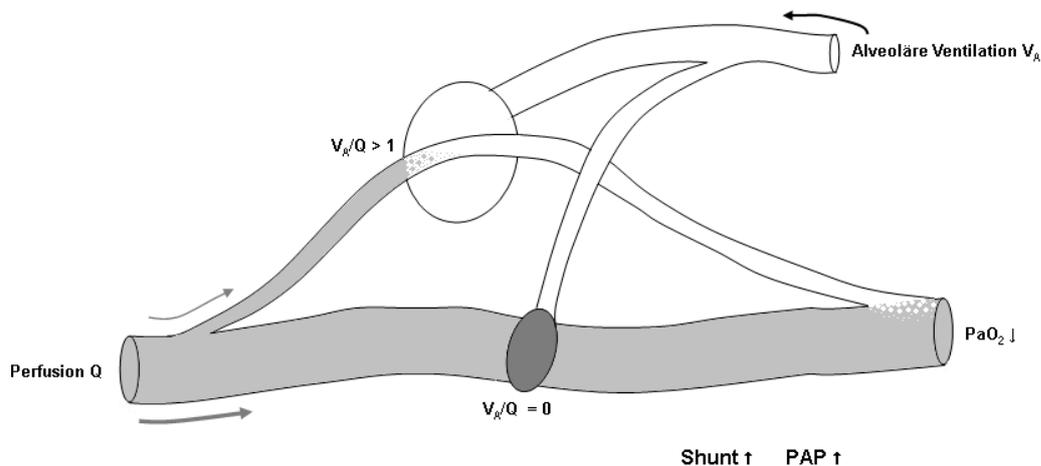
Obwohl die Ursachen für die Entstehung eines ARDS sehr unterschiedlich sein können, zeigt das Krankheitsbild einen relativ einheitlichen pathophysiologischen Verlauf, für den vor allem ein komplexes Zusammenspiel unterschiedlicher Zell- und Mediatorsysteme verantwortlich ist. Zu den Mediatoren und Kaskadensystemen, die hierbei aktiviert werden zählen Zytokine wie Interleukin (IL)-1, IL-6, IL-8 und Tumornekrosefaktor (TNF), das Komplementsystem (C3b, C5b), das Kallikreinsystem und neutrophile Granulozyten mit konsekutiver Elastasefreisetzung, sowie Monozyten [8, 9].

Das Anfluten dieser Mediatoren stellt eine unkontrollierte Immunantwort dar, die eine Schädigung von Alveolarzellen und Lungenkapillaren hervorruft und die

unter Umständen durch mechanische Beatmung ausgelöst oder verstärkt wird [10].

In der *frühen exsudativen Phase* des ARDS erfolgt eine Störung der Membranpermeabilität, wobei neutrophile Granulozyten eine entscheidende Rolle spielen. Sie lagern sich an Endothelien an und setzen kapillarschädigende histotoxische Substanzen wie Elastase oder Sauerstoffradikale frei. Durch die folgende Erhöhung der pulmonalen Kapillarpermeabilität entsteht ein schweres, proteinreiches, interstitiell-intraalveoläres Ödem mit entzündlichen Infiltraten, hauptsächlich neutrophilen Granulozyten [8, 11].

Die Fläche gesunder Lungen besteht zu 95% aus Typ I-Pneumozyten, die das Epithel der Alveolen bilden. Daneben gibt es Typ II-Pneumozyten, die den Surfactant produzieren, welcher die Oberflächenspannung reduziert. Aufgrund einer Schädigung dieser Typ II-Pneumozyten kommt es zu einer verminderten Surfactant-Produktion. Weil außerdem die proteolytische Aktivität von Entzündungsmediatoren zu einer Inaktivierung des Surfactants führt, steigt die Oberflächenspannung, was eine vermehrte Ausbildung von Atelektasen bewirkt und die funktionelle Residualkapazität reduziert [12]. Die partielle Aktivierung des Gerinnungssystems führt zu Mikrothromben und Thrombembolien. Dies zieht in Kombination mit hypoxischer pulmonaler Vasokonstriktion einen erhöhten pulmonalen Gefäßwiderstand und eine vermehrte Shuntbildung nach sich. Verlängerte Diffusionsstrecken für Gase, eine vermehrte Umverteilung der Lungenperfusion und somit ein gestörtes Ventilations-Perfusionsverhältnis führen also zu einer massiven Verschlechterung des Gasaustauschs mit nachfolgender Hypoxämie [13].



**Abbildung 1: Systematische Darstellung der intrapulmonalen Shuntperfusion bei atelektatischen Lungenarealen**

Nach dieser frühen exsudativen Phase nimmt das ARDS bei manchen Patienten einen unkomplizierten Verlauf mit rascher Genesung. Bei anderen schließt sich fünf bis sieben Tage nach Krankheitsbeginn eine *fibroproliferative Phase* an, die durch Fibroblasteninfiltration und Kollagenproliferation gekennzeichnet ist. Dies begünstigt die Entstehung einer fibrotischen Lungenschädigung (fibrosierende Alveolitis) mit Ablagerung sogenannter „hyaliner Membranen“ im Alveolarraum, was als Folge fehlerhafter fibroproliferativer Reparaturmechanismen zu verstehen ist und mit einer erhöhten Mortalität einhergeht [8, 14].

### 1.3. Histopathologie und neutrophile Granulozyten

Histopathologisch kann das Ausmaß der Lungenschädigung durch verschiedene Komponenten charakterisiert werden: Dazu gehören Atelektasen, Überblähung, interstitielles Ödem, Lymphangiectasien, alveoläres Exsudat, Inflammation (alveoläre und interstitielle Neutrophilen-Infiltration, interstitielle Lymphozyten-Infiltration) und kongestive Hyperämie [15-17].

Neutrophile Granulozyten spielen bei der Genese eines ARDS eine erhebliche Rolle. Histologische Studien zeigten beim frühen ARDS eine Akkumulation von Neutrophilen in der Lunge. Sie dominierten sowohl in der pulmonalen Ödemflüssigkeit, als auch in der bronchoalveolären Lavageflüssigkeit der

Patienten [18]. Die vermehrte Ansammlung dieser Zellen in der Lunge ist durch verstärkte Interaktion zwischen ihren Oberflächenmolekülen und pulmonalen Endothelzellen und durch ihre Zytokin-vermittelte verminderte Verformbarkeit bedingt, die sie an der Passage durch das Kapillarbett hindert [19].

Im Rahmen einer Abwehrreaktion aktivierte neutrophile Granulozyten können zur Freisetzung diverser Metabolite führen, die das Gleichgewicht zwischen destruktiven und protektiven Komponenten in der Lunge stören und für einen Lungenschaden mitverantwortlich sein können. Zu diesen Substanzen gehören proteolytische Enzyme (z.B. Elastase), reaktive Sauerstoff- und Stickstoffspezies, Zytokine (TNF-alpha, IL-1, IL-8, sowie der Transkriptionsfaktor NFκB), Wachstumsfaktoren, Plättchen-aktivierender Faktor und Leukotriene [20].

Bei ARDS-Patienten ist die Elimination der Neutrophilen aus den Luftwegen gestört. Grund hierfür sind geringere Apoptoseraten mit gleichzeitiger Zunahme der Nekroserate. Darüber hinaus ist aber auch die Beseitigung der neutrophilen Granulozyten durch Alveolarmakrophagen vermindert. Die Folge ist eine verstärkte chemotaktische Aktivierung der Inflammationskaskade [21, 22].

### **1.4. Prognose**

Suchyta et al. identifizierten die wichtigsten Faktoren, die die Morbidität und Mortalität beim ARDS beeinflussen [23]: Dazu gehören das Alter, die Grunderkrankungen, die Anzahl von extrapulmonalem Organversagen und das Auftreten von Sepsis. Lungenversagen per se war in etwa 40% der Patienten die Todesursache. Jüngere Patienten mit Trauma-induziertem ARDS haben somit deutlich bessere Überlebenschancen als ältere ARDS-Patienten, deren klinischer Verlauf von bakterieller Sepsis und Multiorganversagen verkompliziert werden kann. In einer Studie von Rubenfeld et al. stieg die Mortalität von 24% bei 15- bis 19-Jährigen auf 60% bei 85-jährigen und älteren Patienten [24].

Generell wird angenommen, dass die Mortalität des ARDS dank neuerer Beatmungsstrategien, wie der Kombination von „Open-lung“-Konzepten und einer lungenprotektiven Beatmung sinkt [25]. Dem gegenüber steht eine Studie von Phua et al., die besagt, dass die Mortalität dieses Krankheitsbildes seit

1994 relativ gleichbleibend hoch bei 35-45% liegt [26]. Diese Ergebnisse betonen die große Bedeutung der Entwicklung innovativer lungenprotektiver Beatmungsstrategien. Dies kann beispielsweise durch die Verwendung kleiner Tidalvolumina ( $V_t$ ) in Kombination mit PEEP, wie es z.B. auch im Rahmen alternativer Beatmungsstrategien wie der Hochfrequenz-Oszillations-Ventilation (HFOV) geschieht, verwirklicht werden. Darüber hinaus spielen extrakorporale Lungenunterstützungssysteme eine wichtige Rolle. Diese Konzepte können durch Maßnahmen wie Lagerungstherapie, die Anwendung von permissiver Hyperkapnie und durch ein adäquates Flüssigkeitsmanagement optimiert werden [25].

### **1.5. Therapiestrategien**

Eine kausale Therapie des ARDS ist bislang nicht möglich. Neben der Behandlung der Grunderkrankung steht die Intubation und maschinelle Beatmung im Vordergrund, da nur so eine drohende Sauerstoff-Mangelversorgung des Organismus aufgrund der mit dem Krankheitsbild einhergehenden Gasaustauschstörung vermieden werden kann.

Ziel der Beatmungstherapie ist zum einen die Aufrechterhaltung einer adäquaten Gewebeoxygenierung durch eine mechanische Beatmung mit PEEP, zum anderen die Elimination von  $\text{CO}_2$  [27]. Eine zusätzliche iatrogene Lungenschädigung soll mittels neuerer Therapieansätze möglichst vermieden werden. Beispiele hierfür sind, wie bereits erwähnt, die Verwendung kleiner Tidalvolumina und PEEP, Hochfrequenz-Oszillations-Ventilation, die Anwendung permissiver Hyperkapnie und die Verwendung einer möglichst geringen  $\text{FiO}_2$  [28]. Es gibt außerdem antiinflammatorische Behandlungsansätze, bei denen die systemische Entzündungsreaktion durch Gabe von z.B. Acetylcystein, Ketoconazol, Antithrombin-III oder C1-Esterase-Inhibitoren reduziert werden soll, welche aber in ihrer Wirksamkeit noch nicht endgültig bewiesen sind [29].

### 1.5.1. Beatmungsassoziierter bzw. -induzierter Lungenschaden (VALI/VILI)

Trotz des lebensrettenden Potentials der maschinellen Beatmung birgt diese Risiken, die das Krankheitsbild des ARDS aggravieren können. Hierfür wurde der Begriff des „beatmungsassozierten bzw. -induzierten Lungenschadens“ („Ventilator-associated und -induced lung injury“, VALI/VILI) eingeführt. Beim VALI/VILI unterscheidet man verschiedene Komponenten:

- Als *Barotrauma* bezeichnet man eine durch hohen Beatmungsdruck ausgelöste Strukturschädigung der Lunge, bei der Luft nach extraalveolär entweicht, wobei dem endinspiratorischen Spitzendruck („Peak Inspiratory Pressure“, PIP) eine wichtige Bedeutung zukommt. Die Häufigkeit des Auftretens eines Barotraumas bei ARDS-Patienten wird in der Literatur mit 6,5% angegeben [30, 31].
- Eine (lokale) Überdehnung der Lunge durch inadäquat hohe Tidalvolumina beschreibt der Ausdruck *Volutrauma*. Bei akuter Lungenschädigung geht die therapeutische Kombination von hohen Tidalvolumina mit positiver Flüssigkeitsbilanz mit einer schlechteren Prognose einher [32, 33, 34].
- *Atelektrauma* ist eine Schädigung durch zu geringen PEEP, der zu einem zyklischen endexpiratorischen Kollaps alveolärer Strukturen führt. Durch die beatmungsbedingte Wiedereröffnung der kollabierten Alveolen kommt es zu transalveolären Scherkräften mit konsekutiver Schädigung durch „Ermüdungsbrüche“ alveolärer Strukturen [34, 35].
- Als *Biotrauma* bezeichnet man die Tatsache, dass durch die Beanspruchung des Lungengewebes im Rahmen der mechanischen Beatmung eine Lungenschädigung hervorgerufen oder aggraviert werden kann. Dies kommt durch erhöhte Spiegel inflammatorischer Mediatoren zum Ausdruck [36].

Noch vor einigen Jahren war das primäre Therapieziel, die arteriellen Blutgaswerte und den pH-Wert im Blut im Normbereich zu halten, was

traditionellerweise durch hohe Tidalvolumina (10-15 ml/kg KG) und niedrigen PEEP erreicht wurde. In Anbetracht der inhomogen verminderten Lungendehnbarkeit (Compliance) sind solch hohe Tidalvolumina jedoch mit hohen Beatmungsspitzen drücken assoziiert, welche die Lunge weiter schädigen können [37]. Ein Grund hierfür ist die ungleiche Verteilung der Ventilation. Gattinoni et al. zeigten, dass es in ARDS-Lungen gleichzeitig gesunde Gewebeareale, potentiell rekrutierbare Gewebeareale und atelektatische Gewebeareale gibt. Letztere reagieren nicht mehr auf Druckveränderungen. Die gesunden Areale machen nur 20-30% aus, weshalb von Gattinoni der Begriff der „baby-lung“ geprägt wurde. Der größte Teil des Tidalvolumens wird bei konventioneller Beatmung in die gesunden und rekrutierbaren Areale geleitet und ist bezogen auf diese kleine Lungenfläche sehr groß. Dies führt zur alveolären Überdehnung und damit zu einer weiteren Schädigung [38].

Diese Überdehnung der Lungen durch ein zu hohes Volumen oder zu hohen Beatmungsdruck ist, ebenso wie der rezidivierende Kollaps der Alveolen am Ende der Expiration (bei niedrigem PEEP) als wesentlicher Mechanismus für die Progression eines bestehenden Lungenschadens identifiziert worden [39].

Tatsächlich haben Tierversuche gezeigt, dass die Beatmung mit hohen Tidalvolumina Entzündungsmediatoren freisetzt und zum Integritätsverlust der Alveolarepithelien und –endothelien führt, was eine akute Lungenschädigung mit intrapulmonaler Bildung hyaliner Membranen nach sich ziehen kann [40]. Bei Menschen, die mit den konventionellen Beatmungsstrategien (hohe  $V_t$ , niedriger PEEP) behandelt werden, steigen die Plasmaspiegel der proinflammatorischen Zytokine TNF-alpha, IL-6 und IL-8 mit der Zeit an und die Lunge wird weiter geschädigt [41].

### **1.5.2. Lungenprotektive Beatmung und positiv-endexpiratorischer Druck (PEEP)**

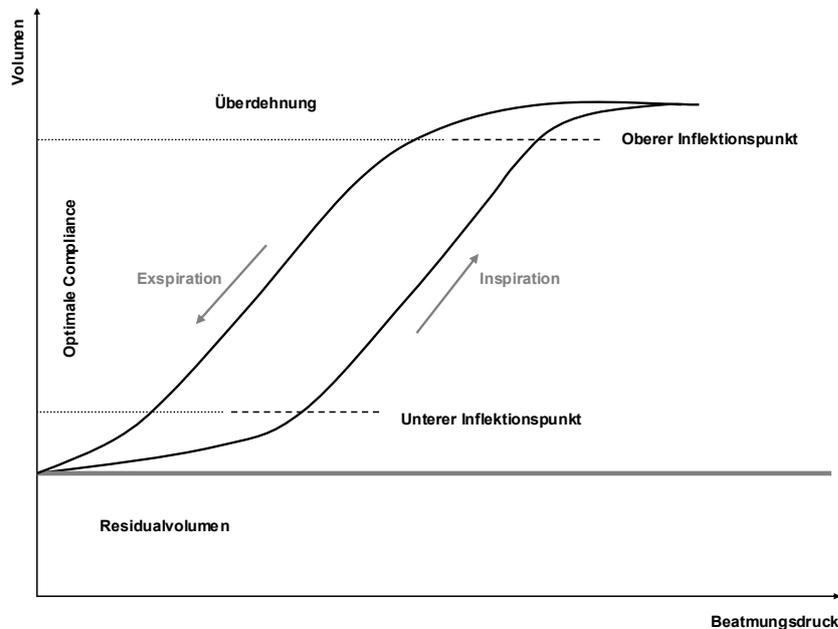
Das Konzept der lungenprotektiven Beatmung beschreibt einen Mittelweg, bei dem es weder zu Barotrauma, noch zu Volutrauma oder Atelektrauma kommen soll. Ziel ist es, Tidalvolumina und Beatmungsspitzen drücke zu verkleinern, um

eine alveoläre Überdehnung und Druckschädigung zu vermeiden. Gleichzeitig soll durch die Verwendung eines ausreichend hohen PEEP das zyklische Eröffnen von kollabierten Alveolen reduziert werden [42].

Ein Vorteil dieses Therapiekonzepts hinsichtlich der Letalität von ARDS-Patienten konnte erstmals im Jahre 2000 durch eine kontrollierte Studie an 861 ARDS-Patienten nachgewiesen werden: In der amerikanischen ARDS-Netzwerk-Studie wurde in der Behandlungsgruppe mit einem reduzierten Tidalvolumen von 6 ml/kg idealisiertem Körpergewicht (IBW) die Letalität hochsignifikant um absolut 9% gegenüber der Behandlungsgruppe mit 12 ml/kg IBW gesenkt. Die PEEP-Werte waren in beiden Versuchsgruppen durch einen bestimmten Algorithmus festgelegt. Der über die Abnahme der alveolären Ventilation resultierende Anstieg des arteriellen Kohlenstoffdioxid-Partialdrucks ( $\text{PaCO}_2$ ), auch als permissive Hyperkapnie bezeichnet, wurde in dieser Studie durch eine fast verdoppelte Atemfrequenz teilweise ausgeglichen. Darüber hinaus wurden in der Gruppe mit einem protektiven  $V_t$  von 6 ml/kg KG die Beatmungsdauer und das Auftreten nichtpulmonaler Organstörungen signifikant reduziert. Diese Ergebnisse, die an einem sehr großen Patientenkollektiv erhoben wurden, stellten das lungenprotektive Beatmungskonzept mit reduziertem Tidalvolumen beim ARDS eindeutig in den Vordergrund [43].

Die Beatmung mit PEEP reduziert in der Expiration den Alveolarkollaps und rekrutiert atelektatische Lungenbereiche, wodurch der intrapulmonale Shunt und die Oxygenierungsstörung verringert werden können. Dies ist mittlerweile ebenfalls eine unumstrittene Maßnahme bei schweren Formen der respiratorischen Insuffizienz [44]. Gattinoni et al. zeigten mittels computertomographischen Untersuchungen bei ARDS-Patienten, dass eine PEEP-Beatmung den Teil der Lunge, der dem kritischen Zyklus von Kollabieren und Wiedereröffnen im Rahmen der Ventilation ausgesetzt ist, erheblich vermindert [45]. Aus pathophysiologischen Gründen sollte der PEEP-Wert oberhalb des unteren Inflektionspunktes der Druck-Volumen-Kurve liegen, um möglichst viele Alveolarbezirke zu rekrutieren und vor erneutem endexpiratorischem Kollaps zu schützen. Durch die Erstellung einer Druck-Volumen-Kurve kann ein solcher Druckwert definiert und zudem der obere

Inflektionspunkt bestimmt werden, bei dem eine Überdehnung der Lunge in größerem Maße beginnt [46]. Die Ventilation zwischen dem oberen und dem unteren Inflektionspunkt (OIP und UIP) bedeutet eine Beatmung im Bereich der optimalen Lungendehnbarkeit: mit der geringstmöglichen Druckamplitude wird die größtmögliche Volumenänderung erzielt (linearer Bereich der Kurve).



**Abbildung 2: Sigmoidale Druck-Volumen-Kurve mit zwei Inflektionspunkten**

Unterhalb des unteren Inflektionspunktes gibt es auch bei größeren Druckveränderungen nur geringe Volumenveränderungen. Über dem oberen Inflektionspunkt kommt es zur Überdehnung der Lunge. Schäden an den Alveolen können durch Beatmung mit Tidalvolumina und PEEP-Werten innerhalb des linearen Bereichs der Kurve reduziert werden.

Der optimale Bereich zwischen OIP und UIP kann beim ARDS sehr klein sein. Tidalvolumina, die für eine gesunde Lunge nicht schädlich wären, können hier in Kombination mit einem PEEP-Niveau über dem unteren Inflektionspunkt zu einem exzessiv hohen PIP mit Risiko von Barotrauma führen [47]. Bei der lungenprotektiven Beatmung mit Anwendung solcher PEEP-Werte ist die deutliche Reduzierung des  $V_t$  somit unabdingbar.

Die Applikation eines ausreichend hohen PEEP wirkt sich auch positiv auf die Surfactant-Funktion aus, da die Umwandlung von aktivem in inaktiven Surfactant vermindert und der Verlust von Surfactant aus den Alveolen in die Atemwege reduziert wird [48, 49].

Nebenwirkung einer PEEP-Beatmung ist unter anderem eine Abnahme des Herzzeitvolumens durch verminderten venösen Rückstrom infolge des erhöhten

intrathorakalen Drucks. Dies kann einen Rückstau des Blutes in die Leber, sowie eine verminderte Organperfusion (Nieren- und Splanchnikusdurchblutung) zur Folge haben. Ein hoher PEEP hat per se keinen Einfluss auf den intrakraniellen Druck oder den zerebralen Blutfluss. Jedoch sollten mögliche Auswirkungen eines verminderten Herzzeitvolumens und einer eingeschränkten venösen Drainage gerade bei Patienten mit gestörter zerebrovaskulärer Autoregulation (zum Beispiel bei Subarachnoidalblutung) beachtet werden. Darüber hinaus kann durch einen zu hohen PEEP eine Überblähung der Alveolen bis hin zum Barotrauma erfolgen [50, 51].

### **1.5.3. Rekrutierungsmanöver**

Der bereits 1992 von Lachmann formulierte Grundsatz „Open up the lung and keep the lung open“ beschreibt ein Konzept, dessen Strategie neben der Applikation von PEEP die Durchführung von Rekrutierungsmanövern (RM) beinhaltet [27]. In Anbetracht der zum Teil erheblich verminderten Gasaustauschfläche aufgrund pulmonaler Infiltrate und vor allem dorsobasaler Atelektasenbildung soll hierdurch möglichst viel Lungengewebe für den Gasaustausch eröffnet und offen gehalten werden. Dies wird realisiert, indem durch eine kurzfristige inspiratorische Erhöhung des Atemwegsdrucks eine vertiefte Inspiration erzeugt wird. Somit steigt die Anzahl der am Gasaustausch teilnehmenden Alveolen, sodass dieser gezielt verbessert wird [52]. Aus diesem Grund erscheinen RM vor allem in frühen Stadien des ARDS, wenn die Anzahl der potentiell rekrutierbaren Alveolen noch größer ist, sinnvoll und kommen klinisch regelmäßig zum Einsatz.

Allerdings ist deren positive Wirkung auf Morbidität und Mortalität bisher nicht belegt. Im Gegenteil werden sie sogar kontrovers diskutiert, da sie nicht unerhebliche zusätzliche iatrogene Schäden bewirken können. Ein Beispiel hierfür ist eine unter Umständen bedrohliche Abnahme des Herzzeitvolumens durch verminderten venösen Rückstrom, weshalb eine hämodynamische Instabilität eine relative Kontraindikation für RM darstellt. Weiterhin besteht die Gefahr, dass durch die starke Atemwegsdruckerhöhung ein Barotrauma im Sinne eines Pneumothorax verursacht wird. Bei Patienten mit Schädel-Hirn-

Trauma sollten RM aufgrund einer Erhöhung des intrakraniellen Drucks und konsekutiver Abnahme der zerebralen Perfusion nur unter strenger Abwägung von Nutzen und Risiken angewendet werden [53]. Eine seltenere Nebenwirkung stellt die Entstehung einer Sepsis durch die Translokation von Bakterien dar [54].

### **1.5.4. Permissive Hyperkapnie**

Aus der Abnahme der alvolären Ventilation bei der Verwendung kleiner Tidalvolumina resultiert ein Anstieg des arteriellen Kohlenstoffdioxidpartialdrucks, der jedoch in Kauf genommen wird. Dies wird als permissive Hyperkapnie bezeichnet. PaCO<sub>2</sub>-Werte > 70 mmHg bzw. pH-Werte bis 7,2 werden akzeptiert und als Teil einer protektiven Maßnahme bei der Behandlung eines akuten Lungenversagens angesehen [43]. Die Hyperkapnie sollte sich nur langsam entwickeln, um die Entstehung einer schweren respiratorischen Azidose mit Folgen für die Hämodynamik zu vermeiden [55].

Kregenow et al. konnten nachweisen, dass die Akzeptanz einer Hyperkapnie zugunsten einer protektiven Beatmung beim ARDS mit einer Senkung der Letalität einhergeht. Zu den potentiellen Mechanismen eines erhöhten PaCO<sub>2</sub>, der den Lungenschaden zu vermindern mag, gehören eine verminderte Permeabilität der Lunge, antioxidative Effekte, die reduzierte Freisetzung und Aktivierung diverser Zytokine und Entzündungszellen, sowie der generell suppressive Effekt einer Azidose auf nahezu alle zellulären und molekularen Vorgänge [56].

Eine Hyperkapnie kann jedoch die myokardiale Kontraktilität beeinträchtigen und schwerwiegende Rhythmusstörungen auslösen, weshalb Herzrhythmusstörungen und eine aufgrund der Azidose entstehende hämodynamische Instabilität Kontraindikationen für die Anwendung dieser Therapiestrategie darstellen. Durch Zunahme des intrazerebralen Blutflusses kann eine permissive Hyperkapnie die Ausbildung eines Hirnödems begünstigen, daher sind ein bestehendes Hirnödem und ein erhöhter intrakranieller Druck weitere absolute Kontraindikationen. Die Nierenfunktion

kann durch Reduktion des renalen Blutflusses abnehmen. Zudem besteht die Möglichkeit, dass die pulmonale Hypertension verstärkt wird, weshalb eine schwere pulmonal-arterielle Hypertension, genauso wie bestimmte biochemische Veränderungen (zum Beispiel Kalium-Anstieg) relative Kontraindikationen darstellen [56-58].

### **1.5.5. Alternative Therapieansätze**

Kann durch die verschiedenen Strategien der lungenprotektiven Beatmung beim ARDS keine ausreichende Oxygenierung und CO<sub>2</sub>-Elimination gewährleistet werden, existieren alternative Strategien, wie z.B. die extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) oder die arterio-venöse extrakorporale Lungenassistenz (av-ECLA). Diese Methoden ermöglichen es, die Respiratoreinstellungen im Sinne einer lungenprotektiven Beatmung zu halten und trotzdem einen suffizienten Gasaustausch sicher zu stellen.

Bei der ECMO wird durch die Kanülierung zweier großer Gefäße über ein pumpengetriebenes System Blut durch den Membranoxygenator geführt. Die Pumpe erzeugt einen Blutfluss von ca. 2-6 l/min über den Membranoxygenator, sodass eine adäquate Oxygenierung und CO<sub>2</sub>-Elimination gewährleistet ist. Zwar ist die ECMO ein durchaus komplikationsreiches Verfahren (zum Beispiel Blutung, Membranleckage, Hämolyse), welches darüber hinaus kosten- und personalintensiv ist [59]. Dennoch konnten Peek et al. einen Überlebensvorteil bei Patienten mit schwerem akuten Lungenversagen, die mit ECMO behandelt wurden, belegen [60].

Das pumpenfreie arterio-venöse extrakorporale Lungenunterstützungssystem (av-ECLA) benötigt lediglich eine Sauerstoffzufuhr und beruht auf der Generierung eines arterio-venösen Shunts, in der Regel zwischen den Femoralgefäßen, in den eine gasaustauschende Membran integriert ist. Diese Membran hat einen im Verhältnis zum durchgeleiteten Blutstrom sehr geringen Widerstand von etwa 10 bis maximal 20 cmH<sub>2</sub>O. Durch die arterio-venöse Druckdifferenz wird bei stabilen Kreislaufverhältnissen ein Blutfluss über das Membransystem von ca. 1-2 l/min erzeugt, je nach Kanülendurchmesser, Herzzeitvolumen und mittlerem arteriellen Blutdruck. Die av-ECLA ermöglicht

dadurch eine effektive CO<sub>2</sub>-Elimination, jedoch nur eine zu vernachlässigende Steigerung der Oxygenierung, da diese durch die niedrige Blutflussrate limitiert ist. Daraus ergibt sich als Indikation für die av-ECLA die Entwicklung einer ausgeprägten Hyperkapnie beim ARDS, zum Beispiel auch infolge der Applikation kleiner Tidalvolumina oder Hochfrequenz-Oszillations-Ventilation im Rahmen lungenprotektiver Therapiekonzepte [61-63]. Hierbei wird somit eine Entkoppelung von Oxygenierung und Ventilation realisiert. Diese Therapieform kann auch bei Patienten angewandt werden, bei denen es eine Kontraindikation für eine Beatmung mit permissiver Hyperkapnie gibt (zum Beispiel bei bestehendem Schädel-Hirn-Trauma und ARDS).

Als Kontraindikation für die Anwendung der av-ECLA gilt das akute Schocksyndrom, bzw. eine ausgeprägte Kreislaufdepression, da für die Funktion stabile Kreislaufverhältnisse mit einem ausreichenden mittleren arteriellen Blutdruck ( $\geq 70$  mmHg) erforderlich sind. Die kontinuierliche Zufuhr von vasoaktiven Substanzen stellt keine Kontraindikation dar.

Das System ist komplett mit Heparin beschichtet, sodass in der Regel eine prophylaktische Antikoagulation mit unfraktioniertem Heparin ausreichend ist. Die av-ECLA ist verglichen mit der ECMO kostengünstiger, weniger aufwändig und komplikationsärmer [64]. Die Perfusion des arteriell kanülierten Beines ist während der av-ECLA engmaschig zu überwachen, bei Hinweisen auf eine Minderdurchblutung ist das System zügig zu entfernen.

### **1.5.6. Additive Maßnahmen**

Weitere Behandlungskonzepte beim ARDS beinhalten häufig ein balanciertes bis restriktives Volumenmanagement mit Hilfe eines erweiterten hämodynamischen Monitorings, sowie eine kontinuierliche Lagerungstherapie (intermittierende Bauchlage, kontinuierliche laterale Rotationstherapie).

Obwohl ein Volumenmangel mit konsekutiver Organhypoperfusion unbedingt vermieden werden muss, ist die Flüssigkeitsgabe restriktiv zu halten, da in der Lunge ein ausgeprägtes Kapillarleck entstehen und somit zu einem Lungenödem mit Verschlechterung des Gasaustauschs führen kann. Durch eine Negativbilanzierung konnte beim ARDS-Patienten sowohl der

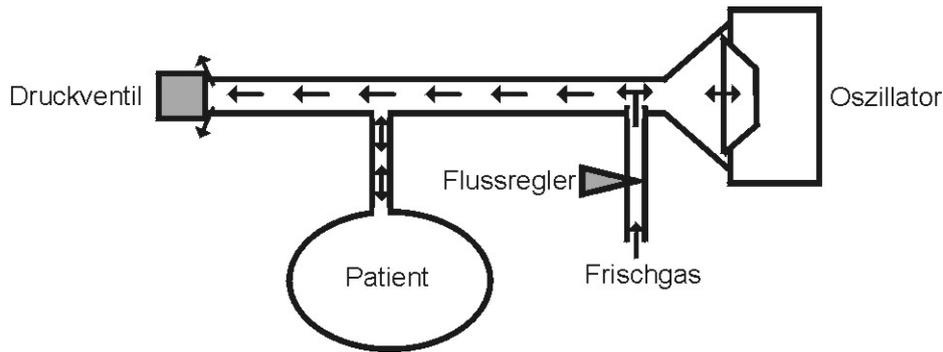
Gasaustausch verbessert, als auch die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation verringert werden [65].

Eine kontinuierliche Lagerungstherapie kann den Verlauf eines ARDS durch Verbesserung der Ventilations-Perfusions-Verhältnisse und der Oxygenierung positiv beeinflussen. Durch Verlagerung der meist dorsobasal gelegenen ödematös-atelektatischen Lungenanteile nach oben können jene durch veränderte Druckverhältnisse besser rekrutiert und der Sekretstau reduziert werden [66, 67].

### **1.5.7. Hochfrequenz-Oszillations-Ventilation (HFOV)**

Die Hochfrequenz-Oszillations-Ventilation ist eine Form der Beatmung, die zunächst in der Neonatologie zur Therapie des Atemnotsyndroms des Neugeborenen zur Anwendung kam und erst später auch bei der Behandlung des ARDS des Erwachsenen zunehmend an Bedeutung erlangte [68].

Bei der Hochfrequenz-Oszillations-Ventilation wird durch einen kontinuierlichen hohen (bis zu 60 l/min) Frischgasfluss („Bias-Flow“) ein sogenannter „Super-Continuous Positive Airway Pressure“ („Super-CPAP“) generiert, das heißt es herrscht zu jeder Zeit ein positiver Druck im Beatmungssystem. Dieser kann auch als kontinuierlicher Distensionsdruck („Continuous Distending Pressure“, CDP) beschrieben werden und ist mit dem mittleren Atemwegsdruck (mPaw) gleichzusetzen. Das rekrutierte Lungenvolumen kann über den CDP durch entsprechende Einstellungen am Flussregler und Druckventil reguliert werden (vgl. Abbildung 3). Über den CDP bzw. das Lungenvolumen (Gasaustauschfläche) und die  $FiO_2$  wird die Oxygenierung gesteuert.

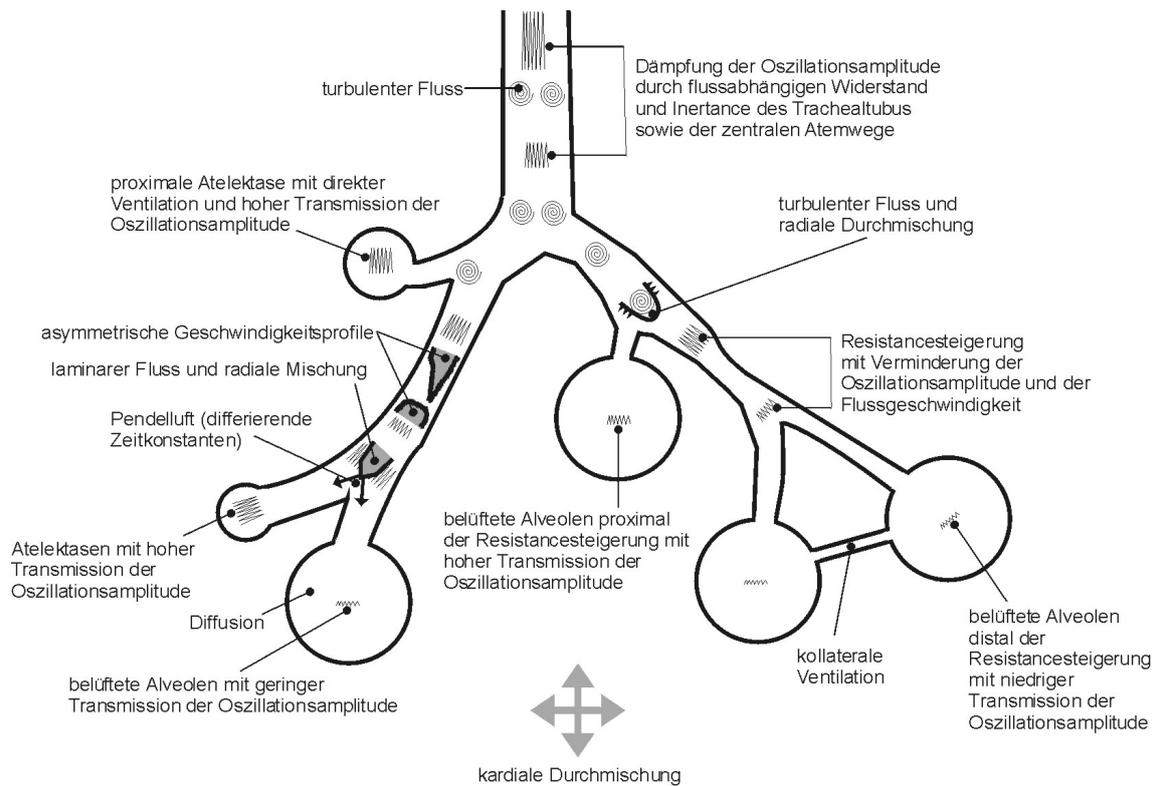


**Abbildung 3: Schematische Darstellung des Aufbaus und der Funktionsweise des Hochfrequenzoszillators (HFOV 3100 B, Viasys Healthcare, Höchberg, Deutschland)**

Eine Oszillatormembran versetzt den kontinuierlichen Gasfluss in Schwingungen und ermöglicht dadurch im Gegensatz zu anderen hochfrequenten Beatmungsformen nicht nur eine aktive Inspiration, sondern auch eine aktive Expiration, wobei das Ausmaß der Kolbenbewegung (Amplitude,  $\Delta P$ ) am Gerät steuerbar ist. Diese Druckamplitude wird bis zum Erreichen der Alveole jedoch durch verschiedene Mechanismen (abhängig von der Lokalisation des Lungenbereichs, dessen Belüftungszustand und den vorherrschenden Strömungsverhältnissen) noch auf einen Bruchteil gedämpft (vgl. Abbildung 4), was die Applikation hoher Mitteldrücke bei gleichzeitig geringen Spitzendrücken ermöglicht [69]. Das Tidalvolumen und die Ventilation ( $\text{CO}_2$ -Elimination) werden neben der Druckamplitude auch von der Schwingungsfrequenz (3 bis 15 Hz) und dem Inspirations-Expirationsverhältnis (I:E) beeinflusst. Dabei verhält sich das applizierte Tidalvolumen umgekehrt proportional zur Oszillationsfrequenz. Bei sehr hohen Oszillationsfrequenzen sind die applizierten Tidalvolumina entsprechend sehr klein. Die HFOV ermöglicht es also, Oxygenierung und Ventilation weitgehend unabhängig voneinander zu beeinflussen [70].

Der Tatsache, dass bei der HFOV eine ausreichende Oxygenierung möglich ist, obwohl die applizierten Tidalvolumina kleiner als der anatomische Totraum sind, werden verschiedene Mechanismen des Gastransports zugrunde gelegt [71]:

# 1. Einleitung



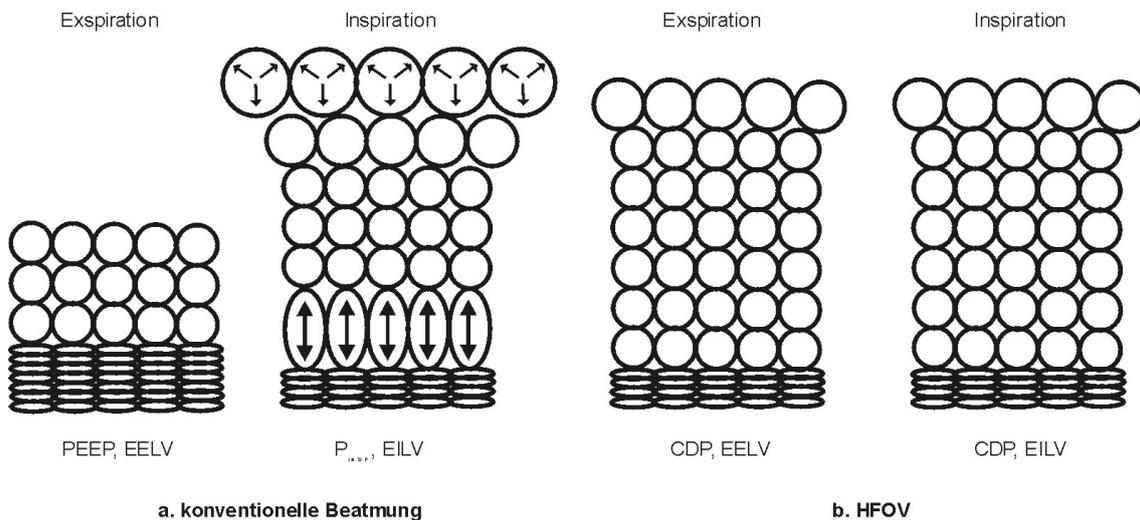
**Abbildung 4: Aktuelle Arbeitshypothese der Gasaustauschmechanismen und Dämpfung der Oszillationsamplitude während der Hochfrequenz-Oszillations-Ventilation nach Slutsky et al. [69]**

Diese sind Massentransport durch Konvektion (direkte Ventilation, v.a. zentrale Lungenkompartimente), Pendelluft-Vermischung durch inhomogene Zeitkonstanten in der Lunge, asymmetrische inspiratorische und expiratorische Geschwindigkeitsprofile, laminarer Fluss mit radialer Durchmischung („Taylor Dispersion“) und molekulare Diffusion (v.a. periphere Kompartimente). Daneben müssen potentiell noch kardiale Durchmischung, Turbulenzen und kollaterale Ventilation zwischen den Alveolen in Betracht gezogen werden. All diese Mechanismen sind gleichzeitig wirksam, interagieren und ergänzen sich [69, 72].

Derzeit wird die Hochfrequenz-Oszillations-Ventilation beim Krankheitsbild des ARDS als Ultima Ratio- oder „Rescue“-Therapie angewandt, wenn mittels konventioneller Beatmungsmethoden keine ausreichende Oxygenierung oder keine adäquate lungenprotektive Ventilation gewährleistet ist. Derdak et al. zeigten, dass die HFOV eine sichere Methode ist, die zunehmend bei erwachsenen ARDS-Patienten, bei denen konventionelle Beatmungsstrategien

versagen, angewandt wird [73]. Theoretisch ist die HFOV die ideale lungenprotektive Beatmungsform, da sie die Kombination hoher mittlerer Atemwegsdrücke mit extrem kleinen Tidalvolumina ermöglicht und damit sowohl die Bildung von Atelektasen als auch die Überdehnung der Lunge vermindert [74].

Bei der konventionellen druckkontrollierten Beatmung (PCV) können atemzyklische Exkursionen von Druck (Differenz zwischen PEEP und Inspirationsdruck) und Volumen (Differenz zwischen endexpiratorischem und endinspiratorischem Lungenvolumen) zu rezidivierendem Rekrutieren und Derekrutieren von Atelektasen, sowie zu zyklischer Hyperinflation von gesunden Lungenarealen führen (vgl. Abbildung 5).



**Abbildung 5: a.) Bei konventioneller Beatmung können durch die Druckdifferenz ( $P_{\text{Insp}} - \text{PEEP}$ ) und die Volumendifferenz (EILV-EELV) Atelektrauma und Volutrauma entstehen. b.) Bei HFOV wird eine annähernd konstante Distension der Lunge erreicht (idealerweise  $\text{EILV} = \text{EELV}$ )**

CDP: „Continuous Distending Pressure“; EELV: endexpiratorisches Lungenvolumen; EILV: endinspiratorisches Lungenvolumen [75].

Bei der HFOV wird die Lunge durch den konstanten Atemwegsdruck und die gedämpften Druckoszillationen expandiert bzw. rekrutiert und nahezu ohne relevante Volumenänderungen auf einem Lungenvolumen stabil gehalten, wobei niedrige endexpiratorische Drücke (PEEP) und hohe Beatmungsspitzen drücke (PIP) vermieden werden. Im idealen Fall entspricht das endinspiratorische dem endexpiratorischen Lungenvolumen [75].

In Kleintierexperimenten wurde bereits verifiziert, dass eine HFOV beim ARDS den Gasaustausch verbessern, eine gleichmäßigere Rekrutierung der Lunge erreichen und das VALI/VILI vermindern kann, jedoch können diese Ergebnisse nicht ohne weiteres auf große Tiere oder Menschen mit ARDS übertragen werden [76]. Auch die Anwendung von HFOV in der Neonatologie erlaubt keine direkten Rückschlüsse auf die Behandlung von Erwachsenen, da hier die Applikation höherer Oszillationsfrequenzen und niedrigerer Druckamplituden möglich ist, was zu kleineren Tidalvolumina und niedrigeren Spitzendrücken führt [74]. Bei Erwachsenen geht die Anwendung einer HFOV zwar auch mit einer Verbesserung des Gasaustauschs einher, die Komplikationsrate unterscheidet sich jedoch nicht wesentlich von der bei konventioneller druckkontrollierter Beatmung [77].

In einem Langzeitmodell des akuten Lungenversagens an adulten Schweinen zeigten Muellenbach et al., dass die Hochfrequenz-Oszillations-Ventilation im Gegensatz zur lungenprotektiven druckkontrollierten Beatmung die Inflammation in der Lunge zu reduzieren vermag. Dies war einerseits histopathologisch ersichtlich, konnte aber auch durch die nach 24 Stunden signifikant geringere mRNA-Expression von IL-1-beta im Lungengewebe demonstriert werden. Sowohl in der HFOV-, als auch in der PCV-Versuchsgruppe führte die Rekrutierung der Lunge zu einer konstanten Verbesserung des Gasaustauschs, wozu jedoch bei der HFOV-Gruppe ein signifikant niedrigerer mPaw benötigt wurde [78].

Im bisherigen klinischen Einsatz der HFOV waren Oszillationsfrequenzen von 6 Hz Standard, wie sie auch im oben genannten Versuch angewendet wurden, da man davon ausging, dass mit höheren Frequenzen keine suffiziente CO<sub>2</sub>-Elimination zu erreichen sei. Solche Frequenzen von 6 Hz resultieren jedoch in Tidalvolumina, die weitestgehend denen der konventionellen druckkontrollierten Beatmung entsprechen (ca. 4 ml/kg IBW) und somit den lungenprotektiven Effekt der HFOV im Vergleich zur PCV limitieren [79]. Eine höhere Oszillationsfrequenz (bis zu 15 Hz), die noch kleinere Tidalvolumina zur Folge hätte, könnte also eine weitere Reduktion des VALI/VILI bewirken.

### **1.6. Studienziele**

In der vorliegenden Studie sollte am Großtiermodell folgende Hypothese geprüft werden:

Die Hochfrequenz-Oszillations-Ventilation mit einer Oszillationsfrequenz von 12-15 Hz reduziert die beatmungsinduzierte Lungenschädigung im Gegensatz zu einer HFOV mit niedrigeren Frequenzen (6 Hz) in einem Großtier-Langzeitmodell des akuten Lungenversagens (ARDS).

Darüber hinaus werden die Auswirkungen von hohen Oszillationsfrequenzen auf den Gasaustausch untersucht.

### 2. Material und Methoden

#### 2.1. Versuchstiere

Der Versuch wurde durch die zuständige Tierschutzkommission der Regierung von Unterfranken behördlich genehmigt (Aktenzeichen 55.2 2531-46/08). Die Experimente wurden an 16 gesunden weiblichen Pietrain-Schweinen durchgeführt. Die Tiere hatten ein Gewicht von  $53,7 \pm 3,9$  kg (MW  $\pm$  SD).

Vor dem Versuchsbeginn wurden die Tiere veterinärmedizinisch untersucht und zusätzlich eine Infektion laborchemisch ausgeschlossen.

#### 2.2. Narkoseeinleitung, Instrumentierung und Ausgangsbefunde

Die Tiere wurden zunächst durch die intramuskuläre Gabe von Azoperon (Stressnil®, 1 mg/kg Körpergewicht), sowie von Ketamin (Ketanest®, 2 mg/kg KG) und Atropin (25 µg/kg KG) prämediziert. Nach adäquater Analgosedierung wurde eine Verweilkanüle (BD Venflon Pro 22 Gauge, Becton Dickinson, Helsingborg, Schweden) in eine Ohrvene gelegt.

Nach Narkoseeinleitung durch fraktionierte intravenöse Injektion von Fentanyl (10 µg/kg KG), Thiopental (Trapanal®, ca. 5-10 mg/kg KG) und Pancuroniumbromid (0,16 mg/kg KG) wurden die Tiere orotracheal intubiert. Hierfür wurde ein Beatmungstubus EDGAR-Tube 8,0 mm (Rüsch AG, Kernen, Deutschland) verwendet. Nach Lagekontrolle erfolgte die druckkontrollierte Beatmung (AVEA®, Viasys Healthcare, Höchberg, Deutschland) mit folgenden Beatmungsparametern, die bis zum Start des Versuches nicht mehr geändert wurden: FiO<sub>2</sub> 1,0; PEEP 5 cmH<sub>2</sub>O; PIP entsprechend Atemzugvolumen 6 ml/kg KG; Inspiration:Expiration 1:1; Atemfrequenz 30/min.

Die Narkose wurde bis zum Versuchsende durch kontinuierliche Infusion (Injectomat c-IS, Fresenius, Bad Homburg, Deutschland) von Thiopental (Trapanal®, 5-8 mg/kg KG/h) und Fentanyl (ca. 10-20 µg/kg KG/h) aufrechterhalten. Die neuromuskuläre Relaxierung wurde durch gleichmäßige Infusion von Pancuroniumbromid (0,12 mg/kg KG/h) erreicht.

Die Stabilisierung der Volumenhomöostase erfolgte zunächst durch die Gabe von 10 ml/kg KG Sterofundin (balancierte kristalloide Infusionslösung, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) über 30 Minuten, danach durch Dauerinfusion von 2-3 ml/kg KG/h und bei Bedarf entsprechender Volumensubstitution durch Hydroxyäthylstärke (6% HAES 130/0,4, Voluven<sup>®</sup>, Fresenius Kabi, Bad Homburg, Deutschland).

Die Körpertemperatur der Schweine wurde während des gesamten Versuchs durch eine Heizdecke (Warmtouch, Covidien Deutschland GmbH, Neustadt/Donau) bei  $38,0 \pm 0,5$  °C konstant gehalten.

Vor Instrumentierung wurde den Tieren ein Heparinbolus von 5000 IE verabreicht und während des Versuches eine kontinuierliche Infusion von 2000 IE/h appliziert. Zur kontinuierlichen Blutdruckmessung und zur Gewinnung arterieller Blutproben erfolgte die Anlage eines arteriellen Zugangs in die Arteria carotis links (Arterienkatheter 18 Gauge Länge 10 cm, Vygon, Ecoen, Frankreich). Danach wurde in die rechte Vena jugularis interna oder externa ein zentralvenöser Zugang (7 Fr. 3-lumen ZVK, Arrow International, Reading, PA, USA), sowie eine Schleuse (Percutaneous Sheath Introducer Set 9 Fr., Arrow International, Reading, PA, USA) gelegt. Über die Schleuse wurde ein Pulmonalkatheter (Swan-Ganz Thermodilutionskatheter 131 7 Fr., Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA) in die Pulmonalarterie positioniert. Die Katheteranlagen wurde ultraschallgesteuert (SonoSite180 plus, SonoSite Inc., Bothell, WA, USA) durchgeführt. Die richtige Lage aller Katheter wurde durch Beobachtung der typischen Druckkurven von mittlerem arteriellem Druck, zentralvenösem Druck, pulmonalarteriellem Druck und pulmonalkapillärem Verschlussdruck auf dem Monitor gesichert.

Außerdem wurde ein suprapubischer Blasenkateter zur Urinableitung gelegt (Cystofix, Ch10, 650 mm, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland).

Nach einer Stabilisierungsphase von 30 Minuten wurden die Ausgangswerte dokumentiert (Baseline-Messung).

Die Tiere erhielten nach Narkoseinduktion sowie im weiteren Versuchsverlauf im 8-stündlichen Rhythmus jeweils 2 g Cefazolin (Basocef<sup>®</sup>) als antimikrobielle Prophylaxe.

### 2.3. Induktion des Lungenversagens

Das Lungenversagen wurde mittels Surfactantdepletion durch repetitive Kochsalzlavagen induziert [80]. Zunächst erhielten die Tiere 250 ml HAES (Voluven®) intravenös über 15 Minuten als Bolus zur Kreislaufstabilisierung. Das ARDS wurde durch wiederholte bronchoalveoläre Lavagen (BAL) mit auf 38°C angewärmter isotonischer NaCl-Lösung 0,9% (Delta Select, Dreieich, Deutschland) erzeugt. Hierfür wurden die Schweine kurzzeitig vom Beatmungsgerät diskonnektiert und 30 ml NaCl/kg KG über den endotrachealen Tubus in die Lunge infundiert. Die Flüssigkeit wurde für etwa 5-10 Sekunden im Tier belassen und im Anschluss passiv wieder drainiert. Diese Lavagen wurden solange wiederholt, bis der arterielle Sauerstoff-Partialdruck ( $\text{PaO}_2$ ) für mindestens 30 Minuten stabil unter einem Wert von 100 mmHg blieb.

Es folgte eine weitere Stabilisierungsphase von 30 Minuten, bevor erneut die Messwerte dokumentiert wurden (post-ALI-Messung).

Danach wurde eine quasi-statische Druck-Volumen-Kurve erstellt und der untere Inflektionspunkt (UIP) ermittelt.

### 2.4. Versuchsprotokoll

Nach Induktion des Lungenschadens wurden die Versuchstiere in zwei Versuchsgruppen randomisiert:

#### Gruppe A: HFOV mit einer Frequenz von 6 Hz

Beatmungseinstellungen post-ALI:  $\text{FiO}_2$  1,0; „Bias-Flow“ 30 l/min; Frequenz 6 Hz; Amplitude 60  $\text{cmH}_2\text{O}$ ; Inspiration:Expiration 1:1; mittlerer Atemwegsdruck 3  $\text{cmH}_2\text{O}$  oberhalb des UIP.

#### Gruppe B: HFOV mit Frequenzen zwischen 12-15 Hz

Beatmungseinstellungen post-ALI:  $\text{FiO}_2$  1,0; „Bias-Flow“ 30 l/min; Frequenz 12 Hz; Amplitude 90  $\text{cmH}_2\text{O}$ ; Inspiration:Expiration 1:1; mittlerer Atemwegsdruck 3  $\text{cmH}_2\text{O}$  oberhalb des UIP.

Als Hochfrequenzoszillator wurde der SensorMedics 3100 B (Viasys Heathcare, Höchberg, Deutschland) eingesetzt.

Zu Beginn des 24-stündigen Versuchs wurde bei allen Tieren ein Rekrutierungsmanöver durchgeführt. Hierzu wurde der mittlere Atemwegsdruck (mPaw) ohne Oszillation für 60 Sekunden auf 50 cmH<sub>2</sub>O erhöht. Danach erfolgten die Einstellungen der Beatmung in den Gruppen wie oben beschrieben.

Das Oxygenierungs-Ziel für den Versuch lag bei einem PaO<sub>2</sub> von 80 bis 110 mmHg. Stieg der PaO<sub>2</sub> auf über 110 mmHg, so wurde die FiO<sub>2</sub> bis minimal 0,3 reduziert, fiel er unter 80 mmHg, wurde die FiO<sub>2</sub> erhöht. Zusätzlich bestand die Möglichkeit der Durchführung von Rekrutierungsmanövern (wie oben beschrieben) zur Verbesserung des Gasaustauschs.

Während des Versuchs wurde in beiden Gruppen eine permissive Hyperkapnie bis zu einem PaCO<sub>2</sub> zwischen 45-65 mmHg bzw. einem pH-Wert > 7,25 toleriert. Dies wurde wie folgt gewährleistet: Fiel der PaCO<sub>2</sub> auf Werte unter 45 mmHg, so wurde bei den Tieren der Gruppe B zunächst die Frequenz erhöht (maximal 15 Hz). In der Gruppe A wurde hingegen bei erniedrigten PaCO<sub>2</sub>-Werten die Amplitude reduziert (Minimum 20 cmH<sub>2</sub>O). Stieg der PaCO<sub>2</sub> über 65 mmHg bzw. fiel der pH-Wert auf kleiner 7,25, wurde in der Gruppe A die Amplitude auf maximal 90 cmH<sub>2</sub>O erhöht. In der Gruppe B wurde die Frequenz auf minimal 12 Hz erniedrigt. Falls sich dadurch der PaCO<sub>2</sub> nicht suffizient senken ließ, wurde zur verbesserten CO<sub>2</sub>-Elimination ein Cuff-Leck am Beatmungstubus erzeugt. Hierbei wurde der Tubus vollständig entblockt und danach der „Bias-Flow“ so lange erhöht, bis der mPaw wieder den Ausgangswert erreicht hatte.

### **2.5. Überwachung und Messmethoden**

Bei allen Versuchstieren wurden während der gesamten Versuchsdauer (24 Stunden) stündlich Hämodynamik-, Gasaustausch- und Beatmungsparameter dokumentiert. Nach jeweils 6, 12, 18 und 24 Stunden wurde die FiO<sub>2</sub> zur Shunt-Berechnung kurzzeitig auf 100% erhöht.

### **2.5.1. Hämodynamik**

Zur Bestimmung der Kreislaufparameter dienten ein arterieller Zugang, ein zentraler Venenkatheter und ein Pulmonalkatheter, die über ein Druckmess-Set (pnb Critical Care GmbH, Kirchseeon, Deutschland) an einen Monitor (VICOM-sm, Hellige, Freiburg, Deutschland) angeschlossen waren. Somit konnten folgende hämodynamischen Parameter bestimmt werden: zentraler Venendruck (ZVD), mittlerer arterieller Druck (MAP), pulmonalarterieller Druck (PAP) sowie pulmonalkapillärer Verschlussdruck („Wedge Pressure“, PCWP).

Das Herzzeitvolumen (HZV) wurde mit Hilfe eines HZV-Monitors (Vigilance, Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA) mittels Thermodilutionsmethode bestimmt. Die Herzfrequenz wurde mittels EKG gemessen.

### **2.5.2. Beatmungsparameter und Gasaustausch**

Am Beatmungsgerät wurden kontinuierlich die Atemwegsdrücke und Beatmungseinstellungen erfasst. Vor Versuchsbeginn, unter druckkontrollierter Beatmung, wurden die  $FiO_2$ , der PEEP, der mPaw, der PIP, die Atemfrequenz und die Lungendehnbarkeit aufgezeichnet. Während des Versuchs, unter HFOV, wurden die  $FiO_2$ , der mPaw, die Amplitude und die Oszillationsfrequenz dokumentiert.

Es wurden arterielle und gemischtvenöse Blutproben entnommen und diverse Parameter mittels Blutgasanalysegerät (ABL 505, Radiometer, Copenhagen, Dänemark) bestimmt. Dazu gehörten der pH-Wert, der Sauerstoffpartialdruck, der Kohlenstoffdioxidpartialdruck und die Sauerstoffsättigung.

### **2.6. Versuchsende**

Nach 24 Stunden wurden die Tiere unter Fentanyl- und Thiopental-Narkose mit 10 ml T61 und 40 ml Kaliumchlorid-Lösung euthanasiert. Nach Sternotomie und Entnahme des Herz-Lungenpaketes wurde die linke Lunge zur histologischen Aufarbeitung entnommen und für 24 Stunden in 10% Paraformaldehyd eingelegt.

### 2.7. Histopathologie

Nach 24 Stunden Fixationszeit in 10% Paraformaldehyd-Lösung wurden die Gewebestücke des Ober- und Unterlappens in Paraffin eingebettet. Danach wurden aus den Lungenlappen histologische Schnitte angefertigt. Für die weitere Auswertung wurden folgende Schnitte verwendet und mit Hämatoxylin und Eosin gefärbt:

- Oberlappen: eine apikale Gewebeprobe
- Unterlappen: eine dorsobasale Gewebeprobe

Die verblindete Auswertung der histologischen Schnitte erfolgte an einem Zeiss Axioskop. Zur Beurteilung wurden 5er, 10er und 20er Vergrößerungen verwendet. Repräsentative Schnitte wurden digital fotografiert.

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

- Grad 0: keine Schädigung (0 Punkte)
- Grad 1: leichte Schädigung (1 Punkt)
- Grad 2: moderate Schädigung (2 Punkte)
- Grad 3: schwere Schädigung (3 Punkte)

Folgende fünf histopathologischen Parameter wurden dabei beurteilt:

1. Ausmaß der Inflammation
2. Überblähung
3. Interstitielles Ödem
4. Alveoläres Exsudat
5. Atelektasen

Die histologischen Parameter wurden hierbei folgendermaßen definiert: Das *Ausmaß der Inflammation* entsprach der Ausdehnung der entzündlichen Veränderungen in der gesamten Ausdehnung des Schnitts. Hierbei entsprach eine Veränderung Grad 0 einer entzündeten Fläche von < 25%, Grad 1 < 50%, Grad 2 < 75% und Grad 3 > 75%. *Überblähung* war definiert als Erweiterung der Alveolen und Ausdünnung der Alveolarsepten im Vergleich zu lungengesunden Kontrollen. Das *interstitielle Ödem* entsprach einer Verdickung der Alveolarsepten und/oder perivaskulärer Spaltbildung im Gewebe. Das

*alveoläre Exsudat* wurde definiert als a) eosinophil angefärbte Flüssigkeit intraalveolär oder b) Ansammlung neutrophiler Granulozyten oder Erythrozyten intraalveolär. *Atelektasen* zeichneten sich als vollständiger alveolärer Kollaps aus, wobei die Alveolarsepten ohne das Vorhandensein von Lufteinschlüssen eng aneinander zu liegen kamen.

Innerhalb der Untersuchungsgruppen wurden, getrennt für Ober- und Unterlappen, anhand der erhobenen Punktezahl für jeden Parameter der Median mit 25. und 75. Perzentile bestimmt. Somit konnte für jede Gruppe das Ausmaß der Entzündung, der Überblähung, des interstitiellen Ödems, des alveolären Exsudats und der Atelektasenbildung im jeweiligen Lungenlappen widergespiegelt werden.

Die Summe aller Hauptkriterien geteilt durch ihre Anzahl ergab den totalen Lungenschädigungsscore der jeweiligen Untersuchungsgruppe (getrennt für Ober- und Unterlappen).

### 2.8. Statistik und Datenauswertung

Um die Oxygenierung, die Ventilation und den pulmonalen Rechts-Links-Shunt ( $Q_s/Q_t$ ) in den zwei Gruppen beurteilen und vergleichen zu können, wurden folgende Formeln verwendet:

- Oxygenierungsindex (OI) =  $mPaw(\text{mmHg}) \cdot FiO_2 \cdot 100 / PaO_2(\text{mmHg})$
- Horowitz-Quotient:  $PaO_2(\text{mmHg}) / FiO_2$
- Shunt-Fraktion ( $Q_s/Q_t$ ) =  $(CcO_2 - CaO_2) / (CcO_2 - CvO_2)$

Die zuletzt genannte Shunt-Fraktion gibt Auskunft über den pulmonalen Rechts-Links-Shunt und stellt den Teil des Herzzeitvolumens dar, der die Lunge ohne Teilnahme am Gasaustausch passiert. Zur Berechnung wird die Differenz von pulmonalkapillärem und arteriellem Sauerstoffgehalt durch die Differenz von pulmonalkapillärem und gemischtvenösem Sauerstoffgehalt dividiert.

Die Auswertung der Daten erfolgte unter Verwendung des Statistikprogramms SigmaStat (Systat Software Inc., Point Richmond, USA). Alle Werte bezüglich Gasaustausch, Beatmungsparametern und Hämodynamik wurden durch Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung angegeben, für die Histopathologie wurden Median und 25. und 75. Perzentile verwendet. Bei allen analytisch statistischen

Verfahren wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit  $p < 0,05$  für den  $\alpha$ -Fehler als signifikant betrachtet. Die Überprüfung der Ergebnisse auf Normalverteilung erfolgte mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test. Als parametrische Testverfahren wurden die Ein- und Zweiweg Varianzanalyse (ANOVA) für Messwertwiederholungen durchgeführt. Als Post hoc Test bei signifikanten ANOVA-Ergebnissen kam der Student-Newman-Keuls Test zur Anwendung. Als nicht-parametrische Testverfahren wurde der Mann-Whitney-U Test verwendet. Es wurde eine Fehler-Korrektur für multiples Vergleichen durchgeführt.

#### 3. Ergebnisse

Die 16 Versuchstiere in den beiden Untersuchungsgruppen waren bezüglich Alter, Gewicht, Gasaustausch- und hämodynamischer Parameter, sowie Lungenmechanik vor Versuchsbeginn (Baseline-Messung) miteinander vergleichbar. Alle 16 Tiere, die für die Datenerfassung herangezogen wurden, überlebten den 24 Stunden dauernden Versuch und waren unter kontinuierlicher Überwachung der Vitalparameter während der gesamten Zeit kreislaufstabil. Ein Tier verstarb bereits vor Versuchsbeginn bei Anlage des Pulmonalkatheters an Kammerflimmern und wurde ersetzt.

Nach Durchführung von im Mittel  $8 \pm 2$  bronchoalveolären Kochsalzlavagen mit ca. 12500 ml Spüllösung pro Tier entwickelten alle Tiere stabile Kriterien für ein schweres Lungenversagen ( $p < 0,05$ , siehe Tabelle 2 und Grafiken 1-3).

Alle Messergebnisse bezüglich Gasaustausch, Beatmungsparametern und Hämodynamik sind im weiteren Verlauf durch Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung angegeben. Werte von  $p < 0,05$  gelten als statistisch signifikant. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurden die Ergebnisse folgender Messzeitpunkte dargestellt: Baseline, post-ALI, 6 Stunden, 12 Stunden, 18 Stunden, und 24 Stunden.

3.1. Beatmungsparameter

Parameter	Gruppe	Baseline	post-ALI	6 h	12 h	18 h	24 h
<b>FiO<sub>2</sub></b>	A	1 ± 0	1 ± 0	0,36 ± 0,04*	0,33 ± 0,03*	0,31 ± 0,02*	0,31 ± 0,02*
	B	1 ± 0	1 ± 0	0,38 ± 0,04*	0,36 ± 0,05*	0,34 ± 0,04*	0,33 ± 0,03*
<b>PEEP</b> (cmH <sub>2</sub> O)	A	5 ± 0	5 ± 0				
	B	5 ± 0	5 ± 0				
<b>mPaw</b> (cmH <sub>2</sub> O)	A	10 ± 0,5*	19,9 ± 1,4	19,9 ± 1,4	19,9 ± 1,4	19,9 ± 1,4	19,9 ± 1,4
	B	9,9 ± 0,6*	20 ± 1,1	19,9 ± 1	19,9 ± 1	19,9 ± 1	19,9 ± 1
<b>Ampl</b> (cmH <sub>2</sub> O)	A			40 ± 14	50 ± 18	56 ± 17	59 ± 8
	B			89 ± 4#	91 ± 4#	90 ± 5#	90 ± 5#
<b>PIP</b> (cmH <sub>2</sub> O)	A	16 ± 1*	24 ± 2				
	B	16 ± 2*	25 ± 1				
<b>AF</b> (1/min)	A	29 ± 4	26 ± 4	360 ± 0*	353 ± 21*	360 ± 0*	360 ± 0*
	B	29 ± 4	28 ± 5	788 ± 68*#	780 ± 120*#	773 ± 93*#	758 ± 101*#
<b>Compl</b> (ml/cmH <sub>2</sub> O)	A	29 ± 3*	16 ± 3				
	B	28 ± 9*	15 ± 4				

**Tabelle 1: Beatmungsparameter**

HFOV: Hochfrequenz-Oszillations-Ventilation; ALI: Akutes Lungenversagen; FiO<sub>2</sub>: Inspiratorische Sauerstoffkonzentration; PEEP: Positiver endexpiratorischer Druck; mPaw: Atemwegsmitteldruck; Ampl: Amplitude; PIP: Inspiratorischer Beatmungsspitzenruck; AF: Atemfrequenz; Compl: Lungendehnbarkeit („Compliance“); \*: p < 0,05 vs. post-ALI; #: p < 0,05 vs. HFOV 6 Hz.

Die FiO<sub>2</sub> konnte in beiden Untersuchungsgruppen gemäß dem Versuchsprotokoll nach dem Versuchsstart auf Werte zwischen 0,38 und 0,31 gesenkt werden. Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Die Lungendehnbarkeit verschlechterte sich nach der BAL in beiden Gruppen signifikant von 28-29 ml/cmH<sub>2</sub>O auf 15-16 ml/cmH<sub>2</sub>O. Der PIP musste während der Lavagen aufgrund der sinkenden Lungendehnbarkeit signifikant von rund 16 cmH<sub>2</sub>O auf 24-25 cmH<sub>2</sub>O angehoben werden, um ein Tidalvolumen von 6 ml/kg KG zu gewährleisten.

Nach Erstellung der Druck-Volumen-Kurve zu Beginn des Versuchsprotokolls wurde der mPaw für die weiteren 24 Stunden auf 3 cmH<sub>2</sub>O über dem unteren Inflektionspunkt festgesetzt. Dies resultierte in den Gruppen A und B in Werten von 19,9 ± 1,4 cmH<sub>2</sub>O bzw. 19,9 ± 1 cmH<sub>2</sub>O. Über den gesamten Zeitraum musste bei der Gruppe B eine gegenüber der Gruppe A signifikant höhere Amplitude (Werte um 90 cmH<sub>2</sub>O vs. Werte zwischen 40 und 59 cmH<sub>2</sub>O) eingestellt werden um eine adäquate Ventilation zu erzielen.

### 3. Ergebnisse

Die Atemfrequenz konnte in beiden Gruppen in den angestrebten Bereichen bei 6 Hz (Gruppe A) bzw. 12-15 Hz (Gruppe B) gehalten werden und war somit in Gruppe B signifikant höher als in Gruppe A.

Während des Versuchs benötigten die Tiere in Gruppe A durchschnittlich 1,5 Rekrutierungsmanöver, in Gruppe B waren es im Schnitt 2,0.

#### 3.2. Gasaustausch

Parameter	Gruppe	Baseline	post-ALI	6 h	12 h	18 h	24 h
<b>PaO<sub>2</sub></b> (mmHg)	A	550 ± 42*	68 ± 17	108 ± 18*	107 ± 15*	107 ± 18*	117 ± 23*
	B	542 ± 36*	64 ± 18	107 ± 16*	111 ± 19*	114 ± 21*	104 ± 19*
<b>PaCO<sub>2</sub></b> (mmHg)	A	35 ± 6	43 ± 6	60 ± 7*	59 ± 4*	59 ± 4*	57 ± 9*
	B	33 ± 4*	49 ± 14	63 ± 5*	64 ± 8*	63 ± 5*	64 ± 5*
<b>pHa</b>	A	7,55 ± 0,06*	7,45 ± 0,05	7,31 ± 0,04*	7,33 ± 0,04*	7,34 ± 0,04*	7,36 ± 0,06*
	B	7,56 ± 0,05*	7,39 ± 0,11	7,3 ± 0,04*	7,3 ± 0,04*	7,31 ± 0,04*	7,3 ± 0,05*
<b>SgvO<sub>2</sub></b> (%)	A	90 ± 3*	68 ± 10	59 ± 6	60 ± 6	64 ± 6	70 ± 6
	B	85 ± 5*	60 ± 10	61 ± 5	63 ± 8	65 ± 11	63 ± 10

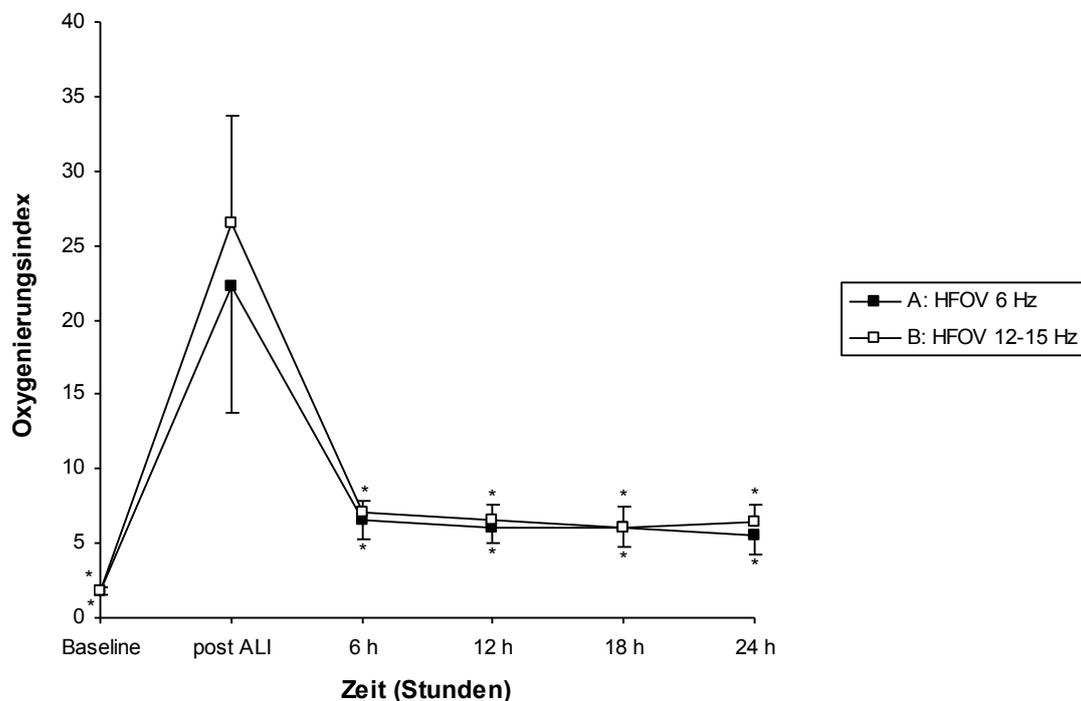
**Tabelle 2: Gasaustauschparameter**

HFOV: Hochfrequenz-Oszillations-Ventilation; ALI: Akutes Lungenversagen; PaO<sub>2</sub>: Arterieller Sauerstoffpartialdruck; PaCO<sub>2</sub>: Arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck; pHa: Arterieller pH-Wert; SgvO<sub>2</sub>: Gemischtvenöse Sauerstoffsättigung; \*: p < 0,05 vs. post-ALI; #: p < 0.05 vs. HFOV 6 Hz.

Der arterielle Sauerstoffpartialdruck lag zum Zeitpunkt der post-ALI-Messung bei beiden Gruppen mit Werten von 68 ± 17 mmHg (Gruppe A) und 64 ± 18 mmHg (Gruppe B) im Zielbereich. Nach Start des Versuchs und Umstellung auf eine HFOV konnte der PaO<sub>2</sub> in beiden Untersuchungsgruppen über den gesamten Versuchszeitraum gemäß Protokoll konstant zwischen 104 mmHg und maximal 117 mmHg gehalten werden und unterschied sich zwischen den Gruppen nicht signifikant. Auch der arterielle Kohlenstoffdioxidpartialdruck lag über 24 Stunden mit Werten zwischen 43 mmHg und 65 mmHg im angestrebten Bereich. Dabei wiesen die Versuchsgruppen keinen statistisch signifikanten Unterschied auf. In Gruppe B wurde bei drei Tieren ein Cuff-Leck verwendet.

Der arterielle pH-Wert war in den Untersuchungsgruppen nicht signifikant unterschiedlich (siehe Tabelle 2). Die gemischtvenöse Sauerstoffsättigung sank bei allen Tieren nach der Lungenschädigung von 85-90% signifikant auf 60-70% und blieb dann bei diesen Werten stabil.

#### Oxygenierungsindex

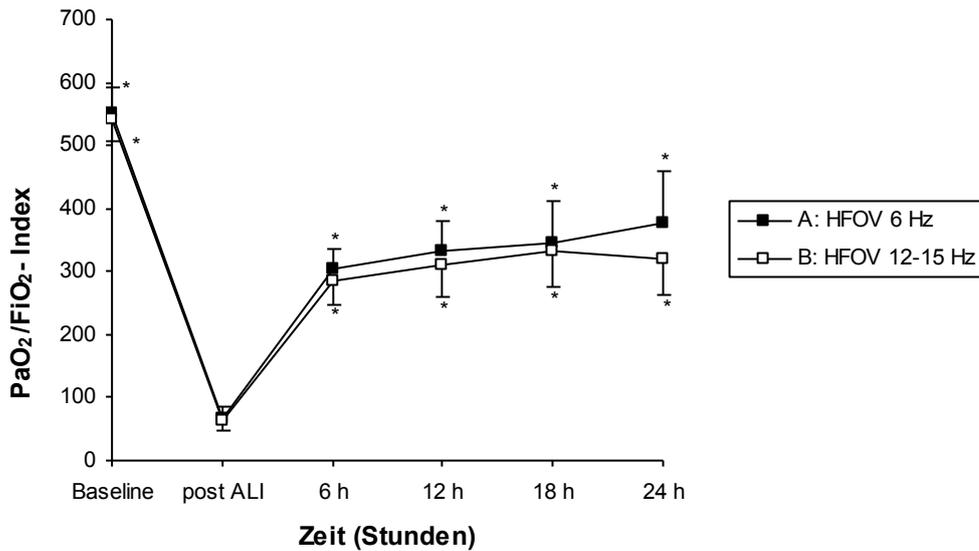


**Grafik 1: Oxygenierungsindex im 24 Stunden-Verlauf**

HFOV: Hochfrequenz-Oszillations-Ventilation; ALI: Akutes Lungenversagen; \*:  $p < 0,05$  vs. post-ALI.

Nach der Lungenschädigung stieg der Oxygenierungsindex in beiden Gruppen von  $1,8 \pm 0,2$  (Baseline) auf  $22,3 \pm 7,2$  (Gruppe A) bzw.  $26,5 \pm 8,6$  (Gruppe B) und verschlechterte sich damit statistisch signifikant. Verglichen mit diesen post-ALI-Werten verbesserte er sich nach der Rekrutierung wieder signifikant und blieb so ohne Unterschied zwischen den Gruppen während des gesamten Versuchs bei Werten von 5,5-7,1.

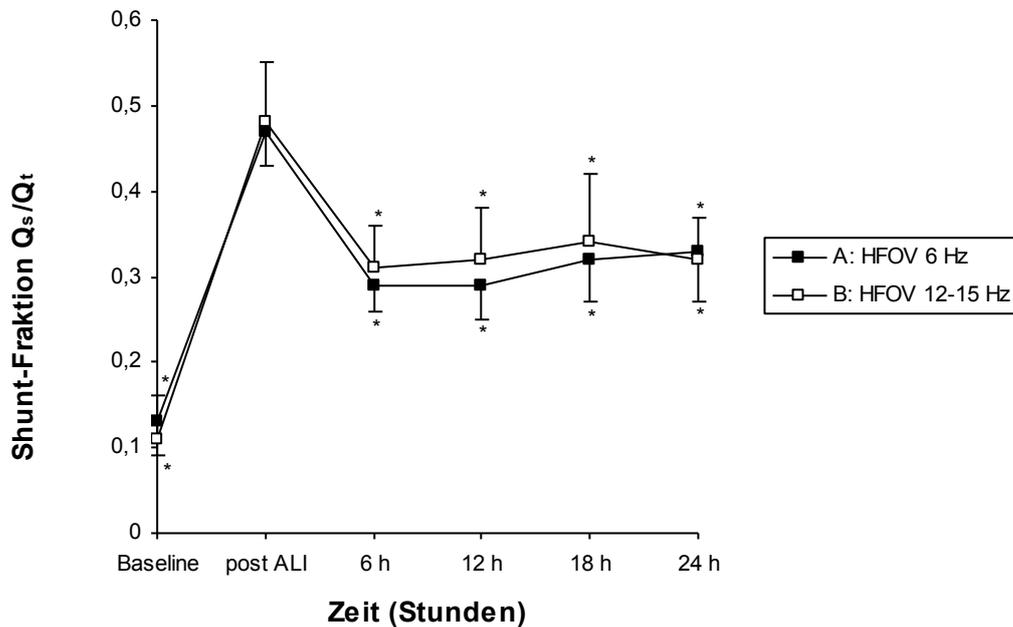
*PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>-Index*



**Grafik 2: PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>-Index (mmHg) im 24 Stunden-Verlauf**

HFOV: Hochfrequenz-Oszillations-Ventilation; ALI: Akutes Lungenversagen; \*: p < 0,05 vs. post-ALI.

Der PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>-Index fiel nach der Lungenschädigung in beiden Gruppen signifikant ab (Baseline: 542-550 mmHg vs. post-ALI-Werte: 64-68 mmHg) und stieg nach Rekrutierung sowie Erhöhung des mPaw statistisch signifikant an: Bei der 6 Stunden-Messung lag er bei 286-304 mmHg. Während des weiteren Versuchs war die Tendenz leicht steigend, bei der 24 Stunden-Messung lagen die Werte bei 321-376 mmHg. Zwischen den Gruppen gab es hierbei keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Shunt-Fraktion  $Q_s/Q_t$ 

**Grafik 3: Shunt-Fraktion  $Q_s/Q_t$  im 24 Stunden-Verlauf**

HFOV: Hochfrequenz Oszillations-Ventilation; ALI: Akutes Lungenversagen; \*:  $p < 0,05$  vs. post-ALI.

Nach Induktion des Lungenversagens verschlechterte sich das Ventilations-Perfusionsverhältnis signifikant gegenüber den Baseline-Werten. Bei der Baseline-Messung lagen die Werte der Shunt-Fraktion bei  $0,13 \pm 0,04$  (Gruppe A) bzw.  $0,11 \pm 0,05$  (Gruppe B) und stiegen zur post-ALI-Messung bei allen Tieren signifikant auf  $0,47 \pm 0,04$  (Gruppe A) bzw.  $0,48 \pm 0,07$  (Gruppe B). Während des weiteren Versuchs erniedrigte sich die  $Q_s/Q_t$  auf 0,29-0,34 und blieb für die restliche Zeit auf diesem Niveau. Zwischen den Gruppen gab es dabei keinen statistisch relevanten Unterschied.

### 3.3. Hämodynamik

Parameter	Gruppe	Baseline	post-ALI	6 h	12 h	18 h	24 h
<b>HF</b> (Schläge/min)	A	66 ± 11	58 ± 7	63 ± 7	81 ± 14*	87 ± 12*	87 ± 14*
	B	61 ± 4	59 ± 7	84 ± 20*#	90 ± 12*	94 ± 15*	94 ± 13*
<b>MAP</b> (mmHg)	A	85 ± 11	90 ± 8	74 ± 6*	73 ± 4*	69 ± 3*	69 ± 7*
	B	86 ± 11	84 ± 10	75 ± 7*	69 ± 5*	68 ± 8*	63 ± 6*
<b>ZVD</b> (mmHg)	A	9 ± 2	10 ± 2	12 ± 2	12 ± 1*	13 ± 1*	13 ± 1*
	B	9 ± 3	10 ± 3	12 ± 2	13 ± 3*	13 ± 2*	14 ± 2*
<b>PAP</b> (mmHg)	A	20 ± 1*	23 ± 6	32 ± 5*	30 ± 3*	28 ± 3*	27 ± 3*
	B	19 ± 3*	27 ± 5	35 ± 6*	31 ± 5*	33 ± 4*	32 ± 4*
<b>PCWP</b> (mmHg)	A	11 ± 1	12 ± 2	13 ± 2	13 ± 1*	15 ± 1*	15 ± 1*
	B	11 ± 1	12 ± 3	14 ± 2	15 ± 2*	15 ± 2*	16 ± 2*
<b>HZV</b> (l/min)	A	5,8 ± 0,8*	4,7 ± 0,6	2,8 ± 0,3*	3,1 ± 0,4*	3,6 ± 0,4*	4,1 ± 0,7
	B	4,8 ± 0,7#	5 ± 0,7	3,3 ± 0,6*	3,6 ± 1*	4,1 ± 1,2*	3,8 ± 0,5*
<b>PVR</b> (dyn*s*cm <sup>-5</sup> )	A	119 ± 18	190 ± 52	604 ± 207*	496 ± 137*	337 ± 121*	296 ± 148*
	B	133 ± 49	234 ± 62	521 ± 191*	394 ± 127*	356 ± 94*	335 ± 62*
<b>SVR</b> (dyn*s*cm <sup>-5</sup> )	A	1072 ± 246*	1401 ± 237	1772 ± 255*	1584 ± 175	1269 ± 200	1135 ± 332
	B	1309 ± 189	1189 ± 253	1572 ± 314*	1320 ± 291#	1127 ± 325	1052 ± 240

**Tabelle 3: Hämodynamik**

HFOV: Hochfrequenz-Oszillations-Ventilation; ALI: Akutes Lungenversagen; HF: Herzfrequenz; MAP: Mittlerer Arterieller Druck; ZVD: Zentraler Venendruck; PAP: Pulmonalarterieller Druck; PCWP: Pulmonalkapillärer Verschlussdruck; HZV: Herzzeitvolumen; PVR: Pulmonaler Gefäßwiderstand; SVR: Systemischer vaskulärer Widerstand; \*: p < 0,05 vs. post-ALI; #: p < 0.05 vs. HFOV 6 Hz.

Alle Tiere waren während des gesamten Versuchs unter Volumen- und Noradrenalingabe kreislaufstabil.

Die Herzfrequenz stieg in beiden Gruppen verglichen mit dem post-ALI-Wert signifikant an, war aber nie höher als 94 Schläge pro Minute. Einen Unterschied zwischen den Gruppen gab es nur bei der 6 Stunden-Messung, hier war die Herzfrequenz der Tiere in Gruppe B mit 84 ± 20 Schlägen pro Minute signifikant höher als in Gruppe A (63 ± 7 Schläge pro Minute).

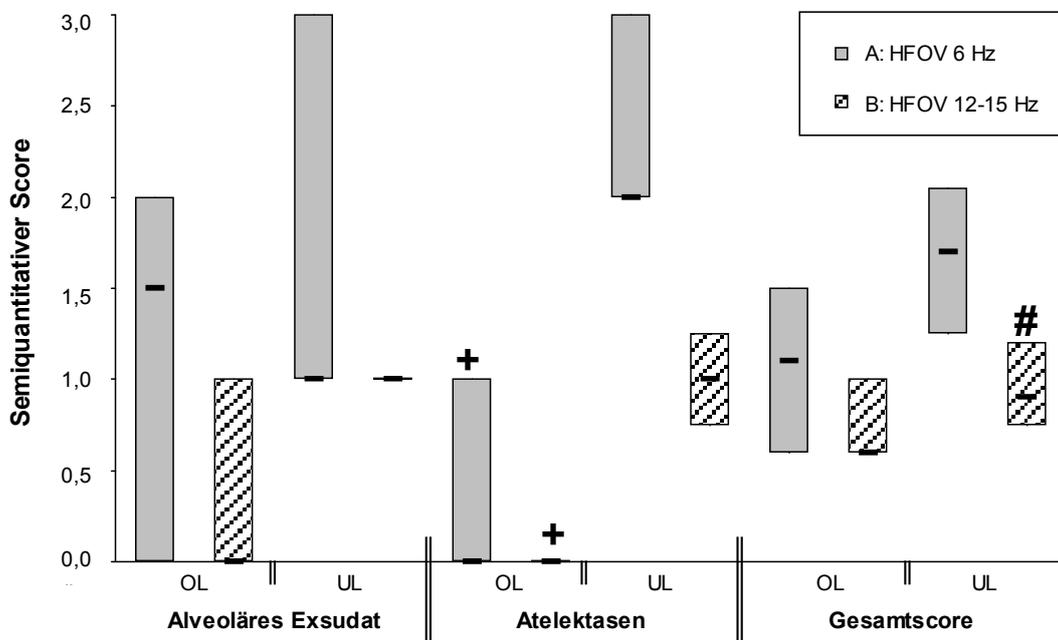
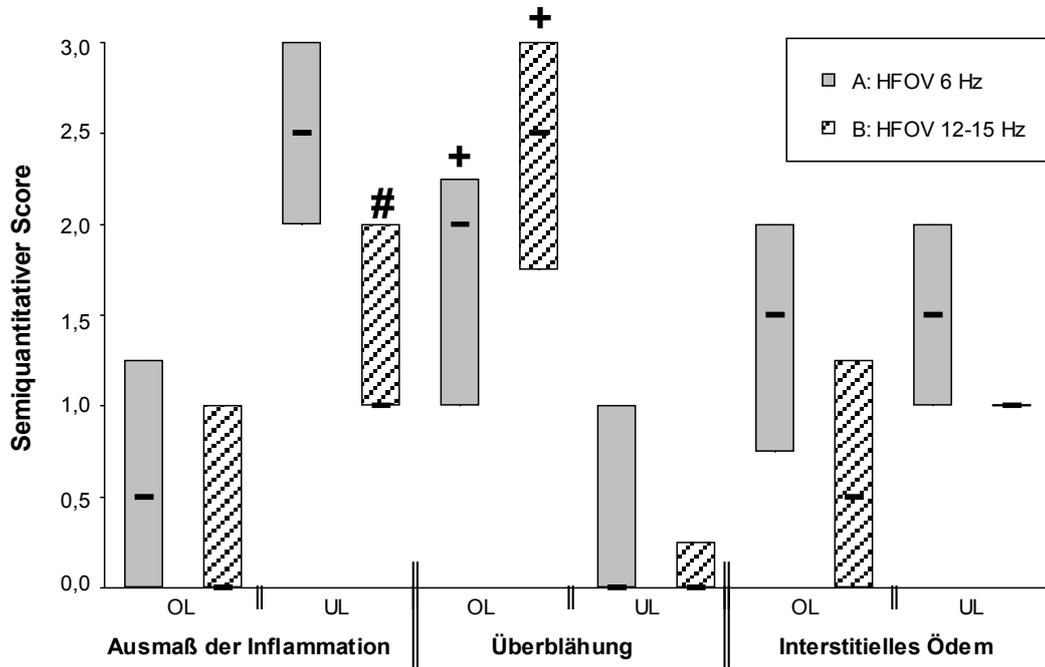
Der mittlere arterielle Druck verminderte sich zwischen der post-ALI-Messung (Gruppe A 90 ± 8 mmHg, Gruppe B 84 ± 10 mmHg) und der 6 Stunden-Messung (Gruppe A 74 ± 6 mmHg, Gruppe B 75 ± 7 mmHg) bei beiden Gruppen signifikant und konnte danach ohne statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen bei allen Tieren bei Werten von 63-73 mmHg gehalten werden.

Der ZVD stieg bei beiden Gruppen zwischen der Stunde 6 und der Stunde 12 signifikant gegenüber dem post-ALI-Wert (10 mmHg bei Gruppe A und B) an,

blieb dann aber auf einem Niveau von 12-14 mmHg stabil, ohne dass sich die Versuchsgruppen wesentlich voneinander unterschieden. Der pulmonalarterielle Druck stieg nach Induktion des Lungenversagens bei beiden Gruppen signifikant. Zu Versuchsbeginn erhöhte er sich gegenüber dem post-ALI-Wert erneut, hielt sich dann im weiteren Verlauf jedoch konstant. Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Versuchsgruppen. Der PCWP war bei beiden Gruppen bei der 12 Stunden-Messung gegenüber der post-ALI-Messung statistisch signifikant erhöht, war aber zu keinem Zeitpunkt höher als  $16 \pm 2$  mmHg.

Das Herzzeitvolumen lag zum Baseline-Zeitpunkt bei Gruppe A bei  $5,8 \pm 0,8$  l/min, bei Gruppe B bei  $4,8 \pm 0,7$  l/min. Während dieser Unterschied statistisch signifikant war, waren die Werte zu allen anderen Messzeitpunkten vergleichbar. Bei beiden Gruppen sank das HZV nach Versuchbeginn im 6 Stunden-Wert signifikant ab, bei Gruppe A erhöhte es sich zur 24 Stunden-Messung wieder. Der PVR war bei beiden Gruppen ab Stunde 6 gegenüber dem post-ALI-Wert stets signifikant erhöht. Auch der SVR war bei beiden Gruppen zur 6 Stunden-Messung signifikant höher als zum Zeitpunkt post-ALI, im weiteren Versuchsverlauf war diese Erhöhung jedoch nicht mehr statistisch signifikant. Zur 12 Stunden-Messung war der SVR bei den Tieren der Gruppe B signifikant niedriger als bei Gruppe A, abgesehen davon bestand zwischen den Gruppen kein statistisch relevanter Unterschied.

3.4. Histopathologie



**Grafik 4: Semiquantitativer Lungenschädigungsscore der analysierten histologischen Parameter nach 24 Stunden**

Darstellung in Median mit 25. und 75. Perzentile. HFOV: Hochfrequenz-Oszillations-Ventilation; OL: Oberlappen; UL: Unterlappen; +:  $p < 0,05$  vs. UL; #:  $p < 0.05$  vs. HFOV 6 Hz.

Grafik 4 zeigt den semiquantitativen Lungenschädigungsscore. Die Auswertung der einzelnen histologischen Parameter erbrachte folgende Ergebnisse:

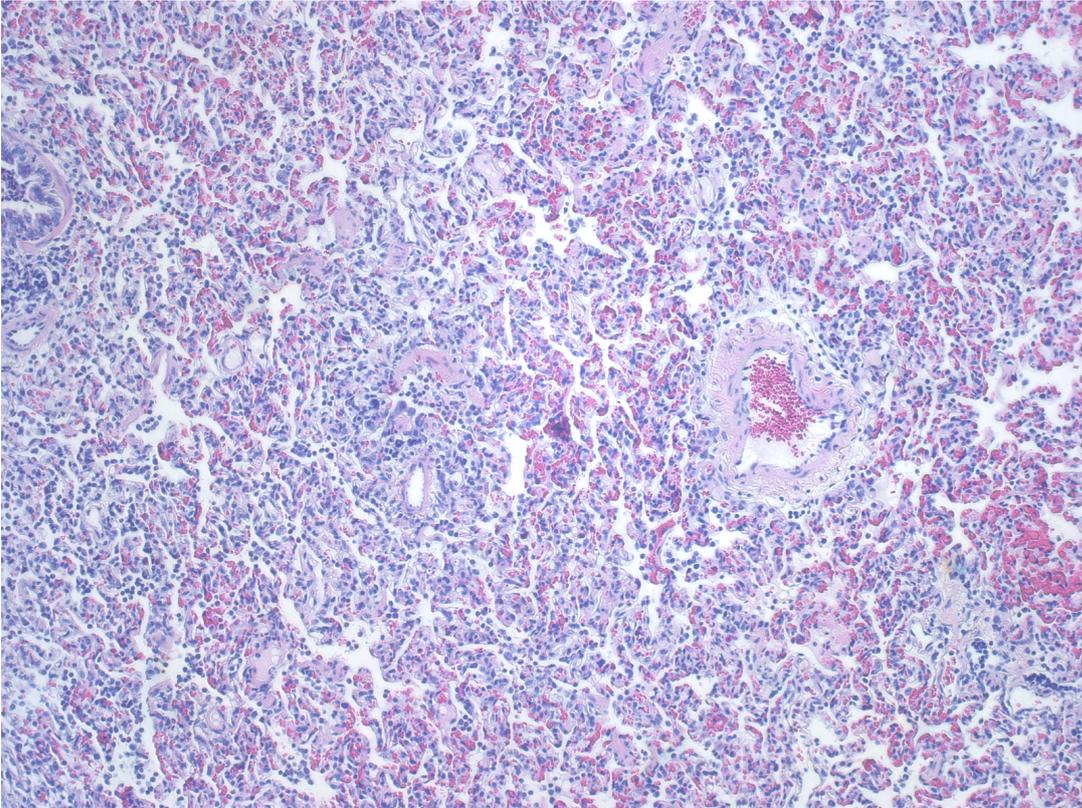
Das *Ausmaß der Inflammation* war bei Gruppe B im Lungenunterlappen gegenüber Gruppe A signifikant geringer. Im Oberlappen war hierbei kein statistisch relevanter Unterschied zwischen den Untersuchungsgruppen festzustellen. Die *Überblähung* war in beiden Gruppen im Oberlappen gegenüber dem Unterlappen signifikant erhöht. Gruppe A unterschied sich hierbei nicht signifikant von Gruppe B. Dagegen waren *Atelektasen* bei beiden Versuchsgruppen im Oberlappen signifikant weniger ausgeprägt als im Unterlappen. Hierbei gab es zwischen Gruppe A und B ebenfalls keinen statistisch relevanten Unterschied. Bezüglich der Kriterien *intersitielles Ödem* und *alveoläres Exsudat* ergaben sich sowohl zwischen den Untersuchungsgruppen, als auch zwischen Lungenoberlappen und Unterlappen keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Nach Berechnung des *Gesamtscores* zeigte sich, dass die Lungenschädigung im Unterlappen bei Gruppe B signifikant geringer war als bei Gruppe A. Im Oberlappen konnte hierbei kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden, ebenso wenig wie beim Vergleich Oberlappen mit Unterlappen in beiden Gruppen.

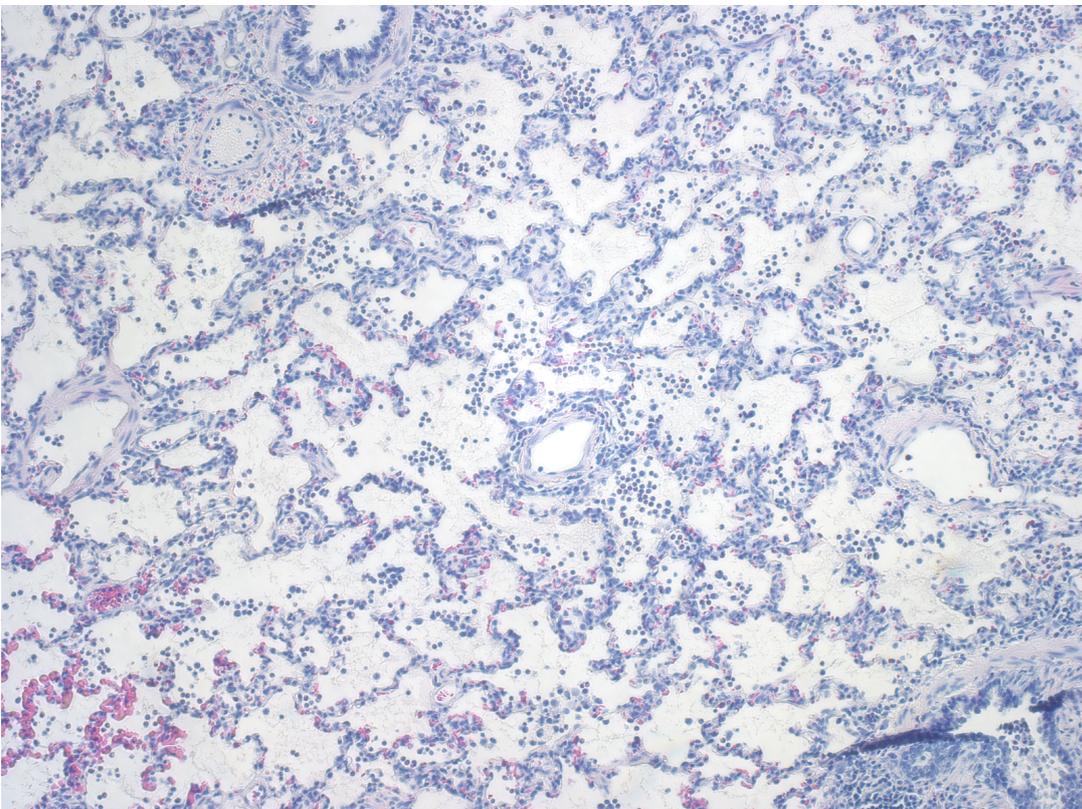
Die Abbildungen 6 und 7 zeigen jeweils ein ausgesuchtes histopathologisches Beispiel aus dem Lungenunterlappen von Versuchsgruppe A und B. Die Bilder veranschaulichen, dass die entzündlichen Veränderungen bei Gruppe A gegenüber Gruppe B deutlich verstärkt sind.

### 3. Ergebnisse

---



**Abbildung 6: Histopathologie eines Lungenunterlappens aus Versuchsgruppe A (6 Hz)**



**Abbildung 7: Histopathologie eines Lungenunterlappens aus Versuchsgruppe B (12-15 Hz)**

### 4. Diskussion

Ziel der vorliegenden Großtierstudie war es, den Einfluss von sehr hohen Oszillationsfrequenzen (12-15 Hz) gegenüber niedrigeren Frequenzen (6 Hz) bei einer Hochfrequenz-Oszillations-Ventilation auf den Gasaustausch sowie die Lungenschädigung im Lavage-induzierten ARDS-Modell zu untersuchen.

Es konnte gezeigt werden, dass eine HFOV mit hohen Oszillationsfrequenzen die histologisch ersichtlichen Zeichen der Lungenschädigung (Gesamtscore) im Unterlappen gegenüber einer HFOV mit 6 Hz signifikant reduziert. Darüber hinaus wurde demonstriert, dass eine Beatmung mit hohen Frequenzen die Ventilation und Oxygenierung nicht kompromittiert, sondern im Gegenteil den pulmonalen Gasaustausch anhaltend verbessern kann.

#### 4.1. Pulmonaler Gasaustausch / Messergebnisse

Im Rahmen der vorliegenden Studie war es möglich, bei beiden Gruppen den arteriellen Sauerstoffpartialdruck im gewünschten Bereich ( $\text{PaO}_2$  80-110 mmHg) stabil zu halten. Weder bezüglich des  $\text{PaO}_2$ , noch bezüglich der Einstellungen der  $\text{FiO}_2$  gab es zwischen den Gruppen einen signifikanten Unterschied. Hohe Oszillationsfrequenzen resultieren in sehr kleinen Tidalvolumina, was aufgrund der fehlenden tidalen Rekrutierung zu einer Einschränkung der Oxygenierung führen kann [73, 81]. Um eine suffiziente Oxygenierung sicher zu stellen, muss deswegen die Atemwegsmittellage ausreichend hoch sein. Im klinischen Einsatz von HFOV werden bisher normalerweise Frequenzen von rund 6 Hz angewandt. In früheren Studien wurde jedoch bereits gezeigt, dass eine HFOV mit hohen Oszillationsfrequenzen und einem ausreichend hohen  $\text{mPaw}$  eine suffiziente Oxygenierung gewährleisten kann [73, 79]. Dies war auch in unserem Versuch, ohne Verwendung einer gegenüber niedrigeren Frequenzen höheren  $\text{FiO}_2$ , der Fall. Obwohl also Gruppe A mit einer Frequenz von 6 Hz beatmet wurde, was ein deutlich größeres Tidalvolumen zur Folge hat, als es die Tiere in Gruppe B (12-15 Hz) erhielten, war Gruppe A bezüglich der Oxygenierung nicht überlegen. Am ehesten ist dies auf eine suffiziente Atemwegsmittellage und

konsekutive pulmonale Rekrutierung in beiden Untersuchungsgruppen zurückzuführen.

Für die Behandlung der für das ARDS typischen schweren Hypoxämie sind die Rekrutierung der Lunge und die Aufrechterhaltung des Lungenvolumens im Sinne eines „Open-lung“-Konzeptes von großer Bedeutung [82-84]. Rekrutierungsmanöver eröffnen potentiell möglichst viel funktionsfähiges Lungengewebe, wodurch die Anzahl der ventilerten Alveolen steigen und der Gasaustausch verbessert werden soll [52]. Angesichts der extrem kleinen Tidalvolumina bei der HFOV ist die tidale Rekrutierung bei dieser Beatmungsform sehr gering, weshalb die Rekrutierung von Lungenvolumen essentiell ist [81]. Dies wurde zu Beginn des Versuches zunächst durch ein pulmonales Rekrutierungsmanöver erreicht. Durch das RM verbesserte sich die Oxygenierung in beiden Gruppen signifikant. Während der weiteren 24 Stunden benötigten die Tiere in Gruppe A durchschnittlich 1,5, die Tiere in Gruppe B 2,0 weitere RM. Die Tatsache, dass der Unterschied bezüglich der Anzahl der RM zwischen den Untersuchungsgruppen gering war, könnte man auf den bei allen Tieren konstant hohen und somit ausreichenden mPaw zurückführen.

Nach einem Rekrutierungsmanöver ist es bei einer HFOV wichtig ein adäquates Lungenvolumen aufrecht zu erhalten [83-85]. Im vorliegenden Versuch wurde dies realisiert, indem der mPaw für die gesamte Versuchsdauer auf 3 cmH<sub>2</sub>O über dem unteren Inflektionspunkt der Druck-Volumen-Kurve festgesetzt wurde. Oxygenierungsindex, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>-Index und die Shunt-Fraktion wiesen in beiden Gruppen durch die jeweilige Beatmungsform aufgrund des suffizienten mPaw signifikante Verbesserungen auf und konnten über die gesamten 24 Stunden auf diesem Niveau gehalten werden. In diesem Versuch konnte mit der gewählten Strategie, bestehend aus hohem mPaw sowie intermittierenden RM, eine langsame pulmonale De-Rekrutierung verhindert werden. Eine Kombination von HFOV mit einem „Open-lung“-Konzept kann somit längerfristig den Gasaustausch verbessern [83, 86].

In den aktuellen HFOV-Leitlinien wird der mPaw üblicherweise auf 5 cmH<sub>2</sub>O über dem letztgemessenen mPaw unter der konventionellen druckkontrollierten Beatmung festgesetzt [73, 87]. Andere aktuelle Empfehlungen stellen weitere

Konzepte dar: Ein Verfahren ist die Einstellung des mPaw und der FiO<sub>2</sub> anhand einer Tabelle ähnlich der des ARDS-Netzwerks [43]. Ein anderes beschreibt die Titration des mPaw und der FiO<sub>2</sub> innerhalb eines definierten Zielbereichs des PaO<sub>2</sub> oder der arteriellen Sauerstoffsättigung, wobei die Verbesserung der Oxygenierung und der Ventilation als Marker für eine optimale Lungenrekrutierung dienen. In den beiden letztgenannten Konzepten wird ein hoher Anfangsdruck von 34 cmH<sub>2</sub>O empfohlen, was die Bedeutung einer initialen Rekrutierung der Lunge unterstreicht [88, 89].

Auch eine suffiziente Ventilation wurde in diesem Versuch erreicht: Es war möglich, den arteriellen Kohlenstoffdioxidpartialdruck stabil in dem vom Studienprotokoll vorgegebenen Bereich (PaCO<sub>2</sub> 45-65 mmHg) zu halten.

Bisher war es fraglich, ob mit einer HFOV und sehr hohen Oszillationsfrequenzen, wie sie bei Gruppe B zur Verwendung kamen, eine ausreichende CO<sub>2</sub>-Elimination sicher gestellt werden kann. Im klinischen Einsatz gehen die angewandten Frequenzen daher selten über 5-6 Hz hinaus [73, 87]. In einer Studie von Fessler et al. konnte jedoch in einem kleinen Patientenkollektiv demonstriert werden, dass auch Oszillationsfrequenzen von bis zu 10 Hz mit einem adäquaten Gasaustausch einhergehen [89]. Ob jedoch bei noch höheren Frequenzen, bis 15 Hz, eine suffiziente Ventilation gewährleistet ist, konnte bislang nicht gezeigt werden. In einem Tiermodell wurde demonstriert, dass eine Maximierung der Oszillationsfrequenzen mit konsekutiver Minimierung des Tidalvolumens zu einer Hyperkapnie führt. Zwar war diese Hyperkapnie unter klinischen Gesichtspunkten noch weitgehend akzeptabel, allerdings konnte in diesem Kurzzeitversuch keine Aussage über die Langzeitwirkung hoher PaCO<sub>2</sub>-Spiegel und konsekutiver pH-Erniedrigung gemacht werden. Zudem konnte die unter den hohen Oszillationsfrequenzen entstandene Hyperkapnie durch den Einsatz einer arterio-venösen extrakorporalen Lungenassistenz erfolgreich in eine Normokapnie überführt werden [63]. Auch wenn der Einsatz von av-ECLA eine Lösung für eine unter lungenprotektiver HFOV entstehende Hyperkapnie darstellen kann, birgt dieses invasive Verfahren einige Risiken. So kann es unter anderem zu schweren

Blutungskomplikationen sowie Ischämien in der arteriell kanülierten Extremität kommen. In unserem Versuch konnte deutlich gemacht werden, dass es auch bei sehr hohen Oszillationsfrequenzen ohne av-ECLA möglich ist, den arteriellen PaCO<sub>2</sub> bzw. den pH-Wert (pH > 7,25) im klinisch akzeptablen Bereich zu halten.

Trotz der verschiedenen Beatmungsformen unterschieden sich die beiden Gruppen in der Höhe des arteriellen Kohlenstoffdioxidpartialdrucks nicht signifikant. Eine Erklärung hierfür ist die Tatsache, dass bei den Tieren der Gruppe B eine signifikant höhere Amplitude eingestellt war. Eine Erhöhung der Amplitude führt zwar zu einer Vergrößerung des Tidalvolumens und einer damit verbundenen besseren CO<sub>2</sub>-Elimination. Dennoch ist der entscheidende Faktor zur Generierung des Tidalvolumens die Oszillationsfrequenz. Der Einfluss der Amplitude ist hierbei geringer einzuschätzen [89]. Eine zusätzliche Möglichkeit zur Optimierung der Ventilation bestand in der Anwendung eines definierten Cuff-Lecks. Dies war in unserem Versuch bei drei Tieren in Gruppe B der Fall, was den ähnlichen PaCO<sub>2</sub>-Wert der beiden Untersuchungsgruppen ebenfalls begründen kann. Die Elimination von CO<sub>2</sub> kann potentiell auch durch eine Verlängerung des Inspirations-Expirationsverhältnisses auf 1:2 erreicht werden, was in dem vorliegenden Versuch jedoch nicht notwendig war (Inspiration:Expiration-Verhältnis 1:1).

Die Reduktion des Tidalvolumens im Rahmen lungenprotektiver Beatmungsformen hat eine Erhöhung des PaCO<sub>2</sub> zur Folge. Ein kleines V<sub>t</sub> bedeutet jedoch einen geringeren Scherstress für die Alveolen, so dass zugunsten einer weiteren Lungenprotektion eine Hyperkapnie in Kauf genommen wird (permissive Hyperkapnie). Zusätzlich scheint diese Hyperkapnie selbst auch zellprotektive Effekte aufzuweisen [56]. In Studien, wie von Broccard et al., wurde bereits verifiziert, dass eine solche permissive Hyperkapnie den Schweregrad eines VALI/VILI beim ARDS verringern kann [90]. Im vorliegenden Versuch wurden erfolgreich PaCO<sub>2</sub>-Werte zwischen 45 und 65 mmHg, sowie pH-Werte > 7,25 angestrebt. In beiden Untersuchungsgruppen, auch bei einer Beatmung mit 12-15 Hz, konnte dieser Zielbereich eingehalten werden. Im gleichen Zug war es demnach möglich,

hohe Oszillationsfrequenzen (also kleinere Tidalvolumina mit geringerem konsekutivem Volutrauma) einzusetzen. Somit konnten die lungenprotektiven Effekte der Beatmung mit kleinem  $V_t$  in Kombination mit den zellprotektiven Effekten der permissiven Hyperkapnie optimal ausgenutzt werden [91]. Ein limitierender Faktor bei der tatsächlichen Anwendung permissiver Hyperkapnie beim ARDS sind die zahlreichen Kontraindikationen, zu denen unter anderem ein erhöhter intrakranieller Druck, eine Herzinsuffizienz und kardiale Arrhythmien gehören. Dennoch vermag diese Therapiestrategie die Mortalität beim Krankheitsbild des ARDS zu senken und sollte unter Beachtung der Kontraindikationen nicht außer Acht gelassen werden [56].

### 4.2. Histopathologie

Dies ist die erste ARDS-Großtierstudie, die die histopathologisch ersichtlichen Auswirkungen zweier Hochfrequenz-Oszillations-Beatmungen (6 Hz vs. 12-15 Hz) auf die Lungenschädigung miteinander vergleicht.

Durch die unverzichtbare maschinelle Beatmung kann ein bereits bestehender Lungenschaden beim ARDS verstärkt werden. Das Ziel lungenprotektiver Beatmungsstrategien wie der HFOV ist es, das VALI/VILI möglichst gering zu halten. Zum einen ist aus diversen Studien bekannt, dass eine alveoläre Überdehnung Lungenschäden induziert und aggraviert, weshalb ein Volutrauma durch zu hohe Tidalvolumina vermieden werden sollte [40]. Zum anderen sind gerade ARDS-Lungen anfällig für eine Schädigung durch die zyklische Schließung und Wiedereröffnung kollabierter Alveolen, die aufgrund der Beatmung entsteht. Durch Rekrutierung und Offenhalten der Lunge kann ein solches Atelektrauma verringert werden, eine Strategie die als „Open-lung“-Konzept bezeichnet wird [52].

Theoretisch bietet die HFOV die Möglichkeit einer idealen lungenprotektiven Beatmung. Sowohl verschiedene Kleintierexperimente, als auch eine 2007 von Muellenbach et al. veröffentlichte Großtierstudie hatten bereits demonstriert, dass sich das histologische Erscheinungsbild einer ARDS-Lunge, die mit HFOV beatmet worden war, im Vergleich zu einer konventionellen lungenprotektiven Ventilation signifikant besser darstellte [76, 92]. In letztgenannter Studie waren,

wie aktuell auch in der Klinik üblich, Frequenzen von 6 Hz zur Anwendung gekommen. Hager et al. untersuchten, inwiefern verschiedene Beatmungsvariablen das Tidalvolumen während einer HFOV beeinflussen. Es zeigte sich, dass sich das gemessene  $V_t$  neben der Höhe der Amplitude am stärksten mit der Höhe der Oszillationsfrequenz veränderte. Eine Erhöhung der Frequenz um 2 Hz resultierte in einer Reduktion des Tidalvolumens von 21,3% in Testlungen und um 23,1% bei ARDS-Patienten. Diese Zahlen verdeutlichen das Potential einer Beatmungsstrategie mit hohen Frequenzen und konsekutiv sehr kleinem  $V_t$  und wenig Volutrauma beim ARDS. Wie schon andere Studien vorher, ließ diese Untersuchung jedoch auch erkennen, dass die Tidalvolumina bei niedrigen Frequenzen und hoher Amplitude annähernd denen einer konventionellen lungenschonenden PCV entsprechen. So wurde beispielsweise gezeigt, dass eine HFOV mit 4-6 Hz bei einer Amplitude von 60 cmH<sub>2</sub>O ein  $V_t$  von 3-4 ml/kg KG bewirkt [74, 79]. Aus diesem Gedanken heraus war unsere Hypothese entstanden, dass höhere Oszillationsfrequenzen von 12-15 Hz mit entsprechend niedrigerem  $V_t$  eine größere Lungenprotektion bewirken könnten und den in der Histopathologie erkennbaren Lungenschaden zu vermindern mögen. Meyer et al. bewiesen in einem ALI-Kleintiermodell, dass eine Oszillation mit 15 Hz verglichen mit 5 Hz die Neutrophilen-Infiltration erheblich vermindert. Der Gesamtscore der Lungenschädigung unterschied sich hierbei jedoch nicht signifikant [93].

Mit den histopathologischen Ergebnissen unserer Großtier-Studie konnten wir zeigen, dass eine HFOV mit 12-15 Hz (Gruppe B) das Ausmaß der Inflammation im Unterlappen im Vergleich mit einer HFOV mit 6 Hz (Gruppe A) signifikant vermindert. Da bei Gruppe B durch die hohen Oszillationsfrequenzen ein deutlich kleineres Tidalvolumen appliziert wurde, kann diese Tatsache auf eine bessere Lungenprotektion durch geringeres Volutrauma zurückgeführt werden. Wir nehmen also an, dass trotz der signifikant höheren Amplitude in Gruppe B, die womöglich wiederum eine leichte Erhöhung des  $V_t$  bewirkte, diese Beatmungsform lungenschonender war [79]. Auch eventuelle Auswirkungen der geringfügig aber nicht signifikant höheren Anzahl von Rekrutierungsmanövern in Gruppe B, die potentiell auch Scherstress bedeuten

könnten, änderten nichts an diesem Ergebnis. Dies wurde auch durch den Gesamtscore der Lungenschädigung im Lungenunterlappen verdeutlicht, der in Gruppe A signifikant höher war als in Gruppe B.

Die histologischen Zeichen der Überblähung waren im Lungenoberlappen signifikant größer als im Unterlappen. Hierbei gab es zwischen den Untersuchungsgruppen keinen statistisch relevanten Unterschied. Der mPaw unterschied sich zwischen den Gruppen ebenfalls nicht signifikant. Ein mPaw in einer Höhe, wie er bei der HFOV oft benutzt wird, kann unter Umständen für eine Überdehnung der Lunge verantwortlich sein [89]. Denn auch unter HFOV gilt, dass der Gasfluss bei der Beatmung vor allem in gesündere Lungenareale mit guter Lungendehnbarkeit umgeleitet wird, die sich vermehrt in den apikalen Lungenbereichen finden. Das Konzept von Gattinonis „baby-lung“ gilt folglich auch für die HFOV. Eine Überblähung aufgrund der Rekrutierungsmanöver, die in beiden Gruppen stattgefunden haben, ist angesichts der geringen Anzahl von durchschnittlich maximal zwei RM pro 24 Stunden als eher unwahrscheinlich anzusehen.

Umgekehrt war die Atelektasenbildung bei beiden Gruppen im Unterlappen signifikant höher. Dies kann möglicherweise daran liegen, dass der mPaw in den basalen Bereichen nicht hoch genug war, um die Lungen zu eröffnen bzw. offen zu halten. Der optimale mPaw für unser „Open-lung“-Konzept wurde durch Erstellung einer Druck-Volumen-Kurve exakt ermittelt, indem er auf 3 cmH<sub>2</sub>O über dem unteren Inflektionspunkt festgesetzt wurde. Allerdings ist eine optimale Festlegung des mPaw problematisch. Der untere Inflektionspunkt stellt lediglich einen Wert für die gesamte Lunge dar, die Schädigung von ARDS-Lungen ist jedoch sehr inhomogen. Da der Schaden in den dorsobasalen Bereichen in der Regel größer ist, wäre hier wahrscheinlich ein höherer mPaw notwendig. Dies würde allerdings die Überblähung in den gesünderen apikalen Arealen aggravieren. In diversen experimentellen Studien wurden verschiedene Ansätze zur Festlegung eines optimalen mPaw verglichen. Es konnte gezeigt werden, dass die meisten Methoden zur Ermittlung des mPaw, zum Beispiel anhand der Lungendehnbarkeit („Compliance“), des PaCO<sub>2</sub>, oder anhand der Shunt-Fraktion vergleichbare bzw. ähnliche mPaw-Werte erbrachte [94, 95].

Letztendlich ist es nur möglich, einen solchen mPaw-Wert immer für die gesamte Lunge festzulegen, auch wenn hierbei die Gefahr einer Überblähung im Oberlappen oder einer unzureichenden Rekrutierung im Unterlappen besteht.

Bei allen Tieren unserer Studie wies der Oberlappen im Gegensatz zum Unterlappen kaum Atelektasen, der Unterlappen im Gegensatz zum Oberlappen kaum Überblähung auf. Unsere Ergebnisse zeigen demnach, dass durch Anwendung eines protektiven „Open-lung“-Konzeptes ein VALI/VILI vermindert werden kann, wenn auch zugunsten einer Reduzierung des Atelektraumas etwas Volutrauma in Kauf genommen werden muss und umgekehrt.

### **4.3. Lavagemodell**

Ein akutes Lungenversagen kann experimentell durch verschiedene Methoden induziert werden. Hierzu zählen repetitive Kochsalzlavage, Rauchgasinhalation oder intravenöse Endotoxininfusion [96, 97]. In der vorliegenden Studie wurde ein Surfactantdepletionsmodell durch wiederholte Kochsalzlavage verwendet. Dies ist ein Verfahren, das für Modelle, die ein ARDS am Menschen simulieren sollen, seit längerem etabliert ist und eingesetzt wird, obwohl es teilweise kontrovers diskutiert wurde, da die Stabilität der induzierten Gasaustauschstörung und der Einfluss auf die pulmonale Inflammation als eher gering eingeschätzt wurden [98].

Jedoch konnte in einer 2009 veröffentlichten 24 Stunden-Großtier-Studie gezeigt werden, dass die Kriterien, die laut der amerikanisch-europäischen Konsensus-Konferenz ein ARDS definieren, auch 24 Stunden nach Induktion eines Lungenschadens mittels wiederholter Kochsalzlavage eingehalten werden konnten [99]. Nach 24-stündiger Beatmung zeigte sich bei diesen Tieren unter anderem ein kompromittierter Gasaustausch mit einem  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Index  $< 300$  mmHg, eine schwere pulmonalerterielle Hypertonie und eine leichte bis moderate pulmonale Schädigung in der Histopathologie. Die histopathologischen Kriterien waren hierbei das Vorhandensein von Ödemen (interstitielles Ödem, Lymphangiectasien, intraalveoläres Exsudat),

Inflammation (alveoläre und interstitielle Neutrophilen-Infiltration) und kongestiver Hyperämie. Durch die Studie wurde erkennbar, dass sich das Surfactantdepletionsmodell aufgrund der Stabilität des Lungenversagens und dem Auftreten einer pulmonalen Entzündungsreaktion gut als Langzeitmodell des akuten Lungenversagens eignet.

Das induzierte Lungenversagen in unserer Studie war bei beiden Untersuchungsgruppen identisch ausgeprägt und stabil. Das Ausmaß der Lungenschädigung wurde während des Versuchs anhand des gesunkenen  $\text{PaO}_2$  unter einer  $\text{FiO}_2$  von 1,0 beurteilt, äußerte sich abgesehen davon aber noch in diversen anderen messbaren Parametern. Dazu gehörten ein erhöhter Beatmungsspitzenruck, eine verminderte Lungendehnbarkeit und ein kompromittierter Gasaustausch im Sinne eines signifikant erhöhten Oxygenierungsindex', eines erniedrigten  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Verhältnisses und einer erhöhten Shunt-Fraktion. Der pulmonalarterielle Druck sowie der PVR waren nach der Lungenschädigung signifikant erhöht. Hämodynamische Parameter, wie gesteigerte Herzfrequenzen und verminderte Herzzeitvolumina deuteten auf das Vorliegen einer systemischen Inflammationsreaktion hin. Der PCWP lag, wie es die ARDS-Kriterien erfordern, stets unter 18 mmHg.

Da die Form der Beatmung, die während der Lavagen appliziert wurde, als lungenprotektiv gilt, ist es möglich, die Lungenschädigung einzig der Surfactantdepletion zuzuschreiben. Veränderungen und Unterschiede in den Untersuchungsgruppen während des 24-Stunden-Versuchs wurden in dieser Studie folglich als Auswirkung der verschiedenen Hochfrequenz-Oszillations-Beatmungsformen während des Versuchs erachtet.

### 5. Zusammenfassung

Beim akuten Lungenversagen (ARDS) handelt es sich um eine akute, schwere pulmonale Insuffizienz mit Gasaustauschstörung als typische Reaktion der Lunge auf unterschiedliche Noxen und Traumata. Durch die Einführung einer lungenprotektiven Beatmungsstrategie mit reduziertem Tidalvolumen konnte sowohl die Mortalität als auch die systemische und pulmonale Entzündungsreaktion bei ARDS-Patienten gesenkt werden. Neuere Untersuchungen zeigen jedoch, dass selbst bei Anwendung niedriger Tidalvolumina die lokale Überblähung gesunder Lungenareale eine weitere Lungenschädigung zur Folge hat. Eine weitere Reduktion des  $V_t$  im Sinne einer erhöhten Lungenprotektion wäre daher wünschenswert.

Die Hochfrequenz-Oszillations-Ventilation ist durch die Applikation kleiner Tidalvolumina und durch die Verwendung hoher mittlerer Atemwegsdrücke gekennzeichnet. Diese Charakteristika zeichnen die HFOV als ideale lungenprotektive Beatmungsform beim ARDS aus, da der hohe mPaw die zyklische Derekrutierung der Lunge (Atelektrauma) vermindert und die kleinen Tidalvolumina eine alveoläre Überdehnung (Volutrauma) limitieren.

In der vorliegenden ARDS-Großtier-Studie wurden zwei lungenprotektive Hochfrequenz-Oszillations-Beatmungsformen einander gegenübergestellt, indem eine HFOV mit einer konventionellen Beatmungsfrequenz von 6 Hz mit einer HFOV mit 12-15 Hz verglichen wurde. Die Anwendung solch hoher Oszillationsfrequenzen von 12-15 Hz bedeutet eine erhebliche Verminderung des Tidalvolumens. Das Ziel dieser Studie war es, zu untersuchen, ob mit dieser Beatmungsform eine suffiziente Oxygenierung und Ventilation zu erreichen ist und ob diese Strategie die Lungenschädigung in der Histopathologie zu reduzieren vermag.

Hierzu wurde bei jeweils 8 Pietrain-Schweinen pro Untersuchungsgruppe mittels repetitiven salinen Lavagen ein akutes Lungenversagen induziert. Danach wurde eine Druck-Volumen-Kurve erstellt und der mPaw für den gesamten weiteren Versuchszeitraum auf 3 cmH<sub>2</sub>O über dem unteren Inflektionspunkt festgesetzt. Es folgte ein Rekrutierungsmanöver, wonach die

Tiere, randomisiert den beiden Gruppen zugeordnet, über einen Zeitraum von 24 Stunden mit der jeweiligen HFOV-Strategie beatmet wurden. Während des Experiments wurden regelmäßig verschiedene Parameter betreffend Beatmung, Gasaustausch und Hämodynamik dokumentiert. Nach Versuchsende wurde das Ausmaß der Lungenschädigung bei den Tieren histopathologisch beurteilt.

Die Daten zeigen, dass beide Formen der HFOV, besonders durch die Kombination mit der Anwendung von Rekrutierungsmanövern und durch die Applikation eines suffizient hohen mPaw, eine anhaltende Verbesserung des pulmonalen Gasaustauschs bewirken. Dies ließ sich unter anderem an einem signifikant verminderten Oxygenierungsindex, einem erhöhten  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Verhältnis und einer reduzierten Shunt-Fraktion erkennen.

Mit unseren histopathologischen Ergebnissen wurde außerdem demonstriert, dass eine HFOV mit 12-15 Hz das Ausmaß der Inflammation und damit die Lungenschädigung im Unterlappen im Vergleich mit einer HFOV mit 6 Hz signifikant vermindert, was darauf schließen lässt, dass eine Beatmung mit hohen Oszillationsfrequenzen eine größere Lungenprotektion bewirkt.

### 6. Abkürzungsverzeichnis

µg	Mikrogramm
AF	Atemfrequenz
ALI	„Acute Lung Injury“, akute Lungenschädigung
ARDS	„Acute Respiratory Distress Syndrome“, akutes Lungenversagen
BAL	Bronchoalveoläre Lavage
CDP	„Continuous Distending Pressure“, kontinuierlicher Distensionsdruck
cmH <sub>2</sub> O	Zentimeter Wassersäule
CPAP	„Continuous Positive Airway Pressure“
ECLA	„Extra Corporeal Lung Assist“
ECMO	„Extra Corporeal Membrane Oxygenation“
FiO <sub>2</sub>	„Fraction of Inspired Oxygen“, inspiratorische Sauerstoffkonzentration
h	Stunde
HAES	Hydroxyäthylstärke
HF	Herzfrequenz
HFOV	Hochfrequenz-Oszillations-Ventilation
Hz	Hertz (1/Sekunde)
HZV	Herzzeitvolumen
IBW	Idealisiertes Körpergewicht
IE	Internationale Einheit/Einheiten
IL	Interleukin
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
MAP	„Mean Arterial Pressure“, mittlerer arterieller Blutdruck
mg	Milligramm
min	Minute
ml	Milliliter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mPaw	Mittlerer Atemwegsdruck/Atemwegsmitteldruck
MW	Mittelwert
NaCl	Natriumchlorid

## 6. Abkürzungsverzeichnis

---

OI	Oxygenierungsindex
OIP	Oberer Inflektionspunkt der Druck-Volumen-Kurve
OL	Oberlappen der Lunge
PaCO <sub>2</sub>	Arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck
PaO <sub>2</sub>	Arterieller Sauerstoffpartialdruck
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	Horowitz-Index
PAP	„Pulmonary Arterial Pressure“, pulmonarterieller Druck
PCV	„Pressure Controlled Ventilation“, druckkontrollierte Beatmung
PCWP	„Pulmonary Capillary Wedge Pressure“, pulmonalkapillärer Verschlussdruck
PEEP	„Positive end-expiratory Pressure“, positiv-endexpiratorischer Druck
pHa	Arterieller pH-Wert
PIP	„Peak Inspiratory Pressure“, Beatmungsspitzenwert
PVR	„Pulmonary Vascular Resistance“, pulmonaler Gefäßwiderstand
Q <sub>s</sub> /Q <sub>t</sub>	Pulmonaler Rechts-Links-Shunt, Shunt-Fraktion
RM	Rekrutierungsmanöver
SD	„Standard Deviation“, Standardabweichung
SgvO <sub>2</sub>	Gemischtenvenöse Sauerstoffsättigung
SVR	„Systemic Vascular Resistance“, systemischer vaskulärer Widerstand
TNF	Tumornekrosefaktor
UIP	Unterer Inflektionspunkt der Druck-Volumen-Kurve
UL	Untere Lappen der Lunge
VALI/VILI	„Ventilator-associated and -induced lung injury“, beatmungsassoziierter bzw. -induzierter Lungenschaden
V <sub>t</sub>	Tidalvolumen
ZVD	Zentralvenöser Druck

## 7. Verzeichnis der Abbildungen, Tabellen und Grafiken

Abbildung 1: Systematische Darstellung der intrapulmonalen Shuntperfusion bei atelektatischen Lungenarealen.....	4
Abbildung 2: Sigmoidale Druck-Volumen-Kurve mit zwei Inflektionspunkten....	10
Abbildung 3: Schematische Darstellung des Aufbaus und der Funktionsweise des Hochfrequenzoszillators.....	16
Abbildung 4: Aktuelle Arbeitshypothese der Gasaustauschmechanismen und Dämpfung der Oszillationsamplitude während der Hochfrequenz-Oszillations-Ventilation.....	17
Abbildung 5: Konventionelle Beatmung vs. HFOV .....	18
Abbildung 6: Histopathologie eines Lungenunterpappens aus Versuchsgruppe A (6 Hz).....	39
Abbildung 7: Histopathologie eines Lungenunterlappens aus Versuchsgruppe B (12-15 Hz).....	39
Tabelle 1: Ergebnisse Beatmungsparameter .....	30
Tabelle 2: Ergebnisse Gasaustauschparameter.....	31
Tabelle 3: Ergebnisse Hämodynamik .....	35
Grafik 1: Oxygenierungsindex im 24 Stunden-Verlauf.....	32
Grafik 2: PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> -Index (mmHg) im 24 Stunden-Verlauf.....	33
Grafik 3: Shunt-Fraktion Q <sub>s</sub> /Q <sub>t</sub> im 24 Stunden-Verlauf .....	34
Grafik 4: Semiquantitativer Lungenschädigungsscore der analysierten histologischen Parameter nach 24 Stunden.....	37

**8. Literaturverzeichnis**

1. Ashbaugh, D.G., et al., *Acute respiratory distress in adults*. Lancet, 1967. **2**(7511): p. 319-23.
2. Qiu, H.B., et al., [*Change of extravascular lung water in sheep with early acute respiratory distress syndrome*]. Zhonghua jie he he hu xi za zhi = Zhonghua jiehe he huxi zazhi = Chinese journal of tuberculosis and respiratory diseases, 2004. **27**(8): p. 537-41.
3. Petty, T.L. and D.G. Ashbaugh, *The adult respiratory distress syndrome. Clinical features, factors influencing prognosis and principles of management*. Chest, 1971. **60**(3): p. 233-9.
4. Bernard, G.R., et al., *Report of the American-European consensus conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes and clinical trial coordination. The Consensus Committee*. Intensive Care Med, 1994. **20**(3): p. 225-32.
5. 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.
6. Pelosi, P., et al., *Pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome are different*. Eur Respir J Suppl, 2003. **42**: p. 48s-56s.
7. Lewandowski, K. and M. Lewandowski, *Epidemiology of ARDS*. Minerva Anesthesiol, 2006. **72**(6): p. 473-7.
8. Ware, L.B., *Pathophysiology of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome*. Semin Respir Crit Care Med, 2006. **27**(4): p. 337-49.
9. Bhatia, M. and S. Moochhala, *Role of inflammatory mediators in the pathophysiology of acute respiratory distress syndrome*. J Pathol, 2004. **202**(2): p. 145-56.
10. Dreyfuss, D., J.D. Ricard, and G. Saumon, *On the physiologic and clinical relevance of lung-borne cytokines during ventilator-induced lung injury*. Am J Respir Crit Care Med, 2003. **167**(11): p. 1467-71.
11. Pugin, J., et al., *The alveolar space is the site of intense inflammatory and profibrotic reactions in the early phase of acute respiratory distress syndrome*. Crit Care Med, 1999. **27**(2): p. 304-12.
12. Lewis, J.F. and A.H. Jobe, *Surfactant and the adult respiratory distress syndrome*. Am Rev Respir Dis, 1993. **147**(1): p. 218-33.
13. Dantzker, D.R., et al., *Ventilation-perfusion distributions in the adult respiratory distress syndrome*. Am Rev Respir Dis, 1979. **120**(5): p. 1039-52.
14. Martin, C., et al., *Pulmonary fibrosis correlates with outcome in adult respiratory distress syndrome. A study in mechanically ventilated patients*. Chest, 1995. **107**(1): p. 196-200.
15. Merz, U., et al., *Partial liquid ventilation with surfactant: effects on gas exchange and lung pathology in surfactant-depleted piglets*. Intensive Care Med, 2000. **26**(1): p. 109-16.

16. Uhlig, U., et al., *Pulmonary responses to overventilation in late multiple organ failure*. *Anesthesiology*, 2006. **105**(6): p. 1192-200.
17. Frank, J.A., et al., *Low tidal volume reduces epithelial and endothelial injury in acid-injured rat lungs*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002. **165**(2): p. 242-9.
18. Steinberg, K.P., et al., *Evolution of bronchoalveolar cell populations in the adult respiratory distress syndrome*. *Am J Respir Crit Care Med*, 1994. **150**(1): p. 113-22.
19. Doerschuk, C.M., *Mechanisms of leukocyte sequestration in inflamed lungs*. *Microcirculation*, 2001. **8**(2): p. 71-88.
20. Moraes, T.J., J.H. Zurawska, and G.P. Downey, *Neutrophil granule contents in the pathogenesis of lung injury*. *Curr Opin Hematol*, 2006. **13**(1): p. 21-7.
21. Hussain, N., et al., *Neutrophil apoptosis during the development and resolution of oleic acid-induced acute lung injury in the rat*. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 1998. **19**(6): p. 867-74.
22. Matute-Bello, G., et al., *Neutrophil apoptosis in the acute respiratory distress syndrome*. *Am J Respir Crit Care Med*, 1997. **156**(6): p. 1969-77.
23. Suchyta, M.R., et al., *The adult respiratory distress syndrome. A report of survival and modifying factors*. *Chest*, 1992. **101**(4): p. 1074-9.
24. Rubenfeld, G.D., et al., *Incidence and outcomes of acute lung injury*. *N Engl J Med*, 2005. **353**(16): p. 1685-93.
25. Lewandowski, K., et al., *High survival rate in 122 ARDS patients managed according to a clinical algorithm including extracorporeal membrane oxygenation*. *Intensive Care Med*, 1997. **23**(8): p. 819-35.
26. Phua, J., et al., *Has mortality from acute respiratory distress syndrome decreased over time?: A systematic review*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009. **179**(3): p. 220-7.
27. Lachmann, B., *Open up the lung and keep the lung open*. *Intensive Care Med*, 1992. **18**(6): p. 319-21.
28. 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*. *Intensive Care Med*, 1998. **24**(4): p. 378-98.
29. Bastarache, J.A. and T.S. Blackwell, *Development of animal models for the acute respiratory distress syndrome*. *Dis Model Mech*, 2009. **2**(5-6): p. 218-23.
30. Anzueto, A., et al., *Incidence, risk factors and outcome of barotrauma in mechanically ventilated patients*. *Intensive Care Med*, 2004. **30**(4): p. 612-9.
31. Kolobow, T., et al., *Severe impairment in lung function induced by high peak airway pressure during mechanical ventilation. An experimental study*. *Am Rev Respir Dis*, 1987. **135**(2): p. 312-5.
32. Bhattacharya, S., et al., *High tidal volume ventilation induces proinflammatory signaling in rat lung endothelium*. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2003. **28**(2): p. 218-24.

33. Dreyfuss, D., et al., *High inflation pressure pulmonary edema. Respective effects of high airway pressure, high tidal volume, and positive end-expiratory pressure.* Am Rev Respir Dis, 1988. **137**(5): p. 1159-64.
34. Uhlig, S., *Ventilation-induced lung injury and mechanotransduction: stretching it too far?* Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2002. **282**(5): p. L892-6.
35. Slutsky, A.S., *Lung injury caused by mechanical ventilation.* Chest, 1999. **116**(1 Suppl): p. 9S-15S.
36. 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.
37. Weinacker, A.B. and L.T. Vaszar, *Acute respiratory distress syndrome: physiology and new management strategies.* Annu Rev Med, 2001. **52**: p. 221-37.
38. Gattinoni, L., et al., *Pressure-volume curve of total respiratory system in acute respiratory failure. Computed tomographic scan study.* Am Rev Respir Dis, 1987. **136**(3): p. 730-6.
39. Gattinoni, L., P. Caironi, and E. Carlesso, *How to ventilate patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome.* Curr Opin Crit Care, 2005. **11**(1): p. 69-76.
40. 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.
41. Rouby, J.J., et al., *Histologic aspects of pulmonary barotrauma in critically ill patients with acute respiratory failure.* Intensive Care Med, 1993. **19**(7): p. 383-9.
42. Gattinoni, L. and A. Pesenti, *The concept of "baby lung".* Intensive Care Med, 2005. **31**(6): p. 776-84.
43. *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.
44. Gattinoni, L., et al., *Regional effects and mechanism of positive end-expiratory pressure in early adult respiratory distress syndrome.* JAMA, 1993. **269**(16): p. 2122-7.
45. 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.
46. Dambrosio, M., et al., *Effects of positive end-expiratory pressure and different tidal volumes on alveolar recruitment and hyperinflation.* Anesthesiology, 1997. **87**(3): p. 495-503.
47. 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.

48. Wyszogrodski, I., et al., *Surfactant inactivation by hyperventilation: conservation by end-expiratory pressure*. J Appl Physiol, 1975. **38**(3): p. 461-6.
49. Faridy, E.E., *Effect of ventilation on movement of surfactant in airways*. Respir Physiol, 1976. **27**(3): p. 323-34.
50. Eisner, M.D., et al., *Airway pressures and early barotrauma in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome*. Am J Respir Crit Care Med, 2002. **165**(7): p. 978-82.
51. Pinsky, M.R., *The hemodynamic consequences of mechanical ventilation: an evolving story*. Intensive Care Med, 1997. **23**(5): p. 493-503.
52. 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.
53. Bein, T., et al., *Lung recruitment maneuver in patients with cerebral injury: effects on intracranial pressure and cerebral metabolism*. Intensive Care Med, 2002. **28**(5): p. 554-8.
54. Piacentini, E., et al., *Clinical review: the implications of experimental and clinical studies of recruitment maneuvers in acute lung injury*. Crit Care, 2004. **8**(2): p. 115-21.
55. Carvalho, C.R., et al., *Temporal hemodynamic effects of permissive hypercapnia associated with ideal PEEP in ARDS*. Am J Respir Crit Care Med, 1997. **156**(5): p. 1458-66.
56. Kregenow, D.A., et al., *Hypercapnic acidosis and mortality in acute lung injury*. Crit Care Med, 2006. **34**(1): p. 1-7.
57. Laffey, J.G., et al., *Effects of therapeutic hypercapnia on mesenteric ischemia-reperfusion injury*. Am J Respir Crit Care Med, 2003. **168**(11): p. 1383-90.
58. O'Croinin, D., et al., *Bench-to-bedside review: Permissive hypercapnia*. Crit Care, 2005. **9**(1): p. 51-9.
59. Morris, A.H., et al., *Randomized clinical trial of pressure-controlled inverse ratio ventilation and extracorporeal CO<sub>2</sub> removal for adult respiratory distress syndrome*. Am J Respir Crit Care Med, 1994. **149**(2 Pt 1): p. 295-305.
60. Peek, G.J., et al., *Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial*. Lancet, 2009. **374**(9698): p. 1351-63.
61. Muellenbach, R.M., et al., *Combining "open-lung" ventilation and arteriovenous extracorporeal lung assist: influence of different tidal volumes on gas exchange in experimental lung failure*. Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research, 2009. **15**(8): p. BR213-20.
62. Brederlau, J., et al., *Combination of arteriovenous extracorporeal lung assist and high-frequency oscillatory ventilation in a porcine model of lavage-induced acute lung injury: a randomized controlled trial*. The Journal of trauma, 2007. **62**(2): p. 336-46; discussion 345-6.

63. Muellenbach, R.M., et al., *Arteriovenous extracorporeal lung assist allows for maximization of oscillatory frequencies: a large-animal model of respiratory distress*. BMC Anesthesiol, 2008. **8**: p. 7.
64. Bein, T., et al., [*Extracorporeal lung assist*]. Dtsch Med Wochenschr, 2007. **132**(10): p. 488-91.
65. 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.
66. Bein, T., et al., *Acute effects of continuous rotational therapy on ventilation-perfusion inequality in lung injury*. Intensive Care Med, 1998. **24**(2): p. 132-7.
67. Brederlau, J., et al., *High frequency oscillatory ventilation and prone positioning in a porcine model of lavage-induced acute lung injury*. BMC Anesthesiol, 2006. **6**: p. 4.
68. Courtney, S.E., et al., *High-frequency oscillatory ventilation versus conventional mechanical ventilation for very-low-birth-weight infants*. N Engl J Med, 2002. **347**(9): p. 643-52.
69. Slutsky, A.S. and J.M. Drazen, *Ventilation with small tidal volumes*. N Engl J Med, 2002. **347**(9): p. 630-1.
70. Luecke, T., P. Herrmann, and M. Quintel, [*High frequency oscillatory ventilation as therapy for acute lung injury and ARDS*]. Anaesthesist, 2000. **49**(11): p. 972-80.
71. Chang, H.K., *Mechanisms of gas transport during ventilation by high-frequency oscillation*. J Appl Physiol, 1984. **56**(3): p. 553-63.
72. Stawicki, S.P., M. Goyal, and B. Sarani, *High-frequency oscillatory ventilation (HFOV) and airway pressure release ventilation (APRV): a practical guide*. J Intensive Care Med, 2009. **24**(4): p. 215-29.
73. Derdak, S., et al., *High-frequency oscillatory ventilation for acute respiratory distress syndrome in adults: a randomized, controlled trial*. Am J Respir Crit Care Med, 2002. **166**(6): p. 801-8.
74. Sedeek, K.A., et al., *Determinants of tidal volume during high-frequency oscillation*. Crit Care Med, 2003. **31**(1): p. 227-31.
75. David, M. and C. Werner, [*High-frequency oscillatory ventilation. Ventilation procedure for adults with acute lung failure*]. Anaesthesist, 2007. **56**(5): p. 485-90.
76. Imai, Y., et al., *Comparison of lung protection strategies using conventional and high-frequency oscillatory ventilation*. J Appl Physiol, 2001. **91**(4): p. 1836-44.
77. Downar, J. and S. Mehta, *Bench-to-bedside review: high-frequency oscillatory ventilation in adults with acute respiratory distress syndrome*. Crit Care, 2006. **10**(6): p. 240.
78. Muellenbach, R.M., et al., *High-frequency oscillatory ventilation reduces lung inflammation: a large-animal 24-h model of respiratory distress*. Intensive Care Med, 2007. **33**(8): p. 1423-33.
79. Hager, D.N., et al., *Tidal volume delivery during high-frequency oscillatory ventilation in adults with acute respiratory distress syndrome*. Crit Care Med, 2007. **35**(6): p. 1522-9.

80. 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.
81. Froese, A.B., *The incremental application of lung-protective high-frequency oscillatory ventilation*. Am J Respir Crit Care Med, 2002. **166**(6): p. 786-7.
82. Cheney, F.W., Jr. and W.E. Martin, *Effects of continuous positive-pressure ventilation on gas exchange in acute pulmonary edema*. J Appl Physiol, 1971. **30**(3): p. 378-81.
83. van Kaam, A.H., et al., *Positive pressure ventilation with the open lung concept optimizes gas exchange and reduces ventilator-induced lung injury in newborn piglets*. Pediatr Res, 2003. **53**(2): p. 245-53.
84. McCulloch, P.R., P.G. Forkert, and A.B. Froese, *Lung volume maintenance prevents lung injury during high frequency oscillatory ventilation in surfactant-deficient rabbits*. Am Rev Respir Dis, 1988. **137**(5): p. 1185-92.
85. *High-frequency oscillatory ventilation compared with conventional mechanical ventilation in the treatment of respiratory failure in preterm infants. The HIFI Study Group*. N Engl J Med, 1989. **320**(2): p. 88-93.
86. Rimensberger, P.C., et al., *Lung recruitment and lung volume maintenance: a strategy for improving oxygenation and preventing lung injury during both conventional mechanical ventilation and high-frequency oscillation*. Intensive Care Med, 2000. **26**(6): p. 745-55.
87. Ritacca, F.V. and T.E. Stewart, *Clinical review: high-frequency oscillatory ventilation in adults--a review of the literature and practical applications*. Crit Care, 2003. **7**(5): p. 385-90.
88. Fessler, H.E., et al., *A protocol for high-frequency oscillatory ventilation in adults: results from a roundtable discussion*. Crit Care Med, 2007. **35**(7): p. 1649-54.
89. Fessler, H.E., D.N. Hager, and R.G. Brower, *Feasibility of very high-frequency ventilation in adults with acute respiratory distress syndrome*. Crit Care Med, 2008. **36**(4): p. 1043-8.
90. Broccard, A.F., et al., *Protective effects of hypercapnic acidosis on ventilator-induced lung injury*. Am J Respir Crit Care Med, 2001. **164**(5): p. 802-6.
91. Kavanagh, B., *Normocapnia vs hypercapnia*. Minerva Anesthesiol, 2002. **68**(5): p. 346-50.
92. Yoder, B.A., et al., *High-frequency oscillatory ventilation: effects on lung function, mechanics, and airway cytokines in the immature baboon model for neonatal chronic lung disease*. Am J Respir Crit Care Med, 2000. **162**(5): p. 1867-76.
93. Meyer, J., et al., *Protective strategies of high-frequency oscillatory ventilation in a rabbit model*. Pediatr Res, 2006. **60**(4): p. 401-6.
94. Caramez, M.P., et al., *A comparison of methods to identify open-lung PEEP*. Intensive Care Med, 2009. **35**(4): p. 740-7.
95. Gattinoni, L., et al., *Positive end-expiratory pressure*. Curr Opin Crit Care. **16**(1): p. 39-44.

96. Luecke, T., et al., *Oleic acid vs saline solution lung lavage-induced acute lung injury: effects on lung morphology, pressure-volume relationships, and response to positive end-expiratory pressure*. Chest, 2006. **130**(2): p. 392-401.
97. 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.
98. Wang, H.M., M. Bodenstein, 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.
99. 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.



## Danksagung

---

Zunächst vielen Dank an Professor Dr. N. Roewer für die Ermöglichung dieses Versuches.

Mein besonderer Dank gilt Priv.-Doz. Dr. Ralf Muellenbach für die Vergabe dieser Doktorarbeit, seine stetige Unterstützung und die guten Arbeitsbedingungen. Dr. Bernd Zollhöfer und Dr. Amélie Johannes möchte ich für die engagierte Betreuung dieses Projektes danken, für die vielen wertvollen Ratschläge und die freundliche und herzliche Arbeitsatmosphäre.

Ich danke dem Team im Zentrum für experimentelle molekulare Medizin (ZEMM) in Würzburg, insbesondere Herrn Peter Heuler, für die tatkräftige Unterstützung bei den Versuchen.

Ein herzliches Dankeschön an Priv.-Doz. Dr. Nicolas Schlegel für die Hilfe bei der histologischen Auswertung.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei den Personen in meinem privaten Umfeld, insbesondere bei meiner Familie, für den immerwährenden Rückhalt, die Unterstützung und die positiven Ermutigungen bedanken.

# Curriculum Vitae

---

## Persönliche Daten

Geburtsdatum 01. Oktober 1985  
Geburtsort Heidelberg  
Staatsangehörigkeit deutsch

## Ausbildung

09/96 – 07/05 Gymnasium  
07/05 Abitur  
10/05 – 11/11 **Studium der Humanmedizin** an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg  
08/07 **Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung**  
seit 12/08 **Experimentelle Doktorarbeit** an der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie der Universität Würzburg (Prof. Dr. N. Roewer)  
08/10 – 07/11 **Praktisches Jahr**  
Chirurgie  
Innere Medizin  
Neurologie  
10/11 **Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung**  
11/11 **Approbation**

## Publikationen

Abstracts:

1. A. Johannes, B. Zollhoefer, U. Eujen, M. Kredel, P. Kranke, N. Roewer, J. Brederlau, R. M. Muellenbach.  
**Einfluss der Oszillationsfrequenz auf den intratrachealen Druck unter Hochfrequenz-Oszillation-Ventilation: eine tierexperimentelle Untersuchung.**  
Anästh Intensivmed 2010;51:S136 PO-1.8.4
2. B. Zollhoefer, A. Johannes, M. Kredel, U. Eujen, S. Rauch, J. Küstermann, P. Kranke, N. Roewer, R. M. Muellenbach.  
**Maximierung der Oszillationsfrequenzen unter Hochfrequenz-Oszillations-Ventilation im 24 Std. Großtier ARDS-Modell.**  
Anästh Intensivmed 2010;51:S137 PO-1.8.5