Aus dem Fachbereich Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin
- Neonatologie -

Untersuchung hämodynamischer Veränderungen bei partieller Flüssigkeitsbeatmung mit Perfluoroctylbromid oder Surfactantlavage zur Behandlung der Mekoniumaspiration im Tiermodell

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin des Fachbereichs Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main

vorgelegt von

Benjamin Funk

aus Wiesbaden

Frankfurt am Main, 2004

Dekan: Prof. Dr. med. Josef Pfeilschifter

Referent: Priv. Doz. Dr. med. R. L. Schlösser

Co-Referent: Prof. Dr. med. K. Heller

Tag der mündlichen Prüfung: 20.12.2004

Für meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis **V**
Abkürzungsverzeichnis **VII**
Tabellenverzeichnis **VIII**
Abbildungsverzeichnis **IX**
1 Einleitung **1**
2 Grundlagen **2**
2.1 Was ist Mekonium? 2
2.2 Definition des MAS 3
2.3 Epidemiologie des MAS 4
2.4 Pathophysiologie und Hämodynamik des MAS 6
2.5 Therapeutische Ansätze des MAS 12
2.5.1 Surfactant-Lavage als therapeutischer Ansatz 13
2.5.2 Liquid Ventilation und PFC-Lavage als therapeutischer Ansatz 14
2.5.3 Hochfrequenzbeatmung (HFV) als therapeutischer Ansatz 17
3 Ziele der Studie **18**
4 Material und Methoden **19**
4.1 Versuchstiere 19
4.2 Vorbereitung, Narkose, Katheter 19
4.3 Induktion des MAS 23
4.4 Therapeutische Interventionen nach Induktion des MAS 24
4.5 Der Studienablauf und Messprotokoll 27
4.6 Protokollierte Parameter und Messmethoden 28
4.6.1 Gemessene Parameter 28
4.6.2 Messmethoden 30
4.7 Statistik 43
5 Ergebnisse **44**
5.1 Recovery der bronchoalveolären Lavage (BAL) 45
5.2 Gasaustausch 46
5.2.1 Arterieller Sauerstoffpartialdruck (PaO_2) 47
5.2.2 Arterieller Kohlendioxidpartialdruck ($PaCO_2$) 49
5.2.3 pH-Wert 50
5.3 Hämodynamikparameter 51
5.3.1 Herzfrequenz 51
5.3.2 Mittlerer arterieller Blutdruck (MABP) 53
5.3.3 Herzzeitvolumen (HZVi) 55
5.3.4 Globales enddiastolisches Volumen (GEDVi) 57
5.3.5 Kardialer Funktionsindex (CFI) 59
5.3.6 Intrathorakales Blutvolumen (ITBVi) 61
5.3.7 Pulmonales Blutvolumen (PBVi) 63
5.3.8 Extravasales Lungenwasser (EVLWi) 65
5.3.9 Pulmonalvaskuläre Permeabilität (EVLW/PBV) 66
5.4 Zusammenfassung der Ergebnisse 68
5.4.1 Zusammenfassung: Ergebnisse des Gasaustausches 68
5.4.2 Zusammenfassung: Ergebnisse der Hämodynamik 69
6 Diskussion der Ergebnisse **70**
6.1 Der Gasaustausch im Tiermodell beim MAS 71
6.2 Die Hämodynamik im Tiermodell beim MAS 74
6.3 Vorlastparameter und Überdruckbeatmung beim MAS 75
6.4 Bewertung des Lungenschadens beim MAS 80

6.5 Schlussfolgerung 82
7 Zusammenfassung 83
8 Abstract 84
9 Literaturverzeichnis 85
10 Danksagung 93
11 Lebenslauf 94
12 Schriftliche Erklärung 96

Abkürzungsverzeichnis

ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
BAL	Bronchoalveoläre Lavage
BE	Base Excess
BGA	Blood Gase Analysis
BPD	Bronchopulmonale Dysplasie
CFI	Cardiac Function Index
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
ECMO	Extracorporal Membrane Oxygenation
EVLWi	Extravasales Lungenwasser
GEDVi	Globales enddiastolisches Volumen
HF	Herzfrequenz
HFOV	Hochfrequenzoszillationsbeatmung
HZVi	Herzzeitvolumen
ICG	Indocyangrün
IPPV	Intermittent Positive Pressure Ventilation
ITBVi	Intrathorakales Blutvolumen
ITTV	Intrathorakales Thermovolumen
KG	Körpergewicht
KÖF	Körperoberfläche
LAEDV	Linksatriales enddiastolisches Volumen
LVEDV	Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen
LV	Liquid Ventilation
MABP	Mean Arterial Blood Pressure
MAP	Mean Airway Pressure
MAS	Mekoniumaspirationssyndrom
MSAF	Meconium-stained-amniotic-fluid
$PaCO_2$	Arterieller Kohlendioxidpartialdruck
PFC	Persistent Fetal Circulation
PFC	Perfluoroctylbromid/Perfluorcarbon
PPHN	Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn
PLV	Partial Liquid Ventilation
PCWP	Pulmonary Capillary Wedge Pressure
PBVi	Pulmonales Blutvolumen
PaO_2	Arterieller Sauerstoffpartialdruck
RAEDV	Rechtsatriales enddiastolisches Volumen
RDS	Respiratory Distress Syndrome
RR	Blutdruck
RVEDV	Rechtsventrikuläres enddiastolisches Volumen
SD	Standardabweichung
ZVD	Zentraler Venendruck

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Epidemiologische Daten zum MSAF und MAS [110] 5
Tabelle 2: Übersicht möglicher Therapien des MAS [23, 106] 12
Tabelle 3: Überblick der chemischen Eigenschaften von Perfluoroctylbromid (PFC) [2] 15
Tabelle 4: Indikationen für eine HFOV [89] 17
Tabelle 5: Zuteilung der Versuchstiere in die Gruppen 25
Tabelle 6: Übersicht zum Verlauf der Beatmungsmodi und zur Therapie 26
Tabelle 7: Messprotokoll der Studie 29
Tabelle 8: Parameter des Pulsion COLD-Z021 Sytems [77] 37
Tabelle 9: Übersicht von Anzahl und Gewicht der Tiere 44
Tabelle 10: Recovery der bronchoalveolären Lavage (BAL) 45
Tabelle 11: Messergebnisse der Blutgasanalyse im Überblick 46
Tabelle 12: Messergebnisse der Herzfrequenz im Überblick 51
Tabelle 13: Messergebnisse des MABP im Überblick 53
Tabelle 14: Messergebnisse des HZVi im Überblick 55
Tabelle 15: Messergebnisse des GEDVi im Überblick 57
Tabelle 16: Messergebnisse des CFI im Überblick 59
Tabelle 17: Messergebnisse des ITBVi im Überblick 61
Tabelle 18: Messergebnisse des PBVi im Überblick 63
Tabelle 19: Messergebnisse des EVLWi im Überblick 65
Tabelle 20: Verhältnis von EVLW zu PBV vor und nach Induktion des MAS 66
Tabelle 21: Zusammenfassung: Ergebnisse des Gasaustausches bei t=240 min 68
Tabelle 22: Zusammenfassung: Ergebnisse der Hämodynamik bei t=240 min 69

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Zusammenhang zwischen MAS und Nabelschnur pH-Wert [79] 6
Abbildung 2: Röntgen-Thorax eines Neugeborenen mit MAS [99] 8
Abbildung 3: Lunge eines Ferkels mit Mekoniumauflagerungen. Quelle: Eigene Darstellung 8
Abbildung 4: Auskleidung der Alveolarwand mit Mekonium. Quelle: Eigene Darstellung 9
Abbildung 5: Pathophysiologie des MAS [107] 11
Abbildung 6: Maus „atmet“ untergetaucht in Perfluorcarbon [2] 14
Abbildung 7: 3D-Strukturformel von Perfluoroctylbromid [2] 15
Abbildung 8: Rö-Thorax eines Ferkels, beatmet mit PLV. Quelle: Eigene Darstellung 16
Abbildung 9: OP-Gebiet der Leiste während der Präparation. Quelle: Eigene Darstellung 20
Abbildung 10: Arterieller und venöser TDD-Katheter (weiß). Quelle: Eigene Darstellung 21
Abbildung 11: Fixierter Endotrachealtubus nach Tracheotomie. Quelle: Eigene Darstellung 21
Abbildung 12: Mekoniumsuspension vor Induktion des MAS. Quelle: Eigene Darstellung 23
Abbildung 13: Fertige Surfactantlösung vor der Lavage. Quelle: Eigene Darstellung 24
Abbildung 14: Flowchart des Versuchsablaufs. Quelle: Eigene Darstellung 27
Abbildung 15: Ansicht der COLD Geräteeinheit. Quelle: Eigene Darstellung 31
Abbildung 16: Schematische Darstellung der Mischkompartimente [76] 33
Abbildung 17: Ansicht des arteriellen Thermo-Dye-Dilutions (TDD)-Katheters [76] 34
Abbildung 18: Prinzip der Kombi-Messung Oxymetrie, Densitrometrie, Temperatur [76] 34
Abbildung 19: Strukturformel des Farbstoffes (Indocyangrün) [76] 35
Abbildung 20: Darstellung der Dilutionskurven und deren Analyse nach Transitzeiten [77] 35
Abbildung 21: Entstehung der MTt-Volumina und DSt-Volumina [77] 36
Abbildung 22: Übersicht der Pulsion COLD Z-021® Femoralis Grundkonfiguration [77] 37
Abbildung 23: Prinzip der Bestimmung von GEDVi [76] 38
Abbildung 24: Funktionsdiagramm zwischen HZVi und GEDVi [76] 39
Abbildung 25: Vergleich zwischen EVLWmtt (COLD) und EVLWpm (post mortem) [77] 42
Abbildung 26: Vergleich der Recovery aller Therapiegruppen 45
Abbildung 27: Verlauf des PaO_2-Wertes über den gesamten Betrachtungszeitraum 47
Abbildung 28: Vergleich des PaO_2-Wertes zum Zeitpunkt t=240 min 48
Abbildung 29: Vergleich des $PaCO_2$-Wertes zum Zeitpunkt t=240 min 49
Abbildung 30: Vergleich des pH-Wertes zum Zeitpunkt t=240 min 50
Abbildung 31: Vergleich der Herzfrequenz zum Zeitpunkt t=240 min 52
Abbildung 32: Verlauf des MABP über den gesamten Betrachtungszeitraum 54
Abbildung 33: Vergleich des HZVi zum Zeitpunkt t=240 min 56
Abbildung 34: Vergleich des GEDVi zum Zeitpunkt t=240 min 58
Abbildung 35: Vergleich des CFI zum Zeitpunkt t=240 min 60
Abbildung 36: Vergleich des ITBVi zum Zeitpunkt t=240 min 62

1 Einleitung

Das Mekoniumaspirationssyndrom (MAS) ist für einen beachtlichen Teil der Morbidität und Mortalität des Neugeborenen verantwortlich. Nach der Aspiration von Mekonium, die sowohl intrauterin, perinatal oder postpartal mit den ersten Atemzügen stattfinden kann, entwickelt sich eine pathophysiologisch sehr komplexe Erkrankung. Trotz einer jahrzehntelangen verbesserten Therapie dieses „düsteren Themas“ [50] ist die Therapie des Mekoniumaspirationssyndroms noch immer eine Herausforderung.

Die vorliegende Arbeit befasst sich im Rahmen einer tierexperimentellen Studie mit neuen therapeutischen Ansätzen dieses Krankheitsbildes. Es wird der Einfluss neuer Interventionsmöglichkeiten auf den Gasaustausch und auf wichtige Parameter der Hämodynamik untersucht. Diese soll in der vorliegenden Arbeit im Vordergrund stehen.

2 Grundlagen

2.1 Was ist Mekonium?

Bevor die komplexe Pathophysiologie des MAS beschrieben werden kann, muss zuvor auf die Substanz „Mekonium“ eingegangen werden.

Erstmals benannt wurde die erste gastrointestinale Ausscheidung des Neugeborenen von Aristoteles (384 v. Chr. – 322 v. Chr.). Der Ausdruck „Mekonium“ leitet sich von dem griechischen Wort „meconium-arion“ (gr. μήκων) ab. Dies bedeutet soviel wie „von der Mohnblume“ oder „Opium-ähnlich“. Aristoteles glaubte, dass diese Substanz den Fötus in der mütterlichen Gebärmutter am Schlafen hält [6]. Im deutschen Sprachgebrauch wird Mekonium als „Kindspech“ bezeichnet [74].

Mekonium ist zusammengesetzt aus gastrointestinalen Sekreten, Mucus, Gallensäuren, Pankreassaft und Zellfragmenten, so dass eine zähe, schwarz-grünliche Masse entsteht. Zusätzlich besteht es aus intrauterin mit der Amnionflüssigkeit geschluckten Lanugohaaren und Vernix caseosa. Gelegentlich kann auch okkultes Blut beinhaltet sein [6]. Mekonium ist geruchlos [86].

Nach Jirasek et al. ist Mekonium bereits ab der 10. bis 14. Gestationswoche im fetalen Gastrointestinaltrakt nachzuweisen. Andere Autoren publizierten, dass Mekonium erst ab der 16. Gestationswoche im Gastrointestinaltrakt zu akkumulieren beginnt [45].

Die extrauterine Mekoniumpassage findet in 69% der Fälle innerhalb der ersten 12 Stunden postpartal statt. In 25% der Fälle erst nach 12-24 Stunden und in 5,8% findet die Passage sogar erst nach 24-48 Stunden statt. Nur bei 0,2% aller reifen Neonaten erfolgt die Mekoniumpassage nach über 48 Stunden. Die ausgeschiedene Mekoniummenge variiert zwischen 60 und 200g [6]. Die Voraussetzung für ein Mekoniumaspirationssyndrom (MAS) ist demnach eine vorzeitige, nicht mit dem Geburtstermin abgestimmte Ausscheidung des kindlichen Mekoniums.

2.2 Definition des MAS

Als Grundlage für diese Arbeit dienen die Aussagen von Cleary et al. [18] und Sedaghatian et al. [84]:

Klinische Definition:

Das Mekoniumaspirationssyndrom (MAS) ist definiert als eine Atemnotsymptomatik, die nach Abgang von mekoniumhaltigem Fruchtwasser auftritt (MSAF), einen kompatiblen röntgenologischen Befund aufweist und anders nicht erklärt werden kann.

2.3 Epidemiologie des MAS

Vor der Manifestation eines Mekoniumaspirationssyndroms (MAS) mit seiner komplexen Pathophysiologie muss Mekonium in das Fruchtwasser des Feten übergetreten sein. Im englischen Sprachraum wird dieser Zustand als „meconium-stained-amniotic-fluid“ (MSAF) bezeichnet. Nach Cleary und Wiswell wird mekoniumhaltiges Fruchtwasser bei ca. 1,5% aller Neugeborenen gefunden. Hier gibt es in verschiedenen Studien schwankende Angaben. Die Werte liegen zwischen 5,6% und 24,6% [18].

Von diesem Patientenkollektiv sind etwa 20-30% zum Zeitpunkt der Geburt kompromittiert und weisen einen APGAR-Score von ≤ 6. Nur Aufgrund der Tatsache, dass Mekonium im Fruchtwasser vorhanden ist, darf noch nicht zwangsläufig von einer Mekoniumaspiration ausgegangen werden. Es entwickeln ca. 5% der Kinder, bei denen Mekonium im Fruchtwasser nachweisbar ist, ein MAS. Von diesen wiederum sterben 4% [18]. Mindestens 30% aller Geburten mit MAS benötigen eine maschinelle Beatmung [110] und 11% aller Geburten mit MAS entwickeln einen Pneumothorax [107]. Kinder mit MAS erfahren einen langen Krankenhausaufenthalt und machen den größten Teil aller Kinder (35%) aus, die mit extrakorporalen lebensunterstützenden Maßnahmen (ECLS) behandelt werden müssen [85]. Von einer Mekoniumaspiration sind hauptsächlich reife hypotrophe und übertragene Neugeborene bedroht [100]. Eine Mekoniumpassage vor der 37. Gestationswoche ist eine Seltenheit. In 35% aller Schwangerschaften, die länger als 42 Wochen dauern, kommt demgegenüber eine zu frühe Mekoniumpassage vor [25]. Fast 62% aller Neonaten, die mit MSAF geboren wurden, entwickeln respiratorische Anpassungsprobleme [110]. Eogan et al. berichten in einer Übersichtsarbeit, dass weibliche Neugeborene häufiger mit MSAF geboren werden als männliche Neugeborene [26].

Neuere Studien zeigen allerdings auch, dass die Inzidenz des MSAF in unterschiedlichen ethnischen Gruppen stark variieren kann. Sedaghatian et al. beobachtete in einer Studie 31 verschiedene Nationalitäten und sieben unterschiedliche ethnische Gruppen. Die durchschnittliche Inzidenz eines MSAF betrug hier 19%. Die Inzidenz des MSAF differierte signifikant zwischen den einzelnen ethnischen Gruppen von 14% bis 30%. Dabei ergab sich zum Beispiel das höchste Risiko für Kinder von ost-afrikanischen Gebärenden. Die Prävalenz des Mekoniumaspirationssyndroms blieb mit 5% auch in dieser Studie gleich. Sedaghatian et al. nennen als Risikofaktoren eine große Anzahl Schwangerschaften, ein hohes

Gestationsalter (> 42 Wochen) und ein hohes Geburtsgewicht (> 4000 g) als Risikofaktoren für ein MAS des Neugeborenen [84]. Es zeigen sich auch geografische Unterschiede. In den USA wird das MAS bei 2-5‰, in 2 Londoner Kliniken bei 0,2‰ und in Nordrhein (Regierungsbezirke Köln und Düsseldorf) bei 1,4‰ Neugeborenen beobachtet [37]. Sogar in der Tiermedizin ist das Mekoniumaspirationssyndrom bei neugeborenen Delphinen beschrieben worden [83]. In einer anderen Studie wurde interessanterweise dem Zigarettenrauchen eine protektive Wirkung bezüglich des MAS zugeschrieben [100].

In der folgenden Tabelle sind die wichtigsten epidemiologischen Daten zusammengestellt:

Zusammenfassung: Epidemiologische Daten des MSAF und MAS		
Charakteristikum	Häufigkeit in %	Variationsbreite in anderen Studien
Geburten mit MSAF	12,5	6,8 – 22
Neonaten mit MSAF und anschließendem MAS	5,4	0,37 – 62
Sterbefälle durch MAS	4,2	0 – 46
Neonaten mit MAS und Notwendigkeit von mechanischer Beatmung	29,7	0 – 59
Neonaten mit MAS die einen Pneumothorax entwickeln	11,5	0 – 41
Neonaten mit MSAF und zur Geburt kompromittiert	20,1	21 – 53

Tabelle 1: Epidemiologische Daten zum MSAF und MAS [110]

2.4 Pathophysiologie und Hämodynamik des MAS

Der frühzeitige Abgang von Mekonium in utero - und damit die Voraussetzung für ein MAS - ist aufgrund geringer gastrointestinaler Peristaltik und einem hohen Tonus des M. sphincter ani an sich eher unwahrscheinlich [107]. Doch warum kommt es trotz dieser Schutzmechanismen in fast 13% aller Geburten zu einem frühzeitigen Abgang von Mekonium und damit zur Möglichkeit der Aspiration? Hier gilt es zwei Unterschiede festzuhalten. Auf der einen Seite gibt es Studien, in denen ein frühzeitiger Mekoniumabgang als „physiologisch“ vertreten wird. Dies bezieht sich vor allem auf Kinder, die nach der 42. Gestationswoche (übertragene Kinder) geborenen werden [64, 66]. Die Häufigkeit des Mekoniumabgangs ist direkt abhängig von der Reife der Neugeborenen und geht mit höheren Serumspiegeln des properistaltischen Hormons Motilin einher [37]. Auf der anderen Seite machte Williams schon 1903 die Aussage, dass der Abgang von Mekonium als Zeichen für eine drohende Asphyxie zu werten ist [79]. In vielen darauf folgenden Studien wurde gezeigt, dass schon die Anwesenheit von Mekonium im Fruchtwasser als Zeichen für eine fetale Hypoxie und Azidose zu werten ist [66, 79, 91]. Die pathophysiologische Vorstellung dahinter ist die, dass eine Hypoxie in utero die gesteigerte intestinale Peristaltik und eine Relaxation des M. sphincter ani auslöst. Erst dadurch wird die frühe Mekoniumpassage mit all ihren Konsequenzen ermöglicht [107]. Die folgende Graphik verdeutlicht den Zusammenhang zwischen dem MAS und dem Nabelschnur pH-Wert zum Zeitpunkt der Geburt und damit den Stellenwert der Hypoxie als Induktor des MAS.

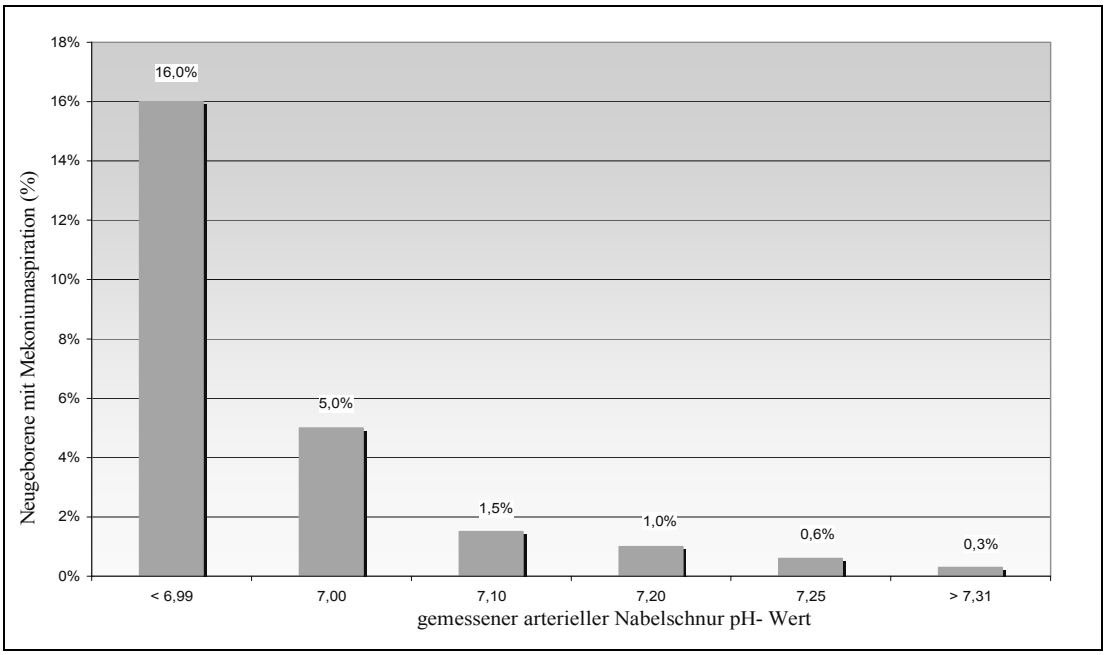


Abbildung 1: Zusammenhang zwischen MAS und Nabelschnur pH-Wert [79]

Außer der fetalen Hypoxie werden noch andere Faktoren als Auslöser angegeben. So kann eine Kompression des kindlichen Kopfes, der Plazentagefäße oder der Nabelschnur (z.B. bei Oligohydramnion und Nabelschnurvorfall) eine vagale Reaktion auslösen und damit die frühzeitige Mekoniumpassage begünstigen [113]. Aber nicht nur die kindliche Asphyxie oder eine Hypoxie wird als Auslöser eines frühzeitigen Mekoniumabgangs gesehen. Auch das Amnioninfektionssyndrom oder eine Chorionamnionitis wird mit einem MSAF in Zusammenhang gebracht [102].

Der Schweregrad eines MAS ist auch von der Konsistenz bzw. Viskosität des Mekoniums an sich abhängig. So wird ein MSAF nochmals in „dickflüssig“ (engl. thick), und „dünnflüssig“ (engl. thin) unterschieden. Ein „thick-MSAF“ geht eher mit respiratorischen Anpassungsproblemen, neonataler Asphyxie und MAS einher als ein „thin-MSAF“ [3, 107]. Bei 17% der Kinder mit MAS wurde bei Geburt ein mekoniumhaltiges Fruchtwasser mit dünner Konsistenz (thin-MSAF) [18] beobachtet.

Mekonium kann vor, während oder nach der Geburt aspiriert werden. In einem Tiermodell konnte beobachtet werden, dass bei künstlich induzierter chronischer Hypoxie ein Atemmuster entsteht, welches zu tiefer Aspiration von Amnionflüssigkeit führt [43]. Kommt es zu einer Aspiration, beginnt eine komplizierte pathogenetische Sequenz.

Direkt nach der Aspiration kann es zur Obstruktion proximaler und distaler Atemwege kommen. Interessanterweise befindet sich das Mekonium häufiger in den peripheren Abschnitten. Hier kann es zu einer kompletten oder inkompletten Verlegung kommen. Eine komplette Verlegung der Atemwege führt zu Atelektasen und einem Ventilations-Perfusions-Missverhältnis. Eine inkomplette Verlegung führt dagegen zu einem „Klappeneffekt“ bei dem die Atemluft in der Inspirationsphase in die Peripherie gelang. In der Expirationsphase kann aufgrund kleinerer Durchmesser der Atemwege diese Luft nicht mehr ausgeatmet werden. Wiswell et al. nannten dies den „Ball-Valve-Effect“. Diese Vorgänge führen zu den klassischen röntgenologischen Auffälligkeiten, bei denen neben verdichteten atelektatischen Arealen auch überblähte, emphysematöse Lungenanteile („air-trapping“) und extraalveoläre Luftansammlungen (Pneumothorax, interstitielles Emphysem, Pneumomediastinum, air-leaks) zu finden sind [107]. Der radiologische Lungenbefund muss aber nicht mit der Schwere des klinischen Bildes korrelieren [18]. Abbildung 2 zeigt die Röntgen-Thorax Aufnahme eines Neugeborenen mit MAS. Es ist eine deutliche Überblähung beider Lungenflügel mit dichten, grobfleckigen, teils nodulären Verschattungen zu erkennen [99].

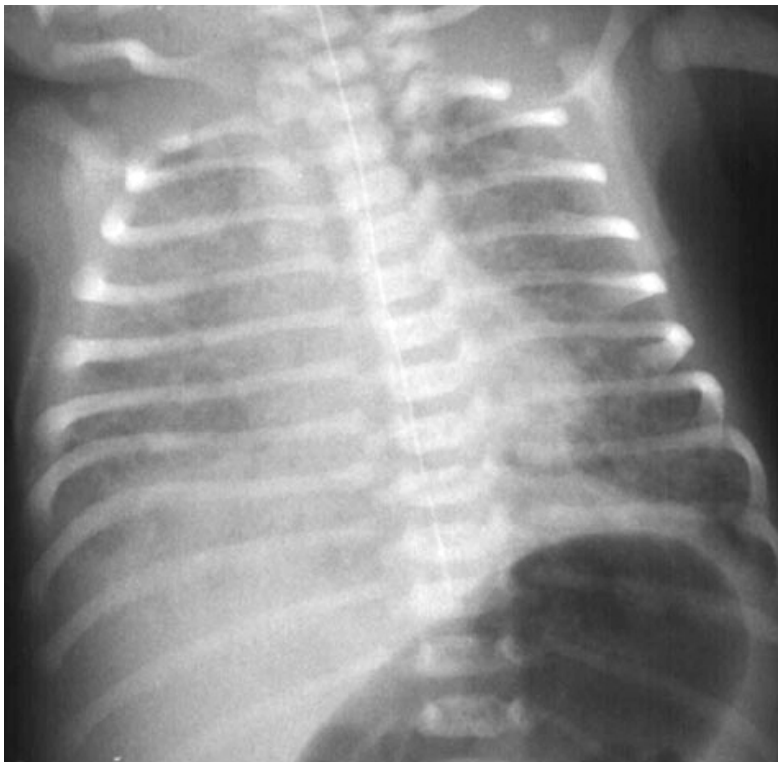


Abbildung 2: Röntgen-Thorax eines Neugeborenen mit MAS [99]

In Abbildung 3 erkennt man oberflächliche Ablagerungen von grünlichem Mekonium (siehe Kreismarkierung). Das Präparat wurde am Ende der Beobachtungsphase von einem Versuchstier dieser Arbeit entnommen und fotografiert.

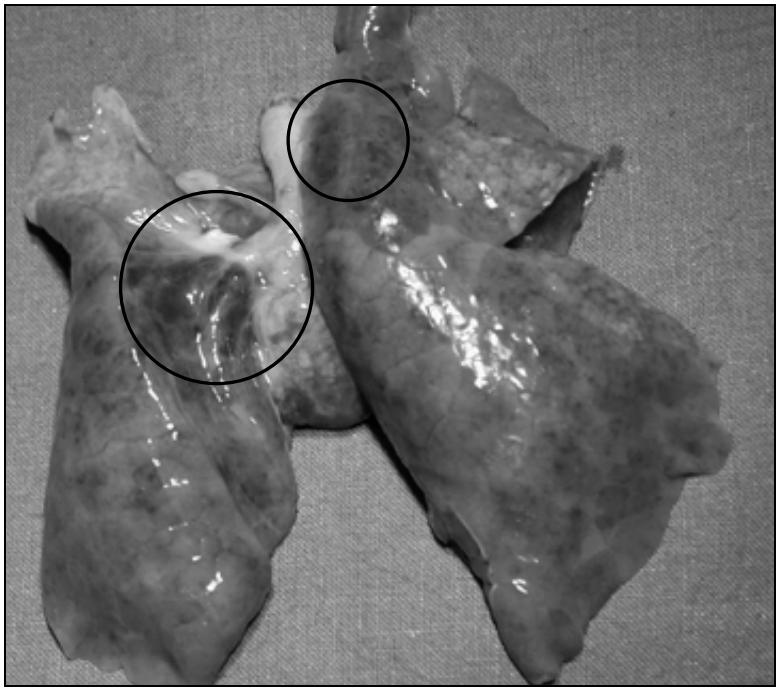


Abbildung 3: Lunge eines Ferkels mit Mekoniumauflagerungen. Quelle: Eigene Darstellung

In dem Folgenden histologischen Präparat, welches der Lunge eines unserer Versuchstiere entnommen wurde (Vergrößerung: x100) ist zu erkennen, dass Mekoniumbestandteile bis in die Alveolen gelangen und deren Wände mit einem dünnen Film auskleiden (siehe Pfeile).

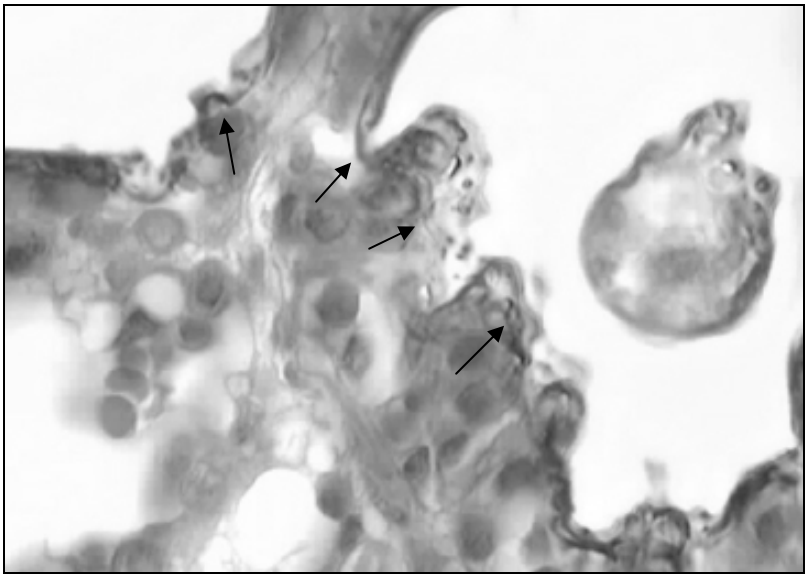


Abbildung 4: Auskleidung der Alveolarwand mit Mekonium. Quelle: Eigene Darstellung

Schon einige Stunden nach der Aspiration ist eine inflammatorische Antwort mit polymorphkernigen Leukozyten als Reaktion auf den exogenen Reiz „Mekonium“ zu erkennen [13, 22, 107]. Chemische Mediatoren werden ausgeschüttet und als Folge dessen kommt es zu einer Schädigung der Alveolarmembran und einer Erhöhung der kapillaren Gefäßpermeabilität in der Lunge. Ein interstitiell-intraalveoläres Ödem mit Proteinausschwitzungen (Syndrom der hyalinen Membranen) ist die Folge [38]. Speziell die Gallensalze des Mekoniums stehen im Verdacht zytotoxisch auf die Typ-2 Pneumozyten zu wirken und das Bild einer „chemischen Pneumonitis“ auszulösen [70]. Weitere pro-inflammatorisch wirkende Cytokine (z.B. TNF-α, IL-1-β und IL-8) werden als Reaktion auf die Fremdkörperaspiration gebildet [47]. Augrund dieser inflammatorischen Reaktionen wird in neueren Studien sogar die Cortisongabe als therapeutischer Ansatz versucht. Hier zeigte sich in einem MAS-Modell mit Schweinen, dass eine zweimalige Gabe von Dexamethason (0,5 mg/kg) einen positiven Einfluss auf die Blutgasparameter und die Lungenfunktion hat [51].

Das MAS hat aufgrund seiner Pathophysiologie einen großen Einfluss auf die hämodynamischen Leitparameter wie z.B. pulmonalarterieller Druck, pulmonales

Blutvolumen, Herzzeitvolumen oder kardialer Funktionsindex. Eine persistierende pulmonale Hypertonie des Neugeborenen (PPHN) ist sehr häufig mit dem MAS vergesellschaftet. So werden bis zu 66% aller Mekoniumaspirationssyndrome durch eine PPHN kompliziert [107]. Die PPHN beim MAS entsteht, indem schon kurz nach der Aspiration des Mekonium vasoaktive Substanzen ausgeschüttet werden, welche eine pulmonale Vasokonstriktion verursachen [107]. So wurden bei Kindern mit MAS erhöhte Werte vieler von den Prostaglandinen abstammenden Stoffe (Endothelin-1, Thromboxan A2 und Prostacyclin) gefunden. Diese erhöhen nachweislich den pulmonalen Gefäßwiderstand [12]. Acetylsalizylsäure wurde in diesem Zusammenhang als therapeutischer Ansatz versucht und zeigte eine vorübergehende positive Beeinflussung in präklinischen Studien [87]. Aber auch Mekonium selbst führt in einer ausreichend hohen Dosierung zu einer Vasokonstriktion [4]. Dies führt zur einer zunehmenden pulmonalen Hypertension des Neugeborenen. Die schwere Form der persistierenden pulmonalen Hypertension des Neugeborenen, mit strukturellen Veränderungen der Lungengefäße und damit einhergehender Hypoxie, ist wahrscheinlich das grundlegende Problem und ein Hauptverursacher der Todesfälle bei Neonaten mit MAS [110].

Es ist ebenfalls bekannt, dass Mekonium Ulzerationen und Nekrosen an der Nabelschnur und an der Plazenta verursacht. Darüber hinaus ist auch ein vasokonstriktorischer Effekt an Plazenta- und Nabelschnurgefäßen nachgewiesen worden [106].

Ein letzter wichtiger Punkt in der komplexen Pathophysiologie des MAS ist das Phänomen der Surfactantinaktivierung. Da es sich beim MAS hauptsächlich um reife oder übertragene Kinder handelt, geht es hier nicht um einen primären Mangel an Surfactant, sondern eher um eine Dysfunktion bzw. Inaktivierung des eigentlich ausreichend vorhandenen Surfactant. Der genaue Mechanismus der Surfactantinaktivierung durch Mekonium ist allerdings nicht genau geklärt [18].

Fest steht, dass Mekonium das Surfactant von der Oberfläche der Alveolarepithelien verdrängt und die Oberflächenspannung reduzierende Wirkung des Surfactant mindert [36, 69]. Ist die Konzentration von Mekonium in einem bestimmten Lungenareal groß genug, so besitzt es sogar einen direkten zytotoxischen Effekt auf die Typ-2 Pneumozyten und die Blutgefäße [39]. Folgerichtig macht es deshalb Sinn, exogenen Surfactant, z.B. in Form einer Lavage der geschädigten Lunge zuzuführen.

Die Pathophysiologie des MAS ruht somit auf den folgenden fünf Säulen:

1. Atemwegsobstruktion durch Mekonium
2. Vasokonstriktion durch vasoaktive Substanzen
3. Surfactantinaktivierung
4. Inflammation des Gewebes als Reaktion der Fremdkörperaspiration
5. Direkte Toxizität von Mekoniumbestandteilen

Zur Anschauung dieser Vorgänge dient folgende Abbildung:

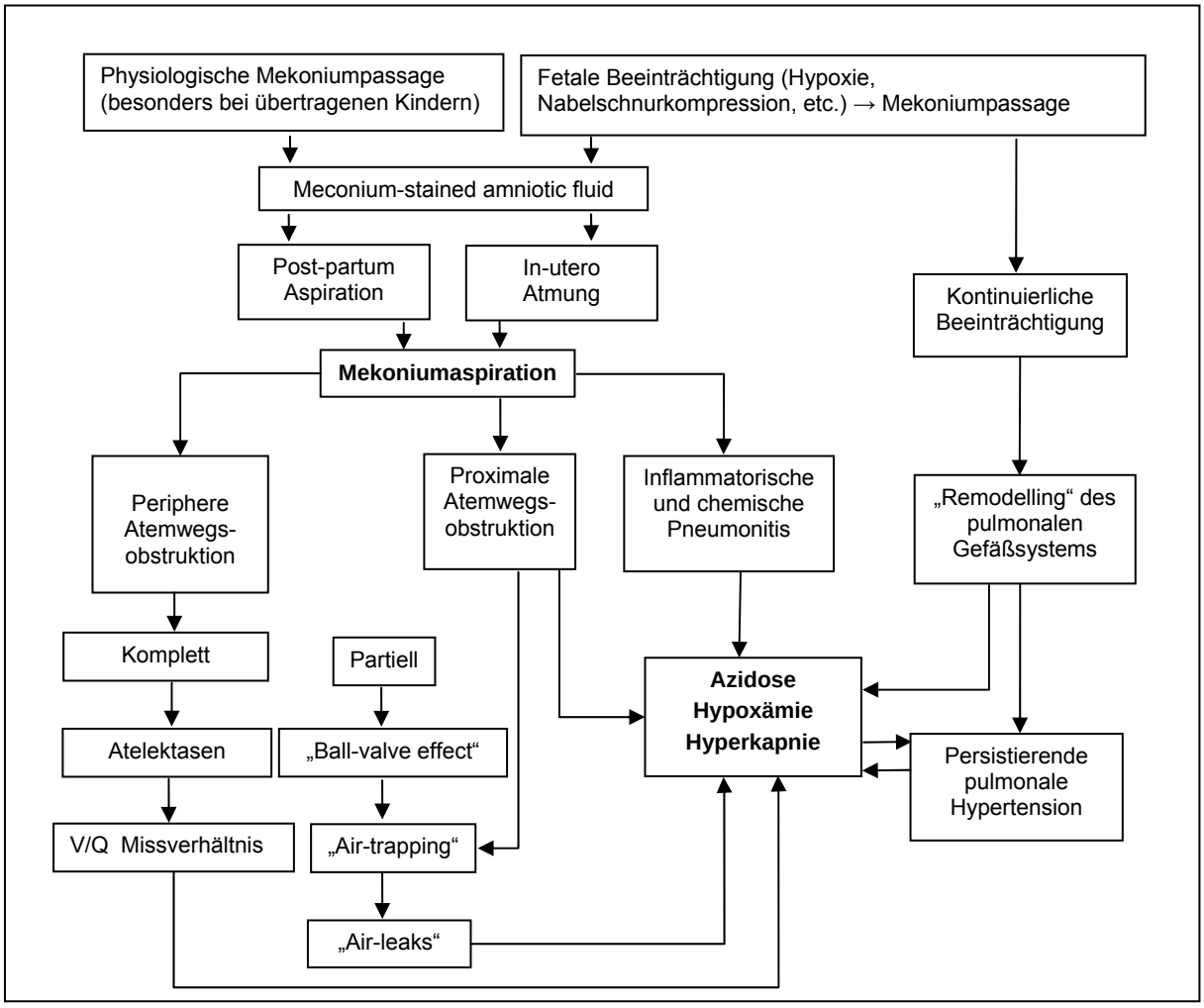


Abbildung 5: Pathophysiologie des MAS [107]

Es wird deutlich, dass die Pathophysiologie und die hämodynamischen Veränderungen des MAS äußerst komplex sind. Es besteht ein Circulus vitiosus aus Atemwegsobstruktion, Shuntbildung, Hypoxämie, Surfactantinaktivierung, Azidose und pulmonaler Hypertension der die Therapie des MAS zu einer echten Herausforderung macht.

2.5 Therapeutische Ansätze des MAS

Im Laufe der Zeit sind viele therapeutische Verfahren zur Behandlung des MAS entstanden. Viele davon sind in der klinischen Anwendung etabliert. Andere sind noch in der Erprobung und werden entweder in einigen Jahren oder auch gar nicht zur Anwendung kommen. Im Prinzip kann man die Therapieoptionen, die zurzeit mit dem MAS in Zusammenhang gebracht werden, in zwei Gruppen unterteilen. Auf der einen Seite befinden sich konventionelle, klinisch regelmäßig angewendeten Verfahren zum Management des MAS. Auf der anderen Seite gibt es viele neue Therapieoptionen, die sich entweder noch in der Entwicklung befinden oder deren Vor- und Nachteile sorgfältig gegeneinander abgewogen werden müssen, bevor sie zum Einsatz kommen. Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über aktuelle therapeutische Möglichkeit des MAS.

Übersicht: Therapiemöglichkeiten des MAS	
Konventionelle Therapieformen	Nicht-konventionelle Therapieformen
Sauerstoffgabe Frühzeitiges Absaugen Mechanische Beatmung (CPAP) Sedation Muskelrelaxation Physiotherapie	Amnioninfusion (als Prophylaxe) Hochfrequenzoszillationsbeatmung (HFOV) Surfactant-Substitution Partial Liquid Ventialtion NO-Therapie Extrakorporale-Membran-Oxygenierung (ECMO)

Tabelle 2: Übersicht möglicher Therapien des MAS [23, 106]

Aber auch die Prävention hat einen sehr hohen Stellenwert. So berichten einige Autoren, dass eine Amnioninfusion bei MSAF die APGAR-Werte erhöht und sogar vor einem MAS schützen kann [23, 27, 41]. Andere Studien zeigen aber auch, dass die Amnioninfusion auch einen negativen Einfluss haben kann [18]. Betrachtet man die Inzidenz des MAS von 1973 bis 1987 dann fällt auf, dass sie stetig abnimmt. Wiswell et al. glauben, dass diese Abnahme auf die damals eingeführte routinemäßige oropharyngeale Absaugung durch die Geburtshelfer zurückzuführen ist. Sie sind ebenso der Ansicht, dass alle Neonaten, deren Fruchtwasser mekoniumkontaminiert ist, noch vor der Entwicklung der Schulter und Einsetzen der Atmung abgesaugt werden sollten [110]. In vielen Studien konnte der Nachweis erbracht werden, dass frühzeitiges Absaugen zu höheren 1 Minuten und 5 Minuten APGAR-Werten, weniger

röntgenographischen Auffälligkeiten, einer verkürzten Beatmungsdauer und insgesamt zu einer Verbesserung der Situation führen [15, 48, 96, 111].

Dieses Vorgehen wird allgemein empfohlen [49]. Erfolgt kein frühzeitiges Absaugen, begünstigt dies nachweislich die Entwicklung einer persistierenden pulmonalen Hypertension (PPHN) [109]. Das Ziel aller therapeutischen oder präventiven Maßnahmen ist, einen ausreichenden Gasaustausch herzustellen, ohne die physiologischen Strukturen der Lunge zu schädigen. Folgende Therapieoptionen wurden in der vorliegenden Studie verwendet:

1. Surfactant-Lavage
2. Partial Liquid Ventilation (PLV)
3. Perfluorcarbon-Lavage (PFC-Lavage)
4. Hochfrequenzoszillationsbeatmung (HFOV)

Die grundlegende Idee dieser vier Therapien wird im Folgenden dargestellt.

2.5.1 Surfactant-Lavage als therapeutischer Ansatz

Die physiologische Funktion des Surfactant (vom engl. „surface active agent“) ist seit 1955 bekannt [46]. Natürlicher Surfactant besteht zu 80% aus Phospholipiden, zu 8% aus Neutrallipiden und zu 12% aus Proteinen. Drei eindeutig Surfactant-assoziierte Proteine sind bekannt (SP-A, SP-B und SP-C). Alle drei werden von Alveolarzellen Typ-2 produziert [46] so dass Surfactant schon vor der Geburt in der Lunge vorhanden ist. Die physiologische Bedeutung ist hauptsächlich die Reduktion der Oberflächenspannung der Alveolarwände und damit die Möglichkeit der Entfaltung der Lunge nach der Geburt. Bei Mangel an Surfactant (Frühgeburtlichkeit) oder bei Inaktivierung, z. B. durch Mekoniumbestandteile [69] kann man den Surfactant substituieren. Es wurde gezeigt, dass diese Vorgehensweise einen positiven Effekt auf den Gasaustausch haben kann [71, 107]. Die Surfactant-Lavage dient somit sowohl der Substitution von Surfactant als auch der Auswaschung von Mekonium beim MAS.

2.5.2 Liquid Ventilation und PFC-Lavage als therapeutischer Ansatz

Die Idee der flüssigkeitsgefüllten Lunge wurde schon im Jahre 1920 geboren. Damals versuchte man die Lungen von Giftgas-Inhalationsopfern des 1. Weltkrieges mit physiologischer Kochsalzlösung zu füllen - mit mäßigem Erfolg [104]. Eine physiologische Kochsalzlösung von 100 ml kann unter normobaren Bedingungen nur 2 ml Sauerstoff aufnehmen [2] und ist dadurch eher ungeeignet. Unter hyperbaren Bedingungen gelang es 1966 immerhin, Hunde, die mit physiologischer Ringerlösung beatmet wurden, am Leben zu halten [57].

Die Suche nach Flüssigkeiten, die bessere chemische Eigenschaften hatten und für die Flüssigkeitsbeatmung geeigneter erschienen ging weiter. Während des 2. Weltkrieges im Rahmen des „Manhattan Projects“ (= Entwicklung der Atombombe) wurden eher zufällig die Perfluorcarbone (chemisch: Perfluoroctylbromid= PFC) entwickelt [2]. Das bekannteste Mitglied dieser Chemikalienfamilie ist Teflon. Die Perfluorcarbone sind in der Lage, unter normalem Umgebungsdruck größere Mengen O_2 und CO_2 zu lösen und zu transportieren als NaCl. Der biologische Nutzen dieser Eigenschaften wurde 1966 eindrucksvoll durch das „Maus im Becherglas – Experiment“ von Clark et al. deutlich gemacht. Mäuse, die zum Beispiel eine Stunde in PFC eingetaucht wurden, atmeten spontan, wechselten problemlos wieder zur Luftatmung und überlebten mehrere Wochen [17].

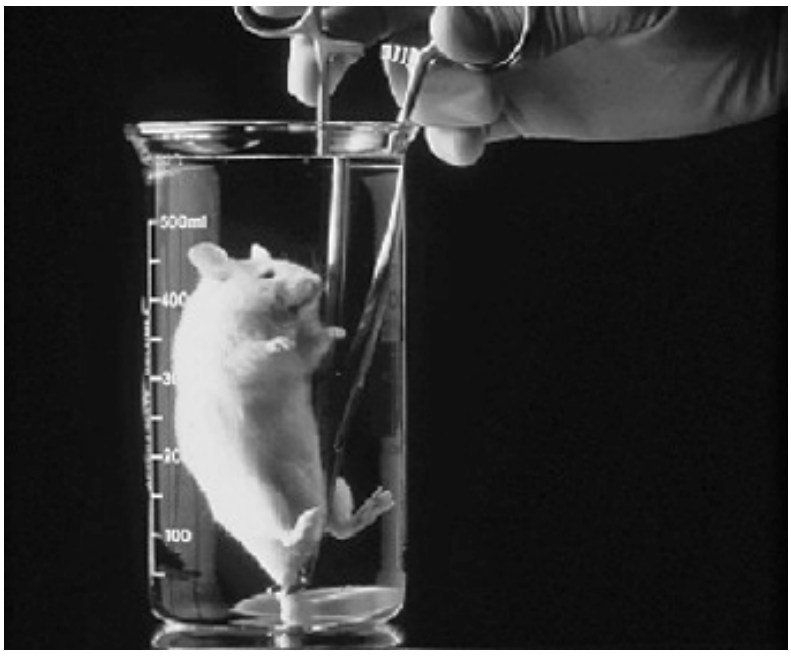


Abbildung 6: Maus „atmet“ untergetaucht in Perfluorcarbon [2]

Gerade die Tatsache, dass die Tiere nach der Beatmung weiterlebten, stellt einen wichtigen Schritt in der Entwicklung der Liquid Ventilation dar. 1970 wurden die Ergebnisse von Clark et al. an Hunden bestätigt [67, 68]. Aber nicht alle Perfluorcarbone haben identische chemische Eigenschaften. Zwischen 1970 und 1980 wurden mehr als 100 verschiedene Perfluorcarbone untersucht, bis die geeignete Substanz für die Liquid Ventilation oder die PFC- Lavage gefunden wurde [2].

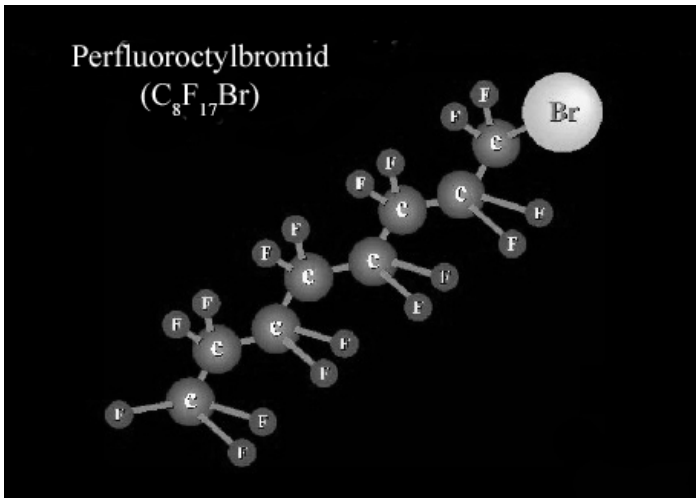


Abbildung 7: 3D-Strukturformel von Perfluoroctylbromid [2]

Die wichtigsten chemischen Eigenschaften des Perfluorcarbons, welches wir in unserer Studie verwendeten (Perfluoroctylbromid= PFC) sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Chemische Eigenschaften von Perfluoroctylbromid (PFC)			
Parameter	Einheit	PFC	Kochsalz
O_2-Löslichkeit	ml Gas/100 ml Lösung bei 37°C	53	2
CO_2-Löslichkeit	ml Gas/100 ml Lösung bei 37°C	210	70
Oberflächenspannung	dyn/cm bei 25°C	18	75
Dichte	g/ml bei 25°C	1,92	1
Dampfdruck	torr bei 37°C	11	47

Tabelle 3: Überblick der chemischen Eigenschaften von Perfluoroctylbromid (PFC) [2]

Perfluorcarbone sind klare, farb- und geruchlose, nicht wasserlösliche sowie chemisch und thermisch stabile, also inerte Flüssigkeiten mit einem hohen Maß an Löslichkeit für Gase. Bei intrapulmonaler Anwendung der PFC kann es zu einem Übertritt in den intravasalen Raum

kommen. Die Elimination von PFC aus der Lunge erfolgt durch Verdunstung und Abatmung. Lediglich ein geringer Prozentsatz wird über die Haut abgegeben.
Die prinzipiellen Überlegungen zur Flüssigkeitsbeatmung entwickelten Fuhrman et al. und prägten den Begriff der Partial Liquid Ventilation (PLV) [30]. Bei diesem Verfahren wird die Lunge mit einem maximal der funktionellen Residualkapazität entsprechendem Volumen mit PFC gefüllt und anschließend mit konventioneller maschineller Beatmung ventiliert. In der vorliegenden Studie wurde langsam über einen Sideport am Tubus die berechnete Menge (10 ml/kgKG) PFC appliziert. Potentielle Wirkmechanismen der PLV sind hauptsächlich aus tierexperimentellen Studien abgeleitet worden.

Im Zusammenhang mit den oben dargestellten pathophysiologischen Mechanismen des MAS wird der Wirkmechanismus der PFC-Lavage und der PLV deutlich. Füllt man die Lunge mit PFC, verringern sich die Lungenschäden, wird die Oberflächenspannung reduziert und der Gasaustausch verbessert [65]. So werden bereits atelektatische Lungenbereiche wieder rekrutiert. Besonders beim MAS könnte so die PLV großen Nutzen haben. In unserer Studie wird die PLV mit einer PFC-Lavage kombiniert. Abbildung 8 zeigt den Röntgen-Thorax eines unserer mit PLV beatmeten Versuchstiere.

Abbildung 8: Rö-Thorax eines Ferkels, beatmet mit PLV. Quelle: Eigene Darstellung

2.5.3 Hochfrequenzbeatmung (HFV) als therapeutischer Ansatz

Die Hochfrequenzbeatmung (HFV) stellt eine Beatmungsform mit supraphysiologischen Atemfrequenzen (> 120/min) und sehr kleinen Atemzugsvolumina dar. Sie zeichnet sich durch einen guten Gasaustausch bei geringen Beatmungsspitzendrücken und geringerer Lungenschädigung im Vergleich zur konventionellen Beatmung aus.

Man unterscheidet drei Formen:

1. HFV — High Frequency Ventilation - Hochfrequenzbeatmung (konventionelle Beatmung mit höheren Frequenzen , 2 - 2,5 Hz)
2. HFJ — High Frequency Jet Ventilation (Hochfrequenz-Jetbeatmung, 3-8 Hz)
3. HFOV — High Frequency Oscillatory Ventilation (Hochfrequenzbeatmung, 5-50 Hz)

In der vorliegenden tierexperimentellen Untersuchung arbeiteten wir mit der HFOV als Form der maschinellen Beatmung. Der erste Hochfrequenzoszillator wurde 1972 von Lunkenheimer beschrieben [60]. Es gibt drei charakteristische Eigenschaften der HFOV: Die Beatmungsfrequenz von 5 bis 50 Hz, die aktive Inspiration und aktive Expiration sowie ein Tidalvolumen von etwa der Größe des Totraumvolumens [89]. Potentielle Vorteile der HFOV in der Behandlung des MAS sind ein verbesserter Gasaustausch, weniger Barotrauma und weniger histopathologische Lungenveränderungen [24, 62, 107]. Außer für die Therapie des MAS ist die HFOV auch noch bei folgenden Erkrankungen eine mögliche Therapieoption:

Mögliche Indikationen für die HFOV
• Bronchopulmonale Dysplasie (BPD) • Atelektasen • Air-leak • Lungenhypoplasie • RDS/ARDS • Persistierende pulmonale Hypertension des Neugeborenen (PPHN)

Tabelle 4: Indikationen für eine HFOV [89]

3 Ziele der Studie

Mit dieser Studie sollten folgende Nullhypothesen geprüft werden:

1. Innerhalb der Therapiegruppen des verwendeten MAS-Modells gibt es keine signifikanten Unterschiede in Hämodynamik und Oxygenierung.

2. Zwischen den Therapiegruppen und der Kontrollgruppe gibt es keine signifikanten Unterschiede in Hämodynamik und Oxygenierung.

4 Material und Methoden

Die rechtliche Grundlage dieser tierexperimentellen Studie war mit der Genehmigung des Regierungspräsidium Darmstadt (Aktenzeichen: F133/03 vom 29.02.00) gegeben.

4.1 Versuchstiere

Die in einer zentralen Forschungseinrichtung des Klinikums der Johann Wolfgang Goethe-Universität (Frankfurt am Main) durchgeführten Experimente fanden an insgesamt 24 deutschen Hausschweinen - einer Kreuzung zwischen deutscher Landrasse und Pietrain - statt. Die Tiere entstammten einer Schweinezucht aus Flörsheim (Hessen, Deutschland).

4.2 Vorbereitung, Narkose, Katheter

Nach erfolgreicher Prämedikation mit Azaperon (Stresnil® 8 mg/kgKG i.m.), Atropin (0,02 mg/kgKG i.m.) und Ketamin (10 mg/kgKG i.m.) wurde ein sicherer intravenöser Zugang über eine Ohrvene gelegt (TERUMO Surflo i.v. Katheter 24 G x 19 mm). Dabei wurden die Tiere in Rückenlage auf einer thermovariablen Heizmatte gelagert und in dieser Position mit Handschlaufen fixiert. Diese Position wurde nur kurzeitig während der Durchführung der bronchoalveolären Lavage (BAL) verändert.

Anschließend wurde eine Tracheotomie durchgeführt und ein doppelläufiger Endotrachealtubus (3,5- 4,0 mm) der Firma Vygon (Aachen) 1 cm oberhalb der Carina platziert. Die Öffnung des Sideports befindet sich etwa 0,5 cm vor der Tubusspitze. Das zweite Applikationslumen des Tubus erleichtert die Surfactanttherapie, die PLV und die Induktion des MAS, da die Beatmung nicht unterbrochen werden muss.

Die nun folgende Narkose mit Fentanyl (25 µg/kgKG/h) und Midazolam (0,1 mg/kgKG/h) sowie Pancuronium (0,1 mg/kgKG/h) zur Muskelrelaxation wurde kontinuierlich mit Dauerinfusionspumpen der Firma Fresenius durchgeführt und nach den intensivmedizinischen Regeln der Neonatologie über den gesamten Zeitraum reguliert und angepasst. Außer den eben genannten Medikamenten zur Aufrechterhaltung der Narkose wurden keine weiteren blutdruckstabilisierenden oder vasoaktiven Substanzen dem Versuchstier zugeführt.

Außerdem wurde allen Tieren zur Volumensubstitution über Dauerinfusionspumpen (Firma Fresenius) 5%ige Glukoselösung (10ml/h) und Ringer-Infusionslösung der Firma Braun über den gesamten Zeitraum des Experimentes infundiert.

Um eine ausreichende Flüssigkeitsausscheidung des Tieres gewährleisten zu können, wurde mit Hilfe einer großlumigen Kanüle ein suprapubischer Blasenkatheter gelegt. Außerdem konnte dadurch der Wasserhaushalt besser kontrolliert werden.

Für die Messungen zur Hämodynamik und für die Überwachung der Herz-Kreislauf-Funktionen wurden jeweils die rechte oder die linke Vena und Arteria femoralis freipräpariert und katheterisiert.

Dabei wurde zuerst nach einem etwa drei Zentimeter langen Hautschnitt in der ausgewählten Inguinalregion die Haut von der Faszie gelöst und das Operationsgebiet eingestellt. In der Tiefe stellte sich unterhalb der Adduktorenmuskulatur das Gefäßnervenbündel - bestehend aus Arteria, Vena sowie dem Nervus femoralis dar und konnte so behutsam freipräpariert werden (Abbildung 9).

Abbildung 9: OP-Gebiet der Leiste während der Präparation. Quelle: Eigene Darstellung

Ein arterieller Thermo-Dye-Dilutions (TDD)-Katheter (Modell PULSIOCATH 4F, Pulsion Deutschland GmbH) kann durch Blutpulsationen sichtbar, sicher durch die Arteria femoralis in der Aorta abdominalis platziert werden (Abbildung 10).

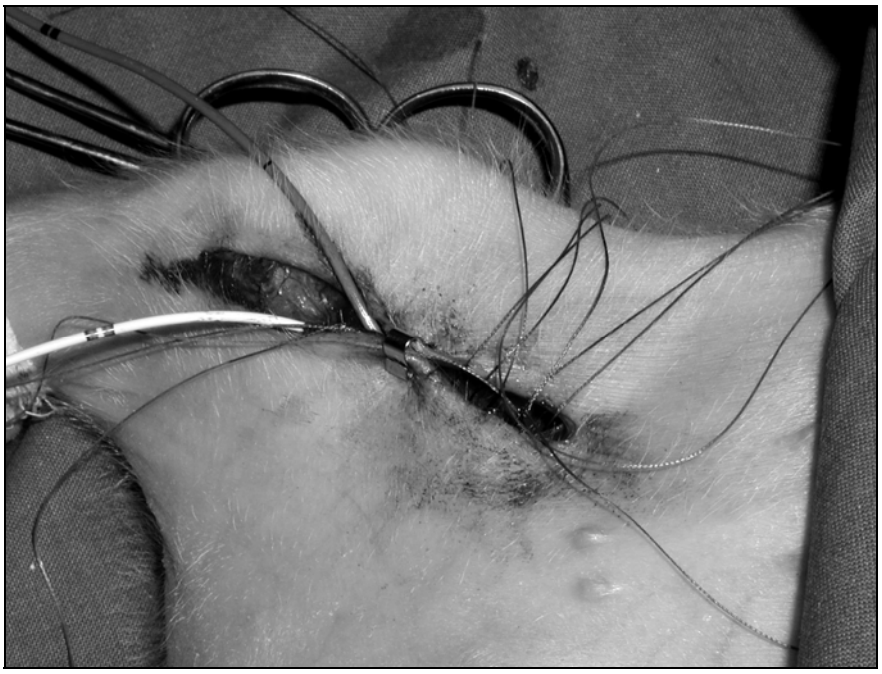


Abbildung 10: Arterieller und venöser TDD-Katheter (weiß). Quelle: Eigene Darstellung

Ein zentralvenöser Katheter (Model Careflow® 18ga x 15cm der Firma Becton Dickinson, Utha, USA) wurde in den rechten Vorhof geschoben und die korrekte Lage mittels Durchleuchtung kontrolliert (Abbildung 10).

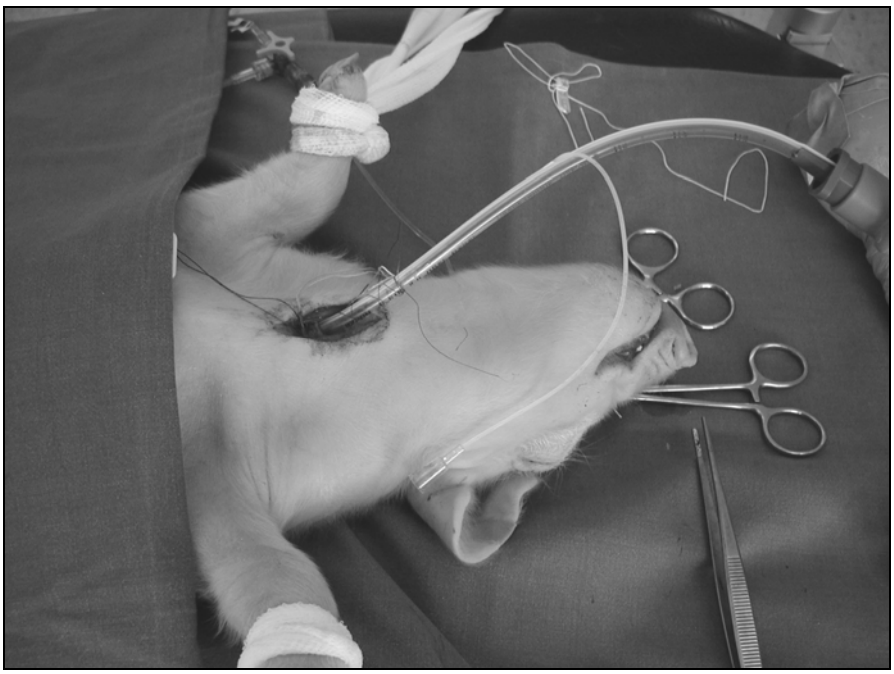


Abbildung 11: Fixierter Endotrachealtubus nach Tracheotomie. Quelle: Eigene Darstellung

Nach erfolgter Tracheotomie wurden alle Versuchstiere mit volumenkontrollierter, mechanischer Beatmung im IPPV-Modus (HF 300 Pädiatrie Respirator, Firma Stephan, Gackenbach, Deutschland) stabilisiert (Abbildung 11). Die Beatmungsfrequenz wurde variabel gehalten, bis der $PaCO_2$ zwischen 35 und 45 mmHg lag. Der PEEP betrug 3-4 cmH_20, der MAP 13 cmH_20 und der FiO_2 wurde mit 1,0 während der gesamten Periode konstant gehalten. Dabei wurde besonders auf eine normale Blutgasanalyse sowie auf im Normbereich liegende Körpertemperatur und Kreislaufparameter (RR, HF) geachtet. Nach Stabilisierung aller Parameter konnte mit der Induktion des Mekoniumaspirationssyndroms (MAS) gemäß Versuchsprotokoll (Tabelle 7) begonnen werden.

4.3 Induktion des MAS

Das Mekoniumaspirationssyndrom wurde ähnlich dem von Sun et al. 1993 beschriebenen Modell induziert [93]. Für die Induktion des MAS verwendeten wir menschliches Mekonium von gesunden Neugeborenen (Zentrum für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main, Deutschland). Dieses wurde gesammelt, bei -20°C eingefroren, lyophilisiert und mit einer sterilen 0,9%igen Kochsalzlösung auf eine Konzentration von 65mg/ml verdünnt. Diese Aufbereitung wurde auf 10ml Aliquots verteilt und bei -20°C aufbewahrt [93]. Mit diesem Verfahren ist die Mekoniumzubereitung zeitlich unabhängig für die Experimente verfügbar.

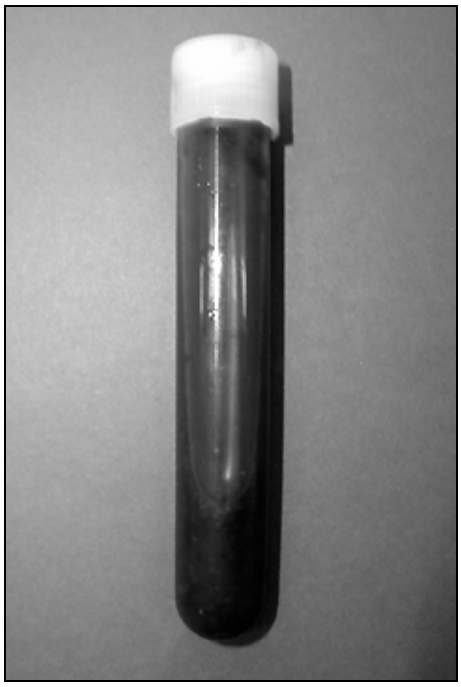


Abbildung 12: Mekoniumsuspension vor Induktion des MAS. Quelle: Eigene Darstellung

Um das Lungenversagen zu induzieren, wurden 5 ml/kgKG der fertigen Mekoniumsuspension über den zweiten Applikationsweg des Endotrachealtubus in die Lunge injiziert, ohne das Versuchstier vom Respirator zu diskonnektieren. Die Applikation des Mekoniums erfolgte nicht im Bolus, sondern langsam über einen Zeitraum von 2-3 Minuten in kleinen Portionen um eine sofortige Atemwegsobstruktion zu vermeiden. Durch dieses Vorgehen wurde zusehends eine Verschlechterung des alveolären Gasaustausches erzeugt. Die Mekoniumdosis (5ml/kg) war für alle Versuchstiere gleich.

4.4 Therapeutische Interventionen nach Induktion des MAS

Wenn die Richtlinien für ein Lungenversagen (arterieller Sauerstoffpartialdruck <100mmHg) erfüllt waren, konnte in die Therapiephase übergegangen werden. Die therapeutische Intervention richtet sich nach dem Ergebnis der Randomisierung in die jeweilige Gruppe:

1. Die **Surfactant-Lavage Gruppe** erhielt eine bronchoalveoläre Lavage (BAL) mit bovinem Surfactant (Survanta®, Abbott Laboratories Inc., Chicago, Ill., USA, Ch. Bez.: 53 829Z7). Die Surfactantlösung wurde kurz vor der Instillation mit 0,9%iger Kochsalzlösung auf eine Konzentration von 5mg/ml verdünnt. Für die Lavage wurde dann eine Dosis von 10 ml/kgKG appliziert. Nach jeweils 3-5 ml Instillation Surfactant wurden die Tiere in die umgekehrte Trendelenburgposition gebracht und mittels Beatmungsbeutel (Laerdal Resuscitator, Stavanger, Norway) und einem FiO_2 von 1,0 weiterbeatmet. Der maximale Spitzendruck während dieser Beatmung wurde auf 20 cmH_20 limitiert. Die nachfolgende Abbildung zeigt die verwendete Surfactantlösung kurz vor Beginn der Lavage.

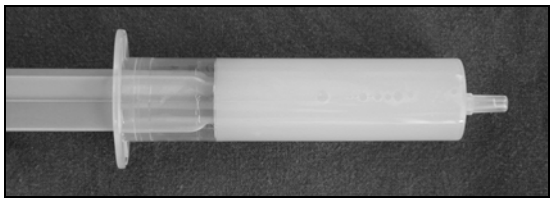


Abbildung 13: Fertige Surfactantlösung vor der Lavage. Quelle: Eigene Darstellung

Danach wurde mit einem 8-G Katheter über den Tubus abgesaugt. Dieses Procedere wurde so lange fortgesetzt, bis kein Material mehr gewonnen werden konnte. Die Recovery der Lavage wurde asserviert.

Nach der therapeutischen Intervention wurden die Versuchstiere aller Gruppen mit der Hochfrequenzoszillationsbeatmung (HFOV) weiterbeatmet. Hierzu wird der Respirator (HF 300 Pädiatrie Respirator, Firma Stephan, Gackenbach, Deutschland) mit dem HFOV-Modul (Stephan Generator SHF 3000) verbunden. Eine Befeuchtungseinheit der Atemluft ist integrierter Bestandteil des Systems.

Dabei wurden folgende Beatmungsparameter eingestellt:

- Frequenz: 15 Hz
- MAP: 6,5 cm H_20
- FiO_2 1,0
- O_2-Flow 16 l/min
- I:E – Verhältnis 1:1
- Amplitude 100% bei Beginn, dann reduziert bis 75% je nach $PaCO_2$

2. Die **PFC-Lavage Gruppe** erhielt eine BAL mit 10 ml/kgKG präoxygeniertem Perfluorcarbon. Bei dem für unsere Experimente benutztem Perfluorcarbon handelt es sich um Perfluoroctylbromid Nr. 61125 der Firma Sigma-Aldrich, Seelze (Deutschland). Das Vorgehen bei der Lavage unterschied sich nicht von der Surfactant-Lavage Gruppe.

3. Die **PFC-Lavage + PLV Gruppe** erhielt ebenso eine Lavage mit Perfluorcarbon nach dem oben beschriebenen Prozedere sowie die Beatmung mit HFOV. Zusätzlich zur HFOV erhielten alle Tiere der PFC + PLV Gruppe über den Sideport des Tubus einmalig 30 ml/kgKG präoxygeniertes Perfluorcarbon und dann 4 ml/kg/KG/h im Rahmen der anschließend durchgeführten PLV.

4. Die **Kontrollgruppe** erhielt nach Induktion des MAS außer der Hochfrequenzbeatmung mit den oben beschriebenen Parametern keine zusätzlichen Maßnahmen. Es wurde weder abgesaugt noch lavagiert. Der weitere Verlauf wurde protokolliert.

Die folgende Tabelle stellt die randomisierte Zuteilung der Versuchstiere in die Gruppen dar:

Zuteilung der Versuchstiere in die verschiedenen Gruppen	
6 Ferkel	Lavage mit exogenem Surfactant (Surfactant-Lavage Gruppe)
6 Ferkel	Lavage mit Perfluorcarbonen (PFC-Lavage Gruppe)
6 Ferkel	Lavage mit Perfluorcarbon + PLV (PFC-Lavage + PLV Gruppe)
6 Ferkel	Kontrollgruppe

Tabelle 5: Zuteilung der Versuchstiere in die Gruppen

Am Ende des Beobachtungszeitraumes wurde das Tier in tiefer Narkose mit Embrutamid/Tetracain (T61, Hoechst, Frankfurt am Main, Deutschland) getötet.

Ablauf der Beatmung und der Therapie in den verschiedenen Gruppen				
	Kontrolle	Surfactant-Lavage (mit 10 ml/kgKG)	PFC-Lavage (mit 10 ml/kgKG)	PFC-Lavage + PLV
IPPV-Beatmung	Ja	Ja	Ja	Ja
Induktion des MAS	Ja	Ja	Ja	Ja
PFC-Lavage	Nein	Nein	Ja	Ja
PLV	Nein	Nein	Nein	Ja
Surfactant-Lavage	Nein	Ja	Nein	Nein
HFOV	Ja	Ja	Ja	Ja

Tabelle 6: Übersicht zum Verlauf der Beatmungsmodi und zur Therapie

4.5 Der Studienablauf und Messprotokoll

Der Versuchsablauf wird zur besseren Übersicht in zwei Phasen aufgeteilt:

In der Induktionsphase wurden die Ferkel prämediziert, narkotisiert und intubiert, um dann das MAS herbeiführen zu können. In dieser Phase wurden die Tiere mittels intermittierender Überdruckbeatmung (IPPV) kontrolliert beatmet. Nach sicherer Induktion eines Lungenversagens (Definition: PaO_2-Wert <100 mmHg) folgte die Therapiephase in der je nach Gruppenzugehörigkeit des Versuchstieres therapeutisch interveniert wird. Es gibt 4 verschiedene Gruppen (siehe Abbildung 14).

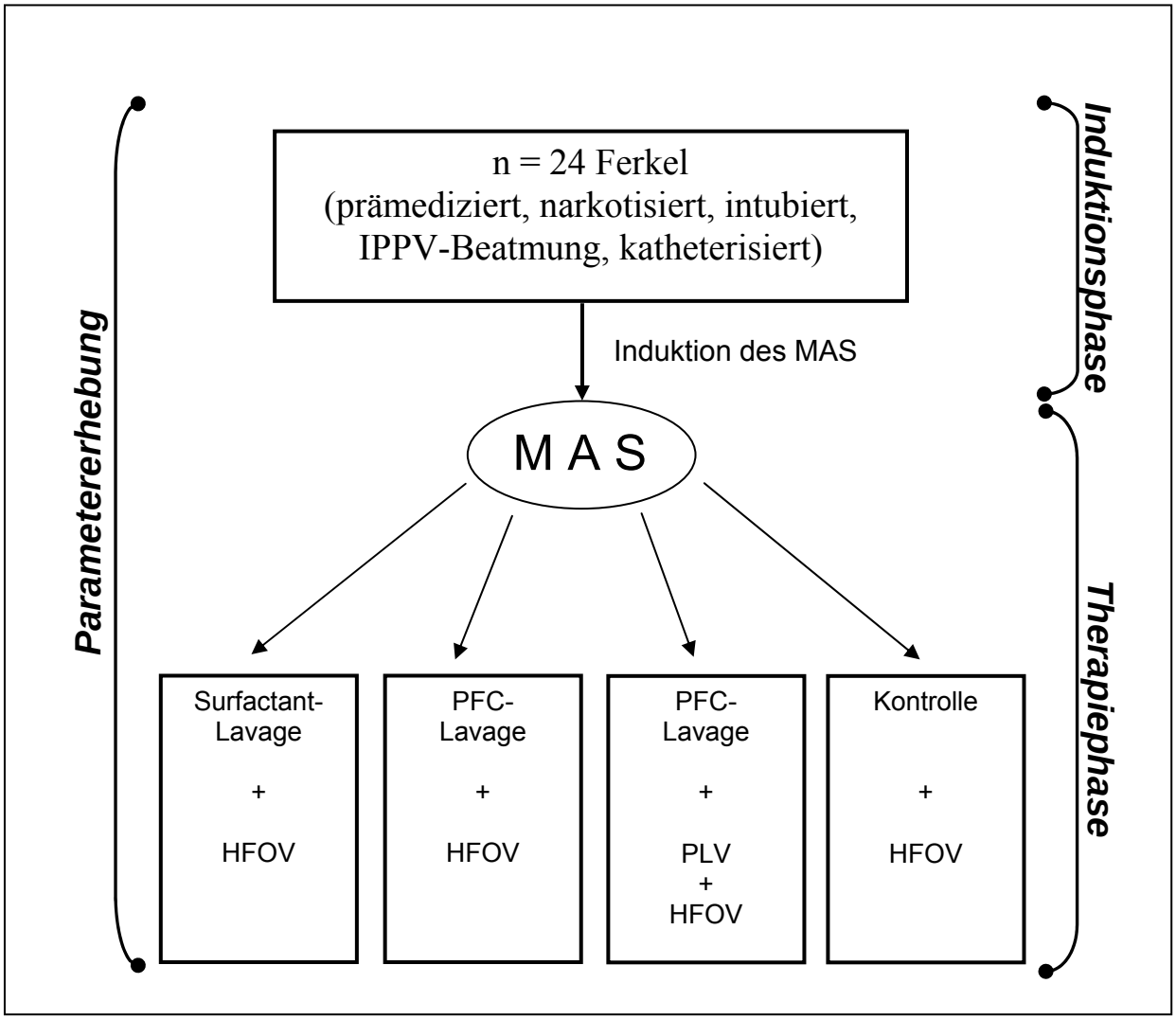


Abbildung 14: Flowchart des Versuchsablaufs. Quelle: Eigene Darstellung

4.6 Protokollierte Parameter und Messmethoden

Zu unterschiedlichen Zeitpunkten (siehe Messprotokoll; Tabelle 7) wurden verschiedene Parameter gemessen und im Versuchsprotokoll festgehalten. Einige Parameter wurden erst nach Abschluss der Studie aus den dokumentierten Werten berechnet.

4.6.1 Gemessene Parameter

Folgende Messwerte wurden während des Versuchsablaufs erhoben:

1. HF (Herzfrequenz)
2. EKG (Elektrokardiogramm)
3. MABP (mittlerer arterieller Blutdruck)
4. Körpertemperatur
5. Recovery der bronchoalveolären Lavage (BAL)
6. Arterielle Blutgase (pH, PaO_2, $PaCO_2$, BE)
7. Sauerstoffsättigung (Pulsoxymetrie)
8. CFI (Kardialer Funktionsindex)
9. HZVi (Herzzeitvolumen)
10. GEDVi (globales enddiastolisches Volumen)
11. ITBVi (intrathorakales Blutvolumen)
12. PBVi (pulmonales Blutvolumen)
13. EVLWi (extravasales Lungenwasser)
14. EVLW/PBV (pulmonalvaskuläre Permeabilität)

Im Folgenden werden die in der Studie verwendeten Messmethoden dargestellt. Tabelle 7 zeigt das in der Studie verwendete Messprotokoll.

Messprotokoll der Studie														
Procedere	Medikation	Intervention	MABP [mmHg]	HF [1/min]	CFI [1/min]	EVLWi [ml/kg]	PBVi [ml/m^2]	GEDVi [ml/m^2]	ITBVi [ml/m^2]	PaO_2 [mmHg]	$PaCO_2$ [mmHg]	pH-Wert	BE	Sonstiges
Prämedikation														
Ketamin														
Blutgasanalyse - 20														
Blutgasanalyse vor Instillation von Mekonium														
COLD vor Instillation von Mekonium														
Mekoniuminstillation														
Blutgasanalyse vor Intervention														
COLD vor Intervention														
Beginn der Therapie														
Blutgasanalyse 10 Minuten nach Intervention														
Blutgasanalyse + 30														
Blutgasanalyse + 60														
Blutgasanalyse + 90														
COLD + 90														
Blutgasanalyse + 120														
Blutgasanalyse + 150														
Blutgasanalyse + 180														
COLD + 240														
Blutgasanalyse 240 Minuten nach Intervention														

MABP= mittlerer arterieller Blutdruck; HF= Herzfrequenz; CFI= kardialer Funktionsindex; EVLWi= extravasales Lungenwasser; PBVi= pulmonales Blutvolumen; GEDVi= globales enddiastolisches Volumen; ITBVi= intrathorakales Blutvolumen; PaO_2= arterieller Sauerstoffpartialdruck; $PaCO_2$= arterieller Kohlendioxidpartialdruck; BE= Base excess
Die kursivgestellten Blutgasanalyse- und COLD-Felder gehen in die Berechnungen der Signifikanzen im Ergebnisteil ein.

Tabelle 7: Messprotokoll der Studie

4.6.2 Messmethoden

4.6.2.1 Herzfrequenz, Blutdruck, Sauerstoffsättigung (SaO_2)

Für das kontinuierliche Monitoring von Herzfrequenz, Blutdruck und Sauerstoffsättigung wurde ein EKG-Monitor (Typ „Servomed“) der Firma Hellige, Freiburg, Deutschland verwendet. Der Blutdruck wurde über den arteriellen Katheter in der Aorta abdominalis gemessen.

4.6.2.2 Körpertemperatur

Die Körpertemperatur konnte ebenfalls mit dem arteriellen Katheter gemessen und protokolliert werden.

4.6.2.3 Arterielle Blutgase

Zu den im Messprotokoll angegebenen Zeitpunkten wurde über den arteriellen Katheter eine Blutprobe entnommen und unmittelbar nach der Entnahme analysiert (ABL 500, Radiometer, Kopenhagen, Dänemark). Die Parameter pH-Wert, $PaCO_2$, PaO_2 und BE wurden erhoben und ebenfalls protokolliert.

4.6.2.4 Transpulmonales Indikatorverfahren zur Messung der Hämodynamikparameter

Die Hämodynamikparameter CFI, HZVi, GEDVi, ITBVi, EVLWi und PBVi wurden mit dem Verfahren der transpulmonalen Doppelindikatordilution erhoben. Dabei verwendeten wir das System der Firma Pulsion (Pulsion COLD Z-021®). Das COLD-Z021® ist ein invasiver physiologischer Monitor zur Überwachung von hämodynamischen Parametern. Dieses Verfahren wurde in mehreren Studien für die Erhebung von Hämodynamikparametern als valide und nützlich eingestuft [33-35] - auch für die Neonatologie [82, 95].

Abbildung 15: Ansicht der COLD Geräteeinheit. Quelle: Eigene Darstellung

4.6.2.4.1 Grundlagen der transpulmonalen Indikatorverfahren

Die funktionelle Aufgabe des Herz-Kreislaufsystems ist die ausreichende Versorgung aller Organsysteme mit den notwendigen Substraten, insbesondere Sauerstoff. Die Messung der Druckverhältnisse in den verschiedenen Kreislaufregionen ist jedoch bezüglich der Substratversorgung weniger aussagekräftig als die der Blutflüsse. So kann bekanntlich ein kritisch reduzierter Blutfluss bei entsprechend erhöhtem Gefäßwiderstand trotzdem „normale“ Blutdruckwerte ergeben [88].

Vor über 100 Jahren berichtete Stewart [32] das erste Mal von einer neuen Methode zur Bestimmung des Herzzeitvolumens. Dazu injizierte er einen Indikator direkt in ein venöses Blutgefäß. Schon damals konnte er mit dem Prinzip der Konzentrationsänderung eines venös injizierten Indikators Berechnungen zur Hämodynamik anstellen. Auf diesem Grundgedanken baut das gesamte Prinzip des trans-kardiopulmonalen Monitorings von kardiozirkulatorischen Parametern auf. Nachfolgend soll dieses Prinzip näher beschrieben werden.

4.6.2.4.2 Messung des Herzzeitvolumens mit der transpulmonalen Thermodilution

Seit der Einführung des ersten pulmonalarteriellen Einschwemmkatheters durch Swan und Ganz et al. im Jahr 1970 [94] hat sich ein auf die Erfahrungen von Stewart aufbauendes Indikatorverdünnungsverfahren - die so genannte Thermodilution (Thermodilution= Temperaturverlauf) zur Messung des Herzzeitvolumens (HZVi) durchgesetzt. Hierbei wird ein künstlicher Indikator (z.B. kalte NaCl-Lösung) zentralvenös im Bolus appliziert und die resultierende Temperaturänderung des Blutes in der Arteria pulmonalis mit Hilfe einer in der Spitze des PA-Katheters befindlichen Temperatursonde gemessen. Die Messwerte können in Form einer Kurve dargestellt werden. Nach dem Stewart-Hamilton Verfahren ergibt sich das HZVi aus der applizierten Kältemenge m_0 und der Fläche unter der Thermodilutionskurve, die durch Extrapolation der Primärkurve von Rezirkulationsanteilen getrennt wird [88]:

$$HZV = \frac{m_0 \cdot k_{Inj}}{\int_0^{\infty} -\Delta T(t)dt}$$

Die applizierte Kältemenge ergibt sich dabei aus der Differenz von Blut- und Injektattemperatur (T_{Blut} - T_{Inj}) und der Differenz von Indikatorvolumen (V_{inj}) und Kathetertotraum (V_{tot}):

$$m_0 = (T_{Blut} - T_{Inj}) \cdot (V_{Inj} - V_{Tot})$$

Die Injektatkonstante k_{Inj} berücksichtigt die Unterschiede der Dichte und der spezifischen Wärmekapazität des jeweiligen Injektats und des Blutes.

4.6.2.4.3 Messung des intravasalen Volumens mit der transpulmonalen Doppelindikatordilution

Eine Alternative zur pulmonalarteriellen Registrierung der Thermodilutionskurve ist die arterielle Registrierung. Dieses Verfahren wurde in unserer Studie angewendet.

Nach zentralvenöser Injektion eines Indikators (10°C kalte Indocyangrün-Lösung) kann dieser nach Durchströmung des rechten Herzens, der Lungenstrombahn und des linken Herzens im arteriellen System als Konzentrations-/Zeit-Kurve registriert werden. Dieses Prinzip wird als transkardiopulmonale Thermodilutionstechnik bezeichnet. Der Indikator durchläuft also das gesamte intrathorakale Blutvolumen (ITBVi) und vermischt sich immer mit dem größten verfügbaren Volumen. Auf die Herzkammern bezogen bedeutet das, der Indikator vermischt sich mit dem gesamten enddiastolischen Volumen.

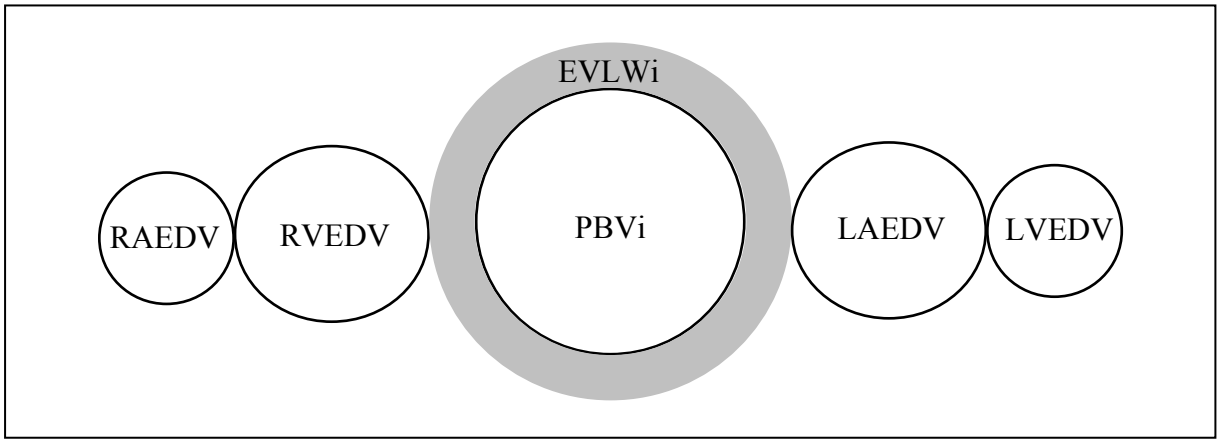


Abbildung 16: Schematische Darstellung der Mischkompartimente [76]

Der Vorteil dieses Systems besteht darin, dass kein pulmonalarterieller Katheter gelegt werden muss. Es fallen dementsprechend die potentiellen Komplikationen (Pneumothorax, Arrhythmien, tiefe Venenthrombose, Infektion, Sepsis, Luftembolie, Herzklappenschädigung, Pulmonalarterienruptur) des PA-Katheters weg [7, 10]. Vielmehr wurde in der Seldingertechnik eine arterielle Schleuse platziert (Arteria femoralis) über die dann die Thermistorsonde des COLD-Systems eingeführt wurde. Nach Boyle beeinflusst dieser Katheter nicht die Perfusion der Leiste [11].

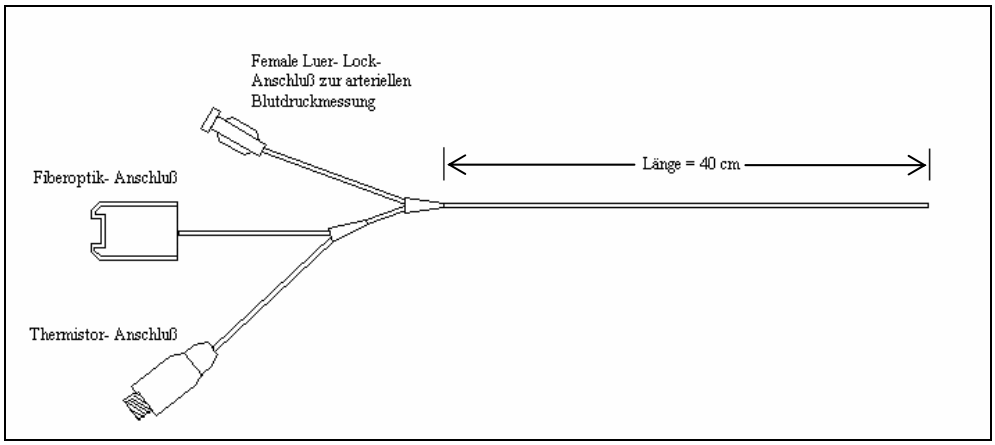


Abbildung 17: Ansicht des arteriellen Thermo-Dye-Dilutions (TDD)-Katheters [76]

Unter Verwendung des kombinierten Fiberoptik/Thermistor-Katheters können bei der transpulmonalen Indikatorverdünnung wertvolle zusätzliche Informationen über die hämodynamische Situation des Versuchstieres gewonnen werden.

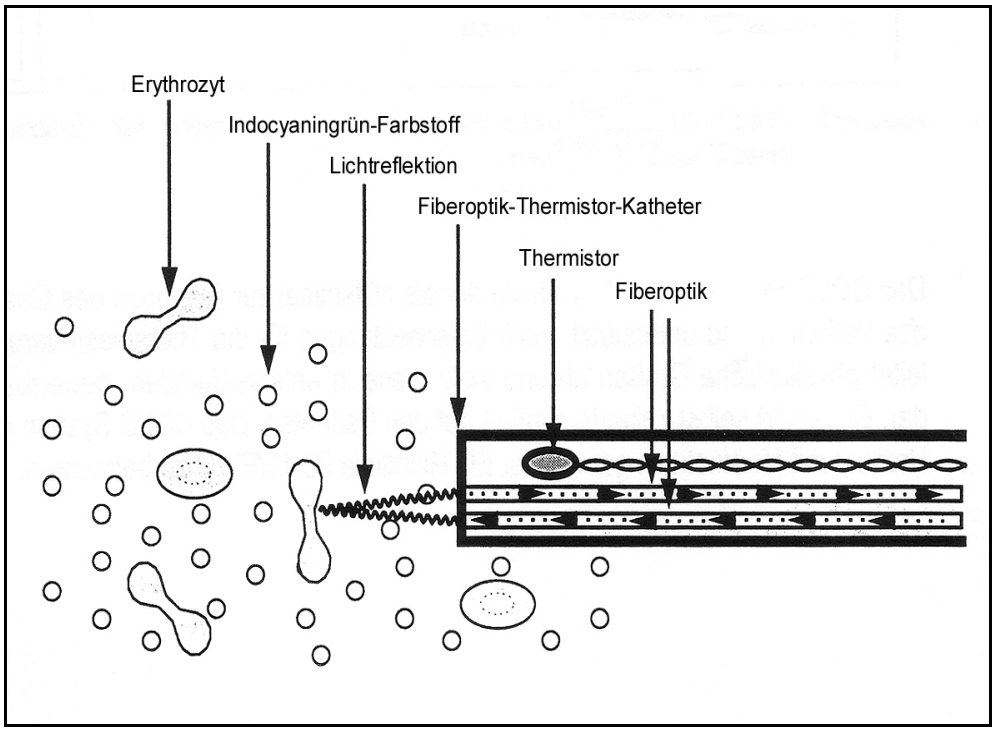


Abbildung 18: Prinzip der Kombi-Messung Oxymetrie, Densitrometrie, Temperatur [76]

Wir injizierten dazu nach vorheriger Verdünnung mit Aqua ad injectabilia zentralvenös als Indikator den nicht toxischen Farbstoff Indocyangrün (ICG-Pulsion®). Dieser Indikator ist ein seit Jahrzehnten bekannter untoxischer Farbstoff, welcher sich sofort nach Injektion an Plasmaproteine mit einem Molekulargewicht > 70.000 Dalton bindet.

Da Plasmaproteine auch beim schwerwiegendsten Kapillarleck in der Lunge bei einer Passage durch das kardiopulmonale System zu mehr als 99,9% intravasal bleiben, kann mit ICG der intravasale Raum markiert werden [77]. Im Gegensatz zur Kälte ist ICG somit ein rein intravasaler Indikator.

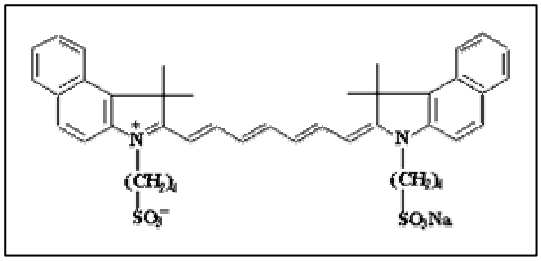
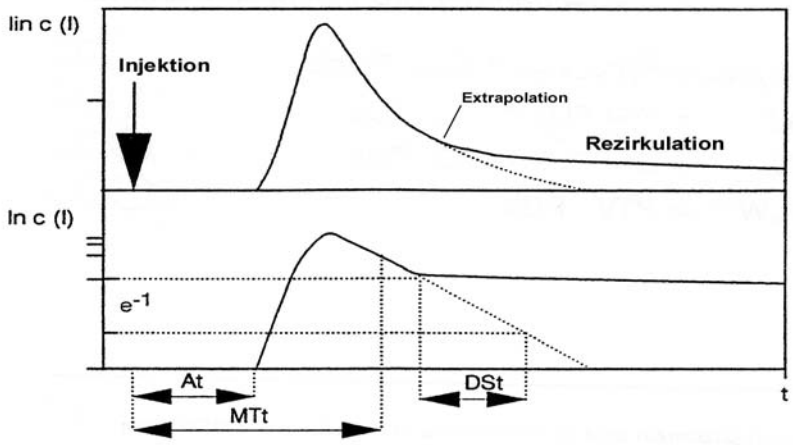


Abbildung 19: Strukturformel des Farbstoffes (Indocyangrün) [76]

Nach Einschalten des Systems und korrekter Platzierung der Katheter wird im Bildschirm des COLD-Systems der Status „bereit“ angezeigt. Durch das Starten der Messung beginnt eine Analyse der Basislinie der Bluttemperatur des Versuchstieres. Erst wenn diese ausreichend lange konstant bleibt, wechselt der Status von „unstabil“ nach „stabil“ und die Injektion des Indikators kann ausgeführt werden. Bei richtiger Messung bzw. korrekter Injektion erscheint im Display die Statusmeldung „Injektion“. Durch die Injektion des Farbstoffes (ICG) erhält man eine typische Farbstoffverdünnungskurve und die einzelnen Ergebnisse der Messungen welche von Drucker des COLD-Systems ausgedruckt werden:



At = die Erscheinungszeit des Indikators nach Injektion

MTt = die mittlere Durchgangszeit, das heißt der Mittelwert der Zeit, in der alle Indikatorteile vom Ort der Injektion zum Ort der Detektion gelangen.

DSt = die exponentielle Abfallzeit kommt dem Volumen der größten Mischkammer (der Lunge) gleich, aus der der Indikator verspätet und nur langsam den Ort der Messung erreicht.

Abbildung 20: Darstellung der Dilutionskurven und deren Analyse nach Transitzeiten [77]

Wie oben erwähnt entspricht der Blutfluss dem Herzzeitvolumen und ist mittels transpulmonaler Thermodilution zu messen. Durch Multiplikation des Herzzeitvolumens mit bestimmten charakteristischen Zeiten aus der mit dem COLD-System bestimmten Indikatorverdünnungskurve lassen sich jetzt spezifische Volumina errechnen. Hierzu berechnet das COLD-System aus der Indikatorverdünnungskurve die mittlere Durchgangszeit (MTt, von engl. Mean transit time) und die exponentielle Abfall- oder auch Auswaschzeit (DSt, von engl. Downslope time) [77].

Abbildung 20 stellt die Entstehung von MTt und DSt anschaulicher dar. Aus der fiberoptisch simultan zur Thermodilution aufgezeichneten aortalen Farbstoffdilutionskurve lässt sich die intrathorakale, intravasale MTt berechnen. Dazu wird durch Extrapolation der ersten Farbstoffdilutionskurve die Rezirkulation des Farbstoffs eliminiert.

Das MTt-Volumen: Das Produkt aus HZVi und MTt ergibt das von dem betreffenden Indikator durchlaufene Volumen zwischen dem Ort der Injektion und dem Ort der Messung.

Das DSt-Volumen: Das Produkt aus HZVi und DST ergibt das größte Einzelvolumen auf der Messstrecke, welches von dem Indikator durchlaufen wurde.

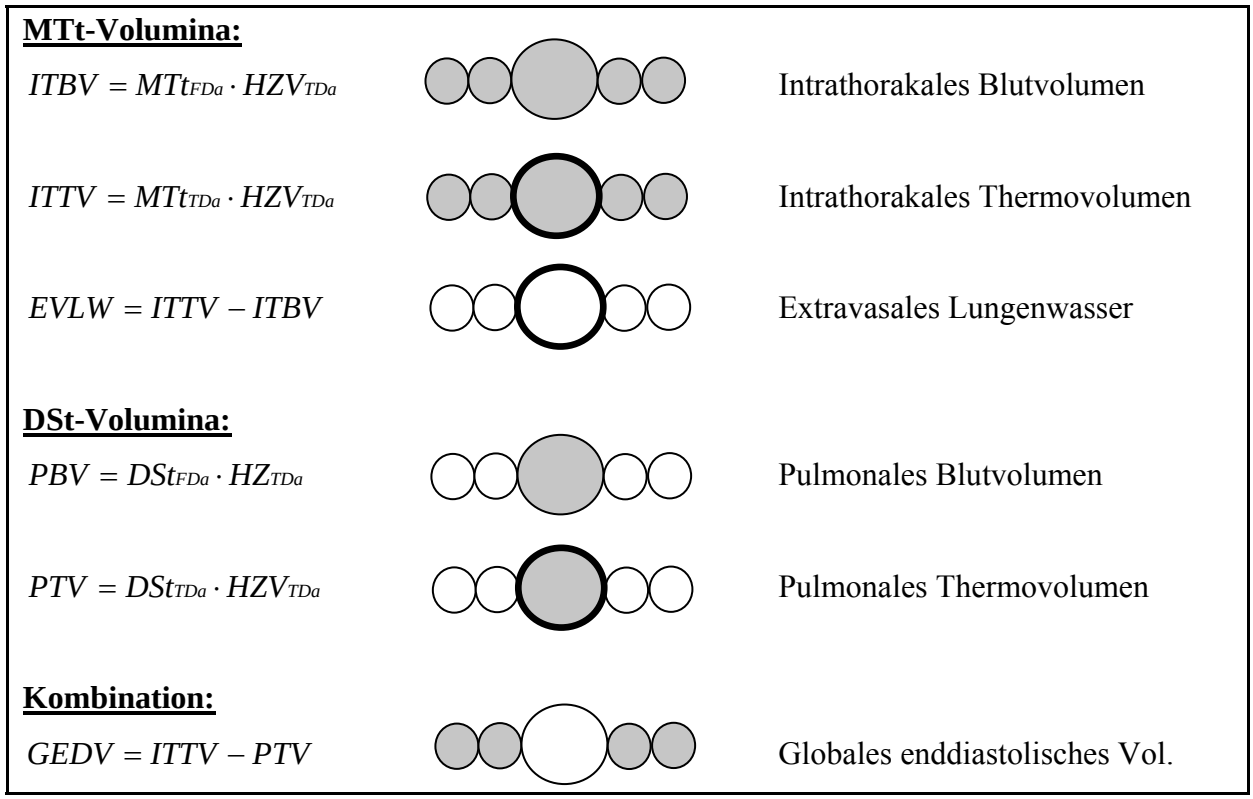


Abbildung 21: Entstehung der MTt-Volumina und DSt-Volumina [77]

Das arteriell gemessene Thermodilutions-Herzzeitvolumen (HZVi) dient im Pulsion COLD-System als Ausgangsparameter für die Berechnung der diversen Blutvolumina und des extravasalen Lungenwassers (EVLWi).

Das folgende Übersichtsbild soll die Grundkonfiguration des Pulsion COLD Z-021® Systems in unserer Studie veranschaulichen.

(1) Pulsion COLD Z-021

(2) In-Line Temperatursensor

(3) Zentralvenöser Katheter

(4) Bettbox

(5) Optischer Koppler

(6) Femoralarterieller Fiberoptik-Thermistor Katheter

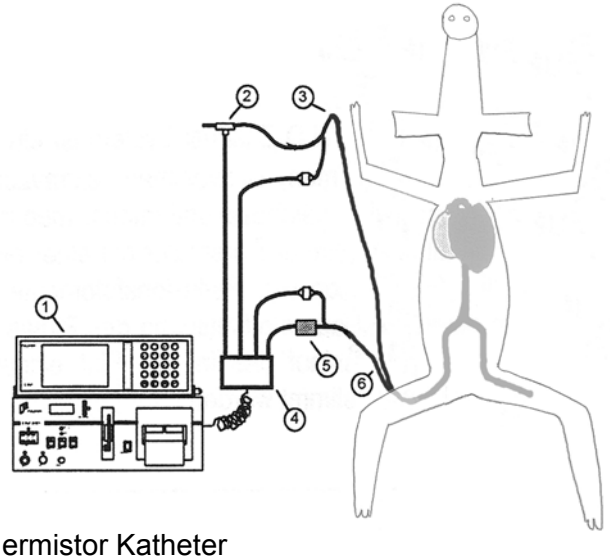


Abbildung 22: Übersicht der Pulsion COLD Z-021® Femoralis Grundkonfiguration [77]

Mit dieser Anordnung konnten dann untenstehende Parameter bestimmen werden die im Folgenden näher erklärt werden:

Parameter	Abkürzung	Einheit
Herzzeitvolumen	HZVi	l/min/m^2
Kardialer Funktionsindex	CFI	1/min
Globales enddiastolisches Volumen	GEDVi	ml/m^2
Intrathorakales Blutvolumen	ITBVi	ml/m^2
Pulmonales Blutvolumen	PBVi	ml/m^2
Extravasales Lungenwasser	EVLWi	ml/kg

Tabelle 8: Parameter des Pulsion COLD-Z021 Sytems [77]

4.6.2.4.3.1 Globales enddiastolisches Volumen (GEDVi)

Das globale enddiastolische Volumen (GEDVi) ist die Summe aus allen enddiastolischen Volumina der Vorhöfe und der Ventrikel. Es wird vom COLD-System nach folgender Formel berechnet:

$$GEDV = HZV \cdot \left(MTt_{TDa} - DSt_{TDa}\right)$$

mit MTt_{TDa} = mittlere Durchgangszeit der Kältewelle vom Ort der Injektion bis zum Ort der Messung

und DSt_{TDa} = exponentielle Abfallzeit der arteriellen Thermodilutionskurve

Diese Formel lässt sich auch vereinfacht folgendermaßen darstellen:

$$GEDV = ITTV - PTV$$

Zum weiteren Verständnis dient Abbildung 23:

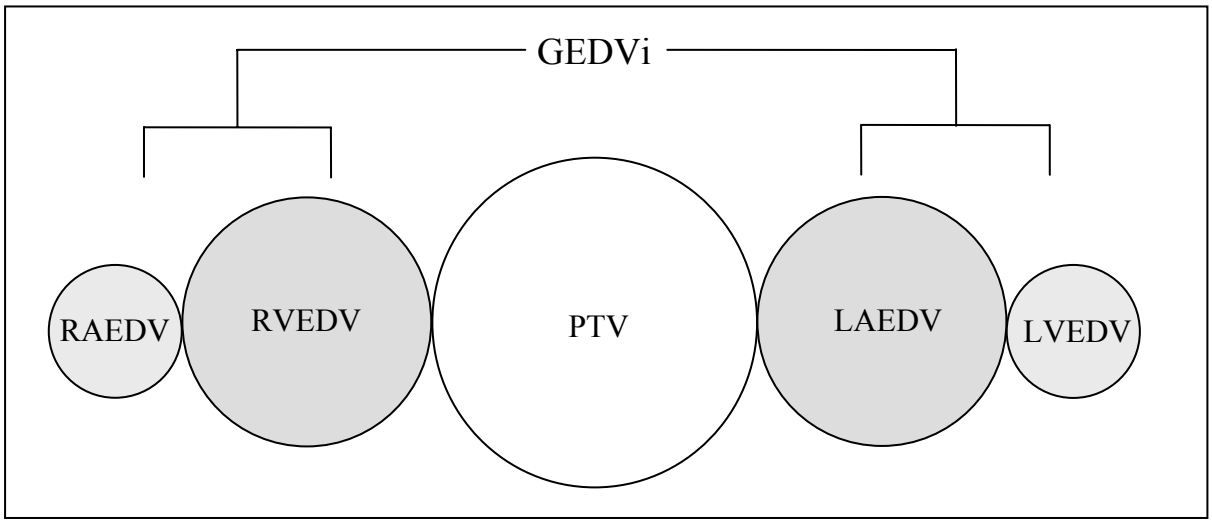


Abbildung 23: Prinzip der Bestimmung von GEDVi [76]

Das GEDVi entspricht damit dem Vorlastvolumen des Gesamtherzens. Es gibt ohne Einschränkung die globale Vorlast des Herzens wieder, ist also nicht von äußeren Faktoren (z.B. Compliance des Gefäßsystems, intrathorakaler Druck) abhängig und ist demnach ein besserer Indikator der kardialen Vorlast als der zentrale Venendruck (ZVD) oder der pulmonalkapilläre Verschlussdruck (PCWP) [77].

4.6.2.4.3.2 Kardialer Funktionsindex (CFI)

Der kardiale Funktionsindex (CFI, engl. Cardiac function index) errechnet sich aus dem Verhältnis von Herzzeitvolumen zu global enddiastolischem Volumen nach folgender Formel:

$$CFI\,[1/\min] = \frac{HZVi\,[l/\min/m^2]}{GEDVi\,[ml/m^2]}$$

Der CFI entspricht der Steigung im Funktionsdiagramm (siehe Abbildung 24). Er stellt damit einen vorlastunabhängigen Herzleistungsindex dar [72, 105]. Eine positiv inotrope Stimulation versteilert die Gerade (HZVi/GEDVi), eine reduzierte Kontraktilität drückt sich in einer flacheren Steigung der Kurve aus. Der Kardiale Funktionsindex kann somit einen Hinweis auf die kontraktile Funktion des Herzens geben [76].

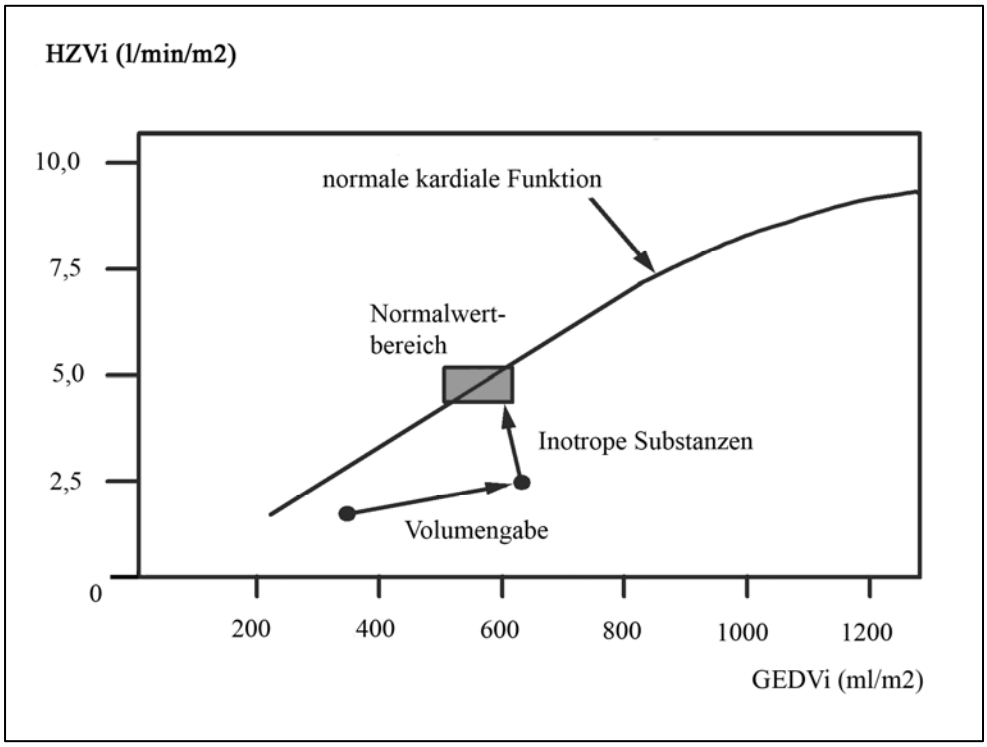


Abbildung 24: Funktionsdiagramm zwischen HZVi und GEDVi [76]

4.6.2.4.3.3 Intrathorakales Blutvolumen (ITBVi)

Im Pulsion COLD-System wird das intrathorakale Blutvolumen folgendermaßen berechnet:

$$ITBV = HZVa \cdot MTt_{FDa}$$

mit MTt_{FDa} = Mit Hilfe der Fiberoptik gemessene mittlere Durchgangszeit des Farbstoffs Indocyangrün (ICG-Pulsion) vom Ort der zentralvenösen Injektion bis zum Ort der arteriellen Messung (Arteria femoralis).

Ein reduziertes ITBVi findet sich bei raumfordernden Prozessen im Thorax. Vor allem bei inadäquatem PEEP, Spannungspneumothorax, massivem Lungenödem oder „air-trapping“ bei Auto-Peep. Betrachtet man die Pathophysiologie des MAS gibt es hier einen Zusammenhang.

In vielen experimentellen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass das ITBVi ein wesentlich besserer Indikator der kardialen Vorlast ist als der ZVD oder der PCWP. Auch im direkten Vergleich mit dem simultan erfassten rechtsventrikulären enddiastolischen Volumen erweist sich das ITBVi als der sensitivere Parameter. Lichtwarck-Aschoff et al. konnten zeigen, dass bei beatmeten Intensivpatienten das ITBVi den Status des zirkulierenden Blutvolumens anzeigt, wogegen die klinisch bisher als Standard gebrauchten „kardialen Füllungsdrücke“, der ZVD und der PCWP, keinen Zusammenhang zur Kreislauffüllung aufweisen [77].

Wie aus der obigen Formel ersichtlich, wird das ITBVi unter Zuhilfenahme des HZVi ermittelt. Das ITBVi ist aber trotzdem als vollkommen unabhängig vom HZVi anzusehen [63]. „Leicht veranschaulichen lässt sich das am fehlenden Zusammenhang zwischen Wegstrecke und Geschwindigkeit: Beides sind vollkommen unabhängige Parameter, obwohl sich die Geschwindigkeit aus einer zurückgelegten Wegstrecke berechnet. Genauso verhält es sich mit dem ITBVi und dem HZVi“ [76].

4.6.2.4.3.4 Pulmonales Blutvolumen (PBVi)

Das pulmonale Blutvolumen errechnet sich aus:

$$PBVi = HZVa \cdot DSt_{FDa}$$

mit DSt_{FDa} = mittels Fiberoptik gemessene logarithmische Auswaschzeit (Downslopezeit) der arteriellen Farbstoffkurve.

4.6.2.4.3.5 Extravasales Lungenwasser (EVLWi)

Das extravasale Lungenwasser (EVLWi) entspricht dem extravasalen Thermovolumen in der Lunge und errechnet sich nach der MTt-Methode wie folgt:

$$EVLWi = ITTV - ITBV$$

mit ITTV = mittels Thermodilution gemessenes intrathorakales Kälteverteilungsvolumen vom Ort der Injektion bis zum Ort der Messung (analog zum ITBVi gilt: $ITTV = HZVi \cdot MTt_{TDa}$).

Die unten stehende Abbildung 25 zeigt die gute Übereinstimmung zwischen dem post-mortem bestimmtem Wassergehalt der Lunge (EVLWpm) und der in vivo EVLWmtt-Messung mit dem Pulsion COLD-System [77].

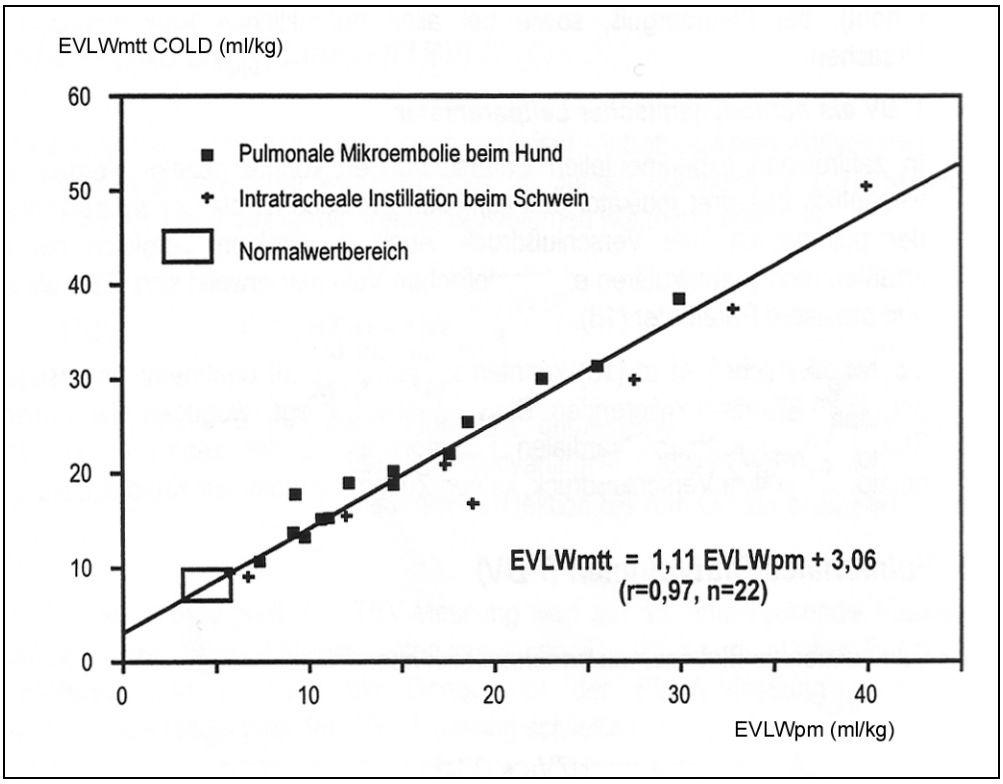


Abbildung 25: Vergleich zwischen EVLWmtt (COLD) und EVLWpm (post mortem) [77]

Die Genauigkeit der EVLWi-Messung belegt auch die Präzision der HZVi- und der ITBVi-Messung, da das EVLWi aus diesen Parametern berechnet wird. Das EVLWi ist ein sensibler Parameter zur frühen Erkennung von Lungenödemen [112]. Es kann bei Zunahme des Flüssigkeitstransports in das Lungeninterstitium, entweder infolge eines erhöhten intravasalen Filtrationsdruckes (Linksherzinsuffizienz, Volumenüberladung) oder infolge einer erhöhten pulmonalvaskulären Permeabilität für Plasmaproteine (Pneumonie, Sepsis, Intoxikation, Verbrennung) ansteigen [77].

4.6.2.4.4 Pulmonalvaskuläre Permeabilität

Ein genaues Maß für die pulmonalvaskuläre Permeabilität ergibt sich aus dem Verhältnis von extravaskulärem Lungenwasser [ml] zu pulmonalem Blutvolumen [ml].

$$Permeabilität = \frac{EVLW\,[ml]}{PBV\,[ml]}$$

Ist der Wert nahe 1 kann von einer normalen pulmonalvaskulären Permeabilität ausgegangen werden. Er kann aber auch bis auf Werte von 5 steigen und einen schweren Permeabilitätsschaden anzeigen [77].

4.7 Statistik

Für die statistische Analyse verwendeten wir das Softwarepaket BIAS (Dr. Hanns Ackermann, Zinfo, Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt am Main, Deutschland).
Für die ermittelten Werte wurde das arithmetische Mittel und die Standardabweichung der Mittelwerte (± SD) berechnet.

Für den Vergleich der 3 Therapiegruppen und der Kontrollgruppe untereinander wurde der ANOVA-Test mit Messwiederholung durchgeführt.

Der Zweistichproben-t-test wurde durchgeführt, um die Messwerte zweier Gruppen während eines Messzeitpunktes zu vergleichen. Für signifikante Veränderungen, die innerhalb einer Gruppe an verschiedenen Zeitpunkten auftraten, wurde der Wilcoxon-matched-pairs-Test durchgeführt. Signifikanz der Veränderungen wurde bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von < 5% angenommen ($p < 0,05$).

5 Ergebnisse

Die 24 Versuchstiere dieser Studie wurden nach der Induktion des MAS in vier verschiedene Gruppen randomisiert. Das durchschnittliche Gesamtgewicht aller Tiere betrug 2647 Gramm (± 370 g). Die Ferkel waren zum Zeitpunkt der Versuche ausnahmslos nicht älter als 1 Woche und es lag kein klinischer Hinweis auf eine Infektion oder eine andere Erkrankung vor. Die Zeit von Beginn der Sedierung bis zum Ende der Beobachtung lag im Mittel bei sieben Stunden. Drei Tiere aus der Kontrollgruppe überlebten den kompletten Beobachtungszeitraum nicht. Eines der Tiere aus der Kontrollgruppe starb 20 Minuten nach der Randomisierung, die beiden anderen 60 bzw. 90 Minuten danach aufgrund eines kardiopulmonalem Organversagens. In den drei Therapiegruppen (PFC-Lavage; PFC-Lavage + PLV; Surfactant-Lavage und Kontrollgruppe) verstarben innerhalb des gesamten Beobachtungszeitraums keines der Tiere.

Gruppenbezeichnung	Anzahl der Tiere	Durchschnittsgewicht
PFC-Lavage Gruppe	6	2625 g (± 299,5 g)
PFC-Lavage + PLV Gruppe	6	2680 g (± 239,1 g)
Surfactant-Lavage Gruppe	6	2433 g (± 348,3 g)
Kontrollgruppe	6	2850 g (± 525,3 g)

Tabelle 9: Übersicht von Anzahl und Gewicht der Tiere

5.1 Recovery der bronchoalveolären Lavage (BAL)

Die Recovery der bronchoalveolären Lavage (BAL) war in der PFC-Lavage Gruppe und in der PFC-Lavage + PLV Gruppe signifikant größer im Vergleich zur Surfacant-Lavage Gruppe. 46,5% (± 8,7%) der applizierten Lavagemenge wurden in der PFC-Gruppe wiedergewonnen, 46% (± 11,7%) in der PFC-Lavage + PLV Gruppe und 31,5% (± 3,3%) in der Surfactant-Lavage Gruppe (p< 0,05). Die Kontrollgruppe erhielt wie dargestellt keine Lavage.

Recovery der bronchoalveolären Lavage (BAL)		
Gruppenbezeichnung	Lavagemenge [ml]	Recovery der BAL
PFC-Lavage Gruppe	27,2 (± 3,2)	46,5% (± 8,7%) *
PFC-Lavage + PLV Gruppe	27,7 (± 3,2)	46,0% (± 11,7%) *
Surfactant-Lavage Gruppe	24,6 (± 4,6)	31,5% (± 3,3%)
Kontrollgruppe	keine BAL	keine BAL

Dargestellte Daten sind Mittelwerte (± SD). PFC= Perfluorcarbon; PLV= Partial Liquid Ventilation.
** p< 0,05 gruppenübergreifende Signifikanz (ANOVA) zwischen den Therapiegruppen*

Tabelle 10: Recovery der bronchoalveolären Lavage (BAL)

Diese Datenlage soll der folgende Box-Plot veranschaulichen.

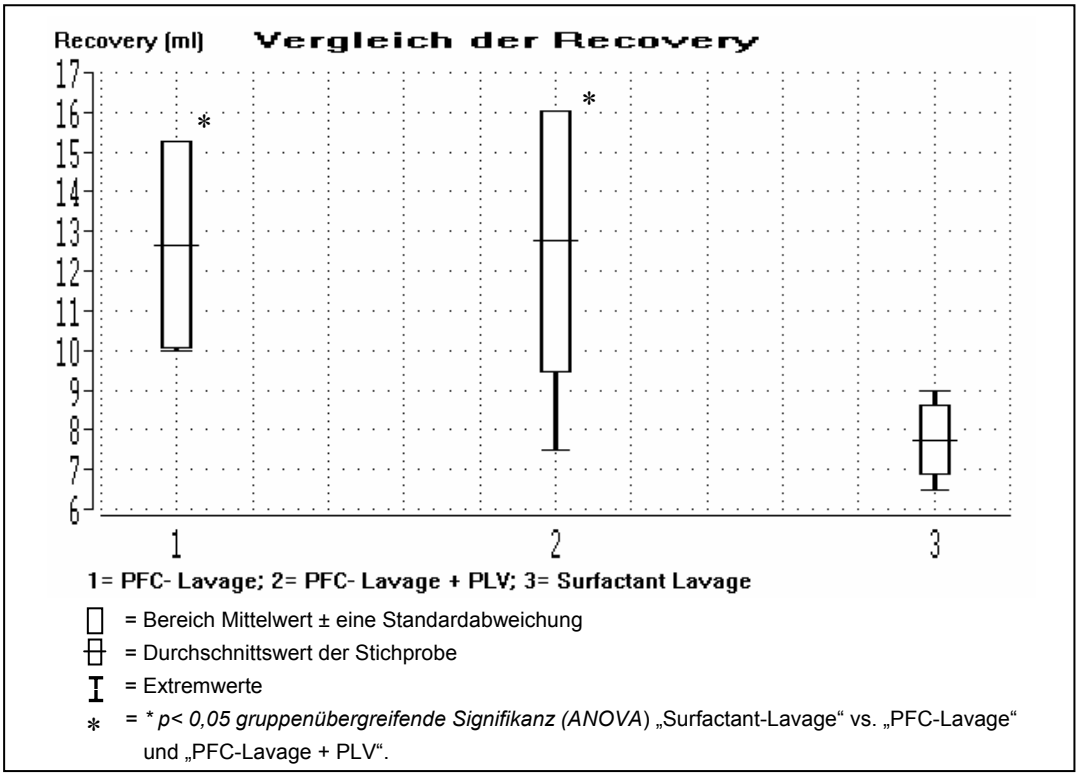


Abbildung 26: Vergleich der Recovery aller Therapiegruppen

5.2 Gasaustausch

Die Versuchstiere wurden während des gesamten Überwachungszeitraumes pulsoxymetrisch überwacht. Zu vorher definierten Zeitpunkten (siehe Tabelle 7) wurden arterielle Blutgasanalysen durchgeführt. Eine problemlose Blutabnahmemöglichkeit über den Sideport des arteriellen Katheters war jederzeit gegeben. Die Ergebnisse der kontinuierlichen Aufzeichnung des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks (PaO_2), des Kohlendioxidpartialdrucks ($PaCO_2$) und des pH-Wertes werden im Folgenden vorgestellt. Die Messergebnisse zum Zeitpunkt vor der Mekoniuminstillation, kurz vor therapeutischer Intervention (= nach Induktion des Lungenversagens mit PaO_2< 100 mmHg) und 10 sowie 240 Minuten nach Therapiebeginn sind zur Übersicht in der folgenden Tabelle dargestellt.

Messergebnisse der Blutgasanalyse zu den verschiedenen Messzeitpunkten

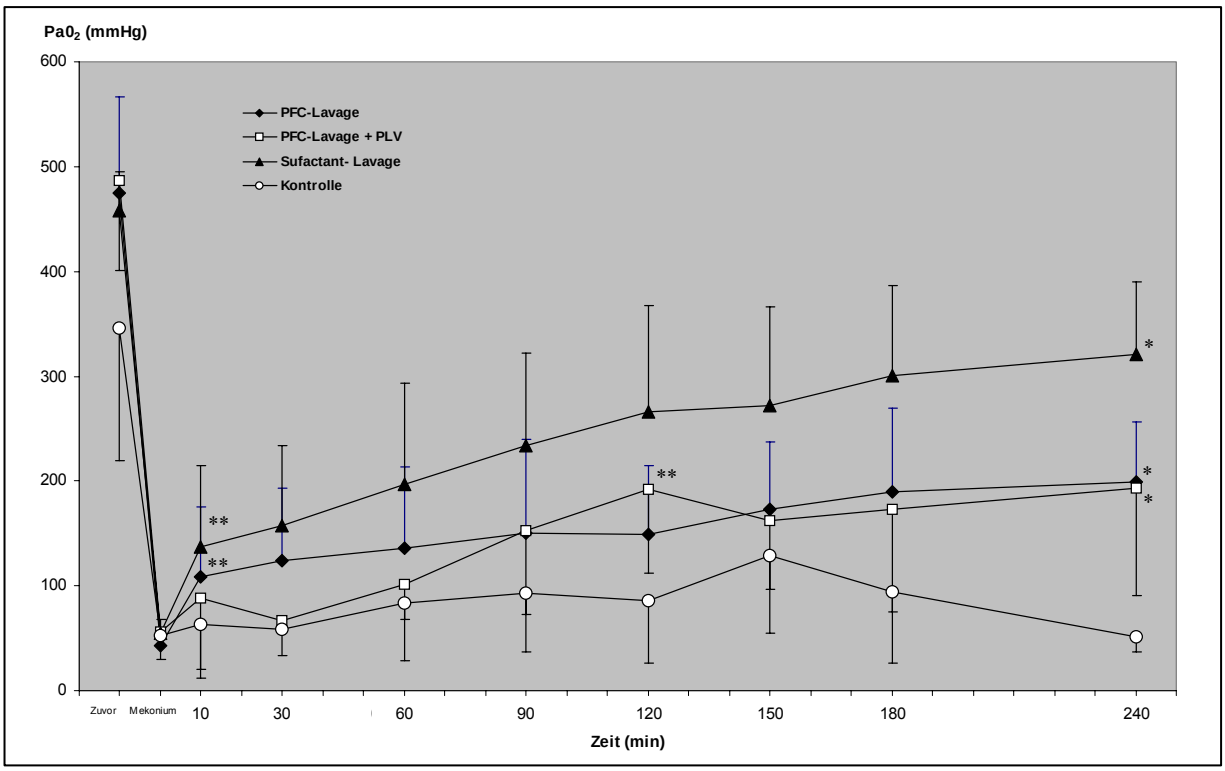
Parameter	Vor Instillation von Mekonium	Vor Intervention	Zeit nach der Intervention	
			t=10 min	t=240 min
PFC-Lavage Gruppe				
PaO_2 [mmHg]	475 ± 77,3	42,7 ± 8,5	108,5 ± 14,1	199,5 ± 39,7 *
$PaCO_2$ [mmHg]	37,6 ± 7,5	68,1 ±0 22,7	59,6 ± 14,2	55,2 ± 8,2 *
pH-Wert	7,37 ± 0,04	7,21 ± 0,21	7,23 ± 0,1	7,3 ± 0,04 *
PFC-Lavage + PLV Gruppe				
PaO_2 [mmHg]	486,3 ± 77,8	56,6 ± 6,1	87,7 ± 61,2	193,2 ± 103 *
$PaCO_2$ [mmHg]	37,9 ± 6,3	66,5 ± 8,6	58,8 ± 12,0	50,3 ± 8,1
pH-Wert	7,4 ± 0,06	7,17 ± 0,04	7,22 ± 0,07	7,32 ± 0,05 *
Surfactant-Lavage Gruppe				
PaO_2 [mmHg]	457,9 ± 33,9	54,4 ± 13,0	136,9 ± 70,7	321,2 ± 63,4 *
$PaCO_2$ [mmHg]	36,7 ± 3,6	79,8 ± 5,8	54,9 ± 5,2	51,1 ± 10,2 *
pH-Wert	7,37 ± 0,06	7,09 ± 0,05	7,21 ± 0,05	7,3 ± 0,07 *
Kontrollgruppe				
PaO_2 [mmHg]	345,6 ± 112	53,1 ± 20,8	63,6 ± 46,2	51,0 ± 14,1 **
$PaCO_2$ [mmHg]	37,4 ± 8,4	78,4 ± 28,2	78,6 ± 40,6	97,5 ± 6,5 **
pH-Wert	7,37 ± 0,07	6,97 ± 0,27	6,98 ± 0,33	7,07 ± 0,19 **

Die dargestellten Daten sind Mittelwerte (± SD). PaO_2= Sauerstoffpartialdruck; $PaCO_2$= Kohlendioxidpartialdruck; PFC= Perfluorcarbon; PLV= Partial Liquid Ventilation.
** p< 0,05 gruppeninterne Signifikanz (Wilcoxon-matched-pairs-Test) „Vor Intervention" vs. „240 min nach Intervention"*
*** p< 0,05 gruppenübergreifende Signifikanz (ANOVA) „Therapiegruppen" vs. „Kontrollgruppe"*

Tabelle 11: Messergebnisse der Blutgasanalyse im Überblick

5.2.1 Arterieller Sauerstoffpartialdruck (PaO_2)

In Abbildung 27 ist der Verlauf der durchschnittlichen arteriellen Sauerstoffpartialdrucke (PaO_2) inklusive Standardabweichung über die Zeit für jede Versuchsgruppe getrennt aufgetragen. Vor Induktion des MAS bestand kein signifikanter Unterschied des PaO_2-Wertes zwischen den vier Gruppen. Der gemeinsame PaO_2 aller Tiere zu diesem Zeitpunkt betrug 441,3 mmHg (± 64,8). Bei allen Versuchstieren konnte anschließend ein MAS mit begleitendem Lungenversagen (Definition: PaO_2-Wert < 100 mmHg) erzeugt werden.



Diese graphische Darstellung repräsentiert die Oxygenierung (PaO_2-Werte) als Mittelwerte (± SD). Nach Instillation von Mekonium zeigte sich ein signifikanter Abfall des PaO_2 in allen Gruppen. Drei Tiere der Kontrollgruppe verstarben während der Beobachtungszeit. Die arteriellen PaO_2-Werte aller Therapiegruppen waren bei t=240 min signifikant (p< 0,05) höher im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die PFC-Lavage Gruppe und die Surfactant-Lavage Gruppe zeigte 10 Minuten nach Intervention eine signifikante Erhöhung des PaO_2 (** p< 0,05). Die PFC-Lavage + PLV Gruppe zeigte diese Signifikanz erst nach 120 Minuten (** p< 0,05).*

Abbildung 27: Verlauf des PaO_2-Wertes über den gesamten Betrachtungszeitraum

Zu diesem Zeitpunkt betrug der mittlere PaO_2 in der Kontrollgruppe 53,1 mmHg, in der PFC-Lavage Gruppe 42,7 mmHg, in der PFC-Lavage + PLV Gruppe 56,6 mmHg und in der Surfactant-Lavage Gruppe 54,4 mmHg. Im Mittel lag der PaO_2 aller Tiere während des akuten Lungenversagens bei 51,4 mmHg (± 5,88) Es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen zu diesem Zeitpunkt. Während der Mekoniuminstillation ist kein Tier verstorben. Sowohl die nachfolgende Surfactant-Lavage als auch die PFC-Lavage in den Therapiegruppen wurde gut toleriert und es zeigte sich während der Intervention keine wesentliche Beeinträchtigung, der Oxygenierung, der Herzfrequenz und des Blutdruckes.

Nach der therapeutischen Intervention zeigte sich ein signifikanter Anstieg des PaO_2 innerhalb aller Therapiegruppen. Für die PFC-Lavage und die Surfactant Gruppe zeigte sich diese Signifikanz (p= 0,03) bereits 10 Minuten nach der Intervention. Die PFC + PLV Gruppe wies erst 120 Minuten nach der Intervention einen signifikanten Anstieg des PaO_2 auf (p= 0,03). Die Kontrollgruppe zeigte keinen signifikanten Anstieg des PaO_2 nach der Mekoniuminstillation. Am Ende der Studie ist ein hochsignifikanter Unterschied des PaO_2 zwischen der Surfactant-Lavage Gruppe und der Kontrollgruppe (p< 0,0001 t-test) zu verzeichnen. In der PFC-Lavage Gruppe und in der PFC + PLV Gruppe wurde ebenfalls ein signifikant höherer arterieller Sauerstoffpartialdruck als in der Kontrollgruppe gemessen (p< 0,05 t-test).

Der endgültige PaO_2-Wert der Kontrollgruppe lag mit 51,0 mmHg unterhalb des PaO_2-Wertes nach der Induktion des MAS (53,1 mmHg). Zum Zeitpunkt t=240 min betrug der mittlere PaO_2 199,5 mmHg (± 56,7) in der PFC-Lavage Gruppe. In der PFC + PLV Gruppe betrug er 193,2 mmHg (± 103) und 321,2 mmHg (± 63,4) in der Surfactant-Lavage Gruppe. Der mittlere PaO_2 betrug bei den in der Kontrollgruppe noch lebenden Tieren 51,0 mmHg (± 14,1) (siehe Tabelle 11). Von allen Therapiegruppen weist zum Zeitpunkt t=240 min die Surfactant-Gruppe den höchsten PaO_2 auf.

Der Box-Plot stellt die gemessenen Mittelwerte des PaO_2 zum Zeitpunkt 240 min dar.

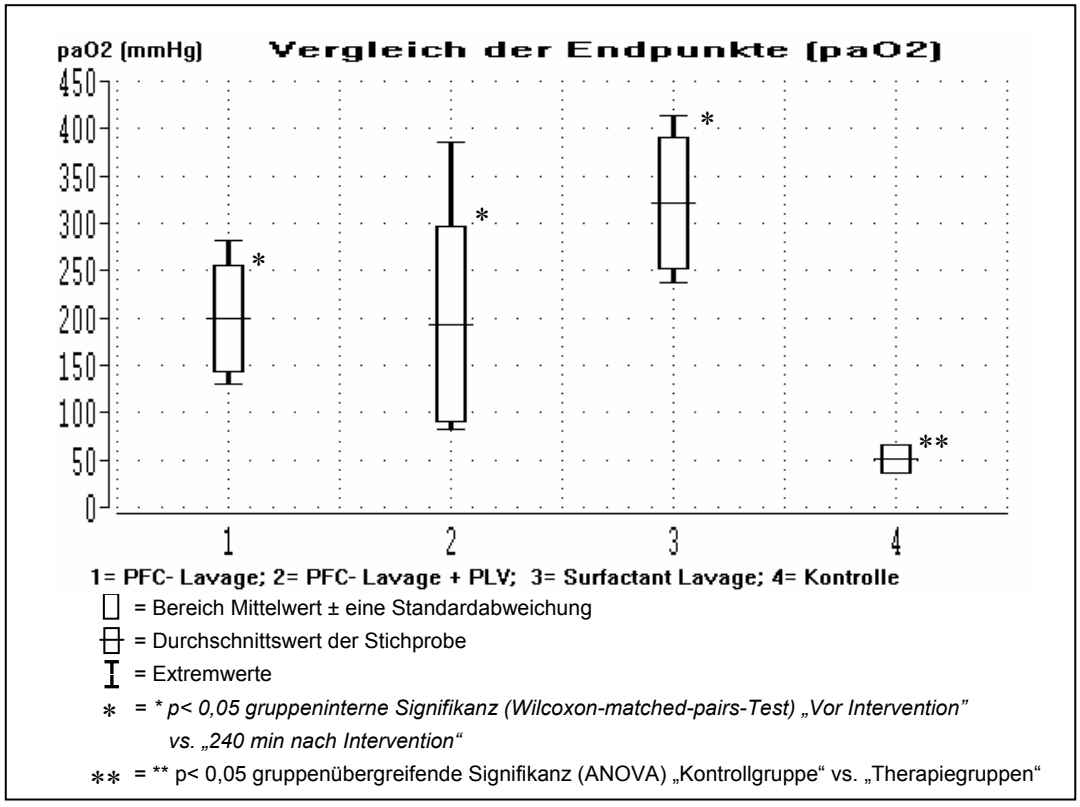


Abbildung 28: Vergleich des PaO_2-Wertes zum Zeitpunkt t=240 min

5.2.2 Arterieller Kohlendioxidpartialdruck ($PaCO_2$)

Die arteriellen $PaCO_2$-Werte aller Gruppen waren vor der Induktion des MAS nicht signifikant verschieden. Nach der Induktion erhöhte sich der Wert auf 68,1 mmHg (± 22,7) in der PFC-Gruppe, 66,5 mmHg (± 8,6) in der PFC + PLV-Gruppe, 79,8 mmHg (± 5,8) in der Surfactant-Gruppe und auf 78,4 mmHg (± 28,2) in der Kontrollgruppe. Dieser Anstieg ist in allen 4 Gruppen signifikant ($p< 0,05$). Bei allen Therapiegruppen bestand zum Zeitpunkt t=240 min ein hochsignifikanter Unterschied im Vergleich zur Kontrollgruppe ($p= 0,0003$ Surfactant-Gruppe gegen Kontrollgruppe; $p= 0,0008$ PFC-Gruppe gegen Kontrollgruppe; $p= 0,0003$ PFC + PLV-Gruppe gegen Kontrollgruppe). So betrug zu diesem Zeitpunkt der $PaCO_2$-Wert der PFC-Lavage Gruppe 55,2 mmHg (± 8,2), in der PFC + PLV-Gruppe 50,3 mmHg (± 8,1), in der Surfactant-Gruppe 51,1 mmHg (± 10,2) und in der Kontrollgruppe 97,5 mmHg (± 6,5). Innerhalb der Therapiegruppen besteht zum Zeitpunkt t=240 min kein signifikanter Unterschied bezüglich des arteriellen $PaCO_2$-Wertes. Innerhalb der Surfactant-Lavage Gruppe und in der PFC-Lavage Gruppe konnte ein signifikantes Abfallen des $PaCO_2$-Wertes „vor Intervention“ vs. „240 min nach Intervention“ nachgewiesen werden.

Abbildung 29 zeigt die $PaCO_2$-Werte zum Zeitpunkt t=240 min in einem Box-Plot.

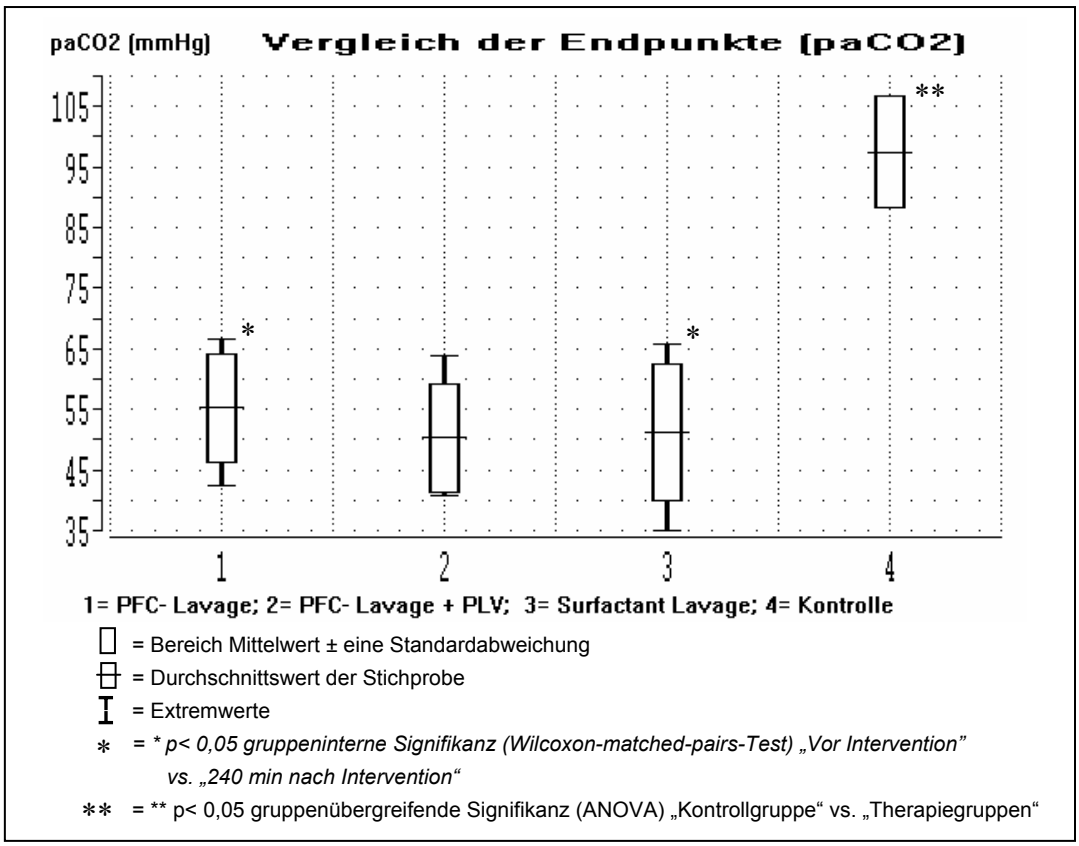


Abbildung 29: Vergleich des $PaCO_2$-Wertes zum Zeitpunkt t=240 min

5.2.3 pH-Wert

In allen drei Therapiegruppen entwickelte sich der pH-Wert nach der Instillation von Mekonium signifikant in den physiologischen Bereich - im Gegensatz zur Kontrollgruppe. Dort stieg der pH-Wert von 6,97 (nach Induktion des MAS) auf 7,07 (t=240 min) an. Die arteriellen pH-Werte zeigten sowohl vor, als auch zum Zeitpunkt des MAS zwischen den Gruppen keine gruppenübergreifenden signifikanten Abweichungen auf. Vier Stunden nach Therapiebeginn lag der pH-Wert der PFC-Gruppe bei 7,3 (± 0,04), der PFC + PLV-Gruppe bei 7,32 (± 0,05), der Surfactant-Gruppe bei 7,3 (± 0,07) und in der Kontrollgruppe bei 7,07 (± 0,19). Bei allen Therapiegruppen bestand zum Zeitpunkt t=240 min ein hochsignifikanter Unterschied im Vergleich zur Kontrollgruppe (p= 0,003 PFC-Gruppe gegen Kontrollgruppe; p=0,01 PFC + PLV-Gruppe gegen Kontrollgruppe; p=0,03 Surfactant-Gruppe gegen Kontrollgruppe). Vergleicht man die Therapiegruppen untereinander, dann besteht am Ende der Beobachtung kein signifikanter Unterschied bezüglich des pH-Wertes.

Abbildung 30 stellt die pH-Werte zum Zeitpunkt t=240 min in einem Box-Plot dar.

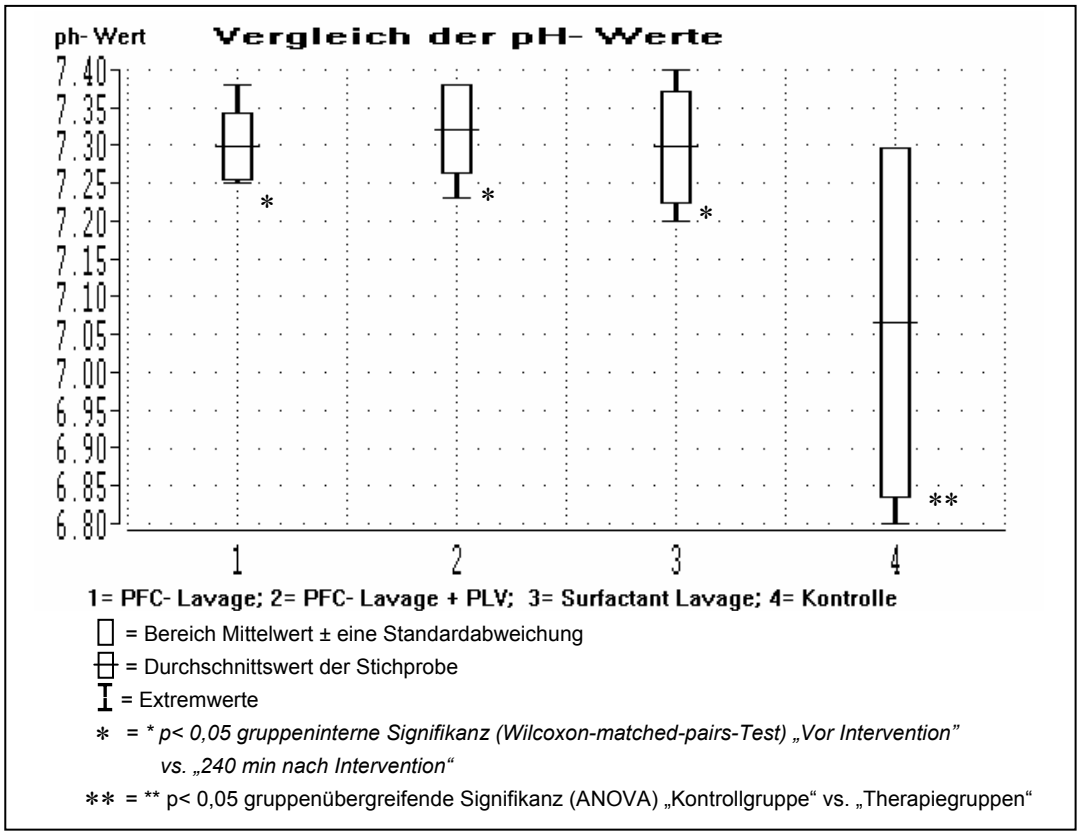


Abbildung 30: Vergleich des pH-Wertes zum Zeitpunkt t=240 min

5.3 Hämodynamikparameter

In diesem Kapitel werden die Ergebnisse des hämodynamischen Monitorings vorgestellt.

5.3.1 Herzfrequenz

Wie im Studienprotokoll festgehalten, wurde die Herzfrequenz (HF) regelmäßig zu festen Zeiten gemessen und dokumentiert. Das arithmetische Mittel der Herzfrequenz aller Versuchstiere vor der Induktion des MAS betrug 199/min (± 11). Zum Zeitpunkt des MAS betrug der Mittelwert der HF aller Tiere 201/min (± 17).

Übersichtstabelle der Herzfrequenz-Werte				
Parameter	Vor Instillation von Mekonium	Vor Intervention	Zeit nach der Intervention	
			t=10 min	t=240 min
PFC-Lavage Gruppe Herzfrequenz [1/min]	188,8 ± 78,5	182,3 ± 70,1	169,3 ± 34,6	212,5 ± 36,5
PFC-Lavage + PLV Gruppe Herzfrequenz [1/min]	189,8 ± 62,1	219,8 ± 39,9	180,5 ± 60,6	205,8 ± 43,6
Surfactant-Lavage Gruppe Herzfrequenz [1/min]	208,8 ± 43,9	208,8 ± 53,9	227,7 ± 59,9	257,3 ± 15,5 **
Kontrollgruppe Herzfrequenz [1/min]	206,8 ± 32,5	192,8 ± 43,0	186,3 ± 56,3	180,7 ± 35,0

Die dargestellten Daten sind Mittelwerte (± SD). PFC= Perfluorcarbon; PLV= Partial Liquid Ventilation
*** p< 0,05 gruppenübergreifende Signifikanz (ANOVA) „Surfactant-Lavage Gruppe" vs. „Kontrollgruppe"*

Tabelle 12: Messergebnisse der Herzfrequenz im Überblick

Für den Zeitpunkt t=240 min ist in der Surfactant-Lavage Gruppe eine signifikant höhere Herzfrequenz im Vergleich zur Kontrollgruppe aufgefallen (p< 0,05). Die Herzfrequenz betrug in der PFC-Gruppe 212,5/min (± 36,5), in der PFC-Lavage + PLV Gruppe 205,8/min (± 43,6), in der Surfactant-Gruppe 257,3/min (± 15,5) und in der Kontrollgruppe 180,7/min (± 35,0) zum Zeitpunkt t=240 min.

Dieser Box-Plot (Abbildung 31) stellt die ermittelten Werte der Herzfrequenz zum Zeitpunkt t=240 min graphisch gegenüber.

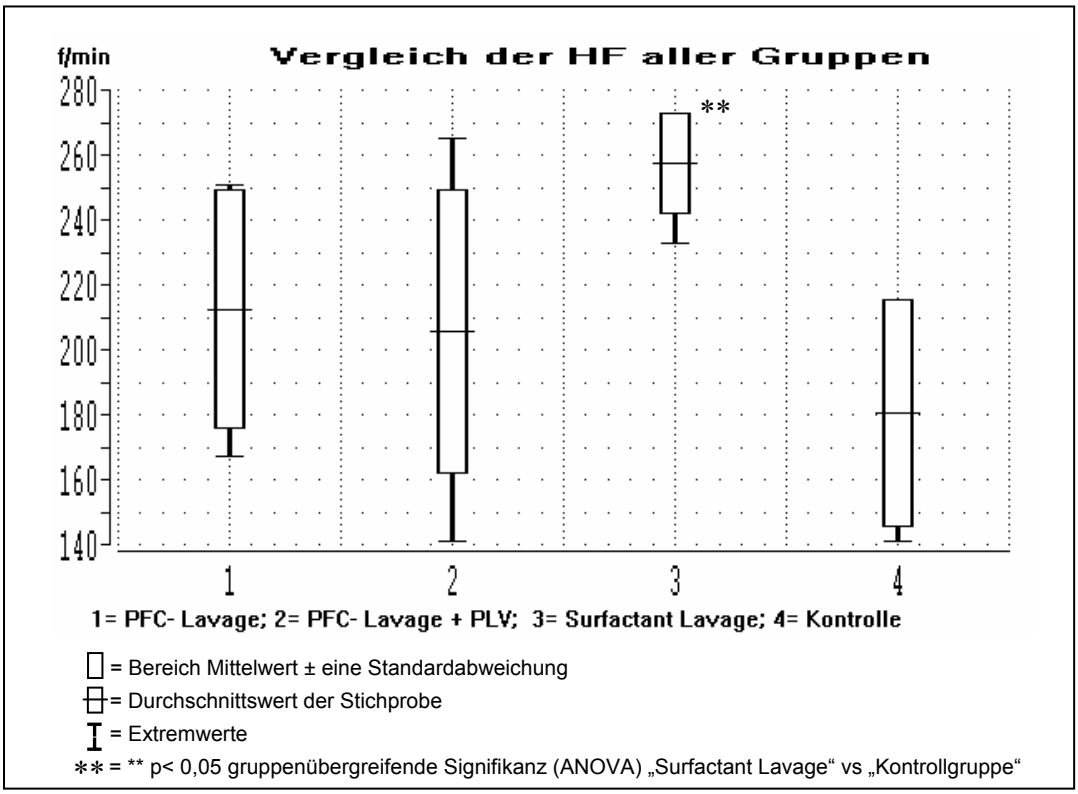


Abbildung 31: Vergleich der Herzfrequenz zum Zeitpunkt t=240 min

5.3.2 Mittlerer arterieller Blutdruck (MABP)

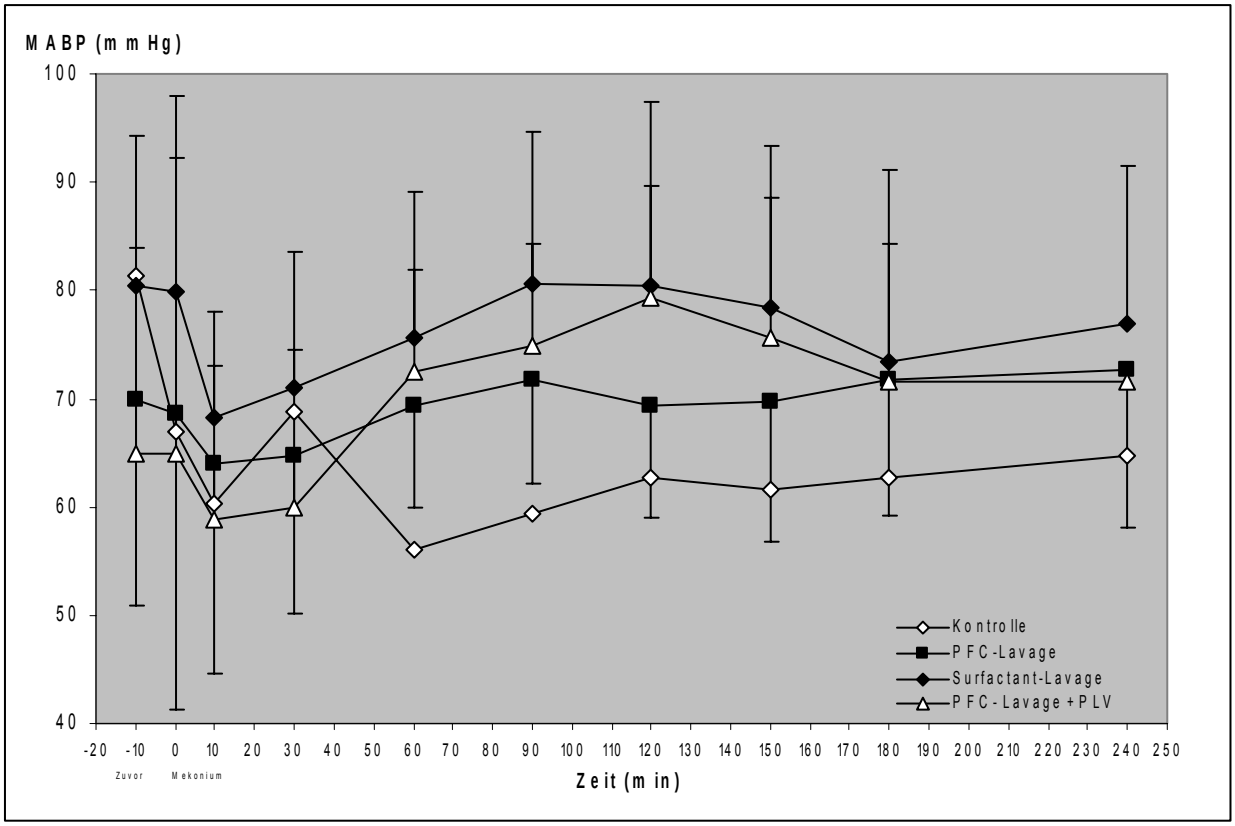
Vor der Induktion des MAS entsprechen die vier Gruppen einer Grundgesamtheit. Der mittlere arterielle Blutdruck (MABP) aller Tiere beträgt vor der Instillation von Mekonium 74 mmHg (± 30). Insgesamt kann nach der Induktion des MAS bei allen Gruppen ein Blutdruckabfall beobachtet werden, welcher aber in keiner Gruppe eine statistische Signifikants aufweist. Innerhalb der Therapiegruppen und im Vergleich zur Kontrollgruppe gibt es keine signifikanten Unterschiede zum Zeitpunkt t=240 min. Nach der Induktion des MAS zeigt die Surfactant-Lavage Gruppe immer den höchsten MABP. Die Kontrollgruppe zeigt im Gegensatz dazu immer die niedrigsten Blutdruckwerte. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle aufgelistet.

Übersichtstabelle der MABP-Werte				
Parameter	Vor Instillation von Mekonium	Vor Intervention	Zeit nach der Intervention	
			t=10 min	t=240 min
PFC-Lavage Gruppe MABP [mmHg]	69,8 ± 19,0	68,6 ± 27,3	64,0 ± 19,3	72,7 ± 36,5
PFC-Lavage + PLV Gruppe MABP [mmHg]	63,4 ± 10,4	65,0 ± 10,4	58,8 ± 7,8	71,5 ± 15,3
Surfactant-Lavage Gruppe MABP [mmHg]	80,4 ± 13,9	79,8 ± 18,4	68,3 ± 11,1	76,8 ± 14,7
Kontrollgruppe MABP [mmHg]	81,4 ± 18,9	67,0 ± 26,6	60,3 ± 33,0	64,7 ± 43,5

Die dargestellten Daten sind Mittelwerte (± SD). MABP [mmHg]= mean arterial blood pressure; PFC= Perfluorcarbon; PLV= Partial Liquid Ventilation.
Es konnten zu keinem Zeitpunkt signifikante Unterschiede des MABP beobachtet werden.

Tabelle 13: Messergebnisse des MABP im Überblick

Den Verlauf des mittleren arteriellen Blutdruckes (MABP) stellt folgende Graphik dar:



Diese graphische Darstellung repräsentiert den Verlauf des mittleren arteriellen Blutdruckes über den gesamten Betrachtungszeitraum als Mittelwerte (± SD). Nach Instillation von Mekonium zeigte sich ein nicht-signifikanter Abfall des Blutdruckes in allen Gruppen. Drei Tiere der Kontrollgruppe verstarben während der Beobachtungszeit. Zum Zeitpunkt t=240 min gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Abbildung 32: Verlauf des MABP über den gesamten Betrachtungszeitraum

5.3.3 Herzzeitvolumen (HZVi)

Das Herzzeitvolumen wurde ebenso wie alle nun folgenden Hämodynamikparameter mit dem weiter oben vorgestellten Pulsion COLD-System (Verfahren der transpulmonalen Doppelindikatordilution) ermittelt. Es wurde jeweils vor Induktion des MAS (entspricht der Stabilisierungsphase), vor der Intervention sowie 90 Minuten und 240 Minuten danach eine COLD-Messung durchgeführt. Alle Messungen verliefen ohne Komplikationen. Keines der Versuchstiere zeigte eine allergische Reaktion auf den injizierten Farbstoff oder andere klinisch erfassbare Auffälligkeiten. Die Einheit des gemessenen Herzzeitvolumens lautet l/min/m^2. Das Herzzeitvolumen wird gemessen und auf die Körperoberfläche des Versuchstieres bezogen angegeben.

Folgende Tabelle stellt die ermittelten Messwerte übersichtlich dar.

Übersichtstabelle der HZVi-Werte

Parameter	Vor Instillation von Mekonium	Vor Intervention	Zeit nach der Intervention	
			t=90 min	t=240 min
PFC-Lavage Gruppe HZVi [l/min/m^2]	4,4 ± 1,5	5,3 ± 1,9	5,3 ± 1,5	5,8 ± 2,3 **
PFC-Lavage + PLV Gruppe HZVi [l/min/m^2]	3,3 ± 0,7	4,7 ± 0,8	3,9 ± 0,8	3,9 ± 0,8 **
Surfactant-Lavage Gruppe HZVi [l/min/m^2]	3,6 ± 0,7	4,6 ± 0,6	4,2 ± 1,1	4,9 ± 1,5 **
Kontrollgruppe HZVi [l/min/m^2]	3,5 ± 1,2	3,9 ± 1,4	3,6 ± 1,7	2,7 ± 0,4

Die dargestellten Daten sind Mittelwerte (± SD). PFC= Perfluorcarbon; PLV= Partial Liquid Ventilation; HZVi= Herzzeitvolumen
*** p< 0,05 gruppenübergreifende Signifikanz (t-test) „Therapiegruppen" vs. „Kontrollgruppe"*

Tabelle 14: Messergebnisse des HZVi im Überblick

Das Ergebnis der COLD-Messung in der Stabilisierungsphase, lieferte keinen signifikanten Unterschied im HZVi zwischen den Gruppen. Zu diesem Zeitpunkt betrug das mittlere HZVi aller Gruppen zusammen 3,7 l/min/m^2 (± 0,5). Zum Zeitpunkt des MAS betrug der gemeinsame Mittelwert aller Gruppen 4,6 l/min/m^2 (± 0,6). Jede Gruppe für sich konnte einen leichten Anstieg des HZVi verzeichnen. Dieser ist jedoch nicht signifikant. Nach 4 Stunden

Beobachtung (t=240 min) zeigten alle 3 Therapiegruppen einen signifikant höheren HZVi als die Kontrollgruppe (p< 0,05 t-test). Hierbei präsentierte jedoch die PFC-Lavage Gruppe die höchste Signifikanz im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Es fällt auf, dass innerhalb der Gruppen keine großen Schwankungen auftraten. Eine leichte Tendenz der Kontrollgruppe in Richtung kleinere Messergebnisse mit jeder Messung ist zu erkennen. So ist auch allein in der Kontrollgruppe der Endwert des HZVi zum Zeitpunkt t=240 min (2,7 l/min/m^2) kleiner als der Ausgangswert (3,5 l/min/m^2) vor der Induktion des MAS. Dieser Unterschied ist nicht signifikant. Die Kontrollgruppe zeigt während des gesamten Zeitraumes nach der Intervention absolut gesehen die niedrigsten HZVi-Werte, während in der PFC-Lavage Gruppe die höchsten Werte zu verzeichnen sind. Die Werte der Surfactant-Lavage Gruppe und der PFC-Lavage + PLV Gruppe liegen dazwischen. In keiner der untersuchten Gruppen konnte eine gruppeninterne, signifikante Veränderung des HZVi zwischen den Zeitpunkten „vor Intervention“ vs. „t=240 min nach Intervention“ erfasst werden.

Dieser Box-Plot (Abbildung 33) stellt die ermittelten Werte des Herzzeitvolumens zum Zeitpunkt t=240 min graphisch dar.

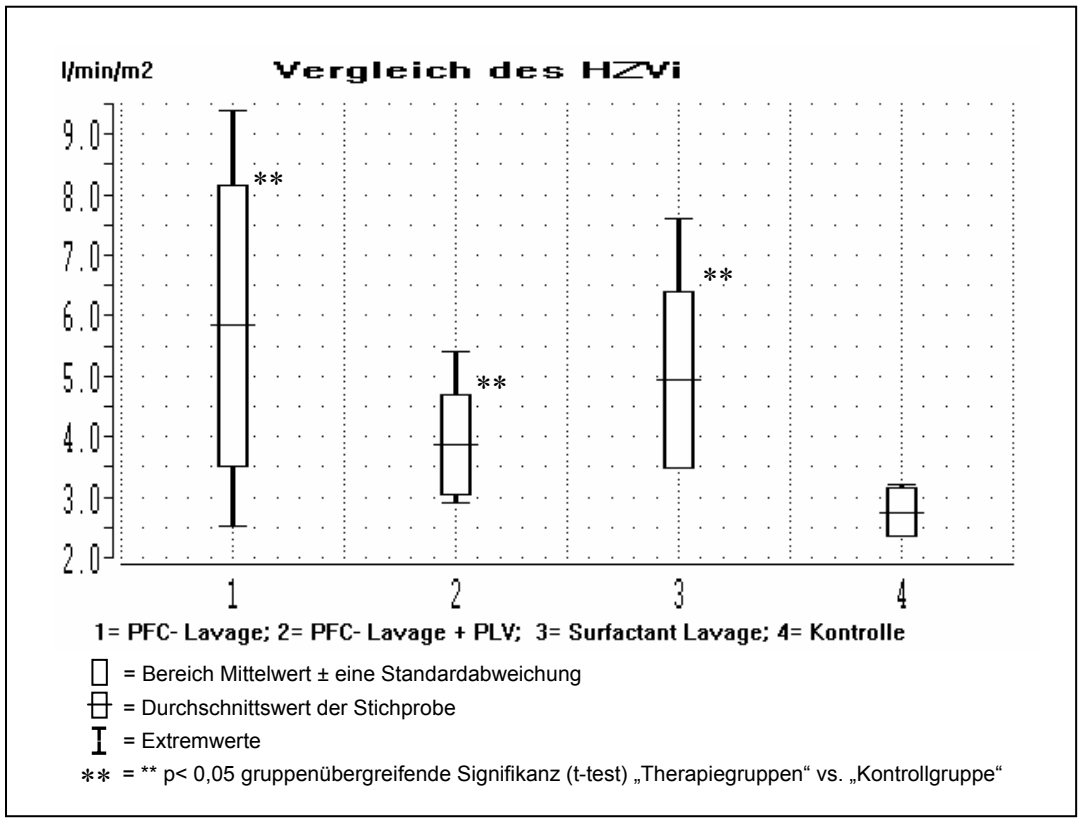


Abbildung 33: Vergleich des HZVi zum Zeitpunkt t=240 min

5.3.4 Globales enddiastolisches Volumen (GEDVi)

Wie schon weiter oben erwähnt, entspricht das GEDVi dem Vorlastvolumen des Gesamtherzens - also dem enddiastolischen Volumen aller 4 Herzkammern. Das Pulsion COLD-System gibt das globale enddiastolische Volumen als Indexwert (bezogen auf die Körperoberfläche des Versuchstieres) wieder. Somit ergibt sich für diesen Hämodynamikparameter die Einheit [ml/m^2]. Die ausgegebenen Messwerte zu den vier verschiedenen Zeitpunkten zeigt die folgende Tabelle:

Übersichtstabelle der GEDVi-Werte				
Parameter	Vor Instillation von Mekonium	Vor Intervention	Zeit nach der Intervention	
			t=90 min	t=240 min
PFC-Lavage Gruppe GEDVi [ml/m^2]	232,7 ± 36,7	246,2 ± 111,5	198,2 ± 115,4	208,5 ± 121,5
PFC-Lavage + PLV Gruppe GEDVi [ml/m^2]	191,3 ± 39,4	214,2 ± 41,8	211,0 ± 30,1	194,0 ± 19,7
Surfactant-Lavage Gruppe GEDVi [ml/m^2]	169,2 ± 51,7	217,0 ± 23,4	203,5 ± 45,0	244,2 ± 59,0 **
Kontrollgruppe GEDVi [ml/m^2]	180,7 ± 54,4	224,0 ± 41,9	178,0 ± 53,5	151,7 ± 29,3

Die dargestellten Daten sind Mittelwerte (± SD). PFC= Perfluorcarbon; PLV= Partial Liquid Ventilation; GEDVi= globales enddiastoisches Volumen.
*** p< 0,05 gruppenübergreifende Signifikanz (t-test) „Surfactant-Lavage Gruppe" vs. „Kontrollgruppe"*

Tabelle 15: Messergebnisse des GEDVi im Überblick

Zum Zeitpunkt "Zuvor" sind keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen auszumachen. Während der Induktion des MAS steigt in allen Versuchsgruppen das GEDVi an. In keiner Gruppe ist dieser Anstieg jedoch signifikant. Erst zum Zeitpunkt t=240 min ergibt sich zwischen der Surfactant-Lavage Gruppe (244,2 ml/m^2; ± 59,0) und der Kontrollgruppe (151,7 ml/m^2; ± 29,3) ein signifikanter Unterschied (p< 0,05 t-test). Die Surfactant-Lavage Gruppe weist damit den höchsten Endwert auf, während in der Kontrollgruppe das geringste GEDVi aller Gruppen mit 151,7 ml/m^2 ermittelt wurde.

Die PFC-Gruppe und die PFC + PLV Gruppe liegen bezüglich des GEDVi zwischen den beiden anderen Gruppen. Innerhalb der Therapiegruppen zeigen sich zum Zeitpunkt t=240 min keine signifikanten Unterschiede. In keiner der Gruppen konnte eine gruppeninterne, signifikante Veränderung des HZVi zwischen den Zeitpunkten „vor Intervention“ vs. „t=240 min nach Intervention“ erfasst werden.

Der Box-Plot (Abbildung 34) stellt die ermittelten Werte des GEDVi zum Zeitpunkt t=240 min graphisch dar.

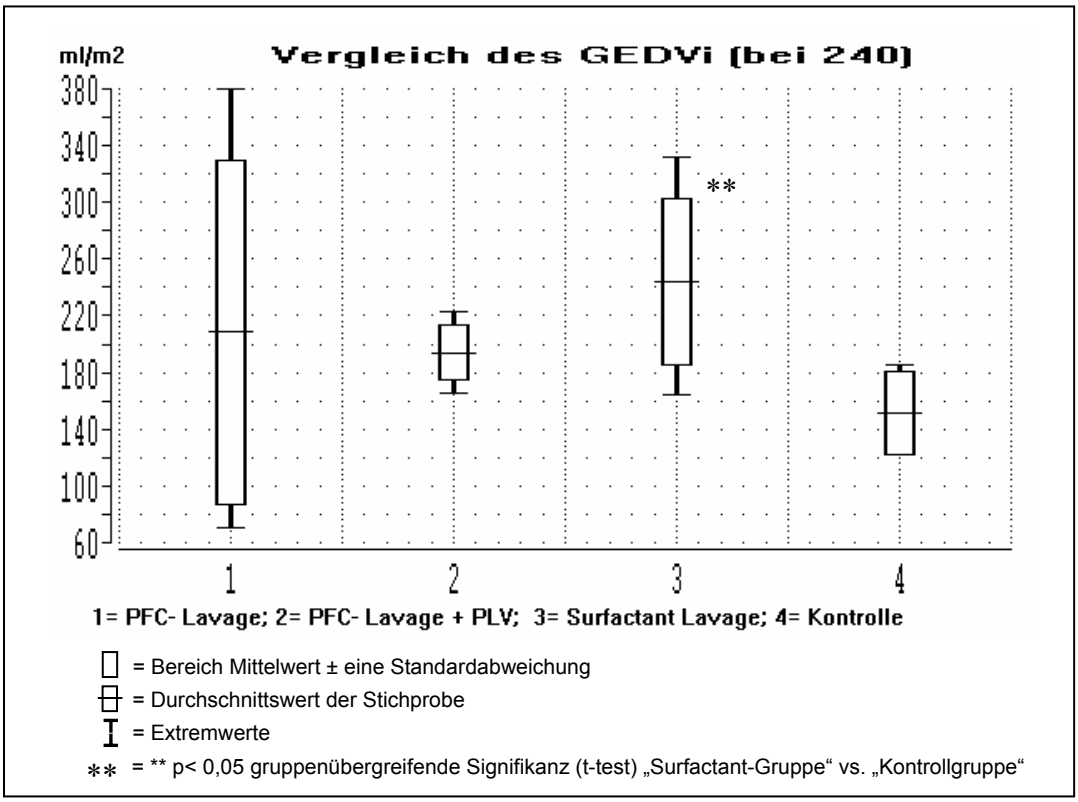


Abbildung 34: Vergleich des GEDVi zum Zeitpunkt t=240 min

5.3.5 Kardialer Funktionsindex (CFI)

Der kardiale Funktionsindex bezeichnet das Verhältnis des Herzzeitvolumens (HZVi= Cardiac Output) zum globalen enddiastolischem Volumen (GEDVi). Die Einheit lautet 1/Minute [1/min].

$$CFI = HZVi / GEDVi$$

Die Ergebnisse unserer Versuchsreihe bezüglich des CFI sind in der Tabelle 16 dargestellt.

Übersichtstabelle der CFI-Werte

Parameter	Vor Instillation von Mekonium	Vor Intervention	Zeit nach der Intervention	
			t=90 min	t=240 min
PFC-Lavage Gruppe CFI [1/min]	18,5 ± 5,48	25,2 ± 11,2	38,6 ± 26,5	36,4 ± 22,7
PFC-Lavage + PLV Gruppe CFI [1/min]	17,9 ± 5,9	22,1 ± 2,2	18,5 ± 3,8	19,9 ± 3,2
Surfactant-Lavage Gruppe CFI [1/min]	19,3 ± 3,8	21,4 ± 3,8	20,6 ± 2,9	20,3 ± 3,0
Kontrollgruppe CFI [1/min]	19,7 ± 4,2	17,3 ± 4,4	19,7 ± 4,7	18,2 ± 0,8

Die dargestellten Daten sind Mittelwerte (± SD). PFC= Perfluorcarbon; PLV= Partial Liquid Ventilation; CFI= Cardiac function Index (kardialer Funktionsindex)
Sowohl gruppenintern als auch gruppenübergreifend, konnten keine signifikanten Unterschiede bezüglich des CFI nachgewiesen werden.

Tabelle 16: Messergebnisse des CFI im Überblick

In der Stabilisierungsphase betrug der mittlere CFI aller Versuchstiere zusammen 18,9/min (± 0,8). Es besteht zu diesem Zeitpunkt kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. In der folgenden Induktionsphase kann man in allen Gruppen außer der Kontrollgruppe einen nicht signifikanten Anstieg des CFI beobachten. Zu diesem Zeitpunkt betrug der mittlere CFI in der Kontrollgruppe 17,3/min, in der PFC-Lavage Gruppe 25,2/min, in der PFC-Lavage + PLV Gruppe 22,1/min und in der Surfactant-Lavage Gruppe 21,4/min. Es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen zu diesem Zeitpunkt.

Nach 90 Minuten fällt in der PFC-Lavage Gruppe ein deutlich höherer CFI als in den anderen 3 Gruppen auf. Dieser Wert ist jedoch, ebenso wie der CFI der PFC-Lavage Gruppe, zum Zeitpunkt t=240 min nicht signifikant höher im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die PFC + PLV-Gruppe und die Surfactant-Gruppe unterscheiden sich bezüglich des CFI zum Zeitpunkt t=240 min nicht von der Kontrollgruppe.

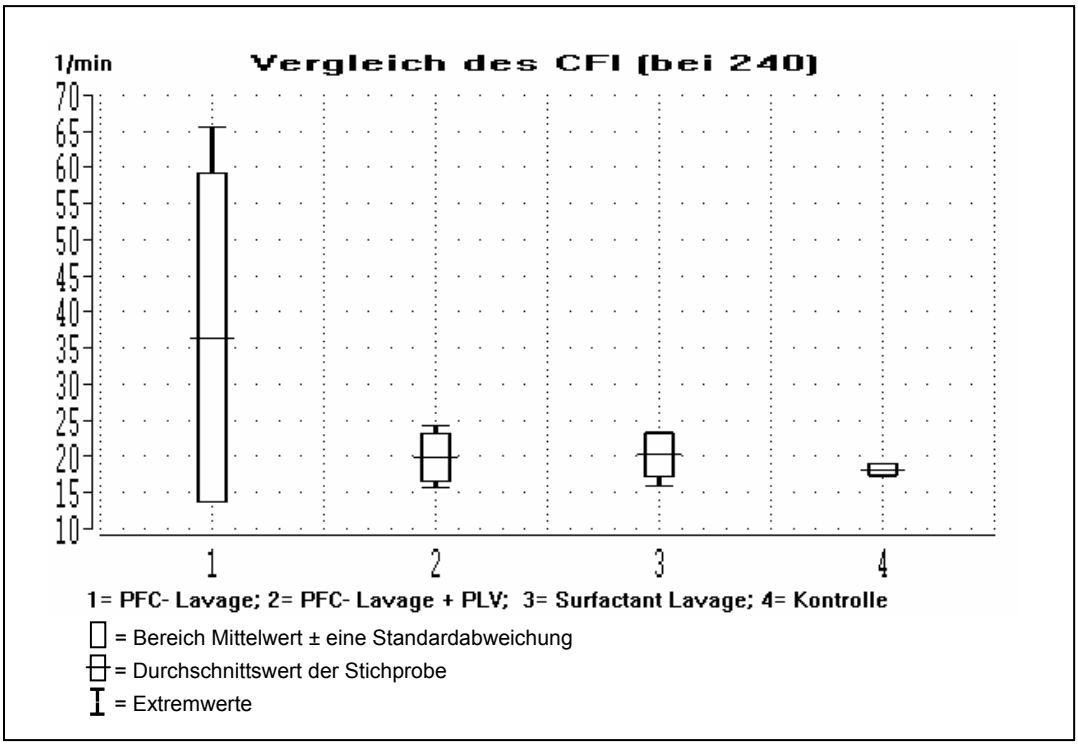


Abbildung 35: Vergleich des CFI zum Zeitpunkt t=240 min

5.3.6 Intrathorakales Blutvolumen (ITBVi)

Das intrathorakale Blutvolumen (ITBVi) wird, wie schon die zuvor vorgestellten Hämodyamikparameter, als Indexwert bezogen auf die Körperoberfläche angegeben. Die Einheit des ITBVi beträgt ml/m^2. Folgende Tabelle stellt die Messergebnisse des ITBVi dar.

Übersichtstabelle der ITBVi-Werte				
Parameter	Vor Instillation von Mekonium	Vor Intervention	Zeit nach der Intervention	
			t=90 min	t=240 min
PFC-Lavage Gruppe ITBVi [ml/m^2]	458,0 ± 130,9	490,3 ± 176,6	450,7 ± 120,4	494,3 ± 103,0 **
PFC-Lavage + PLV Gruppe ITBVi [ml/m^2]	330,8 ± 80,4	398,7 ± 69,1	358,8 ± 81,1	399,3 ± 80,7
Surfactant-Lavage Gruppe ITBVi [ml/m^2]	347,8 ± 46,9	365,5 ± 59,6	338,0 ± 62,9	387,2 ± 61,3
Kontrollgruppe ITBVi [ml/m^2]	339,3 ± 67,6	350,8 ± 75,8	342,3 ± 92,3	285,3 ± 60,2

Die dargestellten Daten sind Mittelwerte (± SD). PFC= Perfluorcarbon; PLV= Partial Liquid Ventilation; ITBVi= intrathorakales Blutvolumen.
*** p< 0,05 gruppenübergreifende Signifikanz (ANOVA) „PFC-Lavage Gruppe" vs. „Kontrollgruppe"*

Tabelle 17: Messergebnisse des ITBVi im Überblick

In der Stabilisierungsphase beträgt das durchschnittliche ITBVi aller Versuchstiere 369,0 ml/m^2 (± 35,7). Zu diesem Zeitpunkt gibt es keine signifikanten Unterschiede zwischen den 4 Gruppen. Während des MAS erkennt man in allen Gruppen einen leichten Anstieg des ITBVi. Zum Zeitpunkt t=240 min ist das ITBVi der PFC-Lavage Gruppe (494,3 ml/m^2) signifikant höher ($p< 0,05$ ANOVA) als das der Kontrollgruppe (285,3 ml/m^2). Innerhalb der Therapiegruppen gibt es keine signifikanten Unterschiede am Endpunkt des Versuches. Das niedrigste ITBVi weist also die Kontrollgruppe zum Zeitpunkt t=240 min auf.

Auch ist allein in der Kontrollgruppe der Wert für das ITBVi am Ende der Beobachtung niedriger als der Ausgangswert.

Der folgende Box-Plot stellt die gemessenen Mittelwerte des ITBVi zum Zeitpunkt t=240 min übersichtlich dar.

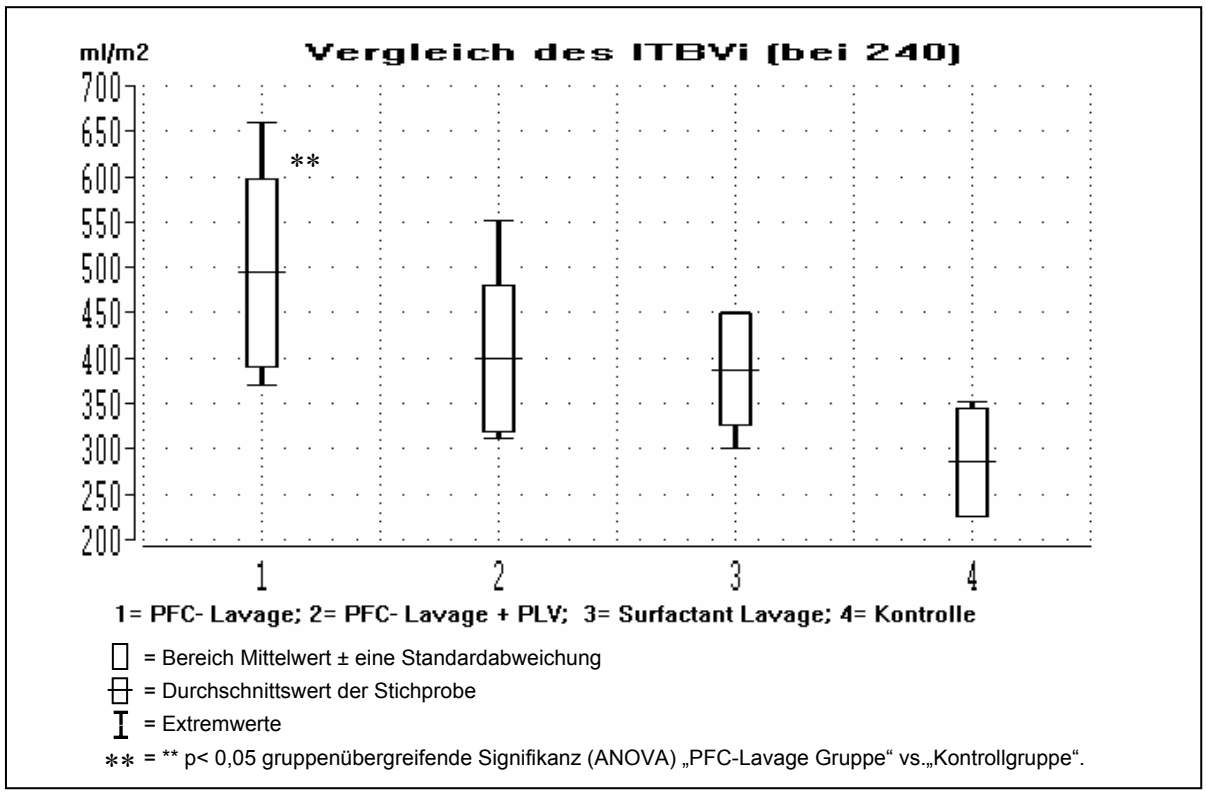


Abbildung 36: Vergleich des ITBVi zum Zeitpunkt t=240 min

5.3.7 Pulmonales Blutvolumen (PBVi)

Das pulmonale Blutvolumen (PBVi) gibt das in der Lunge befindliche Blutvolumen zum Zeitpunkt der durchgeführten COLD-Messung wieder. Es wird mit Hilfe des ebenso ermittelten HZVi und der arteriellen Farbstoffdilutionskurve vom Computer der Pulsion-Geräteeinheit berechnet (Formel siehe Kapitel 4). Es wird ebenfalls wieder bezogen auf die Körperoberfläche als Indexwert mit der Einheit [ml/m^2] angegeben.

Die Ergebnisse gibt die folgende Tabelle wieder:

Übersichtstabelle der PBVi-Werte				
Parameter	Vor Instillation von Mekonium	Vor Intervention	Zeit nach der Intervention	
			t=90 min	t=240 min
PFC-Lavage Gruppe PBVi [ml/m^2]	217,2 ± 75,8	244,0 ± 82,3	252,3 ± 73,7	212,4 ± 77,8
PFC-Lavage + PLV Gruppe PBVi [ml/m^2]	168,0 ± 19,2	184,5 ± 40,1	166,6 ± 41,2	155,2 ± 26,8
Surfactant-Lavage Gruppe PBVi [ml/m^2]	178,7 ± 55,3	148,7 ± 41,7	146,8 ± 44,8	173,6 ± 29,7
Kontrollgruppe PBVi [ml/m^2]	158,8 ± 37,8	152,0 ± 24,7	164,3 ± 46,8	133,7 ± 31,3

Die dargestellten Daten sind Mittelwerte (± SD). PFC= Perfluorcarbon; PLV= Partial Liquid Ventilation; PBVi= pulmonales Blutvolumen. Sowohl gruppenintern als auch gruppenübergreifend, konnten keine signifikanten Unterschiede bezüglich des PBVi nachgewiesen werden.

Tabelle 18: Messergebnisse des PBVi im Überblick

In unserer Versuchsreihe zeigten sich für die erste Messung in der Stabilisierungsphase zwischen den vier betrachteten Versuchsgruppen keinerlei signifikante Unterschiede. Im Mittel betrug das PBVi aller Versuchstiere zu diesem Zeitpunkt 180,7 ml/m^2 (± 25,6). Während der Induktion des MAS betrug der Mittelwert aller Tiere 182,3 ml/m^2 (± 44,2). Dies ist nur unwesentlich höher als das PBVi zuvor. Vergleicht man den Ausgangswert und den Endwert jeder Gruppe für sich, ergeben sich keine signifikanten Veränderungen innerhalb dieser Gruppe. Auffällig sind aber die insgesamt höheren PBVi-Werte in der PFC-Lavage Gruppe. Zum Zeitpunkt t=240 min ist sowohl innerhalb der Therapiegruppen als auch zwischen der Kontrollgruppe kein signifikanter Unterschied auszumachen.

Trotzdem fällt der deutlich höhere Wert von 212,4 ml/m^2 in der PFC-Lavage Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe (133,7 ml/m^2) auf.

Wie der Tabelle 18 zu entnehmen ist, steigt allein in der Surfactant-Lavage Gruppe ab der Messung zum Zeitpunkt t=90 min das PBVi. Dieser Anstieg ist jedoch nicht signifikant. Im Vergleich dazu sinkt in den drei anderen Gruppen vom Zeitpunkt t=90 min an das PBVi. Ebenfalls ist allein in der Surfactant Gruppe der Endwert des PBVi größer als das PBVi zur Zeit der Mekoniuminstillation.

5.3.8 Extravasales Lungenwasser (EVLWi)

Der mittlere Wert des EVLWi von allen Versuchstieren lag vor der Induktion des MAS bei 12,3 ml/kgKG (± 2,3). Zwischen allen vier Gruppen lagen zu diesem Zeitpunkt keine signifikanten Unterschiede bezüglich des EVLWi vor.

Die nun folgende COLD-Messung („vor Intervention“) nach der Induktion des MAS zeigte in allen Gruppen einen Anstieg des EVLWi. So betrug das EVLWi in der PFC-Lavage Gruppe 27,7 ml/kgKG (± 14,3), in der PFC-Lavage + PLV Gruppe 16,1 ml/kgKG (± 5,5), in der Surfactant-Lavage Gruppe 26,7 ml/kgKG (± 9,7) und in der Kontrollgruppe 20,2 ml/kgKG (± 4,9). Bis auf die Kontrollgruppe war dieser Anstieg innerhalb einer Gruppe immer signifikant ($p < 0,05$ Wilcoxon-matched-pairs-Test). Zum Zeitpunkt t=240 min weist die Surfactant-Lavage Gruppe mit 26,9 ml/kgKG (± 7,0) das höchste EVLWi aller Gruppen auf. Das geringste extravasale Lungenwasser wird mit 14,1 ml/kgKG in der PFC-Lavage + PLV Gruppe gemessen. Mit Hilfe des t-tests konnte zu diesem Zeitpunkt ein hochsignifikanter Unterschied ($p = 0,005$) zwischen der PFC-Lavage + PLV und der Surfactant-Gruppe nachgewiesen werden. Zur Übersicht dient die folgende Tabelle.

Übersichtstabelle der EVLWi-Werte				
Parameter	Vor Instillation von Mekonium	Vor Intervention	Zeit nach der Intervention	
			t=90 min	t=240 min
PFC-Lavage Gruppe EVLWi [ml/kgKG]	15,0 ± 6,0	27,7 ± 14,3 *	34,9 ± 18,3	23,0 ± 17,7
PFC-Lavage + PLV Gruppe EVLWi [ml/kgKG]	8,8 ± 2,7	16,1 ± 5,5 *	16,9 ± 3,5	14,1 ± 1,8
Surfactant-Lavage Gruppe EVLWi [ml/kgKG]	14,5 ± 8,0	26,7 ± 9,7 *	24,5 ± 2,8	26,9 ± 7,0 **
Kontrollgruppe EVLWi [ml/kgKG]	11,0 ± 4,1	20,2 ± 4,9	20,6 ± 5,7	19,8 ± 4,7

Die dargestellten Daten sind Mittelwerte (± SD). PFC= Perfluorcarbon; PLV= Partial Liquid Ventilation; EVLWi= extravasales Lungenwasser.
** p< 0,05 gruppeninterne Signifikanz (Wilcoxon-matched-pairs-Test) „Vor Instillation von Mekonium ” vs. „vor Intervention“*
*** p< 0,05 gruppenübergreifende Signifikanz (t-test) „PFC-Lavage + PLV Gruppe“ vs. „Surfactant-Lavage Gruppe“*

Tabelle 19: Messergebnisse des EVLWi im Überblick

5.3.9 Pulmonalvaskuläre Permeabilität (EVLW/PBV)

Ein Maß für die so genannte pulmonalvaskuläre Permeabilität ergibt sich aus dem Verhältnis von EVLW [ml] und dem PBV [ml]. Errechnet man dieses Verhältnis, so erhält man einen dimensionslosen Wert, da sich die Einheit [ml] herauskürzen lässt.

Die folgende Tabelle soll dieses Verhältnis für jede Gruppe zu den Zeitpunkten vor der Instillation von Mekonium, vor einer Intervention sowie 90 bzw. 240 Minuten nach einer Intervention darstellen.

Pulmonalvaskuläre Permeabilität: EVLW / PBV				
Parameter	Vor Instillation von Mekonium	Vor Intervention	Zeit nach der Intervention	
			t=90 min	t=240 min
PFC-Lavage Gruppe EVLW [ml] PBV [ml] EVLW / PBV	 39,2 (± 8,6) 37,5 (± 11,4) 1,1 (± 0,3)	 66,0 (± 17,1) 42,0 (± 12,6) 1,6 (± 0,4) *	 83,0 (± 26,3) 43,3 (± 10,4) 1,5 (± 0,7)	 54,3 (± 30,3) 37,6 (± 12,0) 1,4 (± 0,8)
PFC-Lavage + PLV Gruppe EVLW [ml] PBV [ml] EVLW / PBV	 25,3 (± 8,5) 29,8 (± 4,6) 1,1 (± 0,4)	 46,2 (± 17,1) 32,7 (± 6,1) 1,5 (± 0,9) *	 48,2 (± 12,2) 26,5 (± 10,2) 2,3 (± 1,8)	 39,5 (± 7,0) 27,7 (± 5,5) 1,4 (± 0,3)
Surfactant-Lavage Gruppe EVLW [ml] PBV [ml] EVLW / PBV	 37,3 (± 22,8) 29,2 (± 9,3) 1,3 (± 0,7)	 68,2 (± 32,1) 24,2 (± 5,3) 3,0 (± 1,6) *	 61,0 (± 13,1) 26,8 (± 9,6) 2,5 (± 1,0)	 55,8 (± 12,0) 28,0 (± 4,9) 2,2 (± 0,3)
Kontrollgruppe EVLW [ml] PBV [ml] EVLW / PBV	 31,3 (± 13,5) 25,7 (± 5,7) 1,4 (± 0,9)	 52,8 (± 7,9) 24,8 (± 2,2) 2,2 (± 0,5)	 52,3 (± 3,9) 26,5 (± 5,3) 1,7 (± 1,0)	 60,0 (± 15,0) 23,3 (± 4,5) 2,8 (± 1,1)

Die dargestellten Daten sind Mittelwerte (± SD). PFC= Perfluorcarbon; PLV= Partial Liquid Ventilation; EVLW= extravasales Lungenwasser [ml]; PBV= pulmonales Blutvolumen [ml].
** p< 0,05 gruppeninterne Signifikanz (Wilcoxon-matched-pairs-Test) „Vor Instillation von Mekonium" vs. „vor Intervention"*

Tabelle 20: Verhältnis von EVLW zu PBV vor und nach Induktion des MAS

Zu Beginn der Beobachtung, das bedeutet noch vor Induktion des Lungenschadens und unter konventioneller Beatmung beträgt das EVLW/PBV-Verhältnis im Durchschnitt bei allen Tieren 1,2 (± 0,6). Während der Induktionsphase steigt dieses Verhältnis - und damit die Permeabilität - in allen Gruppen an. Dieser Anstieg ist nur in den Therapiegruppen signifikant. In der Kontrollgruppe sind zu diesem Zeitpunkt schon 2 Versuchstiere verstorben, so dass diese Messwerte für die Berechnungen der Signifikanz fehlen. Der Mittelwert des

EVLW/PBV-Verhältnisses aller Versuchstiere beträgt vor den Interventionen 2,1 (± 1,2). Am Ende der Beobachtungszeit weist die Kontrollgruppe mit 2,8 die höchste pulmonalvaskuläre Permeabilität auf. Die PFC-Lavage Gruppe und die PFC-Lavage + PLV Gruppe liegen mit 1,4 am niedrigsten, die Surfactant-Lavage Gruppe weist einen Wert (2,2) dazwischen auf. In keiner der Therapiegruppen steigt die Permeabilität signifikant vom Zeitpunkt „vor der Intervention“ zu t=240 min an. Der Anstieg des EVLW/PBV-Verhältnisses von 1,4 (± 0,9) vor der Instillation auf 2,8 (± 1,1) zum Zeitpunkt t=240 min in der Kontrollgruppe war ebenfalls nicht signifikant. Am Ende der Betrachtungszeit (t=240 min) konnten aufgrund des vorzeitigen Ausfalls von drei Versuchstieren nur 3 von 6 Werten zur Berechnung der Permeabilität erhoben werden.

5.4 Zusammenfassung der Ergebnisse

5.4.1 Zusammenfassung: Ergebnisse des Gasaustausches

In der folgenden Tabelle werden alle Parameter und Messergebnisse (± SD) des Gausaustausches zum Zeitpunkt t=240 min zusammenfassend dargestellt. In der Spalte des jeweiligen Parameters (z.B. PaO_2) ist jeweils der statistisch signifikante Bezug ($p< 0,05$) dargestellt.

Ergebnisse des Gasaustausches				
Gruppennummer	Gruppenname	Bezeichnung des Parameters		
		PaO_2 [mmHg]	$PaCO_2$ [mmHg]	pH-Wert
(1)	*PFC-Lavage Gruppe*	199,5 * (± 39,7)	55,2 * (± 8,2)	7,30 * (± ,04)
(2)	*PFC-Lavage + PLV Gruppe*	193,2 * (± 103)	50,3 (± 8,1)	7,32 * (± 0,05)
(3)	*Surfactant-Lavage Gruppe*	321,2 * (± 63,4)	51,1 * (± 10,2)	7,30 * (± 0,07)
(4)	*Kontrollgruppe*	51,0 ** (± 14,1)	97,5 ** (± 6,5)	7,07 ** (± 0,19)

Die dargestellten Daten sind Mittelwerte (± SD). PaO_2= Sauerstoffpartialdruck; $PaCO_2$= Kohlendioxidpartialdruck; PFC= Perfluorcarbon; PLV= Partial Liquid Ventilation.
** p< 0,05 gruppeninterne Signifikanz (Wilcoxon-matched-pairs-Test) „Vor Intervention" vs. „240 min nach Intervention"*
*** p< 0,05 gruppenübergreifende Signifikanz (ANOVA) „Therapiegruppen" vs. „Kontrollgruppe"*

Tabelle 21: Zusammenfassung: Ergebnisse des Gasaustausches bei t=240 min

5.4.2 Zusammenfassung: Ergebnisse der Hämodynamik

In dieser Tabelle werden alle Parameter und die signifikanten Messergebnisse der Hämodynamik (± SD) zum Zeitpunkt t=240 min dargestellt. In der Spalte des jeweiligen Parameters (z.B. HF) ist jeweils der signifikante Unterschied (p< 0,05) vermerkt.

Ergebnisse der Hämodynamik												
Gruppen-Nummer	Gruppenname	HF [1/min]	MABP [mmHg]		HZVi [l/min/m²]	GEDVi [ml/m²]	CFI [1/min]		ITBVi [ml/m²]	PBVi [ml/m²]		EVLWi [ml/kg]	PBV/EVLW
(1)	*PFC-Lavage Gruppe*	212,5 (± 36,5)	72,7 (± 36,5)	Keine signifikanten Unterschiede	5,8 □ (± 2,3)	208,5 (± 121,5)	36,4 (± 22,7)	Keine signifikanten Unterschiede	494,3 ‡ (± 103,0)	212,4 (± 77,8)	Kein signifikanten Unterschiede	23,0 * (± 17,7)	1,4 * (± 0,8)
(2)	*PFC-Lavage + PLV Gruppe*	205,8 (± 43,6)	71,5 (± 15,3)		3,9 □ (± 0,8)	194,0 (± 19,7)	19,9 (± 3,2)		399,3 (± 80,7)	155,2 (± 26,8)		14,1 * (± 1,8)	1,4 * (± 0,3)
(3)	*Surfactant-Lavage Gruppe*	257,3 † (± 15,5)	76,8 (± 14,7)		4,9 □ (± 1,5)	244,2 † (± 59,0)	20,3 (± 3,0)		387,2 (± 61,3)	173,6 (± 29,7)		26,9 * • (± 7,0)	2,2 * (± 0,3)
(4)	*Kontrollgruppe*	180,7 (± 35,0)	64,7 (± 43,5)		2,7 (± 0,4)	151,7 (± 29,3)	18,2 (± 0,8)		285,3 (± 60,2)	133,7 (± 31,3)		19,8 (± 4,7)	2,8 (± 1,1)

Die dargestellten Daten sind Mittelwerte (± SD).
PFC= Perfluorcarbon; PLV= Partial Liquid Ventilation; HF= Herzfrequenz; MABP= mittlerer arterieller Blutdruck; HZVi= Herzzeitvolumen; GEDVi= globales enddiastolisches Volumen; CFI= Cardiac function Index; ITBVi= intrathorakales Blutvolumen; PBVi= pulmonales Blutvolumen; EVLWi= extravasales Lungenwasser; PBV/EVLW= pulmonalvaskuläre Permeabilität.

* = *(p< 0,05) gruppeninterne Signifikanz (Wilcoxon-matched-pairs-Test) „Vor Instillation von Mekonium " vs. „vor Intervention"*

† = *(p< 0,05) gruppenübergreifende Signifikanz „Surfactant-Lavage Gruppe " vs. „Kontrollgruppe" bei t=240 min*

□ = *(p< 0,05) gruppenübergreifende Signifikanz „Therapiegruppen" vs. Kontrollgruppe" bei t=240 min*

‡ = *(p< 0,05) gruppenübergreifende Signifikanz „PFC-Lavage Gruppe" vs. „Kontrollgruppe" bei t=240 min*

• = *(p< 0,05) gruppenübergreifende Signifikanz „PFC-Lavage + PLV Gruppe" vs. Surfactant-Lavage Gruppe" bei t=240 min*

Tabelle 22: Zusammenfassung: Ergebnisse der Hämodynamik bei t=240 min

6 Diskussion der Ergebnisse

Das Mekoniumaspirationssyndrom (MAS) ist trotz vieler präventiver Maßnahmen, die präperi- oder postnatal durchgeführt werden können, noch immer mit einer hohen Inzidenz und Mortalität bzw. Morbidität behaftet [18]. Diese Arbeit beschäftigte sich mit verschiedenen therapeutischen Ansätzen beim MAS und untersuchte deren Einflüsse auf die Oxygenierung und die Variation der Hämodynamik im Verlauf. Die Ergebnisse werden im Folgenden diskutiert.

Besteht aufgrund vorhandener Risikofaktoren (hohe Anzahl von Schwangerschaften, hohes Geburtsgewicht, hohes Gestationsalter) die erhöhte Wahrscheinlichkeit für eine vorzeitige Mekoniumausscheidung, sollte eine Amnioskopie durchgeführt werden. Dadurch wird die qualitative Beurteilung des Fruchtwassers möglich. Bei einer grünlichen Verfärbung der Amnionflüssigkeit ist von einer Kontamination mit Mekonium auszugehen (MSAF= meconium stained amniotic fluid) [73]. In diesem Fall kann eine Amnioninfusionstherapie sinnvoll sein, welche einen Verdünnungseffekt auf das Mekonium in utero hat und so das Risiko einer Mekoniumaspiration minimiert [23, 27, 41]. Puertas et al. belegten in einer Studie an 206 schwangeren Frauen mit MSAF, dass eine prophylaktisch durchgeführte Amnioninfusion signifikant weniger Kaiserschnitte notwendig macht [75].

Wird jedoch das Kind mit mekoniumkontaminiertem Fruchtwasser geboren, ist das frühe oropharyngeale Absaugen des Neugeborenen als die entscheidende präventive Maßnahme anzusehen [49, 110]. Mit diesem Vorgehen will man die Obstruktion der proximalen und peripheren Atemwege durch Mekonium verhindern. Falls es doch zu einer Aspiration gekommen ist, kann eine komplizierte pathogenetische Sequenz, bestehend aus Obstruktion der Bronchioli, Reduktion der Lungencompliance [97], Surfactantinaktivierung [69], Hypoxie, pulmonaler Hypertonie [107] und der Entstehung von inflammatorischen Prozessen [22] beginnen. Kombiniert mit einem passenden radiologischen Befund, spricht man vom Mekoniumaspirationssyndrom (MAS).

Viele therapeutische Ansätze wurden in den letzten Jahren unter Berücksichtigung der Pathogenese des MAS entwickelt. In der vorliegenden Studie wurde entweder eine Lavage mit exogenem Surfactant bzw. Perfluorcarbonen (PFC) oder die Kombination aus partieller Flüssigkeitsbeatmung (PLV) mit Hochfrequenzoszillationsbeatmung (HFOV) als Therapie

des MAS untersucht. Dabei wurde besonders auf die Veränderungen der Hämodynamik während des Therapieverlaufs geachtet.

Die geschilderte Inhibierung der Surfactantfunktion durch Mekonium und die positiven Effekte auf die Lungencompliance lassen eine Surfactantbehandlung, welche in der klinischen Anwendung etabliert ist, sinnvoll erscheinen [19, 71, 107]. Auch eine Lavage mit Perfluorcarbonen (PFC) zeigt in verschiedenen Studien einen positiven Einfluss auf den Gasaustausch [61, 65]. Die Flüssigkeitsbeatmung im Tiermodell mit künstlich induziertem Lungenversagen zeigt ebenfalls den möglichen therapeutischen Nutzen dieser Methode [31, 65]. Ein positiver Effekt der Flüssigkeitsbeatmung wurde auch im klinischen Einsatz beim menschlichen Neonaten mit schwerem Lungenversagen beschrieben [58].

6.1 Der Gasaustausch im Tiermodell beim MAS

Wie unsere Ergebnisse zeigen, haben sowohl die Surfactant-Lavage, die PFC-Lavage als auch die PFC-Lavage in Kombination mit der PLV eine unmittelbar positive Wirkung auf den Gasaustausch des Versuchstiers. Alle Tiere der Therapiegruppen überlebten den gesamten Beobachtungszeitraum und zeigten im Vergleich zur Kontrollgruppe eine prompte, signifikante Verbesserung der Oxygenierung. Auch der $PaCO_2$-Wert und der pH-Wert waren signifikant besser als in der Kontrollgruppe. In dieser Gruppe zeigte sich eine beständige Verschlechterung des PaO_2. Außerdem verstarben 3 Versuchstiere noch vor Ende des Beobachtungszeitraumes an einem kardiopulmonalen Organversagen. Im Vergleich dazu wurde in allen Therapiegruppen die Prozedur der Lavage durchgehend gut vertragen und es gab keinen vorzeitigen Todesfall. Ebenfalls wurde bei keinem der Tiere ein Pneumothorax oder ein Anstieg der Beatmungsdrucke verzeichnet. Dies alles sind Hinweise auf die Effektivität einer Lavage mit Surfactant oder Perfluorcarbonen bzw. eine Partial Liquid Ventilation mit Perfluorcarbonen.

Vergleicht man aber die Endwerte des Sauerstoffpartialdruckes innerhalb der Therapiegruppen, zeigt sich die höchste Wirksamkeit bei der Surfactant-Lavage Gruppe. Die PFC-Lavage und die PFC-Lavage + PLV-Gruppe lag mit den PaO_2-Werten deutlich unter denen der Surfactant-Lavage Gruppe, damit jedoch noch immer signifikant höher als in der Kontrollgruppe. Diese beiden Therapiegruppen für sich zeigten keine kennzeichnenden Unterschiede. Eine Partial Liquid Ventilation im Anschluss an eine PFC-Lavage wurde

ausnahmslos von allen Versuchstieren dieser Gruppe gut toleriert, zeigte aber nicht die gleiche Wirksamkeit in Bezug auf den PaO_2-Wert wie eine reine Surfactant-Lavage. Die $PaCO_2$ und die pH-Werte zum Zeitpunkt t=240 min aller Therapiegruppen zeigen signifikant bessere Werte als die der Kontrollgruppe.

In unserer Studie verwendeten wir für die Durchführung der Surfactant-Lavage eine Konzentration von 5 mg/ml Surfactant. Von dieser Lösung wurden 10 ml/kgKG appliziert. Eine Erhöhung der Konzentration bringt, wie in Studien gezeigt, keine Verbesserung des Gasaustausches [16]. Balaramann et al. [8] haben sogar in einer tierexperimentellen Studie gezeigt, dass eine Konzentration von 4-4,5 mg/ml Surfactant ein akutes Lungenversagen bei neonatalen Ferkeln rückgängig machen kann.

Betrachtet man demnach nur den Sauerstoffpartialdruck als Erfolgsindikator einer Therapie des MAS im Tiermodell, so ist die Surfactant-Lavage in Kombination mit einer Hochfrequenzoszillationsbeatmung allen anderen in dieser Studie untersuchten Therapieoptionen überlegen.

Bei Intensivpatienten im klinischen Alltag gilt es jedoch nicht nur den Sauerstoffpartialdruck zu betrachten. Ebenso spielt zum Beispiel die Beatmungsdauer, Komplikationen bei der Beatmung, die Entwicklung einer bronchopulmonalen Dysplasie oder das langfristige Outcome des Patienten eine Rolle - nicht nur der als Momentaufnahme gemessene Sauerstoffpartialdruck. Da wir alle Versuchstiere jeder Gruppe nach Induktion des MAS mit HFOV beatmeten, können wir keinen Vergleich zu anderen Studien machen, bei denen das MAS mit einer konventionellen maschinellen Beatmungsform therapiert wurde.

Zu dieser Thematik gibt es viele, teils widersprüchliche Studien mit unterschiedlichen Ergebnissen. Eine Arbeit von Calkovska et al. zeigte jedoch, dass die HFVO speziell in Kombination mit einer Surfactanttherapie der konventionellen Beatmungsform im Tiermodell des MAS bei Ferkeln überlegen ist [14]. Bei frühgeborenen Kindern mit unreifer Lunge - jedoch ohne MAS - zeigte sich in mehreren Studien, dass die HFOV im Vergleich zur konventionellen Beatmungsform keinen wesentlichen Vorteil bringt oder etwa die gefürchtete bronchopulmonale Dysplasie verhindern kann [90].

Für die vorliegende Studie muss an dieser Stelle also kritisch angemerkt werden, dass unsere Betrachtungszeit nach der Induktion des Lungenversagens nur 4 Stunden betrug. Wir können demnach keine Aussage darüber machen, ob die gemessenen Werte auch über einen längeren Zeitraum auf diesem Niveau gehalten werden können oder wie sich die Tiere insgesamt klinisch entwickeln würden. Für den Betrachtungszeitraum von 4 Stunden konnten wir jedoch mit unseren Daten die Effektivität der Surfactant-Lavage beim MAS demonstrieren. Alle Tiere überlebten die Therapie und zeigten eine signifikante Verbesserung der Oxygenierung und der CO_2 Elimination. Der Anstieg der Oxygenierungswerte für Tiere der PFC-Lavage Gruppe und der PFC-Lavage + PLV Gruppe waren nicht so eindrücklich, jedoch sind die Werte immer noch signifikant besser als die der Kontrollgruppe.

Die PFC-Lavage + PLV-Gruppe wurde also zusätzlich nach der PFC-Lavage mit der Kombination aus partieller Flüssigkeitsbeatmung (PLV) und HFOV therapiert. Vorbeschriebene Wirkungen und Vorteile der PLV gegenüber einer konventionellen Beatmungsform sind die Reinigung der Atemwege von Mekonium, Recruitment von Alveolen, positive Effekte auf den pulmonalen Blutfluss, Reduktion der Oberflächenspannung und anti-inflammatorische Effekte [58, 65]. Vergleicht man die Ergebnisse dieser Therapiegruppe mit denen der anderen Therapieoptionen unserer Studie, so zeigt sich nur eine moderate Steigerung der Oxygenierung. Am Ende des Betrachtungszeitraums war der PaO_2 zwar signifikant besser als in der Kontrollgruppe, aber mit 193,2 mmHg deutlich niedriger als in der Surfactant-Lavage Gruppe, welche einen PaO_2 von 321,2 mmHg zum Zeitpunkt t=240 min aufzeigte.

In allen drei Therapiegruppen hatte die Lavage zwei unterschiedliche Effekte, die sich jeweils positiv auf die Oxygenierung auswirken. Der erste Effekt ist das Ausspülen der Mekoniumreste aus den Atemwegen. Der zweite Effekt ist der Einfluss der verbleibenden Substanzen (entweder Surfactant oder PFC) auf das Lungengewebe selbst. Der Anstieg des Sauerstoffpartialdruckes ist jedenfalls durch eine Kombination beider Effekte begründbar. Wie unsere Berechnungen bezüglich der Recovery zeigen, verblieben jeweils zwei Drittel des über den Endotrachealtubus injizierten Surfactants und die Hälfte des PFC in der Lunge und könnten so zu einer Reduktion der Oberflächenspannung in den Alveolen beigetragen haben. Da das PFC zuvor oxygeniert wurde, ist dieser zusätzliche Effekt als Sauerstoffträger auf den Sauerstoffpartialdruck ebenfalls nicht zu vernachlässigen. Aufgrund des Versuchsaufbaus können wir aber nicht exakt die Wertigkeit der beiden beschriebenen Effekte der Substanzen

auf den Sauerstoffpartialdruck unterscheiden. Weitere Studien wären diesbezüglich anzustreben und sinnvoll.

6.2 Die Hämodynamik im Tiermodell beim MAS

Im klinischen Alltag sind dessen ungeachtet bis zu 66% aller Mekoniumaspirationssyndrome zusätzlich durch eine so genannte „persistierende pulmonale Hypertonie des Neugeborenen“ (PPHN) kompliziert [107]. Bei der PPHN handelt es sich um eine postpartale Adaptationsstörung mit fehlender Kreislaufumstellung aufgrund einer primären Fehlentwicklung oder als sekundäre Erkrankung, z.B. in Folge eines MAS. Auch eine Pneumonie, eine Sepsis oder Zwerchfellhernien können die PPHN verursachen. Allen Ursachen gemeinsam ist der erhöhte pulmonale vaskuläre Gefäßwiderstand, welcher zu Hypoxämie, Lungenversagen und zur Ausbildung eines Rechts-Links-Shuntes des Blutes durch den offenen Ducuts arteriosus und das Foramen ovale führen kann [92].

Diese Vorgänge machen die Therapie des MAS nochmals komplexer und verdeutlichen auch, dass nicht nur die Blutgasparameter im Auge behalten werden dürfen. Korhonen et al. führten dopplersonographische Untersuchungen an Neugeborenen mit MAS durch und konnten so auf diese Weise postnatal die Eigenarten der Hämodynamik in dieser Situation bewerten. Sie haben nachgewiesen, dass bei Kindern mit MAS die pulmonale hämodynamische Adaptation deutlich verlangsamt ist und diese Patienten sehr genau beobachtet werden müssen [56]. Ein zweites wesentliches Ziel der vorliegenden Arbeit ist demzufolge, sowohl die positiven als auch mögliche negative Auswirkungen unserer therapeutischen Interventionen auf die Hämodynamik zu untersuchen. Wir können aufgrund der relativ kurzen Betrachtungszeit von 4 Stunden nicht davon ausgehen, dass sich bei unseren Versuchstieren eine solche PPHN entwickelt hat. Durch die gemessenen kardialen Vorlastparamter und der Entwicklung des PaO_2 lassen sich aber Rückschlüsse auf die pulmonale Situation des Tieres ziehen.

Die mit Hilfe der transkardiopulmonalen Thermodilutionstechnik gewonnenen hämodynamischen Daten, wie z.B. Blutdruck, Herzzeitvolumen, kardialer Funktionsindex, extravasales Lungenwasser oder kardiale Vorlastparameter werden nun weiter diskutiert.

Betrachtet man die aufgezeichneten Basisparameter Blutdruck und Puls, so zeigen sich noch keine wesentlichen Besonderheiten. Bezüglich der Herzfrequenz zeigt sich zum Zeitpunkt

t=240 min bei den mit Surfactant lavagierten Tieren eine signifikant höhere Herzfrequenz gegenüber der Kontrollgruppe. Auch innerhalb der Therapiegruppen weist die Surfactant-Lavage Gruppe die signifikant höchste Herzfrequenz auf. Die mittleren arteriellen Blutdruckwerte (MABP) unterscheiden sich am Endpunkt der Beobachtungsphase nicht wesentlich voneinander. Den niedrigsten MABP zeigt jedoch die Kontrollgruppe und den höchsten MABP die Surfactant-Lavage Gruppe. Dieser Unterschied ist jedoch nicht statistisch relevant. Allen vier Gruppen gemeinsam ist ein Blutdruckabfall sofort nach Induktion des MAS. Ein Abfall des MABP direkt nach der Induktion des MAS lässt sich durch eine eventuelle vagale Reaktion erklären und erscheint nachvollziehbar. Ein zu hoher, zu niedriger oder ein normaler Blutdruck schließen aber eine bestehende PPHN nicht aus und lassen kaum Rückschlüsse über einen eventuell bestehenden pulmonalen Hochdruck zu. Zumindest lässt sich jedoch sagen, dass die systemische Hämodynamik bei allen Therapiegruppen über den gesamten Versuchsverlauf stabil war und es nur in der Kontrollgruppe zum rasanten Blutdruckabfall mit weiterhin kontinuierlich niedrigen Blutdruckwerten kam. In diesem Zusammenhang zeigte eine Studie an Ferkeln von Aaltonen et al., dass gerade die Kombination eines MAS mit Asphyxie zu einer deutlichen systemischen Hypotension führen. Seine Studie zeigte den rapiden Abfall des systemischen Blutdrucks der Versuchstiere direkt nach Induktion des MAS [1] genau wie wir ihn ebenfalls bei unseren Versuchstieren beobachten konnten. Den Anstieg des pulmonalarteriellen Blutdruckes bei Mekoniumaspiration bezeichneten Aaltonen et al. als „meconium-aspiration-induced-pulmonary-hypertensive-response“ [1]. In einer weiteren Studie konnte sogar nachgewiesen werden, dass der Schweregrad der pulmonalen Hypertension bei neugeborenen Ferkeln von der Mekoniumkonzentration und der Konsistenz des Mekoniums (light, moderate, thick Meconium) abhängig ist [42].

6.3 Vorlastparameter und Überdruckbeatmung beim MAS

Für das Verständnis von Pathophysiologie und Diagnostik der PPHN beim MAS spielen sowohl die klassischen Indikatoren der kardialen Vorlast als auch andere Hämodynamikparameter (z.B. das Herzzeitvolumen) eine wichtige Rolle. Im Rahmen der Entwicklung einer PPHN kommt es wie oben beschrieben zu einem erhöhten pulmonalvaskulären Gefäßwiderstand mit damit einhergehender pulmonaler Hypertonie und Rechtsherzbelastung. In dieser Situation ist es wichtig, ein genaues Volumenmanagement durchführen zu können, da gerade bei kritisch erkrankten Neugeborenen mit MAS eine

Fehleinschätzung der Volumensituation und der Druckverhältnisse im Blutkreislauf verhängnisvoll sein kann. Um hierauf von extern Einfluss nehmen zu können, ist es bedeutsam, über Messmethoden bzw. Parameter zu verfügen, mit deren Hilfe sich zuverlässig Aussagen über die Volumensituation treffen lassen.

Hierfür werden am Krankenbett routinemäßig sehr viele Parameter erhoben, von denen man sich Hinweise auf die kardiale Vorlast erwartet. So zum Beispiel „klassischerweise“ der PCWP (pulmonary capillary wedge pressure) und der ZVD (zentralvenöser Druck). Gerade diese beiden Parameter korrelieren nach neueren Untersuchungen aber nur minimal bis gar nicht mit der kardialen Vorlast, so dass sie schlechtere Indikatoren sind, als z.B. das GEDVi oder das ITBVi, welche ohne Einschränkung die globale kardiale Vorlast wiedergeben und wir mit dem Thermodilutionsverfahren messen konnten [77]. Der PCWP und der ZVD sind reine Druckwerte, sagen nichts über die eigentliche Volumensituation des Patienten aus und erscheinen damit für ein hämodynamisches Monitoring nicht geeignet [9, 20, 34, 77].

So fragten sich auch Sakka et al. zu Recht nach Ihrer durchgeführten prospektiven klinischen Studie, ob in Anbetracht der Verfügbarkeit anderer weniger invasiver und exakterer Messmethoden das Platzieren eines pulmonalarteriellen Katheters zur alleinigen Messung des Cardiac Output immer noch gerechtfertigt sei [28, 80]. Hinzu kommt, dass diese klinisch sehr gebräuchlichen Vorlastparameter durch die verschiedensten Faktoren beeinflusst werden können. Schon allein die aktuell eingenommene Körperposition (z.B. die umgekehrte Trendellenburgposition) beeinflusst die Vorlast und das Herzzeitvolumen. Während unserer Untersuchungen haben wir - um diesen Einflussfaktor zu minimieren - die Versuchstiere nach Induktion des MAS in der gleichen Position belassen und nur für die Lavage umgelagert, damit auch die peripheren Lungenabschnitte besser erreicht werden können. Aber auch der Füllungsdruck, die Compliance der Lungen und des Gefäßsystems sowie die Kontraktilität des nachfolgenden Ventrikels können die Vorlast und das Herzzeitvolumen beeinflussen.

Nicht vernachlässigen sollte man den intrathorakalen Druck, welcher einen weiteren wichtigen Einflussfaktor auf die kardiale Vorlast und das Herzzeitvolumen darstellt und im Folgenden näher betrachtet wird.

Ein wesentlicher Grundpfeiler in der Therapie des MAS ist die maschinelle Beatmung. Durch eine Überdruckbeatmung (IPPV-Modus; intermittent positive pressure ventilation) wird der

intrathorakale Druck angehoben [40, 54, 103]. Vollständigkeitshalber muss gesagt werden, dass der intrathorakale Druck (ITP) aber neben der bereits erwähnten Respiratorbeatmung auch durch Blutungen, Raumforderungen oder einen erhöhten intragastralen Druck ansteigen kann. Die nun folgenden Ausführungen beziehen sich hauptsächlich auf die Variation des ITP durch die maschinelle Beatmung.

Bedingt durch den gestiegenen intrathorakalen Druck kommt es zu einem Anstieg des ZVD und des PCWP und im Verlauf zu einer nach extrathorakal gerichteten Volumenverschiebung. Dies führt zu einer Abnahme der intrathorakalen Blutvolumina. Eine maschinelle Überdruckbeatmung bewirkt also eine gegenläufige Beeinflussung von Druckwerten und Volumina: Anstieg aller intrathorakal messbaren Drücke und Abfall aller intrathorakal messbaren Volumina. Folglich vermindert sich der Cardiac Output und das Herzzeitvolumen unter diesem Ventilationsmodus [40, 54, 103].

Daraus lässt sich zusammenfassend schließen, dass es nur sinnvoll ist, ein Volumen direkt zu messen, anstelle des Versuches sich indirekt über Druckwerte (z.B. ZVD, PCWP) Hinweise über die Volumensituation des Patienten zu erhoffen. Wie eben dargestellt, sind die Druckwerte durch zu viele Parameter beeinflussbar. Diese Reaktionen (Verminderung des Herzzeitvolumens und Anstieg des intrathorakalen Druckes) sind aber gerade beim Krankheitsbild der Mekoniumaspiration mit PPHN unerwünscht. Ein weiterer Nebeneffekt der IPPV-Beatmung ist eine ungünstige Umverteilung der Lungenperfusion, wovon hauptsächlich die unteren Lungenabschnitte betroffen sind [54].

Aufgrund dieser pathophysiologischen Gegebenheiten wurden in vielen Studien die konventionelle Beatmung (IPPV) mit der HFOV bei der Mekoniumaspiration verglichen und dabei besonders die hämodynamischen Einflüsse dieser beiden Beatmungsmodi beobachtet. Kinsella et al. konnten z.B. nachweisen, dass die HFOV im Vergleich zu einer konventionellen Beatmung die kardiovaskuläre Hämodynamik weniger negativ beeinflusst [52]. Andersen et al. wiederum verglichen den ZVD bei konventioneller Beatmung und der HFOV im Modell eines ARDS. Es zeigte sich, dass die Hochfrequenzbeatmung effektiver die Oxygenierung verbesserte, ohne den zentralvenösen Druck zu kompromittieren [5]. Es konnte von anderen Arbeitsgruppen außerdem nachgewiesen werden, dass die HFOV eine optimale Beatmungsmethode bei der Mekoniumaspiration darstellt, da es zu weniger schweren histopathologischen Veränderungen kommt [108]. Eine adäquate Oxygenierung wird bei

geringeren Spitzendrücken erreicht, [98] und es kommt zu signifikant weniger Barotraumata [14, 18, 50, 89]. Kohelet et al. beschreiben die HFOV als eine effektive Behandlungsmethode bei Patienten mit PPHN und konnten aufgrund Ihrer Daten sogar einen protektiven Effekt bei der Entwicklung einer bronchopulmonalen Dysplasie vermuten [55]. Der Vorteil der HFOV gegenüber einer konventionellen Beatmung besteht also darin, dass mit supraphysiologischen Atemfrequenzen (> 120/min), sehr kleinen Atemzugsvolumina und Druckschwankungen geringere Lungenschäden auftreten und die Hämodynamik weniger beeinflusst wird.

Um die vorbeschriebenen negativen Effekte der IPPV-Beatmung [40, 54, 103] zu vermeiden, nutzten wir zur Beatmung bei unseren Versuchstieren nach Induktion des MAS die Hochfrequenzoszillationsbeatmung (HFOV) bzw. eine Kombination von HFOV mit partieller Flüssigkeitsbeatmung (PFC-Lavage + PLV-Gruppe) und dokumentierten deren Einfluss auf wichtige Hämodynamikparameter.

Über den gesamten Betrachtungszeitraum gesehen, waren alle unsere Versuchstiere der Therapiegruppen hämodynamisch stabil. Das in unserer Studie gemessene Herzzeitvolumen ist in allen drei Therapiegruppen signifikant höher als in der Kontrollgruppe. Dieser vorteilhafte Verlauf kann allerdings nicht nur der HFOV zugeschrieben werden, da auch die Tiere aus der Kontrollgruppe mit der HFOV beatmet wurden. Innerhalb der Therapiegruppen unterscheiden sich die Werte für das HZVi dagegen kaum voneinander.

Bezüglich des Herzzeitvolumens ist anzumerken, dass insgesamt vier Faktoren dessen Größe bestimmen [53]:

1. Herzfrequenz
2. Inotropie
3. Nachlast
4. Vorlast

Dies bedeutet, dass die Vorlast auch von der aktuellen Herzfunktion abhängig ist. Eine Rechtsherz-, Linksherz - bzw. Globalherzinsuffizienz kann zu einer Erhöhung der Vorlast führen. Die Vorlast kann aber auch durch eine sich entwickelnde PPHN bei MAS erhöht werden. Dies wiederum führt zu einem Abfall des Herzzeitvolumens. Da auch eine geringe Herzfrequenz und ein geringer MABP mit einem kleineren HZVi korreliert, lässt sich das

signifikant niedrigere HZVi in der Kontrollgruppe mit der ebenfalls signifikant niedrigeren Pulsfrequenz und des niedrigen MABP der Kontrollgruppe erklären. Innerhalb der Therapiegruppen gibt es im Hinblick auf das HZVi keine bedeutsamen Unterschiede zum Zeitpunkt t=240 min. Unsere Ergebnisse des Herzleistungsindex (Cardiac Index/CFI) zeigen in der Induktionsphase bei allen Gruppen außer der Kontrollgruppe einen Anstieg des CFI. Zum Zeitpunkt t=240 min zeigt die PFC-Lavage Gruppe den (nicht-signifikant) höchsten CFI bei allerdings auch höchster Standardabweichung. Die Kontrollgruppe zeigt den niedrigsten CFI am Ende der Betrachtung.

Das mittels Thermodilution ermittelte GEDVi stellt das globale enddiastolische Volumen dar, welches ebenfalls als Indexwert zur Darstellung kam (GEDVi). Das GEDVi entspricht dem Vorlastvolumen des Gesamtherzens, ist also die Summe aus allen enddiastolischen Volumina der Vorhöfe und der Ventrikel. Es gibt die globale Vorlast des Herzens wieder und ist nicht von äußeren Faktoren (z.B. Compliance des Gefäßsystems, intrathorakaler Druck) abhängig. Wie weiter oben beschrieben gilt es als ein vorteilhafter Indikator der kardialen Vorlast, speziell im Vergleich zum zentralen Venendruck (ZVD) bzw. dem pulmonalkapillären Verschlussdruck (PCWP) [77]. Das GEDVi korreliert zudem hervorragend mit dem intrathorakalen Blutvolumen (ITBVi) [81]. Das ITBVi wird vom Pulsion COLD-Gerät mit Hilfe des GEDVi berechnet. Daraus ergibt sich eine Korrelation dieser beiden Werte [76], welche auch bei unseren Messergebnissen deutlich geworden ist (GEDVi= 2/3 x ITBVi).

Eine Arbeitsgruppe um Lichtwarck-Aschoff beschrieb erstmals die Vorteile der Messung des ITBVi [59]. Sie konnten ferner zeigen, dass bei beatmeten Intensivpatienten das ITBVi den Status des zirkulierenden Blutvolumens anzeigt, die klinisch bisher als Standard gebrauchten „kardialen Füllungsdrücke“ (ZVD und PCWP), aber keinen Zusammenhang zur Kreislauffüllung aufweisen [59, 77]. Das intrathorakale Blutvolumen (ITBVi) ist in unserer Kontrollgruppe zum Zeitpunkt t=240 min signifikant niedriger als in der PFC-Lavage Gruppe. Zusätzlich weist das ITBVi in der Kontrollgruppe zum Zeitpunkt t=240 min - absolut betrachtet - auch den eindeutig niedrigsten Wert auf. Gefolgt wird die PFC-Lavage Gruppe von der PFC + PLV-Gruppe mit dem zweitgrößten ITBVi zum Zeitpunkt t=240 min. Ein kleines ITBVi findet sich bei raumfordernden Prozessen im Thorax.

Vor allem bei einem inadäquatem PEEP, Spannungspneumothorax, massivem Lungenödem oder „air-trapping“ bei Auto-PEEP.

Betrachtet man diese Gegebenheiten mit der oben beschriebenen Pathophysiologie des MAS, kann man damit den niedrigen ITBVi-Wert in der Kontrollgruppe am Ende des Betrachtungszeitraumes gut erklären. Der niedrige ITBVi-Wert der Kontrollgruppe spricht für die positiven und protektiven Aspekte der Therapie mit Perfluorcarbonen bzw. der Partial Liquid Ventilation. Das ITBVi der Kontrollgruppe reduziert sich im Verlauf stetig und bei 3 von 6 Tieren der Kontrollgruppe verschlechterte sich die Gesamtsituation so rasant, dass sie noch vor Ende des Betrachtungszeitraumes verstarben. Das ITBVi stieg bei den Versuchstieren aller Therapiegruppen kontinuierlich nach Induktion des MAS und Einleitung der Therapie wieder an. Betrachtet man diese Vorgänge, lässt dies den Schluss zu, dass die PFC-Lavage und die PLV mit Hilfe einer Art Pufferfunktion die Kollapsneigung der Alveolen reduziert und vor „air-trapping“ schützen kann. Anders ausgedrückt kommt es bei der PLV-Lavage und PLV zu einer Rekrutierung bereits atelektatischer Lungenbereiche und damit zum Anstieg des ITBVi. Diese vermuteten Mechanismen tragen letzten Endes sowohl zu einer Verbesserung der Oxygenierung als auch zur Stabilisierung der Hämodynamik bei den Versuchstieren bei.

6.4 Bewertung des Lungenschadens beim MAS

Einen weiteren wichtigen Hinweis auf die gesamte Lungensituation des Versuchstieres ergeben unsere Messungen des extravasalen Lungenwassers (EVLWi) und des pulmonalen Blutvolumens (PBVi). Der Wassergehalt der Lunge kann durch Herzinsuffizienz, Pneumonie, Sepsis, Verbrennung oder Intoxikationen zunehmen. Das EVLWi steigt bei Zunahme des Flüssigkeitstranports in das Interstitium entweder infolge eines erhöhten intravasalen Filtrationsdruckes (Linksherzinsuffizienz, Volumenüberladung) oder infolge einer erhöhten pulmonalvaskulären Permeabilität für Plasmaproteine (durch Endotoxin, Pneumonie, Sepsis, Intoxikationen, Verbrennungen) an [77].

Der signifikante Anstieg des EVLWi nach der Induktion des MAS bei den Tieren der Therapiegruppen belegt, dass wir während der Induktionsphase bei diesen Versuchstieren sicherlich ein schweres Lungenversagen induziert hatten. In der Kontrollgruppe kann die zweite COLD-Messung zum Zeitpunkt vor der Intervention aufgrund des frühzeitigen Versterbens von 2 Kontrolltieren nur eingeschränkt bewertet werden. Vermutlich kam es aus diesem Grunde zu keinem statistisch signifikanten Anstieg des EVLWi. Allerdings ist sowohl in den Therapiegruppen als auch in der Kontrollgruppe das EVLWi zum Zeitpunkt t=240

noch pathologisch erhöht. Die Vermutung liegt nahe, dass trotz der durchgeführten therapeutischen Maßnahmen nach vier Stunden bei allen Tieren bereits ein „Remodelling“ des pulmonalen Gefäßsystems stattgefunden hat. Dieses „Remodelling“ ist bereits zuvor bei der Erforschung der Pathophysiologie des MAS beschrieben worden [107]. Dabei werden chemische Mediatoren ausgeschüttet, in deren Folge es zu einer Schädigung der Alveolarmembran und einer Erhöhung der kapillaren Gefäßpermeabilität in der Lunge kommt. Ein interstitiell-intraalveoläres Ödem mit Proteinausschwitzungen (Syndrom der hyalinen Membranen) ist die Folge [38]. Speziell die Gallensalze des Mekoniums stehen im Verdacht zytotoxisch auf die Typ-2 Pneumozyten zu wirken und das Bild einer „chemischen Pneumonitis“ auszulösen [70]. Dies erklärt - zumindest zum Teil - die nach 4 Stunden immer noch deutlich erhöhten Werte für das extravasale Lungenwasser. Das signifikant höchste EVLWi in der Surfactant-Lavage Gruppe kann aber auch durch die insgesamt niedrigste Recovery der bronchoalveolären Lavage von lediglich 30% begründet werden. Aufgrund der relativ kurzen Beobachtungsphase von 4 Stunden nach Instillation des Mekoniums können wir keine Aussagen über die Entwicklung des EVLWi darüber hinaus machen.

Ein genaueres Maß für die pulmonalvaskuläre Permeabilität ergibt sich jedoch aus dem Verhältnis von Lungenwasser zu pulmonalem Blutvolumen (EVLW/PBV). Dieses Verhältnis liegt im Falle einer normalen Permeabilität bei 1 und kann bei einem schweren Permeabilitätsschaden im Extremfall bis auf 5 ansteigen [77]. Passend dazu findet sich bei unseren Untersuchungen vor der Induktion des MAS im Durchschnitt bei allen Tieren ein Verhältnis von 1,2 (± 0,6). Während der Induktionsphase steigt das EVLW/PBV-Verhältnis erwartungsgemäß in allen Gruppen an, während es im weiteren Verlauf bei allen Tieren der Therapiegruppen wieder sinkt. Der Anstieg war nur innerhalb der Therapiegruppen signifikant. Lediglich in der Kontrollgruppe zeigte sich mit stetig steigender Tendenz nach 240 Minuten Beobachtungszeit noch eine Permeabilitätsstörung von 2,8 (± 1,1). Der Anstieg des EVLW/PBV-Verhältnisses von 1,4 (± 0,9) vor der Instillation auf 2,8 (± 1,1) zum Zeitpunkt t=240 min in der Kontrollgruppe ist zwar nicht signifikant, es konnten aber aufgrund des vorzeitigen Ausfalls von drei Versuchstieren nur drei der sechs Kontrolltiere am Ende der Betrachtungszeit in die Berechnung der pulmonalvaskulären Permeabilität eingehen.

Insgesamt gesehen spricht dies für eine weitgehende und tiefgreifende Destruktion des pulmonalen Gefäßnetzes und allgemein für die Effektivität der untersuchten therapeutischen Methoden.

6.5 Schlussfolgerung

Abschließend, so lässt sich bei Kenntnis der Pathophysiologie des MAS feststellen, kann die Therapie dieses Krankheitsbildes nur aus mehreren Ansatzpunkten bestehen. Es gilt herauszufinden, welche Kombinationen der zur Verfügung stehenden therapeutischen Möglichkeiten sinnvoll sind oder welche Therapiemethode einen eher nachteiligen Effekt haben wird. Ein „monotherapeutischer“ Ansatz kann bei diesem komplexen Krankheitsbild nicht zum Erfolg führen. Gerade die Kombination der HFOV mit NO oder Surfactant kann - wie in Studien gezeigt - von großem Nutzen sein [14, 78]. Neuere Ansätze, wie z.B. die Verabreichung von Perfluorcarbonen als Aerosol [44, 101] oder die Tidal Liquid Ventilation (TLV) als Alternative zur PLV [21, 29] sind noch in der Erprobung, und es müssen noch viele Erfahrungen gesammelt werden, bis diese Optionen etabliert werden können.

Im klinischen Alltag sollte, wenn eine marginale Oxygenierung nur mit exzessiver maschineller Beatmung und ausgeschöpfter Surfactanttherapie zu erreichen ist, das Kind in ein entsprechendes Zentrum verlegt werden. Dieses sollte in der Lage sein, eine spezifische Behandlung der PPHN mit inhalativen Vasodilatatoren (z.B. NO) oder einer extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) durchzuführen [37]. Trotz intensiver Forschung in diesem Gebiet bleibt der Einsatz von Perfluorcarbonen und der PLV weiter Gegenstand experimenteller Studien, und ist nicht für den Einsatz in der Klinik zu empfehlen.

Wir konnten mit Hilfe unserer Studie zeigen, dass die Kombination aus HFOV und PLV beim MAS eine gute Oxygenierung ohne negative Beeinträchtigung der kardiovaskulären Hämodynamik erzeugen kann. Als zusätzlicher Vorteil dieser Therapieform erwies sich der positive Einfluss auf das intrathorakale Blutvolumen sowie das Herzzeitvolumen der Versuchstiere. Die Veränderungen des ITBVi über den Betrachtungszeitraum wurden als nützliche Pufferfunktion der Perfluorcarbonlavage und der PLV gedeutet. Im Vergleich dazu brachte allerdings eine alleinige Lavage mit Surfactant und die anschließende Hochfrequenzoszillationsventilation die besten Oxygenierungswerte. Es zeigten sich keine negativen Auswirkungen der untersuchten Therapiestrategien auf die protokollierten hämodynamischen Parameter.

7 Zusammenfassung

Untersuchung hämodynamischer Veränderungen bei partieller Flüssigkeitsbeatmung mit Perfluoroctylbromid oder Surfactantlavage zur Behandlung der Mekoniumaspiration im Tiermodell

Eine Lavage mit exogenem Surfactant, Perfluorcarbonen alleine oder in Kombination mit der partiellen Flüssigkeitsbeatmung, jeweils mit HFOV, verbessert den pulmonalen Gasaustausch im Modell des MAS bei Ferkeln. In unserem Betrachtungszeitraum von vier Stunden erwies sich die Surfactant Lavage bezüglich des Gasaustausches als die beste Therapie. Eine Perfluorcarbonlavage alleine oder in Kombination mit der PLV erreicht nicht die PaO_2-Werte einer Surfactantlavage.

Der negative Einfluss einer Mekoniumaspiration auf die Hämodynamik der Versuchstiere der Kontrollgruppe konnte klar dargestellt werden. Innerhalb der Therapiegruppen gibt es während einer Betrachtung von vier Stunden keine wesentlichen Unterschiede in der hämodynamischen Entwicklung der Tiere. Arbeiten, die sich mit den Langzeitveränderungen der systemischen Hämodynamik bei der Therapie des MAS mit Surfactant, PFC, und PLV beschäftigen, müssen folgen. Es konnte in allen Therapiegruppen eine über den Betrachtungsverlauf stabile Hämodynamik (z.B. MABP, Puls, Cardiac Index) und ein stetiger Anstieg des PaO_2 ermittelt werden. Zudem war das HZVi zum Zeitpunkt t=240 in allen Therapiegruppen signifikant höher als in der Kontrollgruppe. Die PFC-Lavage Gruppe zeigte nach vier Stunden das signifikant größte ITBVi und schützt vermutlich in Form einer Pufferfunktion in den Alveolen vor „air-trapping“, Pneumothorax und weiteren Lungenschäden beim MAS. Vor allem in Kenntnis der Pathophysiologie des MAS ist dies ein nicht zu unterschätzender Faktor. Wirkliche Langzeiterfahrungen am menschlichen Neonaten stehen leider noch nicht zur Verfügung.

Es zeigten sich bei den untersuchten Therapiestrategien keine negativen Auswirkungen auf die protokollierten hämodynamischen Parameter. Früher publizierte Arbeiten, welche den Indikator GEDVi als Vorlastparameter zur Volumensteuerung empfehlen, konnten wir nicht bestätigen. Der positive Einfluss der untersuchten Therapieformen auf das pulmonale Gefäßbett konnte durch den Verlauf des PBV/EVLW Verhältnisses, welches ein Maß für die pulmonalvaskuläre Permeabilität darstellt, nachgewiesen werden.

8 Abstract

Comparison of the effects of perfluorcarbone lavage, surfactant lavage and partial liquid ventilation on the haemodynamics in a piglet model of meconium aspiration.

In this study we compared the effects of perfluorcarbone lavage, surfactant lavage and partial liquid ventilation on pulmonary gas exchange and haemodynamics in a piglet model of meconium aspiration (MAS). A human meconium suspension was instilled into piglets which were randomized in three treatment groups and one control group (n= 6 each). After definitive induction of lung failure (PaO_2 < 100 mmHg), the therapy phase followed depending upon the groups of experimental animals. A lavage with exogenous surfactant and perfluorcarbone alone or in combination with partial liquid ventilation, each combined with HFOV, improved the pulmonary gas exchange in our piglet model. Within our observation time of four hours, surfactant lavage was the best therapy, simply concerning gas exchange. Perfluorcarbone lavage alone or combined with partial liquid ventilation also significantly improved the arterial oxygen saturation, but not as good as the surfactant lavage.

The negative influence of MAS on the haemodynamics of the experimental animal control group could be clearly demonstrated. Within the treatment groups there was no substantial alteration in haemodynamics over an observation period of four hours. The clinical picture and measure parameters could neither exclude nor support one particular therapy. Further clinical experience would be advantageous. In all therapy groups, stable haemodynamics (e.g. MABP, pulse, cardiac index) and a constant rise in PaO_2 could be determined. In addition, the cardiac output was significantly higher at the last time point in all therapy groups compared to control animals. Lavage with perfluorcarbone significantly increased the ITBVi after four hours of monitoring. Therefore this method of treatment can be considered as a buffer which protects the alveoli against „air-trapping", pneumothorax and further lung damage as a result of the MAS. Particularly concerning the pathophysiology of this disease, this is a significant factor. However, real long-term experiences with human neonates is unfortunately lacking.

Previously published results recommending GEDVi as a prediction value for volume control could not be confirmed. The positive influence of the tested interventions on the pulmonary vascular system could be proven by the use of the PBV/EVLW ratio, which represents a measure of the pulmonary vascular permeability.

9 Literaturverzeichnis

1. **Aaltonen, M, Soukka, H, Halkola, L, et al.:** *Asphyxia aggravates systemic hypotension but not pulmonary hypertension in piglets with meconium aspiration.* Pediatr Res, 2003. 53(3): S. 473-478.

2. **Alliance Pharmaceutical Corp.,** Website der Firma unter: www.allp.com/LiquiVent/Graphics/sld003.htm, 2002, San Diego, USA.

3. **Altshuler, G, Arizawa, M, Molnar-Nadasdy, G:** *Meconium-induced umbilical cord vascular necrosis and ulceration: a potential link between the placenta and poor pregnancy outcome.* Obstet Gynecol, 1992. 79(5 (Pt 1)): S. 760-766.

4. **Altshuler, G, Hyde, S:** *Meconium-induced vasocontraction: a potential cause of cerebral and other fetal hypoperfusion and of poor pregnancy outcome.* J Child Neurol, 1989. 4(2): S. 137-142.

5. **Andersen, FA, Guttormsen, AB, Flaatten, HK:** *High frequency oscillatory ventilation in adult patients with acute respiratory distress syndrome - a retrospective study.* Acta Anaesthesiol Scand, 2002. 46(9): S. 1082-1088.

6. **Antonowicz, I, Shwachman, H:** *Meconium in health and in disease.* Adv Pediatr, 1979. 26: S. 275-310.

7. **Asteri, T, Tsagaropoulou, I, Vasiliadis, K, et al.:** *Beware Swan-Ganz complications. Perioperative management.* J Cardiovasc Surg (Torino), 2002. 43(4): S. 467-470.

8. **Balaraman, V, Meister, J, Ku, TL, et al.:** *Lavage administration of dilute surfactants after acute lung injury in neonatal piglets.* Am J Respir Crit Care Med, 1998. 158(1): S. 12-17.

9. **Bindels, AJ, van der Hoeven, JG, Graafland, AD, et al.:** *Relationships between volume and pressure measurements and stroke volume in critically ill patients.* Crit Care, 2000. 4(3): S. 193-199.

10. **Bowdle, TA:** *Complications of invasive monitoring.* Anesthesiol Clin North America, 2002. 20(3): S. 571-588.

11. **Boyle, NH, Berkenstadt, H, Roberts, PC, et al.:** *Femoral artery catheterisation for cardiac output measurement using the femoral artery thermodilution technique does not compromise limb perfusion.* Crit Care Med, 1998. 27(11): S. 2578-2579.

12. **Bui, KC, Hammerman, C, Hirschl, R, et al.:** *Plasma prostanoids in neonatal extracorporeal membrane oxygenation. Influence of meconium aspiration.* J Thorac Cardiovasc Surg, 1991. 101(4): S. 612-617.

13. **Burgess, AM, Hutchins, GM:** *Inflammation of the lungs, umbilical cord and placenta associated with meconium passage in utero. Review of 123 autopsied cases.* Pathol Res Pract, 1996. 192(11): S. 1121-1128.

14. **Calkovska, A, Sun, B, Curstedt, T, et al.:** *Combined effects of high-frequency ventilation and surfactant treatment in experimental meconium aspiration syndrome.* Acta Anaesthesiol Scand, 1999. 43(2): S. 135-145.

15. **Carson, BS, Losey, RW, Bowes, WA, Jr., et al.:** *Combined obstetric and pediatric approach to prevent meconium aspiration syndrome.* Am J Obstet Gynecol, 1976. 126(6): S. 712-715.

16. **Chang, HY, Hsu, CH, Kao, HA, et al.:** *Treatment of severe meconium aspiration syndrome with dilute surfactant lavage.* J Formos Med Assoc, 2003. 102(5): S. 326-330.

17. **Clark, LC, Jr., Gollan, F:** *Survival of mammals breathing organic liquids equilibrated with oxygen at atmospheric pressure.* Science, 1966. 152(730): S. 1755-1756.

18. **Cleary, GM, Wiswell, TE:** *Meconium-stained amniotic fluid and the meconium aspiration syndrome. An update.* Pediatr Clin North Am, 1998. 45(3): S. 511-529.

19. **Cochrane, CG, Revak, SD, Merritt, TA, et al.:** *Bronchoalveolar lavage with KL4-surfactant in models of meconium aspiration syndrome.* Pediatr Res, 1998. 44(5): S. 705-715.

20. **Connors, AF, Jr.:** *Right heart catheterization: is it effective?* New Horiz, 1997. 5(3): S. 195-200.

21. **Cox, CA, Fox, WW, Weiss, CM, et al.:** *Liquid ventilation: Gas exchange, perfluorochemical uptake, and biodistribution in an acute lung injury.* Pediatr Crit Care Med, 2002. 3(3): S. 288-296.

22. **Davey, AM, Becker, JD, Davis, JM:** *Meconium aspiration syndrome: physiological and inflammatory changes in a newborn piglet model.* Pediatr Pulmonol, 1993. 16(2): S. 101-108.

23. **De Meeus, JB, Magnin, G, Vequeau, V, et al.:** *[Prophylactic amnion infusion during labor. Apropos of 195 cases].* J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris), 1997. 26(6): S. 610-616.

24. **Doctor, A, Price, B, Bhargava, N, et al.:** *High-frequency oscillatory ventilation of the perfluorocarbon-filled lung: dose-response relationships in an animal model of acute lung injury.* Crit Care Med, 2001. 29(4): S. 847-854.

25. **Eden, RD, Seifert, LS, Winegar, A, et al.:** *Perinatal characteristics of uncomplicated postdate pregnancies.* Obstet Gynecol, 1987. 69(3 Pt 1): S. 296-299.

26. **Eogan, MA, Geary, MP, O'Connell, MP, et al.:** *Effect of fetal sex on labour and delivery: retrospective review.* Bmj, 2003. 326(7381): S. 137.

27. **Eriksen, NL, Hostetter, M, Parisi, VM:** *Prophylactic amnioinfusion in pregnancies complicated by thick meconium.* Am J Obstet Gynecol, 1994. 171(4): S. 1026-1030.

28. **Fessler, HE, Pearse, D:** *Accuracy of hemodynamic measurements during partial liquid ventilation with perflubron.* Am J Respir Crit Care Med, 2000. 162(4 Pt 1): S. 1372-1376.

29. **Foust, R, Tran, NN, Cox, C, et al.:** *Liquid assisted ventilation: an alternative ventilatory strategy for acute meconium aspiration injury.* Pediatr Pulmonol, 1996. 21(5): S. 316-322.

30. **Fuhrman, BP, Paczan, PR, DeFrancisis, M:** *Perfluorocarbon-associated gas exchange.* Crit Care Med, 1991. 19(5): S. 712-722.

31. **Fujino, Y, Goddon, S, Chiche, JD, et al.:** *Partial liquid ventilation ventilates better than gas ventilation.* Am J Respir Crit Care Med, 2000. 162(2 Pt 1): S. 650-657.

32. **Gilbert, TB:** *In search of a better watch.* Crit Care Med, 1999. 27(11): S. 2578-2579.

33. **Godje, O, Peyerl, M, Seebauer, T, et al.:** *Reproducibility of double indicator dilution measurements of intrathoracic blood volume compartments, extravascular lung water, and liver function.* Chest, 1998. 113(4): S. 1070-1077.

34. **Godje, O, Peyerl, M, Seebauer, T, et al.:** *Central venous pressure, pulmonary capillary wedge pressure and intrathoracic blood volumes as preload indicators in cardiac surgery patients.* Eur J Cardiothorac Surg, 1998. 13(5): S. 533-539; discussion 539-540.

35. **Goedje, O, Hoeke, K, Lichtwarck-Aschoff, M, et al.:** *Continuous cardiac output by femoral arterial thermodilution calibrated pulse contour analysis: comparison with pulmonary arterial thermodilution.* Crit Care Med, 1999. 27(11): S. 2407-2412.

36. **Greenough, A:** *Surfactant replacement therapy for non-respiratory distress syndrome neonatal respiratory disease--research or clinical application?* Eur J Pediatr, 1995. 154(8 Suppl 3): S. S2-4.

37. **Groneck, P, Speer, CP:** *[Meconium aspiration syndrome].* Z Geburtshilfe Neonatol, 1996. 200(4): S. 132-137.

38. **Hageman, JR, Caplan, MS:** *An introduction to the structure and function of inflammatory mediators for clinicians.* Clin Perinatol, 1995. 22(2): S. 251-261.

39. **Higgins, ST, Wu, AM, Sen, N, et al.:** *Meconium increases surfactant secretion in isolated rat alveolar type II cells.* Pediatr Res, 1996. 39(3): S. 443-447.

40. **Hillman, DR:** *Physiological aspects of intermittent positive pressure ventilation.* Anaesth Intensive Care, 1986. 14(3): S. 226-235.

41. **Hofmeyr, GJ:** *Amnioinfusion for meconium-stained liquor in labour.* Cochrane Database Syst Rev, 2002(1).

42. **Holopainen, R, Soukka, H, Halkola, L, et al.:** *Meconium aspiration induces a concentration-dependent pulmonary hypertensive response in newborn piglets.* Pediatr Pulmonol, 1998. 25(2): S. 107-113.

43. **Hooper, SB, Harding, R:** *Changes in lung liquid dynamics induced by prolonged fetal hypoxemia.* J Appl Physiol, 1990. 69(1): S. 127-135.

44. **Hubler, M, Souders, JE, Shade, ED, et al.:** *Effects of perfluorohexane vapor on relative blood flow distribution in an animal model of surfactant-depleted lung injury.* Crit Care Med, 2002. 30(2): S. 422-427.

45. **Jirasek, JE, Uher, J, Koldovsky, O:** *A histochemical analysis of the development of the small intestine of human fetuses.* Acta Histochem, 1965. 22(1): S. 33-39.

46. **Jobe, AH:** *Pulmonary surfactant therapy.* N Engl J Med, 1993. 328(12): S. 861-868.

47. **Jones, CA, Cayabyab, RG, Kwong, KY, et al.:** *Undetectable interleukin (IL)-10 and persistent IL-8 expression early in hyaline membrane disease: a possible developmental basis for the predisposition to chronic lung inflammation in preterm newborns.* Pediatr Res, 1996. 39(6): S. 966-975.

48. **Kallenberger, DA, Block, MF, McCaffree, MA:** *Prevention of meconium aspiration syndrome in newborn infants.* J Okla State Med Assoc, 1978. 71(6): S. 202-204.

49. **Kattwinkel, J, Niermeyer, S, Nadkarni, V, et al.:** *Resuscitation of the newly born infant: an advisory statement from the Pediatric Working Group of the International Liaison Committee on Resuscitation.* Eur J Pediatr, 1999. 158(4): S. 345-358.

50. **Katz, VL, Bowes, WA, Jr.:** *Meconium aspiration syndrome: reflections on a murky subject.* Am J Obstet Gynecol, 1992. 166(1 Pt 1): S. 171-183.

51. **Khan, AM, Shabarek, FM, Kutchback, JW, et al.:** *Effects of dexamethasone on meconium aspiration syndrome in newborn piglets.* Pediatr Res, 1999. 46(2): S. 179-183.

52. **Kinsella, JP, Gerstmann, DR, Clark, RH, et al.:** *High-frequency oscillatory ventilation versus intermittent mandatory ventilation: early hemodynamic effects in the premature baboon with hyaline membrane disease.* Pediatr Res, 1991. 29(2): S. 160-166.

53. **Klinke, R, Silbernagl, S,** *Lehrbuch der Physiologie, S. 131*. Auflage 2. 1996, Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag.

54. **Kluge, R:** *[Pathophysiology of cardiovascular disorders in artificial ventilation].* Z Gesamte Inn Med, 1989. 44(19): S. 586-589.

55. **Kohelet, D, Perlman, M, Kirpalani, H, et al.:** *High-frequency oscillation in the rescue of infants with persistent pulmonary hypertension.* Crit Care Med, 1988. 16(5): S. 510-516.

56. **Korhonen, KO, Seppanen, MP, Kero, PO, et al.:** *Delayed adaptation of the pulmonary hemodynamics in infants with mild to moderate meconium aspiration syndrome.* J Pediatr, 1999. 134(3): S. 355-357.

57. **Kylstra, JA, Paganelli, CV, Lanphier, EH:** *Pulmonary gas exchange in dogs ventilated with hyperbarically oxygenated liquid.* J Appl Physiol, 1966. 21(1): S. 177-184.

58. **Leach, CL, Greenspan, JS, Rubenstein, SD, et al.:** *Partial liquid ventilation with perflubron in premature infants with severe respiratory distress syndrome. The LiquiVent Study Group.* N Engl J Med, 1996. 335(11): S. 761-767.

59. **Lichtwarck-Aschoff, M, Zeravik, J, Pfeiffer, UJ:** *Intrathoracic blood volume accurately reflects circulatory volume status in critically ill patients with mechanical ventilation.* Intensive Care Med, 1992. 18(3): S. 142-147.

60. **Lunkenheimer, P, Rafflenbeul, W, Keller, H:** *Application of transtracheal pressure oscillation as modification of "diffusion respiration".* Br J Anaesth, 1972. 44(6): S. 627.

61. **Marraro, G, Bonati, M, Ferrari, A, et al.:** *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(5): S. 501-508.

62. **McGettigan, MC, Adolph, VR, Ginsberg, HG, et al.:** *New ways to ventilate newborns in acute respiratory failure.* Pediatr Clin North Am, 1998. 45(3): S. 475-509.

63. **McLuckie, A, Bihari, D:** *Investigating the relationship between intrathoracic blood volume index and cardiac index.* Intensive Care Med, 2000. 26(9): S. 1376-1378.

64. **Meis, PJ, Hobel, CJ, Ureda, JR:** *Late meconium passage in labor--a sign of fetal distress?* Obstet Gynecol, 1982. 59(3): S. 332-335.

65. **Merritt, TA, Heldt, GP:** *Partial liquid ventilation--the future is now.* N Engl J Med, 1996. 335(11): S. 814-815.

66. **Mitchell, J, Schulman, H, Fleischer, A, et al.:** *Meconium aspiration and fetal acidosis.* Obstet Gynecol, 1985. 65(3): S. 352-355.

67. **Modell, JH, Hood, CI, Kuck, EJ, et al.:** *Oxygenation by ventilation with fluorocarbon liquid (FX-80).* Anesthesiology, 1971. 34(4): S. 312-320.

68. **Modell, JH, Newby, EJ, Ruiz, BC:** *Long-term survival of dogs after breathing oxygenated fluorocarbon liquid.* Fed Proc, 1970. 29(5): S. 1731-1736.

69. **Moses, D, Holm, BA, Spitale, P, et al.:** *Inhibition of pulmonary surfactant function by meconium.* Am J Obstet Gynecol, 1991. 164(2): S. 477-481.

70. **Oelberg, DG, Downey, SA, Flynn, MM:** *Bile salt-induced intracellular Ca++ accumulation in type II pneumocytes.* Lung, 1990. 168(6): S. 297-308.

71. **Paranka, MS, Walsh, WF, Stancombe, BB:** *Surfactant lavage in a piglet model of meconium aspiration syndrome.* Pediatr Res, 1992. 31(6): S. 625-628.

72. **Pfeiffer, UJ, Wisner-Euteneier, AJ, Lichtwarck-Aschoff, M, et al.:** *Less invasive monitoring of cardiac performance using arterial thermodilution.* Clinical Intensive Care, 1994. 5 (Suppl.): S. 28.

73. **Pfleiderer, A, Breckwoldt, M, Martius, J,** *Gynäkologie und Geburtshilfe, S. 297.* Auflage 3. 2000, Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag.

74. **Pschyrembel,** *Klinisches Wörterbuch, S. 1042-1043.* Auflage 259. 2001, Berlin.

75. **Puertas, A, Paz Carrillo, M, Molto, L, et al.:** *Meconium-stained amniotic fluid in labor: a randomized trial of prophylactic amniofusion.* Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2001. 99(1): S. 33-37.

76. Pulsion Website der Firma unter: www.allp.com/LiquiVent/Graphics/sld003.htm, 2002, San Diego, USA.

77. **Pulsion:** *Pulsion Medical Systems.* Gebrauchsanweisung Pulsion COLD Z-021, 1998: S. 8.

78. **Rais-Bahrami, K, Rivera, O, Seale, WR, et al.:** *Effect of nitric oxide and high-frequency oscillatory ventilation in meconium aspiration syndrome.* Pediatr Crit Care Med, 2000. 1(2): S. 166-169.

79. **Ramin, KD, Leveno, KJ, Kelly, MA, et al.:** *Amniotic fluid meconium: a fetal environmental hazard.* Obstet Gynecol, 1996. 87(2): S. 181-184.

80. **Sakka, SG, Reinhart, K, Wegscheider, K, et al.:** *Is the placement of a pulmonary artery catheter still justified solely for the measurement of cardiac output?* J Cardiothorac Vasc Anesth, 2000. 14(2): S. 119-124.

81. **Sakka, SG, Ruhl, CC, Pfeiffer, UJ, et al.:** *Assessment of cardiac preload and extravascular lung water by single transpulmonary thermodilution.* Intensive Care Med, 2000. 26(2): S. 180-187.

82. **Schiffmann, H, Singer, D, Harms, K, et al.:** *Transpulmonary Indicator- Dilution (TPID): A new method for cardiovascular monitoring in critically ill neonates and infants.* Appl Cardiopulm Pathophysiol, 1995(5): S. 237-244.

83. **Schnug, T, Walter, JH:** *Respiratory Distress Syndrome neugeborener Tursiops truncatus - Case report -.* BMTW, 2001. Heft 1: S. 36.

84. **Sedaghatian, MR, Othman, L, Hossain, MM, et al.:** *Risk of meconium-stained amniotic fluid in different ethnic groups.* J Perinatol, 2000. 20(4): S. 257-261.

85. **Short, BL:** *Neonatal ECMO: are indications changing?* Int J Artif Organs, 1995. 18(10): S. 562-564.

86. **Sitzmann, F,** *Pädiatrie. Duale Reihe, S. 73.* Auflage 2. 2002, Stuttgart: Georg Thieme Verlag.

87. **Soukka, H, Viinikka, L, Kaapa, P:** *Involvement of thromboxane A2 and prostacyclin in the early pulmonary hypertension after porcine meconium aspiration.* Pediatr Res, 1998. 44(6): S. 838-842.

88. **Spiegel, Tv, Hoeft, A:** *Transpulmonale Indikatorverfahren in der Intensivmedizin.* Der Anaesthesist, 1998. 47: S. 220-228.

89. Stachow, R Website der Firma unter: www.allp.com/LiquiVent/Graphics/sld003.htm, 2002, San Diego, USA.

90. **Stark, AR:** *High frequency oscillatory ventilation to prevent bronchopulmonary dysplasia - are we there yet?* N Engl J Med, 2002. 347(9): S. 682-684.

91. **Starks, GC:** *Correlation of meconium-stained amniotic fluid, early intrapartum fetal pH, and Apgar scores as predictors of perinatal outcome.* Obstet Gynecol, 1980. 56(5): S. 604-609.

92. **Suguihara, C:** *Treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn.* J Pediatr (Rio J), 2001. 77 Suppl 1: S. S17-24.

93. **Sun, B, Curstedt, T, Robertson, B:** *Surfactant inhibition in experimental meconium aspiration.* Acta Paediatr, 1993. 82(2): S. 182-189.

94. **Swan, HJ, Ganz, W, Forrester, J, et al.:** *Catheterization of the heart in man with use of a flow-directed balloon- tipped catheter.* N Engl J Med, 1970. 283(9): S. 447-451.

95. **Tibby, S, Hatherill, M, Murdoch, I:** *Accuracy of femoral artery thermodilution (FATD) for measurement of cardiac output in infants less than 10 kg.* Crit Care Med, 1998. Supplement; 26(1): S. 64A.

96. **Ting, P, Brady, JP:** *Tracheal suction in meconium aspiration.* Am J Obstet Gynecol, 1975. 122(6): S. 767-771.

97. **Tran, N, Lowe, C, Sivieri, EM, et al.:** *Sequential effects of acute meconium obstruction on pulmonary function.* Pediatr Res, 1980. 14(1): S. 34-38.

98. **Trindade, O, Goldberg, RN, Bancalari, E, et al.:** *Conventional vs high-frequency jet ventilation in a piglet model of meconium aspiration: comparison of pulmonary and hemodynamic effects.* J Pediatr, 1985. 107(1): S. 115-120.

99. Uhl, M, Kromeier, J Website der Firma unter: www.allp.com/LiquiVent/Graphics/sld003.htm, 2002, San Diego, USA.

100. **Usta, IM, Mercer, BM, Sibai, BM:** *Risk factors for meconium aspiration syndrome.* Obstet Gynecol, 1995. 86(2): S. 230-234.

101. **von der Hardt, K, Schoof, E, Kandler, MA, et al.:** *Aerosolized perfluorocarbon suppresses early pulmonary inflammatory response in a surfactant-depleted piglet model.* Pediatr Res, 2002. 51(2): S. 177-182.

102. **Wen, TS, Eriksen, NL, Blanco, JD, et al.:** *Association of clinical intra-amniotic infection and meconium.* Am J Perinatol, 1993. 10(6): S. 438-440.

103. **Willatts, SM:** *Alternative modes of ventilation. Part I. Disadvantages of controlled mechanical ventilation: intermittent mandatory ventilation.* Intensive Care Med, 1985. 11(2): S. 51-55.

104. **Winternitz, MC, Finney, WP:** *The pathology of mustard poisoning.* Pathology of war gas poisoning, 1920: S. 101-111.

105. **Wisner-Euteneier, AJ, Lichtwarck-Aschoff, M, Zimmermann, G, et al.:** *Evaluation of the Cardiac Function Index as a new bedside indicator of Cardiac Performance.* Intensive Care Med, 1994. 20 (Suppl. 2): S. 21.

106. **Wiswell, TE:** *Advances in the treatment of the meconium aspiration syndrome.* Acta Paediatr Suppl, 2001. 90(436): S. 28-30.

107. **Wiswell, TE, Bent, RC:** *Meconium staining and the meconium aspiration syndrome. Unresolved issues.* Pediatr Clin North Am, 1993. 40(5): S. 955-981.

108. **Wiswell, TE, Foster, NH, Slayter, MV, et al.:** *Management of a piglet model of the meconium aspiration syndrome with high-frequency or conventional ventilation.* Am J Dis Child, 1992. 146(11): S. 1287-1293.

109. **Wiswell, TE, Henley, MA:** *Intratracheal suctioning, systemic infection, and the meconium aspiration syndrome.* Pediatrics, 1992. 89(2): S. 203-206.

110. **Wiswell, TE, Tuggle, JM, Turner, BS:** *Meconium aspiration syndrome: have we made a difference?* Pediatrics, 1990. 85(5): S. 715-721.

111. **Zachman, RD:** *Prevention of neonatal meconium aspiration syndrome.* Wis Med J, 1980. 79(1): S. 46-47.

112. **Zadrobilek, E, Schindler, I, Jantsch, H, et al.:** *Evaluation of the thermal technic for the quantitative measurement of extravascular lung water.* Anaesthesist, 1985. 34(11): S. 582-587.

113. **Ziadeh, SM, Sunna, E:** *Obstetric and perinatal outcome of pregnancies with term labour and meconium-stained amniotic fluid.* Arch Gynecol Obstet, 2000. 264(2): S. 84-87.

10 Danksagung

Meinen Dank möchte ich all denen aussprechen, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Herrn Priv. Doz. Dr. med. R. L. Schlösser möchte ich für die Überlassung des Themas danken, ganz besonders für die hervorragende Betreuung und die jederzeit gewährte Hilfe. Außerdem danke ich ihm für die Unterstützung bei der Durchführung und Auswertung der Arbeit sowie die offene Zusammenarbeit während der gesamten Zeit.

Frau Dr. D. Fischer und Herrn Dr. A. Veldmann danke ich für die wertvolle Mithilfe.

Gleichfalls danke ich allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der tierexperimentellen Forschungsanstalt des Universitätsklinikum Frankfurt/Main für die Hilfe bei den Versuchen.

Ebenso danke ich meiner Freundin Sandy - einfach für Alles.

Weiterhin danke ich meinem Bruder Christian dafür, dass er mir während der Anfertigung der Arbeit immer mit Rat und Hilfe zur Seite gestanden hat und für die nötige Motivation gesorgt hat.

Besonders möchte ich meinen Eltern herzlich danken, die mein Studium erst ermöglichten und immer für mich da sind wenn ich sie brauche.

11 Lebenslauf

PERSÖNLICHE DATEN

Name, Vorname	Funk, Benjamin
Geburtsdatum	28. Februar 1978
Geburtsort	Wiesbaden
Familienstand	ledig
Staatsangehörigkeit	deutsch

SCHULE UND WEHRERSATZDIENST

1988 – 1997	Dreieich-Gymnasium, Langen Abschluss Abitur
1993 – 2002	Wehrersatzdienst im Katastrophenschutz Deutsches Rotes Kreuz, Ortsvereinigung Egelsbach

STUDIUM UND FAMULATUREN

09/1997	Beginn des Medizinstudiums an der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt am Main
02/98 – 04/98	Krankenpflegepraktikum in der Pädiatrie (ZKI Abt. Neonatologie)
09/1999	Ärztliche Vorprüfung (Physikum)
05/2000	Famulatur: Kinderkardiologie (Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt am Main)
08/2000	1. Staatsexamen
10/2000	Famulatur: Innere Medizin (Kreisklinik Langen)
03/2001	Famulatur: Allgemeinmedizin/Notfallmedizin (Flughafenklinik Frankfurt/Main)
10/2001	Famulatur: Intensivmedizin (Nepean Hospital Intensive Care; Sydney/Australien)
09/2002	2. Staatsexamen
10/02 – 09/03	Praktisches Jahr 1. Tertial: Pädiatrie (Wahlfach, Uniklinik Frankfurt/Main) 2. Tertial: Innere Medizin (Uniklinik Frankfurt/Main 3. Tertial: Chirurgie (Ospidal Val Müstair, Sta. Maria/Schweiz)
10/2003	Ärztliche Prüfung

WEITERE TÄTIGKEITEN MIT MEDIZINISCHEM HINTERGRUND

seit 1994	Ehrenamtliche Tätigkeit im DRK Egelsbach. Seit 1996 verantwortlicher Leiter des Fachgebietes Häusliche Pflege. Seit 2001 verantwortlicher Leiter des Fachgebietes Interne Ausbildung
10/1998	Prüfung zum Rettungssanitäter
seit 05/2000	Mitarbeiter bei der Firma MedCall GmbH, dabei Durchführung weltweiter Interhospitaltransporte und Rückholdienst

AUSLANDSAUFENTHALTE

05/1995 - 07/1995	Sprachreise im Rahmen eines Schüleraustauschs nach Romorantin (Frankreich)
10/2000	4-wöchige Auslandsfamulatur im Nepean Hospital (Intensive Care Unit); Sydney/Australien

SPRACH- UND EDV-KENNTNISSE

Englisch	sehr gut
Französisch	Schulkenntnisse
EDV-Kenntnisse	Sicherer Umgang mit MS Windows, MS Office, digitaler Bildbearbeitung, Maschinenschreiben

ENGAGEMENT UND WEITERE AKTIVITÄTEN

seit 1993	Ehrenamtliche Tätigkeit bei der evangelischen Kirchengemeinde Egelsbach
Sport	Jogging
Musik	Keyboard, Klavier, Orgel

Frankfurt am Main, 2004 Benjamin Funk

12 Schriftliche Erklärung

Ich erkläre, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel

„Untersuchung hämodynamischer Veränderungen bei partieller Flüssigkeitsbeatmung mit Perfluoroctylbromid oder Surfactantlavage zur Behandlung der Mekoniumaspiration im Tiermodell“

in der Klinik für Kinderheilkunde und Jugendmedizin unter Betreuung und Anleitung von Herrn Priv. Doz. Dr. med. R. L. Schlösser ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht. Die vorliegende Arbeit wurde bisher nicht als Dissertation eingereicht.

Frankfurt am Main, 2004 Benjamin Funk