

**Pulmonale Pharmaka-Applikation mittels Flüssigkeitsbeatmung  
am ARDS-Modell des Kaninchens**

INAUGURAL - DISSERTATION  
zur Erlangung des Grades eines  
Dr. med. vet.  
beim Fachbereich Veterinärmedizin  
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Silke Gärtner

Institut für Veterinär – Physiologie  
der Justus-Liebig-Universität Gießen  
Betreuer: Prof. Dr. Diener

und Institut für Anästhesiologie  
der Fakultät für Klinische Medizin Mannheim der Universität Heidelberg  
Betreuer: Prof. Dr. Quintel

**Pulmonale Pharmaka-Applikation mittels Flüssigkeitsbeatmung  
am ARDS-Modell des Kaninchens**

INAUGURAL - DISSERTATION  
zur Erlangung des Grades eines  
Dr. med. vet.  
beim Fachbereich Veterinärmedizin  
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Eingereicht von  
Silke Gärtner  
Tierärztin aus Bensheim

Gießen 2004

Mit Genehmigung des Fachbereichs Veterinärmedizin  
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Dekan: Prof. Dr. Dr. h.c. Hoffmann

Gutachter: Prof. Dr. Diener

Prof. Dr. Quintel

Tag der Disputation: 21. April 2004

## **Erklärung**

Ich erkläre:

Ich habe die vorgelegte Dissertation selbständig und ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.

---

## **Inhaltsverzeichnis**

<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	8
<b>1. Einleitung</b>	10
1.1 Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)	10
1.1.1 Definition und Beschreibung von ARDS	10
1.1.2 Pathogenese und Pathologisch – Anatomische Befunde	11
1.1.2.1 Pathogenese	11
1.1.2.2 Pathologisch – Anatomische Veränderungen	12
1.1.3 Epidemiologie	13
1.1.3.1 Risikofaktoren und Ursachen	13
1.1.3.2 Inzidenz und Mortalität	13
1.1.4 Schädigungsmodelle	14
1.1.5 Therapieansätze	14
1.1.5.1 Respiratortherapie-Ansätze und Ventilator Induced Lung Injury	15
1.1.5.2 PEEP und andere Therapiemaßnahmen	16
1.1.5.3 Pharmakologische Therapieansätze	16
1.1.5.3.1 Antiinflammatorische Therapieansätze	16
1.1.5.3.2 Vasodilatoren	17
1.2 Flüssigkeitsbeatmung	18
1.2.1 Eigenschaften der Perfluorcarbone	18
1.2.2 Entwicklung der Flüssigkeitsbeatmung	19
1.2.3 Anwendungsformen der Flüssigkeitsbeatmung (Liquid Ventilation, LV)	19
1.2.3.1 Partielle Flüssigkeitsbeatmung	19
1.2.3.2 Totale Flüssigkeitsbeatmung	20
1.2.4 Neuere Tierexperimentelle Untersuchungen	20
1.2.5 Anwendung der Liquid Ventilation am Menschen	21
1.2.6 Wirkung der Perfluorcarbone bei der Flüssigkeitsbeatmung	22
1.2.7 Pulmonale Pharmaka-Applikation mittels Perfluorcarbon	23
1.3 Ziel der Studie	24
<b>2. Material und Methode</b>	25
2.1 Allgemeiner Versuchsaufbau	25
2.1.1 Versuchstiere	25
2.1.2 Versuchsgruppen	25

---

2.1.3 Allgemeine Versuchsdurchführung	25
2.2 Versuchsablauf	26
2.2.1 Narkose, - Aufrechterhaltung und Präparation	26
2.2.2 Beatmung und Versuchsabschnitt Konventionelle Gasbeatmung	27
2.2.3 Induktion der Lungenschädigung mittels Lavage	27
2.2.4 Pulmonale Administration der Medikamente	28
2.2.5 Partielle Flüssigkeitsbeatmung	28
2.2.6 Totale Flüssigkeitsbeatmung	29
2.2.7 Partielle Flüssigkeitsbeatmung Teil 2 und Euthanasie	30
2.3 Meßdaten	31
2.3.1 Hämodynamische Parameter und Trachealdruck	31
2.3.2 Arterielle Blutgasanalyse	31
2.3.3 Beatmungsparameter	31
2.4 Statistische Auswertung der Meßdaten	32
2.5 Morphometrische Untersuchungen	33
2.5.1 Lungenpräparation und Perfusionsfixation	33
2.5.2 Herstellen der histologischen Schnitte	33
2.5.3 Digitalisierung der histologischen Schnitte	33
2.5.4 Mikroskopische Auswertung der histologischen Schnitte	33
2.5.5 Statistische Auswertung der Histologie	34
2.6 Übersicht über den Versuchsablauf	35
<b>3. Ergebnisse</b>	<b>36</b>
3.1 Hämodynamik	37
3.1.1 Herzfrequenz	37
3.1.2 Mittlerer Arterieller Druck	39
3.1.3 Zentralvenöser Druck	41
3.2 Arterielle Blutgasanalyse	43
3.2.1 Arterieller Sauerstoffpartialdruck (PaO <sub>2</sub> )	43
3.2.2 Arterieller Kohlendioxidpartialdruck (PaCO <sub>2</sub> )	45
3.2.3 pH – Wert	47
3.2.4 Standard Bicarbonat (HCO <sub>3</sub> )	49
3.2.5 Standard Base Excess (sBE)	51
3.3 Trachealdruck	53
3.3.1 Inspiratorischer Trachealdruck (Ptrach insp.)	53
3.3.2 Expiratorischer Trachealdruck (Ptrach exp.)	55
3.4 Statische Compliance (Cstat.)	57
3.5 Histologische Parameter	59
3.5.1 Alveolenfläche	59

---

3.5.2 Alveoläre Septendicke	61
<b>4. Diskussion</b>	<b>63</b>
4.1 Lungenschädigungsmodell	63
4.2 Perfusionsfixation	64
4.3 Pulmonale Pharmaka Applikation mittels Perfluorcarbon	65
4.4 Effekte der Flüssigkeitsbeatmung	65
4.4.1 PLV Effekte	65
4.4.2 TLV Effekte	66
4.5 Pharmakaverteilung mittels Flüssigkeitsbeatmung	67
4.6 Diskussion der eigenen Ergebnisse	69
4.6.1 Diskussion der Ergebnisse der MP – Gruppe	69
4.6.1.1 Methylprednisolon	69
4.6.1.2 Dosierung	70
4.6.1.3 Hämodynamik	71
4.6.1.3.1 Herzfrequenz	71
4.6.1.3.2 Mittlerer Arterieller Blutdruck	72
4.6.1.4 Arterielle Blutgasanalyse	72
4.6.1.4.1 Arterieller Sauerstoffpartialdruck	72
4.6.1.5 Trachealdruck und Compliance	73
4.6.1.6 Histologische Parameter	74
4.6.1.6.1 Alveolenfläche	74
4.6.1.6.2 Alveoläre Septendicke	74
4.6.2 Diskussion der Ergebnisse der ILO-Gruppe	75
4.6.2.1 Iloprost	75
4.6.2.2 Dosierung	77
4.6.2.3 Hämodynamik	77
4.6.2.3.1 Herzfrequenz	77
4.6.2.3.2 Mittlerer Arterieller Druck	78
4.6.2.3.3 Zentralvenöser Druck	79
4.6.2.4 Arterielle Blutgasanalyse	79
4.6.2.4.1 Arterieller Sauerstoffpartialdruck	79
4.6.2.4.2 Arterieller Kohlendioxidpartialdruck und pH-Wert	80
4.6.2.5 Trachealdruck und Compliance	80
4.6.2.6 Histologische Parameter	81
4.6.2.6.1 Alveolenfläche	81
4.6.2.6.2 Alveoläre Septendicke	81

---

<b>5. Zusammenfassung</b>	82
<b>6. Summary</b>	83
<b>7. Literaturverzeichnis</b>	84
<b>8. Danksagung</b>	99

### Abkürzungsverzeichnis

ALI / ali	Acute Lung Injury
ALS	Akute Lungenschädigung
ALS-Gruppe	Versuchsgruppe mit akuter Lungenschädigung ohne Pharmaka- Applikation
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
art.	arteriell,e,r
C stat.	statische Compliance
EKG	Elektrokardiogramm
EP-Rezeptor	Prostaglandin E - Rezeptor
FiO <sub>2</sub>	Inspiratorische Sauerstofffraktion
gMW	geometrischer Mittelwert
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	Standard Bicarbonat
Hf	Herzfrequenz
ILO	Iloprost
ILO-Gruppe	Versuchsgruppe mit Lungenschädigung und Behandlung mit Iloprost
IP-Rezeptor	Prostaglandin I - Rezeptor
iNO	inhalativ applizierter,s Stickstoffmonoxid
LIS	Lung Injury Score
LV	Liquid Ventilation
MAP	Mean Arterial Pressure
MP	Methylprednisolon
MP-Gruppe	Versuchsgruppe mit Lungenschädigung und Behandlung mit Methylprednisolon
MW	Mittelwert
Ohne-Gruppe	Versuchsgruppe ohne Lungenschädigung und ohne Pharmaka- Applikation
NAECC	North American European Consensus Conference
PAD	Pulmonary Administration of Drugs
PaCO <sub>2</sub>	arterieller Kohlendioxidpartialdruck
PaO <sub>2</sub>	arterieller Sauerstoffpartialdruck
PEEP	Positiver Endexpiratorischer Druck
PFC	Perfluorcarbon,e
PGI <sub>2</sub>	Prostacyclin
PLV	Partial Liquid Ventilation
Ptrach exp.	expiratorischer Trachealdruck
Ptrach insp.	inspiratorischer Trachealdruck

---

RDS	Respiratory Distress Syndrome
sBE	standard Base Excess
SF	Streufaktor
STW	Standardabweichung
TLV	Total Liquid Ventilation
VILI	Ventilator Induced Lung Injury
V <sub>t</sub>	Tidalvolumen
ZVD	Zentralvenöser Druck

## **1. Einleitung**

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

#### **1.1.1 Definition und Beschreibung von ARDS**

Das Acute Respiratory Distress Syndrome wurde 1967 erstmalig von Ashbaugh et al. bei zwölf Patienten als klinisches Syndrom beschrieben (Ashbaugh et al. 1967). Hierbei zeigten alle Patienten Tachypnoe, therapieresistente Hypoxämie, herabgesetzte Lungencompliance und radiologisch bilaterale, diffuse alveoläre Infiltrate. Histologisch wurden hyaline Membranen in den Alveolen, Atelektasen und intraalveoläre Blutungen gefunden. Der Beginn der klinischen Symptome war akut, wobei die bereits bestehende Vorerkrankung variierte. Als therapeutisches Hilfsmittel setzte Ashbaugh die maschinelle Beatmung mit Positivem Endexpiratorischem Druck (PEEP) zur Bekämpfung der Atelektasen und Hypoxämie sowie Corticosteroide für Patienten mit Fettembolie und viraler Pneumonie als Grunderkrankung ein. Der in der Erstbeschreibung von Ashbaugh et al. verwendete Begriff „Acute Respiratory Distress Syndrome“ wurde später in „Adult Respiratory Distress Syndrome“ umgewandelt (Petty u. Ashbaugh 1971).

Die unspezifische Beschreibung des Krankheitsbildes von Ashbaugh, bei dem genau definierte Parameter zur Erfassung eines ARDS fehlten, führte dazu, daß unterschiedliche Kriterien für die Definition eines ARDS in der Klinik, der Forschung und Studien verwendet wurden. 1988 wurde von Murray et al. eine erweiterte Definition beschrieben, die den Grad der Lungenschädigung ermitteln sollte (Murray et al. 1988). Hierbei wurde zwischen akutem und chronischem Verlauf des Syndroms sowie dem Schweregrad der Lungenschädigung unterschieden. Dafür entwickelte die Arbeitsgruppe einen Index zur Einschätzung der Schwere der Lungenschädigung, den sogenannten lung injury score (LIS) nach Murray. Dieser wird aus der Bewertung von Thoraxaufnahme, Hypoxämiegrad (Quotient aus arteriellem Sauerstoffpartialdruck und inspiratorischer Sauerstofffraktion  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ), Höhe des PEEP und respiratorischer Systemcompliance erhoben. Desweiteren wurde versucht, die Ursache oder Risikofaktoren für die Entwicklung der akuten Lungenschädigung festzustellen.

1994 wurde von der North American-European Consensus Conference (NAECC) eine weitere Definition herausgegeben (Bernard et al. 1994). Hierbei wurde zwischen Acute Lung Injury (ALI) und der gravierenderen Form, dem Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) unterschieden. Als Kriterien dienten der akute Beginn, bilaterale Infiltrate auf der frontalen Thoraxaufnahme, ein pulmonaler Arterienverschlußdruck von  $\leq 18$  mmHg bzw. kein klinischer Hinweis auf linksatriale Hypertension sowie der Grad der Oxygenierung. Bei der Definition des ALI beträgt die Oxygenierung unabhängig vom PEEP-Niveau  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$  mmHg, während das ARDS bei ansonsten gleichen Kriterien durch  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$  mmHg, unabhängig vom PEEP-Niveau, definiert ist. Die NAECC-Definition sollte eine

---

standardisierte Terminologie, eine Hilfe für die Früherkennung von ARDS sowie eine Basis für die Auswertung und den Vergleich neuer Therapieformen für das ARDS darstellen. 1998 wurden in einer zweiten American-European Consensus Conference die festgelegten Kriterien bekräftigt (Artigas et al. 1998). Im deutschen Sprachraum wird für ALI häufig der Begriff akute Lungenschädigung und für ARDS der Begriff akutes Lungenversagen verwendet, da diese Bezeichnungen aber nicht von allen deutschsprachigen Autoren durchgehend verwendet werden und keine entsprechenden Definitionen vorliegen, wird im hier vorliegenden Text stets die Bezeichnung ALI/ARDS nach der NAECC-Definition angewendet.

### 1.1.2 Pathogenese und Pathologisch – Anatomische Befunde

#### 1.1.2.1 Pathogenese

Obwohl der Entstehung des ARDS vielfältige Ursachen zugrunde liegen können, verläuft die sich an die Noxe anschließende Reaktion der Lunge stets gleichförmig, so daß sich pathologisch und histologisch stets die selben Veränderungen finden lassen. Das ARDS kann somit pathogenetisch als stets gleich ablaufende Endstrecke verschiedener ätiologischer Faktoren betrachtet werden (Petty u. Ashbaugh 1971; Petty u. Fowler 1982).

Eine zentrale Position für die Entstehung des ARDS stellen die massiven entzündlichen Veränderungen in der Lunge dar, die durch ein weitverzweigtes System von Mediatoren ausgelöst werden. Bei den Mediatoren, die die Inflammation perpetuieren, spielen insbesondere Arachidonsäurederivate, wie Prostaglandine und Leukotriene, Faktoren des Gerinnungs- und Komplementsystems, Histamin und Zytokine wie Interleukine und Tumor Nekrose Faktor eine Rolle. Vor allem die Präsenz von Interleukin 1 $\beta$ , Interleukin 6, Interleukin 8, TNF $\alpha$ , Matrix-Metalloproteinasen sind in der bronchoalveolären Lavageflüssigkeit von ARDS Patienten erhöht (Pugin et al. 1999). Eine wichtige Rolle bei der Entwicklung der Lungenschädigung spielen auch die neutrophilen Granulozyten, deren Anzahl sich mit dem Andauern des entzündlichen Prozesses ständig erhöht (Chollet-Martin et al. 1996). Einerseits werden sie durch Komplementfaktoren und Zytokine rekrutiert und aktiviert, andererseits unterhalten sie selbst die inflammatorischen Vorgänge durch die Sezernierung von humoralen und zellulären Substanzen (Bellingan 2000).

Die Wirkung der Mediatoren bedingt eine Schädigung der alveolokapillären Membranen, hieraus resultiert eine Permeabilitätserhöhung der alveolär-kapillären Barriere. Der Grad der Schädigung kann hierbei für die Prognose verwendet werden (Ware u. Matthay 2000; Ware u. Matthay 2001). Durch die Permeabilitätserhöhung kann proteinreiche Flüssigkeit in die Alveolen und auch in das Interstitium eindringen, es bildet sich ein pulmonales Niederdrucködem aus. Charakteristisch für das ARDS ist dabei, daß es sich hierbei um ein nicht kardiogen-induziertes Ödem handelt. Die Ödemflüssigkeit enthält vor allem Fibrin,

---

Erythrozyten, Leukozyten, hyaline Membranen und andere Proteine. Das proteinreiche Exsudat führt zusammen mit den Produkten von aktivierten Neutrophilen zu einer Dysfunktion des Surfactants (Baker et al. 1999). Die inflammatorischen Prozesse führen zur Schädigung und zum Verlust von Pneumozyten des Typs II, die Surfactant bilden, so daß daraus ein Herabsinken der Surfactantproduktion resultiert. Durch den Surfactantmangel erhöht sich die Oberflächenspannung in den Alveolen; Alveolen kollabieren, es bilden sich Atelektasen aus. Bei weiter bestehender Perfusion entsteht somit eine Ventilations-Perfusions-Störung, die in einer Erhöhung des pulmonalen Rechts-Links-Shunts mündet. Desweiteren sinkt die Compliance herab, der alveoläre Totraum hingegen nimmt zu, denn es gibt auch Areale, die zwar belüftet werden, aber aufgrund einer pulmonalen Hypertension nicht mehr ausreichend perfundiert werden. Die pulmonale Hypertension tritt u.a. durch lokale Thrombenbildung in den Gefäßen, hypoxische Vasokonstriktion und die Einwirkung verschiedener Mediatoren, wie beispielsweise Endothelin und Thromboxan auf (Weinacker u. Vaszar 2001; Zapol u. Jones 1987). Die Entstehung der pulmonalen Hypertension ist ein Charakteristikum des ARDS, dessen Ursachen noch nicht restlos erklärt werden können.

Das Verteilungsmuster der Schädigung beim ARDS/ALI innerhalb der Lunge ist sehr inhomogen. Aufgrund von computertomographischen Darstellungen von Lungen teilte Gattioni die geschädigte Lunge in drei Bezirke ein, wobei er gesunde Lungenbezirke, Lungenbereiche, die für den Gasaustausch noch rekrutierbar sind, und Lungenareale, in denen kein Gasaustausch mehr stattfindet, unterscheidet (Gattinoni et al. 1994). In dem letztgenannten Kompartiment herrschen starke inflammatorische Prozesse vor; die Alveolen sind mit Exsudat gefüllt und es liegen Atelektasen vor, so daß nur sehr wenig Lungenvolumen rekrutiert werden kann.

#### 1.1.2.2 Pathologisch – Anatomische Veränderungen

Pathologisch-anatomisch lassen sich drei aufeinanderfolgende und sich überlappende Stadien der akuten Lungenschädigung und zwar die exsudative, die proliferative und daran anschließend die fibrotische Phase differenzieren (Bellingan 2002). Makroskopisch stellt sich die Lunge in der exsudativen Phase schwer und dunkelrot dar. Das erhöhte Gewicht ist durch eine Erhöhung des Blutgehaltes sowie eine Zunahme des extraalveolären Lungenwassers bedingt. Die Konsistenz ist leberartig. Mikroskopisch sind hyaline Membranen, proteinreiches Exsudat, Mikrothromben und Epithelschäden sowie in geringerem Ausmaß auch Endothelschäden zu erkennen. Charakteristisch ist der Befund der sogenannten diffusen alveolären Schädigung (Katzenstein et al. 1976). Ein zeitabhängiger Anstieg der neutrophilen Leukozyten ist in Kapillaren, Interstitium und schließlich auch in den Alveolen zu finden. Die exsudative Phase dauert circa eine Woche ab dem ersten Auftreten der Symptome an.

Daran schließt sich die proliferative Phase in der zweiten Woche an, die durch die Organisation des Exsudats sowie gesteigerte Fibroblastenaktivität gekennzeichnet ist. Auch Alveolar Typ II Zellen proliferieren, der Organismus versucht die erhöhte Permeabilität der

Zellbarrieren des Endothels bzw. Epithels wieder zu reparieren. Laut Marshall et al. tritt die Fibroproliferation bereits im Frühstadium des ARDS auf; sie ist durch das Auftreten von Fibroblasten - Wachstumsfaktoraktivität charakterisiert und hat einen Einfluß auf die Überlebensrate (Marshall et al. 2000). In der dritten Phase, der fibrotischen Phase, erfolgt die Kollagenisierung der Lunge, es kommt zur Lungensteife. Makroskopisch ist die Lunge hier derb, grauweiß und weist einen hohen Bindegewebsanteil auf (Bachofen et al. 1980; Bachofen u. Weibel 1982).

### 1.1.3 Epidemiologie

#### 1.1.3.1 Risikofaktoren und Ursachen

Der Entstehung einer akuten Lungenschädigung können pulmonale als auch extrapulmonale Erkrankungen vorausgehen. Als lungenspezifische prädisponierende Faktoren gelten Aspiration von Mageninhalt, Pneumonien, Rauchgasvergiftung, Lungenkontusion sowie Beinahe-Ertrinken. Vor allem Magensaftaspiration und Pneumonien werden häufig als Ausgangserkrankung für ein ALI/ARDS pulmonalen Ursprungs gesehen (Arroliga et al. 2002). Als indirekte Ereignisse kommen vor allem Polytrauma, Sepsis, mehrfache Bluttransfusionen, akute Pankreatitis und Verbrennungen vor (Bernard et al. 1994; Hudson et al. 1995). Die Sepsis ist hierbei mit dem höchsten Risiko assoziiert, eine akute Lungenschädigung auszulösen, es liegt bei ca. 40 % (Fowler et al. 1983). Allerdings kann auch jede andere schwerwiegende Erkrankung ein Auslöser für die Entwicklung einer akuten Lungenschädigung sein. Die Anwesenheit von mehreren Prädispositionen sowie von sekundären Faktoren wie chronischem Alkoholismus oder chronischen Lungenerkrankungen erhöhen das Erkrankungsrisiko (Hudson et al. 1995).

#### 1.1.3.2 Inzidenz und Mortalität

Aufgrund unterschiedlicher Definitionen von ARDS und dem Zugrundelegen verschiedener Kriterien ist es schwierig, die Inzidenz exakt festzulegen und auch verschiedene Studien zu vergleichen. So müssen die Erhebungen vor Einführung der NAEECC-Definition 1994 von den späteren unterschieden werden. 1972 schätzte das National Heart and Lung Institute die Inzidenz auf 75 Fälle/100 000 Einwohner/Jahr (NHI 1972), während eine Studie aus Berlin eine Inzidenz zwischen 3,0 und 17,1 Fällen/100 000 Einwohner/Jahr angibt (Lewandowski et al. 1995). In einer Studie aus Schweden, Dänemark und Island, die 1999 veröffentlicht wurde und in der die Patienten nach den Kriterien der NAEECC eingestuft wurden, wurde eine Inzidenz von 17,9 für ALI und für ARDS von 13,5 Fällen /100 000 Einwohner /Jahr festgestellt (Luhr et al. 1999). Eine Studie aus Ohio, USA, bei der ebenfalls die NAEECC-Kriterien verwendet wurden, gab 2002 eine Gesamtinzidenz für ALI/ARDS von 15,3 Fällen /100 000 Einwohner /Jahr an (Arroliga et al. 2002).

Die Mortalität beim ARDS wird in neuerer Zeit mit einer Rate von 50 bis 60 % angegeben (Kollef u. Schuster 1995; Roupie et al. 1999). In einer Vergleichsstudie mit einer sogenannten historischen Gruppe von 1978–1981 und einer Gruppe von 1993–1996 sank die Mortalitätsrate von 64% auf 32 % ab. Dieser Abfall betraf allerdings nur Patienten, deren ARDS einen pulmonalen Ursprung hatte (Jardin et al. 1999). Auch nach Milberg et al. scheint sich eine Verbesserung der Überlebensrate abzuzeichnen (Milberg et al. 1995). Die 90-Tage-Mortalität in der o.g. schwedischen Studie betrug für ALI-Patienten 42,2 und für ARDS-Patienten 41,2% ; die 28 Tage Mortalität in Ohio, USA 48,5 % (Arroliga et al. 2002; Luhr et al. 1999). Sicher ist, dass die Letalität mit der Anzahl der involvierten Organe als auch mit zunehmendem Patientenalter steigt (Suchyta et al. 1997). Der Großteil der Betroffenen verstirbt nicht aufgrund der respiratorischen Erkrankung, sondern an Multiorganversagen, häufig ausgelöst durch septischen Schock (Bell et al. 1983; Montgomery et al. 1985).

#### 1.1.4 Schädigungsmodelle

Um tierexperimentelle Studien für die ARDS-Forschung durchführen zu können, wurden verschiedene Schädigungsmodelle, die eine dem ARDS vergleichbare Lungenschädigung erzielen sollen, entwickelt. Dabei können grundsätzlich zwei Ansatzpunkte zur Etablierung einer Lungenschädigung verwendet werden. Einerseits kann eine direkte endobronchiale Schädigung der Lunge über saline Auswaschungen, Inhalation von Schadgasen, Instillation von Magensäure, Mekonium etc. durchgeführt werden. Andererseits kann eine systemische Applikation von pulmonalschädigenden Substanzen wie Ölsäure, Bleomycin u.a. angewendet werden. Desweiteren sind operative Verfahren, wie beispielsweise das Anlegen einer kongenitalen Zwerchfellhernie möglich. Zur Anwendung kommen vor allem das Ölsäure-Modell und das Kochsalzauswaschmodell. Beim Kochsalzauswaschverfahren, das erstmals von Lachmann et al. 1980 beschrieben wurde, wird die Lunge über repetitive bronchoalveoläre Lavagen mit körperwarmer, physiologischer Kochsalzlösung geschädigt (Lachmann et al. 1980). Hierbei kommt es zur Auswaschung des Surfactant. Dies bedingt ein Herabsinken der Compliance; desweiteren werden Atelektasen- und Ödembildung sowie alveolokapillären Schäden induziert. Dieses Modell erzeugt eine Schädigung der Lunge, die mit der Frühphase des ARDS vergleichbar ist. Ein Nachteil bei all diesen Modellen ist das Fehlen von standardisierten Verfahrensabläufen.

#### 1.1.5 Therapieansätze

Aufgrund der vielfältigen Entstehungsmechanismen und der Vielzahl der ablaufenden Entzündungskaskaden beim akuten schweren Lungenversagen, gibt es zur Zeit keine kausalen Therapiemöglichkeiten. Desweiteren sterben der Großteil der Patienten an einem Multiorganversagen, nur ca. 5 % der Patienten erliegen einem alleinigen Lungenversagen, so daß nicht nur die Lunge allein für ein therapeutisches Konzept betrachtet werden kann

(Cranshaw et al. 2002). Eine direkte Behandlung der Ursache des ALI ist nur in Einzelfällen, wie beispielsweise beim Vorliegen einer bakteriell bedingten Pneumonie, möglich.

In der Literatur lassen sich eine Vielzahl von therapeutischen Ansätzen für ARDS/ALI finden (Brower et al. 2001; Ware u. Matthay 2000). Das zeigt vielleicht auch, daß noch keine vollständig zufriedenstellende Therapie besteht. Auch die Veröffentlichungen von McIntyre et al. und Kopp et al., die versuchen, die unterschiedlichen therapeutischen Ansätze zu bewerten, zeigen diese Problematik. Beide Autoren versuchen, die verschiedenen Therapiestrategien mit Hilfe der sogenannten Evidence based medicine – Kriterien, die auf der Auswertung von prospektiven randomisierten Studien basieren, zu evaluieren. Dabei wird deutlich, daß viele Studien zu kleine Patientenzahlen aufweisen, keine Kontrollgruppen mit geführt wurden, unterschiedliche ALI/ARDS-Kriterien verwendet wurden, oder die Ergebnisse nicht reproduzierbar sind, etc. (Kopp et al. 2002; McIntyre et al. 2000)

#### 1.1.5.1 Respiratortherapie-Ansätze und Ventilator Induced Lung Injury

Um eine ausreichende arterielle Sauerstoffsättigung bei ALI/ARDS-Patienten zu erreichen und einen adäquaten Gasaustausch zu erhalten, wird die maschinelle Beatmung bei der akuten schweren Lungenschädigung als zentrale therapeutische Maßnahme eingesetzt. Als Standardtherapie galt dabei traditionell die volumenkontrollierte Beatmung, wobei Tidalvolumina von 10-15 ml/kg Körpermasse verwendet wurden. Durch die inhomogene Verteilung der herabgesetzten pulmonalen Compliance wurden hohe inspiratorische Drücke und eine hohe inspiratorische Sauerstoffkonzentration eingesetzt, um einen hohen Anteil von ventilerten Lungenarealen zu erzeugen (Cordingley u. Keogh 2002). Durch tierexperimentelle und humanmedizinische Studien wurde allerdings festgestellt, daß diese Beatmungsstrategie weitere Lungenschäden, das sogenannte Ventilator Induced Lung Injury (VILI) induzieren und perpetuieren kann, so daß ab Mitte der neunziger Jahre daran gearbeitet wurde lungenprotektive Beatmungsstrategien zu entwickeln (Dreyfuss u. Saumon 1998; Ranieri et al. 1999; Whitehead u. Slutsky 2002). Hierunter versteht man den Einsatz von kleinen Tidalvolumina und limitierten inspiratorischen Drücken. Hickling et al. zeigten, daß ARDS-Patienten, die mit kleinen Tidalvolumina beatmet wurden, bei Akzeptanz der permissiven Hyperkapnie eine bessere Überlebensrate als prädiagnostisch erhobene Vergleichsgruppen aufwiesen (Hickling et al. 1994). Bei der permissiven Hyperkapnie werden mittlere arterielle CO<sub>2</sub>-Partialdrücke von 70 mmHg und mehr toleriert. Auch andere Arbeitsgruppen versuchten in kontrollierten prospektiven Studien mit kleinen Tidalvolumina Erfolge zu erzielen (Amato et al. 1998; Brower et al. 1999). Der Durchbruch gelang aber erst der National Institute of Health ARDS-Network Group, die in einer randomisierten kontrollierten Multicenter-Studie an über 800 Patienten demonstrierte, daß die Mortalitätsrate in der Patientengruppe mit kleinem Tidalvolumen ( $V_t = 6\text{ml/kg}$ ) um 22 % niedriger lag als in der Kontrollgruppe mit einem Tidalvolumen von 12ml/kg (ARDSNetwork 2000). Im Unterschied zu früheren Studien wurde hier versucht, den PaCO<sub>2</sub> relativ nahe an die

physiologischen Werten anzupassen, was in der Erhöhung der Atemfrequenz sowie einer aggressiveren Anwendung von Bicarbonat-Infusionen resultierte.

#### 1.1.5.2. PEEP und andere Therapiemaßnahmen

Um kollabierte Alveolen wieder zu eröffnen, die funktionelle Residualkapazität zu erhöhen und eine Flüssigkeitsabwanderung in den interstitiellen Raum zu erzielen, wird in der Beatmungstherapie Positiver Endexpiratorischer Druck (PEEP) eingesetzt. Die Anwendung von PEEP kann eine Verbesserung der Oxygenierung erzielen; allerdings ist bis jetzt die optimale Höhe des PEEP noch nicht festgelegt. Ansteigende PaO<sub>2</sub> – Werte, die durch PEEP induziert werden, korrelieren dabei mit dem zusätzlich rekrutierten Volumen der Lunge (Ranieri et al. 1991). Als weitere therapeutische Maßnahmen werden die Lagerungstherapie, veränderte Atem-Zeitverhältnisse, sowie unterschiedliche Formen der Hochfrequenz-ventilation eingesetzt (Gattinoni et al. 2001; Krishnan u. Brower 2000). In einigen medizinischen Zentren wird auch die Extracorporale Membranoxygenierung (ECMO) angewendet. Hierbei wird Blut aus dem venösen System über ein Schlauchsystem und künstliche Lungen decarboxyliert und reoxidiert bevor es wieder in den Körper eingeleitet wird. Eine schwedische Gruppe konnte damit eine hohe Überlebensrate bei ARDS-Patienten erzielen (Linden et al. 2000).

#### 1.1.5.3 Pharmakologische Therapieansätze

Im Zentrum der pharmakologischen Therapieansätze bei der akuten schweren Lungenschädigung stehen die Reduktion der inflammatorischen Prozesse, Surfactantsubstitution und Senkung der pulmonalen Hypertonie. Um eine Exazerbation des Lungenödems zu vermeiden, wird eine negative Flüssigkeitsbilanzierung im Sinne einer kontrollierten Dehydratation angewendet (Humphrey et al. 1990). Eine verringerte Flüssigkeitsbilanz soll sich dabei positiv auf den extravaskulären Lungen-Wassergehalt sowie langfristig auf die Anzahl Ventilator-freier Tage und die Überlebensrate auswirken (Mitchell et al. 1992; Simmons et al. 1987).

##### 1.1.5.3.1 Antiinflammatorische Therapieansätze

Der Einsatz von Corticosteroiden bei der Therapie von ARDS ist nach wie vor ein kontrovers diskutiertes Thema (Jantz u. Sahn 1999). Bereits in den Achtzigern zeigten mehrere Studien, daß der kurzzeitige Einsatz von hochdosierten Corticosteroiden in der Frühphase des ARDS keinen positiven Einfluß auf den Krankheitsverlauf hat. Bei einigen Studien wurde sogar ein erhöhtes Infektionsrisiko sowie eine gesteigerte Mortalitätsrate festgestellt (Bernard et al. 1987; Bone et al. 1987; Luce et al. 1988). Allerdings haben verschiedene Fallstudien einen positiven Einfluß bei Verwenden von niedriger dosiertem Methylprednisolon in der fibroproliferativen Phase des ARDS gezeigt (Meduri et al. 1994; Meduri et al. 1998). Kuwabara et al. führen das Versagen von Methylprednisolon in der frühen Phase des ARDS im Tierversuch auf die fehlende Hemmung von Phospholipase A2-Aktivität und fehlende

Surfactant – Degradation zurück (Kuwabara et al. 2001). Weiteren Aufschluß wird eine zur Zeit noch andauernde Studie der ARDSnet Gruppe geben, die in einer vom National Institute of Health unterstützten randomisierten, kontrollierten Multicenter-Studie die Effektivität von Corticosteroiden für die fibroproliferative Phase des ARDS untersucht.

Andere Therapieansätze sind die Anwendung von Antioxidantien, wie N-Acetylcystein, der Versuch der Inhibition von Thromboxan A<sub>2</sub> und Leukotrienen durch Ketokonazol, die Anwendung von nichtsteroidalen Antiphlogistika wie Ibuprofen als auch immunmodulierende Strategien (ARDSNetwork 2000; Bernard et al. 1997; Bernard et al. 1997). Neuere Ansätze versuchen die antientzündliche Wirkung von Interleukin 10 als auch den Nutzen von rekombinanten humanen gerinnungshemmenden Proteinen, z.B. aktiviertem Protein C, zu erforschen (Bernard et al. 1999; Hite u. Morris 2001; Matthay et al. 2002; Welty-Wolf et al. 2001).

#### 1.1.5.3.2 Vasodilatoren

Eine Vielzahl von Studien beschreiben die Wirkung von inhalativ appliziertem Stickstoffmonoxid (iNO) zur Senkung der pulmonalen Hypertonie. NO führt zur Relaxation der glatten Muskelzellen und wird auch endogen von Endothelzellen produziert. In der Blutbahn wird NO durch die Bindung an Hämoglobin sofort inaktiviert. Die inhalative NO-Applikation führt beim ARDS zu einer selektiven Vasodilatation in den ventilierten Lungenbezirken. Hieraus resultiert eine verbesserte Oxygenierung sowie eine Reduktion des mittleren arteriellen Pulmonaldrucks und des Rechts-Links-Shuntes (Dellinger et al. 1998; Rossaint et al. 1993; Rossaint et al. 1995). Der Erfolg der iNO-Therapie wird allerdings begrenzt durch die atelektatischen Lungenbezirke, die eine Wirkung in nichtventilierten Gebieten und auch nachgeschalteten ventilierten Bezirken verhindern.

Ebenfalls zur Vasodilatation wird sowohl Prostacyclin (PGI<sub>2</sub>) als auch sein stabileres Derivat Iloprost inhalativ oder als intravenöse Infusion eingesetzt (Radermacher et al. 1990; van Heerden et al. 2000). Prostacyclin ist ein Arachidonsäuremetabolit, der die Adhäsion von Neutrophilen und die Plättchenaggregation verhindert. Es wirkt über einen Anstieg des zytoplasmatischen cyclischen Adenosin Monophosphats. Die Halbwertszeit beträgt nur 2-3 Minuten. Wird es intravenös gegeben, so verringert es zwar den pulmonalen Gefäßwiderstand, kann aber auch zu einer systemischen Hypotension führen. Vernebeltes PGI<sub>2</sub> kann aufgrund der äquivalenten Wirkung als Alternative zu iNO betrachtet werden (Walmrath et al. 1996; Zwissler et al. 1996). In neuerer Zeit gibt es auch Veröffentlichungen, in denen eine kombinierte Anwendung von iNO und intravenösen Prostacyclin bei ARDS-Patienten zur Anwendung kommt (Kuhlen et al. 1999). Einen völlig anderen Therapieansatz zur Behandlung der akuten schweren Lungenschädigung bietet die Anwendung von Perfluorcarbonen, die zur Flüssigkeitsbeatmung verwendet werden.

## 1.2 Flüssigkeitsbeatmung

### 1.2.1 Eigenschaften der Perfluorcarbone

Perfluorcarbone (PFC) sind einfach aufgebaute sehr stabile organische Verbindungen mit Alkanen als Grundgerüst, in denen die Wasserstoffatome durch Halogene, wie Fluor, Brom oder Jod ersetzt sind. Es sind klare, farb- und geruchlose Flüssigkeiten, die sich nicht mit Wasser mischen. Nur wenige Perfluorcarbone, wie z.B. Teflon liegen bei Raumtemperatur in fester Phase vor. Die spezifischen Eigenschaften der einzelnen Substanzen begründen sich auf der Länge der häufig unverzweigten Kohlen-Wasserstoff-Kette, also der Molekülgröße und –gewicht sowie der Art und Anzahl der halogenen Substituenten. Perfluorcarbone gelten als biologisch inert und werden nach derzeitigem Kenntnisstand im Organismus nicht metabolisiert (Hood u. Modell 2000). Bei intravenöser oder auch nach intraalveolärer Anwendung werden sie in zeitlicher Abhängigkeit vom spezifischen Dampfdruck und Molekulargewicht per Exhalation über die Lunge und zu einem kleinen Teil durch Evaporisation über die Haut eliminiert. Nur ein sehr geringer Anteil wird durch das retikuloendotheliale System von Milz, Leber, Nieren und Lunge aufgenommen und vorübergehend gespeichert, bis es, wie bereits beschrieben, eliminiert wird (Riess 1992). Eine herausragende Eigenschaft der Perfluorcarbone ist ihr Vermögen hohe Mengen von Gasen, insbesondere Sauerstoff und Kohlendioxid in physikalischer Form zu lösen. So löst sich Sauerstoff etwa zwanzigmal besser in Perfluorcarbonen als in Wasser. Die Menge an physikalisch gelöstem Gas ist dabei, gemäß dem Henryschen Gesetz, direkt proportional zu dem herrschenden Partialdruck. So kann z.B. Perflubron bei einem Sauerstoffpartialdruck von 760 mmHg, dies entspricht normobaren Bedingungen, circa 50 ml O<sub>2</sub>/100 ml aufnehmen. Eine Reduktion des Partialdrucks führt zu einer linearen Abnahme der gelösten Sauerstoffmenge. Die Reihenfolge für die Löslichkeit von Gasen in Perfluorcarbonen beträgt bei den Atemgasen CO<sub>2</sub> > O<sub>2</sub> > N<sub>2</sub> (Quintel 1999).

Weitere Merkmale von Perfluorcarbonen sind eine niedrige kinematische Viskosität, eine geringe Oberflächenspannung, die mit der des pulmonalen Surfactants vergleichbar ist, sowie ein positiver Spreitungseffekt, der dazu führt, daß sie sich spontan auf Oberflächen ausbreiten. Das spezifische Gewicht von Perfluorcarbonen ist sehr hoch, Perfluorocetyl bromid zum Beispiel hat eine Dichte von 1,92 g/ml. Dies ist annähernd doppelt so hoch wie Wasser. Desweiteren scheinen diese Substanzen antiinflammatorische Effekte aufzuweisen. So konnten bis jetzt in vitro inhibitorische Effekte auf die IL-1 $\beta$  und die TNF $\alpha$ -Freisetzung von humanen Alveolarmakrophagen und Blutmonozyten aufgezeigt werden sowie eine Hemmung der TNF- $\alpha$  induzierten IL-8 Produktion (Baba et al. 2000; Koch et al. 2001). Trotz vielfältiger Studien wurden noch keine Hinweise auf toxische, zytogene oder mutagene Eigenschaften von Perfluorcarbonen gefunden (Calderwood et al. 1975). Die vielfältigen Eigenschaften der Perfluorcarbone ließen diese bereits vor vier Jahrzehnten als geeignet für eine völlig neue medizinische Anwendung, die Flüssigkeitsbeatmung, erscheinen.

### 1.2.2 Entwicklung der Flüssigkeitsbeatmung

Die ersten Veröffentlichungen von intrapulmonaler Applikation von Flüssigkeiten und deren Auswirkungen auf die Lunge stammen bereits von 1920 (Winternitz u. Smith 1920). Von Neergard beschrieb 1929 eine Versuchsreihe, bei der er feststellte, daß isolierte, mit einer Elektrolyt-Gummi arabicum-Lösung gefüllte Lungen einen geringeren Druck zur Entfaltung benötigen, als gasgefüllte Lungen (Neergard 1929). Diese Untersuchungen zur Lungenmechanik schufen mit die Grundlage für die Weiterentwicklung der intrapulmonalen Applikation von Flüssigkeiten.

1962 demonstrierten Kylstra et al. mit ihrer Arbeit „Of mice as fish“, daß Mäuse, die in hyperbarer Kochsalzlösung untergetaucht wurden und spontan atmeten, für eine gewisse Zeit überleben konnten (Kylstra et al. 1962). Vier Jahre später verwendeten Clark und Gollan erstmals ein Perfluorcarbon bei Studien an Katzen und Mäusen. Sie tauchten Mäuse bis zu vier Stunden komplett in einer oxygenierten Fluorcarbon-Flüssigkeit unter. Die Tiere überlebten und lebten, im Gegensatz zu in Silikonöl untergetauchten Tieren, noch für mehrere Wochen ohne sichtbare Spätschäden (Clark u. Gollan 1966). Mit diesen Versuchen demonstrierten sie erstmals die Eignung von Perfluorcarbon als geeignetes Beatmungsmedium. Modell et al. zeigten 1970, daß Hunde, die über acht Stunden Perfluorcarbon atmeten, ohne sichtbare Langzeitfolgen überlebten (Modell et al. 1970). Shaffer und Moskowitz entwickelten 1974 den ersten mechanischen Liquid Ventilator (Shaffer u. Moskowitz 1974). Zwei Jahre später führten Shaffer et al. erstmals die totale Flüssigkeitsventilation mit Perfluorcarbonen an frühgeborenen Lämmern durch (Shaffer et al. 1976; Shaffer et al. 1976). Die totale Flüssigkeitsbeatmung wurde zuerst an gesunden Tieren durchgeführt. Anschließend wurden Schädigungsmodelle am Tier, z.B. für das Acute Respiratory Distress Syndrome, entwickelt. 1991 beschrieben Fuhrmann et al. eine neue Technik der Flüssigkeitsbeatmung, die sie „Perfluorcarbon Associated Gas Exchange“ nannte (Fuhrman et al. 1991). Hierbei wurden die Lungen nur noch mit dem Volumen an Perfluorcarbon gefüllt, das in etwa der funktionellen Residualkapazität entsprach. Für dieses Verfahren hat sich mittlerweile der Begriff „Partielle Flüssigkeitsbeatmung“, (Partial Liquid Ventilation), etabliert.

### 1.2.3 Anwendungsformen der Flüssigkeitsbeatmung (Liquid Ventilation)

#### 1.2.3.1 Partielle Flüssigkeitsbeatmung

Bei der Partiellen Liquid Ventilation (PLV) erfolgt die intraalveoläre Perfluorcarbon-Anwendung in Kombination mit einem konventionellen Beatmungsgerät. Die Respiratoreinstellungen entsprechen dabei einem konventionellen Beatmungsmuster, die inspiratorische Sauerstofffraktion beträgt in der Regel 1,0. Die Befüllung der Lunge kann langsam über einen Sideport oder als Bolus am Tubus erfolgen. Die verwendeten Volumina bei der PLV entsprechen dabei maximal der funktionellen Residualkapazität, beim Menschen

sind das ca. 30 ml/kg. Die Befüllung endet nach Erreichen der angestrebten Perfluorcarbondsosis oder bis ein sichtbarer Flüssigkeitsspiegel im Tubus sichtbar wird. Als Komplikationen, die vor allem in der Befüllungsphase auftreten, sind transiente Hypoxämien sowie Obstruktionen des Tubus durch aus den Atemwegen gelöstes Sekret bekannt.

#### 1.2.3.2 Totale Flüssigkeitsbeatmung

Bei der Total Liquid Ventilation (TLV) werden spezielle Liquidventilatoren benötigt, die das Zirkulieren des Perfluorcarbons und die Sauerstoffaufnahme bzw. Decarboxylierung aus einem entsprechenden Reservoir ermöglichen. Die Lunge wird bei der TLV vollständig mit Perfluorcarbon gefüllt. Bei In- und Expiration werden generierte Tidalvolumina von Perfluorcarbon bewegt. Die Expiration kann dabei als aktive Drainage oder auch passiv erfolgen. Bei der TLV entsprechen die Perfluorkarbonvolumina der Größe eines normalen Atemzugvolumen (15 ml/kg), die Atemfrequenz beträgt allerdings nur 4-8 Züge / Minute. Das technisch aufwendige TLV-System muß eine exakte Einstellung und Applikation der flüssigen Tidalvolumina sowie des Perfluorcarbonflusses gewährleisten. Die Flüssigkeitsbeatmungseinheit besteht aus einem geschlossenen, pumpengestützten extrakorporalen Perfluorkarbonkreislauf, einem Perfluorcarbonreservoir mit Oxygenierungsmöglichkeit und Wärmetauscher sowie einer Steuereinheit für die Ventile (Herrmann et al. 2000; Meinhardt et al. 2000). Aufgrund der aufwendigen technischen Voraussetzungen und der ungenügenden Erfahrung liegen bis jetzt nur tierexperimentelle Forschungsergebnisse und einzelne Fallstudien am Menschen über TLV vor.

#### 1.2.4 Neuere Tierexperimentelle Untersuchungen

Bedingt durch die Einfachheit in der Handhabung war die PLV in den letzten zehn Jahren Gegenstand vieler tierexperimenteller, aber auch erster klinischer Studien am Menschen. Die PLV wurde an Studien von gesunden sowie geschädigten Nagern, aber auch Schweinen, Hunden und Schafen durchgeführt. Dabei wurden verschiedene Krankheiten im Tiermodell, wie ARDS, Mekoniumaspirationsmodelle, Magensäureaspirationsmodelle u.a. untersucht. Am häufigsten wurde dabei die Substanz Perflubron, die auch für humane Anwendungen zugelassen ist, verwendet. Ziele der Untersuchungen waren dabei die Festlegung des optimalen PEEP, Findung von geeigneten Beatmungsparametern für die PLV, Effekte unterschiedlicher Tidalvolumina, Auswirkung auf die Atemwegsdrücke, Hämodynamik und Blutgase. In den tierexperimentellen Studien wurde dabei einheitlich eine Verbesserung der arteriellen Oxygenierung, der alveolar-arteriellen Sauerstoffspannungs-Differenz, der gemischtvenösen Sauerstoffsättigung, des intrapulmonalen Shunts sowie der Beatmungsdrücke gefunden (Curtis et al. 1993; Fuhrman et al. 1991; Hirschl et al. 1994; Hirschl et al. 1996; Vazquez de Anda et al. 2001). Im Gegensatz zur Verbesserung der Compliance ist der Anstieg der Sauerstoffsättigung Perfluorcarbon-dosisabhängig. Lim et al. zeigten dabei, daß nicht mehr als 9 ml/kg PFC notwendig sind, um eine adäquate Oxygenierung zu erzielen (Lim et al. 2000). Histologische bzw. morphometrische

Untersuchungen von geschädigten Lungen nach PLV-Behandlung wiesen eine verringerte Schädigung der Alveolen sowie eine Reduktion der Septendicke und einen vergrößerten Alveolardurchmesser auf (Quintel et al. 1998; Rotta et al. 1999). Suh et al. zeigten am Lungenschädigungsmodell des Kaninchens, daß die PLV unter Verwendung von PEEP im Vergleich zur mechanischen Ventilation einen dosisabhängigen Anstieg der Oxygenierung sowie eine Verringerung der Lungenschädigung erzielt (Suh et al. 2000). Studien an surfactantdepletierten Tieren demonstrierten, daß der Einsatz von PEEP in einer zusätzlichen Verbesserung der Oxygenierung resultiert (Fujino et al. 1999; Manaligod et al. 2000). Negative Auswirkungen der PLV auf das Herzzeitvolumen und andere Kreislaufparameter konnten bis jetzt nicht nachgewiesen werden (Hernan et al. 1996; Hirschl et al. 1996). Allerdings wurde festgestellt, daß der Einsatz großer Perfluorcarbon-Tidalvolumina die Wahrscheinlichkeit für die Ausbildung von Pneumothoraces und Liquidothoraces erhöht (Cox et al. 1997).

Aufgrund des komplexen TLV-Systems wurden in diesem Bereich sehr viel weniger Studien durchgeführt. Eine herausragende Eigenschaft der TLV ist die deutliche Verbesserung der Compliance bei geschädigten und ungeschädigten Lungen. Shaffer et al. demonstrierten bei Anwendung der TLV in Tiermodellen von neonatalem Respiratorischem Distress Syndrom (RDS) einen Anstieg des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks sowie einen Abfall in der alveolären-arteriellen Sauerstoffspannungsdifferenz und der Trachealdrücke (Shaffer et al. 1984; Shaffer et al. 1976). Hirschl et al. zeigten an Schafen beim ARDS-Modell eine Verbesserung der Compliance, einen Anstieg des PaO<sub>2</sub> und einen signifikanten Abfall im physiologischen Shunt. Histologisch wurden eine Reduktion der Entzündung, der alveolaren Blutungen und der Ödemflüssigkeit gefunden (Hirschl et al. 1996). Die Verteilung des Perfluorcarbons in der Lunge bei TLV ist homogen (Hirschl et al. 1994).

#### 1.2.5 Anwendung der Liquid Ventilation am Menschen

1989 publizierten Greenspan et al. erstmals die Anwendung der totalen Flüssigkeitsbeatmung an drei Frühgeborenen mit akutem Lungenversagen (Greenspan et al. 1989). Dies ist bis jetzt die einzige veröffentlichte TLV-Anwendung am Menschen.

Seit 1994 werden klinische Studien zur PLV bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten durchgeführt. Die bislang veröffentlichten Ergebnisse unkontrollierter Studien an ARDS-Patienten demonstrierten in den meisten Fällen einen Anstieg des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks und eine Verbesserung der pulmonalen Compliance sowie verminderte Atemwegsdrücke (Gauger et al. 1996; Hirschl et al. 1998; Hirschl et al. 1996; Leach et al. 1996). In einer ersten, 1995 begonnenen, multizentrisch kontrollierten und randomisierten Studie an 90 Erwachsenen mit ARDS wurden bezüglich der Endpunkte Ventilator-freie Tage, Tage außerhalb der Intensivstation und Mortalität keine signifikanten Unterschiede zwischen PLV und der konventionellen Beatmungstherapie evaluiert. Allerdings wurde im Nachhinein festgestellt, daß in der PLV-Gruppe Patienten über 55 Jahre überdurchschnittlich oft

repräsentiert waren. Erst nach einer posthoc Analyse der Daten konnte ein positiver Effekt zu Gunsten der PLV aufgezeigt werden (Hirschl et al. 2002).

Die positiven Resultate, die im Tierexperiment mit PLV und auch TLV erzielt wurden, konnten bis jetzt noch nicht im Humanbereich realisiert werden.

### 1.2.6 Wirkung der Perfluorcarbone bei der Flüssigkeitsbeatmung

Die positive Wirkung der Perfluorcarbone für die Flüssigkeitsbeatmung begründet sich auf ihren besonderen physikochemischen Eigenschaften. Die hohe Löslichkeit von Atemgasen läßt einen adäquaten alveolokapillären Gasaustausch zu und macht Perfluorcarbone zu einem geeigneten Medium für die Flüssigkeitsbeatmung. Das hohe spezifische Gewicht führt zur sogenannten Rekrutierung von atelektatischen Alveolen, da sich Perfluorcarbone aufgrund der Wirkung der Schwerkraft vor allem in den abhängigen Lungenarealen ausbreiten, so daß zuvor kollabierte Alveolenbereiche wieder stabilisiert („liquid PEEP“) und in den Gasaustausch einbezogen werden können (Quintel et al. 1998). Die Rekrutierung von zusätzlichem Lungenvolumen soll zumindest theoretisch einen effizienteren Gasaustausch bedingen und dadurch die Oxygenierung verbessern (Papo et al. 1996; Tutuncu et al. 1993). Unterstützt wird diese Vorstellung unter anderem durch die von Gauger et al. nachgewiesene Erhöhung der funktionellen Residualkapazität unter der Flüssigkeitsbeatmung (Gauger et al. 1996). Endo et al. konnten mit Hilfe von Echtzeit-Visualisierung in der PLV eine Zunahme von ventilierten Alveolen, also eine regelrechte Rekrutierung nachweisen (Endo et al. 2003). Nach vorausgegangener Lungenschädigung wird unter Anwendung von Flüssigkeitsbeatmung innerhalb der Alveolen ein Zurückdrängen der intraalveolären Ödemflüssigkeit und ein verminderter alveolärer Flüssigkeitseinstrom beobachtet (Ricard et al. 2000). Dieser durch PFC verursachte Tamponadeeffekt des sogenannten „capillary leak syndromes“ wird u.a. durch das hohe spezifische Gewicht begründet (Colton et al. 1998). Der hohe Spreitungseffekt der Perfluorcarbone ermöglicht auch bei der PLV mit geringeren Tidalvolumina eine sogenannte „surfactant like activity“, d.h., daß Perfluorcarbone sich homogen auf der Alveolenoberfläche ausbreiten und diese benetzen. Die geringe Oberflächenspannung, die bei Perflubron beispielsweise ca.  $18 \text{ dynes cm}^{-1}$  beträgt, bedingt, wie bei natürlichem Surfactant, eine Reduktion der Alveolenoberflächenspannung und unterstützt somit das Offenhalten der Alveolen. Die Verbesserung der Lungenmechanik, die sich vor allem in der TLV durch eine Erhöhung der Compliance manifestiert, wird mit dem Wegfallen der Grenzfläche zwischen intraalveolärer Luft und Alveolarepithel begründet (Hirschl et al. 1994; Tooley et al. 1996). Verschiedene Arbeitsgruppen konnten unter LV eine Umverteilung des pulmonalen Blutflusses feststellen, (Enrione et al. 1999; Morris et al. 2000). Die Umverteilung erfolgt vor allem von dorsalen schwerkraftabhängigen in unabhängige Lungenbereiche und ist bei der TLV stärker ausgeprägt als in der PLV. Als Resultate wurden Verbesserungen des lokalen Ventilations-Perfusions-Verhältnisses sowie eine Reduktion des Rechts-Links-Shunts gesehen, (Hirschl et al. 1996). Als Gründe für die Umverteilung des pulmonalen Blutflusses

werden die Kompression des kapillären Gefäßbettes durch das hohe spezifische Gewicht der PFC sowie Interaktionen mit der oxygenierungsabhängigen vaskulären Autoregulation diskutiert (Max et al. 2002). Desweiteren weisen Perfluorcarbone antiinflammatorische Effekte auf, die sich besonders unter TLV manifestieren (Colton et al. 1998). Hierbei scheint es einerseits zu einem Ausschwemmungseffekt von Zelldebris, Entzündungsmediatoren u.ä. im Sinne einer Lavage durch die Flüssigkeitsbeatmung zu kommen. Andererseits werden auch direkte inhibitorische Effekte von Perfluorcarbonen auf Entzündungsmediatoren postuliert (Merz et al. 2002). Der hohe Dampfdruck der Perfluorcarbone bedingt eine schnelle Exhalation über die Lungen, nur ein kleiner Anteil wird über die Haut ausgeschieden. Reickert et al. zeigten an 18 Patienten, daß Perflubron mit einer maximalen Rate von  $9,4 \pm 3 \text{ ml/h}$  über die Expiration vaporisiert (Reickert et al. 2001).

### 1.2.7 Pulmonale Pharmaka-Applikation mittels Perfluorcarbon

Seit einiger Zeit wird versucht, für die Therapie von Lungenerkrankungen innovative Wege für die Applikation von Pharmaka einzuschlagen. Um am erkrankten Lungengewebe direkt angreifen zu können, hat man begonnen, Medikamente intratracheal zu verabreichen. Ein weiterer Vorteil der intrapulmonalen im Vergleich zur intravenösen Anwendung ist die Umgehung des pulmonalen vaskulären Shunts, der bei respiratorischen Insuffizienzen vorliegt und bei intravenöser Medikamentenapplikation einen optimalen Transport in erkrankte Lungenareale verhindert. Die Erfahrung mit direkt pulmonal eingesetzten Pharmaka basiert bislang vor allem auf der Anwendung von inhalativ genutzten Aerosolen, wie beispielsweise NO, aber auch PGI<sub>2</sub> zur Senkung der pulmonalen Hypertension. Als problematisch hat sich dabei aber herauskristallisiert, daß bei Aerosolanwendungen nur die Areale am Zielorgan Lunge erreicht werden, die auch entsprechend ventiliert sind. Das bedeutet, daß bestehende Atelektasen, Ödeme und andere Obstruktionen zu einem Wirkungsverlust der Pharmaka führen. Weitere Schwierigkeiten der inhalativen Applikation sind die Gewährleistung gleichbleibender Dosierungen sowie die geringe therapeutische Breite von Medikamenten wie NO und PGI<sub>2</sub>.

Als neue Alternative zur Behandlung von pulmonalen Erkrankungen wird daher seit relativ kurzer Zeit die Eignung der Flüssigkeitsbeatmung kombiniert mit Pharmaka untersucht. Perfluorcarbone sollen dabei im PLV oder auch TLV-Modus als Carrier für Medikamente dienen. Durch die positiven Eigenschaften der PFC, wie Rekrutierung und Wiedereröffnung von kollabierten Alveolen sollen den eingebrachten Pharmaka zumindest theoretisch eine große Wirkfläche zur Verfügung stehen. Die gleichmäßige Ausbreitungstendenz von PFC auf Oberflächen soll eine homogene Verteilung der Substanzen in der Lunge gewährleisten. Die Arbeitsgruppe von Wolfson et al. hat als eine der ersten diese sogenannte „Pulmonary Administration of Drugs“ (PAD) untersucht. Sie verwendete dabei vasoaktive Medikamente, die mit Hilfe von TLV in die Lungen von neugeborenen Lämmern eingebracht wurden. Alle drei verwendeten vasoaktiven Substanzen entfalteten ihre Wirksamkeit auch bei pulmonaler

---

Applikation, desweiteren ermöglichte die Anwendung der TLV ein relativ homogenes Verteilungsmuster im Lungengewebe (Wolfson et al. 1996). Bislang wurden tierexperimentelle Studien mit Antibiotika, NO, PGI<sub>2</sub>, PGE<sub>1</sub>, Halothan, Surfactant und anderen Wirkstoffen durchgeführt, um Anwendungsmöglichkeiten für bakteriell bedingte Pneumonien, ARDS sowie Pulmonale Hypertension zu erforschen (Kimless-Garber et al. 1997; Mrozek et al. 1997; Nakazawa et al. 1998; Nakazawa et al. 2001; Wolf et al. 2001; Zobel et al. 1997). Die Medikamente wurden als wäßrige Lösung, aber auch als Emulsionen, Aerosole und in anderen Zubereitungen mit Perfluorcarbonen als Trägersubstanz intratracheal verabreicht. Bei der PAD konnten im Vergleich zur intravenösen Gabe höhere Pharmakakonzentrationen im Lungengewebe, z.B. von Gentamicin, gefunden werden (Cullen et al. 1999; Fox et al. 1997; Franz et al. 2001).

In tierexperimentellen Studien wurde bis jetzt sowohl PLV als auch TLV für die pulmonale Medikamentenapplikation eingesetzt; bei beiden Anwendungsmodi wurden positive Effekte gefunden, so daß die PAD in Zukunft vielleicht eine alternative Behandlungsmöglichkeit für ARDS und andere pulmonale Erkrankungen bietet.

### 1.3 Ziel der Studie

In der hier durchgeführten Studie wurden gelöste Pharmaka in Kombination mit der Flüssigkeitsbeatmung am Kaninchenmodell für ARDS eingesetzt. Als Medikamente kamen dabei Methylprednisolon als antiinflammatorisch wirkende Substanz sowie Iloprost, ein Vasodilatator, zur Anwendung. Die durchgeführte Studie wurde als Vergleichsstudie angelegt. Im Versuchsanschluß wurde eine morphometrische Analyse der Lungen durchgeführt.

Ziel war es, herauszufinden ob die pulmonale Pharmaka Applikation von MP und Iloprost möglich ist. Desweiteren sollte festgestellt werden, ob sowohl die PLV als auch die TLV für das Verfahren geeignet sind. Drittens sollte herausgefunden werden, auf welche Weise sich die durch die Pharmaka induzierten Effekte einerseits während des Versuchs und andererseits in der Morphometrie im Vergleich mit den Kontrollgruppen präsentieren.

Primäre Zielparameter der Vergleichsstudie waren dabei Kreislaufparameter, arterielle Blutgase sowie Trachealdrücke und Compliance. Zielparameter in der histologischen Untersuchung waren alveoläre Septendicke sowie Alveolenfläche.

## 2. Material und Methode

Die Experimente fanden mit behördlicher Genehmigung des Regierungspräsidiums Karlsruhe statt.

### 2.1 Allgemeiner Versuchsaufbau

#### 2.1.1 Versuchstiere

Für die Versuche wurden 25 weibliche Weisse Neuseeländer Kaninchen im Alter von vier bis neun Monaten mit einem mittleren Gewicht von 2,80 kg (Standardabweichung, im folgenden STW:  $\pm 0,34$  ) verwendet. Die Tiere wurden in Gruppen im Tierhaus des Zentrums für Medizinische Forschung des Universitätsklinikums Mannheim untergebracht und durch entsprechend fachkundiges Personal gepflegt.

#### 2.1.2 Versuchsgruppen

Die Untersuchungen wurden in einem Labor im Tierhaus des Zentrums für Medizinische Forschung des Universitätsklinikums Mannheims durchgeführt.

Die Tiere wurden zufällig in 4 Gruppen von je 7 bzw. 6 Tieren eingeteilt:

- 7 Tiere, die als Kontrollgruppe keiner Lungenschädigung unterzogen wurden (im folgenden auch als Gruppe „Ohne“ oder Gruppe 1 bezeichnet).
- 6 Tiere, die als Kontrollgruppe mittels Lungenlavage geschädigt wurden (im folgenden auch als Gruppe „ALS“ (akute Lungenschädigungsgruppe) oder Gruppe 2 bezeichnet).
- 6 Tiere, die nach der Lungenschädigung Methylprednisolon-21-hydrogensuccinat erhielten (im folgenden auch als Gruppe „MP“ oder Gruppe 3 bezeichnet).
- 6 Tiere, die nach der Lungenschädigung das Prostaglandin I<sub>2</sub>-Analog Iloprost verabreicht bekamen (im folgenden auch als Gruppe „ILO“ oder Gruppe 4 bezeichnet).

#### 2.1.3 Allgemeine Versuchsdurchführung

Alle Tiere durchliefen die folgenden Versuchsabschnitte:

1. konventionelle Gasbeatmung
2. Etablieren der Lungenschädigung (außer Gruppe 1)
3. Intrapulmonale Applikation des Pharmakons (außer Gruppen 1 und 2)
4. Partielle Flüssigkeitsbeatmung
5. Totale Flüssigkeitsbeatmung
6. Partielle Flüssigkeitsbeatmung Teil 2

## 2.2. Versuchsablauf

### 2.2.1 Narkose, - Aufrechterhaltung und Präparation

Am Versuchstag wurde das Kaninchen mittels Transportkiste in den Versuchsraum gebracht und gewogen. Die Narkoseeinleitung erfolgte mit 4 mg/kg Xylazin (Xylazin<sup>®</sup> 2% der Fa. Albrecht, Aulendorf, Deutschland) und 20 mg/kg Ketamin (Ketanest<sup>®</sup> S, Parke Davis GmbH, Karlsruhe, Deutschland), das in einer Mischspritze in die Oberschenkelmuskulatur appliziert wurde. Bis zum Erreichen des Narkosestadiums III, in dem chirurgische Eingriffe möglich sind, wurde das Tier in der Transportkiste in ruhiger Umgebung belassen. Konnte das Tier in Rückenlage verbracht werden, zeigte keinen Lidreflex und reagierte nicht auf Manipulationen an Ohren und Kneifen der Zwischenzehnhaut, so wurde es in Rückenlage auf dem OP-Tisch gelagert. Eine Sauerstoffinsufflation von 2l/min über eine Maske gewährleistete eine ausreichende Sauerstoffversorgung bei spontaner Atmung des Kaninchens.

Zur Flüssigkeitssubstitution und für die Aufrechterhaltung der Narkose wurde eine periphervenöse Verweilkanüle mit Flügeln 22 Gauche (Insynte-W, Fa. Becton Dickinson, Heidelberg, Deutschland) in die Ohrvene eingelegt und die Tiere über die Dauer des Versuchs mit 30 ml/h Elektrolytlösung (Elomel<sup>®</sup>, Delta Pharma GmbH, Pfullingen, Deutschland) mit Hilfe eines Infusomats (Infusomat Secura, Fa. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) kontinuierlich infundiert. Zur Kreislaufstabilisierung wurde nach Bedarf zusätzlich Haes-steril<sup>®</sup> 10% (10%ige Hydroxyethylenstärke HES, Fa. Fresenius Kabi, Bad Homburg, Deutschland) gegeben.

Die Aufrechterhaltung der Narkose erfolgte mit 25 mg/kg/h Ketamin, das mit Hilfe eines Perfusors (Perfusor Secura, Fa. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) appliziert wurde. Ebenfalls über einen Perfusor wurde den Tieren 4 mg/h Ocuronium (Esmeron<sup>®</sup>, Fa. Organon, Niederlande) als Muskelrelaxans verabreicht.

Die Präparation erfolgte mittels chirurgischem Besteck für Kleintiere der Firma Aesculap, Deutschland. Nach dem Ausscheren des ventralen Halsbereichs wurden zur lokalen Betäubung 4 ml Mepivacain subcutan infiltriert (Scandicain<sup>®</sup> 1%, Astra Zeneca GmbH, Wedel, Deutschland). Nach longitudinaler Inzision der Haut des ventralen Halsbereichs wurde die Trachea unter Schonung des umliegenden Gewebes freipräpariert. Um eine gute Toleranz des Tieres für die Intubation zu erreichen, wurden 0,6 mg/kg Esmeron<sup>®</sup> als Bolus in die Ohrvene gegeben. Nach Anschlingen der Trachea mit chirurgischem Nahtmaterial (Vicryl 3,0, Fa. Ethicon, Norderstedt, Deutschland) wurde diese 2 cm unterhalb des Kehlkopfes zwischen zwei Knorpelringen eröffnet. Ein Metalltubus (Innendurchmesser 4mm) mit innenliegender Druckmeßsonde wurde eingeführt und das Tier an das Beatmungsgerät (Servo 300 C, Argus Respirator, Siemens Elema AB, Schweden) angeschlossen. Die Druckmeßsonde des Tubus wurde zur Erfassung des Trachealdrucks mit einem Drucktransducer (Viggo-Spectramed, Ohmeda, Erlangen, Deutschland) verbunden. Nach Präparation und Anschlingen

der linken A. carotis wurde ein Venenkatheter, 20 Gauche, (Insynte-W, Fa. Becton Dickinson, Heidelberg, Deutschland) eingelegt und an einen Drucksensor (Viggo-Spectramed, Ohmeda, Erlangen, Deutschland) angeschlossen. Dieser Zugang ermöglichte sowohl die permanente Darstellung des arteriellen Blutdrucks als auch die arterielle Blutabnahme; mit der V. jugularis dexter wurde ebenso verfahren, um die zentralvenöse Druckkurve zu erhalten. Es erfolgte ein computergesteuerter Nullabgleich der arteriellen und zentralvenösen Druckmeßsensoren. Eine Temperatursonde wurde rektal eingeführt und das EKG an der Brustwand befestigt. Das Kaninchen wurde auf eine Wärmematte gelagert und die Körpertemperatur zwischen 38 und 39°C gehalten. Abschließend erfolgte, wenn erforderlich, eine nochmalige Korrektur der Lagerung.

### 2.2.2 Beatmung und Versuchsabschnitt „konventionelle Gasbeatmung“

Das Tier wurde volumenkontrolliert mit einem Tidalvolumen  $V_t$  von 10 ml/kg mit einem Servo 300C beatmet. Der PEEP wurde dabei auf 5 cmH<sub>2</sub>O gesetzt, die inspiratorische Sauerstofffraktion,  $FiO_2$ , betrug 1,0. Das Inspirations- zu Expirationsverhältnis wurde auf 1:2 gesetzt, die Atemfrequenz variierte zwischen 22 und 30 Zügen pro Minute, abhängig vom Körpergewicht der Tiere und dem CO<sub>2</sub> Gehalt des Bluts, der während der konventionellen Gasbeatmung < 40 mmHg betragen sollte.

Gleich nach Anschluß an die Meßgeräte und der Beendigung der Präparation wurde eine arterielle Blutgasanalyse durchgeführt, auf deren Ergebnis hin die Beatmungsparameter in Abhängigkeit vom CO<sub>2</sub>-Gehalt noch einmal verändert wurden (Stellparameter). Dann folgte der eigentliche Versuchsbeginn mit dem Versuchsabschnitt Konventionelle Gasbeatmung. Der erste Versuchsabschnitt dauerte zehn Minuten und endete mit der Blutabnahme für den Baselinewert (Meßpunkt BL). Die Einstellungen des Respirators wurden während der partiellen Flüssigkeitsbeatmung beibehalten.

### 2.2.3 Induktion der Lungenschädigung mittels Lavage

Als Kriterium für eine erfolgreich etablierte akute stabile Lungenschädigung wurde bei einem  $FiO_2$  von 1,0 ein arterieller Sauerstoffpartialdruck von unter 100 mmHg bei einem PEEP von 0 und 5 cmH<sub>2</sub>O festgesetzt.

Außer der Kontrollgruppe 1 wurden alle Tiere dem Kochsalzauswaschmodell nach Lachmann in modifizierter Form unterzogen. Der PEEP wurde auf Null gesetzt, dem Tier wurden nach Diskonnektion vom Respirator 25 ml/kg sterile, körperwarme NaCl-Lösung 0,9% über den Tubus eingegeben und mittels Schwerkraft wieder herausgeholt. Die salinen Auswaschungen wurden im Set von je drei Lavagen durchgeführt. Es folgte eine dreißig minütigen Wartezeit,

um eine ausreichende Atelektasen- und Ödembildung zur Entwicklung eines stabilen akuten Lungenversagens zu gewährleisten. War der  $\text{PaO}_2$  danach  $< 100\text{mmHg}$ , so wurden noch zehn weitere Minuten mit einem PEEP von  $5\text{ cmH}_2\text{O}$  weiterbeatmet. Bei nicht Erreichen des festgesetzten Kriteriums für die Lungenschädigung wurde das Procedere entsprechend oft wiederholt. Am Ende dieses Abschnitts, der im folgenden ALI (Acute Lung Injury) benannt wird, wurde eine Blutprobe genommen (Meßpunkt ALI).

#### 2.2.4 Pulmonale Applikation der Medikamente

Die zwei Tiergruppen, die Medikamente erhielten, bekamen diese im Anschluß an die Etablierung des stabilen Lungenversagens verabreicht.

Für die MP-Gruppe wurden dafür  $30\text{mg/kg}$  Methylprednisolon (Urbason forte<sup>®</sup>  $1000\text{ mg}$ , Aventis Pharma, Frankfurt a.M., Deutschland) in steriler  $0,9\%$ iger NaCl-Lösung (NaCl-Lösung,  $0,9\%$ , Delta Pharma GmbH, Pfullingen, Deutschland) gelöst und als Gesamtvolumen von  $3\text{ ml}$  intratracheal als Bolus appliziert.

Bei der ILO-Gruppe wurde ein Katheter in den Tubus eingelegt, der an einen Perfusor angeschlossen wurde. Der Katheter endete kurz vor der Tubusspitze und ermöglichte die kontinuierliche Applikation des Prostacyclin Derivats über die nachfolgenden Versuchsabschnitte. Die ILO-Gruppe erhielt Iloprost (Ilomedin<sup>®</sup>  $50\mu\text{g}/2,5\text{ml}$ , Schering GmbH, Berlin, Deutschland) zu Beginn der PLV als Bolus von  $5\mu\text{g}$  intratracheal verabreicht, danach wurde das Prostacyclin Derivat als kontinuierliche Dauerinfusion mit einer Dosierung von  $50\text{ ng}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  über die gesamte verbleibende Versuchszeit gegeben.

#### 2.2.5 Partielle Flüssigkeitsbeatmung

Daran anschließend erfolgte die partielle Flüssigkeitsbeatmung. Dafür wurde die Lunge langsam mit  $15\text{ ml/kg}$  des Perfluorcarbons Perfluor-1,3,5-trimethylcyclohexan (PP4<sup>®</sup>, F2 Chemicals Ltd, Preston, Lancashire, UK) über eine Zuleitung, die in den expiratorischen Schenkel des Beatmungsgeräts mündete, befüllt. Die partielle Flüssigkeitsbeatmung, die sich dadurch auszeichnet, daß mit einem gewöhnlichen Respirator weiterbeatmet wird, wurde für  $60\text{ Minuten}$  durchgeführt, wobei alle zehn Minuten eine arterielle Blutprobe zur Bestimmung der Blutgase genommen wurde (Meßpunkte PLV 1-6).

### 2.2.6 Totale Flüssigkeitsbeatmung

Das System für die totale Flüssigkeitsbeatmung, bei der mit jedem Atemzug das Tidalvolumen als vollständiges Flüssigkeitsvolumen appliziert wird, ist technisch sehr aufwendig. In der hier durchgeführten Studie wurde dafür ein computergesteuertes multimodales Meß- und Steuerungssystem, basierend auf der graphischen Programmiersprache LabView™ 5.1 (National Instruments, Austin, Texas) verwendet. Das TLV-System besteht im wesentlichen aus den folgenden Komponenten: Steppermotor, Doppelkolbensystem mit Schlauchsystem, Vorratsgefäß, Steuerungseinheit für Ventile, Monitoring-Einheit für die Datenaufzeichnung und -verarbeitung. Kernstück für die Durchführung der TLV ist dabei eine Doppelkolbenhubpumpe, die in der Funktionsweise vergleichbar mit einem Säugetierherz ist. Über das Doppelkolbensystem wird während der Inspiration Perfluorcarbon in die Lunge des Tieres geschoben und gleichzeitig über den zweiten Kolben in das Vorratsgefäß gepumpt. Im Vorratsgefäß erfolgt die Anreicherung des Perfluorcarbons mit 6-8 l 100%igem Sauerstoff pro Minute und die Decarboxylierung von expiriertem Perfluorcarbon. Während der Expiration wird Perfluorcarbon aus den Lungen entfernt und simultan dazu der erste Kolben aus dem Vorratsgefäß für die nächste Inspiration gefüllt. Als Antriebsmotor diente ein Steppermotor der Firma Nanotec (Typ 4 H 5618) mit einem Encoder, der zusammen mit dem sogenannten Line Driver eine Regeleinheit bildet. Diese komplexe Regeleinheit ermöglichte eine präzise Linearbewegung der Kolben und somit eine genaue Perfluorcarbondsosierung. Um eine Volumenverschiebung zu vermeiden, wurde der Steppermotor im sogenannten „closed-loop“ betrieben, d.h., er wird auch bei Realisierung extremer Beatmungsprofile durch die Encoderrückmeldung immer exakt an die Ausgangsposition zurückgefahren.

Als Ventile wurden elektromagnetische Schlauchquetschventile verwendet, wobei je zwei für In- bzw. Expiration abwechselnd geöffnet oder geschlossen wurden. Das Schlauchsystem bestand aus verstärktem dickwandigen Hochdruckschlauchmaterial, um die systemeigene Compliance so gering wie möglich zu halten.

Vor Beginn der totalen Flüssigkeitsbeatmung wurde das System komplett mit Perfluorcarbon gefüllt. Das Perfluorcarbon zirkulierte im System zuerst unter Umgehung des Tieres, um eine Anwärmung des PP4® auf Körpertemperatur mittels Wärmetauscher (Fisherbrand, Fisher Scientific GmbH, Schwerte, Germany) zu erzielen und eine Anreicherung des Perfluorcarbons mit Sauerstoff im Vorratsgefäß zu erreichen. Die Lunge des Tieres wurde zu Beginn der TLV bis zum Erscheinen eines Perfluorcarbonspiegels im Tubus langsam mit PP4® über einen Bypass gefüllt, dann wurden die zum Tubus gehenden Beatmungsschläuche des Respirators abgeklemmt und die mit dem TLV-System verbundenen Beatmungsschläuche geöffnet. Das Tier wurde mittels totaler Flüssigkeitsbeatmung für sechzig Minuten beatmet. Die Atemfrequenz betrug dabei sechs Züge pro Minute. Im Abstand von zehn Minuten wurden die Blutproben TLV 1 bis 6 (Meßpunkte 1-6) genommen.

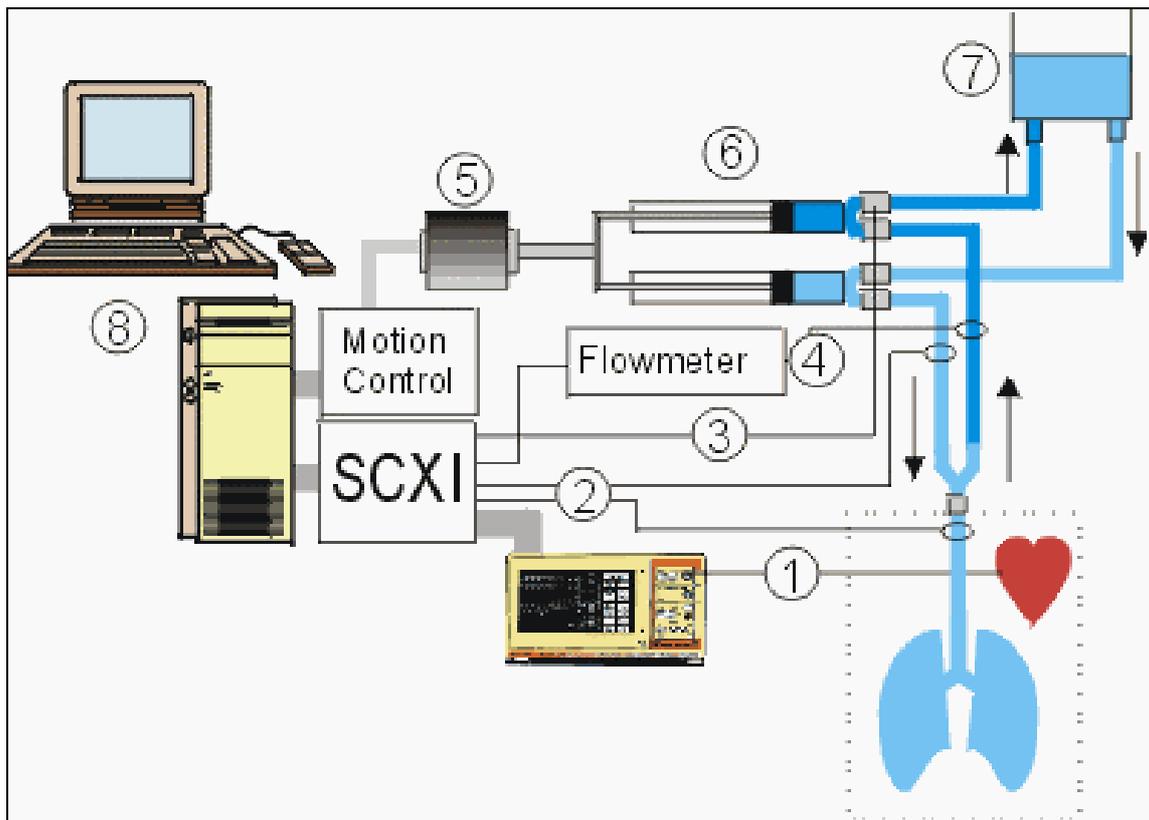


Abb. 1, Schematische Darstellung des TLV-Systems

- 1 Monitoring der hämodynamischen Parameter (EKG, MAP, ZVD)
- 2 Druckmonitoring (Trachealdruck)
- 3 Ventilsteuerung
- 4 Perfluorcarbon-Flowmessung
- 5 Steppermotor mit Regeleinheit bestehend aus Line Driver und Encoder
- 6 Doppelkolbenhubpumpe
- 7 Reservoir für Oxygenierung, Decarboxylierung und Wärmetauscher
- 8 Hardware und Software zur Systemsteuerung, Datenspeicherung und Darstellung

### 2.2.7 Partielle Flüssigkeitsbeatmung Teil 2 und Euthanasie

Nach dem Beenden der TLV wurden die Beatmungsschläuche des TLV-Systems abgeklemmt, die an das Beatmungsgerät führenden Schläuche geöffnet und der Respirator eingeschaltet. Das Tier wurde nach dem Wechsel in den PLV – Modus noch weitere zehn Minuten in PLV beatmet. Dieser Abschnitt endete mit der Blutprobennahme PLV 7.

Im Anschluß wurde das Kaninchen mit 20 ml KCl – Lösung (KCl 7,45% Fa. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) euthanasiert.

## 2.3 Meßdaten

### 2.3.1 Hämodynamische Parameter und Trachealdruck

Über den gesamten Versuchszeitraum wurden Arterieller Blutdruck, Zentralvenöser Druck und dynamischer P<sub>trach</sub> exp. sowie P<sub>trach</sub> insp. kontinuierlich als online-Kurven mittels Lab View 5.1<sup>TM</sup> (National Instruments, Austin, USA) aufgezeichnet. Dabei wurden die Signale über einen Druckabnehmer (SCXI 1000, National Instruments, Austin, USA) auf den Monitor (Sirecust 1260, Siemens Medical Electronic, Danvers, USA) übertragen. Die Ableitung des Elektrokardiogramms erfolgte über Klemmsonden.

Zusätzlich wurden die Herzfrequenz in Schläge pro Minute, systolischer und diastolischer Blutdruck sowie MAP und ZVD in mmHg und die Körpertemperatur in °C minütlich als Zahlenwert angezeigt und abgespeichert. Während der totalen Flüssigkeitsbeatmung wurde zusätzlich die Temperatur des Perfluorcarbons angezeigt. Auf einem zweiten PC-Monitor wurde in der TLV das Atemzugprofil dargestellt.

### 2.3.2 Arterielle Blutgasanalyse

Die arteriellen Blutproben wurden während des jeweiligen Versuchsabschnitts im zehnminütigen Abstand aus der A. carotis mit heparinisierten 2 ml Spritzen (B-D, Fa. Becton-Dickinson, GmbH, Heidelberg, Deutschland) entnommen und sofort untersucht. Dafür wurde ein ABL 330 (Radiometer GmbH Copenhagen, Dänemark) verwendet, um pH, PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>, sBE, und standard Bicarbonat zu bestimmen. Mit einem Ciba Corning 228 Blood Gas System (Ciba Corning Diagnostics GmbH, Fernwald, Deutschland) wurden am Versuchsanfang und Ende die Hämoglobinkonzentration sowie Natrium und Kalium bestimmt.

### 2.3.3 Beatmungsparameter

Parallel zu den Blutproben-Meßpunkten wurden während der konventionellen Gasbeatmung und der partiellen Flüssigkeitsbeatmung folgende Beatmungsparameter aufgezeichnet und abgespeichert:

inspiratorisches und expiratorisches Tidalvolumen, FiO<sub>2</sub>, Beatmungsspitzen- (Peak), mittlerer Beatmungsdruck (Mean) Positiver Endexpiratorischer Druck (PEEP), Atemfrequenz und statische Compliance. Bei der totalen Flüssigkeitsbeatmung wurden Tidalvolumen und statische Compliance erfaßt.

#### 2.4 Statistische Auswertung der Meßdaten

Die Datenhaltung und Datenauswertung der im Versuch erhobenen Meßdaten sowie die Erstellung der grafischen Abbildungen im Rahmen der Ergebnispräsentation erfolgte auf den Computern im lokalen Rechnernetzwerk (LAN) der Arbeitsgruppe Biomathematik und Datenverarbeitung des Fachbereichs Veterinärmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen.

Die statistischen Auswertungen wurden unter Verwendung des Statistikprogrammpakets BMDP/Dynamic, Release 7.0 (Dixon 1993) durchgeführt. Die grafischen Abbildungen wurden auf einem PC mit dem Programm PlotIT, Version 2.0 (Eisensmith 1993) erstellt. Zur Beschreibung der Daten wurden arithmetische Mittelwerte, Standardabweichungen, Minima, Maxima und Stichprobenumfänge berechnet und tabellarisch wiedergegeben. Bei rechtsschiefer Verteilung positiver quantitativer Merkmale wurde eine logarithmische Datentransformation durchgeführt und die Datenbeschreibung mit Hilfe von geometrischen Mittelwerten und Streufaktoren wiedergegeben. Dies trifft auf den Parameter PaO<sub>2</sub> zu.

Zur statistischen Prüfung des Gruppen- und Zeiteinflusses sowie der Wechselwirkungen Gruppe/Zeit auf Signifikanz wurde bei den angenähert normalverteilten Merkmalen eine zweifaktorielle Varianzanalyse mit Meßwiederholungen im Faktor „Zeit“ mit dem Programm BMDP2V durchgeführt.

Es wurden 11 Merkmale untersucht (PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>, pH, sBE, HCO<sub>3</sub>, Hf, MAP, ZVD, Ptrach exp., Ptrach insp., Cstat). Bei der Bewertung der statistischen Signifikanzen wurde das Signifikanzniveau  $\alpha \leq 0,05$  zugrunde gelegt. Das heißt, Ergebnisse mit  $p \leq 0,05$  wurden als statistisch signifikant angesehen (Lorenz 1996). Zusätzlich erfolgt die Angabe des exakten p-Werts.

## 2.5. Morphometrische Untersuchungen

### 2.5.1 Lungenpräparation und Perfusionsfixation

Die Lunge wurde nach Thorakotomie en bloc entnommen, die zwei Lungenflügel separiert und über den Hauptbronchus mit Glutaraldehyd-Lösung perfundiert. Die Perfusionslösung setzte sich aus 2,5 % Glutaraldehyd, 0,25 % Paraformaldehyd und 0,1 molarem Phosphatpuffer zusammen. Danach wurde vom rechten und linken Hauptlappen je ein ca. zwei Zentimeter breites Lungenstück vom Hauptbronchus aus zum Lungenrand hin herausgeschnitten. Die Lagerung erfolgte in Phosphatpuffer mit 4 % Formalin bei 4-8 °C.

### 2.5.2 Herstellen der histologischen Schnitte

Zuerst erfolgte eine nochmalige Fixierung des Präparats in Formol für zwei Stunden, danach in einer aufsteigenden Alkoholreihe in einem Gemisch von einem Teil Xylol und einem Teil Alkohol und schließlich in Xylol für eine Stunde (Temperatur: 40°C). Dann erfolgte die Einbettung in Paraplast bei einer Temperatur von 63°C. Mit Hilfe eines Rotationsmikrotoms (Reichert Jung 2030, Leica, Bensheim, Deutschland) wurden 3 µm dicke Schnitte angefertigt. Nach Aufziehen auf die Objektträger wurden die Schnitte dreimal in Xylol für je fünf Minuten eingebracht, anschließend für je zwei Minuten in Alkohol mit absteigender Konzentration und zum Schluß mit Wasser gespült. Bei den Schnitten wurde eine Hämatoxylin-Eosin-Färbung durchgeführt. Hierfür wurden sie für zehn Minuten in Hämalaun (nach Mayer) eingelegt, danach gewässert und für fünf Minuten in Eosin verbracht. Nach nochmaligem Spülen mit Wasser und einer aufsteigenden Alkoholreihe erfolgte das Einlegen in Xylol und die Eindeckung mit Eukitt.

### 2.5.3 Digitalisierung der histologischen Schnitte

Die morphometrische Analyse der Lungen erfolgte mit dem Quantimed-520-System, (Cambridge-Instruments, Cambridge, GB). Nach Auflegen des Objektträgers mit dem HE-Schnitt einer Lungenhälfte auf den Mikroskopisch wurden mit einer Digitalkamera (DC 500, Version 1.2, Leica, Bensheim, Deutschland), die mit dem Lichtmikroskop (DMRBE, Leica, Bensheim, Deutschland) verbunden war, je 12 Bilder pro Lungenhälfte gemacht. Dabei wurden sechs hilusnahe und sechs hilusferne Felder ausgewählt. Als Konfiguration wurde „Standard“ gewählt, die optimale Belichtungszeit eingestellt sowie ein Weißabgleich und Shading für jedes Bild durchgeführt. Das Permanentbild wurde im tif-Format abgespeichert. Die Farbtiefe wurde mit einem 8Bit-Kanal voreingestellt, ebenso die Bildgröße. Diese betrug 1300 x 1030 Pixel (entspricht der Standardauflösung).

### 2.5.4 Mikroskopische Auswertung der histologischen Schnitte

Mit dem Programm Qwin, Version 2.1 (Leica, Stuttgart, Deutschland) wurde die Alveolenfläche sowie die alveoläre Septendicke mit einer 250-fachen Vergrößerung in jedem Feld bestimmt, so daß pro Lungenhälfte 12 Felder insgesamt betrachtet wurden.

---

Zur Bestimmung der Alveolenfläche wurden folgende Ausschluß-Kriterien festgesetzt: Flächen  $< 1000 \mu\text{m}$  und Alveolenanschnitte wurden nicht mit ausgewertet. Alveolen, bei denen Wandzerreissungen vorlagen, wurden ebenfalls herausgenommen. Qwin füllte automatisch die verbliebenen Alveolen farbig aus und berechnete die Alveolenfläche in  $\mu\text{m}^2$ . Die alveoläre Septendicke wurde mittels Cursor manuell ausgemessen. Es wurden vierzig Septen pro Feld bestimmt. Die Daten wurden im q5d-Format abgespeichert und in Excel.XP (Microsoft Corporation, Redmond, USA) importiert.

### 2.5.5 Statistische Auswertung der Histologie

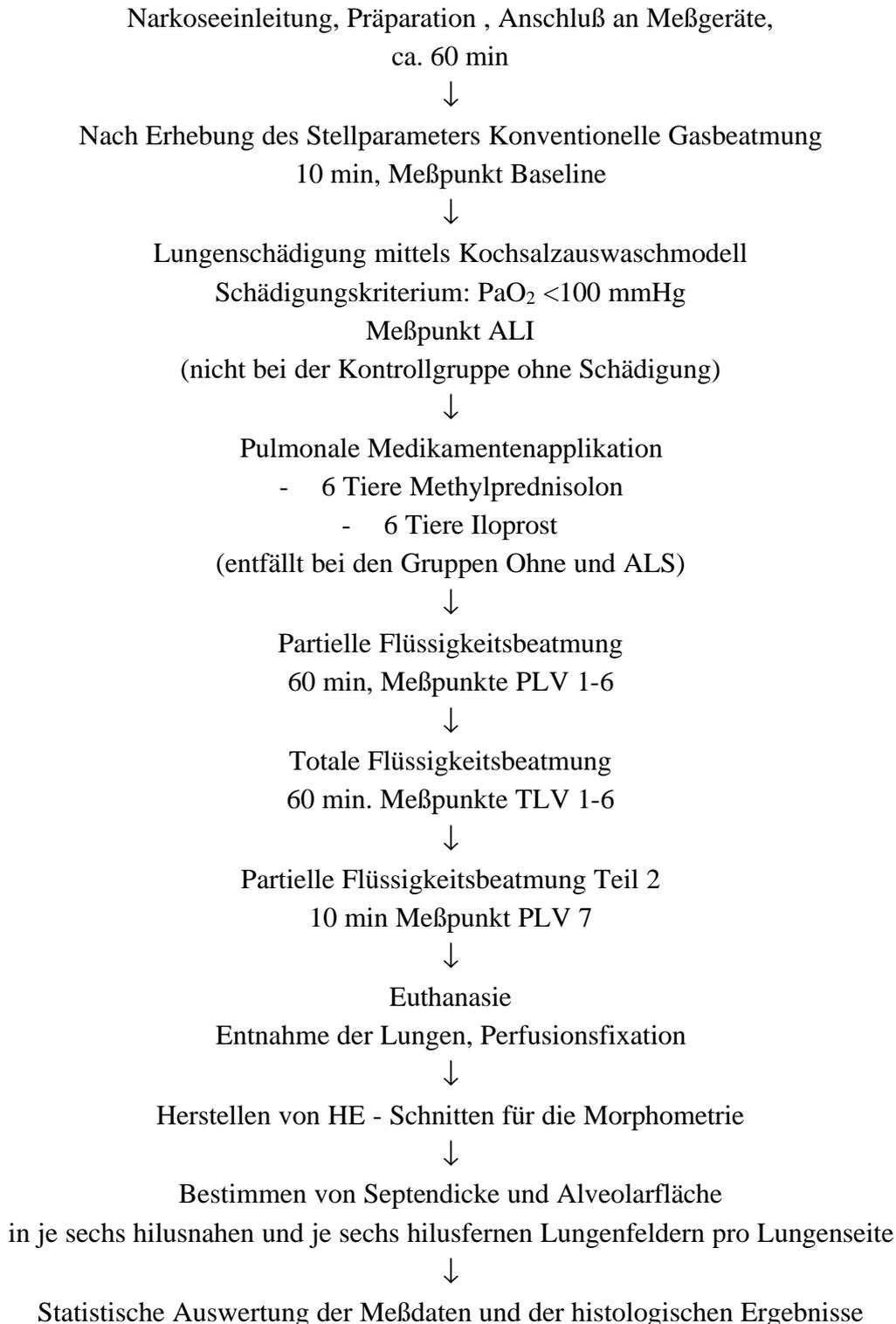
Die Daten der mikroskopischen Untersuchung wurden so zusammengefaßt, daß aus den 6 Lungenfeldern hilusnah bzw. hilusfern je ein Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung errechnet wurde. Pro Lunge wurden somit mittels Excel.XP insgesamt vier Mittelwerte und Standardabweichungen erhoben.

Die statistischen Auswertungen wurden unter Verwendung des Statistikprogrammpakets SAS 8.0 (SAS.Institute, Cary, NC, USA) mit Hilfe der Abteilung für medizinische Statistik des Universitätsklinikums Mannheim durchgeführt. Die grafischen Abbildungen wurden auf einem PC mit dem Programm Excel.XP erstellt.

Sowohl der Parameter Alveolenfläche als auch der Parameter Septendicke wurden auf signifikante Unterschiede bezüglich Lage (hilusnah, bzw.-fern), Seite (rechte bzw. linke Lungenhälfte), sowie Behandlung geprüft; dafür wurde eine verbundene Varianzanalyse durchgeführt. Es erfolgt die exakte Angabe der p-Werte.

Für den Effekt Behandlung wurde zuerst ein Globalvergleich durchgeführt, bei dem alle vier Versuchsgruppen auf signifikante Unterschiede geprüft wurden. Lag eine Signifikanz im Globalvergleich vor, so wurde nachfolgend der Scheffe'- Test eingesetzt, um die Signifikanzen der Paarvergleiche Ohne-ALS, Ohne-MP, Ohne-ILO, sowie ALS-MP und ALS-ILO zu ermitteln. Der Scheffe'- Test wurde auf einem Signifikanzniveau von 95 % und 99 % durchgeführt.

## **2.6 Übersicht über den Versuchsablauf:**



### 3. Ergebnisse

Ziel der Studie ist es, die Wirkung von intrapulmonal verabreichtem Methylprednisolon bzw. einem Prostaglandin I<sub>2</sub>-Analogon in Kombination mit Perfluorcarbon auf arterielle Blutgase, Atemwegsparameter, statische Compliance und Hämodynamik von lungengeschädigten Kaninchen zu untersuchen. Zusätzlich wurde eine morphometrische Analyse der Lungen durchgeführt, um die Parameter Alveolarfläche und alveoläre Septendicke zu ermitteln.

Bei erstmaliger näherer Betrachtung der gewonnenen Daten wurde festgestellt, daß die Meßwerte eines Tieres der MP-Gruppe nicht mit den anderen Tieren vergleichbar waren. Bei diesem Kaninchen betragen die arteriellen Sauerstoffpartialdrücke bereits vor der Schädigung der Lungen weniger als 100 mmHg. Um zu vermeiden, daß ein bereits vor Versuchsbeginn lungenkrankes Tier in die Auswertung mit eingeschlossen wird, wurde nachträglich der komplette Datensatz heraus genommen. Daraus resultiert, daß sich in der MP – Gruppe nur 5 Tiere befinden. Die Gruppenverteilung von 7 Tieren in der Ohne-Gruppe, 6 Tieren in der ALS-Gruppe, 5 Tieren in der MP-Gruppe und 6 Tieren in der ILO – Gruppe ergibt eine Gesamtzahl von 24 Tieren, die an der Auswertung teilnahmen.

Die Ergebnisse der Untersuchungen werden durch grafische Darstellung sowie in tabellarischer Form anhand von Mittelwert und Standardabweichung über den gesamten Versuchszeitraum dargestellt. Die Tabelle unter der grafischen Darstellung gibt für alle vier Versuchsgruppen und jede durchgeführte Messung den Mittelwert (MW) mit Standardabweichung (STW) an.

Die p-Werte der Prüfung auf Signifikanz bezüglich Gruppe, Zeit und Wechselwirkung ( im folgenden mit WW bezeichnet ) für die während des Versuchs erhobenen Parameter werden als exakte Zahlenwerte angegeben. Dabei wurden die Gruppen wie folgt untersucht: In der Spalte GLOBALVG. werden alle vier Versuchsgruppen exklusive Meßpunkt ALI, da dieser in der Kontrollgruppe ohne Lungenschädigung fehlt, als Globalvergleich auf statistische Signifikanz geprüft. Die Spalte OHNE , ALS untersucht die Kontrollgruppe ohne Schädigung mit der Gruppe Akute Lungenschädigung ebenfalls ohne Meßpunkt ALI. In der Spalte ALS, MP, ILO wird die Kontrollgruppe mit Schädigung mit den beiden Medikamentengruppen auf signifikante Unterschiede untersucht, Meßpunkt ALI ist hier mit eingeschlossen. Dann folgt die Darstellung der Untersuchung auf statistische Signifikanz zwischen der Kontrollgruppe mit Schädigung und der MP-Gruppe bzw. der Kontrollgruppe mit Schädigung und der Iloprost-Gruppe (ALS, MP; ALS, ILO).

Für die histologisch erfaßten Parameter erfolgt die exakte Angabe der p-Werte für die Merkmale Lage, Seite und Behandlung. Bei einer Signifikanz im Merkmal Behandlung wurde der Scheffe'- Test für den Paarvergleich auf einem Signifikanzniveau von 95% und 99% durchgeführt.

### 3.1 Hämodynamik

#### 3.1.1 Herzfrequenz (Hf)

Aufgrund eines Defekts des Elektrokardiogramms bei einem Tier aus der Gruppe MP wurden in dieser Gruppe nur vier Tiere für den Parameter Herzfrequenz ausgewertet.

Der gemittelte Ausgangswert für die zwei Medikamentengruppen und die Kontrollgruppe mit Schädigung beträgt  $170 \pm 27$  Schläge pro Minute, bei der Ohne-Gruppe liegt er bei einer Herzfrequenz von  $215 \pm 42$  Schläge pro Minute. Bei den Gruppen ALS, MP und ILO ist nach Eintritt der akuten etablierten Lungenschädigung ein Anstieg der Herzfrequenz um über 50 Schläge pro Minute im Meßpunkt ALI zu erkennen, während in der ungeschädigten Kontrollgruppe kein Anstieg erfolgt. Die Gruppe MP zeigt in dem Abschnitt PLV die höchsten Herzfrequenzen mit bis zu  $266 \pm 29$  Schläge pro Minute, während ILO durchgehend die niedrigsten Werte der vier Gruppen aufweist ( $199 \pm 36$  bis  $227 \pm 25$  Schläge pro Minute).

In der TLV läßt sich bei allen Versuchsgruppen ein absteigender Trend im Verlauf erkennen. Ein Abfall um ca. 30 Schläge pro Minute läßt sich bei den beiden Gruppen mit Medikamentenzugabe nach dem Wechsel auf TLV beobachten. Auffällig ist, daß die ILO – Gruppe in der TLV und Meßpunkt PLV 7 als einzige Gruppe konstant unter einer Frequenz von 200 Schläge pro Minute bleibt, siehe Abb.1.1 und Tabelle 1.2.

Alle Gruppen verhalten sich hoch signifikant im Haupteffekt Zeit. Im Haupteffekt Gruppe sind signifikante p-Werte im Globalvergleich, sowie im Vergleich der Gruppen ALS, MP und ILO festgestellt worden. Signifikant ist auch der Paarvergleich ALS, ILO. In der Wechselwirkung (WW) verhalten sich der Globalvergleich und der Paarvergleich Ohne, ALS hochsignifikant.

Hf	GLOBALVG	OHNE, ALS	ALS,MP, ILO	ALS, MP	ALS, ILO
GRUPPE	0.0154	0.1554	0.0051	0.1687	0.0194
ZEIT	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001
WW	0.0001	0.0001	0.2131	0.1774	0.3271

Tab. 1.1 p-Werte Herzfrequenz in Schläge pro Minute

Die p-Werte aus der zweifaktoriellen Varianzanalyse mit Meßwiederholungen im Faktor Zeit werden stets für die Effekte Gruppe, Zeit, Wechselwirkung (WW) angegeben. Die Spalte GLOBALVG. gibt das Ergebnis für die Überprüfung auf statistische Signifikanz der Gruppen OHNE, ALS, MP und ILO exklusive Meßpunkt ALI wieder. In der Spalte OHNE, ALS wird das Ergebnis des Vergleichs der Kontrollgruppe ohne Schädigung mit der Akuten Lungenschädigungsgruppe exklusive Meßpunkt ALI dargestellt. Die Spalte ALS, MP, ILO gibt die ermittelten p-Werte für die Prüfung auf signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen ALS, MP und ILO inklusive Meßpunkt ALI an. Die Spalten ALS, MP bzw. ALS, ILO stellen die p-Werte des Paarvergleichs akute Lungenschädigungsgruppe versus medikamentell behandelte Gruppe mit MP bzw. ILO dar.

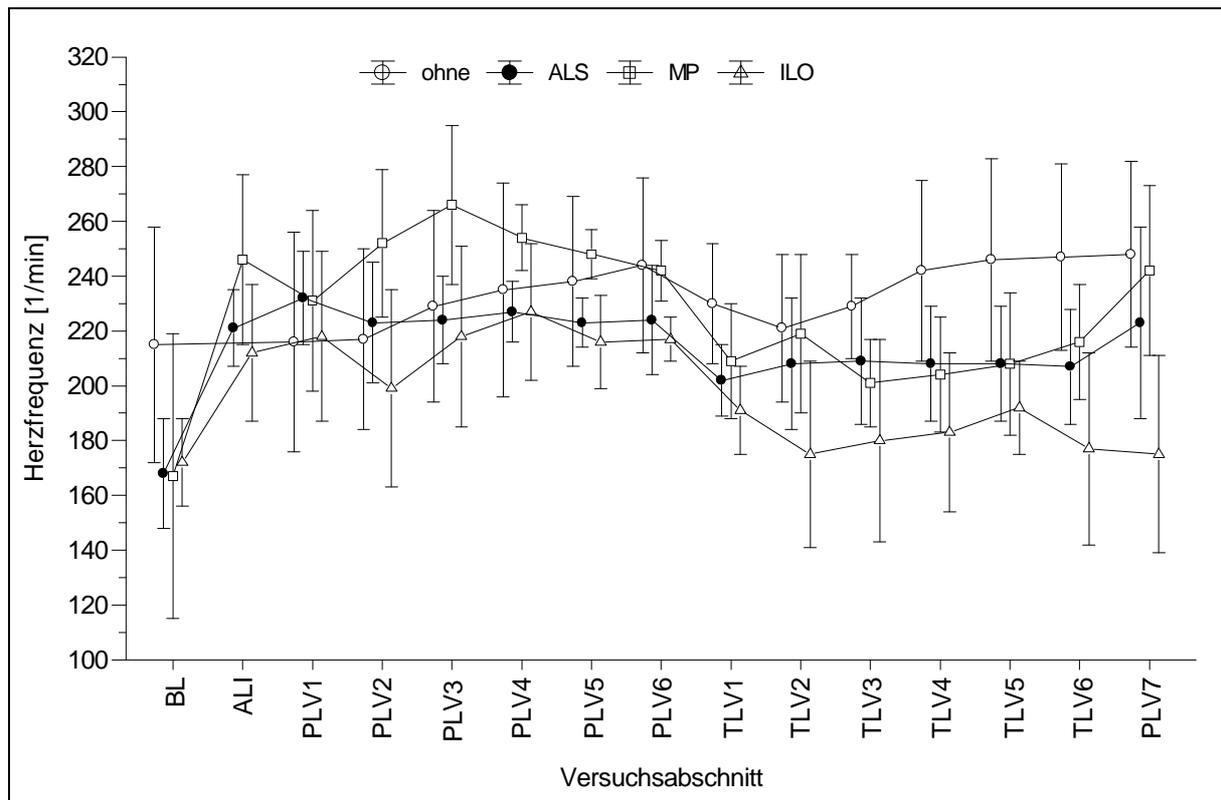


Abb.1.1 Herzfrequenz in Schläge pro Minute, Meßpunkte als Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung

Hf	Ohne		ALS		MP		ILO	
Meßpunkt	MW	STW	MW	STW	MW	STW	MW	STW
Baseline	215	43	168	20	167	52	172	16
ALI			221	14	246	31	212	25
PLV 1	216	40	232	17	231	33	218	31
PLV 2	217	33	223	22	252	27	199	36
PLV 3	229	35	224	16	266	29	218	33
PLV 4	235	39	227	11	254	12	227	25
PLV 5	238	31	223	9	248	9	216	17
PLV 6	244	32	224	20	242	11	217	8
TLV 1	230	22	202	13	209	21	191	16
TLV 2	221	27	208	24	219	29	175	34
TLV 3	229	19	209	23	201	16	180	37
TLV 4	242	33	208	21	204	21	183	29
TLV 5	246	37	208	21	208	26	192	17
TLV 6	247	34	207	21	216	21	177	35
PLV 7	248	34	223	35	242	31	175	36

Tab. 1.2 Herzfrequenz in Schläge pro Minute, Meßwerte als Mittelwert (MW)  $\pm$  Standardabweichung (STW)

### 3.1.2 Mittlerer Arterieller Druck

Der mittlere arterielle Blutdruck aller Gruppen beträgt im Baseline-Wert im Mittel  $75 \pm 12$  mmHg und fällt bei den Gruppen ALS, MP und ILO nach der Lungenschädigung auf durchschnittlich  $65 \pm 15$  mmHg ab.

Auffällig ist der weitere Verlauf der Methylprednisolon-Gruppe: Nach dem Abfall im Meßpunkt ALI steigt der mittlere Blutdruck auf  $85 \pm 13$  mmHg im Meßpunkt PLV 1. Diese steigende Tendenz setzt sich weiter fort und erreicht mit  $95 \pm 13$  mmHg im Meßpunkt PLV 5 den Höchstwert in diesem Versuchsabschnitt. Auch die in der TLV erhobenen Meßwerte liegen auf sehr hohem Niveau. Die MP-Gruppe weist von Beginn der Mehtylprednisolon-Applikation an einen höheren MAP als die anderen Versuchsgruppen auf.

Während die MP-Gruppe auf dem höchsten Niveau der vier Gruppen verläuft, entspricht der Kurvenverlauf der ILO-Gruppe dem Gegenteil. Nach dem Zusatz des Medikaments, der nach Meßpunkt ALI erfolgt, pendelt der mittlere Blutdruck in der PLV um 60 mmHg. In der TLV sinkt er noch weiter ab, auf Werte bis unter 60 mmHg. Die ILO-Gruppe weist im Vergleich mit den anderen Versuchsgruppen in allen Meßpunkten den geringsten MAP auf.

Die Kontrollgruppe mit Schädigung liegt in der PLV konstant bei  $68 \pm 14$  mmHg, in der TLV erfolgt ein Anstieg auf  $77 \pm 14$  mmHg in TLV 2. Daran anschließend bewegt sich die Kurve zwischen 64 und 80 mmHg. In der Kontrollgruppe ohne Schädigung ist ein relativ konstanter Verlauf auf einem Niveau zwischen  $79 \pm 7$  in der PLV 3 und dem Maximalwert von  $90 \pm 7$  mmHg in PLV 7 zu beobachten, siehe Tab. 1.4 und Abb. 1.2.

Signifikanzen über die Gruppe treten bei allen Vergleichen außer ALS-ILO auf. Der Haupteffekt Zeit ist in den Paaren Ohne-ALS sowie ALS-MP signifikant. Die Wechselwirkung ist bei allen Vergleichen signifikant.

MAP	GLOBALVG	OHNE, ALS	ALS,MP, ILO	ALS, MP	ALS, ILO
GRUPPE	0.0003	0.0579	0.0019	0.0293	0.1176
ZEIT	0.9042	0.0161	0.8977	0.0013	0.5405
WW	0.0001	0.0487	0.0007	0.0033	0.0114

Tab. 1.3 p – Werte MAP

Die p-Werte aus der zweifaktoriellen Varianzanalyse mit Meßwiederholungen im Faktor Zeit werden stets für die Effekte Gruppe, Zeit, Wechselwirkung (WW) angegeben. Die Spalte GLOBALVG. gibt das Ergebnis für die Überprüfung auf statistische Signifikanz der Gruppen OHNE, ALS, MP und ILO exklusive Meßpunkt ALI wieder. In der Spalte OHNE, ALS wird das Ergebnis des Vergleichs der Kontrollgruppe ohne Schädigung mit der Akuten Lungenschädigungsgruppe exklusive Meßpunkt ALI dargestellt. Die Spalte ALS, MP, ILO gibt die ermittelten p-Werte für die Prüfung auf signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen ALS, MP und ILO inklusive Meßpunkt ALI an. Die Spalten ALS, MP bzw. ALS, ILO stellen die p-Werte des Paarvergleichs akute Lungenschädigungsgruppe versus medikamentell behandelte Gruppe mit MP bzw. ILO dar.

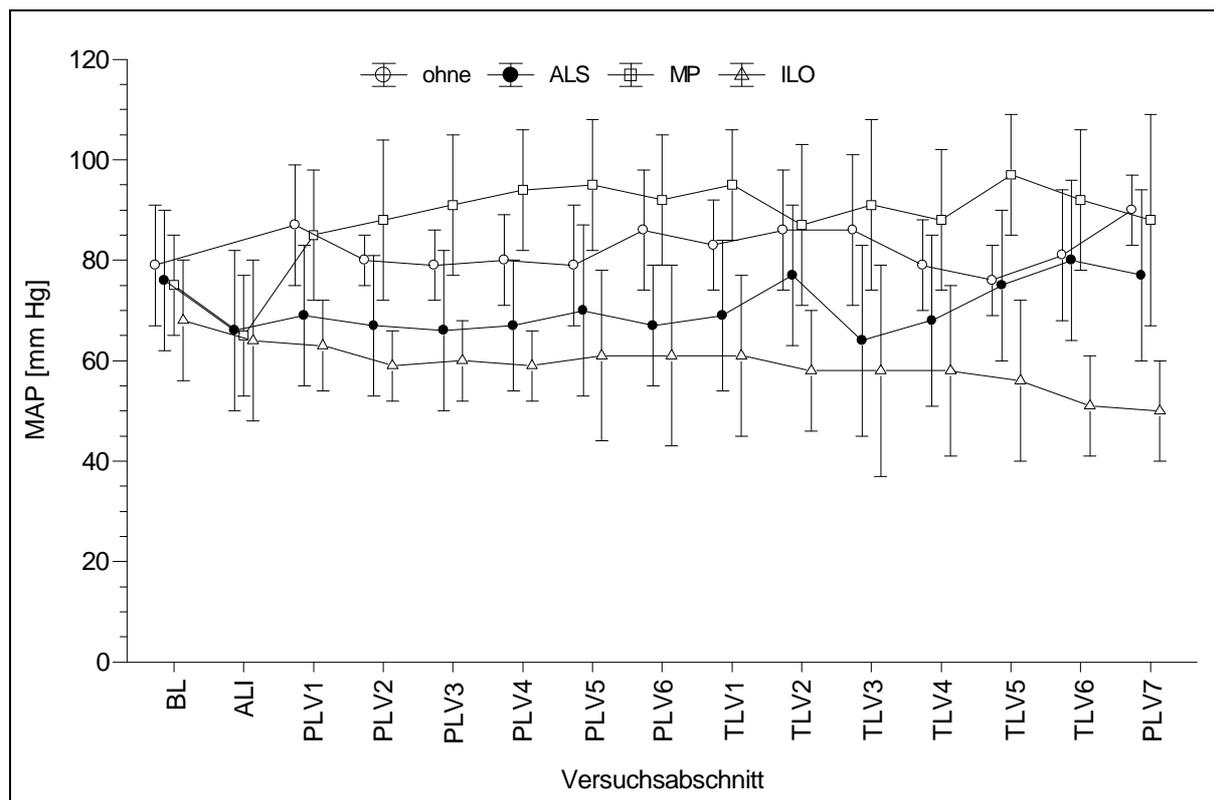


Abb. 1.2. MAP in mmHg, Meßpunkte als Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung

MAP	Ohne		ALS		MP		ILO	
Meßpunkt	MW	STW	MW	STW	MW	STW	MW	STW
BL	79	12	76	14	75	10	68	12
ALI			66	16	65	12	64	16
PLV 1	87	12	69	14	85	13	63	9
PLV 2	80	5	67	14	88	16	59	7
PLV 3	79	7	66	16	91	14	60	8
PLV 4	80	9	67	13	94	12	59	7
PLV 5	79	12	70	17	95	13	61	17
PLV 6	86	12	67	12	92	13	61	18
TLV 1	83	9	69	15	95	11	61	16
TLV 2	86	12	77	14	87	16	58	12
TLV 3	86	15	64	19	91	17	58	21
TLV 4	79	9	68	17	88	14	58	17
TLV 5	76	7	75	15	97	12	56	16
TLV 6	81	13	80	16	92	14	51	10
PLV 7	90	7	77	17	88	21	50	10

Tab. 1.4 MAP in mmHg, Meßwerte als Mittelwert (MW)  $\pm$  Standardabweichung (STW)

### 3.1.3 Zentralvenöser Druck

Der Baseline-Wert des zentralvenösen Drucks beträgt innerhalb der vier Gruppen im Mittel  $6,4 \pm 2,4$  mmHg.

Im Vergleich mit den anderen vier Gruppen sticht die ILO-Gruppe mit ihren durchgehend höchsten ZVD-Werten während des ganzen Versuchs heraus. Nach dem Etablieren der Lungenschädigung steigt der ZVD bei der ILO-Gruppe auf  $8,5 \pm 1,8$  mmHg an und sinkt nach Gabe der Medikamente während des PLV-Abschnitts etwas ab. Bereits im ersten TLV-Meßpunkt ist die ILO-Gruppe wieder auf einen ZVD von  $8,7 \pm 0,5$  mmHg gestiegen. Das entspricht dem Gruppenhöchstwert. Dieses hohe Niveau wird während des gesamten TLV-Abschnitts konstant gehalten.

Die Methylprednisolon-Gruppe und die Kontrollgruppe ohne Schädigung verlaufen während des gesamten Versuchs ab dem Meßpunkt PLV1 auf etwa gleichem Niveau, (circa 6 mm Hg), wobei die MP-Gruppe stets etwas unterhalb der ALS-Kurve verläuft. Bei beiden Gruppen ist ein Anstieg des ZVD im Versuchsabschnitt TLV gegenüber der PLV zu erkennen, wobei die MP-Tiere einen deutlich steileren Anstieg aufweisen.

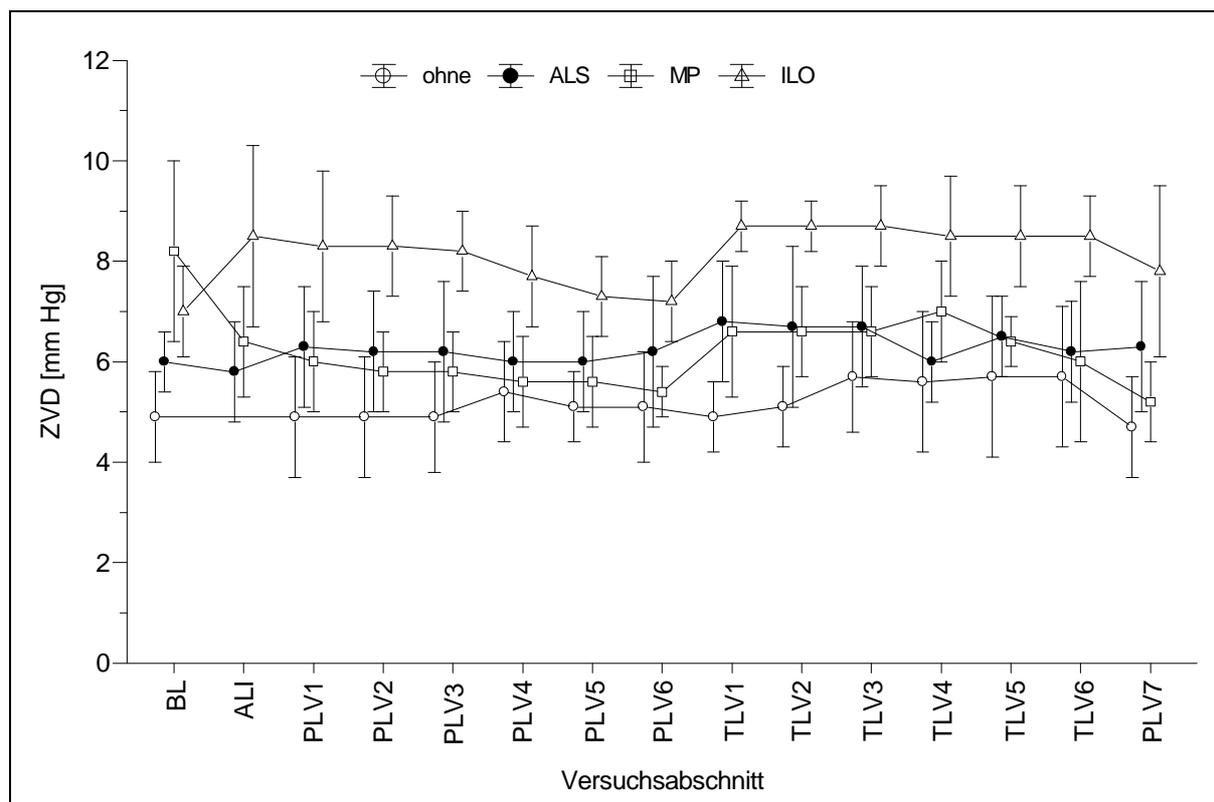
Bei der Kontrollgruppe ohne Lungenschädigung verläuft der ZVD bis zum Meßpunkt TLV auf einem Niveau von im Mittel  $5,0 \pm 0,95$  mmHg. Es ist die Gruppe die im Vergleich mit den anderen drei Versuchsgruppen den niedrigsten ZVD aufweist, siehe Tab. 1.6 und Abb. 1.3.

Die Versuchsgruppen sind im Haupteffekt Gruppe sowohl im Globalvergleich als auch im Paarvergleich, außer Paar ALS-MP, signifikant. Die Signifikanz über die Zeit ist ebenfalls in allen Gruppen, außer den Paaren Ohne-ALS und ALS-MP, gegeben. Für die Wechselwirkung wird eine Signifikanz im Globalvergleich sowie im Vergleich der Medikamentengruppen mit der Kontrolle mit Schädigung aufgezeigt.

ZVD	GLOBALVG	OHNE, ALS	ALS,MP, ILO	ALS, MP	ALS, ILO
GRUPPE	0.0001	0.0424	0.0022	0.9372	0.0042
ZEIT	0.0006	0.2716	0.0015	0.0717	0.0001
WW	0.0150	0.3050	0.0224	0.1076	0.1708

Tab.1.5 p-Werte ZVD

Die p-Werte aus der zweifaktoriellen Varianzanalyse mit Meßwiederholungen im Faktor Zeit werden stets für die Effekte Gruppe, Zeit, Wechselwirkung (WW) angegeben. Die Spalte GLOBALVG. gibt das Ergebnis für die Überprüfung auf statistische Signifikanz der Gruppen OHNE, ALS, MP und ILO exklusive Meßpunkt ALI wieder. In der Spalte OHNE, ALS wird das Ergebnis des Vergleichs der Kontrollgruppe ohne Schädigung mit der Akuten Lungenschädigungsgruppe exklusive Meßpunkt ALI dargestellt. Die Spalte ALS, MP, ILO gibt die ermittelten p-Werte für die Prüfung auf signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen ALS, MP und ILO inklusive Meßpunkt ALI an. Die Spalten ALS, MP bzw. ALS, ILO stellen die p-Werte des Paarvergleichs akute Lungenschädigungsgruppe versus medikamentell behandelte Gruppe mit MP bzw. ILO dar.

Abb.1.3 ZVD in mmHg, Meßpunkte als Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung

ZVD	Ohne		ALS		MP		ILO	
Meßpunkt	MW	STW	MW	STW	MW	STW	MW	STW
BL	4,9	0,9	6,0	0,6	8,2	1,8	7,0	0,9
ALI			5,8	1,0	6,4	1,1	8,5	1,8
PLV 1	4,9	1,2	6,3	1,2	6,0	1,0	8,3	1,5
PLV 2	4,9	1,2	6,2	1,2	5,8	0,8	8,3	1,0
PLV 3	4,9	1,1	6,2	1,4	5,8	0,8	8,2	0,8
PLV 4	5,4	1,0	6,0	1,0	5,6	0,9	7,7	1,0
PLV 5	5,1	0,7	6,0	1,0	5,6	0,9	7,3	0,8
PLV 6	5,1	1,1	6,2	1,5	5,4	0,5	7,2	0,8
TLV 1	4,9	0,7	6,8	1,2	6,6	1,3	8,7	0,5
TLV 2	5,1	0,8	6,7	1,6	6,6	0,9	8,7	0,5
TLV 3	5,7	1,1	6,7	1,2	6,6	0,9	8,7	0,8
TLV 4	5,6	1,4	6,0	0,8	7,0	1,0	8,5	1,2
TLV 5	5,7	1,6	6,5	0,8	6,4	0,5	8,5	1,0
TLV 6	5,7	1,4	6,2	1,0	6,0	1,6	8,5	0,8
PLV 7	4,7	1,0	6,3	1,3	5,2	0,8	7,8	1,7

Tab. 1.6 ZVD in mmHg, Meßwerte als Mittelwert (MW)  $\pm$  Standardabweichung (STW)

## 3.2 Arterielle Blutgasanalyse

### 3.2.1 Arterieller Sauerstoffpartialdruck (PaO<sub>2</sub>)

Bedingt durch die rechtsschiefe Verteilung des Parameters PaO<sub>2</sub> wurden die Meßergebnisse für die zweifaktorielle Varianzanalyse mit Meßwiederholungen im Faktor Zeit logarithmiert, die Datendarstellung erfolgt anhand von geometrischen Mittelwerten (gMW) und Streufaktor (SF).

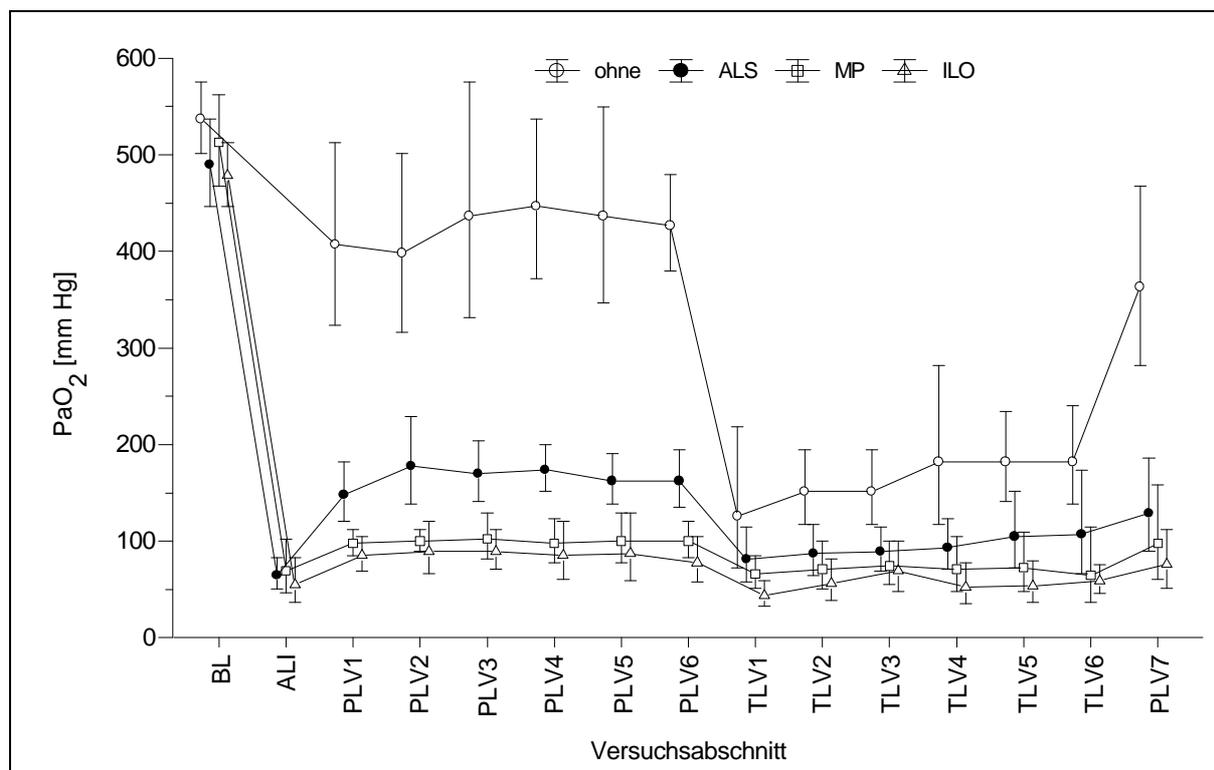
Der Baseline-Wert der vier Versuchsgruppen beträgt im geometrischen Mittel 504,8 mmHg mit einem SF von 1,1. Nach Induktion der Lungenschädigung fällt der PaO<sub>2</sub> bei den zwei Medikamentengruppen sowie der Kontrollgruppe ALS auf das verwendete Schädigungskriterium von < 100 mmHg. Bei der Kontrollgruppe ohne Lungenschädigung führt die PLV zu einem Abfall um ca. 100 mmHg im PaO<sub>2</sub>. Die TLV führt zu einem nochmaligen, massiven Abfall auf ca. 125 mmHg. Innerhalb der TLV erfolgt ein stetiger geringradiger Anstieg des Sauerstoffpartialdrucks bis auf 181,9 mmHg. Die PLV führt zu einem ausgeprägten Anstieg des PaO<sub>2</sub>-Werts um über 180 mmHg. Die Kontrollgruppe mit Schädigung zeigt nach Meßpunkt ALI mit 64,6 mmHg in der PLV einen Anstieg, so daß sie im Mittel auf einem Niveau von etwa 165 mmHg verläuft. Die TLV bedingt, wie in den anderen Gruppen, einen Abfall, so daß die gemessenen Sauerstoffpartialdrücke während des gesamten TLV-Abschnitts etwa 95 mmHg betragen. In allen vier Versuchsgruppen steigt der PaO<sub>2</sub> im Verlauf der TLV an. Die zwei Medikamentengruppen MP und ILO verlaufen im selben Trend, wobei die ILO-Gruppe im Niveau etwas tiefer als die MP-Gruppe verläuft. Beide Gruppen zeigen im PLV-Abschnitt als auch in PLV 7 höhere Sauerstoffpartialdrücke als in der TLV: die MP-Gruppe weist Werte um 100 mmHg bzw. die ILO-Gruppe um 90 mmHg auf. In der TLV hingegen liegen die PaO<sub>2</sub>-Werte der MP-Gruppe um 72 mmHg bzw. die der ILO-Gruppe um 55 mmHg, siehe Tab 1.8 und Abb. 1.4. Die ILO-Gruppe weist von allen 4 Gruppen durchgehend die geringsten PaO<sub>2</sub>-Werte nach der Lungenschädigung auf.

Der Haupteffekt Gruppe ist in allen durchgeführten Untersuchungen signifikant. Der Zeiteffekt ist in allen Vergleichen hochsignifikant. Die Wechselwirkung ist im Globalvergleich sowie dem Paarvergleich Ohne-ALS hochsignifikant, bei den anderen signifikant.

PaO <sub>2</sub>	GLOBALVG	OHNE, ALS	ALS,MP, ILO	ALS, MP	ALS, ILO
GRUPPE	0.0001	0.0001	0.0025	0.0277	0.0017
ZEIT	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001
WW	0.0001	0.0001	0.0230	0.0036	0.0009

Tab.1.7 p-Werte PaO<sub>2</sub>

Die p-Werte aus der zweifaktoriellen Varianzanalyse mit Meßwiederholungen im Faktor Zeit werden stets für die Effekte Gruppe, Zeit, Wechselwirkung (WW) angegeben. Die Spalte GLOBALVG. gibt das Ergebnis für die Überprüfung auf statistische Signifikanz der Gruppen OHNE, ALS, MP und ILO exklusive Meßpunkt ALI wieder. In der Spalte OHNE, ALS wird das Ergebnis des Vergleichs der Kontrollgruppe ohne Schädigung mit der Akuten Lungenschädigungsgruppe exklusive Meßpunkt ALI dargestellt. Die Spalte ALS, MP, ILO gibt die ermittelten p-Werte für die Prüfung auf signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen ALS, MP und ILO inklusive Meßpunkt ALI an. Die Spalten ALS, MP bzw. ALS, ILO stellen die p-Werte des Paarvergleichs akute Lungenschädigungsgruppe versus medikamentell behandelte Gruppe mit MP bzw. ILO dar.

Abb.1.4 PaO<sub>2</sub> in mmHg, Meßpunkte als geometrische Mittelwerte und Streufaktor

PaO <sub>2</sub> Meßpunkt	Ohne		ALS		MP		ILO	
	gMW	SF	gMW	SF	gMW	SF	gMW	SF
BL	537,8	1,1	489,8	1,1	512,9	1,1	478,6	1,1
ALI			65,6	1,3	69,2	1,5	55,0	1,5
PLV 1	407,4	1,3	148,0	1,2	97,8	1,5	85,1	1,2
PLV 2	398,1	1,3	177,9	1,3	100,0	1,1	89,1	1,4
PLV 3	436,5	1,3	170,0	1,2	102,3	1,3	89,1	1,3
PLV 4	446,7	1,2	173,8	1,1	97,7	1,3	85,1	1,4
PLV 5	436,5	1,3	162,2	1,2	100,0	1,3	87,1	1,5
PLV 6	426,6	1,1	162,2	1,2	100,0	1,2	77,6	1,3
TLV 1	125,9	1,7	81,3	1,4	66,1	1,3	43,7	1,3
TLV 2	151,4	1,3	87,1	1,4	70,8	1,4	56,2	1,4
TLV 3	151,4	1,3	89,1	1,3	74,1	1,4	69,2	1,4
TLV 4	182,0	1,6	93,3	1,3	70,8	1,5	52,5	1,5
TLV 5	182,0	1,3	104,7	1,4	72,4	1,5	53,7	1,5
TLV 6	182,0	1,3	107,2	1,6	64,6	1,8	58,9	1,3
PLV 7	363,1	1,3	128,8	1,4	97,7	1,6	75,9	1,5

Tabl.8 PaO<sub>2</sub> in mmHg, Meßwerte als geometrischer Mittelwert (gMW) und Streufaktor (SF)

### 3.2.2 Arterieller Kohlendioxidpartialdruck (PaCO<sub>2</sub>)

Bei Versuchsbeginn liegt ein mittlerer Baseline-Wert des PaCO<sub>2</sub> von  $33,6 \pm 5,4$  mmHg für alle vier Gruppen vor. Nach Induktion des akuten stabilen Lungenversagens steigt der PaCO<sub>2</sub> bei der ALS-Gruppe auf  $60$  mmHg  $\pm 10$  mmHg, bei den zwei Medikamentengruppen auf etwa  $70$  mmHg.

Der arterielle Kohlendioxidpartialdruck verläuft in der Kontrollgruppe ohne Lungenschädigung im physiologischen Bereich von  $< 40$  mmHg während des Versuchsabschnitts PLV. In der TLV steigt der PaCO<sub>2</sub> stetig an, so daß am Abschnittsende bei TLV 6 der Kohlendioxidpartialdruck  $64,2 \pm 8,2$  mmHg beträgt. Die Rückkehr zur PLV erzeugt einen Abfall des PaCO<sub>2</sub>.

In der ALS-Gruppe liegt der PaCO<sub>2</sub> während der PLV um  $55 \pm 5,5$  mmHg. In der TLV zeigt die Gruppe, dem Trend der anderen vergleichbar, einen Anstieg, der sich um  $68$  mmHg einpendelt und in PLV 7 nur geringgradig absinkt.

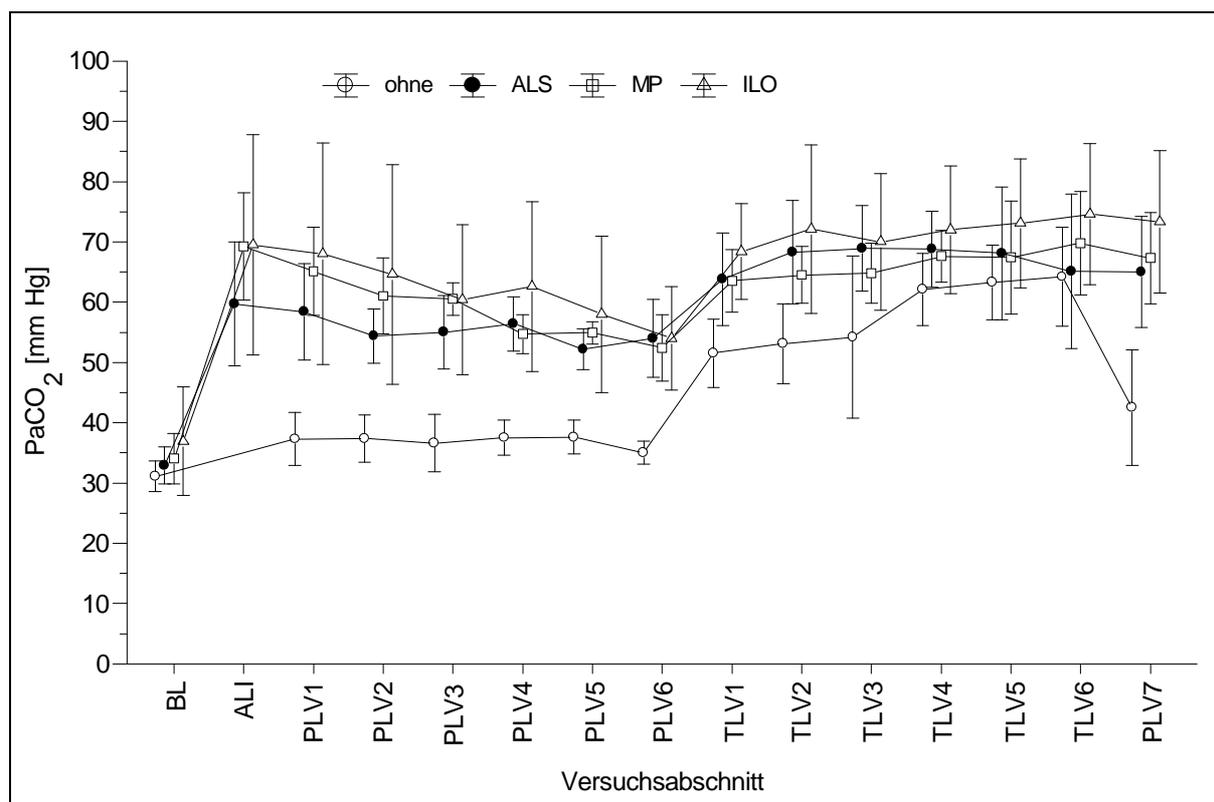
Die MP- und ILO-Gruppe verlaufen sehr ähnlich. Beide Gruppen zeigen während der PLV von Meßpunkt ALI an einen schrittweisen Abfall von Meßpunkt zu Meßpunkt im arteriellen Kohlendioxidpartialdruck. In PLV 6 beträgt dieser in der MP-Gruppe  $52,4 \pm 5,5$  mmHg; in der ILO-Gruppe  $54,0 \pm 8,6$  mmHg. In der TLV erfolgt ein Anstieg des PaCO<sub>2</sub> in beiden Gruppen, der in der ILO –Gruppe das höhere Niveau mit durchschnittlich  $72 \pm 11$  mmHg erreicht. Die ILO-Gruppe weist dabei von allen vier Gruppen die höchsten PaCO<sub>2</sub> – Werte in der TLV auf, siehe Tab. 1.10 und Abb. 1.5.

Der Gruppeneffekt und die Wechselwirkung sind im Globalvergleich sowie im Paarvergleich Ohne-ALS hoch signifikant. Alle untersuchten Vergleiche sind im Haupteffekt Zeit hoch signifikant.

PaCO <sub>2</sub>	GLOBALVG	OHNE, ALS	ALS,MP, ILO	ALS, MP	ALS, ILO
GRUPPE	0.0001	0.0001	0.4132	0.5620	0.2757
ZEIT	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001
WW	0.0001	0.0001	0.8528	0.1008	0.7774

Tab.1.9 p-Werte PaCO<sub>2</sub>

Die p-Werte aus der zweifaktoriellen Varianzanalyse mit Meßwiederholungen im Faktor Zeit werden stets für die Effekte Gruppe, Zeit, Wechselwirkung (WW) angegeben. Die Spalte GLOBALVG. gibt das Ergebnis für die Überprüfung auf statistische Signifikanz der Gruppen OHNE, ALS, MP und ILO exklusive Meßpunkt ALI wieder. In der Spalte OHNE, ALS wird das Ergebnis des Vergleichs der Kontrollgruppe ohne Schädigung mit der Akuten Lungenschädigungsgruppe exklusive Meßpunkt ALI dargestellt. Die Spalte ALS, MP, ILO gibt die ermittelten p-Werte für die Prüfung auf signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen ALS, MP und ILO inklusive Meßpunkt ALI an. Die Spalten ALS, MP bzw. ALS, ILO stellen die p-Werte des Paarvergleichs akute Lungenschädigungsgruppe versus medikamentell behandelte Gruppe mit MP bzw. ILO dar.

Abb. 1.5 PaCO<sub>2</sub> in mmHg, Meßpunkte als Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung

PaCO <sub>2</sub> Meßpunkt	Ohne		ALS		MP		ILO	
	MW	STW	MW	STW	MW	STW	MW	STW
BL	31,1	2,5	32,9	3,1	34,0	4,2	36,9	9,0
ALI			59,7	10,3	69,2	8,9	69,5	18,3
PLV 1	37,3	4,4	58,4	8,0	65,1	7,3	68,0	18,4
PLV 2	37,4	3,9	54,4	4,5	61,0	6,3	64,6	18,2
PLV 3	36,6	4,8	55,0	6,1	60,5	2,7	60,4	12,4
PLV 4	37,5	2,9	56,4	4,5	54,7	3,2	62,6	14,1
PLV 5	37,6	2,8	52,2	3,4	54,9	1,9	58,0	13,0
PLV 6	35,0	1,9	54,0	6,5	52,4	5,5	54,0	8,6
TLV 1	51,5	5,7	63,8	7,7	63,5	5,2	68,4	7,9
TLV 2	53,1	6,6	68,3	8,6	64,5	4,7	72,1	14,0
TLV 3	54,2	13,4	68,9	7,1	64,8	5,0	70,0	11,3
TLV 4	62,1	6,0	68,8	6,3	67,6	4,3	72,0	10,6
TLV 5	63,3	6,2	68,1	11,0	67,4	9,4	73,1	10,7
TLV 6	64,2	8,2	65,1	12,8	69,8	8,6	74,6	11,7
PLV 7	42,5	9,6	65,0	9,2	67,3	7,6	73,3	11,8

Tab.1.10 PaCO<sub>2</sub> in mmHg, Meßwerte als Mittelwert (MW)  $\pm$  Standardabweichung (STW)

### 3.2.3 pH – Wert

Der Baseline-Wert des pH beträgt für alle Gruppen im Mittel  $7,50 \pm 0,67$ . Bei der Kontrollgruppe ohne Schädigung bleibt er nach einem leichten Abfall auf einem physiologischen Niveau von etwa 7,41 für den Versuchsabschnitt PLV. In der TLV ist ein schrittweiser Abfall von  $7,27 \pm 0,03$  in TLV 1 auf  $7,22 \pm 0,04$  in TLV 6 zu beobachten. Der erneute Wechsel zur PLV wird von einer Verbesserung des pH begleitet.

Die ALS-Gruppe sowie die zwei Medikamentengruppen zeigen einen deutlichen Abfall des pH-Werts nach Etablierung des akuten stabilen Lungenversagens. Die MP- und die ILO-Gruppe zeigen den selben Verlauf in der PLV, wobei die ILO-Gruppe auf einem niedrigeren Kurvenniveau verläuft und einen pH-Wert Anstieg von  $7,13 \pm 0,15$  (Meßpunkt ALI) auf  $7,23 \pm 0,05$  am Ende der PLV aufweist.

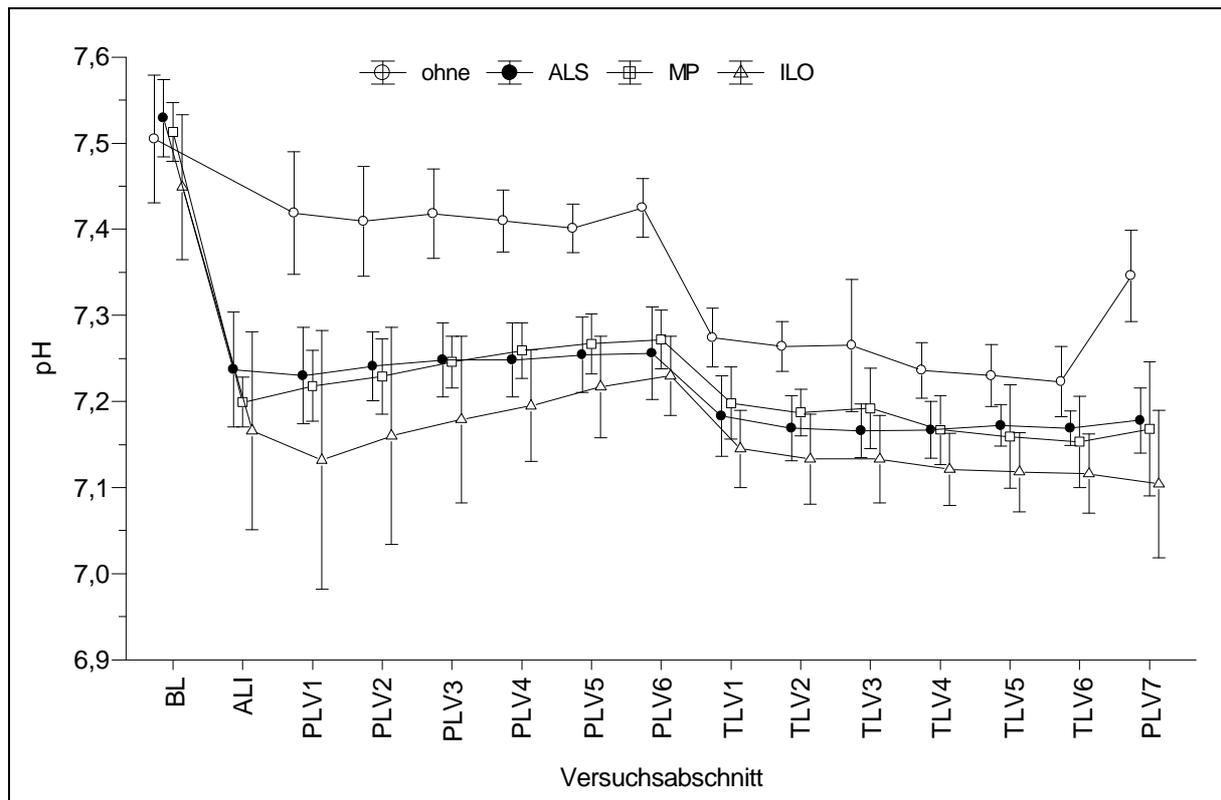
Alle drei Gruppen erfahren, wie die Kontrollgruppe ohne Schädigung, einen pH-Wert Abfall im Versuchsabschnitt TLV. Dabei läßt sich ein stetiges Absinken über die Versuchszeit beobachten. Die ILO-Gruppe weist nach Medikamenten-Applikation den niedrigsten pH-Wert innerhalb der vier Gruppen auf, siehe Tab. 1.12 und Abb. 1.6.

Der Gruppenverlauf ist im Globalvergleich sowie im Paarvergleich Ohne- ALS hochsignifikant. Der Haupteffekt Zeit ist bei allen durchgeführten Untersuchungen hochsignifikant. Die Signifikanzen in der Wechselwirkung entsprechen dem Haupteffekt Gruppe.

pH-Wert	GLOBALVG	OHNE, ALS	ALS,MP, ILO	ALS, MP	ALS, ILO
GRUPPE	0.0001	0.0001	0.0923	0.9528	0.0947
ZEIT	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001
WW	0.0001	0.0001	0.8990	0.5380	0.5766

Tab.1.11 p-Werte pH

Die p-Werte aus der zweifaktoriellen Varianzanalyse mit Meßwiederholungen im Faktor Zeit werden stets für die Effekte Gruppe, Zeit, Wechselwirkung (WW) angegeben. Die Spalte GLOBALVG. gibt das Ergebnis für die Überprüfung auf statistische Signifikanz der Gruppen OHNE, ALS, MP und ILO exklusive Meßpunkt ALI wieder. In der Spalte OHNE, ALS wird das Ergebnis des Vergleichs der Kontrollgruppe ohne Schädigung mit der Akuten Lungenschädigungsgruppe exklusive Meßpunkt ALI dargestellt. Die Spalte ALS, MP, ILO gibt die ermittelten p-Werte für die Prüfung auf signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen ALS, MP und ILO inklusive Meßpunkt ALI an. Die Spalten ALS, MP bzw. ALS, ILO stellen die p-Werte des Paarvergleichs akute Lungenschädigungsgruppe versus medikamentell behandelte Gruppe mit MP bzw. ILO dar.

Abb. 1.6. pH, Meßpunkte als Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung

pH Meßpunkt	Ohne		ALS		MP		ILO	
	MW	STW	MW	STW	MW	STW	MW	STW
BL	7,51	0,07	7,53	0,04	7,51	0,03	7,45	0,08
ALI			7,24	0,07	7,20	0,03	7,17	0,11
PLV 1	7,42	0,07	7,23	0,06	7,22	0,04	7,13	0,15
PLV 2	7,41	0,06	7,24	0,04	7,23	0,04	7,16	0,13
PLV 3	7,42	0,05	7,25	0,04	7,25	0,03	7,18	0,10
PLV 4	7,41	0,04	7,25	0,04	7,26	0,03	7,19	0,07
PLV 5	7,40	0,03	7,25	0,04	7,27	0,04	7,22	0,06
PLV 6	7,42	0,03	7,26	0,05	7,27	0,03	7,23	0,05
TLV 1	7,27	0,03	7,18	0,05	7,20	0,04	7,15	0,04
TLV 2	7,26	0,03	7,17	0,04	7,19	0,03	7,13	0,05
TLV 3	7,27	0,08	7,17	0,03	7,19	0,05	7,13	0,05
TLV 4	7,24	0,03	7,17	0,03	7,17	0,04	7,12	0,04
TLV 5	7,23	0,04	7,17	0,02	7,16	0,06	7,12	0,05
TLV 6	7,22	0,04	7,17	0,02	7,15	0,05	7,12	0,05
PLV 7	7,35	0,05	7,18	0,04	7,17	0,08	7,10	0,09

Tab. 1.12 pH, Meßwerte als Mittelwert (MW)  $\pm$  Standardabweichung (STW)

### 3.2.4 Standard Bicarbonat ( $\text{HCO}_3^-$ )

Der Baseline-Wert der vier Gruppen beträgt im Mittel  $26,0 \pm 3,2$  mmol/l. Bei der Ohne-Gruppe bleibt das Standard Bicarbonat bis zum Meßpunkt TLV 4 auf einem Niveau von etwa 23,5 mmol/l, dann erfolgt ein Anstieg um etwa 2 mmol/l. In PLV 7 beträgt der  $\text{HCO}_3^-$ -Gehalt  $22,5 \pm 3,5$  mmol/l.

Die ALS-Gruppe liegt im selben Trend wie die Ohne-Gruppe, wobei der Anstieg in der TLV entfällt.

In der MP-Gruppe läßt sich im Verlauf der PLV ein leichter Abfall im  $\text{HCO}_3^-$ -Wert feststellen, der in der TLV nicht weiter andauert.

Die ILO-Gruppe bewegt sich von PLV 1 an bis zum Versuchsende auf einer Höhe von  $22,2 \pm 2,6$  mmol/l, dies entspricht dem niedrigsten Niveau innerhalb der vier Versuchsgruppen, siehe Tab.1.14 und Abb. 1.7.

Der Haupteffekt Zeit ist bei allen durchgeführten Vergleichen hochsignifikant.

$\text{HCO}_3^-$	GLOBALVG	OHNE, ALS	ALS,MP, ILO	ALS, MP	ALS, ILO
GRUPPE	0.4711	0.9445	0.3912	0.7546	0.3611
ZEIT	0.0001	0.0004	0.0001	0.0001	0.0001
WW	0.1192	0.0643	0.4095	0.2722	0.8326

Tab.1.13 p-Werte Standard Bicarbonat

Die p-Werte aus der zweifaktoriellen Varianzanalyse mit Meßwiederholungen im Faktor Zeit werden stets für die Effekte Gruppe, Zeit, Wechselwirkung (WW) angegeben. Die Spalte GLOBALVG. gibt das Ergebnis für die Überprüfung auf statistische Signifikanz der Gruppen OHNE, ALS, MP und ILO exklusive Meßpunkt ALI wieder. In der Spalte OHNE, ALS wird das Ergebnis des Vergleichs der Kontrollgruppe ohne Schädigung mit der Akuten Lungenschädigungsgruppe exklusive Meßpunkt ALI dargestellt. Die Spalte ALS, MP, ILO gibt die ermittelten p-Werte für die Prüfung auf signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen ALS, MP und ILO inklusive Meßpunkt ALI an. Die Spalten ALS, MP bzw. ALS, ILO stellen die p-Werte des Paarvergleichs akute Lungenschädigungsgruppe versus medikamentell behandelte Gruppe mit MP bzw. ILO dar.

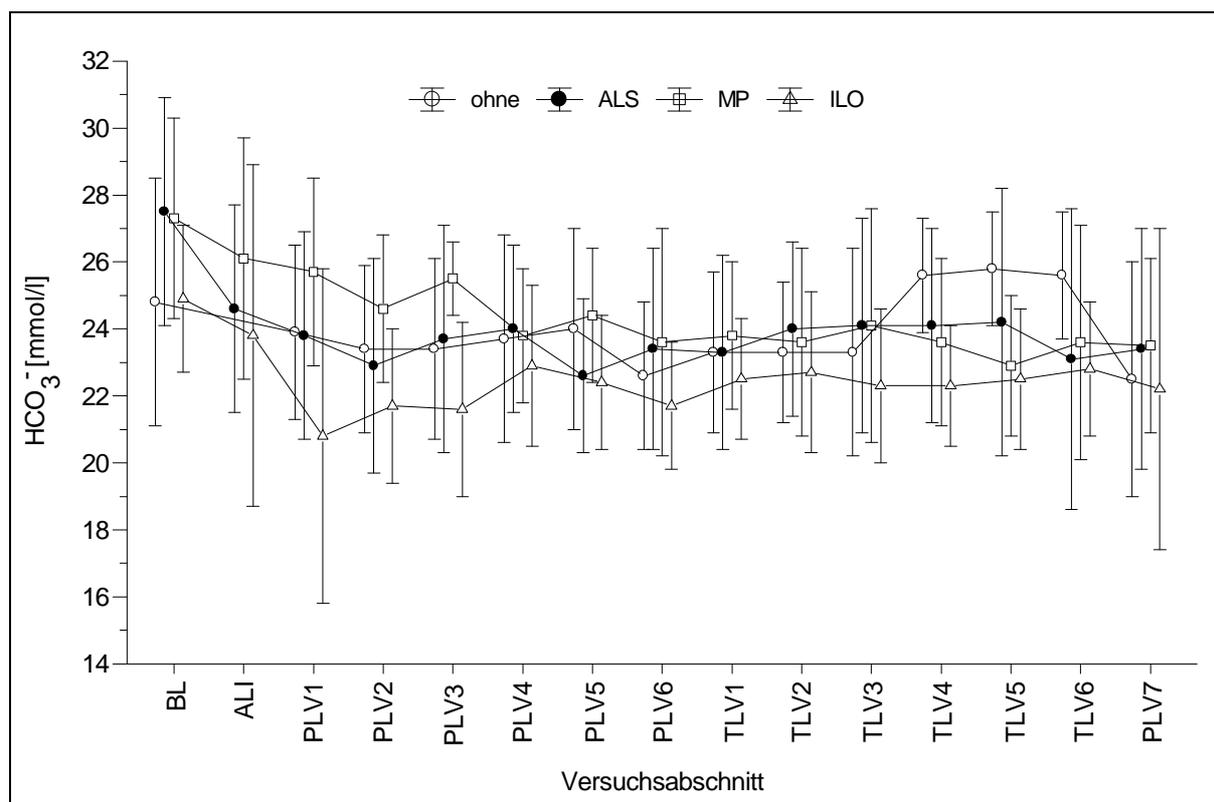


Abb. 1.7  $\text{HCO}_3^-$  in mmol/l, Meßpunkte als Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung

$\text{HCO}_3^-$	Ohne		ALS		MP		ILO	
	MW	STW	MW	STW	MW	STW	MW	STW
BL	24,8	3,7	27,5	3,4	27,3	3,0	24,9	2,2
ALI			24,6	3,1	26,1	3,6	23,8	5,1
PLV 1	23,9	2,6	23,8	3,1	25,7	2,8	20,8	5,0
PLV 2	23,4	2,5	22,9	3,2	24,6	2,2	21,7	2,3
PLV 3	23,4	2,7	23,7	3,4	25,5	1,1	21,6	2,6
PLV 4	23,7	3,1	24,0	2,5	23,8	2,0	22,9	2,4
PLV 5	24,0	3,0	22,6	2,3	24,4	2,0	22,4	2,0
PLV 6	22,6	2,2	23,4	3,0	23,6	3,4	21,7	1,9
TLV 1	23,3	2,4	23,3	2,9	23,8	2,2	22,5	1,8
TLV 2	23,3	2,1	24,0	2,6	23,6	2,8	22,7	2,4
TLV 3	23,3	3,1	24,1	3,2	24,1	3,5	22,3	2,3
TLV 4	25,6	1,7	24,1	2,9	23,6	2,5	22,3	1,8
TLV 5	25,8	1,7	24,2	4,0	22,9	2,1	22,5	2,1
TLV 6	25,6	1,9	23,1	4,5	23,6	3,5	22,8	2,0
PLV 7	22,5	3,5	23,4	3,6	23,5	2,6	22,2	4,8

Tab. 1.14  $\text{HCO}_3^-$  in mmol/l, Meßwerte als Mittelwert (MW)  $\pm$  Standardabweichung (STW)

### 3.2.5 Standard Base Excess (sBE)

Die Kurve der Kontrollgruppe ohne Schädigung verläuft über den ganzen Versuch oberhalb der anderen drei Gruppen. Im Baseline-Wert hat sie einen sBE von  $1,9 \pm 2,0$  mmol/l, der in der PLV in den negativen Bereich sinkt und zwischen  $-0,2 \pm 3,1$  und  $-1,3 \pm 2,4$  mmol/l beträgt. Der Wechsel zur TLV bedingt ein nochmaliges Absinken des sBE, wobei ab TLV 4 mit  $-1,5 \pm 1,5$  mmol/l eine Erholung des standard Base Excess eintritt.

Die anderen drei Gruppen zeigen bereits im Meßpunkt ALI negative sBE-Werte. Der tiefste Wert ist mit  $-4,2 \pm 5,5$  mmol/l in der ILO-Gruppe vorhanden. Die ILO –Gruppe verläßt dieses tiefe Niveau von durchschnittlich  $-5,6 \pm 2,5$  mmol/l während des gesamten Versuchs nicht mehr, der tiefste Wert ist in PLV 7 mit  $-6,6 \pm 5,3$  mmol/l zu verzeichnen.

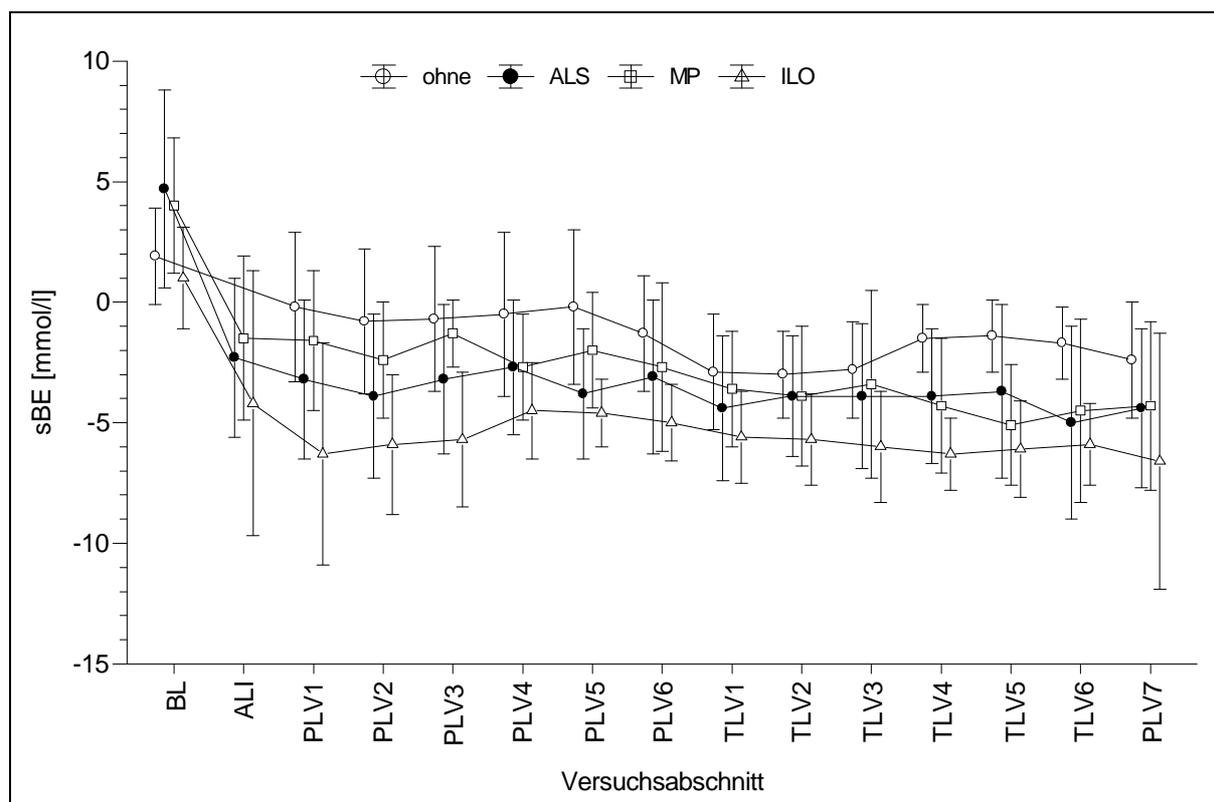
Auch in den anderen beiden Gruppen führt die TLV zu einem geringen Abwärtstrend des standard Base Excess, siehe Tab.1.16 und Abb.1.8.

Der Haupteffekt Zeit ist bei allen durchgeführten Untersuchungen hochsignifikant. Im Globalvergleich sind die Haupteffekte Gruppe sowie Wechselwirkung ebenfalls signifikant. Desweiteren tritt eine Signifikanz im Paarvergleich Ohne-ALS in der Wechselwirkung auf.

sBE	GLOBALVG	OHNE, ALS	ALS,MP, ILO	ALS, MP	ALS, ILO
GRUPPE	0.0453	0.1911	0.2188	0.7724	0.2065
ZEIT	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001
WW	0.0369	0.0006	0.6411	0.4634	0.8799

Tab.1.15 p-Werte standard Base Excess

Die p-Werte aus der zweifaktoriellen Varianzanalyse mit Meßwiederholungen im Faktor Zeit werden stets für die Effekte Gruppe, Zeit, Wechselwirkung (WW) angegeben. Die Spalte GLOBALVG. gibt das Ergebnis für die Überprüfung auf statistische Signifikanz der Gruppen OHNE, ALS, MP und ILO exklusive Meßpunkt ALI wieder. In der Spalte OHNE, ALS wird das Ergebnis des Vergleichs der Kontrollgruppe ohne Schädigung mit der Akuten Lungenschädigungsgruppe exklusive Meßpunkt ALI dargestellt. Die Spalte ALS, MP, ILO gibt die ermittelten p-Werte für die Prüfung auf signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen ALS, MP und ILO inklusive Meßpunkt ALI an. Die Spalten ALS, MP bzw. ALS, ILO stellen die p-Werte des Paarvergleichs akute Lungenschädigungsgruppe versus medikamentell behandelte Gruppe mit MP bzw. ILO dar.

Abb. 1.8 sBE in mmol/l, Meßpunkte als Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung

sBE Meßpunkt	Ohne		ALS		MP		ILO	
	MW	STW	MW	STW	MW	STW	MW	STW
BL	1,9	2,0	4,7	4,1	4,0	2,8	1,0	2,1
ALI			-2,3	3,3	-1,5	3,4	-4,2	5,5
PLV 1	-0,2	3,1	-3,2	3,3	-1,6	2,9	-6,3	4,6
PLV 2	-0,8	3,0	-3,9	3,4	-2,4	2,4	-5,9	2,9
PLV 3	-0,7	3,0	-3,2	3,1	-1,3	1,4	-5,7	2,8
PLV 4	-0,5	3,4	-2,7	2,8	-2,7	2,2	-4,5	2,0
PLV 5	-0,2	3,2	-3,8	2,7	-2,0	2,4	-4,6	1,4
PLV 6	-1,3	2,4	-3,1	3,2	-2,7	3,5	-5,0	1,6
TLV 1	-2,9	2,4	-4,4	3,0	-3,6	2,4	-5,6	1,9
TLV 2	-3,0	1,8	-3,9	2,5	-3,9	2,9	-5,7	1,9
TLV 3	-2,8	2,0	-3,9	3,0	-3,4	3,9	-6,0	2,3
TLV 4	-1,5	1,4	-3,9	2,8	-4,3	2,8	-6,3	1,5
TLV 5	-1,4	1,5	-3,7	3,6	-5,1	2,5	-6,1	2,0
TLV 6	-1,7	1,5	-5,0	4,0	-4,5	3,8	-5,9	1,7
PLV 7	-2,4	2,4	-4,4	3,3	-4,3	3,5	-6,6	5,3

Tab.1.16 sBE in mmol/l, Meßwerte als Mittelwert (MW)  $\pm$  Standardabweichung (STW)

### 3.3 Trachealdruck

Es wurden sowohl der inspiratorische (Ptrach insp.) als auch der expiratorische Trachealdruck (Ptrach exp.) während der gesamten Versuchsdauer erhoben. Die Anzahl der Tiere pro Gruppe verhält sich dabei wie folgt:

- Ohne-Gruppe: 3 Tiere
- ALS-Gruppe: 5 Tiere
- MP-Gruppe: 5 Tiere
- ILO-Gruppe: 5 Tiere

Die verringerte Gruppengröße ist durch das Ausfallen der Trachealdrucksonde bedingt.

#### 3.3.1 Inspiratorischer Trachealdruck

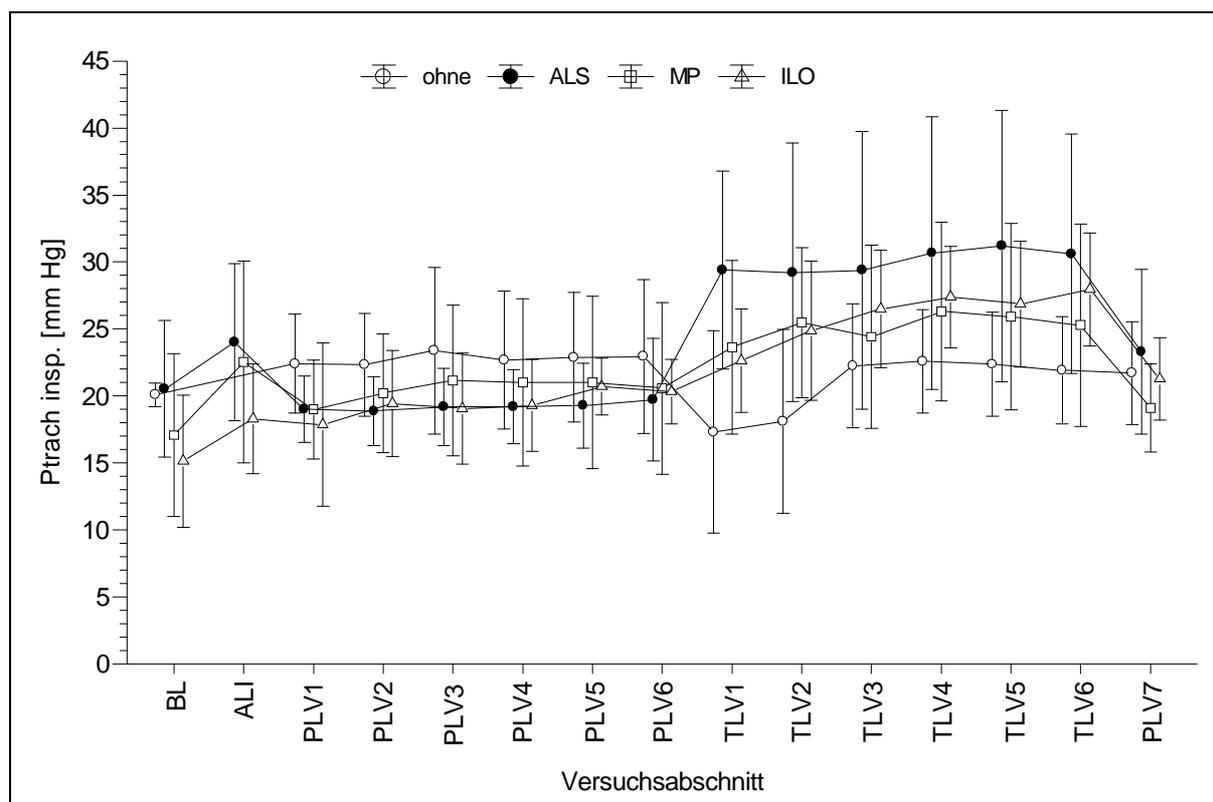
Die Kontrollgruppe ohne Schädigung zeigt in der PLV einen Anstieg vom Baseline-Wert von  $20,1 \pm 0,9$  mmHg um etwa 2,5 mmHg. Der Verlauf in der PLV ist konstant auf einer Höhe, bei Wechsel in die TLV erfolgt im ersten Drittel ein Abfall, danach pendelt sich die Kurve wieder um 22 mmHg ein. Gegenläufig dazu verhält sich die Gruppe ALS. Nach kurzem Anstieg im Meßpunkt ALI sinkt sie auf ein Niveau unterhalb des Baseline-Werts, um dann in TLV 1 sprunghaft auf  $29,4 \pm 7,4$  mmHg anzusteigen. Die ALS-Gruppe weist im Gruppenvergleich die höchsten inspiratorischen Trachealdrücke während der TLV auf, während die beiden medikamentell behandelten Versuchsgruppen eine mittlere Position einnehmen. Die geringsten Ptrach insp. zeigt die Kontrollgruppe ohne Schädigung. Sowohl die MP- als auch die ILO-Gruppe zeigen einen Anstieg im Trachealdruck nach der Lungenschädigung. In der PLV stabilisieren sich die zwei Gruppen bei etwa 20 mmHg; sie verlaufen im selben Trend. Dies hält auch im Abschnitt TLV, in dem ein moderater Anstieg auf ca. 25 mmHg erfolgt, an. Die ILO-Gruppe liegt dabei mit Werten zwischen  $22,6 \pm 3,9$  bis  $28,0 \pm 4,2$  auf einem geringfügig höherem Niveau als die MP-Gruppe. Die inspiratorischen Trachealdrücke befinden sich bei allen Gruppen im physiologischen Bereich.

Der Haupteffekt Zeit ist bei allen durchgeführten Vergleichen hochsignifikant für Ptrach insp. In der Wechselwirkung zeigt sich eine Signifikanz bei dem Paar Ohne-ALS.

Ptrach insp.	GLOBALVG	OHNE, ALS	ALS,MP, ILO	ALS, MP	ALS, ILO
GRUPPE	0.6011	0.4061	0.4459	0.2653	0.2729
ZEIT	0.0001	0.0599	0.0001	0.0001	0.0001
WW	0.2047	0.0014	0.9485	0.8449	0.7507

Tab.1.17 p-Werte Ptrach insp.

Die p-Werte aus der zweifaktoriellen Varianzanalyse mit Meßwiederholungen im Faktor Zeit werden stets für die Effekte Gruppe, Zeit, Wechselwirkung (WW) angegeben. Die Spalte GLOBALVG. gibt das Ergebnis für die Überprüfung auf statistische Signifikanz der Gruppen OHNE, ALS, MP und ILO exklusive Meßpunkt ALI wieder. In der Spalte OHNE, ALS wird das Ergebnis des Vergleichs der Kontrollgruppe ohne Schädigung mit der Akuten Lungenschädigungsgruppe exklusive Meßpunkt ALI dargestellt. Die Spalte ALS, MP, ILO gibt die ermittelten p-Werte für die Prüfung auf signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen ALS, MP und ILO inklusive Meßpunkt ALI an. Die Spalten ALS, MP bzw. ALS, ILO stellen die p-Werte des Paarvergleichs akute Lungenschädigungsgruppe versus medikamentell behandelte Gruppe mit MP bzw. ILO dar.

Abb. 1.9 Ptrach insp. in mmHg, Meßpunkte als Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung

Ptr insp.	Ohne		ALS		MP		ILO	
	MW	STW	MW	STW	MW	STW	MW	STW
BL	20,1	0,9	20,5	5,1	17,1	6,1	15,1	4,9
ALI			24,0	5,9	22,5	7,5	18,3	4,1
PLV 1	22,4	3,7	19,0	2,5	19,0	3,7	17,8	6,1
PLV 2	22,3	3,8	18,9	2,6	20,2	4,4	19,4	4,0
PLV 3	23,4	6,2	19,2	2,9	21,2	5,6	19,1	4,1
PLV 4	22,7	5,2	19,2	2,8	21,0	6,3	19,3	3,4
PLV 5	22,9	4,8	19,3	3,2	21,0	6,4	20,7	2,1
PLV 6	22,9	5,7	19,7	4,6	20,6	6,4	20,3	2,4
TLV 1	17,3	7,6	29,4	7,4	23,6	6,5	22,6	3,9
TLV 2	18,1	6,9	29,2	9,6	25,5	5,6	24,9	5,2
TLV 3	22,3	4,6	29,4	10,4	24,4	6,8	26,5	4,4
TLV 4	22,6	3,9	30,7	10,2	26,3	6,7	27,4	3,8
TLV 5	22,4	3,9	31,2	10,1	25,9	7,0	26,9	4,7
TLV 6	21,9	4,0	30,6	8,9	25,3	7,5	28,0	4,2
PLV 7	21,7	3,9	23,3	6,2	19,1	3,3	21,3	3,1

Tab.1.18 Ptrach insp. in mmHg, Meßwerte als Mittelwert (MW)  $\pm$  Standardabweichung (STW)

### 3.3.2 Expiratorischer Trachealdruck (Ptrach exp.)

Der Baseline-Wert beträgt für die vier Versuchsgruppen im Mittel  $10,7 \pm 3,5$  mmHg. Alle Gruppen verändern sich im Abschnitt PLV nur geringfügig gegenüber ihrem Ausgangswert.

Beim Wechsel zum Versuchsabschnitt TLV treten folgende Besonderheiten auf:

Die Ohne-Gruppe zeigt bis zum Meßpunkt TLV 1 die höchsten expiratorischen Trachealdrücke. In den Meßpunkten TLV 1 und 2 weist sie einen starken Abfall auf, dies tritt in dieser massiven Ausprägung bei keiner der anderen Versuchsgruppen auf. Die expiratorischen Trachealdrücke liegen dann in der TLV auf höherem Niveau als die Werte bei den medikamentell behandelten Tieren.

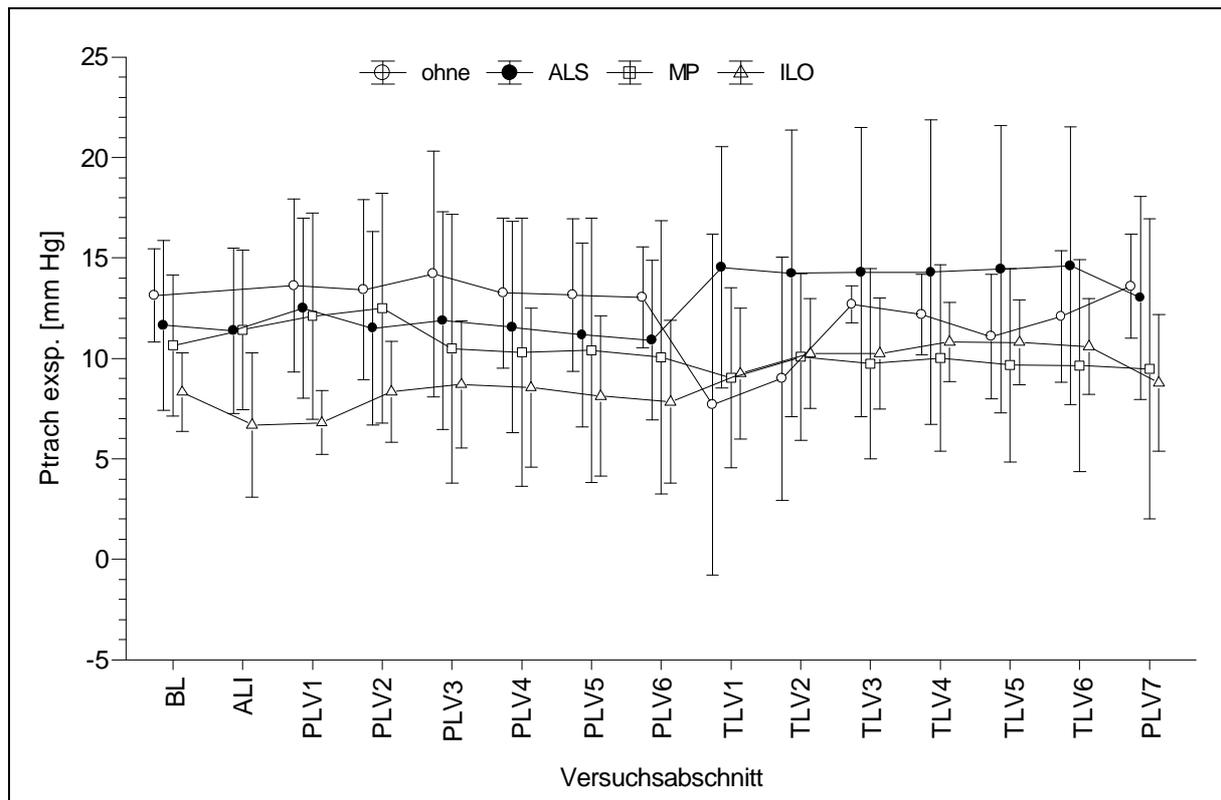
Gegensätzlich dazu verhält sich die ALS-Gruppe. Bei Beginn der TLV zeigt sie einen deutlichen Anstieg auf  $14,5 \pm 6,0$  mmHg im expiratorischen Trachealdruck und hält dieses Niveau konstant über den gesamten Versuchsabschnitt. Die ALS-Gruppe weist somit die höchsten Ptrach exp. Werte der vier Versuchsgruppen auf. Die MP- Gruppe weist wie die Ohne-Gruppe einen Abfall bei Wechsel auf die TLV auf, der allerdings nur schwach ausgeprägt ist. Im Versuchsverlauf liegt sie dann konstant auf einem Niveau von etwa 9,7 mmHg bis zum Versuchsende. Die ILO-Gruppe zeigt, wie die ALS-Gruppe einen Anstieg in der TLV und bewegt sich auf einem Niveau von etwa 10,5 mmHg während des gesamten Versuchsabschnitts. Sie zeigt bis zu Beginn der TLV die niedrigsten expiratorischen Trachealdrücke auf, siehe Tab.1.20 und Abb.1.10.

Im Haupteffekt Gruppe treten im Vergleich ALS, MP, ILO, sowie im Paarvergleich ALS-ILO Signifikanzen auf. Im Paarvergleich ALS-MP ist mit  $p = 0.0594$  ein Trend zur Reduktion von Ptrach exp. in der TLV zu erkennen

Ptrach exp.	GLOBALVG	OHNE, ALS	ALS,MP, ILO	ALS, MP	ALS, ILO
GRUPPE	0.0532	0.7499	0.0290	0.0594	0.0125
ZEIT	0.9987	0.9999	0.9845	1.0000	0.4948
WW	0.9984	0.8316	0.9990	0.9778	1.0000

Tab.1.19 p-Werte, Ptrach exp.

Die p-Werte aus der zweifaktoriellen Varianzanalyse mit Meßwiederholungen im Faktor Zeit werden stets für die Effekte Gruppe, Zeit, Wechselwirkung (WW) angegeben. Die Spalte GLOBALVG. gibt das Ergebnis für die Überprüfung auf statistische Signifikanz der Gruppen OHNE, ALS, MP und ILO exklusive Meßpunkt ALI wieder. In der Spalte OHNE, ALS wird das Ergebnis des Vergleichs der Kontrollgruppe ohne Schädigung mit der Akuten Lungenschädigungsgruppe exklusive Meßpunkt ALI dargestellt. Die Spalte ALS, MP, ILO gibt die ermittelten p-Werte für die Prüfung auf signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen ALS, MP und ILO inklusive Meßpunkt ALI an. Die Spalten ALS, MP bzw. ALS, ILO stellen die p-Werte des Paarvergleichs akute Lungenschädigungsgruppe versus medikamentell behandelte Gruppe mit MP bzw. ILO dar.

Abb. 1.10 Ptrach exp. in mmHg, Meßpunkte als Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung

Ptr exp.	Ohne		ALS		MP		ILO	
	MW	STW	MW	STW	MW	STW	MW	STW
BL	13,1	2,3	11,6	4,2	10,6	3,5	8,3	2,0
ALI			11,4	4,1	11,4	4,0	6,7	3,6
PLV 1	13,6	4,3	12,5	4,5	12,1	5,1	6,8	1,6
PLV 2	13,4	4,5	11,5	4,8	12,5	5,7	8,3	2,5
PLV 3	14,2	6,1	11,9	5,4	10,5	6,7	8,7	3,2
PLV 4	13,3	3,7	11,6	5,3	10,3	6,7	8,5	4,0
PLV 5	13,1	3,8	11,2	4,6	10,4	6,6	8,1	4,0
PLV 6	13,0	2,5	10,9	4,0	10,1	6,8	7,8	4,1
TLV 1	7,7	8,5	14,5	6,0	9,0	4,5	9,2	3,2
TLV 2	9,0	6,1	14,2	7,1	10,1	4,1	10,2	2,7
TLV 3	12,7	0,9	14,3	7,2	9,7	4,7	10,2	2,8
TLV 4	12,2	2,0	14,3	7,6	10,0	4,6	10,8	2,0
TLV 5	11,1	3,1	14,4	7,1	9,7	4,8	10,8	2,1
TLV 6	12,1	3,3	14,6	6,9	9,6	5,3	10,6	2,4
PLV 7	13,6	2,6	13,0	5,1	9,5	7,5	8,8	3,4

Tab. 1.20 Ptrach exp. in mmHg, Meßwerte als Mittelwert (MW)  $\pm$  Standardabweichung (STW)

### 3.4 Statische Compliance (Cstat.)

Die Gruppengröße für den Parameter Cstat. setzt sich wie folgt zusammen:

- Ohne-Gruppe: 2 Tiere
- ALS-Gruppe: 6 Tiere
- MP-Gruppe: 5 Tiere
- ILO-Gruppe: 6 Tiere

Die fehlenden Tiere in der Gruppe Ohne kommen durch eine Änderung in der Einstellung für die Compliance-Bestimmung des Servo 900C zustande. Die ersten 5 Tiere mußten daher für die Bestimmung des Parameters statische Compliance nachträglich herausgenommen werden. Daher wurde die Gruppe Ohne für diesen Parameter nicht statistisch ausgewertet und dargestellt.

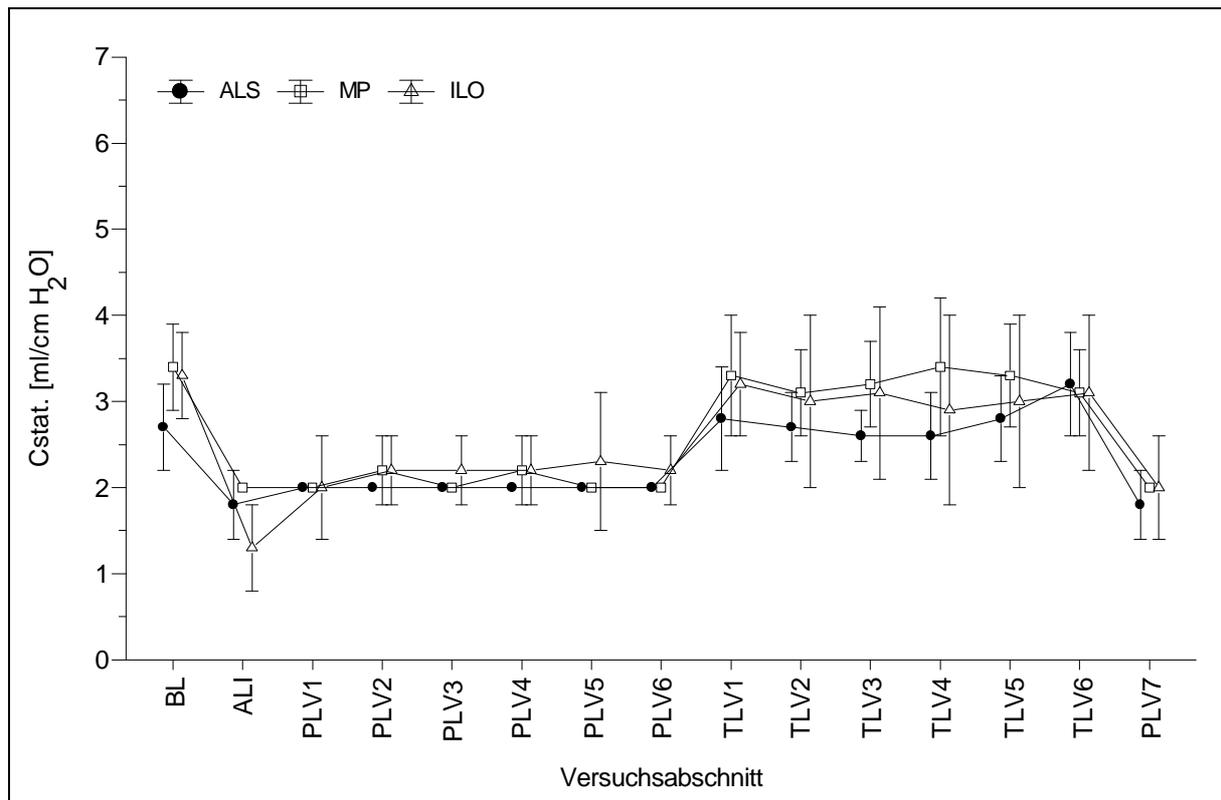
Beim Parameter Cstat. zeigen alle Gruppen das gleiche Verhalten, wenn auch auf unterschiedlichem Niveau. So ist allen ein Absinken der Compliance vom Baseline-Wert zur PLV hin sowie einem konstanten Verlauf der Kurve über die Zeit der PLV gemeinsam. Desweiteren führt die TLV bei allen drei Gruppen zu einem deutlichen Anstieg der Cstat. Diese unterscheiden sich in der TLV insofern, als daß die geschädigte Kontrollgruppe eine geringere Zunahme der statischen Compliance als die zwei Medikamentengruppen aufweist. Während die Cstat –Werte der ALS-Gruppe in der TLV nur einmal  $> 3$  ml/cmH<sub>2</sub>O liegen, befinden sie sich bei der MP-Gruppe über den ganzen Versuchsabschnitt zwischen  $3,1 \pm 0,5$  und  $3,4 \pm 0,8$  ml/cmH<sub>2</sub>O, siehe Tab. 1.22 und Abb.1.11.

Im Haupteffekt Gruppe verhält sich der Paarvergleichen ALS, MP signifikant. Die Prüfung auf Zeit ergibt ein hochsignifikantes Verhalten der untersuchten Vergleiche.

Cstat	ALS, MP, ILO	ALS, MP	ALS, ILO
GRUPPE	0.5026	0.0340	0.4552
ZEIT	0.0001	0.0001	0.0001
WW	0.3044	0.1130	0.3932

Tab.1.21 p-Werte statische Compliance

Die p-Werte der zweifaktoriellen Varianzanalyse mit Meßwiederholungen im Faktor Zeit werden stets für die Effekte Gruppe, Zeit, Wechselwirkung (WW) angegeben. Die Spalte ALS, MP, ILO gibt die ermittelten p-Werte für die Prüfung auf signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen ALS, MP und ILO inklusive Meßpunkt ALI an. Die Spalten ALS, MP bzw. ALS, ILO stellen die p-Werte des Paarvergleichs akute Lungenschädigungsgruppe versus medikamentell behandelte Gruppe mit MP bzw. ILO dar.

Abb. 1.11 Cstat. in ml/cmH<sub>2</sub>O, Meßpunkte als Mittelwerte ± Standardabweichung

Cstat. Meßpunkt	ALS		MP		ILO	
	MW	STW	MW	STW	MW	STW
BL	2,7	0,5	3,4	0,5	3,3	0,5
ALI	1,8	0,4	2,0	0,0	1,3	0,5
PLV 1	2,0	0,0	2,0	0,0	2,0	0,6
PLV 2	2,0	0,0	2,2	0,4	2,2	0,4
PLV 3	2,0	0,0	2,0	0,0	2,2	0,4
PLV 4	2,0	0,0	2,2	0,4	2,2	0,4
PLV 5	2,0	0,0	2,0	0,0	2,3	0,8
PLV 6	2,0	0,0	2,0	0,0	2,2	0,4
TLV 1	2,8	0,6	3,3	0,7	3,2	0,6
TLV 2	2,7	0,4	3,1	0,5	3,0	1,0
TLV 3	2,6	0,3	3,2	0,5	3,1	1,0
TLV 4	2,6	0,5	3,4	0,8	2,9	1,1
TLV 5	2,8	0,5	3,3	0,6	3,0	1,0
TLV 6	3,2	0,6	3,1	0,5	3,1	0,9
PLV 7	1,8	0,4	2,0	0,0	2,0	0,6

Tab.1.22 Cstat. in ml/cmH<sub>2</sub>O, Meßwerte als Mittelwert (MW) ± Standardabweichung (STW)

### 3.5 Histologische Parameter

Aufgrund mangelhafter Perfusionsfixation konnten in der Gruppe Ohne nur 5 Tiere histologisch ausgewertet werden. Die anderen drei Gruppen sind vollständig, so daß insgesamt die Lungen von 22 Tiere morphometrisch analysiert werden konnten.

#### 3.5.1 Alveolenfläche

Die Kontrollgruppe Ohne weist im Vergleich mit den anderen Gruppen die kleinsten Alveolenflächen mit im Mittel  $1941 \pm 159 \mu\text{m}^2$  auf. Desweiteren wird deutlich, daß die Flächen auf der rechten bzw. linken Lungenseite sowie hilusnah bzw. hilusfern sich in ihrer Größe kaum unterscheiden.

Mit einem deutlichen Anstieg in der Alveolenfläche folgt die ALS-Gruppe, deren Fläche im Mittel  $2299 \pm 257 \mu\text{m}^2$  beträgt.

Die MP- und die ILO-Gruppe zeigen ein sehr ähnliches Verhalten, sie befinden sich auf einem Niveau von etwa  $2450 \mu\text{m}^2$ , wobei die ILO-Gruppe geringfügig höher liegt und weisen somit die größten Alveolenflächen auf, siehe Tab. 1.23 und Abb. 1.12.

Alveolen- fläche	li. hilusnah		re. hilusnah		li. hilusfern		re. hilusfern	
	MW	STW	MW	STW	MW	STW	MW	STW
Ohne	1918	106	1918	103	1960	266	1970	171
ALS	2451	294	2137	286	2425	349	2183	100
MP	2541	495	2231	210	2620	376	2411	356
ILO	2463	449	2361	286	2626	471	2435	240

Tab. 1.23. Alveolenfläche in  $\mu\text{m}^2$ , Meßwerte als Mittelwert (MW)  $\pm$  Standardabweichung (STW)

Bei der statistischen Überprüfung konnten keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Lage festgestellt werden ( $p = 0,2028$ ). Im Parameter Seite, d.h., rechts oder links, wurde ein signifikanter Unterschied aufgezeigt ( $p = 0,0041$ ). Dies trifft auch für den Effekt Behandlung zu ( $p < 0,001$ ).

Im Scheffe'-Test verhielten sich die MP-, ILO- und ALS-Gruppe auf dem Signifikanzniveau von 95 % und 99 % nur im Vergleich zur ungeschädigten Kontrollgruppe Ohne signifikant.

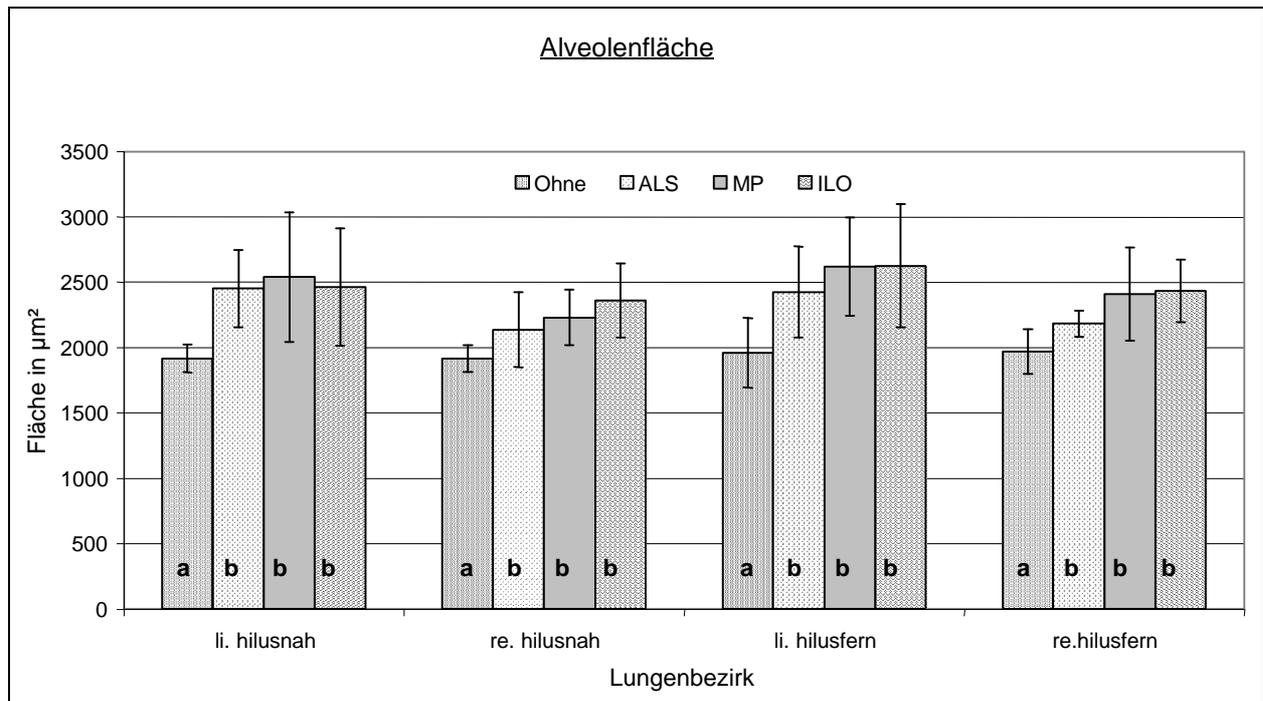


Abb. 1.12 Alveolenfläche in  $\mu\text{m}^2$ , Darstellung der Meßwerte als Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung. Signifikante Unterschiede mittels Kontrast a, b dargestellt, d.h. Gruppen mit gleichem Buchstaben zeigen gleiches Verhalten, a zu b verhält sich signifikant auf einem Niveau von 95 %.

### 3.5.2 Alveoläre Septendicke

Die Septendicke der Alveolen beträgt bei der ungeschädigten Kontrollgruppe Ohne im Mittel  $3 \pm 0,3 \mu\text{m}$  und ist somit im Vergleich mit den anderen Gruppen am geringsten.

Desweiteren hebt sich im Vergleich die geschädigte Kontrollgruppe ALS deutlich von den anderen drei Gruppen ab. Mit Werten bis zu  $5 \pm 1 \mu\text{m}$  nimmt sie in allen untersuchten Lungenbezirken die Spitzenposition ein. Bei Vergleich der rechten und linken Lungenseite sowie der Lage der ausgewerteten Septendurchmesser wird ersichtlich, daß die ALS-Gruppe sehr konstante Werte aufweist.

Die Septendicke, die in der MP-Gruppe erhoben wurde, liegt, über alle Lungenbezirke gemittelt, bei durchschnittlich  $4 \pm 0,6 \mu\text{m}$ , wobei der geringste Wert der Gruppe mit  $4 \mu\text{m}$  im linken hilusnahen Lungenbezirk zu verzeichnen ist.

Die ILO-Gruppe weist innerhalb der drei geschädigten Gruppen die geringste Septendicke auf. Ihr kleinster Wert befindet sich bei  $4 \pm 0,2 \mu\text{m}$  im linken hilusnahen Lungenbereich, der Höchstwert beträgt  $4 \pm 0,7 \mu\text{m}$  im rechten hilusfernen Lungenbezirk. So ergibt sich für die ILO-Gruppe eine über alle Lungenbezirke gemittelte Septendicke von  $4 \pm 0,5 \mu\text{m}$ , siehe Tab. 1.23 und Abb. 1.13.

Septen- dicke	li. hilusnah		re. hilusnah		li. hilusfern		re. hilusfern	
	MW	STW	MW	STW	MW	STW	MW	STW
Ohne	3	0,4	3	0,2	3	0,4	3	0,2
ALS	5	0,8	5	0,6	5	1,0	5	0,7
MP	4	0,4	4	0,8	5	0,5	4	0,9
ILO	4	0,2	4	0,6	4	0,4	4	0,7

Tab. 1.23 Septendicke in  $\mu\text{m}$ , Meßwerte als Mittelwert (MW)  $\pm$  Standardabweichung (STW)

Bei der Prüfung auf statistische Signifikanz konnten für die Effekte Lage (hilusnah bzw.-fern) und Seite (rechts bzw. links) keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden ( $p = 0,2358$  bzw.  $p = 0,6112$ ). Für den Effekt Behandlung wurde ein hochsignifikanter p-Wert ermittelt ( $p < 0,0001$ ).

Im Scheffe'-Test ergab sich auf einem Signifikanzniveau von 95 %, daß alle durchgeführten Paarvergleiche signifikant waren.

Bei Anhebung des Signifikanzniveaus auf 99 % im Parameter alveoläre Septendicke zeigten sich die Paare Ohne, ALS; Ohne, MP; Ohne, ILO sowie ALS, ILO signifikant.

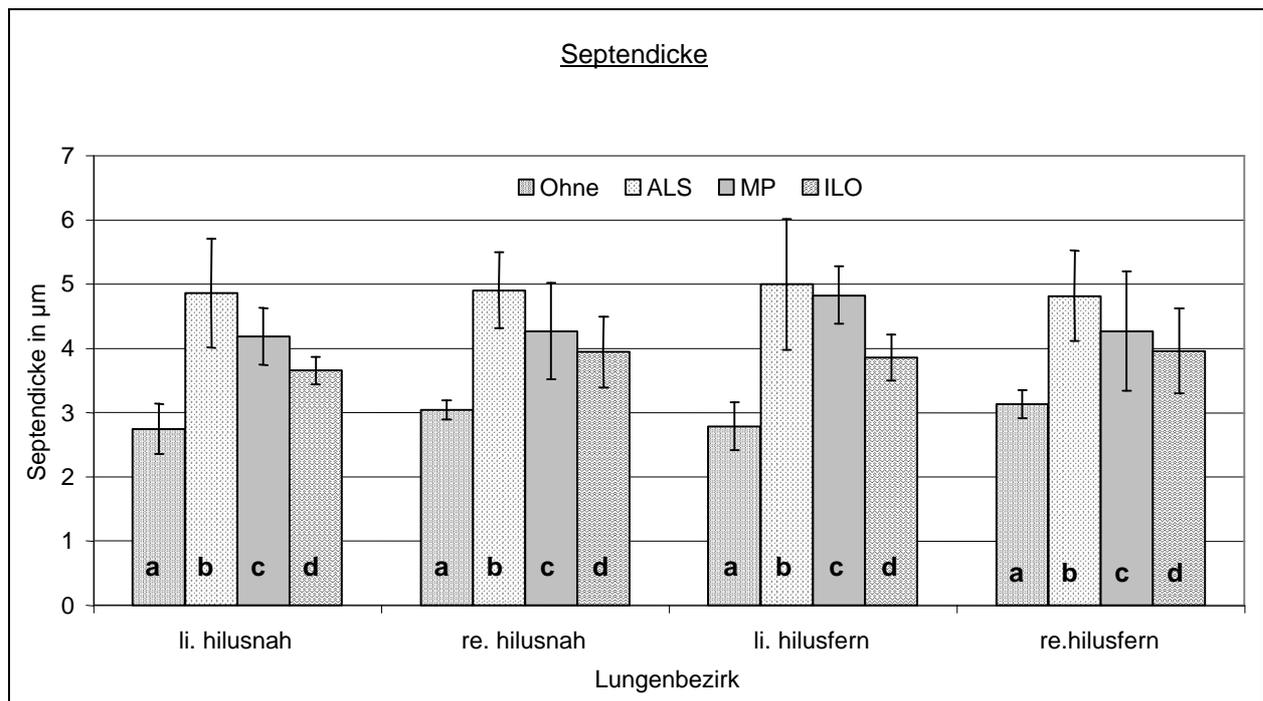


Abb. 1.13 alveoläre Septendicke in  $\mu\text{m}$ , Darstellung der Meßwerte als Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung. Signifikante Unterschiede auf dem Signifikanzniveau von 95 % mittels Kontrast a, b, c, d dargestellt, d.h. Gruppen mit gleichem Buchstaben zeigen gleiches Verhalten.

## **4. Diskussion**

### **4.1 Lungenschädigungsmodell**

In der hier durchgeführten Studie wurde zur Simulation der Frühphase des Acute Respiratory Distress Syndroms die Lunge mit dem Kochsalz-Auswaschmodell geschädigt. Dieses Modell wird, neben dem Ölsäure-Schädigungsmodell, in der ARDS-Forschung sicherlich am häufigsten verwendet. Von der Anwendung des Ölsäure-Modells, das die Lunge über eine systemische Reaktion schädigt, wurde Abstand genommen, da durch die Ölsäure – Injektion kein gleichmäßiges Schädigungsmuster erzielt werden kann. Die histopathologischen Veränderungen durch das Ölsäuremodell sind in den dorsalen, schwerkraftabhängigen Lungenbezirken ausgeprägter als in den ventralen Arealen (Quintel et al. 1998).

Die Lungenlavage führt zu Atelektasen- und Ödembildung, Alveolarepithelläsionen, Bildung von hyalinen Membranen, peribronchialen Inflammationsvorgängen sowie fokalen intraalveolären und interstitiellen Hämorrhagien. Daher wird sie bereits vom Erstbeschreibenden Lachmann als geeignete Methode zur Untersuchung des ARDS angesehen:“ The findings reported above indicate that a condition similar to adult RDS can be induced (..) by repeated lung lavage. The resemblance between clinical RDS and our suggested experimental model holds for parameters of blood gases and pulmonary mechanics as well as for various morphological features“ (Lachmann et al. 1980). Durch die Verlässlichkeit des Modells bezüglich gleichbleibender histologischer und pathophysiologischer Veränderungen wurde es in vielen Studien verwendet (Houmes et al. 1995; Lim et al. 2000; Suh et al. 2000; Tutuncu et al. 1993).

Rosenthal et al. führten 1998 eine Vergleichsstudie zwischen verschiedenen Lungenschädigungsmodellen für ALI an jungen Schweinen durch. Ziel war es, die Auswirkungen auf die hämodynamischen Effekte als auch die Auswirkung der Modelle auf ARDS-Charakteristiken wie Hypoxämie, gesteigerte pulmonale vaskuläre Resistance und Anstieg der TNF $\alpha$  Konzentration zu untersuchen. Dabei stellte die Arbeitsgruppe fest, daß die Surfactant Depletion über saline Auswaschungen einerseits eine akute Hypoxämie und andererseits ein hämodynamisch stabiles Tier erzeugt. Die Ölsäure Infusion hingegen induziert zwar eine profunde Hypoxämie, aber sie verursacht eine deutliche kardiovaskuläre Instabilität mit pulmonaler Hypertension des Versuchstieres. In keinem der untersuchten Modelle konnte ein Anstieg der TNF Produktion nachgewiesen werden (Rosenthal et al. 1998).

Abschließend ist zu beachten, daß es sich bei der Schädigung durch das Kochsalz-Auswaschverfahren nur um ein Modell handelt, das weder Hinweise auf die Ätiologie des ARDS noch über die sich an die Frühphase anschließenden pathophysiologischen

---

Veränderungen der geschädigten Lunge gibt. Das Verfahren gewährt desweiteren nur den Einblick in ein kurzes Zeitfenster von dynamisch ablaufenden Prozessen, wobei die induzierte Lungenschädigung eine große Ähnlichkeit mit der akuten Frühphase des ARDS aufweist.

#### 4.2 Perfusionsfixation

Die Perfusionsfixation soll das Organ Lunge einerseits dauerhaft fixieren, um nachfolgende Untersuchungen zu ermöglichen, andererseits sollen dadurch keine gravierenden strukturellen Veränderungen des Gewebes und dessen Architektur auftreten. Als weitere Anforderungen an eine optimale Methode werden ausreichende Fixation bindegewebiger Anteile des Gewebes und gleichmäßige Durchdringung sowie homogene Verteilung der verwendeten Fixationslösung in allen Lungenarealen angesehen.

Generell ist zwischen zwei Verfahren der Perfusionsfixation zu differenzieren: der endobronchialen Applikation und der vaskulären Applikation der Fixationslösung. Bei der erst genannten Methode kommen Formalin, Fomaldehyddämpfe, Glutaraldehydlösung u.a. zum Einsatz. Bei der vaskulären Methode erfolgt die Fixation unter zur Hilfenahme des natürlichen Gefäßsystems. Bachofen et al. untersuchten unterschiedliche Fixationslösungen für die vaskuläre Perfusionsfixation. Sie stellten fest, daß selbst bei physiologischen Flußraten von isotoner Glutaraldehyd-Lösung ein starker Perfusionsdruck aufgebaut wird, so daß intrazelluläre, interstitielle sowie intraalveoläre Ödeme auftreten können (Bachofen et al. 1982).

Mazzone et al. stellten fest, daß die durchschnittliche Schrumpfung des Lungengewebes nach der Fixation bei Verwendung von Glutaraldehydlösung relativ konstant bei circa 9 % liegt, wenn der transpulmonale Druck der Perfusion der verwendeten Fixationslösung in allen Lungenarealen 15 cmH<sub>2</sub>O nicht übersteigt, (Mazzone et al. 1980).

Zusammenfassend ist zu sagen, daß die Lunge ein sehr schwieriges Organ für eine optimale Fixation darstellt, wobei insbesondere die Art der verwendeten Perfusionslösung sowie die aufgewendeten Drücke einen großen Einfluß auf die Qualität der spätere Gewebeprobe ausüben.

### 4.3 Pulmonale Pharmaka Applikation mittels Perfluorcarbon

In den wenigen Publikationen über Pulmonale Administration von Pharmaka (Pulmonary Administration of Drugs, PAD) werden verschiedene Möglichkeiten beschrieben, um das jeweilige Pharmakon mittels Perfluorcarbon in die Lunge einzubringen. Die meisten Autoren verwenden die partielle Flüssigkeitsbeatmung, um die Applikation der Pharmaka durchzuführen. Nur eine geringe Anzahl von Arbeitsgruppen erforschten die totale Flüssigkeitsbeatmung als Hilfsmittel für die PAD (Fox et al. 1997; Wolfson et al. 1996).

Als Pharmaka für die direkte Anwendung an der Lunge wurden bis jetzt Antibiotika wie Gentamicin und Vancomycin, sowie vasoaktive Substanzen wie Prostacyclin, Prostaglandin E<sub>1</sub>, Priscolin, NO u.a. angewendet. Die Medikamente wurden dafür als wässrige Lösung, Emulsion, als Aerosol und Dispersion in Perfluorcarbon eingebracht (Davies et al. 2002; Franz et al. 2001; Nakazawa et al. 1998; Wolfson et al. 1996). Im hier durchgeführten Versuch wurde ebenfalls die wässrige Lösung der Medikamente für die PAD verwendet. Das hohe spezifische Gewicht der Perfluorcarbone sowie die Eigenschaft, daß sie nicht mit Wasser mischbar sind, bedingen, daß wässrige Lösung auf dem Perfluorcarbon oben schwimmen. Die Perfluorcarbonbewegung durch die maschinelle Beatmung, bzw. die komplette Volumenverschiebung innerhalb der TLV scheinen allerdings eine ausreichende Vermischung von wässrigen Medikamenten mit Perfluorcarbon zu gewährleisten.

In der hier durchgeführten Studie wurden die Wirkstoffe Methylprednisolon und Iloprost eingesetzt. Da beim ARDS sowohl massive inflammatorische Prozesse als auch eine häufig gering- bis mittelgradig ausgeprägte pulmonale Hypertension gesehen werden, erschienen beide Medikamente als indiziert für einen therapeutischen Ansatz.

### 4.4 Effekte der Flüssigkeitsbeatmung

Im hier durchgeführten Versuch lassen sich die Effekte der Flüssigkeitsbeatmung nur bedingt von den medikamenteninduzierten Parameterveränderungen trennen. Daher werden die Wirkungen von PLV und TLV auf hämodynamische und Atemwegparameter sowie Blutgase und Histologie noch einmal kurz dargestellt.

#### 4.4.1 PLV Effekte

In verschiedenen experimentellen Studien konnte in der PLV keine negative Beeinflussung der Herzfrequenz, des arteriellen oder zentralvenösen Drucks beobachtet werden (Hernan et al. 1996; Houmes et al. 1995). Eine Verbesserung der Oxygenierung bei lungengeschädigten Tieren mit Hilfe von PLV wird übereinstimmend in Publikationen über PLV beschrieben (Papo et al. 1996; Tutuncu et al. 1993). Im Gegensatz dazu führt die PLV bei gesunden Tieren zu einer Verschlechterung des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks (Tutuncu et al. 1996). Dies entspricht auch den Ergebnissen der hier durchgeführten Studie: In der Kontrollgruppe ohne

Schädigung fällt der  $\text{PaO}_2$  nach Beginn der partiellen Flüssigkeitsbeatmung ab. Dahingegen ist bei der geschädigten Kontrollgruppe als auch bei den zwei Medikamentengruppen ein Anstieg im  $\text{PaO}_2$  nach der erfolgten Schädigung unter PLV zu erkennen. Als Mechanismen, die eine Verbesserung der Oxygenierung implizieren, werden Rekrutierung atelektatischer Lungenareale, endexpiratorische Stabilisierung von Alveolen, Verbesserung des regionalen Ventilations-Perfusions-Verhältnisses durch Umverteilung der pulmonalen Perfusion und somit Verbesserung des pulmonalen Shunts diskutiert (Leonard 1998; Ragaller et al. 2000; Ricard u. Lemaire 2001).

Desweiteren muß angemerkt werden, daß in der hier durchgeführten Studie als Perfluorcarbon nicht das zugelassene Perflubron (LiquiVent<sup>®</sup>) verwendet wurde, sondern aus Kostengründen das deutlich günstigere Flutec PP<sub>4</sub><sup>®</sup>. Da dieses nicht für medizinische Anwendungen ausgelegt ist, ist davon auszugehen, daß die Aufnahme-Kapazität für Atemgase von Flutec PP<sub>4</sub><sup>®</sup> wesentlich geringer als von Perflubron ist. Dies erklärt unter anderem, weshalb die bei uns gefundenen  $\text{PaO}_2$ -Werte im Vergleich mit anderen Studien auffallend niedriger sind. Tutuncu et al. erzielten beispielsweise in Surfactant-depletierten Kaninchen nach Einführung der PLV mit Perflubron  $\text{PaO}_2$ - Werte von über 400 mmHg (Tutuncu et al. 1993).

In der PLV wurde in verschiedenen Untersuchungen eine Zunahme der pulmonalen Compliance gefunden (Curtis et al. 1993). Dieser Effekt tritt hier gegenüber der Gasbeatmung kaum nachvollziehbar zu Tage, allerdings wurde nur eine Compliance-Messung während der konventionellen Beatmung durchgeführt. Die Reduktion der Atemwegsdrücke durch LV sowie die histologisch nachgewiesene Verbesserung der diffusen alveolären Schädigung (Quintel et al. 1998; Tutuncu et al. 1993), lassen sich nicht nachvollziehen, da eine konventionell beatmete Vergleichsgruppe fehlt.

#### 4.4.2 TLV Effekte

Die niedrigen Atemfrequenzen der TLV, die durch die Eigenschaften der Perfluorcarbone und auch die Physiologie der Expiration bedingt sind, können zu kardiozirkulatorischen Depressionen und Hyperkapnie führen (Meinhardt et al. 2002).

Das komplexe TLV-System erschwert die Aufrechterhaltung eines hämodynamisch stabilen Tieres. Auch im hier durchgeführten Versuch läßt sich eine Zunahme des arteriellen  $\text{PaCO}_2$  verbunden mit einer Acidose bei Wechsel in die TLV beobachten. Dies ist bei den drei geschädigten Gruppen noch stärker ausgeprägt als in der lungenintakten Kontrollgruppe. Desweiteren sinkt die arterielle Sauerstoffsättigung bei allen Versuchsgruppen im Vergleich zur PLV ab. Besonders stark ist dies bei der Ohne-Gruppe der Fall. Hier spielt sicherlich das verwendete Perfluorcarbon eine große Rolle. In der TLV ist besonders die Verbesserung der Compliance evident, die auch von anderen Arbeitsgruppen gefunden wurde (Hirschl et al. 1996; Tooley et al. 1996). Der Wegfall der Gas-Alveolen Grenzfläche und die dadurch

erniedrigte Oberflächenspannung werden als Ursache dafür diskutiert. Als weitere Effekte der TLV werden, zumindest theoretisch, ebenfalls die Rekrutierung atelektatatischer Lungenareale, antiinflammatorische Effekte wie Lavage, Beeinflussung des „capillary leak syndrome“, also Tamponadeeffekt und in stärkerem Maße als in der PLV eine Umverteilung der Perfusion angesehen (Meinhardt et al. 2002; Ragaller et al. 2000).

#### 4.5 Pharmakaverteilung mittels Flüssigkeitsbeatmung

CT-Untersuchungen von ARDS-Patienten demonstrierten die heterogene Natur der krankheitsbedingten Veränderungen der Lungen. In ventralen Schwerkraft unabhängigen Lungenarealen konnte bei Patienten in Rückenlage normales bzw. weitestgehend normales Lungengewebe gefunden werden, in den mittleren Anteilen wurden Verdichtungen gesehen. In den in Rückenlage vor allem dorsalen schwerkraftabhängigen Lungenbezirken hingegen wies das Ausmaß der Schädigung mit allen bereits beschriebenen Charakteristiken des ARDS den größten Umfang auf (Gattinoni et al. 2001; Gattinoni et al. 1986).

In der Partiellen Flüssigkeitsbeatmung wurde übereinstimmend eine durch die hohe Dichte der Substanz bedingte inhomogene Verteilung von Perfluorcarbon in der Lunge gefunden. Dabei erfolgt die Perfluorcarbonverteilung bei ARDS-Patienten als auch bei experimentell geschädigten Tieren vorwiegend in den dorsalen abhängigen Lungensegmenten (Meaney et al. 1997; Quintel et al. 1998). Endo et al demonstrierten mittels Echtzeit-Visualisierung in der PLV an lungengeschädigten Ratten, daß die Alveolenanzahl, also die alveoläre Rekrutierung nach Beginn der PLV im Gegensatz zur konventionellen Gasbeatmung signifikant zunimmt (Endo et al. 2003). Desweiteren wurde während der PLV eine Umverteilung des pulmonalen Blutflusses gefunden, der von den abhängigen in die unabhängigen Regionen verläuft (Gauger et al. 1997; Morris et al. 2000).

Es ist anzunehmen, daß die Verteilung der intratracheal instillierten Pharmaka in der Lunge zumindest zum Teil von der intrapulmonalen Perfluorcarbonverteilung abhängt. Nakazawa schlägt vor, die Alveolen in ALI geschädigten Lungen während der PLV in 4 Gruppen einzuteilen, und zwar in kollabierten alveolaren Einheiten; Alveolareinheiten, die mit Hilfe von Perfluorcarbon rekrutiert werden können, aber nicht mit Gas ventiliert werden; alveoläre Einheiten die sowohl von Perfluorcarbon rekrutiert als auch von Gas ventiliert werden sowie Alveolen, die nicht von Perfluorcarbon rekrutiert aber vollständig gasventiliert sind (Nakazawa et al. 2001).

Dann könnten in der PLV Pharmaka sowohl in Alveolen, die nur rekrutiert als auch rekrutiert und ventiliert werden, mit der Lungenoberfläche in Kontakt treten. Die Verteilung der Pharmaka hängt wahrscheinlich von der Tidalbewegung des Perfluorcarbons ab, das im Gegensatz zur Gasbeatmung eine erhöhte Anzahl von Alveolen erreicht (Endo et al. 2003).

---

Die Verteilung von Perfluorcarbon in der TLV wurde unter anderem von Hirschl et al. untersucht. Dabei stellte die Arbeitsgruppe mit Hilfe von CT-Aufnahmen fest, daß die PFC Verteilung beinahe homogen ist (Hirschl et al. 1994). Wolfson et al. untersuchten die PAD in der TLV. Sie konnten durch eine radioaktive Markierung von Dipalmitoylphosphatidylcholin zeigen, daß das pulmonale Verteilungsmuster dieser Substanz in der TLV relativ homogen ist (Wolfson et al. 1996). Die uniforme Distribution entspricht dabei auch den früheren histologischen Untersuchungen dieser Arbeitsgruppe (Wolfson et al. 1992). In der TLV kann ein sehr großer Anteil der Lunge als mögliche Wirkoberfläche betrachtet werden, da die Rekrutierung von Alveolen in diesem Modus als sehr viel ausgeprägter als in der PLV angesehen wird. Daraus resultiert eine größere Aufnahmekapazität für das jeweilige Pharmakon. Auch die umfassendere Auswirkung auf den Blutfluß und somit auch die Verteilung, sowohl im pulmonalen als auch im systemischen Kreislauf, erhöhen die Wirksamkeit der PAD in der TLV. Dies wird auch durch die hier durchgeführte Studie unterstützt, denn die pharmakologisch bedingten Effekte treten in der TLV häufig noch ausgeprägter als in der PLV zu Tage, zum Beispiel das Verhalten des MAP der ILO-Gruppe.

Der Vorteil der Flüssigkeitsbeatmung gegenüber der alleinigen inhalativen Applikation eines Medikaments liegt in der Verbesserung der intrapulmonalen Medikamentenverteilung. Wo inhalative Anwendungen durch das Vorhandensein von Atelektasen, Obstruktionen durch Mucus und andere Passagebehinderungen der Luftwege an ihre Grenzen stoßen, können Perfluorcarbone durch ihren Lavage-Effekt sowie die Wiedereröffnung von kollabierten Alveolen eine größere Wirkoberfläche erreichen.

#### 4.6 Diskussion der eigenen Ergebnisse

Die bei allen während des Versuchs erhobenen Parameter weisen, mit wenigen Ausnahmen wie P<sub>trach exp</sub>, signifikante Unterschiede im Haupteffekt Zeit auf. Dies ist durch das mehrstufige Versuchsdesign von konventioneller Gasbeatmung, Schädigung, Partielle Flüssigkeitsbeatmung und Wechsel zum Modus der Totalen Flüssigkeitsbeatmung über die Zeit begründet. Dabei wird ersichtlich, daß der Wechsel des PLV in den TLV- Modus in fast allen Parametern den größten Einfluß auf eine Veränderung der Meßwerte nimmt.

Im folgenden gilt es zwischen den Effekten, die allein durch die Liquid Ventilation und vor allem dem Wechsel von PLV auf TLV verursachten Veränderungen von den durch die PAD erzielten Veränderungen zu differenzieren.

Um die PAD Wirkung von Methylprednisolon abzugrenzen, konnten nur Publikationen über die allgemeine Wirkung von Methylprednisolon zur Hilfe genommen werden, da mit dieser Substanz weder Studien über eine alleinige intrapulmonale Anwendung noch über die Kombination mit Perfluorcarbonen durchgeführt wurden. Für Iloprost liegen sowohl Publikationen über PGI<sub>2</sub> als Aerosol als auch eine Studie über eine Kombination von intratracheal appliziertem PGI<sub>2</sub> in Kombination mit PLV vor (Nakazawa et al. 2001).

##### 4.6.1 Diskussion der Ergebnisse der MP – Gruppe

###### 4.6.1.1 Methylprednisolon

Das Methylprednisolon ist ein synthetisch hergestelltes Glucocorticoid, das sich aus dem C21-Grundgerüst der Steroide ableitet. Der Wirkungsmechanismus der Glucocorticoide erfolgt über ein intrazelluläres Rezeptorsystem. Dieses wird im ersten Schritt stets über einen cytosolischen Rezeptor aktiviert; am Ende der Reaktionskaskade steht die Synthese spezifischer Proteine, die dann die eigentliche pharmakodynamische Wirkung initiieren (Oettel 1996). Glucocorticoide agieren als natürliche Inhibitoren der proinflammatorischen Zytokinproduktion wie TNF $\alpha$ , IL 1 $\alpha$ , IL 1 $\beta$ , IL 2, IL 5, IL 6, IL 8, IL 12 und Granulozyten-Makrophagen Kolonie-stimulierenden Faktor (Newton 2000; Wiegers u. Reul 1998). Sie hemmen die Fibroblastenproliferation und Kollagenablagerungen und inhibieren die Aktivierung von Neutrophilen. Durch die Unterdrückung der Phospholipase A<sub>2</sub>, Cyclo-Oxygenase 2 und Stickstoffmonoxid Synthase 2 Gene führen Glucocorticoide zu einem Abfall in der Produktion von Prostanoiden, PAF und NO, den drei Schlüsselsubstanzen der inflammatorischen Reaktion (Chrousos 1995).

Jedoch lassen sich nicht alle Glucocorticoid-induzierten Effekte durch eine DNA-vermittelte Induktion der Proteinbiosynthese herleiten, so daß noch eine zweite, „schnelle“ membranvermittelte Wirkung angenommen werden muß. Die verschiedenen Mechanismen

einer Sofortwirkung, wie beispielsweise eine direkte Beeinflussung der Fluidität der Zellmembran durch Entfernung von Cholesterin, werden dafür diskutiert (Gärtner u. Haen 2001).

Glucocorticoide wirken auf den Stoffwechsel, den Wasser- und Elektrolythaushalt, das Immunsystem, das ZNS, das kardiovaskuläre System u.a.

Für die Behandlung des ARDS steht die antiinflammatorische Wirkung im Vordergrund. Unabhängig von der auslösenden Noxe hemmt Methylprednisolon, wie alle glucocorticoiden Substanzen, vor allem durch die Beeinflussung des Arachidonsäure-Stoffwechsels die entzündliche Gewebereaktion. D.h., der antiinflammatorische Effekt ist abhängig von der direkten lokalen Wirkung des Methylprednisolons im Entzündungsgebiet. Dabei ist die Substanz in der Lage sowohl frühe entzündliche Reaktionen, wie Ödembildung, Dilatation von Kapillaren, Fibrinablagerung und Leukozytenmigration als auch späte wie Kapillarproliferation, Fibroblastenproliferation, Kollagenablagerungen etc. zu beeinflussen (Chadda u. Annane 2002). Dies erfolgt vorrangig durch die Hemmung der Prostaglandin-, Leukotrien- und Thromboxansynthese, Stabilisierung der Membranen der Lysosomen und Verringerung der erhöhten Permeabilität des Kapillarendothels (Jantz u. Sahn 1999; Oettel 1996).

In den durchgeführten Studien über den Einsatz von Methylprednisolon für ARDS liegen bis jetzt nur Erfahrungen über die orale oder intravenöse Gabe der Substanz vor. Bereits von der Erstbeschreibung der akuten schweren Lungenschädigung an wurde versucht, Glucocorticoide in der Therapie einzusetzen. Dabei wurden verschiedene Therapieansätze untersucht: Die Prävention von ARDS bei Patienten mit hohem Risiko, die hochdosierte Kurzzeit-Behandlung im frühen Stadium der Erkrankung sowie eine niedriger dosierte Langzeittherapie für Fälle in lange andauerndem ARDS (Marras et al. 1999). Dabei stellte sich heraus, daß Corticosteroide keinen positiven Effekt auf die Prävention haben (Bone et al. 1987; Weigelt et al. 1985). Desweiteren ist zur Zeit davon auszugehen, daß die orale hoch dosierte Behandlung mit Glucocorticoiden keine günstige Wirkung in der Frühphase des ARDS aufweisen (Thompson 2003). Für den Einsatz in der Spätphase gibt es Anhaltspunkte, daß niedrig dosierte Langzeitgaben sich positiv auf die Fibroproliferation auswirken (Meduri et al. 1998). Desweiteren zeigt eine neuere Studie von Meduri et al., daß niedrig dosiertes Methylprednisolon über einen Zeitraum von 32 Tagen bei Patienten mit lang andauerndem ARDS zu einer schnellen und anhaltenden Reduktion von TNF $\alpha$ , IL1 $\beta$  und IL 6 führt. Die behandelten Patienten zeigten parallel dazu auch Verbesserungen in pulmonalen und extrapulmonalen Parametern (Meduri et al. 2002).

Die direkte intrapulmonale Anwendung von Methylprednisolon bei ARDS wurde bis jetzt weder in experimentellen Modellen noch an betroffenen Patienten untersucht.

#### 4.6.1.2 Dosierung

In der hier durchgeführten Studie wurde für das Methylprednisolon eine Dosierung von 30 mg/kg als einmaliger Bolus gewählt. Dies entspricht der empfohlenen Dosierung für die intravenöse Applikation, die in der Packungsbeilage von Urbason<sup>®</sup> forte für die Behandlung des akuten Lungenversagens genannt wird. Da Methylprednisolon in wässrigen Lösungen stabil ist und es als mittellang wirksames Glucocorticoid eingestuft wird, wurde davon ausgegangen, daß eine Nachdosierung des Medikaments nicht nötig ist.

#### 4.6.1.3 Hämodynamik

Corticosteroide wirken auf verschiedene Elemente des kardiovaskulären Systems, dazu gehören Kapillaren, Arteriolen und das Myokard. In Abwesenheit von Corticosteroiden steigt die kapilläre Permeabilität an und der Vasotonus sinkt ab, ebenso die Herzauswurfleistung (Chadda u. Annane 2002). Es werden verschiedene Wirkungsmechanismen für diese Effekte diskutiert. Zum einen wird angenommen, daß durch eine Zunahme des Wasser- und Salzgehaltes in den Arteriolenwänden diese Effekte entstehen können, zum anderen, daß die vaskulären Effekte wahrscheinlich aus einer glucocorticoiden Aktivität anstatt einer mineralocorticoiden Aktivität resultieren (Grunfeld u. Eloy 1987). Dies wird auch durch frühere Untersuchungen unterstützt, in denen gezeigt werden konnte, daß auch Glucocorticoide ohne demonstrierbare mineralocorticoide Aktivität in der Lage sind, wenn sie auf die Haut aufgetragen werden, diese zu penetrieren und eine Vasokonstriktion der dermalen Gefäße auszulösen (McKenzie u. Stoughton 1962). Neuere Untersuchungen weisen darauf hin, daß die Suppression des NO Systems eine Rolle in der Cortisol- induzierten Hypertension spielt (Kelly et al. 1998). Die Mechanismen der kardiovaskulären Effekte der Glucocorticoide bleiben immer noch kaum verstanden.

##### 4.6.1.3.1 Herzfrequenz

Die Herzfrequenz der MP-Tiere weist keine signifikanten Unterschiede zur unbehandelten geschädigten Kontrollgruppe auf. In der PLV verläuft sie zwar deutlich höher als diese, in der TLV fällt die Herzfrequenz hingegen um etwa 30 Schläge pro Minute ab und entspricht der vorgenannten Kontrollgruppe. Im hier durchgeführten Versuch wurde deutlich, daß die intrapulmonale Methylprednisolon Applikation in Kombination mit der Flüssigkeitsbeatmung auf kurze Zeit keinen erkennbaren Einfluß auf die Herzfrequenz ausübt. Allerdings muß in Betracht gezogen werden, daß die Gruppengröße von vier Tieren für das verwendete Medikament sehr klein ist, so daß eine Verallgemeinerung der Aussage kaum möglich ist. Bekannt ist, daß Glucocorticoide einen positiv inotropen Effekt auf die Herzarbeit haben (Gärtner u. Haen 2001).

#### 4.6.1.3.2 Mittlerer Arterieller Blutdruck

Bereits nach der erfolgten akuten Lungenschädigung und der pulmonalen Applikation des Methylprednisolons mittels Perfluorcarbon ist ein deutlicher Anstieg des mittleren Blutdrucks um über 20 mmHg zu verzeichnen. Während der gesamten Flüssigkeitsbeatmung wird das hohe Niveau von der MP-Gruppe beibehalten, so daß sich nach der statistischen Auswertung signifikante Unterschiede zur ALS-Gruppe in den Effekten Zeit, Gruppe und Wechselwirkung ergaben.

Möglicherweise ist die mineralocorticoide Wirkung des Glucocorticoids für den Blutdruckanstieg verantwortlich (Gärtner u. Haen 2001). Sie wird bei Methylprednisolon mit einer Wirkstärke von 0,5 bezogen auf Cortisol = 1 angegeben (Jantz u. Sahn 1999). Glucocorticoide agieren zusammen mit Katecholaminen, um den vaskulären Tonus, die endotheliale Integrität und Permeabilität aufrecht zu erhalten. Sie potenzieren sogar die vasokonstriktorisches Effekte der Katecholamine (Riad et al. 2002). Zusammen mit den oben diskutierten Mechanismen ist davon auszugehen, daß hier die Methylprednisolonwirkung den beobachteten Blutdruckanstieg verursacht hat.

#### 4.6.1.4 Arterielle Blutgasanalyse

##### 4.6.1.4.1 Arterieller Sauerstoffpartialdruck

Der PaO<sub>2</sub> der MP-Gruppe verhält sich in den Effekten Gruppe, Zeit und Wechselwirkung signifikant unterschiedlich zur geschädigten Kontrollgruppe. Obwohl die Tiere im Mittel einen höheren PaO<sub>2</sub> im Meßpunkt ALI nach Induktion der akuten Lungenschädigung als die ALS-Tiere aufweisen, liegen ihre arteriellen Sauerstoffpartialdrücke in den anschließenden Versuchsabschnitten deutlich tiefer als die der ALS-Gruppe. Dies ist vor allem in der partiellen Flüssigkeitsbeatmung der Fall.

Die Verbesserung des PaO<sub>2</sub> nach der Lungenschädigung ist sicherlich zu einem Großteil durch die Wirkung der Flüssigkeitsbeatmung bedingt. Intratracheal appliziertes Methylprednisolon in Kombination mit Perfluorcarbon scheint zumindest in dem kurzen Zeitraum, der nach Eintritt der Lungenschädigung beobachtet wurde, keinen positiven, direkt sichtbaren Einfluß auf die Oxygenierung zu nehmen.

Auch die Ergebnisse der experimentellen Studie von Kuwabara et al. belegen, daß intravenös appliziertes Methylprednisolon bei Verwendung des Ölsäure-Modells am Kaninchen im Gegensatz zur Ölsäure geschädigten Kontrollgruppe nur eine geringe Verbesserung des PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> – Verhältnisses erzielt, die nicht signifikant ist (Kuwabara et al. 2001). Die Versuchsdauer betrug dabei sechs Stunden und Kuwabara et al. führten die geringgradige

---

Verbesserung der Oxygenierung auf die histologisch festgestellte, signifikante Verringerung der Ölsäure-induzierten Lungenschädigung unter Methylprednisolon zurück (Kuwabara et al. 2001).

In einer Placebo-kontrollierten Studie über die Wirkung von Methylprednisolon in der Frühphase des ARDS an 99 Patienten konnten Bernard et al. keine Verbesserung im arteriellen Sauerstoffpartialdruck zwischen mit MP behandelten und mit Placebo behandelten Patienten feststellen (Bernard et al. 1987).

Im Gegensatz dazu konnten bei Untersuchungen über die Anwendung von niedrig dosierten Corticosteroiden in der fibroproliferativen Phase des ARDS sowie bei Patienten mit lange andauerndem ARDS signifikante Verbesserungen des  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Verhältnisses nach zwei bis drei bzw. zehn Tagen aufgezeigt werden (Keel et al. 1998; Meduri et al. 1998; Varpula et al. 2000).

#### 4.6.1.5 Trachealdruck und Compliance

Sowohl der inspiratorisch als auch der expiratorisch gemessene Trachealdruck der MP-Gruppe verhalten sich nicht signifikant unterschiedlich zur geschädigten Kontrollgruppe. Die PAD mit MP zeigt keinen sichtbaren Einfluß auf diese Parameter.

Die statische Compliance der MP-Tiere verhält sich im Haupteffekt Gruppe signifikant unterschiedlich zu den ALS-Tieren. Sowohl in der PLV als auch in der TLV liegen die Cstat-Werte der Tiere mit Methylprednisolon höher als in der geschädigten Kontrollgruppe. Dieser Effekt ist in der totalen Flüssigkeitsbeatmung stärker ausgeprägt. Allerdings ist zu berücksichtigen, daß die MP-Tiere bereits im Baseline-Wert eine deutlich höhere Compliance und auch im Abschnitt ALI nach Eintritt des akuten stabilen Lungenversagens eine bessere Cstat aufweisen. Möglicherweise führt die histologisch festgestellte Verringerung der alveolären Septendicke zu einer Verbesserung der Lungenfunktion. Allerdings ist zu beachten, daß auch die totale Flüssigkeitsbeatmung alleine eine Verbesserung in der Compliance verursacht. Kuwabara et al. konnten unter MP keine Verbesserung der Compliance im Gegensatz zur geschädigten Kontrollgruppe feststellen (Kuwabara et al. 2001).

#### 4.6.1.6 Histologische Parameter

##### 4.6.1.6.1 Alveolenfläche

Die MP-Gruppe verhält sich auf dem Signifikanzniveau von 95 % nur signifikant zur ungeschädigten Kontrollgruppe, so daß hier, wie bei der PGI-Gruppe, davon ausgegangen werden muß, daß die Vergrößerung der Alveolenfläche durch die akute Lungenschädigung mittels saliner Lavage bedingt ist.

Der signifikante Effekt Seite, d.h. die unterschiedlichen Meßgrößen zwischen rechter und linker Lungenhälfte können darauf hinweisen, daß bei der Lungenschädigung die rechte Seite stärker geschädigt wurde als die linke. Dies wäre bei einem Fehler in der Lagerung der Tiere denkbar. Andererseits könnte auch die durchgeführte Perfusionsfixation, wenn sie mit unterschiedlichen Drücken auf jeder Lungenseite angewendet wurde, diesen Parameter beeinflussen.

##### 4.6.1.6.2 Alveoläre Septendicke

Im Parameter Septendicke läßt sich die antiexsudative Wirkung von MP erkennen. Die MP-Gruppe weist signifikant geringere Septendicken auf dem Signifikanzniveau von 95 % als die geschädigte Kontrollgruppe ohne MP auf.

Eine Studie von Sibbald et al. untersuchte die alveolo-kapilläre Permeabilität an Patienten mit Sepsis induziertem ARDS unter Methylprednisolon anhand dem Auftreten von markiertem humanem Serumalbumin in der bronchoalveolären Sekretion. Dabei stellten sie fest, daß die mit Corticosteroid behandelten Patienten eine signifikante Reduktion der Clearance von markiertem Serumalbumin aufwiesen. Daraus schloß die Arbeitsgruppe, daß hochdosierte Corticosteroide im humanen septischen ARDS die alveolo-kapilläre Permeabilität reduzieren können (Sibbald et al. 1981). Auch Boschetto et al. demonstrierten, daß Glucocorticoide in der Lage sind, die mikrovaskuläre Exsudation in den Luftwegen von Ratten induziert durch PAF-Infusion deutlich zu vermindern (Boschetto et al. 1991).

Kuwabara et al. stellten in der Histologie bei den mit MP behandelten Tieren nach Ölsäure – Infusion eine signifikante Verringerung der Lungenschädigung im Vergleich zur unbehandelten Kontrollgruppe fest. Dabei werteten sie unter anderem auch die alveoläre Septendicke aus (Kuwabara et al. 2001). Sie führten die histologische Verbesserung unter MP neben der Hemmung der proinflammatorischen Zytokine und der Arachidonsäurekaskade unter anderem auf die Eigenschaft von Glucocorticoiden, die Expression von Matrix-Metalloproteinasen wie Kollagenasen und Gelatinasen zu hemmen, zurück.

#### 4.6.2 Diskussion der Ergebnisse der ILO-Gruppe

##### 4.6.2.1 Iloprost

Das hier verwendete Iloprost ist ein synthetisch hergestelltes PGI<sub>2</sub> Analogon. Das Prostaglandin I<sub>2</sub> wurde vor über 20 Jahren erstmals von Moncada und Vane beschrieben und Prostacyclin genannt (Moncada et al. 1976). Es gehört zur Gruppe der Prostaglandine und ist ein Arachidonsäuremetabolit, der endogen vor allem in vaskulären Endothelzellen und vaskulären glatten Muskelzellen produziert wird. PGI<sub>2</sub> weist eine sehr kurze Halbwertszeit von nur 2 bis 3 Minuten auf, es wird dann zu 6-keto-PGF verstoffwechselt und über die Niere ausgeschieden. Im Gegensatz dazu weist das biochemisch stabilere PGI<sub>2</sub>-Derivat Iloprost eine deutlich längere Halbwertszeit im Plasma von 20 bis 30 Minuten auf. Weitere Vorteile von Iloprost sind seine Löslichkeit in salinen Lösungen sowie seine geringere Viskosität. Im Gegensatz zu PGI<sub>2</sub>, das vorrangig an Prostaglandin I-Rezeptoren (IP-Rezeptoren) wirkt, zeigt Iloprost auch am Prostaglandin E-Rezeptor (EP-Rezeptor) Aktivität (Dong et al. 1986). Dabei wirkt Iloprost als partieller Agonist selektiver an EP<sub>1</sub> als an EP<sub>2</sub> und EP<sub>3</sub> Rezeptoren. Die EP<sub>1</sub> Rezeptor Affinität von Iloprost wird dabei ungefähr gleich stark wie die von PGE<sub>2</sub> eingeschätzt und ist damit deutlich stärker als die EP<sub>1</sub> Rezeptor Affinität von Prostacyclin (Coleman et al. 1994). EP<sub>1</sub> Rezeptoren scheinen im Gewebe allerdings keine hohe Verbreitung zu haben, am häufigsten treten sie in glatter Muskulatur wie in der Trachea, dem Gastrointestinaltrakt, Uterus und Blase von Meerschweinchen auf. Beim Menschen wurden sie im Myometrium gefunden (Coleman et al. 1994).

IP-Rezeptoren sind sowohl in vaskulären glatten Muskeln sowie in Blutplättchen lokalisiert, werden aber auch in anderen Geweben wie Nervengewebe gefunden. IP-Rezeptoren sind laut Walch et al. die einzigen Rezeptoren, die eine Prostanoid induzierte Relaxation der humanen pulmonalen arteriellen glatten Muskeln induzieren und zusammen mit Rezeptoren der D-Prostaglandine auch bei der Relaxation der pulmonalen venösen glatten Muskulatur beteiligt sind, (Walch et al. 1999). Da in der Literatur kein Hinweis auf eine EP<sub>1</sub>-Rezeptor vermittelte Wirkung von Iloprost im Lungengewebe und pulmonalen Gefäßsystem gefunden werden konnte, wird in der folgenden Diskussion allein die über den IP-Rezeptor vermittelte Wirkung von Iloprost als PGI<sub>2</sub> Analogon betrachtet.

Die Hauptwirkung von Iloprost als auch Prostacyclin ist die potente vasodilatatorische Komponente, die vor allem in den Koronargefäßen, der pulmonalen Strombahn und den mesenterialen Gefäßen auftritt. Bei höheren Dosen von Iloprost wird beim Menschen ein starker Blutdruckabfall sowie eine über den Vagus vermittelte Bradykardie beobachtet (Peskar 2001). Prostacyclin und seine Derivate aktivieren durch spezifische Membranrezeptoren den second messenger cAMP. Dieser führt über eine Stimulation der Proteinkinase PK-A und über eine Herabsetzung des zytoplasmatischen Kalziumspiegels zu einer Hemmung der Aktin-Myosin Interaktion und damit zu einer Abnahme des Vasotonus. Der relaxierende Effekt wird dabei durch den raschen Abbau des second messengers durch

die spezifische Phosphodiesterase limitiert (Grimminger et al. 2000). Desweiteren hemmen diese Pharmaka die Thrombozyten- und in geringerem Maße auch die Leukozytenaggregation sowie die anderen Effekte der Thrombozytenaktivierung wie Formveränderung, Adhäsion und Degranulierung. Verschiedene Untersuchungen weisen darauf hin, daß PGI<sub>2</sub> auch zytoprotektive Eigenschaften hat, sei es endogen produziertes oder auch appliziertes PGI<sub>2</sub>. Diskutiert wird als Mechanismus vor allem eine Stabilisierung der Zellmembran (Araki u. Lefer 1980). Riva et al. konnten nachweisen, daß Iloprost neutrophilen-induzierte Lungenschädigung in vivo sowie die Adhäsion von polymorphkernigen neutrophilen Granulozyten an endothelialen Zellen in vitro hemmt (Riva et al. 1990).

Therapeutisch wird Iloprost als intravenöse Infusion bei fortgeschrittener Thrombangiitis obliterans mit schweren Durchblutungsstörungen und auch als spezifische Langzeit - Therapie bei primärer pulmonaler Hypertension eingesetzt (Fiessinger u. Schafer 1990). Seit relativ kurzer Zeit erforschen verschiedene Arbeitsgruppen auch die inhalative Applikation von Iloprost als Möglichkeit für die Behandlung chronischer schwerer primärer und sekundärer pulmonaler Hypertension (Hoeper et al. 2000; Olschewski 2002; Olschewski et al. 2000). Die inhalative Therapie nutzt dabei die räumliche Nachbarschaft der Alveolen zu den pulmonalen präkapillären Widerstandgefäßen aus uns stellt einen neuen Ansatz für die Behandlung von Lungenfunktionsstörungen dar, die auf einer pathologischen Verengung der Lungengefäße beruhen. Daher bietet sie therapeutische Ansätze für Erkrankungen wie ARDS, schwere Pneumonie und schwere pulmonale Hypertonie (Grimminger et al. 2000).

Das Krankheitsbild der akuten schweren Lungenschädigung geht mit massiven Veränderungen der pulmonalen Gefäße und Ihrer Funktion einher. Neben einer Reduzierung der pulmonalen Vasokonstriktion in hypoxischen Shuntarealen treten intravaskuläre Koagulation und inflammatorische Prozesse zusammen mit Vasokonstriktion in gut ventilerten Lungenregionen auf. Die pulmonale Hypertension führt unter anderem zu einer Akkumulation von extravaskulärem Lungenwasser und somit zur Zunahme der Ödemflüssigkeit. Zusätzlich kann eine Dysfunktion des rechten Ventrikels, verbunden mit einer Reduktion der Ejektionsfraktion, auftreten (McNeil et al. 2003). Daher wurde versucht, systemische Vasodilatoren zur Behandlung der pulmonalen Hypertension von ARDS-Patienten einzusetzen. Dabei zeigte sich, daß die Verbesserung für die pulmonale Zirkulation auf Kosten der Verschlechterung des Gasaustausches durch die gleichzeitige Dilatation der systemischen und pulmonalen Venen und eine Zunahme des Ventilations-Perfusions-Mißverhältnisses erkaufte wird (Radermacher et al. 1990; Rossaint et al. 1993).

Walrath et al. zeigten 1993 erstmals, daß inhalativ appliziertes PGI<sub>2</sub> in einer Dosierung von 17-50 ng·kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup> eine selektive Vasodilatation der pulmonalen Gefäße in ARDS-Patienten erzielt (Walrath et al. 1993).

In weiteren Studien konnte demonstriert werden, daß durch die verbesserte Zirkulation in den gut ventilerten Lungenarealen eine Verbesserung des  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Verhältnisses und eine Abnahme der Shuntfraktion sowie eine verringerte pulmonale vaskuläre Resistance erreicht werden kann (Domenighetti et al. 2001; Walmrath et al. 1996; Zwissler et al. 1996). Allerdings ist die selektive Vasodilatation des  $\text{PGI}_2$  größtenteils dosisabhängig, so daß davon ausgegangen werden muß, daß hohe Dosen in den systemischen Kreislauf übertreten können und somit die Selektivität aufgehoben wird. Ergebnisse über die inhalative Anwendung von Iloprost am ARDS-Patienten liegen zur Zeit noch nicht vor. Olschewski et al. konnten allerdings zeigen, daß die inhalative Anwendung von Iloprost bei Patienten mit pulmonaler Hypertension zu einer deutlichen Reduktion des pulmonalen Blutdrucks für bis zu 120 Minuten nach Applikation führt (Olschewski et al. 1996).

#### 4.6.2.2 Dosierung

Die Dosierung des Iloprosts in der hier durchgeführten Untersuchung betrug  $50 \text{ ng}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ . Diese Dosierung entspricht der von Nakazawa et al. verwendeten Prostacyclinmenge nach Gabe des Bolus bei intratrachealer Applikation in Kombination mit PLV (Nakazawa et al. 2001). Zu Beginn der Medikamentenapplikation wurde ein Bolus von  $5 \mu\text{g}$  appliziert. Diese Dosierung entspricht ebenfalls dem von Nakazawa et al. verwendeten Dosierschema bei intratrachealer Instillation mit PLV (Nakazawa et al. 2001). Im Vergleich zu den Dosierungen des inhalativ verwendeten Wirkstoffs, die in verschiedenen Studien mit 1 bis  $50 \text{ ng}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  angegeben werden (Nakazawa et al. 2001; Walmrath et al. 1993; Zwissler et al. 1996), liegt die hier verwendete im obersten Bereich. Allerdings sollte sichergestellt werden daß, wenn eine Wirkung von Iloprost in Kombination mit der LV erzielt werden kann, diese auch anhand der gemessenen Parameter offensichtlich wird.

#### 4.6.2.3 Hämodynamik

##### 4.5.2.3.1 Herzfrequenz

In der hier durchgeführten Studie wird deutlich, daß sich die Herzfrequenz im Haupteffekt Gruppe zwischen der geschädigten Kontrollgruppe und der mit Iloprost behandelten Gruppe signifikant unterscheidet. Die Iloprost-Gruppe zeigt dabei von Beginn der Medikamentenapplikation an eine niedrigere Herzfrequenz als die ALS-Gruppe. Besonders evident ist dies im Abschnitt der TLV, hier liegen die mit Iloprost behandelten Tiere um ca. 30 Schläge pro Minute unter den ALS-Tieren.

Die Wirkung von Iloprost und auch Prostacyclin auf die Herzaktivität wurde in verschiedenen Studien mit erfaßt. So konnten Bihari als auch Radermacher bei intravenöser Applikation von

PGI<sub>2</sub> an ARDS-Patienten eine Steigerung der Herzrate feststellen sowie einen Abfall im systemischen Blutdruck (Bihari et al. 1987; Radermacher et al. 1990). Im Gegensatz dazu setzten Bein et al. sowie Walmrath et al. Prostacyclin inhalativ ein und konnten keine Auswirkungen auf die Herzfrequenz als auch den systemischen Blutdruck nachweisen. Sie verwendeten allerdings eine deutlich niedrige Dosierung von  $5 - 7,5 \pm 2,5 \text{ ng}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  (Bein et al. 1996; Walmrath et al. 1996).

Bei vielen Studien mit Iloprost und auch Prostacyclin wurde eine Erhöhung des cardialen Index bzw. des cardialen Auswurfs und auch eine Verbesserung der rechtsventrikulären Funktion nachgewiesen (Radermacher et al. 1990; Rossaint et al. 1995). Wenn angenommen wird, daß im hier durchgeführten Versuch eine Verbesserung der Kontraktilität des rechten Ventrikels und somit eine erhöhte rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion erfolgt ist, kann daraus eine Abnahme in der Herzfrequenz resultieren. Desweiteren führen hohe Dosen von Prostaglandin zu einer vagusvermittelten reflektorischen Bradykardie (Peskar 2001).

Allerdings ist zu beachten, daß auch die Einführung der totalen Flüssigkeitsbeatmung per se zu einem Abfall der Herzfrequenz führt, was sich anhand der unbehandelten ALS- Gruppe als auch der MP-Gruppe erkennen läßt.

#### 4.6.2.3.2 Mittlerer Arterieller Druck

Der MAP ist bei der ILO-Gruppe signifikant niedriger als bei der geschädigten Kontrollgruppe. Nach der Schädigung und der Iloprost Applikation fällt der MAP auf ca. 60 mmHg ab und sinkt in der TLV noch tiefer ab, während die Meßwerte der ALS-Tiere nach der Schädigung etwas ansteigen und in der TLV noch einmal zunehmen.

Diese beobachtete systemische Hypotension, die nach Beginn der Iloprostgabe eintritt, läßt einen Rückschluß auf eine tatsächlich medikamenteninduzierte Veränderung des Parameters MAP zu. Die Wirkungsverstärkung, die mit der TLV eintritt und allmählich zunimmt, ist durch eine Vergrößerung der Angriffsfläche für Iloprost durch die totale Benetzung der Lungenoberfläche mit Perfluorcarbon erklärbar.

Ein Abfall des systemischen Blutdrucks wurde sowohl bei intravenöser PGI<sub>2</sub>-Applikation als auch vereinzelt bei inhalativer gefunden und wird als unerwünschte Nebenwirkung des Pharmakons eingestuft. Der Eintritt der systemischen Hypotension ist dosisabhängig. Dies bedeutet, daß hier davon ausgegangen werden kann, daß die verwendete Dosierung so hoch war, daß nicht nur die erwünschte selektive Vasodilatation im pulmonalen Kreislauf erzielt wurde, sondern, darüber hinaus, noch ein Übertritt in den systemischen Kreislauf erfolgen konnte. Auch Kaisers et al. weisen daraufhin, daß hohe Dosen von Prostacyclin in den systemischen Kreislauf übertreten können und dann wahrscheinlich den arteriellen Druck und den Gasaustausch negativ beeinflussen (Kaisers et al. 2003).

#### 4.6.2.3.3 Zentralvenöser Druck

Der ZVD der ILO-Gruppe verläuft signifikant höher als in der ALS-Gruppe. Der Baseline-Wert liegt dabei schon höher als in der ALS-Gruppe. Es kann nicht erklärt werden, weshalb in der ILO-Gruppe als einzige Gruppe bei diesem Parameter die Induktion der Lungenschädigung zu einem so deutlichen Anstieg im ZVD führt, während sie bei den anderen Versuchsgruppen einen Abfall induziert.

Bei Beginn der TLV erfolgt in der Iloprost-Gruppe ein Anstieg im ZVD; so daß während der gesamten TLV-Periode Werte über 8,5 mmHg gemessen wurden. Direkt nach dem Start der Pharmaka Applikation kann dieser Effekt nicht beobachtet werden. Ist daher der Anstieg des ZVD Iloprost vermittelt, so muß davon ausgegangen werden, daß er erst in der TLV zu Tage tritt. Möglicherweise führt die festgestellte systemische Vasodilatation über die Verbreiterung des Gefäßquerschnitts des venösen Gefäßbetts zu einer Erhöhung des vaskulären Blutvolumens, was einen gesteigerten Druck zur Folge hat. In der bereits zitierten Studie von Nakazawa et al. konnten keine Auswirkungen auf den zentralvenösen Druck festgestellt werden (Nakazawa et al. 2001).

#### 4.6.2.4 Arterielle Blutgasanalyse

##### 4.6.2.4.1 Arterieller Sauerstoffpartialdruck

Die ILO-Gruppe verhält sich signifikant unterschiedlich zur ALS-Gruppe im Parameter PaO<sub>2</sub>. Die Meßwerte der mit Iloprost behandelten Tiere liegen sowohl in der PLV als auch in der TLV deutlich unter denen der ALS-Tiere. In beiden Gruppen erfolgt nach dem Etablieren der akuten Lungenschädigung und der Induktion der Hypoxämie ein Anstieg im arteriellen Sauerstoffpartialdruck mit Beginn der partiellen Flüssigkeitsbeatmung. Eine Abnahme im PaO<sub>2</sub> bzw. des PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>-Verhältnisses beim Einsatz von Prostacyclin wurde auch von anderen Arbeitsgruppen festgestellt (Bihari et al. 1987; Rossaint et al. 1995). Beide Arbeitsgruppen applizierten dabei PGI<sub>2</sub> intravenös. Sie stellten fest, daß die Verschlechterung im Gasaustausch stets mit einem Abfall des systemischen Blutdrucks und einer damit verbundenen Zunahme der pulmonalen Shuntfraktion einher ging.

Auch in der hier durchgeführten Studie kann angenommen werden, daß der Übertritt von Iloprost in den Körperkreislauf den systemischen Blutdruckabfall verursacht hat. Durch die Aufhebung der selektiven Vasodilatation im Lungenkreislauf wurden auch nicht bzw. minderventilierte Lungenareale perfundiert, so daß eine Zunahme der pulmonalen Shuntfraktion und somit eine Verschlechterung des Ventilations/Perfusions-Verhältnisses anzunehmen ist. Durch die starke Vasodilatation und einer damit verbundenen Verlangsamung der gesamten Perfusion wird der Gasaustausch an der alveolo-kapillären

Membran nachhaltig eingeschränkt. Das Tier ist dann nicht mehr in der Lage unter Iloprost einen ausreichend hohen arteriellen Sauerstoffpartialdruck aufrecht zu erhalten.

Bei inhalativer PGI-Applikation erfolgt normalerweise kein Übertritt in den systemischen Kreislauf, so daß vorwiegend ein Anstieg im  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Verhältnis verbunden mit einer Absenkung der pulmonalen Shuntfraktion beobachtet wird (Nakazawa et al. 2001; Walmrath et al. 1993; Walmrath et al. 1996). Hier ermöglicht die selektive Vasodilatation eine Verbesserung des Gasaustauschs durch eine Redistribution des Blutflusses zugunsten der gut ventilierten Areale, denn in diesen erfolgt die Hauptanreicherung eines inhalierten vasodilatatorischen Wirkstoffs (Grimminger et al. 2000).

#### 4.6.2.4.2 Arterieller Kohlendioxidpartialdruck und pH-Wert

Die ILO-Gruppe weist im Vergleich mit den anderen Gruppen einerseits das höchste Niveau im  $\text{PaCO}_2$  und andererseits die niedrigsten Werte im pH auf. Da ein hoher Kohlendioxidgehalt im Blut zu einer Acidose führt, läßt sich der Verlauf des pH durch den  $\text{PaCO}_2$  erklären. Die hohen  $\text{PaCO}_2$ -Werte wiederum können durch die Störungen im Gasaustausch, deren Ursache bereits im Parameter  $\text{PaO}_2$  hergeleitet wurden, entstanden sein. Durch die verminderte  $\text{CO}_2$ -Abgabe wird eine respiratorische Acidose geschaffen. Allerdings liegen die Meßwerte mit um die 70 mmHg in der TLV noch im Rahmen dessen, was in dem Konzept der sogenannten „permissiven Hyperkapnie“ akzeptiert wird (Hickling et al. 1994). Desweiteren ist zu beachten, daß in dem hier durchgeführten Versuch auch bei Abfall des pH weder eine Pufferung noch eine Erhöhung der Atemfrequenz durchgeführt wurde. Wie aus der Kontrollgruppe ohne Schädigung ersichtlich ist, führt außerdem bereits die TLV alleine zu einem Anstieg des arteriellen Kohlendioxiddruck und einem Abfall des pH. In der PLV hingegen bleibt der  $\text{PaCO}_2$  wie auch der pH-Wert beim ungeschädigten Tier im physiologischen Bereich.

#### 4.6.2.5 Trachealdruck und Compliance

Die ILO-Gruppe weist bereits im Baseline-Wert einen niedrigeren inspiratorischen Trachealdruck als die ALS-Gruppe auf. Von Beginn der PLV an verlaufen beide Gruppen auf exakt dem selben Niveau. Erst in der TLV liegen die inspiratorischen Trachealdrücke der ALS-Tiere höher als bei den ILO-Tieren. Der Unterschied ist allerdings nicht signifikant. Bei den expiratorischen dynamischen Trachealdrücken verhält sich hingegen die ILO-Gruppe signifikant unterschiedlich im Haupteffekt Gruppe zu den ALS-Tieren. Auch hier liegen die Meßwerte der ILO-Tiere bereits im Baseline-Wert niedriger als die der geschädigten Kontrollgruppe. Weder im  $\text{Ptrach insp.}$  noch im  $\text{Ptrach exp.}$  läßt sich nach Beginn der Medikamentenapplikation eine direkt sichtbare Auswirkung auf die Meßwerte der Iloprost-

Tiere erkennen. Nach Wechsel in die TLV ist der Anstieg im Trachealdruck bei den Iloprost-Tieren geringer als in der ALS-Gruppe. Im Parameter statische Compliance liegen keine signifikanten Unterschiede zwischen der ILO- und der ALS-Gruppe vor. Der Anstieg der Cstat in der TLV ist durch die Effekte der totalen Flüssigkeitsbeatmung bedingt.

#### 4.6.2.6 Histologische Parameter

##### 4.6.2.6.1 Alveolenfläche

Bei der Alveolenfläche verhält sich die ILO-Gruppe signifikant unterschiedlich zur ungeschädigten Kontrollgruppe. In dieser sind die gemessenen Alveolenflächen deutlich kleiner als in der ILO-Gruppe. Da auch die geschädigte Kontrollgruppe ähnlich hohe Flächenwerte wie die Iloprost-Tiere aufweist, ist davon auszugehen, daß die Vergrößerung eine Folge der induzierten Lungenschädigung ist. Die signifikanten Unterschiede für Seite werden bereits im Abschnitt Diskussion der Methylprednisolon-Ergebnisse angesprochen.

##### 4.6.2.6.2 Alveoläre Septendicke

Die alveoläre Septendicke ist bei den ILO-Tieren signifikant geringer als bei der geschädigten Kontrollgruppe ohne Medikamentenzugabe, und zwar auf dem 95 % als auch auf dem 99 % Niveau. Die Verbreiterung der Septen beim ARDS entstehen vorrangig durch eine Permeabilitätserrhöhung der Zellwände, so daß ein Flüssigkeitseinstrom in die Septen erfolgen kann. Es ist generell zwischen entzündlichen und hydrostatischen Ödemen oder auch einer Kombination aus beiden zu differenzieren.

Die hier gefundenen Ergebnisse weisen darauf hin, daß Iloprost lokal dazu in der Lage ist, dem Flüssigkeitseinstrom in die Septen entgegen zu wirken. Dies könnte durch eine Verringerung des hydrostatischen Drucks, bedingt durch die Abnahme des pulmonal arteriellen Drucks sein. Moller et al. konnten in einer Studie an autoperfundierten Katzenmuskeln nachweisen, daß Prostacyclin die hydrostatische kapilläre Permeabilität effektiv reduziert (Moller u. Grande 1999). Dieser Effekt wurde sowohl bei normalen als auch bei durch TNF $\alpha$ - Infusion erhöhtem Permeabilitätslevel erzielt. Es wird angenommen, daß diese Resultate auch auf andere Gewebe, die den selben Kapillartyp aufweisen, wie beispielsweise die Lunge, übertragbar sind (Clough 1991).

Es gibt mehrere Publikationen, die den hemmenden Einfluß von Prostacyclin auf die kapilläre Permeabilität durch einen Anstieg des cAMP begründen (Casnocha et al. 1989). Dieser Anstieg führt zu einem Abfall des intrazellulären Calciumspiegels, so daß eine Relaxation von intraendothelialen Mikrofilamenten und der Endothelialzelle auftritt, was zu einer Verkleinerung der interzellulären Spalten führt.

## **5. Zusammenfassung**

Zielsetzung dieser Studie war es, zu evaluieren, ob die intratracheale Applikation von wässrigen Pharmaka in Kombination mit Perfluorcarbonen möglich ist. Dazu wurde mit Hilfe wiederholter saliner Lavagen ein Schädigungsmodell am Kaninchen gewählt, das die Frühphase des Acute Respiratory Distress Syndroms des Menschen simuliert. Trotz vieler unterschiedlicher Therapieansätze ist das ARDS immer noch eine Erkrankung, die Mortalitätsraten von 50 – 60 % aufweist. Als eine mögliche innovative therapeutische Maßnahme gilt die Flüssigkeitsbeatmung.

Hier sollte gezeigt werden ob es möglich ist, die Flüssigkeitsbeatmung als Carrier für intratracheal applizierte pharmakologisch wirksame Substanzen zu verwenden (PAD). Dafür wurde ein mehrstufiges Versuchsdesign ausgewählt, das sich aus den Abschnitten konventionelle Gasbeatmung, Induktion der akuten stabilen Lungenschädigung, pulmonaler Medikamentenapplikation, PLV, TLV und PLV Teil 2 zusammensetzte. Die Versuchstiere wurden in vier Gruppen unterteilt, und zwar: ungeschädigte Kontrollgruppe, Gruppe mit Lungenschädigung sowie Gruppe mit Lungenschädigung und Methylprednisolon (MP-Gruppe) und Gruppe mit Lungenschädigung und Iloprost (ILO-Gruppe).

Alle Tiere durchliefen dabei den selben Versuchsablauf. Es wurden Hämodynamik, arterielle Blutgase, Trachealdrücke und Compliance näher untersucht. In einer morphometrischen Analyse wurden die Lungen entnommen und eine morphometrische Analyse durchgeführt. Die Ergebnisse wurden nachfolgend statistisch ausgewertet. Dabei konnte demonstriert werden, daß die ILO-Gruppe signifikante geringere Meßwerte im Vergleich zur geschädigten Kontrollgruppe in den Parametern Herzfrequenz, Mittlerer Arterieller Druck, Arterieller Sauerstoffpartialdruck, Expiratorischer Trachealdruck sowie alveoläre Septendicke aufwies. Im Parameter Zentralvenöser Druck wurde ein signifikant höherer Wert festgestellt. Bei der MP-Gruppe hingegen konnten signifikant höhere Meßwerte im Vergleich mit der geschädigten Kontrollgruppe in den Parametern Mittlerer Arterieller Druck und statische Compliance gefunden werden. Die Parameter Arterieller Sauerstoffpartialdruck und alveoläre Septendicke wiesen signifikant geringere Meßwerte auf.

Die Ergebnisse lassen folgende Schlußfolgerung zu:

1. Die sogenannte Pulmonary Administration of Drugs (PAD) von Methylprednisolon bzw. Iloprost mittels Perfluorcarbonen ist möglich.
2. Es können sowohl der PLV als auch der TLV-Modus für die PAD gewählt werden, wobei die TLV weitreichendere Effekt erwarten läßt.
3. Auch wässrige Lösungen werden in hydrophoben Perfluorcarbonen ausreichend distribuiert, um an der Lungenoberfläche zu wirken.

## **6. Summary**

The aim of this study was to enquire into the possibility of intratracheal instillation of soluble drugs in combination with perfluorocarbons. For that purpose a lung injury model induced by repeated saline lavage in rabbits was chosen. This model resembles the early phase of Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) in humans. In spite of various therapeutic approaches ARDS is still a disease in which the mortality rate exceeds 50 %. Thus liquid ventilation is considered an innovative therapy.

The goal of this study was to examine whether liquid ventilation can be used as a carrier for pulmonary administration of drugs (PAD). To this end, a multiple step procedure was designed; the individual steps consisting of: gas ventilation, induction of acute stable lung injury, drug administration, partial liquid ventilation, total liquid ventilation, partial liquid ventilation part 2. The test animals were divided into four groups: uninjured control group, injured control group, injured group with Methylprednisolone (MP-group), injured group with Iloprost (ILO-group).

All animals underwent the same procedure during which haemodynamics, arterial blood gases, tracheal pressures and compliance have been investigated. Following the experiment the lungs were excised and a morphometric analysis was performed. The results were evaluated statistically. We demonstrated that in comparison with the ILO-group the parameters such as heart rate, mean arterial pressure, partial pressure of arterial oxygen, expiratory tracheal pressure and alveolar septal wall thickness were significantly lower to those of the injured control group. The centralvenous pressure was significantly higher. In contrast the MP-group showed significant higher values than the injured control group in the parameters of mean arterial pressure, and static compliance. The parameters partial pressure of arterial oxygen and alveolar septal wall thickness showed significantly lower values when compared to the injured control group.

In conclusion the results are as following:

1. The so-called pulmonary administration of drugs (PAD) with perfluorocarbons is possible.
2. Either PLV or TLV can be used for PAD, but TLV seems to have a more far reaching effect.
3. Even watery solutions are sufficiently distributed in hydrophobic perfluorocarbons to allow there taking effect on the surface of the lung.

---

## Literaturverzeichnis

Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GP, Lorenzi-Filho G, Kairalla RA, Deheinzelin D, Munoz C, Oliveira R, Takagaki TY, Carvalho CR (1998)

Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome.  
N Engl J Med 338: 347-54

Araki H, Lefer AM (1980)

Cytoprotective actions of prostacyclin during hypoxia in the isolated perfused cat liver.  
Am J Physiol 238: H176-81

ARDSNetwork (2000)

Ketoconazole for early treatment of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial.  
Jama 283: 1995-2002

ARDSNetwork (2000)

Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome.  
N Engl J Med 342: 1301-8

Arroliga AC, Ghamra ZW, Perez Trepichio A, Perez Trepichio P, Komara JJ, Jr., Smith A, Wiedemann HP (2002)

Incidence of ARDS in an adult population of northeast Ohio.  
Chest 121: 1972-6

Artigas A, Bernard GR, Carlet J, Dreyfuss D, Gattinoni L, Hudson L, Lamy M, Marini JJ, Matthay MA, Pinsky MR, Spragg R, Suter PM (1998)

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 24: 378-98

Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE (1967)

Acute respiratory distress in adults.  
Lancet 2: 319-23

Baba A, Kim YK, Zhang H, Liu M, Slutsky AS (2000)

Perfluorocarbon blocks tumor necrosis factor- $\alpha$ -induced interleukin-8 release from alveolar epithelial cells in vitro.  
Crit Care Med 28: 1113-8

Bachofen H, Ammann A, Wangenstein D, Weibel ER (1982)

Perfusion fixation of lungs for structure-function analysis: credits and limitations.  
J Appl Physiol 53: 528-33

Bachofen M, Bachofen H, Roth F (1980)

Die morphologischen Veränderungen beim ARDS  
Wolff G., Keller R. and Suter P. (Hrsg.)  
Akutes Atemnotsyndrom des Erwachsenen  
Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York

Bachofen M, Weibel ER (1982)

Structural alterations of lung parenchyma in the adult respiratory distress syndrome.  
Clin Chest Med 3: 35-56

- Baker CS, Evans TW, Randle BJ, Haslam PL (1999)  
Damage to surfactant-specific protein in acute respiratory distress syndrome.  
*Lancet* 353: 1232-7
- Bein T, Metz C, Keyl C, Sendtner E, Pfeifer M (1996)  
Cardiovascular and pulmonary effects of aerosolized prostacyclin administration in severe respiratory failure using a ventilator nebulization system.  
*J Cardiovasc Pharmacol* 27: 583-6
- Bell RC, Coalson JJ, Smith JD, Johanson WG, Jr. (1983)  
Multiple organ system failure and infection in adult respiratory distress syndrome.  
*Ann Intern Med* 99: 293-8
- Bellingan G (2000)  
Leukocytes: friend or foe.  
*Intensive Care Med* 26 Suppl 1: S111-8
- Bellingan GJ (2002)  
The pulmonary physician in critical care \* 6: The pathogenesis of ALI/ARDS.  
*Thorax* 57: 540-6
- Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, Lamy M, Legall JR, Morris A, Spragg R (1994)  
The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination.  
*Am J Respir Crit Care Med* 149: 818-24
- Bernard GR, Luce JM, Sprung CL, Rinaldo JE, Tate RM, Sibbald WJ, Kariman K, Higgins S, Bradley R, Metz CA, et al. (1987)  
High-dose corticosteroids in patients with the adult respiratory distress syndrome.  
*N Engl J Med* 317: 1565-70
- Bernard GR, Wheeler AP, Arons MM, Morris PE, Paz HL, Russell JA, Wright PE (1997)  
A trial of antioxidants N-acetylcysteine and procysteine in ARDS. The Antioxidant in ARDS Study Group.  
*Chest* 112: 164-72
- Bernard GR, Wheeler AP, Naum CC (1999)  
A placebo controlled randomized trial of IL-10 in acute lung injury (ALI).  
*Chest* 116 S: 260
- Bernard GR, Wheeler AP, Russell JA, Schein R, Summer WR, Steinberg KP, Fulkerson WJ, Wright PE, Christman BW, Dupont WD, Higgins SB, Swindell BB (1997)  
The effects of ibuprofen on the physiology and survival of patients with sepsis. The Ibuprofen in Sepsis Study Group.  
*N Engl J Med* 336: 912-8
- Bihari D, Smithies M, Gimson A, Tinker J (1987)  
The effects of vasodilation with prostacyclin on oxygen delivery and uptake in critically ill patients.  
*N Engl J Med* 317: 397-403
- Bone RC, Fisher CJ, Jr., Clemmer TP, Slotman GJ, Metz CA (1987)  
Early methylprednisolone treatment for septic syndrome and the adult respiratory distress syndrome.  
*Chest* 92: 1032-6
- Boschetto P, Rogers DF, Fabbri LM, Barnes PJ (1991)  
Corticosteroid inhibition of airway microvascular leakage.  
*Am Rev Respir Dis* 143: 605-9

- Brower RG, Shanholtz CB, Fessler HE, Shade DM, White P, Jr., Wiener CM, Teeter JG, Dodd-o JM, Almog Y, Piantadosi S (1999)  
Prospective, randomized, controlled clinical trial comparing traditional versus reduced tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome patients.  
*Crit Care Med* 27: 1492-8
- Brower RG, Ware LB, Berthiaume Y, Matthay MA (2001)  
Treatment of ARDS.  
*Chest* 120: 1347-67
- Calderwood HW, Ruiz BC, Tham MK, Modell JH, Saga SA, Hood CI (1975)  
Residual levels and biochemical changes after ventilation with perfluorinated liquid.  
*J Appl Physiol* 39: 603-7
- Casnocha SA, Eskin SG, Hall ER, McIntire LV (1989)  
Permeability of human endothelial monolayers: effect of vasoactive agonists and cAMP.  
*J Appl Physiol* 67: 1997-2005
- Chadda K, Annane D (2002)  
The use of corticosteroids in severe sepsis and acute respiratory distress syndrome.  
*Ann Med* 34: 582-9
- Chollet-Martin S, Jourdain B, Gibert C, Elbim C, Chastre J, Gougerot-Pocidal MA (1996)  
Interactions between neutrophils and cytokines in blood and alveolar spaces during ARDS.  
*Am J Respir Crit Care Med* 154: 594-601
- Chrousos GP (1995)  
The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation.  
*N Engl J Med* 332: 1351-62
- Clark LC, Jr., Gollan F (1966)  
Survival of mammals breathing organic liquids equilibrated with oxygen at atmospheric pressure.  
*Science* 152: 1755-6
- Clough G (1991)  
Relationship between microvascular permeability and ultrastructure.  
*Prog Biophys Mol Biol* 55: 47-69
- Coleman RA, Smith WL, Narumiya S (1994)  
VIII. International Union of Pharmacology  
Classification of Prostanoid Receptors: Properties, Distribution, and Structure of Receptors and Their Subtypes.  
*Pharm Rev* 46: 205 - 29
- Colton DM, Till GO, Johnson KJ, Dean SB, Bartlett RH, Hirschl RB (1998)  
Neutrophil accumulation is reduced during partial liquid ventilation.  
*Crit Care Med* 26: 1716-24
- Colton DM, Till GO, Johnson KJ, Gater JJ, Hirschl RB (1998)  
Partial liquid ventilation decreases albumin leak in the setting of acute lung injury.  
*J Crit Care* 13: 136-9
- Cordingley JJ, Keogh BF (2002)  
The pulmonary physician in critical care. 8: Ventilatory management of ALI/ARDS.  
*Thorax* 57: 729-34
- Cox P, Frndova H, Tan P, Nakamura T, Miyasaka K, Sakurai Y, Middleton W, Mazer D, Bryan C (1997)  
Concealed air leak associated with large tidal volumes in partial liquid ventilation.  
*Am J Respir Crit Care Med* 156: 992-97

- Cranshaw J, Griffiths MJ, Evans TW (2002)  
The pulmonary physician in critical care - part 9: non-ventilatory strategies in ARDS.  
*Thorax* 57: 823-9
- Cullen AB, Cox CA, Hipp SJ, Wolfson MR, Shaffer TH (1999)  
Intra-tracheal delivery strategy of gentamicin with partial liquid ventilation.  
*Respir Med* 93: 770-8
- Curtis SE, Peek JT, Kelly DR (1993)  
Partial liquid breathing with perflubron improves arterial oxygenation in acute canine lung injury.  
*J Appl Physiol* 75: 2696-702
- Davies MW, Stewart MJ, Chavasse R, Bayley G, Butt W (2002)  
Partial liquid ventilation and nitric oxide in experimental acute lung injury.  
*J Paediatr Child Health* 38: 492-6
- Dellinger RP, Zimmerman JL, Taylor RW, Straube RC, Hauser DL, Criner GJ, Davis K, Jr., Hyers TM, Papadakos P (1998)  
Effects of inhaled nitric oxide in patients with acute respiratory distress syndrome: results of a randomized phase II trial. Inhaled Nitric Oxide in ARDS Study Group.  
*Crit Care Med* 26: 15-23
- Dixon WJ (1993)  
BMDP Statistical Software Manual  
University of California Press, Berkeley, Los Angeles, London
- Domenighetti G, Stricker H, Waldispuehl B (2001)  
Nebulized prostacyclin (PGI<sub>2</sub>) in acute respiratory distress syndrome: impact of primary (pulmonary injury) and secondary (extrapulmonary injury) disease on gas exchange response.  
*Crit Care Med* 29: 57-62
- Dong YJ, Jones RL, Wilson NH (1986)  
Prostaglandin E receptor subtypes in smooth muscle: agonist activities of stable prostacyclin analogues.  
*Br J Pharmacol.* 87: 97-107
- Dreyfuss D, Saumon G (1998)  
Ventilator-induced lung injury: lessons from experimental studies.  
*Am J Respir Crit Care Med* 157: 294-323
- Eisensmith SP (1993)  
PlotIT - Graphics & Statistics.  
Scientific Programming Enterprises
- Endo S, Sohara Y, Murayama F, Yamaguchi T, Hasegawa T, Kanai Y (2003)  
Real-time visualization of partial liquid ventilation in a model of acute lung injury.  
*Surgery* 133: 207-15
- Enrione MA, Papo MC, Leach CL, Holm BA, Hernan LJ, Fuhrman BP, Dowhy MS, Rath MG, Frisicaro PE (1999)  
Regional pulmonary blood flow during partial liquid ventilation in normal and acute oleic acid-induced lung-injured piglets.  
*Crit Care Med* 27: 2716-23
- Fiessinger JN, Schafer M (1990)  
Trial of iloprost versus aspirin treatment for critical limb ischaemia of thromboangiitis obliterans. The TAO Study.  
*Lancet* 335: 555-7

- Fowler AA, Hamman RF, Good JT, Benson KN, Baird M, Eberle DJ, Petty TL, Hyers TM (1983)  
Adult respiratory distress syndrome: risk with common predispositions.  
*Ann Intern Med* 98: 593-7
- Fox W, Weis C, Cox C, Farina C, Drott H, Wolfson MR, Shaffer TH (1997)  
Pulmonary Administration of Gentamicin during Liquid Ventilation in a Newborn Lamb Lung Injury Model.  
*Pediatrics* 100
- Franz AR, Rohlke W, Franke RP, Ebsen M, Pohlandt F, Hummler HD (2001)  
Pulmonary administration of perfluorodecaline- gentamicin and perfluorodecaline- vancomycin emulsions.  
*Am J Respir Crit Care Med* 164: 1595-600
- Fuhrman BP, Paczan PR, DeFrancis M (1991)  
Perfluorocarbon-associated gas exchange.  
*Crit Care Med* 19: 712-22
- Fujino Y, Kirmse M, Hess D, Kacmarek RM (1999)  
The effect of mode, inspiratory time, and positive end-expiratory pressure on partial liquid ventilation.  
*Am J Respir Crit Care Med* 159: 1087-95
- Gärtner R, Haen E (2001)  
Nebennierenrindenhormone, 704-720  
In: Forth W., Henschler D., Rummel W., Förstermann U. and Starke K. (Hrsg.):  
Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie  
8. Aufl. Urban & Fischer, München Jena
- Gattinoni L, Bombino M, Pelosi P, Lissoni A, Pesenti A, Fumagalli R, Tagliabue M (1994)  
Lung structure and function in different stages of severe adult respiratory distress syndrome.  
*Jama* 271: 1772-9
- Gattinoni L, Caironi P, Pelosi P, Goodman LR (2001)  
What has computed tomography taught us about the acute respiratory distress syndrome?  
*Am J Respir Crit Care Med* 164: 1701-11
- Gattinoni L, Presenti A, Torresin A, Baglioni S, Rivolta M, Rossi F, Scarani F, Marcolin R, Cappelletti G (1986)  
Adult respiratory distress syndrome profiles by computed tomography.  
*J Thorac Imaging* 1: 25-30
- Gattinoni L, Tognoni G, Pesenti A, Taccone P, Mascheroni D, Labarta V, Malacrida R, Di Giulio P, Fumagalli R, Pelosi P, Brazzi L, Latini R (2001)  
Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure.  
*N Engl J Med* 345: 568-73
- Gauger PG, Overbeck MC, Chambers SD, Weber ED, Hirschl RB (1996)  
Measuring functional residual capacity in normal and oleic acid-injured lungs.  
*J Surg Res* 63: 204-8
- Gauger PG, Overbeck MC, Koeppe RA, Shulkin BL, Hrycko JN, Weber ED, Hirschl RB (1997)  
Distribution of pulmonary blood flow and total lung water during partial liquid ventilation in acute lung injury.  
*Surgery* 122: 313-23
- Gauger PG, Pranikoff T, Schreiner RJ, Moler FW, Hirschl RB (1996)  
Initial experience with partial liquid ventilation in pediatric patients with the acute respiratory distress syndrome.  
*Crit Care Med* 24: 16-22
- Greenspan JS, Wolfson MR, Rubenstein SD, Shaffer TH (1989)  
Liquid ventilation of preterm baby.  
*Lancet* 2: 1095

Grimminger F, Rose F, Ghofrani HA, Schermuly RT, Weissmann N, Olschewski H, Walmrath D, Seeger W (2000)

[Inhalative strategies for improvement of pulmonary hemodynamics and gas exchange in sepsis and severe pulmonary hypertension].

Z Kardiol 89: 477-84

Grunfeld JP, Eloy L (1987)

Glucocorticoids modulate vascular reactivity in the rat.

Hypertension 10: 608-18

Hernan LJ, Fuhrman BP, Kaiser RE, Penfil S, Foley C, Papo MC, Leach CL (1996)

Perfluorocarbon-associated gas exchange in normal and acid-injured large sheep.

Crit Care Med 24: 475-81

Herrmann P, Meinhardt JP, Hübner U, Quintel M (2000)

Entwicklung eines PC-gestützten-Systems zur totalen Flüssigkeitsventilation mit Perfluorcarbonen in der experimentellen Intensivmedizin, 313-20

In: Jamle R. and Jaschinski H. (Hrsg.): Virtuelle Instrumente in der Praxis

Hüthig Verlag, Heidelberg München

Hickling KG, Walsh J, Henderson S, Jackson R (1994)

Low mortality rate in adult respiratory distress syndrome using low-volume, pressure-limited ventilation with permissive hypercapnia: a prospective study.

Crit Care Med 22: 1568-78

Hirschl RB, Conrad S, Kaiser R, Zwischenberger JB, Bartlett RH, Booth F, Cardenas V (1998)

Partial liquid ventilation in adult patients with ARDS: a multicenter phase I-II trial. Adult PLV Study Group.

Ann Surg 228: 692-700

Hirschl RB, Croce M, Gore D, Wiedemann H, Davis K, Zwischenberger J, Bartlett RH (2002)

Prospective, randomized, controlled pilot study of partial liquid ventilation in adult acute respiratory distress syndrome.

Am J Respir Crit Care Med 165: 781-7

Hirschl RB, Overbeck MC, Parent A, Hernandez R, Schwartz S, Dosanjh A, Johnson K, Bartlett RH (1994)

Liquid ventilation provides uniform distribution of perfluorocarbon in the setting of respiratory failure.

Surgery 116: 159-67; discussion 167-8

Hirschl RB, Pranikoff T, Wise C, Overbeck MC, Gauger P, Schreiner RJ, Dechert R, Bartlett RH (1996)

Initial experience with partial liquid ventilation in adult patients with the acute respiratory distress syndrome.

Jama 275: 383-9

Hirschl RB, Tooley R, Parent A, Johnson K, Bartlett RH (1996)

Evaluation of gas exchange, pulmonary compliance, and lung injury during total and partial liquid ventilation in the acute respiratory distress syndrome.

Crit Care Med 24: 1001-8

Hite RD, Morris PE (2001)

Acute respiratory distress syndrome: pharmacological treatment options in development.

Drugs 61: 897-907

Hoeper MM, Schwarze M, Ehlerding S, Adler-Schuermeier A, Spiekerkoetter E, Niedermeyer J, Hamm M, Fabel H (2000)

Long-term treatment of primary pulmonary hypertension with aerosolized iloprost, a prostacyclin analogue.

N Engl J Med 342: 1866-70

Hood CI, Modell JH (2000)

A morphologic study of long-term retention of fluorocarbon after liquid ventilation.

Chest 118: 1436-40

- Houmes RJ, Verbrugge SJ, Hendrik ER, Lachmann B (1995)  
Hemodynamic effects of partial liquid ventilation with perfluorocarbon in acute lung injury.  
*Intensive Care Med* 21: 966-72
- Hudson LD, Milberg JA, Anardi D, Maunder RJ (1995)  
Clinical risks for development of the acute respiratory distress syndrome.  
*Am J Respir Crit Care Med* 151: 293-301
- Humphrey H, Hall J, Sznajder I, Silverstein M, Wood L (1990)  
Improved survival in ARDS patients associated with a reduction in pulmonary capillary wedge pressure.  
*Chest* 97: 1176-80
- Jantz MA, Sahn SA (1999)  
Corticosteroids in acute respiratory failure.  
*Am J Respir Crit Care Med* 160: 1079-100
- Jardin F, Fellahi JL, Beauchet A, Vieillard-Baron A, Loubieres Y, Page B (1999)  
Improved prognosis of acute respiratory distress syndrome 15 years on.  
*Intensive Care Med* 25: 936-41
- Kaisers U, Busch T, Deja M, Donaubauber B, Falke KJ (2003)  
Selective pulmonary vasodilation in acute respiratory distress syndrome.  
*Crit Care Med* 31: S337-42
- Katzenstein AL, Bloor CM, Leibow AA (1976)  
Diffuse alveolar damage--the role of oxygen, shock, and related factors. A review.  
*Am J Pathol* 85: 209-28
- Keel JB, Hauser M, Stocker R, Baumann PC, Speich R (1998)  
Established acute respiratory distress syndrome: benefit of corticosteroid rescue therapy.  
*Respiration* 65: 258-64
- Kelly JJ, Mangos G, Williamson PM, Whitworth JA (1998)  
Cortisol and hypertension.  
*Clin Exp Pharmacol Physiol Suppl* 25: S51-6
- Kimless-Garber DB, Wolfson MR, Carlsson C, Shaffer TH (1997)  
Halothane administration during liquid ventilation.  
*Respir Med* 91: 255-62
- Koch T, Ragaller M, Haufe D, Hofer A, Grosser M, Albrecht DM, Kotzsch M, Luther T (2001)  
Perfluorohexane attenuates proinflammatory and procoagulatory response of activated monocytes and alveolar macrophages.  
*Anesthesiology* 94: 101-9
- Kollef MH, Schuster DP (1995)  
The acute respiratory distress syndrome.  
*N Engl J Med* 332: 27-37
- Kopp R, Kuhlen R, Max M, Rossaint R (2002)  
Evidence-based medicine in the therapy of the acute respiratory distress syndrome.  
*Intensive Care Med* 28: 244-55
- Krishnan JA, Brower RG (2000)  
High-frequency ventilation for acute lung injury and ARDS.  
*Chest* 118: 795-807

- Kuhlen R, Walbert E, Frankel P, Thaden S, Behrendt W, Rossaint R (1999)  
Combination of inhaled nitric oxide and intravenous prostacyclin for successful treatment of severe pulmonary hypertension in a patient with acute respiratory distress syndrome.  
*Intensive Care Med* 25: 752-4
- Kuwabara K, Furue S, Tomita Y, Ueno M, Ono T, Matsukawa A, Yoshinaga M, Mikawa K, Nishina K, Shiga M, Obara H, Hori Y (2001)  
Effect of methylprednisolone on phospholipase A(2) activity and lung surfactant degradation in acute lung injury in rabbits.  
*Eur J Pharmacol* 433: 209-16
- Kylstra J, Tissing M, van der Maen A (1962)  
Of mice as fish.  
*Trans Amer Soc Artif Intern Organs* 8: 378-83
- Lachmann B, Robertson B, Vogel J (1980)  
In vivo lung lavage as an experimental model of the respiratory distress syndrome.  
*Acta Anaesthesiol Scand* 24: 231-6
- Leach CL, Greenspan JS, Rubenstein SD, Shaffer TH, Wolfson MR, Jackson JC, DeLemos R, Fuhrman BP (1996)  
Partial liquid ventilation with perflubron in premature infants with severe respiratory distress syndrome. The LiquiVent Study Group.  
*N Engl J Med* 335: 761-7
- Leonard RC (1998)  
Liquid ventilation.  
*Anaesth Intensive Care* 26: 11-21
- Lewandowski K, Metz J, Deutschmann C, Preiss H, Kuhlen R, Artigas A, Falke KJ (1995)  
Incidence, severity, and mortality of acute respiratory failure in Berlin, Germany.  
*Am J Respir Crit Care Med* 151: 1121-5
- Lim CM, Koh Y, Jung BO, Lee SD, Kim WS, Kim DS, Kim WD (2000)  
An optimal dose of perfluorocarbon for respiratory mechanics in partial liquid ventilation for dependent lung-dominant acute lung injury.  
*Chest* 117: 199-204
- Linden V, Palmer K, Reinhard J, Westman R, Ehren H, Granholm T, Frenckner B (2000)  
High survival in adult patients with acute respiratory distress syndrome treated by extracorporeal membrane oxygenation, minimal sedation, and pressure supported ventilation.  
*Intensive Care Med* 26: 1630-7
- Lorenz R (1996)  
Grundbegriffe der Biometrie  
3. Aufl. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, New York
- Luce JM, Montgomery AB, Marks JD, Turner J, Metz CA, Murray JF (1988)  
Ineffectiveness of high-dose methylprednisolone in preventing parenchymal lung injury and improving mortality in patients with septic shock.  
*Am Rev Respir Dis* 138: 62-8
- Luhr OR, Antonsen K, Karlsson M, Aardal S, Thorsteinsson A, Frostell CG, Bonde J (1999)  
Incidence and mortality after acute respiratory failure and acute respiratory distress syndrome in Sweden, Denmark, and Iceland. The ARF Study Group.  
*Am J Respir Crit Care Med* 159: 1849-61

- 
- Manaligod JM, Bendel-Stenzel EM, Meyers PA, Bing DR, Connett JE, Mammel MC (2000)  
Variations in end-expiratory pressure during partial liquid ventilation: impact on gas exchange, lung compliance, and end-expiratory lung volume.  
Chest 117: 184-90
- Marras T, Herridge M, Mehta S (1999)  
Corticosteroid therapy in acute respiratory distress syndrome.  
Intensive Care Med 25: 1191-3
- Marshall RP, Bellingan G, Webb S, Puddicombe A, Goldsack N, McAnulty RJ, Laurent GJ (2000)  
Fibroproliferation occurs early in the acute respiratory distress syndrome and impacts on outcome.  
Am J Respir Crit Care Med 162: 1783-8
- Matthay MA, Uchida T, Fang X (2002)  
Clinical Acute Lung Injury and Acute Respiratory Distress Syndrome.  
Clin Care Med 4: 139-149
- Max M, Kuhlen R, Roissant R (2002)  
Neue Therapiestrategien beim ARDS - Partielle Flüssigkeitsbeatmung.  
Intensivmed 39: 65-78
- Mazzone RW, Kornblau S, Durand CM (1980)  
Shrinkage of lung after chemical fixation for analysis of pulmonary structure-function relations.  
J Appl Physiol 48: 382-5
- McIntyre RC, Jr., Pulido EJ, Bensard DD, Shames BD, Abraham E (2000)  
Thirty years of clinical trials in acute respiratory distress syndrome.  
Crit Care Med 28: 3314-31
- McKenzie A, Stoughton R (1962)  
Method for comparing percutaneous absorption of steroids.  
Archs Derm 86: 608-10
- McNeil K, Dunning J, Morrell NW (2003)  
The pulmonary physician in critical care. 13: the pulmonary circulation and right ventricular failure in the ITU.  
Thorax 58: 157-62
- Meaney JF, Kazerooni EA, Garver KA, Hirschl RB (1997)  
Acute respiratory distress syndrome: CT findings during partial liquid ventilation.  
Radiology 202: 570-3
- Meduri GU, Chinn AJ, Leeper KV, Wunderink RG, Tolley E, Winer-Muram HT, Khare V, Eltorkey M (1994)  
Corticosteroid rescue treatment of progressive fibroproliferation in late ARDS. Patterns of response and predictors of outcome.  
Chest 105: 1516-27
- Meduri GU, Headley AS, Golden E, Carson SJ, Umberger RA, Kelso T, Tolley EA (1998)  
Effect of prolonged methylprednisolone therapy in unresolving acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial.  
Jama 280: 159-65
- Meduri GU, Tolley EA, Chrousos GP, Stentz F (2002)  
Prolonged methylprednisolone treatment suppresses systemic inflammation in patients with unresolving acute respiratory distress syndrome: evidence for inadequate endogenous glucocorticoid secretion and inflammation-induced immune cell resistance to glucocorticoids.  
Am J Respir Crit Care Med 165: 983-91

- Meinhardt J, Herrmann P, Schmittner M, Quintel M (2002)  
Flüssigkeitsbeatmung - Geschichtliche Entwicklung und zukünftige Tendenzen -  
Anästhesiologie & Intensivmedizin 43: 147-59
- Meinhardt JP, Quintel M, Hirschl RB (2000)  
Development and application of a double-piston configured, total-liquid ventilatory support device.  
Crit Care Med 28: 1483-8
- Merz U, Klosterhalfen B, Hausler M, Kellinghaus M, Peschgens T, Hornchen H (2002)  
Partial liquid ventilation reduces release of leukotriene B4 and interleukin-6 in bronchoalveolar lavage in  
surfactant-depleted newborn pigs.  
Pediatr Res 51: 183-9
- Milberg JA, Davis DR, Steinberg KP, Hudson LD (1995)  
Improved survival of patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS): 1983-1993.  
Jama 273: 306-9
- Mitchell JP, Schuller D, Calandrino FS, Schuster DP (1992)  
Improved outcome based on fluid management in critically ill patients requiring pulmonary artery  
catheterization.  
Am Rev Respir Dis 145: 990-8
- Modell JH, Newby EJ, Ruiz BC (1970)  
Long-term survival of dogs after breathing oxygenated fluorocarbon liquid.  
Fed Proc 29: 1731-6
- Moller AD, Grande PO (1999)  
Low-dose prostacyclin is superior to terbutaline and aminophylline in reducing capillary permeability in cat  
skeletal muscle in vivo.  
Crit Care Med 27: 130-6
- Moncada S, Gryglewski R, Bunting S, Vane JR (1976)  
An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin endoperoxides to an unstable substance that inhibits  
platelet aggregation.  
Nature 263: 663-5
- Montgomery AB, Stager MA, Carrico CJ, Hudson LD (1985)  
Causes of mortality in patients with the adult respiratory distress syndrome.  
Am Rev Respir Dis 132: 485-9
- Morris KP, Cox PN, Mazer CD, Frndova H, McKerlie C, Wolfe R (2000)  
Distribution of pulmonary blood flow in the perfluorocarbon-filled lung.  
Intensive Care Med 26: 756-63
- Mrozek JD, Smith KM, Bing DR, Meyers PA, Simonton SC, Connett JE, Mammel MC (1997)  
Exogenous surfactant and partial liquid ventilation: physiologic and pathologic effects.  
Am J Respir Crit Care Med 156: 1058-65
- Murray JF, Matthay MA, Luce JM, Flick MR (1988)  
An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome.  
Am Rev Respir Dis 138: 720-3
- Nakazawa K, Uchida T, Matsuzawa Y, Yokoyama K, Makita K, Amaha K (1998)  
Treatment of pulmonary hypertension and hypoxia due to oleic acid induced lung injury with intratracheal  
prostaglandin E1 during partial liquid ventilation.  
Anesthesiology 89: 686-92

- Nakazawa K, Yokoyama K, Matsuzawa Y, Makita K, Amaha K (2001)  
Pulmonary administration of prostacyclin (PGI<sub>2</sub>) during partial liquid ventilation in an oleic acid-induced lung injury: inhalation of aerosol or intratracheal instillation?  
Intensive Care Med 27: 243-50
- Neergard Kv (1929)  
Neue Auffassung über einen Grundbegriff der Atemmechanik.  
Z Gesamte Exp Med 66: 373 - 394
- Newton R (2000)  
Molecular mechanisms of glucocorticoid action: what is important?  
Thorax 55: 603-13
- NHI (1972)  
Task Force on Research in Respiratory Diseases. Respiratory diseases; Task Force report on problems, research approaches, needs.  
U.S. Govt. Print. Off., Washington, DC. DHEW Publication No. 73-432: 165-80
- Oettel M (1996)  
Nebennierenrindenhormone, 100-409  
In: Frey H.H. and Löscher W. (Hrsg.): Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin  
Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart
- Olschewski H (2002)  
[Drug therapy of primary and secondary pulmonary hypertension].  
Herz 27: 463-7
- Olschewski H, Ghofrani HA, Walmrath D, Schermuly R, Temmesfeld-Wollbruck B, Grimminger F, Seeger W (2000)  
[Inhaled prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension secondary to pulmonary fibrosis].  
Pneumologie 54: 133-42
- Olschewski H, Walmrath D, Schermuly R, Ghofrani A, Grimminger F, Seeger W (1996)  
Aerosolized prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension.  
Ann Intern Med 124: 820-4
- Papo MC, Paczan PR, Fuhrman BP, Steinhorn DM, Hernan LJ, Leach CL, Holm BA, Fisher JE, Kahn BA (1996)  
Perfluorocarbon-associated gas exchange improves oxygenation, lung mechanics, and survival in a model of adult respiratory distress syndrome.  
Crit Care Med 24: 466-74
- Peskar B (2001)  
Derivate des Arachidonsäurestoffwechsels, 381-391  
In: Forth W., Henschler D., Rummel W., Förstermann U. and Starke K. (Hrsg.):  
Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie  
8. Aufl. Urban & Fischer, München Jena
- Petty TL, Ashbaugh DG (1971)  
The adult respiratory distress syndrome. Clinical features, factors influencing prognosis and principles of management.  
Chest 60: 233-9
- Petty TL, Fowler AA, 3rd (1982)  
Another look at ARDS.  
Chest 82: 98-104

- Pugin J, Verghese G, Widmer MC, Matthay MA (1999)  
The alveolar space is the site of intense inflammatory and profibrotic reactions in the early phase of acute respiratory distress syndrome.  
*Crit Care Med* 27: 304-12
- Quintel M (1999)  
Partial liquid ventilation.  
*Intensivmed* 36 S1: 65-69
- Quintel M, Heine M, Hirschl RB, Tillmanns R, Wessendorf V (1998)  
Effects of partial liquid ventilation on lung injury in a model of acute respiratory failure: a histologic and morphometric analysis.  
*Crit Care Med* 26: 833-43
- Quintel M, Hirschl RB, Roth H, Loose R, van Ackern K (1998)  
Computer tomographic assessment of perfluorocarbon and gas distribution during partial liquid ventilation for acute respiratory failure.  
*Am J Respir Crit Care Med* 158: 249-55
- Radermacher P, Santak B, Wust HJ, Tarnow J, Falke KJ (1990)  
Prostacyclin and right ventricular function in patients with pulmonary hypertension associated with ARDS.  
*Intensive Care Med* 16: 227-32
- Radermacher P, Santak B, Wust HJ, Tarnow J, Falke KJ (1990)  
Prostacyclin for the treatment of pulmonary hypertension in the adult respiratory distress syndrome: effects on pulmonary capillary pressure and ventilation-perfusion distributions.  
*Anesthesiology* 72: 238-44
- Ragaller M, Bleyl JU, Koch T, Albrecht DM (2000)  
[From isoflurane to perfluorohexane? Perfluorocarbons--therapeutic strategies in acute lung failure].  
*Anaesthesist* 49: 291-301
- Ranieri VM, Eissa NT, Corbeil C, Chasse M, Braidy J, Matar N, Milic-Emili J (1991)  
Effects of positive end-expiratory pressure on alveolar recruitment and gas exchange in patients with the adult respiratory distress syndrome.  
*Am Rev Respir Dis* 144: 544-51
- Ranieri VM, Suter PM, Tortorella C, De Tullio R, Dayer JM, Brienza A, Bruno F, Slutsky AS (1999)  
Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial.  
*Jama* 282: 54-61
- Reickert C, Pranikoff T, Overbeck M, Kazerooni E, Massey K, Bartlett R, Hirschl R (2001)  
The pulmonary and systemic distribution and elimination of perflubron from adult patients treated with partial liquid ventilation.  
*Chest* 119: 515-22
- Riad M, Mogos M, Thangathurai D, Lumb PD (2002)  
Steroids.  
*Curr Opin Crit Care* 8: 281-4
- Ricard JD, Lemaire F (2001)  
Liquid ventilation.  
*Curr Opin Crit Care* 7: 8-14
- Ricard JD, Martin-Lefevre L, Dreyfuss D, Saumon G (2000)  
Alveolar permeability and liquid absorption during partial liquid ventilation of rats with perflubron.  
*Am J Respir Crit Care Med* 161: 44-9

- Riess JG (1992)  
Overview of progress in the fluorocarbon approach to in vivo oxygen delivery.  
*Biomater Artif Cells Immobilization Biotechnol* 20: 183-202
- Riva CM, Morganroth ML, Ljungman AG, Schoeneich SO, Marks RM, Todd RF, 3rd, Ward PA, Boxer LA (1990)  
Iloprost inhibits neutrophil-induced lung injury and neutrophil adherence to endothelial monolayers.  
*Am J Respir Cell Mol Biol* 3: 301-9
- Rosenthal C, Caronia C, Quinn C, Lugo N, Sagy M (1998)  
A comparison among animal models of acute lung injury.  
*Crit Care Med* 26: 912-6
- Rossaint R, Falke KJ, Lopez F, Slama K, Pison U, Zapol WM (1993)  
Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome.  
*N Engl J Med* 328: 399-405
- Rossaint R, Slama K, Steudel W, Gerlach H, Pappert D, Veit S, Falke K (1995)  
Effects of inhaled nitric oxide on right ventricular function in severe acute respiratory distress syndrome.  
*Intensive Care Med* 21: 197-203
- Rotta AT, Gunnarsson B, Hernan LJ, Fuhrman BP, Steinhorn DM (1999)  
Partial liquid ventilation influences pulmonary histopathology in an animal model of acute lung injury.  
*J Crit Care* 14: 84-92
- Roupie E, Lepage E, Wysocki M, Fagon JY, Chastre J, Dreyfuss D, Mentec H, Carlet J, Brun-Buisson C, Lemaire F, Brochard L (1999)  
Prevalence, etiologies and outcome of the acute respiratory distress syndrome among hypoxemic ventilated patients. SRLF Collaborative Group on Mechanical Ventilation. Societe de Reanimation de Langue Francaise.  
*Intensive Care Med* 25: 920-9
- Shaffer TH, Delivoria-Papadopoulos M, Arcinue E, Paez P, Dubois AB (1976)  
Pulmonary function in premature lambs during the first few hours of life.  
*Respir Physiol* 28: 179-88
- Shaffer TH, Lowe CA, Bhutani VK, Douglas PR (1984)  
Liquid ventilation: effects on pulmonary function in distressed meconium-stained lambs.  
*Pediatr Res* 18: 47-52
- Shaffer TH, Moskowitz GD (1974)  
Demand-controlled liquid ventilation of the lungs.  
*J Appl Physiol* 36: 208-13
- Shaffer TH, Rubenstein D, Moskowitz D, Delivoria-Papadopoulos M (1976)  
Gaseous exchange and acid-base balance in premature lambs during liquid ventilation since birth.  
*Pediatr Res* 10: 227-31
- Sibbald WJ, Anderson RR, Reid B, Holliday RL, Driedger AA (1981)  
Alveolo-capillary permeability in human septic ARDS. Effect of high-dose corticosteroid therapy.  
*Chest* 79: 133-42
- Simmons RS, Berdine GG, Seidenfeld JJ, Prihoda TJ, Harris GD, Smith JD, Gilbert TJ, Mota E, Johanson WG, Jr. (1987)  
Fluid balance and the adult respiratory distress syndrome.  
*Am Rev Respir Dis* 135: 924-9
- Suchyta MR, Clemmer TP, Elliott CG, Orme JF, Jr., Morris AH, Jacobson J, Menlove R (1997)  
Increased mortality of older patients with acute respiratory distress syndrome.  
*Chest* 111: 1334-9

- Suh GY, Chung MP, Park SJ, Koh Y, Kang KW, Kim H, Han J, Rhee CH, Kwon OJ (2000)  
Partial liquid ventilation shows dose-dependent increase in oxygenation with PEEP and decreases lung injury associated with mechanical ventilation.  
*J Crit Care* 15: 103-12
- Thompson BT (2003)  
Glucocorticoids and acute lung injury.  
*Crit Care Med* 31: S253-7
- Tooley R, Hirschl RB, Parent A, Bartlett RH (1996)  
Total liquid ventilation with perfluorocarbons increases pulmonary end-expiratory volume and compliance in the setting of lung atelectasis.  
*Crit Care Med* 24: 268-73
- Tutuncu AS, Akpir K, Mulder P, Erdmann W, Lachmann B (1993)  
Intratracheal perfluorocarbon administration as an aid in the ventilatory management of respiratory distress syndrome.  
*Anesthesiology* 79: 1083-93
- Tutuncu AS, Faithfull NS, Lachmann B (1993)  
Comparison of ventilatory support with intratracheal perfluorocarbon administration and conventional mechanical ventilation in animals with acute respiratory failure.  
*Am Rev Respir Dis* 148: 785-92
- Tutuncu AS, Faithfull NS, Lachmann B (1993)  
Intratracheal perfluorocarbon administration combined with mechanical ventilation in experimental respiratory distress syndrome: dose-dependent improvement of gas exchange.  
*Crit Care Med* 21: 962-9
- Tutuncu AS, Houmes RJ, Bos JA, Wollmer P, Lachmann B (1996)  
Evaluation of lung function after intratracheal perfluorocarbon administration in healthy animals.  
*Crit Care Med* 24: 274-9
- van Heerden PV, Barden A, Michalopoulos N, Bulsara MK, Roberts BL (2000)  
Dose-response to inhaled aerosolized prostacyclin for hypoxemia due to ARDS.  
*Chest* 117: 819-27
- Varpula T, Pettila V, Rintala E, Takkunen O, Valtonen V (2000)  
Late steroid therapy in primary acute lung injury.  
*Intensive Care Med* 26: 526-31
- Vazquez de Anda GF, Lachmann RA, Verbrugge SJ, Gommers D, Haitzma JJ, Lachmann B (2001)  
Partial liquid ventilation improves lung function in ventilation-induced lung injury.  
*Eur Respir J* 18: 93-9
- Walch L, Labat C, Gascard J, Montpreville dV, Brink C, Norel X (1999)  
Prostanoid receptors involved in the relaxation of human pulmonary vessels.  
*Br J Pharmacol.* 126: 859-66
- Walmrath D, Schneider T, Pilch J, Grimminger F, Seeger W (1993)  
Aerosolised prostacyclin in adult respiratory distress syndrome.  
*Lancet* 342: 961-2
- Walmrath D, Schneider T, Schermuly R, Olschewski H, Grimminger F, Seeger W (1996)  
Direct comparison of inhaled nitric oxide and aerosolized prostacyclin in acute respiratory distress syndrome.  
*Am J Respir Crit Care Med* 153: 991-6

- Ware LB, Matthay MA (2000)  
The acute respiratory distress syndrome.  
N Engl J Med 342: 1334-49
- Ware LB, Matthay MA (2001)  
Alveolar fluid clearance is impaired in the majority of patients with acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome.  
Am J Respir Crit Care Med 163: 1376-83
- Weigelt JA, Norcross JF, Borman KR, Snyder WH, 3rd (1985)  
Early steroid therapy for respiratory failure.  
Arch Surg 120: 536-40
- Weinacker AB, Vaszar LT (2001)  
Acute respiratory distress syndrome: physiology and new management strategies.  
Annu Rev Med 52: 221-37
- Welty-Wolf KE, Carraway MS, Miller DL, Ortel TL, Ezban M, Ghio AJ, Idell S, Piantadosi CA (2001)  
Coagulation blockade prevents sepsis-induced respiratory and renal failure in baboons.  
Am J Respir Crit Care Med 164: 1988-96
- Whitehead T, Slutsky AS (2002)  
The pulmonary physician in critical care \* 7: ventilator induced lung injury.  
Thorax 57: 635-42
- Wiegers GJ, Reul JM (1998)  
Induction of cytokine receptors by glucocorticoids: functional and pathological significance.  
Trends Pharmacol Sci 19: 317-21
- Winternitz M, Smith G (1920)  
Preliminary studies in intratracheal therapy, 145-160  
In: Winteritz M. (Hrsg.): Collected studies on the physiology of war gas poisoning  
Yale University Press, New Haven
- Wolf S, Lohbrunner H, Busch T, Sterner-Kock A, Deja M, Sarrafzadeh A, Neumann U, Kaisers U (2001)  
Small dose of exogenous surfactant combined with partial liquid ventilation in experimental acute lung injury: effects on gas exchange, haemodynamics, lung mechanics, and lung pathology.  
Br J Anaesth 87: 593-601
- Wolfson MR, Greenspan JS, Deoras KS, Rubenstein SD, Shaffer TH (1992)  
Comparison of gas and liquid ventilation: clinical, physiological, and histological correlates.  
J Appl Physiol 72: 1024-31
- Wolfson MR, Greenspan JS, Shaffer TH (1996)  
Pulmonary administration of vasoactive substances by perfluorochemical ventilation.  
Pediatrics 97: 449-55
- Zapol WM, Jones R (1987)  
Vascular components of ARDS. Clinical pulmonary hemodynamics and morphology.  
Am Rev Respir Dis 136: 471-4
- Zobel G, Urlesberger B, Dacar D, Rodl S, Reiterer F, Friehs I (1997)  
Partial liquid ventilation combined with inhaled nitric oxide in acute respiratory failure with pulmonary hypertension in piglets.  
Pediatr Res 41: 172-7
- Zwissler B, Kemming G, Habler O, Kleen M, Merkel M, Haller M, Briegel J, Welte M, Peter K (1996)  
Inhaled prostacyclin (PGI<sub>2</sub>) versus inhaled nitric oxide in adult respiratory distress syndrome.  
Am J Respir Crit Care Med 154: 1671-7

---

## **8. Danksagung**

Bedanken möchte ich mich aus ganzem Herzen bei meinen Eltern, ohne deren Unterstützung in allen Bereichen diese Arbeit nicht entstanden wäre.

Für die Überlassung des Themas und die stets gute Zusammenarbeit möchte ich mich bei Herrn Professor Dr. Quintel bedanken; insbesondere für die ständige Gesprächsbereitschaft und die fruchtbaren Diskussionen.

Für die Übernahme der Betreuung dieser Dissertation am Fachbereich, die zügigen Korrekturen und die konstruktiven Verbesserungsvorschläge danke ich Herrn Professor Dr. Diener herzlich.

Der Arbeitsgruppe Biomathematik der JLU Giessen, vor allem Herrn Dr. Failing und Herrn Heiter, gilt mein besonderer Dank.

Für die tatkräftige Hilfe bei PC-Problemen sowie die Unterstützung in allen Phasen der Entstehung dieser Arbeit danke ich Matthias Kukat.

Mein Dank gilt auch meinem Kollegen Andre´ Riesmeier aus der Arbeitsgruppe Flüssigkeitsbeatmung in Mannheim für die ausgezeichnete Zusammenarbeit.