

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR ANÄSTHESIOLOGIE
PROF. DR. MED. BERNHARD M. GRAF, MSC.
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**UNTERSCHIEDLICHE AUSWIRKUNGEN DES
INHALATIONSANÄSTHETIKUMS SEVOFLURAN IM
VERGLEICH ZUR INTRAVENÖSEN ANÄSTHESIE MIT
KETAMIN/MIDAZOLAM AUF DEN VERLAUF DES
SÄUREINDUZIERTEN LUNGENSCHADENS IM
TIERMODELL**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnmedizin

der Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Birgit Prescher
2011

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR ANÄSTHESIOLOGIE
PROF. DR. MED. BERNHARD M. GRAF, MSC.
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**UNTERSCHIEDLICHE AUSWIRKUNGEN DES
INHALATIONSANÄSTHETIKUMS SEVOFLURAN IM
VERGLEICH ZUR INTRAVENÖSEN ANÄSTHESIE MIT
KETAMIN/MIDAZOLAM AUF DEN VERLAUF DES
SÄUREINDUZIERTEN LUNGENSCHADENS IM
TIERMODELL**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnmedizin

der Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Birgit Prescher
2011

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. Bernhard Weber

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Michael Pawlik

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Thomas Kühnel

Tag der mündlichen Prüfung: 10.06.2011

Inhalt

1	Einleitende Gegenüberstellung von Inhalations- und Injektionsanästhetika	1
2	Das Mendelsonsyndrom - Säureaspirationssyndrom	3
2.1	Ätiologie, Inzidenz und Risiken der Aspiration	3
2.2	Aspirationspneumonitis	4
2.2.1	Klinik der Aspirationspneumonitis	5
2.2.2	Pathogenese der Aspirationspneumonitis.....	6
2.3	Therapiemaßnahmen bei Aspirationspneumonitis	9
3	Anästhetika.....	12
3.1	Inhalationsanästhetikum Sevofluran (Sevorane®)	12
3.1.1	Chemische Konstitution, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik.....	12
3.1.2	Wirkung von Inhalationsanästhetika	13
3.2	Injektionsanästhetikum Ketamin	14
3.2.1	Chemische Konstitution, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik.....	14
3.2.2	Wirkung von Injektionsanästhetika.....	15
3.3	Injektionssedativum Midazolam.....	17
4	Laborstudie zur Untersuchung eines Lungenschadens nach Säureaspiration	19
4.1	Aufgabenstellung.....	19
4.2	Versuchstiere	20
4.2.1	Genehmigung der Versuche	20
4.2.2	Tierhaltung	20
4.2.3	Versuchsgruppen und Randomisierung	21
4.3	Anästhetika	21
4.3.1	Sevofluran	21
4.3.2	Ketamin/Midazolam.....	22
4.4	Präparation der Versuchstiere.....	22
4.4.1	Narkoseeinleitung und Beatmung	22
4.4.2	Narkosebedingungen bei Präparation und Versuchsablauf.....	24
4.4.3	Arbeitsschritte	25
4.5	Bestimmung der Blut- und Blutgaswerte	29
4.6	Ergänzende Erläuterungen zu den Versuchsreihen	30
4.6.1	Zeitlicher Ablauf	30
4.6.2	Startbedingungen.....	30

4.6.3	Untersuchungsparameter der Versuchsreihe	31
4.6.4	Statistik.....	33
5	Ergebnisse der Laborstudie	34
5.1	Blut-/Blutgasanalyse.....	34
5.1.1	Sauerstoffpartialdruck (pO ₂)	34
5.1.2	Kohlendioxidpartialdruck (pCO ₂)	35
5.1.3	pH-Wert.....	36
5.1.4	Basenexzess (BE).....	37
5.1.5	Hämoglobinkonzentration (Hb)	38
5.2	Wet/Dry-Ratio	39
5.3	Mittlerer arterieller Blutdruck (MAP)	39
5.4	Atrial Natriuretic Peptide (ANP) und Brain Natriuretic Peptide (BNP)	40
5.5	Endothelin-1 (ET-1)	43
6	Diskussion	44
6.1	Diskussion der Versuchsmethodik	44
6.2	Diskussion der Versuchsergebnisse.....	46
6.2.1	Wirkung der Anästhetika auf die Oxygenierung.....	46
6.2.2	Wirkung der Anästhetika auf den Kohlendioxidpartialdruck	48
6.2.3	Wirkung der Anästhetika auf die Wet/Dry-Ratio	48
6.2.4	Wirkung der Anästhetika auf die natriuretischen Peptide ANP und BNP	49
6.2.5	Wirkung der Anästhetika auf das Peptidhormon ET-1	50
7	Zusammenfassung und Ausblick	52
8	Materialien	54
8.1	Versuchstiere	54
8.2	Chemikalien und Pharmaka.....	54
8.3	Geräte und Instrumente	55
9	Symbol- und Abkürzungsverzeichnis	58
10	Literaturverzeichnis.....	61
	Danksagung.....	66
	Curriculum Vitae.....	67

1 Einleitende Gegenüberstellung von Inhalations- und Injektionsanästhetika

Die Anfänge der Inhalationsanästhetika verdanken wir Joseph Priestley durch die Synthese des noch heute in Anwendung befindlichen Lachgases (Distickstoffmonoxid) im Jahr 1772. Erst wesentlich später (1844) erkannte der amerikanische Zahnarzt Dr. Horace Wells die Ausschaltung des bewussten Schmerzempfindens, als ein Proband bei einer öffentlichen Vorführung Lachgas inhalierte, daraufhin stürzte und trotz einer offenen Wunde am Schienbein keine Schmerzen empfand. Dies veranlasste Wells bei Zahnextraktionen Lachgas einzusetzen. Eine Demonstration bei einer Vorlesung in Boston 1845 missglückte, was ihn von da an zum „tragischen Pionier der Anästhesie“ machte [1]. Als Geburtsstunde der modernen Anästhesie wird die schmerzlose Operation eines Tumors im linken Unterkiefer unter Äthernarkose am 16.10.1846 durch den Zahnarzt Thomas Green Morton angesehen. In den folgenden 100 Jahren bestimmten Chloroform (Trichlormethan), durch den schottischen Geburtshelfer Sir James Simpson 1847 eingeführt, neben Lachgas und Äther die Inhalationsanästhesie. Zwischen 1960 bis 1980 konnten durch die Entwicklung der Fluorchemie Inhalationsnarkotika wie Halothan, Enfluran, Isofluran und Mitte der 1990er Desfluran und Sevofluran synthetisiert werden [1, 2].

Erste Untersuchungen auf dem Gebiet der Injektionsanästhetika führte der russische Militärarzt Nikolai Pirogoff im Jahre 1847 bei Tieren mit dem Einsatz von Äther durch. Wegen ausgeprägter Hämolysen konnte sich diese Art der Äthernarkose aber nicht durchsetzen. Die erste erfolgreich intravenös eingeleitete Anästhesie eines Patienten gelang Pierre-Cyprien Oré (Bordeaux) 1872 mit Chloralhydrat. Im Zuge schlechter Steuerbarkeit und arrhythmogener Nebenwirkungen wurde diese Methode aber wieder eingestellt. Der endgültige Durchbruch gelang erst 1932 mit der Einführung des Barbitursäure-Derivates Hexobarbital (Evipan®), das sich aufgrund ausreichender therapeutischer Breite und guter Steuerbarkeit durchsetzte. Bis heute wurde eine Vielzahl von Injektionsanästhetika entwickelt, wobei sich aus der Gruppe der Hypnotika Thiopental (Trapanal®), Methohexital, Etomidat und Propofol etablierten. Zur Gruppe der Sedativa zählen Benzodiazepine und Neuroleptika [2]. Das 1962 entwickelte racemische Cyclohexanonderivat Ketamin nimmt unter den Arzneimitteln insofern eine Sonderstellung ein, da es sowohl hypnotisch als auch analgetisch wirkt [3].

So hilfreich die Ausschaltung des Schmerzempfindens während operativer Eingriffe auch ist, kann es im Rahmen der Narkose durch den steigenden Grad an Bewusstseinsverlust kombiniert mit einer Dämpfung der Schutzreflexe und Beeinflussung pulmonaler Physiologie sowie der Funktionen der Organsysteme zu schwerwiegendsten Komplikationen kommen. Sir James

Simpson kommentierte erstmals 1848 einen anästhesiebedingten Tod eines Menschen und erkannte, dass Aspiration hierfür die Ursache war. In der Literatur werden ca. 20 % der Todesfälle bei Narkosen darauf zurückgeführt [4].

Der New Yorker Gynäkologe Curtis L. Mendelson beschrieb 1946 die Ätiologie des oft tödlich verlaufenden kardiorespiratorischen Versagens, nachdem er Schwangere in Allgemeinnarkose durch Kaiserschnitt entbunden hatte. Er beobachtete postoperativ Bronchospasmus, Tachypnoe und Zyanose. In Experimenten mit Kaninchen als Versuchstiere erforschte er die zentrale Bedeutung der Zusammensetzung des Aspirats für die Auslösung des Säureaspirationssyndroms. Er postulierte, dass die Aspiration von Magensaft zu den gleichen morphologischen Veränderungen wie die Aspiration von 0,1 N Salzsäure führt [5].

Die vorliegende Arbeit stellt eine Fortsetzung der Mendelson'schen Untersuchungen dar, weil beide Studien für die Analyse des Lungenschadens Tiere und HCl als Aspiration auslösende Komponente verwenden. Unterschiedlich sind jedoch die Versuchsparameter, da - wie nachfolgend beschrieben - das Anästhetikum als zusätzliche Variable Berücksichtigung findet.

2 Das Mendelsonsyndrom - Säureaspirationssyndrom

2.1 Ätiologie, Inzidenz und Risiken der Aspiration

Aspiration bezeichnet das Eindringen flüssiger oder fester Substanzen in den Tracheobronchialbaum infolge fehlender Schutzreflexe während der Inspirationsphase [6]. Die retrograde Magenentleerung kann durch *Erbrechen* und/oder *Regurgitation* ausgelöst werden.

Beim *Erbrechen* führen physiologische Reflexe und Kontraktion der Magenmuskulatur zum aktiven Austritt von Mageninhalt in den Ösophagus und Rachenraum. Man unterscheidet zentral bedingtes Erbrechen, das auf Intoxikationen, Schädelhirntraumen oder Kinetosen zurückzuführen ist vom peripher bedingten Erbrechen, das auf Störungen des Gastrointestinaltrakts (z. B. Ileus, Störungen der Darmmotorik, Magenausgangsstenosen) beruht.

Regurgitation bezeichnet den passiven Austritt von Mageninhalt in den Ösophagus und Rachenraum durch ansteigenden Mageninnendruck (z. B. bei Aszites oder Palpation), abfallenden gastroösophagealen Sphinktertonus (z. B. durch Medikamente wie Opioide, Atropin oder Benzodiazepine) und sinkenden cricopharyngealen Sphinktertonus (z. B. durch Lähmung der quergestreiften Muskulatur bei Narkoseeinleitung) [7].

Durch unbemerkt ablaufende Aspirationsereignisse („silent aspiration“) oder postoperativ auftretende Bronchopneumonien, die zwar durch Aspiration ausgelöst aber nicht darauf zurückgeführt werden, ist es schwierig, genaue Angaben über die Häufigkeit von Aspirationen zu machen. In der Literatur liegen folgende, weitgehend allgemein akzeptierte Daten zur Inzidenz vor [8]:

bei Notfalleingriffen:	1 : 900
bei Elektiveingriffen:	1 : 4000

Auf 100 000 Anästhesien werden ca. ein bis drei Todesfälle beschrieben. Nach Mendelson (1946) beträgt die Mortalität nach Aspiration von Mageninhalt 3 % und Warner (1993) spricht von 4,5 % [8], wobei aber auch Zahlen von über 30 % in der Literatur angegeben werden [9]. Diesen Schwankungen liegen verschiedene Studiendesigns mit heterogenem Patientenkollektiv in Hinsicht auf Alter und Vorerkrankungen, unterschiedlicher Zusammensetzung des Aspirats sowie differierenden Behandlungsmethoden zu Grunde. Der Zeitpunkt der Aspiration liegt zu ca. 56 % präoperativ (während der Laryngoskopie bei Narkoseeinleitung), 19 % intraoperativ, 20 % bei Extubation/Narkoseausleitung und 5 % in der postoperativen Phase [9].

Während die Aussagen in Bezug auf Aspirationshäufigkeiten differieren, herrscht bei der Kenntnis über aspirationsauslösende Prädispositionsfaktoren weitgehend Übereinstimmung. Dies bestätigen Asai et al. [10], die das Auftreten einer Aspiration im Wesentlichen von den folgenden Faktoren abhängig machen, die einerseits von der Konstitution des Patienten und andererseits von den Bedingungen des Eingriffs bestimmt werden:

Patientenfaktoren

Aspirationsgefährdet sind Nichtnüchterne, v. a. bei Notfalleingriffen, Patienten mit Magenentleerungsstörung bei Ileus/Subileus und diabetischer Neuropathie, erhöhtem Hirndruck, Hiatushernien, gastrointestinaler Obstruktion und bei Opiatmedikation sowie jene mit erhöhtem intraabdominellen Druck aufgrund von Adipositas, Aszites, Tumoren und Schwangerschaft (ab dem 2. Trimenon bis 24 Stunden nach Entbindung) [10, 11, 12].

Anästhesie- und Operationsfaktoren

Bei Operationen wird durch ein Zusammentreffen multipler Faktoren die Aspiration begünstigt, so z. B. wenn aufgrund unzureichender Narkosetiefe die laryngealen Schutzreflexe nur unvollständig unterdrückt werden. Einerseits spielen die applizierten Anästhetika und Medikamente eine Rolle, die u. U. die Magenentleerung verzögern und den Barrieredruck erhöhen, andererseits können Lagerungstechniken, wie z. B. die Kopftieflagerung das Regurgitationsrisiko steigern. Ebenso können abhängig vom Eingriffsort - wie z. B. operative Manipulationen des Gastrointestinaltrakts, wodurch Mageninhalt in Richtung Ösophagus und Pharynx transportiert werden kann - und von der Operationstechnik (z. B. Erhöhung des intraabdominellen Drucks bei laparoskopischen Eingriffen) Aspirationen eintreten [10, 11, 12].

Instrumentenfaktoren

Die Insertion einer Larynxmaske erniedrigt den unteren ösophagealen Sphinktertonus. Dadurch sowie durch die fehlerhafte Anwendung eines endotrachealen Tubus kann das Risiko von Regurgitation und Aspiration erhöht sein [10, 13].

2.2 Aspirationspneumonitis

Eine Verlaufsform der pulmonalen Aspiration von saurem Mageninhalt stellt das Mendelsonsyndrom, auch Aspirationspneumonitis genannt, dar, das durch eine primär abakteriell entzündliche Reaktion der Atemwege charakterisiert ist. Im Gegensatz dazu spricht man bei bakteriell kontaminiertem Aspirat von Aspirationspneumonie. Diese kann durch Sekundärinfektion aus dem Mendelsonsyndrom entstehen. Beide Krankheitsbilder haben ähnliche Symptome mit folgenden gravierenden Komplikationen [6]:

- massive Bronchospastik
- chemische Pneumonitis
- hochgradige Störung des Gasaustausches

Das Ausmaß der Aspirationsfolgen ist abhängig von Menge und Zusammensetzung des Aspirats, das aus Magensaft, Blut oder festen Bestandteilen bestehen kann, dem pH-Wert, der Vorschädigung der Lunge, dem Allgemeinzustand des Patienten und der bis dato eingeleiteten Therapie [7].

Von einem erhöhten Aspirationsrisiko ging man ursprünglich ab einem Schwellenwert von 0,4 ml/kg KG an Magensaftvolumen bei einem pH-Wert unter 2,5 aus. Da diese Werte aus Untersuchungen von Rhesusaffen stammten, hat man sie für den Menschen auf 0,8 ml/kg KG und einen pH-Wert kleiner 3,5 korrigiert [9].

Charakteristische Symptome, die Erhebung der Anamnese (direkter oder indirekter Lungenschaden als auslösendes Ereignis), Untersuchungen der arteriellen Blutgase und Röntgenthoraxaufnahmen können einen Anhalt über ein eingetretenes Aspirationsereignis liefern (siehe dazu 2.2.1 und Tab. 2.1) [7, 8].

2.2.1 Klinik der Aspirationspneumonitis

Eine ausgedehnte Aspiration kann zum akuten Lungenversagen (ALI) bzw. zu dem verstärkten Krankheitsbild des ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome) führen, das von Ashbaugh et al. 1967 erstmals beschrieben wurde. Kennzeichen sind plötzlich auftretende klinische Symptome wie Tachypnoe, Tachykardie, Hypotension, therapieresistente Hypoxämie, Zyanose, Bronchospasmus, herabgesetzte Lungencompliance, radiologisch diffuse alveoläre Infiltrate bis hin zur akuten respiratorischen Insuffizienz. Histologisch lassen sich hyaline Membranen in den Alveolen, Atelektasen und intraalveoläre Blutungen nachweisen [14, 15].

Im Jahre 1994 wurde von der North American-European Consensus Conference (NAECC) eine Definition herausgegeben, die einerseits als Kriterium zum Ausschluss einer Linksherzinsuffizienz dient und andererseits das ALI von der gravierenderen Form, dem ARDS, unterscheidet. Gemeinsame Merkmale beider Syndrome sind der akute Beginn, die verminderte Oxygenierung, diffuse bilaterale Infiltrate in der Röntgenthoraxaufnahme und ein Ausschluss einer kardialen Ursache für die schlechte Lungenfunktion (Lungenkapillarschlussdruck PCWP < 18 mmHg). Mit Hilfe des Horowitzquotienten (Quotient aus Partialdruck des Sauerstoffs im Blut und Sauerstoffkonzentration in der Atemluft: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) kann das ARDS ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ mmHg) vom ALI ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ zwischen 200 bis 300 mmHg) abgegrenzt werden [16].

Das ARDS - als gemeinsame Endstrecke vieler die Lunge betreffenden Erkrankungen - kann sowohl durch direkte als auch indirekte Faktoren ausgelöst werden (siehe Tab. 2.1). Im Mittelpunkt des Krankheitsprozesses steht eine Schädigung der alveolokapillären Membran, der anatomischen Struktur, die Lunge und Blutbahn voneinander trennt [17].

<i>Direkter Lungenschaden</i>	<i>Indirekter Lungenschaden</i>
Pneumonie	Sepsis
Aspiration von Mageninhalt	Polytrauma
Lungenkontusion	Intoxikationen
Inhalationstrauma	Kardiopulmonaler Bypass/ECMO
Beinaheertrinken	Pankreatitis
Lungenembolie	Polytransfusionen

Tab. 2.1: Direkte und indirekte Faktoren des Lungenschadens [18, 19]

2.2.2 Pathogenese der Aspirationspneumonitis

Die gesunde Lunge trägt durch drei eigenständige Barrieren, nämlich den Alveolarzellen (Typ I und II), der Basalmembran und dem Kapillarendothel zur Aufrechterhaltung ihrer Vitalfunktionen bei. Der bei Säureaspiration eintretende Endothelschaden ist eines der Hauptmerkmale des Krankheitsgeschehens, da proteinreiches Exsudat ins Interstitium übertritt, von dort aus Alveolarzellen vom Typ I und II zerstört und letztendlich zur lokalen Gewebhypoxie und zum verschlechterten Gasaustausch führt. Bakteriämie durch Einschwemmung von Mikroorganismen ist die Folge nach defekter Blut-Luft-Schranke [20].

Zeitlich betrachtet läuft die Aspiration wie folgt ab. Innerhalb von 20 Sekunden erreicht das Aspirat das Alveolarlumen, schädigt Endothel und Surfactant und führt wegen der dadurch erzeugten Instabilität der Alveolen zum Alveolarkollaps und zu atelektatischen Lungenabschnitten. 24 Stunden später lassen sich in den betroffenen Lungenabschnitten polymorphzellige Infiltrationen nachweisen, wobei nach 36 Stunden die Entzündung wieder abklingen kann. Noch Wochen nach der Aspiration sind hyaline Membranen und Bronchialstrukturen nachweisbar [7].

Einen Überblick über die Abläufe bei Aspiration liefern die nachfolgend beschriebenen drei *Stadien des ARDS*, die - unabhängig von den auslösenden Faktoren - sein Erscheinungsbild charakterisieren [17].

Fibroproliferative Phase (akute oder exsudative Phase)

Der Untergang von Alveolar Typ II-Zellen resultiert in einer geringeren Surfactant-Bildung. Aufgrund des Flüssigkeitsübertritts in die Alveolen entsteht ein alveoläres Lungenödem. Innerhalb der Alveolen und Alveolargänge kommt es zur Ausbildung hyaliner Membranen. Es bilden sich z. T. reversibel Mikrothromben in den Kapillaren, Atelektasen und intrapulmonale Shunts aus. Klinisch geht dies mit einer respiratorischen Verschlechterung und zunehmender Atemnot einher. Im günstigsten Fall regenerieren sich Alveolen, die wieder Surfactant produzieren können und die Reduktion der Infiltrate einleiten, was einer völligen Ausheilung gleichkommen würde. Die Sekretion von alveolärem Kollagen dagegen bedeutet den Übergang zur Fibrosierung.

Fibrose (chronische Phase)

Der fibrotische Umbau der Lunge mit bis zu fünffacher Verdickung der Membran zwischen Alveole und Kapillare führt zu einer Verschlechterung der Diffusionsbedingungen, weshalb innerhalb dieses Stadiums ein tödlicher Verlauf möglich ist, der durch eine Globalinsuffizienz (Hypoxämie, Hyperkapnie, schwere pulmonale Hypertonie) gekennzeichnet ist.

Spätstadium/Heilungsphase

Trotz der massiven Proliferation des Bindegewebes kann es, wenngleich selten, zu einer restitutio ad integrum mit normalen Lungenkapazitäten und Diffusionsverhältnissen kommen. Wahrscheinlicher ist eine eingeschränkte Lungenfunktion mit ausgedehnter Fibrose.

T. P. Kennedy erkannte, dass die Pathogenese der Aspirationspneumonitis durch zwei Entzündungspeaks charakterisiert ist. Anhand eines Rattenmodells konnte er diese zeitlich reproduzierbar nach der ersten sowie nach der vierten Stunde registrieren. Während die Entzündungsreaktion nach 60 Minuten den direkten Einfluss der Säure signalisiert und als physikochemischer Prozess verstanden werden kann, beruht der signifikante Anstieg nach 240 Minuten auf Einwanderung von Neutrophilen ins alveoläre Interstitium [4].

Eine Zusammenfassung über die zellulären Prozesse, die bei säureinduziertem akuten Lungenschaden ablaufen, geben nachfolgende Abschnitte. Die Koordinierung zwischen den verschiedenen Zelltypen setzt ein Kommunikationssystem voraus, das aus einer Vielzahl von Mediatoren besteht. Hierzu gehören neben Lipiden (Leukotrienen, Prostaglandinen) und Substanzen wie Histamin, Serotonin und NO die große Gruppe der Polypeptide mit den Produkten der Komplementaktivierung (C5a) sowie den Zytokinen.

Als niedermolekulare Proteine werden *Zytokine*, die von verschiedenen Zelltypen - wie Epithel-, Endothelzellen und Fibroblasten - produziert werden, in der Lunge durch Makrophagen induziert. Die Entzündungsantwort kann dadurch potenziert werden, dass Zytokine weitere Zytokine freisetzen, so dass eine inflammatorische Kaskade entsteht.

TNF- α und IL-1 β stehen als „early response cytokines“ am Anfang der Entzündung und zeigen in der Frühphase Höchstkonzentrationen in der bronchoalveolären Lavage (BAL), nachdem sie durch von Bakterien/bakteriellen Produkten aktivierten Makrophagen sezerniert werden. Durch Freisetzung der Chemokine (Untergruppe der Zytokine) kommt es schließlich zur Einwanderung der Leukozyten/Neutrophilen aus dem Blutstrom an den Entzündungsort [19, 21, 22].

Im Vordergrund des Inflammationsgeschehens diverser Lungenerkrankungen steht die Akkumulation der *polymorphkernigen neutrophilen Granulozyten (PMN)*, wobei sich die Zahl der Leukozyten ständig im Verlauf der entzündlichen Prozesse erhöht.

Beim ARDS führt die Aktivierung von eingewanderten Neutrophilen durch Ausschüttung des Inhalts der zytoplasmatischen Granula zur Sekretion von Proteasen und toxischen Sauerstoffmetaboliten, die eine direkte Schädigung des Kapillarendothels sowie des Alveolarepithels mit Funktionsausfall der Blut-Luft-Schranke (Alveolarschranke) nach sich zieht. Neutrophile und Entzündungsmediatoren halten den die Lunge schädigenden Entzündungsprozess weiterhin in Gang, indem es über ein Kapillarleck zur Exsudation ins Lungenparenchym kommt. Zur Akkumulation neutrophiler Granulozyten sind nicht nur chemotaktische Faktoren verantwortlich, sondern auch Adhäsionsmoleküle [21, 22].

Die Expression der *Adhäsine* beruht auf Transkriptionsreizen und wird über eine Vielzahl von Mediatoren gesteuert, wobei es sich dabei u. a. um Zytokine wie IL-1, IL-8, TNF- α und MIP-2 α handelt. Unabdingbar bei den Transkriptionsfaktoren ist NF κ B für die Expression von Zytokinen, Wachstumsfaktoren, Akute-Phase-Proteinen und Adhäsionsmolekülen.

Die Adhäsine, die als Oberflächenproteine spezifische Bindungen zwischen Leukozyten und Endothel eingehen, werden entweder den Selektinen oder den Integrinen (z. B. β -2-Integrine) bzw. der Immunglobulin-Superfamilie zugeordnet. Während die Selektine eine lockere Bindung zwischen polymorphkernigen Neutrophilen und Endothel aufweisen und in L-Selektine (auf der PMN-Seite) sowie E- und P-Selektine (auf der Endothelseite) zu untergliedern sind, ermöglichen im Gegensatz dazu die Integrine der PMN eine feste Bindung zu Partnern am Endothel, die der Immunglobulin-Superfamilie angehören und als ICAM-1, ICAM-2 und PECAM-1 bezeichnet werden.

Die dadurch geschaffene Verbindung ermöglicht den Durchtritt der Granulozyten durch das Gefäßendothel ins Interstitium (Diapedese), wobei die Leukozyten entlang eines chemotaktischen Gradienten an den Entzündungsherd migrieren. Die Inflammation verstärkt sich durch steigende Permeabilität der alveokapillären Membran und Schädigung der Alveolar Typ II-Zellen. Aufgrund des Funktionsausfalls am Alveolarepithel, in dem sich aktive Natriumkanäle befinden, wird die alveoläre Flüssigkeitsclearance reduziert.

Sobald Makrophagen oder serogene Mediatoren bewirken, dass aktivierte PMN ihre β -2-Integrine bzw. Endothelzellen ihre ICAM-1 hinaufregulieren, können vermehrt PMN aggregieren und durch Polymerisation ihres Aktin-Zytokinskeletts rigider werden. Nun ist die Passage der Neutrophilen deutlich verlangsamt und erschwert und führt nicht nur zu einer Sequestration der PMN in der Lunge, sondern auch in anderen Organen mit Sezernierung von Enzymen in den Interzellularspalt. In diesem sequestrierten Mikrobereich kann sich ein saures Milieu bilden, indem lysosomale saure Esterasen wirksam werden und zu Ödemen oder Thrombosen führen. Allerdings fördert erst das über Stunden anhaltende Vorhandensein einer hohen Konzentration von Zytokinen den Transkriptionsreiz. Auf diese Weise erreicht der Organismus, dass eine kurzfristige geringfügige Reizung ohne Wirkung bleibt [21, 22].

Der Organismus verfügt über einen Mechanismus, die Wirkung der „early response cytokines“ durch *antiinflammatorische Zytokine* bzw. *Zytokininhibitoren* zu regulieren. So kann beispielsweise TNF- α durch Bindung an soluble TNF-Rezeptoren und IL-1 durch Konkurrenz mit dem IL-1-Rezeptor-Antagonisten und durch Bindung mit löslichen IL-1-Rezeptoren vermindert werden.

Erhöhte antiinflammatorische bzw. reduzierte proinflammatorische Aktivität kann durch eine Hemmung der Produktion proinflammatorischer Zytokine stattfinden. IL-10 und IL-13 inhibieren die Produktion von TNF- α , IL-1 β und IL-6, was durch Alveolarmakrophagen nach deren Aktivierung mit Lipopolysacchariden (LPS) geschieht.

Wichtig ist, dass nicht die Anzahl einzelner Zytokine den Verlauf der Entzündung bestimmt, sondern die Balance zwischen pro- und antiinflammatorischen Mediatoren. Zusätzliche Faktoren, wie Lipidmediatoren, Komplementprodukte, Sauerstoffmetaboliten, NO und Proteasen tragen ebenso zu diesem Verhältnis bei [19, 21].

2.3 Therapiemaßnahmen bei Aspirationspneumonitis

Primäres Ziel der erfolgreichen ARDS-Therapie ist die Regeneration des Lungenparenchyms mit Steigerung der pulmonalen Compliance. Als Parameter für den Verlauf der Aspirationspneumonitis dienen BGA-Messungen sowie röntgenologische Untersuchungen zur Kontrolle bronchopulmonaler Infiltrationen.

Trotz schwieriger Beatmungssituation bei akuter Obstruktion im Rahmen eines respiratorischen Versagens wird prophylaktisches Lavagieren (Spülung mit NaCl zur Verdünnung der aspirierten Magensäure) nicht mehr empfohlen, da jede Lavage Surfactant entfernt und zur Vergrößerung des intrapulmonalen Rechts-Links-Shunts führen kann. Antibiotika kommen erst dann gezielt zum Einsatz, wenn sich aus einer Aspirationspneumonitis eine Aspirationspneumonie mit dem kulturellen Nachweis des Erregers bildet [19, 23].

Nachfolgende Behandlungsmaßnahmen der Aspirationspneumonitis orientieren sich an den Richtlinien zur ARDS-Therapie, da für das Mendelsonsyndrom keine spezifischen Therapieansätze existieren.

Intubation

Die einleitende Therapie nach fulminanter Aspiration mit resultierender Hypoxie besteht in einer unmittelbaren Intubation des Patienten. Feste aspirierte Nahrungsbestandteile müssen mit Hilfe eines Bronchoskops beseitigt werden. Bei aspirierten Flüssigkeiten kommt ein Absaugen meist zu spät, da sich das Aspirat bereits in der Lungenperipherie verteilt hat [7, 23].

Respiratortherapie

Da bei ARDS/ALI als physiologische Konsequenz ein signifikanter Abfall der Lungencompliance mit resultierender reduzierter Atemarbeit zu erwarten ist, macht dies assistierte Ventilation notwendig.

Die Beatmung des Patienten erfolgt kontrolliert mit kleinen Tidalvolumina von 6 ml/kg KG und positiv-endexpiratorischer Druckunterstützung (PEEP), um auf diese Weise Atelektasen zu mindern bzw. zu beseitigen. Der PEEP wird je nach Schwere der Gasaustauschstörungen auf Werte bis zu 25 cmH₂O eingestellt, um das Shunt-Volumen zu verringern. Unter Aufrechterhaltung des Herzminutenvolumens durch Katecholamine kann der PEEP erhöht werden, wenngleich hierbei das Pneumothoraxrisiko steigt [7, 14, 23]. Die Verwendung kleiner Tidalvolumina verhindert eine weitere Verschlechterung der Lungenfunktion und Verstärkung der Inflammation des Lungenparenchyms durch VILI (ventilator-induced lung injury) [24, 25]. Im Falle einer Stabilisierung der arteriellen Blutgase und Deeskalation atemmechanischer Parameter kann 24 Stunden nach Aspiration die Beatmungsentwöhnung begonnen werden [7].

Reduktion des Lungenwassers

Bei hypoxieinduzierter rechtsventrikulärer Dysfunktion tritt nach dem Frank-Starling-Mechanismus durch den erhöhten hydrostatischen Druck vermehrt Wasser ins Interstitium über. Daher stellt die Therapie des interstitiellen Ödems bei ARDS ein zentrales Anliegen dar, das durch die Gabe von Furosemid mit dem Ziel einer Negativbilanzierung zur Reduktion von Lungenwasser erreicht werden kann [23].

Surfactanttherapie

Surfactant - ca. zu 90 % aus Lipiden, 10 % aus Proteinen sowie Kohlenhydraten und Ionen bestehend - wird von Alveolar Typ II-Zellen synthetisiert und vermag die Oberflächenspannung zu reduzieren. Dabei dient er dem Schutz gegen Lungenödeme und hat auch immunologische Funktionen.

1962 erkannten Avery und Mead, dass das Lungenversagen Frühgeborener (IRDS) sowohl auf einem funktionellen als auch absoluten Surfactantmangel beruht. Beim ARDS - mit

generalisierter inflammatorischer Reaktion der Lunge - liegt sekundärer Surfactantmangel vor. Zur Verhinderung eines Alveolenkollapses und Erleichterung der Alveolenöffnung stellt Surfactantgabe zur Herabsetzung der Oberflächenspannung durchaus eine mögliche Therapieform dar, um zur Überwindung des Ventilations-Perfusionsmissverhältnisses bei schwer Lungenkranken beizutragen. Das Ziel der Beatmung unter Surfactantapplikation ist die gleichmäßige Verteilung des Surfactants über die Lunge zur Rekrutierung nicht oder ungenügend ventilierter Lungenabschnitte [23].

Kortikosteroide

Die Therapie mit Kortikosteroiden galt über Jahrzehnte wegen immunmodulierender und antiinflammatorischer Eigenschaften und ihres Potenzials, Makrophagen und Fibroblasten zu beeinflussen, in der ARDS-Therapie als erfolgversprechend [6].

Nach Meduri et al. (1994) ist der Einsatz von Kortikosteroiden in der Spät-, nicht aber der Frühphase des ARDS sinnvoll. Eine tägliche Gabe von 2 mg Methylprednisolon pro kg Körpergewicht für mehr als 10 Tage steigerte bei Patienten die Überlebensrate verglichen mit einer Placebogruppe [23, 26].

Vasodilatoren

Die hohe Mortalität beim ARDS ist v. a. auf ein Multiorganversagen zurückzuführen, so dass die Therapie - neben Behandlung der Grunderkrankung - auf die Gewährleistung eines suffizienten Gasaustausches zur Aufrechterhaltung der Organfunktionen gerichtet ist. Vasodilatoren optimieren die Perfusionsverteilung ausschließlich an Gefäßen gut ventilierter Bezirke und führen zur Blutflussumverteilung mit signifikanter Verbesserung der Oxygenierung und Verminderung hoher pulmonalarterieller Drücke. Verminderte rechtsventrikuläre Nachlast führt zur Entlastung des rechten Herzens sowie zur Reduktion eines erhöhten mikrovaskulären Filtrationsdrucks in der Lunge und eines interstitiellen Lungenödems.

Die Therapie mit inhalativem Stickstoffmonoxid (iNO), der bestuntersuchten Substanz unter den Vasodilatoren, wurde einer Umfrage der Europäischen Gesellschaft für Intensivmedizin (1998) zufolge von ca. 63 % der Ärzte angewendet [23].

Lage-/Positionswechsel

Virchow zeigte, dass wechselnde Positionen für eine optimale Lungenfunktion von essentieller Bedeutung sind und zur stärkeren Belüftung basaler Lungenareale und verbessertem Ventilations-Perfusions-Verhältnis führen [23]. Zur Steigerung des pulmonalen Gasaustausches, Minimierung des Lungenschadens und Sekretmobilisation fordern Bein et al. als unterstützende Therapiemaßnahme bei ALI/ARDS einen systematischen Wechsel im 12-Stunden-Intervall von der Rücken- in die Bauchlage [27].

3 Anästhetika

Gemeinsames Merkmal aller Anästhetika ist der resultierende Bewusstseinsverlust nach deren Verabreichung. In Bezug auf ihre weiteren Wirkungen, chemische Struktur sowie Pharmakokinetik und -dynamik sind sie aber eine sehr heterogene Gruppe. Im Folgenden werden die Narkotika, die in vorliegender Arbeit zur Aufrechterhaltung der Anästhesie Anwendung fanden, beschrieben.

3.1 Inhalationsanästhetikum Sevofluran (Sevorane®)

3.1.1 Chemische Konstitution, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

Obwohl Inhalationsanästhetika, denen Sevofluran zuzuordnen ist, aufgrund ihrer sehr geringen therapeutischen Breite (letale Dosis nur dreifach höher als die therapeutische) nur teilweise die Anforderungen an ein ideales Anästhetikum erfüllen, sind sie Vertreter einer einzigartigen Medikamentengruppe. Da Aufnahme und Elimination fast vollständig über die Lunge erfolgen und der Partialdruck des Narkosegases im Plasma jederzeit und schnell verändert werden kann, ist eine exakte Steuerung der Narkosetiefe mittels präziser Gerätetechnologie möglich.

Der rationelle Name für Sevofluran ist 1,1,1,3,3,3-Hexafluor-2-(fluormethoxy)propan. Bei dem erstmalig 1993 eingeführten Pharmakon handelt es sich um einen fluorierten Methylisopropyläther, der als farblose und schlecht wasserlösliche Flüssigkeit mit hohem Dampfdruck bei Raumtemperatur (Siedepunkt 58,5°C) weder explosiv noch entflammbar ist. Sein Molekulargewicht beträgt 200 g/mol [2, 9].

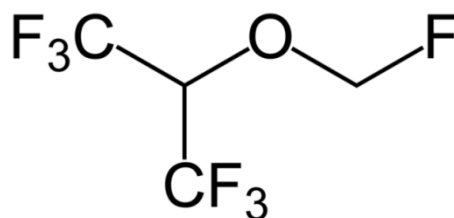


Abb. 3.1: Strukturformel von Sevofluran [28]

Der mit ca. 0,65 niedrige Blut-Gas-Verteilungskoeffizient bei Sevofluran bewirkt ein zügiges An- und Abfluten, wodurch eine schnelle Narkoseeinleitung möglich wird. Die Metabolisierung erfolgt zu einem geringen Anteil im Organismus. Dabei fallen Fluoride und das im hepatischen Cytochrom p450-System abgebaute und glukuronidiert ausgeschiedene Hexafluorisopropanol (weniger als 5 % werden zu HFIP verstoffwechselt) an. Ein Großteil wird fast unverändert wieder abgeatmet. Da Sevofluran das einzig verfügbare volatile Anästhetikum ist, das nicht zur Trifluoressigsäure abgebaut wird, können darauf zurückzuführende immunologisch bedingte Leberschäden ausgeschlossen werden [2, 28].

3.1.2 Wirkung von Inhalationsanästhetika

Inhalationsanästhetika gelangen über die Ventilation der Lungen in die Alveolen, um von dort über die alveolokapilläre Membran im Blut gelöst und mit dem Blutkreislauf in alle Gewebe transportiert zu werden. Dabei erfolgt die Aufnahme und Verteilung des Narkosegases entlang eines Partialdruckgradienten bis in die Effektororgane [2].

Der Wirkmechanismus der reversiblen Bewusstlosigkeit bei Inhalationsnarkotika ist noch nicht genau erforscht. Es wird vermutet, dass spezifische Membranproteine durch direkte Bindung des Anästhetikums beeinflusst werden und es außerdem eine indirekte Wirkung auf umliegende Lipide und Ionenkanäle gibt.

Inhalationsnarkotika wirken auf die axonale Nervenleitung und die synaptische Weiterleitung von Aktionspotenzialen. Es werden die präsynaptische Neurotransmitterfreisetzung, die Wiederaufnahme der Transmitterstoffe, die postsynaptische Rezeptorbindung der Transmitter sowie die Rezeptoraktivierung beeinflusst. Am GABA-Rezeptor wird eine inhibierende Wirkung der γ -Aminobuttersäure verstärkt und der zentrale Angriffspunkt der Inhalationsanästhetika vermutet [2, 28].

Alle Inhalationsnarkotika wirken atemdepressiv und vermindern durch Relaxation der Bronchialmuskulatur den pulmonalen Widerstand. Des Weiteren wird Sevofluran eine kardioprotektive Wirkung nachgesagt, die auf einer ischämischen Konditionierung und dem Öffnen sarkolemmaler und mitochondrialer, ATP-abhängiger Kaliumkanäle beruht [7]. Klinisch wird dies durch eine bessere Kontraktilität, ein hohes Herzzeitvolumen und ein niedriges Troponin I deutlich. Es bleibt noch zu klären, ob sich dies positiv auf Morbidität und Mortalität auswirkt. Blutdruckabfall, gesteigerte Hirndurchblutung und Arrhythmien wurden beobachtet. Außerdem zeigt Sevofluran ein exzitatorisches Potenzial mit Auslösung von Krampfanfällen, eine gute hypnotisch-narkotische Wirkung, geringe analgetische Eigenschaften und aufgrund von Dämpfung der Motoneurone im Rückenmark eine geringe Muskelrelaxation.

Volatile Anästhetika beeinflussen somatosensorisch, akustisch und visuell evozierte Potenziale, weshalb Sevofluran z. B. nicht bei prädisponierten Patienten, wie Epileptikern verwendet werden sollte [2].

Diverse Forschungsergebnisse bestätigen die durch volatile Anästhetika induzierte Präkonditionierung, die mit signifikanten protektiven Effekten bei myokardialen Ischämien einhergeht [29, 30]. Eine kurze ischämische Episode kann die negativen Auswirkungen eines längeren ischämischen Ereignisses kompensieren. Beck-Schimmer et al. erkannten erstmalig 2008 in einer Patientenstudie bei Leberresektionen die organschützende Wirkung von Sevofluran verglichen mit Propofol. Infolge der Ischämie bei Sevofluran-Präkonditionierung wurden die Gewebeschäden verringert, was sich in einer signifikanten Reduktion des postoperativen Anstiegs der Serum-Transaminase-Levels zeigte [31].

Während die Kardioprotektion der Inhalationsnarkotika in Studien bewiesen werden konnte, ist ihr Einfluss auf ALI/ARDS unklar. Einerseits wird von einem zeitabhängigen Anstieg der Makrophagenaggregation und des neutrophilen Einstroms in die Lunge berichtet, was einer abgemilderten pulmonalen Abwehr gleichzusetzen ist [32, 33, 34], andererseits werden aber auch gegenteilige Ergebnisse beschrieben, wie z. B. eine verringerte Expression von Entzündungsmediatoren sowie Organprotektion [29, 30, 35].

3.2 Injektionsanästhetikum Ketamin

Ketamin, welches 1962 von Calvin Stevens im Parke-Davis-Labor/Michigan synthetisiert und 1966 als Anästhetikum für Mensch und Tier patentiert wurde, löste das mit Nebenwirkungen behaftete, stark halluzinogen wirkende PCP (Phenylcyclohexylpiperidin oder Phencyclidin) ab. Ketamin fand im Vietnam-Krieg als Rauschmittel große Anwendung und machte sich als „psychodelische Droge“ einen Namen [3].

Ketamin ist in 3 verschiedenen Konzentrationen erhältlich, nämlich 10 mg/ml, 50 mg/ml (gebräuchlichste Konzentration) und 100 mg/ml [8].

3.2.1 Chemische Konstitution, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

Der rationelle Name für Ketamin ist 2-(2-Chlorphenyl)-2-methylaminocyclohexanon. Sein Molekulargewicht beträgt 238 g/mol. Bei dem Cyclohexanonderivat, das nur als Hydrochlorid wasserlöslich ist, handelt es sich um ein razemisches Gemisch aus zwei optisch aktiven Isomeren, von denen S-Ketamin etwa doppelt so stark wirksam ist wie R-Ketamin, eine schnellere Aufwachphase garantiert sowie weniger Nebenwirkungen verursacht. Im Handel

sind sowohl das Razemat Ketanest[®]/Ketamin als auch das rechtsdrehende Enantiomer Ketanest S[®]/S(+)-Ketamin erhältlich [2, 9].

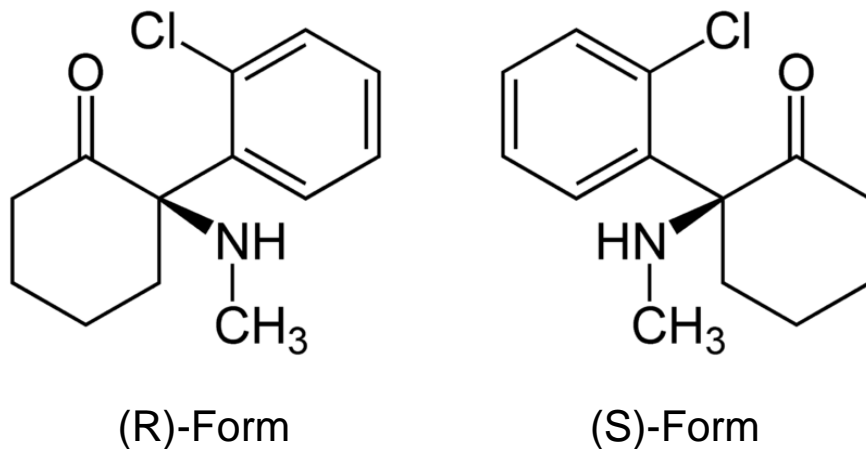


Abb. 3.2: Strukturformel von Ketamin [2, 28]

Wesentliches Merkmal der Ketaminwirkung ist die Erzeugung einer Dissoziation zwischen thalamo-neokortikalem und limbischem System mit Unterbrechung der normalerweise integrativen Funktionen des Bewusstseins, des Gedächtnisses, der Identität oder der Wahrnehmung der Umwelt. Aufgrund seiner großen therapeutischen Breite und seiner Wasserlöslichkeit in Form des salzsauren Salzes mit einem pH zwischen 3,5 bis 5,5 sind beste Bedingungen für eine rasche Resorption über die Schleimhäute gegeben, so dass neben der intravenösen auch eine orale, intramuskuläre sowie rektale Anwendung möglich ist [2, 36].

Nach Applikation erfolgt die Verteilung des Ketamins zunächst in den stark durchbluteten Organen. Eine halbe bis eine Minute nach i.v.-Injektion setzt die zentralnervöse Wirkung ein und endet nach 10 bis 15 Minuten durch Umverteilung [9].

3.2.2 Wirkung von Injektionsanästhetika

Auch wenn das Wissen hinsichtlich Wirkweise und -ort des Ketamins noch nicht restlos geklärt ist, ist bekannt, dass es den spannungsabhängigen NMDA-Rezeptor - ein Rezeptorsubtyp des erregenden Neurotransmitters Glutaminsäure - blockiert. Dieser Rezeptor, der bei der Verarbeitung sensorischer Informationen, bei Nozizeption, Bewegungsabläufen und -regulierung, Gefäßtonus und Blutdruck eine Rolle spielt, wird von Ketamin im Antagonismus zum Aminosäure-Anion Glutamat an der Phencyclidin-Bindungsstelle besetzt. Glutamat, als ein wichtiger Neurotransmitter des ZNS, induziert vielfältige intrazelluläre Prozesse durch Einstromen von Calcium-Ionen aus dem synaptischen Spalt in die Nervenzelle. So wirkt Ketamin auf das cholinerge System, indem es die NMDA-

rezeptorabhängige Acetylcholinfreisetzung verhindert und nikotinerge bzw. muskarinerge Rezeptoren beeinflusst. Des Weiteren zeigt Ketamin schwache agonistische Wirkung an Opioidrezeptoren, wodurch sich seine analgetischen und dysphorischen Eigenschaften erklären. Es hat Affinität zu GABA-Rezeptoren und verhindert vermutlich die Freisetzung von GABA, Serotonin, Dopamin und Norepinephrin und wirkt hemmend auf die periphere Wiederaufnahme von Katecholaminen wie Noradrenalin und Dopamin an der synaptischen Endplatte mit Verstärkung endogener und exogener Katecholamineffekte [2, 7, 9].

Durch Demethylierung von Ketamin in der Leber am Cytochrom p450 wird das schwächer wirksame Norketamin gebildet, das noch ein Fünftel der Wirkung des Ketamins aufweist und weiter zu unwirksamen Metaboliten verstoffwechselt wird. Gleichzeitige Gabe von Benzodiazepinen verlangsamt den Metabolismus des Ketamins und reduziert so die Ketaminmenge, die zur Aufrechterhaltung einer Anästhesie nötig ist [2, 36].

Aufgrund der beschriebenen sympathomimetischen Effekte kommt es bei Ketaminanwendung zu einer ausgeprägten Stimulierung des Herzkreislaufsystems mit Anstieg von Herzzeitvolumen, Herzfrequenz, Puls sowie Venen- und Arteriendruck. Auf diese Sympathikusstimulierung ist auch eine Bronchodilatation zurückzuführen. Zur Vorbeugung vermehrter Speichelsekretion und eines reflektorisch bedingten Glottisverschlusses/Laryngospasmus ist bei Ketamineinsatz eine Atropin-Gabe sinnvoll. Schützende Atemwegsreflexe werden nicht unterdrückt. Des Weiteren zählen zu den vielfältigen Ketamineffekten Auslösung einer Amnesie, die auf einer Überstimulation des ZNS beruht, Erhöhung des zerebralen Blutflusses und modulierende Einflüsse auf Teile des inflammatorischen Systems [2, 7].

Während die Schmerzfreiheit rasch eintritt und länger anhält als Katalepsie, Narkose und Kreislaufstimulierung, überdauern die psychomimetischen Nebenwirkungen, wie Halluzinationen, die Analgesie [36]. Weitere unerwünschte Nebenwirkungen, wie z. B. eine Zunahme des myokardialen O₂-Verbrauchs, der bei Patienten mit eingeschränkter Koronarreserve zu einem Anstieg des Gefäßwiderstandes im Lungenkreislauf ggf. bis zum Auftreten eines Lungenödems führen kann, treten bei Ketaminanästhesie durch gleichzeitige Anwendung von Benzodiazepinen (z. B. Midazolam) abgeschwächt auf [9]. Es ist bekannt, dass Ketamin die zentrale Atemwegsregulation beeinflusst [36].

Wegen der zuvor genannten Wirkungen ist ein Verzicht von Ketamin bei Patienten mit intrakraniellen Raumforderungen, Hypertonie, Herzinsuffizienz, koronarer Herzkrankheit, Rechtsherzinsuffizienz, pulmonaler Hypertonie und Psychosen angezeigt [9].

Da fast alle Pharmaka für die Langzeitanalgosedierung kreislaufdepressiv sind und den arteriellen Mitteldruck sowie die Herzauswurfleistung senken, liegt die Anwendung des Ketamins mit seinem kardiozirkulatorisch stabilisierenden Effekt nahe. Durch eine Vielzahl von Versuchen mit Ketamin wurde seine Wirkung bezüglich eines akuten Lungenversagens, das im Multiorganversagen enden kann, getestet. Bereits 1976 konnten Longnecker und Sturgill beim Ketamin verglichen mit Halothan und Pentorbital zeigen, dass eine um 30 %

höhere Überlebensrate bei Ratten nach Hämorrhagie resultierte. Daraus schlussfolgerten sie nicht nur eine „hohe sympathikoadrenale Aktivität, sondern auch eine ausgeglichene regionale Perfusion mit Angleichung des O₂-Angebots an den O₂-Bedarf“ [36].

3.3 Injektionssedativum Midazolam

Ein 1976 durch Fryer und Walser entwickeltes und 1982 eingeführtes Benzodiazepin mit dem Trivialnamen Midazolam wurde unter dem Handelsnamen Dormicum® bekannt. Das Imidazolderivat 8-Chlor-6-(2-fluorphenyl)-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin zeigt im sauren Milieu wegen des offenen Imidazolrings Wasserlöslichkeit, wohingegen es unter physiologischen Bedingungen durch das Schließen des Imidazolrings fettlöslich wird, so dass hierdurch eine optimale Wirkungsweise garantiert werden kann [2, 9].

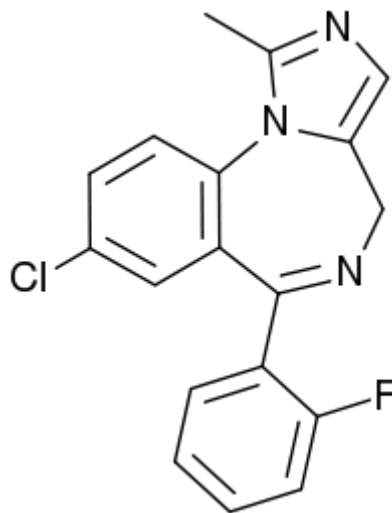


Abb. 3.3: Strukturformel von Midazolam [28]

Die Wirkung von Midazolam über den Benzodiazepin-Rezeptor beruht in einer Verstärkung des körpereigenen Überträgerstoffes GABA im zentralen Nervensystem. Dabei zeigt Midazolam wie alle Benzodiazepine sedierende, antikonvulsive und in höheren Dosen hypnotische Eigenschaften. Durch Anxiolyse sowie Erzeugung einer anterograden Amnesie findet es u. a. bei angstausslösenden und besonders unangenehmen Eingriffen Anwendung. Midazolam wird nach Aufnahme in der Leber hydroxyliert und glukuronidiert. Aufgrund seiner atemdepressiven Wirkung ist nach Midazolamgabe und Beendigung der Narkose damit zu rechnen, dass weitere Beatmung des Patienten erforderlich wird [2, 9].

Da die Kombination von Ketamin mit Hypnotika - speziell mit Benzodiazepinen - zu einem tieferen Anästhesiestadium, einer verlängerten Wirkdauer und zur Abschwächung der Nebenwirkungen der Pharmaka im Vergleich zur Monoanästhesie mit Ketamin führt [28, 36], wurde in vorliegender Studie Ketamin mit Midazolam im Sinne einer Koinduktion verwendet.

4 Laborstudie zur Untersuchung eines Lungenschadens nach Säureaspiration

4.1 Aufgabenstellung

Trotz umfangreicher Forschungen und Möglichkeiten der intensivmedizinischen Therapie hat sich beim ARDS seit seinem Bekanntwerden bezüglich Inzidenz und Mortalität nicht viel verändert; spezifische Behandlungsempfehlungen existieren derzeit nicht [37]. Solange sich noch keine Therapiemöglichkeiten etablieren, die weder einen hohen zeitlichen, materiellen noch personellen Aufwand erfordern, ist es vonnöten, geeignete Methoden zu finden, um dem Säureaspirationssyndrom effizient begegnen zu können.

Ein fundierteres Wissen über den Einfluss der Anästhetika auf das Mendelsonsyndrom könnte u. a. auch bei der Therapie des ARDS erfolgversprechend sein. Deshalb ist das Ziel dieser tierexperimentellen Studie, das Ausmaß des Lungenschadens nach Säureaspiration sowohl unter Sevofluran- als auch Ketamin-/Midazolamnarkose zu untersuchen und miteinander zu vergleichen.

Es ist bekannt, dass Anästhetika aufgrund ihrer speziellen Pharmakologie Funktionen von Zellen der Immun- und Entzündungsantwort ändern und die Inflamationsreaktion der Alveolarzellen unterschiedlich beeinflussen [32]. Diese qualitative Aussage kann aber nur durch vergleichende Untersuchungen von Narkosemitteln präzisiert und quantifiziert werden. Hierzu soll vorliegende Studie einen Beitrag leisten, indem sie mit nachstehend beschriebenen Untersuchungsparametern und hämodynamischer Analyse die Wirkungsweise zweier spezieller Anästhetika an Versuchstieren ermittelt und die Ergebnisse gegenüberstellt. Im praktischen Teil dieser Arbeit wird überprüft, ob die Ketamin-/Midazolamnarkose im Gegensatz zur Sevoflurananwendung zu einer verbesserten Oxygenierung sowie verminderten Entzündungsantwort führt. Letztendlich soll mit der Laborstudie

„Unterschiedliche Auswirkungen des Inhalationsanästhetikums Sevofluran im Vergleich zur intravenösen Anästhesie mit Ketamin/Midazolam auf den Verlauf des säureinduzierten Lungenschadens im Tiermodell“

geklärt werden, ob eine der beiden Narkoseformen Vorteile bezüglich des Säureaspirationssyndroms bringt.

4.2 Versuchstiere

Zur Durchführung der Experimente, die der Untersuchung des artifiziell gesetzten Lungenschadens dienen, wurde das Modell der anästhesierten, tracheotomierten und maschinell ventilierten Ratte angewendet. Um die Anzahl der Versuchstiere möglichst gering zu halten, wurde größte Sorgfalt auf die Planung, Vorbereitung und Ausführung der Versuche gelegt. Die Arbeiten erfolgten im Forschungslabor H 4 der Universitätsklinik Regensburg.

4.2.1 Genehmigung der Versuche

Die Genehmigung für diese Versuchsreihe wurde gemäß § 8 Abs. 1 TierSchG von der Abteilung für Anästhesiologie der Universität Regensburg bei der Regierung der Oberpfalz/Abteilung 211 Veterinärwesen beantragt und nach Überprüfung tierschutzrechtlicher Vorschriften als Finalversuch gemäß § 7 Abs. 2 erteilt.

4.2.2 Tierhaltung

Die etwa 300 ± 20 g schweren, männlichen, etwa 9 Wochen alten Sprague-Dawley-Ratten (Charles River, Sulzfeld, Deutschland) wurden einzeln in Käfigen der Maße 42 x 26 x 18 cm gehalten, wobei das Streumaterial (Altromin[®]: Alma Botzenhard, Kempten, Deutschland) zweimal wöchentlich erneuert wurde. Einheitliches Nagetierfutter (Alma H 1003[®]: Alma Botzenhard) und Wasser standen den Tieren ad libitum zur Verfügung. In den Tierställen bestanden folgende für Nager optimale Haltungsbedingungen:

- Temperatur: $23 \pm 2^\circ \text{C}$
- Relative Luftfeuchtigkeit: $55 \pm 5 \%$
- Hell-Dunkelintervall: 12 h

Damit sich Störfaktoren, wie Stress durch Transport und Umgebungswechsel der Tiere nicht negativ auf die Versuche auswirken, wurden die Ratten über einen Zeitraum von ca. zwei Tagen an ihre neue Umgebung im Tierstall gewöhnt. Vor jeder Versuchsreihe wurden die Ratten gewogen, um die Menge der zu aspirierenden Salzsäure sowie der einzusetzenden Pharmaka ans jeweilige Gewicht der Tiere anzupassen. Nach Versuchsende ($t = 270$ min) wurden die überlebenden Tiere mittels intravenös verabreichtem Trapanal[®] (Atlanta Pharma, Konstanz, Deutschland) in einer Dosierung von 50 mg/kg KG euthanasiert.

4.2.3 Versuchsgruppen und Randomisierung

Das Untersuchungskollektiv der 30 Versuchstiere wurde folgendermaßen eingeteilt:

Gruppe	Anzahl	Narkosemittel
0	15	Inhalationsanästhetikum Sevofluran
1	15	Injektionsanästhetikum Ketamin/Midazolam

Tab. 4.1: Gruppeneinteilung der Versuchstiere

Um eine zu häufige Nennung des Narkosemittels zu vermeiden, wird im Folgenden zur Charakterisierung auch die Gruppennummer 0 bzw. 1 verwendet.

Die Versuchsabfolge wurde randomisiert durchgeführt, damit zufällige Fehler umgangen werden konnten.

Versuchstag	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Gruppe	0	1	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1

Versuchstag	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
Gruppe	1	1	0	1	1	1	0	0	0	1	1	1	0	1	0

Tab. 4.2: Randomisierung der Versuchsabfolge (0: Sevofluran, 1: KetaminMidazolam)

4.3 Anästhetika

4.3.1 Sevofluran

Das bei Raumtemperatur flüssige Sevofluran (Sevorane[®]: Abbott, Kent, England) fand in der vorliegenden Untersuchung sowohl zur inhalativen, oronasalen Einleitung bei beiden Gruppen als auch alleiniges Anästhetikum zur Aufrechterhaltung der Narkose in Gruppe 0 via Trachealtubus Verwendung (siehe Abb. 4.2). Es wurde mit Hilfe eines Verdampfers/Vaporizers (Siemens, Erlangen, Deutschland) in den gasförmigen Zustand überführt, durch Luft und O₂ als Trägergas verdünnt und dem halbgeschlossenen Beatmungssystem beigemischt.

4.3.2 Ketamin/Midazolam

Mit Kenntnis der Ataranalgesie, d.h. gleichzeitiger Verwendung eines Anästhetikums kombiniert mit einem Tranquilizer, wurden Ketamin-Racemat und Midazolam - wie im klinischen Alltag üblich - in Kombination eingesetzt, um Wirkdauer und Nebenwirkungen positiv zu beeinflussen.

Die aus Ketamin-Ratiopharm® 500 (Ulm, Deutschland), Dormicum® (Roche, Grenzach-Wyhlen, Deutschland) und isotonischem NaCl (Braun, Melsungen, Deutschland) bestehende Mischung enthielt 25 mg/ml Ketamin sowie 1,5 mg/ml Midazolam. Diese Lösung fand nur Einsatz bei der Versuchsreihe der Gruppe 1 als über den Perfusor zu dosierende Injektionsflüssigkeit.

Für die Versuchsdurchführung mit Ketamin/Midazolam war zunächst eine einleitende Sevofluran-Inhalation erforderlich, um die unter 4.4.3 beschriebenen Arbeits- und Präparationschritte durchführen zu können. Erst nach Punktion der Vene wurde das Anästhetikum über den Perfusor (Secura FT: Braun, Melsungen, Deutschland) mit einer Fließrate von 0,6 ml/h (entsprechend 50 mg/h/kg KG Ketamin und 3 mg/h/kg KG Dormicum®) bis zu Versuchsende appliziert. Diese Dosierung wurde in Anlehnung an Literaturangaben gewählt [38].

Um ein Erwachen der Versuchstiere während der Anästhesie zu vermeiden, wurde sofort nach Diskonnektion der Inhalationsnarkose einmalig ein Bolus von 3 mg/kg KG Ketamin injiziert.

Aufgrund der unterschiedlichen Darreichungsformen der Narkotika (volatil vs. intravenös applizierte Substanz) ergibt sich beim Sevofluran gegenüber Ketamin/Midazolam ein Defizit in der Flüssigkeitsbilanz. Diese wurde dadurch ausgeglichen, dass den Tieren von Gruppe 0 eine zusätzliche Gabe von 0,6 ml isotonischer NaCl-Lösung/h über den Perfusor verabreicht wurde.

4.4 Präparation der Versuchstiere

4.4.1 Narkoseeinleitung und Beatmung

Die Narkoseeinleitung der Versuchstiere erfolgte in einer Inhalationskammer (Harvard Apparatus, March-Hugstetten, Deutschland). In diese wurde ein Narkosegemisch bestehend aus 8 Vol.-% Sevofluran und Frischluft-Sauerstoff im Volumenverhältnis 2 : 1 über einen Silikonschlauch eingeleitet. Die in dieser Phase stattfindende Spontanatmung der Ratte wurde auf klinische Auffälligkeiten wie Zyanose oder inverse Atmung kontrolliert. Eventuelle Komplikationen wurden durch Umlagern der Tiere in Seitenlage behoben. Mit fortschreitender Narkotisierung der Tiere - kontrollierbar durch Kneifen der Schwanzspitze (Schwanzreflex) - und nach erloschenem Lidreflex wurden die Tiere nach 5 bis 10 Minuten

aus der Inhalationskammer entnommen und auf einer Styroporplatte (30 x 30 cm), die als OP-Tisch diente, in Rückenlage mit den Hinterbeinen zum Operateur zeigend, positioniert. Zur Fortführung der Narkose mit ca. 3 Vol.-% Sevofluran unter Maskenbeatmung (siehe Abb. 4.1) wurden die Tiere beider Versuchsgruppen vorerst mittels eines Silikonschlauchs (Durchmesser ca. 0,7 cm), der als Beatmungsmaske diente und mit einem Gummiband an den Schneidezähnen der Tiere befestigt wurde, maschinell und druckkontrolliert mit dem Servo Ventilator 900 C (Siemens, Erlangen, Deutschland) beatmet. Nachfolgend tabellarisch aufgelistete Beatmungsparameter wurden während der Präparation der Versuchstiere und nach Umstellung auf tracheale Beatmung sowie während der gesamten Versuchszeit angestrebt und eingehalten.

Atemfrequenz (AF)	45 - 55/min
PEEP	3 cmH ₂ O
obere Beatmungsdruckgrenze	16 - 18 mbar
FiO ₂	0,30
Inspiration/Expiration	1 : 1
Frischgasflow	< 2

Tab. 4.3: Beatmungsparameter

Die einwandfreie Beatmung der Tiere war über den gesamten Versuchszeitraum gewährleistet und wurde durch Beobachtung der Thoraxexkursionen, kontinuierliche Messung der Sauerstoffsättigung sowie engmaschige BGA-Analysen überwacht. Die Körpertemperatur konnte durch rektale Temperaturmessung kontrolliert und mit Hilfe einer über dem Versuchstier angebrachten Wärmelampe bei $37 \pm 0,5^\circ \text{C}$ aufrechterhalten werden. Die Ableitung des EKGs erfolgte an der Brustwand mit Elektrodennadeln, die unter dem Fell fixiert waren (Abb. 4.1). Beide Messwerte wurden kontinuierlich aufgezeichnet.

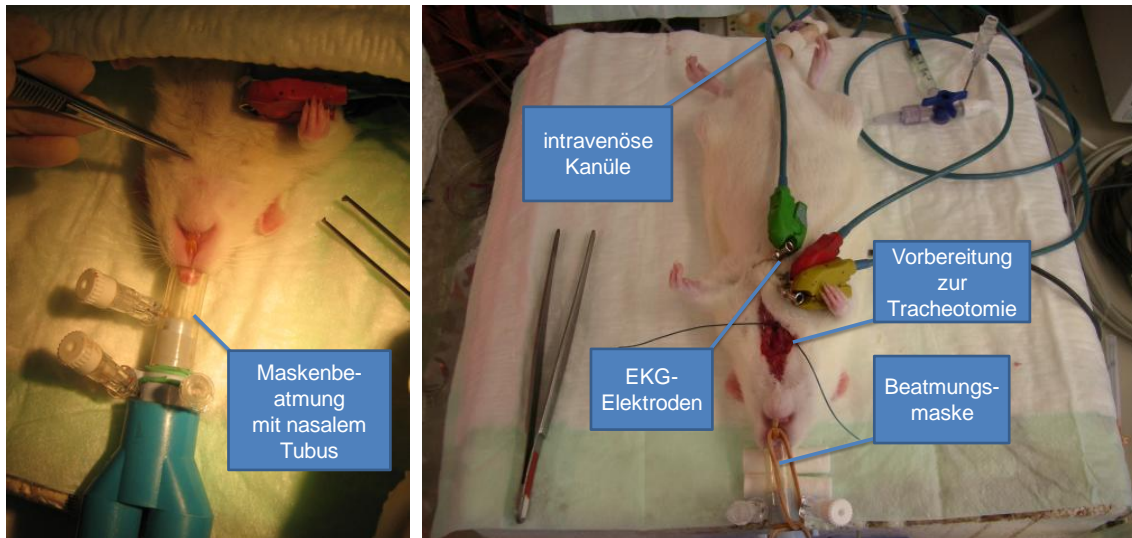


Abb. 4.1: Maskenbeatmung

4.4.2 Narkosebedingungen bei Präparation und Versuchsablauf

Im Gegensatz zu der über den gesamten Versuchsablauf bei beiden Gruppen identischen Beatmungsart waren die Narkosebedingungen bei den Versuchstieren unterschiedlich. Dies wird am besten aus Abbildung 4.2 ersichtlich, die den zeitlichen Verlauf des dem jeweiligen Untersuchungstyp applizierten Anästhetikums unter Berücksichtigung der Beatmungsart darstellt.

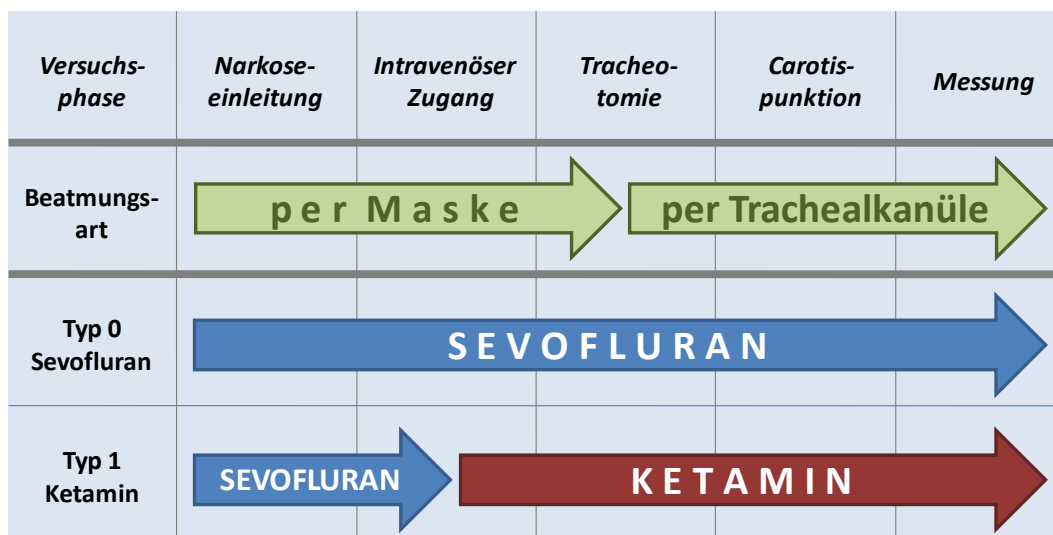


Abb. 4.2: Beatmungsart und Narkosebedingungen

4.4.3 Arbeitsschritte

In den folgenden Kapiteln werden die ausgeführten Präparationsschritte detailliert beschrieben und z. T. durch Fotos belegt.

Die Präparationsdauer pro Ratte betrug ca. 30 bis 45 Minuten.

Intravenöser Zugang

Für die Zufuhr an Kochsalzlösung zur Volumensubstitution bzw. Kreislaufstabilisierung, die Verabreichung des Injektionsanästhetikums und die Gabe des Muskelrelaxans sowie von Trapanal[®] musste ein intravenöser Zugang geschaffen werden. Hierfür wurde die Schwanz- bzw. Fußvene gewählt, wofür beide Körperteile zunächst mittels Einwegrasierer von den Fellhärchen befreit werden mussten. Nach Blutstauung mit einem Gummiband und einer Arterienklemme wurde die Vene mit einer 26 G Kanüle (Verweilkanüle: Kendall, Neustadt/Donau, Deutschland) punktiert (Abb. 4.3). Die Kanülierung wurde durch zusätzliche Vasodilatation durch Aufsprühen einer Desinfektionslösung (Skinsept F: Henkel-Ecolab, Düsseldorf, Deutschland) und Wärmeeinwirkung erleichtert. Nach Entfernen von Nadel und Staumanschette erfolgte mit Hilfe von Heftpflasterstreifen (Leukoplast[®] hospital: Medical, Beiersdorf, Deutschland) die Fixierung der Verweilkanüle. Anschließend wurde ihr Konus mit NaCl-Lösung aufgefüllt und mit der bereits mit gleichem Medium gefluteten Verbindungsleitung zur Plexusblockade (Braun, Melsungen, Deutschland) konnektiert, welche wiederum an den Perfusor angeschlossen wurde. Bei diesem Arbeitsschritt musste wegen drohender Lungenembolie darauf geachtet werden, dass alle Flüssigkeitsräume absolut luftfrei waren.

Nach Schaffung des intravenösen Zugangs wurde bei Gruppe 1 die Ketamin-/Midazolamgabe mit einer kontinuierlich über den Perfusor gesteuerten Dosis von 0,6 ml/h gestartet. Die Sevofluranapplikation wurde eingestellt.

Da alle Versuchstiere trotz ausreichender Narkosetiefe eine Zwerchfellbeteiligung zeigten, wurde - um dieser gegenzusteuern - bei beiden Versuchsgruppen über den intravenösen Zugang als Muskelrelaxans 0,1 mg/h Pancuroniumbromid (Pancuronium: Inresa, Freiburg, Deutschland) verabreicht.

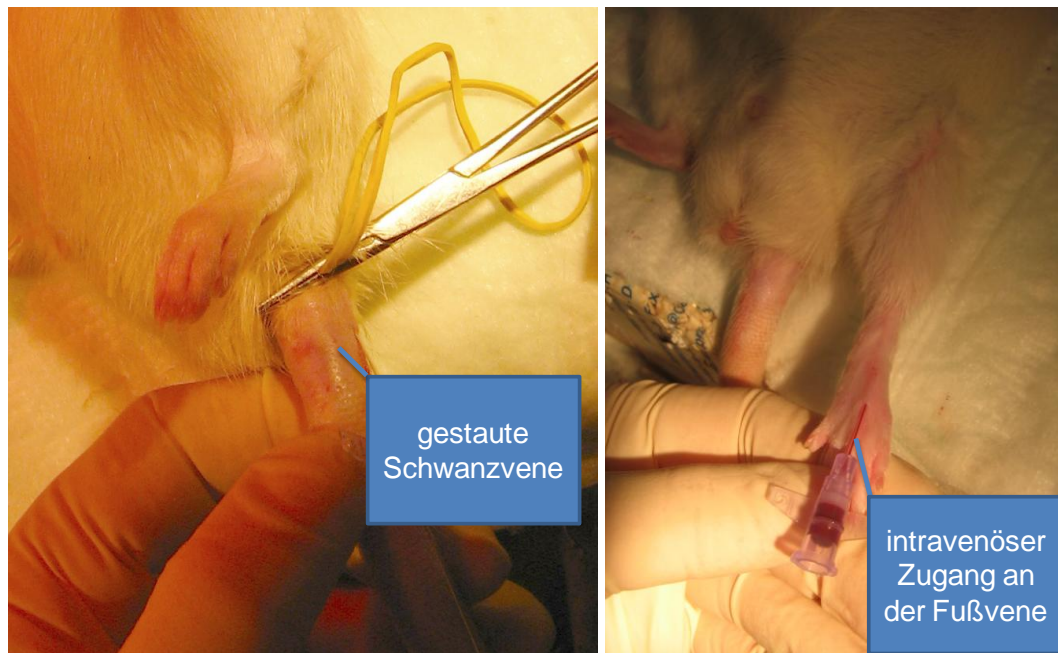


Abb. 4.3: Intravenöser Zugang

Tracheotomie

Für die Tracheotomie war es notwendig, die auf der Styroporplatte fixierte Ratte um 180° so zu drehen, dass der Kopf zum Operateur zeigte. Um einen Zugang zur Trachea zu erhalten, wurde zunächst mit dem Skalpell (Feather, Osaka, Japan) das Fell von der Mandibula bis zum Angulus sterni durchtrennt. Die Luftröhre wurde nach stumpfer Präparation der Muskelstränge mit Spatel und Pinzetten, möglichst ohne gravierende Blutverluste, dargestellt und über eine ca. 2 cm unterhalb des Kehlkopfs und zwischen zwei Knorpelspannen gelegene Stichinzision mittels einer 14 G-Verweilkanüle (Kendall, Neustadt/Donau, Deutschland) punktiert (Abb. 4.4). Der dichte Verschluss zwischen Kanüle und Trachea wurde durch das Verknoten eines zuvor um die Luftröhre geschlungenen Fadens (Terylene 2-0: Serag-Wiessner, Naila, Deutschland) gewährleistet. Eine Markierung 1 cm vor Kanülenende mittels wasserfester Farbe beugte einem zu tiefen Eindringen des Trachealkatheters und dadurch einseitiger Belüftung der Lunge vor. Mit dem Anschließen der Kanüle an einen vorbereiteten Adapter, der zum inspiratorischen Schenkel des Beatmungsgerätes führte, war der Vorgang der Tracheotomie abgeschlossen. Die intratracheale Beatmung wurde im druckkontrollierten Modus bis zum Versuchsende weitergeführt.

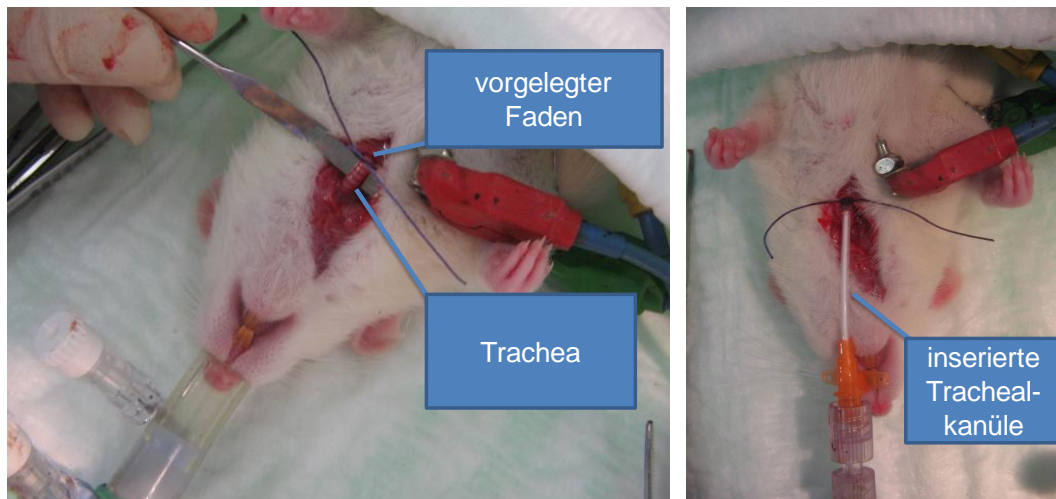


Abb. 4.4: Tracheotomie

Carotispunktion

Zur Gewinnung des arteriellen Blutes für Analysezwecke und Ermittlung des MAP im Sinne einer invasiven Blutdruckmessung wurde nach behutsamer Präparation ein Zugang zur Arteria carotis communis geschaffen, die mit einem Spatel aus dem retroarteriellen Gewebeverband angehoben und mit einer spitzen Pinzette von anhaftenden Geweberesten befreit wurde. Unter Straffung der Arterie wurde eine 24 G-Kanüle (Kendall, Neustadt/Donau, Deutschland) zügig aber vorsichtig in das Gefäß vorgeschoben (Abb. 4.5), mit einer Arterienklemme zur Vermeidung übermäßigen Blutverlustes fixiert und im Anschluss daran die Nadel entfernt. Während ein mit Doppelknoten kranial fixierter Faden der Stauung des Gefäßes diente, wurde ein zweiter Faden ca. 1,5 cm kaudal zur ersten Ligatur nur locker um die Arterie gewickelt, um nach durchgeführter Punktion die Hohnadel in ihrer Lage sichern zu können. Die inserierte Kanüle wurde an das arterielle Set, das mit heparinisierter NaCl-Lösung luftfrei gefüllt war, adaptiert. Nach Verbindung der Kanüle mit dem arteriellen Druckabnehmer und einem computergestützten Nullabgleich wurde die kontinuierliche Messung des Drucks gestartet.

Der mittlere arterielle Blutdruck (MAP: mean arterial pressure) entspricht der Fläche unter der arteriellen Druckkurve (siehe hierzu Abb. 5.7) und kann nach folgender Formel annäherungsweise berechnet werden [39]:

$$\text{MAP} = \text{Diastolischer Druck} + 1/3 \times (\text{Systolischer Druck} - \text{Diastolischer Druck}).$$

Moderne Monitore berechnen dies und demnach konnte im Versuch der MAP-Wert auf einfache Weise in 15-Minuten-Abständen abgelesen werden.

Blutabnahmen zur BGA-Messung sowie Flüssigkeitssubstitution mit Elektrolytlösung (Serumwerk, Bernburg, Deutschland) konnten über einen Dreiwegehahn (Discofix[®]: Braun, Melsungen, Deutschland) erfolgen.

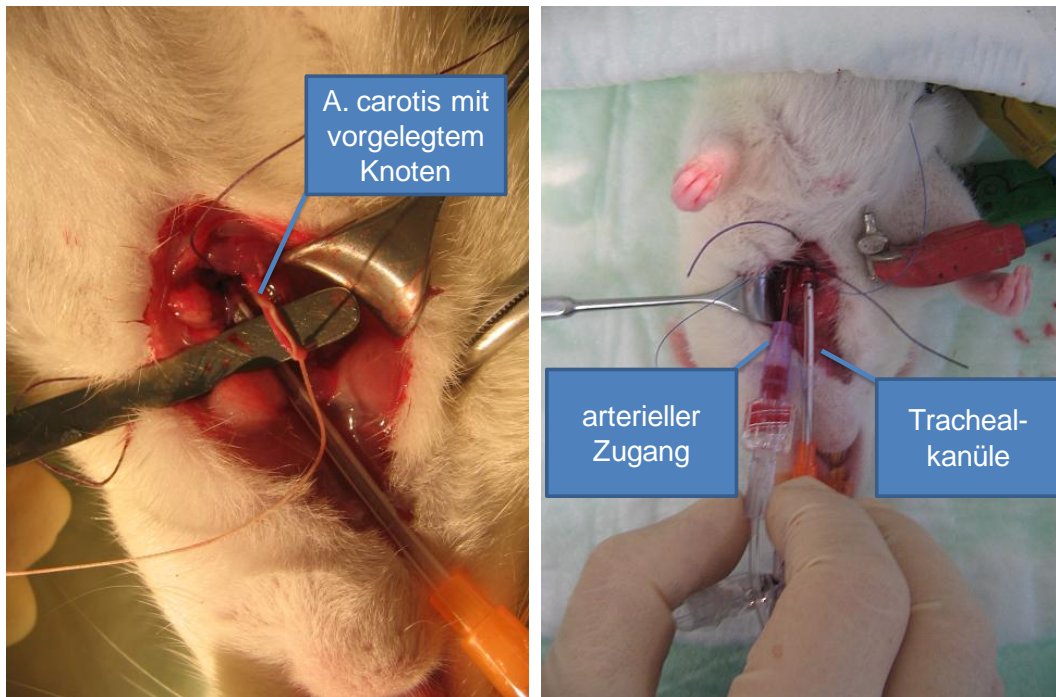


Abb. 4.5: Carotispunktion

Säureaspiration

Zur Simulation einer Aspiration von Magensäure wurde den Versuchstieren 0,1 N Salzsäure (Titrisol: Merck, Darmstadt, Deutschland) in einer Menge von 1,0 ml/kg KG appliziert. Die Instillation erfolgte erst nach Optimierung der respiratorischen und hämodynamischen Parameter (siehe 4.6.2).

Nach kurzzeitigem Diskonnektieren der Trachealkanüle vom Beatmungsschlauch wurden einmalig ca. 0,3 ml HCl mit Hilfe einer Spritze über einen 18 G-Katheter aus einem radialen Arterienpunktionsset (Arrow[®], Erding, Deutschland) als Applikationshilfe in die Trachea und so in beide Lungenflügel infundiert. Danach wurde das Versuchstier wieder an die Beatmung angeschlossen, um nach mehrmaligem Blähen der Lunge (Recruitment-Manöver) die inserierte Salzsäure nach erneutem Abkoppeln der Kanüle vom Schlauchsystem abzusaugen (Spritze mit 18 G-Katheter). Während des gesamten Beobachtungszeitraumes wurden regelmäßig (alle 30 Minuten) Recruitment-Manöver durchgeführt, um eine Atelektasenbildung zu minimieren.

Eine Erhöhung der Atemfrequenz unmittelbar vor Aspiration diene dem Abatmen saurer Valenzen und beugte einer zu starken Azidose nach Aspiration vor. Zur Stabilisierung des Blutdrucks konnte eine individuelle Änderung der Narkosemenge notwendig werden.

Sezierung, Probenentnahme und -aufbereitung

Der Untersuchungszeitraum war, sofern dieser nicht durch den vorzeitigen Tod des Versuchstieres endete, nach 270 Minuten durch Gabe von Trapanal® (Atlanta Pharma, Konstanz, Deutschland) abgeschlossen. Die Geräte wurden abgeschaltet und alle Kanülen entfernt. Der Brustkorb wurde mit einer Schere durch Längssternotomie und Thorakotomie eröffnet und die Trachea so abgetrennt, dass der Herz-Lungen-Komplex en bloc entfernt werden konnte.

Nach Abbinden der linken Lunge und Punktion der Arteria pulmonalis wurde die Perfusion des „Herz-Lungen-Pakets“ bei einem Druck von kleiner 20 cmH₂O mit 0,9 %iger NaCl so lange vorgenommen, bis man eine klare Spülflüssigkeit erhielt. Anschließend an die Aufteilung der rechten Lunge in 6 Segmente (ventral oben/Mitte/unten und dorsal oben/Mitte/unten) sowie des Herzens in beide Ventrikel erfolgte die Lagerung bei –80° C im Gefrierschrank bis zur immunhistochemischen Auswertung für die Analyse der Genexpression von ANP, BNP und ET-1.

Zur Bestimmung der Wet/Dry-Ratio wurde ein kleines Gewebestück des linken Lungenflügels in der Größenordnung von etwa 0,2 g abgetrennt, in einer Glasschale gewogen und im Wärmeschrank (WTB Binder, Tuttlingen, Deutschland) 3 Tage bei 80° C getrocknet. Durch Differenzwägung wurde die Menge an Lungenwasser ermittelt.

4.5 Bestimmung der Blut- und Blutgaswerte

Die Bestimmung der Blut- und Blutgaswerte zu vorgegebenen Zeitpunkten (siehe Abb. 4.6 bzw. Tab. 4.5) erfolgte nach Blutentnahme über den arteriellen Zugang mit einem Probennehmer (PICO 50 Aspirationsprobennehmer: Radiometer Medical, Brønshøj, Dänemark) und anschließender Auswertung mittels Point-of-Care-Analyse (Radiometer 600: Bayer, Leverkusen, Deutschland). Messfehler, z. B. durch im Schlauchsystem befindliche Spüllösung (NaCl), konnten dadurch vermieden werden, dass der erste Milliliter des verdünnten Blutes zur späteren Rückinfusion aufbewahrt wurde, um erst die folgenden 0,3 ml für die Blutgasanalyse zu verwenden. Der herbeigeführte Blutverlust wurde durch die dreifache Menge an Flüssigkeit (NaCl-Lösung sowie das verdünnte Blut) substituiert.

4.6 Ergänzende Erläuterungen zu den Versuchsreihen

4.6.1 Zeitlicher Ablauf

Die zeitliche Abfolge einer Versuchsreihe mit vorbereitenden Arbeiten, den detaillierten Messprogrammen und abschließenden Untersuchungen ist der Abbildung 4.6 zu entnehmen. Eine Untersuchungsperiode lief über einen Messzeitraum von ca. 4,5 Stunden. Kreislauf-, Beatmungs- und Narkoseparameter wurden alle 15 Minuten erhoben. Blutentnahmen erfolgten zum Zeitpunkt $t = 0$, nach 30, 90, 180 und 270 Minuten.

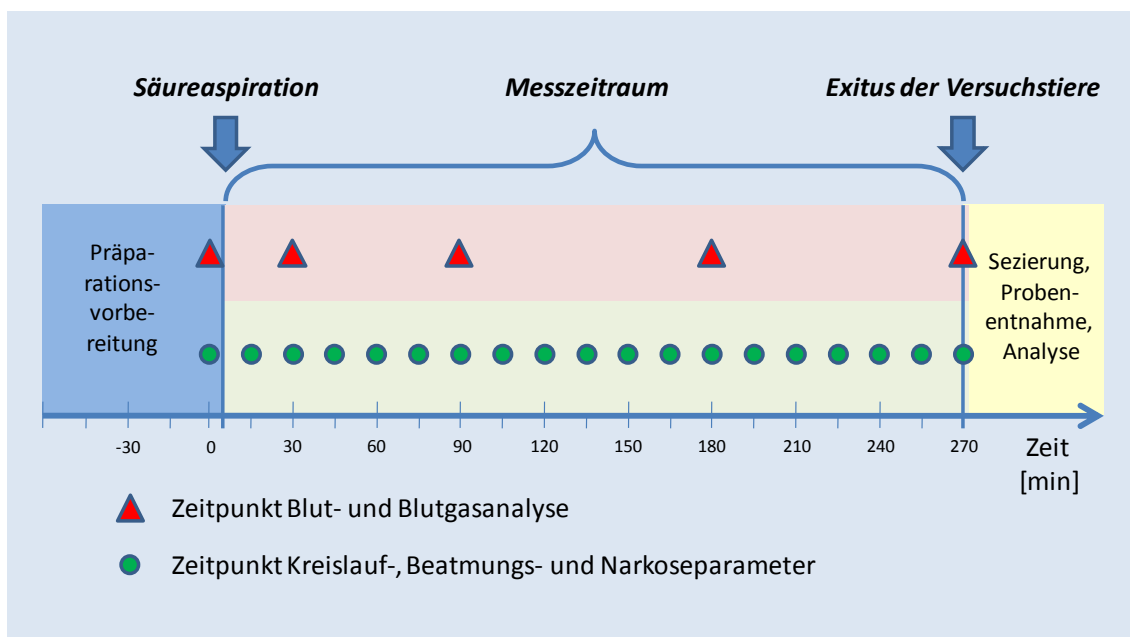


Abb. 4.6: Zeitlicher Versuchsablauf mit Arbeitsschritten und Datenerhebung

4.6.2 Startbedingungen

In Tabelle 4.4 sind die für die Hämodynamik und das Blut relevanten Sollwerte aufgeführt. Sie mussten zu Beginn der Versuchsreihen weitgehend erfüllt sein und wurden daher alle zum Zeitpunkt $t = 0$ min überprüft. Dies war die Voraussetzung dafür, damit alle Tiere vergleichbare Startbedingungen für die ca. 5 min später eingeleitete Säureaspiration hatten.

<i>Parameter</i>		<i>Sollwert</i>
<u>Hämodynamik</u>	MAP	70 - 100 mmHg
<u>Blut- und Blutgaswerte</u>	pH	7,35 - 7,45
	pCO ₂	35 - 45 mmHg
	pO ₂	150 - 175 mmHg
	BE	± 2 mmol/l
	Hb	12 - 15 g/dl
	Na ⁺	135 - 148 mmol/l
	K ⁺	3,5 - 5,3 mmol/l
	Laktat	0,5 - 2,0 mmol/l

Tab. 4.4: Sollwerte der Überwachungsphase

Vom Sollwert abweichende BGA-Ergebnisse wurden durch sofortige Änderung der ventilatorischen Parameter korrigiert und nach daraus resultierender Regeneration und Anpassung der Tiere (nach ca. 15 bis 20 Minuten) in einer weiteren BGA-Messung kontrolliert.

4.6.3 Untersuchungsparameter der Versuchsreihe

Während des maximal 270 Minuten dauernden Versuchs wurden zu den angegebenen Zeiten die in Tabelle 4.5 aufgeführten Kreislauf-/Beatmungs- und Narkoseparameter sowie Blut- und Blutgaswerte erhoben.

Kreislauf-/Beatmungs- und Narkoseparameter (alle 15 min von $t = 0$ bis 270 min)
<ul style="list-style-type: none"> • Mittlerer arterieller Blutdruck (MAP) • Atemfrequenz (AF) • Herzfrequenz (HF) • Narkosemenge
Blut- und Blutgaswerte ($t = 0, 30, 90, 180$ und 270 min)
<ul style="list-style-type: none"> • pO_2 • pCO_2 • pH • Basenexzess (BE) • Hb

Tab. 4.5: Untersuchungsparameter

Weitere diagnostische Methoden zur Ermittlung der Genexpression von ANP, BNP und ET-1 (siehe 4.4.3: Sezierung, Probenentnahme, -aufbereitung) wurden nach Versuchsende vorgenommen.

Die Genexpressionsanalyse erfolgte im Institut für Innere Medizin II des Universitätsklinikums Regensburg (Direktor: Prof. Dr. med. Günter Riegger; Leiter des Labors: Prof. Dr. med. Michael Pfeifer). Zur Bestimmung von ET-1 wurden nur drei der sechs präparierten Anteile (ventral oben, dorsal Mitte und unten) der rechten Lunge und für die Herzgewebe-Messung (ANP und BNP) die rechten und linken Ventrikel verwendet. Nach Homogenisieren der Gewebe war für die Real-Time-quantitative-PCR die Isolation, Konzentrationsbestimmung sowie Qualitätskontrolle der RNS und schließlich die Synthese von cDNS erforderlich. Die Konzentration der entstehenden Reaktionsprodukte wurde während der PCR durch dem Reaktionsgemisch zugesetzte fluoreszierende Farbstoffe bzw. spezielle Sonden gemessen. Dabei stellte zusätzlich ein Elektropherogramm sicher, dass letztendlich nur Proben zur Analyse der Genexpression gelangten, die eine intakte RNS zeigten.

Aufgrund unvermeidbarer ungültiger Messungen fanden in der Analyse zur Genexpression zusätzlich auch Gewebeproben von Versuchstieren Berücksichtigung, die wegen zu kurzer Überlebenszeit und zu großer Ergebnisdifferenz für die Auswertungen in Kapitel 5.1 bis einschließlich 5.3 nicht herangezogen und daher auch nicht in Tab. 4.2 aufgelistet wurden.

4.6.4 Statistik

Die BGA- sowie Verlaufsdaten der randomisierten Messreihen wurden in Excel-Tabellen gespeichert; anschließend wurden diese Ergebnisse sowie die der Genexpressionsanalyse mit dem Programm SPSS 13.0 für Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) statistisch ausgewertet.

Im Folgenden sind die verwendeten statistischen Verfahren zusammengefasst, wobei für die Auswertung der untersuchten Parameter auf die jeweilige Ergebnisdarstellung im Kapitel 5 verwiesen wird.

Alle Werte (5.1 bis 5.5) wurden mit dem Kolmogoroff-Smirnoff-Test auf ihre Normalverteilung - und wenn vorhanden - mit dem Student-T-Test überprüft. Daten, die nicht normalverteilt waren oder solche mit Ordinalskalenniveau (Mittelwertunterschiede der Genexpressionen und Wet/Dry-Ratio zwischen den Gruppen) wurden mit dem nonparametrischen Mann-Whitney-U-Test auf statistische Unterschiede untersucht.

Bei Mehrfachvergleichen erfolgte die Methode nach Bonferroni, um eine Alpha-Fehler-Kumulation bei multiplen Paarvergleichen auszugleichen.

Die Ergebnisse der Blut- und Blutgasanalyse (pO_2 , pH, BE) wurden mit einem gemischt linearen Modell für unbalancierte und abhängige Daten untersucht. Für die Struktur der Kovarianz-Matrix wurde eine Compound Symmetry angenommen. Die Variablen wurden basierend auf dem Typ des Narkoseverfahrens, der Zeit und ihrer Interaktion modelliert. Eine autoregressive Kovarianzstruktur mit der Zeit als kontinuierliche Variable wurde angewendet, um die kardiozirkulatorischen Parameter (5.3) auf ihre statistischen Unterschiede zu prüfen. Ein zweites Modell mit der Zeit als diskontinuierliche Variable (nur bestimmte Zeitpunkte: $t = 0, 30, 90, 180$ und 270 Minuten) wurde ebenso modelliert, um gruppenspezifische Unterschiede zu den jeweiligen Zeitpunkten zu detektieren.

Für den Vergleich der Behandlungsgruppen zu korrespondierenden Zeiten wurden die Unterschiede der vorhergesagten Mittelwerte mit 95 %-Intervallen kalkuliert. Die Konfidenzintervalle wurden für multiples Testen (Bonferroni-Anpassung) adaptiert.

5 Ergebnisse der Laborstudie

Der graphischen Darstellung relevanter Parameter mit Hilfe von Boxplot-/Balkendiagrammen bzw. Verlaufskurven im Ergebnisteil liegen die Ermittlung des arithmetischen Mittelwertes sowie der Standardabweichung ($\bar{x} \pm SD$) zugrunde. Für alle durchgeführten Tests wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ (= Signifikanzniveau) angenommen.

5.1 Blut-/Blutgasanalyse

5.1.1 Sauerstoffpartialdruck (pO_2)

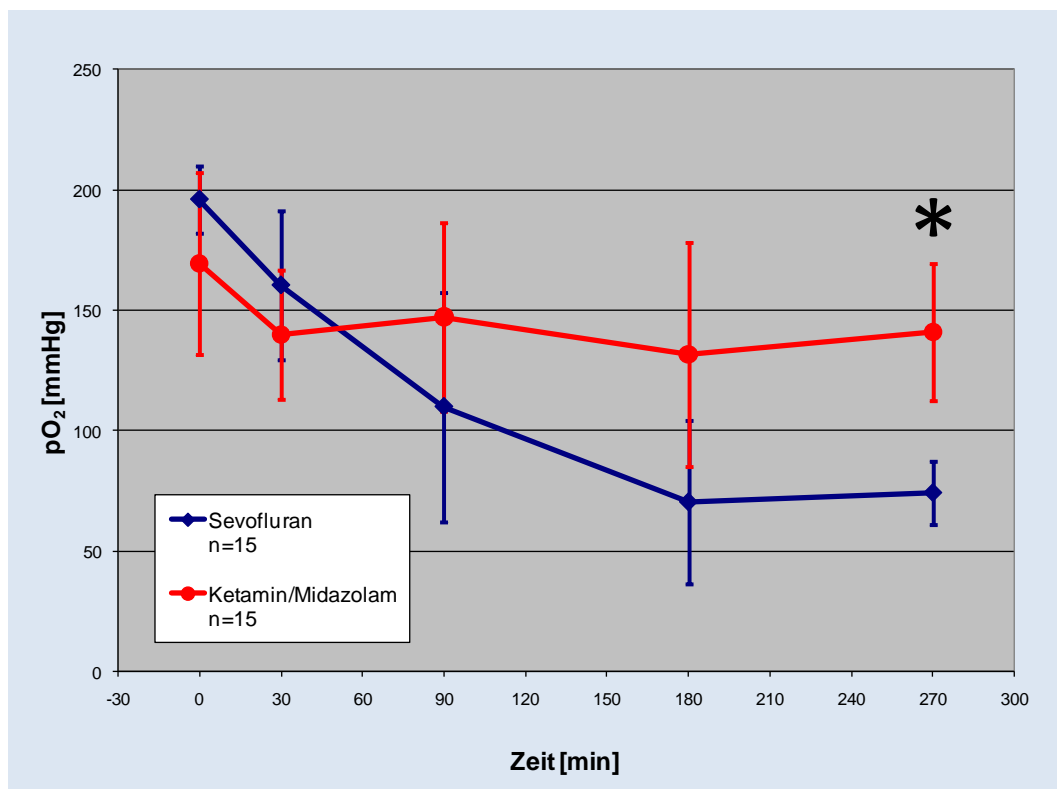


Abb. 5.1: Zeitlicher Verlauf des Sauerstoffpartialdrucks in Abhängigkeit vom Anästhetikum;

* = $p < 0,05$

In zwei Versuchsreihen mit jeweils 15 Tieren wurden Ausgangswerte des Sauerstoffpartialdrucks vor Aspiration (BGA zu $t = 0$ min) ermittelt, wobei die mittlere Oxygenierung bei Sevofluran mit 196 ± 14 mmHg etwas höher als bei Ketamin/Midazolam mit 169 ± 38 mmHg liegt (Abb. 5.1). Dennoch können ähnliche Ausgangsbedingungen angenommen werden. Die nach Säureinstillation bis zum Zeitpunkt $t = 30$ min parallel verlaufenden Kurven zeigen in

beiden Gruppen einen starken Abfall des Sauerstoffpartialdrucks (Sevofluran: 160 ± 31 mmHg; Ketamin/Midazolam: 140 ± 27 mmHg). Während die pO_2 -Werte bei den „Sevofluran-Tieren“ im zeitlichen Verlauf bis $t = 180$ min kontinuierlich sinken und dort auch ihren niedrigsten Wert von 70 ± 34 mmHg erreichen, ändert sich der Kurvenverlauf bei den „Ketamin/Midazolam-Ratten“ nach HCl-Einwirkung bis zum Versuchsende ($t = 270$ min: $pO_2 = 141 \pm 28$ mmHg) nur unwesentlich. Deutlich wird, dass die pO_2 -Werte bei Sevofluran bereits nach 90 Minuten unter den Ausgangs- und Normwerten (siehe Tab. 4.4) liegen und die Ketamin-/Midazolamgruppe bei $t = 270$ min einen signifikant höheren pO_2 -Wert aufweist.

5.1.2 Kohlendioxidpartialdruck (pCO_2)

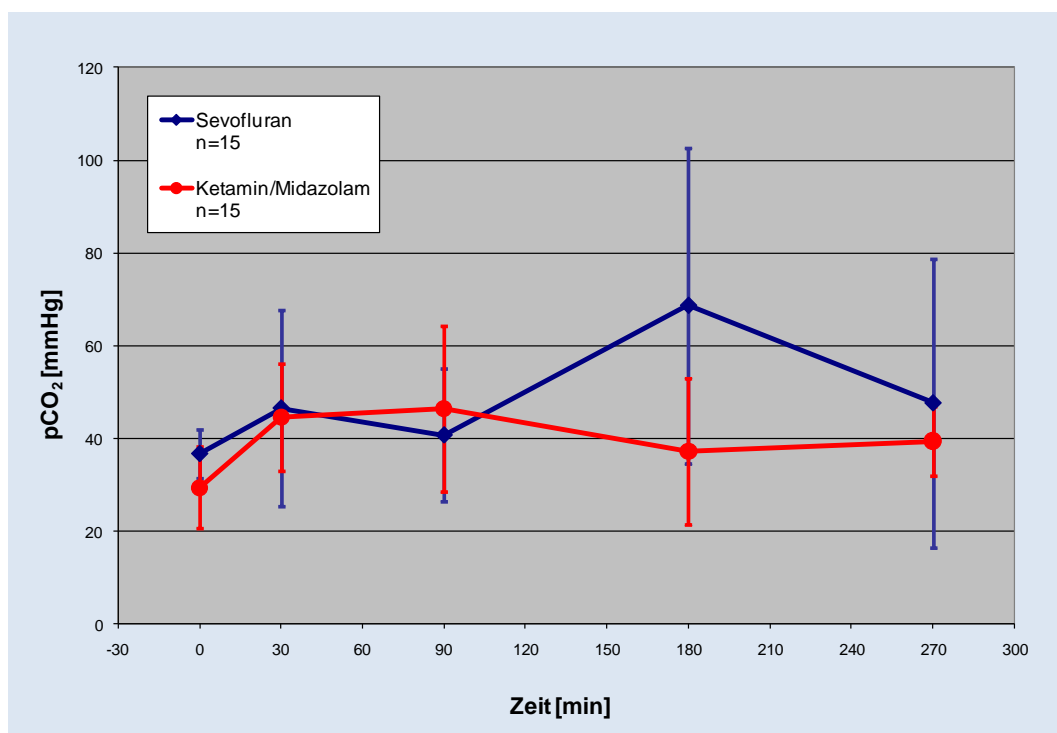


Abb. 5.2: Zeitlicher Verlauf des Kohlendioxidpartialdrucks in Abhängigkeit vom Anästhetikum

Der Kohlendioxidpartialdruck beider Untersuchungskollektive (Abb. 5.2) vor Instillation der Salzsäure zeigt vergleichbare Ausgangswerte von 37 ± 5 mmHg (Sevofluran) und 29 ± 9 mmHg (Ketamin/Midazolam). Nach Säureaspiration zeichnet sich bei Sevofluran erst beginnend nach 90 Minuten eine stärkere Veränderung durch einen Anstieg des pCO_2 -Wertes ab, um seinen maximalen Wert nach 3 Stunden (69 ± 34 mmHg) zu erreichen. Am Versuchsende fällt er auf 48 ± 31 mmHg, vergleichbar dem Ausgangspunkt, ab. Bei den „Ketamin/Midazolam-Tieren“ wird im zeitlichen Verlauf ein optimaler pCO_2 -Wert erkennbar. Der

zum Zeitpunkt $t = 0$ min unter dem Normbereich liegende Wert stabilisiert sich innerhalb der ersten 30 Minuten auf 45 ± 12 mmHg und pendelt sich ohne große Schwankungen bis $t = 270$ min auf einen Wert von 39 ± 7 mmHg ein.

Bei den CO_2 -Werten sind zwischen den unterschiedlich behandelten Ratten keine signifikanten Unterschiede erkennbar.

5.1.3 pH-Wert

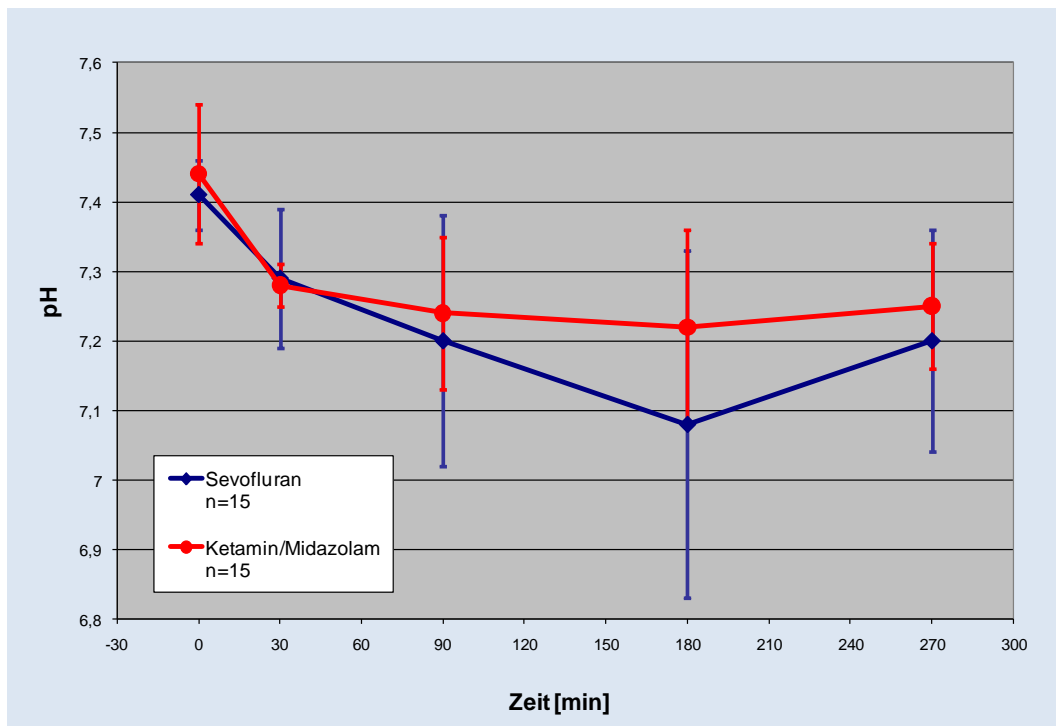


Abb. 5.3: Zeitlicher Verlauf des pH-Wertes in Abhängigkeit vom Anästhetikum

Abbildung 5.3 zeigt, dass die Versuchstiere unabhängig vom Anästhetikum mit ähnlichen und in der Norm liegenden pH-Werten (Sevofluran: $7,41 \pm 0,05$; Ketamin/Midazolam: $7,44 \pm 0,1$) starten. Nach Aspiration von HCl fallen beide Gruppen bei $t = 30$ min auf einen fast identischen pH-Wert ab (Sevofluran: $7,29 \pm 0,1$; Ketamin/Midazolam: $7,28 \pm 0,03$). Eine weitere Reduzierung erfolgt dann bis $t = 180$ min allerdings mit unterschiedlicher Steigung. Während der pH bei den „Sevofluran-Tieren“ im Laufe der Versuchsdauer stetig abfällt und nach 3 h ein Minimum ($7,08 \pm 0,25$) erreicht, um zum Versuchsende hin anzusteigen ($7,2 \pm 0,16$), schwankt bei der Ketamin/Midazolam-Gruppe der pH im Bereich $t = 30$ bis 270 min nur zwischen 7,3 und 7,2.

Die Kurve zeigt deutlich, dass sich der pH-Wert beider Tierkollektive ab dem Zeitpunkt der Säureaspiration in den sauren Bereich verschiebt und auch nicht mehr auf Normwerte zurückgeht.

Bei einem Vergleich beider Anästhesieverfahren wird bezüglich des pH-Wertes beim Einsatz von Sevofluran und Ketamin/Midazolam kein signifikanter Unterschied erkennbar.

5.1.4 Basenexzess (BE)

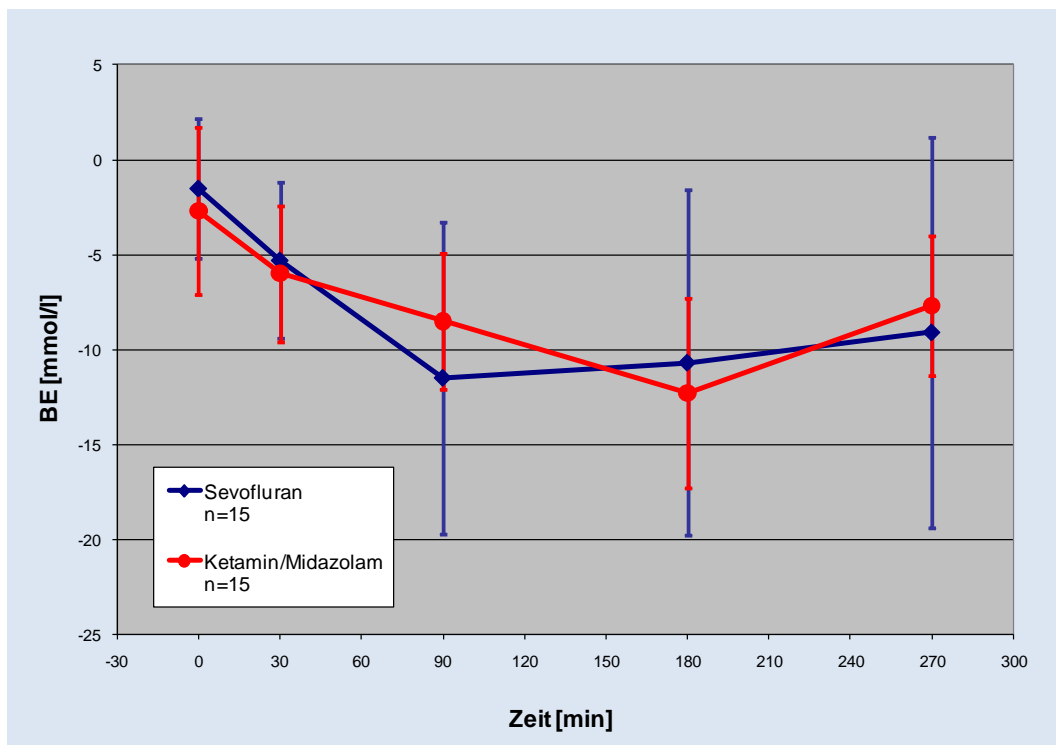


Abb. 5.4: Zeitlicher Verlauf des BE-Wertes in Abhängigkeit vom Anästhetikum

Vor Aspiration von HCl liegen die BE-Werte der beiden Versuchsgruppen (Abb. 5.4) annähernd im Normbereich von ± 2 mmol/l (Sevofluran: $-1,5 \pm 3,7$ mmol/l; Ketamin/Midazolam: $-2,7 \pm 4,4$ mmol/l). Nach Säureinstillation verschieben sich die Werte beider Kollektive weiter in den negativen Bereich. Bei Sevofluran liegt ein minimaler Wert von $-11,5 \pm 8,2$ mmol/l bereits nach 90 Minuten vor, bei Ketamin/Midazolam dagegen erst nach 180 Minuten ($-12,3 \pm 5$ mmol/l). Wenn auch nach Erreichen des Minimums ein Anstieg der Kurven erfolgt - bei Ketamin/Midazolam steiler verlaufend als bei Sevofluran - bleiben in beiden Fällen die Werte unter Baseline-Niveau angesiedelt.

Im Wesentlichen ist bezüglich der BE-Werte in beiden Kollektiven kein signifikanter Unterschied zu verzeichnen.

5.1.5 Hämoglobinkonzentration (Hb)

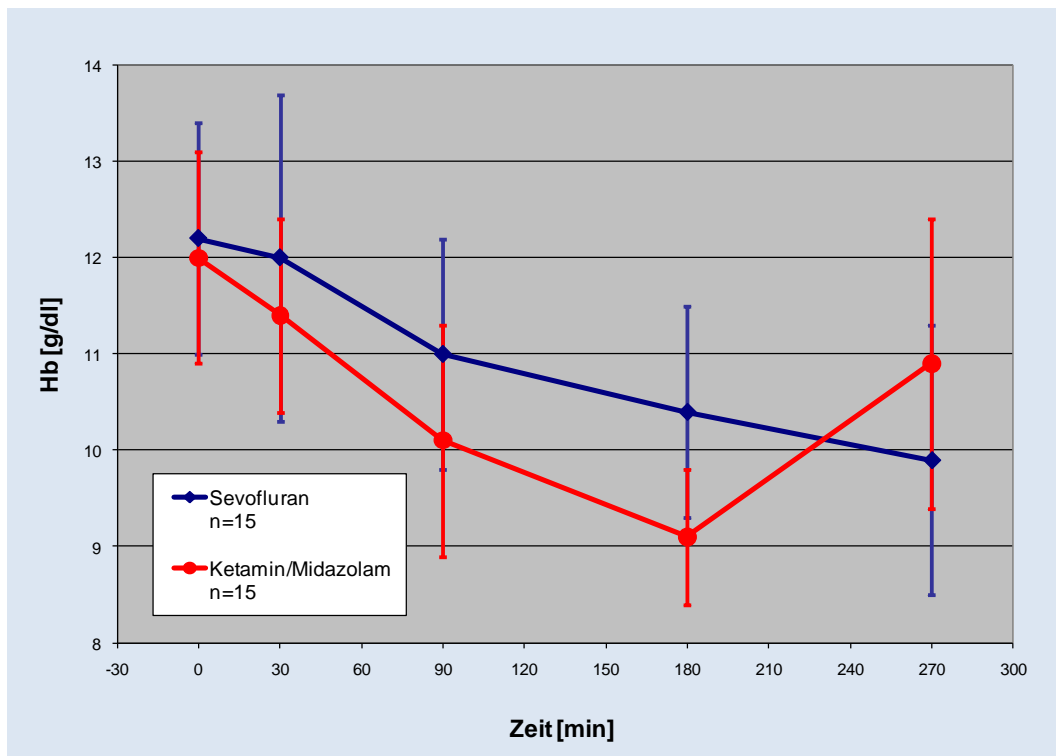


Abb. 5.5: Zeitlicher Verlauf des Hb-Wertes in Abhängigkeit vom Anästhetikum

Um Einflüsse durch Blutverluste bzw. zu hohe Flüssigkeitszufuhr auszuschließen, wurde durch BGA-Analyse die Hämoglobinkonzentration ermittelt (Abb. 5.5).

Beide Kollektive zeigen bei $t = 0$ min einen ähnlichen Hb-Wert (Sevofluran: $12,2 \pm 1,2$ g/dl; Ketamin/Midazolam: $12 \pm 1,1$ g/dl), der jeweils im Normbereich von 12 - 15 g/dl liegt. Im Verlauf des Experiments ist beim Sevofluran der Kurvenverlauf über die Zeit konstant fallend mit einem minimalen Hb-Wert von $9,9 \pm 1,4$ g/dl bei $t = 270$ min. Die Ketamin-/Midazolamkurve zeigt bei $t = 180$ min nicht nur ein Minimum ($Hb = 9,1 \pm 0,7$ g/dl) sondern auch einen stärkeren Abfall als das Vergleichsnarkotikum, um zu Versuchsende auf einen Wert von $10,9 \pm 1,5$ g/dl anzusteigen.

Bezüglich der Hb-Werte sind im Vergleich beider Narkotika keine signifikanten Unterschiede auszumachen.

5.2 Wet/Dry-Ratio

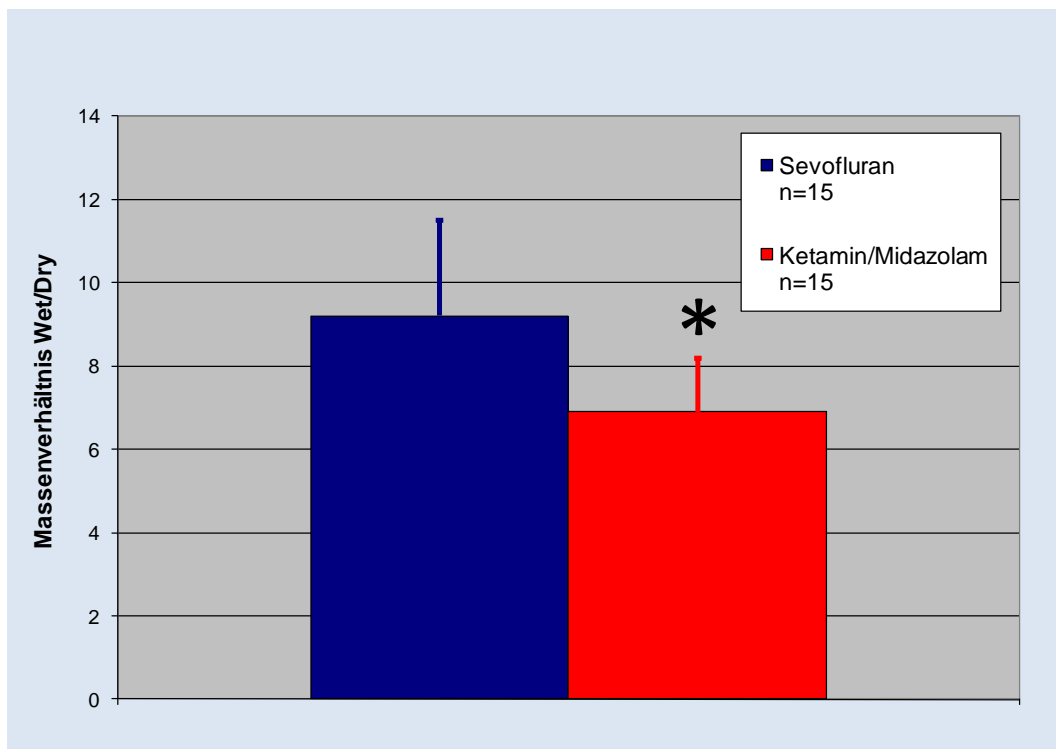


Abb. 5.6: Massenverhältnis Wet/Dry in Abhängigkeit vom Anästhetikum; * = $p < 0,05$

Die relative Menge an extravaskulärem Lungenwasser wird durch die Wet/Dry-Ratio ermittelt, welche dem Ausmaß des Mendelsonsyndroms proportional ist. Obenstehendes Balkendiagramm (Abb. 5.6) zeigt ein signifikant höheres Wet/Dry-Verhältnis bei Sevofluran-Behandlung.

5.3 Mittlerer arterieller Blutdruck (MAP)

Nachstehende Abbildung (Abb. 5.7) zeigt bei Tieren der Gruppe 0 einen Anfangswert von 103 ± 16 mmHg mit Trend zum abfallenden Kurvenverlauf bis $t = 240$ min (53 ± 29 mmHg); zum Ende steigen die Werte auf 75 ± 1 mmHg an. Im Vergleich dazu werden bei Ketamin/Midazolam (Gruppe 1) über den Zeitverlauf stabile und im Normbereich liegende Blutdruckwerte zwischen 113 ± 16 mmHg bei Start und 95 ± 26 mmHg bei Ende erreicht. Bei annähernd gleichem Ausgangswert weisen die „Sevofluran-Tiere“ tendenziell niedrigere RR-Werte auf. Zu keinem Zeitpunkt lassen sich statistisch signifikante Unterschiede feststellen.

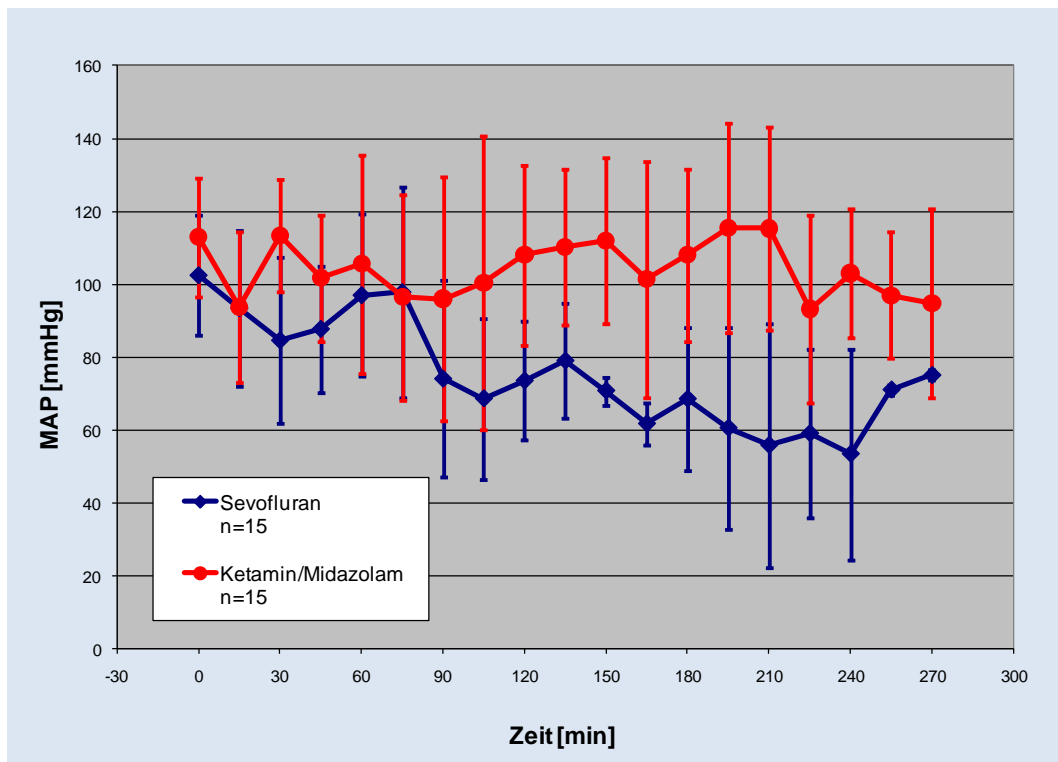


Abb. 5.7: Zeitlicher Verlauf des mittleren arteriellen Blutdrucks in Abhängigkeit vom Anästhetikum

5.4 Atrial Natriuretic Peptide (ANP) und Brain Natriuretic Peptide (BNP)

Abweichend zu den unter 5.1 bis 5.3 beschriebenen Ergebnissen, bei denen jeweils 15 Versuchstiere der Gruppe 0 und 1 verglichen wurden, standen für die Auswertung der Genexpression aufgrund ungültiger Messungen bzw. nicht interpretierbarer Werte eine geringere und ungleiche Anzahl zur Verfügung.

Die Balkendiagramme in den Abbildungen 5.8 bis 5.11 veranschaulichen die durch Messung im Herzgewebe ermittelte Genexpression der natriuretischen Peptide ANP sowie BNP jeweils des rechten und linken Ventrikels in Abhängigkeit vom Anästhetikum.

Während zwischen Ketamin/Midazolam und Sevofluran bei ANP und BNP im linken Ventrikel und bei BNP im rechten Ventrikel keinerlei Unterschied zu verzeichnen ist, zeigt sich bei ANP im rechten Ventrikel bei den „Sevofluran-Ratten“ eine signifikant höhere Expression als bei der Ketamin-/Midazolamgruppe.

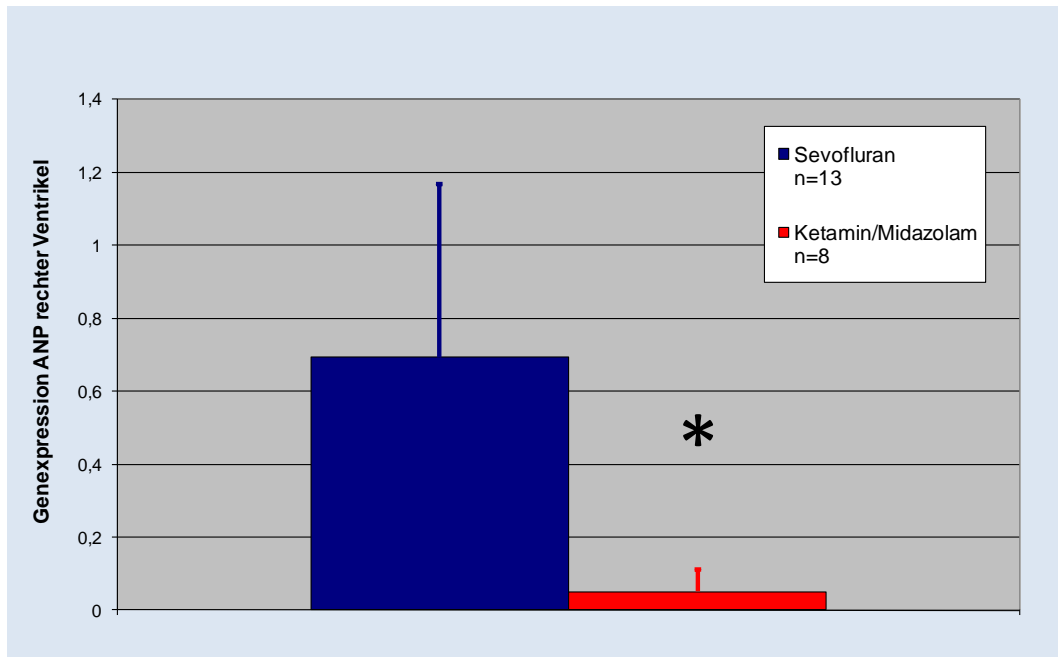


Abb. 5.8: Genexpression ANP rechter Ventrikel in Abhängigkeit vom Anästhetikum; * = $p < 0,05$

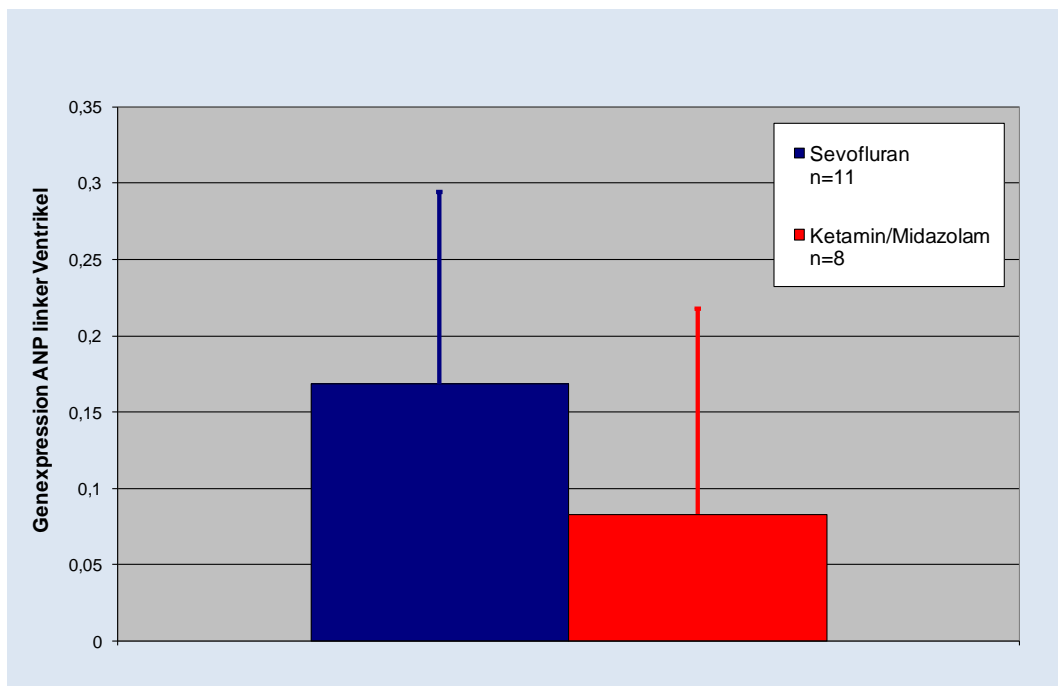


Abb. 5.9: Genexpression ANP linker Ventrikel in Abhängigkeit vom Anästhetikum

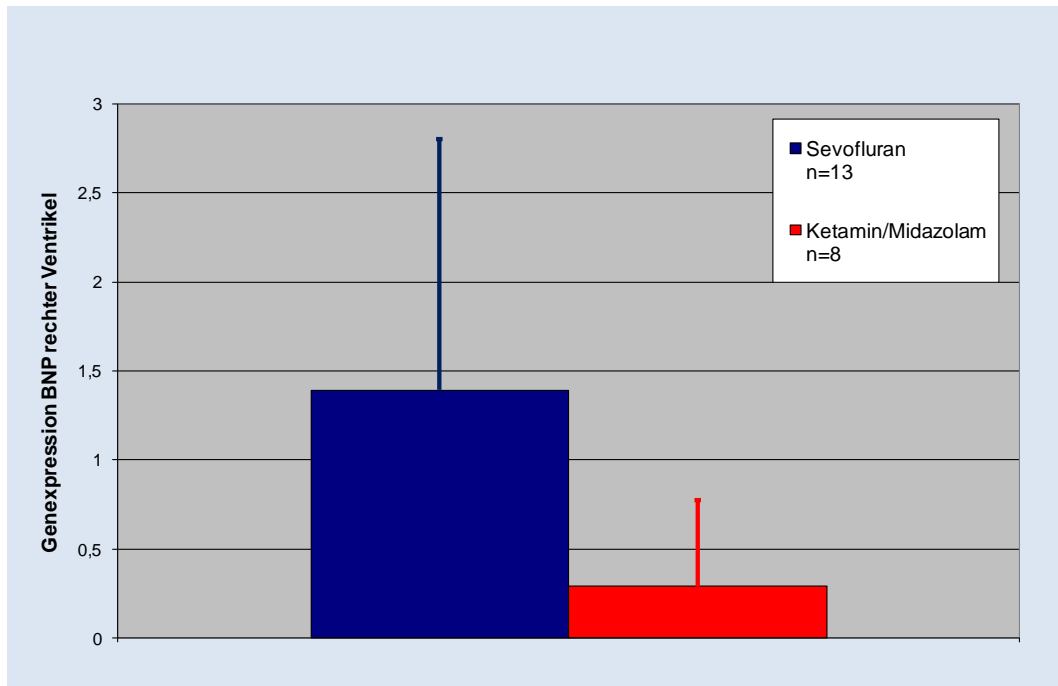


Abb. 5.10: Genexpression BNP rechter Ventrikel in Abhängigkeit vom Anästhetikum

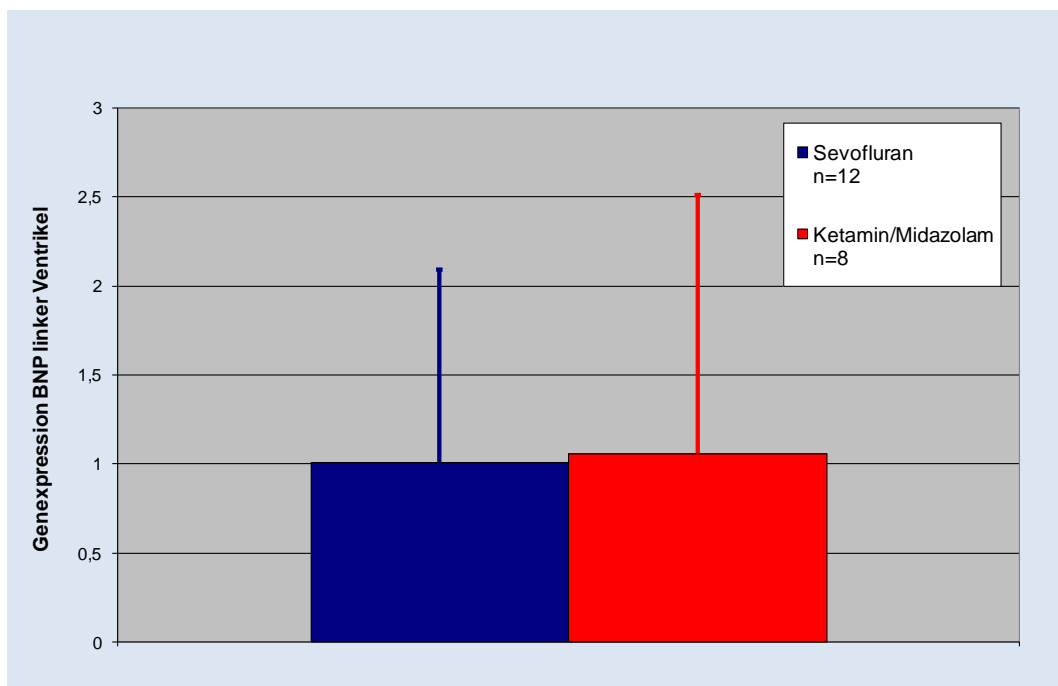


Abb. 5.11: Genexpression BNP linker Ventrikel in Abhängigkeit vom Anästhetikum

5.5 Endothelin-1 (ET-1)

In nachfolgendem Diagramm (Abb. 5.12) ist die ET-1-Ausschüttung in der Lunge bei Sevofluran ($0,73 \pm 0,39$) verglichen mit Ketamin/Midazolam ($0,19 \pm 0,20$) dargestellt, wobei ein signifikanter Unterschied in Abhängigkeit vom Anästhetikum deutlich erkennbar wird.

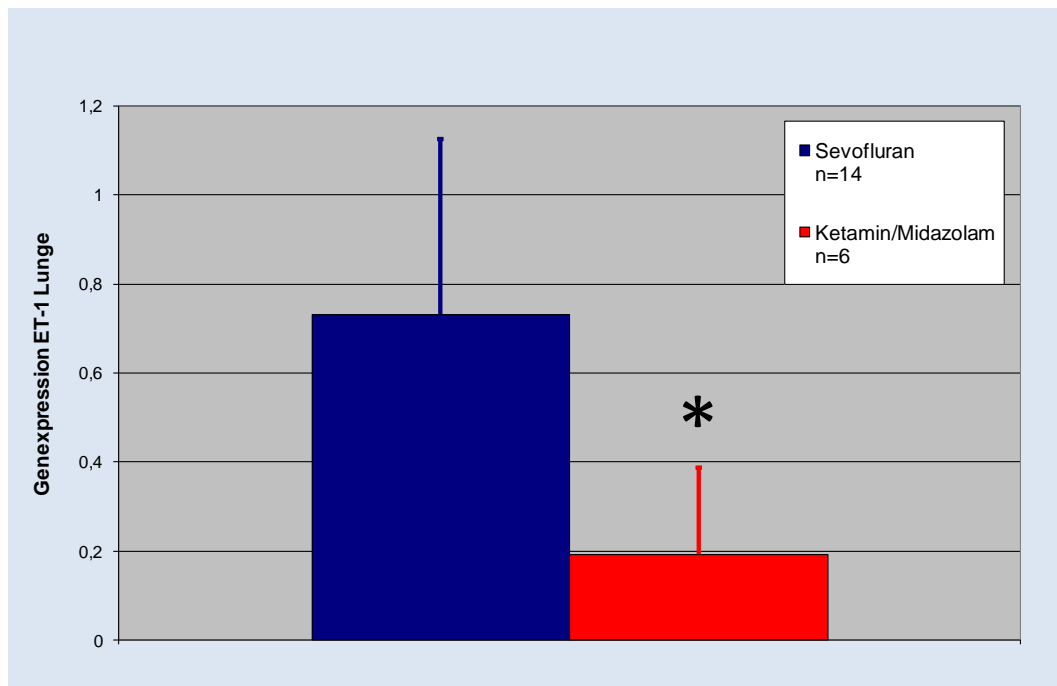


Abb. 5.12: Genexpression ET-1 Lunge in Abhängigkeit vom Anästhetikum; * = $p < 0,05$

6 Diskussion

Die Mortalitätsrate des durch Säureaspiration ausgelösten Krankheitsbildes ALI bzw. ARDS hat sich zwar seit seiner Erstbeschreibung in der Medizin, u. a. durch eine lungenprotektivere Beatmung geringfügig verbessert, dennoch konnten auch nach 60 Jahren immer noch keine einheitlichen Therapiekonzepte etabliert werden. Deshalb ist weiterhin intensive Forschung nötig, um eine positive Wende in Hinblick auf die Überlebensrate nach Säureaspiration zu erreichen [37].

Inwiefern die Wahl des Anästhetikums den Lungenschaden nach Aspiration beeinflusst, ist Thema der nachstehenden Diskussion, die die Versuchsmethodik sowie die daraus gewonnenen Ergebnisse interpretiert. Limitationen der Studie werden aufgezeigt, die eine kritische Beurteilung der Aussagen erfordern.

6.1 Diskussion der Versuchsmethodik

In der vorliegenden Arbeit lehnt sich die Menge der aspirierten Säure den Erkenntnissen verschiedener Studien an. Das Ziel von Kennedy et al. bestand darin mit Versuchen an Ratten herauszufinden, unter welchen Umständen der Lungenschaden am gravierendsten ist, ohne letal zu enden. Dies postulierte er für einen pH des Aspirats von 1,5, ein Volumen von 1,2 ml/kg KG und ein Zeitintervall von 4 Stunden nach Säureinstillation [4]. Die Wahrscheinlichkeit zur Auslösung eines Mendelsonsyndroms steigt, wenn die Menge des aspirierten Magenvolumens mindestens 0,3 ml/kg KG (entsprechend ca. 20 - 25 ml beim Erwachsenen) beträgt und einen pH kleiner als 2,5 aufweist. Da zusätzlich auch die Zusammensetzung des Aspirats von Bedeutung ist, können bereits bei einem pH größer 2,5 schwerwiegende Lungenfunktionsstörungen auftreten, sofern gleichzeitig feste Bestandteile in den Atmungstrakt gelangen [6].

Die vorliegende Arbeit registriert ausschließlich die hervorgerufenen Veränderungen nach Aspiration von 1,0 ml/kg KG Salzsäure, was mehr als dem dreifachen Volumen des o. g. Schwellenwertes entspricht. Darüber hinaus ist zu berücksichtigen, dass zusätzlich eine höhere Säurekonzentration mit einem pH von 1 zum Einsatz kam. Mit hoher Wahrscheinlichkeit wurde hierdurch ein akuter Lungenschaden ausgelöst, der sich durch die in Kapitel 5.1.1 beschriebenen Veränderungen des pO_2 -Wertes belegen lässt.

Um dem von Kennedy bei Aspiration beschriebenen biphasischen Kurvenverlauf mit seinen zwei Entzündungspeaks gerecht zu werden, wurde der Untersuchungszeitraum in den eigenen Versuchen auf 270 Minuten begrenzt und ähnelt der akuten Frühphase eines ARDS (siehe 2.2.2).

Generell muss bei tierexperimentellen Studien berücksichtigt werden, dass die meisten Modellversuche nur Ergebnisse über eine kurze Zeitspanne wiedergeben können, es aber in der Realität Stunden bis Tage dauert, um ein vollständiges ARDS (Vollbild eines ARDS) zu entwickeln. Obwohl die zwischen den Spezies variierende Physiologie und Anatomie unwillkürlich nach einer kritischen Anwendung der Ergebnisse auf den Menschen verlangt [40], können Versuche mit Ratten dennoch geeignet sein, um Krankheitsprozesse und Interventionsmöglichkeiten nach Säureaspiration zu untersuchen [14].

Fehler bei der Versuchsdurchführung wurden minimiert, indem die randomisiert ablaufenden Experimente grundsätzlich erst begonnen wurden, wenn vergleichbare Ausgangsbedingungen (siehe Tab. 4.4) vorlagen und die Präparation der Versuchstiere atraumatisch vonstatten ging. Durch Ermittlung des Hb-Wertes wurden eventuelle Blutverluste sowie eine nicht adäquate Flüssigkeitssubstituierung während der Experimente registriert.

Die Änderungen der Parameter pO_2 , pCO_2 und pH nach Säureaspiration belegen den in vorliegender Studie erfolgreich induzierten Lungenschaden. Beide Untersuchungskollektive zeigten den typischerweise nach Applikation der Salzsäure vergleichbaren Abfall des pO_2 - und pH-Wertes bei jeweils steigendem pCO_2 durch die verminderte Compliance der Lunge [7].

Da Narkotika nicht nur nervale Strukturen sondern auch Atmung und Kreislauf tangieren, ist gerade im Hinblick auf die Säureaspiration, die zu 12 - 36 % im ARDS enden kann [7], die Wahl des adäquaten Anästhetikums von großer Bedeutung.

Folgende Aspekte haben zur Entscheidung für die Anwendung von Sevofluran und Ketamin im dargelegten Experiment geführt und werden anschließend begründet.

Angesichts der weit verbreiteten Narkoseführung mit Sevofluran [7], seiner Organprotektion bei Ischämien [29, 30, 31] und den innerhalb unserer Forschergruppe erzielten umfangreichen Erfahrungen bei Ratten [41, 42], wurde es als Vertreter der Inhalationsnarkotika ausgewählt.

Lungenepithelzellen können durch die Inhalation von Narkosegasen direkt geschädigt und davon zerstört werden, wobei dies den Surfactant beeinflusst und respiratorische Komplikationen zur Folge haben kann [43]. Bislang sind derartige Ergebnisse beim Injektionsanästhetikum Ketamin nicht bekannt und daher positive Auswirkungen auf ein Mendelsonsyndrom denkbar. Dies hat zur Entscheidung des Ketamins als Vergleichsnarkotikum beigetragen. Im Hinblick auf die Säureaspiration bietet sich Ketamin als Narkotikum der Wahl an, da es sowohl in-vitro als auch in-vivo die Expression vieler proinflammatorischer Gene vermindert und zur Verbesserung bzw. Reduzierung der entzündlich bedingten Zytokinproduktion führt [44].

6.2 Diskussion der Versuchsergebnisse

6.2.1 Wirkung der Anästhetika auf die Oxygenierung

Der Sauerstoffpartialdruck lässt unter Berücksichtigung der Ventilation und FiO_2 Rückschlüsse auf den Grad der Oxygenierung und damit die Effektivität des Gasaustausches der Lunge zu. Bei direktem Lungenschaden verschlechtert sich die Oxygenierung als eine der ersten Faktoren bedingt durch Gasaustauschstörungen, die sich als Lungenödem, Pneumothorax, Atelektasen sowie Pleuraergüsse manifestieren [41]. Eigene Versuche haben gezeigt, dass sich der in beiden Gruppen (0 und 1) vergleichbare initiale Abfall der pO_2 -Kurve bei den Tieren stabilisiert, die mit Ketamin/Midazolam anästhesiert wurden, während bei Sevofluran eine weitere deutliche Verschlechterung eintrat (siehe Abb. 5.1). Der durch die Aspiration der Salzsäure verursachte „chemical burn“ des Tracheobronchialbaumes und des Lungparenchyms verursacht gravierende Entzündungsreaktionen [6], die zu einer gesteigerten alveokapillären Permeabilität bis hin zum pulmonalen (nichtkardiogenen) Ödem führen. Die dadurch resultierende Perfusionsstörung mit verschlechterter und verminderter Sauerstoffanreicherung sowie Compliance der Lunge deckt sich mit den Ergebnissen von Kennedy et al. und ist demzufolge mit dem ersten Peak der Entzündungskurve vergleichbar [4].

Erst zum Zeitpunkt von $t = 270$ min wird ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Untersuchungskollektiven sichtbar.

Die durch Ketamin-/Midazolamnarkose bei Gruppe 1 eingetretene verbesserte Oxygenierung lässt unter Zuhilfenahme der nachstehend erwähnten Studien folgende Vermutungen zu.

Nader-Djalal et al. [32] untersuchten - um eine Aussage bezüglich Änderungen des alveolarkapillären Permeabilitätsindex treffen zu können - wie sich der Index nach Säureaspiration unter Einsatz von Inhalationsanästhetika im Vergleich zu Ketamin verhält. Während die Anwendung volatiler Narkotika nach mehr als zwei Stunden eine gesteigerte endotheliale Membrandurchlässigkeit erkennen ließ, traten bei der Ketamingruppe keinerlei Änderungen auf. Dies bedeutet, dass nach Aspiration bei mehrstündiger Ketamingabe (5 Stunden bei Nader-Djalal) die Gefahren der Ödembildung abgemildert und keine pathologischen Veränderungen der alveolarkapillären Wand erkennbar waren.

Wesentliche Aufgaben des Surfactants sind, die Lungen vor dem Kollabieren und einem pulmonalen Ödem zu schützen sowie zur Immunabwehr beizutragen. Molliex et al. konnten bei Ketamin sowie Etomidat leichte, aber signifikante Auswirkungen auf die Surfactantbiosynthese mit Proliferation von Alveolarzellen feststellen [45]. Stephanova et al. beschrieben in Forschungsreihen mit den volatilen Substanzen Halothan, Enfluran und Sevofluran eine negative Beeinflussung auf die Bindung von pulmonalem Surfactant zur alveolären Membran sowie eine Lyse von Erythrozyten [43].

Demgegenüber fanden Takala et al., dass langfristige und hochkonzentrierte Anwendung von Sevofluran keine nachteilige Wirkung auf die alveoläre Integrität hat [46].

Eine reduzierte Oxygenierung mit Entwicklung einer Hypoxämie kann ein Zeichen für eine ablaufende Inflammation sein, die darüber hinaus noch durch inhalierte Anästhetika verschlimmert werden kann. Nader-Djalal et al. wiesen nach, dass die mit volatilen Anästhetika behandelten Tiere (Halothan, Enfluran und Isofluran in Studie [32]) verglichen mit Ketamin eine gesteigerte Entzündungsreaktion und Leukozyteninfiltration zeigten. Kotani et al. berichteten, dass volatile Narkotika bei Alveolarmakrophagen zu erhöhter Expression der mRNA proinflammatorischer Zytokine führen [33]. Beim Vergleich von Sevofluran mit Thiopental beschrieben Takala et al. bei anästhesierten Schweinen einen signifikanten Abfall der Blutleukozyten, Neutrophilen und Lymphozyten und eine erhöhte pulmonale NO_3^- - und NO_2^- -Produktion ausgelöst durch Sevofluran, was einer verstärkten Entzündungsantwort gleichkommt [34].

Andere Forschergruppen [30, 35, 47, 48] kommen in ihren Studien zu einem gegenteiligen Ergebnis und behaupten, dass der Gebrauch volatiler Anästhetika die Expression von Entzündungsmediatoren verringern kann.

Das signifikante Ergebnis bezüglich des Sauerstoffpartialdrucks kann darauf beruhen, dass Ketamin antiinflammatorische Mechanismen in Gang setzt. Nach Auslösung eines endotoxin-induzierten Lungenschadens mit erhöhter Wet/Dry-Ratio, MPO-Aktivität, $\text{TNF-}\alpha$ - und $\text{NF}\kappa\text{B}$ -Aktivierung wurde durch intravenöse Gabe von supra-anästhetischen Dosen an Ketamin die LPS-induzierte $\text{TNF-}\alpha$ - und $\text{NF}\kappa\text{B}$ -Aktivierung gehemmt (Yang et al.) [49]. $\text{NF}\kappa\text{B}$ wirkt als induzierbarer Transkriptionsfaktor für verschiedene Gene einschließlich derer, die die proinflammatorischen Zytokine $\text{TNF-}\alpha$ sowie IL-6/IL-8 verschlüsseln [50]. Zu vergleichbaren Ergebnissen - wenn auch bei Versuchen im Darm nach Endotoxinschaden - kamen Sun et al., die eine Minimierung der $\text{NF}\kappa\text{B}$ -Aktivität, der Expression von $\text{TNF-}\alpha$ sowie danach der IL-6-Werte feststellten [51].

Darüber hinaus gilt Ketamin als potenter Inhibitor von NO, das von aktivierten Makrophagen sowie als kurzlebiges Radikal durch enzymatische Oxidation von L-Arginin produziert wird und starke Zytotoxizität aufweist [52]. In dieser in-vitro-Studie wurden verschiedene Ketaminkonzentrationen (6 - 600 $\mu\text{mol/l}$) zu Makrophagenkulturen, die durch LPS bzw. Lipoteichoidsäure induziert wurden, gegeben, worauf diese mit NO-Bildung reagierten. Ketamin konnte die NO-Produktion dosisabhängig zu 65 % hemmen, was auch auf eine gleichzeitige reduzierte Sekretion von $\text{TNF-}\alpha$, einem autokrinen Stimulationsfaktor für die NO-Produktion, zurückzuführen ist. Dabei ist Ketamin sogar dem Glukokortikoid Dexamethason, das als NO-Hemmer bekannt ist, in der Wirkung überlegen. Dies haben Untersuchungen gezeigt, die sowohl mit 150 $\mu\text{mol/l}$ Ketamin als auch einer analogen Dexamethason-Dosis durchgeführt wurden.

Aufgrund vorstehend beschriebener Erkenntnisse lässt sich der vasodilatatorische Effekt des Ketamins [9], der als Sofortwirkung bei Applikation des Pharmakons zu erwarten wäre, als Grund für einen verbesserten Sauerstoffpartialdruck vernachlässigen.

Bei eigenen Versuchen hätte man erwarten können, dass Veränderungen im pO_2 schon zu früheren Zeitpunkten signifikante Ergebnisse zeigen. Offensichtlich scheinen aber in dem Modell die Unterschiede zwischen inhalativ und intravenös verabreichten Anästhetika erst nach längerer Zeit ($> 4,5$ Stunden) Signifikanz zu erlangen. Ob daraus abgeleitet werden kann, dass sich die Anwendung von Sevofluran nach einem Aspirationsereignis und innerhalb dieser ermittelten Zeit negativ auf den Sauerstoffpartialdruck auswirkt, ist mit vorliegenden Daten nicht zu begründen und bedarf weiterer Abklärung durch klinische Studien.

6.2.2 Wirkung der Anästhetika auf den Kohlendioxidpartialdruck

Unmittelbar nach Säureaspiration ist ein in beiden Untersuchungsgruppen ansteigender pCO_2 -Wert ersichtlich, den man auf die Anwesenheit der Säure und eine Aspirationspneumonitis als Folge der pulmonalen Parenchymschädigung, beeinträchtigter Oxygenierung und einer reduzierten alveolären Ventilation mit gestörter CO_2 -Elimination zurückführen kann [7]. Während sich der Kohlendioxidpartialdruck im Verlauf der Ketamin-/Midazolamnarkose nach initialem Anstieg weitgehend unauffällig verhält, ist bei Sevofluran zwischen 90 und 180 Minuten eine noch deutlichere Azidose ersichtlich, die in den darauffolgenden 90 Minuten wieder abnimmt. Wie nicht anders zu erwarten, wurden beim Kohlendioxidpartialdruck keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Versuchsgruppen 0 und 1 gefunden (siehe Abb. 5.2). Dies war auch abzusehen, da bei einem Anstieg des pCO_2 -Wertes sowohl die Atemfrequenz als auch die obere Beatmungsgrenze in kleinen Schritten angepasst wurden.

6.2.3 Wirkung der Anästhetika auf die Wet/Dry-Ratio

Hinsichtlich der Wet/Dry-Ratio ist unter Sevofluran-Anästhesie verglichen mit Ketamin/Midazolam ein signifikant höherer Wert (siehe Abb. 5.6) erkennbar. Da für das Mendelsonsyndrom eine Permeabilitätsstörung durch Dysfunktion sowie Zerstörung des pulmonalen Gefäßendothels mit Akkumulation an Lungenwasser („wet lung“) typisch ist [53], lässt das signifikante Ergebnis bei Sevofluran auf ein stärker ausgeprägtes Lungenödem und deshalb einen größeren Lungenschaden mit erniedrigter pulmonaler Compliance schließen.

Diese Erkenntnis deckt sich mit den Forschungsergebnissen um Wang et al. [54], die nach LPS-induziertem Lungenschaden unter Ketamingabe ebenfalls ähnliche Auswirkungen mit einem nur unerheblichen Anstieg der Wet/Dry-Ratio beobachteten. Außerdem konnten sie einen dosisabhängigen protektiven Effekt des Ketamins auf ein ARDS/ALI nachweisen, der

auf einer verminderten Expression der Neutrophilen, von TNF- α , IL-8, NO, NF κ B sowie der Proteinbestandteile in der bronchoalveolären Lavage beruht.

Bei Betrachtung der Wet/Dry-Ratio in Abbildung 5.6 sowie unter Berücksichtigung der Studie [54] ist davon auszugehen, dass das Ausmaß der Inflammation bei den „Ketamin-/Midazolam-Tieren“ (Gruppe 1) verglichen mit Gruppe 0 deutlich geringer ist. Im Gegensatz dazu bewiesen aber Lee et al. (ebenso an Versuchen mit Ratten), dass ein durch LPS-induzierter Anstieg der Albuminpermeabilität mittels volatiler Anästhetika - wie Sevofluran und Halothan - gehemmt wurde [55]. Dieses widersprüchliche Ergebnis liegt offensichtlich in variierenden Versuchsdurchführungen begründet, da die Anwendung von LPS - im Gegensatz zur Applikation von HCl via Trachealtubus - einen indirekten Lungenschaden setzt. Des Weiteren spielt die zeitliche Bemessung der Experimente - auch in Bezug auf die Anwesenheit der exprimierten Promotergene - eine Rolle. Während bei Lee et al. die Narkose erst 18 Stunden nach LPS-Injektion begonnen wurde, applizierten wir die jeweiligen Anästhetika bereits vor Säureaspiration.

6.2.4 Wirkung der Anästhetika auf die natriuretischen Peptide ANP und BNP

Die kardialen Hormone ANP und BNP dienen als Markersubstanz zur Aufdeckung einer Herzinsuffizienz. Bei erhöhtem Herzzeitvolumen oder einer zunehmenden intravasalen Druckbelastung, wie es v. a. beim Linksherz- und Rechtsherzversagen sowie beim ARDS der Fall sein kann, werden erhöhte Levels an ANP und BNP angetroffen. Ihre Freisetzung wird über die Guanylatzyklase gesteuert und basiert auf direkter Aktivierung der Hormone, wie Endothelin, Vasopressin oder Katecholamine sowie der Dehnung der Myozyten und kann durch Anwesenheit von Substanzen der IL-6-Familie und Endotoxin getriggert werden. Zu den Wirkungen der natriuretischen Peptide zählen neben der Blutdruckregulierung (Senkung des Blutdrucks) und diuretischen Wirkung auch antiischämische und immunologische Eigenschaften [56].

Die Berücksichtigung und Bewertung der Ergebnisse zur Genexpression von ANP und BNP in vorliegender Arbeit wird dadurch plausibel, dass ein durch Säureaspiration ansteigender Gefäßwiderstand aufgrund Freisetzung vasoaktiver Mediatoren, einer hypoxischen pulmonalen Vasokonstriktion (HPV) oder einer Thrombose der Lungengefäße mit einer Belastung besonders des rechten Herzens bis hin zu einer rechtsventrikulären Dilatation, die in einer kardialen Dysfunktion münden kann, einhergeht. Daraus kann eine gesteigerte Ausschüttung der natriuretischen Peptide v. a. aus dem rechten Ventrikel resultieren [57].

Wie Abbildung 5.8 veranschaulicht, kommt es bei den „Sevofluran-Tieren“ im rechten Ventrikel verglichen mit den „Ketamin-/Midazolam-Ratten“ zu einer signifikant höheren Genexpression von ANP. Laut Maeder et al. [58] wird dies mit ARDS in Zusammenhang gebracht, wenn auch Witthaut et al. [56] eher das BNP als passenden Marker bei kardialer

Beeinflussung ansehen. Die in vorliegender Studie bei Sevofluran gesteigerte Sekretion von ANP in der rechten Herzkammer deutet zusammen mit den bisher diskutierten Ergebnissen auf einen stärkeren Ausprägungsgrad des Mendelsonsyndroms bei der Inhalationsnarkose hin, wobei für eine erfolgsversprechende Abschätzung des Ausmaßes der Erkrankung aber hinsichtlich der natriuretischen Peptide noch kein Evidenzbeweis erbracht werden konnte [56].

Hervorzuheben sind die Ergebnisse besonders vor dem Hintergrund, dass die Bestimmungen von ANP, BNP und auch ET-1 nicht nur von solchen Ratten stammen, die vergleichbare Überlebenszeiten aufwiesen, sondern zusätzlich von jenen, die zu verschiedenen Zeitpunkten (zwischen 1 bis 4,5 Stunden) starben. Daher wurden nicht bei allen Tieren adäquate Ausgangsparameter (Tab. 4.4) und Phasen im Bereich des zweiten Entzündungsgipfels (siehe 2.2.2) erreicht. Trotz dieses unselektionierten Untersuchungskollektivs wurden bei den Parametern ANP im rechten Ventrikel sowie bei ET-1 statistische Unterschiede festgestellt, was für einen positiven Effekt der Injektionsnarkose mit Ketamin/Midazolam im Vergleich zum Inhalationsanästhetikum Sevofluran spricht.

Bislang besteht noch Unklarheit darüber, zu welchem Zeitpunkt Promotergene nach Säureschaden exprimiert werden und den Verlauf einer Aspirationspneumonitis bestimmen. Bei den Versuchstieren, die zum signifikanten Ergebnis von ANP im rechten Ventrikel führten, wurden auch jene berücksichtigt, die evtl. aufgrund kurzer Versuchszeit noch keinerlei Anzeichen auf Genexpression erkennen ließen. In unserer Untersuchung wurde keine Subgruppenanalyse für die verschiedenen Todeszeitpunkte durchgeführt, sondern ANP im rechten Ventrikel über den gesamten Zeitraum zwischen den Versuchsreihen 0 und 1 verglichen. Dabei ist anzunehmen, dass es innerhalb einer Gruppe mit längerer Versuchsdauer zu einer Zunahme der Absolutwerte kommt.

6.2.5 Wirkung der Anästhetika auf das Peptidhormon ET-1

Endothelin-1 steigert die Proliferation der Gefäße und der Muskelzellen der Atemwege, ist ein hochpotenter Vasokonstriktor und kann auch proinflammatorische Prozesse auslösen. Dafür spricht die Aggregation von Neutrophilen, die Bildung toxischer Sauerstoffradikale, die Stimulation der Elastasefreisetzung und der Eicosanoid-Synthese in Makrophagen und Monozyten sowie die Freisetzung von Interleukinen und des plättchenaktivierenden Faktors [59]. Außerdem wird ET-1, dessen Plasmaspiegel bei Hypoxie erhöht ist, als wichtiger pathogenetischer Faktor für die Bildung von Lungenödemen diskutiert, da es an der Regelung des pulmonalen Vasotonus mitwirkt [60, 61].

Gesteigerte zirkulierende ET-1-Levels können daher auf Erkrankungen der Atemwege, des Lungenkreislaufs und pulmonale Entzündungen hinweisen. Patienten mit ARDS zeigten laut Mitaka et al. [61] eine siebenfach höhere mittlere Plasma-ET-1-Konzentration als Gesunde,

was zur pulmonalen Vasokonstriktion und Bronchokonstriktion mit akutem Atemwegsversagen führen könnte. Die signifikant erhöhten Endothelinwerte - speziell ET-1 - bei Patienten, die an ARDS/ALI erkrankt sind, liegen möglicherweise sowohl in ihrer verstärkten Freisetzung als auch verminderten Elimination begründet [60].

Uneinigkeit herrscht allerdings derzeit noch, ob ET-1 Marker oder Mediator - d.h. Ursache oder Folge - einer Krankheit ist [62]. Außerdem ist unklar, welche Rolle ET-1 bezüglich eines pulmonalen Ödems spielt und ob es - da ET-1 den pulmonalen Druck erhöht - den Protein- bzw. Flüssigkeitstransport in die Lunge induzieren kann [63].

Die nach Durchführung der Versuchsreihen und mittels Messung im Lungengewebe erhaltenen ET-1-Werte (siehe Abb. 5.12) zeigen, dass unter Sevofluran-Anästhesie verglichen mit Ketamin/Midazolam ein signifikant größerer Anstieg bei ET-1 zu verzeichnen ist. Dies ist Ausdruck einer vermehrten Rechtsherzbelastung und lässt - unter Berücksichtigung der Studien [60, 61] - sekundär auf einen stärker ausgeprägten Lungenschaden bei Inhalationsnarkose schließen.

Einerseits hat Sevofluran vasodilatatorische und dadurch blutdrucksenkende Eigenschaften, bewirkt aber auch andererseits - wie Takemori et al. in einer tierexperimentellen Studie herausfanden - schon nach zweistündiger Anwendung einen signifikanten Anstieg an ET-1 verglichen mit einer Placebo-Gruppe bzw. mit Ratten, die 2 Stunden vor ihrem Tod nicht mehr mit Sevofluran anästhesiert wurden. Dabei war es unerheblich, ob die Tiere 2 oder 6 Stunden mit Sevofluran beatmet wurden. Folglich vereint das fluorierte Inhalationsanästhetikum vasodilatatorische sowie - durch seine Einflüsse auf die Expression von ET-1 - vaso-konstriktorische Komponenten [64].

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, dass der nach Säureinstillation ausgelöste Lungenschaden durch Anwendung von Sevofluran zu einem signifikant höheren Anstieg des ET-1-Spiegels und - verglichen mit Ketamin-/Midazolam-Gabe - möglicherweise zu einer Aggravation des Krankheitsbildes führen könnte.

7 Zusammenfassung und Ausblick

Trotz verschiedenster Therapieansätze ist das ARDS immer noch eine Erkrankung, die meist im Multiorganversagen endet und Mortalitätsraten von 35 - 50 % aufweist. Nur ein geringer Teil der Patienten verstirbt an Lungenversagen [29, 65]. Eine kausale Therapie steht u. a. wegen der komplexen Entstehungsmechanismen und der Vielzahl der ablaufenden Entzündungskaskaden bis heute nicht zur Verfügung. Die Aufrechterhaltung der physiologischen Funktionen wie Gasaustausch, Organperfusion und der aerobe Metabolismus bestimmt so lange das klinische Management, bis sich die Lunge wieder erholt hat.

Das Ziel der vorliegenden Studie bestand darin - unter Berücksichtigung der wesentlichen Merkmale eines ARDS mit ausgeprägtem Permeabilitätsödem der Lunge, lebensbedrohlicher Hypoxie, pulmonalem Hypertonus, einer Reduktion der Compliance der Lunge, einer Hyperkapnie und Belastung besonders des rechten Herzens [23] - abzuklären, ob nach Säureaspiration durch Applikation ausgewählter Anästhetika bei Narkoseeinleitung und -weiterführung der akute Lungenschaden minimiert werden kann. Hierzu wurden bei je 15 Versuchstieren, randomisiert einer Sevofluran- bzw. Ketamin-/Midazolamgruppe zugeteilt (siehe Kapitel 4), die Lungen mittels HCl vorgeschädigt und auf diese Art ein Säureaspirationssyndrom simuliert.

Die Ergebnisse der Untersuchungen haben gezeigt, dass die Ketamin-/Midazolamnarkose nach einem Säureaspirationsereignis signifikante Verbesserungen hinsichtlich der Oxygenierung (Abb. 5.1), der Wet/Dry-Ratio (Abb. 5.6), der Genexpression von ANP im rechten Ventrikel (Abb. 5.8) sowie der Genexpression von ET-1 in der Lunge (Abb. 5.12) bringt und somit möglicherweise Vorteile gegenüber einer Gasnarkose mit Sevofluran hat. Unsere Ergebnisse werden auch durch die Publikation von Nader-Djalal et al. [32] bestätigt, die das Beenden der Inhalationsnarkose zugunsten einer Injektionsnarkose nach intraoperativer Säureaspiration fordern. Auch Nishina et al. [66] beschreiben eine positive Wirkung des Ketamins, indem sie nachwiesen, dass die Proliferation von Typ II-Pneumozyten und damit die alveoläre Reepithelisierung nach Säureaspiration nicht beeinträchtigt wird.

Demnach kann eine Erleichterung der Beatmung nach Aspirationspneumonitis durch Fortführung der Narkose mit Injektionsnarkotika erfolgen. Darüber hinaus hat Ketamin nach Säureaspiration eine positive Auswirkung auf die Herzaktivität gezeigt [36].

In der Zusammenfassung der Ergebnisse bedeutet dies, dass die Gabe von Ketamin nach Lungenschäden weniger negative Einflüsse auf das Myokard des rechten Herzens, die Ausschüttung von Endothelin in der Lunge, die pulmonale Flüssigkeitsbalance und somit den Verlauf nach Säureaspiration im Vergleich zu inhalativ verabreichten Anästhetika hat.

Weiterführende Studien - evtl. mit einer größeren Versuchstieranzahl und über einen längeren Kontrollzeitraum - zur Beurteilung der Wirkung von Ketamin nach Aspirationspneumonitis

sind aufgrund der vorliegenden Erkenntnisse angebracht, um es letztendlich auch in klinischen Studien testen und beurteilen zu können. Ob sich unsere tierexperimentellen Ergebnisse auch nach Aspirationsereignissen beim Menschen bestätigen, könnte nur in einer Multicenter-Studie am Patienten nachgewiesen werden. Erst dann kann darüber entschieden werden, ob im klinischen Alltag ein Wechsel des Anästhesieverfahrens nach Säureaspiration sinnvoll erscheint.

Ebenso wäre es von Interesse, in Aspirationsversuchen das - im Vergleich zu Ketamin-Razemat doppelt so stark wirkende - S(+)-Enantiomer (S-Ketamin) mit Sevofluran gegenüberzustellen, um herauszufinden, ob hinsichtlich Oxygenierung und Inflammation Unterschiede bestehen.

Da es sich bei der Aspirationspneumonitis um ein multifaktorielles Geschehen handelt, könnte die Wahl der adäquaten Narkoseform ein kleiner - möglicherweise aber dennoch effektiver - Baustein in der Vielzahl der therapeutischen Interventionen sein, die mit weiteren Behandlungen einhergehen müssen.

8 Materialien

8.1 Versuchstiere

Sprague-Dawley-Ratten	männlich, spezifisch-pathogenfrei, ca. 300 g, 9 Wochen alt	Charles River <i>Sulzfeld, Deutschland</i>
Tierstreu (¾ Faser)	Altromin®	Alma Botzenhard <i>Kempten, Deutschland</i>
Versuchstierfutter	Alma H 1003®	Alma Botzenhard <i>Kempten, Deutschland</i>

8.2 Chemikalien und Pharmaka

Dormicum®	16,68 mg Midazolamhydrochlorid (entsprechen 15 mg Midazolam/3 ml Ampulle)	Roche <i>Grenzach-Wyhlen, Deutschland</i>
Elektrolytinfusionslösung	E 153, 500 ml	Serumwerk <i>Bernburg, Deutschland</i>
HCl 0,1 N	Titrisol	Merck <i>Darmstadt, Deutschland</i>
Heparin-Natrium	Injektionslösung	Ratiopharm <i>Ulm, Deutschland</i>
Isotone NaCl-Lösung	0,9 % (1000 ml)	Braun <i>Melsungen, Deutschland</i>
Ketamin	577 mg Ketaminhydrochlorid (entsprechen 500 mg Ketamin/10 ml Ampulle)	Ratiopharm <i>Ulm, Deutschland</i>
Medizinischer Sauerstoff		Linde <i>Höllriegelskreuth,</i>
Pancuronium	2 mg Pancuroniumbromid/ml Lösung	Inresa <i>Freiburg, Deutschland</i>
Sevorane®	250 ml	Abbott <i>Kent, England</i>

Skinsept F	250 ml 2-Propanol und Chlorhexidinglu- conat	Henkel-Ecolab <i>Düsseldorf, Deutschland</i>
Trapanal®	Thiopental-Natrium (2,5 g/100 ml)	Atlanta Pharma <i>Konstanz, Deutschland</i>

8.3 Geräte und Instrumente

Narkosezubehör und -arbeitsplatz

Beatmungsgerät	Servo Ventilator 900 C	Siemens <i>Erlangen, Deutschland</i>
Inhalationskammer		Harvard Apparatus <i>March-Hugstetten, Deutschland</i>
Narkosekreisteil	Trajan 808	Dräger <i>Lübeck, Deutschland</i>
Patientenmonitor	SC 9000	Siemens <i>Erlangen, Deutschland</i>
Perfusor	Secura FT	Braun <i>Melsungen, Deutschland</i>
Silikonschlauch zur Maskenbeatmung	Ø 0,7 cm	
Styroporplatte	30 x 30 cm	
Verdampfungsgerät	Sevofluran Vaporizer 953	Siemens <i>Erlangen, Deutschland</i>

Materialien für die Versuchsdurchführung

Arterienpunktionsset	Arrow®	Arrow <i>Erding, Deutschland</i>
Aspirationsprobenehmer	PICO 50 (0,5 - 2,0 ml Probenvolumen)	Radiometer Medical <i>Brønshøj, Dänemark</i>
Chirurgische Nähte	Terylene® 2/0, Seralon® 3/0	Serag-Wiessner <i>Naila, Deutschland</i>

Dreiwegehähne	Discofix®	Braun <i>Melsungen, Deutschland</i>
Druckmanschette		
Einmal-Skalpell	Feather®	Feather <i>Osaka, Japan</i>
Einmal-Spritzen	2, 5, 10, 20 ml	Braun <i>Melsungen, Deutschland</i>
Einwegrasierer		
Fixierpflaster	Leukoplast® hospital	Medical <i>Beiersdorf, Deutschland</i>
Gummiband	zur Blutstauung zur Fixierung der Beatmungsmaske	
Operationsbesteck	chirurgische Pinzetten Nadelhalter Klemmen	Storz <i>Tuttlingen, Deutschland</i>
Operationsbesteck	Lidhaken Präparierscheren Spatel	Aesculap <i>Melsungen, Deutschland</i>
Perfusorspritze	50 ml	Braun <i>Melsungen, Deutschland</i>
Radialisarterienpunktionsset	18 G-Katheder	Arrow <i>Erding, Deutschland</i>
Venenverweilkanüle zur Arterienpunktion: zur Tracheotomie: zur Venenpunktion:	Medi-Cath 24 G (0,74 x 19 mm) 14 G (2,0 x 45 mm) 26 G (0,64 x 19 mm)	Kendall <i>Neustadt/Donau, Deutschland</i>
Verbindungsleitung zur Plexusblockade		Braun <i>Melsungen, Deutschland</i>
Wärmelampe		Eider-Landgeräte <i>Heide, Deutschland</i>

Geräte für Analysezwecke, Auswertung und Aufbewahrung der Proben

Analysenwaage	BP 221 S	Sartorius <i>Göttingen, Deutschland</i>
Arteriell Druckmess-Set		Medex Medical <i>Lancashire, England</i>
Blutgasanalysator	Radiometer 600	Bayer <i>Leverkusen, Deutschland</i>
Drucker	R 50	Siemens <i>Erlangen, Deutschland</i>
EKG-Elektroden		
Eppendorf-Cups	1,5 ml	Eppendorf <i>Hamburg, Deutschland</i>
Gefrierschrank	-80° C	
Glasgefäß/Uhr glas	Ø 10 cm	
Kühlschrank	+4°C	Liebherr <i>Ochsenhausen, Deutschland</i>
Sterilisator/Wärmeschrank		WTB Binder <i>Tuttlingen, Deutschland</i>
Temperaturmess-Sonde		

9 Symbol- und Abkürzungsverzeichnis

®	eingetragenes Warenzeichen
Ø	Durchmesser
°	Grad
</ ≤	kleiner/“kleiner gleich“
>	größer
AF	Atemfrequenz
ARDS	engl.: Adult Respiratory Distress Syndrome (früher) Acute Respiratory Distress Syndrome (heute)
ALI	engl.: Acute Lung Injury
ANP	engl.: Atrial Natriuretic Peptide
ATP	Adenosintriphosphat
BAL	bronchoalveoläre Lavage
BE	Basenüberschuss, Basenexzess
BGA	Blutgasanalyse
BNP	engl.: Brain Natriuretic Peptide (früher), B-Type Natriuretic Peptide (heute)
C	Celsius
C5a	Komplementfaktor 5a (Anaphylatoxin)
cDNS	komplementäre DNS
cm	Zentimeter
cmH ₂ O	Zentimeter Wassersäule (1 cmH ₂ O = 0,74 mmHg)
DNS	Desoxyribonukleinsäure
dl	Deziliter
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
EKG	Elektrokardiogramm
ET	Endothelin
FiO ₂	inspiratorische Sauerstoff-Fraktion
G	frz.: Gauge Einheit für den Außendurchmesser einer Kanüle
g	Gramm
g/mol	molare Masse
GABA	γ-Aminobuttersäure engl.: Gamma-Aminobutyric Acid
h	Stunde
Hb	Hämoglobin
HCl	Salzsäure

HFIP	Hexafluorisopropanol
HPV	hypoxisch pulmonale Vasokonstriktion
H ₂ O	Wasser
ICAM	engl.: Intercellular-Adhesion-Molecule
IRDS	engl.: Infant Respiratory Distress Syndrome
i.v.	intravenös
IL	Interleukin
iNO	inhalative Anwendung von Stickstoffmonoxid
K ⁺	Kaliumkation
LPS	Lipopolysaccharide
µmol/l	Mikromol pro Liter
MAP	engl.: Mean Arterial Pressure Mittlerer arterieller Blutdruck
MIP	engl.: Macrophage Inflammatory Protein
mg	Milligramm
mg/kg KG	Milligramm pro Kilogramm Körpergewicht
min	Minute
ml	Milliliter
ml/kg KG	Milliliter pro Kilogramm Körpergewicht
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule (1mmHg = 133 Pa)
mmol/l	Millimol pro Liter
MPO	Myeloperoxidase
mRNA	Messenger- oder Botenstoff-Ribonukleinsäure
N	Konzentrationsangabe „normal“
Na ⁺	Natriumkation
NaCl	Kochsalz
NAECC	engl.: North American-European Consensus Conference
NFκB	engl.: Nuclear Factor “kappa-light-chain-enhancer” of activated B-cells Transkriptionsfaktor Nuclear Factor kappa B
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat exzitatorischer Neurotransmitter
NO	engl.: Nitric oxide, Stickstoffmonoxid
O ₂	Sauerstoff
p	Irrtumswahrscheinlichkeit
Pa	Pascal
PaO ₂	arterieller Sauerstoffpartialdruck
pCO ₂	Kohlendioxidpartialdruck
PCP	Phenylcyclohexylpiperidin/Phencyclidin

PCR	engl.: Polymerase Chain Reaction Polymerase-Kettenreaktion
PCWP	engl.: Pulmocapillary Wedge Pressure Verschlussdruck der Lungengefäße
PECAM	engl.: Platelet Endothelial Cell Adhesion Molecule
PEEP	positiv-endexpiratorischer Druck
pO ₂	Sauerstoffpartialdruck
pH	lat.: pondus hydrogenii
p450	Cytochrom p steht für Pigment
PMN	polymorphkernige neutrophile Granulozyten
RNS	Ribonukleinsäure
RR	Riva-Rocci, nach dem Arzt Scipione Riva-Rocci
SD	engl.: standard deviation Standardabweichung
SPSS	engl.: Superior Performing Software System Programmpaket zur statistischen Analyse von Daten
t	Zeitpunkt
TierSchG	Tierschutzgesetz
TNF	Tumor-Nekrose-Faktor
VILI	engl.: ventilator-induced lung injury
Vol.-%	Volumenprozent
ZNS	Zentralnervensystem

10 Literaturverzeichnis

- [1] Lutze K.: *Der tragische Pionier der Anästhesie*. ZM 98, 2008 (10), S. 110 - 114
- [2] Kochs E., Adams H. A., Spies C.: *Anästhesiologie*. Thieme, 2009, 2. Auflage, S. 46 - 67, S. 70 - 87, S. 609 - 700
- [3] Mozayani A.: *Ketamine - Effects on human performance and behaviour*. Forensic Science Review, 2002 (14), S. 123 - 131
- [4] Kennedy T. P., Johnson K. J., Kunkel R. G., Ward P. A., Knight P. R., Finch J. S.: *Acute acid aspiration lung injury in the rat: biphasic pathogenesis*. Anesthesia & Analgesia, 1989 (69), S. 87 - 92
- [5] Mendelson C. L.: *The aspiration of stomach contents into the lungs during obstetric anesthesia*. American Journal of Obstetrics Gynecology, 1946 (52), S.191 - 205
- [6] Marik P.: *Aspiration pneumonitis and aspiration pneumonia*. The New England Journal of Medicine, 2001 (344/9), S. 665 - 671
- [7] Kretz F., Schäffer J.: *Anästhesie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie*. Springer, 2008, 5. Auflage, S. 3 - 69, S. 189 - 196
- [8] Heck M., Fresenius M.: *Repetitorium Anästhesiologie*. Springer, 2007, 5. Auflage, S. 28 f, S. 441 - 443
- [9] Kretz F. J., Teufel F.: *Anästhesie und Intensivmedizin*. Springer, 2006, S. 10 - 28, S. 480 - 485
- [10] Asai T., *Editorial II: Who is at increased risk of pulmonary aspiration?* British Journal of Anaesthesia, 2004 (93/4), S. 497 - 500
- [11] Warner M. A., Warner M. E., Weber J. G.: *Clinical significance of pulmonary aspiration during the perioperative period*. Anesthesiology, 1993 (78), S. 56 - 62
- [12] Keller C., Brimacombe J., Bittersohl J., Lirk P., von Goedecke A.: *Aspiration and the laryngeal mask airway: three cases and a review of the literature*. British Journal of Anaesthesia, 2004 (93/4), S. 579 - 582
- [13] Rabey P. G., Murphy P. J., Langton J. A., Barker P., Rowbotham D. J.: *Effect of the laryngeal mask airway on lower oesophageal sphincter pressure in patients during general anaesthesia*. British Journal of Anaesthesia, 1992 (69), S. 346 - 348
- [14] Matthay M. A., Zimmerman G. A., Esmon C., Bhattacharya J., Collier B., Doerschuk C. M., Floros J., Gimbrone M. A., Hoffman E., Hubmayr R. D., Leppert M., Matalon S., Munford R., Parsons P., Slutsky A. S., Tracey K. J., Ward P., Gail D. B., Harabin A. L.: *Future research directions in acute lung injury*. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2003 (167), S. 1027 - 1035
- [15] Ashbaugh D. G., Bigelow D. B., Petty T. L., Levine B. E.: *Acute respiratory distress in adults*. Critical Care and Resuscitation 2005 (7), S. 60 - 61

- [16] Bernard G. R., Artigas A., Brigham K. L., Carlet J., Falke K., Hudson L., Lamy M., Legall J. R., Morris A., Spragg R.: *The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination.* American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 1994 (149/3), S. 818 - 824
- [17] Heinrichs W.: *Peep und ARDS - Modellsimulation atemmechanischer Kenngrößen.* Springer, 1993, S. 1 - 10
- [18] Evans T. W.: *ARDS - Acute respiratory distress in adults.* Chapman & Hall Medical, 1996, 1. Auflage, S. 9 - 20
- [19] Aloy A.: *Chirurgische Intensivmedizin: Kompendium für die Praxis.* Springer, 2007, S. 75 - 91
- [20] Shimabukuro D. W., Sawa T., Gropper M. A.: *Injury and repair in lung and airways.* Critical Care Medicine, 2003 (31/8), S. 524 - 531
- [21] Marini J. J.: *Acute lung injury.* Springer, 1998, S. 25 - 66
- [22] Egger G.: *Die akute Entzündung - Grundlagen, Pathophysiologie und klinische Erscheinungsbilder der unspezifischen Immunität.* Springer 2005, 1. Auflage, S. 145 - 160, S. 273 - 288
- [23] Möller J., Brandenburg U.: *Surfactanttherapie des respiratorischen Versagens bei Kindern und Erwachsenen.* UNI-MED, 2002, 1. Auflage, S. 1 - 126
- [24] Frank J. A., Wray C. M., McAuley D. F., Schwendener R., Matthay M. A.: *Alveolar macrophages contribute to alveolar barrier dysfunction in ventilator-induced lung injury.* American Journal of Physiology. Lung Cell Molecular Physiology, 2006 (291/6), S. 1191 - 1198
- [25] Halter J. M., Steinberg J. M., Gatto L. A., DiRocco J. D., Pavone L. A., Schiller H. J., Albert S., Lee H.-M., Carney D., Nieman G. F.: *Effect of positive end-expiratory pressure and tidal volume on lung injury induced by alveolar instability.* Critical Care, 2007 (11/1/R 20)
- [26] Meduri G. U., Headley A. S., Golden E., Carson S. J., Umberger R. A., Kelso T., Tolley E. A.: *Effect of prolonged methylprednisolone therapy in unresolving acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial.* The Journal of the American Medical Association, 1998 (280), S. 159 - 165
- [27] Bein T., Kuhlen R., Quintel M.: *Beatmung in Bauchlage beim akuten Lungenversagen.* Deutsches Ärzteblatt, 2007 (104), S. 2048 - 2053
- [28] Mutschler E., Geisslinger G., Kroemer H. K., Schäfer-Korting M.: *Arzneimittelwirkungen - Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie.* Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, 2001, 8. Auflage, S. 274 - 288
- [29] Beck-Schimmer B., Spahn D. R., Neff T. A.: *Can we protect the lung from acute injury.* Springer, 2007, S. 381 - 387
- [30] Kidani Y., Taniguchi T., Kanakura H., Takemoto Y., Tsuda K., Yamamoto K.: *Sevoflurane pretreatment inhibits endotoxin-induced shock in rats.* Anesthesia & Analgesia, 2005, S. 1152 - 1156

- [31] Beck-Schimmer B., Breitenstein S., Urech S., De Conno E., Wittlinger M., Puhan M., Jochum W., Spahn D. R., Graf R., Clavien P. A.: *A randomized controlled trial on pharmacological preconditioning in liver surgery using a volatile anesthetic*. Annals of Surgery, 2008 (248/6), S. 909 - 918
- [32] Nader-Djalal N., Knight P. R., Bacon M. F., Tait A. R., Kennedy T. P., Johnson K. J.: *Alterations in the course of acid-induced lung injury in rats after general anesthesia: volatile anesthetics versus ketamine*. Anesthesia & Analgesia, 1998 (86), S. 141 - 146
- [33] Kotani N., Takahashi S., Sessler D. I.: *Volatile anesthetics augment expression of proinflammatory cytokines in rat alveolar macrophages during mechanical ventilation*. Anesthesiology, 1999 (91), S. 187 - 197
- [34] Takala R. S. K., Soukka H. R., Salo M. S., Kirvelä O. A., Kääpä P. O., Rajamäki A. A., Riutta A., Aantaa R. E.: *Pulmonary inflammatory mediators after sevoflurane and thiopentone anaesthesia in pigs*. Acta Anaesthesiologica Scandinavica, 2003 (48/1), S. 40 - 45
- [35] Suter D., Spahn D. R., Blumenthal S., Reyes L., Booy C., Z'graggen B. R., Beck-Schimmer B.: *The immunomodulatory effect of sevoflurane in endotoxin-injured alveolar epithelial cells*. Anesthesia & Analgesia, 2007 (104), S. 638 - 645
- [36] Kreuscher H., Kettler D.: *Ketamin in der Anästhesie, Intensiv- und Notfallmedizin*. Springer, 1990, S. 1 - 11, S. 40 - 64
- [37] Harman E. M.: *Acute respiratory distress syndrome*. eMedicine Critical Care, 2010
- [38] Miura Y., Grocott H. P., Bart R. D., Pearlstein R. D., Dexter F., Warner D. S.: *Differential effects of anesthetic agents on outcome from near-complete but not incomplete global ischemia in the rat*. Anesthesiology, 1998 (89/2), S. 391 - 400
- [39] Speckmann E.-J., Hescheler J., Köhling R.: *Physiologie*. Urban & Fischer, 2008, 5. Auflage, S. 389 - 448
- [40] Ware L. B.: *Modeling human lung disease in animals*. American Journal of Physiology: Lung Cellular and Molecular Physiology, 2007 (294/2), S. 149 - 150
- [41] Pawlik M. T., Schreyer A. G., Ittner K. P., Selig C., Gruber M., Feuerbach S., Taeger K.: *Early treatment with pentoxifylline reduces lung injury induced by acid aspiration in rats*. CHEST, 2005 (127), S. 613 - 621
- [42] Pawlik M. T., Lubnow M., Gruber M., Taeger K., Riegger G., Pfeifer M., Ittner K. P.: *Hydrochloric acid aspiration increases right ventricular systolic pressure in rats*. European Journal of Anaesthesiology, 2009 (26/4), S. 285 - 292
- [43] Stephanova E., Valtcheva-Sarker R., Topouzova-Hristova T., Lalchev Z.: *Influence of volatile anesthetics on lung cells and lung surfactant*. Biotechnology & Biotechnological Equipment, 2007 (21/4), S. 393 - 398
- [44] Helmer K., Cui Y., Dewan A., Mercer D. W.: *Ketamine/Xylazine attenuates LPS-induced iNOS expression in various rat tissues*. Journal of Surgical Research, 2003 (112/1), S. 70 - 78
- [45] Molliex S., Crestani B., Dureuil B., Rolland C., Aubier M., Desmonts J. M.: *Differential effects of isoflurane and i.v. anaesthetic agents on metabolism of alveolar type II cells*. British Journal of Anaesthesia, 1999 (82/5), S. 767 - 769

- [46] Takala R. S. K., Soukka H. R., Kirvelä O. A., Kujari H. P., Pelliniemi L. J., Kääpä P. O., Aantaa R. E.: *Alveolar integrity and ultrastructure in pigs remain undamaged after exposure to sevoflurane*. Acta Anaesthesiologica Scandinavica, 2002 (46/9), S. 1137 - 1143
- [47] Yue T., Z'graggen B. R., Blumenthal S., Neff S. B., Reyes L., Booy C., Steurer M., Spahn D. R., Neff T. A., Schmid E. R., Beck-Schimmer B.: *Postconditioning with a volatile anesthetic in alveolar epithelial cells in vitro*. European Respiratory Journal, 2008 (31), S. 118 - 125
- [48] Steurer M., Schläpfer M., Z'graggen B. R., Booy C., Reyes L., Spahn D. R., Beck-Schimmer B.: *The volatile anesthetic sevoflurane attenuates lipopolysaccharide-induced injury in alveolar macrophages*. Clinical & Experimental Immunology, 2008 (155/2) S. 224 - 230
- [49] Yang J., Li W., Duan M., Zhou Z., Lin N., Wang Z., Sun J., Xu J.: *Large dose ketamine inhibits lipopolysaccharide-induced acute lung injury in rats*. Inflammation Research, 2005 (54/3), S. 133 - 137
- [50] Sakai T., Ichiyama T., Whitten C. W., Giesecke A. H., Lipton J. M.: *Ketamine suppresses endotoxin-induced NF-kappaB expression*. Canadian Journal of Anesthesia, 2000 (47/10), S. 1019 - 1024
- [51] Sun J., Wang X.-D., Liu H., Xu J.-G.: *Ketamine suppresses intestinal NF-kappaB activation and proinflammatory cytokine in endotoxic rats*. World Journal of Gastroenterology, 2004 (10/7), S. 1028 - 1031
- [52] Shimaoka M., Iida T., Ohara A., Taenaka N., Mashimo T., Honda T., Yoshiya I.: *Ketamine inhibits nitric oxide production in mouse-activated macrophage-like cells*. British Journal of Anaesthesia, 1996 (77/2), S. 238 - 242
- [53] Fresenius M., Heck M.: *Repetitorium Intensivmedizin*. Springer, 2006, 2. Auflage, S. 329 - 339
- [54] Wang X.-D., Lu Y. L., Lai R. C., Huang W., Xu M.: *Protective effect of ketamine against acute rat lung injury induced by lipopolysaccharide and its mechanism*. Journal of Southern Medical University, 2007 (27/12), S. 1848 - 1850
- [55] Lee J., Schwartz D. E., Visintine D. J., Albrecht R. F., Minshall R. D.: *Effect of volatile anesthetics on basal and endotoxin-induced increase in lung endothelial permeability*. Anesthesiology, 2004 (101/A443)
- [56] Witthaut R.: *Natriuretic peptides in critical illness*. Critical Care, 2004 (8/5), S. 342 - 349
- [57] Benzing A., Mols G., Beyer U., Geiger K.: *Large increase in cardiac output in a patient with ARDS and acute right heart failure during inhalation of nitric oxide*. Acta Anaesthesiologica Scandinavica, 1997 (41/5), S. 643 - 646
- [58] Maeder M., Ammann P., Rickli H., Diethelm M.: *Elevation of B-type natriuretic peptide levels in acute respiratory distress syndrome*. Swiss Medical Weekly, 2003 (133), S. 515 - 518
- [59] Werther J., Nieber K.: *Mehr Lebensqualität für PAH-Patienten*. Pharmazeutische Zeitung online, 2007 (44)

- [60] Druml W., Steltzer H., Waldhäusl W., Lenz K., Hammerle A., Vierhapper H., Gasic S., Wagner O. F.: *Endothelin-1 in adult respiratory distress syndrome*. American Review of Respiratory Disease, 1993 (148/5), S. 1169 - 1173
- [61] Mitaka C., Hirata Y., Nagura T., Tsunoda Y., Amaha K.: *Circulating endothelin-1 concentrations in acute respiratory failure*. CHEST, 1993 (104/2), S. 476 - 480
- [62] Dupuis J., Stewart D. J., Cernacek P., Gosselin G.: *Human pulmonary circulation is an important site for both clearance and production of endothelin-1*. Circulation, 1996 (94), S. 1578 - 1584
- [63] Fagan K. A., McMurtry I. F., Rodman D. M.: *Role of endothelin-1 in lung disease*. Respiratory Research, 2001 (2), S. 90 - 101
- [64] Takemori K., Kobayashi K., Sakamoto A.: *Expression of pulmonary vasoactive factors after sevoflurane anaesthesia in rats: a quantitative real-time polymerase chain reaction study*. British Journal of Anaesthesia, 2008 (100/2), S. 190 - 194
- [65] Desai A. R., Deep A.: *Ventilatory strategies and adjunctive therapy in ARDS*. Indian Journal of Pediatrics, 2006 (73/8), S. 661 - 668
- [66] Nishina K., Mikawa K., Morikawa O., Obara H., Mason R. J.: *The effects of intravenous anesthetics and lidocaine on proliferation of cultured type II pneumocytes and lung fibroblasts*. Anesthesia & Analgesia, 2002 (94), S. 385 - 388

Danksagung

Ich bedanke mich bei allen, die zum Entstehen der Dissertation beigetragen haben.

Mein spezieller Dank gilt

Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Michael Pawlik für die Überlassung des Themas und die fruchtbare Diskussion bei Versuchsdurchführung und Auswertung der Ergebnisse.

Herrn Prof. Dr. med. Kai Taeger von der Klinik für Anästhesiologie sowie seinem Nachfolger Herrn Prof. Dr. med. Bernhard M. Graf, MSc. für die Ermöglichung und Finanzierung dieser experimentellen Forschungsarbeit.

Herrn Dr. med. Matthias Lubnow für die Zusammenarbeit und Hilfestellung bei und nach den Versuchen.

Frau Regina Lindner und Herrn Dr. rer. nat. Michael Gruber für die Zusammenarbeit im Forschungscontainer und die Unterstützung v. a. bei Problemen mit dem BGA-Gerät.

Frau Dr. med. Susanne Hopf für Ihre Anregungen und die kritische Durchsicht des Manuskripts.

Prof Dr. med. Michael Pfeifer und Frau Daniela Sebah für die Genexpressionsanalysen.

Dr. med. Heiner Paulus für die Möglichkeit bei seinen Versuchsreihen hospitieren zu dürfen.

den Herren von der Medizintechnik des Uniklinikums für Reparaturen sowie Lösungen bei technischen Problemen.

dem Personal der Station 90/91 und des Aufwachraumes für die Möglichkeit der Nutzung der BGA-Geräte und die Materialausgabe.

Herrn Meier und seinem Team für die Pflege der Versuchstiere.

Aleksandra Nerić-Elezović für ihren Optimismus und Ansporn bei der gemeinsamen Bewältigung der Versuche sowie die erfolgreiche und freundschaftliche Zusammenarbeit.

meinen Eltern und meinem Bruder Torsten für den uneingeschränkten Beistand bei jeder Art von Problembewältigung, die moralische Unterstützung und das Korrekturlesen.

Curriculum Vitae

Persönliche Daten

Name:	Prescher
Vorname:	Kim <u>Birgit</u>
Geburtsdatum:	9. August 1979
Geburtsort:	Amberg
Familienstand:	ledig
Staatsangehörigkeit:	deutsch
Konfession:	evangelisch

Schulische Ausbildung

Sept. 1985 - Juli 1989	Grundschule Schwandorf-Ettmannsdorf
Sept. 1989 - Juli 1991	Hauptschule Schwandorf-Dachelhofen
Sept. 1991 - Juli 1995	Realschule Schwandorf Mittlere Reife
Sept. 1995 - Juli 1999	Goethe-Gymnasium Regensburg Abitur

Studium

SS 2000 - SS 2006	Studium der Zahnmedizin an der Universität Regensburg
	Ende WS 2000/01: Vorphysikum
	Ende WS 2002/03: Physikum
	SS 2006: Staatsexamen

Beruflicher Werdegang

01.10.2006 - 31.07.2007	Assistentin bei Dr. Wolfgang Prölb/Weiden (Zahnarzt)
01.08.2007 - 31.03.2009	Assistentin bei Dr. Fridolin Wechsler/Weiden (Zahnarzt)
01.04.2009 - 30.09.2010	Assistentin bei Dr. Kathrin Falkenstein/Regensburg (Kieferorthopädin)
ab 01.10.2010	Angestellte Zahnärztin bei Dr. Kathrin Falkenstein