

**Beeinflussung der regionalen zerebralen Perfusion durch den Einsatz einer  
interventionellen Lungenassistenz im experimentellen Lungenschaden**

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

**Katharina Linden  
aus Bonn  
2013**

Angefertigt mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. Hermann Wrigge
2. Gutachter: Prof. Dr. Jens Standop

Tag der Mündlichen Prüfung : 24. September 2013

Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin  
Direktor: Prof. Dr. med. A. Hoeft

## **Meinen Eltern**



## Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>7</b>
<b>1. Einleitung .....</b>	<b>9</b>
1.1 Das Krankheitsbild der akuten Lungenschädigung und des akuten Lungenversagens .....	9
1.2 Pathogenese .....	10
1.3 Prognose und Mortalität des akuten Lungenversagens und Acute Respiratory Distress Syndroms .....	10
1.4 Therapie und Beatmungskonzepte .....	11
1.5 Hyperkapnie .....	12
1.6 Extrakorporale CO <sub>2</sub> -Elimination .....	12
1.7 Fragestellung .....	13
<b>2. Methoden und Material .....</b>	<b>14</b>
2.1 Versuchstiere .....	14
2.2 Anästhesie und Präparation .....	14
2.3 Messung der Beatmungsparameter .....	16
2.4 Messung kardiovaskuläre Parameter .....	17
2.5 Blutgasanalyse .....	18
2.6 Interventionelle Lungenassistentz (iLA), Novalung® .....	19
2.7 Versuchsprotokoll .....	20
2.7.1 Design .....	20
2.7.2 Lungenschaden und Erzeugung einer metabolischen Azidose .....	21
2.7.3 Versuchsablauf .....	21
2.7.4 Beatmung .....	22
2.7.5 Organentnahme .....	23
2.8 Organperfusionsmessung .....	23
2.8.1 Injektion der Mikrosphären .....	23
2.8.2 Blut- und Gewebeverarbeitung .....	24
2.8.3 Wiedergewinnung der Mikrosphären und Photometrie .....	25
2.8.4 Prozesskontrolle .....	26
2.9 Statistik .....	26
<b>3. Ergebnisse .....</b>	<b>28</b>
3.1 Systemische hämodynamische- und respiratorische Parameter .....	28

3.2	Regionale zerebrale Perfusion.....	33
3.3	Mischung und Verteilung der Mikrosphären .....	50
<b>4.</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>52</b>
4.1	Effekte der Anästhesie und Präparation .....	52
4.2	Lungenschaden durch Salzsäureaspiration.....	52
4.3	Die Mikrosphärenmethode .....	53
4.4	CO <sub>2</sub> -Elimination durch die iLA .....	54
4.5	Einfluss der iLA auf Hämodynamik und regionale Perfusion .....	55
4.5.1	Einfluss des arteriovenösen Shunts .....	55
4.5.2	Zerebrale Autoregulation .....	55
4.5.3	Einfluss der Hyperkapnie .....	56
4.6	Klinische Relevanz der Untersuchung .....	58
4.7	Limitationen .....	59
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>61</b>
<b>6.</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>62</b>
<b>7.</b>	<b>Danksagung.....</b>	<b>68</b>

## Abkürzungsverzeichnis

AF	=	Atemfrequenz
ALI	=	Acute Lung Injury
AMV	=	Atemminutenvolumen
ARDS	=	Acute Respiratory Distress Syndrome
$A_{\text{ref}}$	=	Absorption der Referenzblutprobe
$A_{\text{S}}$	=	Absorption der Organprobe
BE	=	base excess
$\text{CaO}_2$	=	arterieller $\text{O}_2$ -Gehalt
$\text{cmH}_2\text{O}$	=	Zentimeter Wassersäule
$\text{DO}_2$	=	Sauerstoffangebot
$\text{EVLW}_{\text{Therm}}$	=	extravaskuläres Lungenwasser ermittelt mit der Thermodilutionsmethode
$\text{F}_1\text{O}_2$	=	inspiratorische Sauerstofffraktion
g	=	Gramm
GEDV	=	globales enddiastolisches Volumen
HF	=	Herzfrequenz
HZV	=	Herzzeitvolumen
HK	=	Hyperkapnie
iLA	=	interventionelle Lungenassistenz
$\text{ITBV}_{\text{Therm}}$	=	intrathorakales Blutvolumen ermittelt mit der Thermodilutionsmethode
ITTV	=	intrathorakales Kälteverteilungsvolumen
K	=	Korrekturkonstante
kg	=	Kilogramm
MAD	=	mittlerer arterieller Druck
mg	=	Milligramm
mmHg	=	Millimeter Quecksilbersäule
MPAP	=	mittlerer pulmonal arterieller Druck
$\text{mTt}_{\text{ThermAorta}}$	=	mittlere Transitzeit der Kälte
NK	=	Normokapnie
$\text{PaCO}_2$	=	arterieller Kohlendioxidpartialdruck
$\text{PaO}_2$	=	arterieller Sauerstoffpartialdruck

PAOD	=	pulmonal arterieller Okklusionsdruck
Paw	=	Atemwegsdruck
P <sub>AW mit</sub>	=	mittlerer Atemwegsdruck
P <sub>AW max</sub>	=	maximaler Atemwegsdruck
PEEP	=	positiver endexpiratorischer Druck
PTV	=	pulmonales Thermovolumen
RBF	=	regionaler Blutfluss
SpO <sub>2</sub>	=	partielle Sauerstoffsättigung
SV	=	Schlagvolumen
SVR	=	systemvaskulärer Widerstand
T <sub>b</sub>	=	Bluttemperatur vor Injektion des Kältebolus
T <sub>i</sub>	=	Temperatur der injizierten Lösung
V <sub>ds</sub>	=	Volumen Totraum
V <sub>i</sub>	=	Injektatvolumen
V <sub>ref</sub>	=	Referenzblutfluss (ml/min)
V <sub>T</sub>	=	Tidalvolumen
W <sub>s</sub>	=	Organprobengewicht
ZVD	=	zentral venöser Druck
µg	=	Mikrogramm
∫-ΔT dt	=	Fläche unter der Thermodilutionskurve



## 1. Einleitung

### 1.1 Das Krankheitsbild der akuten Lungenschädigung und des akuten Lungenversagens

Erstmals beschrieben Ashbaugh et al. das Krankheitsbild der akuten Lungenschädigung (Acute Lung Injury, ALI) und des akuten Lungenversagens (Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS) des Erwachsenen (Ashbaugh et al., 1967). Kennzeichnend ist ein akutes Auftreten mit arterieller Hypoxämie, Dyspnoe und Tachypnoe. Dies ist Folge einer Ödembildung in der primär gesunden Lunge durch eine unspezifische Entzündungsreaktion und Schädigung des Endo- und Epithels der Lunge (Matthay und Zemans, 2010). Atelektasen führen zu einem pulmonalen Rechts-Links-Shunt, so dass die Hypoxämie auch durch Sauerstoffzufuhr nicht entscheidend zu verbessern ist.

Die American European Consensus Conference definierte 1994 ALI/ARDS durch 4 Kriterien:

Akuter Beginn,

bilaterale Infiltrate im Röntgenbild des Thorax,

Ausschluss einer kardialen Genese (pulmonalarterieller Verschlussdruck  $< 18$  mmHg) und

Oxygenierungsstörung

wobei folgende Schweregrade anhand des Horowitzkoeffizienten (arterieller Sauerstoffpartialdruck/inspiratorische Sauerstofffraktion,  $\text{PaO}_2/\text{F}_1\text{O}_2$ ) unterschieden wurden:

ALI:  $\text{PaO}_2/\text{F}_1\text{O}_2 \leq 300$  mmHg

ARDS:  $\text{PaO}_2/\text{F}_1\text{O}_2 \leq 200$  mmHg

(Bernard et al., 1994; Matthay und Zemans, 2010)

Anfang 2012 stellte die ARDS-Definition-Task-Force die sogenannte Berlin-Definition des ARDS auf. Hiernach entfällt der Begriff des acute lung injury (ALI) und es erfolgt eine Einteilung in mildes, moderates und schweres akutes Lungenversagen (ARDS) unter Beachtung des akuten Beginns, der bilateralen Infiltrate und dem Ausschluss einer kardialen Genese.

Mildes ARDS  $200 < \text{PaO}_2/\text{F}_1\text{O}_2 \leq 300$  mmHg mit positiv endexpiratorischem Druck (PEEP) oder continuous positive airway pressure (CPAP)  $\geq 5$  cmH<sub>2</sub>O

Moderates ARDS  $100 < \text{PaO}_2/\text{F}_1\text{O}_2 \leq 200$  mmHg mit PEEP  $\geq 5$  cmH<sub>2</sub>O

Schweres ARDS  $\text{PaO}_2/\text{F}_1\text{O}_2 \leq 100$  mmHg mit PEEP  $\geq 5$  cmH<sub>2</sub>O

(The ARDS Definition Task Force, 2012)

Die Inzidenz des ARDS wird unterschiedlich mit 17-64 pro 100.000 Einwohner angegeben (Bernard et al., 1994; MacCallum und Evans, 2005).

## 1.2 Pathogenese

Verschiedene Ereignisse und Faktoren können zu einem ARDS führen. Hierbei sind die häufigsten Auslöser eine Pneumonie, die Schädigung der Lunge im Rahmen einer Sepsis und eines Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) sowie eine Aspiration. Ebenso können ein schweres Trauma, Schock oder Transfusionen zum Bild eines ARDS führen (Matthay und Zemans, 2010).

Der jeweils zugrundeliegende Pathomechanismus basiert auf einer durch die zellulären und humoralen Mediatorsysteme ausgelösten Schädigung des Kapillarendothels und Alveolarepithels (Anderson et al., 1979; Matthay und Zemans, 2010; Zemans et al., 2009). Durch Permeabilitätssteigerung kommt es zu einer interstitiellen und intraalveolären Ödembildung, die zu einer Diffusionsstörung, Abnahme der Lungencapacitance und Kompression von Alveolen und Gefäßen durch eine Zunahme des Lungengewichts führt. Durch eingewanderte Granulozyten und in den Alveolarraum übertretende Plasmakomponenten wird Surfactant zerstört und dessen Neusynthese durch Schädigung von Pneumozyten Typ II vermindert (Gregory et al., 1991). Dies fördert die Entstehung von Atelektasen. Es kommt neben der Diffusionsstörung vorwiegend zu einer Ventilations- und Perfusionsstörung mit Verschlechterung des Ventilations-Perfusions-Verhältnisses, was zur Hypoxämie erheblich beiträgt. Atelektasen bewirken zudem eine hypoxische pulmonale Vasokonstriktion, was den entstehenden Rechtst-Links-Shunt durch vermehrte Perfusion der besser belüfteten Lungenanteile zwar vermindern (Ware und Matthay, 2000), durch funktionelle Gefäßverschlüsse in Folge der Freisetzung von vasoaktiven Metaboliten jedoch eine pulmonale Hypertension mit konsekutiver Rechtsherzbelastung bedingen kann.

## 1.3 Prognose und Mortalität des akuten Lungenversagens und Acute Respiratory Distress Syndroms

Die Mortalitätsrate des ARDS liegt trotz Optimierung der Therapie, wie lungenprotektive Beatmung, positiven endexpiratorischen Druck (PEEP) und Erhalt der Spontanatmung bei immer noch 25-40 % (ARDS-Network, 2000; Brower et al., 2004; Kopp et al., 2002). Das ARDS kann als systemische Erkrankungen betrachtet werden (Vincent et al., 2002). Die hohe Letalität der Patienten mit ARDS ist häufig durch die Schwere der zugrundeliegenden Erkrankung mit einer zusätzlichen Schädigung weiterer Organsysteme und daraus folgendem Multiorganversagen bedingt. Der Grad des Lungenversagens, gemessen am Horowitzkoeffizienten, ist in Bezug auf die Letalität nicht von Bedeutung (Montgomery et al., 1985; Vincent et al., 2003). Allerdings ver-

sterben etwa 10 % der ARDS Patienten an therapierefraktärer Hypoxämie, wenn nicht entsprechende Rescue-Verfahren eingesetzt werden.

#### **1.4 Therapie und Beatmungskonzepte**

Primär sollte eine kausale Therapie der zugrundeliegenden Erkrankung erfolgen.

Im Vordergrund steht beim ARDS aufgrund der vorliegenden Hypoxämie durch Abnahme der Diffusionsfläche durch Atelektasen, Verschlechterung des Ventilations-Perfusions-Verhältnisses, Diffusionsstörungen, erniedrigter Lungencompliance und der damit einhergehenden Zunahme der Atemarbeit jedoch in den meisten Fällen die Intubation und maschinelle Beatmung.

Traditionell erfolgte die maschinelle Beatmung mit relativ hohen Atemzugvolumina von 10-15 ml/kg Körpergewicht sowie der Anwendung eines PEEP (Ashbaugh et al., 1967; Hedley-Whyte et al., 1966; Pontoppidan et al., 1965). Eine durch maschinelle Beatmung mögliche Rekrutierung alveolärer Gasaustauschfläche ist ebenfalls ein etabliertes Vorgehen in der Therapie des ARDS (Artigas et al., 1998; Falke et al., 1972).

Im Verlauf konnte in tierexperimentellen und klinischen Studien jedoch gezeigt werden, dass hohe Tidalvolumina ( $V_T$ ) und Atemwegsdrucke (Paw) das Risiko beatmungsinduzierter Lungenschäden deutlich erhöhen, ebenfalls zur Schädigung des Alveolarepithels und des Endothels der Gefäße führen und in Folge dessen zu einer Aufrechterhaltung oder gar Verstärkung der Lungenschädigung beitragen (Dreyfuss et al., 1985; Slutsky, 1993). Dabei ist davon auszugehen, dass die maschinelle Beatmung durch Überblähung (Volu- und Barotrauma) sowie wechselndes Öffnen und Schließen der kleinen Atemwege (Atelektotrauma) die Freisetzung von Entzündungsmediatoren bewirkt, was zu einer Schädigung extrapulmonaler Organe (Biotrauma) führt (Ranieri et al., 1999; Slutsky und Tremblay, 1998; Stuber et al., 2002; Tremblay et al., 1997; Vincent et al., 2003).

Aus diesen Gründen hat sich das Konzept hin zu einer lungenprotektiven maschinellen Beatmung entwickelt. Hierunter versteht man die Vermeidung von Barotraumen durch niedrigere Tidalvolumina ( $< 6$  ml/kg Körpergewicht) und dadurch resultierende niedrigere Beatmungsdrucke bzw. Beatmungsdruckamplituden. Des Weiteren verhindert der Einsatz eines ausreichend hohen positiven endexpiratorischen Druckes das atemzugweise Öffnen und Schließen der kleinen Atemwege und Alveolen. Möglichst niedrige inspiratorische Sauerstofffraktionen ( $F_{I}O_2$ ) sollen Sauerstofftoxizität vermeiden (Petrucci und Iacovelli, 2007). Unter derartigen so genannten lungenpro-

tektiven Beatmungsstrategien zeigten sich eine Verminderung lokaler pulmonaler und systemischer Entzündungsmarker, weniger Organdysfunktionen und eine bessere Überlebensrate im Vergleich zur traditionellen Beatmung (ARDS-Network, 2000; Petrucci und Iacovelli, 2007).

Aus einer solchen Beatmungsstrategie resultiert infolge der reduzierten alveolären Ventilation in unterschiedlicher Ausprägung eine Hyperkapnie mit respiratorischer Azidose. Vor dem Hintergrund der besseren Überlebensraten unter lungenprotektiver Beatmung wird diese Hyperkapnie als sogenannte permissive Hyperkapnie toleriert (Hickling und Joyce, 1995; Matthay und Zemans, 2010; Ni et al., 2005).

### **1.5 Hyperkapnie**

Die aus der lungenprotektiven Beatmung resultierende Hyperkapnie und hyperkapnische Azidose wird bis zu einem gewissen Grad meist gut toleriert. Einige Auswirkungen dieser Hyperkapnie und Azidose sind bekannt.

Die Hyperkapnie führt zu einer Aktivierung des Sympathikus und steigert hierüber das Herzzeitvolumen (HZV) (Hickling und Joyce, 1995). Des Weiteren bewirkt ein erhöhter arterieller Kohlendioxidpartialdruck ( $\text{PaCO}_2$ ) eine Vasodilatation der zerebralen Gefäße, eine Steigerung des intrakraniellen Druckes durch Zunahme des intrakraniellen Blutvolumens und des zerebralen Blutflusses (Ainslie et al., 2005; Akca, 2006; Hickling und Joyce, 1995). Ob die Vasodilatation  $\text{PaCO}_2$ -abhängig ist oder vornehmlich auf die Azidose zurückzuführen ist, ist Gegenstand von aktuellen Diskussionen (Curley et al., 2010; Nakahata et al., 2003). Manche Arbeiten konnten zeigen, dass der Effekt NO-vermittelt ist (Faraci et al., 1994; Toda et al., 1996). Aus diesen Gründen gilt eine lungenprotektive Beatmung mit resultierender respiratorischer Azidose bei Patienten mit Hirnverletzungen und gesteigertem intrakraniellen Druck als kontraindiziert oder zumindest problematisch. Neuere Studien zeigen jedoch positive Effekte der Hyperkapnie in Bezug auf inflammatorische Reaktionen (Curley et al., 2010; Otulakowski und Kavanagh, 2011) und im Gegensatz zur Hyperkapnie führte eine längere Hypokapnie durch Hyperventilation bei Patienten mit Hirnverletzungen zu einem schlechteren neurologischen Ergebnis (Laffey und Kavanagh, 1999).

### **1.6 Extrakorporale $\text{CO}_2$ -Elimination**

Die Anwendung einer lungenprotektiven Beatmungsstrategie mit entstehender hyperkapnischer Azidose und Hypoxämie kann durch die daraus resultierende Beeinträchtigung anderer Organ-

funktionen limitiert werden. Die durch die Hyperkapnie hervorgerufene pulmonale Vasokonstriktion kann zu einer Verstärkung der Hypoxämie führen. Insgesamt bewirkt der gesteigerte pulmonale Widerstand eine Rechtsherzbelastung deren Toleranz bei kritisch kranken Patienten limitiert ist. Ebenso resultiert aus der Hyperkapnie eine Verminderung der myokardialen Funktion sowie eine generelle Muskeldysfunktion, was sich insbesondere in Hinblick auf die Atemmuskulatur bei Patienten mit ARDS negativ auswirkt (Curley et al., 2010). Die Azidose bewirkt eine verminderte Ansprechbarkeit auf Katecholamine, welche bei Patienten mit ARDS meist notwendig sind. Der durch die hyperkapnische Azidose gesteigerte zerebrale Blutfluss kann zu einem erhöhten intrakraniellen Druck führen, was bei Patienten mit Schädel-Hirn Trauma vermieden werden sollte und weshalb hier eine Normokapnie angestrebt wird (Warner et al., 2007).

Die interventionelle Lungenassistentz (iLA) ist ein pumpenloses extrakorporales Gasaustauschsystem, welches eine effektive CO<sub>2</sub>-Elimination aus dem Blut ermöglicht. Das Blut wird über einen arteriellen Schenkel einer Gasaustauschmembran zu- und über einen venösen Schenkel dem Kreislauf zurückgeführt wobei ein Shunt-Kreislauf von 1-3 l/min entsteht (Bein et al., 2006). Sie führt zu einer von der Beatmung unabhängigen Senkung des PaCO<sub>2</sub> und ermöglicht somit eine Beibehaltung lungenprotektive Beatmungsstrategien ohne Ausprägung einer hyperkapnischen Azidose.

## **1.7 Fragestellung**

In dieser Arbeit untersuchten wir die Hypothese, dass die Elimination von CO<sub>2</sub> mittels der interventionellen Lungenassistentz unter lungenprotektiver Beatmung im experimentellen ARDS den regionalen zerebralen Blutfluss beeinflusst.

Dazu induzierten wir im Großtiermodell Schweinen eine experimentelle Lungenschädigung mittels Salzsäureaspiration. Die CO<sub>2</sub>-Elimination erfolgte über eine interventionelle Lungenassistentz. Die regionale Gehirnperfusion wurde mit Hilfe der Farbmikrosphärenmethode gemessen (Kowallik et al., 1991).

## **2. Methoden und Material**

### **2.1 Versuchstiere**

Nach Genehmigung der Bezirksregierung Köln (Aktenzeichen 50.203.2-BN 43, 16/05 und 8.87-50.10.31.08.237) wurden 17 Hausschweine (gemischte Rassen, Lehr- und Forschungsstation Frankenforst der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, Königswinter) für die Versuche verwendet. Das zu Beginn des Versuchs gemessene Gewicht der Tiere betrug 28,7 kg bis 50,2 kg ( $40,03 \pm 5,59$  kg, Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung). Vor Versuchsbeginn wurde eine 24-stündige Nahrungskarenz eingehalten, wobei die Tiere jedoch freien Zugang zu Wasser hatten.

### **2.2 Anästhesie und Präparation**

Die Schweine wurden durch intramuskuläre Bolusinjektion von Xylazinhydrochlorid 2 mg/kg Körpergewicht (aniMedica GmbH, Senden-Bösesell, Deutschland), S-Ketaminhydrochlorid 15 mg/kg Körpergewicht (Pharmanovo GmbH, Hannover, Deutschland) und Atropin 0,5 mg (Atropinsulfat B.Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) prämediziert. Danach wurden die Tiere in Rückenlage auf dem OP-Tisch gelagert. Die Einleitung der Narkose erfolgte über einen peripheren venösen Zugang am Ohr durch eine initiale Bolusinjektion von 15 mg Midazolam (Ratiopharm GmbH, Ulm, Deutschland), 0,25 mg Fentanyl (Janssen-Cilag GmbH, Neuss, Deutschland) und 4 mg Pancuroniumbromid (Ratiopharm GmbH, Ulm, Deutschland). Danach wurden die Schweine endotracheal intubiert (7,0 Mallinckrodt Medical, Athlone, Ireland) und beatmet (Evita 4, Dräger, Lübeck, Deutschland). Zur Aufrechterhaltung der Narkose erfolgte die kontinuierliche Gabe durch Perfusoren (Secura, B. Braun, Deutschland) von Fentanyl 10  $\mu$ g/kg Körpergewicht/h, Midazolam 0,2 mg/kg Körpergewicht/h und S-Ketaminhydrochlorid 6 mg/kg Körpergewicht/h. Muskelrelaxation zur Vermeidung von Zwerchfellaktivität erfolgte durch die kontinuierliche Gabe von Pancuroniumbromid 0,2 mg/kg Körpergewicht/h. Es wurde ein einmaliger Bolus von 5000 IE Heparin (Ratiopharm GmbH, Ulm, Deutschland) gegeben. Danach erfolgte zusammen mit der zum Flüssigkeitsausgleich mit einer kontinuierlichen Rate von 250 ml/h infundierten vorgewärmten Jono Steril (Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Bad Homburg, Deutschland) die Zuführung von 2500 IE/h Heparin, um einer Thrombosierung aller intravasalen Katheter vorzubeugen.

Sämtliche intravasale Katheter wurden nach chirurgischer Freilegung des entsprechenden Gefäßes unter Sicht platziert. In die Vena jugularis interna dextra wurde ein 5 Lumen Thermodilution

Katheter; 7,5 Fr., 110 cm (Arrow Deutschland GmbH, Erding, Deutschland) platziert. Hierüber erfolgte die kontinuierliche Messung von pulmonalarteriellem Druck, zentralem Venendruck, die Abnahme des gemischtvenösen Blutes, die intermittierende Messung des pulmonalkapillären Verschlussdruckes und die Applikation von Medikamenten und kalter NaCl-Lösung (Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Bad Homburg, Deutschland) zur Kälte-dilutionsmessung.

Über die Arteria carotis communis sinistra wurde ein 4-Fr pigtail Katheter (Duct-Occlud 147420; pfm Germany) unter kontinuierlicher Druckkontrolle in den linken Ventrikel vorgeschoben. Dieser Katheter diente der Injektion der gefärbten Mikrosphären und der linksventrikulären Druckmessung.

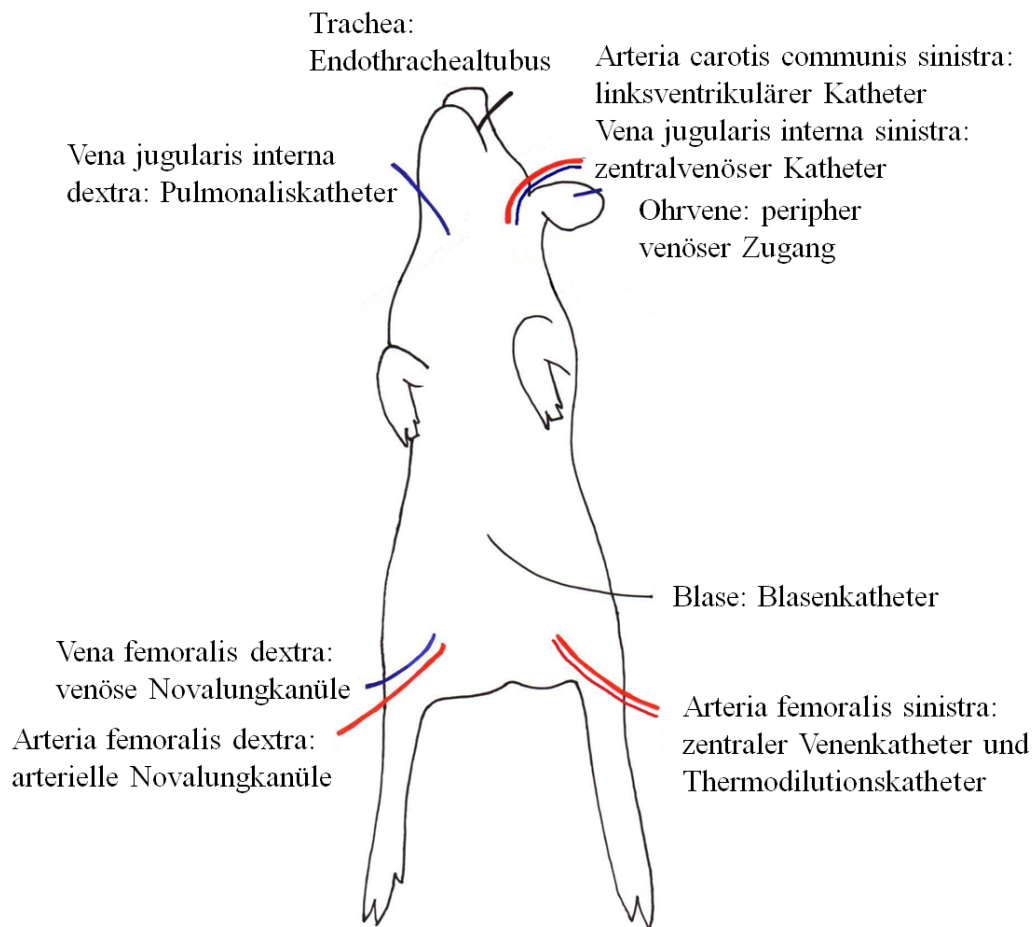
Zur intravenösen Salzsäureapplikation wurde ein 3 Lumen Katheter, 8,5 Fr., 20 cm (Arrow Deutschland GmbH, Erding, Deutschland) in die Vena jugularis interna sinistra gelegt.

Über die Arteria femoralis sinistra wurde ein 2 Lumen zentraler Venenkatheter, 8 Fr., 20 cm (Arrow Deutschland GmbH, Erding, Deutschland) in der Aorta abdominalis platziert. Dieser diente der Abnahme der Referenzblutproben für die Mikrosphärenmessung. Des Weiteren wurde über diesen Zugang der 5 F Thermodilutionskatheter (Pulsiocath PV2015L20, 20 cm, Pulsion Medical Systems AG, München Deutschland) für die transpulmonale Thermodilutionsmessung ebenfalls in die Aorta abdominalis vorgeschoben.

In die Arteria femoralis dextra wurde die arterielle Kanüle der Novalung<sup>®</sup> (Novalung Kanüle, Novalung GmbH, Hechingen Deutschland) und in die Vena femoralis dextra die venöse Kanüle der Novalung<sup>®</sup> gelegt.

Die Harnblase wurde zur genauen Flüssigkeitsbilanzierung mit einem Blasen-katheter katheterisiert.

Die korrekte Lage aller Katheter wurde bei der Organentnahme am Ende des Versuchs kontrolliert und gesichert.



**Abb. 1:** Schema zur Lage der eingebrachten Katheter, Sonden und des Tubus zur Messung der kardiovaskulären Parameter, Beatmungsparameter, Medikamentengabe, Injektion und Wiedergewinnung der Mikrosphären sowie Verwendung der Novalung®

### 2.3 Messung der Beatmungsparameter

Die Tiere wurden nach Intubation für die gesamte Versuchszeit durch das Beatmungsgerät Evita 4 (Dräger, Lübeck, Deutschland) beatmet.

Der Gasfluss wurde am proximalen Ende des Trachealtubus mit Hilfe eines beheizten Pneumotachographen (No. 2; Fleisch, Lausanne, Schweiz) gemessen, der an einen Differenzialdruckmesser (Huber Control, Würenlos, Schweiz) angeschlossen war.

Tidalvolumen ( $V_T$ ) und MinutenVolumen ( $V_E$ ) wurden mittels eines integrierten Gasflusssignals bestimmt. Das Tidalvolumen wurde auf das Körpergewicht bezogen eingestellt. Die Atemfrequenz wurde durch das Gasflusssignal bestimmt. Der Atemwegsdruck ( $P_{aw}$ ) wurde am proximalen Ende des Trachealtubus mittels eines Differenzdruckaufnehmer (SMT, München, Deutschland) gemessen. Die Daten wurden in Intervallen von 3 Sekunden über einen analog-digital Um-



wandler (DT 2801-a; Data-Translation, Marlboro, MA) abgefragt und auf einem IBM-kompatiblen personal computer zur Analyse gespeichert. Zur Programmierung der Software zur Datensammlung und Evaluation wurde ein frei auf dem Markt erhältliches Programm (Asyst<sup>®</sup> 4.0; Keithly Asyst; Taunton, MA) benutzt.

## **2.4 Messung kardiovaskuläre Parameter**

Die Herzfrequenz wurde mittels des aufgezeichneten Elektrokardiogramms ermittelt. Der systolische, diastolische und mittlere arterielle Druck wurde in der Aorta abdominalis, der zentralvenöse Druck (ZVD) in der Vena cava superior gemessen. Des Weiteren wurde der linksventrikuläre Druck im linken Ventrikel aufgenommen. Der pulmonalarterielle Druck und der pulmonalkapilläre Verschlussdruck wurden durch den in der Pulmonalarterie liegenden Katheter gemessen. Mittels Druckwandler (Combitrans<sup>®</sup>, Braun AG, Melsungen, Deutschland) wurden die Drucke auf ein Monitorsystem (Datec Ohmeda, Helsinki, Finnland) übertragen. Vor jedem Versuch wurden die Druckaufnehmer gegenüber dem Umgebungsdruck abgeglichen, wobei der Nullpunkt in Höhe der Mitte des dorso-ventralen Durchmessers des Versuchstieres lag. Das Herzzeitvolumen (HZV), das globale enddiastolische Volumen (GEDV) und das extravaskuläre Lungenwasser (EVLW<sub>Therm</sub>) wurden mit Hilfe des transpulmonalen Thermodilutionsverfahrens bestimmt (Hoeft, 1995; Ni et al., 2005). Hierbei wurden jeweils dreimal 10 ml 8°C kalte Kochsalzlösung zentralvenös in das rechte Atrium appliziert. Durch den in der Aorta abdominalis platzierten Thermodilutionskatheter (Pulsioath PV2015L20, 20cm, Pulsion Medical Systems AG, München Deutschland) wurde die Thermo-dilutionskurve registriert. Mittels eines Computers (Picco plus, Pulsion Medical Systems AG, München, Deutschland) wurde das Herzzeitvolumen nach dem Stewart-Hamilton Verfahren, welches der Thermodilutionsmethode (Stewart, 1921) zugrunde liegt, berechnet und die arithmetischen Mittelwerte aus den drei aufeinander folgenden Messungen ermittelt.

$$HZV = \frac{(T_b - T_i) \cdot (V_i - V_{ds}) \cdot K}{\int_0^{\infty} -\Delta T dt}$$

mit	$T_b$	=	Bluttemperatur vor Injektion des Kältebolus
	$T_i$	=	Temperatur der injizierten Lösung
	$V_i$	=	Injektatvolumen
	$V_{ds}$	=	Volumen Totraum
	$K$	=	Korrekturkonstante 1,102
	$\int -\Delta T dt$	=	Fläche unter der Thermodilutionskurve

**Formel 1:** Berechnung des Herzzeitvolumens mittels der Thermodilutionsmethode

Des Weiteren wurde die mittlere Transitzeit ( $MT_{t_{ThermAorta}}$ ) der Kälte vom zentralvenösen Injektionsort bis zum Registrierungsort in der Aorta abdominalis bestimmt. Hiermit und durch das vorher bestimmte Herzzeitvolumen ließ sich das intrathorakale Kälteverteilungsvolumen (ITTV) durch den Computer Picco plus (Pulsion Medical Systems AG, München, Deutschland) berechnen.

$$ITTV = HZV \cdot mT_{t_{ThermAorta}}$$

mit	ITTV	=	intrathorakales Kälteverteilungsvolumen
	HZV	=	Herzzeitvolumen
	$mT_{t_{ThermAorta}}$	=	mittlere Transitzeit der Kälte

**Formel 2:** Berechnung des intrathorakalen Kälteverteilungsvolumens mittels der Thermodilutionsmethode

Mit Hilfe der Thermodilutionskurve und den bisher ermittelten Größen ließ sich außerdem das globale enddiastolische Volumen (GEDV) berechnen.

$$GEDV = ITTV - PTV$$

mit:	GEDV	=	globales enddiastolisches Volumen
	ITTV	=	intrathorakales Kälteverteilungsvolumen
	PTV	=	pulmonales Thermovolumen = Zeit des exponentiellen Abfalls der Thermodilutionskurve

**Formel 3:** Berechnung des globalen enddiastolischen Volumens mittels der Thermodilutionsmethode

## 2.5 Blutgasanalyse

In den zum jeweiligen Messpunkt abgenommenen arteriellen und gemischt venösen Blutproben wurden mittels eines Blutgasanalysators (ABL 5, Radiometer, Kopenhagen, Dänemark) die Blutgase arterieller Sauerstoffpartialdruck ( $PaO_2$ ) und arterieller Kohlendioxidpartialdruck ( $PaCO_2$ ),

der pH-Wert, der Basenüberschuss (BE) und die Bikarbonatkonzentration bestimmt. Des Weiteren wurde die Glukose- und Lactatkonzentration gemessen (EML 100, Radiometer, Kopenhagen, Dänemark). Ebenso wurden mittels Spektrophotometrie (OSM 3, Radiometer, Kopenhagen, Dänemark) der Hämoglobinwert (Hb) und die arterielle Sauerstoffsättigung (SaO<sub>2</sub>) bestimmt.

## 2.6 Interventionelle Lungenassistenz (iLA), Novalung<sup>®</sup>

Die interventionelle Lungenassistenz (iLA), Novalung<sup>®</sup> ist eine in einen extrakorporalen Kreislauf eingeschaltete pumpenlose Membranlung (Bein und Weber-Carstens, 2008). Über eine arterielle Kanüle, z.B. in der A. femoralis, wird das Blut entlang des Blutdruckgradienten durch die Membranlung geleitet, um über eine venöse Kanüle, z. B. in der V. femoralis, in das venöse System zurück zu gelangen. Durch den geringen Flusswiderstand des Systems ist hierfür keine Pumpe erforderlich. Das Herz übernimmt die Pumpfunktion wobei ein Herzindex von  $> 3$  l/min/m<sup>2</sup> und ein mittlerer arterieller Druck von  $\geq 75$  mmHg erforderlich sind (Brederlau et al., 2005). Über die Verbindungsstelle mit der arteriellen Kanüle gelangt das Blut in eine Vorkammer der iLA. Hier kann eventuell in das System gelangte Luft über Entlüftungsmembranen entweichen. Die Membran der iLA besteht aus verwobenen Poly(-4-methyl-1-penten)-Fasern und hat eine Gasaustauschfläche von 1,3 m<sup>2</sup>. Die Oberflächen der iLA sowie der Kanülen sind mit einer Proteinmatrix beschichtet, an welche Heparin gebunden ist. Somit ist eine Heparinisierung im prophylaktischen Bereich, partielle Thromboplastinzeit zwischen 50 und 60 Sekunden, ausreichend (Bein et al., 2006). Nach Kanülierung der Arterie und der Vene wird das mit 0,9 %igem Kochsalz entlüftete und gefüllte System der iLA an die Kanülen angeschlossen. Der Blutfluss durch die Membranlung ist bestimmt vom mittleren arteriellen Druck, den Widerständen der Kanülen, der Membranlung selber und vom zentralvenösen Druck. Es resultieren Blutflüsse von 1-3 l/min. Dieser Fluss ist als Shuntfluss anzusehen, da er in einem extrakorporalen Kreislauf parallel zum Körperkreislauf fließt. Er wird mit Hilfe eines Ultraschallsensors, der am extrakorporalen Kreislauf angebracht wird durch das Dopplerprinzip kontinuierlich gemessen.

Durch die Fasern der Membran der iLA wird reiner Sauerstoff (10-12 l/min) geleitet. Über die semipermeable Membran findet der Gasaustausch statt.

Hierbei ist die Elimination von CO<sub>2</sub> von größerer Bedeutung als eine Oxygenierung. Durch einen höheren Krogh'schen Diffusionskoeffizienten für CO<sub>2</sub> wurde im Tierexperiment eine CO<sub>2</sub>-Elimination von über 90 % der Gesamt-CO<sub>2</sub>-Produktion erreicht. Bei der Anwendung beim Menschen belief sich die Elimination auf 70 % (Zwischenberger et al., 1999). Die Oxygenierung

des Blutes durch die iLA ist gering, da bereits arterielles oxygeniertes Blut in das System fließt und ist somit abhängig von der arteriellen Sauerstoffsättigung.



**Abb. 2:** Fotografie eines Versuchstieres mit eingebrachten Kathetern, integrierter iLA und Abnahme der Referenzblutproben mittels einer Präzisionspumpe

## 2.7 Versuchsprotokoll

### 2.7.1 Design

Es wurden zunächst zwei Gruppen mit unterschiedlichen Azidoseformen gebildet:

Gruppe I: hyperkapnische Azidose

Gruppe II: kombinierte hyperkapnische-metabolische Azidose

In beiden Gruppen wurde dann die Wirkung von Hyperkapnie, Azidose und iLA auf die regionale zerebrale Perfusion in einem cross-over Design untersucht.

In der Gruppe I befanden sich 8 Schweine, 28,7 kg bis 43,8 kg ( $37,58 \pm 5,31$  kg, Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung). In der Gruppe II befanden sich 9 Schweine, 32,4 kg bis 50,2 kg ( $42,21 \pm 5,15$  kg, Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung).

### 2.7.2 Lungenschaden und Erzeugung einer metabolischen Azidose

In beiden Gruppen wurde ein experimenteller Lungenschaden durch intratracheale Salzsäureaspiration herbeigeführt. Dies erfolgte mit 0,1 molare Salzsäure (Merck, Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland) in einer Dosierung von 3 ml/kg Körpergewicht und ggf. 1 ml/kg Körpergewicht repetitiv bis zum Erreichen eines ARDS mit einem Horowitzkoeffizienten ( $\text{PaO}_2/\text{F}_1\text{O}_2$ ) < 300 mmHg.

In Gruppe II wurde zusätzlich durch intravenöse Infusion von 0,2 molarer Salzsäure (Merck, Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland) eine metabolische Azidose mit dem Ziel eines Basendefizits (base excess, BE) von -10 erzeugt.

### 2.7.3 Versuchsablauf

Nach Abschluss der Präparation folgte eine Stabilisierungsphase von 30 Minuten unter volumenkontrollierter Beatmung, Normokapnie ohne Shunt.

Im Anschluss erfolgte die Etablierung des Lungenschadens. Bei den Tieren der Gruppe II wurde nun zusätzlich wie oben beschrieben eine metabolische Azidose erzeugt.

Es folgten vier Phasen, deren Reihenfolge randomisiert wurde:

NK/ohne Shunt: Normokapnie/ohne Shunt, ohne iLA-Shunt

HK/ohne Shunt: Hyperkapnie/ohne Shunt, ohne iLA-Shunt

NK/mit Shunt: Normokapnie/mit Shunt, mit iLA-Shunt und  $\text{CO}_2$ -Elimination

HK/mit Shunt: Hyperkapnie/mit Shunt, mit iLA-Shunt ohne  $\text{CO}_2$ -Elimination

Nach Etablierung jeder Phase mit Erreichen der Zielwerte erfolgte die Injektion der Mikrosphären zur Organperfusionsmessung. Des Weiteren wurden zu diesen Zeitpunkten folgende Parameter gemessen: Pulmonalkapillärer Okklusionsdruck (PAOD), Herzzeitvolumen (HZV), globales enddiastolisches Volumen (GEDV), Schlagvolumen (SV), systemvaskulärer Widerstand (SVR), Atemminutenvolumen (AMV), Tidalvolumen ( $V_T$ ), Atemfrequenz (AF), mittlerer Atemwegsdruck ( $P_{\text{AW mit}}$ ) und maximaler Atemwegsdruck ( $P_{\text{AW max}}$ ). Ebenfalls erfolgten eine arterielle und gemischt-venöse Blutgasanalyse mit Bestimmung des Hämoglobinwertes (Hb).

Kontinuierlich während des gesamten Versuchsablaufs wurden die Parameter Herzfrequenz (HF), mittlerer arterieller Blutdruck (MAD), mittlerer pulmonalarterieller Druck (MPAD), zentralvenöser Druck (ZVD) und partielle Sauerstoffsättigung ( $\text{SpO}_2$ ) gemessen.

Ziel-pH in der Gruppe I (*hyperkapnische Azidose*) war 7,4 bei Normokapnie und 7,2 bei Hyperkapnie. In der Gruppe II (*kombinierte hyperkapnische-metabolische Azidose*) war der Ziel-pH 7,2

bei Normokapnie und 7,0 bei Hyperkapnie. Bei Normokapnie wurde in beiden Gruppen ein arterieller Kohlendioxidpartialdruck ( $\text{PaCO}_2$ ) von 45 mmHg angestrebt. Bei Hyperkapnie sollten die Kohlendioxidpartialdrucke ( $\text{PaCO}_2$ ) über 80 mmHg in der Gruppe I (*hyperkapnische Azidose*) und über 100 mmHg in der Gruppe II (*kombinierte hyperkapnische-metabolische Azidose*) liegen.

**Tab. 1:** Übersicht über Ziel-pH und Ziel- $\text{PaCO}_2$  in den vier Phasen und den Gruppen I (n = 8) und II (n = 9) mit Angabe des eingestellten Tidalvolumens ( $V_T$ ) und der iLA-Einstellungen

	NK/ohne Shunt		HK/ohne Shunt		NK/mit Shunt		HK/mit Shunt	
Gruppe	I	II	I	II	I	II	I	II
Ziel - pH-Wert	7.4	7.2	7.2	7.0	7.4	7.2	7.2	7.0
Ziel - $\text{PaCO}_2$ (mmHg)	45	45	80	100	80	100	45	45
$V_T$ (ml/kg Körpergewicht)	8		6		6		6	
iLA	geschlossen		geschlossen		offen mit $\text{CO}_2$ - Elimination		offen ohne $\text{CO}_2$ - Elimination	

$\text{PaCO}_2$  = arterieller Kohlendioxidpartialdruck,  $V_T$  = Tidalvolumen, NK = Normokapnie, HK = Hyperkapnie

Nach dem letzten Messpunkt wurden die Tiere in Narkose durch die intravenöse Gabe von Kaliumchlorid 7,45 % (B.Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) getötet und über die Kanülen der iLA ausgeblutet.

#### 2.7.4 Beatmung

Die maschinelle Beatmung erfolgte mithilfe eines herkömmlichen Beatmungsgerätes (Evita 4 Dräger, Lübeck, Deutschland) im volumenkontrollierten Modus. Ein Tidalvolumen von 6 ml/kg Körpergewicht wurde als Ausgangseinstellung sowie für die Phasen Hyperkapnie/ohne Shunt, Normokapnie/mit Shunt und Hyperkapnie/mit Shunt gewählt. Für die Phase Normokapnie/ohne Shunt wurde ein Tidalvolumen von 8 ml/kg Körpergewicht eingestellt. Der PEEP betrug 5  $\text{cmH}_2\text{O}$  und wurde bei Bedarf bis auf 10  $\text{cmH}_2\text{O}$  erhöht. Die Atemfrequenz wurde so gewählt, dass entsprechend den Phasen eine Normokapnie oder Hyperkapnie erreicht wurde. Es wurde

eine periphere Sauerstoffsättigung ( $SpO_2$ ) um 90 % angestrebt und die  $F_{I}O_2$  entsprechend gewählt.

### 2.7.5 Organentnahme

Zur Bestimmung der Organperfusion mittels der Mikrosphärenmethode wurden direkt im Anschluss Gewebeproben aus folgenden Organen entnommen:

Basalganglien rechts und links	je 0,50 g
Frontalhirn rechts und links	je 0,70 g
Hippocampus rechts und links	je 0,70 g
Kleinhirn rechts und links	je 1,00 g
Stammhirn rechts und links	je 0,70 g
Temporalhirn rechts und links	je 0,70 g
Zentralhirn rechts und links	je 0,70 g
Thalamus rechts und links	je 0,30 g
Nebenniere rechts und links	je 1,00 g
Rückenmark 3 Proben	je 1,30 g

Die Organproben wurden sorgfältig von Fett- und Bindegewebe befreit, gewogen und wie unten beschrieben weiter verarbeitet.

## 2.8 Organperfusionsmessung

### 2.8.1 Injektion der Mikrosphären

Zur Bestimmung der Perfusion der einzelnen Gewebe und Organe wurde die Mikrosphärenmethode (Kowallik et al., 1991; Viires et al., 1983) angewandt. Es wurden gefärbte Mikrosphären (Dye Trak<sup>®</sup>, Triton Technology, Inc., San Diego, CA, USA) mit einem Durchmesser von  $15 \pm 0,3$   $\mu\text{m}$  verwendet. Nach ihrer Injektion in den linken Ventrikel verteilen sie sich gleichmäßig im gesamten Körper und werden aufgrund ihrer Größe direkt präkapillär abgefangen. Zur Anwendung kamen Mikrosphären mit den Farbbeschichtungen Lemon (390 nm), Yellow (440 nm), Orange (495 nm), Tangerine (525 nm), Persimmon (545 nm) und Berry (594 nm). Die angegebenen Wellenlängen geben das spezifische Absorptionsspektrum der jeweiligen Farbe an. Die Farben wurden durch Randomisierung den einzelnen Messpunkten zugeordnet.

Mikrosphären mit der Farbbeschichtung Blue (672 nm) dienen der Prozesskontrolle.

Die Mikrosphären sind gelöst in einer 0,9 %igen NaCl-Lösung versetzt mit 0,5 % Tween 80 und 0,1 % Thimerosid (Dye Trak<sup>®</sup>, Triton Technology, Inc., San Diego, CA, USA). Die Menge der injizierten Mikrosphären richtet sich nach Farbbeschichtung und Absorptionseigenschaften, da für die spätere Messung durch Photometrie eine gewisse Anzahl von Mikrosphären pro Gewebeprobe nicht unterschritten werden darf. Bei den Farben Lemon, Orange, Tangerine, Persimmon und Berry wurden basierend auf Erfahrungswerten je 8 ml Lösung mit Mikrosphären injiziert, was einer Anzahl von 24 Millionen Mikrosphären entspricht. Bei der Farbe Yellow waren es 5 ml Lösung mit einer Anzahl von 15 Millionen Mikrosphären.

Vor der Injektion wurden die Mikrosphären für 2 Minuten mit einem Vortex-Rüttler (VM2, CAT, Ingenieurbüro M. Zipper GmbH, Staufen, Deutschland) durchmischt. Die Injektion der Mikrosphären erfolgte über den im linken Ventrikel liegenden Katheter. Zur Prüfung der Lage des Katheters wurde die linksventrikuläre Druckkurve herangezogen und durch kurzes Anspülen mit NaCl-Lösung die Durchgängigkeit des Katheters sichergestellt. Die Injektion geschah mit gleichmäßiger Geschwindigkeit unter ständiger Kontrolle des Herzzeitvolumens, welches mit Hilfe der Pulsconturanalyse kontinuierlich erfasst wurde. Dadurch wurde eine Beeinflussung der links-ventrikulären Vorlast und des Herzzeitvolumens durch die Mikrosphäreninjektion ausgeschlossen. Nach Injektion der Mikrosphären wurde der Katheter mit weiteren 10 ml NaCl-Lösung, ebenfalls gleichmäßig und unter Kontrolle des Herzzeitvolumens nachgespült, um das Verbleiben von Mikrosphären im Katheter zu verhindern.

Die Abnahme der Referenzblutproben erfolgte über den in der Aorta platzierten 2 lumigen Katheter mit Hilfe einer Präzisionspumpe (AH55-2226, Harvard Apparatus GmbH, March-Hugstetten, Deutschland). Mit einer Geschwindigkeit von 5 ml/min wurde mit der Entnahme von zwei Blutproben bereits 10 Sekunden vor Beginn der Injektion der Mikrosphären begonnen und nach Beendigung dieser für einen weiteren Zeitraum von 2 Minuten fortgeführt, um eine sichere und gleichmäßige Verteilung zu erhalten. In denen zur Abnahme verwendeten Perfusorspritzen befanden sich bereits 1000 IE Heparin um eine Gerinnung zu verhindern.

### 2.8.2 Blut- und Gewebeverarbeitung

Die Blutproben wurden sofort nach ihrer Entnahme mit 4 M Kaliumhydroxid versetzt. Zu jeder Probe wurden 100 µl der, durch den Vortex-Rüttler gut vermischten Prozesskontrolle hinzugegeben. Dies entspricht einer Zugabe von 10.000 blauen Mikrosphären.



Die von Fett- und Bindegewebe gereinigten Organproben wurden gewogen (Waage Kern ABS, Kern & Sohn GmbH, Balingen-Frommen, Deutschland) und das Gewicht wurde notiert. Jede Probe wurde mit 4 M Kaliumhydroxid versetzt und es wurden ebenfalls 100 µl der Prozesskontrolle hinzu-gegeben.

Die Organproben wurden zum weiteren Verdau in ein Wasserbad (Memmert GmbH und Co.KG, Schwabach, Deutschland) bei einer konstanten Temperatur von 50 °C gestellt. Dort verblieben die Proben mindestens vier Tage. In regelmäßigen Abständen wurden die Proben geschüttelt um eine gute Homogenisierung der Gewebeproben zu erreichen.

Wenn makroskopisch keine Gewebepartikel mehr zu erkennen waren, konnte man mit dem nächsten Schritt, dem Filtrieren, fortfahren.

### 2.8.3 Wiedergewinnung der Mikrosphären und Photometrie

Die homogenisierten Organproben wurden in noch warmem Zustand nach Durchmischung durch einen Vortex-Mixer (VM2, CAT, Ingenieurbüro M. Zipper GmbH, Staufen, Deutschland) gefiltert. Es wurden Polyester Filter (Nuclepore Track-Etch Membrane, Whatman GmbH, Dassel, Deutschland) mit einer Porengröße von 8 µm und einem Durchmesser von 25 mm verwendet. Die Probengläschen wurden mit 2 %igem Tween 80 (Merck Schuchard, Hohenbrunn, Deutschland) ausgewaschen, nochmals durchmischt und auch diese Lösung wurde gefiltert. Der Filtervorgang verlief unter Einsatz einer Vakuumpumpe um den Verlust von Mikrosphären zu verhindern. Der Filter mit den Mikrosphären wurde anschließend mit 2 %igem Tween unter Sog gewaschen. Die Filter wurden vorsichtig in jeweils neue Zentrifugengläser (Assistent, Deutschland) platziert

Die Filter trockneten 24 Stunden. Um die Farbe von den Mikrosphären zu lösen wurden in jedes Zentrifugenglas 300 µl angesäuertes 2-Ethoxyethyl-acetat (Merck Schuchard OHG, Hohenbrunn, Deutschland) gegeben und mittels Vortex-Mixer geschüttelt. Die Proben wurden für 10 Minuten bei 3000 U/min zentrifugiert (Multifuge 1s, Heraeus, Kendro Laboratory Products GmbH, Langenselbold, Deutschland). Hierbei setzten sich der Filter und die entfärbten Mikrosphären am Boden ab und es verbleibt der die Farbe enthaltende Überstand.

Von diesem wurden 100 µl abpipettiert und in eine Mikrotiterplatte (96 Well Standart Polypropylen, AB 0796, ABgene, UK) gefüllt. Die Absorption wurde mittels Photometrie (Tecan, safire<sup>2</sup>, Männedorf, Schweiz) gemessen und die Daten wurden mit der Software Magellan (Tecan, Austria GmbH, Grödig, Österreich) auf einen PC geladen. Mit Hilfe des Dye-Trak<sup>®</sup>-

matrix Inversion Software Paket (Triton Technologies, Inc., San Diego, CA, USA) wurde das gesamte Spektrum jeder Farblösung in einzelne Farbspektren aufgeteilt und ausgewertet.

#### 2.8.4 Prozesskontrolle

Um mögliche Verluste von Mikrosphären während des Vorgangs des Verdaus, der Filtration und der Photometrie kontrollieren zu können wurde mit einer Prozesskontrolle gearbeitet. Zu jeder Blut- und Gewebeprobe wurde vor Zugabe des Kaliumhydroxids eine festgesetzte Anzahl von 10.000 blauen Mikrosphären gelöst in 100 µl Microsphere Carrier Solution (NaCl 0,9 %ig mit 0,5 % Tween 10 %ig) hinzugefügt. Des Weiteren wurden je fünf leere Zentrifugengläser zu Anfang, in der Mitte und zu Ende des Versuchs mit 100 µl der Lösung, entsprechend 10.000 blauen Mikrosphären, gefüllt. Diese durchliefen nicht die Verarbeitungsschritte des Verdaus und der Filtration. Die Absorption wurde ebenfalls am Ende durch Photometrie bestimmt. Die Werte fungierten als 100 % Wiedergewinnungsstandard mit welchem die Prozesskontrollen der Proben verglichen wurden. Wurde ein Verlust an blauen Mikrosphären in den Proben verglichen mit dem 100 % Wiedergewinnungsstandard festgestellt, so wurde dieser prozentuale Verlust genutzt, um die Daten der Messungen mit dem Verlustfaktor entsprechend zu korrigieren.

#### 2.8.5 Berechnung der Organperfusion

$$RBF \left( \frac{ml}{g \cdot min} \right) = \frac{A_s \cdot V_{ref}}{A_{ref} \cdot W_s}$$

mit: RBF = regionaler Blutfluss  
 $A_s$  = Absorption der Organprobe;  
 $V_{ref}$  = Referenzblutfluß (ml/min);  
 $A_{ref}$  = Absorption der Referenzblutprobe;  
 $W_s$  = Organprobengewicht.

**Formel 4:** Berechnung der Organperfusion

Für jede Hirnregion wurde der mittlere Blutfluss aller Proben berechnet.

## 2.9 Statistik

Die Daten werden als der Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung dargestellt. Die Daten wurden auf das Vorliegen einer Normalverteilung mittels des Shapiro-Wilks-W Testes überprüft. Um die regelrechte Durchmischung der Mikrosphären im Blutkreislauf und die gleichmäßige Verteilung des Blutflusses zu den verschiedenen Organen nach Injektion in den linken Ventrikel zu bestätigen,

wurde die Anzahl der in beiden Referenzblutproben gemessenen Microsphären und der Blutfluss der rechten und linken Nebenniere mittels linearer Regression korreliert und durch Bland-Altman-Analysen überprüft. Die während der verschiedenen Messphasen ermittelten Parameter zu Beatmung, Lungenmechanik, Gasaustausch, Organperfusion und Hämodynamik wurden mittels univarianter Varianzanalyse für Messwiederholung (ANOVA), jeweils innerhalb der jeweiligen Gruppe verglichen. Ein Intergruppenvergleich wurde nicht vorgenommen. Bei signifikanter F-ratio der ANOVA wurden die Unterschiede zwischen einzelnen Messzeitpunkten mittels post-hoc-Tests (Newman-Keuls) diskriminiert. Unterschiede wurden als statistisch signifikant angesehen bei  $p < 0,05$ .

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Systemische hämodynamische- und respiratorische Parameter

Die hämodynamischen und Beatmungsparameter der Gruppen I (*hyperkapnische Azidose*) sind in Tab. 2 und Tab. 3 dargestellt.

**Tab. 2:** Hämodynamische Parameter Gruppe I (*hyperkapnische Azidose*), n = 8

	NK/ohne Shunt <sup>†</sup>	HK/ohne Shunt <sup>†</sup>	HK/mit Shunt <sup>†</sup>	NK/mit Shunt <sup>†</sup>
HF (min <sup>-1</sup> )	97,6 ± 25,7	110,6 ± 31,9	109,8 ± 32,5	104,6 ± 24,3
MAD (mmHg)	99,9 ± 17,3	95,4 ± 13,1	87,6 ± 9,8	89,4 ± 17,3
MPAD (mmHg)	29,0 ± 6,5	35,1 ± 6,7*	34,9 ± 7,7*	32,1 ± 7,8*
PAOD (mmHg)	10,25 ± 2,5	10,0 ± 4,8	9,9 ± 4,0	9,5 ± 3,8
GEDV (ml · kg <sup>-1</sup> )	710,0 ± 143,8	730,1 ± 146,7	723,6 ± 226,0	735,9 ± 154,6
HZV/kg (ml · kg <sup>-1</sup> · min <sup>-1</sup> )	127,6 ± 56,6	163,5 ± 79,8*	187,6 ± 96,3*	172,4 ± 64,6*
SV/kg (ml · kg <sup>-1</sup> )	1,3 ± 0,3	1,4 ± 0,4	1,6 ± 0,3*	1,6 ± 0,2*/#
ZVD (mmHg)	7,3 ± 2,7	8,6 ± 5,1	7,8 ± 2,5	6,9 ± 2,9
DO <sub>2</sub> (ml · min <sup>-1</sup> )	495,0 ± 123,4	608,6 ± 276,3	696,8 ± 241,7*	608,5 ± 157*
SVR (dyn sec/cm <sup>5</sup> )	1726,4 ± 521,1	1325,1 ± 522,3*	1062,4 ± 406,8*/#	1129 ± 407,1*

HF = Herzfrequenz; MAD = mittlerer arterieller Druck; MPAD = mittlerer pulmonal arterieller Druck; PAOD = pulmonal arterieller Okklusionsdruck; GEDV = globales enddiastolisches Volumen; HZV = Herzzeitvolumen; SV = Schlagvolumen; ZVD = zentral venöser Druck; DO<sub>2</sub> = Sauerstoffangebot; SVR = systemvaskulärer Widerstand

Die Werte sind angegeben als Mittelwert ± Standardabweichung.

\*: p<0.05 im Vergleich zu NK/ohne Shunt; #: p<0.05 im Vergleich zu HK/ohne Shunt; \$: p<0.05 im Vergleich zu HK/mit Shunt

<sup>†</sup> randomisierte Reihenfolge der Versuchsphasen

**Tab. 3:** Respiratorische Parameter Gruppe I (*hyperkapnische Azidose*), n = 8

	NK/ohne Shunt <sup>†</sup>	HK/ohne Shunt <sup>†</sup>	HK/mit Shunt <sup>†</sup>	NK/mit Shunt <sup>†</sup>
Hb (g/dl)	8,7 ± 1,5	9,0 ± 1,8	8,6 ± 1,5	8,0 ± 1,9
SaO <sub>2</sub> (%)	91,9 ± 9,2	82,3 ± 15,7	87,8 ± 8,2	90,0 ± 9,6
P <sub>a</sub> CO <sub>2</sub> (mmHg)	49,5 ± 9,8	84 ± 12,7*	86,8 ± 25,0*	43,9 ± 7,5 <sup>#/\$</sup>
pH <sub>arteriell</sub>	7,38 ± 0,06	7,18 ± 0,05*	7,19 ± 0,11*	7,41 ± 0,05 <sup>#/\$</sup>
V <sub>T</sub> /kg (ml · kg <sup>-1</sup> )	7,7 ± 0,8	5,9 ± 0,7*	6,0 ± 1*	6,0 ± 0,6*
AF (min <sup>-1</sup> )	26,4 ± 4,5	9,5 ± 1,7*	11,0 ± 6,4*	9,5 ± 1,7*
AMV (L · min <sup>-1</sup> )	7,1 ± 2,0	2,0 ± 0,5*	2,4 ± 1,8*	2,0 ± 0,5*
P <sub>AW mit</sub> (cmH <sub>2</sub> O)	14,9 ± 3,4	12,6 ± 2,7	12,8 ± 2,5*	12,6 ± 3,7*
P <sub>AW max</sub> (cmH <sub>2</sub> O)	31,9 ± 8,4	27,3 ± 5,0	28,6 ± 6,3	30,5 ± 9,1
PaO <sub>2</sub> / F <sub>I</sub> O <sub>2</sub> (mmHg)	125,8 ± 50,3	116,6 ± 46,5	124 ± 50,8	106,9 ± 44,5

Hb = arterieller Hämoglobinwert; SaO<sub>2</sub> = arterielle Sauerstoffsättigung; P<sub>a</sub>O<sub>2</sub> = arterieller Sauerstoffpartialdruck; P<sub>a</sub>CO<sub>2</sub> = arterieller Kohlendioxidpartialdruck; pH<sub>arteriell</sub> = arterieller pH; V<sub>T</sub> = Tidalvolumen; AF = Atemfrequenz; AMV = Atemminutenvolumen; P<sub>AW mit</sub> = mittlerer Atemwegsdruck; P<sub>AW max</sub> = maximaler Atemwegsdruck; F<sub>I</sub>O<sub>2</sub> = inspiratorische Sauerstofffraktion  
Die Werte sind angegeben als Mittelwert ± Standardabweichung.

\*: p<0.05 im Vergleich zu NK/ohne Shunt; #: p<0.05 im Vergleich zu HK/ohne Shunt; \$: p<0.05 im Vergleich zu HK/mit Shunt

<sup>†</sup> randomisierte Reihenfolge der Versuchsphasen

Die hämodynamischen und Beatmungsparameter der Gruppen II (*kombinierte hyperkapnische-metabolische Azidose*) sind in Tab. 4 und Tab. 5 dargestellt.

**Tab. 4:** Hämodynamische Parameter Gruppe II (*kombinierte hyperkapnische-metabolische Azydose*), n = 9

	NK/ohne Shunt <sup>†</sup>	HK/ohne Shunt <sup>†</sup>	HK/mit Shunt <sup>†</sup>	NK/mit Shunt <sup>†</sup>
HF (min <sup>-1</sup> )	87,8 ± 25,2	104,3 ± 19,7	117,8 ± 28,7*	114,6 ± 28,6*
MAD (mmHg)	115,9 ± 19,5	107,7 ± 17	105,2 ± 14,2	98,8 ± 14,5*
MPAD (mmHg)	30,5 ± 7,1	32,5 ± 6,1	34,3 ± 6,1	31,9 ± 5,2
PAOD (mmHg)	6,6 ± 4,2	6,1 ± 4,6	7,1 ± 4	5,3 ± 4,5
GEDV (ml · kg <sup>-1</sup> )	818,2 ± 99	841,9 ± 143,4	817,7 ± 86,7	754,2 ± 102,2
HZV/kg (ml · kg <sup>-1</sup> · min <sup>-1</sup> )	101 ± 23,6	140,1 ± 32,2*	165,6 ± 18,2* <sup>#</sup>	138,9 ± 28,8* <sup>/\$</sup>
SV/kg (ml · kg <sup>-1</sup> )	1,2 ± 0,3	1,4 ± 0,3*	1,5 ± 0,3*	1,3 ± 0,3 <sup>\$</sup>
ZVD (mmHg)	6,8 ± 4,2	6 ± 3,5	6,2 ± 4,1	5,8 ± 4,4
DO <sub>2</sub> (ml · min <sup>-1</sup> )	611,3 ± 142,5	844 ± 309,8*	928,8 ± 180,1*	767,4 ± 128,1*
SVR (dyn · sec/cm <sup>5</sup> )	2133,6 ± 579,8	1439,8 ± 363,2*	1156,2 ± 238,2*	1298,3 ± 255,3*

HF = Herzfrequenz; MAD = mittlerer arterieller Druck; MPAD = mittlerer pulmonal arterieller Druck; PAOD = pulmonal arterieller Okklusionsdruck; GEDV = globales enddiastolisches Volumen; HZV = Herzzeitvolumen; SV = Schlagvolumen; ZVD = zentral venöser Druck; DO<sub>2</sub> = Sauerstoffangebot; SVR = systemvaskulärer Widerstand

Die Werte sind angegeben als Mittelwert ± Standardabweichung.

\*: p<0.05 im Vergleich zu NK/ohne Shunt; #: p<0.05 im Vergleich zu HK/ohne Shunt; \$: p<0.05 im Vergleich zu HK/mit Shunt

<sup>†</sup> randomisierte Reihenfolge der Versuchsphasen

**Tab. 5:** Respiratorische Parameter Gruppe II (*kombinierte hyperkapnische-metabolische Azidose*), n = 9

	NK/ohne Shunt <sup>†</sup>	HK/ohne Shunt <sup>†</sup>	HK/mit Shunt <sup>†</sup>	NK/mit Shunt <sup>†</sup>
Hb (g/dl)	11,2 ± 1,3	11,8 ± 1,3	11 ± 1	10,2 ± 1,4 <sup>#</sup>
SaO <sub>2</sub> (%)	95 ± 5,9	86,7 ± 4,5 <sup>*</sup>	86,7 ± 4,3 <sup>*</sup>	95,1 ± 3,2 <sup>#/\$</sup>
P <sub>a</sub> CO <sub>2</sub> (mmHg)	44,9 ± 5,3	102,6 ± 13,8 <sup>*</sup>	106,3 ± 7,7 <sup>*</sup>	43,9 ± 4,1 <sup>#/\$</sup>
pH <sub>arteriell</sub>	7,2 ± 0,04	6,97 ± 0,03 <sup>*</sup>	6,95 ± 0,03 <sup>*</sup>	7,23 ± 0,03 <sup>#/\$</sup>
V <sub>T</sub> /kg (ml · kg <sup>-1</sup> )	7,8 ± 0,6	5,8 ± 0,6 <sup>*</sup>	5,5 ± 0,9 <sup>*</sup>	5,7 ± 1,2 <sup>*</sup>
AF (min <sup>-1</sup> )	31,3 ± 4,5	11 ± 3,1 <sup>*</sup>	10,7 ± 3,3 <sup>*</sup>	11,3 ± 3,7 <sup>*</sup>
AMV (L · min <sup>-1</sup> )	10,2 ± 2	2,6 ± 0,8 <sup>*</sup>	2,4 ± 0,9 <sup>*</sup>	2,7 ± 1,3 <sup>*</sup>
P <sub>AW mit</sub> (cmH <sub>2</sub> O)	13,1 ± 4,3	11,2 ± 2,8 <sup>*</sup>	11,7 ± 3,5 <sup>*</sup>	12 ± 3,7 <sup>*</sup>
P <sub>AW max</sub> (cmH <sub>2</sub> O)	29 ± 9,5	23,8 ± 8,1 <sup>*</sup>	23,9 ± 8,7 <sup>*</sup>	25,3 ± 10 <sup>*</sup>
PaO <sub>2</sub> / F <sub>I</sub> O <sub>2</sub> (mmHg)	184,1 ± 76,8	135 ± 35,9 <sup>*</sup>	132,7 ± 31,8 <sup>*</sup>	152,4 ± 52,7 <sup>*</sup>

Hb = arterieller Hämoglobinwert; SaO<sub>2</sub> = arterielle Sauerstoffsättigung; P<sub>a</sub>O<sub>2</sub> = arterieller Sauerstoffpartialdruck; P<sub>a</sub>CO<sub>2</sub> = arterieller Kohlendioxidpartialdruck; pH<sub>arteriell</sub> = arterieller pH; V<sub>T</sub> = Tidalvolumen; AF = Atemfrequenz; AMV = Atemminutenvolumen; P<sub>AW mit</sub> = mittlerer Atemwegsdruck; P<sub>AW max</sub> = maximaler Atemwegsdruck; F<sub>I</sub>O<sub>2</sub> = inspiratorische Sauerstofffraktion  
Die Werte sind angegeben als Mittelwert ± Standardabweichung.

\*: p<0.05 im Vergleich zu NK/ohne Shunt; #: p<0.05 im Vergleich zu HK/ohne Shunt; \$: p<0.05 im Vergleich zu HK/mit Shunt

<sup>†</sup> randomisierte Reihenfolge der Versuchsphasen

In beiden Gruppen waren Herzzeitvolumen und Sauerstoffangebot unter *Normokapnie ohne Shunt* am niedrigsten, stiegen während *Hyperkapnie ohne Shunt* signifikant an und waren am höchsten während *Hyperkapnie mit Shunt* (Tab. 2 und 4). Unter *Normokapnie mit Shunt* durch CO<sub>2</sub>-Elimination mittels iLA sanken Herzzeitvolumen und Sauerstoffangebot ab, blieben jedoch höher als unter *Normokapnie ohne Shunt* ( $p < 0,05$ ; Tab. 2 und 4). Die Herzfrequenz änderte sich in der Gruppe I (*hyperkapnische Azidose*) nicht signifikant in den verschiedenen Phasen (Tab. 2), während sich in der Gruppe II (*kombinierte hyperkapnische-metabolische Azidose*) eine signifikant erhöhte Herzfrequenz in den Phasen mit Shunt zeigte (Tab. 4).

Der systemvaskuläre Widerstand war in beiden Gruppen sowohl in den Phasen mit Shunt als auch während der Phase *Hyperkapnie/ohne Shunt* signifikant geringer als während der Phase *Normokapnie/ohne Shunt*.

In der Gruppe II (*kombinierte hyperkapnische-metabolische Azidose*) war der mittlere arterielle Druck signifikant geringer während der Phase *Normokapnie mit Shunt* im Vergleich zu *Normokapnie ohne Shunt* ( $p < 0,05$ ), der Hämoglobinwert war niedriger in der Phase *Normokapnie mit Shunt* im Vergleich zu *Hyperkapnie ohne Shunt* und die Sauerstoffsättigung war in beiden hyperkapnischen Phasen im Vergleich zu den Phasen mit Normokapnie verringert ( $p < 0,05$ ).

In der Gruppe I (*hyperkapnische Azidose*) zeigten sich für diese Parameter keine signifikanten Unterschiede).

In beiden Gruppen waren die arteriellen CO<sub>2</sub>-Partialdrucke in den Phasen *Hyperkapnie ohne Shunt* und *Hyperkapnie mit Shunt* signifikant höher als in den Phasen *Normokapnie ohne Shunt* und *Normokapnie mit Shunt* (Tab. 3 und 5). Entsprechend waren die pH-Werte in den Phasen *Hyperkapnie ohne Shunt* und *Hyperkapnie mit Shunt* signifikant niedriger als in den Phasen *Normokapnie ohne Shunt* und *Normokapnie mit Shunt*.

Die Beatmungsparameter Tidalvolumen normiert auf kg Körpergewicht, mittlerer und maximaler Atemwegsdruck, Atemminutenvolumen und Atemfrequenz waren in beiden Gruppen in den Phasen *Hyperkapnie ohne Shunt*, *Hyperkapnie mit Shunt* und *Normokapnie mit Shunt* geringer als in der Phase *Normokapnie ohne Shunt*.

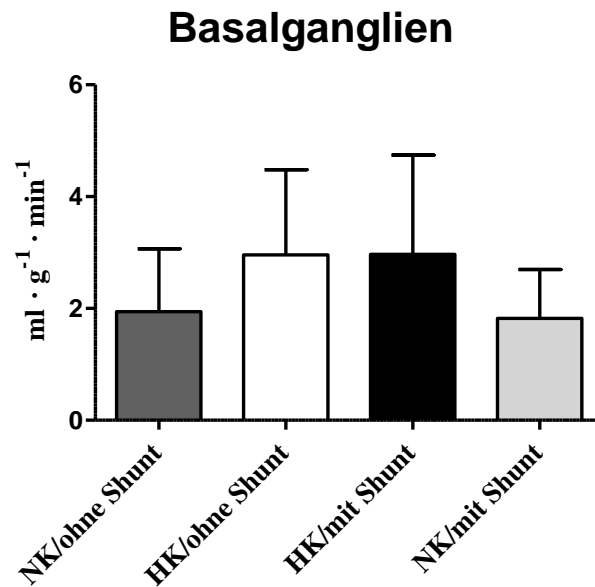
Der Fluss über die iLA in der Gruppe I (*hyperkapnische Azidose*) war  $1,26 \pm 0,29$  l/min in der Phase *Hyperkapnie mit Shunt* und  $1,29 \pm 0,37$  l/min in der Phase *Normokapnie mit Shunt*. In der Gruppe II (*kombinierte hyperkapnische-metabolische Azidose*) bestand ein Fluss von  $1,29 \pm 0,29$  l/min in der Phase *Hyperkapnie mit Shunt* und  $1,27 \pm 0,29$  l/min in der Phase *Normokapnie mit Shunt*. Dies macht in der Gruppe I (*hyperkapnische Azidose*) eine Shuntfraktion von  $21 \pm 8$  % des



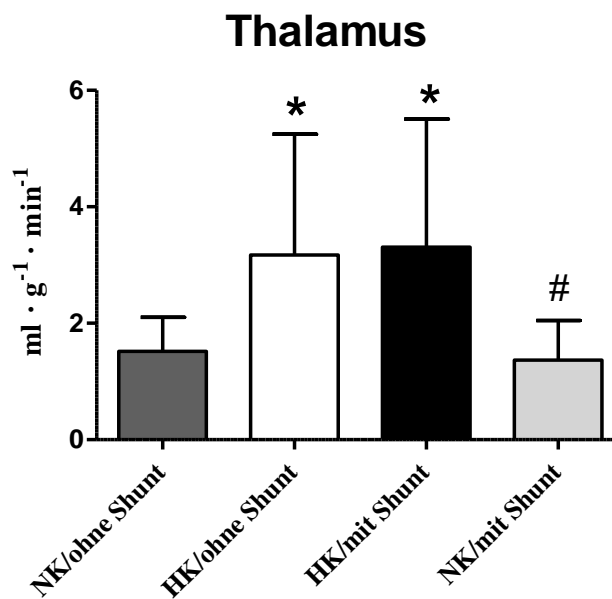
Herzzeitvolumens in der Phase *Hyperkapnie mit Shunt* und  $22 \pm 8$  % in der Phase *Normokapnie mit Shunt* aus. In der Gruppe II (*kombinierte hyperkapnische-metabolische Azidose*) belaufen sich diese Fraktionen auf  $19 \pm 4$  % in der Phase *Hyperkapnie mit Shunt* und  $23 \pm 7$  % in der Phase *Normokapnie mit Shunt*.

### **3.2 Regionale zerebrale Perfusion**

Die regionale Gehirnperfusion der Gruppe I (*hyperkapnische Azidose*) ist in den Abb. 3 bis 11 dargestellt.



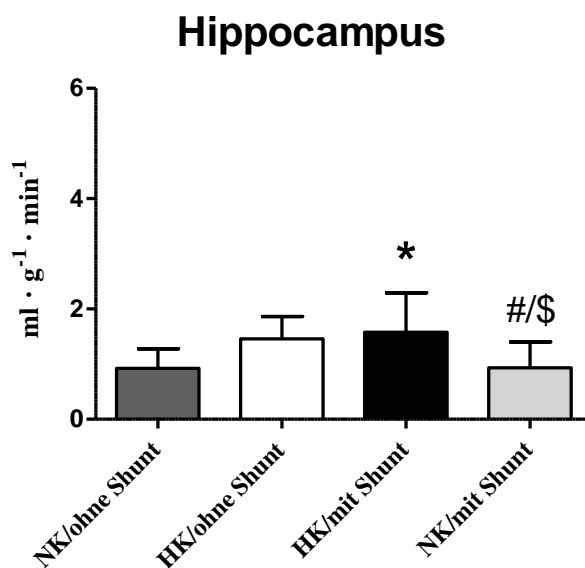
**Abb. 3:** Regionaler Blutfluss in den Basalganglien in ml · g<sup>-1</sup> · min<sup>-1</sup> in Gruppe I (*hyperkapnische Azidose*), n = 7



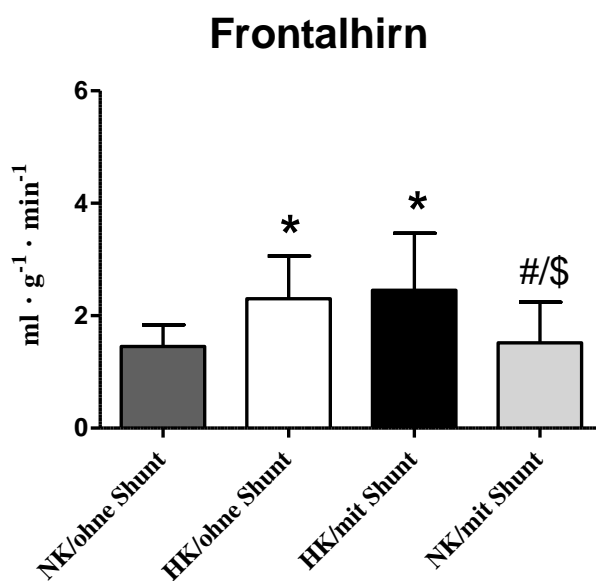
**Abb. 4:** Regionaler Blutfluss im Thalamus in ml · g<sup>-1</sup> · min<sup>-1</sup> in Gruppe I (*hyperkapnische Azidose*), n = 6

NK= Normokapnie; HK= Hyperkapnie

\*: p<0.05 im Vergleich zu NK/ohne Shunt; #: p<0.05 im Vergleich zu HK/ohne Shunt



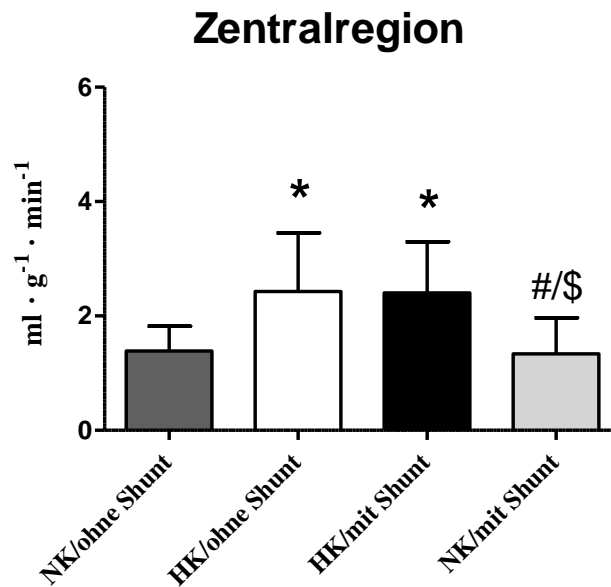
**Abb. 5:** Regionaler Blutfluss im Hippocampus in ml · g<sup>-1</sup> · min<sup>-1</sup> in Gruppe I (*hyperkapnische Azidose*), n = 8



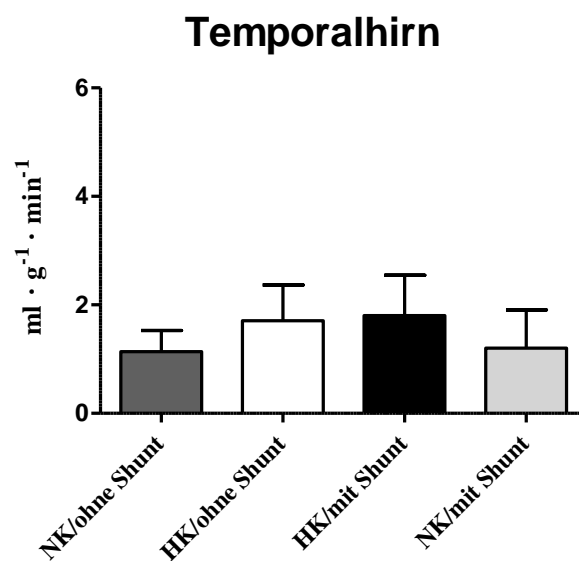
**Abb. 6:** Regionaler Blutfluss im Frontalhirn in ml · g<sup>-1</sup> · min<sup>-1</sup> in Gruppe I (*hyperkapnische Azidose*), n = 8

NK= Normokapnie; HK= Hyperkapnie

\*: p<0.05 im Vergleich zu NK/ohne Shunt; #: p<0.05 im Vergleich zu HK/ohne Shunt; \$: p<0.05 im Vergleich zu HK/mit Shunt



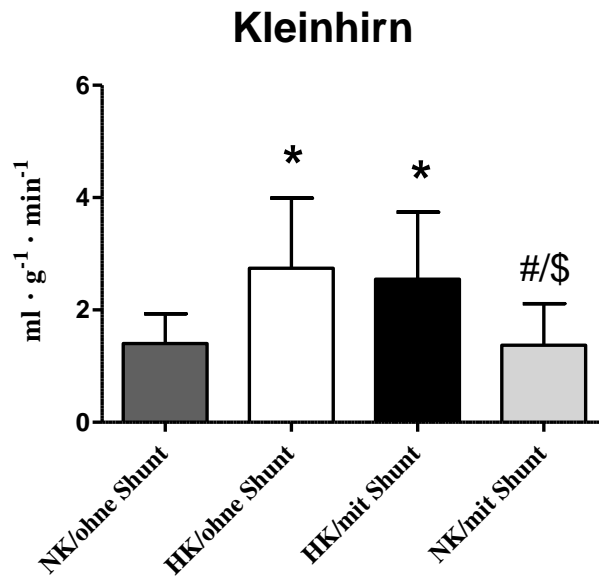
**Abb. 7:** Regionaler Blutfluss in der Zentralregion in  $\text{ml} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  in Gruppe I (*hyperkapnische Azidose*),  $n = 8$



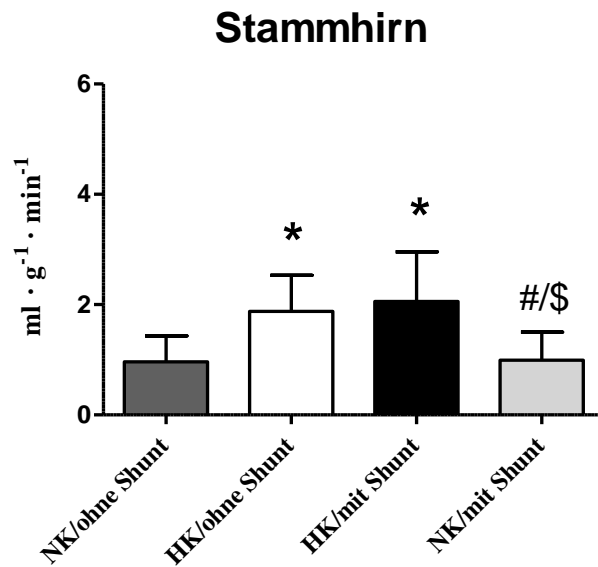
**Abb. 8:** Regionaler Blutfluss im Temporallhirn in  $\text{ml} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  in Gruppe I (*hyperkapnische Azidose*),  $n = 8$

NK= Normokapnie; HK= Hyperkapnie

\*:  $p < 0.05$  im Vergleich zu NK/ohne Shunt; #:  $p < 0.05$  im Vergleich zu HK/ohne Shunt; \$:  $p < 0.05$  im Vergleich zu HK/mit Shunt



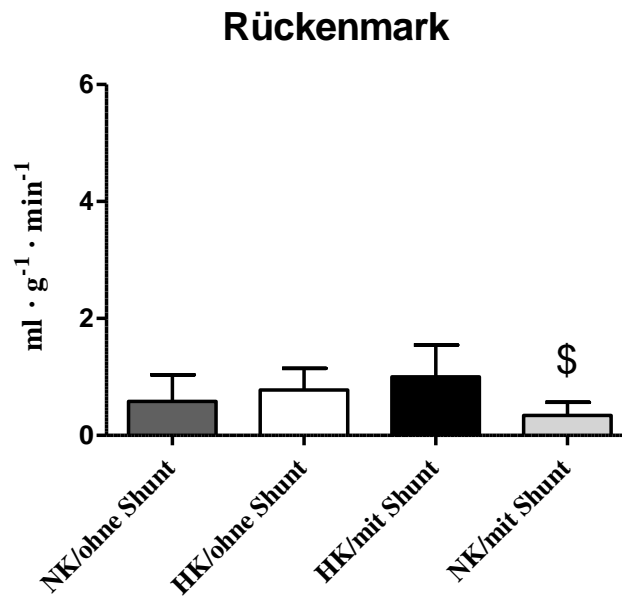
**Abb. 9:** Regionaler Blutfluss im Kleinhirn in  $\text{ml} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  in Gruppe I (*hyperkapnische Azidose*),  $n = 8$



**Abb. 10:** Regionaler Blutfluss im Stammhirn in  $\text{ml} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  in Gruppe I (*hyperkapnische Azidose*),  $n = 8$

NK= Normokapnie; HK= Hyperkapnie

\*:  $p < 0.05$  im Vergleich zu NK/ohne Shunt; #:  $p < 0.05$  im Vergleich zu HK/ohne Shunt; \$:  $p < 0.05$  im Vergleich zu HK/mit Shunt

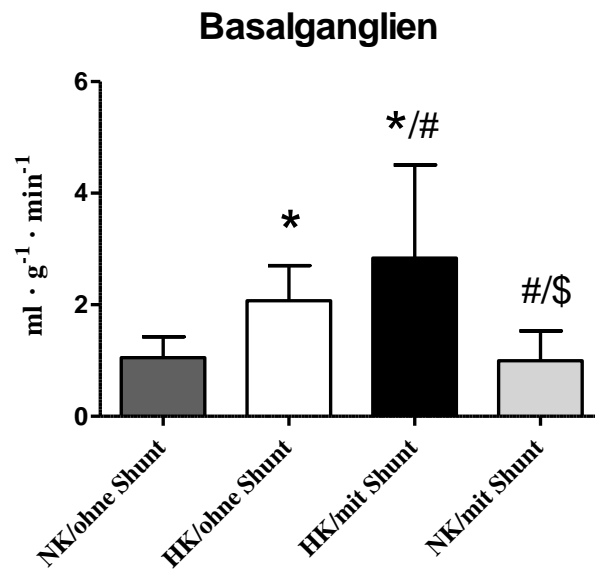


**Abb. 11:** Regionaler Blutfluss im Rückenmark in  $\text{ml} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  in Gruppe I (*hyperkapnische Azidose*),  $n = 8$

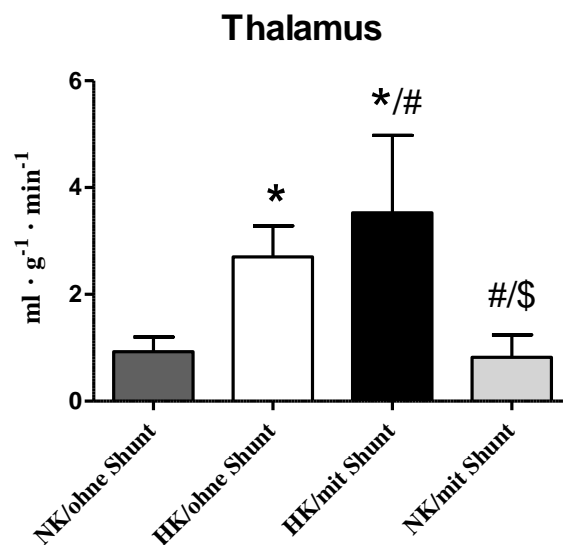
NK= Normokapnie; HK= Hyperkapnie

\$:  $p < 0.05$  im Vergleich zu HK/mit Shunt

Die regionale Gehirnperfusion der Gruppe II (kombinierte hyperkapnische-metabolische Azidose) ist in den Abb. 12 bis 20 dargestellt.



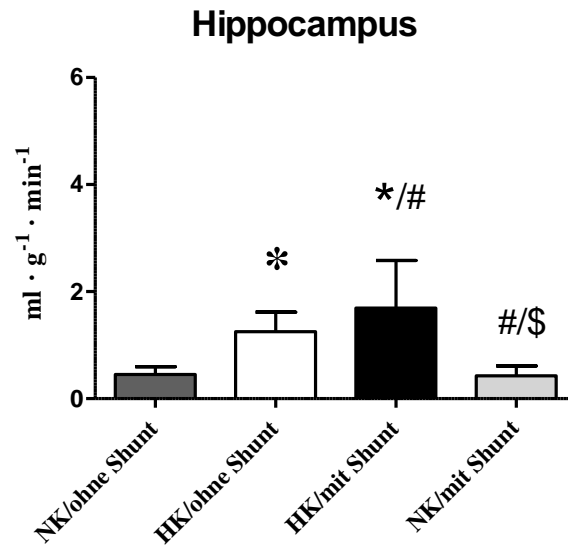
**Abb. 12:** Regionaler Blutfluss in den Basalganglien in  $\text{ml} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  in Gruppe II (*kombinierte hyperkapnische-metabolische Azidose*),  $n = 9$



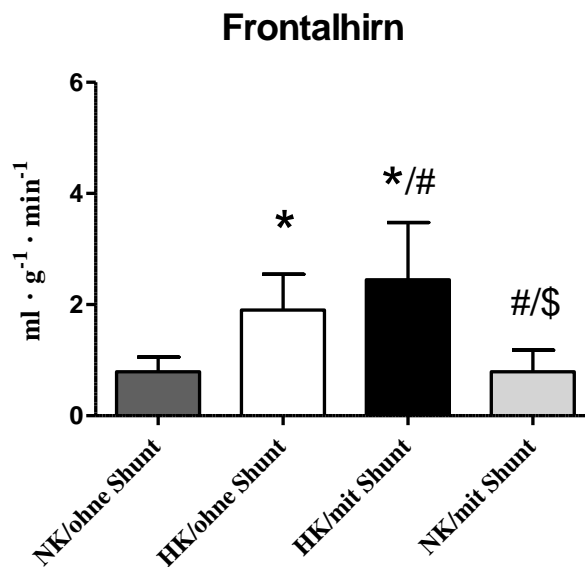
**Abb. 13:** Regionaler Blutfluss im Thalamus in  $\text{ml} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  in Gruppe II (*kombinierte hyperkapnische-metabolische Azidose*),  $n = 9$

NK= Normokapnie; HK= Hyperkapnie

\*:  $p < 0.05$  im Vergleich zu NK/ohne Shunt; #:  $p < 0.05$  im Vergleich zu HK/ohne Shunt; \$:  $p < 0.05$  im Vergleich zu HK/mit Shunt



**Abb. 14:** Regionaler Blutfluss im Hippocampus in  $\text{ml} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  in Gruppe II (kombinierte hyperkapnische-metabolische Azidose),  $n = 9$

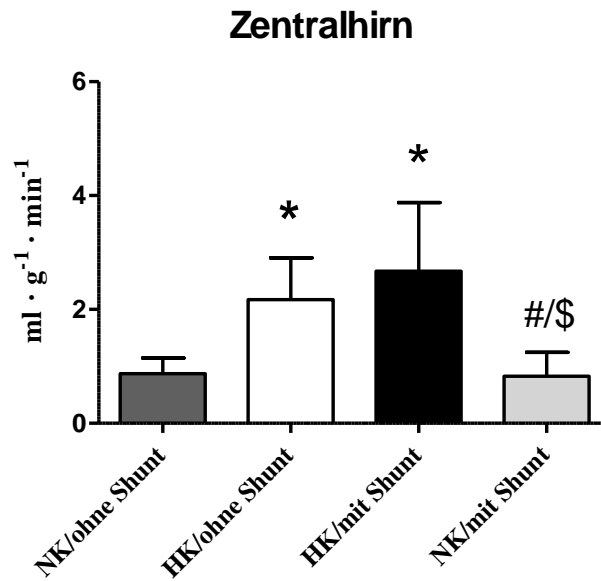


**Abb. 15:** Regionaler Blutfluss im Frontalhirn in  $\text{ml} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  in Gruppe II (kombinierte hyperkapnische-metabolische Azidose),  $n = 9$

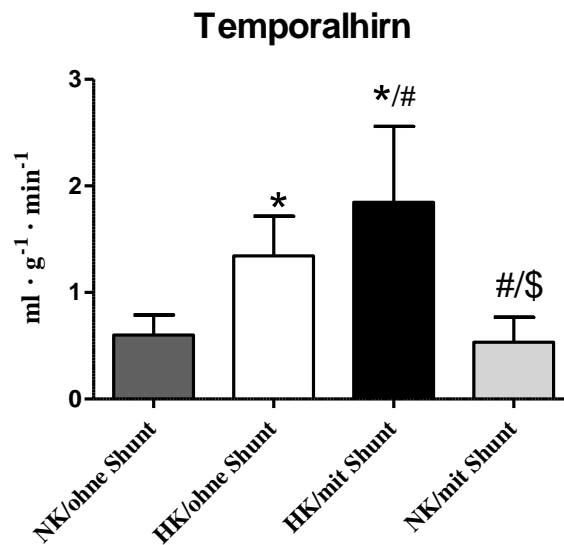
NK= Normokapnie; HK= Hyperkapnie

\*:  $p < 0.05$  im Vergleich zu NK/ohne Shunt; #:  $p < 0.05$  im Vergleich zu HK/ohne Shunt; \$:  $p < 0.05$  im Vergleich zu HK/mit Shunt





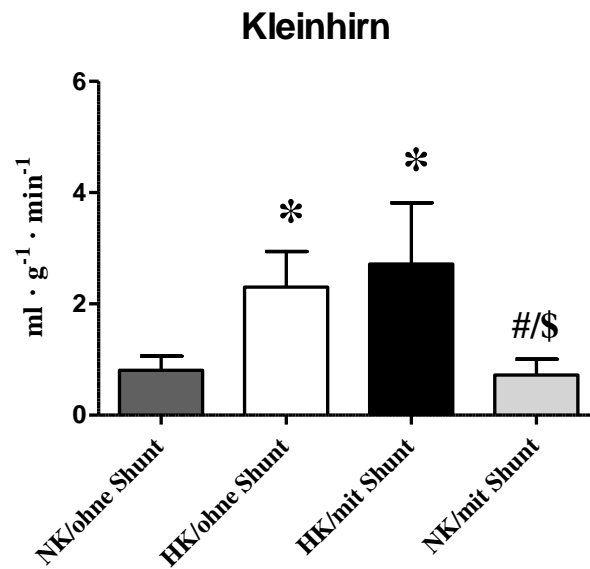
**Abb. 16:** Regionaler Blutfluss im Zentralhirn in ml · g<sup>-1</sup> · min<sup>-1</sup> in Gruppe II (*kombinierte hyperkapnische-metabolische Azidose*), n = 9



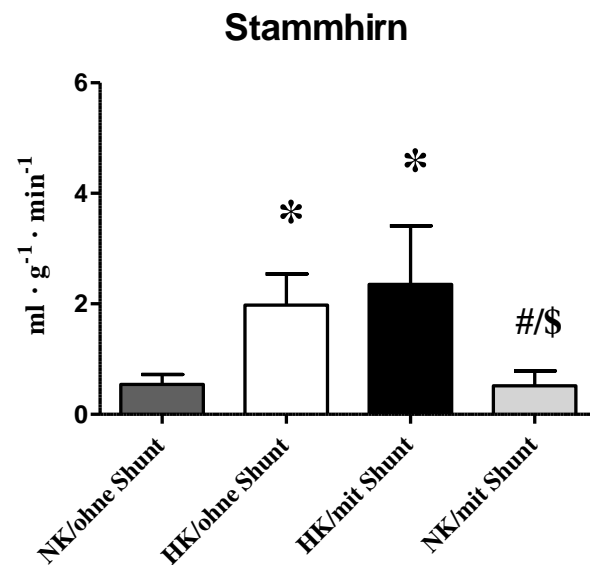
**Abb. 17:** Regionaler Blutfluss im Temporalhirn in ml · g<sup>-1</sup> · min<sup>-1</sup> in Gruppe II (*kombinierte hyperkapnische-metabolische Azidose*), n = 9

NK= Normokapnie; HK= Hyperkapnie

\*: p<0.05 im Vergleich zu NK/ohne Shunt; #: p<0.05 im Vergleich zu HK/ohne Shunt; \$: p<0.05 im Vergleich zu HK/mit Shunt



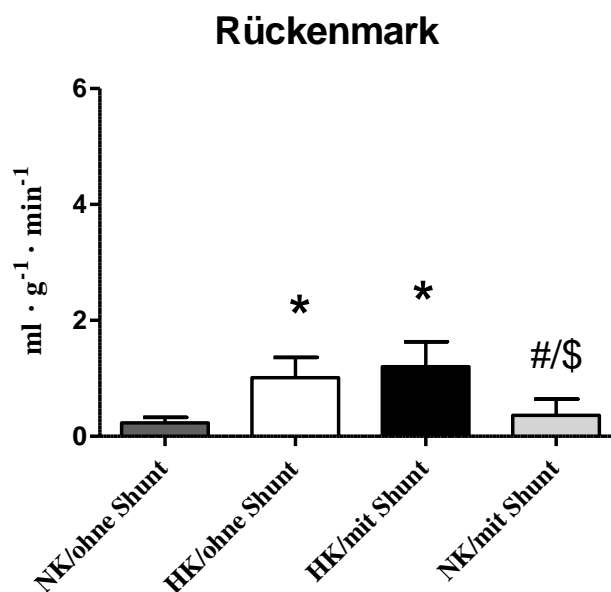
**Abb. 18:** Regionaler Blutfluss im Kleinhirn in  $\text{ml} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  in Gruppe II (*kombinierte hyperkapnische-metabolische Azidose*),  $n = 9$



**Abb. 19:** Regionaler Blutfluss im Stammhirn in  $\text{ml} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  in Gruppe II (*kombinierte hyperkapnische-metabolische Azidose*),  $n = 9$

NK= Normokapnie; HK= Hyperkapnie

\*:  $p < 0.05$  im Vergleich zu NK/ohne Shunt; #:  $p < 0.05$  im Vergleich zu HK/ohne Shunt; \$:  $p < 0.05$  im Vergleich zu HK/mit Shunt



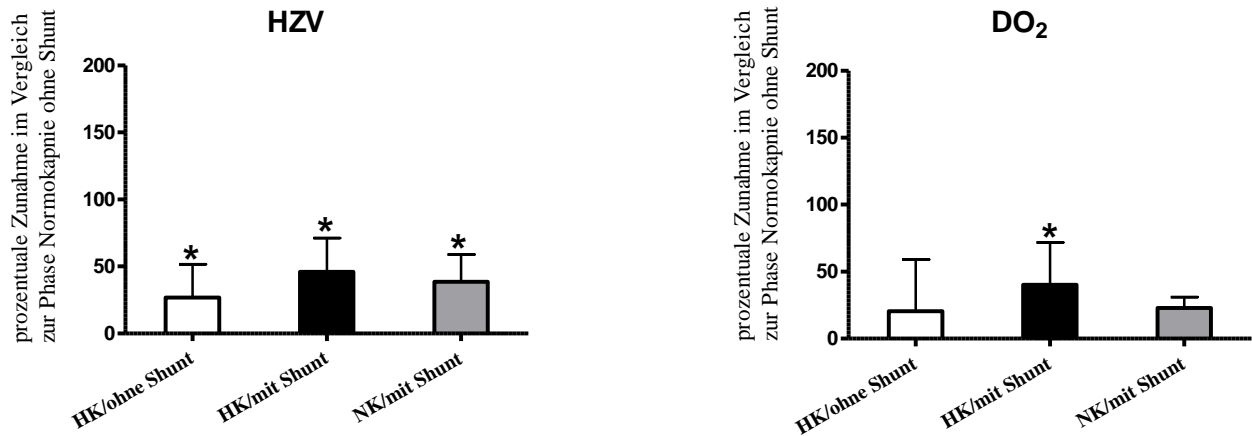
**Abb. 20:** Regionaler Blutfluss im Rückenmark in  $\text{ml} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  in Gruppe II (*kombinierte hyperkapnische-metabolische Azidose*),  $n = 9$

NK= Normokapnie; HK= Hyperkapnie

\*:  $p < 0.05$  im Vergleich zu NK/ohne Shunt; #:  $p < 0.05$  im Vergleich zu HK/ohne Shunt; \$:  $p < 0.05$  im Vergleich zu HK/mit Shunt

In den Phasen der Hyperkapnie (*Hyperkapnie ohne Shunt* und *Hyperkapnie mit Shunt*) zeigte sich im Vergleich zur Phase *Normokapnie/ohne Shunt* in der Gruppe I (*hyperkapnische Azidose*) eine signifikant höhere Perfusion der Regionen Thalamus, Frontalhirn, Zentralhirn, Kleinhirn und Stammhirn (jeweils  $p < 0,05$ ). In den übrigen Regionen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied. In der Gruppe II (*kombinierte hyperkapnische-metabolische Azidose*) wurde im Vergleich zur Phase *Normokapnie/ohne Shunt* eine signifikant höhere Perfusion aller untersuchten Hirnregionen während der Phasen der Hyperkapnie (*Hyperkapnie ohne Shunt* und *Hyperkapnie mit Shunt*) beobachtet. Hier kam es in der Phase *Hyperkapnie mit Shunt* in den Regionen Basalganglien, Thalamus, Hippocampus, Frontalhirn und Temporalhirn zu einer weiteren signifikanten Steigerung der Perfusion im Vergleich zu der Phase *Hyperkapnie ohne Shunt*. In den übrigen Regionen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Unter  $\text{CO}_2$ -Elimination mittels iLA in der Phase *Normokapnie mit Shunt*, zeigte sich in beiden Gruppen ein signifikanter Rückgang der regionalen Perfusion auf Werte, die mit der Perfusion in der Phase *Normokapnie ohne Shunt* vergleichbar waren. Einzig in den Basalganglien und dem Temporalhirn war dieser ebenfalls zu beobachtende Rückgang in der Gruppe I statistisch nicht signifikant.

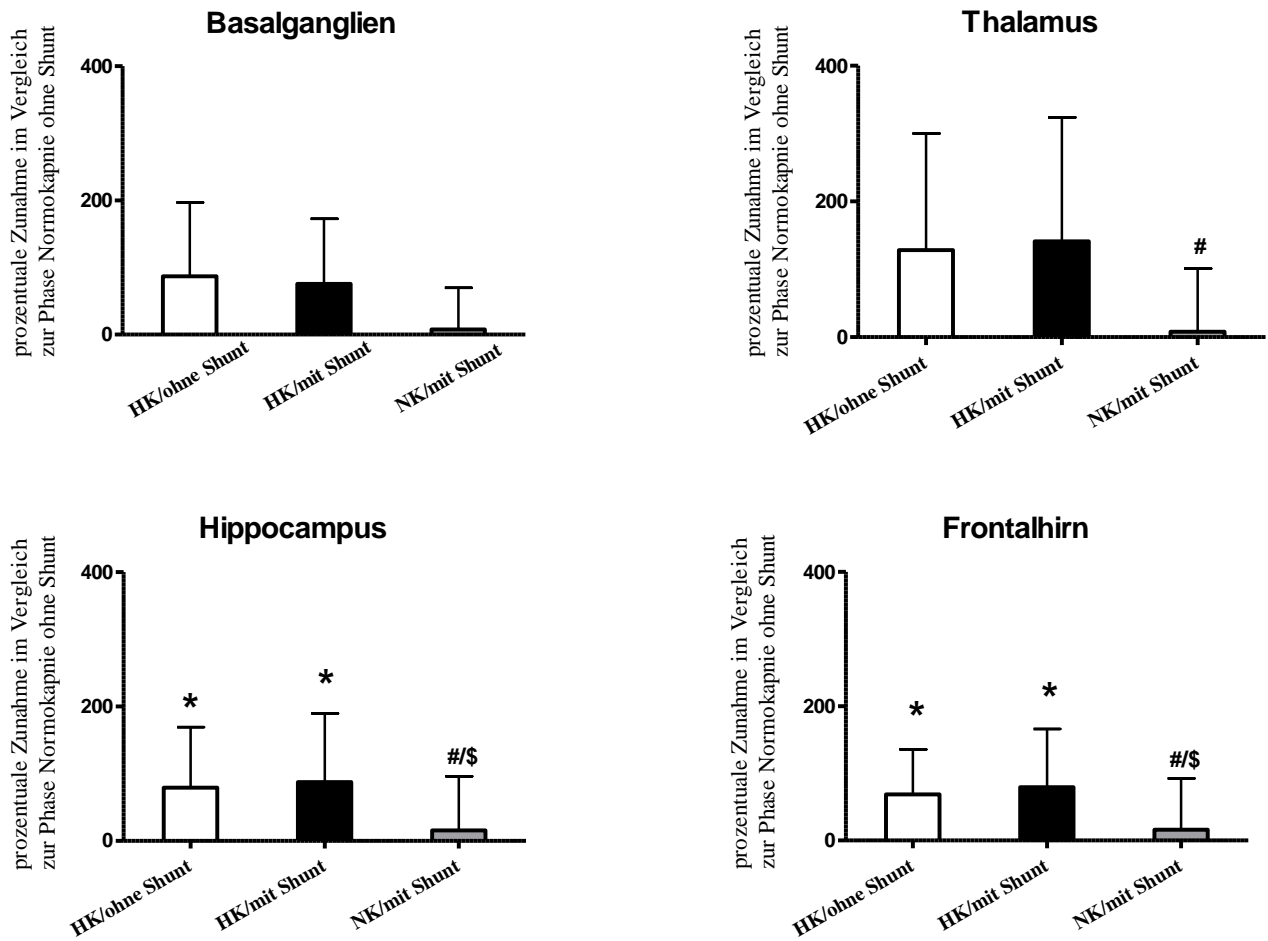
Die Abb. 21 bis 23 zeigen die prozentuale Zunahme des Herzzeitvolumens, des Sauerstoffangebotes sowie der regionalen zerebralen Perfusion in Bezug auf die Messphase *Normokapnie/ohne Shunt* in der Gruppe I (*hyperkapnische Azidose*).



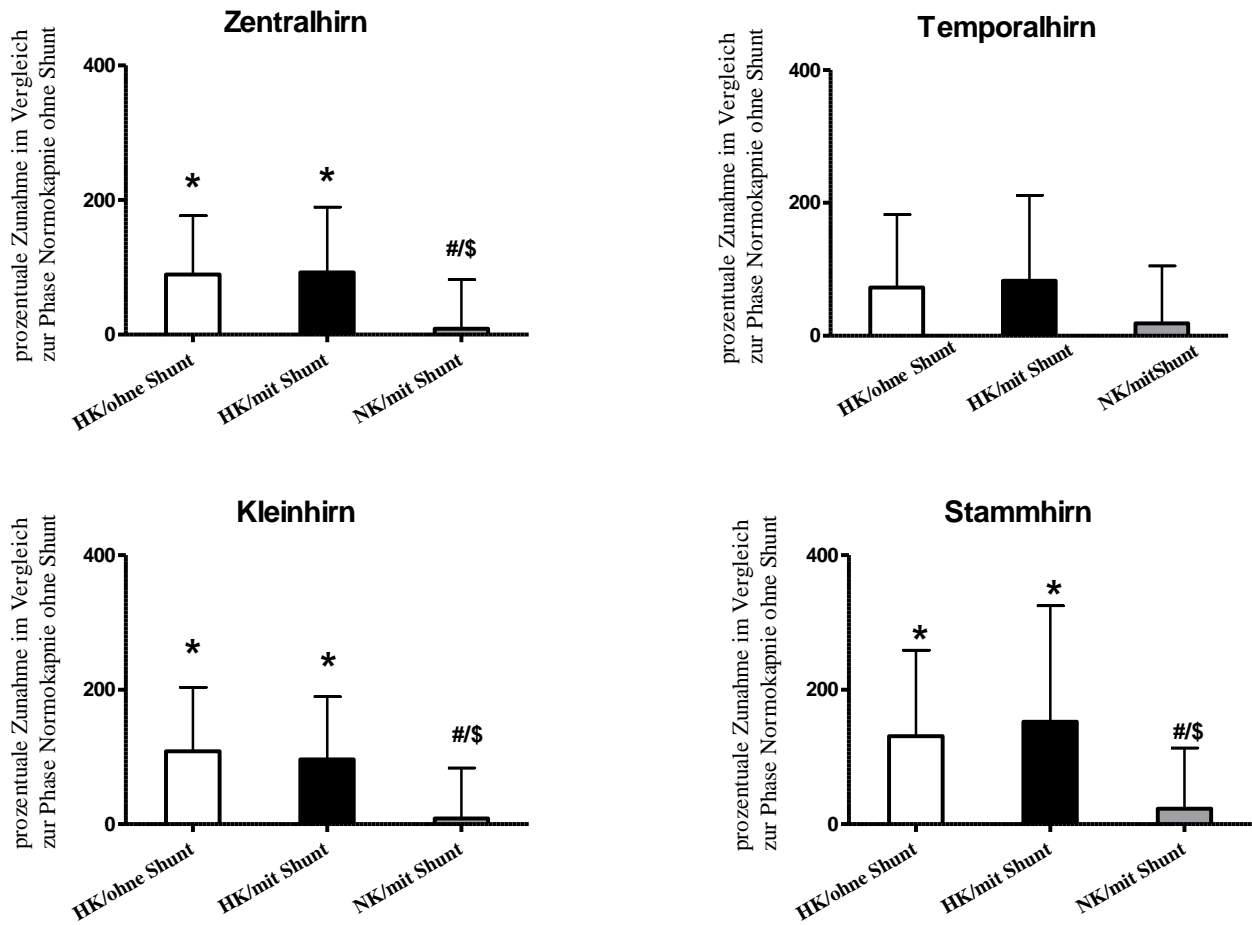
**Abb. 21:** Einfluss von Hyperkapnie und Shunt auf Herzzeitvolumen und Sauerstoffangebot als prozentuale Zunahme im Vergleich zur Phase *Normokapnie ohne Shunt*, Gruppe I (*hyperkapnische Azidose*), n = 8

NK= Normokapnie; HK= Hyperkapnie; HZV= Herzzeitvolumen; DO<sub>2</sub>= Sauerstoffangebot

\*: p<0.05 im Vergleich zu NK/ohne Shunt

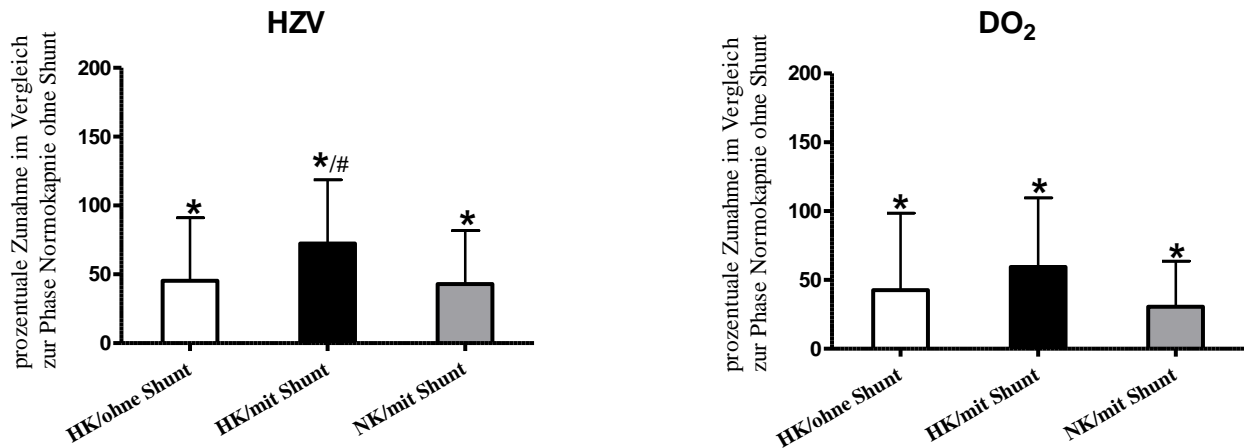


**Abb. 22:** Einfluss von Hyperkapnie und Shunt auf den regionalen zerebralen Blutfluss in Basalganglien  $n = 7$ , Thalamus  $n = 6$ , Hippocampus  $n = 8$  und Frontalhirn  $n = 8$  als prozentuale Zunahme im Vergleich zur Phase *Normokapnie ohne Shunt*, Gruppe I (*hyperkapnische Azidose*)  
 NK= Normokapnie; HK= Hyperkapnie  
 \*:  $p < 0.05$  im Vergleich zu NK/ohne Shunt; #:  $p < 0.05$  im Vergleich zu HK/ohne Shunt; \$:  $p < 0.05$  im Vergleich zu HK/mit Shunt



**Abb. 23:** Einfluss von Hyperkapnie und Shunt auf den regionalen zerebralen Blutfluss in Zentralhirn  $n = 8$ , Temporalhirn  $n = 8$ , Kleinhirn  $n = 8$  und Stammhirn  $n = 8$  als prozentuale Zunahme im Vergleich zur Phase *Normokapnie ohne Shunt*, Gruppe I (*hyperkapnische Azidose*), NK= Normokapnie; HK= Hyperkapnie  
 \*:  $p < 0.05$  im Vergleich zu NK/ohne Shunt; #:  $p < 0.05$  im Vergleich zu HK/ohne Shunt; \$:  $p < 0.05$  im Vergleich zu HK/mit Shunt

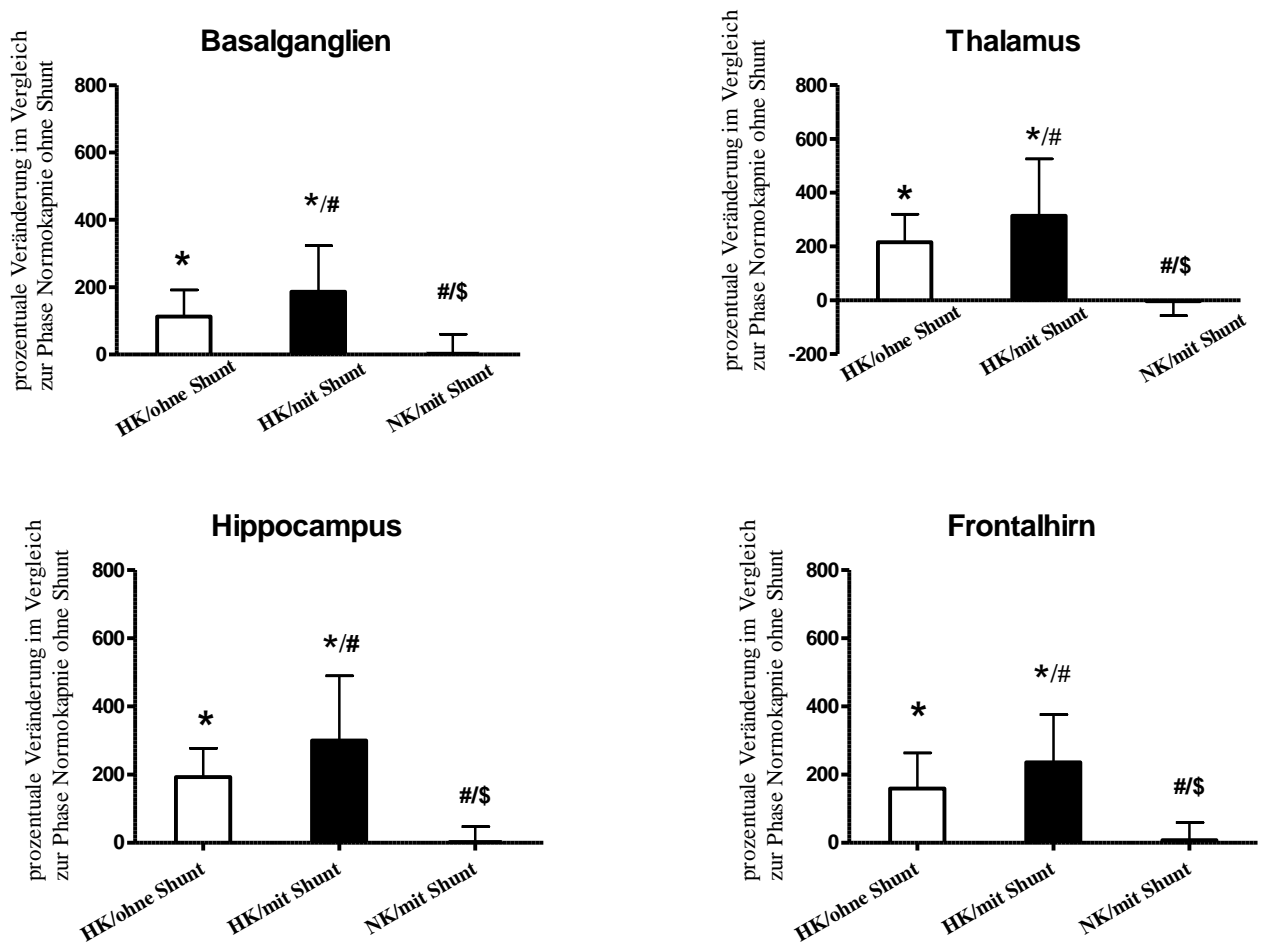
Die Abb. 24 bis 26 zeigen die prozentuale Zunahme des Herzzeitvolumens, des Sauerstoffangebotes sowie der regionalen zerebralen Perfusion in Bezug auf die Messphase *Normokapnie/ohne Shunt* in der Gruppe I (*hyperkapnische Azidose*).



**Abb. 24:** Einfluss von Hyperkapnie und Shunt auf Herzzeitvolumen und Sauerstoffangebot als prozentuale Zunahme im Vergleich zur Phase *Normokapnie ohne Shunt*, Gruppe II (*kombinierte hyperkapnische-metabolische Azidose*), n = 9

NK= Normokapnie; HK= Hyperkapnie; HZV= Herzzeitvolumen; DO<sub>2</sub>= Sauerstoffangebot

\*: p<0.05 im Vergleich zu NK/ohne Shunt; #: p<0.05 im Vergleich zu HK/ohne Shunt

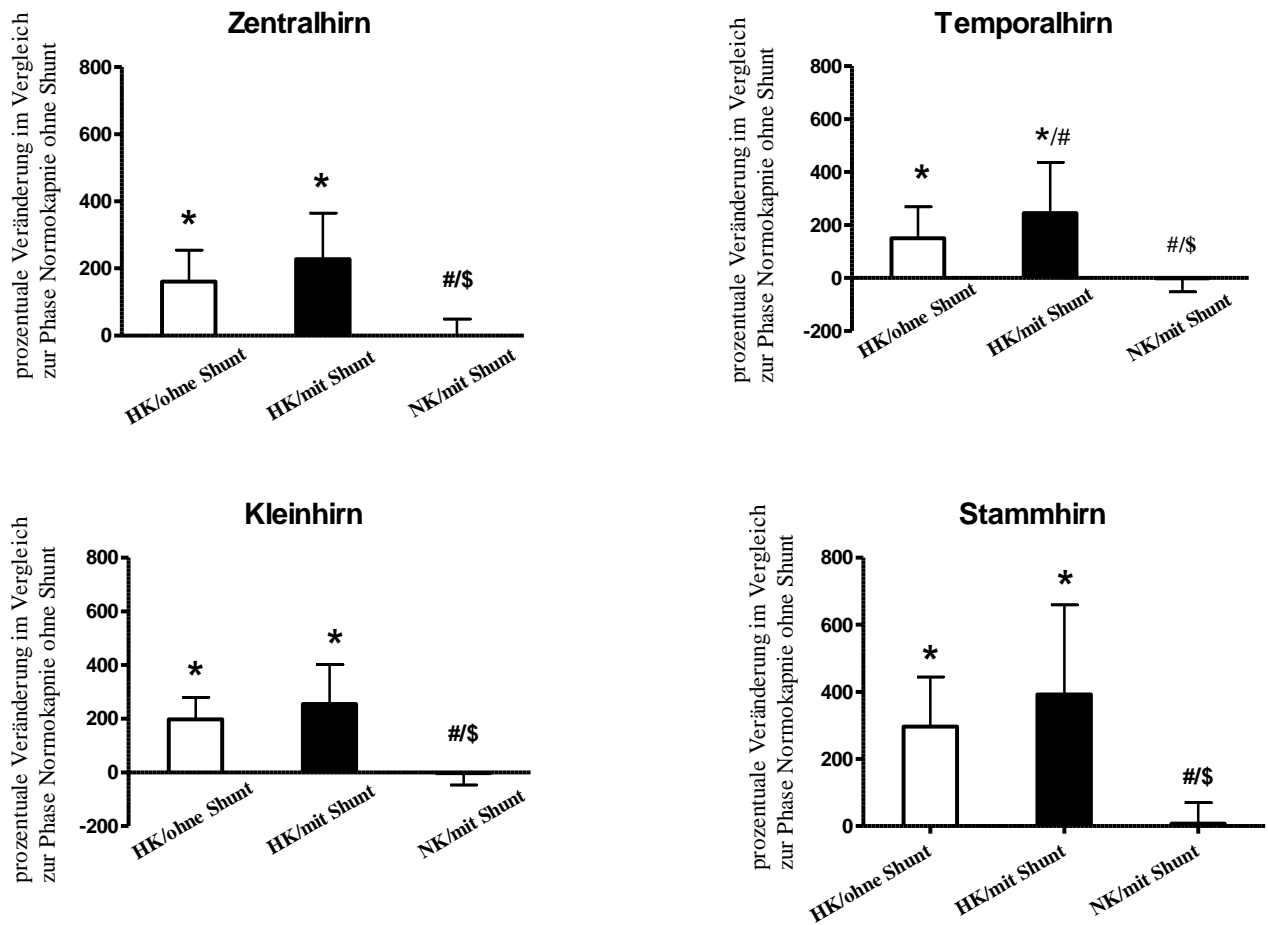


**Abb. 25:** Einfluss von Hyperkapnie und Shunt als prozentuale Veränderung auf den regionalen zerebralen Blutfluss in Basalganglien  $n = 9$ , Thalamus  $n = 9$ , Hippocampus  $n = 9$  und Frontalhirn  $n = 9$  im Vergleich zur Phase *Normokapnie ohne Shunt*, Gruppe II (*kombinierte hyperkapnische-metabolische Azidose*)

NK= Normokapnie; HK= Hyperkapnie

\*:  $p < 0.05$  im Vergleich zu NK/ohne Shunt; #:  $p < 0.05$  im Vergleich zu HK/ohne Shunt; \$:  $p < 0.05$  im Vergleich zu HK/mit Shunt





**Abb. 26:** Einfluss von Hyperkapnie und Shunt als prozentuale Veränderung auf den regionalen zerebralen Blutfluss in Zentralhirn  $n = 9$ , Temporalhirn  $n = 9$ , Kleinhirn  $n = 9$  und Stammhirn  $n = 9$  im Vergleich zur Phase *Normokapnie ohne Shunt*, Gruppe II (*kombinierte hyperkapnische-metabolische Azidose*)

NK= Normokapnie; HK= Hyperkapnie

\*:  $p < 0.05$  im Vergleich zu NK/ohne Shunt; #:  $p < 0.05$  im Vergleich zu HK/ohne Shunt; \$:  $p < 0.05$  im Vergleich zu HK/mit Shunt

Es zeigte sich generell eine signifikante Steigerung des HZV in den Phasen der Hyperkapnie und der Phase *Normokapnie mit Shunt* im Vergleich zur Phase *Normokapnie ohne Shunt*.

In der Gruppe I (*hyperkapnische Azidose*) zeigte sich eine Steigerung des HZV um  $26,8 \% \pm 24,8$  während der Phase *Hyperkapnie ohne Shunt* und eine Steigerung um  $45,9 \% \pm 25,4$  während der Phase *Hyperkapnie mit Shunt*. Das HZV blieb auch in der Phase *Normokapnie mit Shunt* im Vergleich zur Phase *Normokapnie ohne Shunt* um  $38,6 \% \pm 20,4$  % erhöht.

In der Gruppe II (*kombinierte hyperkapnische-metabolische Azidose*) konnte dieselbe Beobachtung mit noch stärker ausgeprägter Steigerung des HZV um  $45,3 \% \pm 45,7$  in der Phase *Hyperkapnie ohne Shunt*,  $72,4 \% \pm 46,1$  in der Phase *Hyperkapnie mit Shunt* und um  $42,9 \% \pm 38,7$  in der Phase *Normokapnie mit Shunt* gemacht werden.

Das systemische Sauerstoffangebot war in der Gruppe I (*hyperkapnische Azidose*) in der Phase *Hyperkapnie mit Shunt* um  $40,2 \% \pm 31,5$  signifikant gegenüber der Phase *Normokapnie ohne Shunt* erhöht. Die  $\text{DO}_2$ -Zunahme betrug in der Phase *Hyperkapnie ohne Shunt*  $20,4 \% \pm 38,6$  und in der Phase *Normokapnie mit Shunt*  $22,9 \% \pm 8,1$ , allerdings ohne statistische Signifikanz, gegenüber der Phase *Normokapnie ohne Shunt*.

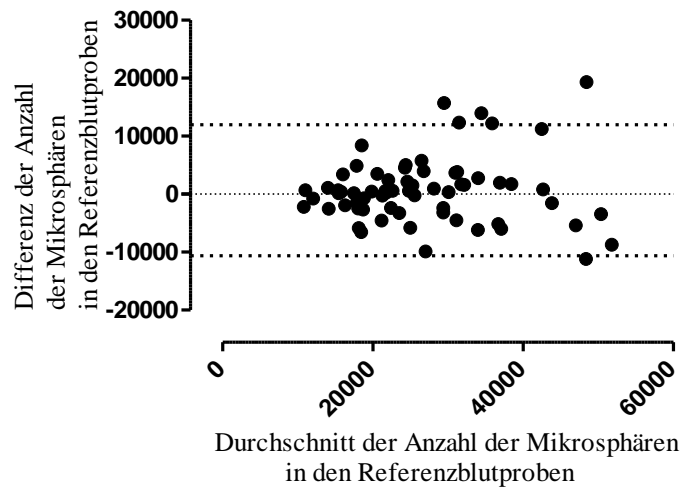
In der Gruppe II (*kombinierte hyperkapnische-metabolische Azidose*) konnte ebenfalls eine Erhöhung des systemischen Sauerstoffangebotes um  $42,5 \% \pm 56,1$  in der Phase *Normokapnie ohne Shunt*,  $59,4 \% \pm 50,2$  in der Phase *Hyperkapnie mit Shunt* und  $30,4 \% \pm 33,1$  in der Phase *Normokapnie mit Shunt* gezeigt werden.

Die hier dargestellten prozentualen Veränderungen des regionalen zerebralen Blutflusses für die einzelnen Hirnregionen zeigten in beiden Gruppen eine Zunahme der zerebralen Perfusion in den Phasen der Hyperkapnie während sich keine Änderung in der Phase *Normokapnie mit Shunt* gegenüber der Phase *Normokapnie ohne Shunt* zeigte.

### **3.3 Mischung und Verteilung der Mikrosphären**

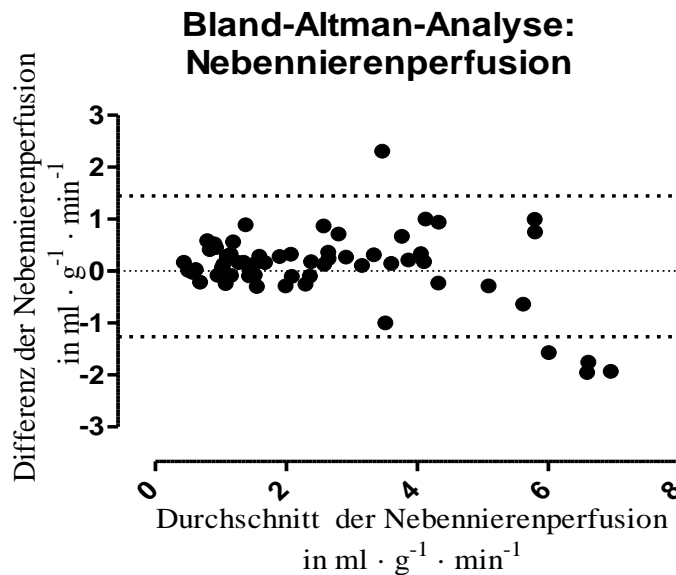
Um die ausreichende Mischung der injizierten Mikrosphären zu verifizieren wurde die Anzahl der Mikrosphären in den beiden Referenzblutproben gemessen und gegeneinander aufgetragen. Es zeigte sich eine gute Korrelation ( $27204,67 \pm 10772,83$  vs.  $26536,40 \pm 10451,66$ ;  $r^2 = 0,73$ ). In der Bland-Altman-Analyse ergab sich eine systematische Abweichung von lediglich 668,3 bei einer Streuung von -10613 bis 11949 (Abb. 27).

**Bland-Altman-Analyse:  
Anzahl der Mikrosphären in den Referenzblutproben**



**Abb. 27:** Bland-Altman-Analyse zur Anzahl der Mikrosphären in den Referenzblutproben

Um die gleichmäßige Verteilung der Mikrosphären zu kontrollieren wurde die Perfusion der linken und rechten Nebenniere verglichen. Auch hier zeigte sich eine gute Korrelation ( $2.63 \pm 1.67 \text{ ml} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  vs.  $2.54 \pm 1.91 \text{ ml} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ,  $r^2 = 0.87$ ). In der Bland-Altman-Analyse ergab sich eine systematische Abweichung von lediglich 0,092 bei einer Streuung von -1,266 bis 1,45 (Abb. 28).



**Abb. 28:** Bland-Altman-Analyse zur Nebennierenperfusion in  $\text{ml} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$

## **4. Diskussion**

Das Ziel dieser Arbeit war es, den Einfluss der extrakorporalen CO<sub>2</sub>-Elimination mittels iLA im akuten Lungenversagen auf die regionale zerebrale Perfusion zu untersuchen. Die exakte Messung der regionalen zerebralen Durchblutung erfolgte durch die Farbmikrosphärenmethode. Da diese beim Menschen nicht durchführbar ist, erfolgten die Untersuchungen im Schweinmodell mit salzsäureinduzierter akuter Lungenschädigung.

Es konnte gezeigt werden, dass Hyperkapnie zu einem gesteigerten Herzzeitvolumen und einer vermehrten regionalen zerebralen Perfusion führte. Während das Herzzeitvolumen unter CO<sub>2</sub>-Elimination mittels iLA erhöht blieb, war die zerebrale Perfusion vergleichbar mit Durchblutungswerten unter durch vermehrte Ventilation erreichter Normokapnie.

### **4.1 Effekte der Anästhesie und Präparation**

Die kardiovaskulären Parameter und Blutwerte, die durch den Lungenschaden typischerweise nicht direkt beeinflusst werden, entsprachen den physiologischen Werten für Hausschweine, welche von Hannon und Mitarbeitern (Hannon et al., 1990) gemessen wurden. Husby und Mitarbeiter konnten zeigen, dass unter der Anästhesie mit Midazolam und Fentanyl im Schweinmodell eine Stabilität der kardiovaskulären Parameter gegeben ist und sich diese Form der Anästhesie für ebensolche Versuche eignet (Husby et al., 1998). Daher kann davon ausgegangen werden, dass die Effekte der Anästhesie und Präparation auf die erhobenen Daten von untergeordneter Bedeutung sind.

### **4.2 Lungenschaden durch Salzsäureaspiration**

Unser Tiermodell sollte die charakterisierenden Eigenschaften eines ARDS mit einer Hypoxämie,  $\text{PaO}_2/\text{F}_1\text{O}_2 < 300$  mmHg, Ödem- und Atelektasenbildung möglichst gut simulieren. Um einen experimentellen Lungenschaden zu erzeugen sind verschiedenen Verfahren bekannt. In der Literatur sind vor allem die wiederholte bronchoalveoläre Lavage mit Kochsalz, die pulmonalarterielle Infusion von Endotoxin oder Ölsäure sowie die bronchoalveoläre Gabe von Salzsäure zur Induktion eines Lungenschadens beschrieben worden (Rosenthal et al., 1998).

Der durch intratracheale Gabe von Salzsäure hervorgerufene Lungenschaden wird als direkter Lungenschaden angesehen. Rosenthal und Mitarbeiter (Rosenthal et al., 1998) konnten zeigen, dass hierbei eine relevante Hypoxämie entsteht, während beispielsweise die Infusion von Endotoxin hauptsächlich eine kardiovaskuläre Instabilität und Erhöhung des pulmonalarteriellen

Druckes hervorrief, ohne eine relevante Hypoxämie zu bewirken. Andere Studien zeigten, dass der salzsäureinduzierte Lungenschaden die Lungencompliance vermindert, das Alveolarepithel schädigt und so zur Ödembildung, verminderter Surfactantproduktion und Bildung von Atelektasen führt (Varelmann et al., 2008).

Der experimentelle Lungenschaden durch Salzsäureaspiration hat somit ähnliche Effekte wie ein ARDS beim Menschen. Durch repetitive Gabe der Salzsäure unter Kontrolle der respiratorischen und kardiovaskulären Parameter konnte ein stabiler Lungenschaden und eine niedrige Mortalität der Tiere während der Induktion desselben erreicht werden.

### 4.3 Die Mikrosphärenmethode

Zur Bestimmung der Durchblutung verwendeten wir die Farbmikrosphärenmethode.

Im Gegensatz zur Perfusionsmessung mittels Ultraschall, durch die sich die globale Perfusion einzelner Organe bestimmen lässt, ermöglicht sie eine sehr genaue Ermittlung der regionalen Perfusion. Da zur Bestimmung der Durchblutung Organproben entnommen werden müssen, kann die Methode experimentell nicht am Menschen durchgeführt werden.

Durch den Einsatz der in mehreren Farben erhältlichen Mikrosphären ist die Perfusionsbestimmung zu mehreren Zeitpunkten möglich. Eine kontinuierliche Messung ist durch diese Methode allerdings nicht möglich, sondern es wird die Perfusion zum Zeitpunkt der Injektion der Mikrosphären bestimmt.

Die ersten Perfusionsmessungen mit dieser Methode erfolgten mit radioaktiven Mikrosphären, was die Durchführung durch die notwendigen Sicherheitsvorkehrungen und auch die Beseitigung von radioaktiven Abfällen erschwerte. Trotzdem konnte sich die Methode als Standard zur Messung regionaler Perfusion etablieren (Kowallik et al., 1991). Die dann entwickelten farbigen Mikrosphären zeigten sich hinsichtlich ihrer Genauigkeit der Durchblutungsbestimmung bei größerer Sicherheit gleichwertig (Kowallik et al., 1991; Sidi und Rush, 1996).

Die Mikrosphären sollten sich möglichst wie Blutzellen verhalten, um eine ideale Verteilung proportional zum regionalen Blutfluss zu erreichen. Ebenfalls sollten die Mikrosphären nach der ersten Zirkulation möglichst komplett im Kapillargebiet verbleiben (Buckberg et al., 1971). In verschiedenen Arbeiten konnte gezeigt werden, dass hierfür die Größe der Mikrosphären von Bedeutung ist. Es zeigte sich ein Durchmesser von 15  $\mu\text{m}$  am geeignetsten (Heymann et al., 1977). Auch in Bezug auf den Verbleib im Kapillargebiet zeigte die Größe von 15  $\mu\text{m}$  ein geringes Shuntvolumen, vor allem im Vergleich zu 9  $\mu\text{m}$  großen Mikrosphären, und es ergab sich

ein gutes präkapilläres Einfangen der Mikrosphären auch unter der Gabe von CO<sub>2</sub> (Fan et al., 1979).

Zur exakten Messung der regionalen Organperfusion ist eine gute Mischung der Mikrosphären im Injektionsmedium und im Blut notwendig (Buckberg et al., 1971). Daher wurde das die Mikrosphären enthaltende Injektat mittels eines Vortexrüttlers gemischt und dann direkt über den Pigtailkatheter retrograd in den linken Ventrikel injiziert. Während bei kleineren Versuchstieren vorzugsweise der linke Vorhof als Injektionsort gewählt wird, da hier durch turbulente Strömungen an den atrioventrikulären Klappen eine weitere Durchmischung erreicht werden kann, zeigte sich bei größeren Versuchstieren der linke Ventrikel ebenfalls als Injektionsort geeignet (Buckberg et al., 1971). Hierdurch kann eine Thorakotomie zur genauen Platzierung des Katheters vermieden werden, da die intraventrikuläre Lage mit Hilfe der linksventrikulären Druckkurve gesichert werden kann.

Wir konnten somit von einer ausreichenden Mikrosphärendurchmischung in der arteriellen Ausstrombahn ausgehen. Dies konnte durch die gute Korrelation und die geringe systematische Abweichung in der Bland-Altman-Analyse in Bezug auf die Anzahl der Mikrosphären in den zwei, an unterschiedlichen Stellen der Aorta abgenommenen Referenzblutproben und die Perfusion beider Nebennieren gezeigt werden.

Des Weiteren muss verhindert werden, dass durch das Flüssigkeitsvolumen bei der Injektion der Mikrosphären die Vorlast und somit das Schlagvolumen des linken Ventrikels verändert wird. Hier würde sich eine Beeinflussung der Organperfusion durch die Messtechnik ergeben. Levine und Mitarbeiter (Levine et al., 1984) empfahlen daher ein Injektionsvolumen von weniger als 1 % des Herzzeitvolumens und ein Referenzblutvolumen von weniger als 1 % des Herzzeitvolumens. Diese Werte wurden mit einem Injektionsvolumen von maximal 15 ml und einer Zuggeschwindigkeit von 5 ml/min deutlich unterschritten. Des Weiteren wurde das Herzzeitvolumen während der Injektion mittels kontinuierlicher Pulskonturanalyse kontrolliert und zeigte sich konstant.

Während der vielen weiteren Verarbeitungsschritte der Organproben kann es zu einem Verlust von Mikrosphären kommen. Um solche Verluste quantitativ zu registrieren, führten wir Prozesskontrollen und konsekutive rechnerische Korrekturen durch (siehe 2.8.4).

#### **4.4 CO<sub>2</sub>-Elimination durch die iLA**

In unseren Versuchen führte der Einsatz der iLA zu einer effektiven CO<sub>2</sub>-Elimination. Nach Lungenschädigung führte die Verwendung lungenprotektiver kleiner Tidalvolumina zu einer Hyper-

kapnie, was der klinischen Realität entspricht und als permissive Hyperkapnie bezeichnet wird (Hickling, 2002; Hickling und Joyce, 1995). Unter Verwendung der iLA konnte unter Beibehaltung der lungenprotektiven Beatmungseinstellungen eine Normokapnie erreicht werden. Diese Ergebnisse decken sich mit den Ergebnissen klinischer Studien (Bein et al., 2006; Bein et al., 2008).

## **4.5 Einfluss der iLA auf Hämodynamik und regionale Perfusion**

### 4.5.1 Einfluss des arteriovenösen Shunts

Die iLA wird als extrakorporale Membranlung über einen arteriovenösen Shunt betrieben. In unseren Versuchen betrug der Shuntfluss etwa 19-23 % des Herzzeitvolumens und führte in beiden Gruppen vor allem durch Zunahme des Schlagvolumens zu einer kompensatorischen Erhöhung des Herzzeitvolumens.

Die Erhöhung des Herzzeitvolumens deutet darauf hin, dass der Shuntfluss durch Steigerung der Inotropie kompensiert werden muss. Bein und Mitarbeiter konnten in diesem Zusammenhang zeigen, dass der Einsatz der iLA bei Patienten, welche z.B. durch Herzinsuffizienz oder Schock nicht in der Lage sind, durch gesteigerte Inotropie den Shuntfluss zu kompensieren, eingeschränkt und mit einem schlechteren Behandlungserfolg verbunden ist (Bein et al., 2006; Bein und Weber-Carstens, 2008).

### 4.5.2 Zerebrale Autoregulation

Unsere Versuche waren nicht darauf ausgerichtet, die zerebrale Autoregulation zu untersuchen. Unsere Ergebnisse lassen jedoch teilweise Rückschlüsse auf eine intakte und auch gestörte Autoregulation zu.

Der Begriff *zerebrale Autoregulation* beschreibt die Eigenschaft des Körpers, eine gleichbleibende zerebrale Perfusion unter wechselnden zerebralen Perfusionsdrücken beizubehalten. Die zerebrale Autoregulation kann gestört oder aufgehoben werden. Der Zustand einer ausgeprägten Hyperkapnie bewirkt eine Störung der zerebralen Autoregulation (Aaslid et al., 1989; Birch et al., 1995). Bei gestörter Autoregulation können Bedingungen, welche die zerebrale Perfusion steigern, zu einer nochmals gesteigerten Perfusion führen.

In unseren Versuchen konnten wir in der Gruppe I (*hyperkapnische Azidose*) und II (*kombinierte hyperkapnische-metabolische Azidose*) während der Phase *Normokapnie/mit Shunt* ein gesteigertes Herzzeitvolumen gegenüber der Phase *Normokapnie/ohne Shunt* messen. Dies führte jedoch

im Vergleich zur Phase *Normokapnie/ohne Shunt* in beiden Gruppen nicht zu einer gesteigerten regionalen zerebralen Perfusion. Hier kann eine intakte Autoregulation angenommen werden.

Im Unterschied zur Gruppe I (*hyperkapnische Azidose*) herrschte in der Gruppe II (*kombinierte hyperkapnische-metabolische Azidose*) insbesondere während der Phasen der Hyperkapnie ein deutlich erhöhter PaCO<sub>2</sub> und eine schwerere Azidose. In der Gruppe II (*kombinierte hyperkapnische-metabolische Azidose*) war das Herzzeitvolumen in der Phase *Hyperkapnie/mit Shunt* gegenüber der Phase *Hyperkapnie/ohne Shunt* nochmals gesteigert. Hier konnten wir in den Regionen Basalganglien, Thalamus, Hippocampus, Frontalhirn und Temporalhirn eine signifikante Steigerung der regionalen Perfusion in der Phase *Hyperkapnie/mit Shunt* gegenüber der Phase *Hyperkapnie/ohne Shunt* feststellen. Dieser Trend war ebenfalls in den anderen Hirnregionen zu sehen. Das durch den iLA-Shunt in der Phase *Hyperkapnie/mit Shunt* erhöhte Herzzeitvolumen bewirkte bei schwerster kombinierter Azidose eine nochmals erhöhte regionale zerebrale Perfusion, was als Zeichen einer gestörten Autoregulation gewertet werden kann.

Unsere Versuche lassen keine Aussage darüber zu, ob dieser Effekt durch die starke Hyperkapnie oder die Azidose bedingt ist.

Die meist verwendete Methode zur Messung der zerebralen Perfusion, insbesondere in den Studien zur zerebralen Autoregulation, ist die transkranielle Dopplertechnik (Aaslid, 2006; Panerai, 2009). Sie ermöglicht die Messung zerebraler Blutflussgeschwindigkeiten, meist gemessen in der Arteria cerebri media. Hiermit lässt sich eine Aussage zur globalen Hirnperfusion machen. Ebenso sind dynamische Änderungen zu erfassen. Eine Aussage zur regionalen zerebralen Perfusion und Gewebepfusion ist jedoch nicht möglich. Mit der in unseren Versuchen verwendeten Mikrosphärenmethode konnten wir Änderungen der Gewebepfusion unterschiedlicher Hirnregionen zeigen. Hier zeigte sich, dass eine gesteigerte Hirnperfusion in den Phasen der Hyperkapnie, wenn auch mit teilweise leicht unterschiedlicher Ausprägung, generell in allen Hirnregionen geschieht und es auch unter extremer Hyperkapnie und Azidose nicht zu einer Umverteilung der zerebralen Perfusion kommt.

#### 4.5.3 Einfluss der Hyperkapnie

Die Versuchstiere zeigten eine Steigerung des Herzzeitvolumens in allen Messphasen mit Hyperkapnie. Dies lässt sich durch eine bekannte Steigerung der Sympatikusaktivität unter Hyperkapnie erklären (Ainslie et al., 2005; Akca, 2006; Hickling und Joyce, 1995).



Unsere Ergebnisse zeigten darüber hinaus eine gesteigerte regionale zerebrale Perfusion in allen Messphasen mit Hyperkapnie (siehe 3.2). Diese Beobachtungen decken sich mit früheren Studien, die zeigen konnten, dass Hyperkapnie eine Vasodilatation und dadurch eine erhöhte Hirnperfusion bewirkt (Ainslie et al., 2005; Akca, 2006; McPherson et al., 1995). In der Gruppe II (*kombinierte hyperkapnische-metabolische Azidose*) war der Effekt der gesteigerten regionalen Hirnperfusion ausgeprägter und signifikant in allen Hirnregionen im Vergleich zur Gruppe I (*hyperkapnische Azidose*). Der in der Gruppe II (*kombinierte hyperkapnische-metabolische Azidose*) höhere PaCO<sub>2</sub> und die schwerere Azidose im Vergleich zur Gruppe I (*hyperkapnische Azidose*) kann eine nochmals ausgeprägtere Vasodilatation erklären.

Unsere Versuche zeigten weiterhin, dass unter CO<sub>2</sub>-Elimination mittels der iLA und somit Erreichen einer Normokapnie die Perfusion im Vergleich zu den Messphasen mit Hyperkapnie auf Werte abnahm, die sich nicht von denen unter Normokapnie ohne Einsatz der iLA unterschieden.

Zusammenfassend lässt sich der Effekt der iLA wie folgt darstellen: Die unter Hyperkapnie gesteigerte regionale zerebrale Perfusion wird unter Normokapnie durch CO<sub>2</sub>-Elimination mittels iLA auf normokapnische Ausgangswerte reduziert. Das unter Hyperkapnie erhöhte Herzzeitvolumen bleibt hingegen auch unter CO<sub>2</sub>-Elimination mittels iLA zur Kompensation des arteriovenösen Shuntflusses erhöht.

Der Effekt der extrakorporalen CO<sub>2</sub>-Elimination auf die regionale Perfusion wurde auch von Brunston und Mitarbeitern untersucht (Brunston, Jr. et al., 1997). Sie fanden eine gering verminderte Organperfusion unter CO<sub>2</sub>-Elimination, die proportional zur Größe des Shuntvolumens war. Während einer Shuntfraktion von 20 %, was vergleichbar mit dem Shunt unserer Versuche ist, beobachteten sie je nach Organsystem eine Verminderung der regionalen Perfusion um 10-20 %. Diese Ergebnisse sind mit unseren nur schwer zu vergleichen, da Brunston und Mitarbeiter gesunde spontanatmende Schafe verwendeten und der PaCO<sub>2</sub> konstant war, da die extrakorporale CO<sub>2</sub>-Elimination zu einer relativen Hypoventilation bei den Tieren führte. Es ist durchaus denkbar, dass ein gesundes Tier ohne Lungenschaden und uneingeschränkter Oxygenierung des Blutes einen Shuntfluss von 20 % und eine Reduktion der regionalen Perfusion tolerieren kann, ohne kompensatorisch das Herzzeitvolumen zu steigern.

#### 4.6 Klinische Relevanz der Untersuchung

Unsere Versuche erfolgten im Tiermodell und lassen somit nur unter Vorbehalt Rückschlüsse für die klinische Praxis zu. Wir konnten zeigen, dass die CO<sub>2</sub>-Elimination mittels iLA den regionalen zerebralen Blutfluss und die Hämodynamik beeinflusst.

Die Anwendung lungenprotektiver Beatmungsstrategien mit kleinen Tidalvolumina führt regelmäßig zur Ausbildung einer Hyperkapnie, die bis zu einem gewissen Grad als „permissive Hyperkapnie“ toleriert wird. Darüber hinaus hat sich in den letzten Jahren gezeigt, dass die permissiven Hyperkapnie nicht nur vor dem Hintergrund einer lungenprotektiven Beatmung, sondern auch in Bezug auf die positive Beeinflussung inflammatorischer Reaktionen und peripherer Geweboxigenierung protektive Effekte hat (Curley et al., 2010). Manche Autoren sprechen daher sogar von einer therapeutischen Hyperkapnie (Laffey und Kavanagh, 1999). Somit stellt sich die Frage, ob das Erzeugen einer Normokapnie mittels iLA sinnvoll ist, oder ob man sich hierdurch der positiven Effekte der hyperkapnischen Azidose bei kritisch kranken Patienten beraubt. Denkbar wäre es, in der klinischen Praxis eine begrenzte CO<sub>2</sub>-Elimination mittels iLA durchzuführen, die unter Beibehaltung lungenprotektiver Beatmungseinstellungen eine kritisch dekompensierte respiratorische Azidose verhindert. Über die dabei zu erzielenden PaCO<sub>2</sub> und pH-Werte besteht bislang keine Einigkeit (Curley et al., 2010).

Bei polytraumatisierten Patienten liegt häufig neben einem ARDS auch ein Schädel-Hirn-Trauma vor, was eine besondere Herausforderung in der intensivmedizinischen Therapie bedeuten kann. Eine Normokapnie zur Vermeidung gesteigerter zerebraler Blutflüsse und einer dadurch bedingten Erhöhung des intrazerebralen Drucks lässt sich oft nur mit höheren Tidalvolumina erreichen, die einer lungenprotektiven Beatmung entgegenstehen. Eine Störung der Autoregulation durch eine schwere Hyperkapnie sollte gleichfalls vermieden werden. Ebenso strebt man bei Patienten mit erhöhtem Hirndruck beispielsweise aufgrund einer Subarachnoidalblutung oder nach neurochirurgischen Eingriffen eine Normokapnie an (Warner et al., 2007). In Kombination mit einer Pneumonie, die zu einer notwendigen Beatmung führen kann, befindet man auch hier in einem Konflikt hinsichtlich der gewünschten Normokapnie und der Lungenprotektion. Der Einsatz einer iLA kann hier eine Normokapnie unter lungenprotektiver Beatmung herbeiführen (Bein et al., 2005). Unsere Versuche zeigten, dass hierbei die regionale zerebrale Perfusion in allen Hirnregionen einer Perfusion unter Normokapnie entspricht, die sonst nur durch intensivierete Beatmung erreicht würde.

Andererseits ist es fraglich, ob das Erzeugen einer Normokapnie mittels iLA auf Kosten einer erforderlichen Shuntkompensation mit erhöhter kardialer Belastung für den kritisch kranken Patienten sinnvoll ist. Zu beachten ist jeweils, dass der Einsatz einer iLA eine ausreichende Pumpleistung des Myokards erfordert und Schockzustände sowie ausgeprägte Kreislaufdepressionen als Kontraindikationen anzusehen sind (Bein und Weber-Carstens, 2008; Brederlau et al., 2005).

#### 4.7 Limitationen

Auch unsere Versuche weisen Schwachpunkte auf. Die Versuche erfolgten in einem Tiermodell für einen Lungenschaden. Deshalb müssen die Ergebnisse mit Vorsicht in Bezug auf Patienten angewendet werden.

Wir entschieden uns, die Hyperkapnie durch reduzierte maschinelle Beatmung hervorzurufen, was in Bezug auf die klinische Realität ein realistischeres Modell darstellt, als die Erzeugung einer Hyperkapnie durch die inspiratorische Beimischung von CO<sub>2</sub> zum Atemgas. Durch unterschiedliche Beatmungen kann eine Beeinflussung des intrathorakalen Drucks und der kardialen Vorlast erfolgen, die sich auf die Hämodynamik und die regionale Perfusion auswirkt. Es konnte gezeigt werden, dass durch Reduktion des intrathorakalen Drucks ein höheres Herzzeitvolumen erreicht werden kann und ebenfalls eine höhere Perfusion stattfindet (Hering et al., 2003; Putensen et al., 2001; Theres et al., 1999). Trotz des Effektes des niedrigeren Herzzeitvolumens in der Phase der Normokapnie ohne Shunt unterschied sich die hier gemessene zerebrale Perfusion nicht von der unter Normokapnie mit Shunt, obwohl hier ein signifikant höheres Herzzeitvolumen gemessen wurde. Dies unterstreicht die Annahme, dass ein erhöhtes Herzzeitvolumen unter Einsatz der iLA den Shunt kompensiert, ohne einen steigernden Einfluss auf die Perfusion zu haben.

Obwohl das Versuchsdesign nicht konzipiert war, Unterschiede zwischen den beiden Azidoseformen (hyperkapnische und kombinierte hyperkapnische-metabolische Azidose) zu untersuchen, zeigt sich tendenziell, dass die perfusionssteigernden Effekte in der Gruppe II (*kombinierte hyperkapnische-metabolische Azidose*) deutlicher ausgeprägt war. Dies könnte darin begründet liegen, dass bei einer kombinierten Azidose eine geringere Kapazität der Puffersysteme vorliegt was das Ausmaß der Hyperkapnie und somit ihren Effekt verstärken könnte. Ob die gesteigerte regionale Perfusion unter Hyperkapnie auf den gesteigerten PaCO<sub>2</sub> oder den erniedrigten pH zurückzuführen ist, ist Gegenstand aktueller Diskussionen. Einige Arbeiten deuten darauf hin, dass die Effekte der vermehrten zerebralen Perfusion vornehmlich auf die Azidose zurückzuführen

sind (Curley et al., 2010). Nakahata und Mitarbeiter zeigten, dass die zerebrale Vasodilatation hauptsächlich durch die Azidose über ATP-sensitive  $K^+$ -Kanäle herbeigeführt wird (Nakahata et al., 2003). Andere Arbeiten zeigten jedoch eine erhöhte Produktion von NO unter Hyperkapnie und dadurch bedingte Vasodilatation (Sato et al., 2003). Eine ausgeprägte Hyperkapnie kann darüber hinaus die Autoregulation des Gehirns vermindern, was zu weiter gesteigerten Blutflüssen führen kann (Aaslid et al., 1989; Kaiser et al., 2005). Über die Mechanismen der gesteigerten zerebralen Perfusion unter hyperkapnischer und kombinierter hyperkapnischer und metabolischer Azidose können wir durch unsere Versuche keine Aussage treffen.

## 5. Zusammenfassung

Die vorliegende tierexperimentelle Studie untersuchte erstmals den Einfluss einer extrakorporalen CO<sub>2</sub> Elimination mittels interventioneller Lungenassistenz auf die regionale zerebrale Perfusion. Unsere Ergebnisse zeigten, dass durch die Verwendung einer interventionellen Lungenassistenz eine effektive CO<sub>2</sub>-Elimination bei salzsäureinduzierter Lungenschädigung im Schweinemodell erreicht werden kann. Das Herzzeitvolumen und der regionale zerebrale Blutfluss nahmen unter Hyperkapnie zu. Während das Herzzeitvolumen unter Verwendung der interventionellen Lungenassistenz zur Kompensation des arteriovenösen Shunts erhöht blieb, nahm die regionale zerebrale Perfusion unter CO<sub>2</sub> Elimination mittels interventioneller Lungenassistenz bis auf normokapnische Ausgangswerte ab. Der Effekt der Zunahme des regionalen zerebralen Blutflusses war unter einer schweren kombinierten hyperkapnischen-metabolischen Azidose ausgeprägter als unter einer milderen hyperkapnischen Azidose. Die Steigerung des Blutflusses war gleichmäßig in den untersuchten Hirnregionen festzustellen. Eine Umverteilung zugunsten bestimmter Regionen konnte nicht gesehen werden.

Angesichts unserer Ergebnisse und vor dem Hintergrund potentiell protektiver Effekte einer permissiven Hyperkapnie ist es fraglich, ob das Erzeugen einer Normokapnie mittels interventioneller Lungenassistenz auf Kosten einer erforderlichen Shuntkompensation mit erhöhter kardialer Belastung für den kritisch kranken Patienten sinnvoll ist. Allerdings kann etwa bei Patienten mit der Kombination Schädel-Hirn-Trauma und Acute Respiratory Distress Syndrome der Einsatz der interventionellen Lungenassistenz sinnvoll sein, um einerseits eine Hyperkapnie mit resultierendem gesteigerten zerebralen Blutfluss und höherem intrazerebralen Druckes zu vermeiden, ohne andererseits das gleichzeitige Ziel einer lungenprotektiven Beatmung mit niedrigen Tidalvolumina verlassen zu müssen.

## 6. Literaturverzeichnis

- Aaslid R. Cerebral autoregulation and vasomotor reactivity. *Front Neurol Neurosci* 2006; 21: 216-228
- Aaslid R, Lindegaard KF, Sorteberg W, Nornes H. Cerebral autoregulation dynamics in humans. *Stroke* 1989; 20: 45-52
- Ainslie PN, Ashmead JC, Ide K, Morgan BJ, Poulin MJ. Differential responses to CO<sub>2</sub> and sympathetic stimulation in the cerebral and femoral circulations in humans. *J Physiol* 2005; 566: 613-624
- Akca O. Optimizing the intraoperative management of carbon dioxide concentration. *Curr Opin Anaesthesiol* 2006; 19: 19-25
- Anderson RR, Holliday RL, Driedger AA, Lefcoe M, Reid B, Sibbald WJ. Documentation of pulmonary capillary 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
- 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. Acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1332-1347
- Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 1967; 2: 319-323
- Bein T, Muller T, Weber-Carstens S. Extracorporeal lung support procedures (ECMO/iLA). *Pneumologie* 2008; 62: 137-142
- Bein T, Scherer MN, Philipp A, Weber F, Woertgen C. Pumpless extracorporeal lung assist (pECLA) in patients with acute respiratory distress syndrome and severe brain injury. *J Trauma* 2005; 58: 1294-1297

- Bein T, Weber F, Philipp A, Prasser C, Pfeifer M, Schmid FX, Butz B, Birnbaum D, Taeger K, Schlitt HJ. A new pumpless extracorporeal interventional lung assist in critical hypoxemia/hypercapnia. *Crit Care Med* 2006; 34: 1372-1377
- Bein T, Weber-Carstens S. Techniques of extracorporeal lung support. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2008; 43: 786-791
- 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 ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes and clinical trial coordination. The Consensus Committee. *Intensive Care Med* 1994; 20: 225-232
- Birch AA, Dirnhuber MJ, Hartley-Davies R, Iannotti F, Neil-Dwyer G. Assessment of autoregulation by means of periodic changes in blood pressure. *Stroke* 1995; 26: 834-837
- Brederlau J, Anetseder M, Muellenbach R, Wurmb T, Schwemmer U, Roewer N. The present role of interventional lung assist (ILA) in critical care medicine. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2005; 40: 74-78
- Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, Matthay MA, Morris A, Ancukiewicz M, Schoenfeld D, Thompson BT. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2004; 351: 327-336
- Brunston RL, Jr., Tao W, Bidani A, Traber DL, Zwischenberger JB. Organ blood flow during arteriovenous carbon dioxide removal. *ASAIO J* 1997; 43: M821-M824
- 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
- Curley G, Laffey JG, Kavanagh BP. Bench-to-bedside review: carbon dioxide. *Crit Care* 2010; 14: 220
- 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
- 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-H33
- Faraci FM, Breese KR, Heistad DD. Cerebral vasodilation during hypercapnia. Role of glibenclamide-sensitive potassium channels and nitric oxide. *Stroke* 1994; 25: 1679-1683
- Gregory TJ, Longmore WJ, Moxley MA, Whitsett JA, Reed CR, Fowler AA, III, Hudson LD, Maunder RJ, Crim C, Hyers TM. Surfactant chemical composition and biophysical activity in acute respiratory distress syndrome. *J Clin Invest* 1991; 88: 1976-1981
- Hannon JP, Bossone CA, Wade CE. Normal physiological values for conscious pigs used in biomedical research. *Lab Anim Sci* 1990; 40: 293-298
- 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
- Hering R, Viehofer A, Zinserling J, Wrigge H, Kreyer S, Berg A, Minor T, Putensen C. Effects of spontaneous breathing during airway pressure release ventilation on intestinal blood flow in experimental lung injury. *Anesthesiology* 2003; 99: 1137-1144
- Heymann MA, Payne BD, Hoffman JI, Rudolph AM. Blood flow measurements with radionuclide-labeled particles. *Prog Cardiovasc Dis* 1977; 20: 55-79
- Hickling KG. Permissive hypercapnia. *Respir Care Clin N Am* 2002; 8:155-169
- Hickling KG, Joyce C. Permissive hypercapnia in ARDS and its effect on tissue oxygenation. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* 1995; 107: 201-208
- Hoefl A. Transpulmonary indicator dilution: an alternative approach for hemodynamic monitoring. In: Vincent JL, editor. *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 1995: 593-605
- Husby P, Heltne JK, Koller ME, Birkeland S, Westby J, Fosse R, Lund T. Midazolam-fentanyl-isoflurane anaesthesia is suitable for haemodynamic and fluid balance studies in pigs. *Lab Anim* 1998; 32: 316-323
- Kaiser JR, Gauss CH, Williams DK. The effects of hypercapnia on cerebral autoregulation in ventilated very low birth weight infants. *Pediatr Res* 2005; 58: 931-935



- 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
- Laffey JG, Kavanagh BP. Carbon dioxide and the critically ill--too little of a good thing? *Lancet* 1999; 354: 1283-1286
- Levine BA, Sirinek KR, Gaskill HV, III. The radiolabeled microsphere technique in gut blood flow measurement--current practice. *J Surg Res* 1984; 37: 241-255
- MacCallum NS, Evans TW. Epidemiology of acute lung injury. *Curr Opin Crit Care* 2005; 11: 43-49
- Matthay MA, Zemans RL. The Acute Respiratory Distress Syndrome: Pathogenesis and Treatment. *Annu Rev Pathol* 2010
- McPherson RW, Kirsch JR, Ghaly RF, Traystman RJ. Effect of nitric oxide synthase inhibition on the cerebral vascular response to hypercapnia in primates. *Stroke* 1995; 26: 682-687
- Montgomery AB, Stager MA, Carrico CJ, Hudson LD. Causes of mortality in patients with the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 485-489
- Nakahata K, Kinoshita H, Hirano Y, Kimoto Y, Iranami H, Hatano Y. Mild hypercapnia induces vasodilation via adenosine triphosphate-sensitive K<sup>+</sup> channels in parenchymal microvessels of the rat cerebral cortex. *Anesthesiology* 2003; 99: 1333-1339
- Ni CM, Higgins B, Laffey JG. Permissive hypercapnia: role in protective lung ventilatory strategies. *Curr Opin Crit Care* 2005; 11: 56-62
- Otulakowski G, Kavanagh BP. Hypercapnia in acute illness: sometimes good, sometimes not. *Crit Care Med* 2011; 39: 1581-1582
- Panerai RB. Transcranial Doppler for evaluation of cerebral autoregulation. *Clin Auton Res* 2009; 19: 197-211
- Petrucci N, Iacovelli W. Lung protective ventilation strategy for the acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;18: CD003844

- Pontoppidan H, Hedlye-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
- Putensen C, Zech S, Wrigge H, Zinserling J, Stuber F, Von Spiegel T, Mutz N. Long-term effects of spontaneous breathing during ventilatory support in patients with acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 43-49
- Ranieri VM, Suter PM, Tortorella C, De TR, 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
- 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
- Sato E, Sakamoto T, Nagaoka T, Mori F, Takakusaki K, Yoshida A. Role of nitric oxide in regulation of retinal blood flow during hypercapnia in cats. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44: 4947-4953
- Sidi A, Rush W. An alternative to radioactive microspheres for measuring regional myocardial blood flow, Part 1: Colored microspheres. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1996; 10: 368-373
- Slutsky AS. Mechanical ventilation. American College of Chest Physicians' Consensus Conference. *Chest* 1993; 104: 1833-1859
- Slutsky AS, Tremblay LN. Multiple system organ failure. Is mechanical ventilation a contributing factor? *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1721-1725
- Stewart G. The pulmonary circulation time, the quantity of blood in lungs and the output of the heart. *Am J Physiol* 1921; 58: 20-44
- Stuber 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
- The ARDS Definition Task Force. Acute Respiratory Distress Syndrome The Berlin Definition. *JAMA* 2012; 307: 2526-2533

- Theres H, Binkau J, Laule M, Heinze R, Hundertmark J, Blobner M, Erhardt W, Baumann G, Stangl K. Phase-related changes in right ventricular cardiac output under volume-controlled mechanical ventilation with positive end-expiratory pressure. *Crit Care Med* 1999; 27: 953-958
- Toda N, Ayajiki K, Okamura T. Hypercapnia relaxes cerebral arteries and potentiates neurally-induced relaxation. *J Cereb Blood Flow Metab* 1996; 16: 1068-1074
- 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
- Varelmann D, Muders T, Zinserling J, Guenther U, Magnusson A, Hedenstierna G, Putensen C, Wrigge H. Cardiorespiratory effects of spontaneous breathing in two different models of experimental lung injury: a randomized controlled trial. *Crit Care* 2008; 12: R135
- 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: 935-947
- Vincent JL, Akca S, De MA, 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
- Vincent JL, Sakr Y, Ranieri VM. Epidemiology and outcome of acute respiratory failure in intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2003; 31: S296-S299
- Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342: 1334-1349
- Warner KJ, Cuschieri J, Copass MK, Jurkovich GJ, Bulger EM. The impact of prehospital ventilation on outcome after severe traumatic brain injury. *J Trauma* 2007; 62: 1330-1336
- Zemans RL, Colgan SP, Downey GP. Transepithelial migration of neutrophils: mechanisms and implications for acute lung injury. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2009; 40: 519-535
- Zwischenberger JB, Conrad SA, Alpard SK, Grier LR, Bidani A. Percutaneous extracorporeal arteriovenous CO<sub>2</sub> removal for severe respiratory failure. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 181-187

## 7. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Hermann Wrigge für die Bereitstellung des Themas, die Unterstützung der Versuche sowie die Betreuung und Hilfe bei der Fertigstellung der Arbeit und der Veröffentlichung in der anästhesiologischen Fachliteratur.

Ohne Dr. med. Thomas Muders wären die Versuche und auch die Fertigstellung dieser Arbeit nicht möglich gewesen. Ich danke ihm sehr für die Erklärungen und Hilfe während der Versuche, bei denen ich auch klinisch viel lernen konnte. Für seine Geduld und die ständige Bereitschaft zur Hilfe bei der theoretischen Arbeit vielen Dank.

Herrn Dr. rer. nat. Dipl. Phys. Jörg Zinserling möchte ich für die Mithilfe bei den statistischen Auswertungen und der Interpretation der Ergebnisse danken sowie für seine stets angenehme Mithilfe bei den Versuchen.

Ein herzliches Dankeschön an Herrn Mario Sitzia für die kompetente Hilfe bei der Tierpräparation und die ständige Hilfsbereitschaft Dinge zu beschaffen, die einem dann doch noch fehlen.

Mit Corinna Kricklies habe ich viel Zeit im Tier-OP und im Labor verbracht. Ich finde, wir waren ein gutes Team und es hat Spaß gemacht mit ihr zu arbeiten. Schön, dass wir auch über die Arbeit hinaus in Kontakt geblieben sind. Vielen Dank!

Dr. med. Stefan Kreyer hat nicht nur einen erheblichen Teil zum Gelingen der Versuche und der Auswertung und Veröffentlichung beigetragen, sondern ist für mich vor allem mein Partner, der mir immer Rückhalt gibt und mich unterstützt.

Ohne die Unterstützung meiner Familie wären mir das Studium und auch diese Arbeit nicht möglich gewesen. Neben meinen Eltern, denen ich diese Arbeit widme, gilt mein besonderer Dank meinen Großeltern, meiner Großtante und meinem Bruder. An meinen Opa Fritz habe ich während dieser Arbeit sehr oft gedacht.