



**Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg**  
**Fakultät für Klinische Medizin Mannheim**  
**Dissertations-Kurzfassung**

**Totale Flüssigkeitsventilation mit Perfluorcarbonen**

Autor: Peter Herrmann  
Institut / Klinik: Institut für Anaesthesiologie und operative Intensivmedizin  
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. M. Quintel

Die akute pulmonale Schädigung mit konsekutivem lebensbedrohlichem, globalem respiratorischen Versagen stellt nach wie vor eines der zentralen Probleme in der intensivmedizinischen Therapie von Patienten aller Altersklassen dar. Trotz einer ganzen Reihe neuer therapeutischer Ansätze konnte die Letalität dieses Krankheitsbildes in den letzten Jahren nicht entscheidend gesenkt werden. Die intrapulmonale Applikation von Perfluorcarbonen zur Flüssigkeitsventilation eröffnet neue Möglichkeiten in der Behandlung der akuten Lungenschädigung (ALI) und des akuten Lungenversagens (ARDS).

Flüssigkeitsventilation basiert auf dem partiellen oder vollständigen Ersatz der funktionellen Residualkapazität und des Tidalvolumens einer Lunge durch ein geeignetes Perfluorcarbon und kann prinzipiell in zwei Formen durchgeführt werden. Während bei partieller Flüssigkeitsventilation (PLV, partial liquid ventilation, perfluorcarbon associated gas exchange), zumindest das Tidal- oder Atemzugvolumen aus Gas besteht, wird bei totaler Flüssigkeitsventilation auch dieses Volumen durch eine Flüssigkeit ersetzt (TLV, total liquid ventilation, full tidal liquid ventilation). Bei TLV muss somit jeder Atemzug von einer speziellen Einheit (Liquidventilator) generiert und das Atemzugvolumen als "flüssiges" Tidalvolumen appliziert werden.

In der vorliegenden Arbeit wurde eine neuartige, computergestützte Beatmungseinheit zur totalen Flüssigkeitsventilation entwickelt und ihre Funktionsfähigkeit und Effektivität am Versuchstier validiert. Die Untersuchungen wurden an gesunden Kleintieren (Kaninchen) und Kleintieren mit experimentell induzierter akuter- und chronischer Lungenschädigung durchgeführt. Neben der Überprüfung der sicheren Durchführbarkeit und Effektivität der TLV mit dieser Einheit wurden weitere, bislang ungeklärte Fragestellungen zur totalen Flüssigkeitsventilation untersucht.

Mit den vorgelegten Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass totale Flüssigkeitsventilation mit bidirektionaler Flowcharakteristik und exakter, computergesteuerter Pumpenkolbensteuerung und aktiver Expiration über einen längeren Zeitraum hinweg (> 6h) ohne technische Schwierigkeiten und unter stabilen pulmonalen und kardiozirkulatorischen Bedingungen durchgeführt werden kann. Die Ergebnisse sind in dieser Form neu und einmalig, da bis heute nur wenige Untersuchungen zur totalen Flüssigkeitsventilation vorliegen, bei denen ein computergestütztes closed-loop System mit aktiver Expiration und hochauflösendem Multiparameter-Monitoring eingesetzt wurde.

Mit dem entwickelten und vorgestellten System gelang die Überwindung zweier zentraler Probleme der vollständigen Flüssigkeitsventilation: enge Limitation der applizierbaren Atemfrequenz und Variabilität der inspiratorischen und expiratorischen Atemzugvolumina. Die exakte, kolbenhubgesteuerte aktive In- und Expiration führt zur Applikation identischer Tidalvolumina mit ausreichender "driving force", wie sie zur Anwendung auch höherer Frequenzen erforderlich ist. Eine Flüssigkeitsakkumulation, respektive eine ungewünschte Zunahme der funktionellen Residualkapazität kann sowohl durch den konzeptionellen Aufbau, als auch durch die integrierten Kontrollmechanismen sicher vermieden werden. In der Folge konnte ein weiteres Problem, das Auftreten expiratorischer Kollapswellen (choked-flow-Phänomen) durch eine rasche Expiration, deren Volumen das inspiratorische Tidalvolumen übersteigt, in den Versuchen nur noch akzidentell nach Undichtigkeiten im Beatmungsschlauchsystem beobachtet werden. Im Gegensatz zu den in der Literatur beschriebenen Einheiten erlaubt das vorgestellte System die Anwendung höherer Beatmungsfrequenzen und damit eine deutliche Reduktion der teilweise extrem hohen Tidalvolumina, die - zumindest potentiell - mit der Gefahr eines Überdehnungstraumas (Volutrauma) der Lunge behaftet sind.

Die Oxygenierung und Decarboxylierung des eingesetzten Perfluorcarbons stellt in der vorgestellten Einheit ein nicht ausreichend gelöstes Problem dar, da der "Bubble"-Gasaustausch zu nicht unerheblichen Perfluorcarbonverlusten führt und damit besonders bei der Applikation großer Volumina

weitgehend vermeidbare zusätzliche Kosten verursacht. Weitere Probleme ergaben sich vereinzelt am Beatmungsschlauchequipment, das auf Grund der chemischen Eigenschaften der Perfluorcarbone im Langzeitbetrieb zu Undichtigkeiten neigt und damit das potentielle Risiko des Volumenverlustes beinhaltet. Die Wärmeverluste konnten durch Verwendung eines doppelwandigen Reservoirs mit äußerem Wasserkreislauf problemlos ausgeglichen werden. Diese Form der Temperaturkontrolle erlaubt darüber hinaus die rasche Einregulierung jeder gewünschten Körpertemperatur und eröffnet damit ein weites Feld neuer Indikationen.

Bei akut und chronisch geschädigten Lungen kommt es im direkten Vergleich zur konventionellen Gasbeatmung unter Anwendung von TLV zu einer deutlichen Verbesserung der statischen pulmonalen Compliance. Während gesunde Tiere sowie Tiere mit chronischer Lungenschädigung keine Verbesserung der Oxygenierung erfahren, kommt es nach Ölsäureschädigung unter TLV zu einem signifikanten Anstieg des Sauerstoffpartialdrucks. Chronische, nicht akut exazerbierte Lungenschäden scheinen im Hinblick auf den Gasaustausch unter TLV ebenso zu reagieren wie eine gesunde Lunge. Damit erscheint ein Einsatz der totalen Flüssigkeitsventilation bei derartigen Krankheitszuständen nicht indiziert.

Das verwendete multimodale Monitoringsystem ermöglicht eine hohe Signalabtastrate und die Analyse langer Zeitintervalle. Damit können Zusammenhänge, wie z.B. zwischen Blutdruckwellen und durch Beatmung induzierten intrathorakalen Druckschwankungen, erfasst und durch Anwendung geeigneter mathematischer Algorithmen (z.B. Kreuzkorrelationsfunktion) weiter interpretiert werden. Durch totale Flüssigkeitsbeatmung im geschlossenen System entwickelt sich eine wesentlich engere Beziehung zwischen Beatmungs- und hämodynamischen Parametern als dies bei konventioneller Gasbeatmung der Fall ist. Ob diese Analysen nur normale "TLV-physiologische" Vorgänge differenziert darstellen oder ein geeignetes Instrument sind, Veränderungen zu erfassen und damit z.B. die Volumentherapie in Abhängigkeit vom Beatmungsmodus zu steuern, bedarf weiterer Untersuchungen.

Totale Flüssigkeitsventilation hat das Stadium der reinen Fiktion längst verlassen. Unter Verwendung eines geschlossenen Systems mit exakter, computergesteuerter Pumpenkolbensteuerung und aktiver Expiration kann TLV über längere Zeiträume effektiv und ohne ernsthafte technische Probleme durchgeführt werden. Bei gesunden und chronisch veränderten Lungen bleibt dabei der Gasaustausch konstant, bei akuter Lungenschädigung kommt es zu einer eindrucksvollen Verbesserung der Oxygenierung. Die weitreichende Verbesserung des Druck-Volumenverhaltens erlaubt auch bei drastisch reduzierter Compliance die Beatmung mit reduzierten "lungenprotektiven" Beatmungsdrücken. Die Hämodynamik wird auch im akuten Lungenschädigungsmodell nicht wesentlich beeinträchtigt. TLV eröffnet darüber hinaus eine Vielzahl von Möglichkeiten zur Untersuchung respiratorischer, kardiopulmonaler und hämodynamischer Parameter unter Bedingungen, wie sie nur durch diese Form der Beatmung hergestellt werden können. Totale Flüssigkeitsventilation erscheint mehr denn je klinisch durchführbar, experimentell hat sie bereits heute und wird sie in Zukunft unser Verständnis und unsere Kenntnisse von Atmung und Beatmung und den Interaktionen zwischen Thorax, Lungen und dem Herzen und damit der Hämodynamik erweitern und verbessern.