

Aus der Klinik für Anästhesiologie
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Benedikt Pannen

Effekte einer partiellen Flüssigkeitsbeatmung
auf den pulmonalen Gasaustausch von Ratten
nach Salzsäure- und Salzwasser-induzierter
Lungenschädigung

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der
Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf
vorgelegt von

David Ulrich Seidel

2007

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Bernd Nürnberg

Dekan

Referent: Prof. Dr. med. S. A. Loer

Koreferent: Prof. Dr. med. B. Pannen

INHALTSVERZEICHNIS

EINLEITUNG	5
1. Partielle Flüssigkeitsbeatmung	5
2. Salzsäure-induzierter Lungenschaden	6
2.1. Pathophysiologie	6
2.2. Hypothesen	7
3. Salzwasser-induzierter Lungenschaden	10
3.1. Pathophysiologie	10
3.2. Hypothesen	11
MATERIAL UND METHODEN	12
1. Versuchstiere	12
1.1. Beatmung	12
1.2. Instrumentierung	13
2. Versuchsprogramm	14
2.1. Salzsäure-induzierter Lungenschaden	14
2.2. Salzwasser-induzierter Lungenschaden	16
2.3. Partielle Flüssigkeitsbeatmung	17
2.4. Messgrößen	17
2.5. Gewebeverarbeitung	18
3. Statistik	21
ERGEBNISSE	22
1. Salzsäure-induzierter Lungenschaden	22
1.1. Gasaustausch	22
1.2. Pulmonale Akkumulation neutrophiler Granulozyten	31
1.3. Kurzzeitüberleben	35
2. Salzwasser-induzierter Lungenschaden	37
2.1. Gasaustausch	37
2.2. Pulmonale Akkumulation neutrophiler Granulozyten	46
2.3. Kurzzeitüberleben	48

DISKUSSION	50
1. Methodenkritik	52
1.1. Erzeugung eines sublethalen Lungenschadens	52
1.2. Protektive Beatmung	52
1.3. Kontinuierliche intraaortale Blutgasmessung	53
1.4. Partielle Flüssigkeitsbeatmung	53
2. Interpretation der Ergebnisse	56
2.1. Salzsäure-induzierter Lungenschaden	56
2.1.1. Lungenfunktion	56
2.1.2. Pulmonale Akkumulation neutrophiler Granulozyten	57
2.1.3. Kurzzeitüberleben	59
2.2. Salzwasser-induziertem Lungenschaden	61
2.2.1. Lungenfunktion	61
2.2.2. Pulmonale Akkumulation neutrophiler Granulozyten	62
2.2.3. Kurzzeitüberleben	64
LITERATURVERZEICHNIS	65
LEBENS LAUF	74
DANKSAGUNG	75
ZUSAMMENFASSUNG	76

EINLEITUNG

Eine Aspiration von Salzsäure oder Salzwasser kann über unterschiedliche Schädigungsmechanismen akute und lebensbedrohliche Lungenschäden hervorrufen. Die Therapie bei beiden Formen ist symptomatisch und besteht in einer maschinellen Beatmung mit positiven end-expiratorischen Atemwegsdrücken und erhöhten inspiratorischen Sauerstoffkonzentrationen. In der vorliegenden Dissertation wurde die Wirkung einer experimentellen Therapieoption, nämlich einer partiellen Flüssigkeitsbeatmung mit Perfluorokarbonen, auf den Gasaustausch, die pulmonale Akkumulation neutrophiler Granulozyten und das Kurzzeitüberleben nach akuter Lungenschädigung durch intratracheale Instillation von Salzsäure bzw. Salzwasser untersucht.

1. PARTIELLE FLÜSSIGKEITSBEATMUNG

Die partielle Flüssigkeitsbeatmung (partial liquid ventilation, PLV) mit Perfluorokarbonen (perfluorocarbons, PFC) stellt ein experimentelles Beatmungskonzept zur Behandlung akuter respiratorischer Störungen dar. Die Lungen werden mit einem herkömmlichen Beatmungsgerät ventiliert und die funktionelle Residualkapazität mit Perfluorokarbonen aufgefüllt [65, 67, 74]. Diese Flüssigkeiten weisen spezifische physikochemische Eigenschaften auf, wie eine hohe Löslichkeit für Sauerstoff und Kohlendioxid, eine hohe Dichte und eine niedrige Oberflächenspannung [47, 48, 69, 70, 77, 84]. Zahlreiche experimentelle Studien und erste klinische Anwendungen zeigten einen

günstigen Effekt auf den Gasaustausch und die Atemmechanik akut geschädigter Lungen [4, 29, 31-33, 41, 42, 68].

2. SALZSÄURE-INDUZIERTER LUNGENSCHADEN

2.1. Pathophysiologie

Die Aspiration von saurem Mageninhalt stellt eine seltene, aber schwerwiegende Komplikation von Allgemeinanästhesien mit einer nach wie vor hohen Letalität dar [18, 27, 86, 87]. Gefährdet sind insbesondere nicht-nüchterne Patienten und schwangere Frauen. Die aspirierte Magensäure verursacht eine Schädigung der alveolokapillären Membran mit einem biphasischen Verlauf, wobei initial die physikochemische Schädigung (innerhalb weniger Minuten) und anschließend die entzündliche Antwort durch aktivierte neutrophile Granulozyten eine Rolle spielen [36, 38, 73]. Die Bedeutung der neutrophilen Granulozyten wurde eindrucksvoll bei neutropenischen Ratten dargestellt, bei denen der Lungenschaden nach Aspiration um 66% geringer ausfiel als bei nicht neutropenischen Kontrolltieren [39]. Beteiligte Mediatoren sind Tumor-Nekrose-Faktor-alpha [13, 23, 40], Eicosanoide [22, 25, 26, 60], Integrine [3, 15], Interleukine [17, 56], Macrophage Inflammatory Protein-2 [76], Nuclear Factor kappa-beta [49], sowie der alternative Weg des Komplementsystems [59, 66, 83]. Die neutrophilen Granulozyten erzeugen den Lungenschaden durch Freisetzung von Peroxiden, Stickstoffradikalen und Proteasen, und zerstören dadurch die alveolokapilläre Einheit. Proteinreiches Sekret strömt in die Alveolen ein und kompromittiert den Gasaustausch [24, 39].

Das Ausmaß der resultierenden respiratorischen Insuffizienz lässt sich abschätzen durch das Verhältnis von arteriellem Sauerstoffpartialdruck zur inspiratorischen Sauerstofffraktion (Horowitzkoeffizient $\text{PaO}_2: \text{FiO}_2$). Ein akuter Lungenschaden (ALI, acute lung injury) liegt vor bei einem Koeffizienten unter 300 mmHg, ein schweres Lungenversagen (ARDS) bei einem Koeffizienten ≤ 200 mmHg [2].

2.2. Hypothesen

Erste experimentelle Studien zeigten günstige Effekte einer partiellen Flüssigkeitsbeatmung bei Salzsäure-induzierten Lungenschäden [28, 37, 45, 46, 58] (s. Tabelle 1). Allerdings blieben viele Aspekte offen:

Der Gasaustausch wurde lediglich intermittierend über arterielle Blutgasanalysen beurteilt, so dass die Dynamik rascher Blutgasänderungen nicht erfasst wurde. Des Weiteren betrugen die Beobachtungszeiträume lediglich 4-6 Stunden; somit blieb unklar, ob der verbesserte Gasaustausch auch zu einer längeren Überlebenszeit führt.

Weiterhin stellt sich vor dem Hintergrund des biphasischen Verlaufs des Lungenschadens (initiale physikochemische und verzögerte inflammatorische Komponente) die Frage, welchen Einfluss das Zeitintervall zwischen Schädigung und Beginn der partiellen Flüssigkeitsbeatmung auf den Gasaustausch und die Überlebenszeit hat. Offen blieb auch, ob eine partielle Flüssigkeitsbeatmung die Anzahl der neutrophilen Granulozyten im geschädigten Lungengewebe vermindert. In den aufgelisteten Studien bestand die partielle Flüssigkeitsbeatmung lediglich in einer einmaligen Gabe von

Perfluorokarbon. Es blieb also auch offen, ob eine kontinuierliche intratracheale Verabreichung der einmaligen Gabe überlegen ist.

Versuchsmodell	PLV-Latenz	PFC-Dosis	Resultat
Adulte Schafe [28]	10 Minuten	30 ml/kg Kg	PaO ₂ höher als während konventioneller Beatmung
Ferkel [58]	60 Minuten	30 ml/kg Kg	PaO ₂ höher als während konventioneller Beatmung
Ratten [37]	30 Minuten	7 ml/kg Kg	PaO ₂ höher als während konventioneller Beatmung
Isolierte blutperfundierte Kaninchenlungen [45, 46]	30 Minuten	5 ml/kg Kg	Pathologische kapilläre Filtrationskoeffizienten ließen sich vermindern

Tabelle 1: Vergleich experimenteller Studien zur partiellen Flüssigkeitsbeatmung nach Salzsäure-induziertem Lungenschaden; PLV = partielle Flüssigkeitsbeatmung, PFC = Perfluorokarbonverbindung

Eine partielle Flüssigkeitsbeatmung könnte also demnach eine wirksame Therapieoption bei Säure-induzierten Lungenschäden sein, wobei allerdings bisher unbekannt ist, welche Rolle der Zeitpunkt des Therapiebeginns spielt, wie eine partielle Flüssigkeitsbeatmung auf den Gasaustausch wirkt und welche Wirkung die Perfluorokarbonate auf die Zahl der intrapulmonalen neutrophilen Granulozyten haben. Hieraus ergaben sich die folgenden Arbeitshypothesen:

1) Ein frühzeitiger Beginn der partiellen Flüssigkeitsbeatmung (innerhalb von Minuten nach Säure-induziertem Schaden) hat günstigere Wirkungen auf den pulmonalen Gasaustausch und die Überlebenswahrscheinlichkeit und vermindert die Anzahl der neutrophilen Granulozyten im Lungengewebe im

Vergleich zu einer verzögert begonnenen partiellen Flüssigkeitsbeatmung (nach einer halben Stunde).

2) Eine kontinuierliche Instillation der Perfluorokarbonate während einer partiellen Flüssigkeitsbeatmung hat günstigere Wirkungen auf den pulmonalen Gasaustausch und das Kurzzeitüberleben als eine einmaligen Instillation.

Diese Hypothesen wurden an narkotisierten Ratten überprüft, bei denen eine Lungenschädigung durch Salzsäureinstillation hervorgerufen wurde und die anschließend über einen Zeitraum von 12 Stunden therapiert bzw. beobachtet wurden. Während dieser Zeit wurde ihre arterielle Oxygenierung mit einer intraaortalen Sauerstoffsonde kontinuierlich überwacht.

3. SALZWASSER-INDUZierter LUNGENSCHADEN

3.1. *Pathophysiologie*

Im Gegensatz zum Salzsäure-induzierten Lungenschaden kommt es beim Salzwasser-induzierten Schaden zu keiner Zerstörung der alveolokapillären Membran durch physikochemische Einwirkungen. Vielmehr bewirkt die vergleichsweise hohe Osmolarität des Salzwassers eine Flüssigkeitsverschiebung in den Alveolarraum mit rascher Entwicklung eines alveolären Lungenödems [9, 16, 21, 54, 61]. Hierbei wird Surfactant inaktiviert. Durch Atelektasen entwickelt sich ein intrapulmonaler Rechts–Links–Shunt [55]. Schädigend wirken bereits relativ geringe Mengen an Salzwasser. Bei Hunden resultierte eine intratracheale Salzwasserapplikation von 2,5 ml/kg in einer Erhöhung des intrapulmonalen Shunts auf 75% des Lungenblutflusses [63]. Diese Auswirkungen auf die Lungenfunktion können zu einer bedrohlichen Hypoxie führen. Prinzipiell sind diese Veränderungen, anders als bei der Säure-induzierten Lungenschädigung, nach einigen Stunden reversibel [9, 16]. Dennoch verlaufen schwerwiegende Salzwasseraspirationen häufig letal [34, 52], sodass sich die Frage stellt, ob diese akuten Beeinträchtigungen der Lungenfunktion durch eine partielle Flüssigkeitsbeatmung mit Perfluorokarbonen günstig beeinflusst werden können.

3.2. Hypothesen

Aufgrund der spezifischen Eigenschaften der Perfluorokarbonate (hohe Dichte, gute Löslichkeit für Sauerstoff und Kohlendioxid, niedrige Oberflächenspannung) sind bei Lungenfunktionsstörungen nach Salzwasseraspiration günstige Effekte zu erwarten. In der Tat schien eine partielle Flüssigkeitsbeatmung im Vergleich zu einer konventionellen Beatmung bei Kaninchen nach Salzwasseraspiration günstige Effekte auf den Gasaustausch und die Lungenmechanik aufzuweisen [72]. Die Beobachtungsdauer betrug allerdings lediglich 2 Stunden und die partielle Flüssigkeitsbeatmung wurde mit einer einmaligen Gabe von Perfluorokarbon durchgeführt. Offen blieb daher, ob eine einmalige oder kontinuierliche Applikation günstigere Effekte hat.

In der vorliegenden Dissertation sollen daher die folgenden Arbeitshypothesen überprüft werden:

- 1) Eine partielle Flüssigkeitsbeatmung hat günstigere Wirkungen auf den pulmonalen Gasaustausch nach Salzwasser-induzierter Lungenschädigung als eine konventionelle lungenprotektive Beatmung mit positiven end-expiratorischen Drücken.
- 2) Eine kontinuierliche Perfluorokarboninstillation hat zusätzliche günstige Effekte zu einer einmaligen Perfluorokarboninstillation.

MATERIAL UND METHODEN

1. VERSUCHSTIERE

Mit Genehmigung der Bezirksregierung Düsseldorf wurden männliche, adulte Wistar-Ratten (Tierversuchsanlage der Universität Düsseldorf) mit einem Körpergewicht zwischen 350 und 450 Gramm mittels 200 mg/kg Esketamin (Ketanest S, Parke-Davies, Berlin) intraperitoneal anästhesiert. Die Anästhesie wurde anschließend aufrechterhalten durch die kontinuierliche intravenöse Infusion von α -Chloralose (25 mg/kg/h, Sigma Chemical, St.Louis, Missouri, USA).

1.1. *Beatmung*

Die Ratten wurden in Rückenlage gebracht. In tiefer Anästhesie wurden die Tiere mit einer Metallkanüle (g 18, Venflon, Becton Dickinson, Helsingborg, Schweden) intubiert. An dieser Kanüle war zuvor an der Außenseite ein dünner Katheter zur Injektion von Salzsäure, Salzwasser und Perfluorokarbon befestigt worden. Die Beatmung erfolgte mit einem Kleintierventilator (Mod. 40-1003, Harvard Apparatus, Edenbridge, GB) und den in Tabelle 2 gelisteten Parametern. Der Atemwegsdruck wurde in der Stahlkanüle gemessen (Gould, Statham, USA). Ein positiver end-expiratorischer Druck (PEEP) von 5 cm H₂O wurde mit Hilfe eines Wasserschlosses am Expirationsschenkel des Beatmungsgerätes aufrechterhalten.

Atemfrequenz	60 – 90 / Minute
Atemhubvolumen	6 – 8 ml/kg KG
Inspiratorische O₂ Konzentration	1,0
Inspiration : Expiration	1 : 1
PEEP	5 cm H ₂ O

Tabelle 2: Beatmungsparameter

1.2. Instrumentierung

Nach Eröffnung des Halses wurde die Trachea mit einem Faden umschlungen und der Tubus in seiner Position fixiert. Beide Aa. carotides sowie die Vena cava superior wurden nach kranial abgebunden und punktiert (linke Carotis: Abbocath-T-Kanüle 20G, Abbot, Sligo, Rep. of Ireland; rechte Carotis und V. cava sup.: Introcan-W Venenverweilkanüle 24G, Braun Melsungen AG, Melsungen/Deutschland). Über die rechte arterielle Kanüle wurde ein kontinuierlicher Blutgassensor (ParaTrend 7+, Diametrics Medical Inc., High Wycombe, GB) in die Aorta descendens eingeführt. Dieser Sensor hat laut Hersteller eine Präzision von $\pm 10\%$ für PaO₂-Werte von 20 bis 500mmHg und von ± 3 mmHg für PaCO₂-Werte von 10 bis 80mmHg und weist eine in-vivo-Drift von weniger als 0,03 mmHg/h für PaO₂ und 0,15 mmHg/h für PaCO₂ auf. Über die Kanüle in der V. cava erhielten die Versuchstiere isotonische Kochsalzlösung (5 ml/kg/h, Braun Melsungen AG, Melsungen) sowie α -Chloralose (25 mg/kg/h, Sigma Chemical, St.Louis, Missouri, USA) über einen Perfusor verabreicht.

Die Tiere wurden normotherm gehalten mittels einer erwärmten Unterlage (Hotline, Sims Level 1, Rockland, USA) und einem Warmluftgebläse (Bair Hugger, Augustine Medical Inc., Eden Prairie, USA). Nachdem der kontinuierliche Blutgassensor eine Körpertemperatur von 37,8° C und konstante Blutgaswerte anzeigte, wurde aus der linken A. Carotis Blut entnommen, um den Sensor mit einer konventionellen Blutgasanalyse (ABL 700 Radiometer, Kopenhagen, Dänemark) zu kalibrieren.

2. VERSUCHSPROGRAMM

2.1. Salzsäure-induzierter Lungenschaden

Nach Kalibration des intraaortalen Blutgassensors wurden die Tiere randomisiert der Kontrollgruppe oder den Schädigungsgruppen zugeordnet. Tiere der Kontrollgruppe (n = 6) wurden für 12 Stunden konventionell beatmet (12 h CMV, continuous mandatory ventilation) ohne weitere Intervention. In den Schädigungsgruppen S1 - S4 (je n = 6) wurde ein Lungenschaden erzeugt durch intratracheale Instillation von Salzsäure (HCl 0,1 N; 2,5 ml/kg) über die Zuspritzleitung über einen Zeitraum von 10 Minuten unter fortgesetzter Beatmung. Nach der Schädigung erfolgte eine erneute randomisierte Zuteilung zu einer Behandlungsmethode. Tiere der Gruppe S1 wurden konventionell beatmet (Salzsäure + CMV), während Tiere der Gruppen S2 bis S4 entweder eine frühzeitige (Beginn innerhalb von 5 Minuten) oder verzögerte partielle Flüssigkeitsbeatmung (Beginn nach 30 Minuten) erhielten. Hierzu erhielten die Tiere der Gruppe S2 5 Minuten nach Schädigung eine einmalige Dosis

Perfluorokarbon (5 ml/kg) verabreicht und die Tiere der Gruppe S3 dieselbe Dosis 30 Minuten nach Schädigung. Tiere der Gruppe S4 erhielten 30 Minuten nach der Schädigung 5ml/kg Perfluorokarbon sowie zusätzlich eine kontinuierliche intratracheale Verabreichung von 5 ml/kg/h über einen Perfusor bis zum Eintreten des Todes oder bis zum Ende des Versuchszeitraums von 12 Stunden.

Gruppe	nach Instrumentierung	nach 5 Minuten	nach 30 Minuten
Kontrolle	—	—	—
S1	2,5 ml/kg Salzsäure	—	—
S2	2,5 ml/kg Salzsäure	5 ml/kg PFC	—
S3	2,5 ml/kg Salzsäure	—	5 ml/kg PFC
S4	2,5 ml/kg Salzsäure	—	5 ml/kg + 5 ml/kg/h PFC

Tabelle 3: Versuchsprogramm der Studie des Salzsäure-induzierten Lungenschadens: Gruppenname, verabreichte Schädigungsdosis sowie Behandlungsmethode (einmalig oder kontinuierlich) und -dosis zum jeweiligen Zeitpunkt; PFC = Perfluorokarbonverbindung.

2.2. Salzwasser-induzierter Lungenschaden

Bei Tieren der Gruppen W1 - W3 (je n = 10) wurde ein Lungenschaden durch intratracheale Instillation von Salzwasser (1000 mosm/l, 8 ml/kg) erzeugt. Die Instillation erfolgte über einen Zeitraum von 10 Minuten bei fortgesetzter Beatmung. Nach der Schädigung erfolgte die Randomisierung in drei Gruppen. Bei Gruppe W1 wurden keine weiteren Interventionen vorgenommen (Salzwasser + CMV), die Gruppen W2 und W3 wurden jeweils nach 30 Minuten mit partieller Flüssigkeitsbeatmung behandelt. Dabei erhielt Gruppe W2 eine einmalige Gabe von 5 ml/kg Perfluorokarbon während Tiere der Gruppe W3 zusätzlich eine kontinuierliche Instillation von 5 ml/kg/h Perfluorokarbon erhielten.

Gruppe	nach Instrumentierung	nach 30 Minuten
Kontrolle	—	—
W1	8 ml/kg Salzwasser	—
W2	8 ml/kg Salzwasser	5 ml/kg PFC
W3	8 ml/kg Salzwasser	5 ml/kg + 5 ml/kg/h PFC

Tabelle 4: Versuchsprogramm der Studie des Salzwasser-induzierten Lungenschadens: Gruppenname, verabreichte Schädigungsdosis sowie Behandlungsmethode (einmalig oder kontinuierlich) und -dosis zum jeweiligen Zeitpunkt; PFC = Perfluorokarbonverbindung.

2.3. Partielle Flüssigkeitsbeatmung

Vor intratrachealer Instillation wurde das Perfluorokarbon gewärmt (37 °C) und mit reinem Sauerstoff äquilibriert. Die Perfluorokarboninstillation erfolgte über einen Zeitraum von 30 Sekunden unter fortgesetzter Beatmung. Tabelle 5 zeigt die wesentlichen Eigenschaften der untersuchten Perfluorokarbonverbindung (PF-5080, 3M, Neuss):

PF 5080	
Chemische Struktur	C ₈ F ₁₈
Spezifisches Gewicht	1,77 g/ml
Oberflächenspannung	15 dynes/cm
Dampfdruck	44 torr (5,9 kPa) bei 25 °C
dynamische Viskosität	1,4 mPa x s

Tabelle 5: Physikochemische Eigenschaften von PF 5080.

2.4. Messgrößen

Die arteriellen Blutgase (PaO₂, PaCO₂, pH, HCO₃⁻, BE) und die zentrale Körpertemperatur wurden mit einem intraaortalen Blutgassensor kontinuierlich bestimmt. Die Messwerte wurden als Verlaufskurve dargestellt (TrendCare-Gerät) und im 10-Sekunden-Takt auf einem PC gespeichert. Die arteriellen und venösen Drücke und der Atemwegsdruck wurden über einen Analog-Digital-Wandler (PowerLab, ADInstruments Pty Ltd.) auf einen PC übertragen,

gespeichert und in Kurvenform dargestellt (Chart 4.0 für Windows, ADInstruments Pty Ltd.).

2.5. Gewebeverarbeitung

Der Beobachtungszeitraum betrug 12 Stunden, danach wurden die Tiere mit einer Überdosierung Anästhetika getötet. Unmittelbar nach dem Tod wurden die Lungen unter fortgesetzter Beatmung entnommen. Die linke Lunge wurde in 3 Blöcke geschnitten (apikales, mittleres, basales Drittel) und nach folgendem Protokoll weiter verarbeitet (Tabelle 6).

Fixans	Immersionszeit
Formalin 4%	24 h
Isopropanol 70 %	2 x 2h
Isopropanol 80 %	2 h
Isopropanol 80 %	über Nacht
Isopropanol 90 %	2 x 2 h
Isopropanol 100 %	2 h
Isopropanol 100 %	über Nacht
Methylbenzoat Nr. 1	2 x 2 h
Methylbenzoat Nr. 2	2 h
Methylbenzoat Nr. 2	über Nacht
Toluol	3 x 20 min
Paraffin 60 °C Nr. 1	24 h
Paraffin 60 °C Nr. 2	24 h

Tabelle 6: Die Fixierung der entnommenen Rattenlungen erfolgte über einen Zeitraum von 6 Tagen. Danach wurden die Lungen in Paraffinblöcke eingebettet.

Danach wurden die Lungen in festem Paraffin eingebettet und mit einem Rotationsmikrotom (Leica Microsystems AG, Wetzlar) geschnitten (Dicke: 3 µm). Pro Lunge wurden 3 Gewebeschnitte auf Objektträger fixiert und einer Naphtol-ASD-Chlorazetatesterase-Färbung unterzogen [6] (Tab. 7 und 8).

Die Schnitte wurden in zufälliger Reihenfolge ohne vorheriges Ansehen der Versuchsgruppe mikroskopiert (DM LB, Leica Microsystems AG, Wetzlar). Von jedem Präparat wurden 5 zufällig eingestellte Gesichtsfelder in 400-facher Vergrößerung digital fotografiert (Leica DC F300). Vor der Zählung der Granulozyten wurden die Bezeichnungen der Aufnahmen verschlüsselt und ihre Reihenfolge randomisiert. Insgesamt wurden somit pro Lunge 15 Gesichtsfelder verblindet ausgezählt.

Agens	Immersionszeit
Xylol	3 x 8 Minuten
100% Isopropanol	2 x 4 Minuten
90% Isopropanol	4 Minuten
70% Isopropanol	4 Minuten
50% Isopropanol	4 Minuten
aqua dest.	2 Minuten
ASD (s. Tabelle 8)	30 Minuten
Hämalaun	10 Sekunden
bläuen mit Leitungswasser	20 Sekunden
70% Isopropanol	5 Sekunden
80% Isopropanol	5 Sekunden
90% Isopropanol	5 Sekunden
100% Isopropanol	5 Sekunden
Xylol	5 Sekunden
Xylol	10 Minuten
DePeX (Serva Elektrophoresis GmbH, Heidelberg)	permanent

Tabelle 7: ASD-Färbung zur Darstellung von neutrophilen Granulozyten

Komponente	Zusammensetzung
1. 400 µl ASD-A (Pararosanilin-HCL 4%)	0,5 g Pararosanilin (Sigma Chemical, St. Louis, MO, USA) + 10 ml aqua dest. + 2,5 ml HCL conc.
2. + 1200 µl ASD-B (Natriumnitrit 4%); 1 Minute stehen lassen	0,1 g Natriumnitrit (8604.1; Fa. Roth) + 2,5 ml aqua dest.
3. + 200 ml PBS; pH mit Tropfen HCL conc. auf 6,3 einstellen	Phosphate Buffered Saline, (Sigma Chemical, St. Louis, MO, USA), 1 Tbl. auf 200 ml aqua dest.
4. + 400 µl ASD-C (Naphtol-ASD-Chlorazetat); sofort gut mischen	1g N-ASD-C (Sigma Chemical, St. Louis, MO, USA) + 10 ml DiMethylFormamid.

Tabelle 8: Zusammensetzung des ASD-Farbstoffs (pH 6,3).

3. STATISTIK

Die Daten sind dargestellt als Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung, sofern nicht anders angegeben. In der Kontrollgruppe wurden Unterschiede zwischen den Blutgaswerten zu Beginn und gegen Ende der Versuche mit einem gepaarten t-Test auf Signifikanz getestet. Bei den geschädigten Tieren wurden Unterschiede zwischen den Überlebensraten der konventionell beatmeten und der partiell flüssigkeitsbeatmeten Tiere mit dem Fisher-Test untersucht. Die Blutgase wurden im individuellen Verlauf dargestellt, da die Einzelverläufe sowie die Überlebenszeiten stark variierten. Blutgasunterschiede zwischen den Gruppen wurden zu drei Zeitpunkten untersucht: vor und nach der Lungenschädigung sowie zum Zeitpunkt des höchsten PaO_2 -Wertes im weiteren Verlauf. Unterschiede zwischen den konventionell beatmeten Gruppen und den partiell flüssigkeitsbeatmeten Gruppen wurden mittels Bonferroni-Test auf Signifikanz überprüft. Unterschiede in der Anzahl der neutrophilen Granulozyten im Lungengewebe wurden mit einem t-Test überprüft.

Bei der Studie des Salzsäure-induzierten Lungenschadens zeigte sich bei einer Zwischen-auswertung ($n = 6$ je Gruppe) signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen; bei Studie des Salzwasser-induzierten Lungenschadens war dies nicht der Fall, weshalb die Gruppengröße hier auf $n = 10$ erhöht wurde. Ein alpha-adjustierter p-Wert kleiner 0,05 wurde als statistisch signifikant angesehen.

ERGEBNISSE

1. SALZSÄURE-INDUZIERTER LUNGENSCHADEN

1.1. Gasaustausch

Die PaO_2 - und PaCO_2 -Werte und die H^+ -Ionenkonzentrationen innerhalb der Kontrollgruppe änderten sich im Verlauf einer 12-stündigen Beatmung nicht signifikant (PaO_2 : 465 ± 39 vs. 505 ± 29 mmHg; PaCO_2 : 38 ± 3 vs. 44 ± 7 mmHg; $[\text{H}^+]$: 45 ± 5 vs. 66 ± 26 nmol/l (pH zwischen 7,4 und 7,0), jeweils $t = 0$ vs. $t = 12$ h). Ebenso wurden vor der Schädigung ($t = 0$) keine Unterschiede zwischen allen Gruppen in Bezug auf PaO_2 -, PaCO_2 und $[\text{H}^+]$ gefunden, die Mittelwerte reichten hier von 447 ± 46 bis 495 ± 9 mmHg (PaO_2), von 38 ± 4 bis 43 ± 3 mmHg (PaCO_2) sowie von 38 ± 2 bis 42 ± 4 nmol/l ($[\text{H}^+]$), siehe auch Tabelle 9 sowie die Abbildungen 1 bis 6.

Eine intratracheale Instillation von Salzsäure erzeugte bei allen Tieren innerhalb von 30 Minuten einen deutlichen Abfall des PaO_2 . Die Einzelverläufe des PaO_2 aller Versuche sind in Abbildung 1 dargestellt. Die niedrigsten PaO_2 -Werte der geschädigten Tiere betrugen 161 ± 90 mmHg (Gruppe S1), 140 ± 82 mmHg (Gruppe S2), 117 ± 40 mmHg (Gruppe S3) sowie 82 ± 6 mmHg (Gruppe S4), siehe auch Tabelle 9 und Abbildung 4. Hierbei lag kein Unterschied zwischen den Gruppen vor. Nach dem anfänglichen Abfall stieg der PaO_2 bei fast allen Tieren wieder an, um dann einige Stunden später erneut abzufallen. Die während des vorübergehenden Anstiegs beobachteten PaO_2 -Werte der einzelnen Gruppen betrugen 350 ± 99 mmHg (Gruppe S1), 345 ± 113 mmHg

(Gruppe S2), 302 ± 45 mmHg (Gruppe S3) sowie 258 ± 131 mmHg (Gruppe S4), siehe Tabelle 9 und Abbildung 4.

Die PaCO₂-Werte der Gruppen S1-S4 stiegen nach Schädigung zunächst an und sanken im weiteren Verlauf meist wieder etwas ab, blieben aber bis zum Versuchsende auf einem erhöhten Niveau. Die Einzelverläufe sind in Abbildung 2 dargestellt. Die Ausgangswerte vor Schädigung, die höchsten Messwerte nach Schädigung sowie die niedrigsten während der Behandlung sind Tabelle 9 sowie Abbildung 5 zu entnehmen. Auch hierbei konnten jeweils keine Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt werden.

Die Einzelverläufe der pH-Werte sind in Abbildung 3 dargestellt. Zur Berechnung der Mittelwerte und Standardabweichungen vor und nach Schädigung sowie unter Behandlung wurden die H⁺-Ionenkonzentrationen berechnet; auch hier gab es sowohl bei den höchsten Werten nach Schädigung als auch bei den niedrigsten Werten unter Behandlung keine Unterschiede zwischen den Gruppen, siehe Tabelle 9 und Abbildung 6.

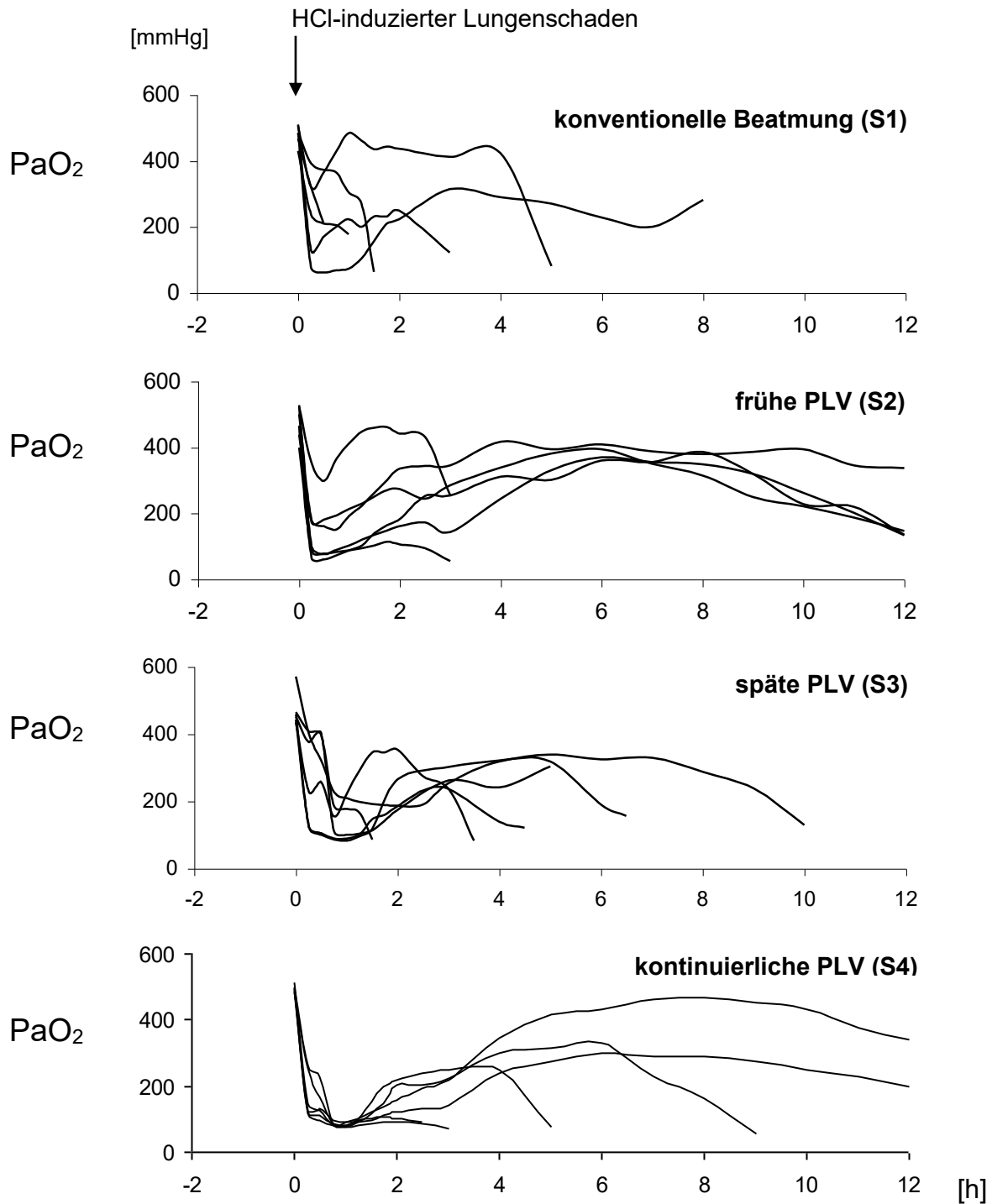


Abbildung 1: Einzelverläufe der arteriellen Sauerstoffpartialdrücke von narkotisierten, beatmeten Ratten. Die Daten stammen von 24 Ratten, die nach Salzsäure-induziertem Lungenschaden randomisiert 4 Gruppen zugeteilt wurden ($n = 6$ je Gruppe). Während die Gruppe S1 konventionell beatmet wurde, erhielten die anderen Gruppen entweder eine einmalige Perfluorokarbondgabe 5 Minuten nach Salzsäureinstillation (frühe PLV, Gruppe S2) oder 30 Minuten nach Salzsäureinstillation (späte PLV, Gruppe S3) oder erhielten zusätzlich zur späteren Gabe eine kontinuierliche Verabreichung bis zum Versuchsende (kontinuierliche PLV, Gruppe S4).

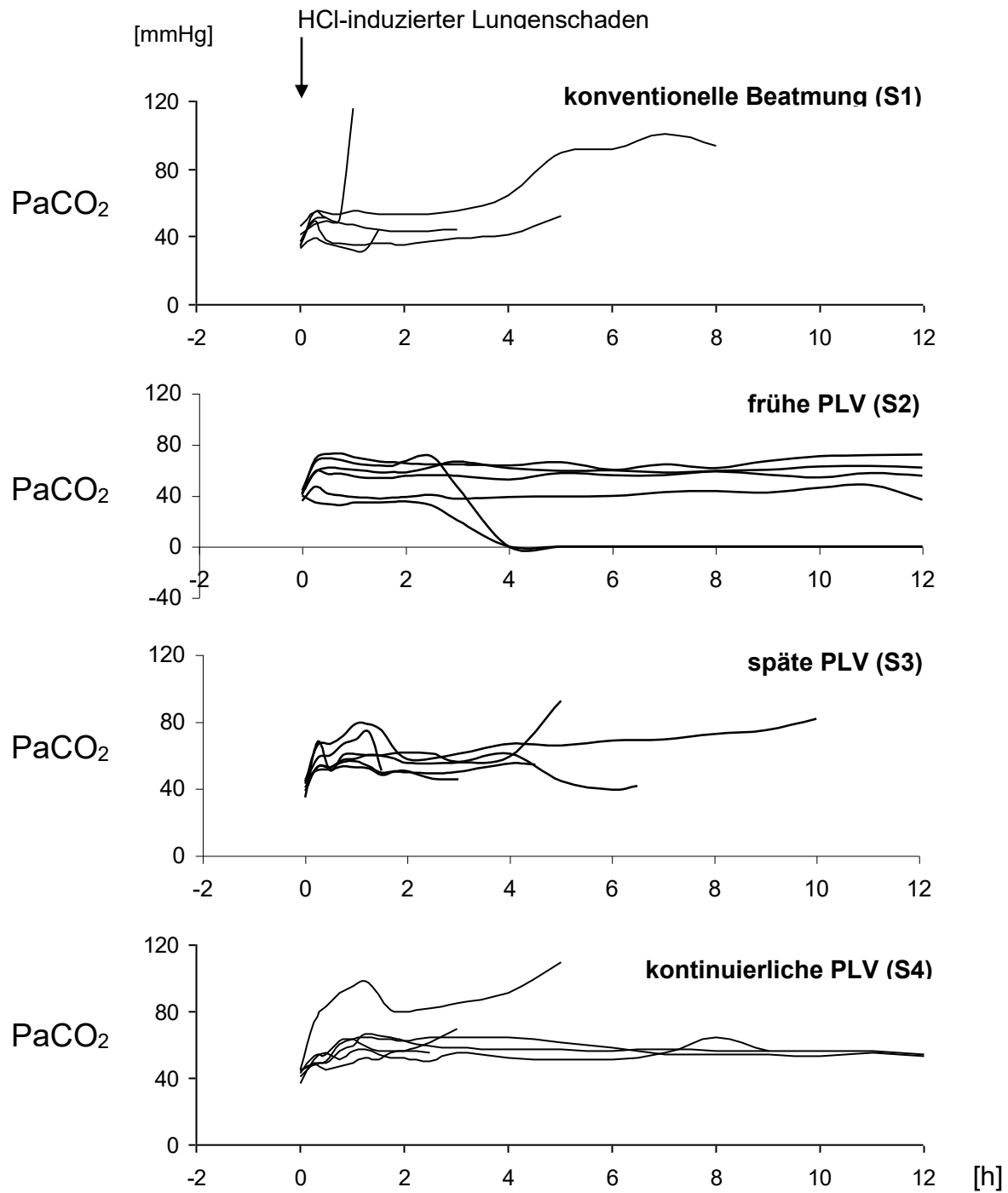


Abbildung 2: Einzelverläufe der arteriellen Kohlendioxidpartialdrücke von narkotisierten, beatmeten Ratten nach Salzsäure-induziertem Lungenschaden. Daten von 24 Ratten, die randomisiert den unterschiedlichen Beatmungsverfahren zugeordnet wurden.

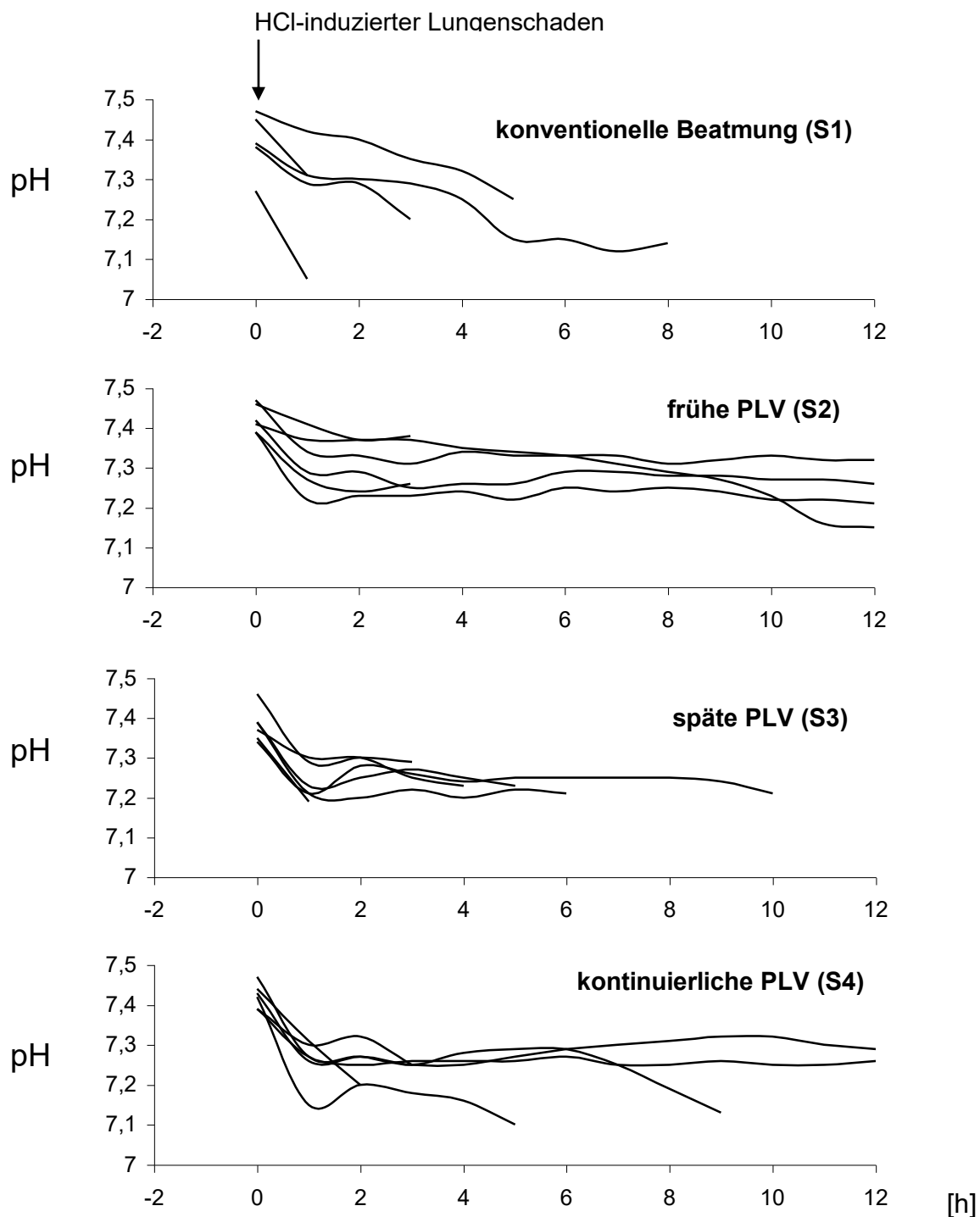


Abbildung 3: Einzelverläufe der arteriellen pH-Werte von narkotisierten, beatmeten Ratten nach Salzsäure-induziertem Lungenschaden. Daten von 24 Ratten, die randomisiert den unterschiedlichen Beatmungsverfahren zugeordnet wurden.

	konventionelle Beatmung	frühe PLV	späte PLV	kontinuierliche PLV
PaO₂ (mmHg)				
Vor Schädigung	481 ± 27	447 ± 46	488 ± 82	495 ± 9
nach Schädigung	161 ± 90	140 ± 82	117 ± 40	82 ± 6
unter Behandlung	350 ± 99	345 ± 113	302 ± 45	258 ± 131
PaCO₂ (mmHg)				
Vor Schädigung	38 ± 4	41 ± 2	41 ± 4	43 ± 3
nach Schädigung	62 ± 25	57 ± 13	60 ± 9	64 ± 13
unter Behandlung	55 ± 8	52 ± 11	61 ± 12	61 ± 14
pH				
Vor Schädigung	7,39 (7,37 – 7,47)	7,42 (7,39 – 7,46)	7,38 (7,34 – 7,46)	7,42 (7,39 – 7,47)
nach Schädigung	7,20 (7,15 – 7,33)	7,31 (7,22 – 7,44)	7,23 (7,18 – 7,29)	7,26 (7,16 – 7,31)
unter Behandlung	7,33 (7,29 – 7,42)	7,31 (7,24 – 7,39)	7,25 (7,20 – 7,30)	7,25 (7,16 – 7,32)
[H⁺] (nmol/l)				
Vor Schädigung	41 ± 6	38 ± 3	42 ± 4	38 ± 2
nach Schädigung	63 ± 15	49 ± 7	59 ± 6	55 ± 7
unter Behandlung	51 ± 6	50 ± 6	56 ± 4	56 ± 8

Tabelle 9: Arterielle Blutgase von narkotisierten, beatmeten Ratten (n = 6 je Gruppe). Dargestellt sind die Werte vor und nach einem Salzsäure-induzierten Lungenschaden sowie unter der jeweiligen Behandlung. Die Daten sind angegeben als Mittelwert ± Standardabweichung; pH-Werte sind angegeben als Median mit Grenzwerten. Die Messwerte „unter Behandlung“ wurden jeweils erhoben zum Zeitpunkt des höchsten PaO₂-Wertes während der Erholungsperiode nach Salzsäureinstillation. Für statistische Tests wurde die H⁺-Konzentration aus dem pH = - log [H⁺] errechnet. Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen der konventionell beatmeten Gruppe und den drei PLV-Gruppen. Zur grafischen Darstellung dieser Werte siehe die Abbildungen 4, 5 und 6.

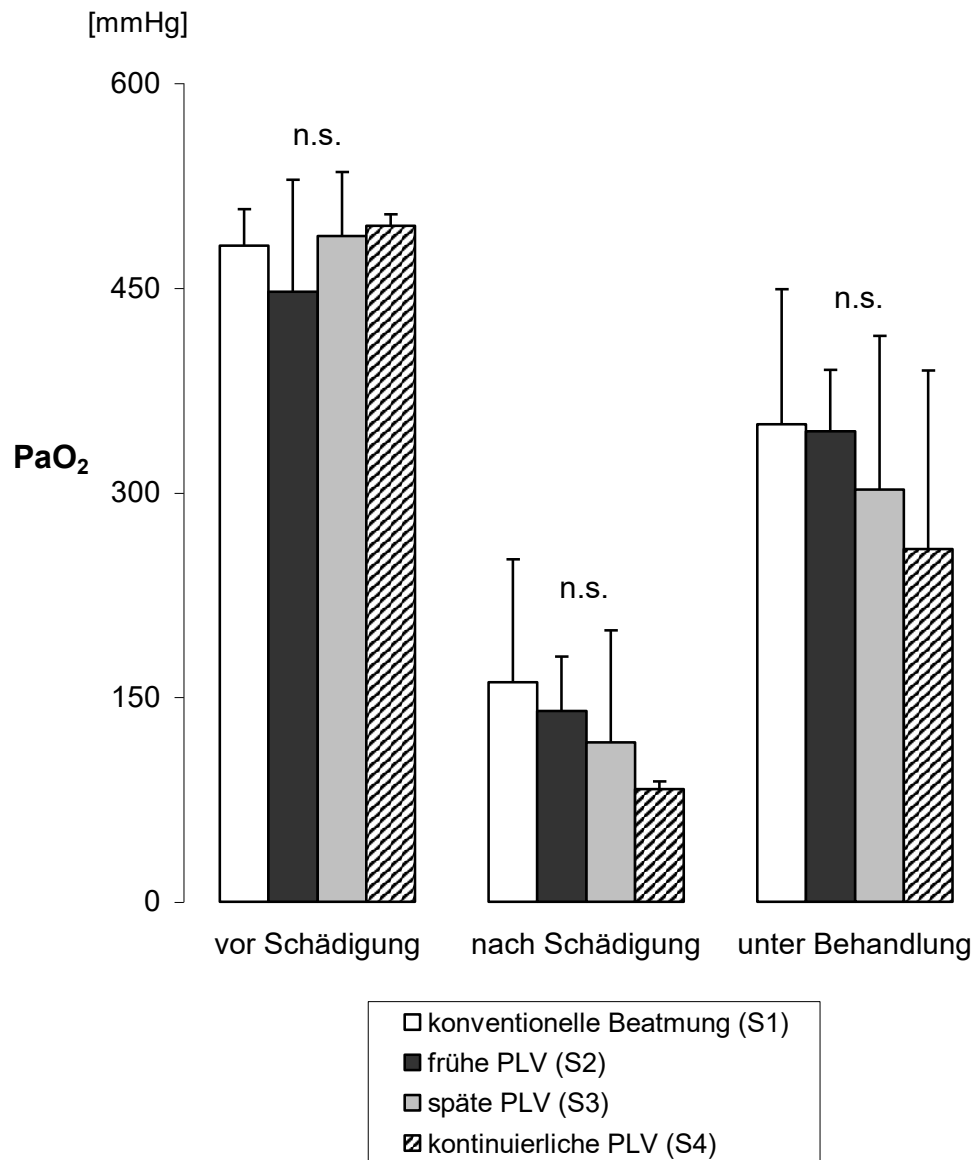


Abbildung 4: Arterielle Sauerstoffpartialdrücke von narkotisierten, beatmeten Ratten (n = 6 je Gruppe). Dargestellt sind die Werte vor und nach einem Salzsäure-induzierten Lungenschaden sowie die Höchstwerte unter Behandlung. Die Daten sind angegeben als Mittelwert $\pm$ Standardabweichung. Die Messwerte „unter Behandlung“ wurden jeweils ermittelt zum Zeitpunkt des höchsten PaO₂-Wertes während der Erholungsperiode nach Salzsäureinstillation. Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen der konventionell beatmeten Gruppe und den drei PLV-Gruppen (n. s. steht für P > 0,05).

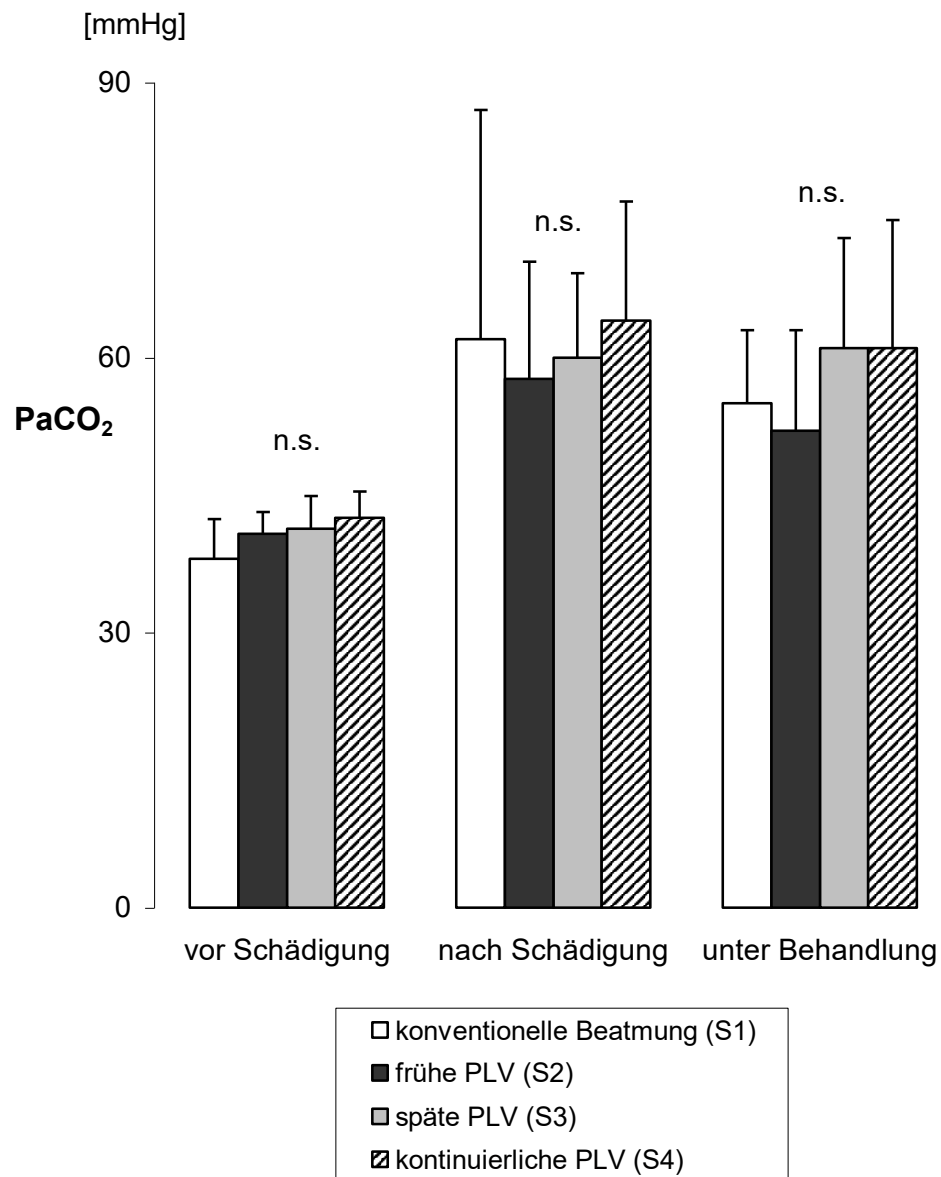


Abbildung 5: Arterielle Kohlendioxidpartialdrücke von narkotisierten, beatmeten Ratten ($n = 6$ je Gruppe). Dargestellt sind die Werte vor und nach einem Salzsäure-induzierten Lungenschaden sowie die niedrigsten Werte unter Behandlung.

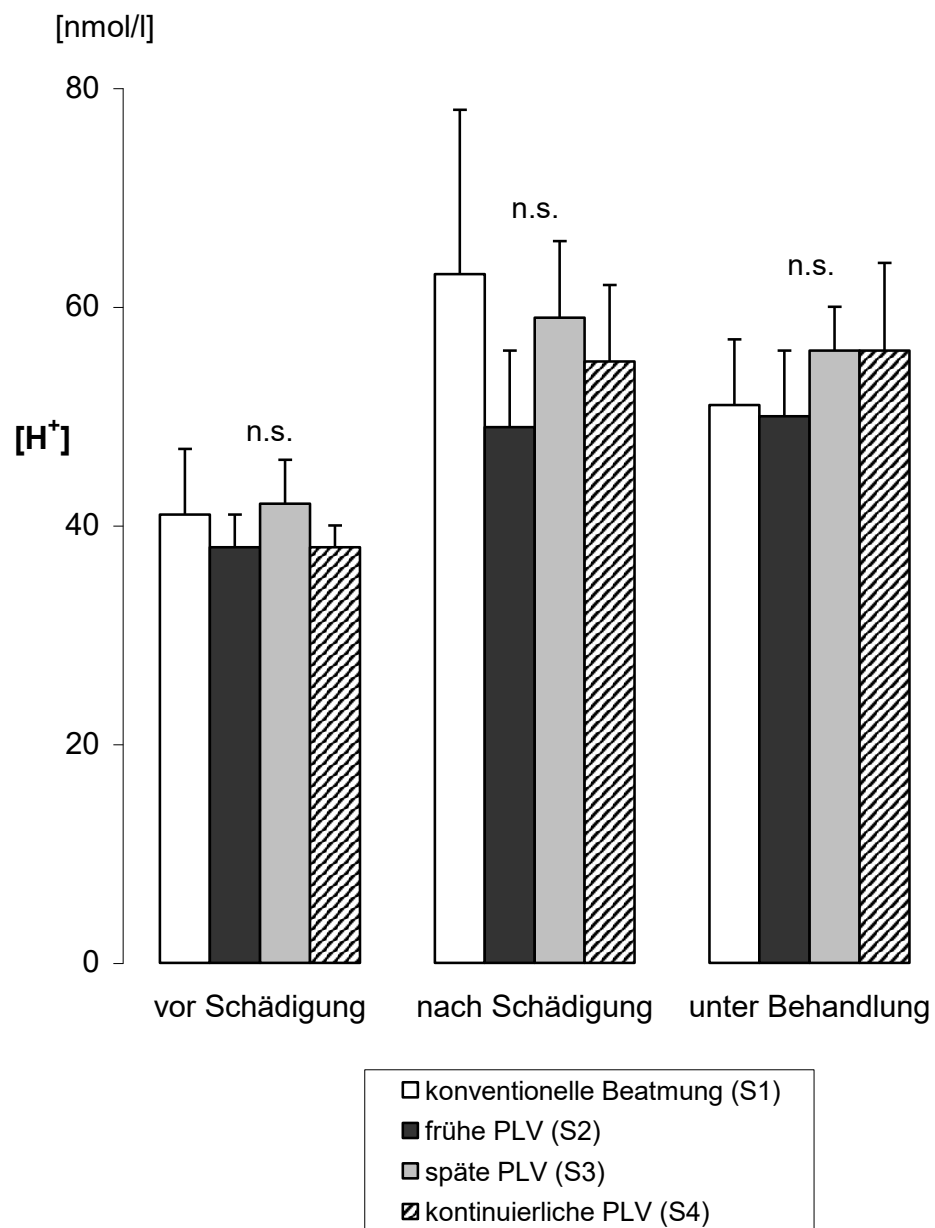


Abbildung 6: Arterielle Wasserstoffionenkonzentrationen von narkotisierten, beatmeten Ratten ($n = 6$ je Gruppe), errechnet aus den gemessenen pH-Werten mit $pH = -\log [H^+]$. Dargestellt sind die Werte vor und nach einem Salzsäure-induzierten Lungenschaden sowie die niedrigsten Werte unter Behandlung.

1.2. Pulmonale Akkumulation neutrophiler Granulozyten

Die Lungenpräparate der Kontrollgruppe enthielten pro Gesichtsfeld 15 ± 3 neutrophile Granulozyten. Die höchste Infiltration durch neutrophile Granulozyten nach Salzsäureinstillation wurde beobachtet bei den konventionell beatmeten Tieren (54 ± 21 Granulozyten/Gesichtsfeld). Bei den Tieren von Gruppe S2 (frühe partielle Flüssigkeitsbeatmung) und Gruppe S4 (kontinuierliche partielle Flüssigkeitsbeatmung) wurden weniger neutrophile Granulozyten gezählt (S2: 31 ± 9 , $P < 0,001$; S4: 37 ± 12 , $P = 0,007$). Die Anzahl der neutrophilen Granulozyten der Gruppen S2 und S3 (frühe vs. späte partielle Flüssigkeitsbeatmung) unterschied sich signifikant (31 ± 9 vs. 46 ± 10 , $P = 0,006$). Unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit fanden sich in den Lungen der vorzeitig verstorbenen Tiere deutlich mehr neutrophile Granulozyten als in den Lungen der Tiere, die den Beobachtungszeitraum von 12 Stunden überlebt hatten (46 ± 14 vs. 28 ± 12 , $P < 0,001$). In Abbildung 7 sind diese Ergebnisse grafisch dargestellt, Abbildung 8 enthält Beispielbilder jeder Gruppe, Abbildung 9 zeigt eine Momentaufnahme der Leukozytenadhäsion an einer Gefäßwand.

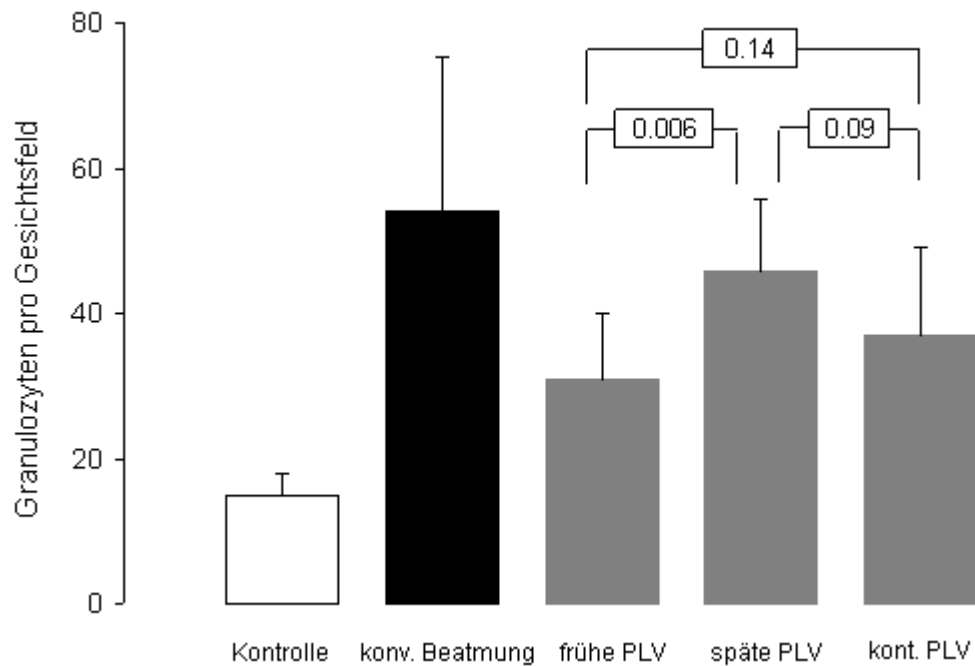


Abbildung 7: Anzahl der neutrophilen Granulozyten (MW ± SD) pro Gesichtsfeld in Lungen der Kontrollgruppe sowie nach einem Säure-induzierten Lungenschaden (konventionelle Beatmung, frühe PLV, späte PLV, kontinuierliche PLV). Die Schnitte wurden lichtmikroskopisch untersucht (400-fache Vergrößerung). Die angegebenen p-Werte beziehen sich auf Unterschiede zwischen den Gruppen der partiellen Flüssigkeitsbeatmung. In der Gruppe früher partieller Flüssigkeitsbeatmung wurden signifikant weniger neutrophile Granulozyten gefunden als in der Gruppe später partieller Flüssigkeitsbeatmung (P = 0,006).

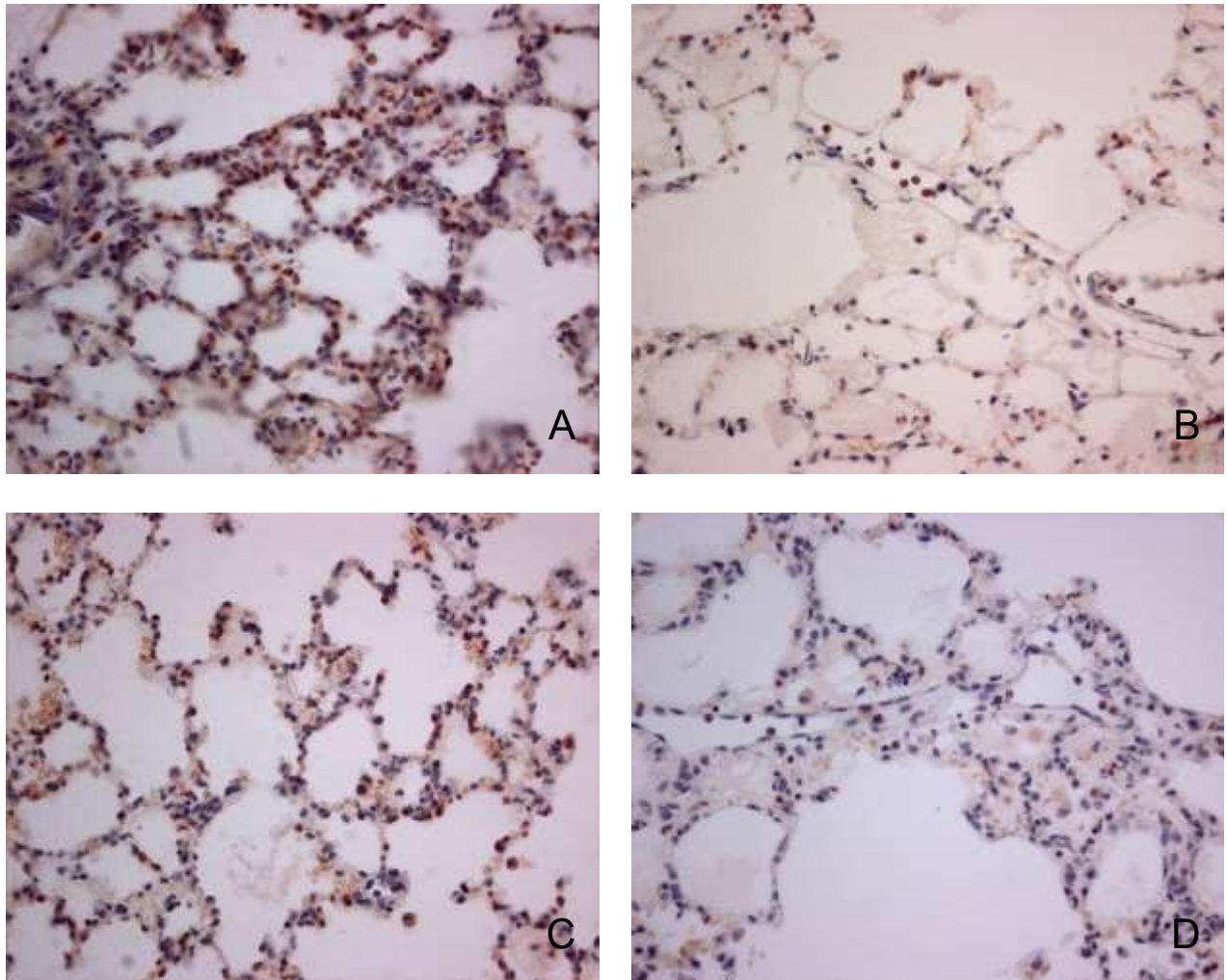


Abbildung 8: Lichtmikroskopische Bildausschnitte von Rattenlungen nach Salzsäure-induziertem Lungenschaden (400-fache Vergrößerung, ASD-Chloroacetatesterase-Färbung): **A** Konventionelle Beatmung. **B** frühe partielle Flüssigkeitsbeatmung. **C** späte partielle Flüssigkeitsbeatmung. **D** kontinuierliche partielle Flüssigkeitsbeatmung. Die Dauer der mechanischen Beatmung betrug 195 Minuten bei der konventionell beatmeten Lunge (A), 315 Minuten bei der Lunge mit später partieller Flüssigkeitsbeatmung (C) und 12 Stunden bei den Lungen mit früher (B) und kontinuierlicher (D) partieller Flüssigkeitsbeatmung.

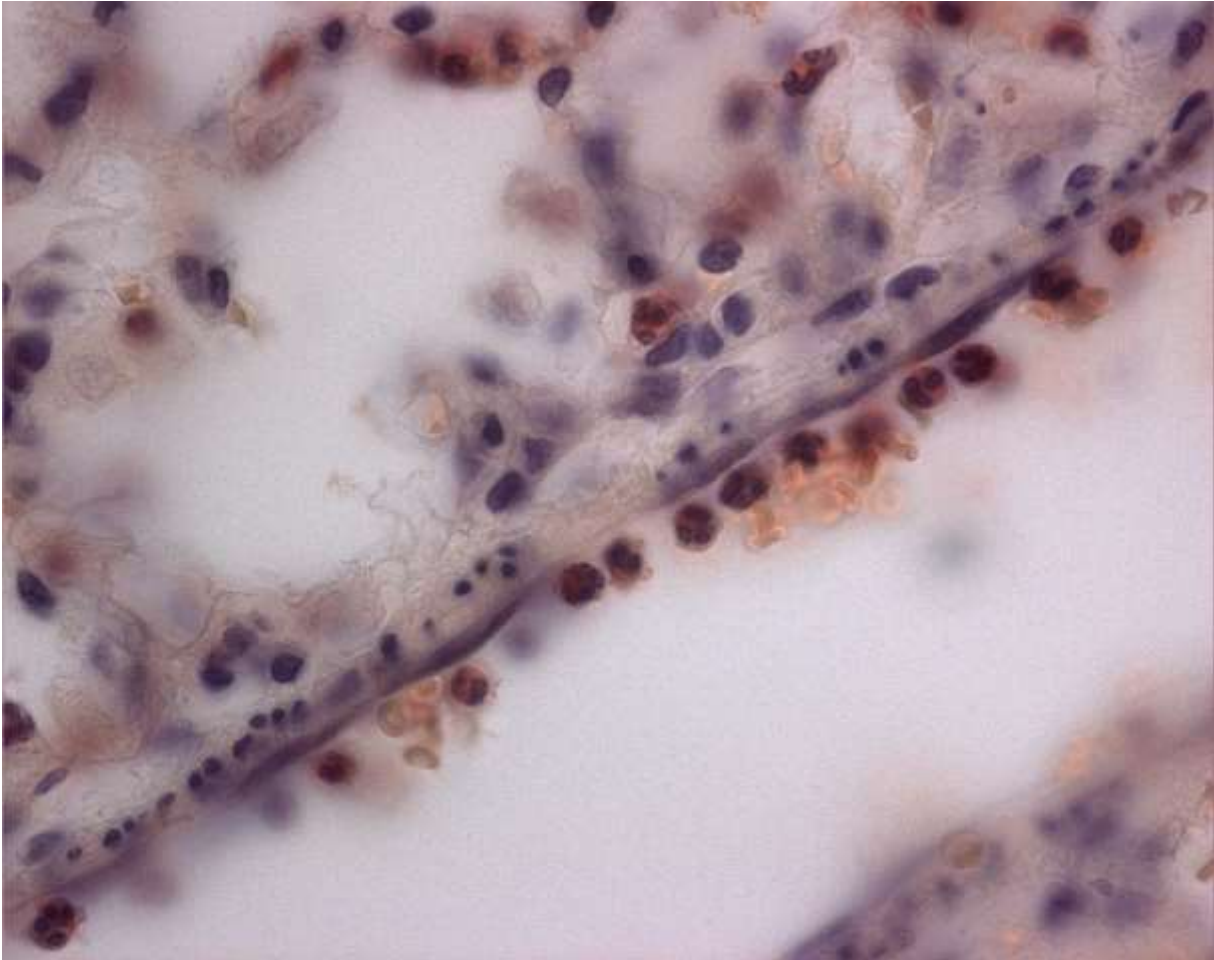


Abbildung 9: Lichtmikroskopischer Bildausschnitt einer Rattenlunge nach Salzsäure-induziertem Lungenschaden (1000-fache Vergrößerung, ASD-Chlorazetatesterase-Färbung): Abgebildet ist ein Längsschnitt durch ein Blutgefäß. Neutrophile Granulozyten reihen sich perlschnurartig an der Gefäßwand auf (Adhäsion) bevor sie entlang eines chemotaktischen Gradienten in das geschädigte Gewebe transmigrieren.

1.3. Kurzzeitüberleben

Während 5 von 6 Tieren der Kontrollgruppe den Beobachtungszeitraum von 12 Stunden überlebten, überlebte kein Tier der Gruppe S1 (Salzsäure + konventionelle Beatmung). Die Überlebenszeiten dieser Gruppe lagen zwischen 33 und 518 Minuten, mit einem Durchschnitt von 204 ± 169 Minuten.

Eine frühzeitige partielle Flüssigkeitsbeatmung verlängerte die Überlebenszeit signifikant, 4 von 6 Tieren der Gruppe S2 (Salzsäure + frühe partielle Flüssigkeitsbeatmung) überlebten 12 Stunden ($P = 0,03$). Im Gegensatz dazu überlebte kein Tier der Gruppe S3 (Salzsäure + späte partielle Flüssigkeitsbeatmung) 12 Stunden, die mittlere Überlebenszeit dieser Gruppe betrug 328 ± 168 Minuten. Somit wies Gruppe S3 keinen signifikanten Unterschied zu S1 auf. Bei Gruppe S4 (Salzsäure + kontinuierliche partielle Flüssigkeitsbeatmung) fand sich ein tendenziell längeres Überleben (nicht statistisch signifikant); 2 von 6 Tieren dieser Gruppe überlebten 12 Stunden, während die anderen 4 zwischen $t = 3$ h und $t = 9$ h starben. Die mittlere Überlebenszeit betrug hier 447 ± 227 Minuten. Die Abnahme der Überlebenswahrscheinlichkeiten gegen die Zeit ist in Abbildung 10 als Kaplan-Meier-Diagramm dargestellt.

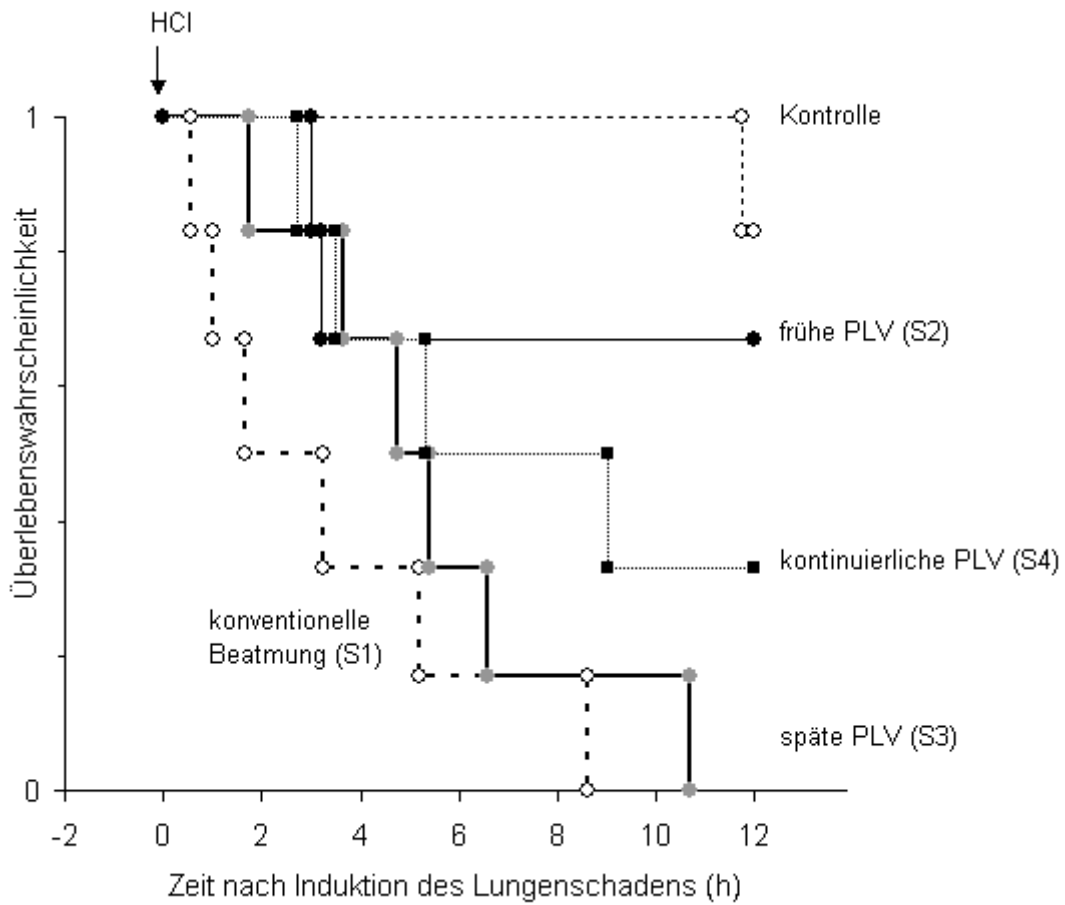


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Überlebensdiagramm von 30 narkotisierten und beatmeten Ratten ($n = 6$ je Gruppe). Kumulative Überlebenszeit nach Säure-induziertem Lungenschaden, aufgeschlüsselt nach Behandlungsmethode. Die Tiere der Kontrollgruppe erhielten keine Lungenschädigung, alle anderen Gruppen erhielten eine intratracheale HCl-Instillation. Die meisten Tiere, die nach Säureinstillation starben, starben innerhalb der ersten 6 Stunden.

2. SALZWASSER-INDUZierter LUNGENSCHADEN

2.1. Gasaustausch

Vor Schädigung ($t = 0$) unterschieden sich die PaO_2 -, PaCO_2 - und $[\text{H}^+]$ -Werte der Gruppen W1 - W3 nicht signifikant; die Mittelwerte reichten von 410 ± 52 bis 453 ± 51 mmHg (PaO_2), von 37 ± 3 bis 37 ± 5 mmHg (PaCO_2) sowie von 43 ± 4 bis 44 ± 4 nmol/l ($[\text{H}^+]$), siehe Tabelle 10 sowie die Abbildungen 14 - 16. Nach intratrachealer Salzwasserinstillation nahm der PaO_2 bei allen Tieren in der ersten halben Stunde signifikant ab. Die niedrigsten Werte der einzelnen Gruppen betrugen 101 ± 43 mmHg (Gruppe W1), 87 ± 42 mmHg (Gruppe W2) sowie 62 ± 23 mmHg (Gruppe W3) und unterschieden sich somit nicht voneinander, siehe Tabelle 10 und Abbildung 14. Nach Erreichen des Minimums stieg der PaO_2 bei den meisten Tieren wieder an und fiel im weiteren Verlauf erneut ab. Die erreichten Höchstwerte unter Beatmung betrugen 197 ± 119 mmHg (Gruppe W1), 280 ± 188 mmHg (Gruppe W2, $P = 0,28$ im Vergleich zu Gruppe W1) und 240 ± 188 mmHg (Gruppe W3, $P = 0,57$ im Vergleich zu Gruppe W1); auch hier war kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen vorhanden. In Abbildung 11 sind die PaO_2 -Verläufe der einzelnen Versuche nach Gruppen getrennt dargestellt. Tabelle 10 zeigt die Mittelwerte vor und nach Schädigung sowie die durchschnittlichen Höchstwerte unter Behandlung, Abbildung 14 stellt diese Mittelwerte grafisch dar.

Die PaCO_2 -Werte der Gruppen W1-W3 stiegen in den ersten 30 Minuten nach Schädigung steil an. Danach sanken sie überwiegend wieder ab, blieben aber bis zum Versuchsende meist auf einem erhöhten Niveau. Die Einzelverläufe

sind in Abbildung 12 dargestellt, die Mittelwerte vor und nach Schädigung sowie die Mittelwerte der niedrigsten Werte unter Behandlung zeigen Tabelle 10 und Abbildung 15. Es fand sich kein Unterschied zwischen den Gruppen. Die Einzelverläufe der pH-Werte sind in Abbildung 13 dargestellt. Zur Berechnung der Mittelwerte und Standardabweichungen vor und nach Schädigung sowie unter Behandlung wurden die H^+ -Ionenkonzentrationen ($[H^+]$) mit $ph = -\log [H^+]$ berechnet; auch hier gab es sowohl bei den höchsten Werten nach Schädigung als auch bei den niedrigsten Werten unter Behandlung keine Unterschiede zwischen den Gruppen, siehe Tabelle 10 und Abbildung 16.

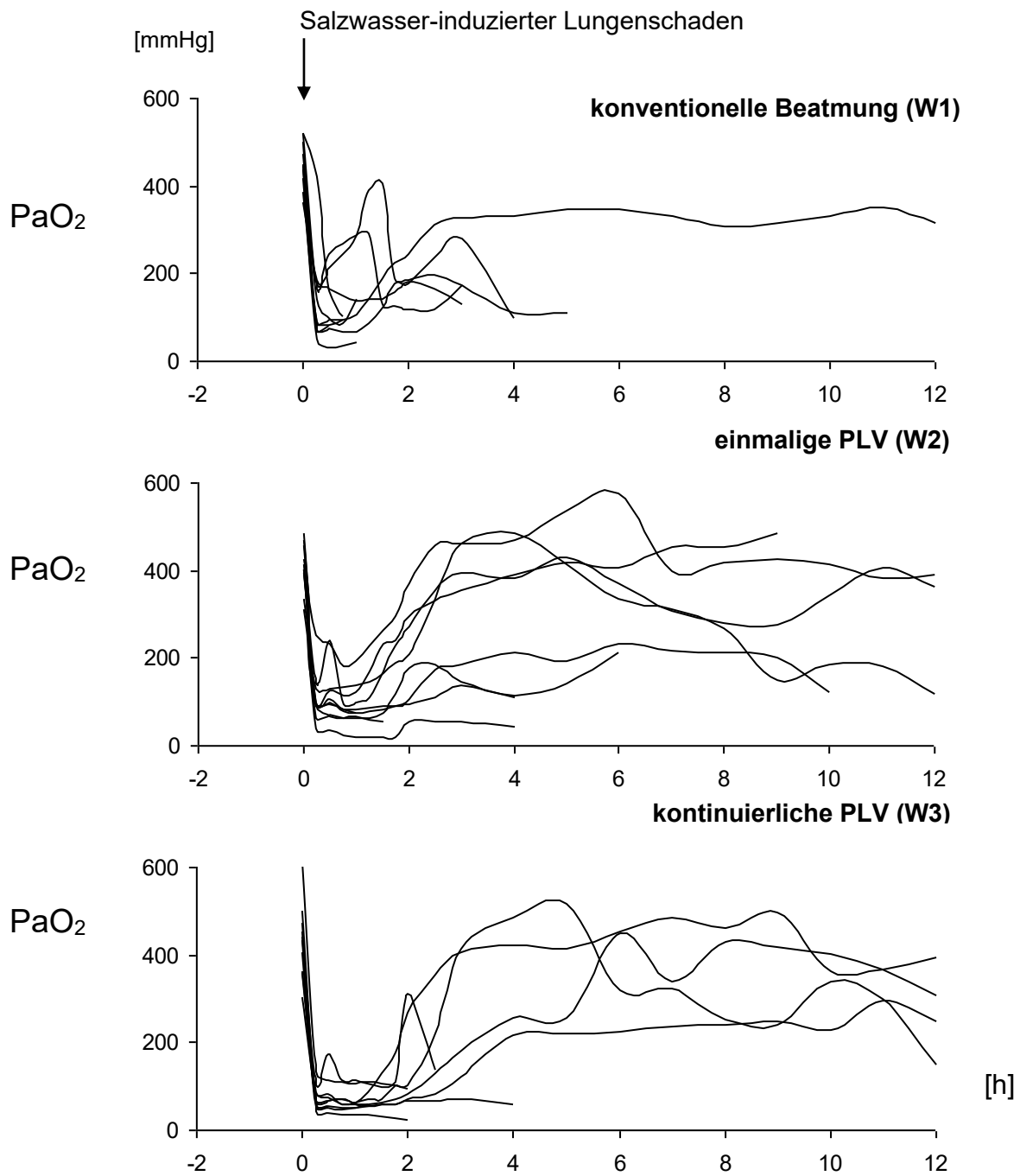


Abbildung 11: Einzelverläufe der arteriellen Sauerstoffpartialdrücke von narkotisierten, beatmeten Ratten nach Salzwasser-induziertem Lungenschaden. Die Daten stammen von 30 Ratten, die randomisiert 3 Gruppen zugeteilt wurden ($n = 10$ je Gruppe). Während eine Gruppe konventionell beatmet wurde (Gruppe W1), erhielten die anderen Gruppen entweder eine einmalige Perfluorokarbondgabe 30 Minuten nach Salzwasserinstillation (einmalige PLV, Gruppe W2) oder zusätzlich zur einmaligen Gabe eine kontinuierliche Verabreichung bis zum Tod (kontinuierliche PLV, Gruppe W3).

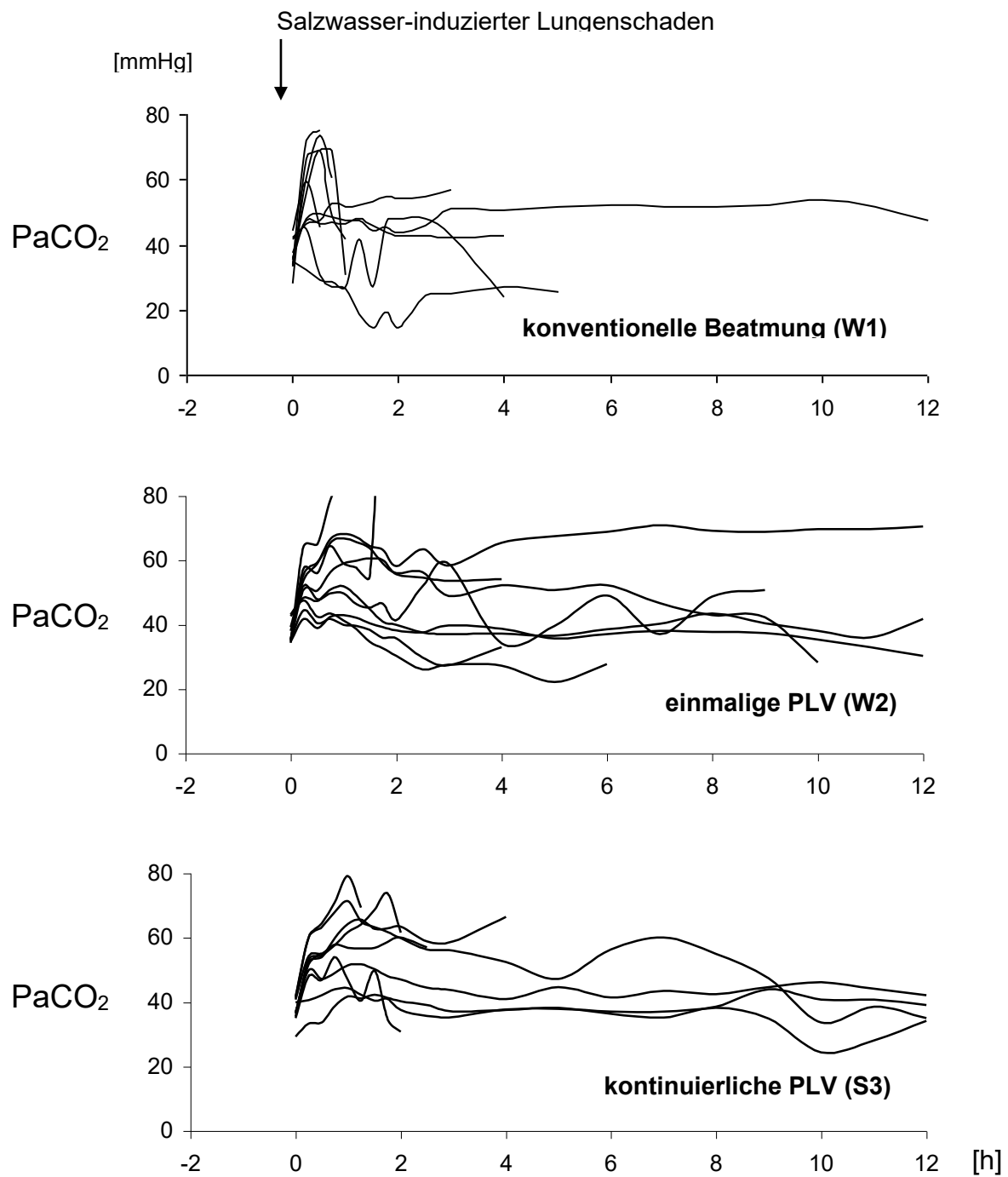


Abbildung 12: Einzelverläufe der arteriellen Kohlendioxidpartialdrücke von narkotisierten, beatmeten Ratten nach Salzwasser-induziertem Lungenschaden.

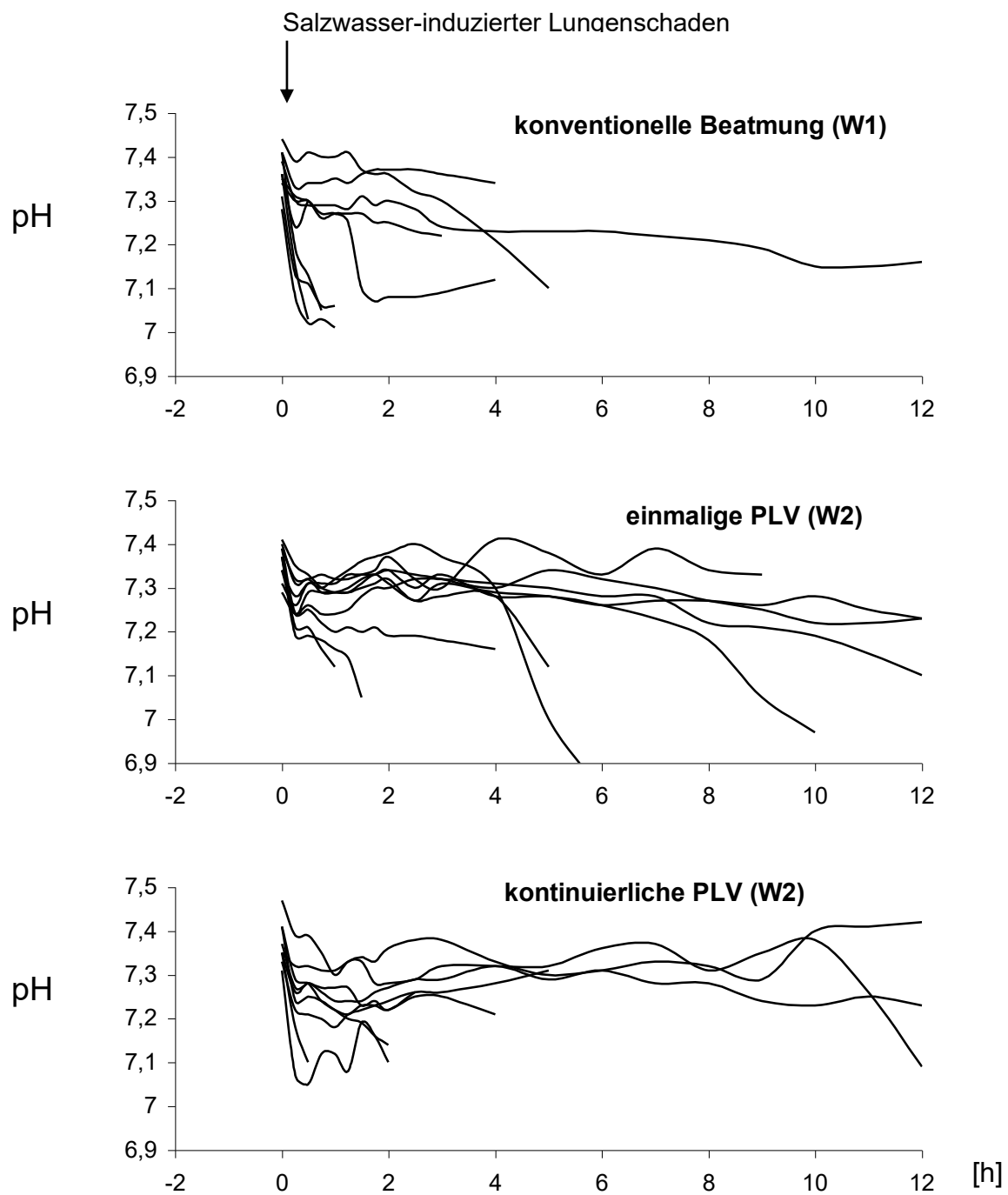


Abbildung 13: Einzelverläufe der arteriellen pH-Werte von narkotisierten, beatmeten Ratten nach Salzwasser-induziertem Lungenschaden.

	konventionelle Beatmung	einmalige PLV	kontinuierliche PLV
PaO₂ (mmHg)			
vor Schädigung	453 ± 51	410 ± 52	436 ± 82
nach Schädigung	101 ± 43	87 ± 42	62 ± 23
während Behandlung	197 ± 119	280 ± 188	240 ± 188
PaCO₂ (mmHg)			
vor Schädigung	37 ± 5	37 ± 3	37 ± 4
nach Schädigung	59 ± 11	59 ± 14	60 ± 12
während Behandlung	42 ± 17	45 ± 19	47 ± 14
pH			
vor Schädigung	7,36 (7,28 – 7,44)	7,37 (7,29 – 7,41)	7,35 (7,31 – 7,47)
nach Schädigung	7,26 (7,01 – 7,41)	7,29 (7,05 – 7,36)	7,24 (7,05 – 7,39)
während Behandlung	7,28 (7,02 – 7,41)	7,31 (7,00 – 7,41)	7,27 (7,08 – 7,42)
[H⁺] (nmol/l)			
vor Schädigung	43 ± 5	44 ± 4	43 ± 4
nach Schädigung	70 ± 20	60 ± 12	63 ± 13
während Behandlung	67 ± 21	53 ± 16	54 ± 11

Tabelle 10: Arterielle Blutgase von narkotisierten, intubierten Ratten (n = 10 je Gruppe). Dargestellt sind die Werte vor und nach einem Salzwasser-induzierten Lungenschaden sowie während der jeweiligen Behandlung. Die Daten sind angegeben als Mittelwert ± Standardabweichung; pH-Werte sind angegeben als Median mit Grenzwerten. Die Messwerte „während der Behandlung“ wurden jeweils erhoben zum Zeitpunkt des höchsten PaO₂-Wertes während der Erholungsperiode nach Salzwasserinstillation. Für statistische Tests wurde die H⁺-Konzentration aus dem pH = - log [H⁺] errechnet. Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen der konventionell beatmeten Gruppe und den zwei PLV-Gruppen (P > 0,05 für alle Variablen).

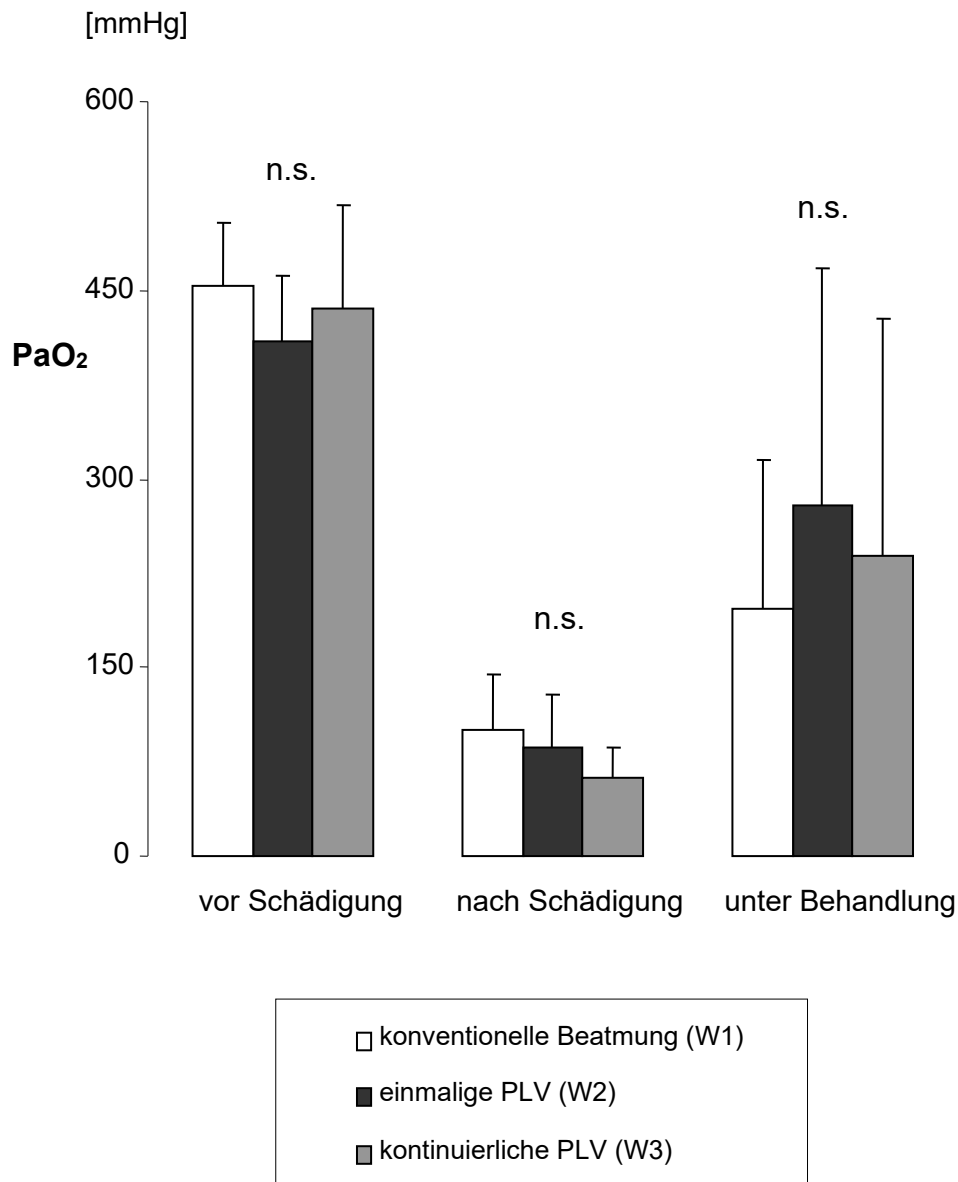


Abbildung 14: Arterielle Sauerstoffpartialdrücke von narkotisierten, beatmeten Ratten (n = 10 je Gruppe). Dargestellt sind die Werte vor und nach einem Salzwasser-induzierten Lungenschaden sowie die Höchstwerte unter Behandlung. Die Daten sind angegeben als Mittelwert $\pm$ Standardabweichung. Die Messwerte „unter Behandlung“ wurden jeweils ermittelt zum Zeitpunkt des höchsten PaO₂-Wertes während der Erholungsperiode nach Salzwasserinstillation. Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen der konventionell beatmeten Gruppe und den zwei PLV-Gruppen (n. s. steht für $P > 0,05$).

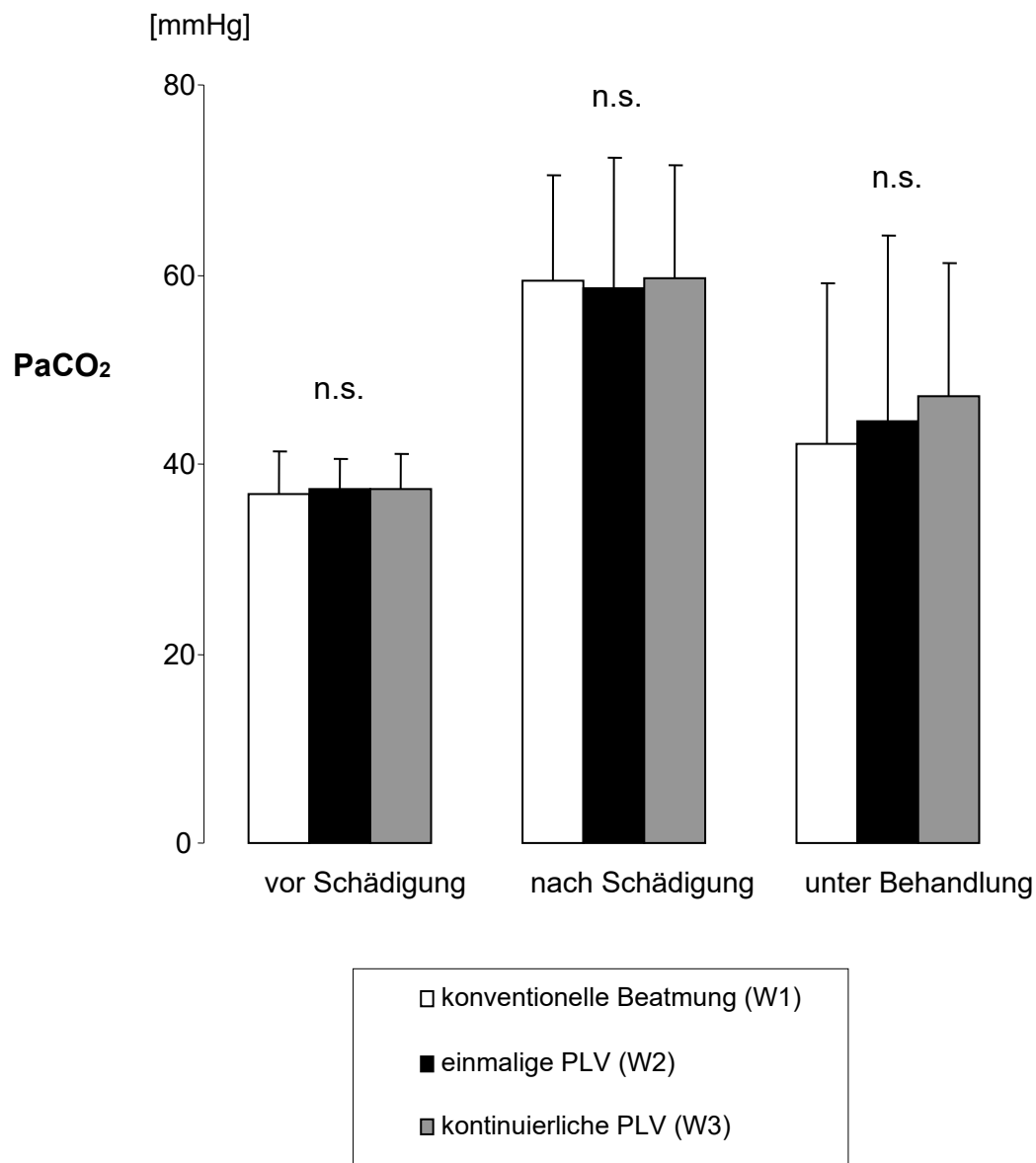


Abbildung 15: Arterielle Kohlendioxidpartialdrücke von narkotisierten, beatmeten Ratten (n = 10 je Gruppe). Dargestellt sind die Werte vor und nach einem Salzwasser-induzierten Lungenschaden sowie die niedrigsten Werte unter Behandlung.

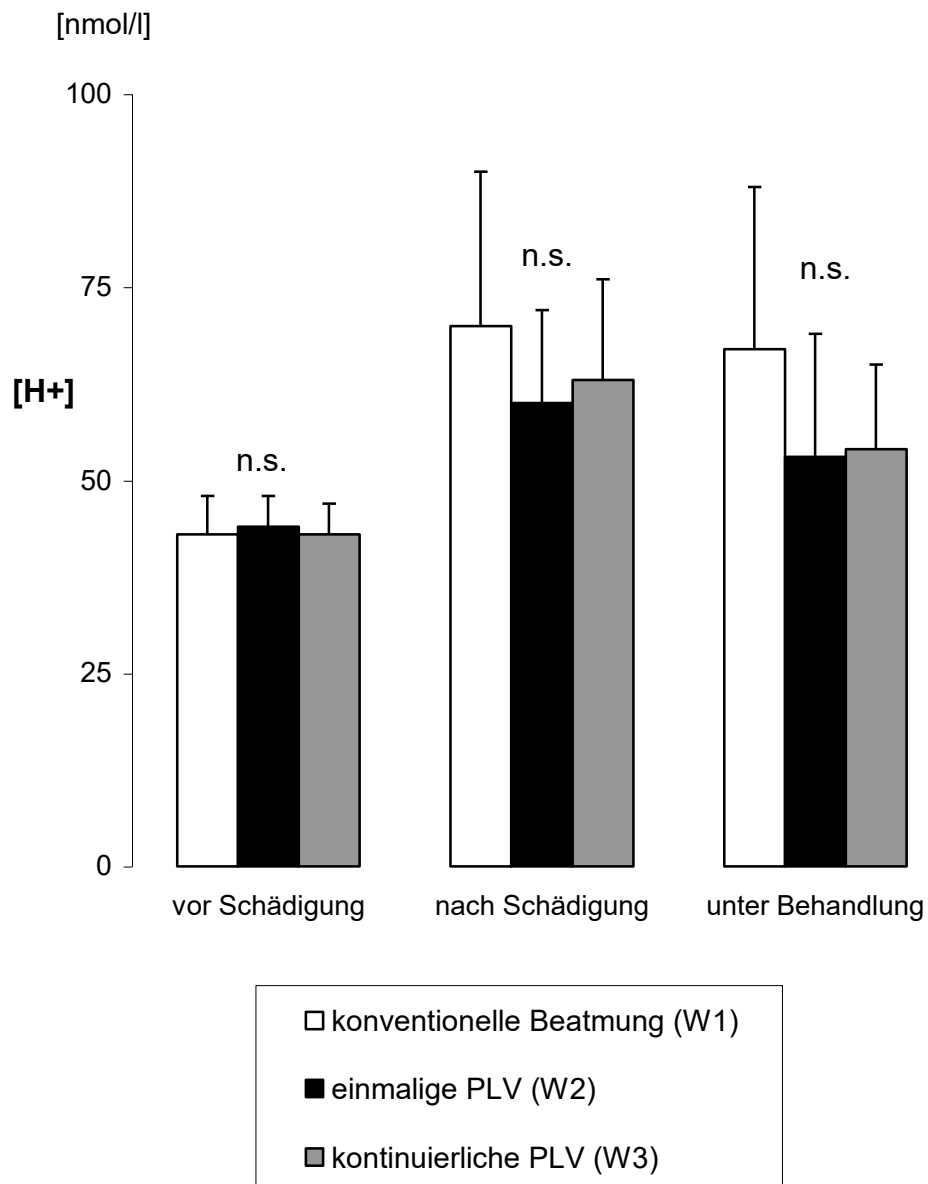


Abbildung 16: Arterielle Wasserstoffionenkonzentrationen von narkotisierten, beatmeten Ratten ($n = 10$ je Gruppe), errechnet aus den gemessenen pH-Werten mit $pH = -\log [H^+]$.

2.2. Pulmonale Akkumulation neutrophiler Granulozyten

Die Kontrollgruppe (12 Stunden Beatmung) enthielt pro Gesichtsfeld 15 ± 3 neutrophile Granulozyten. Die stärkste neutrophile Infiltration nach Salzwasserinstillation wurde beobachtet bei den Lungen der konventionell beatmeten Tiere (48 ± 21 Granulozyten/Gesichtsfeld). Bei den Tieren von Gruppe W2 (einmalige PLV) und Gruppe W3 (kontinuierliche PLV) wurden jeweils weniger Granulozyten gezählt (30 ± 15 vs. 23 ± 17 ; $P < 0,05$). Es wurde kein signifikanter Unterschied der Granulozytenzahlen zwischen den Gruppen W2 und W3 (einmalige vs. kontinuierliche PLV) festgestellt (s. Abb. 17 und 18).

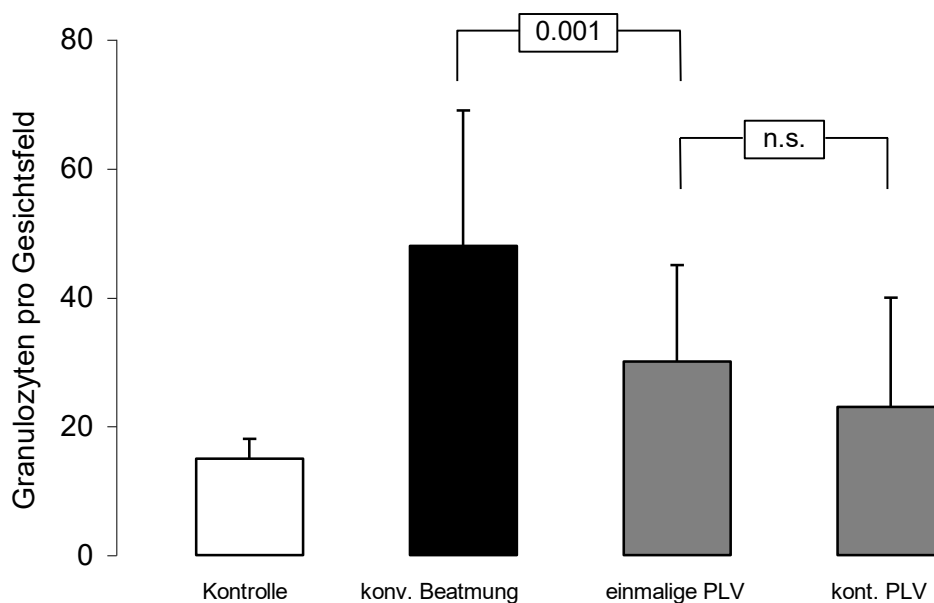


Abbildung 17: Granulozytenanzahl (MW ± SD) pro Gesichtsfeld in Lungen der Kontrollgruppe sowie nach einem Salzwasser-induzierten Lungenschaden (konventionelle Beatmung, einmalige PLV, kontinuierliche PLV). 36 Ratten wurden randomisiert vier Gruppen (n = 10, Kontrollgruppe n = 6) zugeteilt. Die Schnitte wurden lichtmikroskopisch untersucht (400-fache Vergrößerung). Der angegebene P-Wert bezieht sich auf den Unterschied zwischen der Gruppe konventioneller Beatmung zu der Gruppe einmaliger PLV. Zwischen der Gruppe einmaliger PLV und der Gruppe kontinuierlicher PLV konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (n. s. steht für $P > 0,05$)

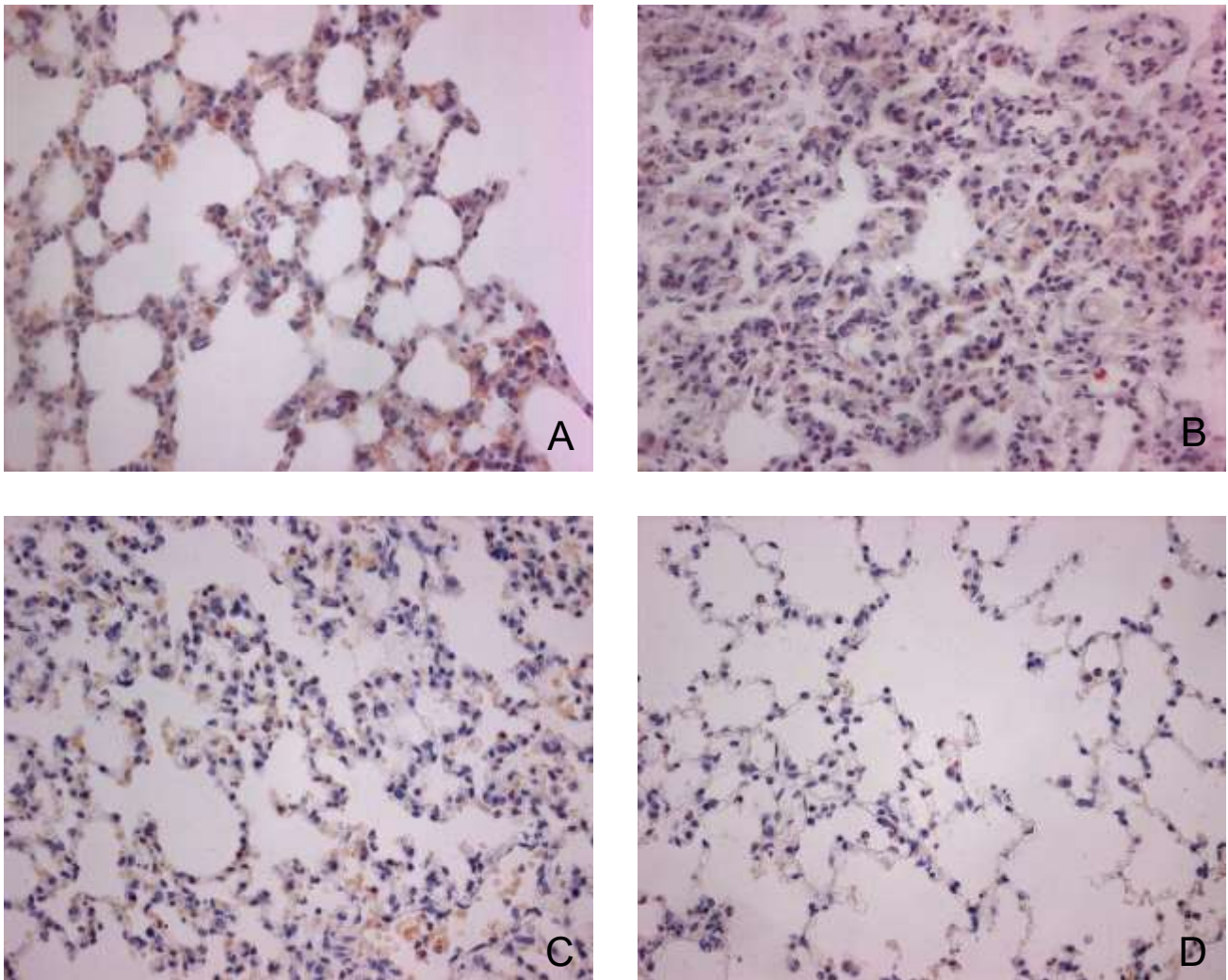


Abbildung 18: Lichtmikroskopische Bildausschnitte von Rattenlungen nach Salzwasser-induziertem Lungenschaden (400-fache Vergrößerung, ASD-Chloroacetatesterase-Färbung): **A** Kontrolle (12 h Beatmung ohne Schädigung). **B** konventionelle Beatmung. **C** einmalige partielle Flüssigkeitsbeatmung. **D** kontinuierliche partielle Flüssigkeitsbeatmung. Die Dauer der mechanischen Beatmung betrug 12 Stunden bei der Kontrolllunge (A), 249 Minuten bei der Lunge mit konventioneller Beatmung (B), 596 Minuten bei der Lunge mit einmaliger Flüssigkeitsbeatmung (C) und 12 Stunden bei der Lunge mit kontinuierlicher partieller Flüssigkeitsbeatmung.

2.3. Kurzzeitüberleben

In Gruppe W1 (Salzwasser + konventionelle Beatmung) überlebte lediglich ein Tier den vollen Versuchszeitraum, während alle anderen innerhalb der ersten 6 Stunden nach Schädigung starben. Insgesamt lagen die Überlebenszeiten zwischen 31 und 720 Minuten; der Durchschnitt betrug 296 ± 203 Minuten. Gruppe W2 (Salzwasser + späte partielle Flüssigkeitsbeatmung) wies Überlebenszeiten zwischen 71 und 720 Minuten auf. In dieser Gruppe überlebten 3 Tiere die vollen 12 Stunden. Die mittlere Überlebenszeit betrug hier 445 ± 247 Minuten. Die Tiere in Gruppe W3 (Salzwasser + kontinuierliche partielle Flüssigkeitsbeatmung) lebten zwischen 41 und 720 Minuten, MW $\pm$ SD betrug 370 ± 293 Minuten. 4 Tiere überlebten hier die vollen 12 Stunden. Insgesamt ergab sich bei den Überlebenszeiten der Salzwasserversuche kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen allen Gruppen, $P = 0,29$ für W1 verglichen mit W2, $P = 0,15$ für W1 verglichen mit W3. Die Überlebensraten sind in Abbildung 19 als Kaplan-Meier-Diagramm grafisch dargestellt.

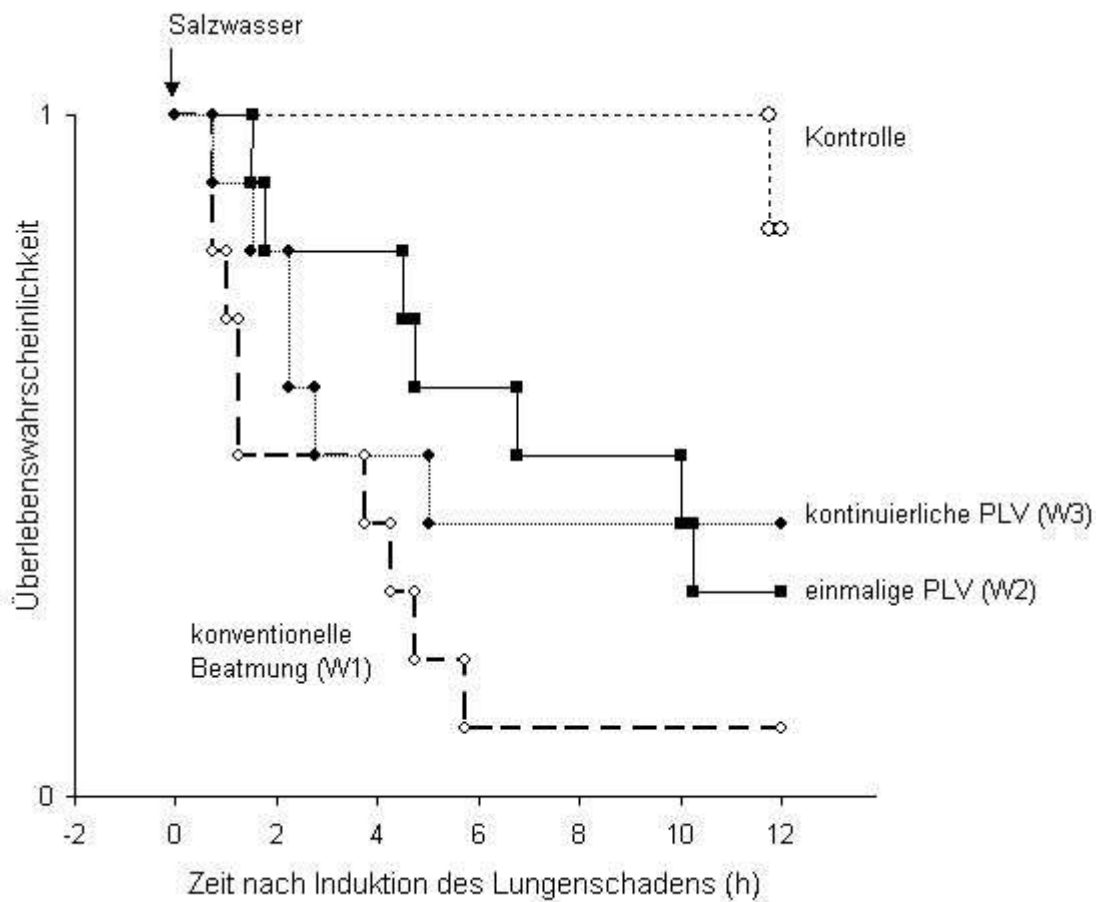


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Überlebensdiagramm von 36 narkotisierten und beatmeten Ratten ($n = 10$ je Interventionsgruppe, Kontrollgruppe $n = 6$). Kumulative Überlebenszeit nach Salzwasser-induziertem Lungenschaden, aufgeschlüsselt nach Behandlungsmethode. Die Tiere der Kontrollgruppe erhielten keine Lungenschädigung, alle anderen Gruppen erhielten eine intratracheale Salzwasserinstillation. Die meisten Tiere, die nach Salzwasserinstillation starben, starben innerhalb der ersten 6 Stunden.

DISKUSSION

Intraalveoläre Lungenschädigungen mit Salzsäure oder Salzwasser führen zu schweren pulmonalen Funktionsstörungen, die nach wie vor eine hohe Letalität aufweisen und schwierig zu therapieren sind. Eine experimentelle Therapieoption stellt die partielle Flüssigkeitsbeatmung dar. Vor diesem Hintergrund wurden die folgenden Hypothesen überprüft:

- 1) Nach Salzsäure-induziertem Lungenschaden hat eine frühzeitig begonnene partielle Flüssigkeitsbeatmung günstigere Wirkungen auf den pulmonalen Gasaustausch, das Kurzzeitüberleben und die pulmonale Akkumulation neutrophiler Granulozyten im Vergleich zu einer später begonnenen partiellen Flüssigkeitsbeatmung.
- 2) Eine kontinuierliche Instillation der Perfluorokarbonate hat günstigere Wirkungen auf den pulmonalen Gasaustausch, das Kurzzeitüberleben und die pulmonale Akkumulation neutrophiler Granulozyten als eine einmalige Instillation.
- 3) Nach einem Salzwasser-induzierten Lungenschaden hat eine partielle Flüssigkeitsbeatmung günstigere Wirkungen auf den pulmonalen Gasaustausch als eine konventionelle lungenprotektive Beatmung mit positiven end-expiratorischen Drücken.
- 4) Eine kontinuierliche Perfluorokarboninstillation hat zusätzliche günstigere Effekte als eine einmalige Perfluorokarboninstillation.

Hierbei fanden sich die folgenden wesentlichen Ergebnisse:

Nach Lungenschädigung durch Salzsäure erbrachte keine der partiellen Flüssigkeitsbeatmungen eine signifikante Verbesserung des Gasaustauschs im Vergleich zur konventionell beatmeten Gruppe; die pulmonale Infiltration durch neutrophile Granulozyten jedoch wurde durch eine partielle Flüssigkeitsbeatmung vermindert. Ein früherer Beginn der partiellen Flüssigkeitsbeatmung resultierte darüber hinaus in einem längerem Überleben im Vergleich zur konventionellen Beatmung.

Nach Lungenschädigung durch Salzwasser zeigte sich ebenso keine Verbesserung des Gasaustauschs durch eine partielle Flüssigkeitsbeatmung im Vergleich zur konventionell beatmeten Gruppe. Die pulmonale Infiltration durch neutrophile Granulozyten war in den Gruppen mit partieller Flüssigkeitsbeatmung jedoch vermindert. Eine Verlängerung der Überlebenszeit konnte hier nicht nachgewiesen werden.

1. METHODENKRITIK

1.1. Erzeugung eines sublethalen Lungenschadens

Es sollte der Effekt einer partiellen Flüssigkeitsbeatmung bei einem schweren Lungenschaden mit deutlicher Beeinträchtigung des Gasaustausches und der Überlebenszeit untersucht werden. In Pilotversuchen wurden daher verschiedene Volumina Salzsäure bzw. Salzwasser instilliert, die die Tiere mindestens eine Stunde und höchstens 12 Stunden überleben sollten. Als geeignete Dosierungen wurden 2,5 ml/kg Salzsäure (0,1 N) bzw. 8 ml/kg Salzwasser (1000 mosm/l) ermittelt; nach Verabreichung dieser Dosen wurde der PaO_2 und die mittlere Überlebenszeit unter konventioneller Beatmung vermindert. Kein Tier dieser Gruppen überlebte den Beobachtungszeitraum von 12 Stunden.

1.2. Protektive Beatmung

Um die additiven Effekte einer partiellen Flüssigkeitsbeatmung zu einer bestmöglichen konventionellen Therapie zu untersuchen, wurden alle Gruppen mit positivem end-expiratorischen Druck und niedrigen Tidalvolumina beatmet. In einer Arbeit von *Frank* und Coautoren [19] wurde nachgewiesen, dass nach einem Salzsäure-induzierten Lungenschaden bei Ratten eine Beatmung mit positivem end-expiratorischen Druck und niedrigen Tidalvolumina die Lungenschädigung günstig beeinflusst. Nach Schädigung durch 4 ml/kg Salzsäure (pH 1,25) wurden die Tiere mit einem PEEP von 10 cm H_2O beatmet.

Der Schaden an Alveolarepithel und Gefäßendothel fiel geringer aus, wenn das Tidalvolumen von 12 auf 6 oder 3ml/kg gesenkt wurde.

In der vorliegenden Arbeit erfolgte die Beatmung mit Tidalvolumina von 6-8 ml/kg und einem PEEP von 5 cm H₂O. Unter diesen Parametern wiesen die Tiere der Kontrollgruppe normale, stabile Blutgase über 12 Stunden auf. Bei mikroskopischer Untersuchung der Lungen zeigten sich weniger neutrophile Granulozyten je Gesichtsfeld als in den geschädigten Lungen.

1.3. Kontinuierliche intraaortale Blutgasmessung

Mit herkömmlichen Blutgasanalysen (repetitive Probenentnahmen) sind schnelle Änderungen nicht erfassbar; Ratten besitzen zudem ein relativ geringes Blutvolumen, so dass eine häufige Entnahme die Kreislauffunktion beeinträchtigt. Deshalb wurden die Blutgase in dieser Arbeit kontinuierlich mit Hilfe eines photochemischen Blutgassensors überwacht. Dieser Katheter wurde über die rechte A. carotis in die Aorta descendens der Ratten eingeführt und verblieb dort während der gesamten Versuchsdauer. Zuvor war in einer anderen Studie nachgewiesen worden, dass die erhaltenen Messwerte mit denen von mehrmaligen konventionellen Blutgasanalysen mit hoher Genauigkeit und Reproduzierbarkeit übereinstimmen [62].

1.4. Partielle Flüssigkeitsbeatmung

Untersucht wurden die Effekte einer frühen (5 Minuten nach Schädigung), einer späten (30 Minuten nach Schädigung) und einer kontinuierlichen (30 Minuten nach Schädigung) partiellen Flüssigkeitsbeatmung nach Lungenschädigung

durch Salzsäure. Diese Zeitabstände wurden gewählt, da der säurevermittelte physikochemische Lungenschaden innerhalb der ersten 30 Minuten stattfindet [38]. Diese Annahme wird gestützt durch Beobachtungen an isolierten Kaninchenlungen, bei denen der alveolokapilläre Filtrationskoeffizient 30 Minuten nach Salzsäureschädigung sein Maximum erreichte [45]. Folglich würde eine frühe partielle Flüssigkeitsbeatmung vornehmlich auf die physikochemische Komponente des Lungenschadens wirken, eine späte eher auf die inflammatorische Reaktion.

Bei dem in den Studien verwendeten Perfluorokarbon PF5080 wurde eine Eliminationshalbwertszeit von wenigen Stunden ermittelt [43, 44], so dass im Verlauf der Versuche mit einer vollständigen Elimination aus den Lungen zu rechnen war. Aus diesem Grund erhielt eine Gruppe eine kontinuierliche partielle Flüssigkeitsbeatmung, unter der Annahme, dass ein therapeutischer Effekt über den gesamten Versuchszeitraum anhalten würde.

Partielle Flüssigkeitsbeatmungen nach salzsäureinduziertem Lungenschaden wurden in früheren Studien mit Dosierungen von bis zu 30 ml/kg durchgeführt [28, 58]. Aufgrund der Beobachtung, dass an isolierten Kaninchenlungen Volumina über 5 ml/kg keinen zusätzlichen günstigen Effekt auf den pulmonalen Filtrationskoeffizienten aufwiesen [45], wurde für die vorliegende Arbeit eine Dosis von 5 ml/kg gewählt. Diese ist etwas geringer als die von *Kawamae* und Mitarbeitern verwendete Dosis (7ml/kg), welche einen Flüssigkeitsmeniskus in der Beatmungskanüle am Ende der Expiration zur Folge hatte [37].

Für die Experimente zum Salzwasser-induzierten Lungenschaden wurden die gleichen Dosierungen und Zeitintervalle gewählt. Sie unterschieden sich somit von denen bei *Sawada* und Coautoren: dort wurde mehrfach mit Salzwasser gespült und abgesaugt (keine Dosisangabe), bis der PaO₂ unter 100 mmHg gesunken war; dann (Zeitintervall nicht angegeben) erhielten die Kaninchen ein Perfluorokarbonvolumen in Höhe von 15 ml/kg [72].

Im Gegensatz zu den Experimenten zum Salzsäure-induzierten Lungenschaden wurde bei den Experimenten zum Salzwasser-induzierten Lungenschaden keine frühe partielle Flüssigkeitsbeatmung durchgeführt, vor dem Hintergrund, dass der Zeitraum bis zur Therapie nach einem Ertrinkungsunfall wesentlich größer ist als nach einer Magensaftsapiration, welche zumeist unter klinischen Bedingungen stattfindet (Narkoseeinleitung, Intensivstation etc.)

2. INTERPRETATION DER ERGEBNISSE

2.1. Salzsäure-induzierter Lungenschaden

2.1.1. Lungenfunktion

Zahlreiche Studien anderer Untersucher beschreiben eine Verbesserung des pulmonalen Gasaustauschs durch partielle Flüssigkeitsbeatmung nach schwerer Lungenschädigung [12, 33, 41, 42, 81]. In der vorliegenden Arbeit ließ sich jedoch kein zusätzlicher günstiger Effekt einer partiellen Flüssigkeitsbeatmung nachweisen. Keine der durchgeführten Formen einer partiellen Flüssigkeitsbeatmung erbrachte eine zusätzliche Verbesserung des pulmonalen Gasaustauschs im Vergleich zu einer konventionellen protektiven Beatmung.

Die Mechanismen einer partiellen Flüssigkeitsbeatmung sind von anderen Autoren bereits untersucht worden. Dabei spielt die O₂-Transportkapazität von Perfluorokarbonverbindungen (50 ml O₂ in 100 ml Perfluorokarbon bei einem PaO₂ von 760 mmHg – 20 mal mehr als in Wasser [75, 77, 84]) nur eine untergeordnete Rolle. Bei der Anwendung von partieller Flüssigkeitsbeatmung bei nicht vorgeschädigten Versuchstieren zeigte sich sogar eine Verschlechterung des Gasaustauschs im Vergleich zur konventionellen Gasbeatmung [28]. Die Verbesserung des Gasaustauschs in vorgeschädigten Lungen beruht wohl eher auf den physikochemischen Eigenschaften der Perfluorokarbonate: Erstens besitzen Perfluorokarbonate eine niedrige Oberflächenspannung, so dass sie große Oberflächen benetzen können; in einer geschädigten Lunge wird dadurch die gestörte Surfactantfunktion

ausgeglichen und die Compliance erhöht. Zweitens besitzen Perfluorokarbonate im Vergleich zu wässrigen Substanzen hohes spezifisches Gewicht. Deshalb sinken sie nach Verabreichung in schwerkraftabhängige, dorsobasale Lungenareale ab. Dadurch werden atelektatische Bezirke rekrutiert und offen gehalten („Liquid-PEEP“) und eine weitere Ödembildung verhindert. Drittens wird durch den hydrostatischen Druck der Perfluorokarbonate auf die Gefäßendstrecke die Perfusion in besser ventilierte Areale umverteilt [11, 14, 20, 29-31, 47, 48, 64, 69, 70, 75].

Der Effekt der Compliance-Verbesserung zeigte sich bei *Tütüncü* und Mitarbeitern schon bei geringen Dosen Perfluorokarbon (3 ml/kg), während eine Erhöhung des PaO_2 mit weiteren Dosiserhöhungen bis 15 ml/kg zunahm. Wahrscheinlich war eine Zunahme des „Liquid-PEEP“ und eine Blutumverteilung in besser ventilierte Areale dafür verantwortlich [81].

2.1.2. Pulmonale Akkumulation neutrophiler Granulozyten

Die pulmonale Akkumulation neutrophiler Granulozyten wurde durch jede Form von partieller Flüssigkeitsbeatmung vermindert. Dies kann durch verschiedene Perfluorokarbonwirkungen erklärt werden:

Perfluorokarbonate sind vollständig fluoridierte Kohlenstoffverbindungen ohne Reaktionszentren. Sie sind hochgradig inert, d.h. weder mit hydrophoben noch mit hydrophilen Substanzen mischbar; deshalb reagieren sie nicht in biologischen Systemen. Es konnte weder Metabolisierung noch Zytotoxizität oder antigene Wirkung nachgewiesen werden [69, 77].

In einer entzündeten Lunge wirken Perfluorokarbonate auf zwei Arten antiinflammatorisch: Indirekt, auf makroskopischer Ebene wird Mukus und entzündliches Sekret aus dem Alveolarraum ausgewaschen und in Richtung des Lungenhilus transportiert („Lavage-Effekt“) [8, 29, 32, 50, 68]; direkt, auf mikroskopischer und submikroskopischer Ebene bilden Perfluorokarbonate eine mechanische Barriere zwischen Entzündungszellen und Mediatoren und unterbrechen somit die Entzündungskaskade [74, 75]. In tierexperimentellen Studien konnte nachgewiesen werden, dass eine partielle Flüssigkeitsbeatmung die Produktion und Ausschüttung proinflammatorischer Cytokine durch Alveolarmakrophagen, Epithelzellen und Blutmonozyten, die Akkumulation und Adhäsion von Granulozyten im Alveolarraum sowie den durch Granulozyten verursachten Lungenschaden vermindert [1, 10, 35, 51, 71, 78, 80, 82, 85]. Interessanterweise ergab eine Studie sogar, dass auch intraperitoneal verabreichtes Perfluorokarbon (15ml/kg) die neutrophile Infiltration der Lunge vermindert, was darauf hinweist, dass Perfluorokarbonate auch einen systemischen antiinflammatorischen Effekt besitzen [57].

2.1.3. Kurzzeitüberleben

Die Überlebenszeit von Ratten nach Salzsäure-induziertem Lungenschaden konnte in der vorliegenden Arbeit lediglich durch eine frühe partielle Flüssigkeitsbeatmung verlängert werden, obwohl auch in den Gruppen mit später und kontinuierlicher partieller Flüssigkeitsbeatmung eine Verminderung der pulmonalen neutrophilen Infiltration beobachtet wurde. Somit scheint die direkte antiinflammatorische Wirkung der Perfluorokarbonate in diesem Modell nicht die Ursache für längeres Überleben zu sein. Eher ist das längere Überleben bei früher partieller Flüssigkeitsbeatmung durch eine Wirkung auf die physikochemische Phase des Lungenschadens erklärbar: Durch den „Lavage-Effekt“ wurde die noch im Alveolarraum befindliche Salzsäure ausgewaschen und in Richtung des Lungenhilus befördert. Somit entstand ein geringerer physikochemischer Schaden in den Alveolen und folglich auch ein geringerer inflammatorischer Schaden.

Bei den Gruppen mit später und kontinuierlicher partieller Flüssigkeitsbeatmung setzte der „Lavage-Effekt“ vermutlich zu spät ein um die Salzsäure noch zu neutralisieren [38]. Die direkte antiinflammatorische Wirkung der Perfluorokarbonate konnte zwar anschließend die neutrophile Infiltration vermindern, wahrscheinlich war aber der physikochemische Schaden bereits zu ausgeprägt, so dass er der limitierende Faktor für das Überleben war.

Die physikochemischen Eigenschaften von Perfluorokarbonen die daraus abgeleiteten Wirkungen einer partiellen Flüssigkeitsbeatmung sind in Tabelle. 11 dargestellt.

Perfluorokarbone

Eigenschaften:

- chemische Inertheit
- hohe O₂-Transportkapazität
- hohes spezifisches Gewicht
- hoher Dampfdruck
- geringe Oberflächenspannung

Wirkungen:

- keine Metabolisierung oder antigene Wirkung
- Erhöhung des alveolären O₂-Angebots
- antiatelektatische Wirkung, „Liquid-PEEP“
- „Lavage-Effekt“
- Umverteilung der Perfusion
- antiinflammatorische Wirkung

Tabelle 11: Eigenschaften und daraus abgeleitete Wirkungen von Perfluorokarbonverbindungen

2.2. Salzwasser-induziertem Lungenschaden

2.2.1. Lungenfunktion

In einer Studie von 1998 beschreiben *Sawada* und Mitarbeiter eine Verbesserung des pulmonalen Gasaustauschs durch eine partielle Flüssigkeitsbeatmung nach Salzwasser-induziertem Lungenschaden bei Kaninchen [72]. In der vorliegenden Arbeit zum Salzwasser-induziertem Lungenschaden bei Ratten waren die maximalen PaO_2 -Werte der verschiedenen Versuchsgruppen jedoch gleich hoch. Keine der durchgeführten partiellen Flüssigkeitsbeatmungen erbrachte somit eine Verbesserung des pulmonalen Gasaustauschs im Vergleich zu einer konventionellen protektiven Beatmung.

Die Mechanismen der PaO_2 -Verbesserung durch Perfluorokarbondarstellung sind in Abschnitt 4.2.1.1. dargestellt, s. a. Tabelle 11. Festzuhalten ist, dass eher geringe Dosen Perfluorokarbon (3 ml/kg) eine Verbesserung der Atemmechanik (z. B. Compliance) bewirken, während die Verbesserung des PaO_2 mit steigenden Dosen bis 15 ml/kg zunimmt [81]. *Sawada* und Mitarbeiter verwendeten in ihrer Studie des Salzwasser-induzierten Lungenschadens eine eher hohe Dosis von 15 ml/kg [72]. Dadurch wird erklärbar, dass dort eine PaO_2 -Verbesserung beobachtet wurde, in der vorliegenden Arbeit mit 5 ml/kg jedoch nicht.

Das zeitliche Muster der PaO_2 -Veränderung, welches in der vorliegenden Arbeit erstmalig kontinuierlich aufgezeichnet wurde, weist darauf hin, dass auch der Salzwasser-induzierte Lungenschaden eine biphasische Pathogenese aufweist, ähnlich wie dies bereits bei der Säureaspiration beschrieben ist [38]. Nach

Instillation erfolgte zunächst ein rapider Abfall des PaO₂ (physikochemischer Schaden), dann ein erneuter Anstieg (Elimination des Salzwassers), zuletzt ein langsamer Abfall bis zum Tod des Tieres (entzündliches Lungenödem). Die schädigende Potenz des verwendeten Salzwassers (1000 mosm/l) ist dabei deutlich geringer als die der Salzsäure der ersten Studie (0,1 N); es wurde eine wesentlich höhere Menge benötigt (8 ml/kg vs. 2,5 ml/kg), um vergleichbare Effekte auf alle Parameter zu erzielen.

2.2.2. Pulmonale Akkumulation neutrophiler Granulozyten

Im Vergleich zu den Rattenlungen der Kontrollgruppe wiesen die salzwassergeschädigten Lungen eine erhöhte neutrophile Infiltration auf. Dies stützt die bei 4.2.2.1. erwähnte Annahme, dass die Salzwasser-induzierte Lungenschädigung einer biphasischen Pathogenese folgt. Die erhöhte pulmonale neutrophile Infiltration wurde in der vorliegenden Arbeit sowohl durch eine einmalige, als auch durch eine kontinuierliche partielle Flüssigkeitsbeatmung vermindert.

Die Perfluorokarbonwirkungen, die der Verminderung der pulmonalen neutrophilen Infiltration zu Grunde liegen (direkte und indirekte antiinflammatorische Wirkung) werden in Abschnitt 4.2.1.2. diskutiert, s. a. Tabelle 11. Da in der Studie zum Salzwasser-induzierten Lungenschaden keine frühe partielle Flüssigkeitsbeatmung (nach 5 Minuten) durchgeführt wurde, wurde die Verminderung der neutrophilen Infiltration wahrscheinlich durch die direkte antiinflammatorische Wirkung der Perfluorokarbonverbindung erzielt. Die indirekte antiinflammatorische Wirkung („Lavage-Effekt“) spielte vermutlich

keine Rolle, da das Salzwasser nach 30 Minuten bereits eliminiert gewesen sein müsste [9, 16, 21].

Die unmittelbaren Effekte einer Wasseraspiration verschiedener Osmolaritäten auf Gasaustausch, Hämodynamik und Überlebensrate sind vielfach, v. a. an Hunden untersucht worden [21, 53, 54, 55, 61]. Allerdings liegen bis heute nur wenige Studien vor, die den entzündlichen Aspekt der Wasser-induzierten Lungenschädigung untersuchen. *Calderwood* und Mitarbeiter untersuchten 1975 die Wirkung von Kortikosteroiden nach Süßwasseraspiration bei Hunden [7]; allerdings wurde nur der Gasaustausch und die Überlebenszeit dokumentiert, nicht aber die pulmonale neutrophile Infiltration. Es zeigten sich keine Vorteile durch die antiinflammatorische Therapie.

Möglicherweise können Kortikosteroide aufgrund ihrer zeitlich verzögerten Wirkung (Beeinflussung der Transkription von Entzündungsmediatoren über second-messenger-gebundene Signaltransduktion [5]) die Neutrophilen-rekrutierung nach der Aspiration von Wasser nicht früh genug verhindern. Die antiinflammatorischen Eigenschaften der Perfluorokarbonate hingegen („Lavage-Effekt“ sowie Ausbildung einer mechanischen Barriere zwischen Entzündungszellen und Mediatoren) wirken unmittelbar nach Verabreichung, so dass eine effektive Unterbindung des Salzwasser-induzierten entzündlichen Lungenödems möglich ist, wie in der vorliegenden Arbeit gezeigt werden konnte.

2.2.3. Kurzzeitüberleben

Die Überlebenszeit von Ratten nach Salzwasser-induziertem Lungenschaden konnte in der vorliegenden Arbeit durch eine partielle Flüssigkeitsbeatmung nicht verlängert werden, obwohl eine Verminderung der pulmonalen neutrophilen Infiltration beobachtet wurde. Somit scheint die direkte antiinflammatorische Wirkung der Perfluorokarbone in diesem Modell keinen günstigen Effekt auf das Überleben gehabt zu haben. Möglicherweise war die primäre Schädigung der alveolokapillären Einheit zu ausgeprägt (Surfactantauswaschung, Emphysem, Hypoxie), so dass die Überlebenszeit durch eine antiinflammatorische Therapie nicht mehr zu verbessern war. Weitere Versuchsreihen mit einer geringeren Dosis Salzwasser sowie mit einem kürzeren Zeitintervall zwischen Schädigung und Behandlung könnten Aufschluss geben, ob partielle Flüssigkeitsbeatmung geeignet ist, über die mikroskopische Verminderung des Lungenschadens hinaus die Überlebenszeit von Ratten nach Salzwasser-induziertem Lungenschaden zu verlängern.

LITERATURVERZEICHNIS

1. BABA A, KIM YK, ZHANG H, LIU M, SLUTSKY AS
Perfluorocarbon blocks tumor necrosis factor-alpha-induced interleukin-8 release from alveolar epithelial cells in vitro.
Crit Care Med 2000; 28: 1113–1118
2. BERNARD GR, ARTIGAS A, BRIGHAM KL, CARLET J, FALKE K, HUDSON L, LAMY M, LEGALL JR, MORRIS A, SPRAGG R
The American-European Consensus Conference on ARDS: Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination.
Am J Respir Crit Care Med 1994; 149: 818–824
3. BEVILACQUA MP, STENGELIN S, GIMBRONE MA JR, SEED B
Endothelial leukocyte adhesion molecule 1: an inducible receptor for neutrophils related to complement regulatory proteins and lectins.
Science 1989; 243: 1160–1165
4. BLEYL JU, RAGALLER M, TSCHO U, REGNER M, KANZOW M, HUBLER M, RASCHE S, ALBRECHT M
Vaporized Perfluorocarbon improves oxygenation and pulmonary function in an ovine model of acute respiratory distress syndrome.
Anesthesiology 1999; 91: 461–469
5. BOUMPAS DT, PALIOGIANNI F, ANASTASSIOU ED, BALOW JE
Glucocorticosteroid action on the immune system: molecular and cellular aspects.
Clin Exp Rheumatol 1991; 9: 413–423
6. BUEMI A, PETERS C, LAEDLEIN-GREILSAMMER D
Use in histological technic of naphtol AS-D chloroacetate for demonstration of granulocyte series elements.
Ann Anat Pathol 1978; 23: 241–247
7. CALDERWOOD HW, MODELL JH, RUIZ BC
The ineffectiveness of steroid therapy for treatment of fresh-water near-drowning.
Anesthesiology 1975; 43: 642–650
8. CALDERWOOD HW, MODELL JH, RUIZ BC, BROGDON JE, HOOD CI
Pulmonary lavage with liquid fluorocarbon in a model of pulmonary edema.
Anesthesiology 1973; 38: 141–144
9. COHEN DS, MATTHAY MA, COGAN MG, MURRAY JF
Pulmonary edema associated with salt water near-drowning: new insights.
Am Rev Respir Dis 1992; 146: 794–796

10. COLTON DM, TILL GO, JOHNSON KJ, DEAN SB, BARTLETT RH, HIRSCHL RB
Neutrophil accumulation is reduced during partial liquid ventilation.
Crit Care Med 1998; 26: 1716–1724
11. COLTON DM, TILL GO, JOHNSON KJ, GATER JJ, HIRSCHL RB
Partial liquid ventilation decreases albumin leak in the setting of acute lung injury.
J Crit Care 1998; 13: 136–139
12. CURTIS SE, PEEK JT, KELLY DR
Partial liquid breathing with perflubron improves arterial oxygenation in acute canine lung injury.
J Appl Physiol 1993; 75: 2696–2702
13. DAVIDSON BA, KNIGHT PR, HELINSKI JD, NADER ND, SHANLEY TP, JOHNSON KJ
The role of tumor necrosis factor-alpha in the pathogenesis of aspiration pneumonitis in rats.
Anesthesiology 1999; 91: 486–499
14. DOCTOR A, IBLA JC, GREINER BM, ZURAKOWSKI D, FERRETTI ML, THOMPSON JE, LILLEHEI CW, ARNOLD JH
Pulmonary blood flow distribution during partial liquid ventilation.
J Appl Physiol 1998; 84: 1540–1550
15. DOERSCHUK CM, WINN RK, COXSAN HC, HARLAN JM
CD18-dependent and -independent mechanisms of neutrophil emigration in the pulmonary and systemic microcirculation of rabbits.
J Immunol 1990; 144: 2327–2333
16. FOLKESSON HG, KHERADMAND F, MATTHAY MA
The effect of salt water on alveolar epithelial barrier function.
Am J Respir Crit Care Med 1994; 150: 1555–1563
17. FOLKESSON HG, MATTHAY MA, HEBERT CA, BROADDUS VC
Acid aspiration-induced lung injury in rabbits is mediated by interleukin-8-dependent mechanisms.
J Clin Invest 1995; 96: 107–116
18. FOWLER AA, HAMMAN RF, GOOD JT, BENSON KN, VAIRD M, EBERLE DJ, PETTY TL, HYERS TM
Adult respiratory distress syndrome: risk with common predispositions.
Ann Intern Med 1983; 98: 593–597
19. FRANK JA, GUTIERREZ JA, JONES KD, ALLEN L, DOBBS L, MATTHAY MA
Low tidal volume reduces epithelial and endothelial injury in acid-injured rat lungs.
Am J Respir Crit Care Med 2002; 165: 242–249

20. GAUGER PG, OVERBECK MC, KOEPPE RA, SHULKIN BL, HRYCKO JN, WEBER ED, HIRSCHL RB
Distribution of pulmonary blood flow and total lung water during partial liquid ventilation in acute lung injury.
Surgery 1997; 122: 313–323
21. GIAMMONA ST, MODELL JH
Drowning by total immersion: Effects on pulmonary surfactant of distilled water, isotonic saline, and sea water.
Am J Dis Child 1967; 114: 612–616
22. GOLDMAN G, WELBOURN R, KLAUSNER JM, KOBZIK L, VALERI CR, SHEPRO D, HECHTMAN HB
Neutrophil accumulations due to pulmonary thromboxane synthesis mediate acid aspiration injury.
J Appl Physiol 1991; 70: 1511–1517
23. GOLDMAN G, WELBOURN R, KOBZIK L, VALERI CR, SHEPRO D, HECHTMAN HB
Tumor necrosis factor-alpha mediates acid aspiration-induced systemic organ injury.
Ann Surg 1990; 212: 513–520
24. GOLDMAN G, WELBOURN R, KOBZIK L, VALERI CR, SHEPRO D, HECHTMAN HB
Reactive oxygen species and elastase mediate lung permeability after acid aspiration.
J Appl Physiol 1992; 73: 571–575
25. GOLDMAN G, WELBOURN R, KOBZIK L, VALERI CR, SHEPRO D, HECHTMAN HB
Synergism between leukotriene B4 and thromboxane A2 in mediating acid-aspiration injury.
Surgery 1992; 111: 55–61
26. GOLDMAN G, WELBOURN R, KOBZIK L, VALERI CR, SHEPRO D, HECHTMAN HB
Lavage with leukotriene B4 induces lung generation of tumor necrosis factor-alpha that in turn mediates neutrophil diapedesis.
Surgery 1993; 113: 297–303
27. HAMELBERG W, BOSOMWOTH PP
Aspiration pneumonitis: experimental studies and clinical observations.
Anesth Analg 1964; 43: 669–677
28. HERNAN LJ, FUHRMAN BP, KAISER RE, PENFIL S, FOLEY C, PAPO MC, LEACH CL
Perfluorocarbon-associated gas exchange in normal and acid-injured large sheep.
Crit Care Med 1996; 24: 475–481
29. HIRSCHL RB, CONRAD S, KAISER R, ZWISCHENBERGER JB, BARTLETT RH, BOOTH F, CARDENAS V
Partial liquid ventilation in adult patients with ARDS: a multicenter phase I–II trial Adult PLV Study Group.
Ann Surg 1998; 228: 692–700

30. HIRSCHL RB, OVERBECK MC, PARENT A, HERNANDEZ R, SCHWARTZ S, DOSANJH A, JOHNSON K, BARTLETT RH
Liquid ventilation provides uniform distribution of Perfluorocarbon in the setting of respiratory failure.
Surgery 1994; 116: 159–168
31. HIRSCHL RB, PARENT A, TOOLEY R, MCCracken M, JOHNSON K, SHAFFER TH, WOLFSON MR, BARTLETT RH
Liquid ventilation improves pulmonary function, gas exchange, and lung injury in a model of respiratory failure.
Ann Surg 1995; 221: 79–88
32. HIRSCHL RB, TOOLEY R, PARENT A, JOHNSON K, BARTLETT RH
Evaluation of gas exchange, pulmonary compliance, and lung injury during total and partial liquid ventilation in the acute respiratory distress syndrome.
Crit Care Med 1996; 24: 1001–1008
33. HIRSCHL RB, TOOLEY R, PARENT AC, JOHNSON K, BARTLETT RH.
Improvement of gas exchange, pulmonary function, and lung injury with partial liquid ventilation. A study model in a setting of severe respiratory failure.
Chest 1995;108: 500–508
34. IBSEN LM, KOCH T
Submersion and asphyxial injury.
Crit Care Med 2002; 30: 402–408
35. ITANO H, AOE M, ICHIBA S, YAMASHITA M, DATE H, ANDOU A, SHIMIZU N
Partial liquid ventilation for acute allograft dysfunction after canine lung transplantation.
Ann Thorac Surg 1999; 67: 332–339
36. JONES JG, BERRY M, HULANDS GH, CRAWLEY JC
The time course and degree of change in alveolar-capillary membrane permeability induced by aspiration of hydrochloric acid and hypotonic saline.
Am Rev Respir Dis 1978; 118: 1007–1013
37. KAWAMAE K, PRISTINE G, CHIUMELLO D, TREMBLAY LN, SLUTSKY AS
Partial liquid ventilation decreases serum tumor necrosis factor-alpha concentrations in a rat acid aspiration lung injury model.
Crit Care Med 2000; 28: 479–483
38. KENNEDY TP, JOHNSON KJ, KUNKEL RG, WARD PA, KNIGHT PR, FINCH JS
Acute acid aspiration lung injury in the rat: biphasic pathogenesis.
Anesth Analg 1989; 69: 87–92
39. KNIGHT PR, DRUSKOVICH G, TAIT AR, JOHNSON K J
The role of neutrophils, oxidants, and proteases in the pathogenesis of acid pulmonary injury.
Anesthesiology 1992; 77: 772–778

40. KUDOH I, MIYAZAKI H, OHARA M, FUKUSHIMA J, TAZAWA T, YAMADA H
Activation of alveolar macrophages in acid-injured lung in rats: different effects of pentoxifylline on tumor necrosis factor-alpha and nitric oxide production.
Crit Care Med 2001; 29: 1621–1625
41. LEACH CL, FUHRMAN BP, MORIN FC 3RD, RATH MG
Perfluorocarbon-associated gas exchange (partial liquid ventilation) in respiratory distress syndrome: a prospective, randomized, controlled study.
Crit Care Med 1993; 21: 1270–1278
42. LEACH CL, GREENSPAN JS, RUBENSTEIN SD, SHAFFER TH, WOLFSON MR, JACKSON JC, DELEMOS R, FUHRMAN BP
Partial liquid ventilation with perflubron in premature infants with severe respiratory distress syndrome. The LiquiVent Study Group.
N Engl J Med 1996; 12: 761–767
43. LOER SA, KINDGEN-MILLES D, TARNOW J
Partial liquid ventilation: effects of liquid volume and ventilatory settings on Perfluorocarbon evaporation.
Eur Respir J 2002; 20: 1499–504
44. LOER SA, SCHWARTE LA, PAKULLA MA, PICKER O, SCHEEREN TW
Partial liquid ventilation: effects of positive end-expiratory pressure on Perfluorocarbon evaporation from the lungs of anesthetized dogs.
Intensive Care Med 2003; 29: 467–470
45. LOER SA, TARNOW J
Partial liquid ventilation reduces fluid filtration of isolated rabbit lungs with acute hydrochloric acid-induced edema.
Anesthesiology 2001; 94: 1045–1049
46. LOER SA, TARNOW J
Effects of partial liquid ventilation with Perfluorocarbons on pressure-flow-relationships, vascular compliance and filtration coefficients of isolated blood-perfused rabbit lungs.
Crit Care Med 1998; 26: 2037–2041
47. LOWE KC
Perfluorocarbons as oxygen-transport fluids.
Comp Biochem Physiol A 1987; 87: 825–838
48. LOWE KC
Synthetic oxygen transport fluids based on perfluorochemicals: applications in medicine and biology.
Vox Sang 199; 60: 129–140
49. MADJDPOUR L, KNELLER S, BOOY C, PASCH T, SCHIMMER R, BECK-SCHIMMER B
Acid-induced lung injury: role of nuclear factor-kappa B.
Anesthesiology 2003; 99: 1323–1332

50. MARRARO G, BONATI M, FERRARI A, BARZAGHI MM, PAGANI C, BORTOLOTTI A, GALBIATI A, LUCHETTI M, CROCE A
Perfluorocarbon broncho-alveolar lavage and liquid ventilation versus saline broncho-alveolar lavage in adult guinea pig experimental model of meconium inhalation.
Intensive Care Med 1998; 24: 501–508
51. MIKAWA K, NISHINA K, TAKAO Y, OBARA H
Efficacy of partial liquid ventilation in improving acute lung injury induced by intratracheal acidified infant formula: determination of optimal dose and positive end-expiratory pressure level.
Crit Care Med 2004; 32: 209–216
52. MODELL JH, GRAVES SA, KETOVER A
Clinical course of 91 consecutive near-drowning victims.
Chest 1976; 70: 231–238
53. MODELL JH, MOYA F
Effects of volume of aspirated fluid during chlorinated fresh water drowning.
Anesthesiology 1966; 27: 662–672
54. MODELL JH, MOYA F, NEWBY EJ, RUIZ BC, SHOWERS AV
The effects of fluid volume in seawater drowning.
Ann Intern Med 1967; 67: 68–80
55. MODELL JH, MOYA F, WILLIAMS HD, WEIBLEY TC
Changes in blood gases and A-aDO₂ during near-drowning.
Anesthesiology 1968; 29: 456–465
56. MODELSKA K, PITTET J, FOLKESSON HG, COURTNEY BROADDUS V, MATTHAY MA
Acid-induced lung injury. Protective effect of anti-interleukin-8 pretreatment on alveolar epithelial barrier function in rabbits.
Am J Respir Crit Care Med 1999; 160: 1450–1456
57. NADER ND, KNIGHT PR, DAVIDSON BA, SAFAEE SS, STEINHORN DM
Systemic Perfluorocarbons suppress the acute lung inflammation after gastric acid aspiration in rats
Anesth Analg 2000; 90: 356–361
58. NESTI FD, FUHRMAN BP, STEINHORN DM, PAPO MC, HERNAN LJ, DUFFY LC, FISHER JE, LEACH CL, PACZAN PR, BURAK BA
Perfluorocarbon-associated gas exchange in gastric aspiration.
Crit Care Med 1994; 22: 1445–1452
59. NISHIZAWA H, YAMADA H, MIYAZAKI H, OHARA M, KANEKO K, YAMAKAWA T, WIENER-KRONISH J, KUDOH I
Soluble complement receptor type 1 inhibited the systemic organ injury caused by acid instillation into a lung.
Anesthesiology 1996; 85: 1120–1128

60. OHARA M, SAWA T, KURAHASHI K, WIENER-KRONISH JP, DOSHI V, KUDOH I, GROPPER MA
Induction of cyclooxygenase-2 in alveolar-macrophages after acid aspiration: selective cyclooxygenase-2 blockade reduces interleukin-6 production.
Anesthesiology 1998; 88: 1014–1022
61. ORLOWSKI JP, ABULLEIL MM, PHILLIPS JM
Effects of tonicities of saline solutions on pulmonary injury in drowning.
Crit Care Med 1987; 15: 126–130
62. PAKULLA MA, OBAL D, LOER SA
Continuous intra-arterial blood gas monitoring in rats.
Lab Anim 2004; 38: 133–137
63. PEARN J
The management of near drowning.
Br Med J (Clin Res Ed) 1985; 291: 1447–1452
64. QUINTEL M, HIRSCHL RB, ROTH H, LOOSE R, VAN ACKERN K, BARTLETT RH
Computer tomographic assessment of Perfluorocarbon and gas distribution during partial liquid ventilation for acute respiratory failure.
Am J Respir Crit Care Med 1998; 158: 249–255
65. QUINTEL M, MEINHARDT J, WASCHKE KF
Partial liquid ventilation.
Anaesthesist 1998; 47: 479–489
66. RABINOVICI R, NEVILLE L, ABDULLAH F, PHILLIP D, VERNICK J, FONG KL, HILLEGAS L, FEUERSTEIN G
Aspiration-induced lung injury: role of complement.
Crit Care Med 1995; 23: 1405–1411
67. RAGALLER M, BLEYL JU, KOCH T, ALBRECHT DM
From isoflurane to perfluorohexane? Perfluorocarbons - therapeutic strategies in acute lung failure.
Anaesthesist 2000; 49: 291–301
68. RICHMAN, PS, WOLFSON MR, SHAFFER TH
Lung lavage with oxygenated perfluorochemical liquid in acute lung injury.
Crit Care Med 1993; 21: 768–774
69. RIESS JG
Overview of progress in the fluorocarbon approach to in vivo oxygen delivery.
Biomater Artif Cells Immobilization Biotechnol 1992; 20: 183–202
70. RIESS JG
Fluorocarbon-based in vivo oxygen transport and delivery systems.
Vox Sang 1991; 61: 225–239

71. ROTTA AT, STEINHORN DM
Partial liquid ventilation reduces pulmonary neutrophil accumulation in an experimental model of systemic endotoxemia and acute lung injury.
Crit Care Med 1998; 26: 1707–1715
72. SAWADA S, ICHIBA S, ITANO H, SHOGA K, SHIMIZU N
Experimental study of partial liquid ventilation in the setting of acute respiratory failure induced by sea water lung lavage in rabbits.
Acta Med Okayama 1998; 52: 131–137
73. SCHWARTZ DJ, WYNNE JW, GIBBS CP, HOOD CI, KUCK EJ
The pulmonary consequences of aspiration of gastric contents at pH values greater than 2,5.
Am Rev Respir Dis 1980; 121: 119–126
74. SHAFFER TH, WOLFSON MR, GREENSPAN JS
Liquid ventilation: current status.
Pediatr Rev 1999; 20: 34–142
75. SHAFFER TH, WOLFSON MR, GREENSPAN JS, RUBENSTEIN SD, STERN RG
Perfluorochemical liquid as a respiratory medium.
Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol 1994; 22: 315–326
76. SHANLEY TP, DAVIDSON BA, NADER ND, BLESS N, VASI N, WARD PA, JOHNSON KJ, KNIGHT PR
Role of macrophage inflammatory protein-2 in aspiration-induced lung injury.
Crit Care Med 2000; 28: 2437–2444
77. SMART BE
Physical and physicochemical properties.
In: HUDLICKY M, PAVLATH AE (eds)
Chemistry of Organic Fluorine Compounds II – A Critical Review.
American Chemical Society Monograph 1995; 187: 979–1010
78. SMITH TM, STEINHORN DM, THUSU K, FUHRMAN BP, DANDONA PA
Liquid perfluorochemical decreases the in vitro production of reactive oxygen species by alveolar macrophages.
Crit Care Med 1995; 23: 1533–1539
79. TABELING BB, MODELL JH
Fluid administration increases oxygen delivery during continuous positive pressure ventilation after freshwater near-drowning.
Crit Care Med 1983; 11: 693–696
80. THOMASSEN MJ, BUHROW LT, WIEDEMANN HP
Perflubron decreases inflammatory cytokine production by human alveolar macrophages.
Crit Care Med 1997; 25: 2045–2047

81. TÖTÜNCÜ AS, FAITHFULL NS, LACHMANN B
Intratracheal Perfluorocarbon administration combined with mechanical ventilation in experimental respiratory distress syndrome: dose-dependent improvement of gas exchange.
Crit Care Med 1993; 21:962–969
82. VARANI J, HIRSCHL RB, DAME M, JOHNSON K
Perfluorocarbon protects lung epithelial cells from neutrophil-mediated injury in an in vitro model of liquid ventilation therapy.
Shock 1996; 6: 339–344
83. WEISER MR, PECHET TTV, WILLIAMS JP, MA M, FRENETTE PS, MOORE FD, KOBZIK L, HINES RO, WAGNER DD, CARROLL MC, HECHTMAN HB
Experimental murine acid aspiration injury is mediated by neutrophils and the alternative complement pathway.
J Appl Physiol 1997; 83: 1090–1095
84. WESSELER EP, ILTIS R, CLARK LC JR
The solubility of oxygen in highly fluorinated liquids.
J Fluorine Chemistry 1977: 137–146
85. WOODS CM, NESLUND G, KORNBRUST E, FLAIM SF
Perflubron attenuates neutrophil adhesion to activated endothelial cells in vitro.
Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2000; 278: 1008–1017
86. WYNNE JW
Aspiration pneumonitis: correlation of experimental models with clinical disease.
Clin Chest Med 1982; 3: 25–34
87. WYNNE JW, MODELL JH
Respiratory aspiration of stomach contents.
Ann Intern Med 1977; 87: 466–474

LEBENS LAUF

Persönliche Daten

Name	David Ulrich Seidel
Geburtsdatum / -ort	10.11.1977 in Düsseldorf
Familienstand	ledig
Staatsangehörigkeit	deutsch

Studium

10/1998 - 12/2005	Studium der Humanmedizin an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
12/2005	3. Staatsexamen
01/2006	Approbation als Arzt

Beruflicher Werdegang

05/2006 – 06/2007	Assistenzarzt in der Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Plastische Kopf- und Halschirurgie des UK Aachen Direktor: Prof. Dr. med. M. Westhofen
Seit 08/2007	Assistenzarzt an Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Plastische Kopf- und Halschirurgie des Malteser-Krankenhauses St. Anna, Duisburg Chefarzt: Prof. Dr. med. S. Remmert

Neuss, den 01.03.2008

David U. Seidel

DANKSAGUNG

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Stephan A. Loer, für Konzept und Methodik dieser Arbeit, sowie für Anregungen und Kritik während der praktischen Durchführung und dem Verfassen des Manuskripts.

Des Weiteren danke ich meinem Betreuer, Dr. med. Michael A. Pakulla, für nützliche praktische und theoretische Hinweise bei der gemeinsamen Durchführung der Experimente.

Weiterer Dank geht an Dr. med. Detlef Obal für wertvolle Hilfestellung bei der Präparation der Versuchstiere sowie an Prof. Dr. med. Kai Zacharowski und Fr. Döndü Karafil für die Anleitung zur histologischen Gewebeverarbeitung und -untersuchung.

Nicht zuletzt möchte ich meiner Familie danken für den Rückhalt und die Unterstützung vor, während und nach dem Studium und der Anfertigung der Dissertation.

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund: Eine partielle Flüssigkeitsbeatmung (PLV) mit Perfluorokarbonen (PFC) kann die Lungenfunktion nach Salzsäure- bzw. Salzwasser-induziertem Lungenschaden verbessern. In der vorliegenden Arbeit wurde der Einfluss des Zeitintervalls zwischen Induktion des Schadens und Beginn der PLV sowie des Verabreichungsmodus (einmalig oder kontinuierlich) auf Überleben, Gasaustausch und neutrophile Infiltration der Lunge nach intratrachealer Instillation von Salzsäure- bzw. Salzwasser untersucht.

Material und Methoden: Narkotisierte Ratten wurden randomisiert einer von acht Gruppen zugeteilt. Die Kontrollgruppe wurde lediglich 12 Stunden konventionell beatmet, in den anderen Gruppen wurde durch intratracheale Instillation von Salzsäure oder Salzwasser ein Lungenschaden erzeugt. Nach Säureinstillation wurde Gruppe S1 konventionell beatmet, Gruppe S2 erhielt eine frühzeitige (nach 5 Minuten), Gruppe S3 eine späte PFC-Instillation (nach 30 Minuten); Gruppe S4 erhielt zusätzlich zur späten eine kontinuierliche Gabe. Nach Salzwasserinstillation wurde Gruppe W1 konventionell beatmet, Gruppe W2 erhielt eine einmalige, Gruppe W3 zusätzlich eine kontinuierliche PFC-Instillation (je nach 30 Minuten). Die Blutgase wurden kontinuierlich mit einem intravaskulären Sensor gemessen und die neutrophile Infiltration der Lungen mikroskopisch bestimmt.

Ergebnisse: Sowohl Säure- als auch Salzwasserinstillation resultierten in einem deutlichen Abfall der PaO_2 -Werte und der Überlebenswahrscheinlichkeit sowie in einem deutlichen Anstieg der pulmonalen neutrophilen Infiltration. Es wurden keine signifikanten Unterschiede im Gasaustausch durch die verschiedenen Behandlungen beobachtet. Die mikroskopische Untersuchung der geschädigten Lungen zeigte jedoch eine geringere neutrophile Infiltration nach PLV, insbesondere bei einem frühzeitigen Beginn. Die Überlebensrate wurde lediglich durch frühzeitige PLV verbessert.

Schlussfolgerung: Partielle Flüssigkeitsbeatmung führt unabhängig vom Dosierungsschema in beiden Schädigungsmodellen zu antiinflammatorischen Effekten im Sinne einer verminderten pulmonalen Infiltration neutrophiler Granulozyten. Dagegen wurden keine Effekte auf die Oxygenierung beobachtet. Eine Erhöhung der Überlebensrate kann in diesem Modell nur durch einen frühzeitigen Beginn der PLV erreicht werden.