

Experimentelle Untersuchungen über das Allgemeinverhalten und die morphologischen Veränderungen unter hohem Sauerstoffdruck

M. NASSERI, H.-J. KIRSTAEDTER und E. S. BÜCHERL

Chirurgische Klinik der Städtischen Krankenanstalten Neukölln (Direktor: Prof. Dr. med. E. S. BÜCHERL) und Pathologisches Institut der Freien Universität Berlin (Direktor: Prof. Dr. med. W. MASSHOFF)

Eingegangen am 10. August 1965

Der erhöhte Sauerstoffdruck in der Einatmungsluft hat im Tierexperiment Gewebsschädigungen zur Folge, die nach einer bestimmten Wirkungsdauer zum Tod des Versuchstieres führen (SMITH, 1960). Gerade weil die klinische Anwendung der Sauerstoffüberdruckkammer (WENNER, 1964) in der letzten Zeit zur Behandlung verschiedener mit Hypoxie einhergehender Krankheiten diskutiert wurde, erscheint es wünschenswert, die Wirkungsmechanismen im Experiment möglichst umfassend zu studieren. Dies um so mehr, als über eine Reihe von Störungen berichtet wurde, die hauptsächlich die Lunge und das zentrale Nervensystem betreffen. Des weiteren sollten die Überlebenszeiten und morphologischen Organbefunde unter verschiedenen Sauerstoffdrucken geprüft werden.

Da häufig die Zellschädigung mit einer Störung des Diffusionsvorganges an der Zellmembran und daher mit Zellschwellung bzw. Ödembildung einhergeht, erschien es sinnvoll, die toxische Wirkung des Sauerstoffs auf die Organe — hauptsächlich Gehirn und Lunge — durch Bestimmung der Gewichtszunahme zu verifizieren.

Methodik

Als Versuchstiere dienten gleichaltrige weiße Ratten mit einem Körpergewicht von 150—240 g. In einer Überdruckkammer wurden die Tiere 6 Std lang verschiedenen Sauerstoffdrucken ausgesetzt. Die Ein- und Ausschleusezeiten betrugen 45—60 min. Die Tiere, die den Versuch überlebten, wurden sofort durch intraperitoneale Injektion von Pentothal getötet. Alle Tiere wurden seziert. Nach Bestimmung des Feuchtgewichtes von Herz, Lunge und Gehirn wurden die Organe in Formalin fixiert.

Ein Maß für das Lungen- bzw. Hirnödem sollte nun die Zunahme des Lungen/Herz- bzw. Gehirn/Herz-Koeffizienten sein, der mit einem mittleren Normalwert verglichen wird. Das setzt voraus, daß sich das Herzgewicht unter den Versuchsbedingungen relativ wenig ändert.

Die 72 Tiere wurden in folgende Gruppen eingeteilt:

O-Gruppe: Kontrolltiere ohne jegliche Maßnahme

I-Gruppe: Sauerstoffatmung unter atmosphärischem Druck (1 ata.)

II-Gruppe: Sauerstoffatmung unter 1 atü (2 ata.)

III-Gruppe: Sauerstoffatmung unter 2 atü (3 ata.)

IV-Gruppe: Sauerstoffatmung unter 3 atü (4 ata.)

V-Gruppe: Luftatmung unter 3 atü (4 ata.)

Ergebnisse

I. Das Verhalten der Tiere bei verschiedenen Sauerstoffdrucken

I-Gruppe: Bei reiner Sauerstoffatmung unter normalem atmosphärischen Druck für 6 Std hatten die Tiere anfangs eine verstärkte Putztendenz, später

trat eine zunehmende Ermüdung auf. Am Versuchsende hatten sie sich zusammengerollt und in einer Ecke des Käfigs gesammelt.

II-Gruppe: Bei 1 atü Sauerstoffdruck wiesen die Tiere nach anfänglicher Unruhe eine deutliche Inaktivität und Schläfrigkeit auf. Sie überlebten alle die sechsständige Versuchsdauer.

III-Gruppe: Unter 2 atü waren die Versuchstiere zunächst sehr lebhaft und unruhig. Nach ca. $3\frac{1}{2}$ Std traten bei einzelnen schwere Streckkrämpfe auf, die sich zunächst auf die Extremitäten beschränkten, jedoch später auch auf die Rumpf- und Kopfmuskulatur übergriffen. Die Krämpfe wurden in Intervallen von $\frac{1}{2}$ —1 min, gelegentlich jedoch auch in längerem oder kürzerem Abstand beobachtet. Im weiteren Verlauf des Versuchs setzte in zunehmendem Maße bei allen Tieren eine Dyspnoe ein, die mit einer Bradypnoe einherging. Ca. 30% der Tiere starben während des Versuchs zwischen der 5. und 6. Std unter dem Bild einer schweren Ateminsuffizienz. Die überlebenden Tiere befanden sich am Ende der sechsständigen Versuchsdauer und nach Ausschleusung im agonalen Stadium.

IV-Gruppe: Die Erscheinungen waren unter 3 atü die gleichen wie bei 2 atü (III-Gruppe), traten jedoch früher auf. Schon nach 60 min zeigten einige Tiere Streckkrämpfe. Nach 3 Std starben etwa 45%, nach $3\frac{1}{2}$ Std 55%, nach 4 Std 60% und nach 6 Std 90% der Versuchstiere. Die restlichen befanden sich im agonalen Stadium. Bei einzelnen eingegangenen und überlebenden Tieren fand sich schaumige Flüssigkeit vor der Schnauze.

V-Gruppe: Diese Tiere, die einem Luftüberdruck von 3 atü ausgesetzt waren, zeigten keinerlei neurale und pulmonale Symptomatik. Sie ließen lediglich deutliche Müdigkeitserscheinungen erkennen. Diese Tiere überlebten alle den Versuch.

II. Makroskopische und mikroskopische Organveränderungen bei verschiedenen Sauerstoffdrucken

Nimmt man die vorherrschenden Befunde jeder Gruppe, so erscheinen die Lungen der I-Gruppe regelrecht (Abb. 1). In Gruppe II zeigt sich eine beginnende Stauung und eine geringe Dystelektase (Abb. 2). Die Lungen der Gruppe III sind deutlich blutgestaut, es finden sich kleine, überblähte Randabschnitte, schlecht entfaltete Abschnitte und vereinzelt nicht entfaltete Bezirke, so daß von einer ausgeprägten Dystelektase gesprochen werden kann (Abb. 3). Die Alveolarsepten in dieser Gruppe erscheinen häufig breit und aufgelockert, dabei hat man den Eindruck einer serösen Durchtränkung und Zellschwellung der Alveolarsepten bzw. der Gerüstzellen und der Alveolarepithelien. Sind die Alveolarsepten derart betroffen, so liegt kein oder nur ein angedeutetes intraalveoläres Lungenödem vor. Bei etwa 50% der Tiere dieser Gruppe ist es aber schon zu einem deutlichen intraalveolären Lungenödem gekommen, und in diesen Lungen erscheinen die Breite und das Gefüge der Lungensepten sowie die Größe der Zellen wieder fast unauffällig. Lediglich eine geringe Auflockerung des intraalveolären Gerüstes und der Wände der kleinen Arterien sind noch erkennbar. Die letztgenannten Befunde sind jedoch bei den Lungen ohne intraalveoläres Ödem meist deutlicher. Die Lungen der Gruppe IV zeigen zu zwei Dritteln ein ausgeprägtes intraalveoläres Ödem (Abb. 4). Auch hier sind wie in Gruppe III die Alveolarsepten bei den Lungen mit intraalveolärem Ödem schmal, während die übrigen

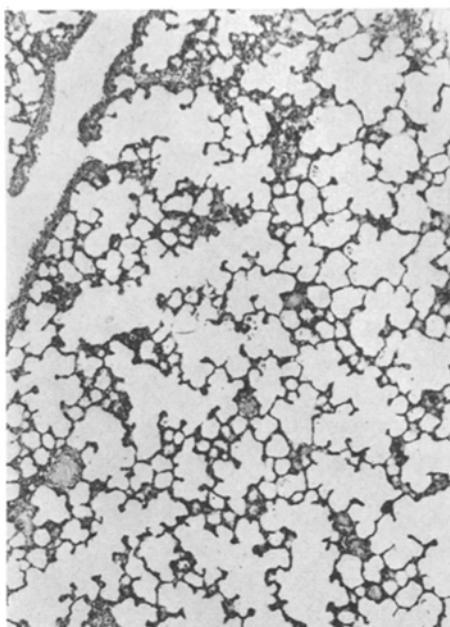


Abb. 1

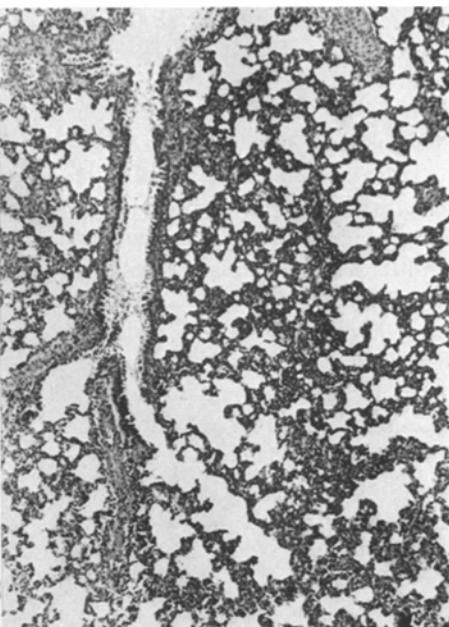


Abb. 2

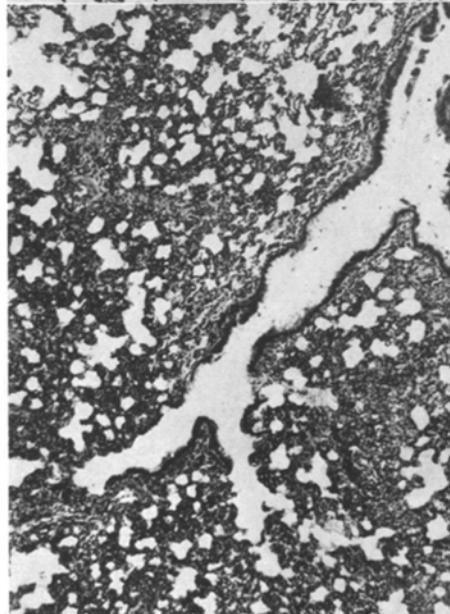


Abb. 3

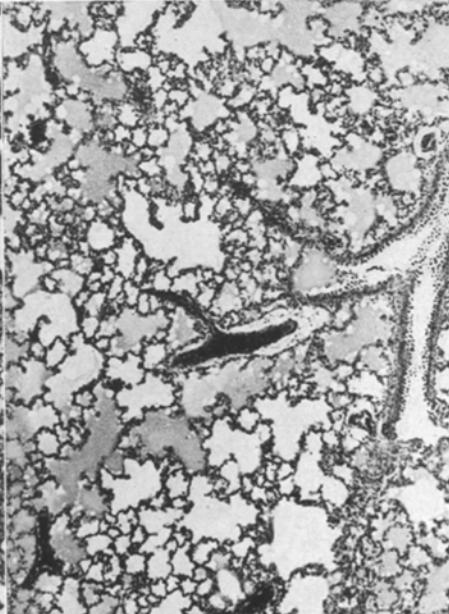


Abb. 4

Abb. 1. Histologisches Bild der Lunge bei den Tieren der Gruppe O, I bzw. Luftatmung. (Hämatoxylin-Eosin-Färbung; Vergr. 38fach.) Keine pathologischen Veränderungen

Abb. 2. Histologisches Bild der Lunge bei den Tieren der Gruppe II. (Hämatoxylin-Eosin-Färbung; Vergr. 38fach.) Beginnende Dystelektase der Alveolen und geringe Verbreiterung ihrer Septen

Abb. 3. Histologisches Bild der Lunge bei den Tieren der Gruppe III (Hämatoxylin-Eosin-Färbung; Vergr. 38fach.) Ausgeprägte Dystelektase und Verbreiterung der Alveolarsepten

Abb. 4. Histologisches Bild der Lunge bei den Tieren der Gruppe IV (Hämatoxylin-Eosin-Färbung; Vergr. 38fach.) Ausgeprägtes intraalveoläres Ödem. Schlanke Alveolarsepten

breite aufgelockerte Septen aufweisen. Einzelne Arterien mit aufgelockerter Wand finden sich in dieser Gruppe ebenfalls. Die Desquamation des Epithels der kleinen Bronchien erscheint etwas ausgeprägter als in Gruppe III. Bei den einzelnen Lungen der Gruppe V fanden sich geringe beginnende Dystelektasen, jedoch weder eine Lungenstauung noch ein interstitielles oder intraalveoläres Ödem. Die histologischen Veränderungen an den Gehirnen sind gering. In Gruppe II und III ist bei einigen Tieren eine gewisse Auflockerung des Gerüstes zu beobachten, die in der Nähe kleiner Gefäße und paraventricular am deutlichsten sind. Diese Veränderungen sind im Sinne eines Ödems zu deuten. Wesentliche pathologische Veränderungen an den Ganglienzellen sind nicht zu beobachten. Lediglich einige Ganglienzellgruppen weisen gegenüber den Kontrolltieren eine ange deutete Verdichtung ihrer Strukturen auf.

Die morphologischen Befunde an den Herzen der verschiedenen Gruppen zeigen keine Unterschiede.

III. Relative Gewichtszunahme der Organe (Ödembildung)

Die Tabelle gibt die aus den Organgewichten berechneten Koeffizienten von Lunge/Herz bzw. Gehirn/Herz der verschiedenen Gruppen wieder.

Tabelle

Zahl der Tiere	Mittleres Körpergewicht g	Maßnahme	Mittlere L/H	Koeffizienten G/H
12	230,35 ± 35,1	Kontrollgruppe	1,59 ± 0,011	1,63 ± 0,016
10	160,6 ± 47,9	Sauerstoff, 1 ata	1,70 ± 0,015	2,34 ± 0,155
10	143,6 ± 45,5	Sauerstoff, 2 ata	1,79 ± 0,011	2,51 ± 0,005
16	169,8 ± 71,0	Sauerstoff, 3 ata	2,00 ± 0,51	2,08 ± 0,16
17	237,5 ± 56,5	Sauerstoff, 4 ata	2,52 ± 0,19	1,70 ± 0,084
7	208,0 ± 32,0	Luftatmung, 4 ata	1,68 ± 0,14	2,11 ± 0,10

Abb. 5 gibt die Änderung der Koeffizienten bei verschiedenen Sauerstoffdrücken wieder. Hier sind die Werte aller Gruppen eingetragen. Man erkennt,

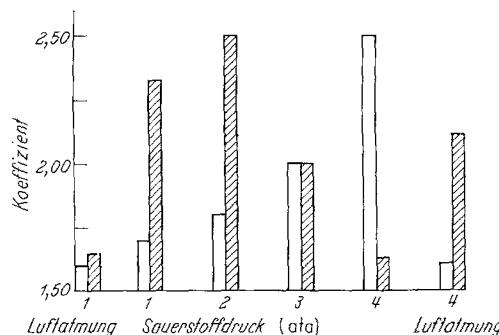


Abb. 5. Veränderungen des L/H-K und G/H-K unter verschiedenen Sauerstoffdrücken. □ L/H, ■ G/H

daß das Gewicht der Lungen ansteigt und bei 3 atü (4 ata.) den Maximalwert erreicht. Das Gewicht des Gehirns erreicht dagegen seinen Maximalwert bereits bei 1 atü (2 ata.). Bei starkem Anstieg des L/H-K fällt der G/H-K ab und erreicht bei 3 atü (4 ata.) fast seinen Ausgangswert.

Diskussion

In Anlehnung an die Arbeit von PAUL BERT (1878), der zuerst auf die toxische Schädigung des Sauerstoffs unter höherem Druck aufmerksam machte, sind seitdem zahlreiche Arbeiten über die Sauerstoffvergiftung erschienen (BEAN, 1965). Man findet im Tierexperiment Symptome der Sauerstoffvergiftung, die zwischen 0,8 und 2 Atmosphären Druck auftreten. Sie betreffen vor allem das Zentralnervensystem und die Lunge. Während für die pulmonalen Störungen bei Sauerstoffatmung unter höherem Druck, die klinisch als Dyspnoe und Bradypnoe in Erscheinung tritt, entsprechende morphologische Substrate faßbar sind, fehlen für die zentralnervösen Krämpfe angemessene histologische Befunde.

Der in vorliegender Arbeit erhobene Befund der relativen *Gewichtszunahme des Gehirns* ist unseres Wissens der erste faßbare Beweis für die Schädigung des Zentralnervensystems. Es wurde gezeigt, daß mit zunehmendem Sauerstoffdruck das Gewicht des Gehirns ständig ansteigt. Während bei normaler 1 ata. Luftatmung der G/H-K 1,63 beträgt, erhöht sich dieser Wert bis maximal 2,51 bei Sauerstoffatmung unter 2 ata. Druck. Diese Gewichtszunahme des Gehirns kann entweder durch die Zunahme des intravasalen Volumens oder des intracellulären bzw. extracellulären Volumens oder deren Kombination erklärt werden. Da es nach Angaben von LAMBERTSEN et al., 1953 unter Sauerstoffüberdruckatmung zu einer Konstriktion der cerebralen Gefäße kommt und auch histologisch keine Ektasie der Gefäße vorliegt, können unsere Befunde am ehesten als Hirnödem aufgefaßt werden, wofür sich histologisch gewisse Anhaltspunkte ergeben. Nach dem Diffusionsprinzip von STARLING ist die Flüssigkeitsmenge, die durch die Capillaren passiert $\frac{ds}{dt}$ mit dem hydrostatischen Druckgradienten P , der Oberfläche der Capillaren A und dem Permeabilitätskoeffizienten K direkt proportional und der Dicke des Endothels umgekehrt proportional.

$$\frac{ds}{dt} = \frac{KA}{T} (P - M)$$

M = Colloidosmotische Druckdifferenz.

Wir nehmen an, daß hier hauptsächlich die Faktoren K und A durch die Sauerstoffwirkung verändert sind, während P annähernd konstant bleibt (SMITH, 1963) oder leicht ansteigt (EGGER, 1962). Es liegt die Vermutung nahe, daß sich die Permeabilität der Zellmembran unter Sauerstoffwirkung in höherer Konzentration ändert.

Obwohl der genaue schädigende Wirkungsmechanismus des Sauerstoffüberdruckes noch ungeklärt ist, scheint seine histotoxische Wirkung gegeben, wie die Ödembildung zeigt. Bemerkenswert ist die Tatsache, daß das Gewicht des Hirns bis 2 ata. rapid ansteigt, dann aber mit zunehmendem Flüssigkeitseinstrom in die Lunge und folgender Hypovolämie wieder abnimmt. Dieser Befund stimmt gut mit den klinischen Beobachtungen überein (Nachlassen der Streckkrämpfe bei zunehmender Dyspnoe). Während zwischen 1 und 2 atü Sauerstoffdruck die Symptome des Zentralnervensystems dominieren, steht die pulmonale Insuffizienz bei noch höheren Drucken im Vordergrund (Abb. 6). Die pathomorphologischen Befunde der Lungen von Tieren, die höheren Sauerstoffdrücken ausgesetzt waren, stimmen mit den Befunden anderer Autoren gut überein (BEAN,

1965; STADIE, 1944; PICHOTKA, 1941). Die von einigen Autoren festgestellte croupöse Pneumonie (SMITH — zitiert bei BEAN, 1945, S. 25) haben wir nicht finden können. In den niedrigen Sauerstoffdruckbereichen (1 und 2 ata.) findet man hauptsächlich ein interstitielles Ödem bzw. eine Zellschwellung und eine mäßige Blutstauung. Bei höheren Drucken (3 und 4 ata.) steht das intraalveolare Ödem, die capilläre Stase und die Desquamation der Epithelien des Respirationstraktes im Vordergrund, was das starke Ansteigen des L/H-K erklärt.

Daß die beschriebenen Veränderungen durch Sauerstoff und nicht durch erhöhten Gasdruck hervorgerufen werden, beweist eine Versuchsserie, bei der die Tiere einem Druck von 4 Atmosphären Luft ausgesetzt waren. Alle Tiere überlebten diesen Versuch; die Organveränderungen entsprachen denen der Gruppe I

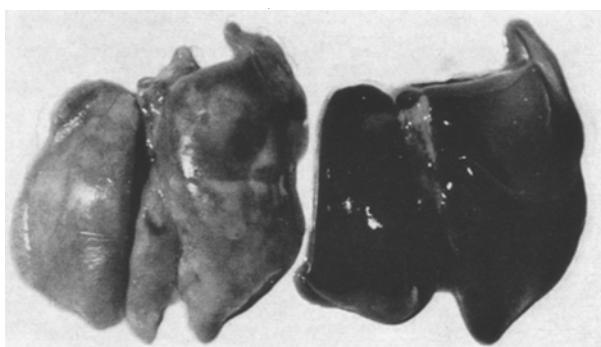


Abb. 6 Makroskopische Lungenpräparate eines Kontrolltieres (links) und eines Versuchstieres der Gruppe IV (rechts).

und der L/H-K mit 1,68 und der G/H-K mit 2,11 ebenfalls. Das entspricht der Erwartung, da bei 4 ata. Luft der Sauerstoffpartialdruck etwa 650 mm Hg ~ 1 ata. beträgt.

Zusammenfassung

Ratten wurden in einer Überdruckkammer verschiedenen Sauerstoffdrucken ausgesetzt. Alle Tiere der Gruppe I und II überlebten die sechsständige Versuchsdauer bei Sauerstoffdrucken von 1 und 2 ata., ohne klinisch besondere Symptome aufzuweisen. Bei 3 ata. Sauerstoffatmung starben ca. 30% der Tiere noch während des Versuchs zwischen der 5. und 6. Stunde. Unter 4 ata. starben fast 90% der Tiere während des Versuchs, die meisten davon zwischen der 3. und 4. Stunde unter dem Bild einer pulmonalen Insuffizienz. Mit zunehmendem Sauerstoffüberdruck kam es zur Lungenstauung, zu Dys- und Atelektasen und zum Lungenödem. Ein Hirnödem erreichte sein Maximum bei 2 ata. Mit größerem Flüssigkeitseinstrom in die Lungen bei höheren Sauerstoffdrucken war das Hirnödem geringer.

Studies of the Morphologic Changes and Behavior of Rats Exposed to Hyperbaric Oxygen

Summary

Rats were exposed to different oxygen pressures in a hyperbaric chamber. All animals of group I and II survived a six-hour experiment with oxygen pressures at one and two atmospheres and revealed no special symptoms. At 3 atm.,

30% of the animals died between the fifth and sixth hour. Under 4 atm. 90% of the animals died during the experiment, most of them between the third and fourth hour with signs of pulmonary insufficiency. The effects of increased hyperbaric oxygen pressure were pulmonary congestion, dys- and atelectases and lung edema. Edema of the brain was maximal at 2 atm. At higher oxygen pressures, the brain edema diminished because fluid loss into the lungs was increased.

Literatur

- BEAN, J. W.: Effect of oxygen at increased pressure. *Physiol. Rev.* **25**, 1 (1945).
 — Factors influencing clinical oxygen toxicity. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **117**, 745 (1965).
 EGGER, G. W. N., H. W. PALERY, J. J. LEONARD, and J. V. WARREN: Hemodynamic responses to oxygen breathing in man. *J. appl. Physiol.* **17**, 75 (1962).
 LAMBERTSEN, C. J., R. H. KOUGH, D. Y. COOPER, G. L. EMMEL, H. H. LOESCHKE, and C. F. SCHMIDT: Oxygen toxicity. Effects in man of oxygen inhalation at 1 and 3,5 atmospheres upon blood gas transport, cerebral circulation and cerebral metabolism. *J. appl. Physiol.* **5**, 471 (1953).
 PICHOTKA, J.: Über die histologischen Veränderungen der Lunge nach Atmung von hochkonzentriertem Sauerstoff im Experiment. *Beitr. path. Anat.* **105**, 381 (1941).
 SMITH, C. W., J. W. BEAN, and R. BAUER: Thyroid influence in reaction to oxygen at atmospheric pressure. *Amer. J. Physiol.* **199**, 883 (1960).
 — P. A. LEHAN, and J. J. MONKS: Cardiopulmonary manifestation with high oxygen tension at atmospheric pressure. *J. appl. Physiol.* **18**, 849 (1963).
 STADIE, W. C., B. C. RIGGS, and N. HAUGAARD: Oxygen poisoning. *Amer. J. med. Sci.* **84**, 207 (1944).
 STARLING, E. H.: The influence of mechanical factors on lymph-production. *J. Physiol. (Lond.)* **16**, 224 (1894).
 Zit. R. HUGHES, A. J. MAY, and J. G. WIDDICOMBE: Mechanical factors in the formation of oedema in perfused rabbits lungs. *J. Physiol. (Lond.)* **142**, 292 (1958).
 WENNER, J.: Sauerstoffüberdruckkammern für Neugeborene. *Dtsch. med. Wschr.* **89**, 1757 (1964).

Prof. Dr. med. E. S. BÜCHERL
 Chirurg. Abtl. des Städtischen
 Krankenhauses Berlin-Neukölln
 1 Berlin 47, Rudower Str. 56