



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

**Auswirkungen der totalen Flüssigkeitsbeatmung im chronischen
Schädigungsmodell mit Bleomycin®**

Autor: Markus Alb
Institut / Klinik: Institut für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin
Doktorvater: Prof. Dr. M. Quintel

Das „Acute respiratory distress syndrome (ARDS)“ stellt trotz intensivster Bemühungen und Forschungstätigkeit in den letzten Jahrzehnten noch immer ein grundlegendes Problem in der heutigen Intensivtherapie dar. Hinsichtlich der Pathologie versteht man unter ARDS (adult respiratory distress syndrome) eine akute Funktionsstörung der Alveolar-Kapillar-Barriere der Lunge, die durch verschiedenste Auslöser bei zuvor Lungengesunden ohne konstitutionelle Faktoren verursacht werden kann. Diese Funktionsstörung führt zu einem proteinreichen Permeabilitätsödem, das zusammen mit der Zunahme des Shuntvolumens nicht selten in einer letalen, respiratorischen Globalinsuffizienz endet. Eine innovative Beatmungsstrategie dieser schweren pulmonalen Störung bietet die Methode der „total liquid ventilation (TLV)“, bei der Perfluorcarbone (PFC) als flüssiges Atemmedium eingesetzt werden. Die Eignung dieser chemischen Flüssigkeit als Beatmungsmedium, ergibt sich in erster Linie aus den besonderen physikalischen Eigenschaften, wie aus dem hohen Lösungsvermögen für Sauerstoff und Kohlendioxid, der relativ hohen Dichte, der niedrigen Oberflächenspannung und dem positiven Spreitungskoeffizienten. Aufgrund dieser Eigenschaften kann eine Wiedereröffnung atelektatischer Lungenbezirke („Recruitment“), unter Verwendung eines weitaus geringeren Drucks und eine Reduktion des Shuntvolumens erzielt und der Gasaustausch dadurch verbessert werden. In der vorliegenden Untersuchungsreihe wurden die hämodynamischen Auswirkungen (MAP, ZVD, HF), die Lungenmechanik (P_{Insp} , P/V) sowie der Gasaustausch (PaO_2 , PaCO_2 , pH, HCO_3^- , Base Excess) während totaler Flüssigkeitsbeatmung im chronischen pulmonalen Schädigungsmodell nach intratrachealer Bleomycin® Instillation untersucht. Die dargestellte tierexperimentelle Untersuchung wurde an 24 New Zealand Kaninchen mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 2699,24g (Standardabweichung $\pm 496,5\text{g}$) durchgeführt. Die Versuchstiere wurden in zwei Gruppen A und B zu je 12 Tieren randomisiert, wobei die Tiere der Gruppe A konventionell gasbeatmet (conventional gas ventilation = CGV), die der Gruppe B flüssigkeitsventiliert (total liquid ventilation = TLV) wurden. Ferner erfolgte eine weitere Aufteilung innerhalb der Gruppen A und B, wobei mit der Ziffer I eine Kontrollgruppe mit gesunden und mit der Ziffer II eine Gruppe chronisch lungengeschädigter Versuchstiere gebildet wurde. Die Induktion der chronischen Lungenschädigung erfolgte nach der Methode der intratrachealen Bleomycin®-Applikation. Alle 24 Tiere wurde initial zur Erfassung der Baseline mit $\text{FiO}_2=1,0$, Atemfrequenz (Af) 20/min, PEEP=5mbar, Tidalvolumen(TV) 12ml/kg KG und einem Atemverhältnis I:E=1:2 konventionell gasbeatmet. Anschließend erfolgte bei der Gruppe B der Initiierung der partiellen Flüssigkeitsbeatmung (PLV) durch endobronchiale Applikation von 12ml/kg KG Perflubron® und nachfolgender konventioneller Ventilation wie oben beschrieben. Nach Erfassung aller Parameter wurde eine Übergangsphase zur TLV mit 3 langsamen In- und Expirationszyklen, in der sämtliche Luft aus der Lunge entweichen kann, eingeleitet. Über einen Untersuchungszeitraum von 6 Stunden (Erfassung aller Parameter im Intervall von 15 Minuten) wird das Versuchstier über das TLV-System mit Perfluorcarbon mit einem I:E=1:3 und einem TV von 12ml/kg KG beatmet. Im Anschluss erfolgte eine erneute PLV-Phase mit der obengenannten Respiratoreinstellung bevor der Versuch beendet wurde. Die Versuchstiere der Gruppe A wurden, wie oben beschrieben, über den gesamten Versuchszeitraum konventionell gasbeatmet. In der hier vorgestellten Untersuchungen an New Zealand Kaninchen konnte nach Induktion einer chronischen Lungenschädigung durch den Einsatz der totalen Flüssigkeitsbeatmung eine ausreichende Oxygenierung der Versuchstiere gezeigt werden. Die langsam progrediente ansteigenden arteriellen Kohlendioxidpartialdruckwerte lassen sich am ehesten auf die TLV-bedingte Hypoventilation zurückführen. Weiterhin konnte ein stabiler Säure-Basen-Haushalt während des gesamten Untersuchungszeitraums gezeigt werden, so dass eine metabolische Entgleisung der Versuchstiere ausgeschlossen werden konnte. Zur Beurteilung der hämodynamischen Auswirkung während totaler Flüssigkeitsbeatmung wurden in der dargestellten Untersuchungsreihe der mittlere arterielle Druck, der zentral venöse Druck sowie die Herzfrequenz herangezogen. Eine negative Beeinflussung der hämodynamischen Parameter konnte auch hier während des gesamten Versuchs nicht beobachtet werden. Des Weiteren wurde in der vorliegenden Studie die Veränderungen der Lungenmechanik während totaler Flüssigkeitsbeatmung untersucht. Man erkennt in $\text{TLV}_{\text{Normal}}$ und in TLV_{Bleo} eine progrediente Zunahme des inspiratorischen Spitzendrucks (P_{Insp}) über den gesamten Versuchszeitraum. Dies lässt sich dadurch erklären, dass ein geringer Volumenunterschied in den verwendeten In- und Expirationszylinder bestand, der im Verlauf zu einer intrapulmonalen Volumenerhöhung

fürte und es somit konsekutiv zu einem langsamen Anstieg des P_{Insp} kam. Weiterhin untersuchten wir die Veränderung der Druck-Volumen-Beziehung (P/V) und konnten in der Gruppe TLV_{Normal} eine stetige Zunahme der P/V darstellen. Dies begründet sich zum einen in den physikalischen Eigenschaften des Perflubron mit seinen „surfactant-like-activities“ zur Reduzierung der Oberflächenspannung und zum anderen durch den in der gesunden Lunge produzierten Surfactant und tragen somit zur symbiotischen Verbesserung der Druck-Volumen-Beziehung bei. In der Gruppe TLV_{Bleo} stellt sich hingegen der Kurvenverlauf der Druck-Volumen-Beziehung anders dar. Zu Beginn der totalen Flüssigkeitsbeatmung zeigt sich ein sprunghafter Anstieg des P/V mit einer im Verlauf tendenziellen Abnahme, jedoch nie unter den der Kontrollgruppe CGV_{Bleo} abfällt. Da es sich hierbei um eine geschädigte Lunge handelt, führt eine Differenz zwischen dem In- und Expirationsvolumen rasch zur Zunahme des P_{Insp} und folglich zu einer langsamen Abnahme der P/V. Außerdem kommt es in der chronischen Phase des ARDS zu einer reduzierten Produktion funktionstüchtigen Surfactant, der zusätzlich mit dem Perflubron während der Expiration aus der Lunge befördert wird. Dennoch gilt festzuhalten, dass es während TLV in Bleomycin-geschädigter Lungen zu einer enorm verbesserten Druck-Volumen-Beziehung kam, die teilweise um Eineinhalb-fach über dem der Kontrollgruppe lag. Zusammenfassend lässt sich formulieren, dass bei sowohl bei gesunden und chronisch geschädigten Lungen einen ausreichenden Gasaustausch erzielt werden konnte. Die Verbesserung der Druck-Volumen-Beziehung (P/V) erlaubt auch bei stark reduzierter Compliance eine lungenprotektive Beatmung mit reduzierten Drucken. 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.