

**Einfluss der lungenprotektiven Beatmung mit niedrigen Atemzugvolumina
in Kombination mit permissiver Hyperkapnie auf die systemische
Hämodynamik und die regionale Myokardperfusion bei experimentellem
Lungenversagen**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

Phuc Manh Kha Thai
aus Ho-Chi-Minh-Stadt/ Vietnam

2012

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: PD. Dr. med. Rudolf Hering
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Jörg Schwab

Tag der Mündlichen Prüfung: 04.01.2012

Aus der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn
Direktor Prof. Dr. med. Andreas Hoeft

INHALTSVERZEICHNIS

I	EINLEITUNG	6
1	Das Krankheitsbild des akuten Lungenversagens	6
2	Pathogenese	7
3	Radiologisches Bild.....	7
4	Therapie	8
4.1	Traditionelle Beatmung.....	8
4.2	Lungenprotektive Beatmung	9
5	Fragestellung	10
II	MATERIAL UND METHODEN	11
1	Versuchstiere	11
2	Spezielle Vorbereitung und Narkose	11
3	Messmethoden	13
3.1	Beatmungsparameter	13
3.1.1	Spirometrie.....	13
3.1.2	Inspiratorische/ expiratorische Volumina	14
3.2	Kardiovaskuläre Parameter.....	14
3.2.1	Transmurale Drücke	18
3.2.2	Linksventrikuläre Arbeit	18
3.2.3	Rechtsventrikuläre Arbeit	19
3.2.4	Blutgasanalysen.....	20
3.3	Messung der Organperfusion	21
3.3.1	Organentnahme und Präparation des Myokards	23

3.3.2	Rückgewinnung der Mikrosphären aus den Gewebeproben	24
3.3.3	Spektrophotometr. Messung und Berechnung der regionalen Gewebeperfusion...	25
4	Versuchsablauf	26
5	Statistische Analysen	28
III	ERGEBNISSE	29
1	Ventilation und Gasaustausch	29
2	Hämodynamik	32
3	Herzarbeit	35
4	Myokardialer Blutfluss	37
5	Systemischer Metabolismus	39
6	Blutfluss in den Nebennieren und der Milz	40
IV	DISKUSSION	41
1	Diskussion der angewandten Methoden	41
1.1	Tiermodell und Effekte der Präparation	41
1.2	Ölsäureinduzierter Lungenschaden	41
1.3	Die Mikrosphärenmethode	43
1.4	Entnahme der Organe und Präparation des Myokards	45
2	Auswirkungen einer akuten respiratorischen Azidose durch Hyperkapnie auf das Herz-Kreislaufsystem	46
2.1	Auswirkungen auf den Füllungszustand der Ventrikel	46
2.2	Auswirkungen auf den peripheren Gefäßwiderstand	47
2.3	Abnahme der myokardialen Kontraktilität	48
2.3.1	Gegenregulatorische Maßnahmen	49

2.4	Auswirkungen auf die systemische Hämodynamik	50
3	Auswirkungen auf den myokardialen Blutfluss	52
3.1	Direkte Wirkung von Kohlendioxid an den Koronargefäßen	52
3.2	Der myokardiale Blutfluss am normalen Herzen	53
3.3	Der myokardiale Blutfluss am vorgeschädigten Herzen	55
4	Auswirkungen auf den Metabolismus	57
4.1	Einfluss der hyperkapnischen Azidose auf die Nebennierenperfusion	57
4.2	Auswirkungen auf das Sauerstoffangebot und die Sauerstofftransportkapazität	57
5	Auswirkungen auf die Milzperfusion.....	59
V	ZUSAMMENFASSUNG	62
VI	LITERATURVERZEICHNIS	64
VII	DANKSAGUNG	78

I Einleitung

1 Das Krankheitsbild des akuten Lungenversagens

Das Krankheitsbild des akuten Lungenversagens (Acute Lung Injury, ALI) und seiner schweren Verlaufsform Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) wurde erstmalig von Ashbaugh et al. (1967) beschrieben. Es ist gekennzeichnet durch ein akutes Auftreten mit Dyspnoe, Tachypnoe und Zyanose als Folge einer unspezifischen Entzündungsreaktion mit einer diffusen alveolären Infiltration und Flüssigkeitseinlagerung der primär gesunden Lunge von unterschiedlicher Ätiologie. Ursache der akuten Hypoxämie, die sich trotz Sauerstoffzufuhr nicht entscheidend bessert, ist ein durch Atelektasen bedingter pulmonaler Rechts-Links-Shunt. Auskultatorisch besteht Entfaltungsknistern über der gesamten Lunge.

Die American European Consensus Conference definierte 1994 ALI/ ARDS durch vier Kriterien (Bernard et al., 1994):

- Akuter Beginn
- Bilaterale Infiltrate im Röntgenbild des Thorax
- Ausschluss einer kardialen Genese (pulmonalarterieller Verschlussdruck < 18 mmHg)
- Verhältnis des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks zur inspiratorischen Sauerstofffraktion:
 - ALI: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$
 - ARDS: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mmHg}$

($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ = arterieller Sauerstoffpartialdruck/inspiratorische Sauerstofffraktion)

Trotz der Fortschritte der Intensivmedizin ist die Mortalität des akuten Lungenversagens nach wie vor hoch. Nach einer epidemiologischen Analyse von Vincent et al. (2002) beträgt die Mortalität bei singulärem Lungenversagen ca. 10 Prozent und steigt mit Zunahme der Beteiligung auch anderer vitaler Organsysteme im Sinne eines Multi-Organversagens auf über 80 Prozent an.

2 Pathogenese

Unterschiedliche Faktoren, die eine direkte oder indirekte Lungenschädigung hervorrufen, führen über einen gleichartigen Pathomechanismus zum Vollbild des ALI/ARDS. Direkte Lungenschädigungen entstehen durch Aspiration, diffuse Pneumonie, Inhalation toxischer Gase oder eine Lungenkontusion, während indirekte durch eine Mitreaktion der Lunge im Rahmen einer Sepsis, eines Systemic Inflammatory Response Syndromes (SIRS), eines Polytraumas, eines Schocks oder einer Massivtransfusion ausgelöst werden können (Bernard et al., 1994).

Vermittelt über humorale und zelluläre Mediatorensysteme, bewirken jene Faktoren eine Permeabilitätszunahme des Kapillarendothels und des Alveolarepithels mit der Folge eines interstitiellen und intraalveolären Ödems (Anderson, 1979). Daraus resultiert eine Verlängerung der Diffusionsstrecke für die Atemgase bei gleichzeitiger Abnahme der Lungencompliance. Eingewanderte Plasmakomponenten inaktivieren Surfactant und vermindern dessen Neusynthese durch Schädigung der Pneumozyten II (Gregory, 1991). Als Konsequenz entstehen Atelektasen und somit Störungen im Ventilations-Perfusionsverhältnis, die zu einer deutlichen Reduktion der Oxygenierung führen. Gleichzeitig tritt eine pulmonale Hypertension auf, der sowohl mechanische als auch funktionelle Faktoren zugrunde liegen. Neben der Kompression der Gefäße aufgrund des Lungenödems oder in Form von Thrombembolien, bewirken vasoaktive Mediatoren funktionelle Gefäßverschlüsse. Ebenso tritt eine hypoxische pulmonale Vasokonstriktion ein (Fishman, 1976). Letzteres kann die Hypoxämie durch Abnahme der Rechts-Links-Shunts durch Umverteilung des Blutstroms von minderbelüfteten Arealen hin zu besser ventilierten Bereichen verringern (Euler, 1946).

3 Radiologisches Bild

Radiologisch lassen sich im frühen Stadium in der Röntgen-Übersichtsaufnahme der Lunge beidseitig fleckförmige, wolkig konfluierende Infiltrate nachweisen. Die Herde werden zunehmend homogener und zeigen im Vollbild der Erkrankung das typische Bild der „weißen Lunge“ (Pistolesi et al., 1985).

Gattinoni et al. (1988) differenzierten computertomografisch das Bild in drei verschiedene Zonen:

- Zone H (healthy): gesunde Lungenareale mit normaler Compliance, funktioneller Residualkapazität und normalem Ventilations-Perfusionsverhältnis
- Zone R (recrutable): potentiell für den Gasaustausch rekrutierbare, atelektatische Lungenareale, die unter Beatmungstherapie mit PEEP wiedereröffnet werden können
- Zone D (diseased): nicht ventilierte Lungenareale ohne Möglichkeit für einen pulmonalen Gasaustausch

4 Therapie

Primär wird eine kausale Therapie mit adäquater Behandlung der Grunderkrankung angestrebt. Eine Intubation mit folgender maschineller Beatmung des Patienten ist jedoch aufgrund der mit dem akuten Lungenversagen einhergehenden Gasaustauschstörung meist unvermeidlich. Die Rekrutierung alveolärer Gasaustauschfläche durch eine adäquate Beatmungstherapie stellt ein seit Jahrzehnten etabliertes supportives Verfahren in der Behandlung von Patienten mit akutem Lungenversagen dar (Artigas et al., 1998; Bone, 1978; Falke et al., 1972; Rossaint et al., 1991).

4.1 Traditionelle Beatmung

Im Rahmen traditioneller Konzepte der maschinellen Beatmung wurden neben der Anwendung von positivem endexpiratorischem Druck (PEEP) relativ hohe Atemzugvolumina (Tidalvolumen, V_T) von 10-15 ml/kg Körpergewicht angewandt (Ashbaugh et al., 1967; Hedley-White et al., 1966; Kumar et al., 1970; Marini, 1996; Pontoppidan et al., 1965). Es konnte jedoch nachgewiesen werden, dass durch die Anwendung hoher Beatmungsdrücke und hoher V_T das Risiko der Induktion von beatmungsassoziierten Lungenschäden steigt und das Lungenversagen aggraviert wird (Dreyfuss und Saumon, 1998; Slutsky, 1994). So konnte in zahlreichen

tierexperimentellen Studien gezeigt werden, dass eine Beatmung mit hohem V_T zur Schädigung des Alveolarepithels und pulmonalvaskulären Endothels führt; ebenso zur Freisetzung von Entzündungsmediatoren und Bildung von Atelektasen mit der Folge einer Zunahme der Hypoxämie (Dreyfuss, 1985; Kolobow et al., 1987; Parker et al., 1993; Tsuno et al., 1991). Letztlich kann eine traditionelle Beatmung mit hohem V_T und hohem inspiratorischem Beatmungsdruck die Freisetzung von Entzündungsmediatoren in der Lunge derart triggern, dass auch extrapulmonale Organe hiervon betroffen werden (Ranieri et al., 1999; Slutsky und Tremblay, 1998; Stüber et al., 2002; Tremblay et al., 1997).

4.2 Lungenprotektive Beatmung

Zur Verhinderung o.a. beatmungsinduzierter Lungenschäden wird heute die Limitierung des V_T auf 6 ml/kg ideales Körpergewicht und des inspiratorischen Beatmungsdrucks auf weniger als 30-35 cmH₂O empfohlen (ARDS network, 2000; Kopp et al., 2002). Diese Empfehlung basiert auf den Ergebnissen zweier Studien, die kontrolliert randomisiert und in einem Fall multizentrisch eine konventionelle Beatmungsstrategie mit einem V_T von mehr als 10 ml/kg Körpergewicht mit einer sogenannten lungenprotektiven Beatmung mit einem V_T von 6-7 ml/kg Körpergewicht verglichen und dabei eine Reduktion der Mortalität in der lungenprotektiven Gruppe gefunden hatten (Amato et al., 1998; ARDS network, 2000). Dem gegenüber konnte in drei weiteren kontrolliert randomisierten Studien keine Reduktion der Mortalität durch Einsatz einer lungenprotektiven Beatmung nachgewiesen werden (Brochard et al., 1998; Brower et al., 1999; Stewart et al., 1998). Als mögliche Ursache dieser divergierenden Ergebnisse wurde die begleitende respiratorische Azidose in den Gruppen mit lungenprotektiver Beatmung in den letztgenannten Studien diskutiert. Im Gegensatz dazu wurde in der Studie des ARDS network (2000) eine respiratorische Azidose durch den Einsatz von assistierter Spontanatmung und Puffersubstanzen ausgeglichen. Daher stellt sich die Frage, ob die permissive Hyperkapnie bzw. die Azidose unerwünschte Wirkungen hat, die den positiven Effekten der Reduktion der Beatmungsinvasivität entgegenwirken.

Im Rahmen lungenprotektiver Beatmung werden in der Regel arterielle Kohlendioxidpartialdrücke (PaCO_2) von 70-90 mmHg und pH-Werte von nicht weniger als 7,25 toleriert. Man nimmt an, dass körpereigene Mechanismen den extrazellulären pH-Wert langsam über mehrere Tage korrigieren, wohingegen der intrazelluläre pH-Wert in wenigen Stunden ausgeglichen wird.

Einige experimentelle Untersuchungen deuten darauf hin, dass die hyperkapnische Azidose selbst protektive Wirkungen auf das Lungenparenchym hat (Laffey et al., 2000; Laffey et al., 2004; Moore et al., 1995; Shibata et al., 1998). So war bei hyperkapnischer Azidose und in-vitro Lungenperfusion die Kapillarpermeabilität in der pulmonalen Strombahn vermindert (Moore et al., 1995; Shibata et al., 1998) und die Aktivität der Xanthinoxidase, einem wichtigen Enzym in der Pathogenese des akuten Lungenversagens, reduziert (Laffey et al., 2000; Shibata et al., 1998).

Andererseits können als Nebenwirkungen der akuten Hyperkapnie Hypoxie, Hyperkaliämie, Vasodilatation, Hypotonie und Tachykardie, sowie ein Anstieg des pulmonalvaskulären Widerstandes auftreten (Bersentes, 1967; Feil und Perret, 1994; Matalon et al., 1983; Puybasset et al., 1994; Thorens et al., 1996; Walley et al., 1990). Alle diese Faktoren können erhebliche Auswirkungen auf die kardiale Funktion bei kritisch kranken Patienten haben.

5 Fragestellung

Aufgrund der oben skizzierten Auswirkungen der Hyperkapnie auf die Hämodynamik kann die kardiale Funktion als kritische Größe im Kontext der permissiven Hyperkapnie angesehen werden. In der vorliegenden Arbeit sollten daher die Auswirkungen der permissiven Hyperkapnie im Rahmen einer lungenprotektiven Beatmung auf die Hämodynamik und die Organperfusion, hier im speziellen auf die Myokardperfusion untersucht werden.

II Material und Methoden

1 Versuchstiere

Für die Experimente wurden nach Genehmigung der Bezirksregierung Köln 13 Hausschweine (Piétrain, deutsche Landrasse, deutsches Edelschwein, Duroc; Lehr- und Forschungsstation Frankenforst der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, Königswinter) verwendet. Das Gewicht der Tiere betrug zu Versuchsbeginn $16,4 \pm 0,6$ kg (Mittelwert $\pm$ Standardfehler). Vor Beginn der Versuche wurde eine 24-stündige Nahrungskarenz eingehalten, die Tiere hatten jedoch freien Zugang zu Wasser.

2 Spezielle Vorbereitung und Narkose

Die Prämedikation erfolgte durch intramuskuläre Injektion von 10 mg/kg Körpergewicht (KG) Ketamin (Ketanest[®], Pfizer GmbH, Karlsruhe, Deutschland), 2 mg/kg KG Xylazin Hydrochlorid (Rompun[®] 2 %, BayerVital, Leverkusen, Deutschland) und 15 µg/kg KG Glycopyrronium Bromid (Robinul[®], Riemser Arzneimittel AG, Insel Riems, Deutschland). Anschließend wurden die Tiere im sedierten Zustand auf eine Heizmatte zur Sicherung der Körperkerntemperatur von 38° C gelagert. Nach Kanülierung einer Ohrvene wurde die Narkose mit Natrium-Pentobarbital (10 mg/kg KG) eingeleitet und mit Natrium-Pentobarbital (2 mg/kg KG/h) und Ketamin (2 mg/kg KG/h) aufrechterhalten. Die Schweine wurden tracheotomiert, endotracheal intubiert (ID 7,5 mm, Mallinkrodt, Argyle NY, USA) und atmeten spontan für die Dauer der Instrumentierphase. Zum Ausgleich eines Flüssigkeitsdefizits wurden zu Beginn 500 ml vorgewärmte Ringer-Laktat Lösung infundiert, gefolgt von einer kontinuierlichen Infusionsrate von 5 ml/kg KG/h Ringer-Laktat für die gesamte Dauer des Versuchs.

Sämtliche intravasalen Katheter wurden nach chirurgischer Freilegung der entsprechenden Gefäße unter Sicht platziert (Abbildung 1). In die rechte Vena jugularis wurde ein 7-French 4-Lumen Pulmonalarterienkatheter (AI-07044, Arrow International Inc., Reading, PA, USA) eingeführt. Ein 4-French Pigtailkatheter (Duct-Occlud 147420,

pfm, Deutschland) wurde über die linke Arteria carotis unter Druckkontrolle im linken Ventrikel für die spätere Mikrosphäreninjektion platziert. Ein 7-French 3-Lumen Katheter (OW-14703-E, Arrow International Inc., Reading, PA, USA) wurde über die rechte Arteria femoralis in die Aorta descendens zur arteriellen Druckmessung und Abnahme von Blutproben platziert, während über die linke Arteria femoralis ein 4-French fiberoptischer Thermodilutionskatheter (Pulsiocath® PV2024L, Pulsion Medical Systems, München, Deutschland) in die Aorta descendens vorgeschoben wurde. Die Harnblase wurde katheterisiert. In den juxtakardialen Ösophagus wurde ein Ballonkatheter (International Medical, Zutphen, Niederlande) zur Messung des Ösophagusdrucks eingeführt. Der Magen wurde mit einer Magensonde entlastet.

Um eventuelle Okklusionen intravaskulär liegender Katheter zu vermeiden, wurden die Schweine heparinisiert (50 IE/kg KG/h) (Liquemin®, Hoffmann-La Roche AG, Grenzach-Wyhlen, Deutschland). Die korrekte Lage aller Katheter wurde bei der Organentnahme am Ende des Versuches überprüft.

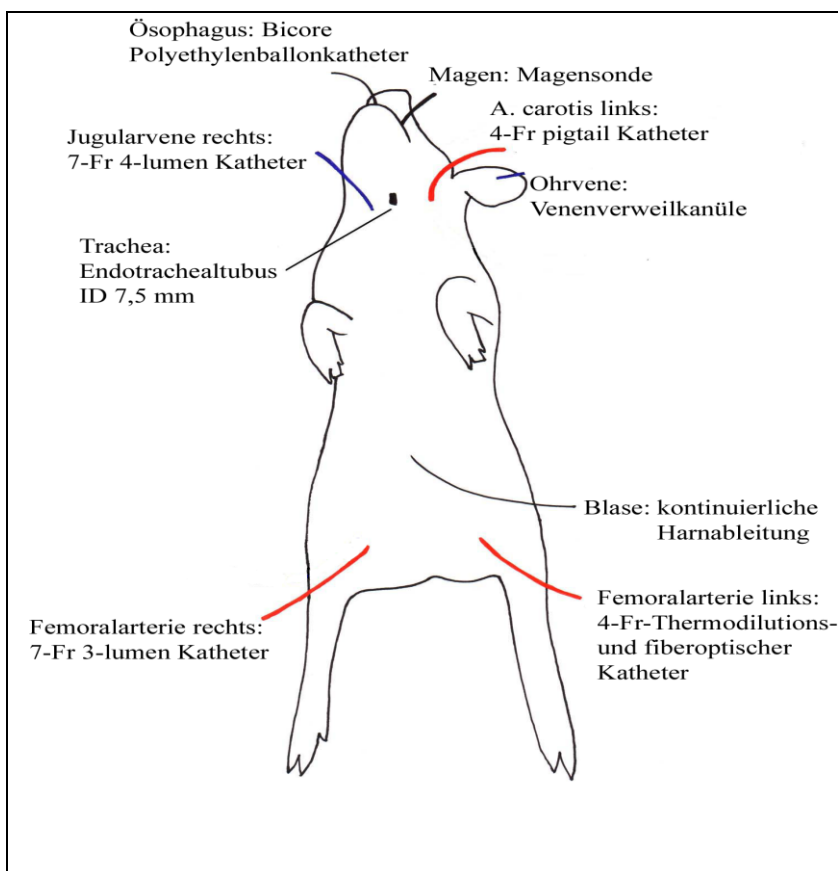


Abbildung 1: Katheter- und Sondenlage am Versuchstier

3 Messmethoden

3.1 Beatmungsparameter

Die Beatmungsparameter Atemwegsdruck (P_{AW}), Ösophagusdruck (P_{ES}) und der Atemgasfluss wurden mit einem Atemmechanik-Messmonitor (Bicore CP-100, Bicore Monitoring Systems, Bear, Palm Springs CA, USA) gemessen. Die Kurven wurden auf dem Bildschirm des Bicore CP-100 während der Messungen angezeigt und über die serielle Schnittstelle auf einem IBM kompatiblen PC zur späteren Analyse als Datenfiles gespeichert. Diese Daten wurden mit einer speziellen Software in Waveform-Daten konvertiert, die die Kurven der aufgezeichneten Parameter enthielten. Diese Kurven wurden mit einem zur Auswertung von Spirometriedaten erstellten speziellen Auswertungsprogramm, das in der Programmiersprache Asyst (Asyst® 4.0, Keithley Asyst, Taunton, MA, USA) geschrieben wurde, weiterverarbeitet. Alle abgeleiteten Variablen zur Spirometrie und Atemmechanik wurden mit diesem Programm berechnet und in Lotus-1-2-3® Datenblättern gespeichert.

3.1.1 Spirometrie

Der Gasfluss wurde mit einem VarFlex Flow-Transducer (Bicore) am Tubus gemessen, welcher an einem speziellen Differentialdruckmesser des Bicore CP-100 angeschlossen war. Der Flusssensor des Bicore CP-100 besitzt ein integriertes Osborneventil. Dieses Ventil verhält sich wie eine Blende mit variablem Querschnitt, deren Öffnungsgrad mit steigendem Durchfluss zunimmt und den nichtlinearen Zusammenhang zwischen Durchflussrate und über der Blende gemessener Druckdifferenz in eine lineare Kennlinie überführt.

Der P_{AW} wurde ebenfalls am Tubus mit einem weiteren Differentialgasdruckmesser des Bicore CP-100 gemessen.

Über den in den juxtakardialen Ösophagus eingeführten Polyethylenballonkatheter wurde mit Hilfe eines weiteren im Bicore CP-100 integrierten Transducers der P_{ES} gemessen. Der Katheter wurde, mittels einer mikroprozessorgesteuerten Apparatur,

automatisch mit einem Volumen von 0,8 ml gefüllt (Petros et al., 1993). Der so gemessene Druck wird als Surrogatparameter für den Pleuradruck angesehen (Brunner et al., 1988). Die korrekte Lage des Ösophaguskatheters wurde durch Visualisierung von negativen Druckschwankungen unter Spontanatmung auf dem Monitor und mittels eines Okklusionsmanövers überprüft (Baydur et al., 1982; Baydur et al., 1987; Brunner et al., 1988). Dabei wird während der Inspiration der Atemweg okkludiert und der Atemwegs- bzw. Ösophagusdruck gemessen und gegeneinander aufgetragen. Im Idealfall sollte eine Gerade mit einer Steigung von eins resultieren, da ein linearer Zusammenhang zwischen den beiden Werten besteht. Wurden diese Werte nicht erreicht, wurde der gemessene Ösophagusdruck mit der Geradensteigung der beschriebenen Regressionsgerade korrigiert.

3.1.2 Inspiratorische/ expiratorische Volumina

Die Beatmungsfrequenz, das Atemzugvolumen (V_T) und das Atemminutenvolumen (V_E) wurden mit dem oben beschriebenen Asyst-Programm berechnet und auf Standard (BTPS)-Bedingungen umgerechnet. Das Atemzugvolumen wurde auf das Körpergewicht (KG) bezogen angegeben. Der mittlere Atemwegsdruck (mittl. P_{AW}) wurde für jeden Atemzyklus neu bestimmt.

3.2 Kardiovaskuläre Parameter

Die Herzfrequenz (HF) wurde mittels des aufgezeichneten Elektrokardiogramms ermittelt. Der mittlere arterielle Druck (MAD) wurde in der Aorta descendens gemessen. Der zentrale Venendruck (ZVD), der rechtsventrikuläre Druck (RVD), der mittlere pulmonalarterielle Druck (MPAD) und der pulmonalarterielle Okklusionsdruck (PAOD) wurden über den Pulmonalarterienkatheter und der systolische, der diastolische und der mittlere linksventrikuläre Druck (LVD) über den Pigtailkatheter im linken Ventrikel bestimmt. Alle Druckwerte wurden mittels Druckwandler (Combitrans®, Braun AG, Melsungen, Germany) auf ein Monitoringsystem (CS/3, Datex-Engström, Helsinki, Finnland) übertragen. Die hämodynamischen Daten wurden mit einem PC aufgezeichnet und in 5 s-Intervallen (Datex AS/3 Data Collection Software) gespeichert.

Vor jedem Versuch wurden die Druckaufnehmer gegenüber dem Umgebungsdruck abgeglichen, wobei der Nullpunkt in Höhe der Mitte des dorso-ventralen Durchmessers des Thorax des Versuchstiers lag.

Das Herzzeitvolumen (HZV) und die kardiopulmonalen Volumina wurden mittels transpulmonaler Doppelindikatoreddilutionstechnik bestimmt (Hoeft, 1995). Hierzu wurde der in die Aorta descendens eingeführte 4-French fiberoptische Thermodilutionskatheter (Pulsiocath® PV2024L, Pulsion Medical Systems, München, Deutschland) an ein integriertes fiberoptisches Monitoringsystem (COLD-Z-021, Pulsion Medical Systems, München, Deutschland) angeschlossen.

Als Indikator wurde eine eiskalte 5 %-Glucose-Lösung mit 1 mg Indocyaningrün (ICG) (Becton Dickinson, Cockeysville, MD, USA) pro ml verwendet. ICG ist ein wasserlöslicher Farbstoff, der sich nach intravenöser Injektion schnell an Plasmaproteine mit einem Molekulargewicht größer 70000 D bindet und somit den intravasalen Raum markiert. Unabhängig vom Beatmungszyklus wurden jeweils 10 ml der ICG-Lösung über den zentralvenösen Schenkel des Pulmonalarterienkatheters injiziert und die Thermo- und Farbstoffdilutionskurven mittels des in der Aorta descendens platzierten Messkatheters registriert. Mittels eines Computers (COLD-Z-021, Pulsion Medical Systems, München) wurde das HZV nach der Thermodilutionsmethode (Stewart, 1921) berechnet und die arithmetischen Mittelwerte aus drei aufeinander folgenden Messungen ermittelt.

Formel 1: Herzzeitvolumen (HZV)

$$\text{HZV} = \frac{K_0 * k_{\text{inj}}}{\int_0^{\infty} -\Delta T(t) dt} \quad (\text{ml/min})$$

$$K_0 = \text{injizierte Kältemenge} = (T_{\text{Blut}} - T_{\text{Inj}}) * (V_{\text{Inj}} - V_{\text{Tot}})$$

$$T_{\text{Blut}} = \text{Bluttemperatur vor Injektion}$$

$$T_{\text{Inj}} = \text{Injektattemperatur}$$

$$V_{\text{Inj}} = \text{Indikatorvolumen}$$

$$V_{\text{Tot}} = \text{Kathetertotraumvolumen}$$

$$k_{\text{inj}} = \text{Korrekturkonstante, welche sich aus spezifischen Gewichten und spezifischen Wärmen von Blut und Injektat zusammensetzt}$$

$$\int_0^{\infty} -\Delta T(t) dt = \text{Fläche unter der Thermodilutionskurve}$$

Weiterhin wurde mit Hilfe des COLD-Systems aus den Indikatordilutionskurven die mittlere Durchgangszeit (mean transit time; MTt) vom Zeitpunkt der Indikatorinjektion zentralvenös bis zum Zeitpunkt der Detektion in der Aorta descendens und die exponentielle Auswaschzeit (downslope time; DSt) des jeweiligen Indikators ICG bzw. Kälte bestimmt (Abbildung 2).

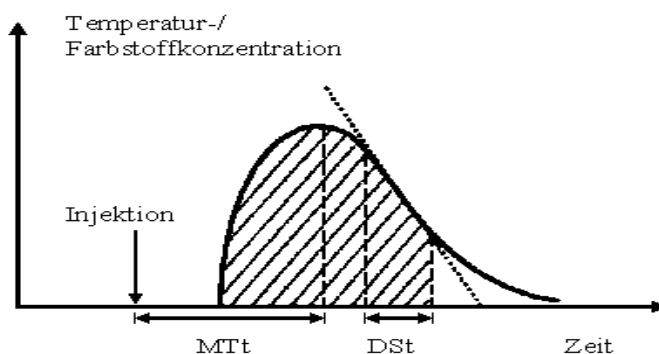


Abbildung 2: Indikatordilutionskurve. Die schraffierte Fläche stellt die zu integrierende Fläche zur Berechnung des HZV dar. MTt = mittlere Durchgangszeit und DSt = exponentielle Auswaschzeit des jeweiligen Indikators.

Mit Hilfe der $MT_{t_{ICG}}$ und des mittels Thermodilution bestimmten HZV konnte dann das intrathorakale Blutvolumen (ITBV) und das globale enddiastolische Volumen (GEDV) mit Hilfe des Computers (COLD-Z-021, Pulsion Medical Systems, München) berechnet werden (Gödje et al., 1998; Hoeft, 1995):

Formel 2: Intrathorakales Blutvolumen (ITBV)

$$ITBV = HZV_{TD} * MT_{t_{ICG}} \quad (ml)$$

ITBV = intrathorakales Blutvolumen

HZV_{TD} = Herzzeitvolumen mit Thermodilution bestimmt

$MT_{t_{ICG}}$ = mittlere Transitzeit von Indocyaningrün

Formel 3: Globales enddiastolische Volumen (GEDV)

$$GEDV = HZV_{TD} * DSt_{TD} \quad (ml)$$

GEDV = globales enddiastolische Volumen

HZV_{TD} = Herzzeitvolumen mit Thermodilution bestimmt

DSt = exponentielle Auswaschzeit des Kälteindikators

Der systemische vaskuläre Widerstand (SVR) und der pulmonalvaskuläre Widerstand (PVR) wurden entsprechend der nachfolgenden Standardformeln berechnet:

Formel 4: Systemischer vaskulärer Widerstand (SVR)

$$SVR = [(MAD - ZVD)/HZV] * 79,98 \quad (mmHg * kg * min/ml)$$

SVR = systemischer vaskulärer Widerstand

MAD = mittlerer arterieller Druck

ZVD = zentralvenöser Druck

HZV = Herzzeitvolumen

Formel 5: Pulmonalvaskulärer Widerstand (PVR)

$$\text{PVR} = [(\text{MPAD} - \text{PAOD})/\text{HZV}] * 79,98 \text{ (mmHg * kg * min/ml)}$$

PVR = pulmonalvaskulärer Widerstand

MPAD = mittlerer pulmonalarterieller Druck

PAOD = pulmonalarterieller Okklusionsdruck

HZV = Herzzeitvolumen

Falls möglich, wurden alle Parameter bezogen auf das Körpergewicht in Kilogramm angegeben.

3.2.1 Transmurale Drücke

Der transmurale mittlere pulmonalarterielle Druck (MPAD_{tm}), der transmurale pulmonalarterielle Okklusionsdruck (PAOD_{tm}), der transmurale zentrale Venendruck (ZVD_{tm}) und der transmurale linksventrikuläre Druck (LVD_{tm}) wurden errechnet, indem der jeweilige mittlere P_{ES} vom MPAD, PAOD, ZVD und LVD subtrahiert wurde.

3.2.2 Linksventrikuläre Arbeit

Die Arbeit des linken Ventrikels pro Minute (engl. left ventricular work: LVW) bzw. pro Herzschlag (engl. left ventricular stroke work: LVSW) wurde mittels folgender Formeln berechnet:

Formel 6: Linksventrikuläre Arbeit pro Minute (LVW)

$$\text{LVW} = (\text{MAD} - \text{PAOD}) * \text{HZV} * 0,133 \text{ (Nm/min)}$$

LVW = linksventrikuläre Arbeit

MAD = mittlerer arterieller Druck

PAOD = pulmonalarterieller Okklusionsdruck

HZV = Herzzeitvolumen

Formel 7: Linksventrikuläre Schlagarbeit (LVSW)

$$\text{LVSW} = (\text{MAD} - \text{PAOD}) * \text{SV} * 0,133 \text{ (Nm/Schlag)}$$

LVSW = linksventrikuläre Schlagarbeit

MAD = mittlerer arterieller Druck

PAOD = pulmonalarterieller Okklusionsdruck

SV = Herzschlagvolumen

3.2.3 Rechtsventrikuläre Arbeit

Die Arbeit des rechten Ventrikels pro Minute (engl. right ventricular work: RVW) bzw. pro Herzschlag (engl. right ventricular stroke work: RVSW) wurde mittels folgender Formeln berechnet:

Formel 8: Rechtsventrikuläre Arbeit pro Minute (RVW)

$$\text{RVW} = (\text{MPAD} - \text{ZVD}) * \text{HZV} * 0,133 \text{ (Nm/min)}$$

RVW = rechtsventrikuläre Arbeit

MPAD = mittlerer pulmonalarterieller Druck

ZVD = zentralvenöser Druck

HZV = Herzzeitvolumen

Formel 9: Rechtsventrikuläre Schlagarbeit (RVSW)

$$\text{RVSW} = (\text{MPAD} - \text{ZVD}) * \text{SV} * 0,133 \text{ (Nm/Schlag)}$$

RVSW = rechtsventrikuläre Schlagarbeit

MPAD = mittlerer pulmonalarterieller Druck

ZVD = zentralvenöser Druck

SV = Herzschlagvolumen

3.2.4 Blutgasanalysen

Die arteriellen und gemischt-venösen Blutgasanalysen zur Bestimmung des Sauerstoff- (PaO_2) und des Kohlendioxidpartialdrucks (PaCO_2), sowie des pH-Werts und des Laktats wurden unmittelbar nach der Blutentnahme mit einem Standard-Blutgasanalysator (ABL 510, Radiometer, Kopenhagen, Dänemark) durchgeführt. Gleichzeitig erfolgte speziesspezifisch mittels Spektrophotometrie die Messung des Gesamthämoglobins (Hb) und der Sauerstoffsättigungen (SaO_2 , SvO_2) (OSM 3, Radiometer, Kopenhagen, Dänemark).

Das Sauerstoffangebot (DO_2) und der Sauerstoffverbrauch (VO_2) wurden nach den folgenden Formeln berechnet und auf das Körpergewicht in Kilogramm bezogen:

Formel 10: Sauerstoffangebot (DO_2)

$$\begin{aligned} \text{DO}_2 &= \text{HZV} * \text{CaO}_2 / \text{KG} && (\text{ml/min/kg}) \\ \text{CaO}_2 &= \text{Hb} * 1,39 * \text{SaO}_2 + \text{PaO}_2 * 0,031 && (\text{ml O}_2/\text{l Blut}) \\ \text{DO}_2 &= \text{Sauerstoffangebot} \\ \text{HZV} &= \text{Herzzeitvolumen} \\ \text{CaO}_2 &= \text{arterieller Sauerstoffgehalt} \\ \text{Hb} &= \text{arterieller Hämoglobingehalt} \\ \text{SaO}_2 &= \text{arterielle Sauerstoffsättigung} \\ \text{PaO}_2 &= \text{arterieller Sauerstoffpartialdruck} \end{aligned}$$

Formel 11: Sauerstoffverbrauch (VO_2)

$$\text{VO}_2 = \text{HZV} * (\text{CaO}_2 - \text{CvO}_2) / \text{KG} \quad (\text{ml/min/kg})$$

$$\text{CaO}_2 = \text{Hb}_a * 1,39 * \text{SaO}_2 + \text{PaO}_2 * 0,031 \quad (\text{ml O}_2/\text{l Blut})$$

$$\text{CvO}_2 = \text{Hb}_v * 1,39 * \text{SvO}_2 + \text{PvO}_2 * 0,031 \quad (\text{ml O}_2/\text{l Blut})$$

$$\text{VO}_2 = \text{Sauerstoffverbrauch}$$

$$\text{HZV} = \text{Herzzeitvolumen}$$

$$\text{CaO}_2 = \text{arterieller Sauerstoffgehalt}$$

$$\text{CvO}_2 = \text{gemischtvenöser Sauerstoffgehalt}$$

$$\text{Hb}_a = \text{arterieller Hämoglobingehalt}$$

$$\text{Hb}_v = \text{gemischtvenöser Hämoglobingehalt}$$

$$\text{SaO}_2 = \text{arterielle Sauerstoffsättigung}$$

$$\text{SvO}_2 = \text{gemischtvenöse Sauerstoffsättigung}$$

$$\text{PaO}_2 = \text{arterieller Sauerstoffpartialdruck}$$

$$\text{PvO}_2 = \text{gemischtvenöser Sauerstoffpartialdruck}$$

3.3 Messung der Organperfusion

Zur Bestimmung des regionalen Blutflusses wurde die Mikrosphärenmethode verwendet (Kowallik et al., 1991; Viires et al., 1983). Diese Mikrosphären verteilen sich nach Injektion in das linke Herz mit dem arteriellen Blutstrom und embolisieren aufgrund ihrer Größe die Kapillaren der Mikrozirkulation der versorgten Organe in Abhängigkeit von deren Durchblutung. Wenn die Anzahl der aus den Geweben gewonnenen Mikrosphären in Beziehung zu der Anzahl an Mikrosphären aus einer zeitgleich zur linksventrikulären Mikrosphäreninjektion aortal entnommenen Referenzblutprobe mit bekannter Entnahmerate gesetzt wird, kann die absolute Gewebedurchblutung in Milliliter pro Gewichtseinheit Gewebe pro Minute berechnet werden.

Es wurden farbmarkierte Mikrosphären (Dye Trak[®], Triton Technology, San Diego, USA) mit einem Durchmesser von $15 \pm 0,3 \mu\text{m}$ verwendet. Jede dieser Polystyrenkügelchen ist mit einer einzelnen Farbe beschichtet, welche ein ganz spezielles Absorptionsspektrum hat. Es wurden Mikrosphären in den Farben weiß (370 nm), gelb (449 nm), eosin (532 nm), violett (594 nm) und blau (670 nm) verwendet. Je nach Farbbeschichtung und Absorptionseigenschaften wurden 6 bis 16,2 Millionen Mikrosphären in 2 bis 5,4 ml NaCl 0,9 % mit 0,02 % Tween[®] 80 gelöst. Die Mikrosphären wurden vor Injektion 2 Minuten lang mit einem Vortex-Rüttler (Cenco Instrumenten MIJ N.V., Breda, Niederlande) durchmischt. Vor der Injektion wurde der im linken Ventrikel platzierte Pigtail-Katheter durch Darstellung der linksventrikulären Druckkurve auf Durchgängigkeit überprüft. Die Injektion über den liegenden Pigtail-Katheter in den linken Ventrikel erfolgte mit gleichmäßiger Geschwindigkeit über einen Zeitraum von 20 Sekunden, um eine Beeinflussung der linksventrikulären Vorlast und des HZV durch die Injektion auszuschließen. Nach Injektion wurde der Katheter mit 10 ml NaCl 0,9 % sorgfältig und langsam durchgespült, um im Katheter keine Restmikrosphären zu hinterlassen. Die Zuordnung einer Farbe zu einer der beiden untersuchten Beatmungsphasen wurde randomisiert. 10 Sekunden vor Injektion der Mikrosphären wurden zwei Referenzblutproben mit einer Präzisionspumpe (AH 55-2226, Harvard Apparatus GmbH, March-Hugstetten, Deutschland) aus dem aortalem 3-Lumen-Katheter über 2 verschiedene Lumina mit einer Rate von 5 ml/min entnommen. Um eine sichere und gleichmäßig verteilte Referenzblutprobe zu erhalten, wurde über einen Zeitraum von 2 Minuten aortales Blut abgenommen.

Das Referenzblut wurde nach Abnahme unverzüglich mit einer 4-molaren KOH- und 0,02 % Tween[®] 80- Lösung plus 10 000 IE Heparin versetzt und zur späteren photometrischen Auswertung im Labor aufbewahrt.

Der regionale Blutfluss in einem Strombahngebiet zu bestimmten Zeitpunkten, in unserem Fall nach der Stabilisierungsphase beider Beatmungsmodi, kann mittels Injektion jeweils verschiedenfarbiger Mikrosphären zu diesen Zeitpunkten erfasst werden (Bennemann, 2002). Jede Farbe repräsentiert so den regionalen Blutfluss zu einem anderen Zeitpunkt (Abbildung 3). Um diese zu ermitteln, wurde die Farbe der Mikrosphären herausgelöst (3.3.2) und ihre Intensität spektrophotometrisch bestimmt.

Dazu wurden nach Abschluss des Versuchs die Tiere getötet, die zu untersuchenden Gewebe entnommen (3.3.1) und die einzelnen Gewebeproben in speziellen Homogenisierungsmedien aufgelöst (3.3.2). Danach konnten die in den jeweiligen Gewebeproben befindlichen Mikrosphären zurückgewonnen werden. Dem Lambert-Beerschen Gesetz zufolge ist die Absorption in einem definierten Bereich direkt proportional zur Farbkonzentration, die wiederum direkt proportional zur Mikrosphärenzahl ist (Bennemann, 2002). Ist die Mikrosphärenzahl in einer Gewebeprobe bekannt, kann daraus der regionale Blutfluss in ml/g/min berechnet werden (3.3.3).

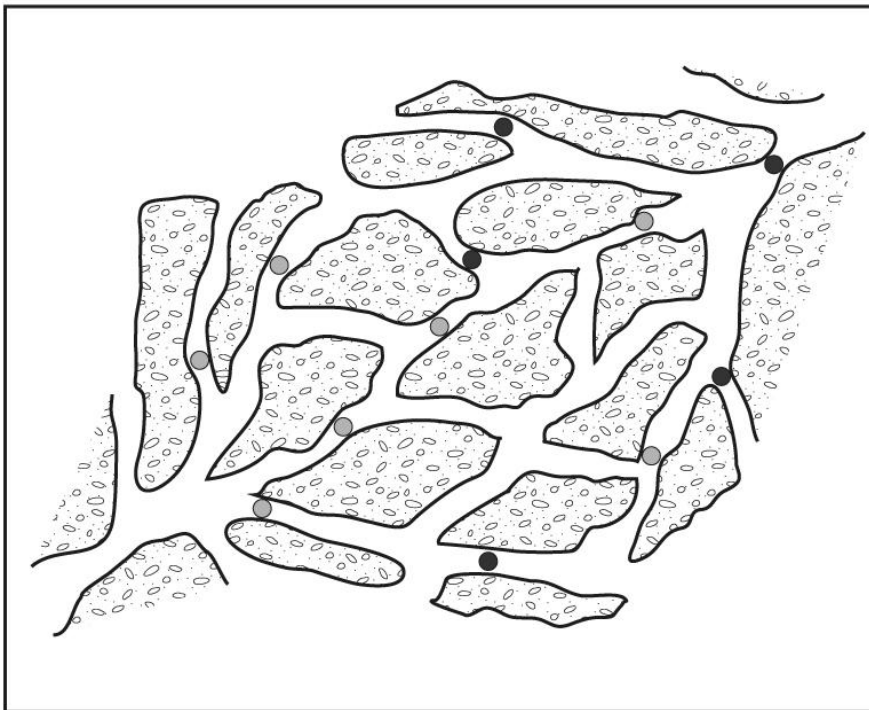


Abbildung 3: Schema der Verteilung verschiedener Farbmikrosphären in einem Kapillargebiet. Aufgrund der größeren Anzahl heller im Vergleich zu den dunklen Mikrosphären kann geschlossen werden, dass die regionale Perfusion zum Zeitpunkt der Injektion der hellen Mikrosphären besser war.

3.3.1 Organentnahme und Präparation des Myokards

Am Ende des Versuchs wurden die Schweine in Narkose über die liegenden intravasalen Katheter ausgeblutet und mit einer Überdosis Natrium-Pentobarbital und

Kaliumchlorid getötet. Anschließend wurden die Tiere thorakotomiert und laparotomiert und das Herz, die Milz und die Nebennieren zur weiteren Aufarbeitung entnommen.

Zur Untersuchung der regionalen Perfusion verschiedener Myokardbereiche wurde nach Versuchsende das Herz in anatomisch definierte Bereiche unterteilt.

Unterhalb der Klappenebene wurden die Myokardanteile des linken und rechten Ventrikels reseziert. Die linke und rechte Ventrikelwand wurden durch sorgfältige Dissektion in subepikardiale (äußeres Drittel des Myokards) und subendokardiale (inneres Drittel des Myokards) Regionen getrennt. Aus den subendo- und subepikardialen Proben beider Ventrikel wurden wiederum jeweils drei Gewebeproben mit einem Gewicht von etwa 250-600 mg herauspräpariert. Es ergaben sich somit sechs Proben des linken und sechs Proben des rechten Ventrikels.

Die rechte und linke Nebenniere wurden in toto entnommen und gewogen. Aus der Milz wurden drei Proben mit einem Gewicht von etwa 300-700 mg gewonnen.

Alle Gewebeproben wurden mit einer Präzisionswaage (BP 310 S, Sartorius, Deutschland) gewogen.

3.3.2 Rückgewinnung der Mikrosphären aus den Gewebeproben

Zur Rückgewinnung der Mikrosphären folgten ihrer Freisetzung durch alkalische Hydrolyse des Gewebes weitere Reinigungsprozesse.

Die Hydrolyse der Präparate erfolgte in 15 ml-Glasröhrchen mit je 10 ml 4-molare KOH-Lösung (Kaliumhydroxid, Merck, Darmstadt, Deutschland), welche mit 0,02 % Polysorbat 80 (Tween[®] 80, Merck-Schachatt, Deutschland) versetzt war, in einem 60 °C-Wasserbad (Kochstar Automat A2500, Deutschland) über 6 Stunden. Dadurch wurde eine restlose Auflösung des Gewebes unter Erhalt der Mikrosphären in Lösung erreicht. Bei der Filtration mittels einer Vakuumpumpe (Membranpumpe Nr. 102090, Vacuubrand GmbH & Co, Werthen, Deutschland) wurden die gefärbten Mikrosphären durch einen Mikrofilter (Nucleopore[®]: Porengröße 8 µm, Durchmesser 25 mm, Costar, Bodenheim, Deutschland) in der Filterkammer aufgefangen. Die Mikrosphären wurden mit 0,02 %

Tween[®] 80 Lösung gewaschen und zum Entfernen eventuell entstandener Mizellen auf den Mikrofiltern zusätzlich mit 5 ml 20 % Ethanol Lösung (Merck-Schachatt, Deutschland) gespült. Zum Herauslösen der Farben von den Mikrosphären wurden 200 µl Dimethylformamid (Merck, Darmstadt, Deutschland) zu den Mikrofiltern in den Reagenzgläsern hinzugegeben und anschließend für zwei Minuten mit einem Vortex-Rüttler durchmischt. Das anschließende Zentrifugieren (AboFuge[®] 1, Heraeus, Christ, Düsseldorf, Deutschland) der Reagenzgläser mit 3000 G über einen Zeitraum von 10 Minuten trennte die herausgelösten Farben im Überstand vom restlichen Pellet mit den Mikrosphären und dem Filter.

3.3.3 Spektrophotometrische Messung und Berechnung der regionalen Gewebepерfusion

Vom Überstand mit dem Farbgemisch wurden 100 µl pipettiert und deren Absorption in einer Quarzküvette mittels Spektrophotometer (DU 64, Beckmann, Düsseldorf, Deutschland, Wellenlängenspektrum: 300-820 nm mit 1 nm optischer Bandbreite) in einem Bereich von 320-820 nm in Absorptionseinheiten (AU) ($1 \text{ AU} = -\lg [10 \% \text{ Lichttransmission}/100 \%]$) gemessen. Das komplexe Absorptionsspektrum wurde in einem PC (Vectra XM Series 3 S/75, Hewlett Packard) mit Hilfe einer speziellen Software (Data-Leader Software, UV visible Chemstation Rev. A0204a, Beckmann, Düsseldorf, Deutschland) erstellt. Danach wurde mit einer speziellen Matrixinversions-Software (Triton Technologies, Inc., San Diego, USA) die Anzahl der verschiedenen Mikrosphären anhand der gemessenen Absorption bestimmt. Dabei wurde das zusammengesetzte Spektrum einer Mischprobe mit Einzelspektren definierter Mikrosphärenzahlen der jeweiligen Farbe im Matrixinversionsprogramm verglichen und daraus die absolut enthaltene Mikrosphärenanzahl jeder Farbe berechnet.

Zur Berechnung der regionalen Perfusion wurde unter Berücksichtigung der spektrophotometrischen Daten folgende Formel benutzt:

Formel 12: Regionaler Blutfluss

$$\text{RBF} = \frac{A_s \cdot V_{\text{ref}}}{A_{\text{ref}} \cdot W_s} \quad (\text{ml/min/mg})$$

RBF = regionaler Blutfluss

A_s = Absorption der Organprobe

V_{ref} = Referenzblutfluss

A_{ref} = Absorption der Referenzblutprobe

W_s = Gewicht der Gewebeprobe

Es wurde jeweils der mittlere Blutfluss aller Proben für eine bestimmte Gewebeart berechnet.

4 Versuchsablauf

Nach der Instrumentierung der Versuchstiere wurde ein experimenteller Lungenschaden bei den spontan atmenden Versuchstieren erzeugt. Dazu wurde den Tieren mittels einer Spritzenpumpe Ölsäure mit einer Infusionsgeschwindigkeit von 0,1 ml/kg KG über 30 Minuten zentralvenös infundiert. Um einen Zielwert des PaO_2 von weniger als 50 mm Hg zu erreichen, wurden bedarfsweise nach Ablauf von jeweils 30 Minuten weitere 0,2 ml Ölsäure intravenös injiziert. Daraufhin wurde die FiO_2 erhöht, um eine akute Hypoxämie zu vermeiden, und danach auf unverändertem Niveau belassen. Es folgte nun eine Stabilisierungsphase von 90 Minuten Dauer.

Nach Abschluss der Stabilisierungsphase wurden die Tiere mit repetitiven Gaben von cis-Atracurium relaxiert und in der Folge mit einem Standard-Beatmungsgerät (Evita®, Dräger, Lübeck, Deutschland) druckkontrolliert beatmet. Durch direkte Registrierung der Ösophagusdruckkurve wurde das Ausbleiben von Spontanatmung verifiziert. Es wurde

ein PEEP von 5 cmH₂O, eine Beatmungsfrequenz von 30 pro min und ein Inspirations-Expirationsverhältnis (I:E-ratio) von 1:1 eingestellt.

Es wurden zwei Beatmungseinstellungen in randomisierter Reihenfolge getestet:

- Druckkontrollierte Beatmung mit hohem V_T (10 ml/kg) und Normokapnie (pH 7,35 – 7,45)
- Druckkontrollierte Beatmung mit niedrigem V_T (6 ml/kg) und permissiver Hyperkapnie (pH $\geq$ 7,20)

Zur Vermeidung einer prolongierten Hypoxämie während der Messperioden wurde bei einer pulsoxymetrisch gemessenen Sauerstoffsättigung (SpO₂) von weniger als 85 % die FiO₂ in Schritten von 5 % erhöht. Bei Entwicklung einer ausgeprägten respiratorischen Azidose (pH < 7,2) wurde die Beatmungsfrequenz auf über 30 pro min gesteigert. Eine medikamentöse Pufferung der Azidose wurde nicht vorgenommen.

Um gleiche Ausgangsbedingungen zu gewährleisten, wurden die Lungen vor Beginn jeder der beiden Messperioden zweimal für 15 Sekunden mit einem Druck von bis zu 30 cmH₂O gebläht. Es folgte dann eine Phase von 30 Minuten zur Stabilisierung der Parameter, bevor die Messungen durchgeführt wurden. Dann wurden 30 Minuten lang die oben beschriebenen Ventilations-, Gasaustausch- und Hämodynamik-Daten aufgezeichnet. Etwa in der Mitte der 30-minütigen Messperiode erfolgten die Injektion der Mikrosphären und die Abnahme von je zwei Referenz-Blutproben aus unterschiedlichen Lumina des in der Aorta abdominalis platzierten Katheters für die spätere Bestimmung der Organperfusion.

Am Ende der in-vivo Phase des Experiments wurde in tiefer Narkose eine letale Dosis von Natrium-Pentobarbital und Kaliumchlorid intravenös injiziert. Während der postmortalen Präparation der Tiere erfolgten die Kontrolle der korrekten Lage der Katheter und die Entnahme der Proben, sowie deren Präparation für die spätere spektrophotometrische Messung und Bestimmung der Organperfusion.

5 Statistische Analysen

Die statistische Auswertung wurde mit Hilfe des Statistikprogramms Statistica (StatSoft Europe GmbH, Hamburg, Deutschland) durchgeführt. Die Werte wurden als Mittelwerte $\pm$ Standardfehler angegeben. Mit dem Shapiro-Wilk-Test wurden die Daten auf Normalverteilung überprüft. Die homogene Verteilung der Mikrosphären im Blutstrom wurde mittels Korrelationsberechnung der Mikrosphärenanreicherung in den beiden Referenzblutproben und in der rechten und linken Nebenniere durch lineare Regression bestimmt. Die Daten, die während der Beatmung mit hohem bzw. niedrigem V_T gewonnen wurden, wurden mit Hilfe des gepaarten Student-t Tests verglichen. Unterschiede mit einem Fehlniveau von $p < 0,05$ wurden als signifikant festgelegt.

III Ergebnisse

Bei 13 Schweinen wurde ein Lungenversagen mit Ölsäure induziert. Bei drei Schweinen entwickelte sich während der Induktion des Lungenversagens eine so ausgeprägte Hypoxämie, dass diese Tiere trotz Erhöhung der FiO_2 , sowie mechanischer und medikamentöser Reanimation noch vor Beginn der Messungen in der Stabilisierungsperiode verstarben. Folglich wurden 10 Schweine in die Studie eingeschlossen.

1 Ventilation und Gasaustausch

Die Werte der Ventilation und des Gasaustauschs gehen aus Tabelle 1 hervor. Entsprechend dem Versuchsprotokoll wurde in beiden Gruppen ein PEEP von 5 ± 0 cmH_2O gemessen. Die druckkontrollierte Beatmung mit niedrigem V_T erforderte einen mit 17 ± 1 cmH_2O signifikant niedrigeren Beatmungsspitzenruck verglichen mit 24 ± 2 cmH_2O bei druckkontrollierter Beatmung mit hohem V_T ($p < 0,001$). Diese Beatmungseinstellungen resultierten schließlich in einem gemessenen V_T von $6 \pm 0,9$ ml/kg KG bei Beatmung mit niedrigem V_T und $9,8 \pm 1,0$ ml/kg KG bei Beatmung mit hohem V_T ($p < 0,001$). Darüber hinaus resultierte aus der Beatmung mit niedrigerem V_T sowohl ein signifikant niedrigerer mittlerer Beatmungsdruck ($11,8 \pm 0,8$ versus $15,6 \pm 1,1$ cmH_2O) ($p < 0,001$) als auch ein niedrigerer mittlerer Ösophagusdruck ($6,8 \pm 0,7$ versus $7,8 \pm 0,8$ cmH_2O) ($p < 0,01$). Da die Beatmung mit niedrigem V_T bei der voreingestellten Beatmungsfrequenz von 30 pro Minute in einigen Fällen zu einer respiratorischen Azidose mit einem $\text{pH} < 7,20$ führte, wurde in diesen Fällen die Beatmungsfrequenz gemäß dem Versuchsprotokoll auf über 30 pro Minute gesteigert. In der Phase der protektiven Beatmung resultierte daher eine mittlere Beatmungsfrequenz von 34 ± 3 pro Minute, die sich jedoch nicht signifikant zur Phase mit höherem V_T unterschied. Mit diesen Beatmungseinstellungen wurden bei Beatmung mit niedrigem V_T ein mittlerer Kohlendioxidpartialdruck von 72 ± 9 mmHg und ein mittlerer arterieller pH-Wert von $7,26 \pm 0,05$ erreicht. Diese Werte unterschieden sich signifikant von den korrespondierenden

Werten bei Beatmung mit höherem V_T (47 ± 4 mmHg bzw. pH $7,38 \pm 0,03$) ($p < 0,001$). Mit einem PaO_2/FiO_2 von 167 ± 30 mmHg war die Oxygenierung während protektiver Beatmung deutlich schlechter im Vergleich zur Beatmung mit höherem V_T mit einem PaO_2/FiO_2 von 214 ± 35 mmHg ($p < 0,05$). Da sowohl bei Beatmung mit hohem wie mit niedrigem V_T die pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung in einigen Fällen unter 85 % sank, wurde die FiO_2 in diesen Fällen gemäß dem Protokoll erhöht, um ausgeprägte Hypoxämien zu vermeiden. Insgesamt unterschied sich die FiO_2 in beiden Gruppen jedoch nicht signifikant. Dagegen war der Sauerstoffpartialdruck im gemischtvenösen Blut (PvO_2) mit $49,9 \pm 5,0$ mmHg während der Beatmung mit niedrigem V_T signifikant höher als während der Beatmung mit hohem V_T ($37,0 \pm 2,3$ mmHg) ($p < 0,05$).

Parameter	Beatmung mit hohem V_T	Beatmung mit niedrigem V_T	Signifikanz
FiO_2 [%]	72 ± 8	87 ± 6	n.s.
PEEP [cmH ₂ O]	5 ± 0	5 ± 0	n.s.
PIP [cmH ₂ O]	24 ± 2	17 ± 1	$p < 0,001$
Beatmungsfq. [min ⁻¹]	31 ± 2	34 ± 3	n.s.
V_T [ml/kg]	$9,8 \pm 1,0$	$6,0 \pm 0,9$	$p < 0,001$
V_E [l/min]	$4,97 \pm 0,24$	$3,28 \pm 0,37$	$p < 0,001$
mittlerer P_{AW} [cmH ₂ O]	$15,6 \pm 1,1$	$11,8 \pm 0,8$	$p < 0,001$
mittlerer P_{ES} [cmH ₂ O]	$7,8 \pm 0,8$	$6,8 \pm 0,7$	$p < 0,01$
PaO_2/FiO_2 [mmHg]	214 ± 35	167 ± 30	$p < 0,05$
$PaCO_2$ [mmHg]	47 ± 4	72 ± 9	$p < 0,001$
PvO_2 [mmHg]	$37,0 \pm 2,3$	$49,9 \pm 5,0$	$p < 0,05$
pH _a	$7,38 \pm 0,03$	$7,26 \pm 0,05$	$p < 0,001$

Tabelle 1: Ventilation und Gasaustausch (Mittelwerte $\pm$ SE) mit hohem und niedrigem V_T

Definition der Abkürzungen:

V_T	=	Atemzugvolumen
PEEP	=	positiver endexpiratorischer Druck
PIP	=	inspiratorischer Spitzendruck
V_E	=	Expirationsvolumen
mittlerer P_{AW}	=	mittlerer Beatmungsdruck
mittlerer P_{ES}	=	mittlerer Ösophagusdruck
PaO_2/FiO_2	=	arterieller Sauerstoffpartialdruck/Inspiratorischer Sauerstoffgehalt
$PaCO_2$	=	arterieller Kohlendioxidpartialdruck
PvO_2	=	venöser Sauerstoffpartialdruck
pH _a	=	arterieller pH-Wert

2 Hämodynamik

Die Ergebnisse der systemischen hämodynamischen Parameter sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Während das ITBV, GEDV, der ZVD, PAOD, der absolute und transmurale LVD_{dia} und das SV konstant blieben, war die Beatmung mit niedrigem V_T und der damit assoziierten Hyperkapnie mit einer signifikanten Steigerung der Herzfrequenz von 113 ± 11 auf 145 ± 16 Schläge/min ($p < 0,05$), des Herzzeitvolumens von 109 ± 6 auf 135 ± 2 ml/kg/min ($p < 0,05$), des mittleren arteriellen Drucks von 100 ± 5 auf 120 ± 6 mmHg ($p < 0,01$), des LVD_{syst} von 129 ± 5 auf 143 ± 7 mmHg ($p < 0,05$), des LVD_{mittel} von 37 ± 11 auf 48 ± 15 mmHg ($p < 0,01$) und des pulmonalarteriellen Drucks von 29 ± 3 auf 34 ± 4 mmHg ($p < 0,05$) verbunden.

Parameter	Beatmung mit hohem V_T	Beatmung mit niedrigem V_T	Signifikanz
Herzfrequenz [min^{-1}]	113 ± 11	145 ± 16	$p < 0,05$
MAD [mmHg]	100 ± 5	120 ± 6	$p < 0,01$
LVD _{syst} [mmHg]	129 ± 5	143 ± 7	$p < 0,05$
LVD _{syst tm} [mmHg]	127 ± 6	141 ± 8	$p < 0,05$
LVD _{mittel} [mmHg]	45 ± 3	55 ± 5	$p < 0,01$
LVD _{mittel tm} [mmHg]	37 ± 3	48 ± 5	$p < 0,01$
LVD _{dia} [mmHg]	-11 ± 2	-13 ± 4	n.s.
LVD _{dia tm} [mmHg]	-19 ± 2	-20 ± 4	n.s.
MPAD [mmHg]	29 ± 3	34 ± 4	$p < 0,05$
MPAD _{tm} [mmHg]	21 ± 3	27 ± 4	$p < 0,01$
PAOD [mmHg]	8 ± 1	8 ± 1	n.s.
PAOD _{tm} [mmHg]	0 ± 1	1 ± 1	$p < 0,05$
ZVD [mmHg]	12 ± 2	11 ± 1	n.s.
ZVD _{tm} [mmHg]	4 ± 2	4 ± 2	n.s.
ITBV [ml/kg]	21 ± 1	23 ± 1	n.s.
GEDV [ml/kg]	14 ± 1	15 ± 1	n.s.
HZV [ml/kg/min]	109 ± 6	135 ± 2	$p < 0,05$
SV [ml/kg/Schlag]	$1,03 \pm 0,1$	$1,01 \pm 0,1$	n.s.
DO ₂ [ml/kg/min]	$13,6 \pm 1,5$	$16,5 \pm 1,8$	$p < 0,05$
VO ₂ [ml/kg/min]	$6,2 \pm 0,5$	$5,4 \pm 0,6$	n.s.
SVR [mmHg * kg * min/ml]	825 ± 70	882 ± 116	n.s.
PVR [mmHg * kg * min/ml]	200 ± 28	204 ± 33	n.s.

Tabelle 2: Systemische hämodynamische Parameter (Mittelwerte $\pm$ SE) unter Beatmung mit hohem und niedrigem V_T

Definition der Abkürzungen:

V_T	=	Atemzugvolumen
MAD	=	mittlerer arterieller Druck
LVD_{syst}	=	systolischer linksventrikulärer Druck
$LVD_{\text{syst tm}}$	=	systolischer transmuraler linksventrikulärer Druck
LVD_{dia}	=	diastolischer linksventrikulärer Druck
$LVD_{\text{dia tm}}$	=	diastolischer transmuraler linksventrikulärer Druck
LVD_{mittel}	=	mittlerer linksventrikulärer Druck
$LVD_{\text{mittel tm}}$	=	mittlerer transmuraler linksventrikulärer Druck
MPAD	=	mittlerer pulmonalarterieller Druck
$MPAD_{\text{tm}}$	=	mittlerer transmuraler pulmonalarterieller Druck
PAOD	=	pulmonalarterieller Okklusionsdruck
$PAOD_{\text{tm}}$	=	transmuraler pulmonalarterieller Okklusionsdruck
ZVD	=	zentralvenöser Druck
ZVD_{tm}	=	transmuraler zentralvenöser Druck
ITBV	=	intrathorakales Blutvolumen
GEDV	=	globales enddiastolisches Volumen
HZV	=	Herzzeitvolumen
SV	=	Herzschlagvolumen
DO_2	=	Sauerstoffangebot
VO_2	=	Sauerstoffverbrauch
SVR	=	systemischer vaskulärer Widerstand
PVR	=	pulmonalvaskulärer Widerstand

3 Herzarbeit

Die Ergebnisse der Herzarbeits-Analyse sind in Tabelle 3 und in den Abbildungen 4 und 5 dargestellt. Während der Beatmung mit niedrigem V_T und der damit assoziierten Hyperkapnie nahm die Herzarbeit des linken Ventrikels von $16,4 \pm 2,0$ auf $27,9 \pm 4,2$ Nm/min und des rechten Ventrikels von $3,4 \pm 0,7$ auf $5,9 \pm 1,0$ Nm/min signifikant zu ($p < 0,01$ bzw. $p < 0,05$). Dagegen blieb die Herzarbeit pro Schlag im linken wie im rechten Ventrikel unverändert.

Parameter	Beatmung mit hohem V_T	Beatmung mit niedrigem V_T	Signifikanz
LVW [Nm/min]	$16,4 \pm 2,0$	$27,9 \pm 4,2$	$p < 0,01$
LVSW [Nm/Schlag]	$0,16 \pm 0,03$	$0,22 \pm 0,04$	n.s.
RVW [Nm/min]	$3,4 \pm 0,7$	$5,9 \pm 1,0$	$p < 0,05$
RVSW [Nm/Schlag]	$0,033 \pm 0,007$	$0,04 \pm 0,005$	n.s.

Tabelle 3: Herzarbeit (Mittelwerte $\pm$ SE) unter Beatmung mit hohem und niedrigem V_T

Definition der Abkürzungen:

V_T	=	Atemzugvolumen
LVW	=	linksventrikuläre Arbeit
LVSW	=	linksventrikuläre Schlagarbeit
RVW	=	rechtsventrikuläre Arbeit
RVSW	=	rechtsventrikuläre Schlagarbeit

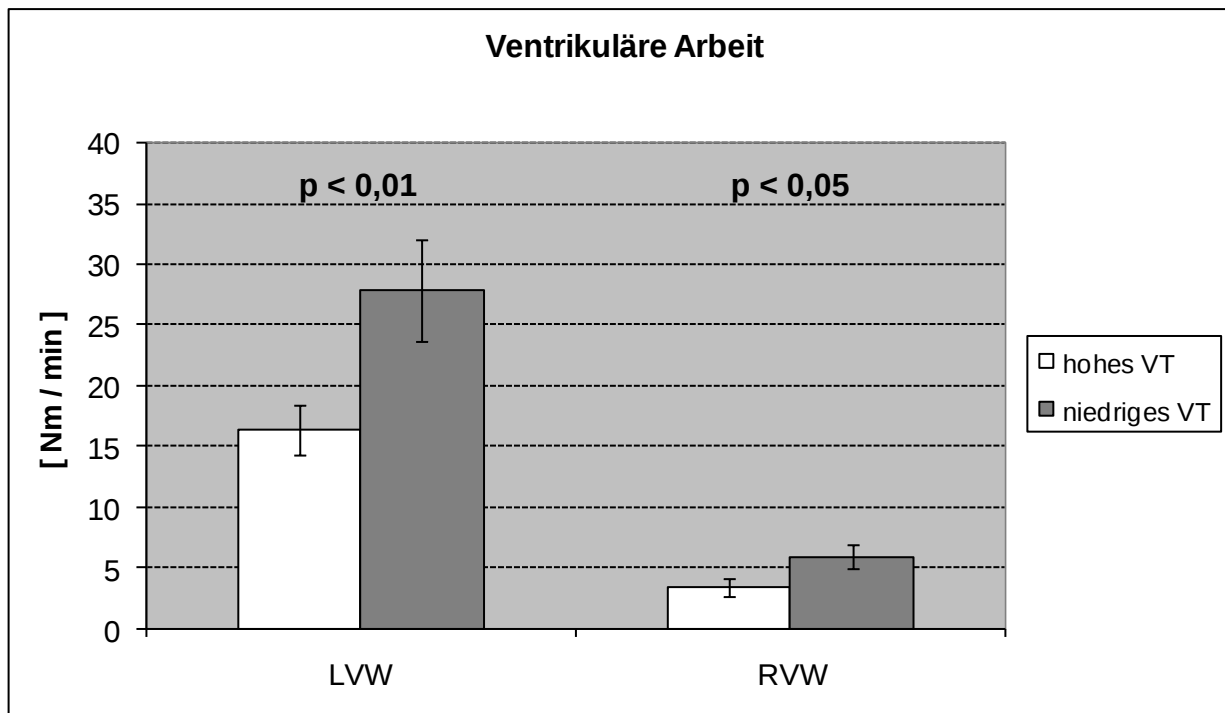


Abbildung 4: Linksventrikuläre Arbeit (LVW) und rechtsventrikuläre Arbeit (RVW) unter Beatmung mit hohem und niedrigem Atemzugvolumen (V_T)

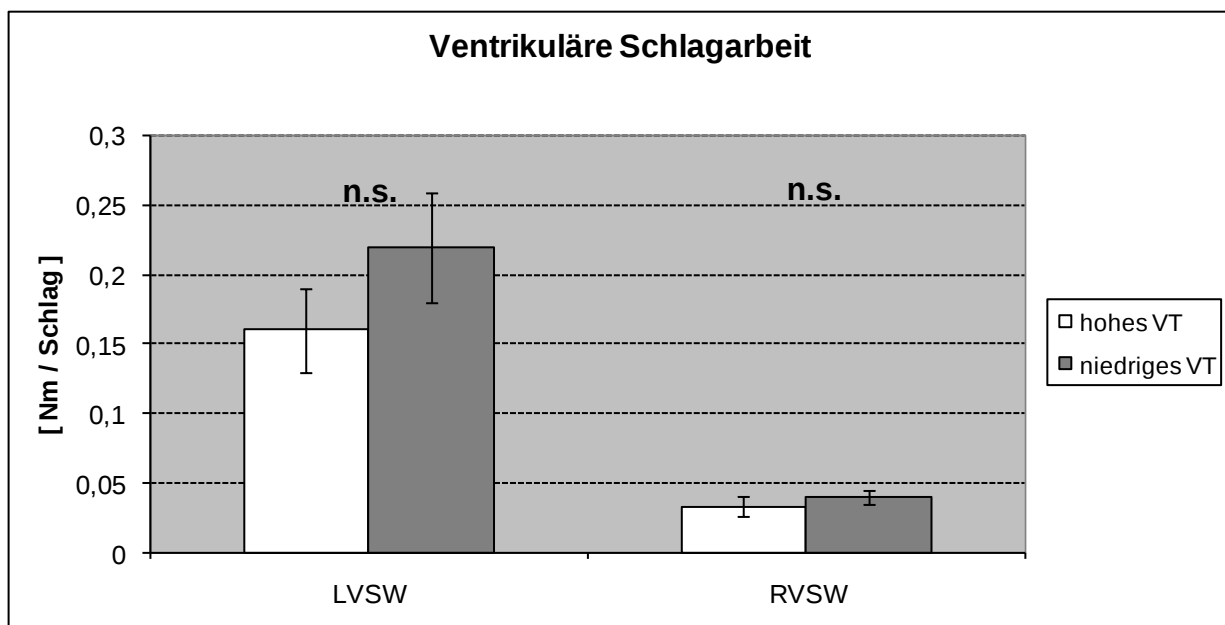


Abbildung 5: Linksventrikuläre Schlagarbeit (LVSW) und rechtsventrikuläre Schlagarbeit (RVSW) unter Beatmung mit hohem und niedrigem Atemzugvolumen (V_T)

4 Myokardialer Blutfluss

Wie in Tabelle 4 und den Abbildungen 6 und 7 dargestellt, war die Reduktion des V_T und der damit assoziierten Hyperkapnie mit einer Steigerung des regionalen Blutflusses in beiden Ventrikeln assoziiert. Die Durchblutung des linksventrikulären subendokardialen Myokards stieg von $1,39 \pm 0,25$ auf $3,04 \pm 0,60$ ml/g/min ($p < 0,01$) und des linksventrikulären subepikardialen Myokards von $1,07 \pm 0,23$ auf $2,50 \pm 0,51$ ml/g/min ($p < 0,01$) an. Das transmurale Durchblutungsverhältnis zwischen subendo- und subepikardialen Myokard des linken Ventrikels nahm signifikant von $1,35 \pm 0,05$ auf $1,21 \pm 0,04$ ab ($p < 0,05$). Dies weist auf eine Umverteilung des Blutflusses von subendo- zu subepikardialen Bereichen während der Beatmung mit niedrigem V_T und begleitender Hyperkapnie hin.

Auch im rechten Ventrikel nahm die Durchblutung des subendokardialen Myokards von $1,31 \pm 0,26$ auf $2,73 \pm 0,46$ ml/g/min ($p < 0,01$) und des subepikardialen Myokards von $0,94 \pm 0,15$ auf $2,2 \pm 0,36$ ml/g/min ($p < 0,01$) während Beatmung mit niedrigem V_T signifikant zu. Im Unterschied zum linken Ventrikel änderte sich das Verhältnis der subendo- zur subepikardialen Durchblutung im rechten Ventrikel jedoch nur tendenziell.

Linker Ventrikel	Beatmung mit hohem V_T	Beatmung mit niedrigem V_T	Signifikanz
subepikardial [ml/g/min]	$1,07 \pm 0,23$	$2,50 \pm 0,51$	$p < 0,01$
subendokardial [ml/g/min]	$1,39 \pm 0,25$	$3,04 \pm 0,60$	$p < 0,01$
subendokardial/subepikardial	$1,35 \pm 0,05$	$1,21 \pm 0,04$	$p < 0,05$
Rechter Ventrikel			
subepikardial [ml/g/min]	$0,94 \pm 0,15$	$2,2 \pm 0,36$	$p < 0,01$
subendokardial [ml/g/min]	$1,31 \pm 0,26$	$2,73 \pm 0,46$	$p < 0,01$
subendokardial/subepikardial	$1,35 \pm 0,19$	$1,28 \pm 0,1$	n.s.

Tabelle 4: Myokardialer Blutfluss des linken und rechten Ventrikels (Mittelwerte $\pm$ SE)

Definition der Abkürzung: V_T = Atemzugvolumen

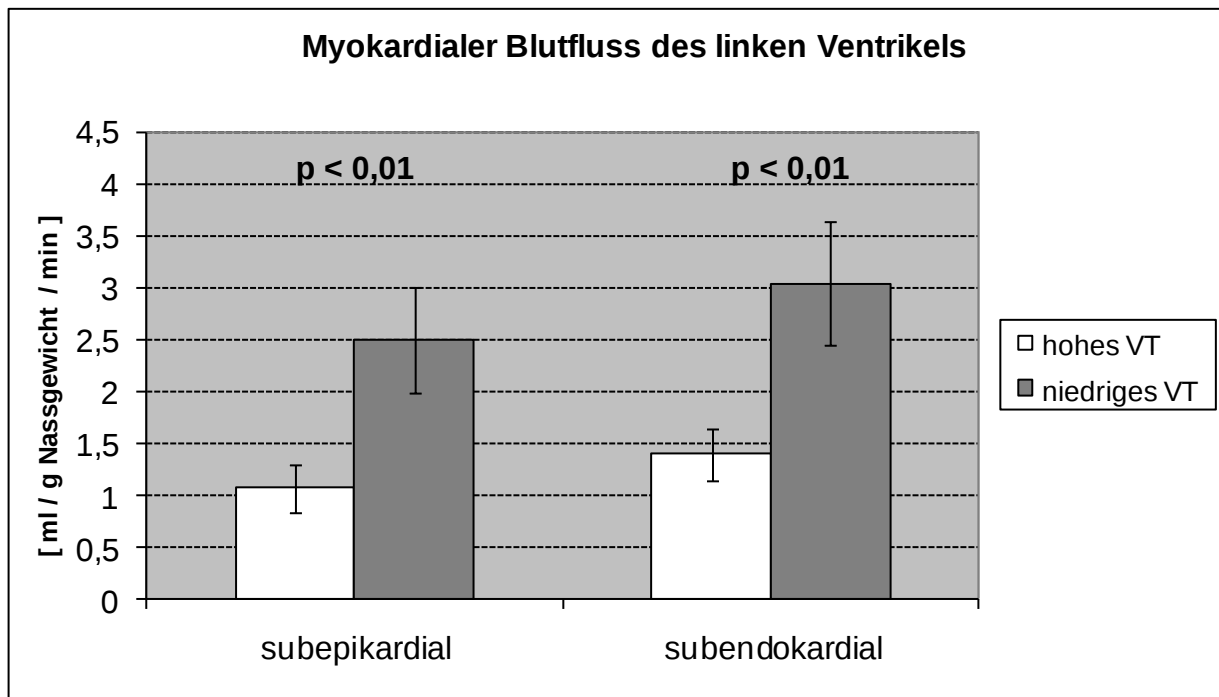


Abbildung 6: Myokardialer Blutfluss des linken Ventrikels unter Beatmung mit hohem und niedrigem Atemzugvolumen (V_T)

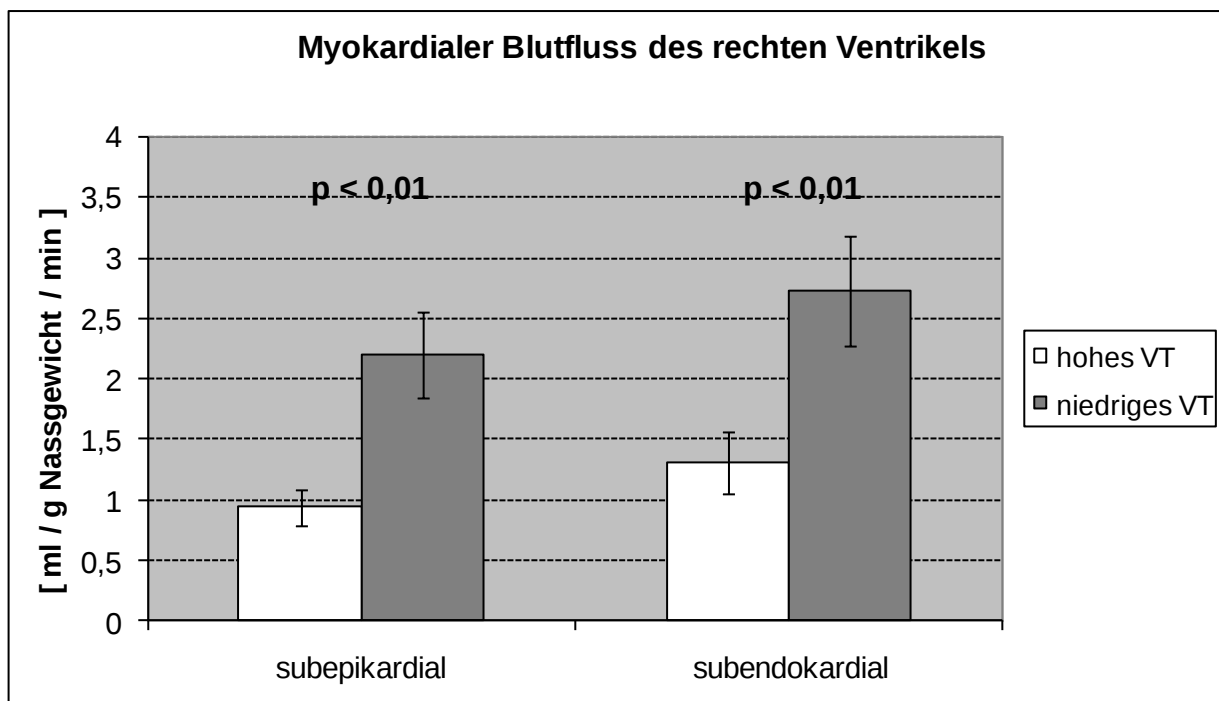


Abbildung 7: Myokardialer Blutfluss des rechten Ventrikels unter Beatmung mit hohem und niedrigem Atemzugvolumen (V_T)

5 Systemischer Metabolismus

Die Beatmung mit einem niedrigen V_T und assoziierter Hyperkapnie war mit einer signifikanten Erhöhung der Hämoglobinkonzentration von $9,9 \pm 0,5$ auf $11,0 \pm 0,5$ g/dl verbunden ($p < 0,05$). In Kombination mit dem höheren HZV während der Beatmung mit niedrigem V_T resultierte dies in einem signifikant größeren Sauerstoffangebot im Vergleich zu der Beatmung mit höherem V_T (Tabelle 2). Der systemische Sauerstoffverbrauch und die Laktatkonzentration blieben unverändert, die systemische Sauerstoffextraktionsrate war bei der Beatmung mit niedrigem V_T geringer im Vergleich zu der Beatmung mit hohem V_T ($p < 0,05$).

Parameter	Beatmung mit hohem V_T	Beatmung mit niedrigem V_T	Signifikanz
Hämoglobin [g/dl]	$9,9 \pm 0,5$	$11,0 \pm 0,5$	$p < 0,05$
SaO ₂ [%]	91 ± 4	86 ± 5	n.s.
SvO ₂ [%]	47 ± 4	57 ± 7	$p < 0,05$
DO ₂ [ml/kg/min]	$13,6 \pm 1,5$	$16,5 \pm 1,8$	$p < 0,05$
VO ₂ [ml/kg/min]	$6,2 \pm 0,5$	$5,4 \pm 0,6$	n.s.
O ₂ Ex [%]	48 ± 3	35 ± 6	$p < 0,05$
Laktat, arteriell [mmol/l]	$0,93 \pm 0,12$	$0,98 \pm 0,26$	n.s.

Tabelle 5: Systemischer Metabolismus unter Beatmung mit hohem und niedrigem V_T

Definition der Abkürzungen:

V_T	=	Atemzugvolumen
SaO ₂	=	arterielle Sauerstoffsättigung
SvO ₂	=	gemischt-venöse Sauerstoffsättigung
DO ₂	=	Sauerstoffangebot
VO ₂	=	Sauerstoffverbrauch
O ₂ Ex	=	Sauerstoffextraktionsrate

6 Blutfluss in den Nebennieren und der Milz

In den Nebennieren vervierfachte sich die Durchblutung annähernd von $1,18 \pm 0,17$ ml/g/min während der Beatmung mit hohem V_T auf $4,04 \pm 0,94$ ml/g/min während der Beatmung mit niedrigem V_T ($p < 0,05$). Hingegen blieb die Durchblutung der Milz während der beiden Beatmungseinstellungen unverändert.

Organe	Beatmung mit hohem V_T	Beatmung mit niedrigem V_T	Signifikanz
Nebenniere [ml/g/min]	$1,18 \pm 0,17$	$4,04 \pm 0,94$	$p < 0,05$
Milz [ml/g/min]	$2,33 \pm 0,57$	$2,92 \pm 0,89$	n.s.

Tabelle 6: Blutfluss in den Nebennieren und der Milz unter Beatmung mit hohem und niedrigem V_T

Definition der Abkürzung:

V_T = Atemzugvolumen

IV Diskussion

In dieser tierexperimentellen Studie untersuchten wir die Auswirkungen der akuten permissiven Hyperkapnie im Rahmen einer lungenprotektiven Beatmung bei akutem Lungenversagen auf die systemische Hämodynamik, die Herzarbeit und den myokardialen Blutfluss.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass eine akute hyperkapnische Azidose während lungenprotektiver Beatmung zu einem hyperdynamen Zustand mit Anstieg der Herzfrequenz, des Herzzeitvolumens, des mittleren arteriellen Druckes und der Herzarbeit führt. Parallel dazu kam es zu einem Anstieg des regionalen Blutflusses sowohl im Bereich des subepikardialen als auch des subendokardialen Myokards des linken und rechten Ventrikels.

1 Diskussion der angewandten Methoden

1.1 Tiermodell und Effekte der Präparation

Die Werte für Hämodynamik, Gasaustausch und Variablen der Lungenmechanik, die während Spontanatmung ohne Lungenschaden gemessen wurden, entsprachen den physiologischen Werten bei Hausschweinen, welche zuvor von Hannon et al. (1990) gemessen wurden. Daher kann davon ausgegangen werden, dass die Effekte der Präparation oder der Narkotika auf unsere Ergebnisse von untergeordneter Bedeutung sind.

1.2 Ölsäureinduzierter Lungenschaden

Es sind verschiedene Tiermodelle für ein akutes Lungenversagen entwickelt worden. Neben der Hypoxämie ist beim akuten Lungenversagen vor allem die systemische Hämodynamik für die regionale Perfusion von Bedeutung. Es kam uns also bei der Auswahl eines geeigneten Modells besonders darauf an, neben der Hypoxämie beim

akuten Lungenversagen die Beeinträchtigung der systemischen Hämodynamik, z.B. durch eine Erhöhung des pulmonalarteriellen Druckes bei Erhöhung des pulmonalarteriellen Widerstandes möglichst gut simulieren zu können.

Weder eine Induktion des Lungenschadens durch Salzsäure, noch eine wiederholte bronchoalveoläre Lavage mit warmer Kochsalzlösung führen zu einer signifikanten hämodynamischen Instabilität. Eine Induktion mittels pulmonalarterieller Infusion von E.coli-Endotoxin dagegen verursacht eine hämodynamische Instabilität, jedoch keine Hypoxämie (Rosenthal et al., 1998).

Da das Modell des ölsäureinduzierten Lungenschadens nach Untersuchungen von Rosenthal et al. (1998) allen diesen Ansprüchen gerecht wird, schien uns dieses am ehesten geeignet für unseren Versuch. Ölsäure induziert durch eine Permeabilitätssteigerung im pulmonalen Kapillarendothel ein akutes Lungenödem (Abbildung 8). Dieser experimentell induzierte Lungenschaden hat sehr ähnliche Effekte wie ein ARDS beim Menschen (Magder et al., 1986; Sum-Ping et al., 1991).

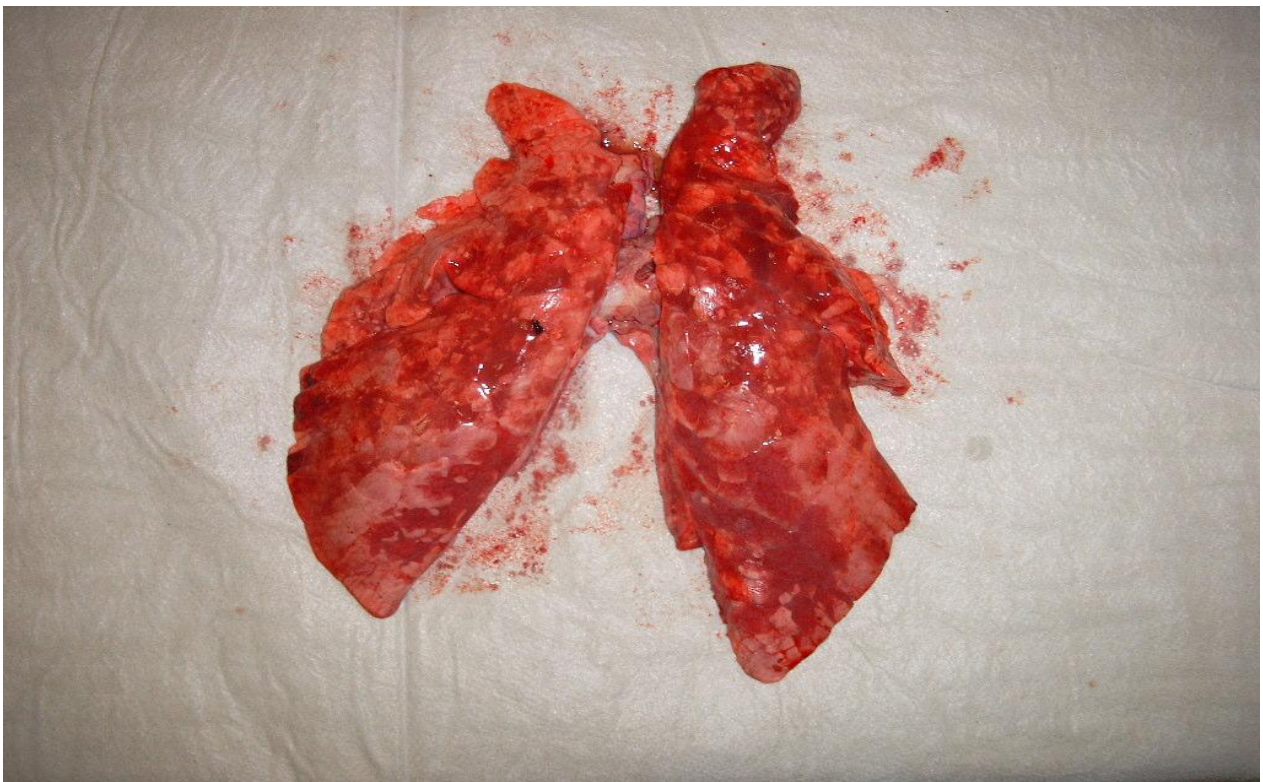


Abbildung 8: Lunge nach induziertem Lungenschaden (von dorsal fotografiert)

Im Gegensatz zu Sum-Ping et al. (1991) verwendeten wir jedoch eine etwas höhere Ölsäuredosis (0,1 mg/kg KG gegenüber 0,08 mg/kg KG), um einen stärkeren und länger anhaltenden Lungenschaden zu induzieren. War diese Dosis zu niedrig, wurde für jedes Versuchstier Ölsäure nachinjiziert. So wurde ein nachhaltiger Lungenschaden, der mittels PaO_2 kontrolliert wurde, erreicht.

1.3 Die Mikrosphärenmethode

Die direkte quantitative Messung der myokardialen Perfusion bei Intensivpatienten ist nicht möglich. Deshalb untersuchten wir Schweine mit ölsäureinduziertem Lungenschaden und nutzten die Farbmikrosphärentechnik, welche als eine Standardmethode gilt, um den regionalen Blutfluss im Tierexperiment quantitativ zu bestimmen (Kowallik et al., 1991). Ein großer Vorteil der Mikrosphärenmethode ist, dass vor Beginn der Messungen keine wesentlichen chirurgischen Manipulationen an den zu messenden Organen durchgeführt werden müssen, die die spätere Durchblutung, z.B. durch die Unterbindung der sympathischen Innervation bei der Präparation von Gefäßen zur Platzierung von elektromagnetischen Flusssensoren, beeinträchtigen. Die Mikrosphärenmethode ist somit hervorragend geeignet, die Auswirkungen der verschiedenen Beatmungsmodi bei experimentellem Lungenschaden ungestört von anderen Interventionen zu untersuchen.

Der theoretische Hintergrund der Mikrosphärentechnik entspricht dem einer Indikatorverdünnungsmethode. Die Messung des Blutflusses ist auf bestimmte Zeitpunkte begrenzt. Eine wesentliche Voraussetzung zur exakten Messung des Blutflusses in verschiedenen Organen ist eine gute Durchmischung der Mikrosphären mit dem Injektionsmedium und dem Blut. Ebenfalls sollten sich die Mikrosphären nach der Injektion proportional zum regionalen Blutfluss verteilen. Schließlich sollten sie nach der ersten Zirkulation komplett im Kapillargebiet verbleiben und selbst keine Veränderung der Zirkulation hervorrufen (Buckberg et al., 1971). In unserer Versuchsserie wurden die Mikrosphären zur Sicherung einer ausreichenden Verteilung im Injektat direkt vor der Injektion gründlich gemischt und danach über einen Pigtailkatheter retrograd in den linken Ventrikel injiziert. Die Durchmischung im Blut wird

insbesondere durch eine turbulente Strömung, die z.B. durch Herzklappen verursacht wird, gewährleistet. Insbesondere bei Untersuchungen der Perfusion des Myokards werden Mikrosphären daher bei Kleintieren vorzugsweise in den linken Vorhof injiziert. Zum Einbringen des Katheters in den linken Vorhof ist allerdings eine Thorakotomie und Freilegung des Herzens notwendig, was wiederum die Hämodynamik durch Beeinflussung der Durchblutungsregulation per se beeinträchtigen kann (s.o.). Bei größeren Versuchstieren ergeben sich dagegen keine signifikanten Unterschiede der Mikrosphärendurchmischung, wenn als Injektionsort der linke Ventrikel oder der linke Vorhof gewählt wurde (Buckberg et al., 1971). Somit konnten wir davon ausgehen, dass die Mikrosphärendurchmischung in der arteriellen Ausstrombahn des linken Ventrikels nach Injektion in den linken Ventrikel in unserer Untersuchung an Schweinen ausreichend war, um die Durchblutung des Myokards zu bestimmen. Dies wurde auch durch unsere Ergebnisse bestätigt. In den an verschiedenen Stellen der Aorta genommenen Referenzblutproben war die Anzahl der Mikrosphären gleich. Darüber hinaus war der Blutfluss in beiden Nebennieren nahezu identisch, was auf eine gleichmäßige Verteilung der Mikrosphären im Blutstrom hindeutet.

Idealerweise sollten sich die Mikrosphären nach deren Injektion wie Blutzellen verhalten. Je ähnlicher die Mikrosphären den Blutzellen sind, desto besser ist deren Verteilung. Dabei ist die Größe der Mikrosphären ein entscheidender Faktor. Wir wählten Mikrosphären mit einem Durchmesser von 15 μm für unsere Versuche. Heymann et al. (1977) und Ofjord et al. (1981, 1983, 1986) fanden heraus, dass Mikrosphären der Größe 15 μm dem Verhalten von Erythrozyten am besten entsprachen. Bei Mikrosphären dieser Größe ist darüber hinaus ein arterio-venöser Shunt der Mikrosphären vernachlässigbar klein, so dass die Messung des nutritiven Blutflusses mittels Mikrosphären dieser Größe repräsentativ ist (Fan et al., 1979).

Die Dosierung der Mikrosphären pro Injektion wurde entsprechend den Empfehlungen des Herstellers so gewählt, dass in den einzelnen Gewebeproben eine ausreichende Menge für eine statistisch aussagekräftige Berechnung vorhanden war. Laut Hersteller liegt die kritische Untergrenze bei 400 Mikrosphären einer Farbe pro Gewebeprobe. In der vorliegenden Arbeit enthielten die Proben ca. 2000 bis 10000 Mikrosphären pro

Farbe und überschritten daher die empfohlene Mindestanzahl pro Gewebprobe in ausreichendem Maße.

Auch die Injektionstechnik beeinflusst die Validität der Mikrosphärenmethode. Die Erhöhung der Vorlast und damit des Schlagvolumens des linken Ventrikels durch ein in diesen injiziertes Flüssigkeitsvolumen hat Einfluss auf die nachfolgende Gewebedurchblutung. Diese ist also allein durch die Messtechnik bei zu groß gewählten Injektionsvolumina beeinflussbar. Um die systemischen Auswirkungen weitestgehend zu umgehen, schlugen Levine et al. (1984) daher ein Injektionsvolumen kleiner als 1 % des HZV vor. Wir nutzten ein Injektionsvolumen von maximal 15 ml, wobei das HZV im Durchschnitt etwa 2000 ml betrug und unterschritten damit den Wert von 1 % des HZV.

Die Validität der Mikrosphärenmethode zur Messung der regionalen Blutflussverteilung basiert also auf der adäquaten Mischung der injizierten Mikrosphären und ebenso der Verteilung in den verschiedenen Teilkreisläufen des Körpers. Dies wurde in unserer Studie durch die hohe Korrelation zwischen der Anzahl der Mikrosphären in den Referenzblutproben aus verschiedenen Stellen der Aorta und nahezu gleichen Durchblutungswerten in den beiden Nebennieren bestätigt.

Obwohl gezeigt wurde, dass selbst eine serienmäßige Injektion von mehr als 48 Millionen Mikrosphären keinen signifikanten Einfluss auf den systemischen und den regionalen Blutfluss hat (Baer et al., 1984), randomisierten wir die Abfolge der Injektion von Mikrosphären verschiedener Farben sowie der Beatmungsmodi. Damit konnte jegliche systematische Beeinflussung der regionalen Perfusion durch die Messtechnik und die zeitliche Abfolge der Beatmungsmodi ausgeschlossen werden.

1.4 Entnahme der Organe und Präparation des Myokards

Die Entnahme des Herzens und die Präparation des Myokards erfolgten direkt im Anschluss an die Versuche. Zusätzlich zu den myokardialen Präparaten entnahmen wir die Milz und beide Nebennieren in toto.

Die Farbbeschichtung der Mikrosphären ist nach Untersuchungen von Kowallik et al. (1991) ausreichend stabil, d.h. bis zur Ablösung der Farben im Labor mit

Dimethylformamid lösen sich keine signifikanten Mengen der Farben von den Polystyrenkügelchen, sodass beim Filtervorgang der Mikrosphären keine wesentliche Farbmenge verloren gehen kann. Trotzdem verarbeiteten wir die Proben direkt im Anschluss an die Versuche, um die gesamte Analysezeit so kurz wie möglich zu halten.

2 Auswirkungen einer akuten respiratorischen Azidose durch Hyperkapnie auf das Herz-Kreislaufsystem

2.1 Auswirkungen auf den Füllungszustand der Ventrikel

In unserer Untersuchung wurden das ITBV und das GEDV mittels der transpulmonalen Doppelindikatorenmethode als Parameter für die kardiale Füllung und als Surrogatparameter für die kardiale Vorlast bestimmt. Diese volumetrischen Parameter ITBV und GEDV haben sich sowohl in experimentellen als auch in klinischen Versuchen insbesondere unter Beatmungsbedingungen als geeignet erwiesen, die kardiale Vorlast zu beurteilen (Gödjé et al., 1999; Lichtwarck-Aschoff und Guttman, 2003). Dagegen korrelierten in diesen Untersuchungen die Absolutwerte der kardialen Füllungsdrücke ZVD und PAOD nicht mit der kardialen Füllung, vermutlich da sie neben der kardialen Füllung auch von mannigfachen Faktoren wie der ventrikulären Compliance und dem intrathorakalen und intraabdominellen Druck abhängig sind (Gödjé et al., 1999; Lichtwarck-Aschoff und Guttman, 2003). Wir ermittelten daher zusätzlich zu den volumetrischen Parametern die transmuralen intrakardialen Drücke ZVD_{tm} und $PAOD_{tm}$, die durch Subtraktion des im juxtakardialen Anteil des Ösophagus gemessenen Drucks (P_{ES}) als Surrogatparameter des intrathorakalen Drucks vom gemessenen ZVD und PAOD berechnet werden können. Dadurch kann der Einfluss perikardialer Druckänderungen auf die intrakardiovaskulären Druckwerte eliminiert werden, wodurch die Korrelation dieser Werte mit der kardialen Vorlast verbessert wird.

Der Effekt der Hyperkapnie auf die kardiale Funktion ist u.a. von eventuell auftretenden Veränderungen des Füllungszustandes der Ventrikel abhängig. Neben dem absoluten Blutvolumen ist der Füllungszustand des Herzens abhängig vom Tonus der venösen

Kapazitätsgefäße. Fällt deren Tonus ab, wird ein großer Teil des Blutvolumens im Kapazitätssystem gespeichert, wodurch der Rückstrom zum Herzen, die kardiale Füllung und somit die kardiale Vorlast sinken. Eine Konstriktion der venösen Kapazitätsgefäße reduziert demgegenüber das dortige Speichervolumen und erhöht den Rückstrom zum Herzen und damit die kardiale Füllung. In früheren experimentellen Untersuchungen bewirkte ein erhöhter PaCO_2 eine Konstriktion der Kapazitätsgefäße und somit einen vermehrten Rückstrom des Blutes in die Herzhöhlen (Gaddis et al., 1986; Rothe et al., 1990; Rothe, 1993). Demgegenüber blieben in unserer Untersuchung an intakten Versuchstieren unabhängig von der Beatmung mit hohem V_T und Normokapnie oder niedrigem V_T und Hyperkapnie sowohl das ITBV wie auch das GEDV unverändert. Auch die Druckparameter ZVD_{tm} und PAOD_{tm} blieben bei Beatmung mit hohem oder niedrigem V_T und permissiver Hyperkapnie unverändert. Wir konnten somit weder mit volumetrischen Methoden noch mittels intravasalen Druckmessungen Hinweise auf eine Änderung der kardialen Füllung bei permissiver Hyperkapnie als Effekt einer eventuellen Zunahme der Konstriktion der Kapazitätsgefäße dokumentieren.

2.2 Auswirkungen auf den peripheren Gefäßwiderstand

Im Gegensatz zum venösen Kapazitätssystem wirkt Kohlendioxid als potenter Vasodilatator an den präkapillaren Widerstandsgefäßen im systemischen Kreislauf (Matalon et al., 1983; Steinhart et al., 1983; Thorens et al., 1996), der vermutlich direkt an deren glatter Muskulatur wirkt (Brimioulle, 1990; Fleisch et al., 1932). Eine ausschließlich indirekte Wirkung durch Freisetzen von Stickstoffmonoxid als Endothelium derived releasing Factor (EDRF) wird kontrovers diskutiert, erscheint jedoch durch Versuche an isoliert perfundierten Organen unwahrscheinlich (Aïvar und Orlov, 1981; Baudoin und Evans, 1993). Theoretisch ist durch die Abnahme des arteriellen Gefäßtonus und die damit einhergehende Nachlastsenkung eine Steigerung des linksventrikulären Auswurfs denkbar. Die experimentell am isolierten Herzen bzw. Gefäßpräparaten erhobenen Befunde sind jedoch nicht ohne weiteres auf die Verhältnisse in vivo übertragbar, da im intakten Organismus im Gegensatz zu isoliert perfundierten Organen gegenregulatorische Mechanismen wie z.B. die Freisetzung systemischer sympathoadrenerger Mediatoren der lokalen Kohlendioxidwirkung

entgegen wirken. Es werden dadurch sowohl eine Abnahme, keine Veränderungen als auch eine Zunahme des peripheren Gefäßwiderstandes bei Hyperkapnie in den verschiedenen Arbeiten beschrieben (Capellier et al., 1992; Daugherty et al., 1967; Lewandowski, 1996; McIntyre et al., 1994; Molnar et al., 1962; Puybasset et al., 1994; Thorens et al., 1996).

Im Gegensatz zum systemischen Kreislauf zeigten Viitanen und Mitarbeiter (1990) an kardiochirurgischen Patienten, dass schon eine relativ milde respiratorische Azidose mit einem mittleren PaCO_2 von 50 mmHg eine pulmonalvaskuläre Vasokonstriktion mit der Folge einer Steigerung sowohl des enddiastolischen als auch des endsystolischen Volumens des rechten Ventrikels hervorrufen kann.

In unserer Untersuchung fanden wir keine Veränderungen des systemischen und pulmonalvaskulären Widerstands. Dabei ist jedoch einschränkend anzumerken, dass es sich bei den hier angegebenen Parametern nicht um direkt gemessene Werte handelt. Vielmehr wurden die systemischen und pulmonalvaskulären Widerstandswerte analog dem Vorgehen in der Klinik von der Bestimmung des HZV, des mittleren arteriellen bzw. pulmonalarteriellen Drucks und des ZVD bzw. PAOD abgeleitet und waren somit direkt von deren Veränderungen abhängig.

2.3 Abnahme der myokardialen Kontraktilität

Bei einer akuten respiratorischen Azidose ist für das myokardiale Gewebe eine Beeinträchtigung der Kontraktilität charakteristisch (Feihl und Perret, 1994; Tang et al., 1991). Beim isolierten Rattenherz zeigten Feihl und Mitarbeiter, dass ein Anstieg des PaCO_2 von 36 mmHg auf 146 mmHg zu einer reversiblen Abnahme des linksventrikulären systolischen Drucks und der maximalen Druckanstiegsgeschwindigkeit (dP/dt) um 20 % führt. Ebenso zeigten Walley et al. (1990), dass eine respiratorische Azidose mit einem mittleren pH-Wert von 7,09 und einem Anstieg des PaCO_2 auf durchschnittlich 92 mmHg das linksventrikuläre endsystolische Druck-Volumen-Verhältnis negativ beeinflusst und einen Abfall der linksventrikulären Kontraktilität bewirkt. Als Ausdruck der eingeschränkten myokardialen

Kontraktilität stieg in diesen Versuchen das enddiastolische und endsystolische Volumen an.

Der Mechanismus, der für die Abnahme der Kontraktilität der Herzmuskulatur während einer Hyperkapnie verantwortlich ist, liegt in der schnellen Diffusion von CO_2 in die Zelle mit folgender intrazellulärer Azidose. Dadurch werden sowohl das Ansprechen der Myofilamente auf den Aktivator Calcium als auch dessen Verfügbarkeit negativ beeinflusst. Ersteres wird durch eine herabgesetzte Empfindlichkeit der myofilamentären Proteine auf Calciumionen, wahrscheinlich durch eine geringere Bindung von Calciumionen an Troponin C, und eine Abnahme der maximalen Kraft aufgrund einer direkten Intervention der Myosinquerbrücken an Aktin, erklärt. Die Verfügbarkeit von Calciumionen wird sowohl durch eine direkte Inhibition der freien Calciumionen im Zytosol als auch durch eine verringerte Ausschüttung aus dem sarkoplasmatischen Retikulum reduziert (Orchard und Kentish, 1990). Diese Effekte sind kurzlebig und eine progressive Erholung der Kontraktilität wird beobachtet. Die verantwortlichen Mechanismen hierfür sind die spontane Korrektur des intrazellulären pH-Wertes und die komplexen Auswirkungen der Azidose auf das dynamische Verhalten von intrazellulärem Calcium.

2.3.1 Gegenregulatorische Maßnahmen

Die gegenregulatorischen Maßnahmen bei intrazellulärer Azidose bestehen in:

- physikalisch-chemischer Pufferung, hauptsächlich durch Proteine, Kleinpeptide, organische und anorganische Phosphate
- Modifikation des zellulären Metabolismus mit verringerter intrazellulärer Bildung von Protonen
- Veränderungen des transmembranen Ionenaustauschs (Feihl und Perret, 1994)

Die Auswirkungen der Pufferung treten sofort ein, während die Adaptation der beiden letzteren Modifikationen für eine progressive Wiederherstellung des intrazellulären pH-Normwertes mit Anstieg der intrazellulären Bikarbonat-Konzentration erst nach ein bis drei Stunden beendet ist (Cingolani et al., 1990; Siesjö, 1978). Dagegen erfolgt der

Ausgleich der extrazellulären renalen Azidose viel langsamer und ist selbst nach drei Tagen nicht vollständig abgeschlossen (Siesjö, 1971).

2.4 Auswirkungen auf die systemische Hämodynamik

Die Auswirkungen der akuten Hyperkapnie auf die systemische Hämodynamik ergeben sich somit aus dem Zusammenspiel der direkten Wirkung des Kohlendioxids auf das Gewebe- insbesondere auf das myokardiale Gewebe mit den oben aufgeführten Auswirkungen, der lokalen Reaktionen der Kapazitäts- und Widerstandsgefäße und der Regulationsmechanismen des sympathoadrenergen Systems (Brofman et al., 1990; Nunn, 1987). So konnte in tierexperimentellen Untersuchungen am Schwein gezeigt werden, dass die stimulierende Wirkung der zirkulierenden Katecholamine der Wirkung der direkten myokardialen Suppression und den dämpfenden Wirkungen des Kohlendioxids auf die glatte Gefäßmuskulatur der präkapillaren Widerstandsgefäße überlegen ist (Brofman et al., 1990). Im Allgemeinen steigt das HZV daher trotz der oben aufgeführten Auswirkungen der Hyperkapnie auf die myokardiale Kontraktilität und auf den Tonus der systemischen und pulmonalen präkapillären Widerstandsgefäße aufgrund der erhöhten Katecholaminfreisetzung an (Brofman et al., 1990).

Bei unseren Versuchstieren mit akutem Lungenversagen hatte die respiratorische Azidose infolge permissiver Hyperkapnie unter lungenprotektiver Beatmung keine Auswirkungen auf das ITBV, das GEDV und das kardiale Schlagvolumen. Obwohl die myokardiale Kontraktilität in unseren Versuchstieren nicht direkt gemessen werden konnte, sprechen diese Ergebnisse dafür, dass die myokardiale Kontraktilität durch die Hyperkapnie nicht wesentlich beeinflusst wurde oder aber depressorische Effekte auf die Myokardkontraktilität durch vasomotorische oder gegenregulatorische Effekte abgemildert wurden. Im Unterschied zu den Versuchsmodellen von Tang et al. (1991) und Walley et al. (1990) war die hyperkapnische respiratorische Azidose in unseren Versuchstieren mit einem mittleren PaCO_2 von 72 mmHg und einem pH von 7,26 weniger ausgeprägt als in deren Experimenten, in denen wesentlich höhere PaCO_2 von 146 mmHg bzw. 92 mmHg erreicht wurden. Darüber hinaus könnten in unseren Versuchen zum Zeitpunkt der hämodynamischen Messungen bereits die o.g.

gegenregulatorischen Maßnahmen zur Normalisierung des intrazellulären pH-Werts zu einer progressiven Normalisierung der myokardialen Kontraktilität geführt haben.

Trotz des unveränderten Schlagvolumens führte die Beatmung mit niedrigem V_T und permissiver Hyperkapnie durch die Steigerung der Herzfrequenz zu einem Anstieg des HZV. Diese Beobachtungen machten auch Arellano et al. (1999) in ihren tierexperimentellen Versuchen. Bei einer ausgeprägten Hyperkapnie von durchschnittlich 127 mmHg PaCO_2 verzeichneten auch diese Autoren eine Zunahme der Herzfrequenz. Im Gegensatz zu unseren Ergebnissen blieb das HZV in deren Arbeit jedoch bei der ausgeprägteren Hyperkapnie aufgrund einer Abnahme des kardialen Schlagvolumens gleich. Eine Erklärung hierfür könnte sein, dass in der Arbeit von Arellano sechs von acht Tieren aufgrund der schweren Hyperkapnie mit einer deutlich ausgeprägteren Tachykardie mit Herzfrequenzen von bis zu 220 Schlägen/min reagierten und somit das Schlagvolumen aufgrund einer inadäquaten ventrikulären Füllung negativ beeinflusst wurde. In einer weiteren tierexperimentellen Studie verzeichneten Rose et al. (1984) an Hunden mit einer akuten Hypoxämie und hyperkapnischen Azidose (mittlerer PaO_2 36 mmHg, mittlerer PaCO_2 54 mmHg, mittlerer pH 7,18) eine Zunahme der Herzfrequenz, des HZV und des mittleren arteriellen Druckes. Die Autoren erklärten diese Effekte mit einem Anstieg der Katecholaminausschüttung während der akuten hyperkapnischen Azidose. Hingegen beobachteten Ranieri et al. (1995) keine Veränderungen der Herzfrequenz und der pulmonalen und systemischen arteriellen Drücke an Patienten, die unter reduziertem V_T mit permissiver Hyperkapnie beatmet wurden. Der Unterschied zu den Beobachtungen in unserer Studie könnte in der langsameren Anpassung der Patienten in deren Studie an die Verhältnisse der Hyperkapnie durch schrittweise Reduktion des V_T begründet sein. So wurde in der Studie von Ranieri und Mitarbeitern (1995) der Zustand der permissiven Hyperkapnie durch eine schrittweise V_T -Reduktion um 50 ml alle 20-30 Minuten erreicht, so dass sich die gesamte Prozedur über mehr als 200 Minuten hinzog. Nach Erreichen des angestrebten V_T wurden die Messungen der hämodynamischen Parameter etwa erst nach weiteren drei Stunden durchgeführt. Da der Großteil der Auswirkungen der akuten Hyperkapnie durch den intrazellulären pH vermittelt wird (Tuxen, 1994), ist es denkbar, dass bei den Patienten der Studie von Ranieri et al.

(1995) durch die oben erwähnten gegenregulatorischen Maßnahmen (2.3.1) während der langsamen, schrittweisen V_T -Reduzierung und den folgenden 2-3 Stunden bis zu den hämodynamischen Messungen bereits eine weitgehende Kompensation der intrazellulären Azidose stattgefunden hatte und damit die gegenregulatorischen sympathoadrenergen Effekte ebenfalls minimiert waren.

Durch Pufferung der respiratorischen Azidose können der Anstieg der sympathoadrenergen Hormone und deren sympathomimetischen Wirkungen abgeschwächt werden (Brofman et al., 1990; Steinhart et al., 1983). Steinhart et al. (1983) konnten jedoch auch zeigen, dass Tiere, deren β -adrenerge Rezeptoren mittels Propanonol blockiert wurden, im Vergleich zu Tieren mit intakten Rezeptoren früher und bei signifikant niedrigeren PaCO_2 -Werten hämodynamisch dekompenzierten und starben, was die Bedeutung der sympathoadrenergen Gegenregulation im intakten Organismus hervorhebt.

3 Auswirkungen auf den myokardialen Blutfluss

3.1 Direkte Wirkung von Kohlendioxid an den Koronargefäßen

An kanülierten Koronararterien in situ und in isolierten perfundierten Schweineherzen konnte gezeigt werden, dass Kohlendioxid an den Koronargefäßen eine Vasodilatation bewirkt, welche durch eine Hyperpolarisation der Membranen infolge einer Öffnung ATP-sensitiver Kaliumkanäle der glatten Muskulatur vermittelt wird (Ishizaka und Kuo, 1996). Eine durch die Hyperkapnie direkt ausgelöste Freisetzung von Stickstoffmonoxid aus dem Endothel steuert offensichtlich zusätzlich zur Vasodilatation bei. Dies konnte an narkotisierten Hunden nachgewiesen werden, bei denen der durch Hyperkapnie induzierte Anstieg des koronaren Blutflusses durch Inhibitoren der Stickstoffmonoxid-Synthetase abgeschwächt werden konnte (Gurevicius et al., 1995).

3.2 Der myokardiale Blutfluss am normalen Herzen

In Übereinstimmung mit Ergebnissen früherer Studien (Arellano et al., 1999; Case et al., 1975), in denen während Hyperkapnie oder Tachykardie Anstiege der koronaren Durchblutung nachgewiesen wurden, kam es in unseren Versuchen zu einem deutlichen Anstieg der myokardialen Durchblutung während der Beatmung mit niedrigem V_T und der damit assoziierten hyperkapnischen Azidose und Steigerung der Herzfrequenz. Dabei beobachteten wir sowohl im Bereich des subepikardialen als auch des subendokardialen Myokards einen Anstieg der absoluten Perfusion. Während die Durchblutung des epikardnahen Myokards während Hyperkapnie um bis zu 150 % anstieg, nahm die Durchblutung des endokardnahen Myokards dagegen um etwa 120 % und damit etwas geringgradiger zu, was auf eine Verschiebung des relativen Durchblutungsverhältnisses in Richtung epikardiales Myokard hindeutet. Diese Befunde bestätigen Ergebnisse früherer Studien, die eine Umverteilung der transmuralen Durchblutung zu Lasten der subendokardialen Myokardanteile als sogenannter „*letzter Wiese der Perfusion*“ während Tachykardien beschrieben (Bache und Cobb, 1977; Bache et al., 1981; McFalls et al., 1991). So zeigten Bache und Cobb (1977) an Hunden unter maximaler Vasodilation durch Nitroglycerin und einer Erhöhung der Herzfrequenz um 60 Schläge ebenfalls eine transmurale Umverteilung des Blutflusses zugunsten des epikardnahen Myokards. In ähnlicher Weise konnten Arellano und Mitarbeiter (1999) an mit Isofluran narkotisierten Schweinen zunächst einen Anstieg des koronaren Blutflusses sowohl im Bereich des subepikardialen als auch des subendokardialen Myokards nachweisen, nachdem der PaCO_2 der Tiere von durchschnittlich 43 mmHg durch Erhöhung der inspiratorischen Kohlendioxidkonzentration auf durchschnittlich 81 mmHg angehoben worden war. Bei einer weiteren Steigerung des PaCO_2 auf 127 mmHg beobachteten diese Autoren jedoch ebenfalls nur noch eine Zunahme des koronaren Blutflusses in den subepikardialen Myokardarealen, während es in den subendokardialen Myokardarealen zu keiner weiteren Steigerung des koronaren Blutflusses mehr kam (Arellano et al., 1999). Die Autoren führten die Änderung des transmuralen Durchblutungsverhältnisses darauf zurück, dass die signifikante Herzfrequenzsteigerung parallel zum Anstieg des Kohlendioxidpartialdrucks zu einer

signifikant geringeren Auswurfleistung der Ventrikel durch die deutlich verkürzte diastolische Füllungszeit geführt hatte (Arellano et al., 1999).

Im Gegensatz dazu konnten wir in unserer Untersuchung keine Änderung des kardialen Schlagvolumens und des absoluten und transmuralen diastolischen linksventrikulären Füllungsdrucks während Beatmung mit niedrigem V_T und damit assoziierter Hyperkapnie und Tachykardie feststellen. Dagegen beobachteten wir einen signifikanten Anstieg der systolischen und mittleren linksventrikulären absoluten und transmuralen Druckwerte, sowie der rechts- und linksventrikulären Herzarbeit. Insbesondere die Erhöhung des mittleren linksventrikulären Drucks könnte eine Erklärung dafür sein, dass während der Beatmung mit niedrigem V_T und damit assoziierter Hyperkapnie und Tachykardie eine moderate relative Durchblutungsumverteilung zu Lasten der subendokardialen Myokardanteile aufgetreten ist.

Diese Ergebnisse werfen die Frage auf, ob die festgestellte Steigerung der myokardialen Perfusion den erhöhten Sauerstoffbedarf des Myokards bei gleichzeitiger Zunahme der links- und rechtsventrikulären Herzarbeit decken kann. Dies gilt insbesondere für den Bereich des endokardnahen Myokards, welches durch die beschriebene Umverteilung der Durchblutung hin zum epikardnahen Myokard prozentual weniger perfundiert wurde. Hinweise dafür könnten myokardiale Sauerstoffverbrauchsmessungen und Laktatbestimmungen geben. Diese wurden von uns jedoch nicht durchgeführt, da dadurch weitere Katheterisierungen der koronaren Gefäße notwendig gewesen wären. Diese wiederum hätten zum einen eine Thorakotomie und Freilegung des Herzens und zum anderen eine Katheterisierung der koronaren Gefäße erfordert, was per se mit einer Veränderung der myokardialen Perfusion und Funktion einhergegangen wäre. Unsere Intention war es jedoch, mit der von uns gewählten Mikrosphärenmethode eine Messmethode zu nutzen, die möglichst geringe Auswirkungen auf die anatomische und funktionelle Integrität des kardiovaskulären Systems hat.

Wir konnten jedoch andere Parameter nutzen, um indirekte Hinweise auf den Sauerstoffverbrauch des Herzens zu beurteilen. So stieg die gemischt-venöse Sauerstoffsättigung bei erhöhtem Sauerstoffangebot und gleich bleibender arterieller

Sauerstoffsättigung sowie unverändertem Sauerstoffverbrauch an. Dass der gesamte Verbrauch dem des Herzens ähnelt, beschrieben Wexels et al. (1985). In deren Studie kam es ebenfalls zu einem Anstieg des myokardialen Blutflusses bei Hyperkapnie um 40 %, während der myokardiale Sauerstoffverbrauch wie bei unsere Untersuchung unverändert blieb. Es bestand somit ein relatives Überangebot an Sauerstoff. Nach Infusion von Bikarbonat verschwand dieser Effekt, wonach der Anstieg des myokardialen Blutflusses eher durch die begleitende Azidose als durch einen PaCO_2 -Anstieg verursacht wurde. In weiteren Untersuchungen stellten diese Autoren zudem fest, dass die relative myokardiale Mehrdurchblutung nach Blockade von β -Adrenorezeptoren wieder abnimmt, was darauf hinweist, dass die myokardiale Perfusionssteigerung eher durch die sympathikusinduzierte Tachykardie als eine direkte Wirkung des CO_2 vermittelt wird. Ein Anstieg des myokardialen Blutflusses fehlte bei den Untersuchungen von Eliades et al. (1986) nach β -Blockade ebenfalls gänzlich.

3.3 Der myokardiale Blutfluss am vorgeschädigten Herzen

Die Wirkung von Kohlendioxid bei Herzversagen oder verminderter Koronarreserve könnte sich jedoch zur Wirkung am normalen Herzen unterscheiden. In einem experimentellen Modell an Tieren mit akutem ischämischem linksventrikulärem Herzversagen verschlechterte eine Hyperkapnie die linksventrikuläre Funktion mit der Folge eines zusätzlichen Anstiegs des linksventrikulären enddiastolischen Druckes. Das HZV, die Herzfrequenz und der koronare Blutfluss blieben unverändert (Wexels und Mjos, 1987). In einer anderen Studie an Hunden fanden die Autoren, dass ein azidotisches Myokard des linken Ventrikels für den gleichen Druckaufbau einen höheren Sauerstoffbedarf hatte (Hata et al., 1994).

Der in unserem Versuch beobachtete Effekt der hyperkapnischen Azidose im Sinne einer Erhöhung des myokardialen Blutflusses und des myokardialen Sauerstoffangebots ist daher nicht zwangsläufig auf die Verhältnisse am vorgeschädigten Herzen zu übertragen. So ist durchaus vorstellbar, dass die Verbesserung der koronaren Durchblutung durch hyperkapnische Azidose vorwiegend in Bereichen nicht vorgeschädigter Koronarien auftritt, wogegen in Bereichen stark stenosierter

Koronargefäße und deren Kollateralgefäßen keine oder nur eine geringe Durchblutungssteigerung eintreten könnte (Feihl und Perret, 1994; Patterson und Kirk, 1983). Ein solcher „steal effect“ nach hyperkapnischer Perfusionssteigerung wurde in analoger Weise auch im Gehirn beschrieben (Loftus et al., 1989; Wade und Hachinsky, 1987). Dagegen konnten Arellano et al. (1999) in einem Versuchsaufbau an Schweinen mit einer chronischen arteriellen 1-Gefäß Verengung das Phänomen des „coronary steal“ mit folgender Ischämie unter akuter Hyperkapnie bis zu PaCO_2 -Werten von 120 mmHg nicht nachweisen. Dies könnte darin begründet sein, dass die von der Hyperkapnie, ähnlich wie beim Nitrat, ausgelöste Vasodilatation vorrangig an den extramuralen Koronararterien ansetzt anstatt an den Arteriolen. Dies könnte zu einer Verbesserung der Randdurchblutung ischämischer Gebiete durch Steigerung des Perfusionsdrucks in Kollateralen führen.

Die Messungen von Okazaki und Hashimoto (1992) scheinen die Ergebnisse von Arellano zu bestätigen. In Versuchen an Hunden fanden sie mittels Nadelelektroden, die im epi- und endokardnahen Myokard platziert wurden, heraus, dass in einem Myokardbereich hinter einer akuten Stenose der Arteria anterior descendens (LAD) der regionale myokardiale PaO_2 unter Hyperkapnie unverändert blieb. Obwohl der regionale myokardiale Blutfluss nicht direkt gemessen wurde, interpretierten die Autoren diese Ergebnisse dahingehend, dass ein klinisch relevanter „coronary steal effect“ durch hyperkapnische Azidose nicht zu erwarten sei.

Einschränkend zu diesen Ergebnissen ist jedoch anzumerken, dass es sich bei beiden vorgenannten Modellen um 1-Gefäßverengungen handelte. Die Ergebnisse sind daher nicht auf die Verhältnisse bei koronarer Mehrgefäßerkrankung zu übertragen, die bei Patienten in der Klinik ein relevantes Problem darstellt.

4 Auswirkungen auf den Metabolismus

4.1 Einfluss der hyperkapnischen Azidose auf die Nebennierenperfusion

Unsere Ergebnisse zeigten einen deutlichen Anstieg der Nebennierenperfusion im Rahmen der hyperkapnischen Phase. Wir werteten dies, basierend auf den Studien von Brofmann et al. (1990), als einen Effekt, der im Zusammenhang mit einer Aktivierung des sympathischen Nervensystems und der dadurch vermittelten erhöhten sekretorischen Aktivität der Nebennieren zu sehen ist. Eine direkte Bestimmung der Aktivität durch Messung des Adrenalin- und Noradrenalinpiegels wurde von uns jedoch nicht durchgeführt. Brofman et al. (1990) zeigten, dass eine akute azidotische Hyperkapnie bei Schweinen einen Anstieg des Noradrenalinplasmaspiegels bewirkte. Bei schrittweiser Erhöhung des PaCO_2 von 40 mmHg auf 80 mmHg ($\text{pH } 7,17 \pm 0,01$) stieg die Noradrenalinkonzentration von 189 ± 34 pg/ml auf 483 ± 80 pg/ml. Gleichzeitig stieg die Plasmakonzentration des Adrenalins von 30 ± 15 pg/ml auf 125 ± 66 pg/ml.

Scheinbar wird dabei die Katecholaminausschüttung vorrangig von der begleitenden respiratorischen Azidose und nicht von der Hyperkapnie per se beeinflusst. Eine Pufferung der extrazellulären Azidose durch Infusion von HCO_3^- (PaCO_2 80 mmHg, $\text{pH } 7,37 \pm 0,01$) führte zu einer Normalisierung der Plasmakonzentration von Noradrenalin (Brofman et al., 1990).

4.2 Auswirkungen auf das Sauerstoffangebot und die Sauerstofftransportkapazität

Wie von Hickling und Joyce (1995) beschrieben, bewirkt ein PaCO_2 -Anstieg eine Rechtsverschiebung der Sauerstoffdissoziationskurve des Hämoglobins, ausgedrückt durch eine Erhöhung des sogenannten P_{50} . Dies wird zum einen durch den Abfall des pH-Werts, zum anderen durch die Bildung einer Carbamino-Bindung des CO_2 mit dem N-Ende der Aminosäureseitenketten des Hämoglobins verursacht. Letztlich wird dadurch die Bereitschaft zur Freisetzung des Sauerstoffs vom Hämoglobin an die Gewebe erleichtert. Gleichzeitig wird durch die herabgesetzte Affinität des Sauerstoffs

an Hämoglobin die Sauerstoffaufnahme in den Alveolarkapillaren erschwert. Wenn der PaO_2 noch im Normalbereich ist, mag dies von untergeordneter Bedeutung sein, jedoch kann eine ausgeprägte Hyperkapnie im Rahmen einer Lungenerkrankung und Hypoxämie einen dramatischen zusätzlichen Abfall der Sauerstoffsättigung verursachen (Feihl und Perret, 1994). Bei uneingeschränkter kardialer Funktion kann die Reduktion des arteriellen Sauerstoffgehaltes durch den Anstieg des Herzzeitvolumens kompensiert werden. So beobachteten wir auch in unseren Versuchen während Beatmung mit niedrigem V_T und permissiver Hyperkapnie trotz erheblich reduzierter arterieller Sauerstoffsättigung einen Anstieg des Sauerstoffangebots und somit eine Steigerung des Sauerstofftransportes an das Gewebe. Gleichzeitig registrierten wir einen unveränderten Sauerstoffverbrauch und daraus resultierend einen Anstieg der SvO_2 und eine reduzierte Sauerstoffextraktionsrate, sowie eine unveränderte Laktatkonzentration. Zusammenfassend deuten diese Ergebnisse darauf hin, dass es während der Beatmung mit niedrigen V_T trotz einer eingeschränkten arteriellen Sauerstoffsättigung nicht zu einer Gewebhypoxie kam. Vielmehr bestanden unter den Bedingungen der permissiven Hyperkapnie noch deutliche Extraktionsreserven im Hinblick auf eine weitere Sauerstoffausschöpfung im Bereich der zu versorgenden Gewebe. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit anderen Untersuchungen an Tieren (Blake und Banchero, 1985; Poyart und Nahas, 1966) und beim Menschen (Boekstegers und Weiss, 1990; Chioleri et al., 1991; McLellan, 1991). Ob jedoch Patienten mit ARDS und ausgeprägter Gewebhypoxie mit bereits bestehender anaerober Energiegewinnung, indiziert durch einen erhöhten Laktatgehalt, von einer Steigerung des Sauerstoffangebots durch permissive Hyperkapnie profitieren können, kann aus den Ergebnissen nicht abgeleitet werden. Limitierend dürfte in diesen Fällen die letztlich begrenzte Kompensationsfähigkeit des Herzens sein.

Bei Patienten mit ARDS existiert eine lineare positive Beziehung zwischen dem HZV und der venösen Beimischung (Q_{va}/Q_T), also dem Ausmaß der pulmonalen Shuntperfusion (Lemaire et al., 1985; Lewandowski, 1996). Diese Relation scheint auch bei hyperkapnischen Patienten mit ARDS zu gelten. Thorens et al. (1996) zeigten, dass eine akute permissive Hyperkapnie zu einem mittleren Anstieg der Q_{va}/Q_T um 6 %, kombiniert mit einem mittleren Anstieg des Herzindex um 0,7 l/min führen kann. Bei 4

von 11 untersuchten Patienten stieg die Q_{va}/Q_T annähernd um 15 % ohne besonderen Anstieg des Herzindex bei drei der betroffenen Patienten. Daher muss in der Klinik anhand eines erweiterten hämodynamischen Monitorings im Einzelfall entschieden werden, ob bei permissiver Hyperkapnie das Sauerstoffangebot durch Steigerung des HZV überwiegt oder das Sauerstoffangebot durch eine vorwiegende Steigerung der pulmonalen Shuntperfusion bei nicht adäquater Steigerung des HZV eher abfällt (Chiolero et al.; 1991).

5 Auswirkungen auf die Milzperfusion

Aus Versuchen an unterschiedlichen Tierspezies ist bekannt, dass Hyperkapnie zu einer Erhöhung der Hämoglobinkonzentration im Blut führt. So konnten Ramirez et al. (2000) an narkotisierten Hunden zeigen, dass die Hämoglobin-Konzentration und der Sauerstoffgehalt während einer Hyperkapnie stetig anstiegen und nach 8 bis 10 Stunden ein signifikant höheres Niveau erreichten, welches sogar bis 2 Stunden nach Beendigung der Hyperkapnie anhielt. Ein Anstieg des Hb-Gehaltes als Reaktion auf die Hyperkapnie wurde auch in unserem Versuch an Schweinen beobachtet und trug zur Zunahme der Sauerstofftransportkapazität bei. Torbati et al. (1998) konnten dies ebenfalls bei ihren Versuchen mit beatmeten Hunden zeigen. Sie demonstrierten, dass bei schrittweiser Steigerung des Kohlendioxidpartialdrucks in der Inspirationsluft auf 30, 45, 60 und 75 mmHg die Hb-Konzentration entsprechend um 6 %, 7 %, 11 % und 14 % anstieg. Diese Wirkung könnte auf mehreren Mechanismen beruhen. Es ist bekannt, dass Hunde ein ausgeprägtes Blutreservoir in der Milz haben. So führt bei Hunden eine Autotransfusion von Blut aus der Milz und den intestinalen Venen im Rahmen der sympathischen Aktivierung zu einem deutlichen Hb-Anstieg (Bradley et al., 1953; Kramer und Luft, 1950). Auch bei hyperkapnischen Fischen verzeichneten Perry und Kinkead (1989) eine Zunahme der arteriellen Sauerstofftransportkapazität durch einen Anstieg der Hb-Konzentration als Reaktion auf eine sympathische Stimulation. Die Fähigkeit von Forellen, ihr Hämoglobin im Blut anzuheben nahm ab, wenn die Fische mit dem α -Adrenorezeptor-Antagonisten Phentolamin vorbehandelt wurden. Epinephrin bewirkte bei normokapnischen Fischen dagegen ebenfalls einen Anstieg des

Hämoglobin-Gehaltes im Blut mit gleichzeitiger Abnahme des Nassgewichtes der Milz und der Hämoglobin-Menge in der Milz. Bei splenektomierten Fischen wurde dagegen kein Anstieg der Hämoglobin-Konzentration im Blut beobachtet.

Auch bei Ratten, Kaninchen und Schweinen, die prinzipiell keine großen Blutmengen in der Milz speichern können, ist ein Anstieg des Hb-Gehaltes als Reaktion auf eine Hyperkapnie zu beobachten (Hon et al., 2000; Torbati et al., 1999; Wetterberg et al., 1993).

Bei diesen Tierarten könnte die Hämoglobinsteigerung durch folgende Mechanismen entstehen:

- Vasokonstriktion des intestinal-venösen Gefäßsystems
- Gesteigerte Erythropoese mit Freisetzung von frühreifen roten Blutkörperchen aus dem Knochenmark
- Erhöhung der Kapillarpermeabilität mit nachfolgender Hämokonzentration aufgrund des Verlustes von Plasmavolumen ins Interstitium

Insgesamt scheinen bezüglich der Milzperfusion und Nutzung der Milz als Hämoglobinreservoir also signifikante Speziesunterschiede zu existieren, zum Beispiel in der speziesabhängigen Empfindlichkeit der Kapillaren auf die sympathische Aktivierung oder in der Verteilung des Blutvolumens in der Milz (Mathieu-Costello et al., 1995; Torbati et al., 1998).

Dass auch beim Menschen akute Veränderungen des Hämoglobingehaltes des Blutes möglich sind, zeigen verschiedene Studien an Apnoe-Tauchern, bei denen als Ursache für den Anstieg des Hämoglobingehaltes und des Hämatokrits eine Kontraktion der Milz gezeigt werden konnte (Bakovic et al., 2005; Espersen et al., 2002). Ramlo und Brown (1959) untersuchten diesen Mechanismus bei einseitig und beidseitig adrenaletomierten Hunden, sowie bei Hunden mit normal innervierter oder denervierter Milz unter Inhalation von 30 % CO₂. Ihre Ergebnisse ließen vermuten, dass die Kontraktionen der glatten Muskulatur in der Milz sowohl durch die Freisetzung von Nebennierenhormonen als auch durch die direkte nervale Stimulation der Milz vermittelt wird. Dabei war die nervale Reaktion auf die Hyperkapnie schneller als die Hormonelle.

Aber Kontraktionen traten auch bei vollständig denervierten Hunden auf. Nur unter Ausschaltung beider Faktoren wurden keine Kontraktionen der Milz auf Inhalation von 30 % CO₂ mehr beobachtet.

Tranquilli et al. (1983) beobachteten an mit Ketamin narkotisierten Schweinen, die bis zur Hypokapnie beatmet wurden, einen unveränderten prozentualen Anteil der Milzdurchblutung am HZV im Vergleich zur wachen normokapnischen Kontrollgruppe. In deren Versuchen kam es in der hypokapnischen Gruppe gegenüber der normokapnischen Kontrollgruppe zu einer Abnahme des HZV um bis zu 68 %. Dadurch kam es folglich- bei prozentual gleichgebliebener Blutverteilung am HZV- zu einer Abnahme der absoluten Durchblutung der Milz mit $2 \pm 0,4$ ml/g/min (Hypokapnie) gegenüber $3,6 \pm 0,6$ ml/g/min (Normokapnie). Unsere absoluten Durchblutungsdaten der Milz lagen mit $2,92 \pm 0,89$ ml/g/min (Hyperkapnie) bzw. $2,33 \pm 0,57$ ml/g/min (Normokapnie) in einer ähnlichen Größenordnung wie die von Tranquilli et al. (1983) gemessenen. In unserer Untersuchung blieb die Durchblutung der Milz dagegen konstant, obwohl es zu einem signifikanten Anstieg des Herzzeitvolumens während der Hyperkapniephase kam. Der prozentuale Anteil der Milzperfusion am Herzzeitvolumen war somit während der Hyperkapnie gemindert. Ob die Hyperkapnie eine Ausschüttung von Erythrozyten aus der Milz bewirkte und es dadurch zum Hb-Anstieg kam (Brooksby und Donald, 1972; Greenway et al., 1968; Greenway und Stark, 1968), lässt sich aber aus unseren Ergebnissen nicht ableiten, da eine Bestimmung des Organgewichts oder des Organvolumens zum Zeitpunkt der verschiedenen Beatmungsmodi in unserer Untersuchung nicht möglich war.

V Zusammenfassung

In der vorliegenden Untersuchung wurden die Auswirkungen einer akuten permissiven Hyperkapnie im Rahmen einer lungenprotektiven Beatmung mit niedrigem V_T auf die systemische Hämodynamik und die Organperfusion, hier im speziellen auf den myokardialen Blutfluss, bei 13 beatmeten Schweinen mit akutem Lungenversagen untersucht.

Zur Induktion des akuten Lungenversagens wurde Ölsäure verwendet, welches nach intravenöser Injektion zu einem stabilen, mit dem in der Klinik vergleichbaren akuten Lungenversagen nach der Definition der „American-European-Concensus-Conference on ARDS“ führte. Drei Schweine starben während der Präparationsphase bzw. während der Induktion des Lungenversagens, sodass letztlich die Daten von insgesamt 10 Schweinen in dieser Studie ausgewertet werden konnten. Die systemischen hämodynamischen Parameter wurden mittels transpulmonaler Doppelindikatortechnik gemessen, die regionale Organperfusion wurde mittels Farbmikrosphären bestimmt.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass eine akute hyperkapnische Azidose während lungenprotektiver Beatmung zu einem hyperdynamen Zustand mit Anstieg der Herzfrequenz, des Herzzeitvolumens, des mittleren arteriellen Druckes und daraus resultierend der links- und rechtsventrikulären Arbeit führt. Daneben konnten wir demonstrieren, dass der myokardiale Blutfluss ansteigt, sowohl im Bereich des epikardnahen wie des endokardnahen Myokards. Eine verbesserte Durchblutung steht dem zu Folge einer erhöhten Herzarbeit pro Zeiteinheit gegenüber. Zeichen eines gesteigerten systemischen Sauerstoffverbrauchs oder gar der Induktion eines anaeroben Stoffwechsels stellten wir jedoch nicht fest. Als Zeichen der sympathischen Aktivität stieg die Durchblutung der Nebennieren um ein vierfaches signifikant an. Durch den Anstieg des systemischen Blutflusses und der Hämoglobinkonzentration während der Hyperkapnie wurde der Sauerstofftransport signifikant gesteigert.

Hyperkapnie wird heute bei der Behandlung des kritisch kranken Patienten mit akutem Lungenversagen durch die Anwendung von lungenprotektiver Beatmung mit niedrigen V_T regelmäßig beobachtet und toleriert. Unsere tierexperimentellen Daten zeigen, dass

es infolge der akuten Hyperkapnie zu systemischen und regionalen Kreislaufveränderungen kommt. Dabei ist jedoch zu beachten, dass sich unsere Beobachtungen auf die Auswirkungen einer akuten permissiven Hyperkapnie beschränken. Die von uns verzeichneten Effekte könnten sich nach vollständiger Adaption mit Ausgleich der intra- und extrazellulären Azidose bei länger andauernder permissiver Hyperkapnie verändern.

Von besonderem Interesse für Individuen mit relevanter Koronarsklerose scheint unsere Beobachtung einer relativen Umverteilung der Durchblutung von endokardnahen Myokard- hin zu epikardnahen Myokardanteilen. Ob diese relative Umverteilung des intramyokardialen Blutflusses in der Klinik, z.B. bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung und eingeschränkter koronarer Reserve negative Auswirkungen hat, sollte Gegenstand weiterer Untersuchungen sein.

VI Literaturverzeichnis

Aívar IuP, Orlov RS. Effect of pH, pCO₂, and pO₂ on renal artery contractility and reactivity. *Fiziol Zh SSSR Im I M Sechenova*. 1981; 67: 904-910

Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GP, Lorenzi-Filho G, Kairalla RA, Deheinzelin D, Munoz C, Oliveira R, Takagaki TY, Carvalho CR. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 1998; 338: 347-354

Anderson R, Holiday R, Driedger A. Documentation of pulmonary permeability in the adult respiratory distress syndrome accompanying human sepsis. *Am Rev Respir Dis* 1979; 119: 869-877

ARDS network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med*. 2000; 342: 1301-1308

Arellano R, Jiang MT, O'Brien W, Hossain I, Boylen P, Demajo W, Cheng DC. Acute graded hypercapnia increases collateral coronary blood flow in a swine model of chronic coronary artery obstruction. *Crit Care Med*. 1999; 27: 2729-2734

Artigas A, Bernard GR, Carlet J, Dreyfuss D, Gattinoni L, Hudson L, Lamy M, Marini JJ, Matthay MA, Pinsky MR, Spragg R, Suter PM. The American-European Consensus Conference on ARDS, part 2. Ventilatory, pharmacologic, supportive therapy, study design strategies and issues related to recovery and remodeling. *Intensive Care Med* 1998

Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet*. 1967; 2: 319-323

Bache RJ, Cobb FR. Effect of maximal coronary vasodilation on transmural myocardial perfusion during tachycardia in the awake dog. *Circ Res*. 1977; 41: 648-653

Bache RJ, Vrobel TR, Arentzen CE, Ring WS. Effect of maximal coronary vasodilation on transmural myocardial perfusion during tachycardia in dogs with left ventricular hypertrophy. *Circ Res.* 1981; 49: 742-50

Baer RW, Payne BD, Verrier ED, Vlahakes GJ, Molodowitch D, Uhlig PN, Hoffman JI. Increased number of myocardial blood flow measurements with radionuclide-labeled microspheres. *Am J Physiol.* 1984; 246: H418-434

Baković D, Eterović D, Saratlija-Novaković Z, Palada I, Valic Z, Bilopavlović N, Dujic Z. Effect of human splenic contraction on variation in circulating blood cell counts. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2005; 32: 944-951

Baudouin SV, Evans TW. Action of carbon dioxide on hypoxic pulmonary vasoconstriction in the rat lung: evidence against specific endothelium-derived relaxing factor-mediated vasodilation. *Crit Care Med.* 1993; 21: 740-746

Baydur A, Behrakis PK, Zin WA, Jaeger M. A simple method for assessing the validity of the esophageal balloon technique. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126: 788-791

Baydur A, Cha EJ. Validation of esophageal balloon technique at different lung volumes and postures. *J Appl Physiol* 1987; 62: 315-321

Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, Lamy M, LeGall JR, Morris A, Spragg R. Report of the American-European Consensus conference on acute respiratory distress syndrome: definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. Consensus Committee. *J Crit Care.* 1994; 9: 72-81

Bersentes TJ, Simmons DH. Effects of acute acidosis on renal hemodynamics. *Am J Physiol.* 1967; 212: 633-40

Bennemann U. Experimentelle Untersuchungen zur Mikrozirkulation isoliert perfundierter Rattenherzen unter Einfluß bakterieller Endotoxine. Inaugural-Dissertation. Gießen. 2002; 28-36

Blake CI, Banchero N. Ventilation and oxygen consumption in the guinea pig. *Respir Physiol.* 1985; 61: 347-355

Boekstegers P, Weiss M. Tissue oxygen partial pressure distribution within the human skeletal muscle during hypercapnia. *Adv Exp Med Biol.* 1990; 277: 525-531

Bone RC. Treatment of adult respiratory distress syndrome with diuretics, dialysis, and positive end-expiratory pressure. *Crit Care Med* 1978; 6: 136-139

Bradley SE, Marks PA, Reynell PC, Meltzer J. The circulating splanchnic blood volume in dog and man. *Trans Assoc Am Physicians.* 1953; 66: 294-302

Brimioulle S, Lejeune P, Vachier JL, Leeman M, Melot C, Naeije R. Effects of acidosis and alkalosis on hypoxic pulmonary vasoconstriction in dogs. *Am J Physiol.* 1990; 258: H347-353

Brochard L, Roudot-Thoraval F, Roupie E, Delclaux C, Chastre J, Fernandez-Mondejar E, Clementi E, Mancebo J, Factor P, Matamis D, Ranieri M, Blanch L, Rodi G, Mentec H, Dreyfuss D, Ferrer M, Brun-Buisson C, Tobin M, Lemaire F. Tidal volume reduction for prevention of ventilator-induced lung injury in acute respiratory distress syndrome. The Multicenter Trial Group on Tidal Volume reduction in ARDS. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 158: 1831-1838

Brofman JD, Leff AR, Munoz NM, Kirchhoff C, White SR. Sympathetic secretory response to hypercapnic acidosis in swine. *J Appl Physiol.* 1990; 69: 710-717

Brooksby GA, Donald DE. Release of blood from the splanchnic circulation in dogs. *Circ Res.* 1972; 31: 105-118

Brower RG, Shanholtz CB, Fessler HE, Shade DM, White P Jr, Wiener CM, Teeter JG, Dodd-o JM, Almog Y, Piantadosi S. Prospective, randomized, controlled clinical trial comparing traditional versus reduced tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome patients. *Crit Care Med.* 1999; 27: 1492-1498

Brunner JX, Wolff G. Pulmonary function indices in critical care patients. Springer-Verlag: Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo. 1988

Buckberg GD, Luck JC, Payne DB, Hoffman JI, Archie JP, Fixler DE. Some sources of error in measuring regional blood flow with radioactive microspheres. *J Appl Physiol.* 1971; 31: 598-604

Capellier G, Toth IL, Walker P, Marshall I, Winton T, Demajo W. Hemodynamic effects of permissive hypercapnia. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: A527

Case RB, Greenberg H, Moskowitz R. Alterations in coronary sinus pO₂ and O₂ saturation resulting from pCO₂ changes. *Cardiovasc Res.* 1975; 9: 167-177

Chiolero R, Flatt JP, Revelly JP, Jequier E. Effects of catecholamine on oxygen consumption and oxygen delivery in critically ill patients. *Chest* 1991; 100: 1676-1684

Cingolani HE, Koretsune Y, Marban E. Recovery of contractility and pHi during respiratory acidosis in ferret hearts: role of Na(+)-H⁺ exchange. *Am J Physiol.* 1990; 259: H843-848

Daugherty RM Jr, Scott JB, Dabney JM, Haddy FJ. Local effects of O₂ and CO₂ on limb, renal, and coronary vascular resistances. *Am J Physiol.* 1967; 213: 1102-1110

Daugherty RM Jr, Scott JB, Haddy FJ. Effects of generalized hypoxemia and hypercapnia on forelimb vascular resistance. *Am J Physiol.* 1967; 213: 1111-1114

Dreyfuss D, Basset G, Soler P, Saumon G. Intermittent positive-pressure hyperventilation with high inflation pressures produces pulmonary microvascular injury in rats. *Am Rev Respir Dis.* 1985; 132: 880-884

Dreyfuss D, Saumon G. Ventilator-induced lung injury: lessons from experimental studies. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 157: 294-323

Eliades D, Weiss HR. Effect of hypercapnia on coronary circulation. *Cardiovasc Res.* 1986; 20: 127-133

Espersen K, Frandsen H, Lorentzen T, Kanstrup IL, Christensen NJ. The human spleen as an erythrocyte reservoir in diving-related interventions. *J Appl Physiol.* 2002; 92: 2071-2079

Euler US, Liljestrand G. Observations on the pulmonary arterial blood pressure in the cat. *Acta Physiol Scand* 1946; 12: 301-320

Falke KJ, Pontoppidan H, Kumar A, Leith DE, Geffin B, Laver MB. Ventilation with end-expiratory pressure in acute lung disease. *J Clin Invest* 1972; 51: 2315-2323

Fan FC, Schuessler GB, Chen RY, Chien S. Determinations of blood flow and shunting of 9- and 15-micrometer spheres in regional beds. *Am J Physiol.* 1979; 237: H25-33

Feihl F, Perret C. Permissive hypercapnia. How permissive should we be? *Am J Respir Crit Care Med.* 1994; 150: 1722-1737

Fishman AP. Hypoxia on the pulmonary circulation. How and where it acts. *Circ Res* 1976; 38: 221-231

Fleisch A, Sibul I, Ponomarev V. Kohlensäure und Sauerstoffmangel als auslösende Reize. *Arch. Ges. Physiol.* 1932; 230: 814-834

Gaddis ML, MacAnespie CL, Rothe CF. Vascular capacitance responses to hypercapnia of the vascularly isolated head. *Am J Physiol.* 1986; 251:H 164-170

Gattinoni L, Pesenti A, Bombino M, Baglioni S, Rivolta M, Rossi F, Rossi G, Fumagalli R, Marcolin R, Mascheroni D, et al. Relationships between lung computed tomographic density, gas exchange, and PEEP in acute respiratory failure. *Anesthesiology* 1988; 69: 824-832

Gödje O, Peyerl M, Seebauer T, Dewald O, Reichart B. Reproducibility of double indicator dilution measurements of intrathoracic blood volume compartments, extravascular lung water, and liver function. *Chest.* 1998; 113: 1070-1077

Gödje O, Hoeke K, Lichtwarck-Aschoff M, Faltchauser A, Lamm P, Reichart B. Continuous cardiac output by femoral arterial thermodilution calibrated pulse contour analysis: comparison with pulmonary arterial thermodilution. *Crit Care Med.* 1999; 27: 2407-2412

Greenway CV, Lawson AE, Stark RD. Vascular responses of the spleen to nerve stimulation during normal and reduced blood flow. *J Physiol.* 1968; 194: 421-33

Greenway CV, Stark RD. Vascular responses of the spleen to sympathetic nerve stimulation in the anaesthetized cat. *J Physiol.* 1968 Jan; 194: 1-2

Gregory TJ, Longmore WJ, Moxley MA, Whitsett JA, Reed CR, Fowler AA, et al. Surfactant chemical composition and biophysical activity in acute respiratory distress syndrome. *J Clin Invest.* 1991; 88: 1976-1981

Gurevicius J, Salem MR, Metwally AA, Silver JM, Crystal GJ. Contribution of nitric oxide to coronary vasodilation during hypercapnic acidosis. *Am J Physiol.* 1995; 268: H39-47

Hannon JP, Bossone CA, Wade CE. Normal physiological values for conscious pigs used in biomedical research. *Lab Anim Sci.* 1990; 40: 293-298

Hata K, Goto Y, Kawaguchi O, Takasago T, Saeki A, Nishioka T, Suga H. Hypercapnic acidosis increases oxygen cost of contractility in the dog left ventricle. *Am J Physiol.* 1994; 266: H730-740

Hedley-Whyte J, Pontoppidan H, Morris MJ. The response of patients with respiratory failure and cardiopulmonary disease to different levels of constant volume ventilation. *J Clin Invest.* 1966; 45: 1543-1554

Heymann MA, Payne BD, Hoffman JI, Rudolph AM. Blood flow measurements with radionuclide-labeled particles. *Prog Cardiovasc Dis.* 1977; 20: 55-79

Hickling KG, Joyce C. Permissive hypercapnia in ARDS and its effect on tissue oxygenation. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl.* 1995; 107: 201-208

Hoeft A. Transpulmonary indicator dilution: an alternative approach for hemodynamic monitoring. In J.L. Vincent, editor *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*, first ed. Springer, Berlin, Heidelberg, New York. 1995; 593-605

Hon EK, Hultquist KA, Loescher T, Raszynski A, Torbati D, Tabares C, Wolfsdorf J. Intratracheal pulmonary ventilation in a rabbit lung injury model: continuous airway pressure monitoring and gas exchange efficacy. *Crit Care Med.* 2000; 28: 2480-2485

Ishizaka H, Kuo L. Acidosis-induced coronary arteriolar dilation is mediated by ATP-sensitive potassium channels in vascular smooth muscle. *Circ Res.* 1996; 78: 50-57

Kolobow T, Moretti MP, Fumagalli R, Mascheroni D, Prato P, Chen V, Joris M. Severe impairment in lung function induced by high peak airway pressure during mechanical ventilation. An experimental study. *Am Rev Respir Dis.* 1987; 135: 312-315

Kopp R, Kuhlen R, Max M, Rossaint R. Evidence-based medicine in the therapy of the acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med.* 2002; 28: 244-255

Kowallik P, Schulz R, Guth BD, Schade A, Paffhausen W, Gross R, Heusch G. Measurement of regional myocardial blood flow with multiple colored microspheres. *Circulation* 1991; 83: 974-982

Kramer K, Luft UC. Mobilization of red cells and oxygen from the spleen in severe hypoxia. *Am J Physiol.* 1951; 165: 215-228

Kumar A, Falke KJ, Geffin B, Aldredge CF, Laver MB, Lowenstein E, Pontoppidan H. Continuous positive-pressure ventilation in acute respiratory failure. *N Engl J Med.* 1970; 283: 1430-1436

Laffey JG, Engelberts D, Kavanagh BP. Buffering hypercapnic acidosis worsens acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 161: 141-146

Laffey JG, Honan D, Hopkins N, Hyvelin JM, Boylan JF, McLoughlin P. Hypercapnic acidosis attenuates endotoxin-induced acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004; 169: 46-56

Lemaire F, Harf A, Teisseire BP. Oxygen across the acutely injured lung. In: Zapol WM, Falke KJ (eds) *Acute respiratory failure*, vol 24. Dekker, New York, Basel. 1985; 521-553

Levine BA, Sirinek KR, Gaskill HV 3rd. The radiolabeled microsphere technique in gut blood flow measurement- current practice. *J Surg Res.* 1984; 37: 241-255

Lewandowski K. Permissive hypercapnia in ARDS: just do it? *Intensive Care Med.* 1996; 22: 179-181

Lichtwarck-Aschof M, Guttman J. Behavior of the respiratory system under dynamic conditions. *Pediatr Res.* 2003; 53: 533-534

Loftus CM, Silvidi JA, Bernstein DD, Kosier T. Effects of hypercapnia on cerebral blood flow following prophylactic and delayed experimental superficial temporal artery-middle cerebral artery bypass. *Surg Neurol.* 1989; 31: 183-189

Magder S, Erian R, Roussos C. Respiratory muscle blood flow in oleic acid-induced pulmonary edema. *J Appl Physiol.* 1986; 60: 1849-1856

Marini JJ. Evolving concepts in the ventilatory management of acute respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med.* 1996; 17: 555-575

Matalon S, Nesarajah MS, Krasney JA, Farhi LE. Effects of acute hypercapnia on the central and peripheral circulation of conscious sheep. *J Appl Physiol.* 1983; 54: 803-808

Mathieu-Costello O, Willford DC, Fu Z, Garden RM, West JB. Pulmonary capillaries are more resistant to stress failure in dogs than in rabbits. *J Appl Physiol.* 1995; 79: 908-917

McFalls EO, Duncker DJ, Sassen LM, Gho BC, Verdouw PD. Effect of antiischemic therapy on coronary flow reserve and the pressure-maximal coronary flow relationship in anesthetized swine. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1991; 18: 827-836

McIntyre RC Jr, Haenel JB, Moore FA, Read RR, Burch JM, Moore EE. Cardiopulmonary effects of permissive hypercapnia in the management of adult respiratory distress syndrome. *J Trauma.* 1994; 37: 433-438

McLellan TM. The influence of a respiratory acidosis on the exercise blood lactate response. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 1991; 63: 6-11

Molnar J, Overbeck H, Haddy F. Local effects of oxygen and carbon dioxide upon dog forelimb vascular resistance. Proc. Intern. Union Physiol. Sci. Intern. Congr. 22nd. Leiden. 1962; 2: 175

Moore TM, Khimenko PL, Taylor AE. Restoration of normal pH triggers ischemia-reperfusion injury in lung by Na⁺/H⁺ exchange activation. Am J Physiol. 1995; 269: H1501-505

Nunn JF. Applied respiratory physiology. Chap 27: The effects of changes in carbon dioxide tension. 3rd ed. London: Butterworth. 1987; 460-470.

Ofjord ES, Clausen G, Aukland K. Skimming of microspheres in vitro: implications for measurement of intrarenal blood flow. Am J Physiol. 1981; 241: H342-347

Ofjord ES, Clausen G. Intrarenal flow of microspheres and red blood cells: skimming in slit and tube models. Am J Physiol. 1983; 245: H429-436

Ofjord ES, Clausen G. Relative flow of blood cells, platelets, and microspheres in outer and inner renal cortex. Am J Physiol. 1986; 251: H242-246

Okazaki K, Hashimoto K. Effect of carbon dioxide (hypocapnia and hypercapnia) on regional myocardial tissue oxygen tension in dogs with coronary stenosis. Masui. 1992; 41: 221-224

Orchard CH, Kentish JC. Effects of changes of pH on the contractile function of cardiac muscle. Am J Physiol. 1990; 258: C967-981

Parker JC, Hernandez LA, Peevy KJ. Mechanisms of ventilator-induced lung injury. Crit Care Med. 1993; 21: 131-143

Patterson RE, Kirk ES. Coronary steal mechanisms in dogs with one-vessel occlusion and other arteries normal Circulation. 1983; 67: 1009-1015

Perry SF, Kinkead R. The role of catecholamines in regulating arterial oxygen content during acute hypercapnic acidosis in rainbow trout (*Salmo gairdneri*). Respir Physiol. 1989; 77: 365-377

Petros AJ, Lamond CT, Bennett D. The Bicore pulmonary monitor. A device to assess the work of breathing while weaning from mechanical ventilation. *Anaesthesia*. 1993; 48: 985-988

Pistolesi M, Miniati M, Milne EN, Giuntini C. The chest roentgenogram in pulmonary edema. *Clin Chest Med*. 1985; 6: 315-344

Pontoppidan H, Hedley-Whyte J, Bendizen HH, Laver MB, Radford EP Jr. Ventilation And Oxygen Requirements During Prolonged Artificial Ventilation In Patients With Respiratory Failure. *N Engl J Med*. 1965; 273: 401-409

Poyart C, Nahas GG. Inhibition of catecholamine-induced calorigenesis and lipolysis by hypercapnic acidosis. *Am J Physiol*. 1966; 211: 161-168

Puybasset L, Stewart T, Rouby JJ, Cluzel P, Mourgeon E, Belin MF, Arthaud M, Landault C, Viars P. Inhaled nitric oxide reverses the increase in pulmonary vascular resistance induced by permissive hypercapnia in patients with acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology*. 1994; 80: 1254-1267

Ramirez J, Totapally BR, Hon E, Torbati D, Mangino MJ, Hultquist KA, Wolfsdorf J. Oxygen-carrying capacity during 10 hours of hypercapnia in ventilated dogs. *Crit Care Med*. 2000; 28: 1918-1923

Ramlo JH et Brown EB Jr. Mechanism of splenic contraction produced by severe hypercapnia. *Am J Physiol*. 1959; 197: 1079-1082

Ranieri VM, Mascia L, Fiore T, Bruno F, Brienza A, Giuliani R. Cardiorespiratory effects of positive end-expiratory pressure during progressive tidal volume reduction (permissive hypercapnia) in patients with acuterespiratory distress syndrome. *Anesthesiology*. 1995; 83: 710-20

Ranieri VM, Suter PM, Tortorella C, De Tullio R, Dayer JM, Brienza A, Bruno F, Slutsky AS. Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*. 1999; 282: 54-61

Rose CE Jr, Anderson RJ, Carey RM. Antidiuresis and vasopressin release with hypoxemia and hypercapnia in conscious dogs. *Am J Physiol.* 1984; 247: R127-134

Rosenthal C, Caronia C, Quinn C, Lugo N, Sagy M. A comparison among animal models of acute lung injury. *Crit Care Med.* 1998; 26: 912-916

Rossaint R, Slama K, Falke KJ. Therapie des akuten Lungenversagens. *Dtsch Med Wochenschr.* 1991; 116: 1635-1639

Rothe CF, Flanagan AD, Maass-Moreno R. Reflex control of vascular capacitance during hypoxia, hypercapnia, or hypoxic hypercapnia. *Can J Physiol Pharmacol.* 1990; 68: 384-391

Rothe CF. Mean circulatory filling pressure: its meaning and measurement. *J Appl Physiol.* 1993; 74: 499-509

Shibata K, Cregg N, Engelberts D, Takeuchi A, Fedorko L, Kavanagh BP. Hypercapnic acidosis may attenuate acute lung injury by inhibition of endogenous xanthine oxidase. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 158: 1578-1584

Siesjö BK. Brain energy metabolism. Chap. 10: carbon dioxide and brain energy metabolism. Chichester: Wiley. 1978; 288-323

Siesjö BK. Quantification of pH regulation in hypercapnia and hypocapnia. *Scand J Clin Lab Invest.* 1971; 28: 113-119

Slutsky AS. Consensus conference on mechanical ventilation at Northbrook, Illinois, USA. Part 2. *Intensive Care Med.* 1994; 20: 150-162

Slutsky AS, Tremblay LN. Multiple system organ failure. Is mechanical ventilation a contributing factor? *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 157: 1721-1725

Steinhart CR, Permutt S, Gurtner GH, Traystman RJ. β -Adrenergic activity and cardiovascular response to severe respiratory acidosis. *Am J Physiol.* 1983; 244: H46-54

Stewart GN. The pulmonary circulation time, the quantity of blood in the lungs and the output of the heart. *Am J Physiol.* 1921; 58: 20-44

Stewart TE, Meade MO, Cook DJ, Granton JT, Hodder RV, Lapinsky SE, Mazer CD, McLean RF, Rogovein TS, Schouten BD, Todd TR, Slutsky AS. Evaluation of a ventilation strategy to prevent barotrauma in patients at high risk for acute respiratory distress syndrome. Pressure- and Volume-Limited Ventilation Strategy Group. *N Engl J Med.* 1998; 338: 355-361

Stüber F, Wrigge H, Schroeder S, Wetegrove S, Zinserling J, Hoeft A, Putensen C. Kinetic and reversibility of mechanical ventilation-associated pulmonary and systemic inflammatory response in patients with acute lung injury. *Intensive Care Med.* 2002; 28: 834-841

Sum-Ping ST, Symreng T, Jebson P, Kamal GD. Stable and reproducible porcine model of acute lung injury induced by oleic acid. *Crit Care Med.* 1991; 19: 405-408

Tang WC, Weil MH, Gazmuri RJ, Bisera J, Rackow EC. Reversible impairment of myocardial contractility due to hypercarbic acidosis in the isolated perfused rat heart. *Crit Care Med.* 1991; 19: 218-224

Thorens JB, Jolliet P, Ritz M, Chevrolet JC. Effects of rapid permissive hypercapnia on hemodynamics, gas exchange, and oxygen transport and consumption during mechanical ventilation for the acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med.* 1996; 22: 182-191

Torbati D, Mangino MJ, Garcia E, Estrada M, Totapally BR, Wolfsdorf J. Acute hypercapnia increases the oxygen-carrying capacity of the blood in ventilated dogs. *Crit Care Med.* 1998; 26: 1863-1867

Tranquilli WJ, Thurmon JC, Benson GJ. Organ blood flow and distribution of cardiac output in hypocapnic ketamine-anesthetized swine. *Am J Vet Res.* 1983; 44: 1578-1582

Tremblay L, Valenza F, Ribeiro SP, Li J, Slutsky AS. Injurious ventilatory strategies increase cytokines and c-fos m-RNA expression in an isolated rat lung model. *J Clin Invest.* 1997; 99: 944-952

Tsuno K, Miura K, Takeya M, Kolobow T, Morioka T. Histopathologic pulmonary changes from mechanical ventilation at high peak airway pressures. *Am Rev Respir Dis.* 1991; 143: 1115-1120

Tuxen DV. Permissive Hypercapnia ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994; 150: 870-874

Viires N, Sillye G, Aubier M, Rassidakis A, Roussos C. Regional blood flow distribution in dog during induced hypotension and low cardiac output. Spontaneous breathing versus artificial ventilation. *J Clin Invest.* 1983; 72: 935-47

Viitanen A, Salmenpera M, Heinonen J. Right ventricular response to hypercarbia after cardiac surgery. *Anesthesiology.* 1990; 73: 393-400

Vincent JL, Akca S, de Mendonca A, Haji-Michael P, Sprung C, Moreno R, Antonelli M, Suter PM. The epidemiology of acute respiratory failure in critically ill patients. *Chest* 2002; 121: 1602-1609

Wade JPH, Hachinsky VC. Cerebral Steal: robbery or maldistribution? In: Wood JH, ed. *Cerebral blood flow. Physiologic and clinical aspects.* New York: McGraw-Hill. 1987; 467-480

Walley KR, Lewis TH, Wood LD. Acute respiratory acidosis decreases left ventricular contractility but increases cardiac output in dogs. *Circ Res.* 1990; 67: 628-635

Wetterberg T, Sjoberg T, Steen S. Effects of buffering in hypercapnia and hypercapnic hypoxemia. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1993; 37: 343-349

Wexels JC, Myhre ES, Mjos OD. Effects of carbon dioxide and pH on myocardial blood-flow and metabolism in the dog. *Clin Physiol.* 1985; 5: 575-588

Wexels JC, Mjos OD. Effects of carbon dioxide and pH on myocardial function in dogs with acute left ventricular failure. Crit Care Med. 1987; 15: 1116-1120

VII Danksagung

Ich möchte als allererstes meinen Eltern danken, „bố“ für sein hingebungsvolles Dasein und „mẹ“ für ihren nicht nachlassenden, stetigen Antrieb.

Hrn. Priv.-Doz. Dr. med. Rudolf „Rudi-Doktorvater“ Hering ohne den es diese Dissertation überhaupt nicht gäbe. Der auch nach Jahren des zähen, schleppenden Fortschrittes immer noch ein offenes Ohr hatte. Deine Lockerheit war ermutigend.

Jan „Leidensgenosse“ Stetter für seine Freundschaft und tatkräftige Unterstützung. Die Versuchstage waren brutaler als die Rockies mit ihren 7 Summits auf unserer Radtour von Jasper nach Vancouver.

Dr. Andreas „der Chirurg“ Viehöfer für sein Geschick beim Sezieren.

Mario Sitzia für seine Erfahrung und Mithilfe bei den Versuchstieren.

Birgit Kohlschein, geb. Stolze und Britta Stetter, geb. Fischer für die unkomplizierte Bereitstellung ihrer fahrbaren Untersätze.

Meiner Schwester Phuc Thi „Kilimanjaro-Gipfelmitstürmerin“ Thai für ihren Glauben und ihre stille Geduld. Am Ende kackt die Ente.

Meinem Bruderherz Vu Nghi „Mr. Word“ Thai für seine bildhaften Anregungen.

Veronika „Adlerauge“ Lindemann für das penible Korrekturlesen. Der Feinschliff, der alles zum Glänzen bringt.