

Aus der Universitätsklinik für Allgemeine, Viszeral- und
Transplantationschirurgie Tübingen

**Beatmungsassoziierte Parameter als Indikatoren für
den Volumenstatus**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen**

**vorgelegt von
Brandt, Carla Margret**

2021

Dekan:	Professor Dr. B. Pichler
1. Berichterstatter:	Privatdozent Dr. M. Schenk
2. Berichterstatter:	Privatdozent Dr. M. Köppen

Tag der Disputation:	06.10.2021
----------------------	------------

Meiner Mama Mareile

1 Inhaltsverzeichnis

I. Abkürzungsverzeichnis	VI
1 Einleitung	1
1.1 Beatmungsmodi	1
1.2 Beatmungsparameter	2
1.2.1 Positive EndExpiratory Pressure (PEEP)	2
1.2.2 Compliance	3
1.2.3 Resistance	4
1.2.4 Totraumvolumen	5
1.2.5 Abgeatmete CO ₂ -Menge	6
1.3 Recruitment Manöver (RM)	7
1.4 Verfahren zur Messung von Blutvolumina	8
1.5 Hypovolämie	10
1.6 Hypervolämie	11
1.7 Goal Directed Therapy	12
1.8 Fragestellung	13
2 Material und Methoden	15
2.1 Vorbereitung und Tierschutz	15
2.2 Prämedikation und Narkoseeinleitung	15
2.3 Intubation und Beatmungseinstellungen	16
2.4 Narkoseaufrechterhaltung	17
2.5 Chirurgische Katheter Applikationen	17
2.6 Überwachungsparameter	18
2.7 Dauermedikation	18
2.8 Volumensteuerung	20
2.9 Volumenmessung und Instrumentation	22
2.10 Messzyklusablauf	22
2.11 Statistische Auswertung	23
3 Ergebnisse	24
3.1 Natriummessungen der Versuchstiere	24
3.2 Atemfrequenz	24
3.3 Atemminutenvolumen	28
3.4 Peak Airway Pressure	32
3.5 Positive EndExpiratory Pressure	37

3.6	Resistance	39
3.7	Compliance	45
3.8	Totraumvolumen	52
3.9	Endtidales CO ₂	56
3.10	Abgeatmete CO ₂ -Menge.....	60
3.11	Auswertung des Apnoemanövers	66
3.11.1	Parameterveränderungen beim RM	67
3.11.2	Parameter mit positiver Veränderung nach RM.....	73
3.11.3	Parameter mit Volumenabhängigkeit während des RMs.....	74
4	Diskussion.....	85
5	Zusammenfassung.....	92
I.	Abbildungsverzeichnis.....	94
II.	Tabellenverzeichnis	98
III.	Literaturverzeichnis	99
IV.	Erklärung zum Eigenanteil.....	105
V.	Danksagung	106

I. Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria (Latein); Arterie
ACT	Activated Clotting Time
AG	Arbeitsgemeinschaft
AF	Atemfrequenz
ALI	Acute Lung Injury
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
AMV	Atemminutenvolumen
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
ASB	Assisted Spontaneous Breathing Druckunterstützte Spontanatmung
Bsp	Beispiel
C	Compliance
CL	Compliance der Lunge
CO	Kohlenmonoxid
CO ₂	Kohlendioxid
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CT	Compliance der Thoraxwand
dV	Volumenänderung
dP	Druckänderung
etCO ₂	endtidales CO ₂
FRC	Funktionelle Residual Kapazität
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
GDT	Goal Directed Therapy
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
h	Stunde
Hb	Hämoglobin
HZV	Herzzeitvolumen
ICG	Indocyaningrün
I: E	Inspirations- zu Expirationsdauer
IT	Informatik Techniker

i.v.	intravenös(e/r)
l/L	Liter (Größeneinheit)
KGW	Körpergewicht
KGaA	Kommanditgesellschaft auf Aktien
MAP	mean arterial pressure / Mittelarterieller Druck
mbar	millibar (Größeneinheit)
MTA	Medizinisch-Technische Assistentin
NICOM	Non-Invasive Cardiac Output Monitor
O ₂	Sauerstoff
OS	Overall Survival Rate
PAC-CCO	Pulmonal Artery Catheters (providing) Continous Cardiac Output
Paw	Peak Airway Pressure
petCO ₂	endtidaler Kohlenstoffdioxid-Partialdruck
pCO ₂	Kohlenstoffdioxid-Partialdruck
PCV	Pressure-controlled-Ventilation
PEEP	Positive Endexpiratory Pressure
PD	Privatdozent
PiCCO	Pulse Contour Cardiac Output / Pulskontur Herzzeitvolumen
P _{mean}	Mittlerer Atemwegsdruck
P _{min}	Minimaler Atemwegsdruck
P _{Peak}	Spitzendruck
PPV	arterial Pulse Pressure Variation
PV	Plasmavolumen
RCV	Erythrozytenvolumen (Reticulozyten-Volume)
R	Resistance
RM	Recruitment Maneuver
RR	Respiration Rate (Atmungsfrequenz)
sec	
s	Sekunden
spO ₂	Sauerstoffsättigung
SPV	Systolic Pressure Variation
TEE	Trans-Esophageal-Echocardiography
V.	Vena (Latein), Vene

VCV	Volume Controlled Ventilation
V_D	Totraumvolumen
V_D/V_T	Verhältnis von Totraum- zu Tidalvolumen Dead Space Fraction
VE/VCO_2	Ventilatorisches CO_2 Äquivalent
VNA	Volume Need Analysis; Volumenbedarfsanalyse Benennung der Versuchstiere nach Großprojekt z.B. VNA 003
z.B.	zum Beispiel
ZVD	zentral venöser Druck
ZVK	zentral venöser Katheter

1 Einleitung

Die Lunge verändert sich, wie alle anderen Organe unseres Körpers, in Abhängigkeit von ihren Umgebungsbedingungen. Vergleicht man die Lunge mit einem Schwamm, so gibt es verschiedene Volumen- und unterschiedlich gut funktionierende Funktionszustände (Klinzing et al., 2000). Ein nasser Schwamm kann viel Wasser abgeben. Ein trockener kann viel Wasser aufnehmen. Die Lunge kann sich der Hydrostase des Körpers anpassen. Sie nimmt bei Hypervolämie an Volumen zu und bei Hypovolämie ab (Silva et al., 2010).

Aktuelle Methoden zur Messung des Volumenstatus sind bisher ungenau, kosten- und zeitaufwendig oder zu langsam (Orth et al., 2001). Meistens sind die betroffenen Risikopatienten intubiert und werden auf der Intensivstation über ein Beatmungsgerät ventilert. Dies soll Ansatzpunkt sein, um anhand von Beatmungsparametern eine schnellere, effizientere Volumenanalyse ableiten zu können.

1.1 Beatmungsmodi

Das Beatmungsgerät dient als Steuer der Narkosetiefe und Atmung. In der Literatur und in der Klinik wird zwischen den folgenden unterschieden: Der Volumen-kontrollierten-Ventilation (VCV) und der Druck-kontrollierten-Ventilation (PCV). Die Vor- und Nachteile bei Hypovolämie sind in der Arbeit von Fonseca et al., die dieses an Kaninchen untersuchte, zusammengefasst: In Normovolämie gibt es zwischen den zwei Beatmungsmodi keine signifikanten Unterschiede (Fonseca et al., 2008).

Im Status der Hypovolämie, welcher bei Fonsecas Versuch bei 30%iger Hämorrhagie festgelegt wurde, stellte sich aber heraus, dass die dynamischen Parameter, wie beispielsweise der systolische Druck und die Pulsdruckvariation, bei der Beatmung im VCV Modus signifikant höher waren (Fonseca et al., 2008).

Daraus wurde schlussfolgert, dass die PCV bei hämodynamisch instabilen Patienten zu bevorzugen sei (Fonseca et al., 2008). Bei der PCV werden Atemdrücke wie PEEP, Peak Airway Pressure (Paw) und Flow festgelegt und

anhand der Variation des endtidalen CO₂ Ausstoßes angepasst. Das Atemzugvolumen, die Respirationsrate und die Lungenvolumina passen sich an diese an. Auch die arterial pulse pressure variation (PPV) bleibt bei der PCV stabiler (Fonseca et al., 2008). Ursächlich für die bessere Anwendbarkeit der PCV bei Hypovolämie ist das Muster des inspiratorischen Flows. Dies verursacht einen kleineren Peak im maximalen inspiratorischen Spitzendruck, welches nachfolgend einen geringeren Einfluss auf den intrathorakalen Druck ausübt (Fonseca et al., 2008). Dieser geringere Einfluss auf den intrathorakalen Druck ist von Vorteil für den instabilen Patienten. Ein geringer intrathorakaler Druck fördert den venösen Rückstrom zum Herzen, erhöht aber gleichzeitig den Druck in der Aorta (Wise, 1985).

Im Vergleich dazu appliziert die VCV ein immer gleiches Tidalvolumen, unabhängig von anderen Veränderungen der Beatmungsparameter. Sie ist besser geeignet, um z.B. die Indikation zur Infusionstherapie zu stellen (Fonseca et al., 2008). Während die PCV eine stabilere hämodynamische Situation ermöglicht, kann bei der Verwendung der VCV die GDT schnell modifiziert werden.

1.2 Beatmungsparameter

Die verschiedenen Beatmungsparameter lassen hämodynamische Zusammenhänge erkennen. In der Literatur werden zurzeit noch keine Rückschlüsse auf den Volumenstatus gezogen.

1.2.1 Positive EndExpiratory Pressure (PEEP)

Der positiv endexpiratorische Druck entsteht, wenn in Expiration der Atemwegsdruck auf dem supraatmosphärischen Druck (positiv) gehalten und nicht bis auf den atmosphärischen Umgebungsdruck abgelassen wird (=0) (Fengmei et al., 2012). Dies geschieht jedoch immer in Abhängigkeit von der Compliance. Bei normaler Compliance der Lunge (CL 200 ml/mbar) und der Thoraxwand (CT 200 ml/mbar) entspricht die intrathorakale Druckerhöhung etwa 1/2 PEEP (Hatton, 2012). Der PEEP kann auch intrinsisch bestehen, bei obstruktiven Erkrankungen der Atemwege wie Asthma oder COPD (Parrilla et

al., 2014). Hauptwirkungsmechanismus des PEEP ist eine Erhöhung der Funktionellen Residualkapazität, die in Narkose erniedrigt ist (Parrilla et al., 2014). Dadurch wird die Oxygenierung des Blutes verbessert (Pabelick and Prakash, 2013). Zusätzlich sorgt der PEEP für eine Reduzierung des Rechts-Links-Shunt, für eine Reduktion von Atelektasen, für eine verminderte Auswaschung von Surfactant und für eine Reduktion des alveolären Lungenödems (Pabelick and Prakash, 2013). Ein PEEP vermindert das zentrale Blut- sowie Schlagvolumen unabhängig vom intravaskulären Volumenstatus (Kubitz et al., 2006).

Ein geringer PEEP von 3-5 mbar wird bei jeder maschinellen Beatmung empfohlen, da dieser den Verlust der Expirationsbremse und der FRC kompensiert (Levin et al., 2014). Beim interstitiellen Lungenödem ist der Nutzen des PEEP nicht einheitlich bewiesen, denn er sorgt für eine Umlagerung der extravasalen Flüssigkeit vom perialveolären zum peribronchialen Raum. Es kommt häufig zu einer Zunahme des Ödems (Guntupalli, 1984). Auch bei Hypervolämie, welche in den folgenden Versuchen bei den Versuchstieren erzeugt wird, ist mit einem interstitiellen Lungenödem zu rechnen.

Der Nutzen eines hohen PEEPs (d.h. mit Werten von >10 mbar) ist nicht endgültig geklärt, weshalb es das Konzept des minimalen PEEPs gibt (Levin et al., 2014). Ein hoher PEEP schädigt die Lunge regional und global, sodass z.B. interstitielle Ödeme nach Barotraumatata auftreten können (Larßen, 1999, Pabelick and Prakash, 2013) .

1.2.2 Compliance

„Die Größe der Volumenänderungen der Lunge (Hubvolumen) bei einer Druckänderung im Beatmungssystem (Beatmungsdruck) hängt von der Dehnbarkeit (Compliance, C) der Thoraxwand (CT) und der Lunge (CL) ab. Die Compliance (C) wird aus Volumenänderung (dV) pro Druckänderung (dP) berechnet.

$$C = \frac{dV}{dP} \text{ (ml/mbar)“} \quad \text{(Roissant, 2008)}$$

Die Compliance hängt mit dem eingestellten PEEP und dem Volumenstatus des Patienten eng zusammen (Pintado et al., 2017). Auch ein alveoläres oder interstitielles Lungenödem können diese beeinflussen, genau wie extrapulmonale Störfaktoren, z.B. ein Hämatothorax oder ein Zwerchfellhochstand (Guntupalli, 1984). Beim Lungenödem sorgt die Dilatation der gestauten Gefäße für eine Behinderung der alveolären Erweiterung und mindert somit die Compliance (Guntupalli, 1984). Gegenzugliches geschieht beispielsweise bei obstruktiven Lungenerkrankungen oder beim Lungenemphysem: Die erhöhte Compliance erzeugt eine Verschiebung der Atemruhelage in Richtung Inspiration. Infolgedessen entsteht ein Fassthorax (Parrilla et al., 2014).

Die Compliance ist ein Wert, der repräsentiert wie viel Aufwand die Lunge aufbringen muss, um den neu gegebenen kardiovaskulären Bedingungen wie akuter Hyper- oder Hypovolämie Stand zu halten. Sie bedingt, ob dynamische Parameter zur Messung des hämodynamischen Status in Schocksituationen angewandt werden können (wie die PPV) oder nicht (Hatton, 2012).

1.2.3 Resistance

Auf dem Weg in die Lunge müssen die Atemgase einen Strömungswiderstand (= die Resistance, R) überwinden, der sich aus der benötigten Druckdifferenz pro Gasfluss berechnet (Larßen, 1999). Daraus ergibt sich, dass mehr Gase fließen können, umso geringer die Resistance ist. Der höchste Atemwegswiderstand tritt in den oberen Atemwegen auf, das bedeutet in der Trachea, den Hauptstamm-, Lappen- und Segmentbronchien (Haberthur et al., 2003). 80% der Resistance ist in Atemwegen größer als 2 mm lokalisiert.

$$\frac{\text{Atemwegsdruck (mbar)} \times \text{Zeit (s)}}{\text{Gasfluss (l)}} = \text{Resistance (mbar} \times \frac{\text{s}}{\text{l}})$$

Der physiologische Bereich liegt bei 0,05–1,5 (mbar*s)/l. Durch die mechanische Beatmung kann die Resistance auf bis zu 9 (mbar*s)/l steigen (Roissant, 2008). In den durchgeführten Messungen wurde ausschließlich die Einheit (mbar*s)/l benutzt.

Der Strömungswiderstand hängt mit der Flexibilität beziehungsweise Rigidität der Atemwege zusammen. Auch auf diese hat die Hämodynamik einen Einfluss. Die Gefäßwände bzw. luftleitenden Wege lagern mehr oder weniger interstitielle Flüssigkeit ein, können also weniger oder mehr formstabil sein (Shi and Tarbell, 2011).

1.2.4 Totraumvolumen

Das Totraumvolumen (V_D) ist jenes Volumen, welches nicht aktiv am Gasaustausch teilnimmt. Man unterteilt es nochmals in anatomisches und physiologisches V_D . Beim gesunden Patienten sind meistens beide identisch, wobei es auch hier vorkommt, dass Alveolen zwar ventiliert, aber nicht durchblutet sind. Der Anteil des Totraumvolumens am Tidalvolumen wird als Totraumfraktion (V_D/V_T) bezeichnet und beschreibt die Effektivität der Ventilation (Fengmei et al., 2012). Große Unterschiede entstehen erst, wenn das physiologische, das anatomische V_D stark übersteigt (z.B. bei Atelektasen oder Lungenemphysem) (Fengmei et al., 2012). Der anatomische Totraum besteht aus den luftführenden Atemwegen bis zur Alveole und ist bei Erwachsenen ca. 150-200 ml bzw. 2 ml/kg KGW (Roissant, 2008). Die Totraumventilation errechnet sich immer in Abhängigkeit von der Atemfrequenz (Roissant, 2008):

$$\text{Totraumvolumen } (V_D) \times \text{Atemfrequenz} = \text{Totraumventilation}$$

Aus der Formel folgt: Je höher die Atemfrequenz, desto größer ist der Anteil an ineffektiver, da totraumbelüfteter Ventilation. Am Beatmungsgerät wird der Totraum mit Hilfe der Bohr'schen Formel aus dem in der Expirationsluft enthaltenen CO_2 berechnet (Larßen, 1999).

$$V_D = \frac{V_E(P_a\text{CO}_2 - P_E\text{CO}_2)}{P_a\text{CO}_2}$$

V_D = Totraumvolumen

$P_a\text{CO}_2$ = Partialdruck CO_2 alveolar

V_E = endexpiratorisches Tidalvolumen

$P_E\text{CO}_2$ = Partialdruck CO_2 endexpiratorisch

Interessant für das VNA-Experiment ist die Veränderung des V_D in Abhängigkeit vom 20 Sekunden langen Apnoemanöver. Dies wurde auch schon in Versuchen von DuBois et al. untersucht, bei denen ein 15 Sekunden langes Apnoemanöver durchgeführt wurde und das V_D stark sank (Dubois et al., 1952). Nach Rossier et al. nimmt der funktionelle Totraum bis auf die Hälfte ab. Die Trennung zwischen anatomischem und funktionellem Totraum sei aber generell zu abstrakt. Es sollte eher als fließender Übergang betrachtet werden, da die Gase sich im Alveolarinnenraum vermischen (Rossier, 1958).

Ein erhöhtes pulmonales V_D wird assoziiert mit dem ARDS und geht mit einem höheren Mortalitätsrisiko einher (Cepkova et al., 2007). Das erhöhte V_D beim ARDS bzw. bei einer akuten Lungenverletzung kommt durch erhöhten Pulmonalarteriendruck, ein Perfusions-Ventilations-Mismatch oder die Überbelüftung normal nachgebender Lungen zustande (Cepkova et al., 2007). Trotzdem könne das steigende V_D nicht als alleiniger prognostischer Parameter verwendet werden. Man kann keinen Rückschluss auf das Schlagvolumen oder HZV ziehen. Ein erhöhtes V_D spricht jedoch dafür, dass akut hohe intrapulmonale Shuntlevel vorliegen (Cepkova et al., 2007).

Auch andere Beatmungsparameter haben Einfluss auf das V_D . So steigt es bei einer Beatmung mit hohem PEEP an, da es zur regionalen Überspannung einzelner Alveolen kommt (Fengmei et al., 2012).

1.2.5 Abgeatmete CO_2 -Menge

CO_2 ist ein Abfallprodukt des erythrozytären Gasaustauschs im peripheren Gewebe (Abbildung 1). Da im Rahmen von physiologischen Stoffwechselprozessen CO_2 entsteht, ist die abgeatmete CO_2 -Menge ein Indikator zur Abschätzung der Stoffwechselaktivität des Patienten. Je nach Hypo- oder Hyperventilation des Tieres und nach Größe des Totraumvolumens kann die abgeatmete CO_2 -Menge und somit auch der CO_2 -Partialdruck erniedrigt oder erhöht sein (Nahum et al., 1992). Störungen der CO_2 -Elimination können erheblichen Einfluss auf den Kreislauf und auch den Säure-Basen-Haushalt haben (Kretz, 2016). Je mehr CO_2 produziert wird, desto höher ist die

Stoffwechselaktivität und desto mehr Sauerstoff benötigen die einzelnen Zellen.

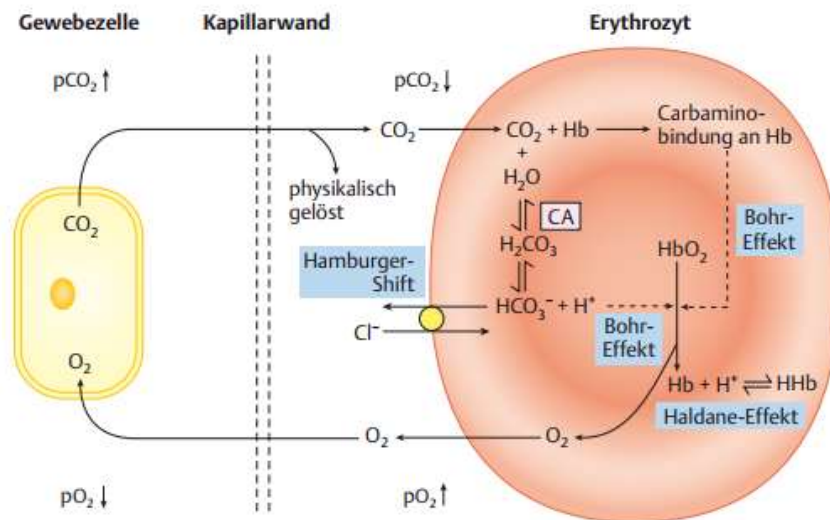


Abbildung 1 CO₂-Austausch im peripheren Gewebe ((Behrends, 2017))

Die abgeatmete Menge CO₂ hat auch prognostischen Wert und wird zur Detektion hämodynamischer Ineffektivität bei kongenitalen Herzfehlern benutzt (Klaassen et al., 2017, Mezzani et al., 2015). Hierbei wird eine steile ventilatorische CO₂-Äquivalent-Rampe (VE/VCO₂) als Zeichen für eine instabile, gefährliche Situation interpretiert. Dies kann ein vermindertes kardiales Output bei nicht-zyanotischen kongenitalen Herzfehlern (Mezzani et al., 2015) oder ein höherer Pulmonalarterienwiderstand sein. Mögliche Folgen dessen sind eine höhere Mortalität bei Patienten mit Herzfehler und vermindertem Schlagvolumen (Klaassen et al., 2017).

1.3 Recruitment Manöver (RM)

Das Recruitment Manöver, oder auch Apnoe Manöver genannt, wurde als Teil eines Messzyklus in den Versuchen durchgeführt. Es wird durch das Heraufsetzen des PEEPs auf PIP Niveau eine Apnoe für 20 Sekunden erzielt. Dabei ist der Beobachtungszeitraum insgesamt 120 sec lang und ermöglicht, auch die Veränderungen nach Abschluss der Apnoe einzusehen.

Weitläufig beschrieben, sind bereits die positiven Effekte des RMs auf das respiratorische System, denn es führt, neben vielen anderen Effekten, dazu, dass vorher noch nicht belüftete Alveolen, nach dem RM geöffnet und ventiliert

werden (Hodgson et al., 2011, Fengmei et al., 2012). Dies hat positive Auswirkungen bei vorgeschädigten Lungen im z.B. ARDS (Yang et al., 2014). In Abhängigkeit vom Volumenstatus sind verschiedene Auswirkungen des RMs beschrieben. In Hypovolämie sinkt das linksventrikuläre end-diastolische Volumen, während es sich im Stadium der Hyper- oder Normovolämie deutlich stabiler verhält (Nielsen et al., 2006). Andernfalls verhält es sich bei Hypervolämie im RM so, dass bei Beatmung mittels PEEP die Sauerstoffsättigungslevel steigen (Silva et al., 2010). Als Nachteil des RM in Hypervolämie zeigt sich in Langzeitstudien, die eine erhöhte Rate an Lungengewebsverletzungen, Fibrose und Immunantworten zeigen (Silva et al., 2010).

Das RM ist schnell und einfach beim intubierten Patienten durchführbar und bietet somit eine nicht nur diagnostische, sondern auch therapeutische Interventionsmöglichkeit (Fengmei et al., 2012).

1.4 Verfahren zur Messung von Blutvolumina

Der aktuellste Stand der Messungen zu Blutvolumina unterscheidet zwischen der genauen volumetrischen Bestimmung beider Bestandteile des Blutes, also zum einen des Erythrozytenvolumens (RCV) und des Plasmavolumens (PV) (Orth et al., 2001). Dabei werden vorrangig Tracerdilutionsmethoden angewandt, was über die Anheftung von nicht-radioaktiven Tracern wie Natrium-Fluorescein an Erythrozyten für das RCV bzw. Indocyaningrün an Plasmaproteine für das PV funktioniert (Orth et al., 2001). Die Bestimmung des RCV wird häufig genutzt, um das Blutvolumen eines Patienten perioperativ einzuschätzen und eine unmittelbare Therapieentscheidung in Form einer Infusionstherapie oder Eigenblutspende zu treffen. Vorteile dieser Methode sind die Genauigkeit, Wiederholbarkeit nach 45 Minuten und die geringe Invasivität. Nachteil ist die Latenzzeit von einer Stunde, sodass nur hämodynamisch stabile Patienten davon profitieren (Orth et al., 2001). Die RCV Messungen richtet sich nach der Körperoberfläche und fällt trotz Orientierung daran, für Frauen um 25% geringer aus als für Männer (Orth et al., 2001). Im Intensivbereich wird gerne die invasivere, ICG-basierte PV-Messung angewandt, da hier nach

5 Minuten ein Ergebnis vorliegt. Der ICG-Bolus wird zentralvenös injiziert und muss nach 2 bis 5 Minuten kontinuierlich mit einer Küvette aus arteriellem Vollblut abgesaugt werden. Der Nutzen dieses Verfahrens zeigt sich vor allem im Intensivmedizinischen Einsatz. Eine Studie zeigte auch zuverlässige Ergebnisse der PV Messung mit peripher appliziertem ICG (Haller et al., 1992). Das Plasmavolumen unterliegt immerwährenden Schwankungen, da die Plasmaproteine je nach Permeabilität der Membran dem Gefäßbett entweichen und so den Intravasalraum verlassen. Dies Phänomen kann physiologischen oder auch pathologischen Ursprungs sein, z.B. bei Sepsis, Schwangerschaftstoxikosen, Nephrosen, Schockzuständen sowie Herzinsuffizienz. Auch eine Allgemeinanästhesie oder eine Operation kann das PV sehr schnell verändern (Orth et al., 2001).

Weitere, schon lang genutzte Möglichkeiten zur Blutvolumenbestimmung sind indirekte Verfahren, wie z.B. die Füllungsdrücke des Herzens oder die transösophageale Echokardiographie (Orth et al., 2001). Auch Laborparameter wie Hämoglobinwert oder Hämatokrit werden im klinischen Alltag zur Abschätzung eingesetzt, können aber zu schwerwiegenden Fehleinschätzungen führen (Orth et al., 2001). Die chirurgische Messung mittels Hb, Absaugbeutelinhalt und Bauchtüchern scheint ähnlich ungenau wie die anästhetische Herangehensweise mittels Hautturgor, ZVD, Urinausscheidung und arteriellem Blutdruck (Orth et al., 2001).

Eine weitere nicht-invasive, optische Methode der Blutvolumenmessung wurde schon 1996 beschrieben, ist aber nur bei Patienten, die sich einer Hämodialyse unterziehen, anwendbar (Johnson et al., 1996). Hierbei wird der Hb-Gehalt mittels Photometer gemessen, um so Rückschlüsse auf das Blutvolumen zu ziehen. Das Risiko einer Hypotension ist intradialytisch sehr hoch (Thijssen et al., 2013). Deshalb ist es auch hier wichtig, das absolute Blutvolumen zu kennen. Dieses kann durch eine mathematische Methode aus dem relativen Blutvolumen berechnet werden, da sich auch hier die Tracerdilutionsmethoden als unpraktisch erweisen (Thijssen et al., 2013).

Eine kostengünstige, verlässliche und schnelle Messmethode im perioperativen Umfeld gibt es bislang noch nicht.

1.5 Hypovolämie

Die Hypovolämie wird klinisch beschrieben durch stehende Hautfalten, reduzierte Venenfüllung, trockene Schleimhäute oder Zunge auf (Chatterjee, 2013). Ein niedriger Blutdruck, eine reaktive Tachykardie oder eine verminderte Urinproduktion, Oligurie, können weitere Anzeichen für eine einsetzende Hypovolämie sein (Chatterjee, 2013). Zunehmend sind auch psychische Auffälligkeiten erkennbar, die bis zum präsynkopalen Zustand reichen können (Skytjoti et al., 2016). Während die zerebrale Autoregulation bei Blutdruckschwankungen dafür sorgt, dass genug O₂ und Energie für die Neuronen des Gehirns zur Verfügung stehen, kann dies im hämorrhagischen Schock nicht mehr gewährleistet werden (Nistor et al., 2017). Die Folge sind meist langfristige, neuronale Schäden (Nistor et al., 2017).

Ursächlich ist ein interner oder externer Flüssigkeitsverlust, eine unzureichende Flüssigkeitszufuhr oder eine iatrogene Maßnahme, wie eine zu hohe Dosis Diuretika oder osmotisch wirksame Substanzen (Chatterjee, 2013). Dabei kann es sich z.B. auch um eine Hämorrhagie in Folge eines Traumas handeln, sichtbar an sinkender petCO₂ und Abfall der NICOM CO Werte (Dunham et al., 2013).

Diagnostisch kann die Hypovolämie durch einen verminderten ZVD in Kombination mit einer stark erhöhten, signifikanten Herzfrequenz detektiert werden (Fonseca et al., 2008). Diese Reflextachykardie beruht auf der chronotropen Antwort des Herzens und ist bei kardial vorgeschädigten Patienten vermindert (Skytjoti et al., 2016). Dabei bleiben die typischen Kreislaufmarker MAP und HZV tendenziell unbeeinflusst. Auch die SPV und die PPV dienen als signifikante Detektoren der Hypovolämie (Fonseca et al., 2008). Blutdruckkontrollen und eine Ausscheidungsbilanzierung können Rückschlüsse auf die kurzfristige Volumensituation des Patienten ermöglichen. Auch die Messung des zerebralen Blutflusses mittels Doppler-Sonographie über die

Arteria carotis interna lässt Rückschlüsse auf den Schweregrad der Hypovolämie zu (Skytiti et al., 2016). Am sichersten gelten jedoch die o.g. klinischen Zeichen (Chatterjee, 2013).

Die Therapie der Hypovolämie sollte sich immer nach der Ursache richten. Die Volumensubstitution, ob oral oder als Vollelektrolytlösung parenteral, richtet sich nach der Fallschwere (Chatterjee, 2013).

1.6 Hypervolämie

Die Klinik der Hypervolämie äußert sich primär durch eine sichtbare Venenfüllung und Gewichtszunahme, verursacht durch periphere Ödeme. Es bildet sich ein Lungenödem, sodass man bei Auskultation des Patienten feuchte Rasselgeräusche hört. Typisch hierfür sind Husten und Dyspnoe. Auch Hirnödeme können in schweren Fällen eintreten (Chatterjee, 2013).

Zusätzlich ist der ZVD erhöht, was bei kontinuierlicher Messung mittels ZVK via Monitor sofort bemerkt wird. Klinisch äußert sich ein erhöhter ZVD durch gestaute Hals- oder Zungengrundvenen. Puls und Blutdruck sind erhöht als Zeichen der gesteigerten Kreislaufbelastung. Klinisch zeigen sich zudem vermehrt Kopfschmerzen und eine erhöhte Krampfneigung. Laborchemisch kann man einen Abfall des Hämoglobins beobachten. Dieser ist durch den Verdünnungseffekt zu erklären (Chatterjee, 2013).

Ursächlich für die Hypervolämie beim Menschen ist eine (meist iatrogen) erhöhte Flüssigkeitszufuhr oder eine vermehrte Flüssigkeitsretention (Chatterjee, 2013). Ein Beispiel dafür, ist die akute oder chronische Niereninsuffizienz oder die pathologische Flüssigkeitsretention bei Leberzirrhose oder Herzinsuffizienz (Chatterjee, 2013). Akute Hypervolämien wirken sich auf das Fortschreiten der Sepsis induzierten ARDS negativ aus (Silva et al., 2010). Es kommt zu Alveolar- und Endothelzellschäden, fortschreitend bis zum Kollaps der Alveolen und einem entstehenden Lungenödem (Silva et al., 2010).

Die Therapie des Volumenüberschusses kann intraoperativ oder intensivmedizinisch medikamentös mit einem rasch wirksamen

Schleifendiuretikum wie Furosemid (20-40 mg i.v.), oder insbesondere bei Vorliegen eines Lungenödems einem Vorlastsenker wie Nitroglyzerin oder Nicht-vasodilatierenden Inotropika begonnen werden (Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, 2012). Neue Konzepte wie die Verneblung von Beta2-Adrenerge-Agonisten, z.B. Salbutamol beschleunigen den Rückgang des postoperativen Lungenödems (Matthay and Calfee, 2008). Auch Tolvaptan, ein aktiver Arginin-Vasopressin Rezeptor Antagonist, soll bei kurzfristigen Volumenüberladungen beispielsweise im Rahmen einer Herzinsuffizienz, Abhilfe schaffen (Hori, 2013). Eine Beatmung mittels PEEP und RMs helfen ebenfalls (Silva et al., 2010). In schweren Fällen kann ein Blasenkatheter gelegt werden, um die Urinausscheidung besser kontrollieren zu können (Chatterjee, 2013).

1.7 Goal Directed Therapy

Es werden verschiedene Methoden benutzt, einer hämodynamischen Instabilität vorzubeugen bzw. frühzeitig zu detektieren. Dazu gehören die intravenöse Infusionstherapie, sowie der Einsatz von Vasopressoren und Inotropika (O'Neal J.B, 2015). Die Goal-Directed Therapy (GDT) nutzt verschiedene invasive und non-invasive Messmethoden, um dem behandelnden Arzt einen Algorithmus in die Hand zu geben, der es vereinfacht, Entscheidungen zu treffen. Dabei fehlt aber noch ein einheitliches hämodynamisches Ziel, was überwacht und dann therapiert wird. Aktuelle Studien beschäftigen sich vor allem mit Herz-Kreislaufparametern wie dem Schlagvolumen, der gemischt-venösen Sauerstoffsättigung und dem Herzzeitvolumen als „Goal“ Parameter (O'Neal J.B, 2015). Gerade auf dem Gebiet der non-invasiven Messmethoden gibt es viele neue Technologien und Medizinprodukte, die vor allem für Niedrig-Risiko-Patienten von Relevanz sind (Squara et al., 2007). Eines davon ist der NICOM, Non-Invasive Cardiac Output Monitor, der über die Bioreaktanz des Thorax Daten sammelt, um das Herzzeitvolumen zu bestimmen (Li et al., 2015). Invasivere Methoden sind die transösophageale Dopplerechokardiografie, der Pulmonalarterien Katheter PAC-CCO, der arterielle Katheter zur Analyse der Pulskurve

(Pulskonturanalyse) (Squara et al., 2007) und die CO₂ Rückatmungsmessung (Rocco et al., 2004).

Noch nicht untersucht worden sind Beatmungsparameter, die im perioperativen Umfeld vom Beatmungsgerät automatisch generiert werden.

1.8 Fragestellung

Beatmungsassoziierte Parameter als Indikatoren des Volumenstatus wurden noch nicht eingehend untersucht. Es bestehen nur indirekte Verfahren, die Mängel aufweisen in Präzision, Dauer, Invasivität, Aufwand oder Kosten (Orth et al., 2001). Ein Beatmungsgerät generiert zu jedem Zeitpunkt Daten und ist ubiquitär auf Intensivstationen und Operationssälen vorhanden.

In dem durchgeführten VNA-Experiment wurde eine Volumentitration mittels Ionosteril als Infusion und Furosemid als Diuretikum bei sechs Versuchstieren durchgeführt. Dabei schloss sich nach 200 g Gewichtsänderung ein Messzyklus inklusive 20 Sekunden ablaufendem RM an. Nach anfänglich 2000 ml infundiertem Volumen fand ein Richtungswechsel statt und es wurden Diuretika verabreicht, bis 2000 ml wieder ausgeschieden waren.

Da sich schon in Vorversuchen von Thiel, K. et al. gezeigt hatte, dass das Schwein von der Physiologie und dem Metabolismus dem Menschen stark ähnelt, wurde der Versuch anhand eines Schweineexperiments durchgeführt (Thiel et al., 2017).

Um neue Diagnosemethoden der Hypo- und Hypervolämie mit Hilfe des Beatmungsgeräts und des RMs zu finden, wurden abgeatmete CO₂-Menge, etCO₂, Compliance, Resistance, Totraumvolumen, P_{aw}, PEEP, AF und AMV über den Versuchszeitraum von 96 h beobachtet und systematisch ausgewertet.

Wie verhält sich die Lunge, wenn sie durchfeuchtet wie ein Schwamm ist? Benötigt sie höhere Ventilationsdrücke, um ventiliert zu werden? Können Beatmungsdrücke in Zukunft helfen, präzisere Aussagen über den Volumenstatus eines Patienten zu machen?

Ist es möglich den Volumenstatus des Patienten in Intubationsnarkose anhand von Beatmungsdrücken und -werten zu detektieren? Kann etwa das Totraumvolumen in Kombination mit dem durchgeführten RM einen neuen Algorithmus und somit einen „Goal“ Parameter für die GDT erzeugen? Kann das RM verwendet werden, um Aussagen über die Hämodynamik des Patienten im perioperativen Setting zu treffen?

2 Material und Methoden

2.1 Vorbereitung und Tierschutz

Die Studie wurde nach den gesetzlichen Vorschriften (§4 Abs. 3 des Tierschutzgesetzes) durchgeführt und durch die Kommission für Tierexperimente mittels Ethikvotum, Aktenzeichen C1/16 am 21.06.2016 zugelassen. Sie schloss mehrere unterschiedliche Testverfahren und Methoden ein, sodass im Folgenden nur auf die im Rahmen der Fragestellung relevanten Materialien und Methoden eingegangen wird.

Die Versuche wurden an 6 weiblichen Hausschweinen mit einem Gewicht von 38,6 kg bis 55 kg durchgeführt. Die Schweine kamen 7 Tage vor Versuchsstart in die größtierpflegerische Obhut des Universitätsklinikums Tübingen und bekamen 3 Tage vor Versuchsstart anstelle der festen Nahrung 3 l Fresubin® (Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Bad Homburg) morgens und abends, bei freiem Zugang zu Trinkwasser. 12 Stunden vor Versuchsstart unterlagen die Schweine einer kompletten Nahrungskarenz.

Tabelle 1 Gewicht der Versuchstiere VNA 003 bis 008 zu Versuchsstart in kg

Nummer des Versuchstieres	Gewicht zum Versuchsstart (kg)
VNA 003	42
VNA 004	48,5
VNA 005	38,6
VNA 006	51,1
VNA 007	43,6
VNA 008	55

2.2 Prämedikation und Narkoseeinleitung

Nach der sedierenden Prämedikation in die Nackenmuskulatur mit 0,05 mg/Kg KGW Atropinsulfat 0,1% (Atropinsulfat Br®, B. Braun Melsungen AG, Melsungen) und 2-4 mg/Kg KGW Azaperone (Stresnil®, Bayer Vital, Leverkusen) wurde die Narkose eingeleitet. Azaperone ist ein Neuroleptikum für Schweine, das vorwiegend die alpha-Adrenorezeptoren blockiert und so auch

als Sedativum genutzt wird. Zur Narkoseeinleitung wurden initial intramuskulär 0,5-2 mg/Kg KGW Midazolamhydrochlorid (Midazolam-ratiopharm®, Ratiopharm GmbH, Ulm) und 14 mg/Kg KGW Ketaminhydrochlorid 100 mg/ml (Urostamin®, Serumwerk, Bernburg) benutzt.

2.3 Intubation und Beatmungseinstellungen

Die Schweine wurden nach Anlage eines ersten Zugangs in die Ohrvene (18-20 G große Venenverweilkanüle von Vasofix®, Braunüle®, B. Braun Melsungen AG, Melsungen) endotracheal mittels eines Manschettentubus der Größe 7 Charrière (Lo-Contour™ Magill, Mallinckrodt Medical, Athlone, Irland) durch einen Veterinärmediziner intubiert. Die Narkosevertiefung geschah dabei durch 2-5 mg/kg KGW Propofol 1% (MCT Fresenius) über die Ohrvene.

Die Schweine wurden mechanisch im Druck-kontrollierten Modus von einem Evita XL Beatmungsgerät (Evita XL, Drägerwerk AG & Co. KGaA, Lübeck) ventiliert. Der PEEP wurde auf 8 mbar eingestellt, mit dem Ziel ein endtidales PCO_2 von 40 mmHg zu erreichen. Auch die Atemfrequenz richtete sich nach dem endtidalen PCO_2 und pendelte sich zwischen 16 und 29 Zügen pro Minute ein (95% Konfidenzintervall, ohne Berücksichtigung von AF in Messzyklen). Der maximale Spitzendruck (P_{aw}) sollte 40 mbar nicht überschreiten. Das Atemzugvolumen von Schweinen ist etwas höher im Vergleich zum Menschen. Es wurde anfänglich auf 8 ml/kg Körpergewicht eingestellt, und sonst bedarfsgerecht bis 10 ml/kg KGW erhöht (Tabelle 1 Gewicht der Versuchstiere VNA 003 bis 008 zu Versuchsstart in kg). Das inspiratorische Tidalvolumen pendelte sich zwischen 390 und 600 ml ein. Die ASB-Rampe stellte sich mit Werten zwischen 0,15 und 0,2 Sekunden ein. Eine schnelle ASB-Rampe wird in der Anästhesie gern bei Patienten angewandt, die hochfrequent oder angestrengt atmen. So vermeidet man den „Strohhalmeffekt“, bei dem der Patient das Atemgerät überholt. Bei der ASB unterstützt das Gerät die insuffiziente Spontanatmung des Tieres mit hohem Spitzenflow (Medical, 2005). Die Rampe hat Einfluss auf den Verlauf des Inspirationsflows (Deden, 2015). Der Flow Trigger befand sich immer zwischen 1,6 und 2,0 l/min. Das Verhältnis von Inspiration zu Expiration pendelte sich zwischen 1-1,2:1-2,2 ein (95%

Konfidenzintervall). Im Median lag das Verhältnis I: E bei 1:1,4. Der Sauerstoffanteil in der Luft, der dem Schwein in der Atemluft zugeführt wurde, wurde häufiger verändert und gehört nicht zu den stets gleich eingestellten Beatmungsparametern. Meistens befand sich die maximale O₂-Zufuhr bei 30-40%, maximal betrug sie kurzfristig 100%. Stetige Parameter waren beispielsweise die Tubuskompensation mit 90 mbar, der Tubusdurchmesser mit 80 mm, die maximale Inspirationszeit für die ASB mit 4000 ms und die als Tachypnoe definierte Atemfrequenz von 50.

2.4 Narkoseaufrechterhaltung

Die Hypnose wurde aufrecht erhalten durch 5-15 mg/Kg KGW/h Ketaminhydrochlorid 100 mg/ml (Urostamin®) und 300-900 µg/Kg KGW/h Midazolamhydrochlorid 5 mg/ml (Midazolam-ratiopharm®). Die Analgesie wurde mit 5-20 µg/Kg KGW/h Fentanyl 50µg/ml (Fentanyl-ratiopharm®) über einen Perfusor gewährleistet. Die Tiere waren während des gesamten Versuchszeitraums von 96 Stunden tief anästhesiert. Mittels Analyse der Vitalparameter wurde auf die Narkosetiefe und Analgesie Einfluss genommen.

2.5 Chirurgische Katheterapplikationen

Nachfolgend wurde das Tier mit chirurgisch verschiedenen Kathetern zur Überwachung von arteriellem, venösem Druck und Herzzeitvolumen versehen. Ein Zentralvenenkatheter (Arrow 8,5 FR x 20cm, Arrow international inc., Reading, USA) mit fünf Schenkeln wurde unter sonographischer Kontrolle in die linke Vena Jugularis interna platziert und vorgeschoben über die V. subclavia und die V. Cava superior in den rechten Vorhof. Der Katheter wurde über einen Transducer an einen Multiparameter Monitor (Phillips IntelliVue MP50, Gerät Nummer 430 Anästhesie) angeschlossen. Die korrekte Position wurde durch Observieren der klassischen Kurven auf dem Monitor kontrolliert. Hierüber wurde nun einerseits der Zentralvenöse Druck und andererseits bei jedem zweiten Messzyklus auch das Herzzeitvolumen im Thermodilutionsverfahren gemessen.

Zur lückenlosen Messung des arteriellen Blutdrucks sowie des Mittelarteriellen Drucks, als frühes Zeichen der Kreislaufinstabilität, und auch der Pulskurve, wurde mittels Seldinger Technik ein Katheter (PiCCO Katheter 5F Thermodilutionskatheter, Pulsion Medical Systems SE, München) in die linke Arteria femoralis gelegt. Auch dies geschah unter sonographischer Kontrolle. Eine Messsonde wurde eingeführt und der Katheter zwecks Verhinderung von Fibrinablagerung mit 0,9%iger NaCl Lösung angespült.

Die Harnblase wurde unter sonographischer Kontrolle suprapubisch punktiert und ein Dauerkatheter (Cystofix® B. Braun AG) operativ angelegt. Der angeschlossene Auffangbeutel wurde außerhalb der Gewichtsmessenden Operationsliegefläche befestigt. So floss der verlorene Urin nicht in das Gesamtgewicht des Versuchstiers mit ein, war aber trotzdem ein guter Richtwert, um abzuschätzen, wie schnell bei induzierter Hypovolämie Volumen verloren ging.

Zusätzlich wurde oral eine TEE-Sonde angelegt, um genauere Daten zur Herzfunktion durch transösophagealen Ultraschall aufzuzeichnen.

2.6 Überwachungsparameter

Anhand der folgenden Messparameter wurde das Versuchstier 96 Stunden im Schichtverfahren überwacht: Beatmungsparameter, periphere Sauerstoffsättigung, endexpiratorischer Kohlenstoffdioxidwert, Elektrokardiogramm und arterielle Blutdruckmessung.

2.7 Dauermedikation

Über zwei Schenkel des ZVKs wurden jugular sedierende Medikamente zur Aufrechterhaltung der Narkose (oben) verabreicht. Um eine sichere Elektrolyt-Homöostase zu gewährleisten, wurden Trometamol (TRIS 36,34%, B. Braun Melsungen GmbH), 20%ige Glukoselösung (Glucosteril® 20%, Fresenius) und Kaliumchloridlösung (Fresenius Kabi GmbH) über verschiedene Perfusoren, immer in Abhängigkeit von den BGA-Werten, verabreicht. Angestrebt wurden die Standardwerte in Tabelle 2:

Tabelle 2 Die angestrebten BGA Werte

BGA	Zielwert
Kalium	3,5-4,5 mmol/l
Glucose	80-120 mg/dl
Calcium	0,8-1,2 mmol/l
pH	7,35-7,45
CO ₂ -Partialdruck	40 mmHg

Initial wurde zur therapeutischen Antikoagulation 18U/Kg KGW/h unfraktioniertes Heparin (Heparin-Natrium, B. Braun Melsungen GmbH) verabreicht. Alle 6 Stunden fand eine Messung der Activated Clotting Time (ACT Plus™, Medtronic, Dublin, Irland) statt, der dann eine bedarfsgerechte Anpassung der Heparin Dosis folgte. Statt der aPTT wurde die ACT benutzt, da diese direkt im Labor berechnet werden konnte.

Dosierungshilfe zur vollen Antikoagulation mit Heparin

Heparinperfusor (UFH)^(a) zur therapeutischen Antikoagulation 25000 U (1 Ampulle) mit 0.9% NaCl in 50 ml Perfusorspritze (500 U/ml)

Erstmaliger Bolus & anfängliche Erhaltungsdosis:	Dosierung:			
	Tiefe Venenthrombose oder Pulmonalembolie			
	Startdosis	80 U/kg	entspricht	0.16 ml/kg ^(b)
	Erhaltungsdosis	18 U/kg/h	entspricht	0.036 ml/kg/h ^(b)
	Akutes Koronarsyndrom (instabile AP, NSTEMI)			
	Startdosis	70 U/kg	entspricht	0.14 ml/kg ^(b) max 5000 U
	Erhaltungsdosis	15 U/kg/h	entspricht	0.030 ml/kg/h ^(b) max 1000 U/h
	Gleichzeitige Lyse bei STEMI			
	Startdosis	60 U/kg	entspricht	0.12 ml/kg ^(b) max 4000 U
	Erhaltungsdosis	12 U/kg/h	entspricht	0.024 ml/kg/h ^(b) max 1000 U/h

Dosisanpassung bei 6-stündiger aPTT-Kontrolle:

aPTT <35 sec	70 U/kg Bolus, ↑ Inf. um 4 U/kg pro Stunde
aPTT 35-45 sec	35 U/kg Bolus, ↑ Inf. um 2 U/kg pro Stunde
aPTT 46-70 sec	Keine Änderung
aPTT 71-90 sec	↓ Infusionsrate um 2 U/kg pro Stunde
aPTT >90 sec	1 Stunde pausieren, dann ↓ Infusionsrate um 3 U/kg pro Stunde

} Zielbereich: aPTT 45-70 Sek

Hirsh et al. Chest 2008;133:141S–159S, p145

Abbildung 2 Schema zur Anpassung der Heparindosis ((Hirsh et al., 2008))

Als prophylaktische Antibiotikagabe zur Vermeidung von z.B. Katheter assoziierten Infektionen wurde 2 g Ceftriaxon (Dr. Friedrich Eberth Arzneimittel GmbH, Ursensollen) benutzt, das alle 24 Stunden als Einmalgabe erneut verabreicht wurde.

2.8 Volumensteuerung

Ziel der Volumensteuerung war es, alle 60 bis 90 Minuten einen Messzyklus zu fahren. Ein Messzyklus fand immer statt, sobald das Versuchstier 200 g verloren oder zugenommen hatte.

In Phasen der gezielten Hypervolämie wurde kristalloides Volumenersatzmittel (Jonosteril®, Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Bad Homburg) infundiert. Die Infusionsstrategie war so konzipiert, dass eine Volumenzunahme von 200 ml in ungefähr 2 Stunden erzielt werden konnte (Tabelle 3). Durch die Verwendung von kristalloider Infusionslösung erzielt man einen eher geringen intravasalen Volumeneffekt durch rasche Verteilung (30% nur verbleiben intravasal, die restlichen 70% diffundieren anhand des osmotischen und onkotischen Druckes nach extravasal). Ionosteril hat weniger Auswirkungen auf die Hämodynamik, sie beeinflusst weder negativ, noch positiv (Hashemi et al., 2016).

Tabelle 3 Ablauf der Messzyklen in Abhängigkeit von der Volumen Zu- oder Abnahme am Beispiel von Versuchstier VNA 004

Messzyklus	Uhrzeit (Datum)	Milliliter seit Beginn des Intervalls Füllen/Leeren	Ergänzungen
VNA 004 5	18.15 (24.10.2016)	0	Labor (Richtungswechsel), ACT
VNA 004 6	19.15	+200	Füllen
VNA 004 7	20.00	+400	
VNA 004 8	20.45	+600	
VNA 004 9	21.45	+800	
VNA 004 10	23.10	+1000	
VNA 004 11	00.15 (25.10.16)	+1200	ACT
VNA 004 12	01.25	+1400	
VNA 004 13	03.10	+1600	
VNA 004 14	04.30	+1800	
VNA 004 15	06.25	+2000	Labor (Richtungswechsel), ACT
VNA 004 16	08.40	-200	Leeren

In Phasen der gezielten Hypovolämie wurde hauptsächlich das Diuretikum Furosemid-Natrium 250 mg/25 ml benutzt (Furosemid-ratiopharm®, Ratiopharm GmbH, Ulm) und nur als Alternative bei Bedarf ein Aldosteron-Antagonist (Aldactone® 10 ml Canrenoat, Riemser). Furosemid wurde als Bolus, adaptiert an das Gewicht des Tiers, verabreicht, um das im Abschnitt oben beschriebene Ziel die 200 g Zu-/Abnahme innerhalb von 2 Stunden zu erreichen.

Als Richtwert der Volumenzunahme galten 4000 ml. Das definierte laut Ethikantrag das Schwein als „voll“. War dieser Wert über- oder unterschritten

oder brach der MAP unterhalb 40 mmHg, dann fand ein Richtungswechsel statt und es wurde wieder „geleert“, so anfänglich geplant. Da sich die präliminierten Indikationswerte oberhalb von 2000 ml jedoch nicht mehr sonderlich veränderten, wurde die Strategie geändert. Anhand von klinischen Kriterien wurden die Tiere in 200ml-Schritten „geleert“, beziehungsweise „gefüllt“. Stand ein Richtungswechsel an, wurden drei Blutentnahmeröhrchen befüllt und ins Zentrallabor geschickt, wo ein großes Blutbild samt Leber- und Nierenwerten (Transaminasen ALT, AST, Kreatinin, GFR) analysiert wurde. Das heißt, wenn das Versuchstier zuvor mit Ionosteril aufgefüllt wurde, wurden ab dem Zenit von 2000 ml nun wieder Diuretika appliziert. Umgekehrt wurde nach Diuretika-Gabe und einem Flüssigkeitsverlust von 2000 ml wieder Ionosteril infundiert.

2.9 Volumenmessung und Instrumentation

Als Messeinheit und gleichzeitig Liegefläche des Schweins wurde ein Tisch gebaut, der eine integrierte Waage beinhaltete. Nach jedem Messzyklus und jeder Manipulation wurde das Gewicht erneut geeicht und auf 0 gesetzt, bis wieder 200 mg, ergo 200 ml Volumenveränderung vonstattengingen und sich der nächste Messzyklus anschloss.

2.10 Messzyklusablauf

Im Folgenden werden alle Schritte eines Messzyklus erwähnt, es wird jedoch nur auf die, für die oben genannte Fragestellung relevanten Arbeitsschritte, näher eingegangen.

Zuerst wurden die aktuellen Werte (HZV, $p\text{CO}_2$, RR systolisch und diastolisch, spO_2) gespeichert. Bei jedem zweiten Zyklus wurde das HZV via Thermodilutionsverfahren neu kalibriert und gespeichert. Dann erfolgten die Probenentnahmen: arterielle und venöse BGA, sowie eine zusätzliche arterielle Blutentnahme, wobei das Plasma nach Zentrifugation als Gefrierprobe konserviert wurde. Danach erfolgte ein inspiratorisches Apnoemanöver von 20 Sekunden, wobei der PEEP dem inspiratorischen Atemwegswiderstand gleichgesetzt wurde. Der Beobachtungszeitraum des Apnoemanövers betrug 120 sec (genauere Beschreibung siehe Kapitel 1.3). Daraufhin fand die

Trendelenburg-Lagerung durch Kippung des Lagerungstisches um 20° statt. Als letztes wurden die sonographisch ermittelten Abmessungen der V. Cava inferior erhoben und gespeichert, bevor das Gewicht des gesamten Versuchstisches wieder geeicht wurde.

2.11 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit JMP Data (JMP Data Version 13.0, 2018, SAS/Cary, North Carolina, USA) für die Schweine VNA 003-008. Die Grundlage der Daten und Graphiken wurde aus dem 95% Konfidenzintervall erstellt. Um Ausreißern in der statistischen Analyse keinen erhöhten Stellenwert beizumessen, wurden die oberen 2,5% und die unteren 2,5% der Daten aus den folgenden Analysen ausgeschlossen. Die Tabellen wurden erstellt unter Zuhilfenahme vom Microsoft Programm „PowerPoint-Präsentation“, 2018 (Microsoft Office Pro Plus 365, Redmond, Washington, USA). Für die Betrachtung der Beatmungsparameter in Abhängigkeit des Volumenstatus wurden alle Werte oberhalb 2500 ml und unterhalb -2500 ml ausgeschlossen. Um den Standardfehler nicht unermesslich klein zu präsentieren, was der Fall wäre, wenn man ihn anhand des großen Volumens an Daten ermitteln würde, wurde pro Volumenschritt nur der Mittelwert des aktuellen Parameters in die Berechnung des Standardfehlers mit einbezogen. Alle Daten, außer denen zur Analyse des RMs, wurden außerhalb des Messzyklus erhoben.

3 Ergebnisse

3.1 Natriummessungen der Versuchstiere

Das Tier VNA 008 zeigte die geringsten Schwankungen der Natrium-Konzentration (Tabelle 4).

Tabelle 4 Natrium-Konzentration gemessen im Lithium-Heparin-Plasma zum Zeitpunkt des Wechsels zwischen Auffüllen und Leeren der Schweine VNA 003 und 004. Mit (+) markiert sind Natriumwerte, die aus dem Referenzbereich des Zentrallabors (136-148mmol/l) fallen

Natrium (mmol/l)	VNA 003	VNA 004
Wechsel 1	159 (+)	197 (++)
Wechsel 2	143	196 (++)
Wechsel 3	142	169 (++)
Wechsel 4	188 (++)	166 (++)
Wechsel 5	173 (++)	159 (+)
Wechsel 6	141	143
Wechsel 7	149	142

3.2 Atemfrequenz

Die Atemfrequenz richtete sich nach dem endtidalen CO₂ und wurde gesteigert, wenn dies zu hoch war und andersherum erniedrigt. Das Maximum lag bei 29 Zügen pro Minute und das Minimum bei 16 Zügen pro Minute. Median sowie auch Mittelwert trafen sich bei 21 Zügen pro Minute (Abbildung 3). Die AF der Versuchstiere im Experiment überstieg die physiologische AF des Menschen in Ruhe, die bei 10 bis 15 Zügen pro Minute liegt.

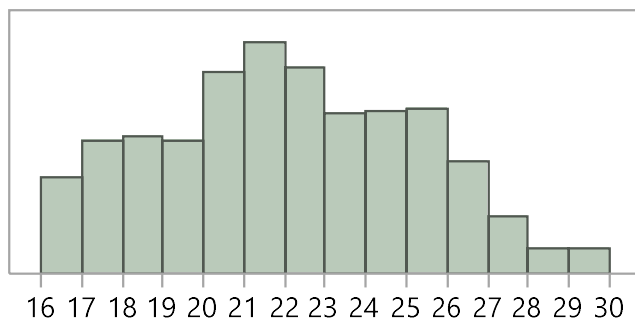


Abbildung 3 Atemfrequenz pro Minute aller Versuchstiere

Die AF war in der Verteilung tierspezifisch individuell. VNA 007 und 006 zeigten binäre Verläufe, während die anderen eher normalverteilt waren (Abbildung 5).

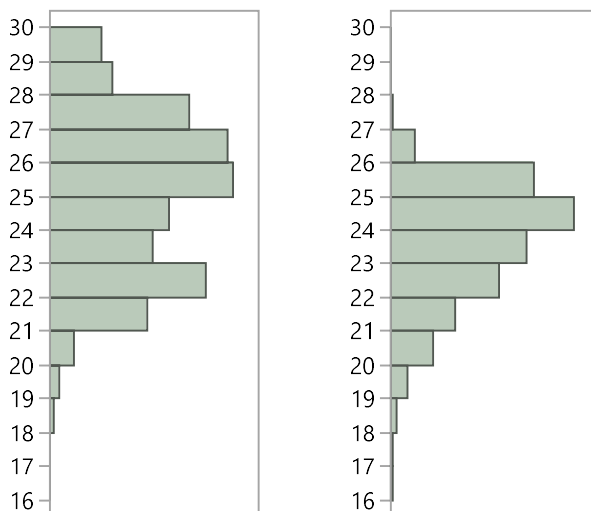


Abbildung 4 links VNA 007 und rechts VNA 004 mit unterschiedlichen Werteverteilungen der Atemfrequenz

Es fiel auf, dass VNA 008 von einem anderen Ausgangslevel der Atemfrequenz startete als die anderen Versuchstiere. Es lag deutlich unterhalb der anderen und hatte einen Mittelwert von 17 Zügen pro Minute, was den Mittelwert aller Tiere um 4 Züge unterbot. VNA 007 stieg mit der Atemfrequenz bei steigendem Volumen und auch VNA 004 zeigte eine Tendenz dazu. Die nur bei Hypervolämie gemessenen Tier VNA 005 und 006 stiegen im Vergleich zu den Startpunkten der anderen Versuchstiere auf einem hohen Niveau ein (Abbildung 5).

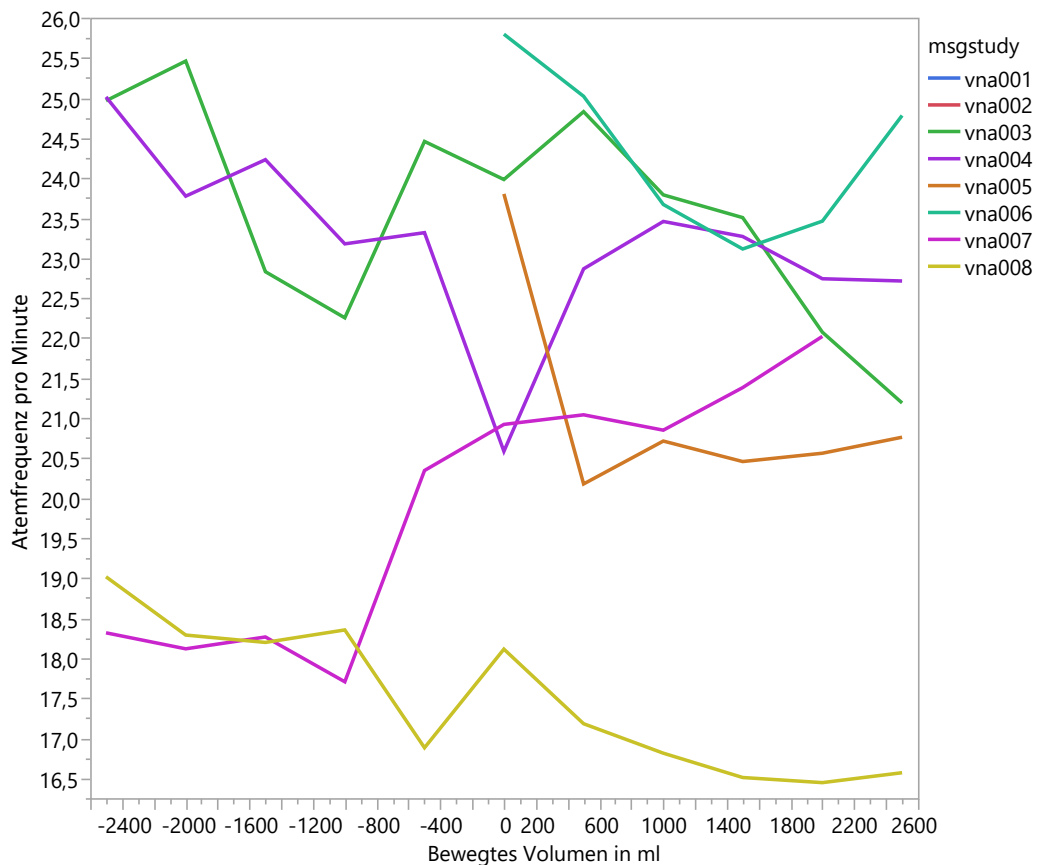


Abbildung 5 Atemfrequenz pro Minute der einzelnen Versuchstiere bei unterschiedlichen Volumina in ml

In den ersten Versuchsstunden verhielten sich alle Tiere mit der AF ähnlich. Nach einem anfänglichen hohen Level der AF mit bis zu maximal 26 Atemzügen pro Minute bei VNA 005, fiel die Frequenz wieder und pendelte sich spätestens nach 10 Stunden auf dem tierspezifischen Niveau wieder ein. Dies fand unabhängig vom Volumenstatus statt, obwohl jedes Tier anfangs gefüllt und nach Erreichen der 2-Liter-Marke wieder geleert wurde (Abbildung 6).

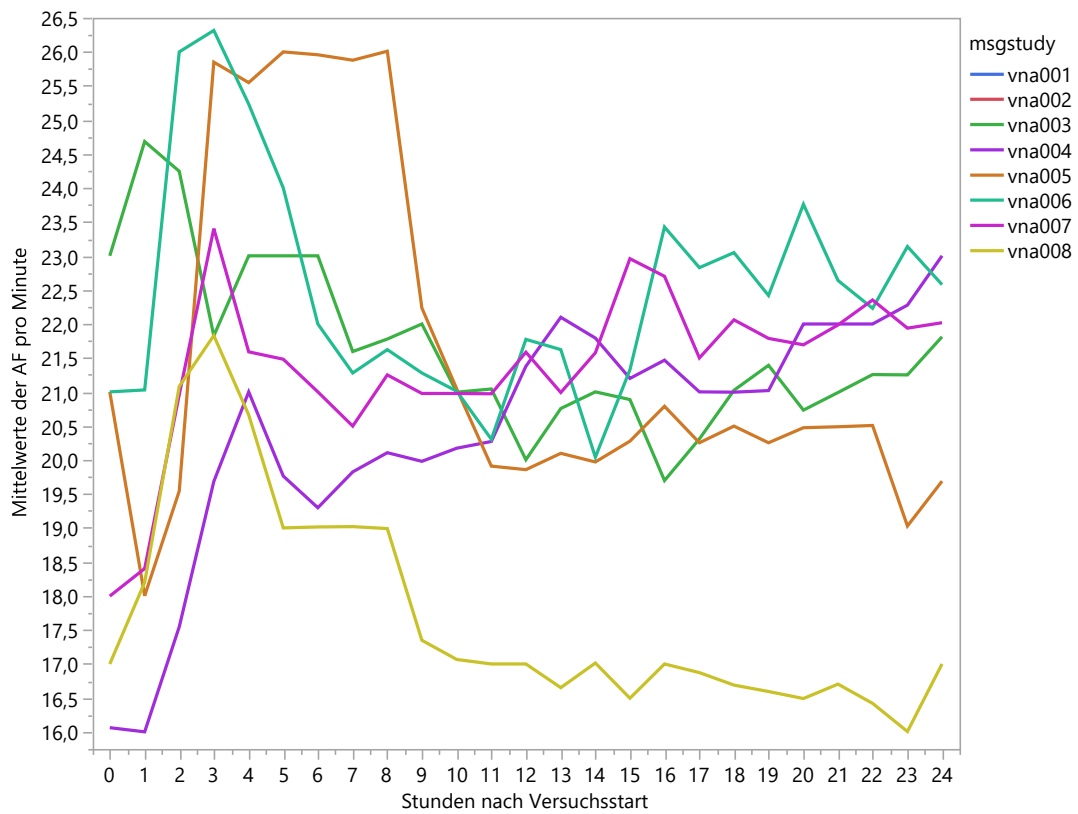


Abbildung 6 Atemfrequenz pro Minute in den ersten 24 Versuchsstunden

Im Mittel lag die AF bei 21 Zügen pro Minute. Erkennbar war eine leichte Tendenz dieser, bei appliziertem Volumen abzusinken. Das AMV korreliert trivialerweise mit der AF und zeigte eine Kongruenz. In Hypovolämie ist Gegensätzliches zu erkennen. Hier stieg die AF, umso mehr Volumen das Versuchstier verlor (Abbildung 7).

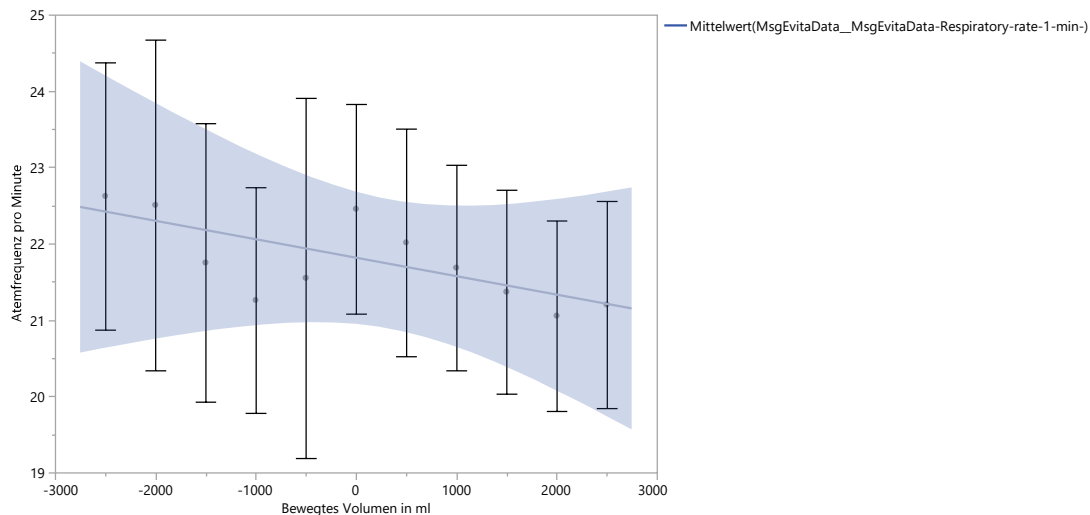


Abbildung 7: Mittelwerte der Respirationsrate pro Minute in Abhängigkeit vom Volumenstatus in ml unter Ausschluss von VNA 007, Mittelwerte und Standardfehler berücksichtigt

3.3 Atemminutenvolumen

Bei Betrachtung des Atemminutenvolumens in den ersten 12 Stunden des Experiments stellte sich heraus, dass bei allen Versuchstieren der Peak des Atemminutenvolumens innerhalb der ersten 4 Versuchsstunden erreicht wurde. Das Niveau der Atemminutenvolumina schwankte von Tier zu Tier, der Verlauf innerhalb der ersten Versuchsstunden war allerdings sehr ähnlich (Abbildung 8).

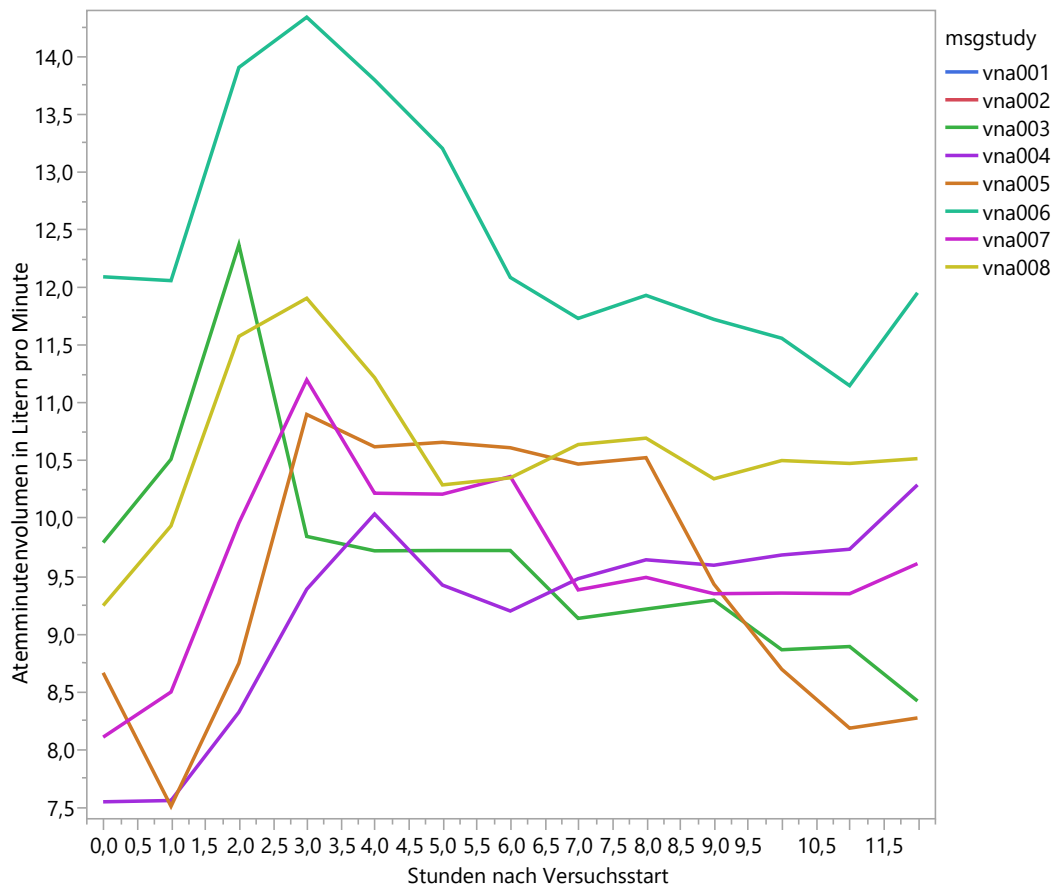


Abbildung 8 Verlauf des Atemminutenvolumens in l/min über die ersten 12 Versuchsstunden

Die Betrachtung des Zeitraums der ersten 24 Versuchsstunden bestätigte die Beobachtungen, die auch schon innerhalb der ersten 12 Stunden aufgefallen waren. Alle Versuchstiere zeigten einen Peak innerhalb der ersten 4 Stunden. Zu jedem Zeitpunkt danach blieb das AMV konstant zur Baseline des Versuchstiers (Abbildung 9).

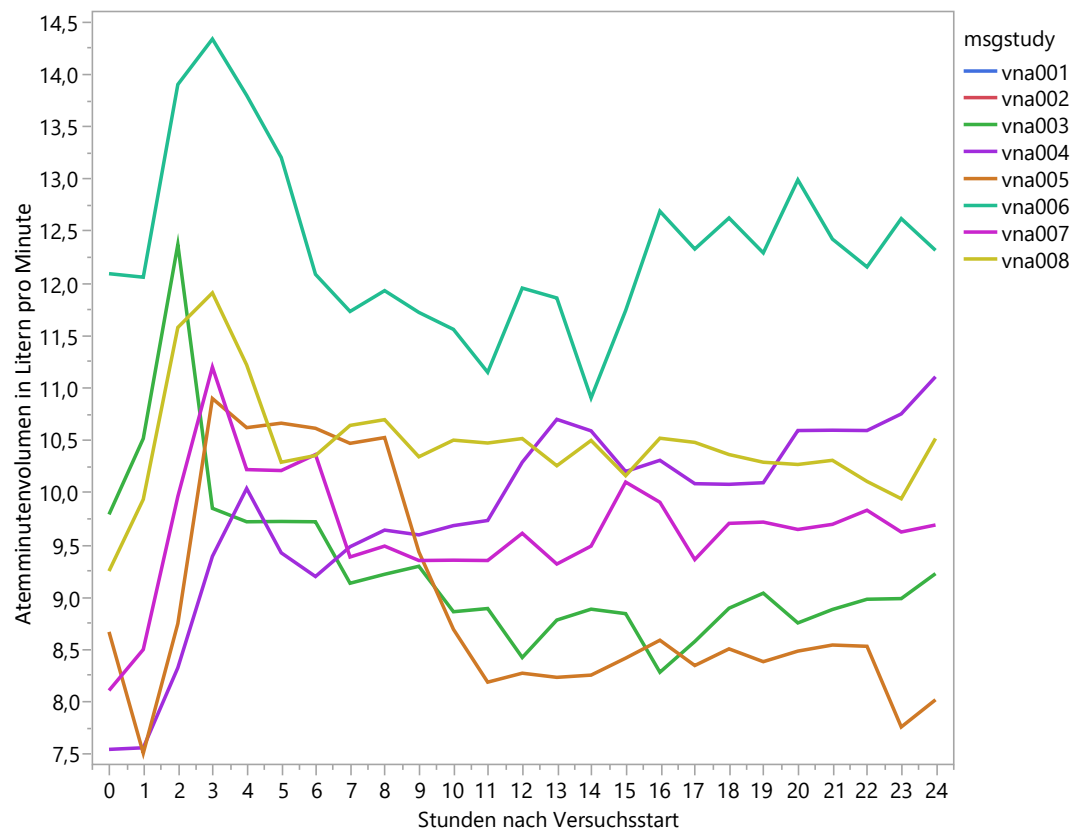


Abbildung 9 Verlauf des Atemminutenvolumens in l/min über die ersten 24 Versuchsstunden

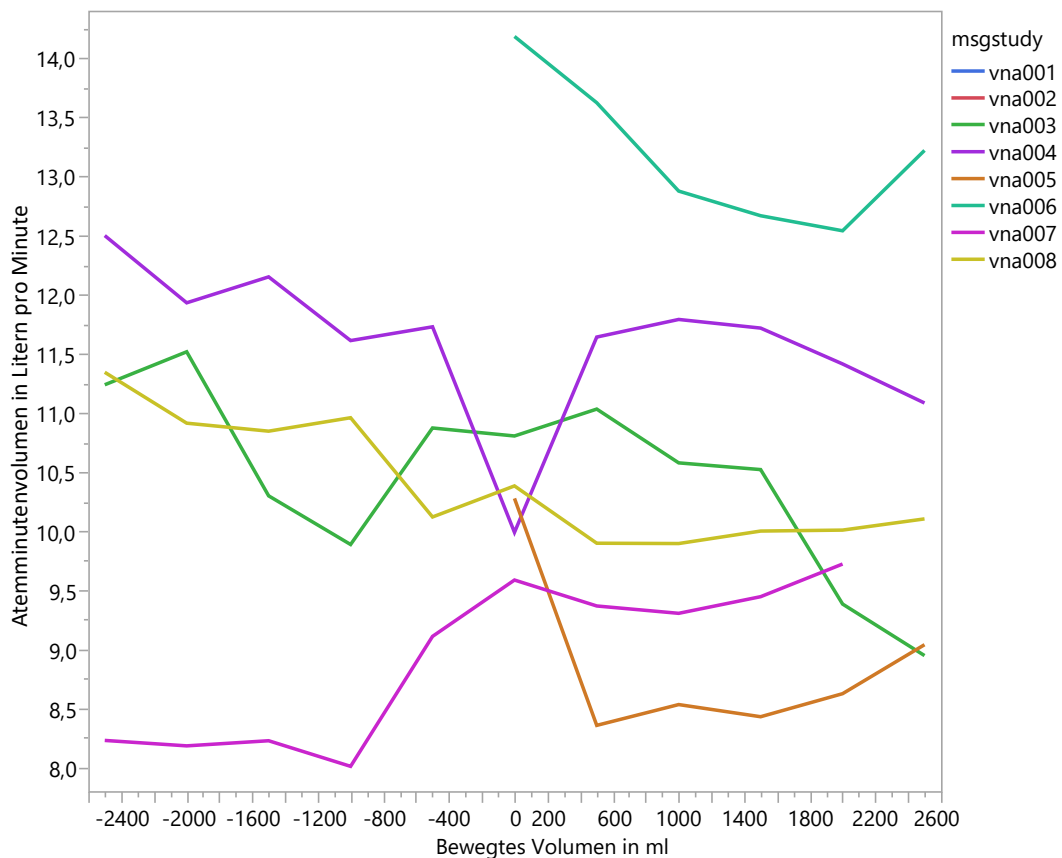


Abbildung 10 Atemminutenvolumen in l/min aller Versuchstiere bei verschiedenen Volumina

Das Atemminutenvolumen, was direkt von der AF und dem Atemzugvolumen abhängig war, befand sich im Bereich von minimal 8 l/min und maximal 16,25 l/min. Das Atemzugvolumen, das bei Schweinen leicht höher ist als bei Menschen, wurde auf 8 ml pro Kilogramm Körpergewicht definiert. Damit ergab sich ein Atemzugvolumen von optimal 320 bis 400ml (bei Versuchstieren zwischen 40 und 50 kg). Benutzte man diese Volumina und die Durchschnittsfrequenz von 22 Zügen pro Minute, dann wird rechnerisch ein Atemzugvolumen zwischen 7,04 l/min und 8,08 l/min erzielt. Dieser Bereich lag unterhalb der Werte, die in Abbildung 11 gezeigt werden.

Wie im Material- und Methodenteil beschrieben (siehe Material und Methoden) wurde das Atemzugvolumen bedarfsgerecht auf 10ml pro kg KGW hochgesetzt.

Damit gerechnet, wird ein Atemminutenvolumen von maximal 11 l/min erzielt. Die Werte lagen zwischen 11 und 8,5 l/min.

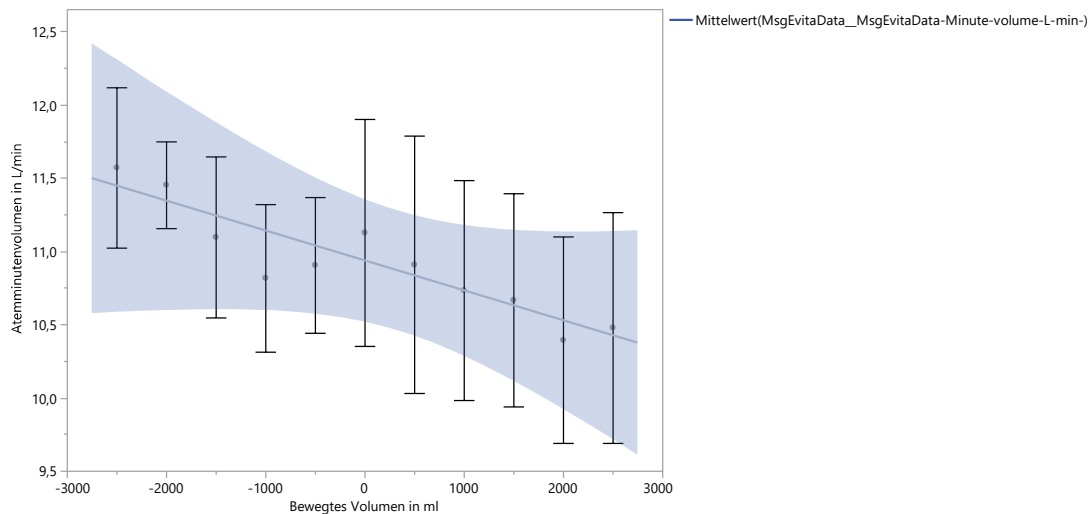


Abbildung 11 Atemminutenvolumen in l pro Minute in Abhängigkeit zum Volumenstatus in ml unter Ausschluss von VNA 007. Darstellung der Mittelwerte mit Standardfehler

Die schon gezeigte Tendenz der Atemfrequenz, mit steigendem Volumen geringer zu werden, zeigt sich genauso im Atemminutenvolumen (Abbildung 11).

3.4 Peak Airway Pressure

Die Peak Airway Pressure oder auch der Spitzendruck ist ein Parameter mit geringer Spannweite. Der Median betrug 22 mbar und der Mittelwert 21,71 mbar. Der Interquartilsabstand war mit 4 mbar sehr gering, sodass die Werte sich homogen zwischen dem Minimum von 17 mbar und dem Maximum von 25 mbar verteilen. Der Spitzendruck blieb somit jederzeit unter dem gewünschten Maximalwert von 40 mbar. Die Werte zeigten sich normalverteilt. VNA 007 zeigte im Histogramm eine Linksschiefe. Der Median war dementsprechend bei VNA 007 niedriger als der Mittelwert.

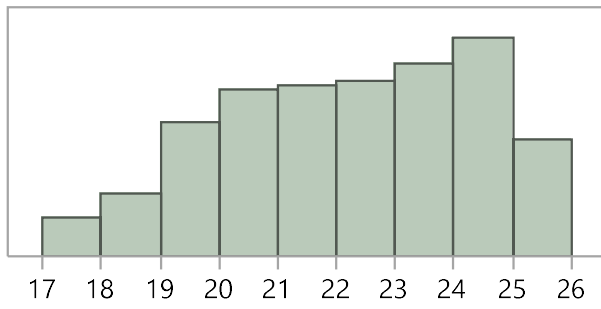


Abbildung 12 Peak Airway Pressure aller Versuchstiere in mbar

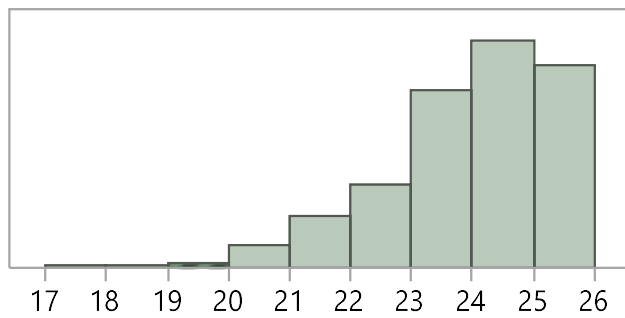


Abbildung 13 Peak Airway Pressure in mbar des Versuchstiers VNA 007

Der Spitzendruck der Tiere blieb auch mit Volumenänderungen relativ stabil. Nur VNA 005 zeigte einen fast linearen Zusammenhang von steigendem Volumen und steigendem Spitzendruck. Insgesamt streuten die Werte nicht viel (Abbildung 14). Die Standard-Abweichung ist auch mit Chi² Test und einem P-Wert <0,0001 auf 2,16 geschätzt worden.

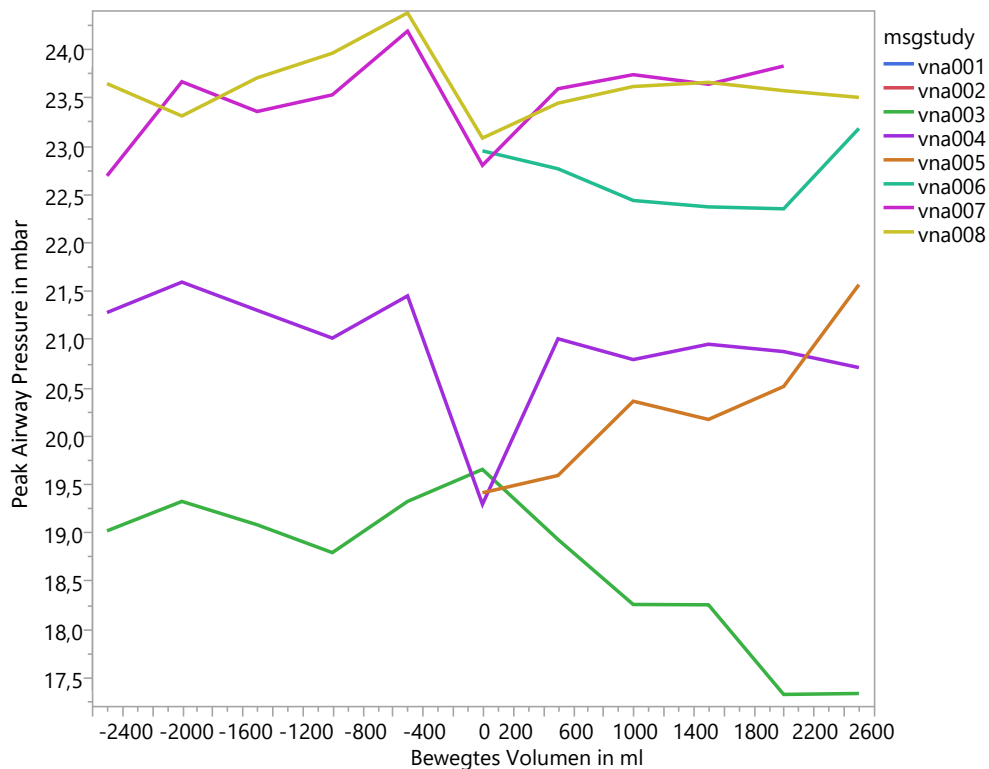


Abbildung 14 Peak Airway Pressure in mbar über die Volumenveränderung in ml

Am Anfang des Versuchs stiegen 50% der Versuchstiere (VNA 004,005, 008) mit dem Paw an, währenddessen die anderen 50% abfallende Werte präsentierten (VNA 003, 006, 007). Dieser anfängliche Knick oder Peak flachte jedoch bei allen Tieren nach maximal 6 Stunden wieder ab und die Spitzendrücke pendelten sich auf einem tierspezifischen Niveau ein (Abbildung 16Abbildung 15).

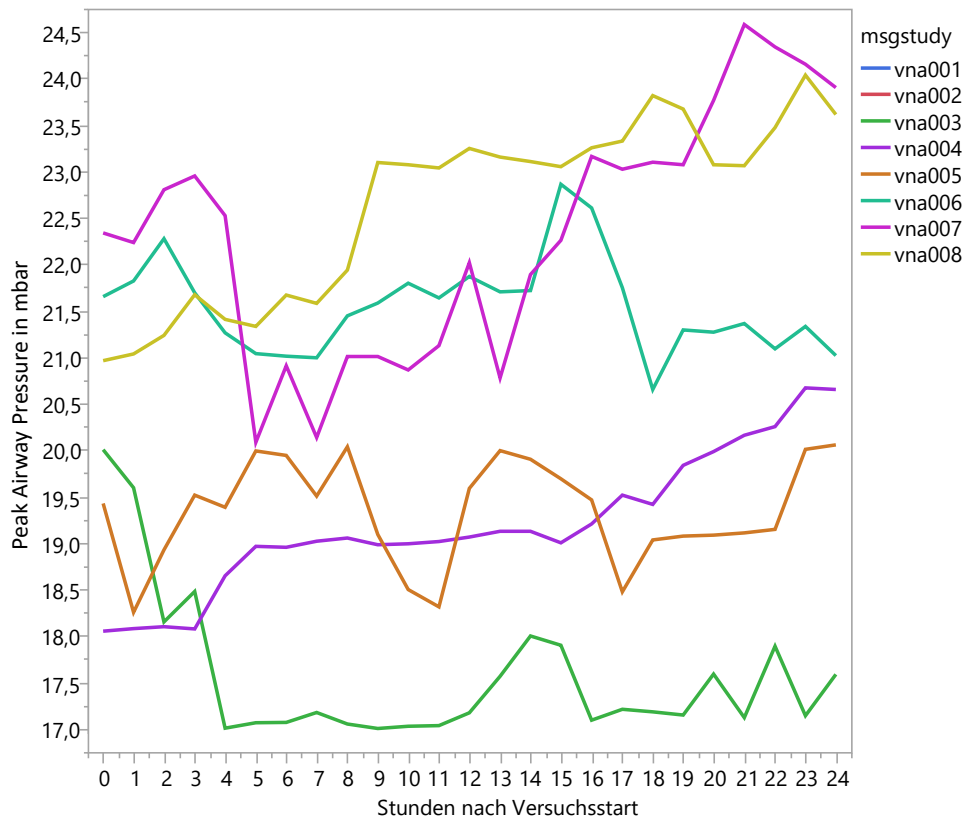


Abbildung 15 Peak Airway Pressure in mbar in den ersten 24 Versuchsstunden

Ausreißer gab es im Spitzendruck bei VNA 003, wo die Werte, beginnend ab 38 Stunden nach Versuchsstart, von ihrem vorher sehr niedrigen Niveau mit 18 mbar (Median von VNA003, Paw) bis auf 25 mbar anstiegen. Die restlichen Tiere wiesen hinsichtlich des Spitzendrucks keine volumenspezifischen Schwankungen auf. Tendenziell stieg der Spitzendruck mit der Dauer des Versuchszeitraums (Abbildung 16).

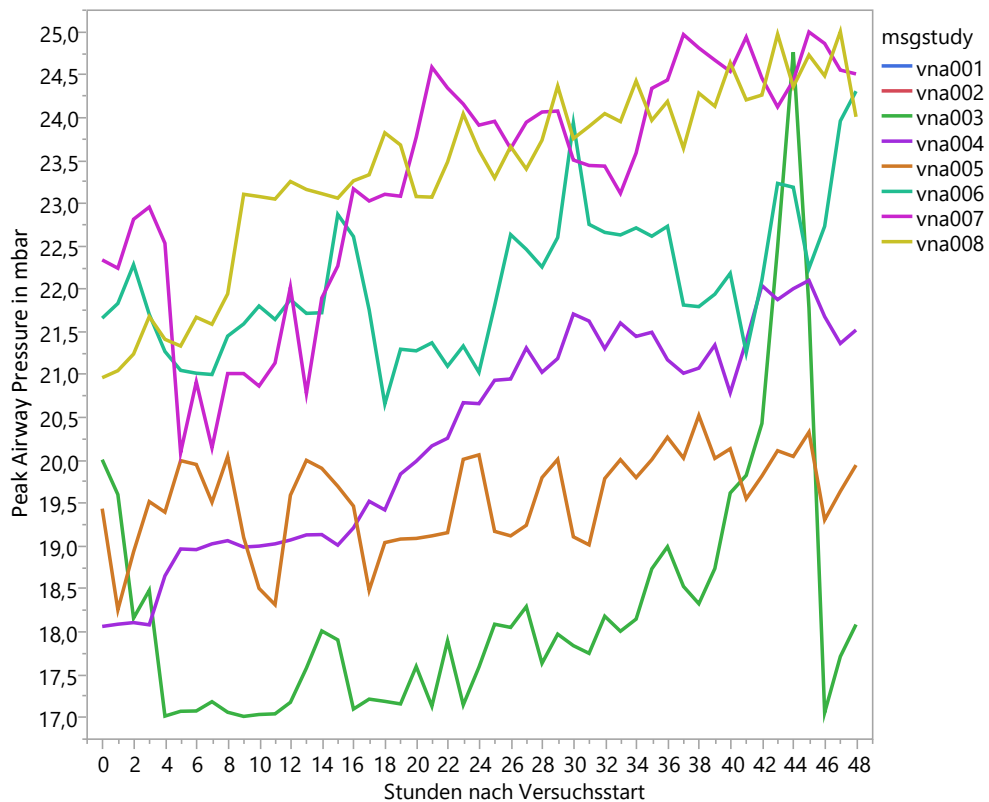


Abbildung 16 Peak Airway Pressure in mbar gemessen in den ersten 48 Stunden

In den Gesamtdaten in Abhängigkeit vom Volumen war keine Tendenz zu erkennen. Sie wichen nicht viel von der bei 21,5 mbar liegenden Baseline ab. In Hypovolämie variierten die Spitzendrücke mehr als in Hypervolämie (Abbildung 14 Peak Airway Pressure in mbar über die Volumenveränderung in ml).

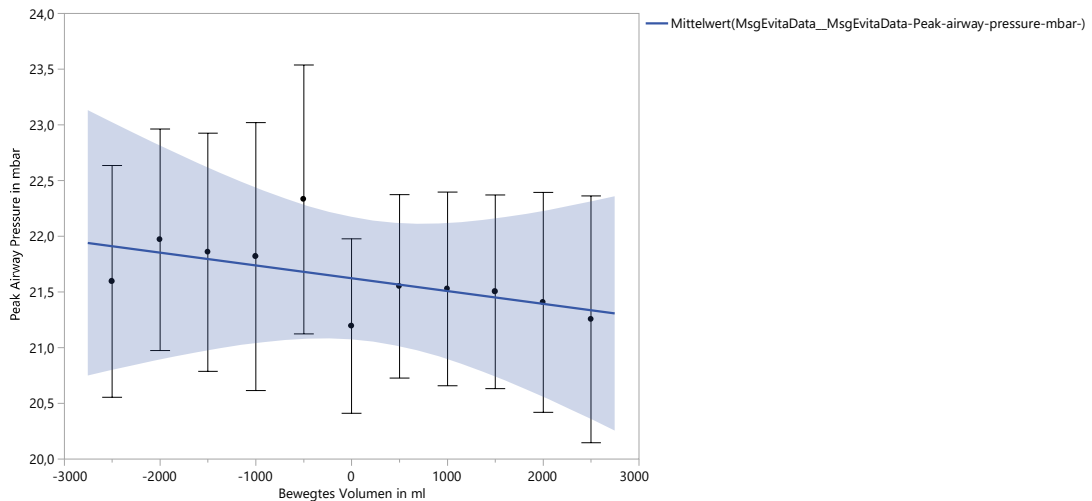


Abbildung 17 Peak-Airway-Pressure (mbar) in Abhängigkeit von der Volumenveränderung in ml. Darstellung der Mittelwerte mit Standardfehler

3.5 Positive End-Expiratory Pressure

Der PEEP, der sich nach dem endtidalen CO₂ richtete (Zielwert 40 mmHg) und somit festgesetzt war, hatte eine maximale Spannweite, die zwischen 7 und 9 mbar lag. Der Mittelwert lag bei 7,72 mbar und der Median bei 8 mbar. In der graphischen Darstellung der 6 Versuchstiere über die unterschiedlichen Blutvolumina hinweg, zeigte sich, dass VNA 003 und 004 hauptsächlich mit einem PEEP von 7 beatmet wurden (Mittelwert 7,02 und 7,07). Die anderen vier Versuchstiere hatten alle ein höheres PEEP Level und zeigten Mittelwerte, die nah an dem 8 mbar Zielwert lagen (VNA 005: 8,09 mbar, VNA 006: 8,16 mbar, VNA 007: 8,07 mbar, VNA 008: 7,97 mbar). Bei diesen 4 Schweinen gab es mehr Ausreißer im Bereich der Hypervolämie. Die Versuchstiere VNA 003 und 004 zeigten beide ihr Maximum (VNA 003: 41 mbar und VNA 004: 22 mbar) in Hypovolämie, beim Volumenstand von – 500 ml, während die anderen Tiere ihr Maximum im Hypervolämiebereich hatten (Abbildung 18).

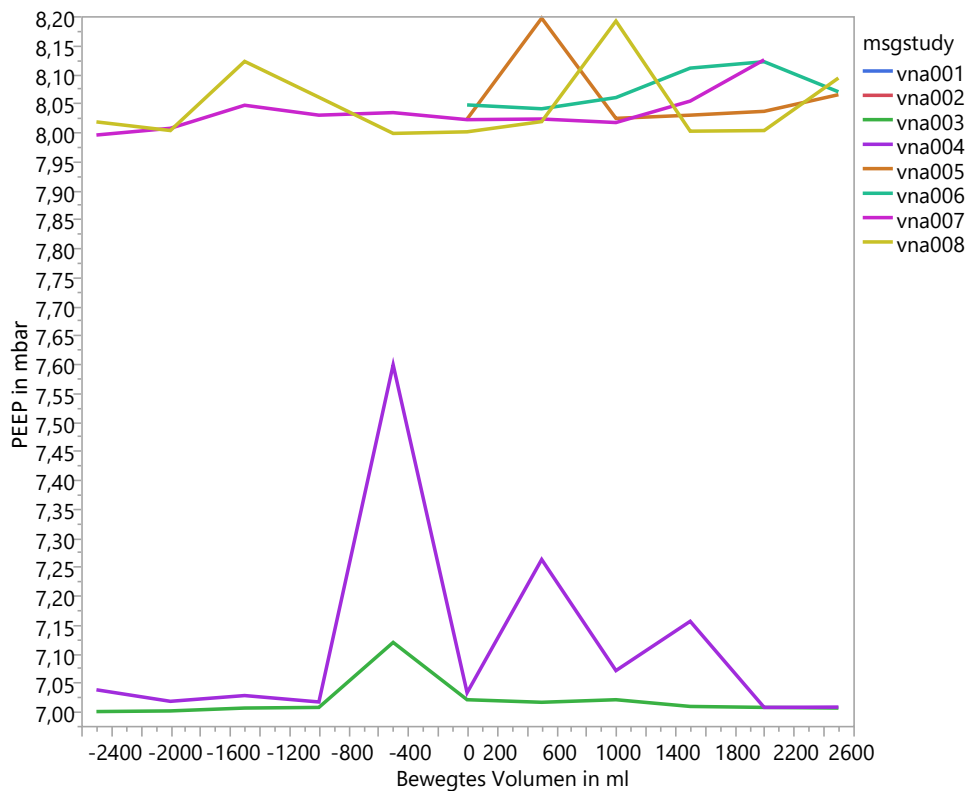


Abbildung 18 PEEP in mbar aller Versuchstiere in Abhängigkeit vom Volumenstatus

Vergleicht man die Settings, also die voreingestellten PEEP-Werte, mit den gemessenen PEEP-Werten, so findet man keine grundlegenden Abweichungen. Die Schwankungen in den PEEP Data Werten kommen durch den Ausreißer, der gleichzeitig auch Maximum mit 49 mbar war, zustande, wohingegen die Setting Daten eine Spannbreite von 7 bis 9 mbar aufweisen und sich somit sehr viel konstanter zeigten (Abbildung 19).

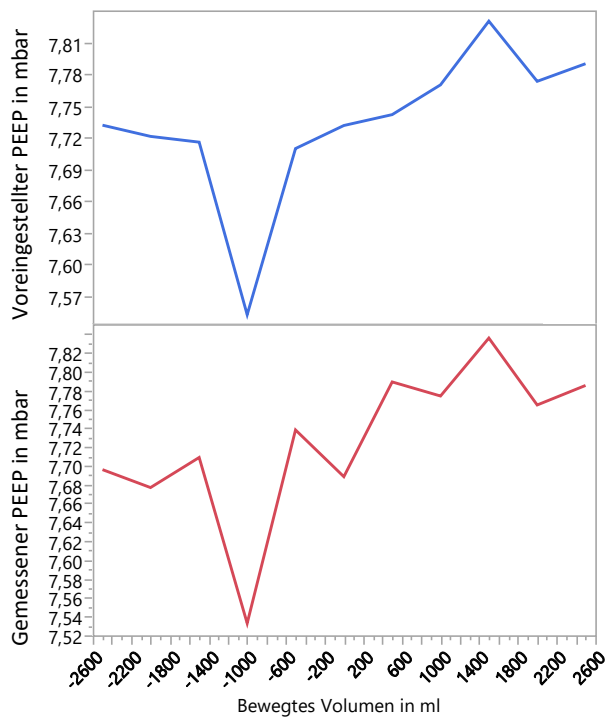


Abbildung 19 PEEP in mbar. Blau der eingestellte PEEP, der sich nur nach dem etCO₂ richtete. Rot der am Beatmungsgerät gemessene effektive PEEP

3.6 Resistance

Während der gesamten Versuchsdauer überstieg die gemessene Resistance die physiologischen Werte, da das gemessene Minimum außerhalb der Messzyklen bei 6 mbar x s/l lag. Maximal stieg die Resistance auf 20 mbar x s/l. Der Mittelwert lag bei 10,64 und der Median bei 10,1 mbar x s/l (Abbildung 20).

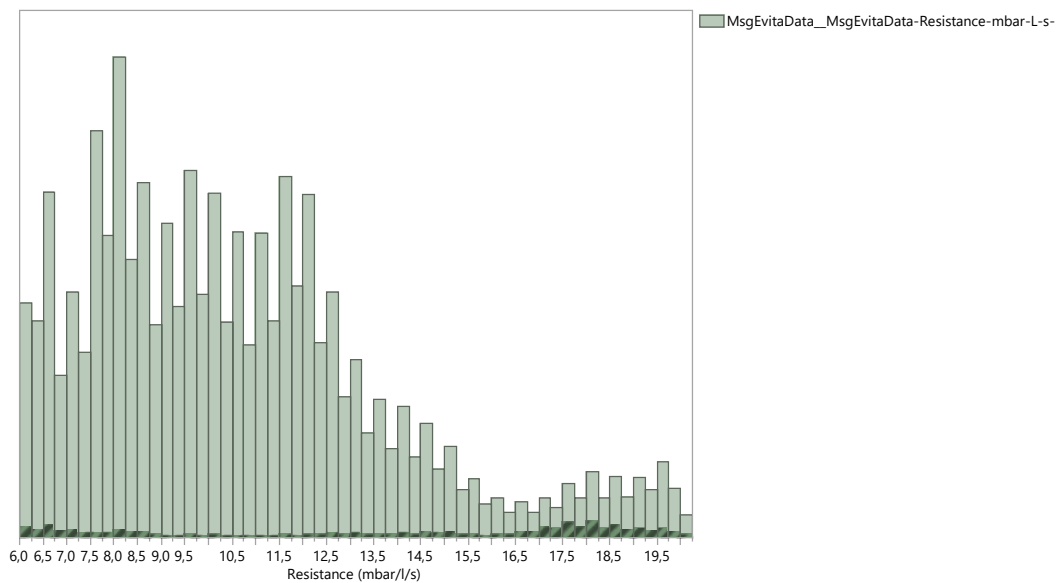


Abbildung 20 Resistance in mbar x s/l aller Versuchstiere gemessen außerhalb der Messzyklen

Die Resistance zeigte Schwankungen von Tier zu Tier. VNA 003 sowie auch 005 und 006 zeigten klassisch normalverteilte Werte. VNA 004 zeigte 2 Wertepicks und war somit binär verteilt. VNA 007 und 008 zeigten 3 Peaks (Abbildung 21).

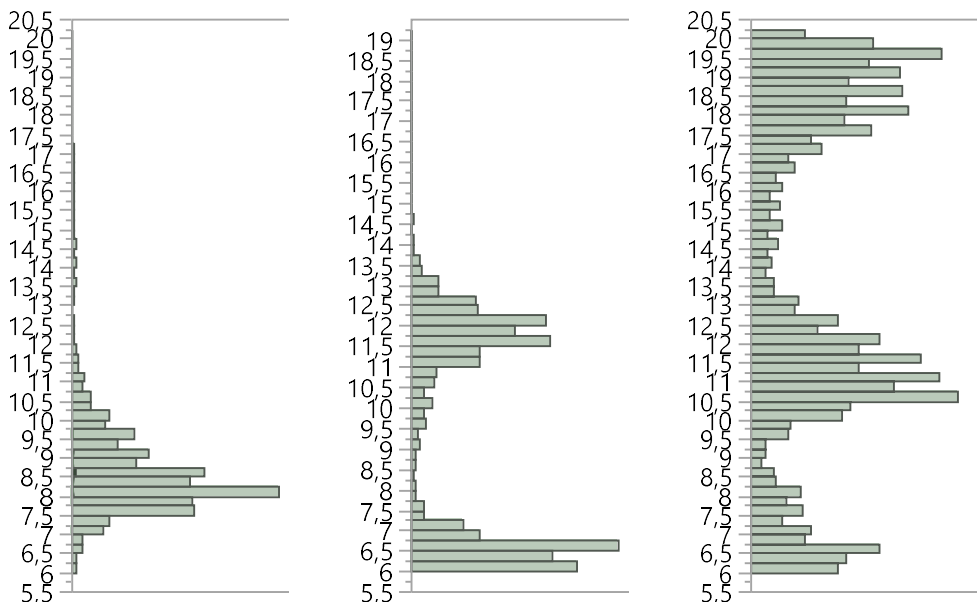


Abbildung 21 Resistance in mbar x s/l bei VNA 003, VNA 004 und VNA 007

Die Resistance der Versuchstiere hinsichtlich des Volumens ließ sich in 3 Gruppen einteilen. VNA 005, 006 und 007 zeigten eine erhöhte Resistance bei

steigendem Volumen. Auf inversen Zusammenhang deuteten aber die Daten von VNA 003, 004 und 008 hin. Umso mehr diese Versuchstiere in Hypervolämie gerieten, desto geringer wurde die Resistance (Abbildung 22).

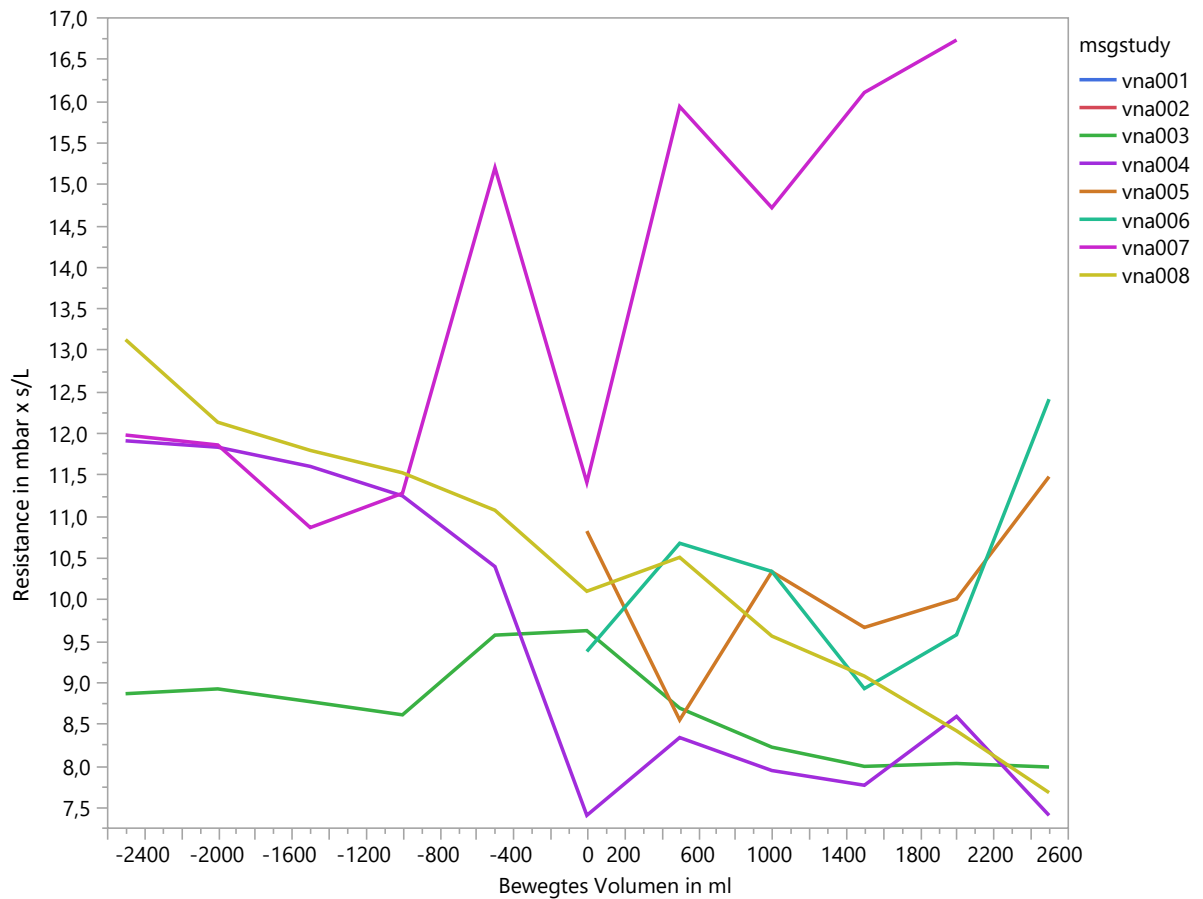


Abbildung 22 Resistance in mbar x s/l bei allen Versuchstieren in Abhängigkeit vom hinzugefügten Volumen (VNA001 und 002 haben keine Werte)

Bei Betrachtung der ersten 12 Stunden nach Versuchsbeginn fällt auf, dass nur VNA 003 und 005 mit einem starken Anstieg der Resistance auf die Volumenfüllung reagierten. Alle anderen Tiere pendelten sich zwischen 6,5 und 8,5 mbar x s/l ein (Abbildung 23). Nach 7 bzw. 18 Stunden erreichten VNA 003 und 005 das gleiche Niveau wie die anderen Versuchstiere. In der Analyse der ersten 48 Stunden nach Start der Volumenmanipulation lag die Resistance der meisten Tiere im gleichen Bereich, wie auch in den ersten 12 Stunden. VNA 007 verließ die Obergrenze dessen nach genau 12 Stunden und riss nach oben aus. Die Resistancewerte blieben in den ersten 12 bis 48 Stunden stark erhöht.

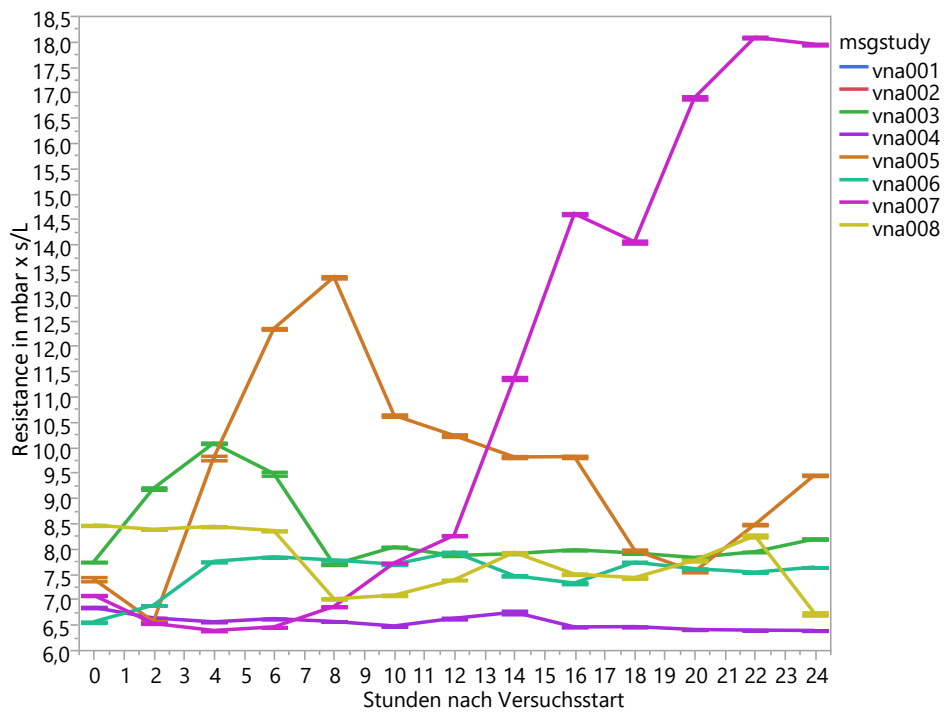
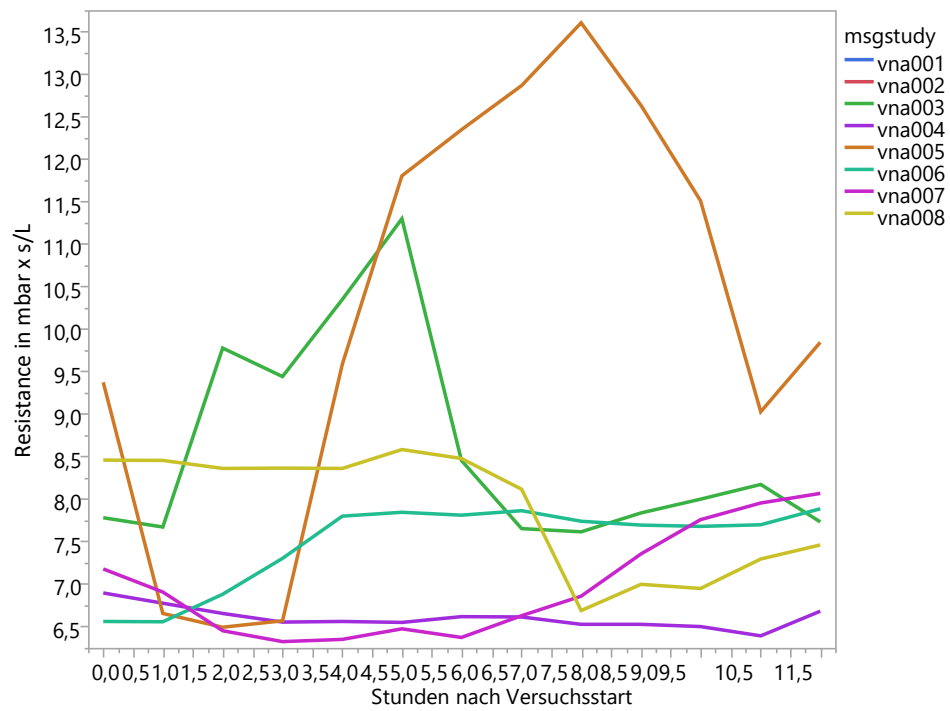


Abbildung 23 Resistance in mbar x s/l in den ersten 12 (oben) und 24 (unten) Versuchsstunden, unten mit Standardfehler

Generell ließ sich beobachten, dass der Atemwegswiderstand mit Zunahme des intravasalen Volumens sank. Umso feuchter die Lunge, desto höher ihre Compliance, desto geringer auch die Resistance. Die Werte befanden sich alle zwischen maximal 13,5 und minimal 9,5 mbar x s/l. Es wurde ein Abwärtstrend beobachtet mit Zunahme des Volumens. Zwischen 0 und -1000ml befand sich ein Peak, der dem linearen Abfall entwich. Bei - 500ml war die Resistance auf im Mittelwert 13 mbar x s/l erhöht, sank dann aber kurzfristig wieder, bevor die Hypovolämie sich noch weiter verstärkte und mit ihr die Resistance anstieg (Abbildung 24).

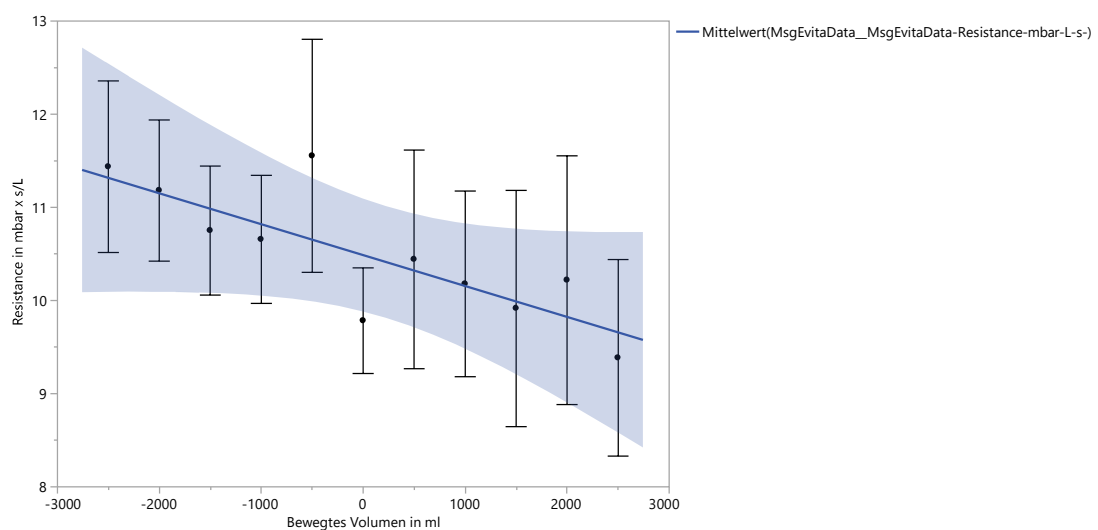


Abbildung 24 Resistance in mbar x s/l in Abhängigkeit vom Volumenzustand. Darstellung der Mittelwerte mit Standardfehler

Schließt man VNA 007 aus, so sieht man den Zusammenhang, der schon oben erklärt und aufgezeigt wurde, noch deutlicher. Die Streuung der Werte ist geringer und die Aussagekraft höher: mit steigendem Volumenzustand, sinkt die Resistance (Abbildung 25).

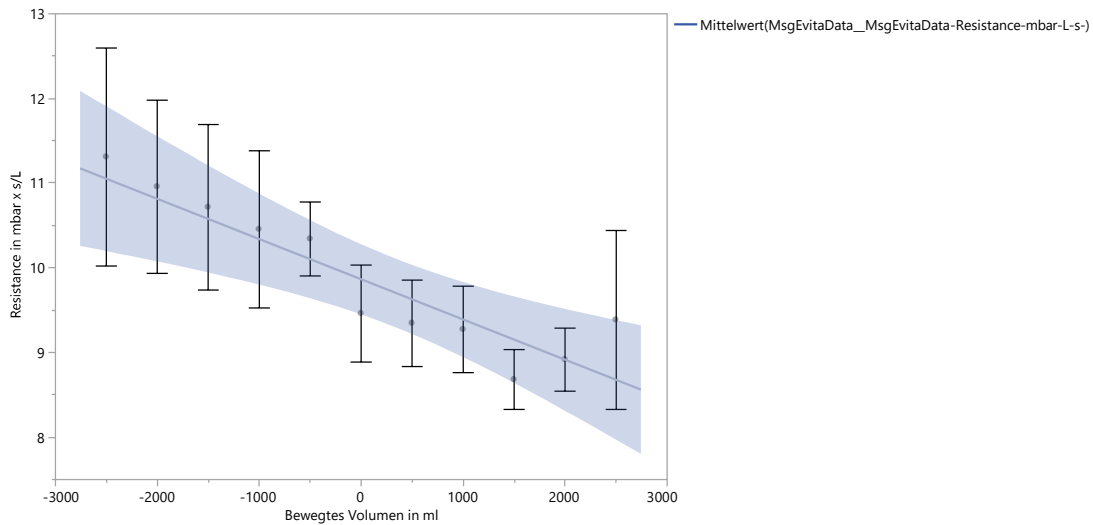


Abbildung 25 Resistance in mbar x s/l zum Volumen unter Ausschluss von VNA 007, Mittelwerte mit Standardfehler

3.7 Compliance

Die Compliance, also der Wert, der die Dehnbarkeit der Lunge und damit ihrer elastischen Eigenschaften beschreibt, war über die verschiedenen Tiere und Volumina hinaus ein Parameter mit wenig Ausreißern und Messfehlern. Nach Herausrechnung der Ausreißer aus der Compliance und Annehmen der Werte im 95% Konfidenzintervall war der Median gleich dem Mittelwert mit 49,5 l/bar. Das Maximum der Compliance betrug 68,6l/bar und das Minimum 33,5 l/bar. Die Werte waren normalverteilt und zeigten wenig Ausreißer, selbst außerhalb des 95% Konfidenzintervalls. Der Interquartilsabstand lag bei Werten zwischen 45 und 53 l/bar.

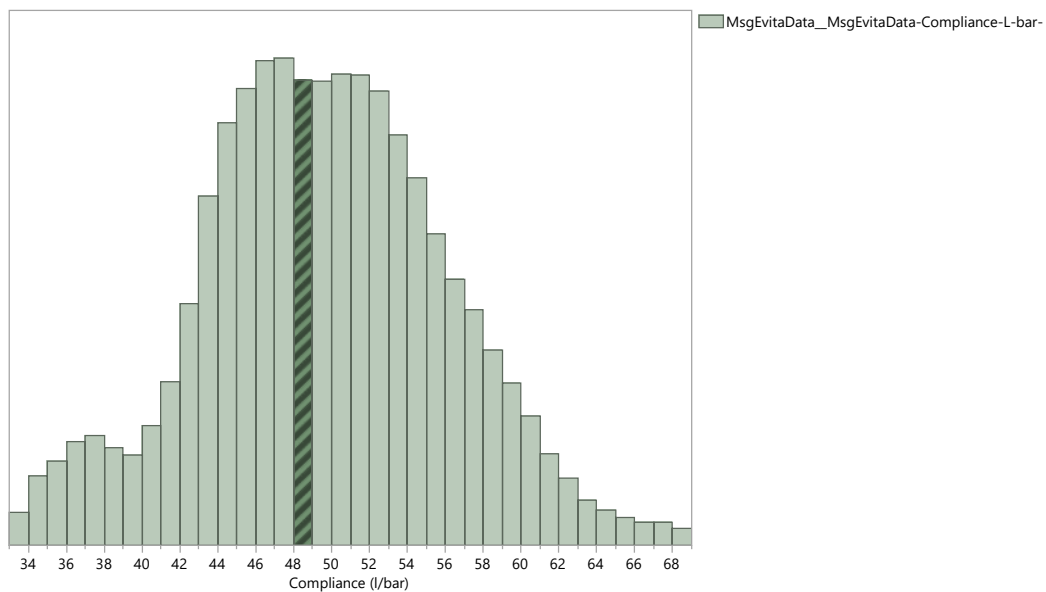


Abbildung 26 Verteilung der Compliance in l/bar aller Versuchstiere über den gesamten Zeitraum außerhalb der Messzyklen

Im Vergleich der Versuchstiere untereinander, fielen größtenteils Normalverteilungen oder binäre Verteilungen auf, wie z.B. bei VNA 007. Die Compliancewerte bei VNA 007 streuten mehr als bei den anderen Tieren, sodass sich Median und Mittelwert weiter voneinander entfernten (Mittelwert 43,43 l/bar und Median 44 l/bar) und auch die Standardabweichung größer war (5,26 l/bar).

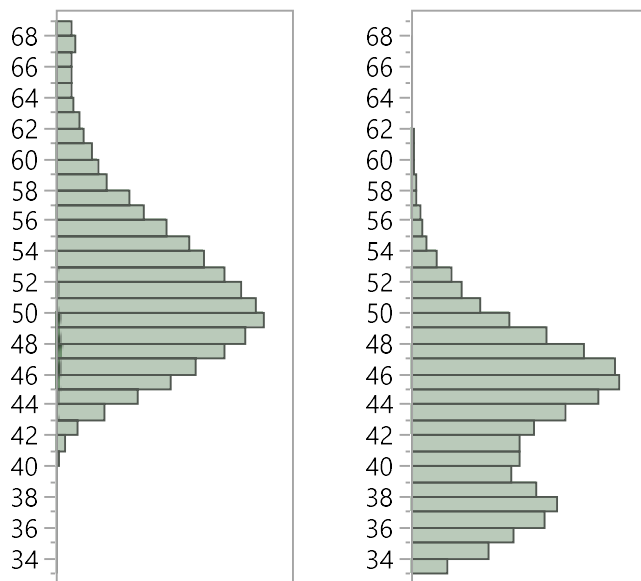


Abbildung 27 Compliance in l/bar von VNA 003 und VNA 007

Die Tiere VNA 003, 004 und 008 verhielten sich recht ähnlich zueinander. Auch die Compliance von VNA 006 zeigte eine steigende Tendenz im Hypervolämiebereich. Im Vergleich dazu fiel auf, dass VNA 005 und 007 nach Überschreiten des Volumens „0“ mit der Compliance wieder absanken. Fast alle Versuchstiere zeigten eine zur Baseline erhöhte Compliance in Normovolämie. Einzige Ausnahme davon war VNA 008, was zum Volumen 0 fast am Nadir seiner Compliance ankam (Abbildung 28 Compliance in l/bar aller Versuchstiere in Abhängigkeit von der Volumenverschiebung in ml).

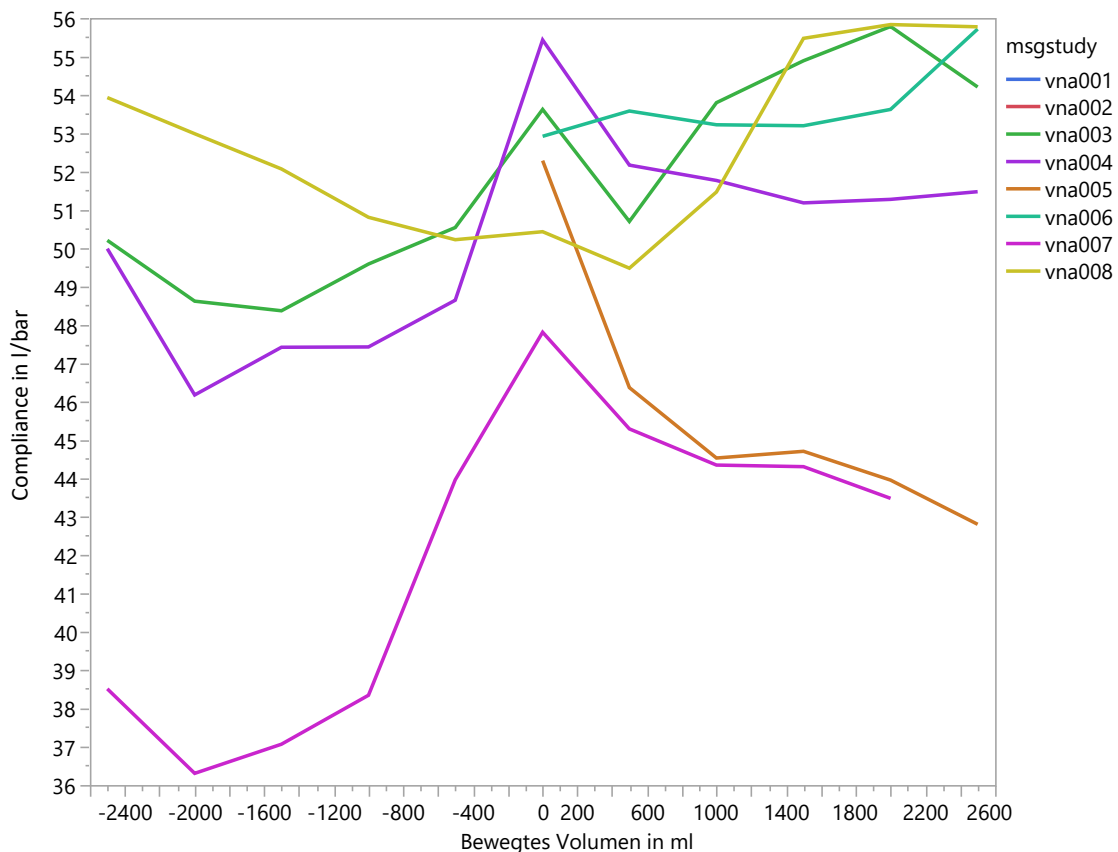


Abbildung 28 Compliance in l/bar aller Versuchstiere in Abhängigkeit von der Volumenverschiebung in ml

Betrachtet man die Veränderung der Compliance separat in den ersten 12, 24 und 48 Stunden, so fiel auf, dass die Versuchstiere VNA 003, 005, 007 und 008 innerhalb der ersten 10 Versuchsstunden mit einem Anstieg der Compliance reagierten. Bei VNA 003 setzte dieser als erstes ein, sobald die Volumengabe nach 3 Stunden Beobachtungszeit begann. Gleiches galt auch für Tier 007, da hier der Beobachtungszeitraum vor Volumenmanipulation bei 6 Stunden lag. VNA 005 stieg stark erst eine Stunde nach Volumengabe und die Compliance von 008 blieb für 4 Stunden sehr konstant (VNA 008: 2 Stunden Beobachtungszeit). Die Beobachtungszeit wurde definiert als Zeitraum zwischen Einsetzen der Intubationsnarkose und erster Volumenmanipulation (Abbildung 29).

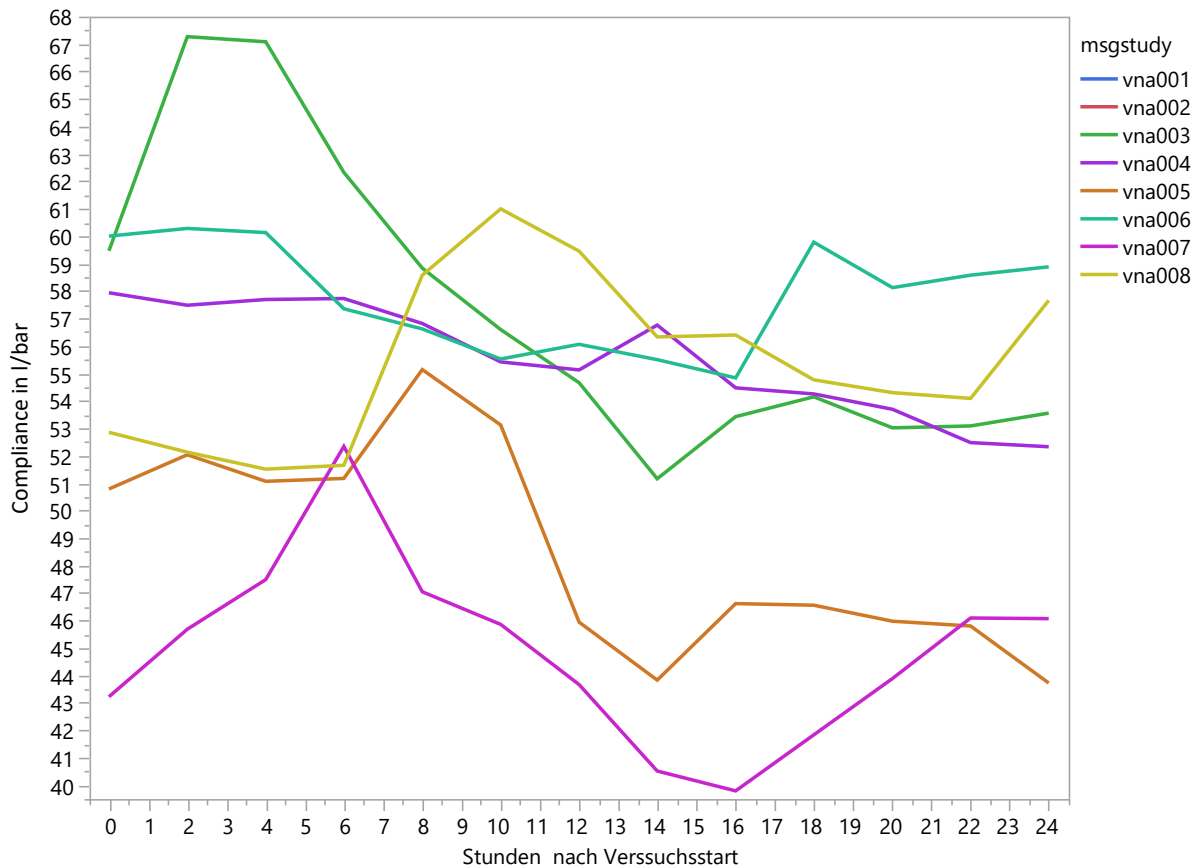


Abbildung 29 Compliance in l/bar der Versuchstiere VNA 003-008 in den ersten 24 Versuchsstunden

Die Tiere 004 und 006 zeigten jeweils einen verspäteten Compliance Peak oder Anstieg, der nur im Zeitraum über 48 Stunden beobachtet wurde. VNA 004 hatte zwei deutliche Höhepunkte nach 14 Stunden und nach 39 Stunden, während 006 keine wirklichen Peaks oberhalb der Baseline sondern generell einen eher unruhigen Complianceverlauf zeigte. Bei VNA 004 fiel auf, dass beide Höhepunkte im Bereich des Auffüllens lagen (Abbildung 30).

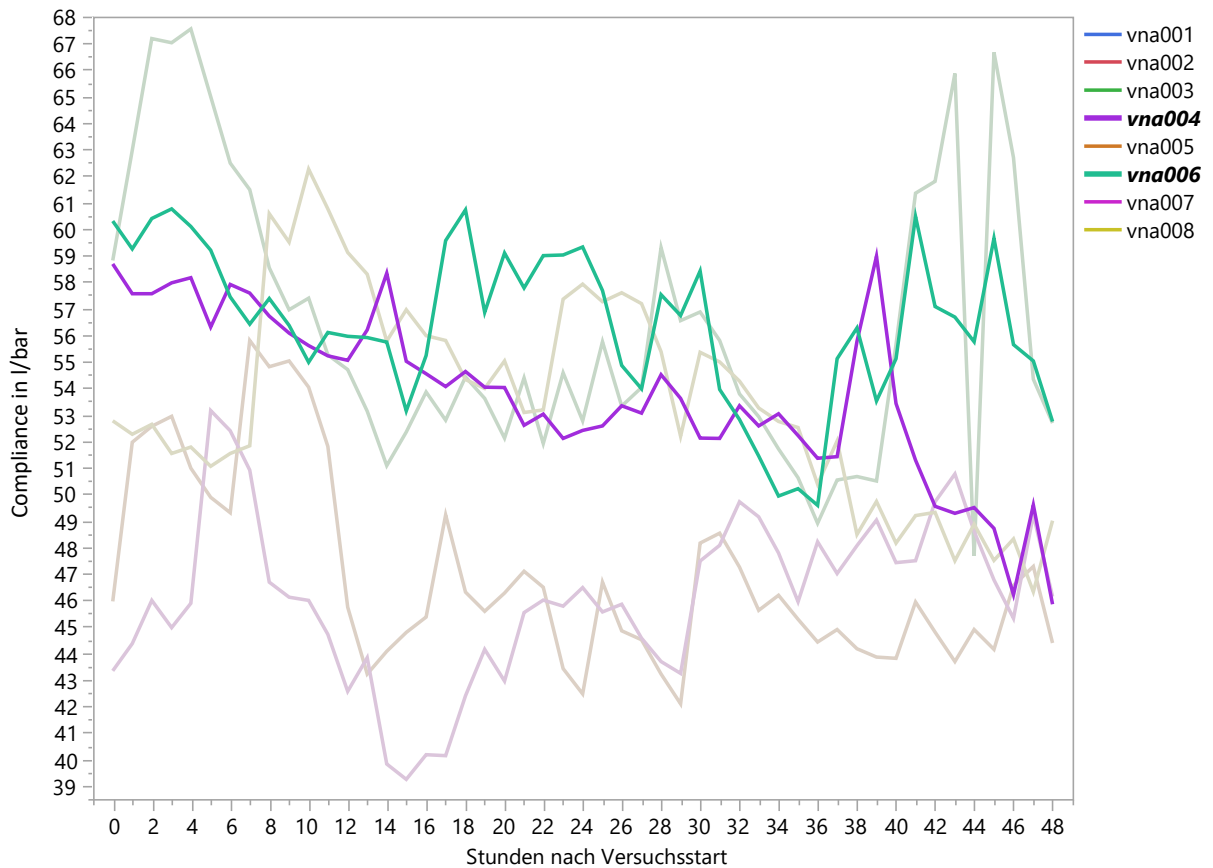


Abbildung 30 Compliance in l/bar in den ersten 48 Versuchsstunden. Hervorgehoben sind die Verläufe von VNA 004 und 006.

Die Compliance, veränderte sich im Verlauf der Hypo- und Hypervolämie nahezu sinusförmig im angestrebten Bereich -2000ml bis +2000ml. In Phasen der Hypovolämie sank die Compliance bis auf fast 45l/bar, währenddessen bei Hypervolämie, mit Zunahme der Infusionsmenge, auch die Compliance stark anstieg.

Die Wertepaare außerhalb des +/- 2000ml Bereichs, die nur bei den ersten Versuchstieren erhoben wurden, zeigten danach eine Stabilisierung auf dem hohen Compliance Niveau von ungefähr 53l/bar. Im Hypovolämie Bereich stieg die Compliance mit Zunahme der Trockenheit der Lunge wieder an, kam aber nicht an das Maß der Compliance bei Hypervolämie heran (Abbildung 31).

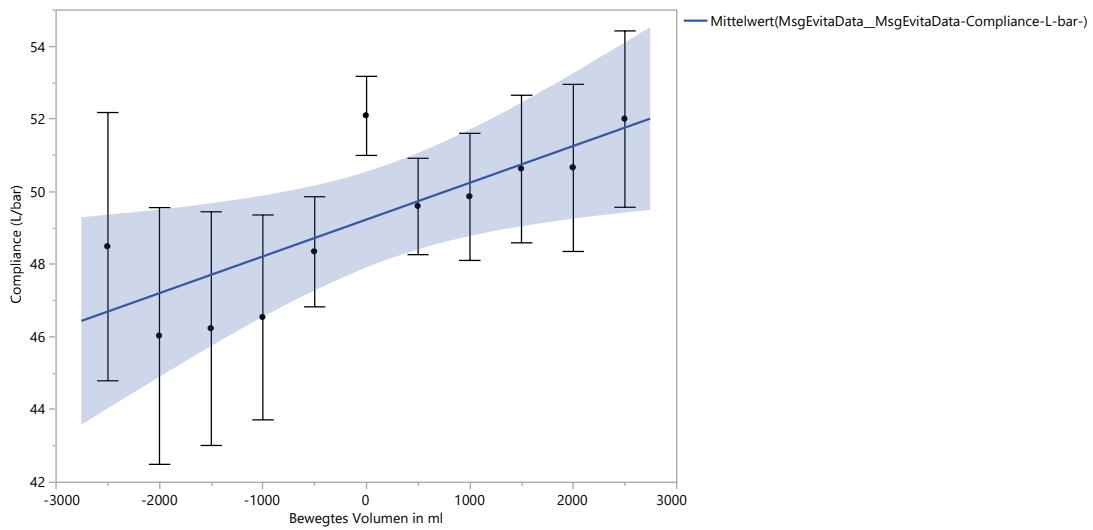


Abbildung 31 Compliance in l/bar in Abhängigkeit vom Volumenstatus der Tiere VNA 003-008. Darstellung der Mittelwerte mit Standardfehler

Mit Entwicklung des Volumenstatus in Richtung Hypervolämie, stieg auch die Compliance an. Unter Ausschluss von VNA 005 ist die Korrelation der zwei Parameter verstärkt sichtbar (Abbildung 32).

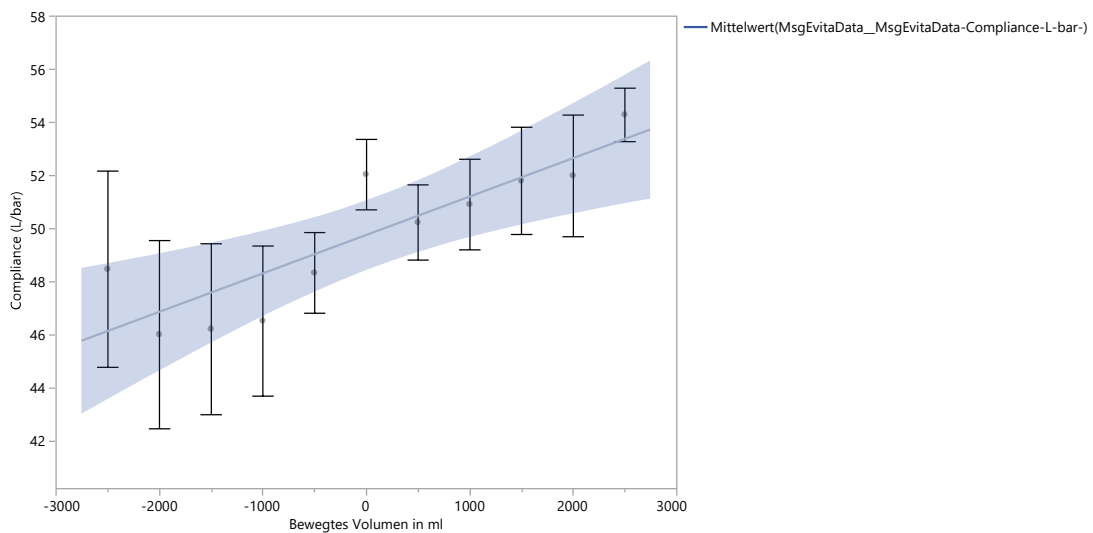


Abbildung 32 Compliance in l/bar in Abhängigkeit vom Volumenstatus unter Ausschluss von VNA 005. Darstellung der Mittelwerte mit Standardfehler

3.8 Totraumvolumen

Das Totraumvolumen wies eine leicht binäre Verteilung über alle Versuchstiere auf. Der Mittelwert betrug 152 ml (Standardabweichung 24,3) und der Median 153ml. Minimal war das V_D 92 ml und maximal 193 ml groß (Abbildung 33).

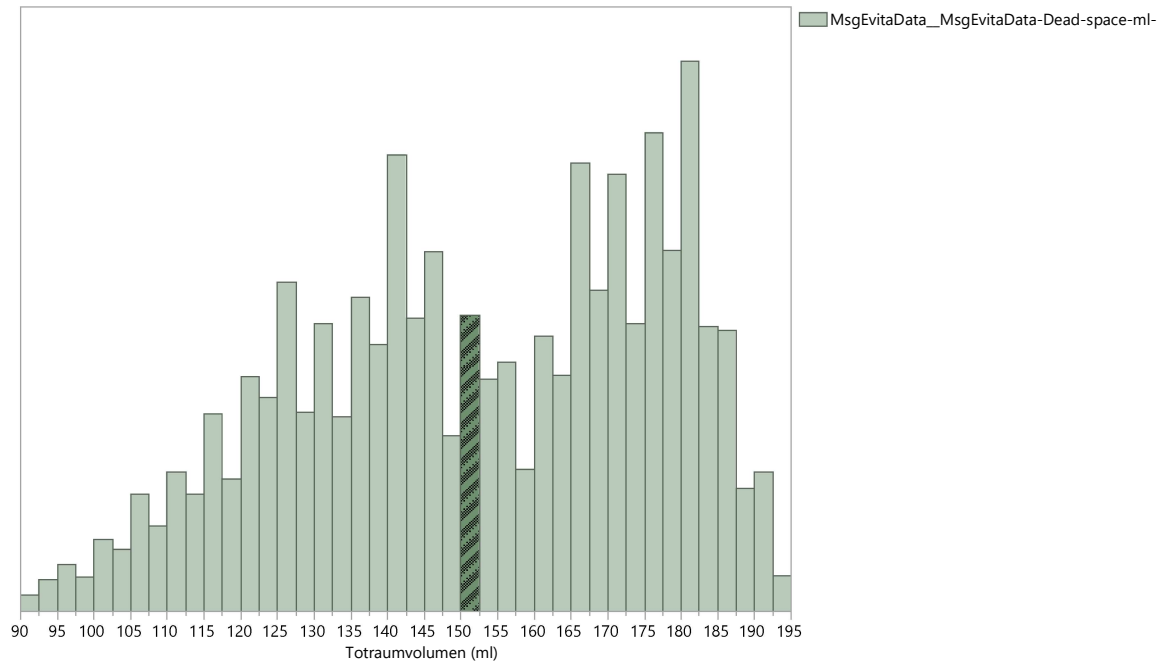


Abbildung 33 Totraumvolumen in ml von allen Versuchstieren unter Ausschluss der Messzyklen

Es konnte ein deutlicher Unterschied im Niveau des V_D erkannt werden. Die ersten Tiere VNA 003, 004 und 006 hatten einen durchschnittlichen Mittelwert des V_D von 172 ml, während die Tiere 005, 007, 008 ein gemitteltes V_D von 131,33 ml aufwiesen. Während die Tendenz des Totraums bei VNA 003, 004, 005 und 008 mit wachsender Hypervolämie eher fallend war, zeigten die zwei Schweine 006 und 007 einen dazu inversen Verlauf (Abbildung 34).

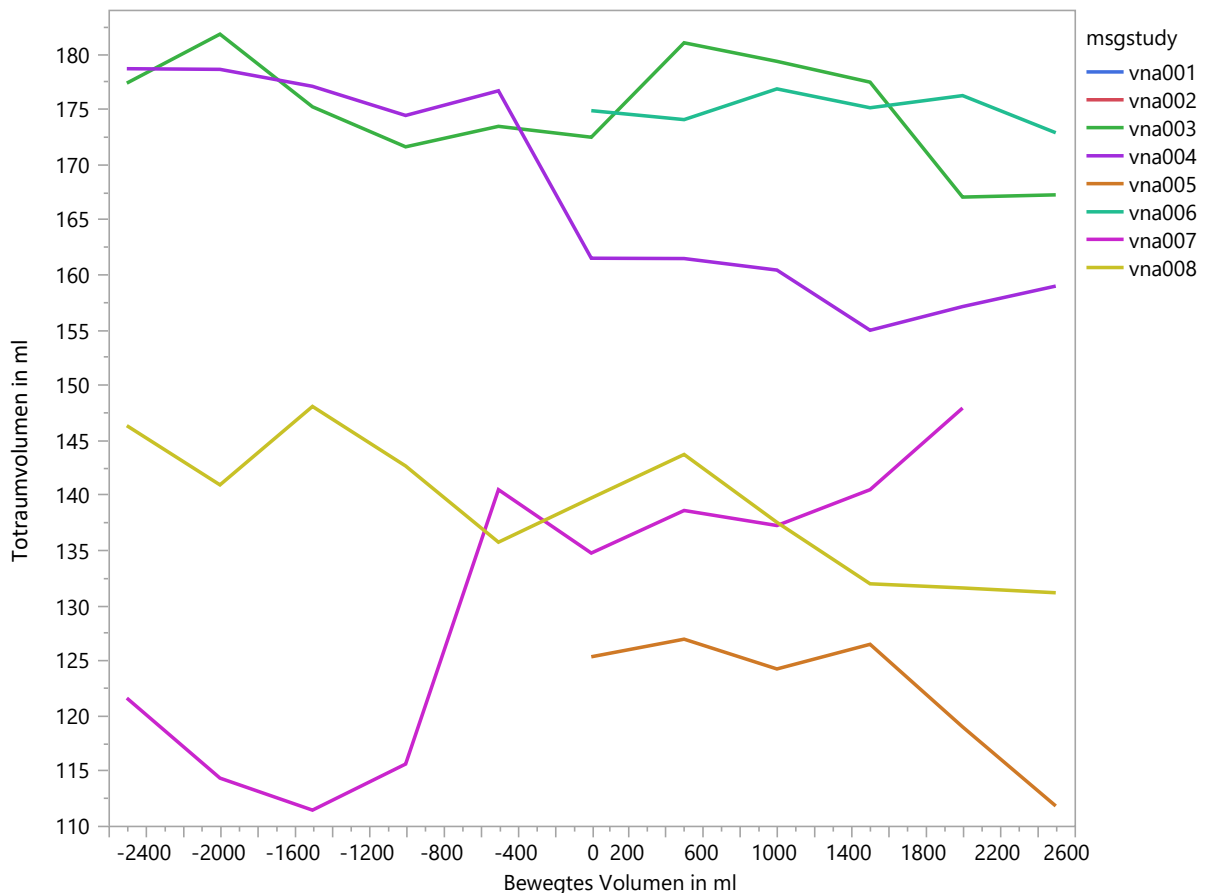


Abbildung 34 Totraumvolumen in ml in Abhängigkeit zu Volumenverschiebungen in ml bei allen Versuchstieren. VNA 001 und 002 zeigen keine Werte

Bei Aufschlüsselung der Veränderungen im Totraumvolumen nach der Zeit, zeigte sich, dass in den ersten 12 Stunden nur VNA 003, 005 und 008 großen Schwankungen unterlagen. Diese stabilisierten sich aber wieder im Verlauf der ersten 24 Versuchsstunden. Einzig Tier 008 zeigte nach 8 Stunden einen wirklichen Abriss im Totraumvolumen. Dieses erholte sich dann aber wieder und stieg an. VNA 008 wurde 20 Stunden ausnahmslos aufgefüllt und die restliche Versuchszeit geleert, was sich aber nicht in den Aufzeichnungen des V_D widerspiegelte (Abbildung 35) und so keinen Zusammenhang zwischen Totraumvolumen und Volumenstatus darstellte. Die geringsten Schwankungen in Abbildung 35 zeigte Versuchstier 006, trotz insgesamt dreimaligem Richtungswechsel zwischen Füllen und Leeren.

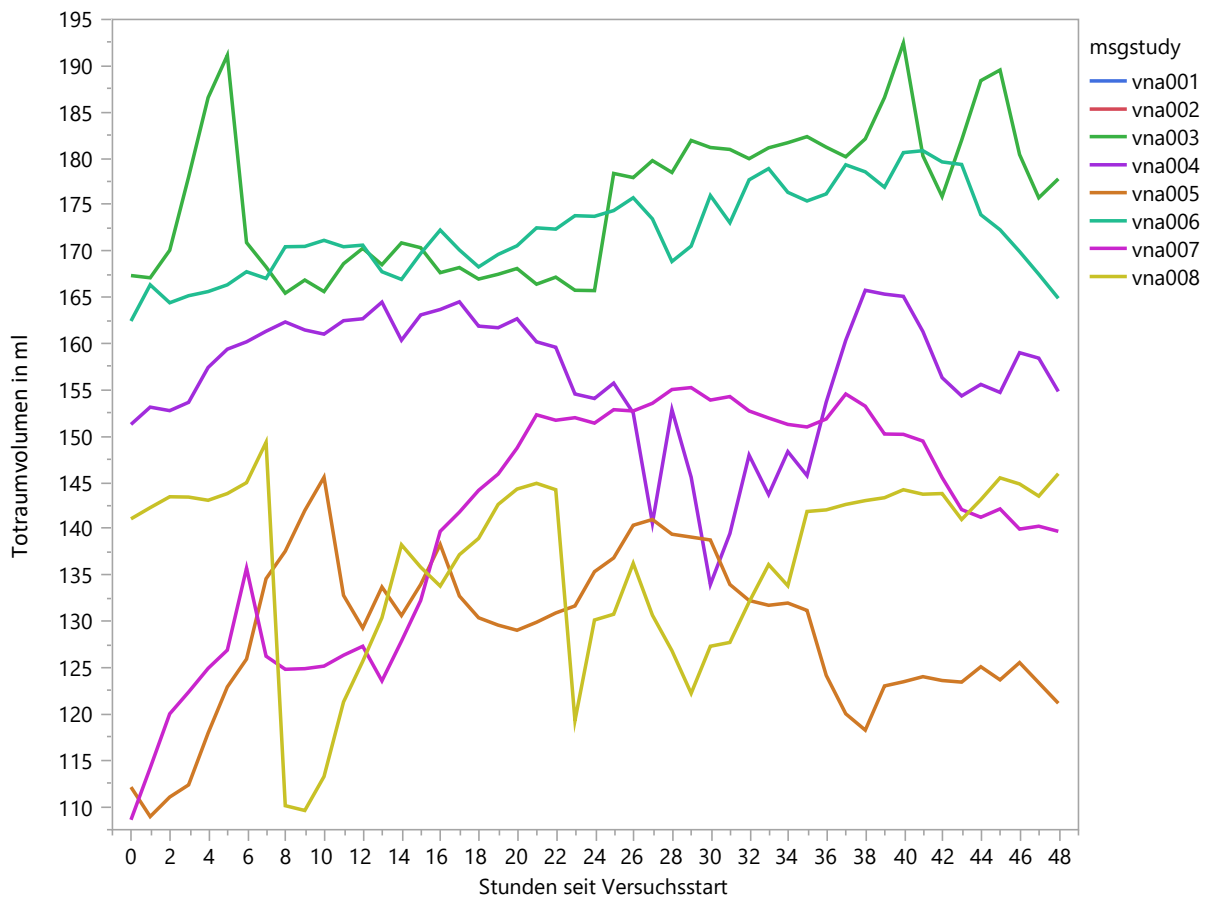


Abbildung 35 Totraumvolumenveränderungen in den ersten 48h nach Versuchsstart

Das V_D veränderte sich in beide Richtungen (Hyper- und Hypovolämie) recht ähnlich. In Normovolämie hatten die Versuchstiere im Mittelwert ein V_D von 150ml. Dieser Wert blieb relativ stabil bis zu einer Volumenveränderung von + oder - 1000ml, welches als eine Art „Steady State“ des Totraums bezeichnet werden kann. Erst darüber hinaus, also bei größerem Mangel bzw. Überschuss an Volumen, machte sich dies auch als eine Totraumveränderung bemerkbar. Die Werte unterboten im Bereich von +2000 bis -2000 ml weder die 140 ml Totraumvolumenmarke, noch überboten sie den Normovolämiewert mit 150 ml. Erst bei wirklich starker Hypovolämie, d.h. ab 2750 ml Volumendefizit überstieg das V_D mit 185 bis 170ml jenes in Normovolämie. In Hypervolämie bei feuchter Lunge blieben die Werte länger stabil (Abbildung 36).

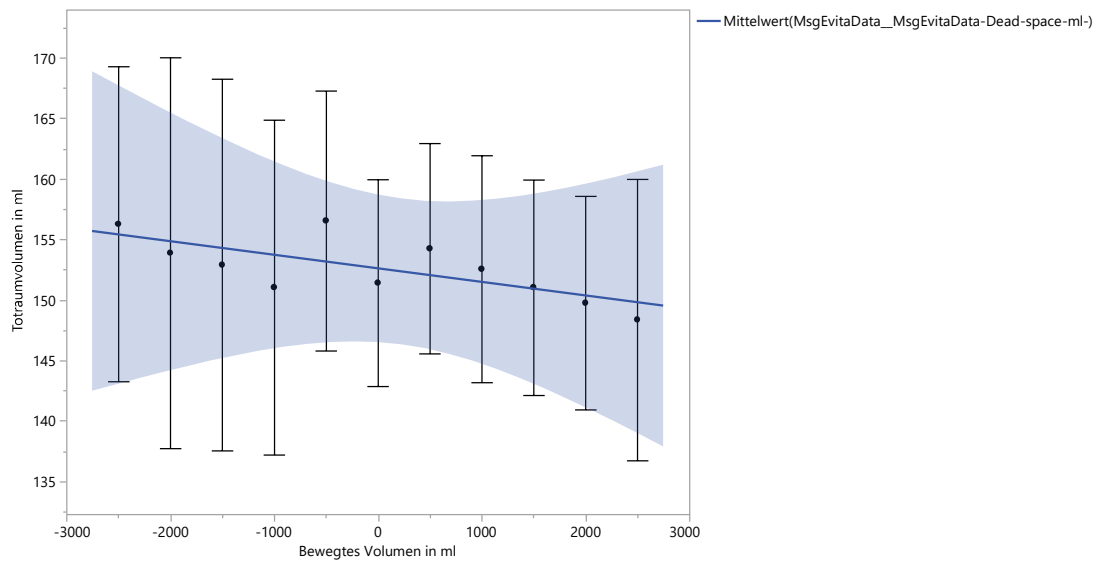


Abbildung 36 Totraumvolumen in ml in Abhängigkeit zu Volumenveränderungen in 500ml Schritten in VNA 003-008. Darstellung der Mittelwerte mit Standardfehler

In Abbildung 36 ist keine spezifische Entwicklung von Totraum mit ab- oder zunehmendem Volumen zu erkennen. Die geringste Streuung der Werte ist in Normovolämie bzw. am Volumenpunkt 0 zu sehen. Schließt man VNA 006 und 007 aus, so nimmt das V_D mit steigendem Volumen ab (Abbildung 37).

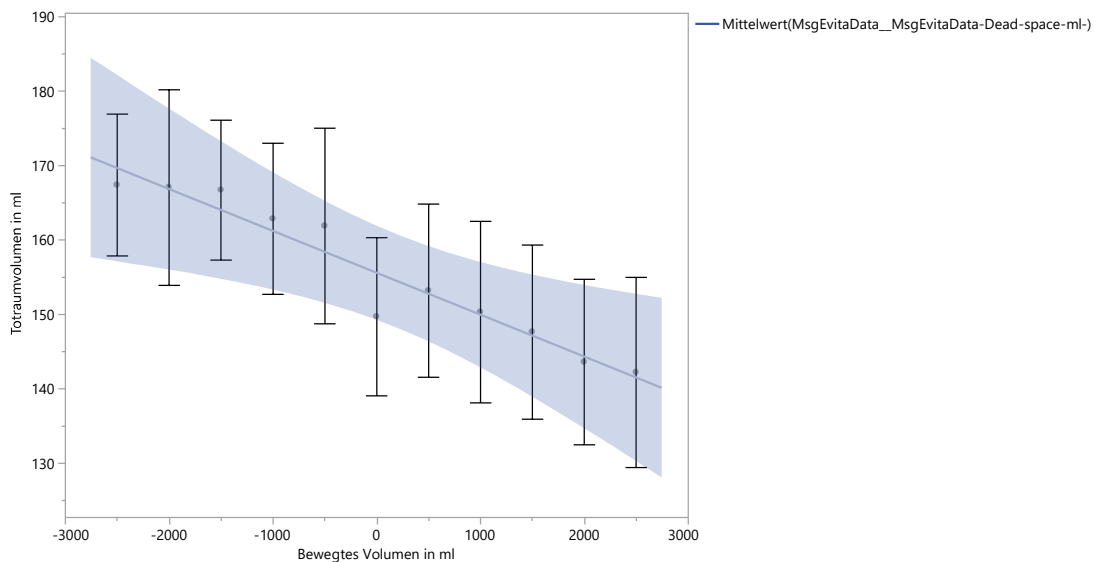


Abbildung 37 Totraumvolumen in ml in Abhängigkeit vom Volumen unter Ausschluss der Tiere VNA 006 und 007. Darstellung der Mittelwerte mit Standardfehler

3.9 Endtidales CO₂

Das etCO₂ zeigte eine Spannweite von 46 bis 38 mmHg nach Herausrechnung des 95% Konfidenzintervalls. Im Mittelwert streuten die Werte mit einer Standardabweichung von 2,02 um 40 mmHg, so wie es auch Bedingung sein sollte. Andere Parameter wie PEEP und AF sind daran angeglichen worden. Auch der Median lag bei 40 mmHg.

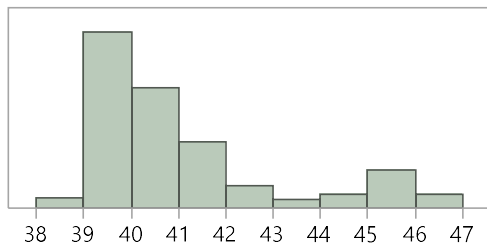


Abbildung 38 Endtidales pCO₂ über den gesamten Versuchsablauf in mmHg

Beim Vergleich der Werte des endtidalen CO₂ zwischen den verschiedenen Schweinen, fiel nur ein Ausreißer auf. VNA 003 hatte über den gesamten Versuchsablauf und auch unabhängig vom Volumenstatus ein signifikant höheres endtidales CO₂, als alle anderen Versuchstiere. VNA 003 erfuhr sein Minimum am Punkt der Normovolämie, sein Mittelwert des endtidalen CO₂ lag mit 44,4 mmHg im Vergleich zu den anderen deutlich höher. VNA 006 zeigte bei extremer Hypervolämie einen Peak im endtidalen CO₂ und VNA 005 startete in Normovolämie von einem erhöhten Wert aus (Maximum von VNA 005: 46 mmHg).

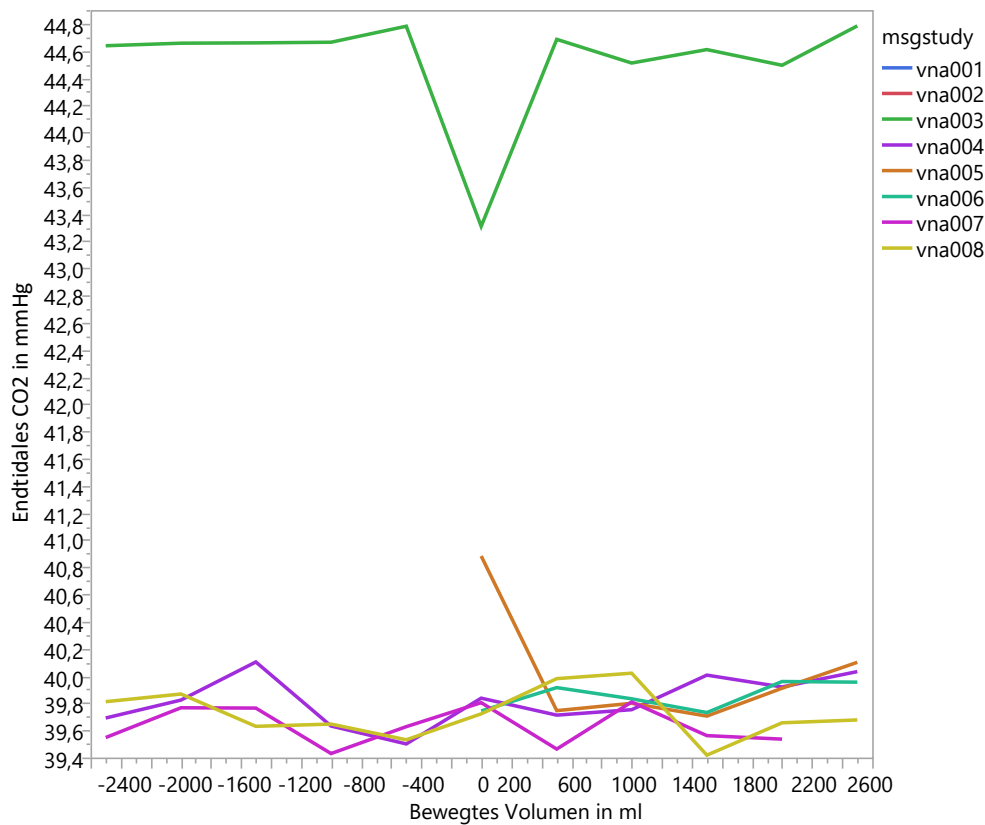


Abbildung 39 Endtidales $p\text{CO}_2$ in mmHg aller Versuchstiere in Volumenabhängigkeit

Eine Aufschlüsselung darüber, wann im zeitlichen Verlauf jeweils die abgeatmete CO_2 -Menge anstieg oder absank, gibt Abbildung 40. Wie oben beschrieben, zeigte sich VNA 003 dauerhaft als Ausreißer, in Bezug auf die abgeatmete CO_2 -Menge. Diese erhöhte abgeatmete CO_2 -Menge des Versuchstieres setzte erst 2 Stunden nach Versuchsstart ein. Auch VNA 003 startete ähnlich wie die anderen Versuchstiere mit einem endtidalen CO_2 von 40,25 mmHg, bevor es das Plateau mit durchschnittlich 44,4 mmHg Werten erreichte. VNA 005 hatte in den ersten 4 Versuchsstunden eine höhere abgeatmete CO_2 -Menge als im restlichen Versuch, glich sich dann aber dem Mittelwert von 40 mmHg an (Abbildung 40).

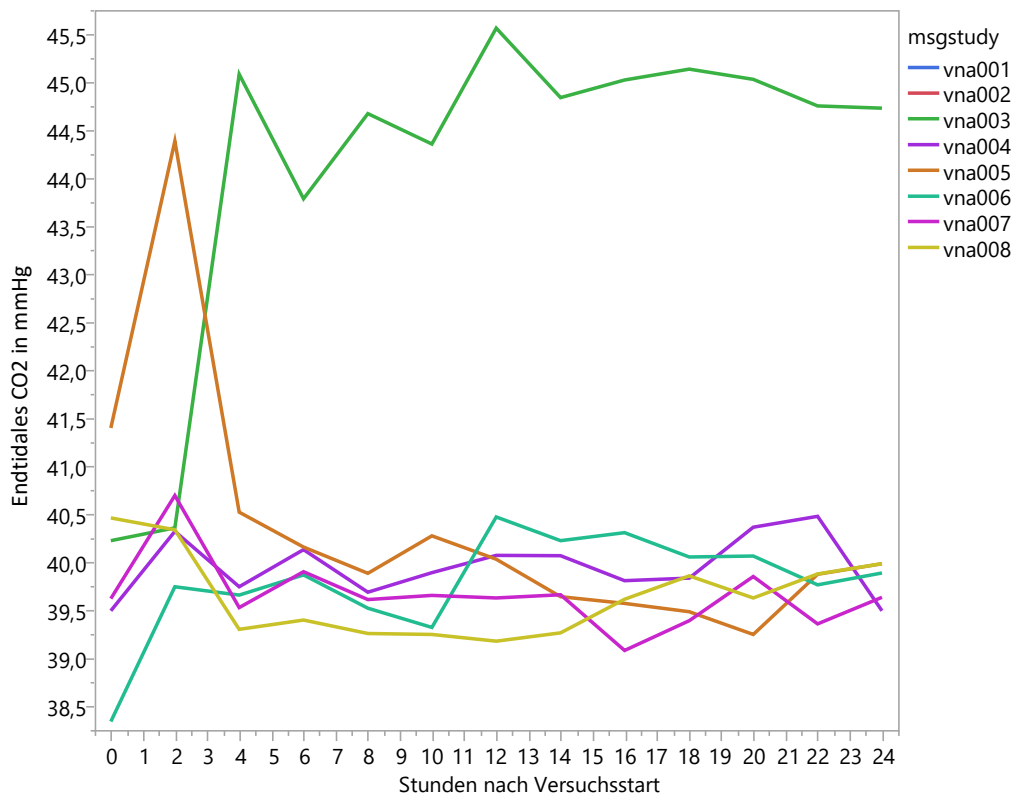


Abbildung 40 Endtidales CO₂ in mmHg in den ersten 24 Versuchsstunden

Das endtidale pCO₂ sollte definitionsgemäß 40 mmHg nicht dauerhaft übersteigen. Dies wurde bei Volumina von 0 bis +2500 ml über einen langen Zeitraum erfüllt. In Hypovolämie überstieg das endtidale CO₂ die Vorgabe von 40 mmHg und stieg bis maximal 42,5 mmHg an. Im fokussierten Bereich bis -2000 ml lag der Peak jedoch unter 42 mmHg (Abbildung 41).

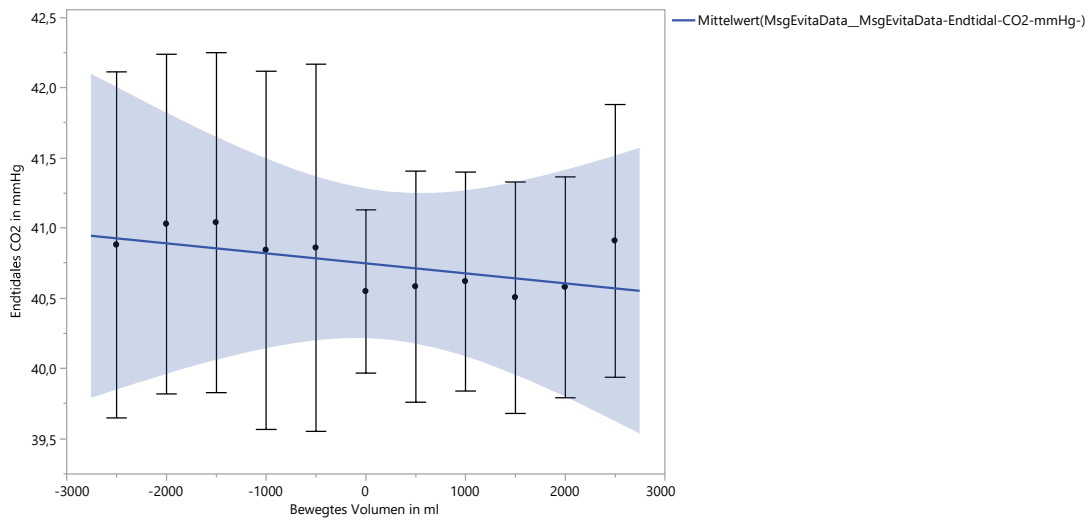


Abbildung 41 Mittelwerte mit Standardfehler des Endtidalen CO₂ in mmHg aufgetragen gegen die Volumenveränderung in ml. Darstellung der Mittelwerte mit Standardfehler

Der Trend ging mehr in die Richtung, dass mit steigendem Volumen das endtidale CO₂ abnahm. Dies wird deutlicher unter Ausschluss von VNA 003 (Abbildung 42).

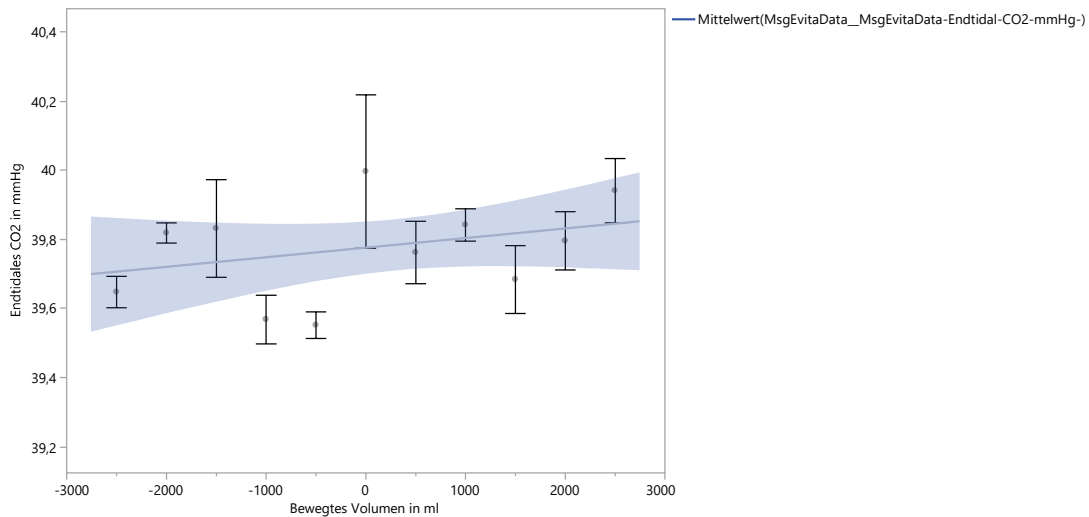


Abbildung 42 Endtidales CO₂ in mmHg in Abhängigkeit vom Volumen in ml unter Ausschluss von VNA 003, Darstellung von Mittelwerten und Standardfehlern

3.10 Abgeatmete CO₂-Menge

Die abgeatmete CO₂-Menge aller Versuchstiere außerhalb eines Messzyklus gemeinsam betrachtet, lag im Mittelwert bei 306 ml/min, nach Ausschluss der Werte, die außerhalb des 95% Konfidenzintervalls lagen. Der Median war 308 ml/min, das Minimum der abgeatmeten CO₂-Menge war 225 ml/min und das Maximum lag bei 425 ml/min. Es lag eine Verteilung mit 2 Peaks vor (Abbildung 43). Einer lag im niedrigen Bereich bei 260 ml/min. Der zweite lag bei 320 ml/min. Die Werte wiesen eine binäre Verteilung auf.

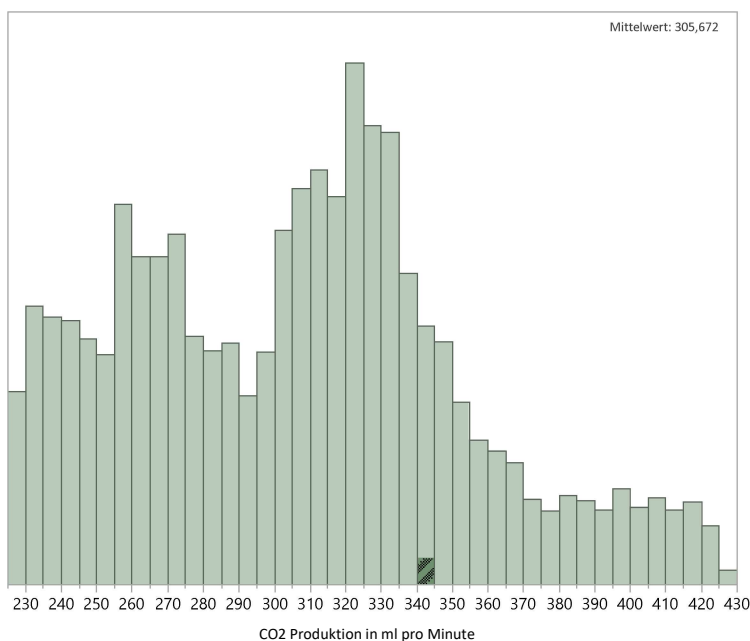


Abbildung 43 Abgeatmete CO₂-Menge in ml/min aller Versuchstiere über den gesamten Zeitraum mit Ausnahme von Messzyklen

Die abgeatmete CO₂-Menge zeigte sich über die verschiedenen Tiere hinweg sehr unterschiedlich. Während VNA 003 und 006 einen binären Verlauf aufwiesen, waren die Werte der Tiere VNA 004, 007 und 008 eher normalverteilt (Abbildung 44). Die Werte des Tiers VNA 005 waren linksverteilt. Der Median der abgeatmeten CO₂-Menge bei VNA 005 lag bei 244 ml/min. Das Minimum lag bei 224 und der Maximalwert bei 387 ml/min, was zeigt, dass die Werte eher linksverteilt waren. Die binäre Verteilung bei VNA 003 hatte einen Peak bei 260 ml/min und den zweiten bei 310 ml/min. Bei VNA 006 war die Baseline generell höher. Hier lag der erste Peak bei 350 ml/min und der zweite

bei 400 ml/min. Der Median befand sich allzeit zwischen den beiden Peaks und lag bei VNA 003 297 ml/min und bei VNA 006 379 ml/min.

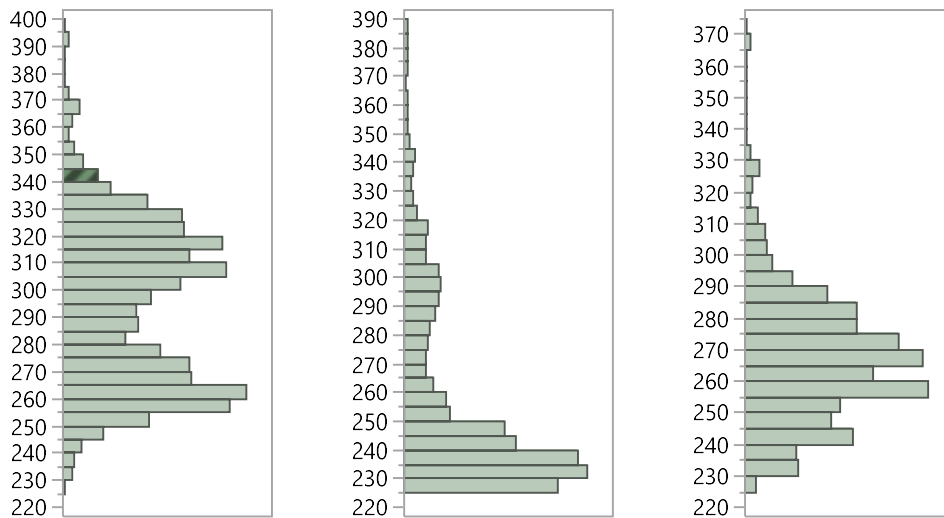


Abbildung 44 Abgeatmete CO₂-Menge in ml/min von VNA 003, VNA 005 und VNA 007

Auch in Abhängigkeit vom zu- oder abgeführten Volumen verhielten sich die Schweine unterschiedlich. VNA 005 und 006 zeigten einen ähnlichen Verlauf. Beide Schweine wurden anfangs gefüllt, dann um die gleiche Menge wieder geleert, sodass es nie zu einem geringeren Gesamtvolumenstand als 0 (also den der Ausgangssituation) kam. Von 0 an sank bei beiden Tieren die abgeatmete CO₂-Menge stark, bevor sie dann bei Hypervolämie größer 2000 ml zunahm. Das Maximum lag bei VNA 005 bei 387 ml/min und bei VNA 006 bei 425 ml/min. Generell war das Level der abgeatmeten CO₂-Menge bei VNA 006 höher als bei allen anderen Schweinen. Auch relativ ähnlich, verliefen die Kurven von VNA 003 und 008. Mit steigendem Volumen, stieg auch die abgeatmete CO₂-Menge. Während VNA 004 zum Volumen 0 sein Minimum erreichte, lag dort auch das Maximum von VNA 007.

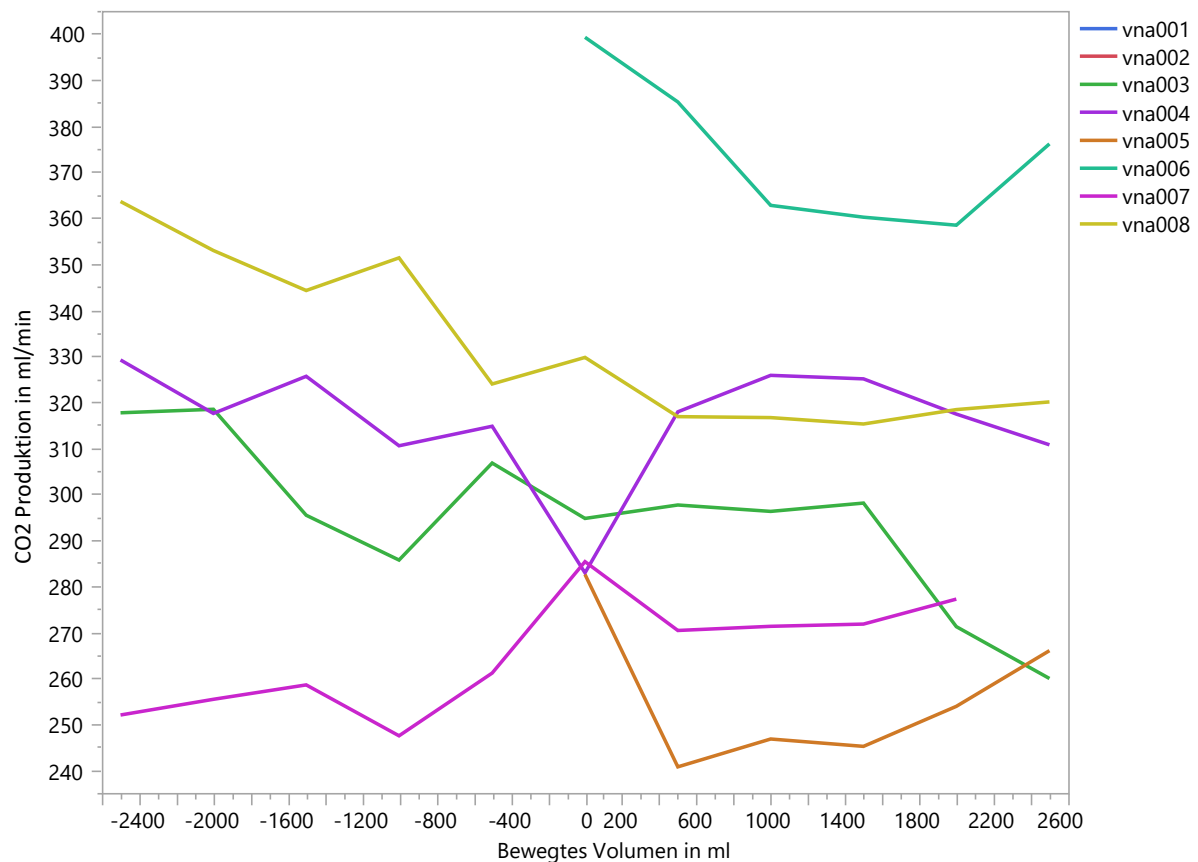


Abbildung 45 Abgeatmete CO₂-Menge in ml/min aller Versuchstiere in Abhängigkeit vom zu- oder abgeführten Volumen. VNA 001 und 002 besitzen keine Werte

Bei Betrachtung der ersten 12 Stunden nach Versuchsstart, fiel auf, dass alle Versuchstiere das Maximum der abgeatmeten CO₂-Menge nach maximal 5 Stunden erreichten. Auch der Verlauf war bei allen Tieren ähnlich. Nach Versuchsstart schoss die abgeatmete CO₂-Menge rasant nach oben, erreichte dann das Maximum und sank langsam wieder ab. Einzig VNA 005 zeigte einen leicht abweichenden Verlauf. Die abgeatmete CO₂-Menge stieg nur langsam und hatte auch nicht so einen ausgeprägten Peak, wie bei allen anderen Versuchstieren. Der Verlauf war parabelförmig. In den ersten 24 Stunden veränderte sich die abgeatmete CO₂-Menge nicht stark, wie schon in der 12-Stunden-Beobachtung beschrieben. VNA005 verhielt sich ähnlich den anderen Versuchstieren, sein Peak setzte nur später ein, bei einer Versuchsdauer von 6

Stunden im Vergleich zu sonst 2 bis 4 Stunden (Abbildung 46 Abgeatmete CO₂-Menge aller Versuchstiere in den ersten 12 Stunden nach Versuchsstart).

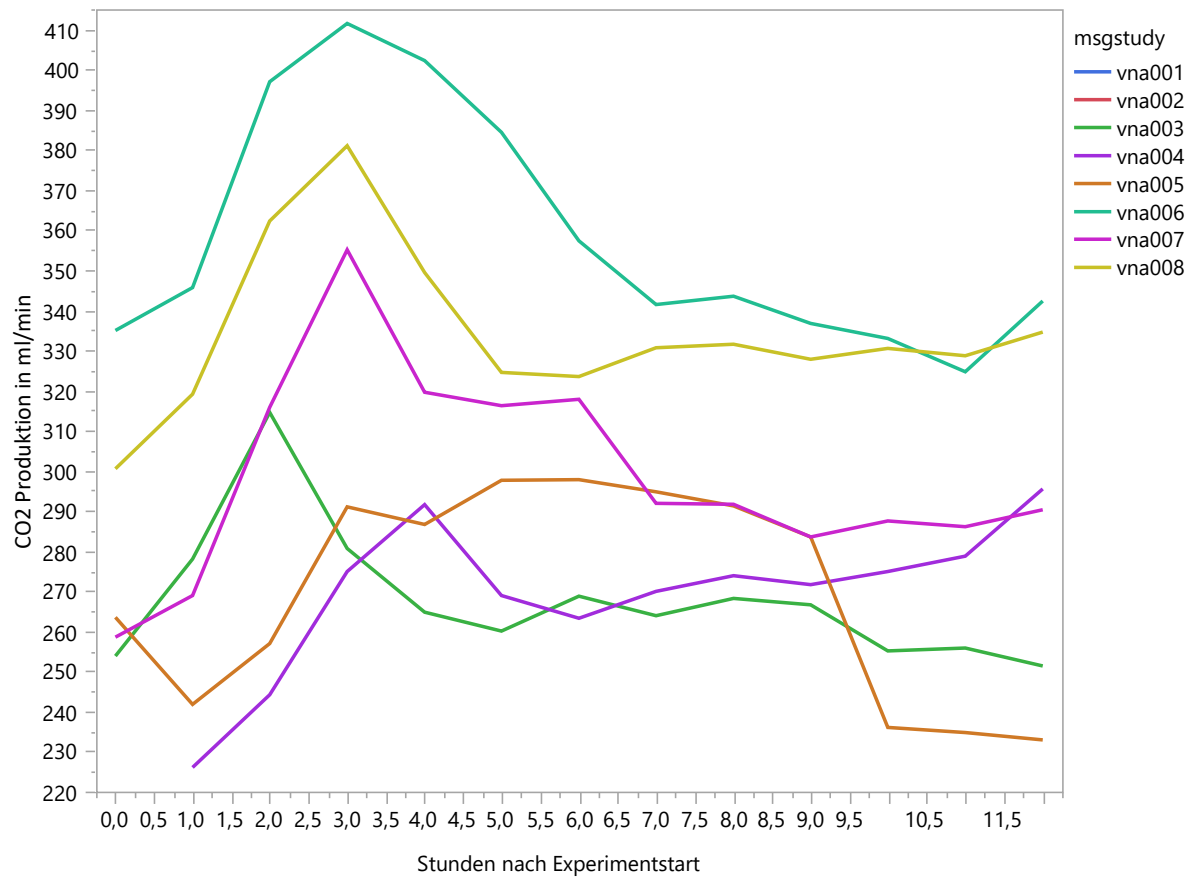


Abbildung 46 Abgeatmete CO₂-Menge aller Versuchstiere in den ersten 12 Stunden nach Versuchsstart

Über 48 Stunden betrachtet, blieb die abgeatmete-CO₂ Menge auf dem tierspezifisch unterschiedlichen Level und schwankte nur wenig. VNA 004 zeigte einen Aufwärtstrend in den Werten der abgeatmeten CO₂-Menge. Es war ein fast linearer Anstieg erkennbar. Nach 48 Stunden war die abgeatmete CO₂-Menge höher als im Peak nach Versuchsstart. Tier 003 zeigte ähnliches Verhalten und überstieg in seinen Werten den Anfangspeak. Dies geschah schon nach 29 Stunden Versuchsdauer (Abbildung 47).

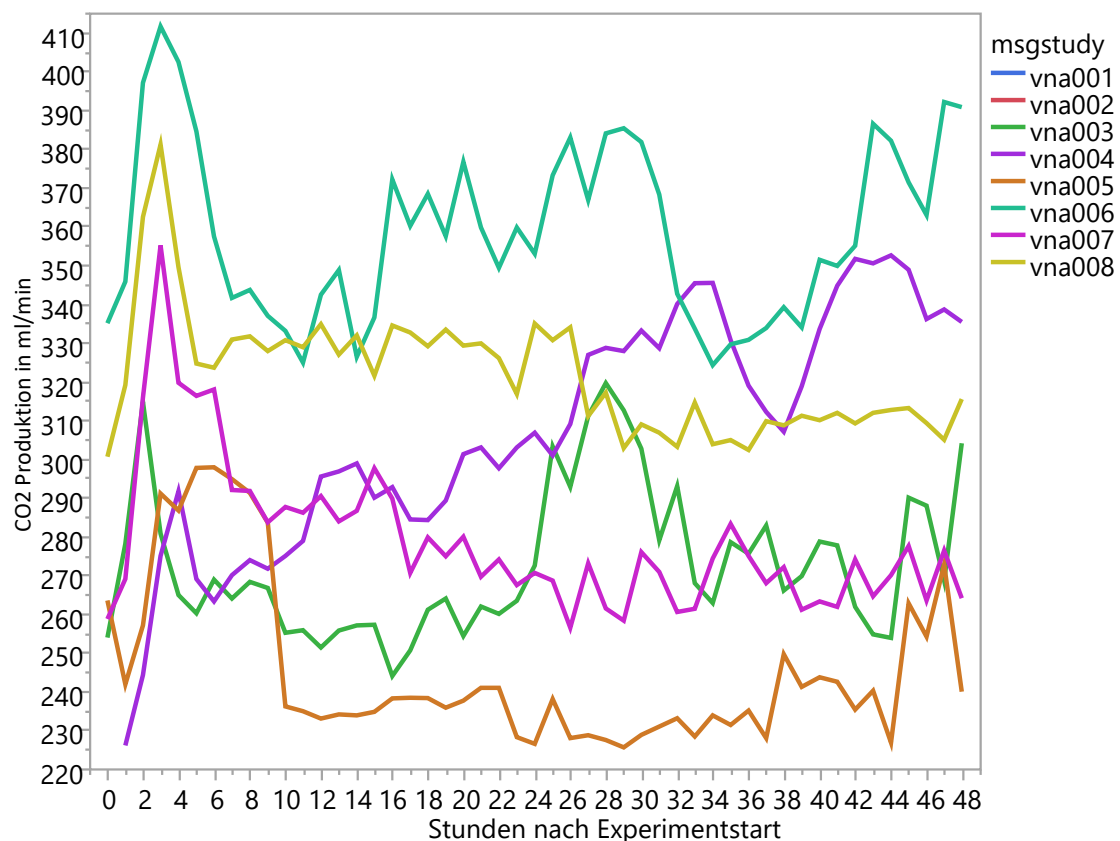


Abbildung 47 Abgeatmete CO₂-Menge aller Versuchstiere in den ersten 48 Stunden nach Versuchsstart

In Phasen der Hypovolämie ließ sich feststellen, dass die abgeatmete CO₂-Menge auf Werte bis maximal 325 ml/min stieg. Hier war ein leichter Trend bis zum ausgeschiedenen Volumen von 4000 ml zu erkennen. Da die meisten Versuchstiere aber nur bis 2000 ml geleert oder gefüllt wurden, fanden sich in diesem Bereich (-2000 ml bis +2000 ml) auch die meisten Wertepaare. In die andere Richtung, das heißt bei Hypervolämie, blieb die abgeatmete CO₂-Menge

bis zu dem aufgefüllten Volumen von 2000 ml relativ stabil. Erst danach, das heißt bei Spitzenvolumina zwischen 2000 ml und fast 5000 ml, entwickelte sich eine abgeatmete CO₂-Menge von bis zu 380 ml/min, die die der Hypovolämie noch überstieg.

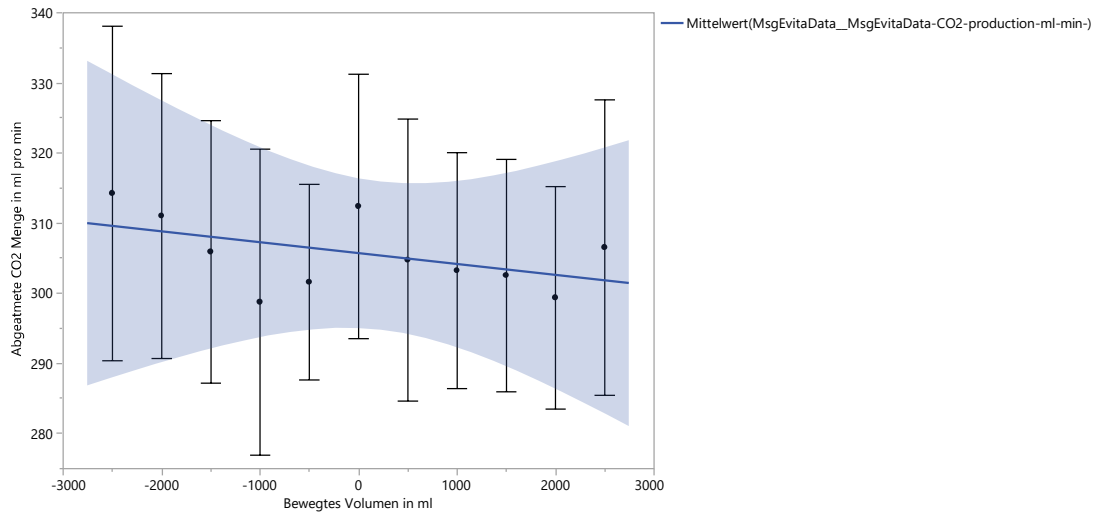


Abbildung 48 Abgeatmete CO₂-Menge in ml/min in Abhängigkeit vom Volumenzustand der Versuchstiere VNA 003-008. Darstellung der Mittelwerte mit Standardfehler.

In Abbildung 48 ist erkennbar, dass mit steigendem Volumen die abgeatmete CO₂-Menge abnimmt. Schließt man VNA 006 aus, so wird der Zusammenhang deutlicher.

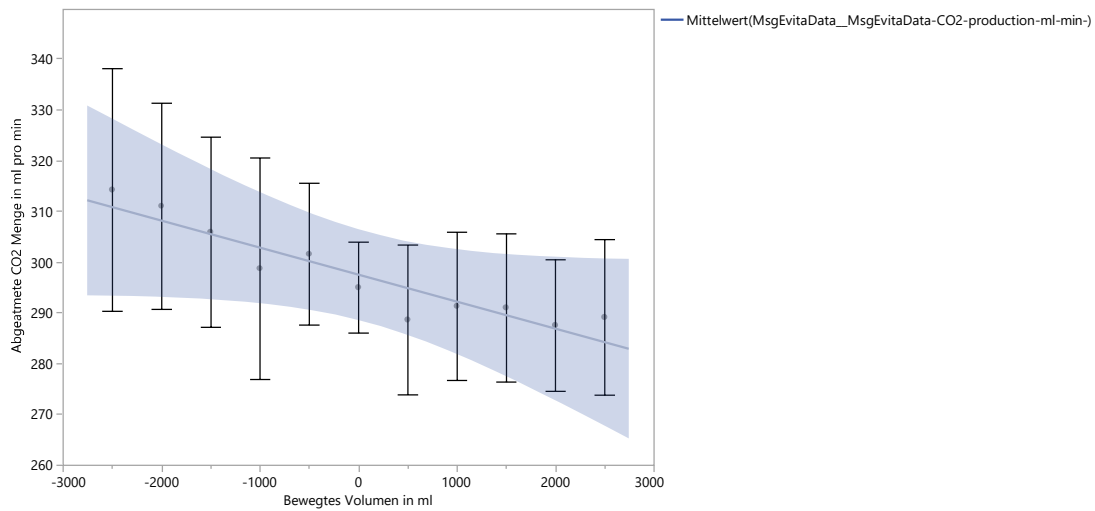


Abbildung 49 Abgeatmete CO₂-Menge in ml/min in Abhängigkeit vom Volumenzustand unter Ausschluss von VNA 006. Darstellung der Mittelwerte mit Standardfehler

3.11 Auswertung des Apnoemanövers

Das Apnoemanöver, das auch als Recruitment Manöver (RM) bezeichnet wird, wurde durch das Heraufsetzen des PEEPs für 20 Sekunden erzielt (Abbildung 50). Der PEEP wurde dem inspiratorischen Atemwegswiderstand gleichgesetzt und nahm im Durchschnitt um 10 mbar zu.

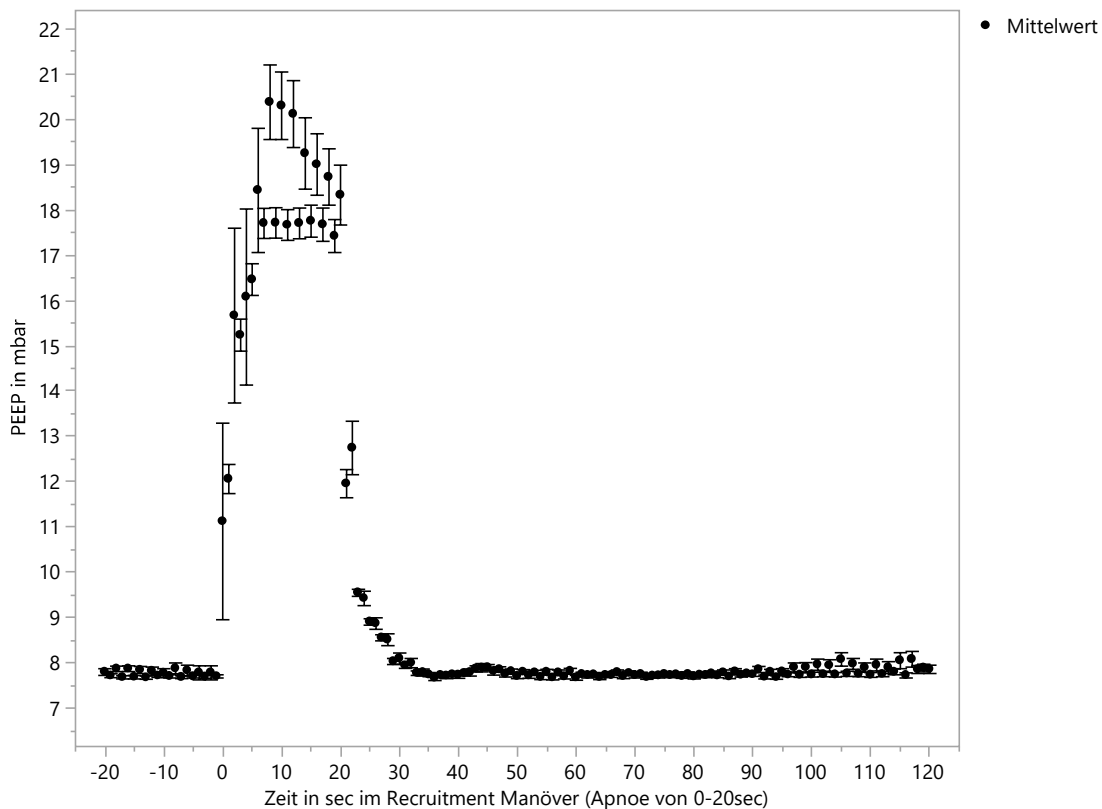


Abbildung 50 PEEP in mbar über die Dauer des Recruitment Manövers (Zeit in Sekunden ab Einsetzen der Apnoe), Darstellung der Mittelwerte und Standardfehler

Betrachtet man die oben erhobenen Werte beim RM, dann kann man die beobachteten Veränderungen in drei Kategorien einteilen. Zum einen in Parameter, die sich trivialerweise (mit-)verändern müssen, wenn der PEEP heraufgesetzt wird, zum anderen in Parameter, die sich kaum verändern und zuletzt noch in Parameter, die im RM eine Volumenabhängigkeit zeigen.

3.11.1 Parameterveränderungen beim RM

3.11.1.1 Mean Airway Pressure

Der mittlere Atemwegsdruck, der vom PEEP abhängt und trivialerweise bei Apnoe steigen muss, begann kurz nach Einsetzen des RMs zu steigen. Er erreichte sein Maximum nach 30 sec, also kurz nach Ende des RMs. Der Graph nahm eine parabelförmige Form an. 60 sec nach Einsetzen des RMs, bzw. 40 sec nachdem der PEEP wieder runtergesetzt wurde, war der mittlere Atemwegsdruck wieder auf Normalniveau (Abbildung 51).

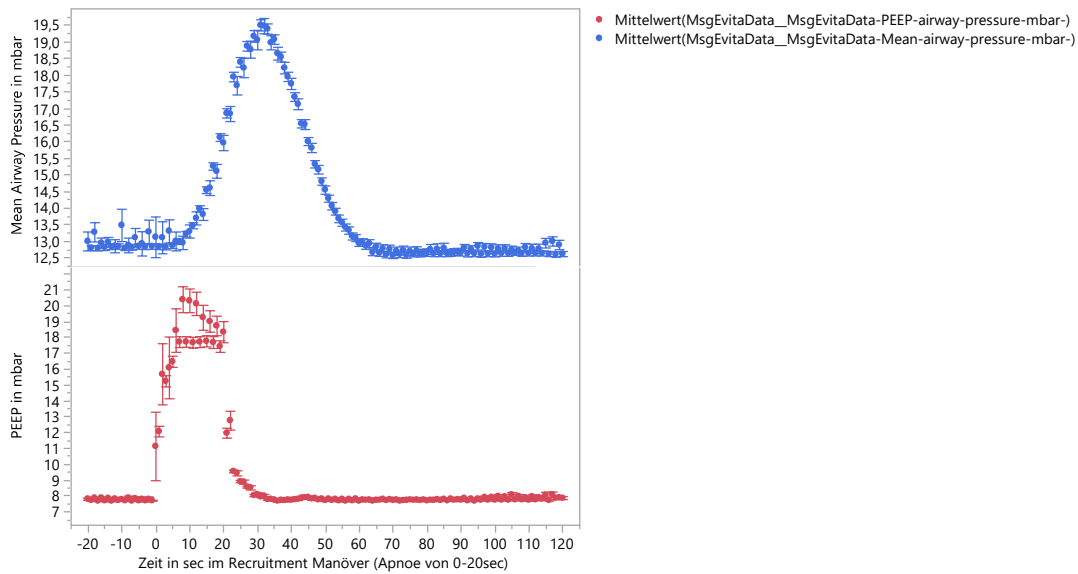


Abbildung 51 Der Mittlere Atemwegsdruck in mbar aufgezeichnet gegen die PEEP Titration in mbar im Rahmen des RM, angegeben sind Mittelwert und Standardfehler

3.11.1.2 Minimal Airway Pressure

Wenn der mittlere Atemwegsdruck steigt, steigt als Konsequenz auch der minimale Atemwegsdruck, was in Abbildung 52 zu sehen ist. Zeitgleich mit dem Herabsetzen des PEEPs, minderte sich auch der minimale Atemwegsdruck und glich sich ohne Latenz (wie es beim mittleren Atemwegsdruck ist) wieder dem Ausgangsniveau an (Abbildung 52).

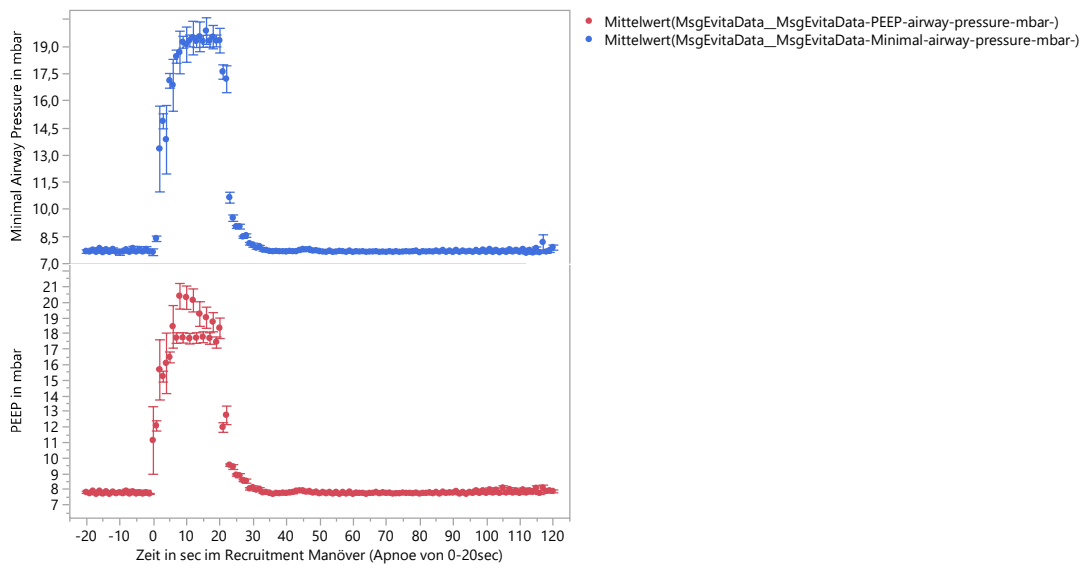


Abbildung 52 Minimal Airway Pressure in mbar zeitgleich zum Heraufsetzen des PEEP im RM, Graphik erstellt mit Mittelwert und Standardfehler

3.11.1.3 Peak Airway Pressure (Paw)

Der Atemwegsspitzenndruck stieg genauso an wie der mittlere und minimale Atemwegsdruck. Hier war keine Parabelform zu erkennen. Der Paw schoss zu Beginn des RM in die Höhe, blieb dann stabil auf einem Plateau, solange der PEEP noch erhöht war und sank dann zeitgleich mit dem PEEP ab. Der Paw erreichte nach Durchführung des RM nicht mehr das gleiche Level wie vor RM, sondern blieb generell niedriger (Abbildung 53).

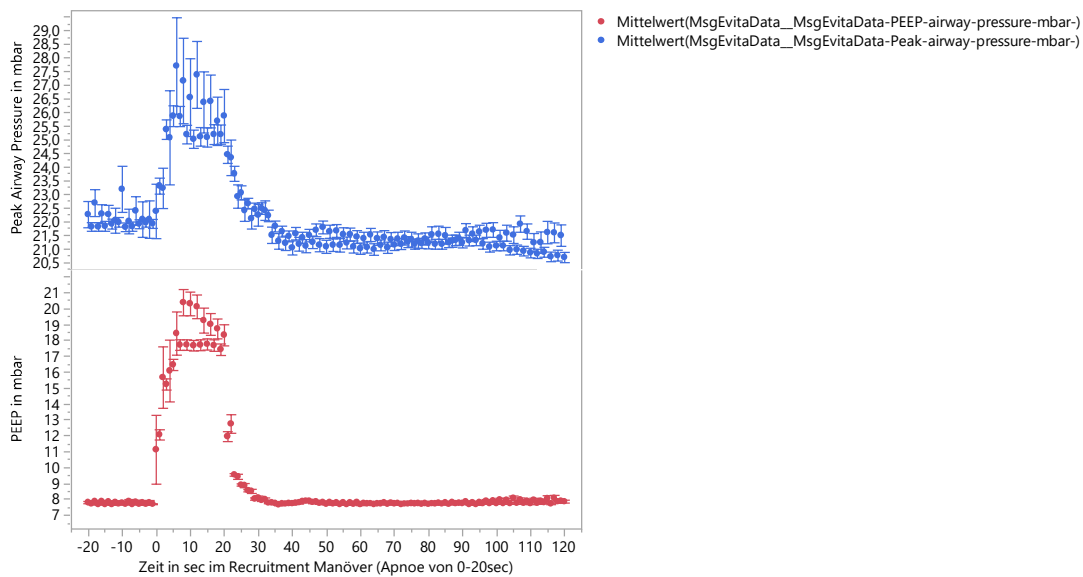


Abbildung 53 Peak Airway Pressure in mbar zum Zeitpunkt des RM mit Angabe der PEEP Titration in mbar, grafisch dargestellt sind Mittelwerte und Standardfehler

3.11.1.4 Atemminutenvolumen und Atemfrequenz

Da die Versuchstiere für 20 sec nicht atmeten, verringerten sich auch das AMV und die AF. Beide Parameter erholten sich erst mit einer Latenz von 40 sec nach Abschluss des RMs (Abbildung 54).

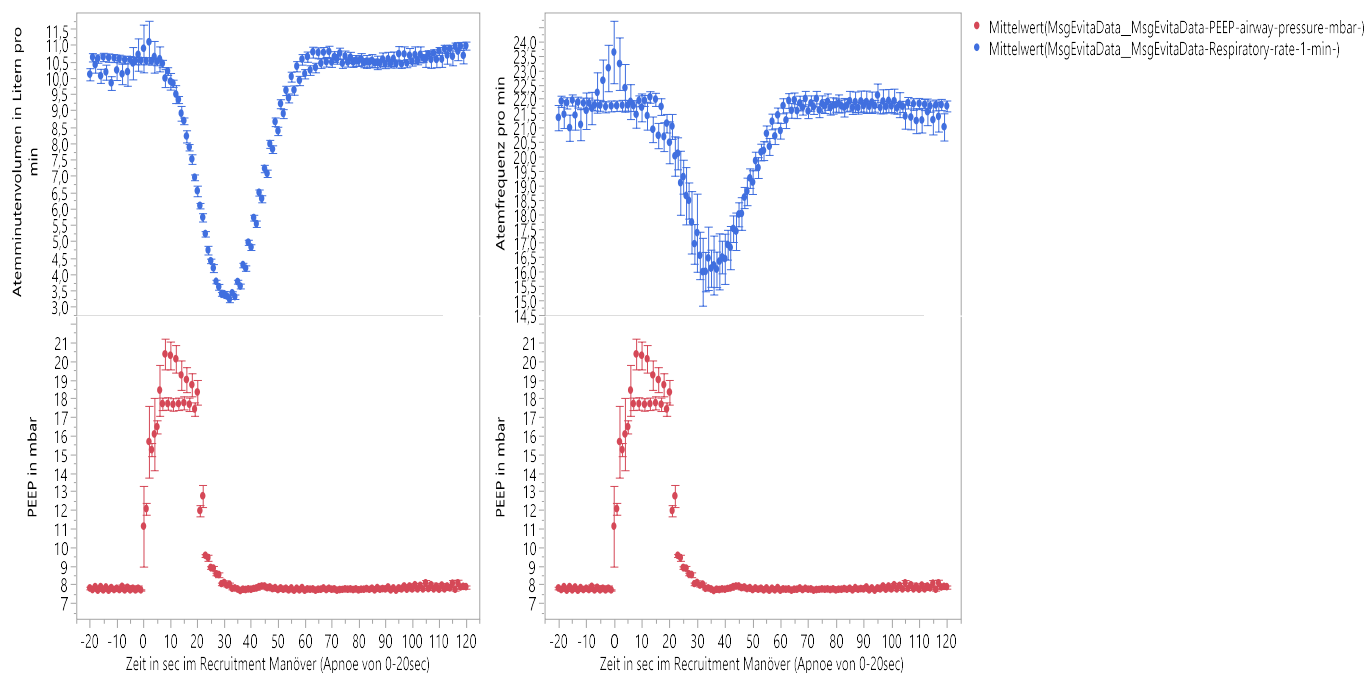


Abbildung 54 AMV (links) in Litern pro Minute und AF (rechts) pro Minute zeitgleich zur Titration des PEEP im Rahmen des RM, Darstellung der Mittelwerte und Standardfehler

3.11.1.5 Abgeatmete Menge CO₂

Die abgeatmete Menge an CO₂ wurde trivialerweise mit Einsetzen des RM geringer. Sie fiel jedoch stärker erst gegen Ende der Apnoe. Vorher wurde das CO₂ der vorangegangenen Atemzüge abgeatmet. Da die Versuchstiere für 20 Sekunden nicht atmeten, bekamen sie kein frisches O₂ und produzierten auch im Apnoezeitraum weniger CO₂ in der Peripherie.

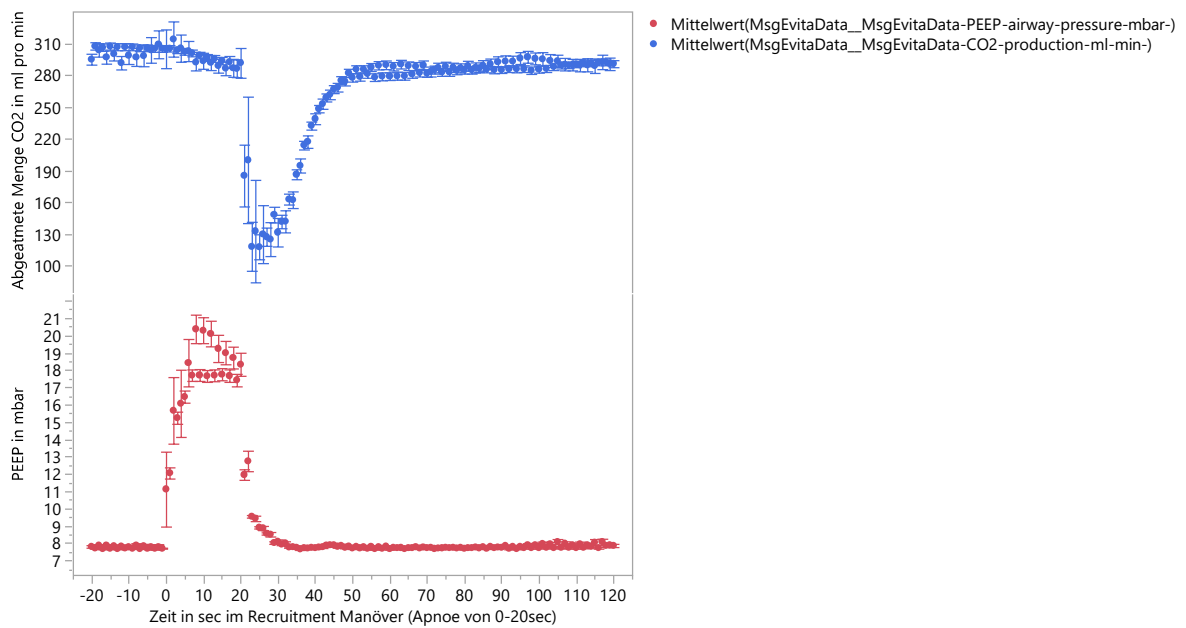


Abbildung 55 Abgeatmete CO₂-Menge in ml pro Minute zur PEEP Titration als RM (PEEP in mbar), Mittelwert und Standardfehler berücksichtigt

3.11.1.6 Endtidales CO₂

Das etCO₂ folgte dem gleichen Ablauf und gründet auf die gleiche Erklärung wie auch das abgeatmete CO₂. Das Herabsetzen des PEEPs auf seinen Ursprungswert von 8 mbar führte beim etCO₂ zu einem leichten Anstieg, der über die Baseline (bzw. den Wert der etCO₂ vor Einsetzen des RMs) hinausging. Das CO₂, das beim Gasaustausch schon vor dem oder beim RM entstanden war, konnte für 20 Sekunden nicht abgeatmet werden und wurde dann im ersten Atemzug nach RM gebündelt, endtidal abgegeben (Abbildung 56).

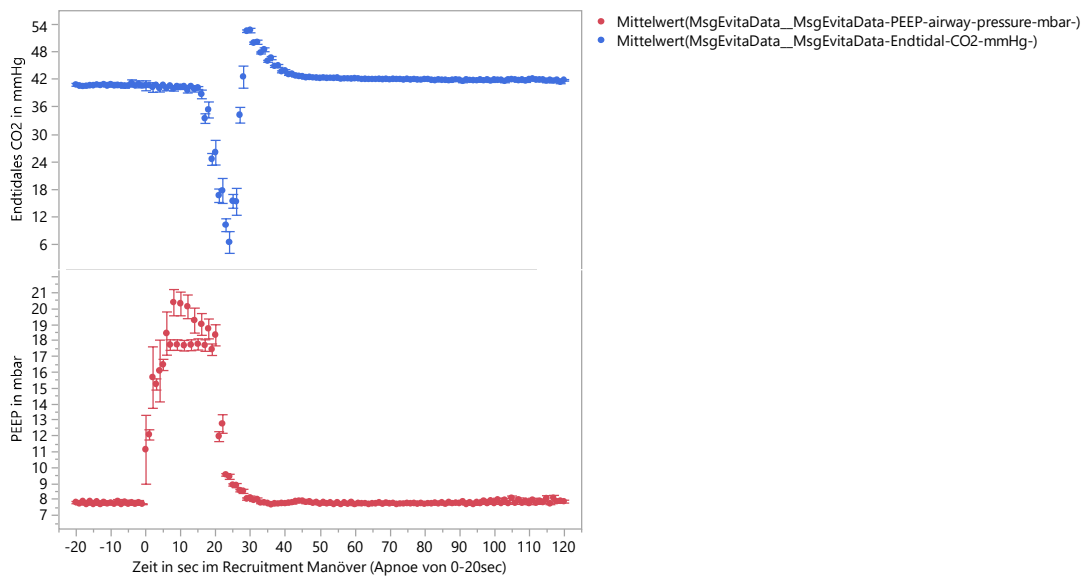


Abbildung 56 etCO₂ in mmHg, dargestellt in Abhängigkeit vom RM (PEEP in mbar), Analyse von Mittelwert und Standardfehler

3.11.2 Parameter mit positiver Veränderung nach RM

3.11.2.1 Compliance

Zeitgleich zum erhöhten PEEP, sind keine Änderungen der Compliance sichtbar. Abrupt mit Retour des PEEPs auf Ausgangslevel stieg die Compliance an und hielt sich auf dem erhöhten Niveau bei 51 l/bar für insgesamt 60 sec. In den letzten 30 sec des beobachteten Manöverzeitraums lag das Maximum der Compliance, wo die Werte bis auf über 57 l/bar kletterten und dann wieder sanken. Das Recruitment Manöver ging mit einer von der Baseline erhöhten Compliance nach Abschluss des RMs einher (Abbildung 57).

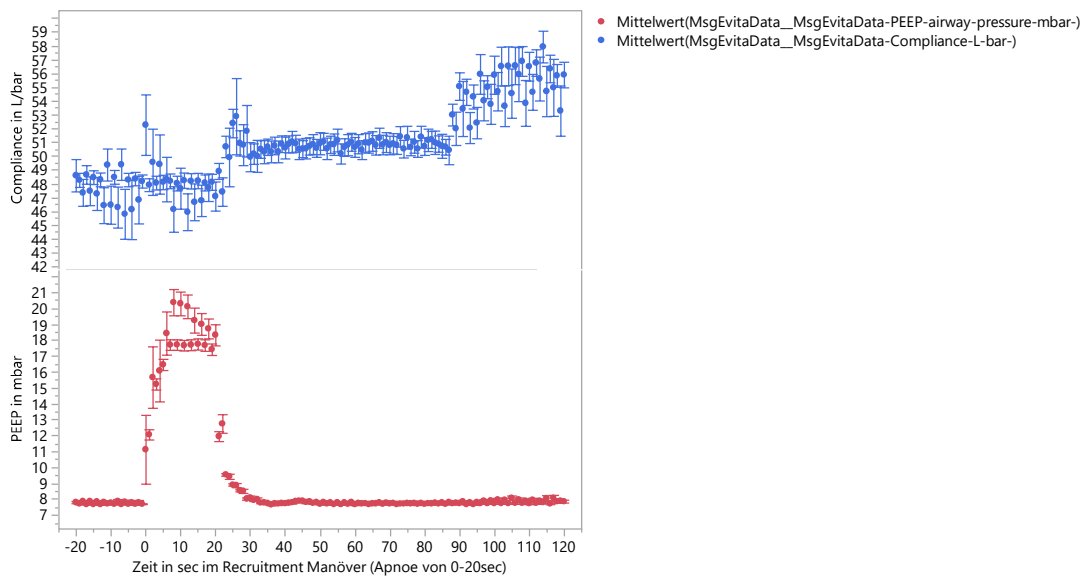


Abbildung 57 Compliance in l/bar aufgezeichnet im RM mit Anheben des PEEPs (mbar), Mittelwert und Standardfehler berücksichtigt

3.11.3 Parameter mit Volumenabhängigkeit während des RMs

3.11.3.1 Totraumvolumen

Unabhängig vom Volumenstatus ließ sich feststellen, dass das Totraumvolumen beim Apnoemanöver von 20 Sekunden immer sank. Die größte Abnahme des Totraumvolumens ließ sich beim aufgefüllten Volumen von 1500 ml erkennen. Hier sank der Totraum auf unter 80 ml. Der geringste Knick im Totraumvolumen ließ sich bei -2000 ml Volumen erkennen. Es zeigte sich, dass bei Hypervolämie das Totraumvolumen deutlicher absank als bei Hypovolämie.

Der zeitliche Ablauf bei unterschiedlichen Füllungszuständen war relativ einheitlich: Bei Einsetzen der Apnoe hielt sich das Totraumvolumen für 10 Sekunden konstant, bevor es dann abfiel und seinen Tiefpunkt nach 20 bis 27 Sekunden erreichte. Auffällig dabei war, dass der Nadir umso früher eintrat, desto weniger Blutvolumen das Versuchstier besaß. Beispielsweise war das minimale Totraumvolumen beim Volumenzustand von -1000 ml schon nach fast 20 Sekunden erreicht, wohingegen bei +1000 ml dies erst nach weiteren 7 Sekunden geschah. Kompensatorisch fand man, unabhängig vom

Volumenstatus, eine plötzliche Zunahme des Totraumvolumens bei Fortsetzung der normalen Ventilation. Diese überstieg in allen Volumenzuständen die Baseline des präexperimentellen Totraumvolumens. Allerdings war dieser kompensatorische Peak in Phasen der Hypovolämie ausgeprägter als in Phasen der Hypervolämie. 120 Sekunden nach Einsetzen der Apnoe, war das Totraumvolumen, unabhängig von der aktuellen Hämodynamik, wieder auf dem Ausgangswert vor Ablauf des Apnoemanövers angekommen (Abbildung 58).

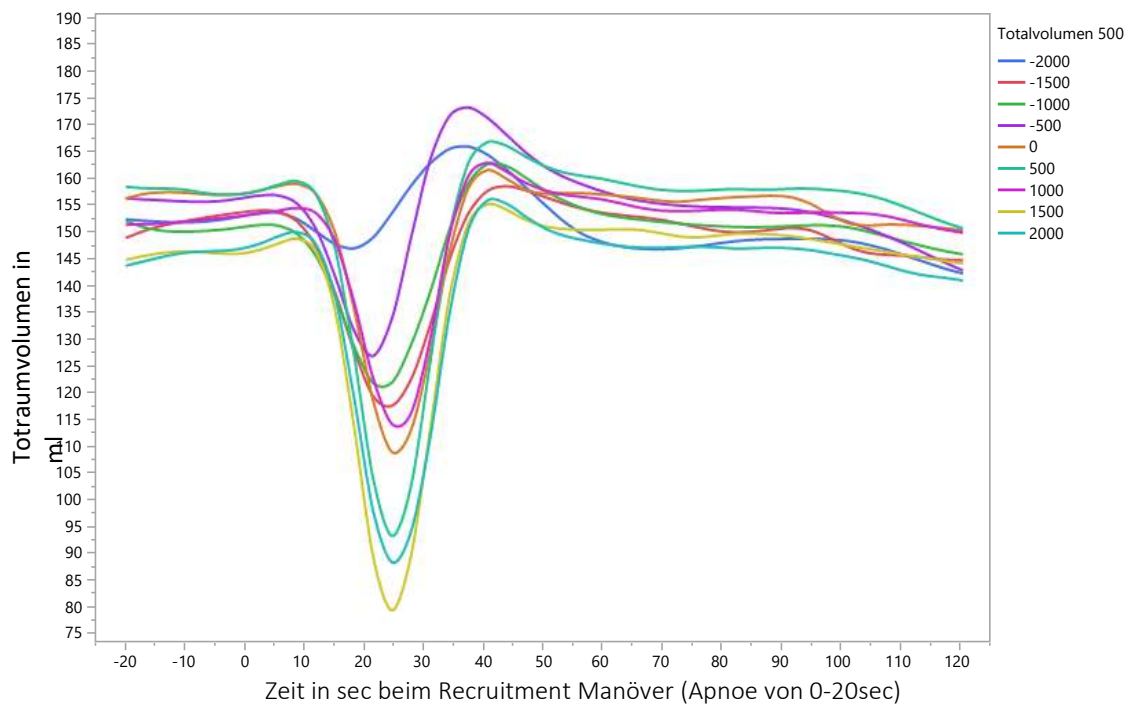


Abbildung 58 Totraumvolumenveränderungen zum Zeitpunkt des Apnoemanövers bei unterschiedlichen Volumenfüllungsständen der Versuchstiere VNA 003-008

Betrachtet man die einzelnen Werte genauer, so fällt auf, dass das Absinken der gemessenen Totraumvolumina nur durch mehrmalige Messungen mit V_D 0 ml zustande kam (Abbildung 59).

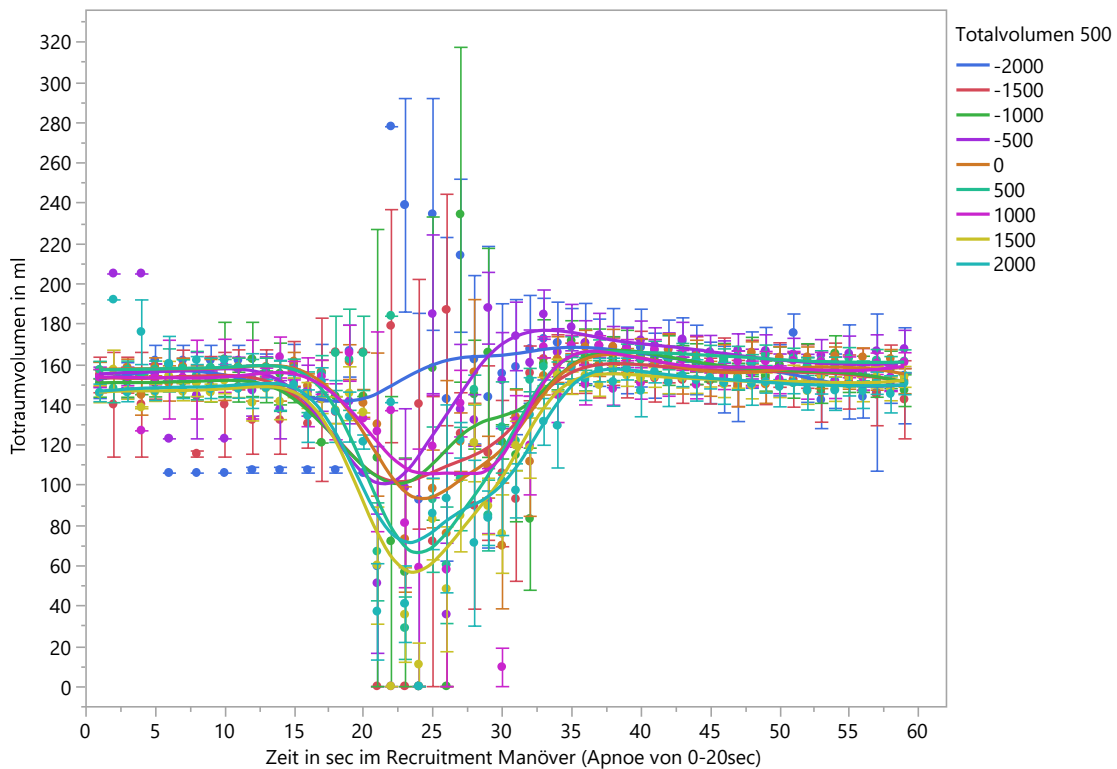


Abbildung 59 Totraumvolumen in ml zum Zeitpunkt des RMs in sec, Darstellung der Mittelwerte mit Standardfehler bei gleichzeitiger PEEP Erhöhung von 0 bis 20 s

Dies entschärft den Zusammenhang von Totraumvolumen und Blutvolumen, der in Abbildung 58 dargestellt wurde. Es ist trotzdem so, dass es bei einem höheren Volumenfüllungsstand offensichtlich zu häufigeren 0 ml Messungen kam. Schließt man die Nullmessungen aus, so ergibt sich ein deutlicherer Zusammenhang zwischen V_D und Volumenzustand. In Hypovolämie nimmt das Totraumvolumen nach Abschluss der Apnoe zu, in Hypervolämie ab. In Normovolämie hat V_D den geringsten Ausschlag (Abbildung 60).

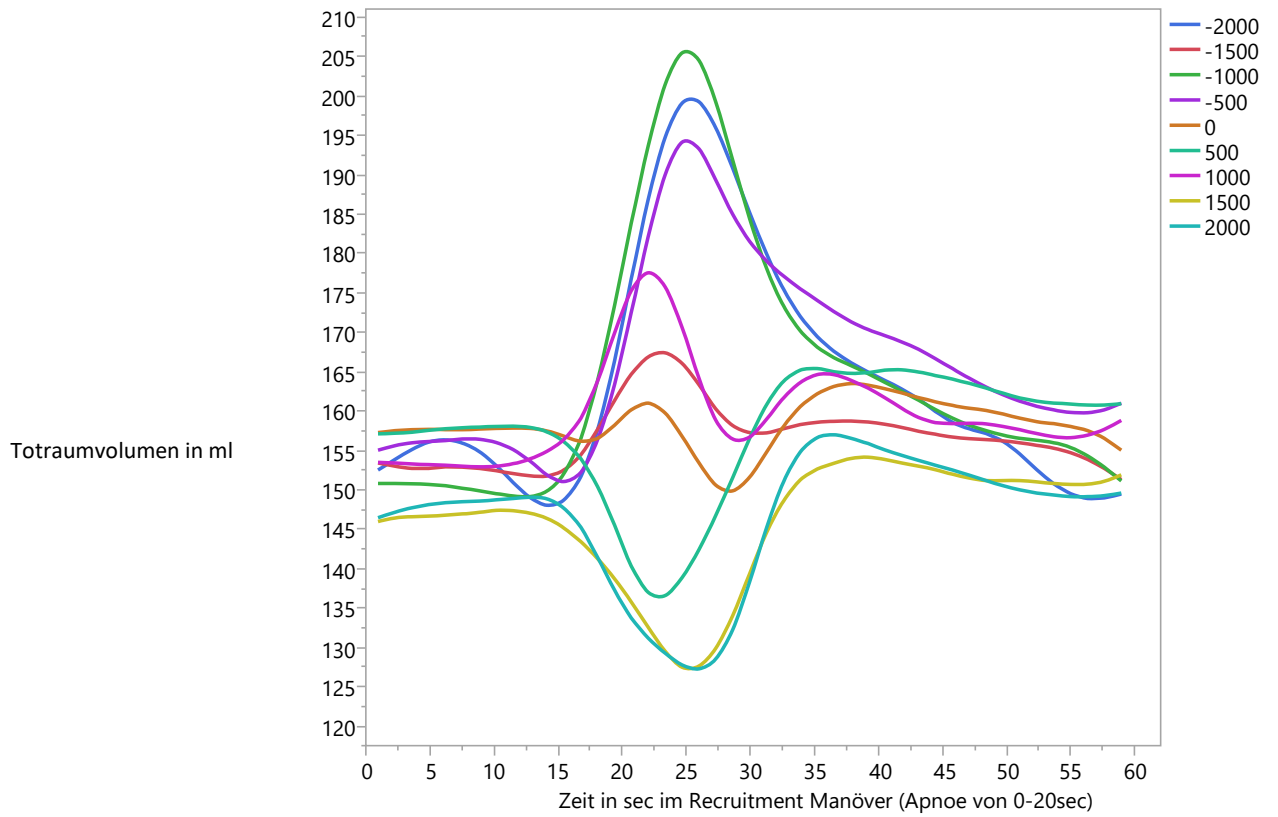


Abbildung 60 Totraumvolumen V_D in ml zum Zeitpunkt des RM (0-20 sec) unter Ausschluss der Nullmessungen ($V_D = 0$)

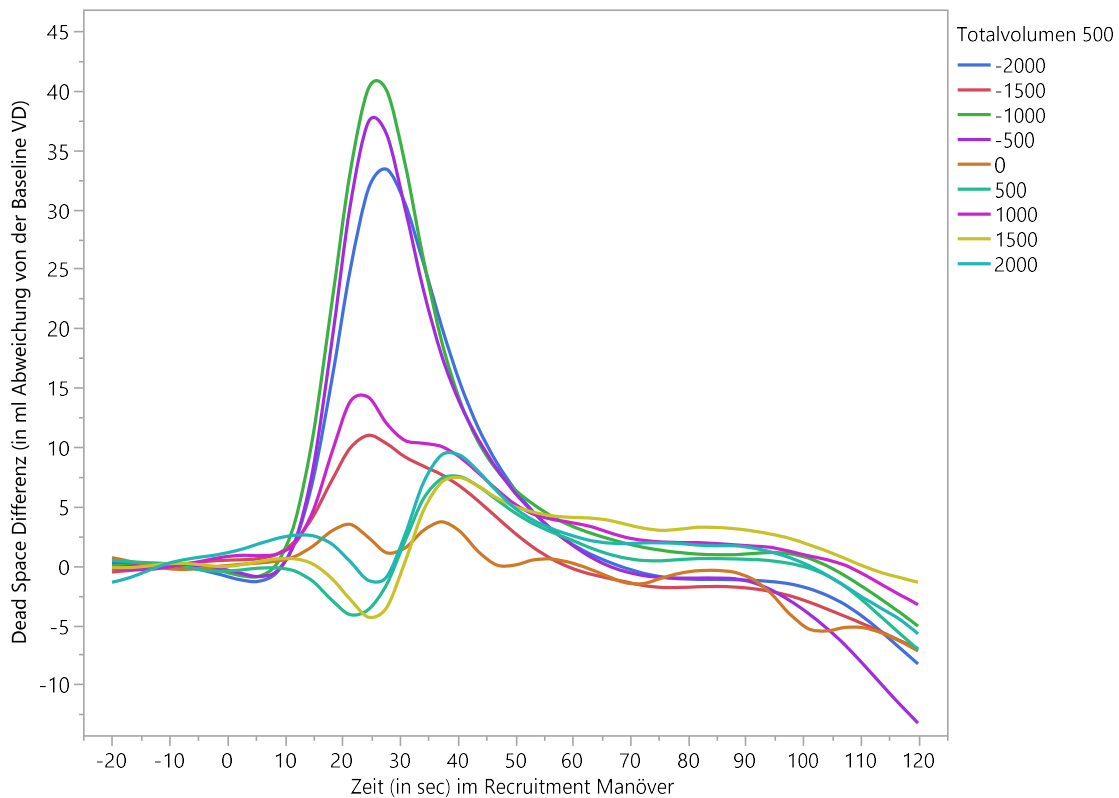


Abbildung 61 Abweichung des Totraumvolumens (in ml) von der Baseline des V_D zum Zeitpunkt des RMs (Apnoe von 0-20 sec)

3.11.3.2 Endtidales CO_2

Das etCO_2 verhielt sich ähnlich dem V_D und fiel in der Mitte des RMs plötzlich stark ab. Dabei fiel das etCO_2 in Hypovolämie nicht so stark, wie in Hypervolämie. Es zeigt einen ähnlichen Kurvenverlauf wie auch das Totraumvolumen (Abbildung 58).

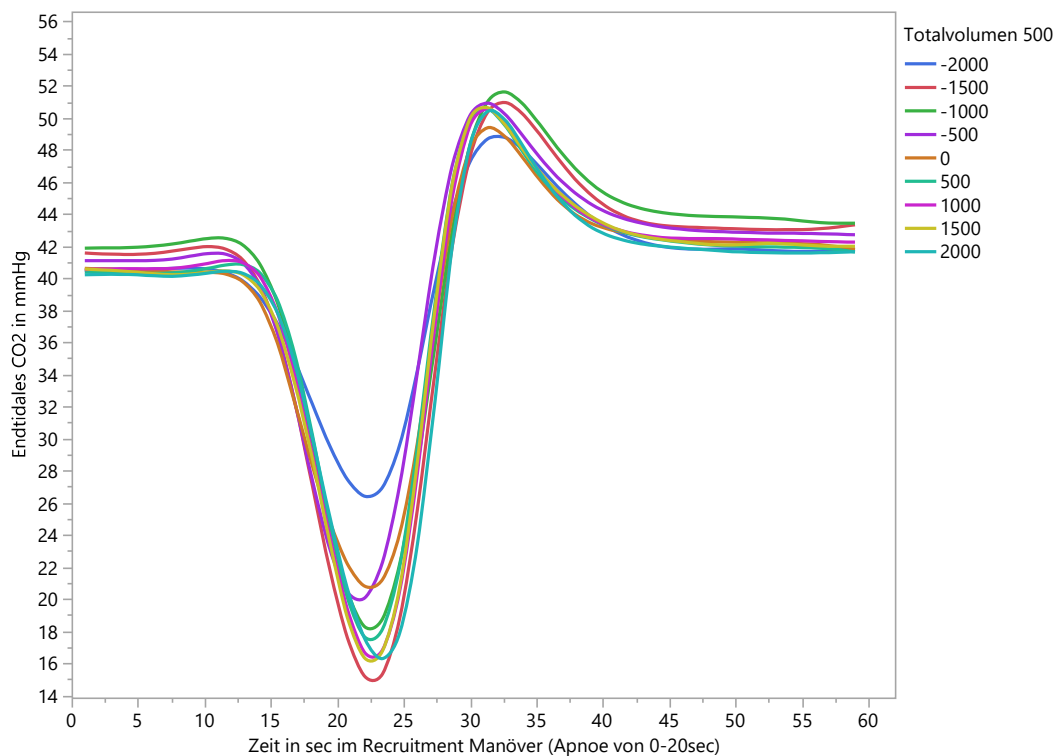


Abbildung 62 Endtidales CO₂ in mmHg, gemessen zum Zeitpunkt des RMs in sec

Auch hierbei spielten Nullmessungen für das Zustandekommen der Nadir eine Rolle. Schließt man die Nullmessungen aus, so ist der Zusammenhang zwischen Volumenzustand und etCO₂ nicht mehr allzu stark. Am wenigsten beeinflusst vom RM, blieben die Versuchstiere bei einem Volumenmangel von -2000 ml. Das bedeutet die Nullmessungen fanden hauptsächlich bei Volumenfüllung statt, denn in Abbildung 62 sieht man, dass dies die Kurven sind, die am meisten absanken im etCO₂ nach RM. Dies ließ sich aber, nach Herausrechnung der Nullmessungen, nicht erneut bestätigen (Abbildung 63).

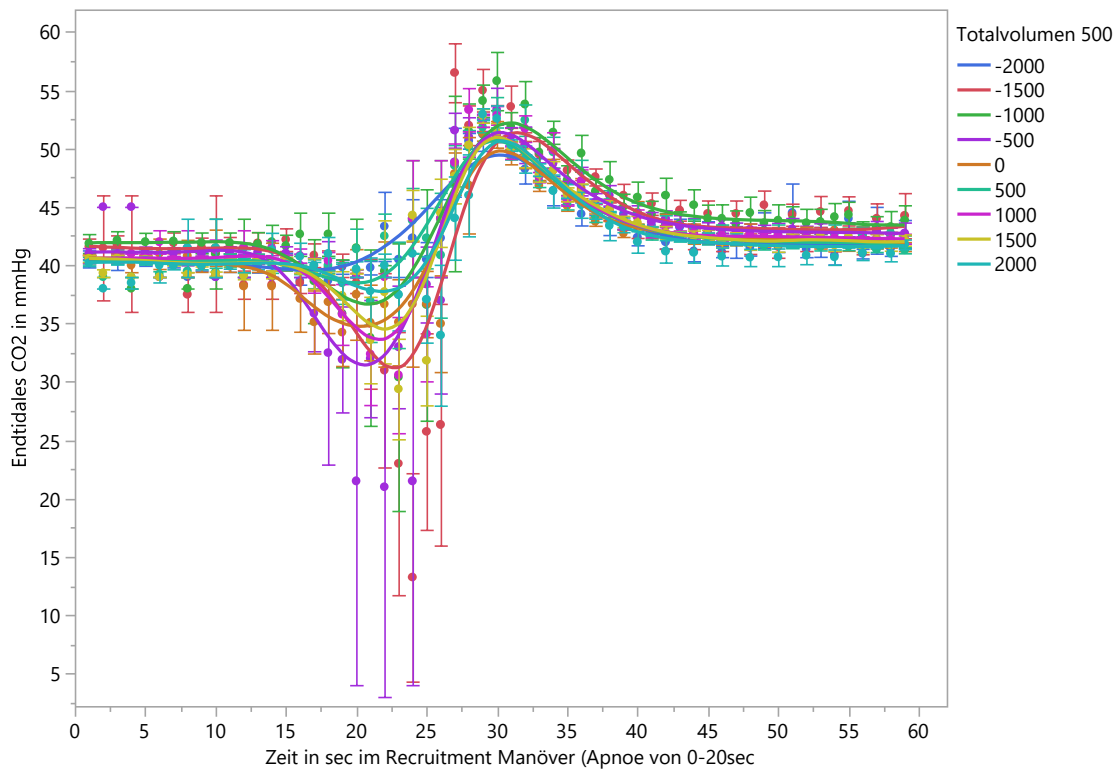


Abbildung 63 Endtidales CO₂ in mmHg zum Zeitpunkt des RMs in sec, unter Ausschluss der Nullmessungen, Graphik mit Mittelwerten und Standardfehlern

3.11.3.3 Atemfrequenz

Die AF zeigte sich trotz Apnoe volumenabhängig und fiel nicht auf 0 ab, so wie man es bei einem Apnoemanöver und hoch eingestelltem PEEP eigentlich erwarten würde. Ungeachtet des Ursprungs der gemessenen AF, nahm die AF umso stärker ab, desto mehr das Versuchstier in Hypovolämie gelangte. Die schon recht hohe AF fiel beim aufgefüllten Volumen von 2000 ml deutlich weniger als beim Volumenverlust von -2000 ml. Dieser Nadir der AF fand ca. 15 sec nach Abschluss des RMs statt. Umso mehr Volumen fehlt, desto früher bricht die AF ab. In den Evita Settings, also den Einstellungen am Beatmungsgerät, sah man den Abfall der AF auf 0 pro Minute im Zeitfenster des durchgeführten RM (Abbildung 65).

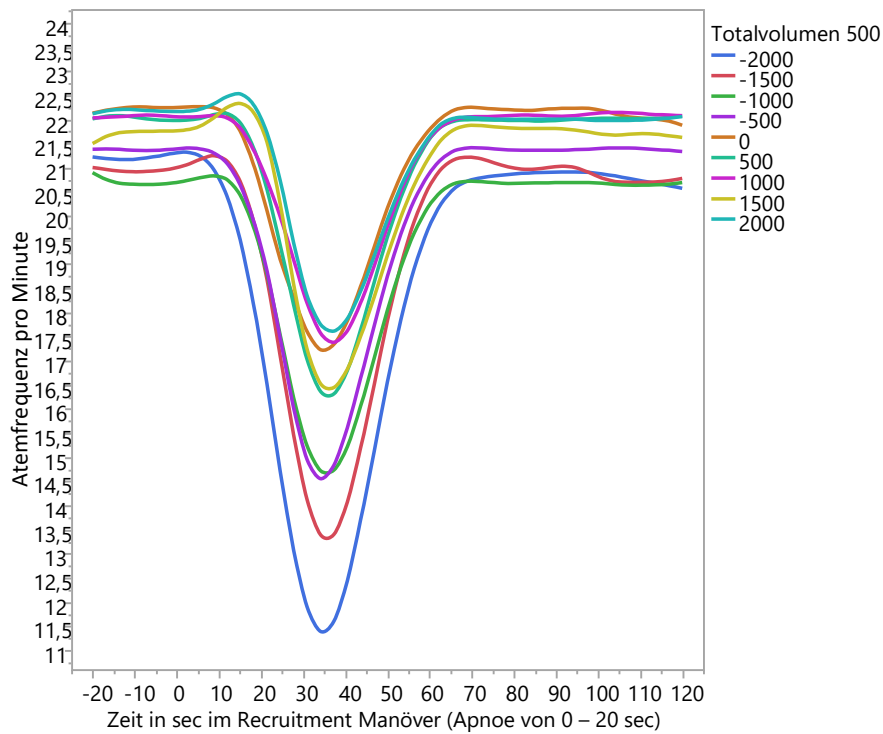


Abbildung 64 AF pro Minute in Abhängigkeit vom aktuellen Volumenzustand in ml. Die x-Achse zeigt das Zeitintervall in sec, in der das RM von 0-20 sec stattfand

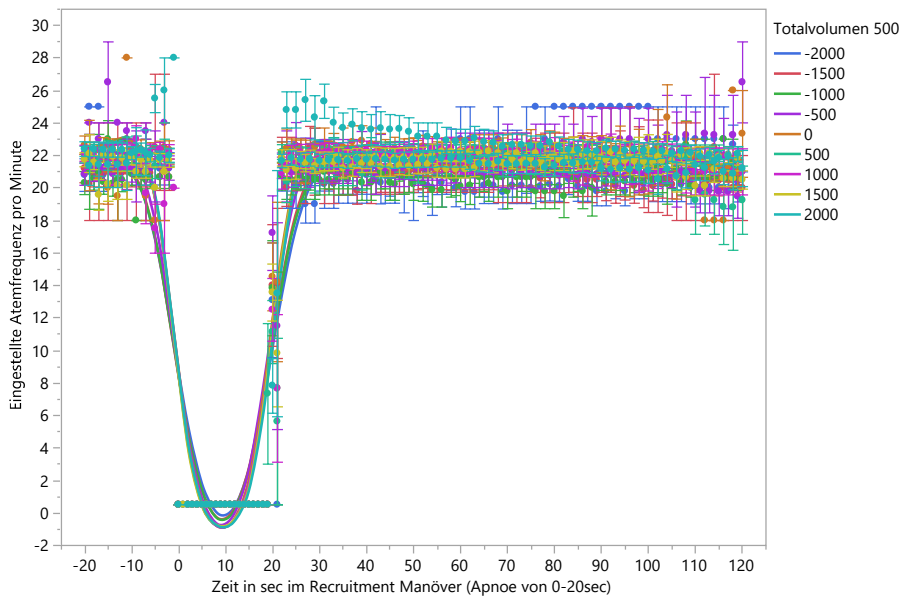


Abbildung 65 AF pro Minute aus den Evita Settings (=Einstellungen), mit sichtbarer AF=0 im Bereich von 0 bis 20 sec RM Zeitraum, Darstellung mit Mittelwerten und Standardfehlern

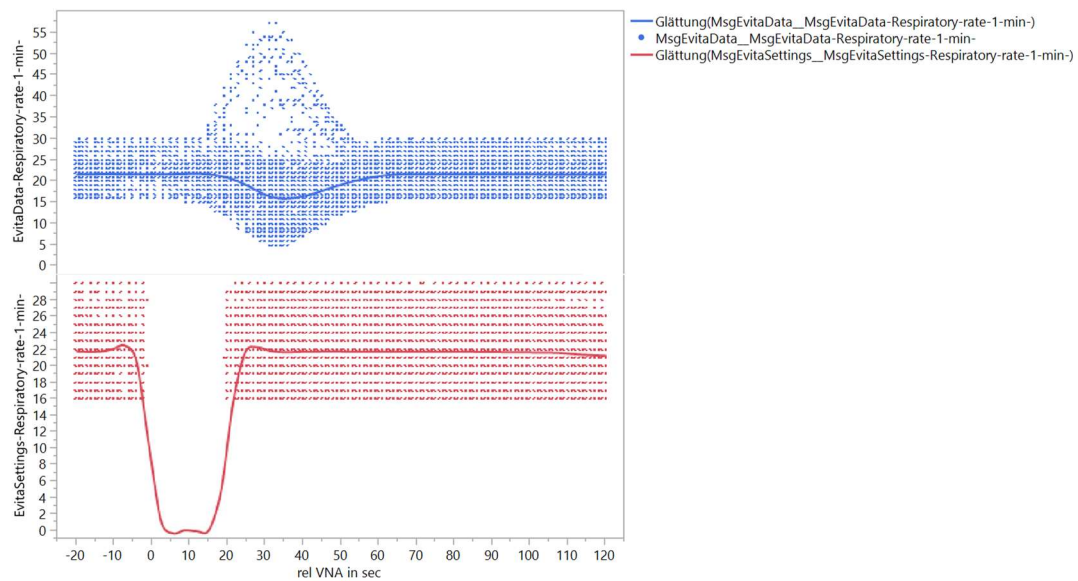


Abbildung 66 gemessene AF pro Minute oben und eingestellte AF pro Minute zum Zeitpunkt des RMs (RM 0 - 20 sec) unten, Einzelwerte und Glättung

3.11.3.4 Resistance

Die Resistance zeigte im Intervall des RM keine großen Schwankungen. Gegen Ende (d.h. nach 20 sec Apnoe) fielen die Werte leicht und stiegen dann kompensatorisch wieder an. Das Maximum der Resistance, im Beobachtungsintervall von insgesamt 2 Minuten, lag 30 sec nach Einsetzen des RM. Hierbei stiegen die Werte kurzfristig auf über 11 mbar x s/L an. Generell war die Spannbreite im RM-Intervall aber (mit Berücksichtigung der Ausreißer) mit minimal 9 und maximal 13 mbar x s/l sehr gering (Abbildung 67).

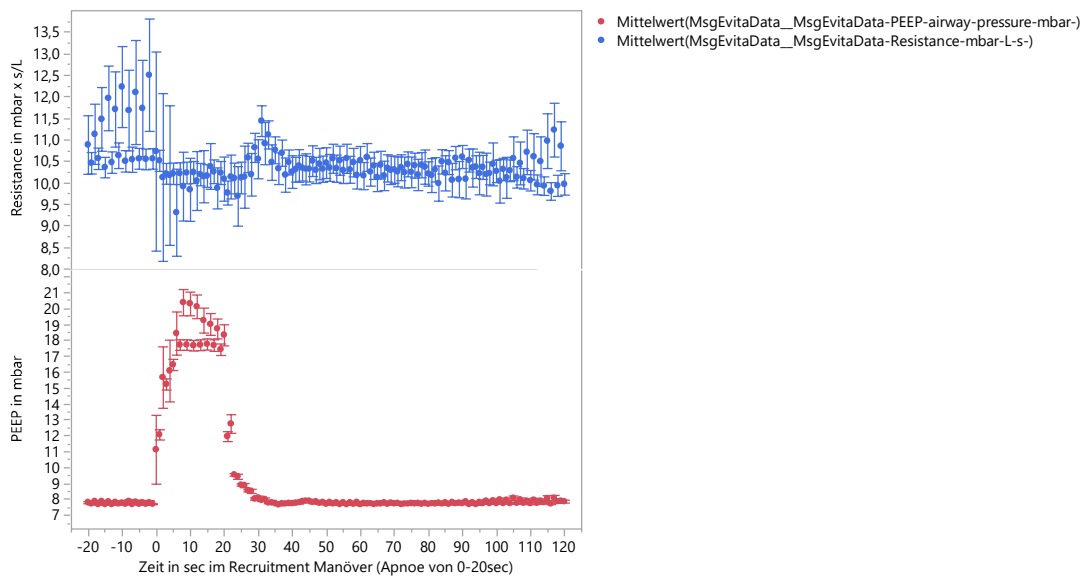


Abbildung 67 Resistance in mbar x s/l zum Zeitpunkt des RM mit Titration des PEEP (mbar), Graphik mit Mittelwerten und Standardfehlern

Allerdings ließ sich trotzdem eine gewisse Assoziation zum Volumenzustand darstellen. In Hypervolämie (bei Volumenstand +2000 ml) war die Resistance im RM am geringsten, währenddessen die zwei höchsten Kurven, Volumenzustände in Hypovolämie sind (bei -500 und -2000 ml). Dabei schwankten die Werte nicht besonders viel, sondern befanden sich alle zwischen 13.5 mbar x s/l und minimal 8,5 mbar x s /l. Die Resistance hatte eine zeitliche Latenz zum RM und zeigte ihre Schwankungen erst, nachdem die PEEP Werte nach 20 sec wieder ihr ursprüngliches Niveau eingenommen hatten. Am wenigsten beeinflusst vom RM, zeigte sich die Resistance in Normovolämie (Totalvolumen = 0) (Abbildung 68).

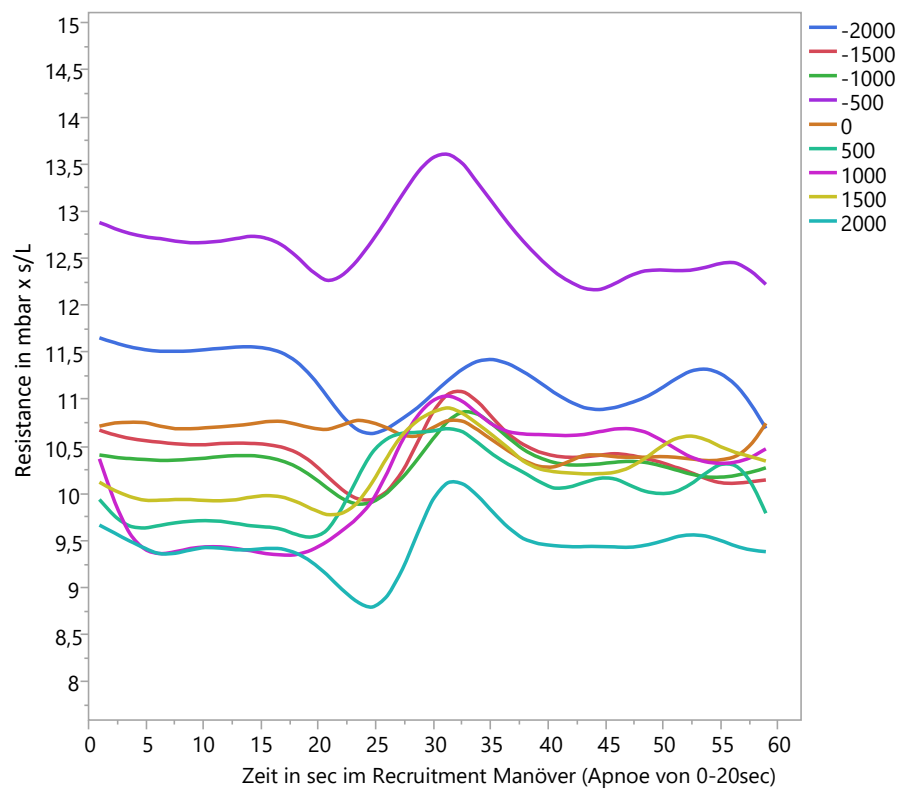


Abbildung 68 Resistance in mbar x s/l zum Zeitpunkt des RM in sec (0-20 sec wurde der PEEP hochgesetzt)

4 Diskussion

Gibt es einen Parameter, oder eine bestimmte Kombination an Parametern, die das Beatmungsgerät dem Anästhesisten anzeigt, aus denen eine Hyper- oder Hypovolämie detektiert werden kann? Wahrscheinlich ist für den alltäglichen klinischen Nutzen die Erfassung des Hypovolämiestatus von größerer Bedeutung, da er mit schwer messbarem, innerem Blutverlust zusammenhängen kann. Besonders intraoperativ oder beim beatmeten Patienten auf der Intensivstation, würde sich das chirurgische „Messen des Blutverlusts“ mittels Absaugbeuteln oder die Interpretation des Hb-Werts als Hypovolämie Detektor erübrigen. Ein solcher „Goal“-Parameter konnte in den Versuchsreihen mittels künstlich geschaffener Hypo- und Hypervolämie nicht ermittelt werden. Jedoch lassen sich einzelne Beatmungsparameter zueinander in Bezug setzen. Es lassen sich Rückschlüsse ziehen auf den Volumenstatus des Versuchstieres, und so auch auf den Menschen.

Die abgeatmete CO₂-Menge gibt Auskunft über die Stoffwechselsituation des Versuchstieres. Sie nahm in den oben gezeigten Versuchen deutlich ab, mit Zunahme des Volumens. Dies könnte ein Hinweis dafür sein, dass in Hypervolämie weniger Stoffwechselaktivität besteht als in Hypovolämie.

Einfluss auf die Produktion von CO₂ haben auch Opiode mit ihrer atemdepressiven Wirkung (im Versuch wurde Fentanyl benutzt) (Kretz, 2016). Fentanyl verursacht eine Hypoventilation, was mit einem verminderten Atemminutenvolumen einhergeht und konsekutiv auch mit einer Anreicherung von CO₂.

Auch Ketamin als Narkoseeinleitungsmittel ist bekannt dafür, den Sauerstoffverbrauch des Myokards zu erhöhen (Tabelle, Seite 73, (Kretz, 2016)). Ein Anstieg der abgeatmeten CO₂-Menge kann also die direkte Folge aus dem erhöhten Verbrauch von O₂ sein.

Auch das Atemminutenvolumen, welches vom Verlauf den graphischen Darstellungen der CO₂-Produktion und der Atemfrequenz ähnelt, kann die abgeatmete CO₂-Menge beeinflussen und zu Wechselwirkungen führen.

Insgesamt zeigt sich, eine stärkere Zunahme der abgeatmeten CO₂-Menge bei Hypo- als bei Hypervolämie. Dies lässt jedoch nicht die Aussage zu, dass der Anstieg der abgeatmeten CO₂-Menge alleiniges Merkmal für die Hypovolämie ist. In den ersten 12 Stunden spielen Effekte, wie die Verteilung des hinzugefügten Volumens ins Interstitium (Nishimura et al., 2016) oder die Mobilisierung von Volumen aus dem Interstitium in Hypovolämie, noch keine große Rolle, sodass dieses später beobachtete Phänomen ausgeschlossen werden kann.

VNA 003 und 004 zeigten über den Verlauf von 96 Stunden hinweg ein schnell steigendes Natrium (d.h. größer als 155mmol/l). Dies hatte zur Folge, dass diese Versuchstiere nicht mehr vollends „geleert“ werden konnten. Durch den hohen osmotischen Druck intravasal, wurde interstitielles Volumen mobilisiert und nach intravasal geschiftet. Dies gilt es, in den obigen Ergebnissen zu berücksichtigen (vergleiche Tabelle 4).

Bei starker Vordehnung oder auch einem Kollaps der Lunge, nimmt die Compliance ab (Pintado et al., 2017). Da der größte Abfall der Compliance in Phasen der Hypovolämie beobachtet wurde, könnte dies eine Annäherung an einen sogenannten Kollaps der Lunge sein. Die Lunge wird in Hypovolämie immer trockener und verliert ihre elastischen Eigenschaften. Die einzelnen Zellen trocknen aus und verlieren ihre intrazelluläre Homöostase. Rückstellkräfte überwiegen die Elastizität, die mit der Verformbarkeit der Zellen einhergeht. Die gesunkene Compliance kann als Indikator der Hypovolämie interpretiert werden.

Auch in die andere Richtung, also in Hypervolämie, nimmt die Compliance einen signifikant steigenden Verlauf ein. Eine Hyperhydratation durch zu hohe Flüssigkeitszufuhr oder eine verminderte renale Ausscheidung kann zur Hypoproteinämie führen (Silva et al., 2010). Durch den dadurch verminderten onkotischen Druck in den Kapillaren wird die Bildung eines Lungenödems begünstigt (Guntupalli, 1984).

Als Folge auf das sich bildende Lungenödem, steigt die individuelle Compliance. Die Beziehung zwischen Compliance und Volumensteigerung ist nahezu linear (Abbildung 32).

Pathologische Prozesse, die die Compliance der Lunge vermindern, sollte man im Vorhinein ausschließen. Diese wären z.B. eine Pneumonie, ein Lungenödem, das ARDS, eine Aspiration, ein Pneumo- oder Hämatothorax, ein Pleuraerguss oder ein Zwerchfellhochstand (Guntupalli, 1984). Eine Lungenfibrose oder ein Lungenfibrose-ähnlicher-Zustand, ausgelöst durch den Volumenmangel des Versuchstieres, kann ursächlich für die geminderte Compliance sein. Die Lunge ist „ausgetrocknet“ und ihre elastischen Rückstellkräfte funktionieren nicht mehr, wie in Normovolämie.

Auch die Deaktivierung von Surfactant kann Ursache einer schnell einsetzenden Hypovolämie sein, durch Absinken der Compliance und der Entstehung von Lungenödem (Diaz et al., 2013). Andersherum kann der Abfall der Compliance bei Hypovolämie, wie sie bei den durchgeführten Experimenten vorgefallen ist, auch eine mangelnde Surfactant-Wirkung nach sich ziehen.

Laut Bredenberg et al. gibt es zusätzlich die high-surface-tension Form des Lungenödems, was unabhängig vom onkotischen Druck durch den negativen hydrostatischen Druck im Innern der Alveole bei hohem Oberflächendruck auf der Alveole hervorgerufen wird (Bredenberg et al., 1983). Dies kann zum Beispiel bei der Deaktivierung des Surfactants vorkommen (Diaz et al., 2013). Stellt man sich die Lunge als trockenen, zusammengefallenen Blasebalg vor, so denkt man nicht an ein Lungenödem. Jedoch zeigen Diaz et al., dass es auch in Hypovolämie zu einem high-surface-tension Ödem kommen kann.

Da die Compliance in den ersten 12 Stunden des Versuchs anstieg (Abbildung 29), und das bei allen Versuchstieren einherging, mit der Zugabe von Volumen, lässt sich eine Korrelation erahnen. In den ersten 12 Stunden lässt sich davon ausgehen, dass weder Hypo- noch Hyperproteinämie entstanden sind und noch kein extravasales Lungenödem aufgrund eines schwankenden onkotischen Druckes entstanden ist. Die Compliance stieg also mit Flüssigkeitszufuhr.

Umso feuchter die Lunge, desto höher ihre Compliance, desto geringer also auch die Resistance. Denn mit steigender Flexibilität, sinkt der Atemwegswiderstand. Das bestätigte sich sowohl in den volumenabhängigen Versuchen außerhalb eines Messzyklus als auch im RM (Kapitel 3.11.2.1).

Der PEEP kann als prädiktiver Parameter zur Abschätzung der hämodynamischen (In-) Stabilität, nicht verwendet werden. Er richtet sich nach dem etCO₂ und hat somit keinen prognostischen Wert selbst.

Das Recruitment Manöver wird nicht nur, wie im durchgeführten Versuch, diagnostisch verwendet, sondern bereits auch therapeutisch. Es rekrutiert, daher der Name, noch nicht ventilierter Alveolen und führt dazu, dass diese nach Abschluss des RMs am Gasaustausch teilnehmen (Hodgson et al., 2011, Fengmei et al., 2012).

Es sind keine negativen Effekte auf das kardiovaskuläre System oder die respiratorische Funktion zu beobachten (Soares et al., 2017). Der MAP und auch der Herzindex, der aus Herzminutenvolumen (Schlagvolumen x Herzfrequenz) geteilt durch die Körperoberfläche (m²) berechnet wird (Leuwer, 2004), sind unter RM geringer (Soares et al., 2017). Die Compliance ist im Versuch von Soares et al. am höchsten bei 5 mm H₂O PEEP, was ca. 4,9 mbar entspricht und so zu den oben gezeigten Ergebnissen passt (Kapitel 3.11.2.1). Die Compliance verbessert sich nach dem RM, sodass sie dauerhaft auf einem erhöhten Niveau bleibt (Henzler et al., 2005) bzw. nach Laparoskopischem Eingriff mit sinkender Compliance durch das RM wieder ihr Ausgangslevel erreicht (Cakmakkaya et al., 2009). Das RM hat also keine negativen Auswirkungen auf das respiratorische System, sondern eher positive.

Weitere positive Effekte des RMs sind bei Patienten mit akuter Lungenschädigung (ALI) beschrieben. Hier vermindert die Durchführung eines 20-sekündigen RMs das Maß der Lungenverletzung, schützt die Alveolarepithelzellen und die Membran, sorgt für eine erhöhte Surfactantbildung und mindert die alveoläre Inflammation (Li et al., 2007).

Das RM zeigte sich als gutes Mittel, um Parameter, die sich vorher, als noch nicht volumenabhängig zeigten, als solche zu detektieren. Ein Beispiel dafür ist das Totraumvolumen, was in reiner Abhängigkeit vom Volumen noch keine Signifikanz zeigte (Abbildung 36), im RM aber schon (Abbildung 58). Hierbei gilt zu beachten, dass der Knick in V_D dadurch zustande kam, dass das V_D vermehrt mit 0 ml gemessen wurde. Schließt man die Nullmessungen aus, so veränderte sich die Messung des V_D , die Assoziation mit dem Volumenzustand bestand jedoch weiterhin (Abbildung 60).

Die Kurven, die ein Minimum kurz nach dem RM zeigen, sind diejenigen mit positiven Volumenfüllungsständen und die Kurven, die ein Maximum nach dem RM zeigen, sind diejenigen mit Volumenverlust. Einzig der Volumenstatus +1000 ml zeigt sich als Ausnahme, sodass kurz nach dem durchgeführten RM das V_D eher steigt, als dass es, wie bei den anderen Volumina in Hypervolämie, sinkt. Das Verhältnis von Totraumvolumen zu Tidalvolumen (V_D/V_T) wurde im RM bei unabhängiger Lungenflügel Ventilation und RM Durchführung bei einseitigem ARDS untersucht (Yang et al., 2014). V_D/V_T nehme nach dem RM bei einseitiger Lungenschädigung weniger zu, was sich positiv auf das OS auswirke (Yang et al., 2014). Normal nimmt beim ARDS das V_D/V_T zu, was einerseits an einer Zunahme des V_D , oder an einer Abnahme des Tidalvolumens liegen kann. Die Durchführung des RM senkt das V_D/V_T , sodass die maximale Anzahl an effektiv am Gasaustausch teilnehmenden Alveolen belüftet wird (Fengmei et al., 2012). Eine Volumenassoziation ist bislang noch nicht bekannt, jedoch aus den oben gezeigten Experimenten (insbesondere Abbildung 60) ersichtlich. Lässt man alle 6 Versuchstiere auf dem gleichen Level ins RM einlaufen, und schaut sich dann die individuelle Entwicklung des V_D an, dann wird die Volumenassoziation deutlicher sichtbar (Abbildung 61).

Da der Totraum aus dem in der Expirationsluft enthaltenen CO_2 berechnet wurde, bedeutet eine Abnahme in Hypervolämie, dass mehr CO_2 am Beatmungsgerät endexpiratorisch ankam. Die Hypervolämie sorgte für eine überdurchschnittlich hohe alveoläre Perfusion, die bei normaler Ventilation nicht berücksichtigt werden konnte. Es entstand ein physiologischer Totraum durch den Ventilations-Perfusions-Mismatch. Nachdem das Versuchstier für 20 sec

keinen Atemzug getätigt hatte, stieg die Atemfrequenz kompensatorisch nach Abschluss des RM an (Abbildung 64). Das führte zur Ventilation von vorher nicht belüfteten Arealen, in denen nun auch vermehrt Gasaustausch stattfand und CO₂ abgeatmet wurde (Abbildung 63 Endtidales CO₂ in mmHg zum Zeitpunkt des RMs in sec, unter Ausschluss der Nullmessungen, Graphik mit Mittelwerten und Standardfehlern). Das physiologische Totraumvolumen in diesem Fall sank (wie in Abbildung 60 Totraumvolumen VD in ml zum Zeitpunkt des RM (0-20 sec) unter Ausschluss der Nullmessungen (VD = 0) zu sehen). Sollte es in Hypervolämie zu einem Lungenödem gekommen sein, so würde das RM neben seinem diagnostischen einen zusätzlichen therapeutischen Zweck erlangen. Die Durchführung des RMs vermindere den extravaskulären Lungenwasserindex (EVLWI) (Zhang et al., 2011).

Andersherum scheint es in Hypovolämie so zu sein, dass das Totraumvolumen nach dem RM steigt (Abbildung 60). Trivialerweise ist die rein physiologische Erklärung dafür äquivalent zu der in Hypervolämie. Die Lunge hatte aufgrund des Volumenmangels eine eher niedrige alveoläre Perfusion. Da die Atemfrequenz nach der Apnoe wieder stieg, wurde nach dem RM die Ventilation der Lunge verbessert und vermehrt Alveolen rekrutiert (Hodgson et al., 2011). Da diese aber minderperfundierte waren, entstand ein Ventilations-Perfusions-Mismatch und der physiologische Totraum vergrößerte sich.

Im RM zeigte die Resistance eine geringe Signifikanz, was die Volumenassoziation anbelangte. Auffällig war aber, dass in Normovolämie (Totalvolumen =0) die Resistance am wenigsten Veränderung nach Apnoe zeigte (Abbildung 68). Je mehr also die Resistance im RM von der Baseline vor Manöverstart abwich, desto eher konnte man annehmen, dass keine Normovolämie vorlag. Die Resistance könnte also als Hinweis dazu dienen, eine hämodynamische Instabilität, ganz gleich in welche Richtung, im RM zu detektieren.

Trotz eingestelltem hohem PEEP, der im RM von 0 bis 20 sec keinen Atemzug zulassen sollte, hat das Beatmungsgerät eine AF gemessen (Abbildung 64). In den Evita Settings, also Beatmungsgeräteinstellungen, findet man die AF bei 0

Zügen pro Minute im Intervall von 0 bis 20 sec zeitgleich zum Ablaufen des RMs (Abbildung 65). Es stellt sich also die Frage, wie generiert das Beatmungsgerät die „gemessene“ AF, die einen Zusammenhang mit dem Volumenzustand zeigt?

Das Beatmungsgerät hat einen sogenannten Apnoe Ventilations Modus eingespeichert, der aktiviert wird sobald eine Apnoe erkannt wird und die ausreichende Versorgung des Organismus mit O₂ gefährdet ist (Schütze). Das Evita XL Gerät detektiert über die Messung des expiratorischen Flows das gleichzeitige Erlöschen von Gasfluss und Thoraxbewegungen (zentrale Apnoe) oder nur keinen Gasfluss mehr, bei bestehenden Thoraxbewegungen (obstruktive Apnoe) (Schütze). Es erfolgt dann umgehend nach dem Apnoealarm eine volumenkontrollierte Beatmung (VCV), die durch AF und AMV in Apnoe gewährleistet wird (Schütze). Dies kann eine Erklärung für die gemessene AF während des RMs sein (Abbildung 66).

Interessant bleibt die Tatsache, dass die AF im Apnoe Ventilationsmodus abhängig vom aktuellen Volumenzustand zu sein scheint. Dies ist ein Ansatzpunkt für weitere Forschung und wirft neue Fragestellungen auf. Gibt es eine rein physikalische Erklärung oder hängt die AF im RM tatsächlich stark vom Volumenzustand ab?

Wenn sich das bestätigen ließe, durch z.B. Folgeversuche an einer künstlichen Lunge, dann würde das bedeuten, dass man ein sehr einfaches Tool gefunden hat, um beim intubierten, beatmeten Patienten den Volumenzustand mittels AF und RM abzuschätzen und anzugeben. Die Durchführung des RMs ist sehr einfach für den Anästhesisten, weder kosten- noch zeitintensiv und sorgt als Nebeneffekt beim Patienten für eine Verbesserung der alveolären Ventilation.

In der Anwendbarkeit im perioperativen Setting ist sie den Tracer Methoden wie Natrium-Flourescein oder Indocyaningrün in Effektivität und Effizienz überlegen. Fraglich bleibt, inwieweit diese Methode der Volumenbestimmung präziser ist als z.B. das Messen des Blutverlustes mittels chirurgischem Absaugbehälter oder Interpretation des Hb-Wertes.

5 Zusammenfassung

Es gibt zum derzeitigen Stand der Forschung noch keine Methode, um das Blutvolumen präzise, schnell, wenig invasiv und aufwendig zu bestimmen. Das Beatmungsgerät, welches im perioperativen Setting fester Bestandteil ist, wurde bis jetzt noch nicht zur Analyse des Volumenzustands in Betracht gezogen. Die vorliegende Studie hatte zum Ziel, die vom Beatmungsgerät generierten Parameter auf signifikante Zusammenhänge mit schwankendem Blutvolumen zu prüfen.

Sechs Schweine wurden für 96 Stunden in Narkose versetzt, intubiert, mittels PCV maschinell beatmet sowie mit arteriellen, venösen und Blasenkathetern versorgt, zur Messung von Volumenverlust, -füllung und weiteren hämodynamischen Parametern. Die Schweine befanden sich in einem der Intensivstation ähnlichen Setting auf einem Tisch, der das Gewicht wog und eichte. Anfangs wurden die Schweine mit Ionosteril gefüllt. Alle 200 ml erfolgte ein Messzyklus, der auch das Recruitment Manöver beinhaltete. Nach 2000 ml Füllung erfolgte dann die Leerung mittels Furosemid und selbigem Vorgehen wie bei Füllung.

Als auffälligste Parameter zeigten sich die abgeatmete CO₂-Menge, die Compliance und die Resistance (Kapitel 3.6 und 3.7).

Im 20 Sekunden lang durchgeführten RM, wo der PEEP dem PIP angeglichen wurde, um eine Apnoe zu erzielen, zeigten sich zusätzlich das Totraumvolumen und paradoxerweise auch die Atemfrequenz als stark volumenabhängig. Das V_D nahm kurz nach dem RM umso stärker ab, je mehr Volumen aufgefüllt wurde bzw. das V_D nahm umso stärker zu, desto weniger Blutvolumen sich im Kardio-vaskulären System des Versuchsschweins befand. Die AF, die in Apnoe trivialerweise, 0 betragen sollte, tat dies nicht, sondern zeigte einen Einbruch in der anhaltenden Baseline. Dieser fand umso früher statt und sank umso tiefer, je weniger Volumen das Versuchstier besaß.

Auch die Resistance ist geeignet, um eine Abweichung vom Ausgangsblutvolumen, z.B. vor Operationsstart bzw. in Normovolämie, zu

detektieren. Sobald sie schwankt, ist von einer hämodynamischen Veränderung bzw. Instabilität auszugehen.

Ein einziger Parameter, der für eine Goal Directed Therapy geeignet sein könnte, konnte nicht ermittelt werden. Es sollte eine Mitbewertung mehrerer Parameter wie abgeatmete CO₂-Menge, Compliance und Resistance stattfinden, um eine präzise Aussage über das aktuelle Blutvolumen zu treffen. Das RM stellt sich als einfaches Mittel beim intubierten Patienten zur Differenzierung von Hypo- und Hypervolämie dar. Hier gilt es vor allem auf das Totraumvolumen in und nach Apnoe zu achten. Im peri-, als auch intraoperativen Setting hat man so eine Messmethode mehr, um sich einen Eindruck von der Gesamthämodynamik des Patienten zu verschaffen.

Die AF zeigt im RM eine hohe Assoziation zum Volumen, durch eine genaue Abstufung zwischen Volumenzustand und Absinken der Atemzüge pro Minute. Eine Bestätigung der Ergebnisse durch Versuche an einer künstlichen Lunge, eine Erhöhung der Probandenzahl oder eine Anwendung im klinischen Alltag bleibt es abzuwarten.

I. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 CO ₂ -Austausch im peripheren Gewebe ((Behrends, 2017)).....	7
Abbildung 2 Schema zur Anpassung der Heparindosis ((Hirsh et al., 2008))... ..	19
Abbildung 3 Atemfrequenz pro Minute aller Versuchstiere.....	25
Abbildung 4 links VNA 007 und rechts VNA 004 mit unterschiedlichen Wertevertellungen der Atemfrequenz.....	25
Abbildung 5 Atemfrequenz pro Minute der einzelnen Versuchstiere bei unterschiedlichen Volumina in ml	26
Abbildung 6 Atemfrequenz pro Minute in den ersten 24 Versuchsstunden	27
Abbildung 7: Mittelwerte der Respirationsrate pro Minute in Abhängigkeit vom Volumenstatus in ml unter Ausschluss von VNA 007, Mittelwerte und Standardfehler berücksichtigt.....	28
Abbildung 8 Verlauf des Atemminutenvolumens in l/min über die ersten 12 Versuchsstunden.....	29
Abbildung 9 Verlauf des Atemminutenvolumens in l/min über die ersten 24 Versuchsstunden.....	30
Abbildung 10 Atemminutenvolumen in l/min aller Versuchstiere bei verschiedenen Volumina	31
Abbildung 11 Atemminutenvolumen in l pro Minute in Abhängigkeit zum Volumenstatus in ml unter Ausschluss von VNA 007. Darstellung der Mittelwerte mit Standardfehler.....	32
Abbildung 12 Peak Airway Pressure aller Versuchstiere in mbar.....	33
Abbildung 13 Peak Airway Pressure in mbar des Versuchstiers VNA 007.....	33
Abbildung 14 Peak Airway Pressure in mbar über die Volumenveränderung in ml	34
Abbildung 15 Peak Airway Pressure in mbar in den ersten 24 Versuchsstunden	35
Abbildung 16 Peak Airway Pressure in mbar gemessen in den ersten 48 Stunden.....	36
Abbildung 17 Peak-Airway-Pressure (mbar) in Abhängigkeit von der Volumenveränderung in ml. Darstellung der Mittelwerte mit Standardfehler	37
Abbildung 18 PEEP in mbar aller Versuchstiere in Abhängigkeit vom Volumenstatus.....	38
Abbildung 19 PEEP in mbar. Blau der eingestellte PEEP, der sich nur nach dem etCO ₂ richtete. Rot der am Beatmungsgerät gemessene effektive PEEP	39
Abbildung 20 Resistance in mbar x s/l aller Versuchstiere gemessen außerhalb der Messzyklen	40
Abbildung 21 Resistance in mbar x s/l bei VNA 003, VNA 004 und VNA 007 ..	40
Abbildung 22 Resistance in mbar x s/l bei allen Versuchstieren in Abhängigkeit vom hinzugefügten Volumen (VNA001 und 002 haben keine Werte)	41
Abbildung 23 Resistance in mbar x s/l in den ersten 12 (oben) und 24 (unten) Versuchsstunden, unten mit Standardfehler	43
Abbildung 24 Resistance in mbar x s/l in Abhängigkeit vom Volumenzustand. Darstellung der Mittelwerte mit Standardfehler.....	44

Abbildung 25 Resistance in mbar x s/l zum Volumen unter Ausschluss von VNA 007, Mittelwerte mit Standardfehler.....	45
Abbildung 26 Verteilung der Compliance in l/bar aller Versuchstiere über den gesamten Zeitraum außerhalb der Messzyklen.....	46
Abbildung 27 Compliance in l/bar von VNA 003 und VNA 007.....	47
Abbildung 28 Compliance in l/bar aller Versuchstiere in Abhängigkeit von der Volumenverschiebung in ml	48
Abbildung 29 Compliance in l/bar der Versuchstiere VNA 003-008 in den ersten 24 Versuchsstunden.....	49
Abbildung 30 Compliance in l/bar in den ersten 48 Versuchsstunden. Hervorgehoben sind die Verläufe von VNA 004 und 006.	50
Abbildung 31 Compliance in l/bar in Abhängigkeit vom Volumenstatus der Tiere VNA 003-008. Darstellung der Mittelwerte mit Standardfehler	51
Abbildung 32 Compliance in l/bar in Abhängigkeit vom Volumenstatus unter Ausschluss von VNA 005. Darstellung der Mittelwerte mit Standardfehler	51
Abbildung 33 Totraumvolumen in ml von allen Versuchstieren unter Ausschluss der Messzyklen	52
Abbildung 34 Totraumvolumen in ml in Abhängigkeit zu Volumenverschiebungen in ml bei allen Versuchstieren. VNA 001 und 002 zeigen keine Werte.....	53
Abbildung 35 Totraumvolumenveränderungen in den ersten 48h nach Versuchsstart	54
Abbildung 36 Totraumvolumen in ml in Abhängigkeit zu Volumenveränderungen in 500ml Schritten in VNA 003-008. Darstellung der Mittelwerte mit Standardfehler.....	55
Abbildung 37 Totraumvolumen in ml in Abhängigkeit vom Volumen unter Ausschluss der Tiere VNA 006 und 007. Darstellung der Mittelwerte mit Standardfehler.....	55
Abbildung 38 Endtidales pCO ₂ über den gesamten Versuchsablauf in mmHg	56
Abbildung 39 Endtidales pCO ₂ in mmHg aller Versuchstiere in Volumenabhängigkeit.....	57
Abbildung 40 Endtidales CO ₂ in mmHg in den ersten 24 Versuchsstunden.....	58
Abbildung 41 Mittelwerte mit Standardfehler des Endtidalen CO ₂ in mmHg aufgetragen gegen die Volumenveränderung in ml. Darstellung der Mittelwerte mit Standardfehler	59
Abbildung 42 Endtidales CO ₂ in mmHg in Abhängigkeit vom Volumen in ml unter Ausschluss von VNA 003, Darstellung von Mittelwerten und Standardfehlern.....	59
Abbildung 43 Abgeatmete CO ₂ -Menge in ml/min aller Versuchstiere über den gesamten Zeitraum mit Ausnahme von Messzyklen	60
Abbildung 44 Abgeatmete CO ₂ -Menge in ml/min von VNA 003, VNA 005 und VNA 007	61
Abbildung 45 Abgeatmete CO ₂ -Menge in ml/min aller Versuchstiere in Abhängigkeit vom zu- oder abgeführten Volumen. VNA 001 und 002 besitzen keine Werte	62

Abbildung 46 Abgeatmete CO ₂ -Menge aller Versuchstiere in den ersten 12 Stunden nach Versuchsstart	63
Abbildung 47 Abgeatmete CO ₂ -Menge aller Versuchstiere in den ersten 48 Stunden nach Versuchsstart	64
Abbildung 48 Abgeatmete CO ₂ -Menge in ml/min in Abhängigkeit vom Volumenzustand der Versuchstiere VNA 003-008. Darstellung der Mittelwerte mit Standardfehler	65
Abbildung 49 Abgeatmete CO ₂ -Menge in ml/min in Abhängigkeit vom Volumenzustand unter Ausschluss von VNA 006. Darstellung der Mittelwerte mit Standardfehler	66
Abbildung 50 PEEP in mbar über die Dauer des Recruitment Manövers (Zeit in Sekunden ab Einsetzen der Apnoe), Darstellung der Mittelwerte und Standardfehler.....	67
Abbildung 51 Der Mittlere Atemwegsdruck in mbar aufgezeichnet gegen die PEEP Titration in mbar im Rahmen des RM, angegeben sind Mittelwert und Standardfehler.....	68
Abbildung 52 Minimal Airway Pressure in mbar zeitgleich zum Heraufsetzen des PEEP im RM, Graphik erstellt mit Mittelwert und Standardfehler	69
Abbildung 53 Peak Airway Pressure in mbar zum Zeitpunkt des RM mit Angabe der PEEP Titration in mbar, grafisch dargestellt sind Mittelwerte und Standardfehler.....	70
Abbildung 54 AMV (links) in Litern pro Minute und AF (rechts) pro Minute zeitgleich zur Titration des PEEP im Rahmen des RM, Darstellung der Mittelwerte und Standardfehler.....	71
Abbildung 55 Abgeatmete CO ₂ -Menge in ml pro Minute zur PEEP Titration als RM (PEEP in mbar), Mittelwert und Standardfehler berücksichtigt	72
Abbildung 56 etCO ₂ in mmHg, dargestellt in Abhängigkeit vom RM (PEEP in mbar), Analyse von Mittelwert und Standardfehler.....	73
Abbildung 57 Compliance in l/bar aufgezeichnet im RM mit Anheben des PEEPs (mbar), Mittelwert und Standardfehler berücksichtigt.....	74
Abbildung 58 Totraumvolumenveränderungen zum Zeitpunkt des Apnoemanövers bei unterschiedlichen Volumenfüllungsständen der Versuchstiere VNA 003-008	75
Abbildung 59 Totraumvolumen in ml zum Zeitpunkt des RMs in sec, Darstellung der Mittelwerte mit Standardfehler bei gleichzeitiger PEEP Erhöhung von 0 bis 20 s	76
Abbildung 60 Totraumvolumen V _D in ml zum Zeitpunkt des RM (0-20 sec) unter Ausschluss der Nullmessungen (V _D = 0).....	77
Abbildung 61 Abweichung des Totraumvolumens (in ml) von der Baseline des V _D zum Zeitpunkt des RMs (Apnoe von 0-20 sec)	78
Abbildung 62 Endtidales CO ₂ in mmHg, gemessen zum Zeitpunkt des RMs in sec.....	79
Abbildung 63 Endtidales CO ₂ in mmHg zum Zeitpunkt des RMs in sec, unter Ausschluss der Nullmessungen, Graphik mit Mittelwerten und Standardfehlern	80

Abbildung 64 AF pro Minute in Abhängigkeit vom aktuellen Volumenzustand in ml. Die x-Achse zeigt das Zeitintervall in sec, in der das RM von 0-20 sec stattfand	81
Abbildung 65 AF pro Minute aus den Evita Settings (=Einstellungen), mit sichtbarer AF=0 im Bereich von 0 bis 20 sec RM Zeitraum, Darstellung mit Mittelwerten und Standardfehlern.....	81
Abbildung 66 gemessene AF pro Minute oben und eingestellte AF pro Minute zum Zeitpunkt des RMs (RM 0 - 20 sec) unten, Einzelwerte und Glättung	82
Abbildung 67 Resistance in mbar x s/l zum Zeitpunkt des RM mit Titration des PEEP (mbar), Graphik mit Mittelwerten und Standardfehlern	83
Abbildung 68 Resistance in mbar x s/l zum Zeitpunkt des RM in sec (0-20 sec wurde der PEEP hochgesetzt)	84

II. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Gewicht der Versuchstiere VNA 003 bis 008 zu Versuchsstart in kg	15
Tabelle 2 Die angestrebten BGA Werte	19
Tabelle 3 Ablauf der Messzyklen in Abhängigkeit von der Volumen Zu- oder Abnahme am Beispiel von Versuchstier VNA 004.....	21
Tabelle 4 Natrium-Konzentration gemessen im Lithium-Heparin-Plasma zum Zeitpunkt des Wechsels zwischen Auffüllen und Leeren der Schweine VNA 003 und 004. Mit (+) markiert sind Natriumwerte, die aus dem Referenzbereich des Zentrallabors (136-148mmol/l) fallen.....	24

III. Literaturverzeichnis

- BEHRENDTS, J. C. B., JOSEF; DEUTZMANN, RAINER; ET AL 2017.
Physiologie. *Duale Reihe*. 3. Auflage ed.: Thieme Verlagsgruppe,
Stuttgart, New York, New Delhi, Rio.
- BREDENBERG, C. E., PASKANIK, A. M. & NIEMAN, G. F. 1983. High surface
tension pulmonary edema. *J Surg Res*, 34, 515-23.
- CAKMAKKAYA, O. S., KAYA, G., ALTINTAS, F., HAYIRLIOGLU, M. & EKICI,
B. 2009. Restoration of pulmonary compliance after laparoscopic surgery
using a simple alveolar recruitment maneuver. *J Clin Anesth*, 21, 422-6.
- CEPKOVA, M., KAPUR, V., REN, X., QUINN, T., ZHUO, H., FOSTER, E., LIU,
K. D. & MATTHAY, M. A. 2007. Pulmonary dead space fraction and
pulmonary artery systolic pressure as early predictors of clinical outcome
in acute lung injury. *Chest*, 132, 836-42.
- CHATTERJEE, K. A. H.-W. B. C. B. R. B. T. T. 2013. Innere Medizin. *Duale
Reihe*. Stuttgart, New York, Delhi, Rio Georg Thieme Verlag KG,
Stuttgart.
- DEDEN, K. 2015. Beatmungsmodi in der Intensivmedizin
In: KGAA., D. A. C. (ed.) from page 46-48 ed. Lübeck, Deutschland.
- DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR KARDIOLOGIE, L. 2012. ESC/DGK
Pocket Leitlinien: Herzinsuffizienz. *Akute Herzinsuffizienz*. Achenbachstr.
43 · D-40237 Düsseldorf: German Cardiac Society.
- DIAZ, F., ERRANZ, B., DONOSO, A., CARVAJAL, C., SALOMON, T.,
TORRES, M. & CRUCES, P. 2013. Surfactant deactivation in a pediatric
model induces hypovolemia and fluid shift to the extravascular lung
compartment. *Paediatr Anaesth*, 23, 250-7.
- DUBOIS, A. B., FOWLER, R. C., SOFFER, A. & FENN, W. O. 1952. Alveolar
CO₂ measured by expiration into the rapid infrared gas analyzer. *J Appl
Physiol*, 4, 526-34.
- DUNHAM, C. M., CHIRICHELLA, T. J., GRUBER, B. S., FERRARI, J. P.,
MARTIN, J. A., LUCHS, B. A., HILEMAN, B. M. & MERRELL, R. 2013. In
emergently ventilated trauma patients, low end-tidal CO₂ and low cardiac
output are associated and correlate with hemodynamic instability,
hemorrhage, abnormal pupils, and death. *BMC Anesthesiol*, 13, 20.

- FENGMEI, G., JIN, C., SONGQIAO, L., CONGSHAN, Y. & YI, Y. 2012. Dead space fraction changes during PEEP titration following lung recruitment in patients with ARDS. *Respir Care*, 57, 1578-85.
- FONSECA, E. B., OTSUKI, D. A., FANTONI, D. T., BLIACHERIENE, F. & AULER, J. O. 2008. Comparative study of pressure- and volume-controlled ventilation on pulse pressure variation in a model of hypovolaemia in rabbits. *Eur J Anaesthesiol*, 25, 388-94.
- GUNTUPALLI, K. K. 1984. Acute pulmonary edema. *Cardiol Clin*, 2, 183-200.
- HABERTHUR, C., LICHTWARCK-ASCHOFF, M. & GUTTMANN, J. 2003. Continuous monitoring of tracheal pressure including spot-check of endotracheal tube resistance. *Technol Health Care*, 11, 413-24.
- HALLER, M., BRECHTELSBAUER, H., FINSTERER, U., FORST, H., BEIN, T., BRIEGEL, J. & PETER, K. 1992. [The determination of plasma volume using indocyanine green in man]. *Anaesthesist*, 41, 115-20.
- HASHEMI, S. J., HEIDARI, S. M., YARAGHI, A. & SEIRAFI, R. 2016. Acid-base and hemodynamic status of patients with intraoperative hemorrhage using two solution types: Crystalloid Ringer lactate and 1.3% sodium bicarbonate in half-normal saline solution. *Adv Biomed Res*, 5, 190.
- HATTON, K. W. 2012. Do hemodynamic measures accurately predict volume responsiveness when lung compliance is severely reduced by acute lung injury/acute respiratory distress syndrome? *Crit Care Med*, 40, 327-8.
- HENZLER, D., PELOSI, P., DEMBINSKI, R., ULLMANN, A., MAHNKEN, A. H., ROSSAINT, R. & KUHLLEN, R. 2005. Respiratory compliance but not gas exchange correlates with changes in lung aeration after a recruitment maneuver: an experimental study in pigs with saline lavage lung injury. *Crit Care*, 9, R471-82.
- HIRSH, J., BAUER, K. A., DONATI, M. B., GOULD, M., SAMAMA, M. M. & WEITZ, J. I. 2008. Parenteral anticoagulants: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*, 133, 141S-159S.
- HODGSON, C. L., TUXEN, D. V., BAILEY, M. J., HOLLAND, A. E., KEATING, J. L., PILCHER, D., THOMSON, K. R. & VARMA, D. 2011. A positive response to a recruitment maneuver with PEEP titration in patients with ARDS, regardless of transient oxygen desaturation during the maneuver. *J Intensive Care Med*, 26, 41-9.

- HORI, M. 2013. Tolvaptan for the treatment of hyponatremia and hypervolemia in patients with congestive heart failure. *Future Cardiol*, 9, 163-76.
- JOHNSON, D. W., MCMAHON, M., CAMPBELL, S., WILKINSON, J., KIME, N., SHANNON, G. & FLEMING, S. J. 1996. Non-invasive, optical measurement of absolute blood volume in hemodialysis patients. *Kidney Int*, 49, 255-60.
- KLAASSEN, S. H. C., LIU, L. C. Y., HUMMEL, Y. M., DAMMAN, K., VAN DER MEER, P., VOORS, A. A., HOENDERMIS, E. S. & VAN VELDHUISEN, D. J. 2017. Clinical and Hemodynamic Correlates and Prognostic Value of VE/VCO₂ Slope in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Pulmonary Hypertension. *J Card Fail*, 23, 777-782.
- KLINZING, S., LESSER, T., SCHUBERT, H., BARTEL, M. & KLEIN, U. 2000. Wet-to-dry ratio of lung tissue and surfactant outwash after one-lung flooding. *Res Exp Med (Berl)*, 200, 27-33.
- KRETZ, F. J., SCHÄFFER, J. TERBOVEN, T. 2016. Anästhesie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie. 6. Auflage ed.: Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
- KUBITZ, J. C., KEMMING, G. I., SCHULTHEISS, G., STARKE, J., PODTSCHASKE, A., GOETZ, A. E. & REUTER, D. A. 2006. The influence of PEEP and tidal volume on central blood volume. *Eur J Anaesthesiol*, 23, 954-61.
- LARßEN, R. Z., T. 1999. Beatmung, Grundlagen und Praxis.
. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg
- LEUWER, M. T., H.; SCHÜRMEYER, T.; ZUZAN, O. 2004. Checkliste Interdisziplinäre Intensivmedizin. Thieme Verlag
- LEVIN, M. A., MCCORMICK, P. J., LIN, H. M., HOSSEINIAN, L. & FISCHER, G. W. 2014. Low intraoperative tidal volume ventilation with minimal PEEP is associated with increased mortality. *Br J Anaesth*, 113, 97-108.
- LI, L., XIE, Y. & WEI, X. 2015. Noninvasive cardiac output monitor for goal-directed fluid therapy: is it really an alternative? *Anesth Analg*, 120, 257-8.
- LI, N., QIU, H. B., YANG, Y., GUO, F. M., CHEN, Y. M., LI, J. Q. & SHENG, J. F. 2007. [Effect of recruitment maneuver on alveolar epithelium barrier in

rat with acute lung injury]. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*, 19, 90-4.

MATTHAY, M. A. & CALFEE, C. S. 2008. Aerosolized beta-adrenergic agonist therapy reduces pulmonary edema following lung surgery. *Chest*, 133, 833-5.

MEDICAL, D. 2005. Gebrauchsanweisung Evita XL Intensivtherapie-Ventilator Software 6.1n. In: KG, D. M. A. C. (ed.). Lübeck.

MEZZANI, A., GIORDANO, A., MOUSSA, N. B., MICHELETTI, A., NEGURA, D., SARACINO, A., CANAL, E., GIANNUZZI, P., CHESSA, M. & CARMINATI, M. 2015. Hemodynamic, not ventilatory, inefficiency is associated with high VE/VCO₂ slope in repaired, noncyanotic congenital heart disease. *Int J Cardiol*, 191, 132-7.

NAHUM, A., BURKE, W. C., RAVENSCRAFT, S. A., MARCY, T. W., ADAMS, A. B., CROOKE, P. S. & MARINI, J. J. 1992. Lung mechanics and gas exchange during pressure-control ventilation in dogs. Augmentation of CO₂ elimination by an intratracheal catheter. *Am Rev Respir Dis*, 146, 965-73.

NIELSEN, J., NILSSON, M., FREDEN, F., HULTMAN, J., ALSTROM, U., KJAERGAARD, J., HEDENSTIERNA, G. & LARSSON, A. 2006. Central hemodynamics during lung recruitment maneuvers at hypovolemia, normovolemia and hypervolemia. A study by echocardiography and continuous pulmonary artery flow measurements in lung-injured pigs. *Intensive Care Med*, 32, 585-94.

NISHIMURA, A., TABUCHI, Y., KIKUCHI, M., MASUDA, R., GOTO, K. & IJIMA, T. 2016. The Amount of Fluid Given During Surgery That Leaks Into the Interstitium Correlates With Infused Fluid Volume and Varies Widely Between Patients. *Anesth Analg*, 123, 925-32.

NISTOR, M., BEHRINGER, W., SCHMIDT, M. & SCHIFFNER, R. 2017. A Systematic Review of Neuroprotective Strategies during Hypovolemia and Hemorrhagic Shock. *Int J Mol Sci*, 18.

O'NEAL J.B, S. A. B. 2015. Goal Directed Therapy: what we know and what we need to know. *Perioperative Medicine*, 4:1, 3.

ORTH, V. H., REHM, M., HALLER, M., THIEL, M. & FINSTERER, U. 2001. [The measurement of blood volume--state-of-the-art]. *Anaesthesist*, 50, 562-8.

- PABELICK, C. & PRAKASH, Y. S. 2013. If you say PEEP, I say how high? *Minerva Anesthesiol*, 79, 971-2.
- PARRILLA, F. J., MORAN, I., ROCHE-CAMPO, F. & MANCEBO, J. 2014. Ventilatory strategies in obstructive lung disease. *Semin Respir Crit Care Med*, 35, 431-40.
- PINTADO, M. C., DE PABLO, R., TRASCASA, M., MILICUA, J. M. & SANCHEZ-GARCIA, M. 2017. Compliance-guided versus FiO₂-driven positive-end expiratory pressure in patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome according to the Berlin definition. *Med Intensiva*, 41, 277-284.
- ROCCO, M., SPADETTA, G., MORELLI, A., DELL'UTRI, D., PORZI, P., CONTI, G. & PIETROPAOLI, P. 2004. A comparative evaluation of thermodilution and partial CO₂ rebreathing techniques for cardiac output assessment in critically ill patients during assisted ventilation. *Intensive Care Med*, 30, 82-7.
- ROISSANT, R. W., C.; ZWIßLER, B. 2008. Allgemeine und spezielle Anästhesiologie, Schmerztherapie und Intensivmedizin. *Die Anästhesiologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag.
- ROSSIER, P. H. B., A.; WIESINGER, K. 1958. Physiologie und Pathophysiologie der Atmung. 2. Auflage ed.: Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
- SCHÜTZE, B. Keine Panik - Beatmungstherapie mit der Evita IV. In: WWW.MEDIZIN-INFORMATIK.ORG (ed.) *The Hitchhikers Guide to Ventilation Support*. Düsseldorf.
- SHI, Z. D. & TARBELL, J. M. 2011. Fluid flow mechanotransduction in vascular smooth muscle cells and fibroblasts. *Ann Biomed Eng*, 39, 1608-19.
- SILVA, P. L., CRUZ, F. F., FUJISAKI, L. C., OLIVEIRA, G. P., SAMARY, C. S., ORNELLAS, D. S., MARON-GUTIERREZ, T., ROCHA, N. N., GOLDENBERG, R., GARCIA, C. S., MORALES, M. M., CAPELOZZI, V. L., GAMA DE ABREU, M., PELOSI, P. & ROCCO, P. R. 2010. Hypervolemia induces and potentiates lung damage after recruitment maneuver in a model of sepsis-induced acute lung injury. *Crit Care*, 14, R114.
- SKYTIOTI, M., SOVIK, S. & ELSTAD, M. 2016. Internal carotid artery blood flow in healthy awake subjects is reduced by simulated hypovolemia and noninvasive mechanical ventilation. *Physiol Rep*, 4.

- SOARES, J., PAVLISKO, N., HENAO-GUERRERO, N., WILLIAMSON, A., GIANNELLA-NETO, A. & CARVALHO, A. 2017. Cardiovascular and respiratory mechanics effects during an alveolar recruitment maneuver followed by a positive end-expiratory pressure (PEEP) titration in dogs anesthetized with isoflurane. *Vet Anaesth Analg*, 44, 1262 e16.
- SQUARA, P., DENJEAN, D., ESTAGNASIE, P., BRUSSET, A., DIB, J. C. & DUBOIS, C. 2007. Noninvasive cardiac output monitoring (NICOM): a clinical validation. *Intensive Care Med*, 33, 1191-1194.
- THIEL, K., KLINGERT, W., KLINGERT, K., MORGALLA, M. H., SCHUHMANN, M. U., LECKIE, P., SHARIFI, Y., DAVIES, N. A., JALAN, R., PETER, A., GRASSHOFF, C., KONIGSRAINER, A., SCHENK, M. & THIEL, C. 2017. Porcine model characterizing various parameters assessing the outcome after acetaminophen intoxication induced acute liver failure. *World J Gastroenterol*, 23, 1576-1585.
- THIJSSSEN, S., KAPPEL, F. & KOTANKO, P. 2013. Absolute blood volume in hemodialysis patients: why is it relevant, and how to measure it? *Blood Purif*, 35, 63-71.
- WISE, R. A. 1985. Effect of alterations of pleural pressure on cardiac output. *South Med J*, 78, 423-8.
- YANG, W., WEI, K., AN, Y., FENG, Q., ZHAO, X., LI, C., WANG, W. & TENG, H. 2014. [Effect of unilateral lung recruitment maneuver on hemodynamics and dead space ratio in pigs with unilateral acute respiratory distress syndrome]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*, 26, 554-7.
- ZHANG, J. G., CHEN, X. J., LIU, F., ZENG, Z. G. & QIAN, K. J. 2011. Lung recruitment maneuver effects on respiratory mechanics and extravascular lung water index in patients with acute respiratory distress syndrome. *World J Emerg Med*, 2, 201-5.

IV. Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde am Universitätsklinikum Tübingen, Klinik für Allgemeine, Viszeral- und Transplantationschirurgie, im Institut für Experimentelle Chirurgie, Paul-Ehrlich Straße 36, 72076 Tübingen unter der Aufsicht von PD Dr. rer. nat. Martin Schenk durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch PD Dr. Martin Schenk, Leiter des Projekts zusammen mit Dr. Karolin Thiel, Dr. Wilfried Klingert, medizinisch-klinische Studienkoordinatoren und Jörg Peter, Informatiker.

Sämtliche Versuche wurden nach Einarbeitung durch Labormitglied Maria Seitzer, Medizinisch-Technische-Assistentin, von mir in Zusammenarbeit mit Till Philipp Marquadt, Jakob Pincus, Anna Heusel, Jan Schlechtriemen, Vanessa Walter, Daniel Wolff, Wilfried Klingert, Kathrin Klingert, Maria Seitzer und Martin Schenk durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Anleitung durch PD Dr. Martin Schenk durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 05.03.2021

V. Danksagung

Zuerst bedanken, möchte ich mich bei PD Dr. Martin Schenk, der mir den Zugang zu der Arbeitsgruppe im Institut für Experimentelle Chirurgie ermöglicht hat. Ihm, als Leiter dieses Forschungsprojekts, danke ich für die Gestaltung einer sehr produktiven und angenehmen Arbeitsatmosphäre im Team, der Erklärung von Statistikprogrammen und sonstigen technischen Kniffen.

Besonders bedanke ich mich bei MTA Maria Seitzer, Informatiker Jörg Peter und Dr. Wilfried Klingert, die nur durch Ihre Arbeit die Durchführung dieses Projekts ermöglicht haben.

Vielen Dank auch an Dr. Karolin Thiel, die das Projekt zusammen mit PD Dr. Schenk ins Leben gerufen hat und chirurgische Unterstützung zu Versuchsstart bot.

Dank gilt auch meinen Kommilitonen Jan, Till, Jacob und insbesondere Anna für die bereichernde Zusammenarbeit. Nicht nur in Zeiten der Datenerhebungen, sondern auch beim Auswerten waren wir ein gut funktionierendes Team.

Bedanken möchte ich mich auch bei Daniel Wolff, Assistenzarzt aus der Chirurgie am Uniklinikum Tübingen, der zeitgleich die Daten seiner Doktorarbeit erhob. In langen Nachtschichten wurde jedes Problem gemeinsam gelöst.

Meiner Familie und meinen Freunden danke ich von ganzem Herzen für die Unterstützung in schwierigen Phasen, ihr Verständnis, Interesse an meiner Arbeit und ihre Begleitung in die Bibliothek.