

Departement für Nutztiere, Klinik für Reproduktionsmedizin
der Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich

Direktor: Prof. Dr. med. vet. Heinrich Bollwein

Arbeit unter wissenschaftlicher Betreuung von
Prof. Dr. med. vet. Ulrich Bleul

**Darstellung der postnatalen Adaption der Lunge mit-
tels Elektrischer Impedanztomographie (EIT) beim
bovinen Neonaten**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Vetsuisse-Fakultät
Universität Zürich

vorgelegt von

Corina Wey
von Altshofen, LU

genehmigt auf Antrag von

Prof. Dr. med. vet. Ulrich Bleul, Referent
PD Dr. med. vet. Angelika Schoster, Korreferentin

2021

Meinen Eltern, meinen Geschwistern
und meinem Schatz Thomas

Inhaltsverzeichnis

1 Zusammenfassung	6
2 Summary	7
3 Einleitung und Zielsetzung	8
4 Literaturübersicht	9
4.1 Pränatale Lungenentwicklung	9
4.2 Adaption der Lunge bei der Geburt	10
4.3 Postnatale Lungenentwicklung.....	12
4.4 Elektrische Impedanztomographie	14
5 Material und Methoden	17
5.1 Tiere	17
5.2 Klinische Untersuchung und APGAR-Scoring.....	18
5.3 Elektrische Impedanztomographie	18
5.3.1 Ventilationszentrum (CoV)	20
5.3.2 Relative Tidal Streck und Silent Spaces	20
5.3.3 Region of Interest (ROI)	21
5.3.4 Atemfrequenz (AF).....	22
5.3.5 Atemzugvolumen (VT)	22
5.4 Blutgasanalysen	22
5.4.1 Alveolärer Sauerstoffpartialdruck	23
5.4.2 Alveolo-arterielle Sauerstoffdruckdifferenz.....	23
5.4.3 Oxygenierungsindex	24
5.4.4 Sauerstoffgehalt der pulmonalen Endkapillare und arterieller Sauerstoffgehalt	24
5.4.5 Fshunt.....	25
5.5 Statistische Datenanalyse	25
5.6 Tierversuchsbewilligung	26
6 Ergebnisse	27
6.1 Kälber aus Normalgeburten	27
6.1.1 Ventilationszentrum (CoV)	27

6.1.2 Relative Tidal Streck und Silent Spaces	28
6.1.3 Region of Interest (ROI)	30
6.1.4 Atemfrequenz (AF).....	33
6.1.5 Atemzugvolumen (VT) und Atemminutenvolumen (AMV).....	34
6.1.6 Blutgasanalysen.....	35
6.2 Kälber aus Kaiserschnitten.....	38
6.2.1 Ventilationszentrum (CoV)	38
6.2.2 Relative Tidal Streck und Silent Spaces	39
6.2.3 Region of Interest (ROI)	39
6.2.4 Atemfrequenz (AF).....	41
6.2.5 Atemzugvolumen (VT) und Atemminutenvolumen (AMV).....	41
6.2.6 Blutgasanalysen.....	42
6.3 Vergleichende Auswertung	43
6.3.1 Ventilationszentrum (CoV)	43
6.3.2 Relative Tidal Streck und Silent Spaces	44
6.3.3 Region of Interest (ROI)	44
6.3.4 Atemfrequenz (AF).....	45
6.3.5 Atemzugvolumen (VT) und Atemminutenvolumen (AMV).....	46
6.3.6 Blutgasanalysen.....	46
6.3.7 Verabreichung von Doxapramhydrochlorid und Natriumhydrogenbikarbonat.....	48
7 Diskussion	50
7.1 Ventilationszentrum (CoV)	50
7.2 Relative Tidal Streck und Silent Spaces	52
7.3 Region of Interest (ROI)	56
7.4 Atemfrequenz (AF), Atemzugvolumen (VT) und Atemminutenvolumen (AMV).....	58
7.5 Blutgasanalysen	60
7.6 Verabreichung von Doxapramhydrochlorid und Natriumhydrogenbikarbonat .	66
7.7 Ausblick.....	67
8 Literaturverzeichnis	68
9 Danksagung	
10 Curriculum Vitae	

1 Zusammenfassung

Die postnatale Adaption der Lunge beim bovinen Neonaten ist nicht eindeutig geklärt. Mittels der Elektrischen Impedanztomographie (EIT) waren erstmals dynamische Echtzeit-Untersuchungen am unsedierten Kalb möglich. Es wurden EIT-Messungen von 20 Kälbern aus Normalgeburten (KN; $n_1 = 20$) in den ersten drei Wochen und 12 per Kaiserschnitt entwickelten Kälbern (KK; $n_2 = 12$) in den ersten zwei Stunden post natum durchgeführt. In den ersten 24 Stunden (KN; $n_1 = 21$) respektive zwei Stunden (KK; $n_2 = 12$) wurden Blutgaswerte bestimmt.

Der prozentuale Anteil der unventilierten Lungenbereiche war nie signifikant tiefer als zum Zeitpunkt der Geburt, weshalb bereits wenige Atemzüge nach der Geburt eine vollständige Ventilation der Lunge angenommen werden kann. In beiden Gruppen war das ventrodorsale Ventilationszentrum stets dorsal der Mittellinie zu lokalisieren. Der rechte Lungenflügel wurde im Verhältnis zum linken aufgrund anatomischer Begebenheiten stärker ventiliert ($p < 0.0001$). Während der dreiwöchigen Messperiode kam es bei KN zu erhöhten Impedanzänderungen ($p < 0.05$) und steigenden Atemzugvolumina ($p < 0.00001$), was eine Senkung des Lungenwiderstandes und einen Anstieg der Lungencompliance impliziert. Trotz der ausgeprägteren Azidose ($p < 0.00001$) in der Gruppe KK und den unterschiedlichen Verläufen bei den Parametern A-a Gradient ($p < 0.001$), Oxygenierungsindex ($p < 0.01$) und Fshunt ($p < 0.05$) konnten zwischen den Gruppen keine markanten Unterschiede in der Ventilation festgestellt werden.

2 Summary

The postnatal lung adaption of the bovine neonate has not been clearly established. Electrical Impedance Tomography (EIT) enables dynamic, real-time recording of the lung from non-sedated calves. EIT-Measurements were performed on 20 calves after spontaneous deliveries (KN; $n_1 = 20$) for a period of three weeks after birth and 12 calves born by Caesarean Section (KK; $n_2 = 12$) for two hours after birth. Blood gas analysis was done in the first 24 (KN; $n_1 = 21$) and two hours (KK; $n_2 = 12$), respectively. The percentage of non-ventilated lung areas did not significantly decrease from the initial value at the time of birth, allowing the assumption of complete lung ventilation within a few breaths after birth. In both groups, the ventro-dorsal center of ventilation was consistently located dorsally from the midline. The right lobe of the lung was more ventilated than the left ($p < 0.0001$) due to anatomic conditions. During the evaluation period, KN showed an increase in impedance ($p < 0.05$) and an increasing tidal volume ($p < 0.00001$), which implies a reduction in lung resistance and increase in lung compliance. Even though KK showed a more pronounced acidosis ($p < 0.00001$) and there were different courses of the A-a gradient ($p < 0.001$), oxygenation index ($p < 0.01$), and F-shunt ($p < 0.05$) parameters, there were no distinctive differences in ventilation between the groups.

3 Einleitung und Zielsetzung

Der heutige Wissensstand ist, dass die Lunge eines bovinen Neonaten post partum zunehmend ventiliert wird. Die Fragen, wie lange es dauert, bis die gesamte Lunge belüftet wird und ob bestimmte Areale früher oder später ventiliert werden, sind nicht abschliessend geklärt.

Die Studien, welche auf röntgenologischen Untersuchungen basieren, proklamieren eine vollständige Belüftung nach einigen Atemzügen (Bartels et al., 1972; Milner und Vyas, 1982), wenige Stunden (Jung, 2002) bis hin zu 24 Stunden (Abdelmegeid et al., 2017) post natum. Mittels Computertomographie (CT) lässt sich die Lunge viel genauer und detaillierter darstellen. Es ist daher wenig verwunderlich, dass Linke et al. (2013) zu einem anderen Ergebnis kamen. In ihrer Studie wurde erst 14 Tage nach der Geburt ein physiologisch abgeschlossener, pulmonaler Ventilationszustand erreicht. Auch bezüglich der Reihenfolge der ventilierten Areale herrscht Uneinigkeit. Laut Jung (2002) fanden sich sechs Stunden nach der Geburt noch Verschattungen im Hilusbereich. Bei Abdelmegeid et al. (2017) blieben die beiden dorsalen Lungenquadranten am längsten strahlungsdichter. Dem widersprechen die CT-Befunde, bei denen der dorsocraniale Lungenbereich am schnellsten vollständig belüftet wurde, gefolgt vom dorsocaudalen Bereich (Linke et al., 2013).

Die Darstellung der Lunge beim bovinen Neonaten mittels CT lieferte wichtige neue Erkenntnisse zur postnatalen pulmonalen Adaption. Jedoch ist mit dieser Methode keine Untersuchung der dynamischen Veränderungen am unsedierten Tier möglich. Bei der in der vorliegenden Studie eingesetzten Elektrischen Impedanztomographie (EIT) handelt es sich um eine relativ neue, nicht-invasive, strahlungsfreie Methode zur Überwachung der Lungenventilation, wobei die Messungen in Echtzeitbildern wiedergegeben werden. Für die Untersuchungen müssen die Kälber weder sediert noch fixiert werden (Kim et al., 1983; Brown et al., 1985; Frerichs et al., 2017; Lobo et al., 2018).

Die Ziele der Studie wurden folgendermassen definiert:

1. Beschreibung der dynamischen Veränderungen der neonatalen Lungenventilation bei spontan geborenen und per Kaiserschnitt entwickelten Kälbern mittels Elektrischer Impedanztomographie (EIT)
2. Korrelation der EIT-Resultate mit den durchgeführten Blutgasmessungen

Dadurch sollen folgende Thesen überprüft werden:

1. Eine vollständige Lungenventilation bei normalgeborenen Kälbern entwickelt sich in den ersten drei Lebenswochen, wobei die einzelnen Lungenbereiche unterschiedlich rasch belüftet werden.
2. Aufgrund der vorhergehenden Dystokien bei Kaiserschnitt-Kälbern und der damit vermehrt auftretenden fetalen Asphyxien kommt es im Vergleich zu den normalgeborenen Kälbern zu einer verzögerten Lungenentfaltung.

4 Literaturübersicht

4.1 Pränatale Lungenentwicklung

Die Struktur der fetalen und postnatalen Lunge variiert stark zwischen den verschiedenen Spezies. Bei den Säugetieren lassen sich pränatal fünf morphologische Entwicklungsstadien unterscheiden (de Zabala and Weinman, 1984; Castleman and Lay, 1990; Burri, 1997; Schnorr und Kressin, 2006).

In der Embryonalphase entsteht ventral des Vorderdarmes die Laryngotrachealrinne, welche sich zum Lungendivertikel entwickelt. Durch die Bildung des Septum tracheo-oesophageale wird diese Anlage vom Vorderdarm abgetrennt und es manifestieren sich dorsal der Oesophagus und ventral der Laryngotrachealtubus. Aus dem Laryngotrachealtubus entwickeln sich Kehlkopf, Trachea und Lunge.

Der Laryngotrachealtubus wächst und bildet die Trachea. An seinem Ende entspringen zwei Lungenknospen, aus denen die Lungenlappen mitsamt ihren Segmenten, die Haupt- (Bronchi principales), Lappen- (Bronchi lobares) und Segmentbronchien (Bronchi segmentales) sowie die Pulmonalgefäße entstehen. Die darauffolgende fetale Entwicklung der Lunge lässt sich in vier Abschnitte gliedern: Die pseudoglanduläre Phase, die kanalikuläre Phase, die sakkuläre Phase und die Alveolarphase (Burri, 1999).

In der pseudoglandulären Phase (Rind: 50.-120. Tag) entsteht der restliche luftleitende Bronchialbaum mit den knorpelhaltigen Subsegmentalbronchien (Bronchi subsegmentales) und den knorpellosen Lappen- (Bronchioli lobulares) und Endbronchiolen (Bronchioli terminales). Der Aufbau der Lunge erinnert zu diesem Zeitpunkt an eine tubuloazinöse Drüse.

Während der kanalikulären Phase (Rind: 120.-180. Tag) entwickeln sich aus den Endbronchiolen die respiratorischen Bronchiolen (Bronchioli respiratorii), die primitiven Alveolargänge (Canaliculi) und die ersten Lufträume (Sacculi terminales). Entlang dieser Azini, welche sich aus den Endbronchiolen bilden, dringen zahlreiche Kapillaren für den späteren Gasaustausch ein. Aus den kubischen Pneumozyten Typ II entwickeln sich die abgeflachten, teilungsunfähigen Pneumozyten Typ I, welche den grössten Teil der Alveolaroberfläche bilden.

Die sakkuläre Phase (Rind: 180.-240. Tag) wird charakterisiert durch die Ausbildung von zahlreichen Luftraumaussackungen (Sacculi), welche Typ I- und Typ II-Pneumozyten enthalten. Die Typ II-Pneumozyten beginnen zu einem späteren Zeitpunkt, den Surfactant zu produzieren. Die Septen zwischen den einzelnen Sacculi besitzen noch eine dicke Wand, da sie jeweils zwei Kapillarengeflechte der benachbarten Sacculi enthalten. Das Interstitium ist zellreich und enthält noch wenig Kollagen und wenig elastische Fasern.

In der finalen Alveolarphase (Rind: ab 240. Tag) bilden sich aus den Canaliculi die Alveolargänge (Ductus alveolares) und aus den Sacculi durch Bildung sekundärer Septen die Alveolen (Schnorr und Kressin, 2006; Schittny, 2017).

Im Vergleich zu anderen Spezies beginnt die Alveolarphase beim Rind relativ früh ab dem 240. Tag vor der Geburt (de Zabala and Weinman, 1984). Drozdowska et al.

(2016) konnten sogar ein Einsetzen der Alveolarphase ab dem 224. Tag beobachten. Beim Schaf ist sie ungefähr vier Wochen vor der Geburt nachweisbar (Alcorn et al., 1981). Beim Menschen kann sie ab dem 252. Tag gesehen werden und geht nach der Geburt bis ungefähr zum 3. Lebensjahr weiter (Schittny, 2017). Bei einer Graviditätsdauer von 284 Tagen beim Rind respektive 150 Tagen beim Schaf erfolgt der Beginn der Alveolarphase bei beiden Spezies also nach rund 80% der Trächtigkeit. Die morphologische Grundstruktur der Lunge ist bei der Geburt des Kalbes also bereits vorhanden. Das System zum Gasaustausch ist weitestgehend ausgereift (Castleman and Lay, 1990). Die totale Alveolaroberfläche bei einem Neonaten beträgt ca. 120-150 m², was einer Alveolenzahl von 5-10 x 10⁹ entspricht (Reinhold, 2007). Ausgehend von einer durchschnittlichen Schwangerschaftslänge bei der Frau von 268 Tagen (Jukic et al., 2013), setzt die Alveolarphase erst ein, wenn bereits 94% der Schwangerschaftszeitspanne verstrichen ist. Auch bei anderen Nesthockern erfolgt die Alveolenbildung erst spät. Bei Kanninchen entwickeln sich die Ductus alveolares beispielsweise erst 5-8 Tage post partum (Schnorr und Kressin, 2006).

4.2 Adaption der Lunge bei der Geburt

Intrauterin ist der Fetus über die Plazenta mit dem mütterlichen Blutkreislauf verbunden. Die Versorgung des Fetus mit Sauerstoff und Nährstoffen erfolgt über die Nabelschnur. Sauerstoffreiches Blut fließt von der Plazenta über die Nabelvenen in der Nabelschnur zum Fetus. Das sauerstoffreiche Blut vermischt sich mit sauerstoffarmem Blut aus der Vena cava caudalis und cranialis und gelangt als Mischblut zum Herzen. Aufgrund der kardialen Gleichschaltung bewegt sich das meiste Blut über das Foramen ovale von der rechten in die linke Herzhälfte. Ein geringer Teil des Blutes fließt über die rechte Herzkammer zum Truncus pulmonalis. In Folge des hohen pulmonalen Widerstandes wird das Lungenparenchym nur geringfügig durchblutet; das meiste Blut geht den Weg des geringeren Widerstandes über den Ductus arteriosus zur Aorta (Schnorr und Kressin, 2006).

Bereits in der fetalen Entwicklung kommt es zu irregulären, intermittierenden Atembewegungen, welche mit der Dauer der Gestation zunehmen (Dawes et al., 1972). Es wird vermutet, dass das plazentare Blut einen Faktor aufweist, der sich hemmend auf die Atemtätigkeit des Fetus auswirkt. Bei Schafen konnte eine solche inhibitorische Wirkung von Prostaglandinen nachgewiesen werden (Alvaro et al., 2004). Mit der Belüftung der Lunge nach der Geburt sinkt der Druck in der Pulmonalarterie und der Gefäßwiderstand in den Lungen nimmt ab. Beim Kalb sinkt der pulmonale Druck von 80 mmHg auf 30 mmHg in den ersten 12 Lebensstunden (Reeves und Leathers, 1964). Dadurch wird die Lunge deutlich mehr durchblutet. Physiologischerweise schliesst sich beim Kalb der Ductus arteriosus aufgrund des erhöhten Druckes im grossen Kreislauf funktionell innerhalb von einer Woche post partum (Stöber, 2006). Der Rückstrom des Blutes über die Lungenvene führt zu einem erhöhten Druck im linken Herzvorhof und zu einem verringerten Druck im rechten Herzvorhof, was zu einem Verschluss des Foramen ovale führt (Schnorr und Kressin, 2006).

Bis zur Geburt ist die Lunge mit der von ihr gebildeten Amnionflüssigkeit gefüllt. Laut Mortola (2001) nimmt die Amnionflüssigkeit in der Lunge vor der Geburt um ca. 35%

ab. Während der Geburt wird ein Teil der Flüssigkeit durch Kompression des Thorax im Geburtskanal herausgedrückt. Der Rest wird hauptsächlich resorbiert und zu einem kleineren Teil während der beginnenden Atmung ausgestossen.

Die Passage durch den Geburtskanal bewirkt beim Neonaten die stressbedingte Ausschüttung von fetalem Adrenalin, welches wiederum adrenalinabhängige Natriumkanäle in den pulmonalen Epithelialzellen aktiviert. Der dadurch bedingte Natriumfluss verursacht eine Umkehrung des osmotischen Gradienten und dadurch eine Resorption der Amnionflüssigkeit (Olver and Strang, 1974). Als wichtigsten Mechanismus für die Resorption wird die Lungenbelüftung genannt. Durch den bei der Inspiration vorhandenen hydrostatischen Druck wird die Flüssigkeit in das Gewebe gedrückt (Hooper et al., 2015).

Der erste Atemzug wird wahrscheinlich durch eine Vielzahl an Stimuli initiiert; diese beinhalten Änderungen des Sauerstoff- und Kohlendioxidpartialdruckes sowie taktile, thermale und visuelle Reize (Adamson, 1991). Die Oberflächenspannung, die Lungenelastizität und die Viskosität der noch vorhandenen Amnionflüssigkeit müssen beim ersten Atemzug überwunden werden, was, verglichen mit den darauffolgenden Atemzügen, in einem sechs- bis zwanzigmal so hohem Druck resultiert (Mortola, 2001).

Die intranatale Hyperkapnie und Hypoxie bewirkt eine Azidose im neonatalen Blut und eine Stimulation des Atemwegzentrums (Baier und Schätz, 1981). Durch den Austrieb des Kalbes durch den Geburtskanal wirkt ein Druck auf den Thorax, der nach der Expulsion abrupt wegfällt, was ein möglicher Faktor für den Beginn der Atmung darstellt. Experimente konnten zeigen, dass sensorische Nervenstimulationen und eine Abkühlung der Haut durch die Temperatur der extrauterinen Umgebung ebenfalls innert Sekunden zum Einsetzen der Atmung führen (Adamson, 1991).

Mittels Oszillometrie war in den ersten 24 Stunden nach der Geburt eine signifikante Abnahme des Strömungswiderstandes in den Atemwegen und der viskosen Widerstände in Lunge und Thorax festzustellen (Uystepuyst et al., 2000). Die Reaktanz (Blindwiderstand), synonym für die Elastizität der Lunge, nimmt im gleichen Zeitraum signifikant zu. Durch diese mechanischen Anpassungen verbessert sich die Lungenventilation ebenfalls kontinuierlich (Uystepuyst et al., 2000). Analog wird der Gasaustausch gesteigert und die durch die Hypoxie nach der Geburt vorhandene respiratorisch-metabolische Azidose ausgeglichen, sodass nach 24 Stunden post partum mehrheitlich physiologische Blutgasbefunde vorliegen (Tyler und Ramsey, 1991; Adams et al., 1992; Bleul et al., 2007a; Bleul and Götz, 2013).

Der von den Typ II-Pneumozyten produzierte Surfactant («surface active agent») senkt die pulmonale Oberflächenspannung und verhindert einen erneuten Kollaps der bereits belüfteten Alveolen. Er besteht zu ca. 90% aus Lipiden, vorwiegend Phospholipiden, und zu 10% aus Proteinen (Harwood et al., 1975; Yu et al., 1983). Die Surfactantproduktion beginnt beim Kalb erst kurz vor der Geburt. Am 210. Gestationstag liegen laut Untersuchungen von de Zabala und Weinman (1984) und Schoon (1989) erst undifferenzierte Pneumozyten-Stammzellen vor. Drozdowska et al. (2016) konnte am 224. Tag bereits Typ II-Pneumozyten nachweisen, diese lagen aber in einer deutlich geringeren Prozentzahl als beim adulten Rind vor. Die Surfactantkonzentration korreliert direkt mit der Differenzierungsintensität der Typ II-Pneumozyten.

4.3 Postnatale Lungenentwicklung

Es besteht Einigkeit darüber, dass nach der Geburt mit zunehmender Zeit immer mehr Lungenbereiche ventiliert werden (Fawcitt et al., 1960; Lind, 1960; Karlberg et al., 1962; Milner und Vyas, 1982).

In früheren Studien wird die Lunge nach einigen Atemzügen bis zu wenigen Stunden als vollkommen ventiliert beschrieben (Bartels et al., 1972; Milner und Vyas, 1982). Diese Ergebnisse leiten sich vorwiegend aus Röntgenuntersuchungen ab. Bei Jung (2002) zeigten sieben Kälber bereits eine Stunde nach der Geburt in sonographischen und radiologischen Untersuchungen ein physiologisch belüftetes Lungenparenchym. Bei fünf Neonaten waren sechs Stunden nach der Geburt in der sonographischen Untersuchung vor allem im perihilären Bereich der Lobi craniales und caudales nur vage die Reverberationsartefakte darstellbar und teilweise Kometschweifartefakte sichtbar. In Röntgenuntersuchungen zeigte sich ein generalisiertes, leichtgradig verschattetes Lungenfeld mit Verdichtungen im Hilusbereich. Erst 12 Stunden nach der Geburt waren die Ergebnisse der beiden bildgebenden Diagnostiken bei den fünf Kälbern unauffällig.

Abdelmegeid et al. (2017) beurteilten die Lungen von reifen, per Kaiserschnitt entwickelten bovinen Neonaten radiologisch und stellte eine komplette Belüftung der Lunge 24 Stunden post partum fest. Dabei konnte in den beiden ventralen Lungenquadranten im Gegensatz zu den beiden dorsalen Quadranten eine raschere Flüssigkeitsresorption beobachtet werden. Als Ursache dafür zitieren die Autoren die Studie von Kutasi et al. (2009), welche eine flexiblere Thoraxwand in diesem Bereich sowie die Verteilung von Amilorid-sensitiven epithelialen Natriumkanälen dafür verantwortlich machen. Der hauptsächlich für Natriumionen durchgängige Amilorid-sensitive epitheliale Natriumkanal spielt eine wichtige Rolle bei der Resorption der Lungenflüssigkeit ins pulmonale Interstitium, wo sie von Lymph- und Blutgefäßen aufgenommen wird. Die Verzögerung in der Normalisierung der Blutgaswerte und die damit einhergehende verbesserte Atemmechanik, insbesondere der Ventilation, wurde mit der Geburt der Kälber per Kaiserschnitt begründet. Während sich in anderen Studien (Varga et al., 2001) die Blutgaswerte vorwiegend bereits in den ersten sechs Stunden normalisierten, war das bei Abdelmegeid et al. (2017) in den ersten 24 Stunden der Fall.

In der Studie von Linke et al. (2013) wurden die Lungen von sedierten Kälbern von der Geburt bis zum 21. Lebenstag regelmässig mittels CT untersucht. Dabei konnten vor allem in den ersten sechs Lebensstunden signifikante Unterschiede bei der Ventilation zwischen den verschiedenen Lungenbereichen registriert werden. Eine vollständige Belüftung der Lunge wurde im Gegensatz zu den Ultraschall- und Röntgenuntersuchungen erst 14 Tage post partum festgestellt.

Castleman und Lay (1990) haben die postnatale Lungenentwicklung bei Kälbern von der Geburt bis zum 5. Lebensmonat untersucht. Nach dem Partus besitzen die bronchiolären Epithelialzellen ohne Kinozilien noch einige fetale Merkmale. Sie verfügen über reichlich zytoplasmatisches Glykogen und wenig glattes endoplasmatisches Retikulum. Mit steigendem Alter werden die Glykogenspeicher aufgebraucht und die Menge an glattem endoplasmatischem Retikulum nimmt zu. Einen Monat nach der Geburt ist die Entwicklung des Bronchialepithels und seine Differenzierung grössten-

teils vollendet. Anschliessend beginnen ein signifikantes Wachstum und die Differenzierung der Terminalbronchien und Alveolen. Die Menge an Alveolen vermehrt sich, wodurch sich auch die Alveolaroberfläche vergrössert. Die Alveolardichte an sich, sprich die Anzahl Alveolen pro Lungenfläche, bleibt aber gleich. Mit zunehmendem Alter wächst der Durchmesser der Haupt- und Endbronchien und das absolute Lungenvolumen nimmt zu. Gleichzeitig sinkt dabei das spezifische Lungenvolumen (Lungenvolumen pro kg Körpermasse). Die Menge an interlobulären Septen im Lungenparenchym steigt signifikant im 5. Lebensmonat (Reinhold, 2007).

Die funktionelle Lungenreifeung wird mit einem Körpergewicht von ca. 300 kg respektive im Alter von ungefähr einem Jahr abgeschlossen (Lekeux et al., 1984; Gustin and Bakima et al., 1988), wobei die funktionellen Lungenparameter besser mit dem Körpergewicht als mit dem Alter korrelieren. Das Atemzugsvolumen und die Dehnbarkeit des Lungengewebes nehmen während dieser Zeitspanne linear zu. Die Atemfrequenz und der pulmonale Widerstand sinken hingegen exponentiell.

Das Atemwegsystem des Rindes weist im Vergleich zu anderen Tierarten einige strukturelle Unterschiede auf. Im Gegensatz zum Schaf oder zum Menschen, bei denen die Lunge in 18 Segmente aufgeteilt ist, sind es beim Rind deren 71. Als Segment werden die durch ein bindegewebiges Septum abgegrenzten Untereinheiten der Lunge bezeichnet, welche jeweils von einem Segmentbronchus und einer Segmentarterie versorgt werden. Durch die starke Segmentierung der Lunge kommt es bei Rind und Schwein im Gegensatz zu den weniger stark segmentierten Lungen von Hund, Katze, Schaf und Mensch zu höheren pulmonalen Strömungswiderständen und einer reduzierten pulmonalen Compliance. Rinder haben aufgrund der geringeren Dehnbarkeit der Lunge eine geringere Atemtiefe und dementsprechend ein tieferes Atemzugsvolumen. Im Verhältnis zu ihren Körpermassen verfügen sie zudem über kleinere Alveolaroberflächen als andere Spezies. Dies resultiert in einer geringeren Gasaustauschkapazität im Verhältnis zum physiologischen Sauerstoffgrundbedarf. Als Konsequenz muss schon in der Ruheatmung mehr geleistet werden. Die Atemfrequenz beim Rind liegt daher vergleichsweise hoch. Das Verhältnis von Atemminutenvolumen zum totalen Lungenvolumen beträgt 8.7, das heisst in einer Minute wird die Lunge mit dem 8.7-fachen Lungenvolumen ventiliert. Zum Vergleich: Beim Menschen liegt das Verhältnis bei 1.3, bei Katze und Ziege bei 1.5, beim Pferd bei 1.6 und beim Hund bei 2.8 (Veit and Farrell, 1978; Reinhold, 2008).

Als Vorteil der hohen Kompartimentierung bleiben Erkrankungen der Lunge oft auf einzelne Lungenbezirke begrenzt (Veit and Farrell, 1978; Reinhold, 2008). Dem zuträglich sind die nicht vorhandenen kollateralen Atemwege beim Rind, wie sie bei anderen Tieren wie Hund, Katze, Frettchen, Kaninchen und teilweise auch bei Pferd und Schaf zu finden sind. Obstruktionen der zuführenden Atemwege führen beim Rind deshalb zwangsläufig zur Bildung von Atelektasen (Kuriyama and Wagner, 1981).

Ein weiterer Unterschied besteht in der Reaktion der Lungenarterien auf alveoläre Hypoxie. Diese ist im Gegensatz Hunden, Katzen und Schafen beim Rind viel stärker ausgeprägt (Bisgard et al., 1975). Bei alveolärer Hypoxie erfolgt eine starke Vasokonstriktion der Lungenarterien, wodurch das Blut in besser ventilierte Lungenareale umgeleitet wird.

4.4 Elektrische Impedanztomographie

Die Elektrische Impedanztomographie wurde ursprünglich im frühen 20. Jahrhundert entwickelt, um unterirdische Mineralvorkommen aufzuspüren. Erst in den 1980er-Jahren wurde die Methode erstmals für medizinische Zwecke verwendet (Kim et al., 1983; Brown et al., 1985). Momentan sind diverse kommerzielle EIT-Geräte in Gebrauch. Bei der Elektrischen Impedanztomographie handelt es sich um eine nicht-invasive, strahlungsfreie Methode zur Überwachung der Lungenventilation, wobei die Messungen in Echtzeitbildern wiedergegeben werden (Abb. 1). Die Bilder entstehen durch Messungen der bioelektrischen Impedanz. Die bioelektrische Impedanz, auch Fließwiderstand genannt, wird beeinflusst durch den Aufbau des Körpergewebes. So führen hohe Anteile von extrazellulärem Wasser, eine hohe Elektrolytkonzentration, grosse Zellen und eine hohe Zahl an Zellverbindungen zu einer tieferen Impedanz, wohingegen Fettansammlungen, Knochen oder Luft zu einer erhöhten Impedanz führen. Die Lunge eignet sich hervorragend für die EIT. Pathologische Zustände wie Pleuralergüsse, Alveolar- oder Bronchialflüssigkeit oder Lungenfibrose führen zu einer veränderten Impedanz, welche aufgrund der Nähe der Lunge zur Oberfläche einfach festgestellt werden können (Bodenstein et al., 2009).

Beim EIT wird zwischen einem Elektrodenpaar Wechselstrom in unterschiedlicher Frequenz appliziert, während die daraus resultierenden Oberflächenpotentiale respektive Oberflächenspannungen durch die verbleibenden Elektroden gemessen werden. Anhand des Ohm'schen Gesetzes kann dann die bioelektrische Impedanz zwischen dem Elektrodenpaar ermittelt werden. Anschliessend wird das nächste Elektrodenpaar mit Strom gespeist, bis der Thorax komplett umrundet wurde und Spannungsprofile von allen Elektrodenpositionen vorliegen. Die vorliegenden Werte für eine Thoraxumrundung, sogenannte «Frames» oder «Raw Images», werden für die Erstellung eines EIT-Bildes verwendet. Die heutigen EIT-Geräte sind dazu imstande, 50 «Frames» pro Sekunde zu generieren. Das EIT ist also in der Lage, die Ventilationsaktivität und deren Verteilung in der Lunge über die Zeit wiederzugeben (Frerichs et al., 2017; Lobo et al., 2018).



Abbildung 1: Pixelraster und Farbkodierung der unterschiedlich ventilierten Lungenbereiche im EIT (Gerät BB², Swisstom, Landquart, Schweiz) auf der linken Seite. Rechts die unterschiedlichen Impedanzänderungen aufgeteilt in 10 Kategorien, «relative tidalstretch» genannt (siehe hierzu auch Kapitel 5.3.2). Unten dargestellt: Atemkurve und Atemfrequenz.

Bei der Erstellung und Analyse der Bilder werden die anatomischen Begebenheiten und individuelle Unterschiede durch eine Software berücksichtigt. Ein Rekonstruktionsalgorithmus blockiert dabei Messungen von Elektroden, die unzureichend Kontakt mit dem Thorax haben, und redundante Daten (Yasin et al., 2011).

Das EIT-Bild ist nicht mit einem Computertomographie-Schnittbild vergleichbar. Da sich der Strom gleichmässig im Thorax verteilt, wird eine Art linsenförmiger Schnitt generiert, der ungefähr die Hälfte des Thorax umfasst (Rabbani and Kabir, 1991). Die elektrische Leitfähigkeit wird durch ein erhöhtes Gasvolumen in der Lunge gesenkt, während sie bei Blut- und Flüssigkeitsansammlungen oder Rissen in den Zellbarrieren erhöht wird (Frerichs et al., 2017). In einer kürzlich erschienenen Studie von Mosing et al. (2018) wurde die totale Impedanzänderung in der EIT mit dem durch Spirometrie ermittelten Atemzugvolumen bei Pferden verglichen. Dabei konnte eine lineare Beziehung zwischen den beiden Messmethoden festgestellt werden. Aussagen über die Belüftung in den cranialen und caudalen Randbereichen der Lunge sollten jedoch nur mit Vorsicht getroffen werden, da mit der EIT mögliche Atelektasen in diesen Arealen nicht

dargestellt werden können. Die Zuverlässigkeit und der klinische Nutzen des EIT hängen daher auch von der Position der Elektroden und der fehlerlosen Datenanalyse und -interpretation ab (Karsten et al., 2016).

5 Material und Methoden

5.1 Tiere

Insgesamt wurden 20 Kälber aus Normalgeburten (Gruppe NK; $n_1 = 20$) und 12 Kälber aus Kaiserschnitten (Gruppe KK; $n_2 = 12$) untersucht. Ein normalgeborenes Kalb wurde von der EIT-Datenauswertung ausgeschlossen, da es anstelle von 21 Tagen nur sieben Tage gemessen wurde. Seine Blutgaswerte wurden jedoch in die Studie miteinbezogen. Somit konnten von 21 Kälbern aus Normalgeburten (Gruppe NK; $n_1 = 21$) und 12 Kälbern aus Kaiserschnitten (Gruppe KK; $n_2 = 12$) die Blutgaswerte analysiert werden.

Für die Normalgeburten wurden Kühe aus einem nahegelegenen Betrieb zum Abkalben ans Tierspital Zürich gebracht. Es handelte sich um drei primipare und 17 pluripare Tiere, welche alle physiologische Gestationslängen von durchschnittlich 289.60 ± 6.72 Tagen aufwiesen. Für die Abkalbung wurden die Tiere in einer mit Stroh eingestreuten Einzelboxe gehalten. Es wurde nur so weit wie nötig in den Geburtsvorgang eingegriffen; dies erfolgte bei fünf Kälbern in Form von leichter Zughilfe. Die Kälber aus den Normalgeburten gehörten den Rassen Simmentaler ($n = 7$), Braunvieh x Simmentaler ($n = 4$), Braunvieh x Original Braunvieh ($n = 4$), Simmentaler x Rotfleck ($n = 2$), Original Braunvieh x Rotfleck ($n = 2$) und Braunvieh x Rotfleck ($n = 1$) an. Davon waren neun Kälber weiblich und 11 Kälber männlich. Das mittlere Geburtsgewicht lag bei 48.75 ± 7.38 kg, wobei das leichteste Kalb 30 kg und das schwerste 64 kg wog.

Die Kälber aus Kaiserschnitten stammten aus ans Tierspital eingelieferten Kühen mit Dystokien, welche einen Kaiserschnitt erforderlich machten. Dabei handelte es sich in fünf Fällen um eine Torsio uteri, in vier Fällen um ein relativ zu grosses Kalb und in drei Fällen um eine mangelhafte Öffnung der Zervix. Von diesen Tieren waren drei primipar und neun pluripar. Die mittlere Gestationslänge betrug 290.63 ± 11.54 Tage. Die per Kaiserschnitt entwickelten Kälber konnten den Rassen Rotfleck x Limousin ($n = 3$), Rotfleck x unbekannt ($n = 1$), Charolais ($n = 1$), Aubrac ($n = 1$), Braunvieh ($n = 1$), Braunvieh x Angus ($n = 1$), Braunvieh x Eringer ($n = 1$), Braunvieh x unbekannt ($n = 1$), Simmentaler x Limousin ($n = 1$), und Kreuzung x Angus ($n = 1$) zugeordnet werden. Alle Kälber wiesen einen vollentwickelten Reifegrad auf. Mit neun männlichen und drei weiblichen Kälbern war das männliche Geschlecht deutlich häufiger. Das durchschnittliche Geburtsgewicht belief sich auf 46.75 ± 8.31 kg, wobei das leichteste Kalb 30 kg und das schwerste Kalb 62 kg auf die Waage brachte.

Beim Vorliegen einer Atemdepression wurde den Kälbern gleich nach der Geburt 40 mg eines zentralnervösen Atemstimulans in Form von Doxapramhydrochlorid verabreicht (Doxapram-V, Albrecht, Aulendorf, Deutschland) intravenös verabreicht. Dies war bei zwei normalgeborenen Kälbern und bei fünf Kaiserschnitt-Kälbern der Fall. Zudem wurden alle Kälber mit einem $\text{pH} < 7.2$ und einer Basenabweichung < -10 mmol/L mit einer 5 % Natriumhydrogenbikarbonatlösung (Kantonsapotheke Zürich, Zürich, Schweiz) intravenös infundiert. Die benötigte Menge wurde mit der Formel Körpergewicht $\times 0.5 \times (-\text{Basendefizit}) = \text{mmol Natriumhydrogenbikarbonat}$ errechnet. Es

wurden die metabolischen Azidosen eines normalgeborenen Kalbes und von vier Kaiserschnitt-Kälber mit Natriumhydrogenbikarbonat ausgeglichen.

5.2 Klinische Untersuchung und APGAR-Scoring

Bei jedem Kalb wurde kurz nach der Geburt zur Beurteilung der Vitalität ein modifiziertes APGAR-Scoring und anschliessend eine klinische Untersuchung durchgeführt. Vor der ersten Tränkeaufnahme wurde das Körpergewicht mittels einer Waage ermittelt.

Das modifizierte APGAR-Scoring umfasst die Überprüfung der Atemtätigkeit, die Farbe der Schleimhäute, die Reflexbarkeit und vorhandene Bewegungen respektive Muskeltonus (Mülling, 1977). Die vier Kriterien werden mit null bis maximal zwei Punkten bewertet und die Neonaten entsprechend ihrer erreichten Punktzahl in drei Gruppen eingeteilt (Tab. 1).

Tabelle 1: Parameter und Punkteverteilung des modifizierten APGAR-Scoring nach Mülling (1977).

	2 Punkte	1 Punkt	0 Punkte
Atemtätigkeit	kräftig, regelmässig	flach, unregelmässig	fehlend
Schleimhäute	rosarot	zyanotisch, rötlich	blass
Reflexbarkeit	voll vorhanden	herabgesetzt	fehlend
Muskeltonus	spontan	herabgesetzt, verzögert	fehlend
6-8 Punkte	vitaler Neonat		
4-6 Punkte	gefährdeter Neonat		
0-3 Punkte	lebensschwacher Neonat		

Die klinische Untersuchung beinhaltete Reifegrad, Allgemeinbefinden, Nährzustand, Haarkleid, rektale Temperatur, Untersuchung des Kopfes auf Missbildungen (Kopfform, nasolabialer Bereich, Mundhöhle, Mundhöhlendach, Zahnanlage), Augen (Stellung, Lidbindehäute, Skleralgefässe), Schleimhäute, Kieferstellung, durchgebrochene Incisivi, Beweglichkeit des Kopfes/Halses, Venenstauprobe, Schilddrüse, Atemfrequenz, Atmungstyp, Lungenauskultation, Herzfrequenz, Herzauskultation, Beurteilung des Brustkorbes, Form des Abdomens, Bauchdeckenspannung, Darmmotorik, Nabel, Prüfung auf Nabel-, Inguinal- und Skrotalhernien, Afteranlage und digitale Rektumkontrolle, Kotbeurteilung, Untersuchung des Genitaltraktes auf Missbildungen und Kontrolle der Gelenke (Beweglichkeit, Wärme, Schmerz, Füllung) und des Muskulatur- und Sehnenapparates.

5.3 Elektrische Impedanztomographie

In dieser Studie wurde das EIT-Gerät BB² der Firma Swisstom (Landquart, Schweiz) verwendet. Dabei wird ein Monitor mittels Steckverbindungskabeln mit dem Elektro-

dengurt am Kalb verbunden. Auf dem Bildschirm werden die EIT-Bilder in einem Pixelraster dargestellt (BB^2 : total 32 x 32 Pixel; Abb. 1). Die Pixel stellen jeweils einen kleinen Abschnitt der Lunge dar. Jede Messung wird mit einer Referenzmessung, einem Ausgangswert, verglichen und der Impedanz-Unterschied als Prozentwert in Form von abgestuften Farbtönen wiedergegeben. So ist beispielsweise ein Lungenabschnitt mit starker Ventilation blau-violett eingefärbt, bei einer etwas geringeren Ventilation wird das Areal weiss dargestellt und Abschnitte mit wenig respektive ohne Ventilation präsentieren sich als dunkelgrau oder schwarz (siehe Abbildung 1).

Anhand von computertomographischen Untersuchungen bei sechs neugeborenen Kälbern im Alter zwischen eins und 105 Tagen (Abé, 2013; Ohlerth et al., 2014) wurde die Mitte des Thorax und dementsprechend die Mitte der Lunge in der Horizontalen identifiziert. Dabei konnte die Mitte der Thoraxlänge im Bereich des 6. und 7. Interkostalraumes lokalisiert werden. Danach wurden mehrere CT-Segmentierungen (lung CT image segmentation) des 6. und 7. Interkostalraumes vorgenommen. Die Segmentierungen wurden anschliessend für die Erstellung eines Kälbermodells für die EIT-Messungen verwendet (Waldmann et al., 2016).

In der vorliegenden Studie wurde den Kälbern ein elastischer Gurt mit 32 Elektroden um den Thorax im Bereich des 6. Interkostalraumes angelegt. Die eigens für diese Studie angefertigten Gurte (Swisstom, Landquart, Schweiz) standen in drei Gurtgrössen zur Verfügung, welche je nach Grösse des Kalbes zum Einsatz kamen. Der Gurt mit dem kleinsten Durchmesser wies eine ungedehnte Länge von 58.5 cm auf ($n_1=3$, $n_2=2$), der mittlere Gurt wurde am meisten benutzt ($n_1=18$, $n_2=9$) und war 75.5 cm und der grösste Gurt 77.5 cm lang ($n_1=0$, $n_2=1$). Bei zwei der normalgeborenen Kälber musste im Verlauf der Messungen aufgrund des Wachstums vom kleinen auf den mittleren Gurt und bei neun vom mittleren auf den grössten Gurt gewechselt werden.

Die EIT-Messungen erfolgten bei den normalgeborenen Kälbern zu den Zeitpunkten 0, 15, 30 und 45 Minuten sowie 1, 2, 4, 6, 8, 12 und 24 Stunden post natum und anschliessend an den Tagen 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19 und 21 nach der Geburt. Bei den Kaiserschnitt-Kälbern fanden die Messungen zu den Zeitpunkten 0, 15, 30 und 45 Minuten sowie 1, 1:15, 1:30, 1:45 und 2 Stunden post natum statt. Vor jeder Messung wurde im Bereich des 6. Interkostalraumes Gel (Vetogel, Streuli, Uznach, Schweiz) aufgetragen, um einen guten Kontakt zwischen der Thoraxwand und den Elektroden zu gewährleisten. Bei den normalgeborenen Kälbern wurde spätestens eine Stunde nach der Geburt die Auflagefläche des Gurtes im Thoraxbereich ausgeschoren, um bei späteren Messungen einen optimalen Gurt-Haut-Kontakt zu gewährleisten. Eine Messung beinhaltete immer mindestens 21 Atemzüge. Der Gurt wurde stets mindestens 10 Minuten vor jeder Messung angelegt, um die Kälber daran zu gewöhnen. Ausnahmen bilden die Messungen der normalgeborenen Kälber während der 1. Stunde nach der Geburt sowie die Messungen bei den Kaiserschnitt-Kälbern, da diese Messungen in einem Zeitabstand von jeweils 15 Minuten erfolgten.

Mittels EIT können das Ventilationszentrum (Center of Ventilation, CoV), die nichtbelüftete Lungenbereiche (non-dependent & dependent silent spaces), die Impedanzverteilung (relative tidal stretch) und Ventilation der verschiedenen Lungenbereiche (Region of interest, ROI) gemessen sowie das Atemzugsvolumen (Tidal Volume, VT) - berechnet werden.

5.3.1 Ventilationszentrum (CoV)

Das Ventilationszentrum (Center of Ventilation; CoV) stellt das geometrische Zentrum der Ventilation dar und beschreibt Ventilationsverschiebungen im laterolateralen oder ventrodorsalen Lungendurchmesser (Frerichs et al., 1998; Radke et al., 2012). Sein Standort kennzeichnet die gut ventilerten Lungenareale, wohingegen die «silent spaces» komplementär dazu Lungenbereiche mit minimaler bis nicht vorhandener Impedanzänderung darstellen. Das Ventilationszentrum wird von links nach rechts (CoV_{rl}) entlang der x-Achse und von ventral nach dorsal (CoV_{vd}) entlang der y-Achse folgendermassen berechnet (Swisstom, 2015):

$$\text{a. } CoV_{rl} = \frac{\sum_{\{x,y\} \in lung} x \cdot TI_{[x,y]}}{\sum_{\{x,y\} \in lung} TI_{[x,y]}} \quad \text{b. } CoV_{vd} = \frac{\sum_{\{x,y\} \in lung} y \cdot TI_{[x,y]}}{\sum_{\{x,y\} \in lung} TI_{[x,y]}}$$

x = Distanz eines jeden Pixels von rechts nach links, wobei 0 ganz rechts liegt

y = Distanz eines jeden Pixels von ventral nach dorsal, wobei 0 ganz ventral liegt

TI = «tidal image», Impedanzänderung aller Pixel innerhalb der Lungenfläche

Das Ventilationszentrum wird von rechts nach links und von ventral nach dorsal in Prozentzahlen angegeben. $CoV_{rl} = 0\%$ bedeutet, dass sich das Ventilationszentrum ganz rechts befindet und $CoV_{rl} = 100\%$, dass es sich ganz links befindet. Bei Werten unter 50% liegt das CoV also mehr in der rechten Lungenhälfte, bei Werten über 50% mehr in der linken Lungenhälfte. Analog dazu bedeutet ein 0%iges CoV_{vd} ein Ventilationszentrum ganz ventral und ein 100%iges CoV_{vd} eines ganz dorsal. Dementsprechend sitzt das Ventilationszentrum bei unter 50% im ventralen Lungenbereich und bei über 50% im dorsalen Lungenbereich (Abb. 2).

Würde die gesamte Lungenfläche einheitlich ventilert werden, entspräche dies dem sogenannten erwarteten oder auch theoretischen Ventilationszentrum ($CoV_{rl} = 50\%$, $CoV_{vd} = 50\%$).

5.3.2 Relative Tidal Strech und Silent Spaces

Bei jedem Pixel (total 1'024 Pixel) wird zu Beginn und zum Ende der Inhalation der Impedanzwert gemessen. Anschliessend wird für jedes Pixel die Impedanzänderung berechnet; das daraus resultierende Bild wird «tidal image (TI)» genannt. Die Pixelwerte mit der höchsten Impedanzänderung innerhalb der Lungenfläche werden durch 10 dividiert, woraus sich 10 Kategorien ergeben. Jeder Pixelwert wird entsprechend der jeweiligen Kategorie zugeteilt. Liegt ein Pixelwert beispielsweise zwischen 0 und 10%, gehört er zu Kategorie 1; befindet er sich zwischen 10 und 20%, wird er in Kategorie 2 eingeordnet usw.. Diese in Kategorien aufgeteilte Impedanzänderung pro Atemzug wird «relative tidal stretch» genannt. Alle oberen Kategorien zeigen demnach eine stärkere Impedanzänderung mit einer entsprechend stärkeren Ventilation, wohingegen die tieferen Kategorien kleinere Impedanzänderungen aufweisen und folglich weniger stark belüftet werden.

Alle Pixel mit der niedrigsten Impedanzänderung in Kategorie 1 werden als «silent spaces» definiert. Sie werden auf dem EIT-Monitor in pink dargestellt (Abb. 2).

Es wird zudem der Ventilationshorizont, die horizontale Referenzlinie durch das Ventilationszentrum, berechnet. Die «silent spaces» dorsal des Ventilationshorizontes werden prozentual zu der Gesamtpixelmenge angegeben und im Englischen als «non-dependent areas» deklariert. Die «silent spaces» ventral des Ventilationshorizontes werden auf die gleiche Weise kalkuliert und als «dependent areas» betitelt (Böhm, 2015).

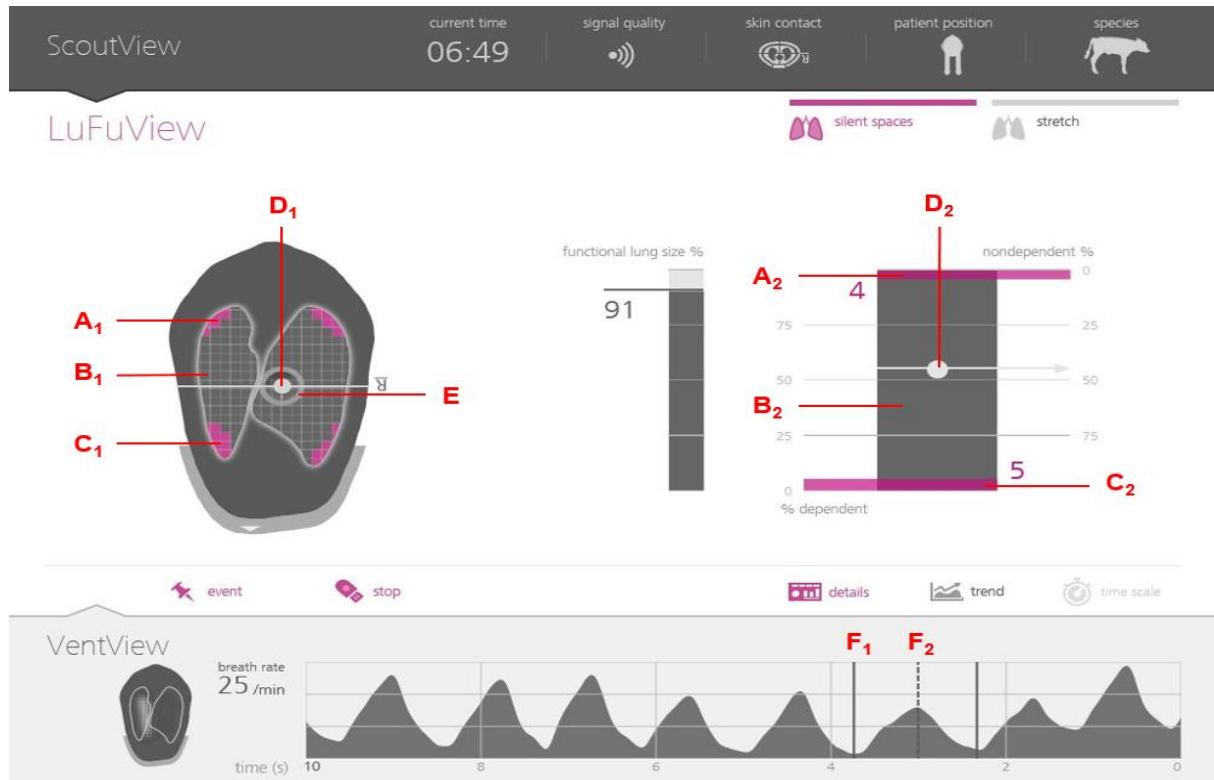


Abbildung 2: Darstellung des Ventilationszentrums (CoV) und der «silent spaces» in der Elektrischen Impedanztomographie (Gerät BB², Swisstom, Landquart, Schweiz). A₁ und A₂: «non-dependent silent spaces», B₁ und B₂: ventilierte Lungenfläche, C₁ und C₂: «dependent silent spaces», D₁ und D₂: Ventilationszentrum (CoV) mit Ventilationshorizont, E: erwartetes Ventilationszentrum, F₁: Inhalationsbeginn, F₂: Inhalationsende.

5.3.3 Region of Interest (ROI)

Bei jedem Pixel (total 1'024 Pixel) wird zu Beginn und zum Ende der Inhalation der Impedanzwert gemessen. Anschliessend wird für jedes Pixel die Impedanzänderung berechnet; das daraus resultierende Bild wird «tidal image (TI)» genannt.

Mit Hilfe der Elektrischen Impedanztomographie lassen sich die Ventilationsverhältnisse zwischen den beiden Lungenflügeln vergleichen. Wie schon beim «relative tidal stretch» wird bei jedem Pixel die Impedanzänderung berechnet. Das entstehende «tidal image (TI)», also alle Pixel zusammengenommen, werden als 100 % taxiert, gleichgültig ob eine starke oder schwache Ventilation vorliegt. Anhand der Impedanzvertei-

lung können anschliessend die Ventilationsverhältnisse zwischen den beiden Lungenflügeln als auch zwischen verschiedenen Lungenarealen berechnet werden. Jeder Lungenflügel wird in vier weitere Bereiche gegliedert; den ventralen, zentroventralen, zentrodorsalen und dorsalen Bereich. Die Prozentwerte der vier Lungenareale entsprechen in summa also der Ventilation des entsprechenden Lungenflügels. Analog dazu müssen die rechte und die linke Lunge zusammen die vorhandenen 100 % Ventilation ergeben.

5.3.4 Atemfrequenz (AF)

Das EIT-Gerät berechnet anhand der Impedanzänderungen während der In- und Expiration direkt die Anzahl Atemzüge pro Minute.

5.3.5 Atemzugvolumen (VT)

In der Spirometrie können verschiedene Lungenkapazitäten und -volumina unterschieden werden. Als Atemzugvolumen wird das Luftvolumen, das bei einem Atemzug ein- und anschliessend wieder ausgeatmet wird, definiert. Das EIT-Gerät misst jeweils die Impedanzverteilung beim Beginn der Inspiration und am Ende der Inspiration und gibt diese in Arbitrary Units an. Bei Arbitrary Units handelt es sich um eine relative Messgrösse.

5.4 Blutgasanalysen

Nebst den EIT-Messungen wurden auch Blutgasanalysen durchgeführt. Sowohl bei den normalgeborenen Kälbern als auch bei den Kälbern aus Kaiserschnitten wurde gleich nach der Geburt einmalig eine venöse Blutgasanalyse vorgenommen. Die arteriellen Blutgasanalysen erfolgten bei den normalgeborenen Kälbern zu den Zeitpunkten 15 Minuten sowie 2, 6, 12 und 24 Stunden und bei den Kaiserschnittkälbern zu den Zeitpunkten 15 Minuten sowie 1 und 2 Stunden post natum. Das venöse Blut wurde dabei mit einer 18G-Kanüle (FINE-JECT, Henke-Sass, Wolf, Tuttlingen, Deutschland) und einer 30 I.E. Kalzium-Lithiumheparin-beschichteter 1 mL-Spritze (BD A-Line; Becton Dickinson, Plymouth, United Kingdom) aus der Vena jugularis gewonnen. Das arterielle Blut wurde aus dem Ramus intermedius medialis der Arteria auricularis caudalis entnommen (Nagy et al., 2002). Dazu wurde die Stelle am Ohr vorsichtig rasiert, mit Octenisan wash lotion (Schülke & Mayr, Zürich, Schweiz) gesäubert und mit Octeniderm (Schülke & Mayr, Zürich) desinfiziert. Anschliessend wurde eine 24G-Kanüle (FINE-JECT®; Henke-Sass, Wolf GmbH, Tuttlingen, Deutschland) in die Arterie eingeführt und das Blut mit einer Lithiumheparin-beschichteter (130-200 I.E.) Kapillare mit einem Volumen von 100 µl (Blood Gas blood collection capillary tube; Siemens Healthcare Diagnostics, Camberley, United Kingdom) aufgefangen. Die Blutproben wurden mit Hilfe des Gerätes RapidPoint 500 (Siemens Healthcare Diagnostics, Camberley, United Kingdom) jeweils sofort gemessen.

Folgende Werte wurden ermittelt: pH-Wert, Kohlenstoffdioxidpartialdruck ($p\text{CO}_2$), Sauerstoffpartialdruck ($p\text{O}_2$), Natrium (Na^+), Kalium (K^+), ionisiertes Kalzium (Ca^{++}), Chlorid (Cl^-), Glukose (Glu), Laktat (Lac) und Gesamthämoglobin (tHb). Die Werte tatsächliches Hydrogencarbonat (HCO_3^- act), Basendefizit (BE), Hämatokrit (Hct), Anionenlücke (AnGap) und die Sauerstoffsättigung ($s\text{O}_2$) wurden vom Blutgasmessgerät berechnet. Die Parameter pH, Kohlenstoffdioxidpartialdruck ($p\text{CO}_2$) und Sauerstoffpartialdruck ($p\text{O}_2$) wurden durch das Gerät zusätzlich temperaturkorrigiert wiedergegeben.

Mit Hilfe der Luftdruckdaten von MeteoSchweiz und den entsprechenden Daten der Blutgasanalysen konnten die Parameter a) alveolärer Sauerstoffpartialdruck ($p\text{AO}_2$), b) alveolo-arterielle Sauerstoffdruckdifferenz (A-a gradient), c) Oxygenierungsindex nach Horowitz, d) Sauerstoffgehalt der pulmonalen Endkapillare ($\text{Cc}'\text{O}_2$), e) arterieller Sauerstoffgehalt und f) Fshunt (oxygen content-based index) berechnet werden.

5.4.1 Alveolärer Sauerstoffpartialdruck

In den Alveolen entsteht durch die vorhandenen Gase ein Druck. Der alveoläre Sauerstoffpartialdruck $p\text{AO}_2$ entspricht dabei dem Teildruck des Sauerstoffes am Gesamtdruck. Er ist wichtig für die Diffusion des Sauerstoffes in die Pulmonalgefässe. Um einen Sauerstoffaustausch zu gewährleisten, muss der alveoläre Sauerstoffpartialdruck höher sein als der Sauerstoffpartialdruck in den Pulmonalgefässen (Lilienthal et al., 1946). Der alveoläre Sauerstoffpartialdruck $p\text{AO}_2$ wird folgendermassen berechnet:

$$\text{a) } p\text{AO}_2 = \text{FiO}_2(p\text{Atm} - p\text{H}_2\text{O}) - (p\text{aCO}_2 / \text{RQ})$$

- FiO_2 = «inspired fracture of oxygen», Sauerstoffanteil der Atemluft von 0.21
- $p\text{Atm}$ = vorherrschender Luftdruck (mmHg)
- $p\text{H}_2\text{O}$ = Wasserdampfpartialdruck von 47 mmHg (Oczenski, 2012)
- $p\text{aCO}_2$ = arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck aus Blutgasanalyse (mmHg)
- RQ = Respiratorischer Quotient von 1 (Williams et al., 1986)

5.4.2 Alveolo-arterielle Sauerstoffdruckdifferenz

Die Differenz zwischen alveolärem Sauerstoffpartialdruck $p\text{AO}_2$ und arteriellem Sauerstoffpartialdruck $p\text{aO}_2$ wird alveolo-arterielle Sauerstoffdruckdifferenz oder auch A-a Gradient genannt. Der $p\text{AO}_2$ ist physiologisch höher als der $p\text{aO}_2$, um den Gasaustausch zu garantieren. Beim Menschen liegt die Differenz bei 10-15 mmHg (Cole and Bishop, 1963). Der A-a Gradient kann zur Erkennung einer Hypoxie herangezogen werden. In höheren Lagen und bei Hypoventilation ändert sich der A-a Gradient nicht, da der arterielle Sauerstoffpartialdruck $p\text{aO}_2$ aufgrund des reduzierten alveolären Sauerstoffpartialdruck $p\text{AO}_2$ ebenfalls sinkt. Eine Erhöhung des A-a Gradient bedeutet, dass der Sauerstoffpartialdruck in den Lungenarterien aufgrund von Diffusionsproblemen, Shunts oder einem Ventilation-Perfusion-Ungleichgewicht (V/Q mismatch; z.B. bei Lungenembolien oder Rechts-Links-Shunt) erniedrigt ist (Oczenski, 2012).

$$\text{b) } \text{A-a Gradient} = p\text{AO}_2 - p\text{aO}_2$$

pAO_2 = alveolärer Sauerstoffpartialdruck (mmHg; Berechnung siehe a)
 paO_2 = arterieller Sauerstoffpartialdruck aus Blutgasanalyse (mmHg)

5.4.3 Oxygenierungsindex

Der Oxygenierungsindex nach Horowitz oder auch Horovitz-Quotient ist ein weiterer Parameter zur Beurteilung des pulmonalen Gasaustausches. Es handelt sich dabei um den Quotienten des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes paO_2 und der eingeatmeten Sauerstoffkonzentration FiO_2 . Beim neonaten Kalb sollte er über 300 mmHg liegen (Wilkins and Woolums, 2015). Werte unter 300 mmHg weisen auf eine akute Lungenschädigung, Werte unter 200 mmHg auf ein ARDS (acute respiratory distress syndrome) hin. Beim Menschen können höhere Werte erwartet werden. Ein junger, gesunder Mensch sollte einen Oxygenierungsindex über 450 mmHg und ein älterer Mensch mit gesunder Lunge einen über 350 mmHg aufweisen (Lang, 2007). Werte unter 300 mmHg sind ein Zeichen für eine leichte bis mittelgradige Schädigung der Lunge, Werte unter 200 mmHg implizieren ein hochgradiges Oxygenierungsproblem.

c) Oxygenierungsindex = paO_2 / FiO_2

paO_2 = arterieller Sauerstoffpartialdruck aus Blutgasanalyse (mmHg)
 FiO_2 = «inspired fracture of oxygen» Sauerstoffanteil der Atemluft von 0.21 (=21%)

5.4.4 Sauerstoffgehalt der pulmonalen Endkapillare und arterieller Sauerstoffgehalt

Um den Fshunt zu berechnen, muss zuerst der Sauerstoffgehalt der pulmonalen Endkapillare $Cc'O_2$ (d) und der arterielle Sauerstoffgehalt CaO_2 (e) ermittelt werden. Dabei wird für die Sauerstofftragekapazität von Hämoglobin das theoretische Maximum von 1.39 mL O_2 /g Hb verwendet (Gustin et al., 1997; Cambier et al., 1998). Ist der alveoläre Sauerstoffpartialdruck $pAO_2 > 100$ mmHg, kann von einer Sauerstoffsättigung von 100% in der pulmonalen Endkapillare ausgegangen werden. Liegt $pAO_2 \leq 100$ mmHg vor, kann für die Sauerstoffsättigung in den pulmonalen Endkapillaren ($Sc'O_2$) trotzdem der Wert 1 verwendet werden. Die Anpassung erfolgt dann über den Wert von pAO_2 , welcher ebenfalls in der Gleichung enthalten ist (Araos et al., 2012).

d) $Cc'O_2 = tHb \times 1.39 \times Sc'O_2 + 0.003 \times pAO_2$

tHb = Gesamthämoglobin (g/dl)
1.39 = Sauerstofftragekapazität von Hämoglobin (mL/g; (Gustin et al., 1997; Cambier et al., 1998)
 $Sc'O_2$ = Sauerstoffsättigung der pulmonalen Endkapillare von 1 (=100%; (Araos et al., 2012)
0.003 = Löslichkeitskoeffizient von Sauerstoff im Plasma; mL x 100 mL⁻¹ x mmHg⁻¹ (Cambier et al., 1998; Cambier et al., 2002)

pAO_2 = alveolärer Sauerstoffpartialdruck (mmHg; Berechnung siehe a)

e) $CaO_2 = (tHb \times 1.39 \times sO_2) + (0.003 \times paO_2)$

tHb = Gesamthämoglobin (g/dl)

1.39 = Sauerstofftragekapazität von Hämoglobin; mL/g (Gustin et al., 1997; Cambier et al., 1998)

sO₂ = arterielle Sauerstoffsättigung aus Blutgasanalyse (als Dezimalzahl)

0.003 = Löslichkeitskoeffizient von Sauerstoff im Plasma; mL x 100 mL⁻¹ x mmHg⁻¹ (Cambier et al., 1998; Cambier et al., 2002)

paO₂ = arterieller Sauerstoffpartialdruck aus Blutgasanalyse (mmHg)

5.4.5 Fshunt

Um den vorhandenen intrapulmonalen Shunt Q_s/Q_t (Q_s = geshuntetes Herzzeitvolumen (mL/min), Q_t = totales Herzzeitvolumen (mL/min)) genau zu evaluieren, braucht es den exakten arteriellen und gemischt arteriell-venösen Sauerstoffgehalt in den Pulmonalarterien. Den gemischt arteriell-venösen Sauerstoffgehalt CvO_2 lässt sich jedoch nur durch Blut aus einem pulmonal-arteriellen Katheter ermitteln (Wheeler et al., 2006). Dies ist mit viel invasivem Aufwand verbunden. Daher wird als Ersatz oft der sogenannte oxygen content-based index respektive Fshunt angewandt. Dabei wird der arteriell-venöse Sauerstoffgehalt geschätzt und eine Konstante von 3.5 mL/dl verwendet (Harrison et al., 1975). Der Fshunt gibt an, wie viel Prozent venöses Blut während der Lungenpassage nicht vollständig oxygeniert wird (Laghi et al., 1989; Wheeler et al., 2006).

f) $Fshunt = ((Cc'O_2 - CaO_2) / (Cc'O_2 - CaO_2 + 3.5)) \times 100$

$Cc'O_2$ = Sauerstoffgehalt der pulmonalen Endkapillare (mmHg)

CaO_2 = arterieller Sauerstoffgehalt (mL O₂ / dl Blut)

3.5 = Schätzung des gemischt arteriell-venösen Sauerstoffgehalts; mL/dl (Harrison et al., 1975)

Der Oxygenierungsindex und der A-a Gradient werden als sogenannte OTIs (oxygen tension-based index) bezeichnet, da ihre Berechnung vom Sauerstoffpartialdruck abhängig ist. Im Gegensatz dazu wird der Fshunt vom Sauerstoffgehalt bestimmt, weswegen er als OCl (oxygen content-based index) angegeben wird.

5.5 Statistische Datenanalyse

Die Daten der EIT wurden mittels der EIT-Software ibeX (Swisstom, Landquart) transferiert und analysiert. Die Software ibeX berechnete anhand der EIT-Daten die Parameter Ventilationszentrum (CoV), Silent Spaces, Strech, Region of Interest und Start- und Endwert der Einatmung. Die Werte wurden in Excel 2016 (Microsoft Windows 10 Pro, Wallisellen, Schweiz) überführt mit dem Statistikprogramm StatEL (AdScience, Paris, Frankreich) ausgewertet. Die Daten der untersuchten Parameter wurden auf eine

Normalverteilung getestet. Da die Mehrheit der Werte nicht parametrisch war, wurden für die Stichprobenvergleiche nicht-parametrische Tests verwendet. Bei gepaarten Stichproben und wiederholten Messungen wurde der Friedman-Test gewählt und, falls eine Signifikanz festgestellt werden konnte, anschliessend ein Posthoc-Test durchgeführt. Beim Parameter «Region of Interest (ROI)» wurden die Ventilation in den zwei Lungenflügeln verglichen. Hierzu wurde der Wilcoxon-Test angewendet, da es zwei nichtparametrische, abhängige Stichproben betraf. Korrelationsberechnungen wurden mittels der Pearson- oder Spearman-Korrelation durchgeführt. Für die Gruppenvergleiche wurde der Anova-Test (ein- und zweifaktorielle Varianzanalyse) benutzt, wobei für die Parameter alveolärer Sauerstoffpartialdruck pAO_2 , A-a gradient und Fshunt der Kruskal-Wallis-Test für unabhängige Stichproben verwendet wurde. Um festzustellen, welche Blutgasparameter einen Einfluss auf die Atemfrequenz haben, wurde eine multiple Regressionanalyse durchgeführt.

Als Signifikanzniveau wurde bei allen statistischen Tests $p < 0.05$ festgelegt. Die Grafiken wurden mittels Excel erstellt und als Punkte-, Linien- und Balkendiagramme der Mittelwerte und Standardabweichung angefertigt.

5.6 Tierversuchsbewilligung

Der Versuch wurde durch die Gesundheitsdirektion des Kantons Zürich unter der Nummer ZH073/16 genehmigt.

6 Ergebnisse

6.1 Kälber aus Normalgeburten

6.1.1 Ventilationszentrum (CoV)

Das laterolaterale Ventilationszentrum lag, über den gesamten Messzeitraum gesehen, im Mittel bei $48.13 \pm 6.13\%$. Das bedeutet, dass sich das Ventilationszentrum, bezogen auf die Gesamtfläche der Lunge, im Durchschnitt weiter rechts befand als das theoretische Ventilationszentrum (siehe auch Kap. 5.3.1). Während der dreiwöchigen Messphase konnten keine signifikanten Verschiebungen des Ventilationszentrums auf die rechte oder linke Lungenseite beobachtet werden.

Das ventrodorsale Ventilationszentrum zeigte über die dreiwöchige Messperiode hinweg einen Mittelwert von $55.16 \pm 4.05\%$. Während den einzelnen Messzeitpunkten sank es im Durchschnitt nie unter 50%, das Ventilationszentrum lag ergo immer im dorsalen Bereich der Lunge. Im Gegensatz zur laterolateralen Verschiebung, konnten signifikante Veränderungen des Ventilationszentrums im ventrodorsalen Lungendurchmesser über den Messzeitraum ausgemacht werden ($p < 0.01$; Abb. 3).

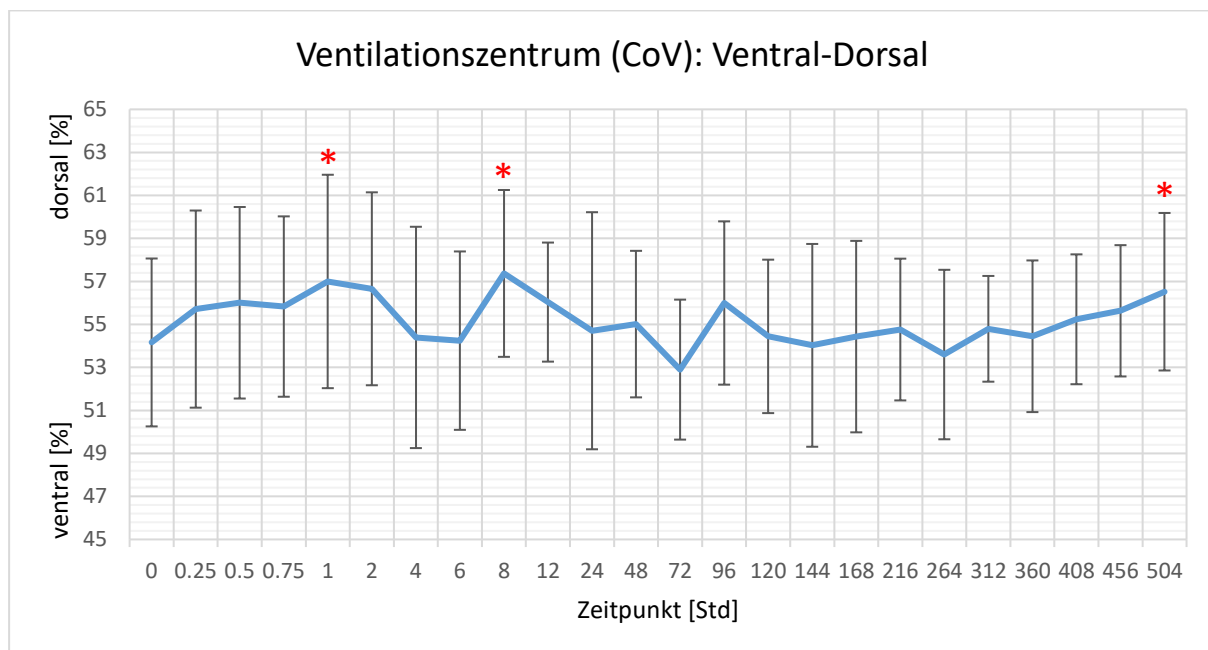


Abbildung 3: Das Ventilationszentrum (blaue Linie) im ventrodorsalen Lungendurchmesser inklusive Standardabweichung. Zur besseren Übersicht sind die Messzeitpunkte in gleichförmigen Abständen dargestellt. Signifikante Änderungen zum Ausgangswert (Zeitpunkt 0) sind mit Sternchen markiert.

Innerhalb der ersten Lebensstunde kam es zu einem signifikanten Anstieg des Ventilationszentrums nach dorsal von $54.16 \pm 3.90\%$ auf $57.00 \pm 4.96\%$ ($p < 0.01$). Sechs Stunden post natum sank das Ventilationszentrum wieder beinahe auf das Anfangsniveau zurück, nur um sich zwei Stunden später wieder nach dorsal zu verschieben. Acht Stunden post natum lag das Ventilationszentrum im Mittel bei $57.37 \pm 3.88\%$ und entsprach damit dem am weitesten dorsal gelegenen Ventilationszentrum über alle Messzeitpunkte hinweg. Diese Dorsalverschiebung war sowohl signifikant verglichen mit dem Mittelwert zum Zeitpunkt der Geburt als auch mit demjenigen sechs Stunden post natum (beide $p < 0.01$).

Am 3. Tag nach der Geburt lag das Ventilationszentrum mit $52.90 \pm 3.26\%$ am weitesten ventral. Dieser Wert befand sich signifikant weiter ventral als acht Stunden nach der Geburt ($p < 0.001$), wies aber gegenüber dem Wert zum Zeitpunkt der Geburt keine Signifikanz auf. Zwischen dem 3. Tag nach der Geburt und der letzten Messung drei Wochen post natum konnte eine erneute Verschiebung des Ventilationszentrums nach dorsal festgestellt werden. Die Dorsalverschiebung zwischen dem ersten (Geburt) und dem letzten (drei Wochen post natum) Messzeitpunkt war signifikant ($p < 0.05$).

6.1.2 Relative Tidal Streck und Silent Spaces

Bei den «relative tidal stretch» konnten bei den Kategorien eins, fünf, acht, neun und 10 signifikante Veränderungen über die Zeit festgestellt werden ($p < 0.05$). Die Kategorie eins entspricht den silent spaces, den nicht- respektive den am wenigsten belüfteten Lungenbereichen. Im Vergleich zum Geburtszeitpunkt konnten bei den silent spaces am dritten und 13. Tag post natum signifikant tiefere Werte ermittelt werden (jeweils $p < 0.05$). Zwischen der ersten Messung gleich nach der Geburt und der letzten Messung drei Wochen später waren jedoch keine signifikanten Unterschiede zu erfassen. Die Resultate wurden nochmals in die beiden Gruppen «non-dependent silent spaces» und «silent spaces» aufgetrennt.

Die «non-dependent silent spaces», die nicht- oder nur äusserst gering belüfteten dorsalen Lungenbereiche, betrug über die gesamte Messperiode hinweg im Mittel $3.66 \pm 3.04\%$. Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Messzeitpunkten festgestellt werden. Im Gegensatz dazu wiesen die «dependent silent spaces», die nicht- oder nur äusserst gering belüfteten ventralen Lungenareale, gesamthaft einen Mittelwert von $5.71 \pm 2.64\%$ auf und es ergaben sich signifikante Unterschiede im Verlauf über die Zeit ($p < 0.01$; Abb. 4).

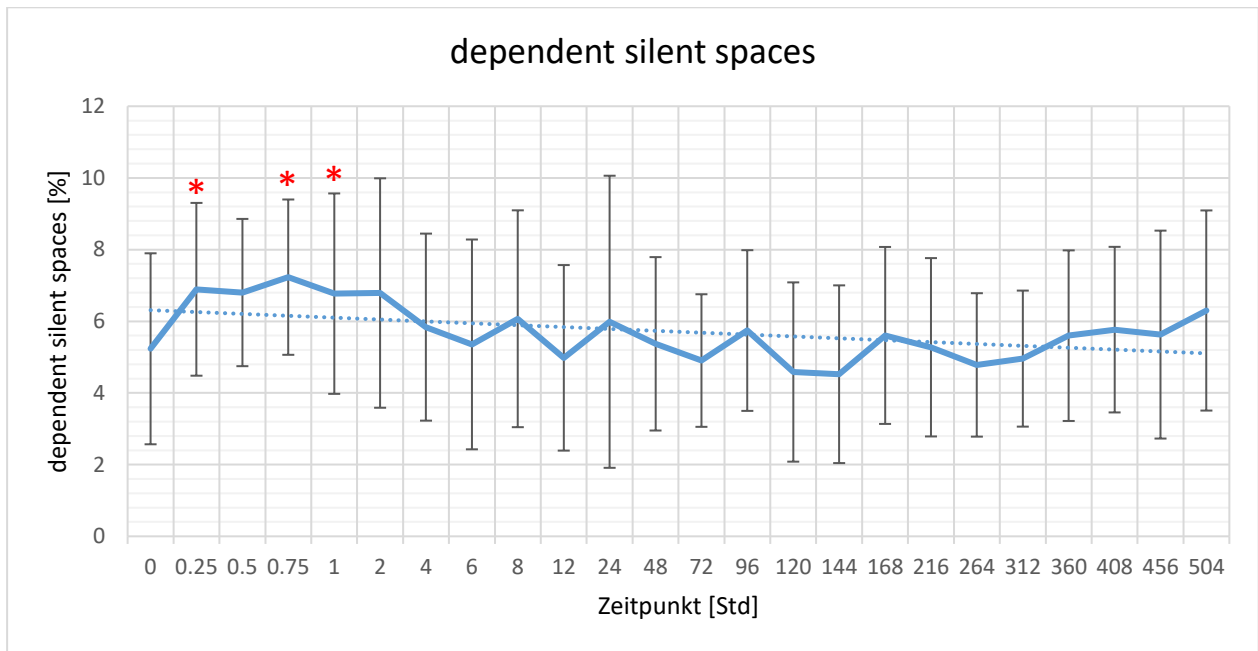


Abbildung 4: Die nicht- oder nur äusserst gering belüfteten ventralen Lungenbereiche («dependent silent spaces», durchgezogene Linie) inklusive Standardabweichung und Trendlinie (gepunktete Linie). Zur besseren Übersicht sind die Messzeitpunkte in gleichförmigen Abständen dargestellt. Signifikante Änderungen zum Ausgangswert (Zeitpunkt 0) sind mit Sternchen markiert.

In der ersten Lebensstunde stieg die unbelüftete respektive schlecht ventilierte Lungenfläche ventral signifikant von 5.23 ± 2.66 % auf 6.77 ± 2.80 % an ($p < 0.05$). Der höchste Wert wurde mit 7.23 ± 2.17 % 45 Minuten nach der Geburt gemessen. Anschliessend verringerten sich diese «dependent silent spaces» wieder und erreichten unter leichten Schwankungen am 6. Tag nach der Geburt mit 4.52 ± 2.48 % ihr Minimum. Dies war zwar hoch signifikant gegenüber den Werten 45 Minuten ($p < 0.001$) respektive eine Stunde ($p < 0.001$) post natum, verglichen mit dem Wert zum Zeitpunkt der Geburt lag aber keine Signifikanz vor. Ebenfalls war zwischen dem ersten (Messwert gleich nach der Geburt) und letzten (Messwert drei Wochen nach der Geburt) Messzeitpunkt keine Signifikanz ermittelbar.

Zwischen den «dependent silent spaces» und dem ventrodorsalen Ventilationszentrum herrschte eine positive Korrelation ($r = 0.55$; $p < 0.00001$). Das bedeutet je weiter dorsal sich das Ventilationszentrum befand, desto grösser wurden die unbelüfteten und schlecht ventilierten ventralen Lungenareale (Abb. 5). Des Weiteren konnte bei den normalgeborenen Kälbern gleich nach der Geburt eine signifikant negative Korrelation ($r = -0.56$; $p < 0.05$) zwischen dem APGAR-Scoring und den «dependent silent spaces» festgestellt werden. Je niedriger die Punktezah beim APGAR-Scoring ausfiel, desto grösser waren die vorhandenen «dependent silent spaces».

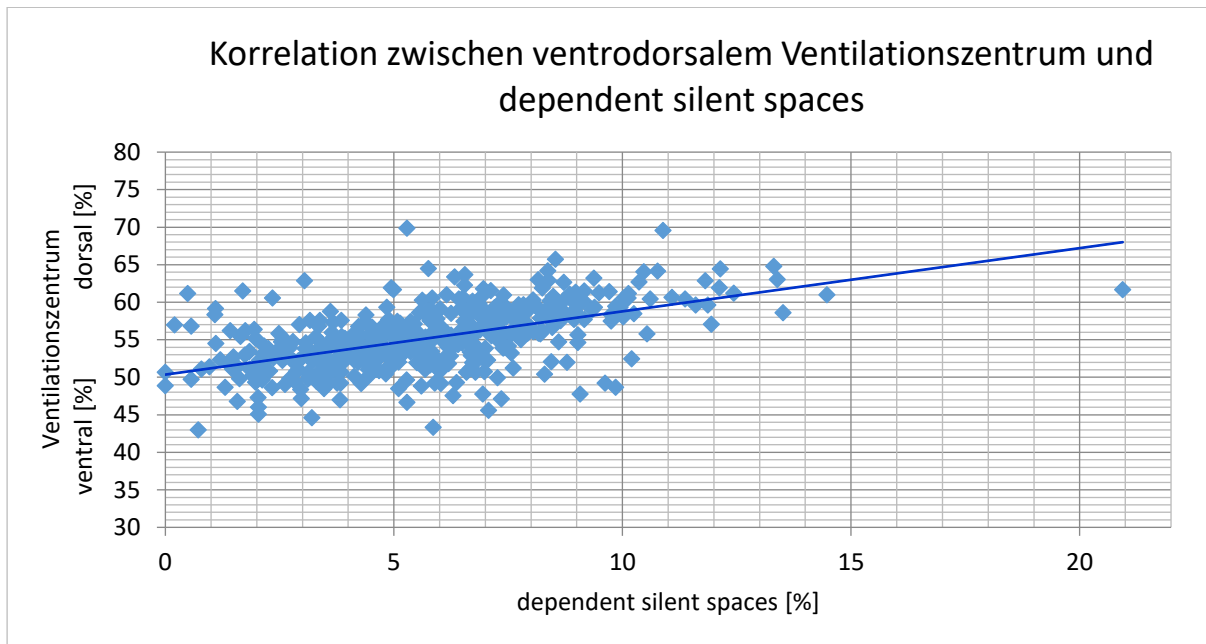


Abbildung 5: Positive Korrelation zwischen den prozentualen Werten des ventrodorsalen Ventilationszentrums und des «dependent silent spaces» ($r=0.55$; $p<0.00001$).

Obwohl die Werte der anderen unteren Kategorien des «relative tidal stretch» tendenziell abnehmen, konnten keine signifikanten Unterschiede konstatiert werden. Die Ausnahme nebst den silent spaces bildete die Kategorie fünf, in der eine signifikante Abnahme über die Zeit stattfand ($p<0.01$). Dabei waren die Werte zu den Zeitpunkten vier Stunden, dritter, siebter, neunter, 11., 13. sowie 19. Tag post natum signifikant tiefer als derjenige zum Zeitpunkt der Geburt (jeweils $p<0.05$). Die Messung am Tag 21 war knapp nicht signifikant ($p=0.067$). Zum Zeitpunkt der Geburt wurden im Mittel 11.47 ± 1.49 % der Lungenpixel in die Kategorie fünf eingeteilt, am 19. und 21. Tag waren es 10.38 ± 1.30 % respektive 10.59 ± 1.49 %. In den oberen Kategorien konnte eine signifikante Zunahme in der Kategorie acht ($p<0.001$) und neun ($p<0.001$) beobachtet werden. In der Kategorie acht stieg der Mittelwert der Pixelmenge von 13.07 ± 1.43 % auf 14.91 ± 2.49 %, in der Kategorie neun von 12.96 ± 1.89 % auf 14.94 ± 3.34 %. In der Kategorie 10 war nur der Wert des dritten Tages post natum signifikant höher als derjenige zum Geburtszeitpunkt ($p<0.05$), die restlichen Werte zeigten keine signifikanten Unterschiede.

6.1.3 Region of Interest (ROI)

Der rechte Lungenflügel wurde im Mittel zu 63.84 ± 12.74 % und der linke Lungenflügel zu 36.16 ± 12.74 % ventiliert (Abb. 6). Demzufolge gelangte die eingeatmete Luft zu beinahe zwei Dritteln in die rechte und nur zu einem Drittel in die linke Lungenhälfte ($p<0.00001$). Während der gesamten Messphase konnten keine signifikanten Veränderungen in der Ventilation der Lungenflügel registriert werden. Anhand der Standardabweichung ist ersichtlich, dass die Streuung zwischen den Kälbern vor allem in

den ersten Tagen gross war. Mit der Zeit glichen sich die Werte eher an und die Standardabweichung fiel gegen Ende der zweiten Woche unter 10%.

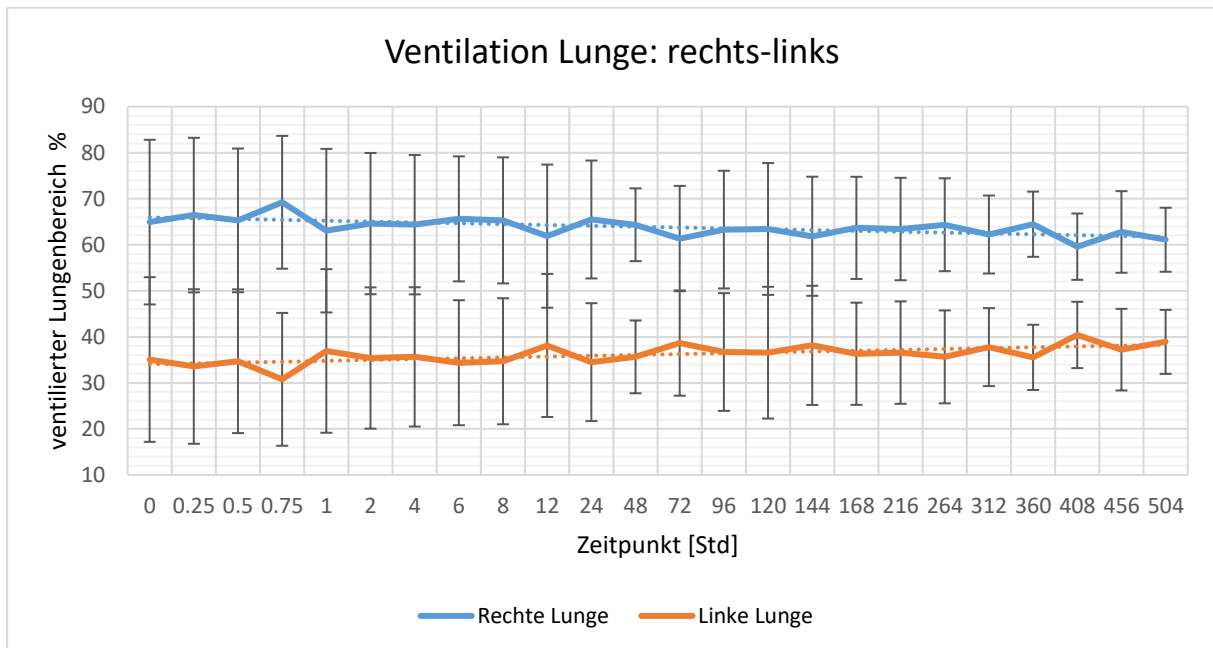


Abbildung 6: Die Ventilation des rechten (blaue durchgezogene Linie) und des linken (orange durchgezogene Linie) Lungenflügels inklusive Standardabweichungen und Trendlinien (gepunktete Linien) im Vergleich. Zur besseren Übersicht sind die Messzeitpunkte in gleichförmigen Abständen dargestellt.

Wie bereits erwähnt, wurde der rechte Lungenflügel im Mittel zu $63.84 \pm 12.74\%$ belüftet. Diese Ventilation fand zu $5.66 \pm 4.30\%$ im ventralen, zu $19.80 \pm 7.00\%$ im zentroventralen, zu $25.76 \pm 6.20\%$ im zentrodorsalen und zu $12.62 \pm 7.62\%$ im dorsalen Lungenareal statt. Im linken Lungenflügel entsprachen die $36.16 \pm 12.74\%$ den $3.07 \pm 2.34\%$ des ventralen, den $14.76 \pm 6.61\%$ des zentroventralen, den $14.05 \pm 6.52\%$ des zentrodorsalen und den $4.29 \pm 4.07\%$ des dorsalen Lungenbereiches.

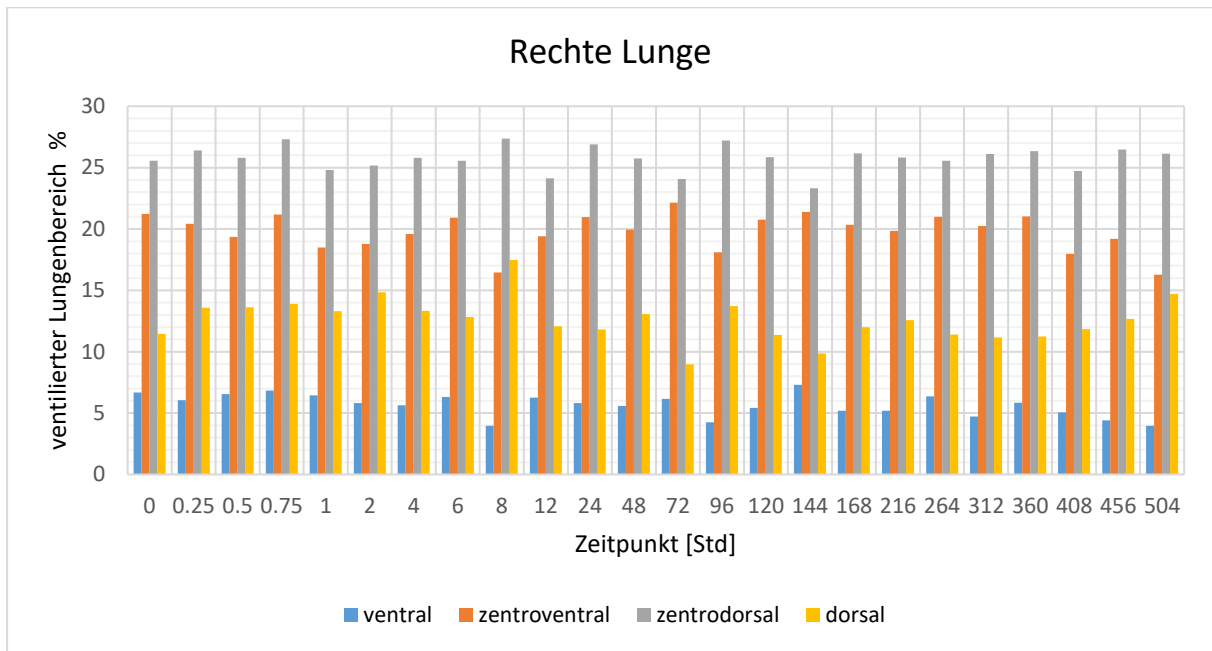


Abbildung 7: Die Ventilation der rechten Lunge aufgeteilt in die vier Bereiche «ventral» (blau), «zentroventral» (braun), «zentrodorsal» (grau) und «dorsal» (gelb). Zur besseren Übersicht sind die Messzeitpunkte in gleichförmigen Abständen dargestellt.

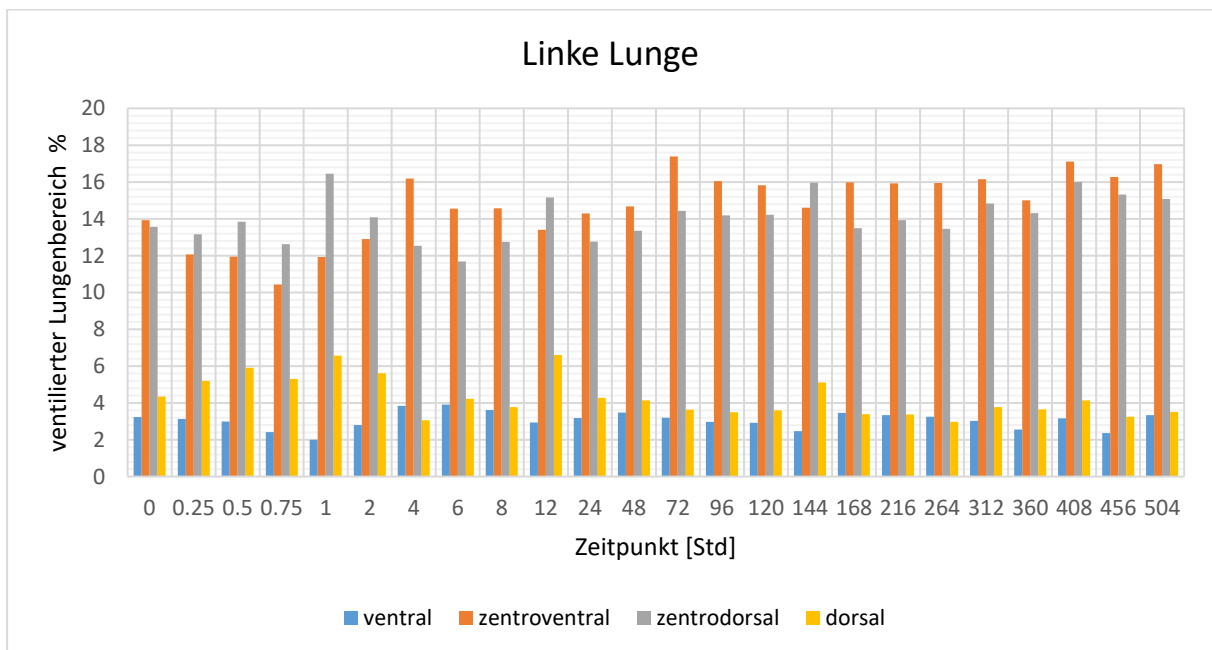


Abbildung 8: Die Ventilation der linken Lunge aufgeteilt in die vier Bereiche «ventral» (blau), «zentroventral» (braun), «zentrodorsal» (grau) und «dorsal» (gelb). Zur besseren Übersicht sind die Messzeitpunkte in gleichförmigen Abständen dargestellt.

Die Verteilung in der rechten Lungenhälfte blieb relativ konstant. So wurde die Lunge ganz ventral am wenigsten belüftet, gefolgt von der Fläche ganz dorsal und derjenigen zentroventral. Der zentrodorsale Bereich war stets am stärksten ventiliert (Abb. 7). In der linken Lungehälfte hingegen lagen die Werte des ventralen und des dorsalen Bereiches näher beisammen und vier Stunden, sieben und 11 Tage post natum konnten ventral sogar höhere Werte als dorsal gemessen werden, wobei jedoch keine Signifikanzen auftraten. Des Weiteren lag, im Gegensatz zur rechten Lunge, das meistbelüftete Areal nicht zentrodorsal, sondern an insgesamt 17 Zeitpunkten zentroventral. Von den sieben Messungen, an denen die stärkste Ventilation zentrodorsal stattfand, lagen sechs innerhalb der ersten 12 Lebensstunden und davon wiederum fünf innerhalb der ersten Stunde. In der ersten Stunde post natum war die Ventilation zentroventral nur zum Zeitpunkt der Geburt höher als diejenige zentrodorsal (Abb. 8).

Bei der statistischen Betrachtung der acht Lungenareale konnte nur beim zentroventralen Teil des linken Lungenflügels eine signifikante Veränderung über die Zeit gemessen werden ($p < 0.01$). Dabei stieg die Ventilation in diesem Bereich mit zunehmendem Alter der Kälber an. Zum Zeitpunkt der Geburt lag sie bei 13.92 ± 7.63 %, drei Wochen post natum bei 16.97 ± 5.94 %. Der Mittelwert betrug 14.76 ± 6.61 % (Abb. 9).

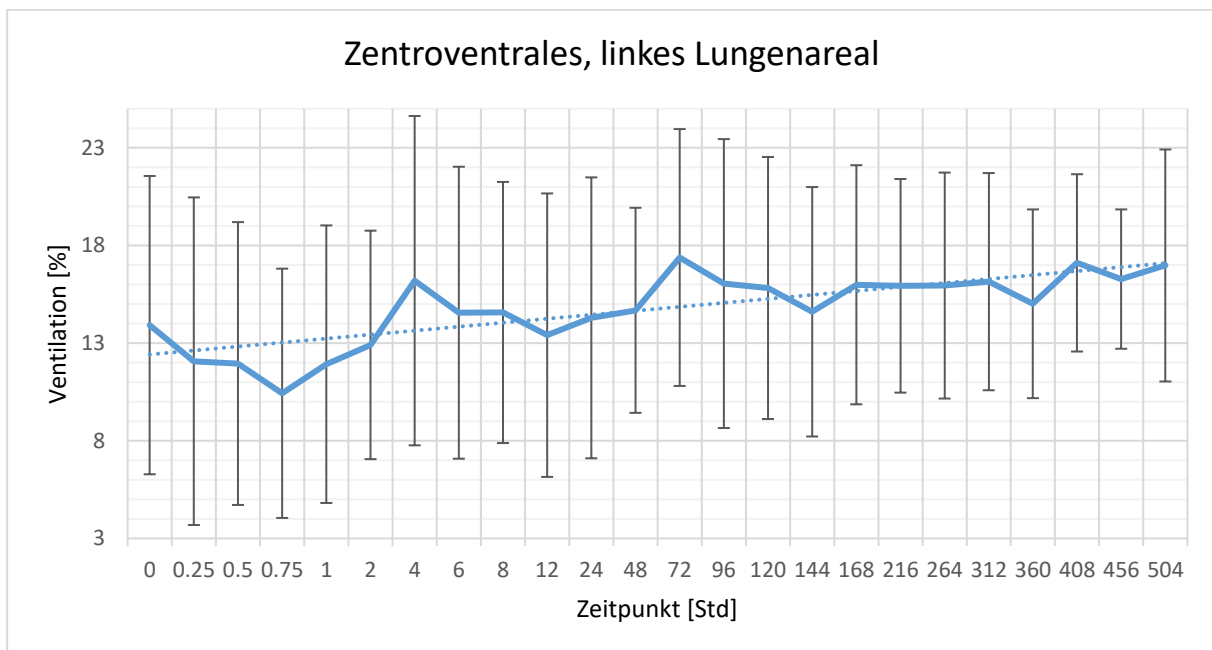


Abbildung 9: Die Ventilation des zentroventralen Lungenareals (durchgezogene Linie) inklusive Standardabweichung und Trendlinie (gepunktete Linie). Zur besseren Übersicht sind die Messzeitpunkte in gleichförmigen Abständen dargestellt.

6.1.4 Atemfrequenz (AF)

Die Atemfrequenz lag während den ersten 24 Stunden im Mittel bei 44.04 ± 14.26 Atemzügen pro Minute, wobei zwischen den einzelnen Kälbern teilweise deutliche Differenzen vorhanden waren. Es konnte eine signifikante Abnahme der Atemfrequenz

von 49.46 ± 18.88 Atemzügen pro Minute auf 37.57 ± 10.43 Atemzügen pro Minute in den ersten vier Stunden nach der Geburt beobachtet werden ($p < 0.001$). Danach stieg die Atemfrequenz wieder auf Werte zum Zeitpunkt der Geburt an. Während sich die Streuung der Daten von der Geburt bis vier Stunden post natum deutlich verringerte, nahm sie mit dem erneuten Anstieg der Atemfrequenz anschliessend ebenfalls wieder zu.

6.1.5 Atemzugvolumen (VT) und Atemminutenvolumen (AMV)

Das Atemzugvolumen lag während des Messzeitraumes im Mittel bei 0.26 ± 0.12 AU. Es konnte eine signifikante Änderung des Atemzugvolumens im Verlauf des Messzeitraums eruiert werden ($p < 0.00001$), wobei sich diese in einem mehr oder weniger kontinuierlichen Anstieg über die Zeit äusserte (Abb. 10).

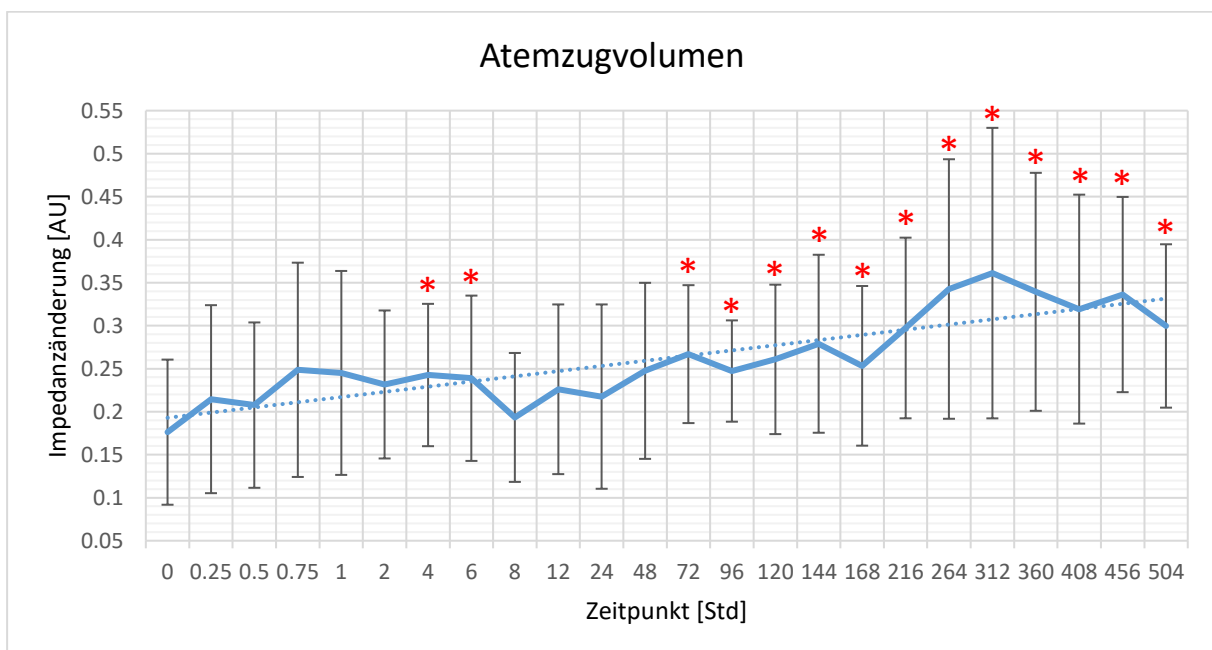


Abbildung 10: Das Atemzugvolumen (durchgezogene Linie) inklusive Standardabweichung und Trendlinie (gepunktete Linie). Zur besseren Übersicht sind die Messzeitpunkte in gleichförmigen Abständen dargestellt. Signifikante Änderungen zum Ausgangswert (Zeitpunkt 0) sind mit Sternchen markiert.

Eine erste Signifikanz bestand zwischen der Geburt und vier respektive sechs Stunden post natum ($p < 0.01$ respektive $p < 0.05$). Dabei erhöhte sich das Atemzugvolumen von 0.18 ± 0.08 AU auf 0.24 ± 0.08 AU beziehungsweise auf 0.23 ± 0.10 AU. Obwohl bereits 45 Minuten nach der Geburt mit 0.25 ± 0.12 AU im Mittel ein höheres Atemzugvolumen vorlag, war dieses aufgrund der grösseren Streuung nicht signifikant. Nach acht Stunden fiel das Atemzugvolumen wieder in einen Bereich knapp oberhalb des Anfangswertes ab. Danach erfolgte ein kontinuierlicher Anstieg. Ab dem 3. Tag waren die gemessenen Impedanzänderungen allesamt signifikant höher als zum Geburtszeitpunkt. Das grösste Atemzugvolumen wurde mit 0.36 ± 0.17 AU am Tag 13

ermittelt, der letzte gemessene Wert an Tag 21 lag bei 0.30 ± 0.09 AU. Dies entspricht, verglichen mit dem Atemzugvolumen zum Zeitpunkt 0, einer hochgradigen Signifikanz (beide $p < 0.00001$; Abb. 11). Bezüglich des Atemminutenvolumens (AMV) konnte in den ersten 24 Stunden keine signifikanten Veränderungen festgestellt werden.

6.1.6 Blutgasanalysen

Innerhalb des ersten Tages stieg der pH im Durchschnitt von 7.21 ± 0.08 auf 7.41 ± 0.03 signifikant an ($p < 0.00001$). Dementsprechend kletterte auch die Basenabweichung von -2.37 ± 4.64 mmol/L auf 3.76 ± 2.40 mmol/L ($p < 0.00001$). Die Laktatkonzentration nahm während derselben Periode von 4.66 ± 2.97 mmol/L auf 1.43 ± 0.52 mmol/L deutlich ab ($p < 0.00001$). Gleichzeitig kam es im Zeitraum zwischen 15 Minuten und 24 Stunden post natum zu einer Erhöhung des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes von 51.93 ± 12.54 mmHg auf 71.49 ± 12.50 mmHg ($p < 0.01$) und einer Verminderung des arteriellen Kohlenstoffdioxidpartialdruckes von 55.29 ± 4.01 mmHg auf 47.15 ± 4.47 mmHg ($p < 0.001$; Abb. 11).

Die arterielle Sauerstoffsättigung nahm parallel zum $p\text{aO}_2$ stetig zu ($p < 0.001$). Bei der ersten arteriellen Messung lag sie im Mittel bei 85.93 ± 7.71 %, bei der letzten Analyse bei 94.93 ± 2.09 %. Der Hämatokrit sank von 39.00 ± 4.97 % zum Zeitpunkt der Geburt auf 33.71 ± 4.70 % 24 Stunden post natum und wies ebenfalls eine signifikante Veränderung über den gesamten Messzeitraum auf ($p < 0.00001$).

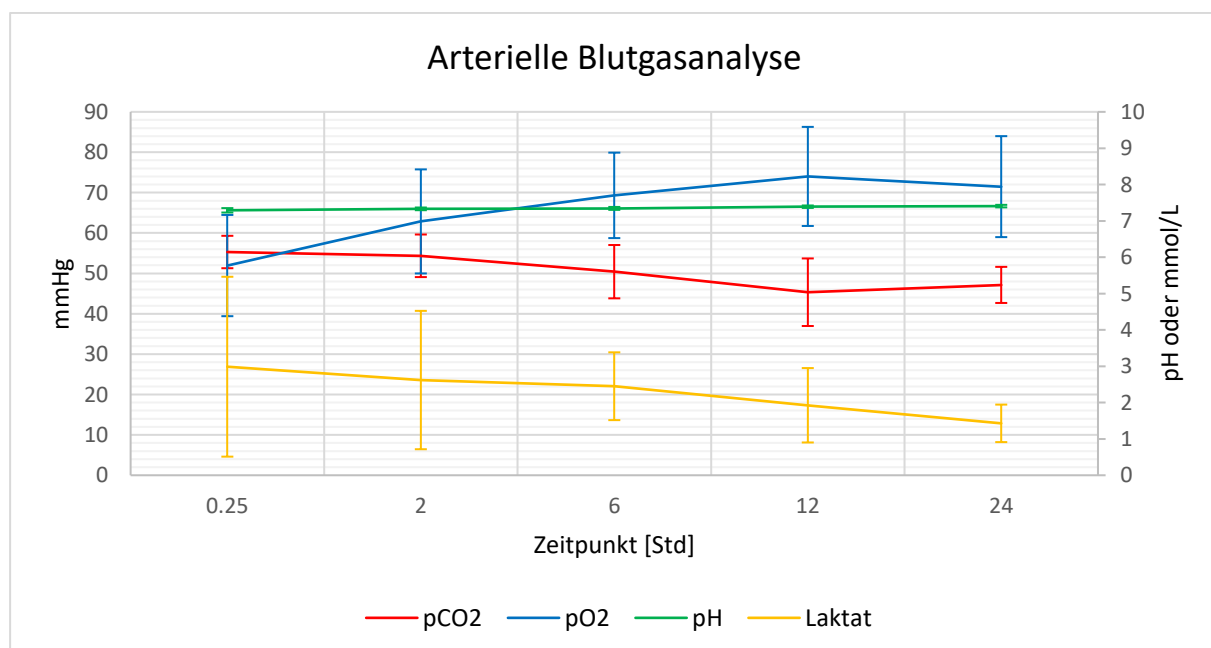


Abbildung 11: Die Parameter pH (grün), Laktat (gelb), $p\text{O}_2$ (blau) und $p\text{CO}_2$ (rot) im arteriellen Blut inklusive Standardabweichung. Zur besseren Übersicht sind die Messzeitpunkte in gleichförmigen Abständen dargestellt.

Bei den Anionen und Kationen konnten diverse Verschiebungen beobachtet werden. Die Natriumkonzentration sank während der ersten 24 Lebensstunden signifikant von 139.53 ± 1.95 mmol/L auf 136.03 ± 2.66 mmol/L, wobei sich der stärkste Abfall innerhalb der ersten 15 Minuten post natum ereignete ($p < 0.00001$). Ebenso verhielt es sich

mit der Kalziumkonzentration, welche während des Messzeitraumes signifikant von 1.34 ± 0.07 mmol/L auf 1.10 ± 0.11 mmol/L abnahm ($p < 0.00001$), wobei die höchste Abnahme ebenfalls in den ersten 15 Minuten nach der Geburt stattfand. Obwohl die Kaliumkonzentration über die Zeit keine signifikanten Veränderungen aufwies, war die Konzentration zwei Stunden nach der Geburt mit einem Wert von 4.39 ± 0.37 mmol/L signifikant tiefer als zum Zeitpunkt der Geburt ($p < 0.001$), pendelte sich aber anschließend wieder auf den Ausgangswert ein.

Die Chloridkonzentration verhielt sich ähnlich, jedoch in gegensätzlicher Richtung. Sie erhöhte sich zuerst von 101.24 ± 3.24 mmol/L auf 102.38 ± 3.43 mmol/L nach zwei Stunden und fiel 24 Stunden post partum auf ein Minimum von 99.81 ± 2.96 mmol/L. Zwischen den Zeitpunkten 0 und zwei Stunden und zwischen den Zeitpunkten zwei und 24 Stunden bestand demnach ein signifikanter Unterschied ($p < 0.01$ respektive $p < 0.001$), jedoch lag im Verlauf über die Zeit keine Signifikanz vor. Die Hydrogenkarbonatkonzentration lag im Mittel bei 26.77 ± 3.67 mmol/L. Die Veränderungen über die Zeit waren nicht signifikant.

Der Verlauf der Anionenlücke veränderte sich signifikant über die Zeit ($p < 0.01$). In den ersten zwei Stunden kam es zu einem signifikanten Abfall von 17.10 ± 4.64 mmol/L auf 12.20 ± 2.77 mmol/L ($p < 0.0001$). In den weiteren 22 Stunden, in denen Blutgasmessungen durchgeführt wurden, blieb sie anschliessend konstant. Die Mittelwerte der einzelnen Blutgasparameter über die Zeit sind in Tabelle 2 zusammengestellt.

Tabelle 2: Mittelwerte mit Standardabweichung diverser Blutgasparameter und Elektrolytkonzentrationen (BE = Basendefizit, pO_2 = Sauerstoffpartialdruck, pCO_2 = Kohlenstoffdioxidpartialdruck, sO_2 = Sauerstoffsättigung, Hct = Hämatokrit, Na^+ = Natrium, Ca^{++} = Kalzium, K^+ = Kalium, Cl^- = Chlorid, HCO_3^- = Hydrogenkarbonat, AnGap = Anionenlücke) bei normalgeborenen Kälbern zu den Messzeitpunkten 0 Stunden (v), 0.25 Stunden (a), 2 Stunden (a), 6 Stunden (a), 12 Stunden (a) und 24 Stunden (a) post natum (v = venös, a = arteriell). Mit Sternen markiert sind die Werte, die sich signifikant vom Ausgangswert unterscheiden (wobei bei pO_2 , pCO_2 und sO_2 der Ausgangswert zum Zeitpunkt 0.25 Std festgelegt wurde).

	0 Std p.n. (v)	0.25 Std p.n. (a)	2 Std p.n. (a)	6 Std p.n. (a)	12 Std p.n. (a)	24 Std p.n. (a)
pH	7.21 ± 0.08	7.29 $\pm 0.06^*$	7.33 $\pm 0.04^*$	7.34 $\pm 0.04^*$	7.39 $\pm 0.03^*$	7.41 $\pm 0.03^*$
BE [mmol/L]	-2.37 ± 4.64	-0.99 ± 3.82	1.34 $\pm 3.30^*$	0.88 $\pm 3.50^*$	2.18 $\pm 3.54^*$	3.76 $\pm 2.40^*$
Laktat [mmol/L]	4.66 ± 2.97	2.99 $\pm 2.47^*$	2.62 $\pm 1.90^*$	2.45 $\pm 0.93^*$	1.93 $\pm 1.02^*$	1.43 $\pm 0.52^*$
pO_2 [mmHg]	26.77 ± 5.94	51.93 ± 12.54	62.87 ± 12.89	69.32 $\pm 10.58^*$	74.01 $\pm 12.27^*$	71.49 $\pm 12.50^*$
pCO_2 [mmHg]	67.53 ± 8.62	55.29 ± 4.01	54.36 ± 5.27	50.42 ± 6.61	45.33 $\pm 8.37^*$	47.15 $\pm 4.47^*$
sO_2 [%]	50.70 ± 14.86	85.93 ± 7.71	93.05 $\pm 3.69^*$	94.80 $\pm 2.79^*$	95.67 $\pm 1.78^*$	94.93 $\pm 2.09^*$
Hct [%]	39.00 ± 4.97	36.71 $\pm 4.89^*$	38.19 ± 5.16	36.14 $\pm 4.97^*$	34.33 $\pm 4.84^*$	33.71 $\pm 4.70^*$
Na^+	139.53	137.68	137.59	137.10	135.89	136.03

[mmol/L]	± 1.95	± 2.77*	± 2.48*	± 3.24*	± 2.62*	± 2.66*
Ca ⁺⁺	1.34	1.12	1.13	1.14	1.11	1.10
[mmol/L]	± 0.07	± 0.09*	± 0.11*	± 0.09*	± 0.10*	± 0.11*
K ⁺	4.73	4.56	4.39	4.67	4.76	4.75
[mmol/L]	± 0.39	± 0.39	± 0.37*	± 0.45	± 0.39	± 0.29
Cl ⁻	101.24	102.33	102.38	102.10	100.86	99.81
[mmol/L]	± 3.24	± 3.35	± 3.43*	± 3.31	± 2.90	± 2.96
HCO ₃ ⁻	25.99	25.53	27.60	26.58	26.40	28.50
[mmol/L]	± 3.60	± 3.26	± 3.37	± 3.60	± 4.92	± 2.42
AnGap	17.08	14.54	12.23	13.07	13.40	12.46
[mmol/L]	± 4.64	± 4.37*	± 2.77*	± 3.90*	± 4.69*	± 2.50*

Der alveoläre Sauerstoffpartialdruck pAO₂ lag im Mittel bei 90.23 ± 7.24 mmHg. Er wies innerhalb der ersten 24 Lebensstunden einen signifikanten Anstieg von 85.31 ± 4.22 mmHg auf 93.40 ± 4.66 mmHg auf (p<0.00001), wobei der höchste Wert von 95.20 ± 8.53 mmHg 12 Stunden nach der Geburt gemessen werden konnte. Die OTIs (oxygen tension-based indices) A-a Gradient und Oxygenierungsindex wiesen Mittelwerte von 24.94 ± 12.08 mmHg respektive 313.87 ± 68.14 mmHg auf. Dabei konnte ein signifikanter Verlauf des A-a Gradient beobachtet werden (p<0.001), wobei das Absinken sich hauptsächlich in den ersten zwei Lebensstunden abspielte. Der Mittelwert sank von 33.38 ± 10.54 mmHg 15 Minuten post natum auf 23.37 ± 9.76 mmHg zwei Stunden post natum. Beim Oxygenierungsindex konnte ebenfalls ein signifikanter Verlauf festgestellt werden (p<0.00001). Während der Oxygenierungsindex 15 Minuten nach der Geburt im Mittel 247.30 ± 59.70 mmHg betrug, stieg er bis zu seinem höchsten Wert 12 Stunden post natum mit 352.43 ± 58.42 mmHg. In den darauffolgenden 12 Stunden sank er wieder leicht und erreichte 24 post natum 336.98 ± 59.65 mmHg (Abb. 12).

Der OCI (oxygen content-based index) Fshunt hatte unabhängig von der Zeit einen Mittelwert von 24.67 ± 11.86 %. Innerhalb der ersten 24 Lebensstunden reduzierte sich sein Wert von 39.24 ± 11.96 % auf 19.90 ± 6.80 %. Diese Halbierung des Anfangswertes ist hochsignifikant (p<0.00001). Der signifikante Abfall des Fshunts spielte sich dabei vor allem in den ersten sechs Lebensstunden ab, wo er von 39.24 ± 11.96 % auf 20.95 ± 8.67 % abnahm (Abb. 12).

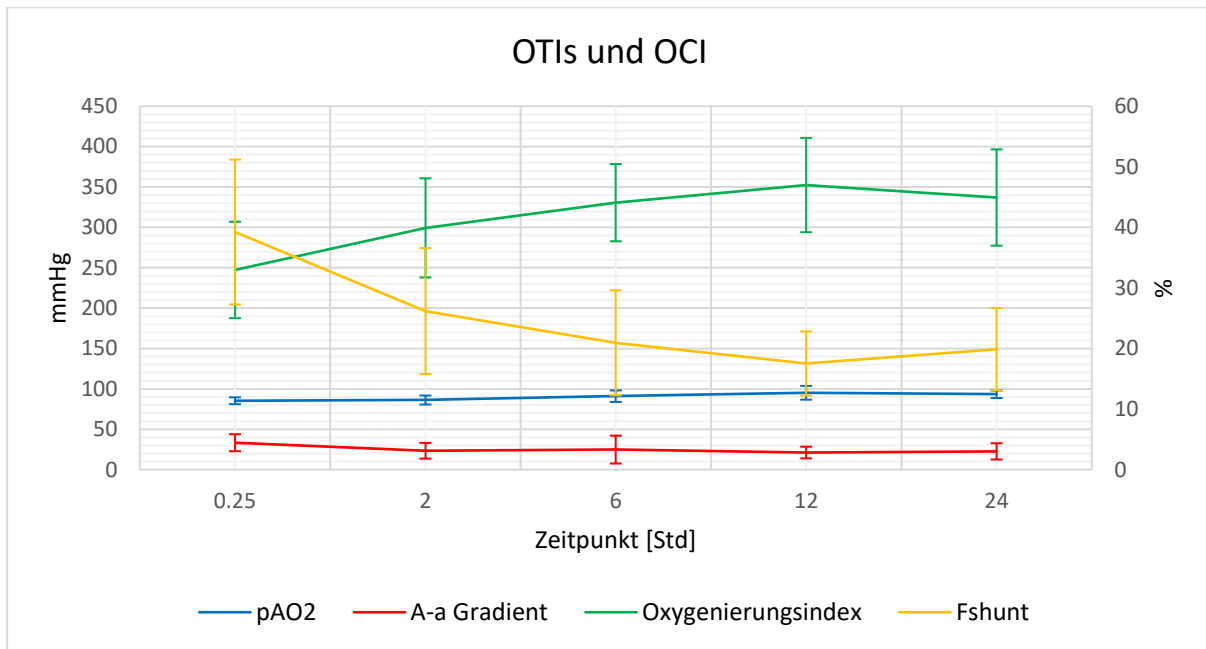


Abbildung 12: Verläufe der Parameter pAO_2 (blau; $p < 0.00001$), A-a Gradient (rot; $p < 0.001$), Oxygenierungsindex (grün; $p < 0.00001$) und Fshunt (gelb; $p < 0.00001$) inklusive Standardabweichung. Zur besseren Übersicht sind die Messzeitpunkte in gleichförmigen Abständen dargestellt.

Es konnte eine schwache, lineare Korrelation zwischen dem Atemzugsvolumen und dem Sauerstoffpartialdruck (pAO_2) im arteriellen Blutgas ($r = 0.23$, $p < 0.05$) festgestellt werden. Zwischen den «dependent silent spaces» der ventralen Lungenareale und dem arteriellen Sauerstoffpartialdruck (pAO_2) bestand ein geringer, negativer Zusammenhang ($r = -0.20$, $p < 0.05$).

6.2 Kälber aus Kaiserschnitten

6.2.1 Ventilationszentrum (CoV)

Das laterolaterale Ventilationszentrum befand sich während der gesamten Messperiode ziemlich genau in der Mitte bei 50.37 ± 6.31 %. Während der zweistündigen Messphase konnten keine signifikanten Verschiebungen des Ventilationszentrums auf die rechte oder linke Lungenseite beobachtet werden.

Der Mittelwert des ventrodorsalen Ventilationszentrums betrug während den ersten zwei Lebensstunden 54.52 ± 4.74 %. Während der gesamten Zeitspanne sank es im Durchschnitt nie unter 50 %, das Ventilationszentrum weilte also immer im dorsalen Bereich der Lunge. Wie beim laterolateralen Ventilationszentrum konnte auch beim ventrodorsalen Ventilationszentrum keine signifikanten Schwankungen festgestellt werden.

6.2.2 Relative Tidal Strech und Silent Spaces

Die einzelnen Kategorien des «relative tidal stretch» zeigten keine signifikanten Veränderungen über die Zeit. Die «non-dependent silent spaces», die nicht- oder nur äusserst gering belüfteten dorsalen Lungenareale, beliefen sich die ersten zwei Stunden post natum im Mittel auf 4.29 ± 4.12 %. Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Messzeitpunkten ermittelt werden. Die «dependent silent spaces», die nicht- oder nur äusserst gering belüfteten ventralen Lungenbereiche, wiesen gesamthaft einen Mittelwert von 5.21 ± 2.75 % auf und verfügten zwischen den einzelnen Messterminen ebenfalls über keine signifikanten Unterschiede.

6.2.3 Region of Interest (ROI)

Der rechte Lungenflügel wurde im Mittel zu 59.21 ± 12.86 % und der linke Lungenflügel zu 40.79 ± 12.86 % ventiliert (Abb. 13). Demzufolge gelangte die eingeatmete Luft in einem Verhältnis von 3:2 in die rechte und linke Lungenhälfte ($p < 0.00001$). Während der gesamten Messphase konnten keine signifikanten Veränderungen in der Ventilationsverteilung der Lungenflügel registriert werden.

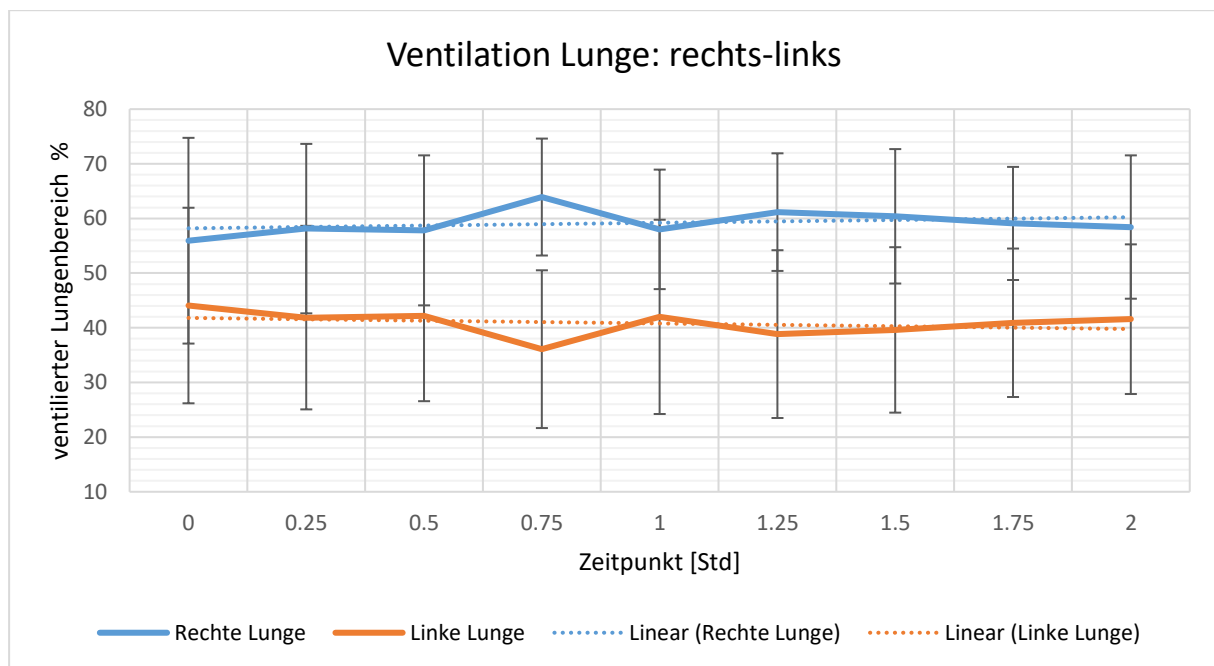


Abbildung 13: Die prozentualen Anteile des rechten (blaue durchgezogene Linie) und des linken (orange durchgezogene Linie) Lungenflügels an der Ventilation im Vergleich (Trendlinien: gepunktete Linien). Zur besseren Übersicht sind die Messzeitpunkte in gleichförmigen Abständen dargestellt.

Die Ventilation des rechten Lungenflügels fand zu 4.95 ± 3.80 % im ventralen, zu 18.28 ± 8.02 % im zentroventralen, zu 23.43 ± 5.64 % im zentrodorsalen und zu 12.55 ± 8.17 % im dorsalen Lungenareal statt. Im linken Lungenflügel entsprach dies zu 4.04 ± 2.31

% dem ventralen, zu 18.60 ± 5.50 % dem zentroventralen, zu 14.92 ± 6.10 % dem zentrodorsalen und zu 3.23 ± 3.34 % dem dorsalen Lungenbereich.

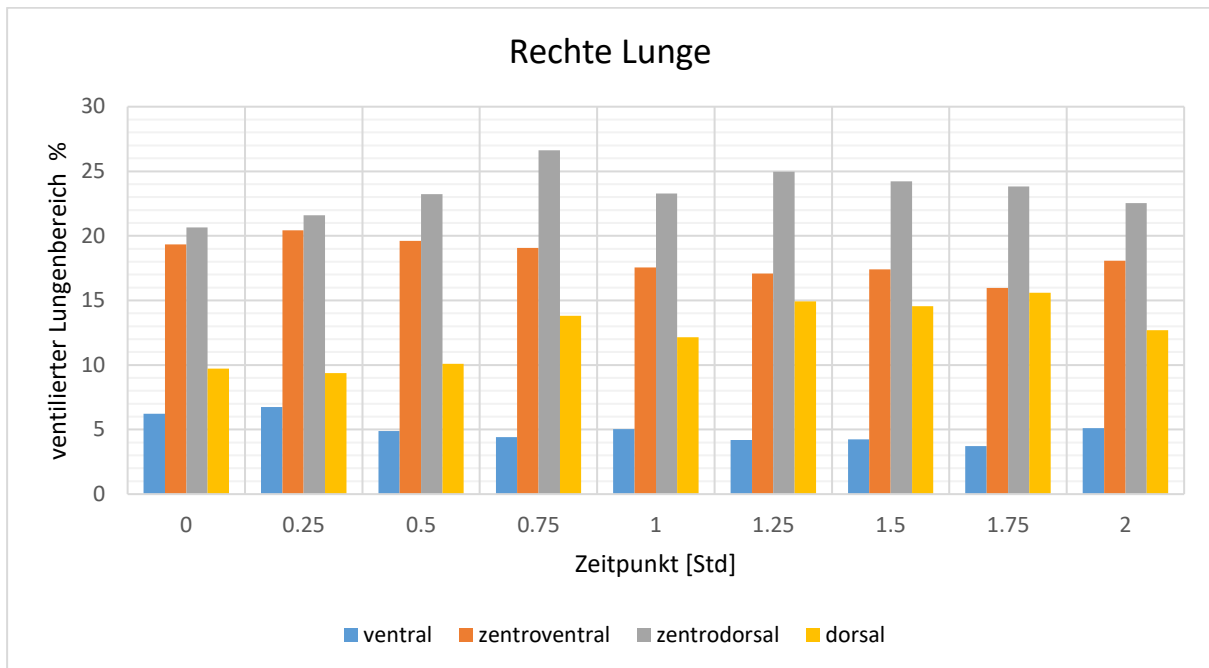


Abbildung 14: Die Ventilation der rechten Lunge aufgeteilt in die vier Bereiche «ventral» (blau), «zentroventral» (braun), «zentrodorsal» (grau) und «dorsal» (gelb). Zur besseren Übersicht sind die Messzeitpunkte in gleichförmigen Abständen dargestellt.

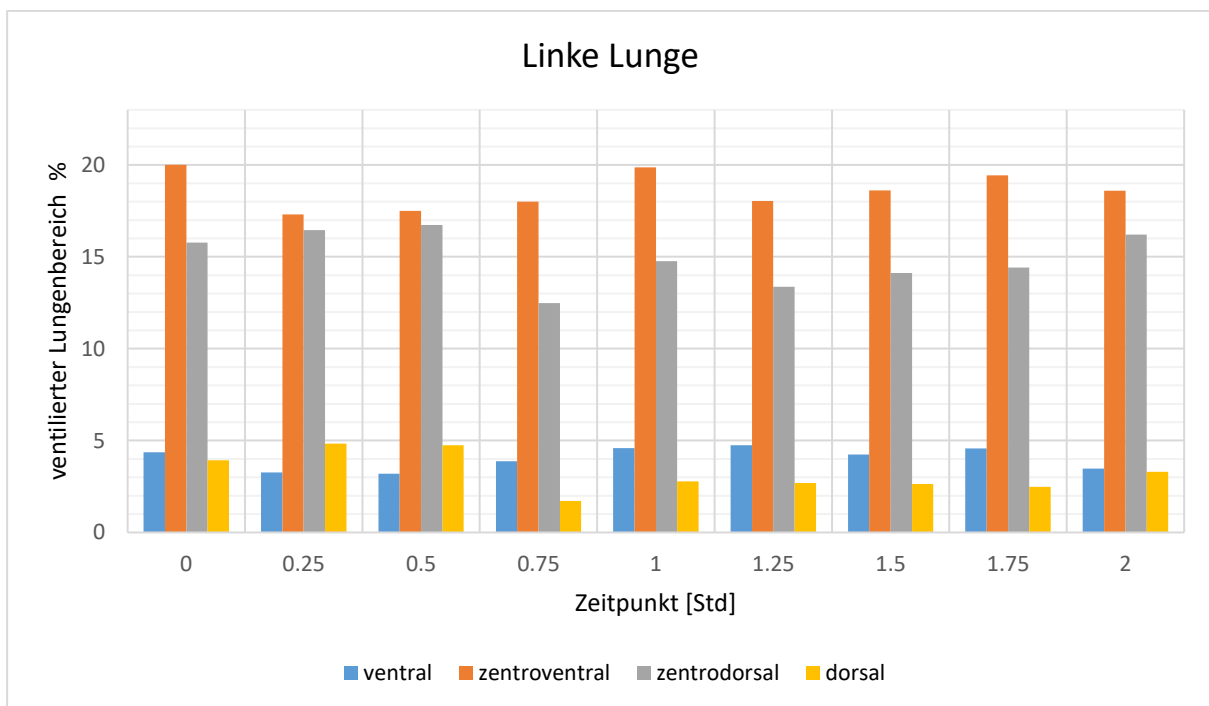


Abbildung 15: Die Ventilation der linken Lunge aufgeteilt in die vier Bereiche «ventral» (blau), «zentroventral» (braun), «zentrodorsal» (grau) und «dor-

sal» (gelb). Zur besseren Übersicht sind die Messzeitpunkte in gleichförmigen Abständen dargestellt.

Die Verteilung im rechten Lungenflügel blieb relativ konstant. So erfolgte ganz ventral die geringste Ventilation, gefolgt von der Fläche ganz dorsal und derjenigen zentroventral. Der zentrodorsale Bereich war stets am stärksten belüftet (Abb.14). In der linken Lunge hingegen lag das meistbelüftete Areal nicht zentrodorsal, sondern stets zentroventral. Zudem war der ventrale Bereich meist stärker belüftet als der dorsale Bereich. Ausnahmen bilden die Zeitpunkte 0.25 und 0.5 Stunden post natum (Abb. 15). Es konnten keine signifikanten Ventilationsänderungen in den einzelnen Lungenarealen festgestellt werden.

6.2.4 Atemfrequenz (AF)

Die mittlere Atemfrequenz in den ersten zwei Stunden wurde bei 47.84 ± 20.59 Atemzügen pro Minute ermittelt, wobei zwischen den einzelnen Kälbern teilweise starke Differenzen vorlagen. Es konnte eine signifikante Abnahme der Atemfrequenz von 56.83 ± 16.85 Atemzügen pro Minute auf 43.85 ± 24.55 Atemzügen pro Minute beobachtet werden ($p < 0.01$).

6.2.5 Atemzugvolumen (VT) und Atemminutenvolumen (AMV)

Das Atemzugvolumen lag während des Messzeitraumes im Mittel bei 0.21 ± 0.07 AU. Es konnte ein signifikanter Anstieg des Atemzugvolumens über die Zeit ermittelt werden ($p < 0.001$). Dabei erhöhte sich das Atemzugvolumen von 0.15 ± 0.05 AU gleich nach der Geburt auf 0.25 ± 0.06 AU zwei Stunden später ($p < 0.0001$; Abb. 16). 75 Minuten post natum trat erstmals ein signifikanter Unterschied zum anfänglichen Atemzugvolumen auf ($p < 0.001$).

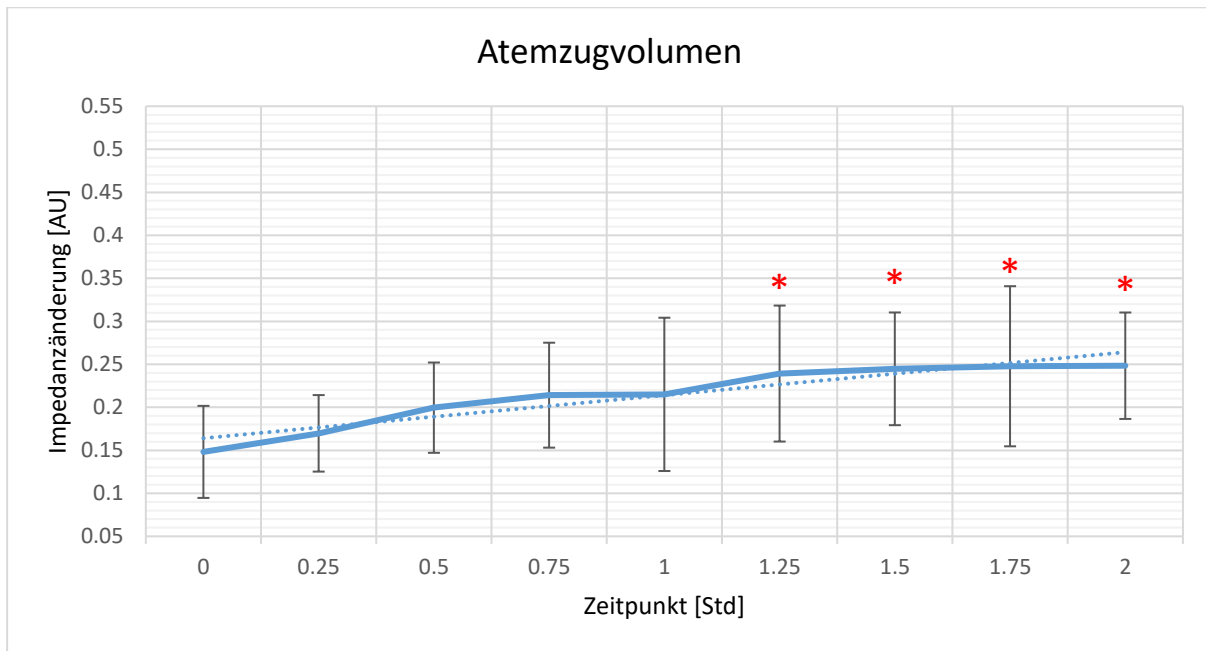


Abbildung 16: Die Mittelwerte des Atemzugvolumens (durchgezogene Linie) inklusive Standardabweichung und Trendlinie (gepunktete Linie). Zur besseren Übersicht sind die Messzeitpunkte in gleichförmigen Abständen dargestellt. Signifikante Änderungen zum Ausgangswert (Zeitpunkt 0) sind mit Sternchen markiert.

Beim Atemminutenvolumen konnten während der zweistündigen Messperiode keine signifikanten Veränderungen festgestellt werden.

6.2.6 Blutgasanalysen

Innerhalb der ersten zwei Stunden stieg der pH-Wert im Durchschnitt von 7.13 ± 0.08 auf 7.30 ± 0.03 signifikant an ($p < 0.0001$). Dementsprechend veränderte sich auch das Basendefizit BE von -6.17 ± 4.97 mmol/L auf -1.36 ± 3.29 mmol/L ($p < 0.01$). Die Laktatkonzentration nahm während derselben Periode von 8.03 ± 4.21 mmol/L auf 6.96 ± 5.16 mmol/L ab ($p < 0.01$). Der arterielle Sauerstoffpartialdruck $p\text{aO}_2$ und der Kohlenstoffdioxidpartialdruck $p\text{aCO}_2$ blieben während der Messphase zwischen einer Viertelstunde und 2 Stunden post natum praktisch unverändert. Der $p\text{aO}_2$ wies ein Mittelwert von 52.18 ± 16.56 mmHg und der $p\text{aCO}_2$ 54.80 ± 6.60 mmHg auf. Gleich verhielt es sich mit der Sauerstoffsättigung $s\text{O}_2$, welche auf einem durchschnittlichen Wert von 85.01 ± 10.26 % stagnierte. Weder $p\text{O}_2$, $p\text{CO}_2$ noch $s\text{O}_2$ zeigten signifikante Veränderungen während des Messzeitraums. Der Hämatokrit sank von 36.58 ± 4.96 % zum Zeitpunkt der Geburt auf 33.58 ± 4.58 % zwei Stunden post natum ($p < 0.01$). Die Anionenlücke sank in den ersten zwei Lebensstunden signifikant von 20.72 ± 5.65 mmol/L auf 16.11 ± 6.02 mmol/L ($p < 0.01$). Die Mittelwerte der einzelnen Blutgasparameter sowie der Konzentrationen der Blutelektrolyte zu den verschiedenen Messzeitpunkten sind in Tabelle 3 zusammengestellt.

Tabelle 3: Mittelwerte mit Standardabweichung diverser Blutgasparameter und Elektrolytkonzentrationen (BE = Basendefizit, $p\text{O}_2$ = Sauerstoffpartialdruck,

$p\text{CO}_2$ = Kohlenstoffdioxidpartialdruck, $s\text{O}_2$ = Sauerstoffsättigung, HCO_3^- = Hydrogenkarbonat, Hct = Hämatokrit, AnGap = Anionenlücke, Na^+ = Natrium, Ca^{++} = Kalzium, K^+ = Kalium, Cl = Chlorid), bei Kälbern aus Kaiserschnitt zu den Messzeitpunkten 0 Stunden (v), 0.25 Stunden (a), 1 Stunde (a), 6 Stunden (a) post natum (v = venös, a = arteriell). Mit Sternen markiert sind die Werte, die sich signifikant vom Ausgangswert unterscheiden (wobei bei $p\text{O}_2$, $p\text{CO}_2$ und $s\text{O}_2$ der Ausgangswert zum Zeitpunkt 0.25 Std festgelegt wurde).

	0 Std p.n. (v)	0.25 Std p.n. (a)	1 Std p.n. (a)	2 Std p.n. (a)
pH	7.13 ± 0.08	7.24 ± 0.06*	7.27 ± 0.09*	7.30 ± 0.03*
BE [mmol/L]	-6.17 ± 4.97	-4.26 ± 3.74	-2.49 ± 5.99*	-1.36 ± 3.29*
Laktat [mmol/L]	8.03 ± 4.21	7.74 ± 5.05	7.87 ± 5.52	6.96 ± 5.16*
$p\text{O}_2$ [mmHg]	21.78 ± 7.99	55.33 ± 18.48	51.34 ± 17.90	50.04 ± 16.69
$p\text{CO}_2$ [mmHg]	72.73 ± 5.28	55.15 ± 6.33	55.25 ± 6.31	54.07 ± 7.57
$s\text{O}_2$ [%]	40.47 ± 17.60	84.58 ± 11.45	84.57 ± 10.80	85.79 ± 9.47
Hct [%]	36.58 ± 4.96	34.09 ± 5.43*	33.64 ± 4.90*	33.58 ± 4.58*
K^+ [mmol/L]	5.20 ± 0.88	4.22 ± 0.44	4.12 ± 0.54	4.05 ± 0.50
HCO_3^- [mmol/L]	23.11 ± 4.07	22.73 ± 3.27	24.48 ± 5.08	25.16 ± 3.77
AnGap [mmol/L]	20.72 ± 5.65	17.64 ± 5.34*	16.53 ± 7.18*	16.11 ± 6.02*

Bei den Indizes alveolärer Sauerstoffpartialdruck $p\text{AO}_2$, A-a gradient, Oxygenierungsindex und Fshunt konnten bei per Kaiserschnitt entwickelten Kälbern in den ersten zwei Lebensstunden im Gegensatz zu Kälbern aus Normalgeburten keine signifikanten Veränderungen festgestellt werden. Der alveoläre Sauerstoffpartialdruck $p\text{AO}_2$ lag im Mittel bei 84.75 ± 6.81 mmHg, der A-a gradient bei 29.95 ± 13.39 mmHg, der Oxygenierungsindex bei 248.43 ± 82.29 mmHg und der Fshunt bei 36.86 ± 14.78 %.

6.3 Vergleichende Auswertung

6.3.1 Ventilationszentrum (CoV)

Der Kurvenverlauf des laterolateralen Ventilationszentrums gestaltete sich bei den normalgeborenen Kälbern und denjenigen aus Kaiserschnitten praktisch identisch. Bei beiden Gruppen konnten weder innerhalb noch zwischen den beiden Gruppen signifikante Veränderungen festgestellt werden.

Das ventrodorsale Ventilationszentrum lag bei den normalgeborenen Kälbern in den ersten zwei Stunden immer weiter dorsal als bei den Kaiserschnitt-Kälbern. Der Verlauf des ventrodorsalen Ventilationszentrums zeigte wiederum bei beiden Gruppen einen ähnlichen Verlauf, jedoch war die Verschiebung nach dorsal bei den normalgeborenen Kälbern in der ersten Lebensstunde ausgeprägter. Der Verlauf war deshalb nur bei den normalgeborenen Kälbern signifikant ($p < 0.01$; Abb. 3). Zwischen den beiden Kälbergruppen konnten keine signifikant unterschiedlichen Verläufe ermittelt werden.

6.3.2 Relative Tidal Streck und Silent Spaces

Die einzelnen Kategorien des «relative tidal stretch» zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den normalgeborenen und den per Kaiserschnitt entwickelten Kälbern. Die «non-dependent silent spaces» waren weder innerhalb der Gruppen noch zwischen den beiden Gruppen signifikant. Bei beiden Gruppen kam es zu einer Erhöhung der «dependent silent spaces» in den ersten zwei Stunden post natum, signifikant war der Anstieg aber nur bei den normalgeborenen Kälbern ($p < 0.05$; Abb. 4). Zwischen den beiden Gruppen konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

6.3.3 Region of Interest (ROI)

Bei beiden Gruppen wurde der rechte Lungenflügel im Verhältnis mehr belüftet, dabei war zwischen den beiden Kälbergruppen kein signifikanter Unterschied auszumachen. Die Ventilationskurven für beide Lungenflügel verliefen bei den normalgeborenen und per Kaiserschnitt entwickelten Kälbern praktisch identisch (Abb. 6 und Abb. 13).

Die Ventilation innerhalb des rechten Lungenflügels verhielt sich bei beiden Kälbergruppen ebenfalls fast gleich. In beiden Gruppen wurde am stärksten das zentrodorsale Areal belüftet, gefolgt vom zentroventralen, dorsalen und ventralen Abschnitt. Zwischen den Gruppen konnten keine signifikanten Unterschiede ermittelt werden.

Bei den normalgeborenen Kälbern wurde in der linken Lunge ebenfalls im Mittel knapp das zentrodorsale Areal, gefolgt vom zentroventralen, dorsalen und ventralen Bereich, am stärksten belüftet. Anders verhielt es sich bei den Kaiserschnitt-Kälbern, wo der zentroventrale Teil stets am stärksten ventiliert wurde, gefolgt vom zentrodorsalen, ventralen und dorsalen Bereich.

Bei der statistischen Betrachtung der acht Lungenareale innerhalb der Gruppen konnte nur bei den normalgeborenen Kälbern beim zentroventralen Teil des linken Lungenflügels ein signifikanter Anstieg der Ventilation über die Zeit gemessen werden ($p < 0.01$; Abb. 9). Zwischen den beiden Gruppen unterschied sich der zentroventrale und der dorsale Teil des linken Lungenflügels unabhängig von der Zeit signifikant ($p < 0.01$ und $p < 0.05$). So wurde der zentroventrale Bereich bei den normalgeborenen Kälbern im Mittel zu 12.20 ± 7.07 % und bei den Kälbern aus Kaiserschnitt zu 18.60 ± 5.50 % ventiliert. Beim dorsalen Areal betrug die Mittelwerte 5.49 ± 5.08 % (KN) und 3.23 ± 3.34 % (KK).

6.3.4 Atemfrequenz (AF)

Bei beiden Kälbergruppen kam es zu einer Abnahme der Atemfrequenz. Bei den normalgeborenen Kälbern war diese Abnahme bereits nach einer Stunde post natum signifikant, bei den Kaiserschnitt-Kälbern nach einer Stunde und 15 Minuten (beide $p < 0.01$). Zwischen den beiden Kälbergruppen konnten keine signifikant unterschiedlichen Verläufe beobachtet werden.

Wurden alle Kälber (KN und KK) zusammengenommen, konnte eine signifikante Korrelation sowohl zwischen der Atemfrequenz und dem pH ($p < 0.05$, $r = 0.33$, $y = -73.622x + 581.26$) als auch zwischen der Atemfrequenz und dem pCO_2 nachgewiesen werden ($p < 0.05$, $r = 0.17$, $y = 0.3232x + 27.142$). Zwischen der Atemfrequenz und dem pO_2 konnten hingegen keine signifikante Korrelation ermittelt werden.

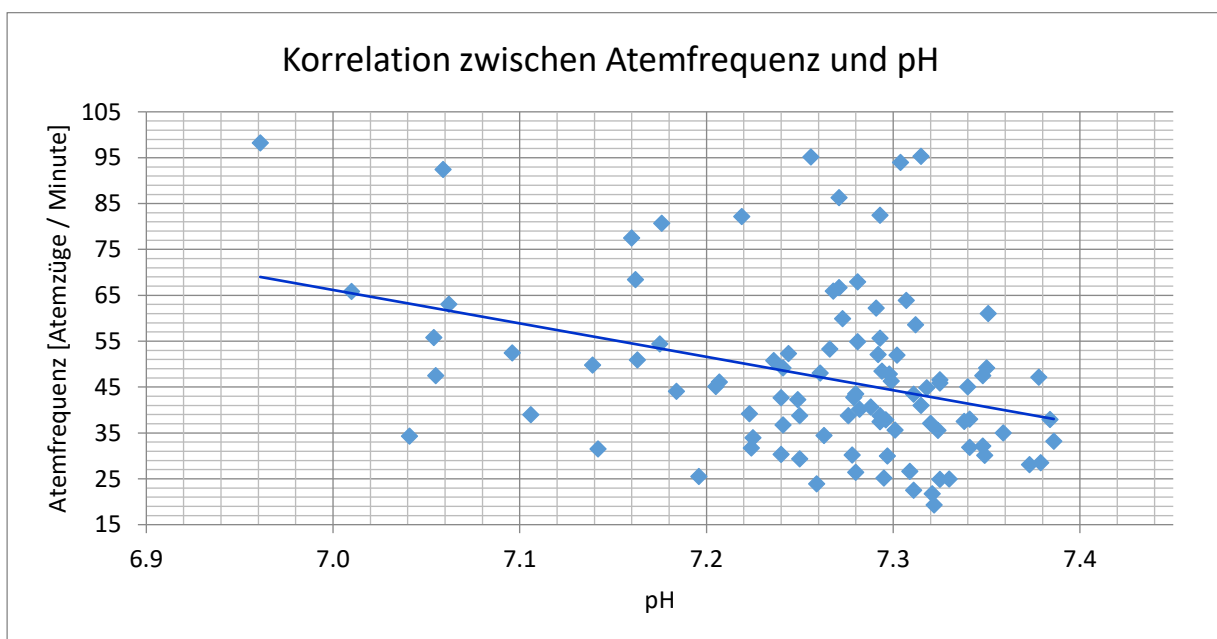


Abbildung 17: Negative Korrelation zwischen der Atemfrequenz und des pH-Wertes bei allen Kälbern ($n=33$) zusammengenommen in den ersten zwei Stunden post natum ($p < 0.05$, $r = 0.33$, $y = -73.622x + 581.26$).

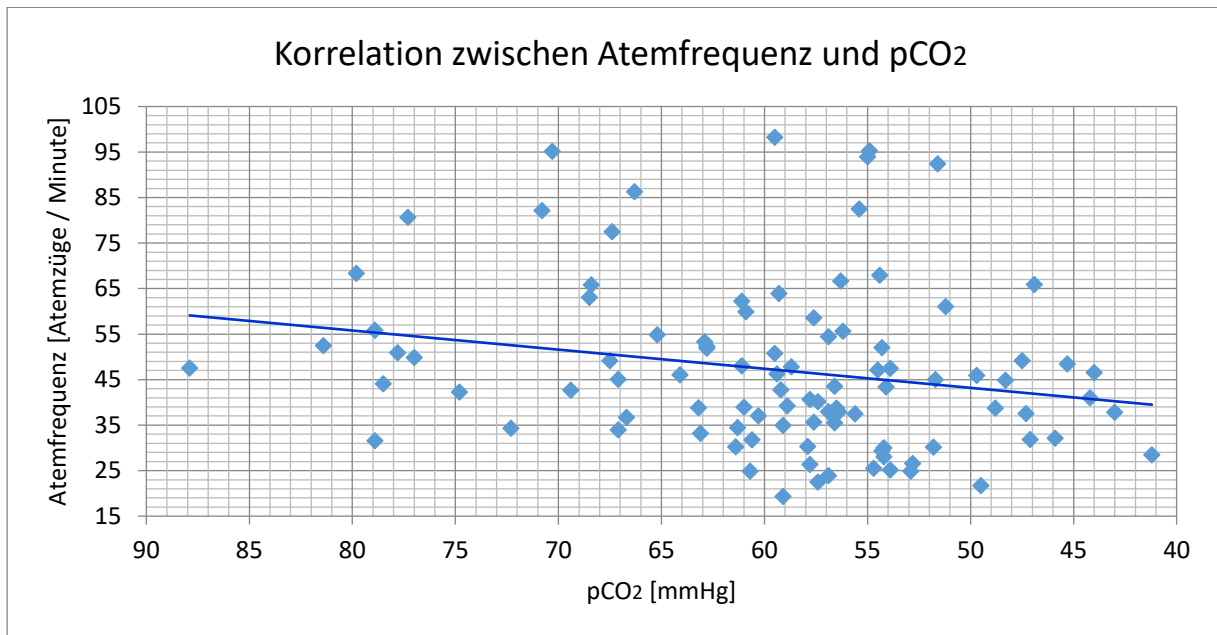


Abbildung 18: Negative Korrelation zwischen der Atemfrequenz und des pCO₂-Wertes bei allen Kälbern zusammengenommen (n=33) in den ersten zwei Stunden post natum (p<0.05, r=0.17, y=0.3232x + 27.142).

6.3.5 Atemzugvolumen (VT) und Atemminutenvolumen (AMV)

Es konnte sowohl bei den normalgeborenen Kälbern über die Messperiode von drei Wochen als auch bei den Kaiserschnitt-Kälbern über die Zeitspanne von zwei Stunden ein signifikanter Verlauf des Atemzugvolumens festgestellt werden (NK: p<0.00001; KK p<0.001). Bei den normalgeborenen Kälbern war die Erhöhung des Atemzugvolumens im Vergleich zum Zeitpunkt der Geburt erst nach vier Stunden signifikant (p<0.01; Abb. 10), wohingegen sich bei den Kaiserschnitt-Kälbern bereits nach 75 Minuten ein signifikanter Unterschied (p<0.001; Abb. 16) einstellte. Zwischen den beiden Gruppen konnten jedoch in den ersten zwei Stunden nach der Geburt keine signifikanten Unterschiede im Verlauf ausgemacht werden. Gleiches war der Fall für das Atemminutenvolumen.

6.3.6 Blutgasanalysen

Die Kälber, welche per vias naturales zur Welt kamen, zeichneten sich im Vergleich zu den Kaiserschnitt-Kälbern in den ersten zwei Lebensstunden durch eine geringere Azidose (p<0.00001), eine geringere Basenabweichung (p<0.00001) und eine tiefere Laktatkonzentration (p<0.00001) aus. Des Weiteren konnte bei ihnen eine deutlich geringere Streuung beobachtet werden. Innerhalb der Gruppen stieg der pH in den ersten zwei Lebensstunden bei den normalgeborenen Kälbern von 7.21 ± 0.08 auf 7.33 ± 0.04 und bei den Kaiserschnitt-Kälbern von 7.13 ± 0.08 auf 7.30 ± 0.03 an (beide p<0.001). Normalgeborene Kälber wiesen gleich nach der Geburt im Mittel ein Basendefizit von -2.37 ± 4.64 mmol/L auf, die Kaiserschnitt-Kälber eines von -6.17 ± 4.97

mmol/L. Nach zwei Stunden lag der Mittelwert der normalgeborenen Kälber bereits im positiven Bereich mit 1.34 ± 3.30 mmol/L, wohingegen derjenige der Kaiserschnitt-Kälber noch bei -1.36 ± 3.29 mmol/L verweilte. Bei beiden Gruppen entspricht dies einem signifikanten Anstieg im Vergleich zum Ausgangswert (NK: $p < 0.05$; KK: $p < 0.01$). Die Laktatkonzentration fiel bei normalgeborenen Kälbern von 4.66 ± 2.97 mmol/L auf 2.62 ± 1.90 mmol/L ($p < 0.001$), dasjenige der Kaiserschnitt-Kälber von 8.03 ± 4.21 auf 6.96 ± 5.16 mmol/L ($p < 0.01$).

In den ersten zwei Stunden lag der Mittelwert des $p\text{CO}_2$ bei den normalgeborenen Kälbern bei 59.06 ± 8.65 mmHg und bei den per Kaiserschnitt entwickelten Kälbern bei 60.45 ± 10.68 mmHg. Normalgeborene Kälber verfügten im Vergleich zu den Kaiserschnitt-Kälbern unabhängig von der Zeit über einen signifikant tieferen $p\text{CO}_2$ ($p < 0.05$).

Beim $p\text{O}_2$ konnten zwischen den beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Jedoch zeigten die normalgeborenen Kälber im Vergleich zu der Kaiserschnitt-Gruppe unabhängig von der Zeit eine deutlich höhere Sauerstoffsättigung ($p < 0.01$). Die venöse $s\text{O}_2$ betrug im Mittel bei den normalgeborenen Kälbern 50.70 ± 14.86 % und das arterielle $s\text{O}_2$ zwei Stunden später 93.05 ± 3.69 %. Bei den Kaiserschnitt-Kälbern ergab sich eine venöse Sauerstoffsättigung von 40.47 ± 17.60 % zum Zeitpunkt der Geburt und ein arterielles $s\text{O}_2$ von 85.79 ± 9.47 % zwei Stunden post natum.

Die normalgeborenen Kälber wiesen im Vergleich zu den Kaiserschnitt-Kälbern einen signifikant höheren Hämatokritwert auf ($p < 0.05$). Bei beiden Gruppen sank er in den ersten zwei Stunden ab, jedoch war dieser Abfall innerhalb der Gruppen nur bei den Kaiserschnitt-Kälbern signifikant ($p < 0.01$). Bei den normalgeborenen Kälbern fiel er von 39.00 ± 4.97 % auf 38.19 ± 5.16 % (wobei er 15 Minuten nach der Geburt bei 36.71 ± 4.89 % lag), bei den Kaiserschnitt-Kälbern von 36.58 ± 4.96 % auf 33.58 ± 4.58 %.

Bei den Elektrolytkonzentrationen konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Kälbergruppen ausgemacht werden. Die Hydrogenkarbonatkonzentration war während der ersten zwei Lebensstunden bei den normalgeborenen Kälbern signifikant höher ($p < 0.0001$) und die Anionenlücke signifikant kleiner ($p < 0.01$). Die HCO_3^- -Konzentration betrug bei den normalgeborenen Kälbern im Mittel 26.37 ± 3.48 mmol/L und bei den Kälbern aus Kaiserschnitt 23.88 ± 4.08 mmol/L; innerhalb beider Gruppen kam es zu keinen signifikanten Veränderungen in den ersten zwei Stunden post natum. Die Anionenlücke hingegen sank bei den normalgeborenen Kälbern signifikant von 17.08 ± 4.64 mmol/L auf 12.23 ± 2.77 mmol/L ($p < 0.0001$) und bei den Kaiserschnitt-Kälbern signifikant von 20.72 ± 5.65 mmol/L auf 16.11 ± 6.02 mmol/L ($p < 0.01$).

Beim Vergleich der beiden Kälbergruppen bezüglich der Parameter Sauerstoffpartialdruck $p\text{AO}_2$, A-a Gradient, Oxygenierungsindex und Fshunt konnten teilweise deutliche Unterschiede ausgemacht werden (Tab. 4). Der $p\text{AO}_2$ lag bei den normalgeborenen Kälbern sowohl eine Viertelstunde als auch zwei Stunden post natum leichtgradig höher als bei den Kaiserschnitt-Kälbern, jedoch konnten zwischen den Gruppen keine signifikanten Abweichungen festgestellt werden.

Anders beim A-a Gradient, bei dem zwischen den Gruppen über die Zeit ein signifikant unterschiedlicher Verlauf ($p < 0.001$) erfasst wurde. Während bei beiden Gruppen 15

Minuten nach der Geburt noch ähnliche Werte vorlagen, sank der A-a Gradient bei den normalgeborenen Kälbern zwei Stunden nach der Geburt von 33.38 ± 10.54 mmHg auf 23.37 ± 9.76 mmHg, wohingegen er bei den Kälbern aus Kaiserschnitt von 29.26 ± 12.90 mmHg sogar noch auf 31.42 ± 15.27 mmHg anstieg.

Ebenfalls signifikant unterschiedliche Verläufe konnten beim Oxygenierungsindex beobachtet werden ($p < 0.01$). Anfangs wiesen die normalgeborenen Kälber eine Viertelstunde post natum mit 247.30 ± 59.70 mmHg noch einen geringeren Oxygenierungsindex auf als die Kaiserschnitt-Kälber mit 263.46 ± 87.98 mmHg. Jedoch stieg der Wert bei den normalgeborenen Kälbern danach deutlich auf 299.39 ± 61.37 mmHg an, wohingegen die Kälber aus Kaiserschnitt sogar noch einen leichten Abfall auf 238.29 ± 79.48 mmHg zu verkräften hatten.

Auch beim Fshunt waren die beiden Kälbergruppen mit 39.24 ± 11.96 % bei den normalgeborenen Kälbern respektive 37.05 ± 16.43 % bei den Kälbern aus Kaiserschnitt 15 Minuten nach der Geburt beinahe gleich auf. Die normalgeborenen Kälber zeigten anschliessend eine deutliche Reduktion des Fshunts auf 26.19 ± 10.40 %, konträr dazu war es bei den Kaiserschnitt-Kälbern nur ein minimaler Rückgang auf 36.23 ± 13.65 %. Dies entsprach einem signifikant unterschiedlichen Verlauf der beiden Gruppen über die Zeit ($p < 0.05$).

Tabelle 4: Mittelwerte mit Standardabweichung für den alveolären Sauerstoffpartialdruck pAO_2 , den A-a gradient, den Oxygenierungsindex und den Fshunt zu den Messzeitpunkten 0.25 Stunden und 2 Stunden post natum. Oben jeweils die Werte der normalgeborenen Kälber (KN) und unten diejenigen der Kaiserschnitt-Kälber (KK). Die Verläufe der beiden Gruppen unterscheiden sich mit Ausnahme des pAO_2 signifikant über die Zeit.

Zeitpunkt post natum [Std]	Gruppe	pAO_2 [mmHg]	A-a Gradient [mmHg]	Oxygenierungsindex [mmHg]	Fshunt [%]
0.25	KN	85.31 ± 4.22	33.38 ± 10.54	247.30 ± 59.70	39.24 ± 11.96
	KK	84.40 ± 6.60	29.26 ± 12.90	263.46 ± 87.98	37.05 ± 16.43
2	KN	86.25 ± 5.59	23.37 ± 9.76	299.39 ± 61.37	26.19 ± 10.40
	KK	85.49 ± 7.73	31.42 ± 15.27	238.29 ± 79.48	36.23 ± 13.65

6.3.7 Verabreichung von Doxapramhydrochlorid und Natriumhydrogenbikarbonat

Aufgrund einer Atemdepression wurde bei zwei normalgeborenen Kälbern und bei fünf mittels Kaiserschnitt entwickelten Kälbern unmittelbar nach der Geburt Doxapramhydrochlorid (Doxapram-V, Albrecht) verabreicht. Zudem wurden ein normalgeborenes Kalb und vier Kaiserschnitt-Kälber aufgrund einer hochgradigen Azidose mit Natriumhydrogenbikarbonat (Kantonsapotheke Zürich) behandelt. Alle Kälber, welche Natriumhydrogenbikarbonat erhielten, bekamen vorgängig auch Doxapram, weshalb die zwei Gruppen (Kälber mit Doxapram und Kälber mit Natriumhydrogenbikarbonat), mit Ausnahme eines normalgeborenen und eines Kaiserschnitt-Kalbes, welchen nur Doxapram verabreicht bekamen, identisch waren.

Bei den Kälbern, welche mit Doxapram behandelt wurden, konnten über die gesamte zweistündige Zeitspanne signifikant weniger dependent silent spaces ermittelt werden ($p < 0.0001$). Im Mittel wiesen die Kälber mit Doxapram 1.64 ± 2.41 % an nicht- oder schlecht belüfteten ventralen Lungenarealen auf, wohingegen bei Kälbern ohne Doxapram 6.50 ± 2.64 % festgestellt werden konnte. Zwischen den behandelten und den unbehandelten Kälbern konnten weder bei der Atemfrequenz und dem Atemzugvolumen noch bei den anderen EIT-Parametern signifikant unterschiedliche Verläufe nachgewiesen werden.

Bei der Verabreichung von Natriumhydrogenbikarbonat konnte logischerweise dasselbe festgestellt werden. Kälber mit einer Natriumhydrogenbikarbonattherapie wiesen bei den dependent silent spaces einen Mittelwert von 1.33 ± 2.37 % auf, diejenigen ohne Natriumhydrogenbikarbonat einen von 6.21 ± 2.83 %. Signifikante Abweichungen bei den übrigen EIT-Parametern konnten keine ermittelt werden.

7 Diskussion

Gleich nach der Geburt kommt es zu drastischen, einschneidenden Veränderungen beim Neonaten. Erfolgte der Gasaustausch intrauterin noch über die Plazenta, muss nun innerhalb kürzester Zeit die Lunge diese Aufgabe übernehmen. Ein funktionsfähiges Atemzentrum und eine rasch erfolgende Lungenentfaltung sind dabei zentrale Bausteine, um das Überleben des Kalbes zu sichern.

Die Adaption der Lunge an ihre extrauterine Funktion wird bei diversen Tierarten und dem Menschen hauptsächlich seit den 70er Jahren des 20. Jahrhunderts untersucht. Postnatal erfolgt beim bovinen Neonaten nach dem ersten Atemzug eine zunehmende Ventilation der Lunge (Fawcitt et al., 1960; Lind, 1960; Karlberg et al., 1962; Milner und Vyas, 1982). Wie schnell dies jedoch stattfindet, wann eine vollständige Lungenventilation vorliegt und ob gewisse Lungenbereiche früher oder zu einem späteren Zeitpunkt belüftet werden, ist Gegenstand gegenwärtiger Diskussionen. Frühere Studien postulieren aufgrund von Ultraschall- und Röntgenuntersuchungen eine vollständige Ventilation der Kälberlunge innerhalb der ersten 24 Stunden post natum (Bartels et al., 1972; Milner und Vyas, 1982; Jung, 2002; Abdelmegeid et al., 2017), wohingegen in computertomographisch gestützten Studien erst nach 14 Tagen eine abgeschlossene Lungenentfaltung festgestellt wurde (Linke et al., 2013). Die vorliegende Studie soll mittels des neueren Verfahrens der Elektrischen Impedanztomographie diesbezüglich weitere Erkenntnisse liefern. Gleichzeitig vorgenommene Blutgasanalysen sollen fundierte Aussagen erlauben und Zusammenhänge zwischen der Etablierung der Ventilation und den Veränderungen in den Blutgasparametern aufzeigen. In einem weiteren Schritt wurden normalgeborene und per Kaiserschnitt entwickelte Kälber miteinander verglichen, um zu schauen, wie sich die postnatale Lungenventilation in diesen zwei Gruppen unterscheidet.

7.1 Ventilationszentrum (CoV)

Bei den normalgeborenen Kälbern lag das ventrodorsale Ventilationszentrum während der gesamten dreiwöchigen Messperiode im Mittel bei 55.2 %. In den ersten zwei Lebensstunden betrug es bei den normalgeborenen Kälbern 55.9 % und bei den Kaiserschnittkälbern 54.5 %. Das Ventilationszentrum hielt sich somit immer im dorsalen Bereich auf, die dorsalen Lungenbereiche wurden ergo um mehr als 10% intensiver ventiliert als die ventralen Areale. Innerhalb der ersten Lebensstunde kam es bei beiden Gruppen zu einem Anstieg des Ventilationszentrums nach dorsal, dieser war aber nur bei den normalgeborenen Kälbern signifikant. Diese Ergebnisse korrespondieren mit den Untersuchungen von Linke et al. (2013), in denen mittels Computertomographie eine Stunde post natum die höchste Ventilation ebenfalls im dorsalen Lungenbereich festgestellt werden konnte.

Interessanterweise findet sowohl beim gesunden, adulten Pferd (Ambrisko et al., 2016) als auch beim gesunden, adulten Menschen (Frerichs et al., 1996) in aufrechter, ste-

hender Körperposition eine stärkere Ventilation im ventralen (Pferd) respektive basalen (Mensch) Teil der Lunge statt, was auf den Effekt der Gravitation zurückgeführt wurde.

Mögliche Ursachen für die bei den Kälbern vorliegende, erhöhte Ventilation der dorsalen Lungenbereiche könnten Flüssigkeit in der Lunge, unterschiedliche Körperpositionen oder ein vom adulten Rind abweichendes Atemmuster darstellen. Da zwischen der Lage des ventrodorsalen Ventilationszentrums und den dependent silent spaces eine positive Korrelation mit $r = 0.55$ bestand, ist anzunehmen, dass dieselben Gründe auch mögliche Erklärungen für das Vorliegen der dependent silent spaces beinhalten könnten. Die positive Korrelation ist damit erklärbar, dass sich das Ventilationszentrum weiter dorsal befindet, wenn der ventrale Lungenteil aufgrund von vermehrt nicht- oder nur schlecht belüfteten ventralen Lungenarealen in Form von dependent silent spaces im Verhältnis weniger belüftet wird.

Flüssigkeit in der Lunge scheint nur in den ersten Lebensstunden ausschlaggebend zu sein (siehe Kapitel 7.2). Die unterschiedlichen Körperpositionen werden ebenfalls in Kapitel 7.2 diskutiert. Frerichs et al. (2003) stellten bei prämaternen sowie maternen, menschlichen Neugeborenen ein sehr unregelmässiges Atemmuster fest. Dabei kommt es zu Perioden mit einer stabilen, schnellen Ruheatmung gefolgt von respiratorischen Pausen und einzelnen tiefen Atemzügen. Mittels EIT konnten die Autoren zeigen, dass während der schnellen Ruheatmung die dependent und non-dependent areas im Gegensatz zum adulten Menschen nicht unterschiedlich belüftet werden. In rechter Seitenlage wurde gar der linke Lungenflügel (non-dependent area) etwas mehr ventilert als der rechte Lungenflügel (dependent area). Bei tiefen Atemzügen konnte wieder eine verstärkte Ventilation der dependent areas beobachtet werden. Die Unterschiede erklären die Autoren mit im Vergleich zum Relaxationsvolumen erhöhten endexpiratorischen Volumen bei Neonaten. Das Relaxationsvolumen ist gleichbedeutend mit dem Volumen, welches bei einem Gleichgewicht aller elastischer Kräfte im respiratorischen System noch in der Lunge vorhanden ist (Pforte und Reissmann, 2000). Normalerweise ist das Relaxationsvolumen gleichbedeutend mit dem endexpiratorischen Lungenvolumen, welches wiederum der funktionellen Residualkapazität (FRC) entspricht (Gibson, 2001). Aufgrund einer grösseren Compliance des Brustkorbes haben Neugeborene relativ gesehen tiefere Relaxationsvolumina als erwachsene Menschen (Sly et al., 2008). Bei solch niedrigen Relaxationsvolumina besteht die Gefahr von Lungenatelektasen. Zudem erfordert die Atmung bei solch tiefen Volumina vermehrt Kraft, um die geschlossenen Atemwege wieder zu öffnen. Im Gegensatz zu Adulten erfolgt die Atmung daher von einem endexpiratorischen Volumen, welches grösser ist als das Relaxationsvolumen. Dies wird beispielsweise mit kürzeren Expirationszeiten erreicht. Gleiche Atemmuster konnten auch beim Lamm beobachtet werden (Berger et al., 1990).

Die untersuchten Kälber zeigten bereits relativ rasch nach der Geburt, meist noch innerhalb den ersten Lebensstunden, regelmässige, konstante Atemmuster in den Messperioden. Deshalb scheint dies als Ursache für ein weiter dorsal liegendes Ventilationszentrum eher unwahrscheinlich zu sein. Milic-Emili et al. (1966) massen mittels dem radioaktiven Isotop Xe^{133} die Volumenverteilung der Luft in der Lunge bei Menschen in sitzender Position. Milic-Emili et al. (1966) nennen als Grund für eine vermehrte Ventilation des dorsalen Lungenbereiches ein niedrigeres Atemzugvolumen. Gerade bei noch geringen Lungenvolumina, beim Menschen unter 20 % der Vitalkapazität, gelangt die inhalede Luft hauptsächlich in die «non-dependent parts» der Lunge. Theoretisch müssten also bei unseren Neonaten die dependent silent spaces

bei geringeren Atemzugvolumina ansteigen. Das Atemzugvolumen korrelierte jedoch nicht mit den dependent silent spaces. Es kann deswegen angenommen werden, dass das Atemzugvolumen gross genug war, um auch die ventralen Lungenbereiche ausreichend zu ventilieren. Eine abschliessende Erklärung für das weiter dorsal liegende Ventilationszentrum bleibt deshalb unklar. Möglicherweise könnten andersartige Diaphragmabewegungen die Ursache sein, dies müsste aber mittels weiterer Bildgebung überprüft werden.

7.2 Relative Tidal Stretch und Silent Spaces

Der Parameter «silent spaces» wurde als zentraler Parameter für die Beurteilung der vollständigen Lungenventilation beim Kalb herangezogen. Die non-dependent silent spaces betragen bei den normalgeborenen Kälbern in den ersten zwei Stunden post natum im Mittel 3.8 % und innerhalb der ersten drei Wochen 3.7 %, bei den per Kaiserschnitt entwickelten Kälbern in den ersten zwei Stunden post natum 4.3 %. Bei den dependent silent spaces ergaben sich Werte von 6.6 % respektive 5.7 % für die normalgeborenen Tiere und 5.2 % für die Kaiserschnitt-Kälber.

Die gemessenen «silent spaces» waren in beiden Kälbergruppen nie signifikant tiefer als zur ersten Messung gleich nach der Geburt. Das bedeutet für die Elektrischen Impedanztomographie, dass der überwiegende Teil der Lungenpixel mehr als 10% der maximalen Impedanzänderung aufweist (siehe auch Kapitel 5.3.2). Deswegen kann angenommen werden, dass bei allen Kälbern bereits wenige Atemzüge nach der Geburt eine mehr oder weniger vollständige Ventilation der Lunge vorlag.

Ein adulter, lungengesunder, spontan atmender Mensch zeigt in einer sitzenden Position im Mittel non-dependent silent spaces von 5.3 % und dependent silent spaces von 0.1 % (Ukere et al., 2016). In derselben Studie konnten in Rückenlage non-dependent silent spaces von 4.1 % und dependent silent spaces von 2.3 % festgestellt werden. Während die Werte der non-dependent silent spaces zwischen Kalb und Mensch sich ähneln, sind die dependent silent spaces bei den Kälbern deutlich höher. Ein minimaler Anteil an silent spaces ventral ist, bedingt durch das Eigengewicht der darüberliegenden Lunge, physiologisch (Woodring and Reed, 1996; Ukere et al., 2016). Dabei kommt es aufgrund der Gravitation zu einer Kompression der ventralsten Lungenbereiche. Frerichs et al. (1996) beschreiben in ihrer Studie beim aufrechtstehenden Menschen den Einfluss der Gravitation, des zunehmenden hydrostatischen Druckes, äusserst passend. Aufgrund des niedrigeren Pleuraldruckes im apikalen Lungenbereich («non-dependent parts») können sich die Alveolen dort bereits vor der Inspiration mehr ausdehnen. Je weiter basal («dependent parts») sich die Alveolen befinden, desto stärker werden sie durch den Pleuraldruck zusammengepresst. Steigt nun der transpulmonäre Druck, also die Druckdifferenz zwischen Alveolar- und Pleuraldruck, nach Ende der Inspiration auf das Maximum an, führt dies bei den «dependent parts» im Vergleich zu den «non-dependent parts» zu einer grösseren Volumenerhöhung, da sich die Alveolen in den «dependent parts» mehr ausdehnen können als die bereits gut gefüllten Alveolen in den «non-dependent parts». Dementsprechend stellt sich in den «dependent parts» der Lunge eine bessere Ventilation ein.

Die Befunde, dass bereits wenige Atemzüge nach der Geburt eine vollständige Lungenventilation vorliegt, unterscheiden sich von den Ergebnissen von Linke et al. (2013), welche eine vollständige Lungenventilation erst 14 Tage post partum postuliert. Eine Erklärung für diese abweichenden Resultate kann die Anwendung der zwei unterschiedlichen Bildgebungsverfahren liefern. In der Computertomographie wird die statische Dichte gemessen, das Verfahren eignet sich daher primär für die Darstellung der anatomischen Begebenheiten. Im EIT werden Impedanzänderungen wahrgenommen und die elektrischen Merkmale des Thoraxgewebes wiedergespiegelt. Somit kann eine kontinuierliche Darstellung der Lunge über einen definierten Zeitrahmen erfolgen, bei der auf eine Sedation oder Narkose verzichtet werden kann (Frerichs, 2000). Gerade Sedativa und Anästhetika können die Lungenparameter verfälschen, da sie oftmals mit einer Atemdepression und Kreislaufveränderungen einhergehen (Saraswat, 2015).

Costa et al. (2009) verglichen bei Menschen mit RDS (Respiratory Distress Syndrome), welche künstlich mittels PEEP beatmet wurden, die «non-dependent areas» mit CT-Aufnahmen. Sowohl in der Elektrische Impedanztomographie als auch in der Computertomographie waren dieselben hyperinflatären Lungenbereiche darstellbar, jedoch zeigte die EIT stets eine stärkere alveoläre Überdehnung an. Da CT-Aufnahmen auf Dichtemessungen basieren, ist es einerseits möglich, dass bei anfangs bestehenden, höheren Lungendichten die Schwelle zum hyperinflatären Bereich nicht überschritten wird. Andererseits wird eine weitere Hyperinflation von bereits überdehnten Lungenarealen durch die Computertomographie nicht erkannt. Die EIT ist aufgrund der Messung der Impedanzänderung der einzelnen Lungenpixel jedoch im Stande, solche hyperinflatären Veränderungen als non-dependent silent spaces zu erkennen. Obwohl es bei der Studie von Costa et al. (2009) vornehmlich um Unterschiede in der Erkennung der Hyperinflation ging, könnten solche Abweichungen zwischen EIT und CT gegebenenfalls auch bei der Erkennung einer Hypoinflation bestehen. Es wäre möglich, dass das CT nur gering belüftete Alveolen als atelektatische Bereiche erfasst, wohingegen das EIT in der Lage ist, bereits geringe Änderungen in der Ventilation festzustellen. Die in der Studie von Linke et al. (2013) ermittelte, zunehmend beginnende Ventilation einzelner Lungenabschnitte in den ersten zwei Lebenswochen wäre dann bloss als zunehmende Füllung der bereits von Anfang an leicht belüfteten Alveolen zu interpretieren.

Bei den normalgeborenen Kälbern konnte gleich nach der Geburt eine signifikant negative Korrelation zwischen dem APGAR-Scoring und den dependent silent spaces festgestellt werden. Dieser Effekt, dass je tiefer die Punktezahl des APGAR-Scorings war, desto mehr dependent silent spaces vorhanden waren, impliziert, dass bei weniger vitalen Kälbern eine schlechtere Ventilation der ventralen Lungenareale vorlag. Bei geringerer Vitalität könnte die Ursache möglicherweise in einer leichten Atemdepression begründet sein. Interessanterweise konnte jedoch bei den Kaiserschnitt-Kälbern keine solche Korrelation festgestellt werden. Eventuell ist da der Einfluss der Azidose, insbesondere des $p\text{CO}_2$ (siehe Kap. 7.4), bereits so gross, dass durch die höhere Atemfrequenz eine stärkere Ventilation in den ventralen Lungenarealen stattfindet. Der zunehmende Anteil der dependent silent spaces und das entsprechend ansteigende Ventilationszentrum nach dorsal in der ersten Lebensstunde beim Kalb könnten mit der gravitationsbedingten Umverteilung der noch vorhandenen, extravaskulären Lungenflüssigkeit nach ventral erklärt werden. Die Gravitation verursacht beim Neugeborenen eine vermehrte Ansammlung der Lungenflüssigkeit in den dependent parts

(Adams et al., 2002). Danach konnte bei den von uns untersuchten, normalgeborenen Kälbern bis zur sechsten Stunde post natum eine Abnahme der dependent silent spaces nahe des Ausgangswertes zum Zeitpunkt der Geburt festgestellt werden. Gleiches war der Fall mit dem dorsalen Ventilationszentrum. Dies könnte in der andauernden Flüssigkeitsresorption begründet sein. Bland et al. (1980) untersuchten Kaninchenlungen, welche null bis 24 Stunden nach der Geburt entnommen wurden. Sie konnten zeigen, dass in Kaninchen die Absorption von extravaskulärer Flüssigkeit erst 30 bis 60 Minuten nach der Geburt begann und die Menge an extravaskulärer Flüssigkeit danach bis zur 24. Stunde post natum kontinuierlich abnahm. Zudem war bei per Kaiserschnitt entwickelten Kaninchen mehr Flüssigkeit vorhanden als bei vaginal geborenen Kaninchen. Bei Lämmern stellten Bland et al. (1982) mittels Gravimetrie eine vollständige Flüssigkeitsresorption sechs Stunden post natum fest. Bei Kälbern gibt es keine entsprechenden Studien hierzu. Kutasi et al. (2009) proklamieren anhand radiographischer Untersuchungen die stärkste Flüssigkeitsresorption bei Fohlen zwischen drei und sechs Stunden nach der Geburt. Bei menschlichen Neonaten scheint die Resorption von interstitieller Flüssigkeit ebenfalls vier bis sechs Stunden nach der Geburt beendet zu sein (Maamoun et al., 2011). Da bei den von uns untersuchten Kälbern die dependent silent spaces und das Ventilationszentrum signifikante Veränderungen bis zur sechsten Lebensstunde feststellbar waren, ist es möglich, dass die Resorption der Flüssigkeit auch beim Kalb zu diesem Zeitpunkt abgeschlossen ist.

Die Frage nach den Mechanismen, welche bei der Geburt für die Tilgung der Flüssigkeit in der Lunge verantwortlich sind, wird kontrovers diskutiert. Einerseits soll durch die Geburt ausgeschüttetes Adrenalin die vorhandenen Natriumkanäle im Lungenepithel aktivieren, was zu einem Natrium- und Chloridfluss vom Lumen ins Gewebe führt. Dieser Prozess soll den osmotischen Gradienten entlang des Lungenepithels umkehren und so eine Flüssigkeitsresorption in der Lunge auslösen (Olver and Strang, 1974).

Des Weiteren können kleine Druckerhöhungen in der Lunge des Kalbes, bedingt durch Uteruskontraktionen, ein Flüssigkeitsabgang über die Trachea bewirken. Besonders deutlich ist dieser Effekt, wenn die Amnionflüssigkeit bereits abgegangen ist. Dieser Vorgang scheint eher für die nach der Geburt oft zu beobachtende Flüssigkeitsaustritt aus Mund und Nase verantwortlich zu sein (Brown et al., 1983). Als wichtigsten Mechanismus für die Resorption wird die Lungenbelüftung selber angesehen. Durch die Inspiration ergibt sich eine Erhöhung des hydrostatischen Drucks, wodurch die eingeatmete Luft die Flüssigkeit ins Gewebe presst (Hooper et al., 2007).

Je nach Geburtsablauf werden mehr oder weniger dieser Vorgänge aktiv. Gerade bei Kälbern, welche per Kaiserschnitt auf die Welt gebracht werden, können besonders die ersten zwei Mechanismen, je nach Ursache der Dystokie, ungenügend ausfallen. In unserer Studie zeigten sich jedoch zwischen den beiden Kälbergruppen weder beim ventrodorsalen Ventilationszentrum noch bei den dependent silent spaces signifikante Unterschiede. Daraus lässt sich vermuten, dass bei den per Kaiserschnitt entwickelten Kälbern nicht relevant mehr extravaskuläre Flüssigkeit in der Lunge vorlag.

Über die Gründe, weshalb der Wert der dependent silent spaces bei den untersuchten normalgeborenen Kälbern im Vergleich zum adulten Menschen trotz Flüssigkeitsresorption weiterhin höher lag, lässt sich nur mutmaßen. Möglicherweise stellen unterschiedliche Körperpositionen einen weiteren Faktor dar, den es zu beachten gilt. So konnte mittels EIT beim Menschen in unterschiedlichen Körperhaltungen aufgrund des

Einflusses der Schwerkraft signifikante Änderungen in der Ventilation gemessen werden. In rechter Seitenlage wird der rechte, in linker Seitenlage der linke Lungenflügel vermehrt ventiliert (Frerichs et al., 1996; Volk et al., 2011). Während Frerichs et al. (1996) auch bei Rücken- und Bauchlage signifikante Unterschiede feststellte, konnte Volk et al. (2011) keine signifikanten Veränderungen bezüglich der Ventilation in diesen Körperpositionen aufzeigen.

Da in der vorliegenden Studie alle Kälber gleich nach der Geburt in eine Sternallage gebracht und nur in dieser gemessen wurden, kann ein Einfluss von Seiten- oder Rückenlage ausgeschlossen werden. Die Messungen erfolgten in den ersten 12 Stunden post natum stets in Brustlage. Bei den normalgeborenen Kälbern wurden zu späteren Zeitpunkten nebst Messungen in Sternallage auch Aufzeichnungen im Stehen durchgeführt, jedoch erst wenn ein sicherer, ruhiger Stand gewährleistet werden konnte. Da die EIT sehr sensitiv auf Bewegungen reagiert, war eine stille, bewegungsarme Körperposition essentiell, da das Gerät ansonsten zu keinerlei Messungen imstande war. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Brustlage eine Kompression der ventralen Lungenareale begünstigt und möglicherweise eine Rekrutierung der ventralen Alveoli teilweise verhindert beziehungsweise erschwert.

Bei der Studie von Uystepuyst et al. (2000) zeigten sich bei der Impulsoszillometrie bei sternal liegenden Kälbern in den ersten 24 Lebensstunden im Gegensatz zu stehenden Kälbern deutlich erhöhte Strömungswiderstände und eine erniedrigte Compliance im ventralen Lungenbereich. Ähnliche Ergebnisse konnten auch bei Hunden nachgewiesen werden (Clercx et al., 1993). Da im Verlauf des dreiwöchigen Messzeitraums bei den normalgeborenen Kälbern weder weniger dependent silent spaces noch eine Verschiebung des Ventilationszentrums nach ventral festgestellt werden konnte, scheinen die vermehrten Messungen im Stehen jedoch keine bessere Ventilation hervorgerufen zu haben. Das Ventilationszentrum verschob sich insgesamt gesehen im Vergleich zum Zeitpunkt der Geburt sogar noch weiter nach dorsal. Möglicherweise sind die beiden verschiedenen Positionen jedoch zum Teil verantwortlich für den oszillierenden Kurvenverlauf der beiden Parameter silent spaces und ventrodorsales Ventilationszentrum (Abb. 3 und 4).

Unter Umständen könnte auch eine, im Vergleich zum adulten Menschen, niedrigere Lungencompliance bei den neugeborenen Kälbern zu deren höheren Werten bei den dependent silent spaces beitragen. Varga et al. (1999) untersuchten in ihrer Studie neonatale Kälber mittels Pneumotachograph und Ösophaguskatheter. Dabei konnten im Vergleich zum Geburtszeitpunkt tiefere Lungenwiderstände und eine höhere Lungencompliance 24 Stunden post natum festgestellt werden, wobei diese Veränderungen insbesondere sechs Stunden nach der Geburt auftraten. Uystepuyst et al. (2000) konnten mittels Impulsoszillometrie eine signifikante Abnahme der Resistanz und eine signifikante Zunahme der Reaktanz bei Kälbern in den ersten 24 Lebensstunden ermitteln. Die Resistanz entspricht dabei dem Strömungswiderstand der Atemwege und den viskosen Widerständen von Thorax und Lunge, die Reaktanz hauptsächlich der Lungencompliance (Kraus, 1999). Eine sich steigernde Lungenelastizität hat zur Folge, dass sich die Alveolen besser ausdehnen können und mehr Volumen in die Lunge eingeatmet werden kann. Auch in humanmedizinischen Studien wurde während den ersten zwei Lebensstunden ein deutlicher Rückgang des Atemwiderstandes und eine allmähliche Erhöhung der Lungencompliance erfasst (Mortola et al., 1982; Kafer, 1990; Chernick und Mellins, 1991; Henderson-Smart, 1992). Als mögliche Gründe für diese Entwicklung wurden erhöhte Elastizität aufgrund wiederholter Dehnung, Absorption von Flüssigkeit in der Lunge, Änderungen im Surfactant und eine, an

der Respiration teilnehmende, sich mit dem Alter erhöhende Anzahl Alveolen genannt. Die Lungencompliance beim Rind ist aufgrund der stärker segmentierten Lunge im Vergleich zu anderen Spezies (z.B. Hund, Katze) und dem Menschen niedriger (Reinhold, 2008).

Eine geringere Compliance ganz junger Kälber könnte der Grund für den unterschiedlich grossen Anteil an dependent silent spaces zwischen den normalgeborenen Kälbern und den adulten Menschen sein.

Im weiteren Verlauf über die ersten Lebenstage kam es zu einer Steigerung der Impedanzänderungen, was an den signifikanten Zunahmen der Prozentwerte in den höheren Kategorien des tidal stretch zu erkennen war. Es gab also im Verlauf der Zeit mehr Lungenareale mit erhöhten Impedanzänderungen, als dies zu Anfang der Messungen der Fall war. Beim «relative tidal stretch» traten vier Stunden nach der Geburt erstmals signifikante Veränderungen gegenüber den Werten unmittelbar nach der Geburt auf, die meisten signifikanten Veränderungen konnten jedoch ab dem dritten Tag post natum beobachtet werden. Je höher die Kategoriengrösse, desto grösser die Impedanzänderung der darin enthaltenen Lungenpixel und desto stärker die Ventilation respektive die maximale Ausdehnung der Alveolen.

Ab dem dritten Tag nach der Geburt konnte auch ein signifikanter Anstieg des Atemzugvolumens festgestellt werden. Durch die vermehrte Einatmung kam es zu Zunahmen in den höheren Kategorien des tidal stretch, es lagen also vermehrt Lungenbereiche mit mehr Volumen vor. Dass die Alveolen überhaupt mehr Volumen fassen mögen respektive dass eine Erhöhung des Atemzugvolumens generell möglich ist, bedingt eine Senkung des Lungenwiderstandes und einen Anstieg der Lungencompliance.

Leukeux et al. (1984) als auch Gustin et al. (1988) konnten beim Rind mittels Spirometrie und Ösophaguskatheter darlegen, dass das Atemzugvolumen und die Dehnbarkeit des Lungengewebes mit zunehmendem Körpergewicht zunehmen, wohingegen die Atemfrequenz und der pulmonale Widerstand exponentiell sinken. Die funktionelle Lungenreifung ist mit etwa einem Jahr respektive mit 300 kg Körpergewicht abgeschlossen, wobei das Körpergewicht besser mit der Lungenreifung korreliert als mit dem Alter. Dies bedeutet, dass sich die Lungencompliance beim Kalb zwar bereits nach den ersten 24 Stunden deutlich verbessert, jedoch während des Wachstums noch eine weitere Steigerung der Compliance stattfindet, wie die Zunahmen der Prozentwerte in den höheren Kategorien des tidal stretch vermuten lassen.

7.3 Region of Interest (ROI)

Bei der Verteilung der Luft in der Lunge (Region of Interest) wies der rechte Lungenflügel in beiden Kälbergruppen signifikant mehr Ventilation auf als der linke Lungenflügel. Die Ursache dafür ist mit hoher Wahrscheinlichkeit in der Anatomie begründet. Die rechte Lunge ist beim Rind anatomisch deutlich grösser und besitzt mit dem Lobus cranialis, Lobus medius, Lobus caudalis und Lobus accessorius insgesamt vier Lungenlappen, wohingegen der linke Lungenflügel mit dem Lobus cranialis und caudalis sinister nur deren zwei aufzuweisen hat (Budras und Habel, 2003). Ambrisko et al. (2016) stellten ebenfalls beim adulten, stehenden Pferd mittels EIT-Messungen ein

grösseres Lungenvolumen im rechten Lungenflügel fest. Das Pferd weist mit dem Lobus accessorius ebenfalls einen Lungenlappen mehr im rechten Lungenflügel auf (König und Liebich, 2005). Auch beim Menschen hat der rechte Lungenflügel im Vergleich zum linken Lungenflügel ein Segment mehr vorzuweisen (Schittny und Burri, 1999). Des Weiteren wölbt sich beim Menschen das mittlere Mediastinum, welches das Herz enthält, vermehrt in die linke Richtung, was ebenfalls die Lungengrösse beeinflusst (Drake et al., 2015).

Bei der Aufteilung in die vier Regionen ventral, zentroventral, zentrodorsal und dorsal konnte die geringste Belüftung sowohl bei den normalgeborenen Kälbern als auch bei den Kaiserschnittkälbern jeweils in den ventralen und dorsalen Randarealen nachgewiesen werden. Dies stimmt mit der Verteilung der silent spaces überein, welche ebenfalls stets in den Randbereichen vorlagen. Ein physiologisches Vorliegen der silent spaces an den Randbereichen ist gravitationsbedingt und konnte ebenfalls bei menschlichen Probanden festgestellt werden (Woodring and Reed, 1996; Ukere et al., 2016). Bei den normalgeborenen Kälbern und den Kaiserschnittkälbern fand die deutlichste Ventilation im rechten Lungenflügel stets im zentrodorsalen Teil statt, ohne dass es zu signifikanten Verschiebungen kam.

Bei den normalgeborenen Kälbern wurde in der linken Lunge während den ersten zwei Lebensstunden immer der zentrodorsale Bereich am stärksten ventiliert. Die einzige Ausnahme bildete der Zeitpunkt gleich nach der Geburt, bei der der zentroventrale Teil leichtgradig mehr belüftet wurde. Über die dreiwöchige Messperiode konnte danach ein signifikanter Anstieg der Ventilation im zentroventralen Teil des linken Lungenflügels festgestellt werden, welche die zentrodorsale Ventilation mit wenigen Ausnahmen (12 Stunden und sechs Tage post natum) übertraf. Die Verschiebung der Ventilation im linken Lungenflügel nach ventral zwei Stunden post natum bei den normalgeborenen Kälbern passt zu den bereits diskutierten Verschiebungen des Ventilationszentrums in ventraler Richtung und der Abnahme der dependent silent spaces. Sie spricht ebenfalls für die Resorption von Lungenflüssigkeit nach zwei Stunden post natum und einem zunehmenden Rückgang des Atmungswiderstandes sowie einer allmählichen Erhöhung der Lungencompliance. Zudem ist die vermehrte Belüftung des zentroventralen Bereichs vermutlich wiederum anatomisch begründet, da sich der grössere Teil des linken Lungengewebes aufgrund der fehlenden zwei Lappen im Vergleich zur rechten Lunge relativ gesehen weiter ventral befindet (König und Liebich, 2005). Des Weiteren wird der Lobus cranialis dexter durch den Bronchus trachealis mit Luft versorgt, die restlichen drei Lappen des rechten Lungenflügels durch den Bronchus trachealis dexter. Die Lappen des linken Lungenflügels werden nur über den Bronchus trachealis sinister ventiliert. Möglicherweise wird der rechte obere Teil der Lunge, da dieser zusätzlich mit dem Bronchus trachealis ausgestattet ist, eine höhere Ventilation aufweisen als die anderen Lungenbereiche.

Bei den Kälbern aus Kaiserschnitten lag die höchste Ventilation des linken Lungenflügels stets im zentroventralen Areal. Der zentroventrale Teil des linken Lungenflügels wurde bei den Kaiserschnittkälbern sogar signifikant stärker ventiliert als bei den normalgeborenen Kälbern. Mit einem Mittel von 18.60 % lag der Wert sogar höher als bei den normalgeborenen Kälbern drei Wochen nach der Geburt, wo die Ventilation 16.97 % betrug. Umgekehrt herrschte dafür beim dorsalen Teil desselben Lungenflügels eine signifikant geringere Belüftung.

Es ist unklar, weshalb bei den per Kaiserschnitt entwickelten Kälbern von Beginn weg der zentroventrale Teil des linken Lungenflügels stärker ventiliert wurde. Möglich wäre,

wie schon in Kapitel 7.2 diskutiert, eine stärker forcierte Atmung aufgrund der höheren metabolischen Azidose, wodurch eine stärkere Ventilation in den ventralen Lungenarealen stattfindet. Es passt zur Lokalisation des Ventilationszentrums, welches bei den Kaiserschnittkälbern, im Gegensatz zu den normalgeborenen Kälbern, in der ersten Stunde post natum weiter ventral lag und sich nicht im selben Ausmass nach dorsal verschob. Die stärkere Ventilation zentroventral würde jedoch der obengenannten Theorie bezüglich Resorption der Lungenflüssigkeit widersprechen. Um eine Aussage über den weiteren Verlauf zu treffen, müssten erst Daten über einen längeren Zeitraum als zwei Stunden erhoben werden.

7.4 Atemfrequenz (AF), Atemzugvolumen (VT) und Atemminutenvolumen (AMV)

Die beiden Parameter Atemzugvolumen und Atemfrequenz werden durch das Atemzentrum in der Medulla oblongata geregelt (Beyer, 2006). Eine entscheidende Rolle spielt dabei die chemische Atemregulation (Gros, 2010). Die peripheren Chemorezeptoren an der Carotidgabel (Glomus caroticum) und im Aortenbogen (Glomera aortica) messen die arteriellen Kohlenstoffdioxid- und Sauerstoffpartialdrücke sowie den pH-Wert, die zentralen Chemorezeptoren in der Medulla oblongata erfassen $p_a\text{CO}_2$ und pH_a . Laut Gros (2010) hat dabei der $p\text{CO}_2$ den ausgeprägtesten Effekt auf die Ventilation. Erhöht sich der Wert von 40 mmHg auf 60 mmHg kann beim Menschen eine fast zehnfache Steigerung des Atemminutenvolumens beobachtet werden. Drücke über 70 mmHg besitzen hingegen eine atemdepressive Wirkung. Ein tiefer pH bewirkt in geringerer Weise ebenfalls einen Anstieg der Ventilation, wobei ein pH von 7.1 das Atemminutenvolumen ungefähr verdreifacht. Interessanterweise muss erst eine massive Hypoxie mit $p\text{O}_2$ -Werten unter 50 mmHg vorliegen, bevor es zu einer Steigerung der Ventilation kommt. Lister und Jones (2017) vermuten, dass der erhöhte Sympathikustonus bei der Geburt eine Vasokonstriktion im Bereich der peripheren Chemorezeptoren auslöst und somit eine stärkere Hypoxie imitiert wird.

In der vorliegenden Untersuchung nahm die Atemfrequenz in beiden Kälbergruppen in den ersten zwei Lebensstunden von 49 ± 20 bzw. 57 ± 17 Atemzügen pro Minute auf 40 ± 11 bzw. 44 ± 25 Atemzügen pro Minute signifikant ab. Die neugeborenen Kälber in der Studie von Bylang (2015) wiesen mit einer Atemfrequenz zwischen 57 ± 10 und 69 ± 23 Atemzügen pro Minute etwas höhere Werte gleich nach der Geburt auf. Zwei Stunden nach der Geburt lag sie im Mittel bei den normalgeborenen Kälbern bei 44 Atemzügen pro Minute, bei den Kaiserschnittkälbern bei 48 Zügen pro Minute. Anschliessend war sie bei den normalgeborenen Kälbern vier Stunden post natum am tiefsten und stieg anschliessend wieder leicht an, so dass sie am Ende der ersten Lebenswoche bei 44 ± 19 Atemzügen pro Minute lag. Der erneute leichtgradige Anstieg der Atemfrequenz bei den normalgeborenen Kälbern nach den ersten vier Lebensstunden wurde möglicherweise durch eine zunehmende Aktivität der Kälber mit vermehrten Steh- und Gehversuchen hervorgerufen.

Im Vergleich dazu zeigten bei Silva et al. (2016) Kälber mit null bis sechs Tagen eine höhere Atemfrequenz von 59 ± 6 Atemzügen pro Minute, mit sieben bis 12 Tagen eine Atemfrequenz von 47 ± 6 Atemzügen pro Minute und mit 13 bis 18 Tagen eine Atemfrequenz von 42 ± 6 Atemzügen pro Minute. Piccione et al. (2010) ermittelte bei neugeborenen Limousin-Kälbern in der ersten Lebenswoche eine Atemfrequenz zwischen

55 ± 2 und 57 ± 2 Atemzügen pro Minute und 20 Tage post natum immer noch eine Atemfrequenz von 54 ± 2 Atemzügen pro Minute. Die Unterschiede könnten situationsbedingt sein, da sich die Atmung bei Aufregung, Stress und Angst verändern kann. Rassebedingt können ebenfalls Unterschiede bestehen. Zudem spielen weitere Faktoren wie beispielsweise klimatische Bedingungen eine wichtige Rolle (Kovács et al., 2018).

Zwischen den einzelnen Kälbern in der hier vorliegenden Studie gab es teilweise gravierende Unterschiede in der Atemfrequenz. Dies ist auf die unterschiedlich starke Azidose bei den Kälbern zurückzuführen. Die divergierenden Resultate innerhalb der per Kaiserschnitt entwickelten Kälber bezüglich pH, Basenabweichung, pCO₂, pO₂ und Laktat können auf die unterschiedlichen Dystokieursachen und die ungleiche Länge des Geburtsablaufs zurückzuführen sein. Laut Eigenmann (1981) besitzen Kälber aus Normalgeburten mit leichter Zughilfe oder aus Kaiserschnitten im Vergleich zu Kälbern, bei denen starke Zughilfe geleistet wurde, einen deutlich niedrigeren pCO₂. Die starke Zughilfe bei grossen Kälbern führt aufgrund des feto-maternalen Missverhältnisses zu einer Kompression des Nabels. Durch die Kompression entsteht ein verminderter oder aufgehobener umbilicaler Blutfluss mit gleichzeitig abwesender Respiration im Geburtskanal, was eine Akkumulation von Kohlenstoffdioxid im fetalen Blutkreislauf zur Folge hat. Somit können länger währende, intensive Auszugsversuche vor dem Kaiserschnitt oder beispielsweise auch eine Torsio uteri zu einem verminderten intrauterinen Gasaustausch führen und dadurch auch unter den per Kaiserschnitt entwickelten Kälbern zu grösseren Diskrepanzen führen. Die in beiden Gruppen vorliegende, sinkende Atemfrequenz in den ersten Stunden nach der Geburt korreliert signifikant mit dem Abfall des pCO₂ und dem Anstieg des pH. Die fortwährend etwas höhere Atemfrequenz der per Kaiserschnitt entwickelten Kälber lässt sich ebenfalls mit der ausgeprägteren Azidose und dem höheren pCO₂ zum Geburtszeitpunkt erklären.

Während die Atemfrequenz sank, stieg gleichzeitig in beiden Gruppen das Atemzugvolumen, was auf eine verlängerte Inspirationszeit hinweisen dürfte. Bei den normalgeborenen Kälbern war der erste Wert nach vier Stunden und bei den Kälbern aus Kaiserschnitten bereits der erste Wert nach 75 Minuten gegenüber dem Ausgangswert zum Geburtszeitpunkt signifikant höher. Dabei lag das Atemzugvolumen bei den normalgeborenen Kälbern in den ersten eineinhalb Stunden stets etwas höher als bei den Kälbern aus Kaiserschnitten. Das Phänomen der sinkenden Atemfrequenz und des steigenden Atemzugvolumens konnte auch bei neonaten Fohlen (Stewart et al., 1984) und Menschen (Fisher et al., 1982) in den ersten Stunden nach der Geburt festgestellt werden. Beim Fohlen konnte es hauptsächlich in den ersten 60 Minuten nach der Geburt beobachtet werden, beim menschlichen Neugeborenen vor allem in den ersten 90 Minuten sowie in den ersten wenigen Tagen post natum.

Das physiologische Atemzugvolumen beim ausgewachsenen Rind beläuft sich auf 8 ± 1.4 mL/kg (Gallivan et al., 1989). Beim bovinen Neonaten betrug es laut Chernitskiy et al. (2013) bei rotbunten Kälbern am ersten Lebenstag 209 ± 18.2 mL und am 14. Lebenstag 345.0 ± 26.5 mL. Wenn von einem durchschnittlichen Geburtsgewicht von ca. 45 kg ausgegangen wird, ergibt sich ein mittleres Atemzugvolumen von 4.6 mL/kg am ersten Tag post natum. Bei Bylang (2015) betrug das Atemzugvolumen bei Kälbern am ersten Tag nach der Geburt bei einem Gewicht von etwa 45 kg 4.4 mL/kg. Da die Elektrische Impedanztomographie die Werte des Atemzugvolumens in der relativen

Messgrösse «Arbitrary Units» angibt, ist ein direkter Rückschluss auf das tatsächliche Volumen nicht möglich.

Die generierten Werte des Atemzugvolumens durch das EIT sind abhängig von den Informationen der CT-Segmentierungen. Um genaue Volumen in mL zu erhalten, müssten zuerst spirometrische Messungen an den Kälbern und danach eine Kalibrierung dieser Messergebnisse mit den hinterlegten CT-Konturen, Lungenmassen und Elektrodeninformationen der Bildrekonstruktion erfolgen. Eine Berechnung des Volumens wäre trotzdem nicht einfach, da das EIT nicht die gesamte Lunge darstellt. Während die CT einzelne Schnittbilder generiert, ergibt sich aus der EIT eine Art linsenförmiger Schnitt, weil sich der Strom gleichmässig im Thorax verteilt. Je grösser der Thorax, desto «breiter» der linsenförmige Schnitt (Frerichs et al., 2017). Es ist daher möglich, dass ganz kranial oder kaudal liegende Lungenanteile nicht eingesehen werden können. Studien haben aber gezeigt, dass mittels EIT auf das Volumen der ganzen Lunge rückgeschlossen werden kann (Victorino et al., 2004; Mosing et al., 2019). Dies lässt die Schlussfolgerung zu, dass eine relativ vollständige Lungenabbildung erfolgt, jedoch könnten vorhandene kollabierte Bereiche ganz kranial oder kaudal nicht erfasst werden.

Die Vergrösserung des Atemzugvolumens könnte im abnehmenden Lungenwiderstand, der erhöhten Compliance und der dadurch entstehenden grösseren Volumenkapazität der Lunge begründet sein (Varga et al., 2001). In dieser Studie wiesen azidotische Kälber sechs Stunden nach der Geburt ein höheres Atemzugvolumen auf als die nicht-azidotischen Tiere. Zudem nahm die Atemfrequenz bei den von uns untersuchten Kälbern in den ersten Lebensstunden deutlich ab, was ein höheres Atemzugvolumen aufgrund einer verlängerten Inspirationszeit ermöglicht. Im späteren Verlauf der Untersuchung könnte ein Anstieg des Atemzugvolumens bei den normalgeborenen Kälbern auch durch das physiologische Lungenwachstum begründet sein.

In beiden Gruppen konnten keine signifikanten Veränderungen des Atemminutenvolumens ermittelt werden. Als Grund hierfür ist die Abnahme der Atemfrequenz bei gleichzeitigem Anstieg des Atemzugvolumens anzunehmen.

7.5 Blutgasanalysen

Besonders in den ersten 12 Stunden kam es bei den auf natürlichem Wege geborenen Kälbern zu einem signifikanten Anstieg von pH und pO_2 sowie zu einer signifikanten Reduktion des pCO_2 . Die per Kaiserschnitt entwickelten Kälber wiesen im Gegensatz zu den normalgeborenen Kälbern zum Zeitpunkt der Geburt eine ausgeprägtere Azidose, eine deutlichere Basenabweichung und signifikant höhere pCO_2 - und Laktatwerte auf. Der pO_2 unterschied sich zum Zeitpunkt der Geburt nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen, jedoch konnte danach ein deutlich rascherer Anstieg des pO_2 sowie der Sauerstoffsättigung bei den normalgeborenen Kälbern in den ersten zwei Stunden post natum festgestellt werden.

Die Ergebnisse der Blutgasbefunde korrespondieren mit den Resultaten von neugeborenen Kälbern in der Studie von Varga et al. (2001). In jener Studie wurden bei azidotischen Kälbern nach der Geburt ebenfalls tiefere pH-Werte, deutlichere Basenabweichungen und höhere pCO_2 -Werte festgestellt. Zudem gab es gleichermassen keinen signifikanten Unterschied im pO_2 .

Sub natu entsteht oftmals eine gemischt respiratorisch-metabolische Azidose. Diese kann von mild bis schwerwiegend variieren, wobei der Schweregrad vom vorhandenen Gasaustausch zwischen Kalb und Muttertier abhängig ist (Bleul et al., 2007b; Zerbe et al., 2008). Eine milde respiratorisch-metabolische Azidose mit pH-Werten von mehr als 7.2 wird in normalgeborenen Kälbern gleich nach der Geburt als normal angesehen (Rice, 1994; Varga et al., 1998; Herfen und Bostedt, 1999). Ein längerer, verzögerter Geburtsablauf, eine verlängerte Öffnungs- und Aufweitungphase, starke Zughilfe und intrauterine Pathologien wie beispielsweise eine Torsio uteri oder Schädigungen der Plazenta können zur Entwicklung einer fetalen Asphyxie führen (Baier und Schätz, 1981; Eigenmann, 1981).

Der pCO₂ sank bei den normalgeborenen Kälbern innerhalb von 12 Stunden unter 50 mmHg. In der Studie von Bleul et al. (2007a) wurde diese Schwelle bei 57 untersuchten neugeborenen Kälbern sogar bereits nach vier Stunden unterschritten. Wird ein Referenzbereich für ein bis 10 Tage alte Kälber von 43.0-57.5 mmHg für weibliche, respektive 43.0-58.9 mmHg für männliche Kälber angenommen (Dillane et al., 2018), so lagen die pCO₂-Werte der Kälber in dieser Studie bereits 15 Minuten nach der Geburt im Normalbereich.

Die Anionenlücke war in beiden Kälbergruppen zum Zeitpunkt der Geburt am höchsten und sank danach kontinuierlich ab. Bei den normalgeborenen Kälbern lagen die höchsten Werte gleich post natum bei 17.08 ± 4.64 mmol/L und bei den Kaiserschnitt-Kälbern bei 20.72 ± 5.65 mmol/L. Zwei Stunden später sank die Anionenlücke auf 12.23 ± 2.77 mmol/L respektive auf 16.11 ± 6.02 mmol/L.

Die Anionenlücke berechnet sich aus der Formel: $\text{Na}^+ - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-)$ respektive $(\text{Na}^+ + \text{K}^+) - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-)$. Da Kalium jedoch hauptsächlich intrazellulär vorhanden ist und im Serum bloss geringe, relativ konstante Kaliumkonzentrationen vorliegen, wird meist die erstgenannte Formel verwendet. Normalerweise besteht im Blut ein Gleichgewicht zwischen Anionen und Kationen. Jedoch werden meist nicht alle Anionen durch die Messgeräte bestimmt. Normalerweise fehlen in den Messungen die Serumproteine, Phosphat und sogenannte starke Anionen wie beispielsweise Laktat, β -Hydroxybutyrat, Acetoacetat oder Sulphat, wodurch ein rechnerisches Missverhältnis zugunsten der Kationen entsteht (Oh and Carroll, 1977). Die Referenzbereiche beim Menschen werden in der älteren Literatur mit 8-16 mmol/L angegeben (Witte et al., 1976; Emmett and Narins, 1977), aufgrund neuerer Messmethoden wird jedoch mittlerweile ein Wert zwischen 3-11 mmol/L als normal angesehen (Winter et al., 1990; Lolekha et al., 2001). Bei Tieren gelten Werte zwischen 14 und 20 mmol/L als physiologisch (Shull, 1978). In der Literatur finden sich für neonatale Kälber teilweise stark voneinander abweichende Angaben bezüglich der Anionenlücke. So wurden in der Studie von Omole et al. (2001) Anionenlücken von 5.6 ± 3.5 mmol/L bei 21 gesunden, ein bis 45 Tage alten Kälbern festgestellt. Bis zu 60 Tage alte Kälber zeigten in einer anderen Studie Werte von 10.89 ± 1.29 mmol/L (Guzelbektes, 2007) und bei Constable et al. (1997) betrug bei 16 gesunden, drei bis vier Tage alten Kälbern die Anionenlücke 29.6 ± 6.2 mmol/L, wobei letztere Zahlen sehr hoch erscheinen. Die gemessenen Anionenlücken in der vorliegenden Studie scheinen sich, abgesehen von der Studie von Constable (1997), mit zunehmender Zeit post natum den Werten der Literatur anzugleichen.

Die per Kaiserschnitt entwickelten Kälber zeigten signifikant tiefere Bikarbonatwerte und entsprechend signifikant höhere Anionenlücken als die normalgeborenen Kälber.

Eine vergrößerte Anionenlücke kann bei einer Erniedrigung der ungemessenen Kationen oder bei einer Erhöhung der ungemessenen Anionen auftreten, wobei letztere als Ursache sehr häufig sind (Oh and Carroll, 1977). Darunter ist auch das L-Laktat, welches bei einer fetalen Asphyxie in erhöhtem Masse auftritt und die Grundlage der metabolischen Azidose ist. Dadurch sinkt die Bikarbonatkonzentration unter Bildung von CO₂ und Wasser im Blut.

Das L-Laktat betrug bei den Kaiserschnittkälbern zum Zeitpunkt der Geburt 8.03 mmol/L und war damit signifikant höher als dasjenige der normalgeborenen Kälber mit 4.66 mmol/L. Für das L-Laktat wird ein oberer Grenzwert von 1.22 mmol/L angegeben (Stöber und Gründer, 1979). Während der pCO₂ nach der Geburt rasch abfiel, sank das L-Laktat nur langsam und betrug auch 24 Stunden post natum bei den normalgeborenen Kälbern noch 1.43 mmol/L. Dies stimmt mit der Studie von Bleul und Götz (2013) überein, welche ebenfalls ein rasch abfallendes pCO₂ und ein deutlich langsamer sinkendes L-Laktat feststellen konnten, wobei das L-Laktat erst 48 Stunden post natum unter 1.22 mmol/L lag.

Trotz der vollständigen Ventilation der Lunge bei beiden Kälbergruppen gleich nach der Geburt, wiesen nur die normalgeborenen Kälber innerhalb der ersten zwei Lebensstunden einen signifikanten Anstieg der Sauerstoffsättigung sO₂ auf. Die Sättigung stieg bei den normalgeborenen Kälbern von 85.93 ± 7.71 % 15 Minuten nach der Geburt auf 93.05 ± 3.69 % zwei Stunden post natum, wohingegen bei den per Kaiserschnitt entwickelten Kälbern der Wert von 84.58 ± 11.45 % auf 85.79 ± 9.47 % beinahe stagnierte. Damit unterschied sich die Sauerstoffsättigung zwischen den beiden Kälbergruppen signifikant. Bleul et al. (2007a) wiesen in ihrer Studie bei natürlich und ohne Zughilfe geborenen Kälbern leichtgradig geringere Sauerstoffsättigungen nach. So betrug der arterielle pO₂ zum Zeitpunkt der Geburt 64.16 ± 20.82 % und 30 Minuten sowie vier Stunden post natum 82.08 ± 9.98 % respektive 89.23 ± 6.84 %. Es ist jedoch zu beachten, dass die erste arterielle Blutgasmessung bei Bleul et al. (2007a) gerade zum Zeitpunkt der Geburt durchgeführt wurde, wohingegen die arteriellen Blutgasparameter in dieser Studie erstmals 15 Minuten nach der Geburt bestimmt wurden.

Die Sauerstoffsättigung kennzeichnet den Prozentsatz des sauerstoffbeladenen Hämoglobins in Relation zur gesamten Hämoglobinmenge im Blut. Er korreliert direkt mit dem Sauerstoffpartialdruck pO₂, der jedoch interessanterweise bei den normalgeborenen Kälbern im Vergleich zu den Kaiserschnitt-Kälbern nicht signifikant höher lag. Dass die Kaiserschnitt-Kälber dennoch eine signifikant tiefere Sauerstoffsättigung aufwiesen, könnte an der stärkeren Azidose liegen. Die Beziehung zwischen dem Sauerstoffpartialdruck und der arteriellen Sauerstoffsättigung wird durch die Sauerstoffbindungskurve dargestellt. Bei einem tieferen pH und einem höheren Kohlenstoffdioxidpartialdruck kommt es zu einer Rechtsverschiebung der Sauerstoffbindungskurve (Bohr-Effekt). Das heisst, dass in der Lunge bei gleichem pO₂-Gehalt aufgrund einer niedrigeren Bindungsaffinität weniger Sauerstoff an Hämoglobin gebunden wird. Dafür erfolgt eine erleichterte Abgabe des Sauerstoffs im peripheren Gewebe (Bohr et al., 1904).

Nach der Geburt konnte bei beiden Kälbergruppen ein sinkender Hämatokrit festgestellt werden, wobei die Abnahme bei den Kaiserschnitt-Kälbern bereits in den ersten zwei Stunden und bei den normalgeborenen Kälbern erst 24 Stunden post natum gegenüber dem Ausgangswert signifikant war. Auch in anderen Studien konnte eine

deutliche Senkung des Hämatokrits sowohl bei Kälbern in den ersten 72 Lebensstunden (Scheid, 2004) als auch bei menschlichen Neugeborenen in den ersten 24 Stunden (Usher et al., 1963; Saigal et al., 1972; Linderkamp et al., 1992) respektive in den ersten 28 Tagen nach der Geburt (Jopling et al., 2009) nachgewiesen werden. Scheid (2004) konnte im Vergleich zu normalgeborenen Kälbern zudem ebenfalls schneller abfallende Hämatokritwerte bei per Kaiserschnitt entwickelten Kälbern feststellen. Ein erhöhter Hämatokrit bis vier Stunden nach der Geburt wird beim Menschen mit der plazentaren Transfusion erklärt, bei der bis zur Durchtrennung der Nabelschnur noch Blut von der Plazenta zum Neonaten gelangt. Die Zeit bis zur Abnabelung spielt daher eine zentrale Rolle (Linderkamp et al., 1992), wobei möglicherweise auch eine intrauterine Transfusion einen Anstieg des Hämatokrits in den ersten Lebensstunden bewirken kann (Yao and Lind, 1972). Beim Rind bricht der umbilikale Blutfluss jedoch noch vor der vollständigen Geburt ab (Bleul et al., 2007b), weshalb das oben beschriebene Phänomen beim Kalb nicht wahrscheinlich ist.

Der deutliche Abfall des Hämatokrits beim Kalb in den ersten Lebensstunden wird mit der postnatal einsetzenden Hydrämie und der Hämodilution durch die Kolostrumaufnahme begründet (Maach et al., 1991; Egli and Blum, 1998; Schlerka, 1998; Zanker et al., 2001).

Das Absinken über die folgenden Tage und Wochen könnte bedingt sein durch eine Umstellung von der fetalen auf die adulte Hämatopoese (Kunz und Kulozik, 2015). Durch den erhöhten arteriellen Sauerstoffpartialdruck nach der Geburt wird die Erythropoietinproduktion stark gedrosselt und es kommt zu einem Rückgang der Erythropoese. Demzufolge sinkt der Hämoglobingehalt, was als Trimenonreduktion bezeichnet wird. Beim Menschen steigt die Produktion der Erythrozyten im Knochenmark erst in der achten bis zehnten Lebenswoche wieder an (Schröter und Pekrun, 2003).

Beim Parameter alveolärer Sauerstoffpartialdruck pAO_2 konnte zwischen den Kälbergruppen in den ersten zwei Stunden post natum kein signifikanter Unterschied ausgemacht werden. Jedoch war bei den normalgeborenen Kälbern ein signifikanter Verlauf über die ersten 24 Stunden auszumachen. Da für die Berechnung einen respiratorischen Quotienten RQ von eins verwendet wurde, ist der Subtrahend gleichbedeutend mit dem arteriellen Kohlenstoffdioxidpartialdruck $paCO_2$. Somit wird, wenn von den geringen, durch den vorherrschenden Luftdruck bedingten Abweichungen abgesehen wird, der pAO_2 umso höher, je mehr sich der $paCO_2$ verringert. Dieser sank bei den normalgeborenen Kälbern in den ersten 24 Stunden signifikant, was den signifikanten Anstieg des pAO_2 erklären kann. Bei den Kaiserschnitt-Kälbern konnten in den ersten zwei Lebensstunden keine signifikanten Änderungen des $paCO_2$ festgestellt werden, wodurch sich auch der pAO_2 nicht änderte.

Da in der Literatur sich teilweise widersprüchliche Angaben zum respiratorischen Quotienten finden lassen, wurde der Wert 1 gewählt. Dieser wurde bei Kälbern in einem Alter zwischen 12 und 31 Tage alt, die zu Beginn zwischen 42 und 44 kg wogen und Milchaustauscher erhielten, ermittelt (Williams et al., 1986). Der RQ hängt stark von der Ernährung ab und wird errechnet aus dem Verhältnis von CO_2 -Produktion und O_2 -Verbrauch. Ein hoher Fettgehalt in der Nahrung führt zu einem tiefen RQ, wohingegen ein tieferer Fettgehalt einen höheren RQ bedingt (O'Kelly, 1985). Bei vier bis sechs Wochen alten, im Mittel 59 kg schweren Kälbern wurde ein RQ von 0.9 festgestellt (Kiorpes et al., 1978) und bei Gustin et al. (1988) wurden bei im Durchschnitt 175 kg schweren Tieren ebenfalls ein RQ von 0.9 ermittelt.

Bei den normalgeborenen Kälbern kam es in den ersten 24 Lebensstunden zu einem signifikanten Absinken des A-a Gradienten und einem signifikanten Anstieg des Oxygenierungsindex nach Horowitz. Eine mögliche Ursache hierfür könnte der signifikante Anstieg des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes paO_2 bei den normalgeborenen Kälbern sein. Da sich der A-a Gradient als Differenz zwischen alveolärem und arteriellem Sauerstoffpartialdruck ergibt, zieht ein höherer paO_2 einen tieferen A-a Gradienten nach sich. Umgekehrt verhält es sich beim Horowitz-Quotienten, bei dem der paO_2 im Zähler zu finden ist. Ein höherer paO_2 bewirkt dort einen Anstieg des Oxygenierungsindex. Die Parameter A-a Gradienten und beim Oxygenierungsindex verhielten sich demgegenüber bei den Kaiserschnitt-Kälbern gerade umgekehrt. So kam es zu einem Anstieg des A-a Gradienten und einem Absinken des Oxygenierungsindex. Der Grund hierfür ist vermutlich, dass beim A-a Gradienten zusätzlich der pCO_2 und beim Oxygenierungsindex die Sauerstoffsättigung in die Gleichung miteinbezogen wird. Die Kaiserschnitt-Kälber zeigten einen signifikant höheren pCO_2 und eine signifikant tiefere Sauerstoffsättigung.

Nagy et al. (2003) ermittelten bei drei bis 24 Wochen alten Kälbern eine Erhöhung von paO_2 und einen Rückgang des A-a Gradienten bei Kälbern ab 12 Wochen post natum. Der A-a Gradient sank dabei von rund 15.8 mmHg drei Wochen nach der Geburt auf ein Mittel von 1.5 mmHg 12 Wochen post natum. Begründet wurden diese Veränderungen durch die mit dem Wachstum einhergehenden morphologischen und funktionellen Veränderungen der Lunge. Dabei spielt vor allem die Alveolarvergrößerung und die Ausdünnung des pulmonalen Interstitiums im dritten bis sechsten Monat eine tragende Rolle (Příbyl, 1980). Mit zunehmendem Alter, insbesondere ab dem zweiten Lebensmonat, erhöhen sich die Alveolaroberfläche und die Anzahl an Alveolen (Castleman and Lay, 1990). In einer Höhe von 1'601 bis 1'696 m.ü.M. konnte bei Kälbern im Alter von 10 bis 261 Tagen ebenfalls eine nicht-lineare Erhöhung des paO_2 und eine nicht-lineare Absinken des A-a Gradienten festgestellt werden (Neary et al., 2014). Dabei zeigten die Kälber bis 38 Tage nach der Geburt einen A-a Gradienten von über 18 mmHg und erst bei den darauffolgenden Messungen im Alter von fünf und neun Monaten A-a Gradienten unter 10 mmHg. Die Autoren vermerken jedoch, dass die Werte zu den zwei letztgenannten Zeitpunkten tendenziell höher seien, da vermutlich ein zu tiefer RQ gewählt wurde.

Sowohl in der Studie von Nagy et al. (2003) als auch in derjenigen von Neary et al. (2014) lag das Kälberalter höher und bei derjenigen von Neary et al. (2014) wurden die Kälber in grösseren Höhenlagen gehalten, weshalb ein Vergleich mit unserer Studie schwierig ist. Die normalgeborenen Kälber in unserer Studie wiesen in den ersten 24 Stunden post natum einen A-a Gradienten mit einem Mittelwert von 24.94 ± 12.08 mmHg auf, wobei der Wert von 33.38 ± 10.54 mmHg 15 Minuten nach der Geburt auf 23.37 ± 9.76 mmHg zwei Stunden post natum sank. Bei menschlichen Neugeborenen im Alter unter vier Tagen können A-a Gradienten von durchschnittlich 28 mmHg gemessen werden (Nelson et al., 1963). Beim adulten Tier und dem Menschen wird ein A-a Gradient von 10-15 mmHg als normal angesehen (Cole and Bishop, 1963; Lekeux, 1993).

Ein erhöhter A-a Gradient weist auf einen erniedrigten Sauerstoffpartialdruck in den Lungenarterien aufgrund von Diffusionsproblemen oder einem Ventilation-Perfusion-Ungleichgewicht (V/Q mismatch), z.B. durch Shunts (Rechts-Links-Shunt) oder bei Lungenembolien, hin (Oczenski, 2012). Bereits in der Studie von Nelson et al. (1963) wurde bei menschlichen Neugeborenen mittels Stickstoff-Auswaschmethode festgestellt, dass bei den Neonaten eine gute Ventilationsverteilung vorliegt und der erhöhte

A-a Gradient überwiegend durch ein vermehrtes «Shunten» zu Stande kommt. Das Shuntvolumen betrug dabei beinahe ein Viertel des Herzauswurfes, wobei prämatore Neugeborene sogar Shuntvolumina von bis zu zwei Dritteln des Herzauswurfes aufwiesen. Dies wird hauptsächlich mit den noch nicht vollständig geschlossenen Foramen ovale und Ductus arteriosus Botalli und dem dadurch bestehenden rechts-links Shunt begründet. Nach dem Einsetzen der Atmung beim Säugetier und Mensch kommt es zu einer Senkung des pulmonalen Gefässwiderstandes und dadurch zu einem erhöhten Blutfluss durch die Lunge (Rudolph, 1979; Heymann, 1999). Dieser führt zu einem zunehmenden funktionellen Verschluss des Foramen ovale beim Kalb, der normalerweise innerhalb der ersten Lebenswochen, diejenige des Ductus arteriosus Botalli während der ersten Woche post natum abgeschlossen ist (Gründer, 2006). Der anatomische Verschluss tritt jeweils gar noch später ein.

Bei den normalgeborenen Kälbern lag der Oxygenierungsindex nach Horowitz bereits zwei Stunden post natum bei knapp 300 mmHg, wohingegen er bei den Kälbern aus Kaiserschnitt bei knapp 240 mmHg lag. Werte unter 300 mmHg beim bovinen Neonaten deuten laut Wilkins und Woolums (2015) auf eine akute Lungenschädigung, Werte unter 200 mmHg auf ein akutes Lungenversagen hin. Diese Werte wurden aus der Humanmedizin übernommen und durch das American-European Consensus Conference Committee im Jahre 1994 festgelegt (Bernard et al., 1994). Die humanmedizinische Definition einer akuten Lungenschädigung trifft bei den von uns untersuchten Kälbern aber nicht zu. Bei einer akuten Lungenschädigung handelt es sich um eine akute Entzündung mit neutrophiler Infiltration, welche sich durch eine gestörte Alveolar-Kapillar-Schranke auszeichnet (Johnson and Matthay, 2010). Der tiefe Oxygenierungsindex bei Kaiserschnitt-Kälbern ist aber mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht durch eine Entzündung, sondern durch die tiefere Sauerstoffsättigung aufgrund der vorliegenden neonatalen Asphyxie bedingt.

Der Fshunt reduzierte sich bei den normalgeborenen Kälbern signifikant innerhalb der ersten 24 Stunden. Innerhalb der ersten zwei Stunden post natum sank er bei den normalgeborenen Kälbern signifikant stärker als bei den per Kaiserschnitt entwickelten Tieren. Ein Absinken des Fshunt bedeutet, dass während der Lungenpassage mehr venöses Blut vollständig oxygeniert wird (Laghi et al., 1989; Wheeler et al., 2006). Shunts aufgrund von vermehrten Lungenatelektasen können bei beiden Gruppen ausgeschlossen werden, da die Lunge anhand unserer Resultate nach der Geburt bereits vollständig belüftet zu sein scheint. Wie der relative tidal stretch jedoch gezeigt hat, sind nicht alle Lungenareale gleich stark ventiliert, wodurch vermutlich nicht alle Lungengefäße gleich gut mit Sauerstoff versorgt werden. Physiologischerweise erfolgt eine Vasokonstriktion der Gefäße, welche durch nicht- oder nur schlecht belüftete Lungenbereiche verlaufen (Bradford and Dean, 1894; von Euler und Liljestrand, 1946). Dies bewirkt eine Umverteilung des Blutes in besser ventilierte Bereiche (von Euler und Liljestrand, 1946). Gerade beim Rind soll die hypoxiebedingte pulmonale Vasokonstriktion besonders ausgeprägt sein (Silove and Grover, 1968; Will et al., 1975; Zuckerman et al., 1992). Da der relative tidal stretch jedoch nur in den Kategorien mit bereits sehr guter Ventilation anstieg und dies auch nicht innerhalb des ersten Lebens-tages, scheint die hypoxiebedingte pulmonale Vasokonstriktion nicht die Hauptursache für den sinkenden Fshunt zu sein. Eher liegt es an der Resorption der Lungenflüssigkeit, da der signifikante Abfall des Fshunt bei den normalgeborenen Kälbern vor allem in den ersten sechs Stunden post natum stattfand.

7.6 Verabreichung von Doxapramhydrochlorid und Natriumhydrogenbikarbonat

Die Azidose wurde bei allen Kälbern mit einem pH < 7.2 und einer Basenabweichung < -10 mmol/L mit einer 5 % Natriumhydrogenbikarbonatlösung ausgeglichen. Diese Werte wurden gewählt, um die EIT- und Blutgaswerte von möglichst wenigen Kälbern aufgrund der iatrogenen Pufferung zu verfälschen und dennoch einer klinisch relevanten Azidose und der daraus entstehenden, etwaigen neonatalen Mortalität entgegenzuwirken. Es musste zudem bei zwei normalgeborenen Kälbern und fünf Kaiserschnitt-Kälbern aufgrund einer nicht vorhandenen Atemtätigkeit das Atemstimulans Doxapramhydrochlorid verabreicht werden. Bei diesen war wiederum bei einem normalgeborenen Kalb und bei vier Kaiserschnitt-Kälbern zusätzlich eine Pufferung Natriumhydrogenbikarbonat nötig. Mit der Anwendung dieser Wirkstoffe wurde eine Beeinflussung des Datensatzes in Kauf genommen. So konnte bei den Kälbern, welche Doxapram alleine oder in Kombination mit Natriumhydrogenbikarbonat erhielten, signifikant weniger nicht- oder schlecht belüftete, ventrale Lungenareale beobachtet werden. Bei den restlichen EIT-Parametern zeigten sich im Vergleich zu den unbehandelten Kälbern keine signifikanten Unterschiede.

In einer Studie mit nicht-asphyktischen neugeborenen Kälbern in den ersten Lebensstunden bewirkte Doxapramhydrochlorid eine signifikante Erhöhung der Atemfrequenz und ein Absinken des arteriellen Kohlenstoffdioxidpartialdruckes (Bleul et al., 2010). Das Atemstimulans bewirkt eine Stimulation sowohl am Atemzentrum der Medulla oblongata (Hirsh and Wang, 1974), als auch an den Chemorezeptoren der Peripherie (Mitchell and Herbert, 1975; Scott et al., 1977), wobei mit steigender Dosis vor allem das zentrale Nervensystem angeregt wird. Bei einer Dosierung von 40 mg i.v. (0.25 mg/kg für 45 kg schwere Kälber) konnte ein Anstieg des Atemminutenvolumen um 106% innerhalb einer Minute nach Gabe nachgewiesen werden (Bylang, 2015). Die Atemfrequenz erhöhte sich in eine Minute nach Gabe von Doxapramhydrochlorid um 52%. Auch in Fohlen konnte nach Doxapramhydrochloridgabe eine Steigerung der Atemfrequenz nachgewiesen werden (Giguère et al., 2007).

Demgegenüber gab es aber sowohl bei der Atemfrequenz als auch beim Atemzugvolumen keine signifikant unterschiedlichen Verläufe zwischen den in dieser Studie mit Doxapram therapierten Kälbern und denen ohne Doxapramverabreichung. Dies lässt sich dadurch erklären, dass die jeweiligen Messungen im Viertelstundentakt vorgenommen wurden. Die erste Messung zum Zeitpunkt der Geburt erfolgte direkt nach der Gabe des Atemstimulans. Dort zeigten die behandelten Kälber zwar eine höhere Atemfrequenz als die unbehandelten Tiere, jedoch sind diese Werte nur bedingt beurteilbar, da die behandelten Tiere azidotischer waren und es durch den Stimulus des erhöhten CO₂-Partialdruckes zu einer verstärkten Abatmung kommt. Bereits bei der zweiten Messung eine Viertelstunde post natum präsentierten sich die Atemfrequenzen nahezu identisch. Die Wirkung von Doxapram tritt bei intravenöser Applikation nach wenigen Sekunden ein, die Wirkdauer beträgt zwischen fünf und 12 Minuten (Baxter Healthcare Corporation, 2010) und 15 und 20 Minuten (Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie Zürich, 1993). Während bei Bleul et al. (2010) die Wirkung bei neonatalen Kälbern 10 Minuten nach Applikation am stärksten war,

wurde in der Studie von Bylang (2015) bereits eine Minute nach Verabreichung maximale Werte erreicht. Die Effektdauer auf das Atemzugvolumen beträgt ebenfalls nur zwischen fünf und sechs Minuten (McEvoy, 1992; Plumb, 1999). Es ist also wahrscheinlich, dass die Wirkung von Doxapram auf die Atemfrequenz und das Atemzugvolumen 15 Minuten nach Applikation nicht mehr nachweisbar war.

Der signifikant geringere Anteil an dependent silent spaces bei den Kälbern mit Doxapram und Natriumhydrogenbikarbonat könnte dennoch auf der respiratorischen Wirkung von Doxapram zu beruhen. Die dadurch bedingte stärkere Ventilation könnte die Entfaltung der ventralen Lungenalveoli begünstigen. Es ist jedoch erstaunlich, dass dieser Effekt offensichtlich über mindestens zwei Stunden anhält.

7.7 Ausblick

Für einen noch besseren Vergleich von normalgeborenen und per Kaiserschnitt entwickelten Kälbern müssten die Messungen an den Kaiserschnitt-Kälbern ebenfalls über einen längeren Zeitraum erfolgen. Trotz der Vielzahl an Vorteilen, welche die Elektrische Impedanztomographie mit sich bringt, lag die grösste Schwierigkeit bei der Messung selbst. Da die Kälber weder sediert wurden, noch eine starke Restriktion, zum Beispiel in Form von Niederschnüren, stattfand, waren sie oftmals sehr lebhaft. Dadurch bedingte, erhöhte Atemfrequenzen mögen zu einer leichten Verfälschung respektive Verzerrung der Daten geführt haben. Gleiches trifft auf das, wenn nötig, verabreichte Atemstimulans Doxapramhydrochlorid und die Pufferlösung Natriumhydrogenbikarbonat zu.

Die vorliegende Studie gewährt erstmals mittels des Verfahrens der Elektrischen Impedanztomographie Einblicke in die Lungenfunktion beim bovinen Neonaten. Die dabei gewonnenen Erkenntnisse und Datensätze können als Grundlage für weitere Forschungsarbeiten dienen. In einem weiteren Schritt könnten die Lungen von Kälbern mit Respiratory Distress Syndrome oder pathologischen Lungenzuständen wie Pneumonien gemessen und ihre Reaktion auf diverse Therapiemassnahmen evaluiert werden.

8 Literaturverzeichnis

Abdelmegeid M. K., Kutasi O., Nassiff M. N., Wirth K., Bodai E., Farrag F., Molnár L., Szenci O.: Radiographic Assessment of Pulmonary Fluid Clearance and Lung Aeration in Newborn Calves Delivered by Elective Caesarean Section. *Reproduction in Domestic Animals* 2017, 52: 939–944.

Abé M.: Computertomographische Untersuchung des Thorax von Kälbern von der Geburt bis zum Alter von 105 Tagen, Universität Zürich, 2013.

Adams E. W., Counsell S. J., Hajnal J. V., Cox P. N., Kennea N. L., Thornton A. S., Bryan A. C., Edwards A. D.: Magnetic Resonance Imaging of Lung Water Content and Distribution in Term and Preterm Infants. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2002, 166: 397–402.

Adams R., Garry F. B., Aldridge B. M., Holland M. D., Odde K. G.: Hematologic Values in Newborn Beef Calves. *American Journal of Veterinary Research* 1992, 53: 944–950.

Adamson S. L.: Regulation of Breathing at Birth. *Journal of Developmental Physiology* 1991, 15: 45–52.

Alcorn D. G., Adamson T. M., Maloney J. E., Robinson P. M.: A Morphologic and Morphometric Analysis of Fetal Lung Development in the Sheep. *The Anatomical Record* 1981, 201: 655–667.

Alvaro R. E., Hasan S. U., Chemtob S., Qurashi M., Al-Saif S., Rigatto H.: Prostaglandins are Responsible for the Inhibition of Breathing Observed With a Placental Extract in Fetal Sheep. *Respiratory Physiology & Neurobiology* 2004, 144: 35–44.

Ambrisko T. D., Schramel J. P., Adler A., Kutasi O., Makra Z., Moens Y. P. S.: Assessment of Distribution of Ventilation by Electrical Impedance Tomography in Standing Horses. *Physiological Measurement* 2016, 37: 175–186.

Araos J. D., Larenza M. P., Boston R. C., Monte V. de, Marzo C. de, Grasso S., Haskins S. C., Crovace A., Staffieri F.: Use of the Oxygen Content-Based Index, Fshunt, as an Indicator of Pulmonary Venous Admixture at Various Inspired Oxygen Fractions in Anesthetized Sheep. *American Journal of Veterinary Research* 2012, 73: 2013–2020.

Baier W., Schätz F.: Tierärztliche Geburtskunde. 5. Aufl., Enke, Stuttgart, 1981.

Bartels H., Riegel K., Wenner J., Wulf H.: Perinatale Atmung. Physiologische Grundlagen und therapeutische Konsequenzen, Springer, Berlin, Heidelberg, 1972.

Baxter Healthcare Corporation: Dopram - Doxapram Hydrochloride Injection. <https://medlibrary.org/lib/rx/meds/dopram>.

Berger P. J., Horne R.S.C., Soust M., Walker A. M., Maloney J. E.: Breathing at Birth and the Associated Blood Gas and pH Changes in the Lamb. *Respiration Physiology* 1990, 82: 251–265.

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: 818–824.

Beyer L.: Atmung, Ventilation, Atembewegung. *Manuelle Medizin* 2006, 44: 499–503.

Bisgard G. E., Orr J. A., Will J. A.: Hypoxic Pulmonary Hypertension in the Pony. *American Journal of Veterinary Research* 1975, 36: 49–52.

Bland R. D., Hansen T. N., Haberkern C. M., Bressack M. A., Hazinski T. A., Raj J. U., Goldberg R. B.: Lung Fluid Balance in Lambs Before and After Birth. *Journal of Applied Physiology: Respiratory, Environmental and Exercise Physiology* 1982, 53: 992–1004.

Bland R. D., McMillan D. D., Bressack M. A., Dong L.: Clearance of Liquid From Lungs of Newborn Rabbits. *Journal of Applied Physiology: Respiratory, Environmental and Exercise Physiology* 1980, 49: 171–177.

Bleul U., Bircher B., Jud R. S., Kutter A. P. N.: Respiratory and Cardiovascular Effects of Doxapram and Theophylline for the Treatment of Asphyxia in Neonatal Calves. *Theriogenology* 2010, 73: 612–619.

Bleul U., Götz E.: The Effect of Lactic Acidosis on the Generation and Compensation of Mixed Respiratory-Metabolic Acidosis in Neonatal Calves. *The Veterinary Record* 2013, 172: 528.

Bleul U., Lejeune B., Schwantag S., Kähn W.: Blood Gas and Acid-Base Analysis of Arterial Blood in 57 Newborn Calves. *The Veterinary Record* 2007a, 161: 688–691.

Bleul U., Lejeune B., Schwantag S., Kähn W.: Ultrasonic Transit-Time Measurement of Blood Flow in the Umbilical Arteries and Veins in the Bovine Fetus During Stage II of Labor. *Theriogenology* 2007b, 67: 1123–1133.

Bodenstein M., David M., Markstaller K.: Principles of Electrical Impedance Tomography and Its Clinical Application. *Critical Care Medicine* 2009, 37: 713–724.

Böhm S.: Swisstom BB2 Silent Spaces: Lung Function Parameters Explained., 2015.

Bohr C., Hasselbalch K., Krogh A.: Über einen in biologischer Beziehung wichtigen Einfluss, den die Kohlensäurespannung des Blutes auf dessen Sauerstoffbindung übt. *Skandinavisches Archiv Für Physiologie* 1904, 16: 402–412.

Bradford J. R., Dean H. P.: The Pulmonary Circulation. *The Journal of Physiology* 1894, 16: 34-158.25.

Brown B. H., Barber D. C., Seagar A. D.: Applied Potential Tomography: Possible Clinical Applications. *Clinical Physics and Physiological Measurement* 1985, 6: 109–121.

Brown M. J., Olver R. E., Ramsden C. A., Strang L. B., Walters D. V.: Effects of Adrenaline and of Spontaneous Labour on the Secretion and Absorption of Lung Liquid in the Fetal Lamb. *The Journal of Physiology* 1983, 344: 137–152.

Budras K. D., Habel R. E.: Bovine Anatomy. An Illustrated Text, Schlütersche, Hannover, 2003.

Burri P. H.: Structural Aspects of Prenatal and Postnatal Development and Growth of the Lung. In: Lung Growth and Development. Hrsg. J. A. (E.) McDonald, Marcel Dekker, New York, 1997, 1–36.

Burri P. H.: Lung Development and Pulmonary Angiogenesis. In: Lung Development. Clinical Physiology Series. Hrsg. C. Gaultier, J. R. Bourbon und M. Post, Springer, New York, 1999, 122–151.

Bylang T. L.: Spirometrische Untersuchungen der atemstimulierenden Effekte verschiedener Medikamente beim neugeborenen Kalb. Inauguraldissertation, Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich, Zürich, 2015.

Cambier C., Clerbaux T., Detry B., Marville V., Frans A., Gustin P.: Blood Oxygen Binding in Hypoxaemic Calves. *Veterinary Research* 2002, 33: 283–290.

Cambier C., Detry B., Beerens D., Florquin S., Ansay M., Frans A., Clerbaux T., Gustin P.: Effects of Hyperchloremia on Blood Oxygen Binding in Healthy Calves. *Journal of Applied Physiology* (Bethesda, Md. : 1985) 1998, 85: 1267–1272.

Castleman W. L., Lay J. C.: Morphometric and Ultrastructural Study of Postnatal Lung Growth and Development in Calves. *American Journal of Veterinary Research* 1990, 51: 789–795.

Chernick V., Mellins R. B.: Basic Mechanisms of Pediatric Respiratory Disease. Cellular and Integrative, B.C. Decker, Inc, Philadelphia, 1991.

Chernitskiy A. E., Retsky M. I., Zolotarev A. I.: Functional Formation of Respiratory System in Neonatal Calves With Different Viability. *Agricultural Biology* 2013: 99–104.

Clercx C., Gustin P., Landser F. J., van de Woestijne K. P.: Measurement of Total Respiratory Impedance in Dogs by the Forced Oscillation Technique. *Veterinary Research Communications* 1993, 17: 227–239.

Cole R. B., Bishop J. M.: Effect of Varying Inspired O₂ Tension on Alveolar-Arterial O₂ Tension Difference in Man. *Journal of Applied Physiology* 1963, 18: 1043–1048.

Constable P. D., Streeter R. N., Koenig G. J., Perkins N. R., Gohar H. M., Morin D. E.: Determinants and Utility of the Anion Gap in Predicting Hyperlactatemia in Cattle. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 1997, 11: 71–79.

Costa E. L. V., Borges J. B., Melo A., Suarez-Sipmann F., Toufen C., Bohm S. H., Amato M. B. P.: Bedside estimation of recruitable alveolar collapse and hyperdistension by electrical impedance tomography. *Intensive Care Medicine* 2009, 35: 1132–1137.

Dawes G. S., Fox H. E., Leduc B. M., Liggins G. C., Richards R. T.: Respiratory Movements and Rapid Eye Movement Sleep in the Foetal Lamb. *The Journal of Physiology* 1972, 220: 119–143.

de Zabala L. E., Weinman D. E.: Prenatal Development of the Bovine Lung. *Anatomia, Histologia, Embryologia* 1984, 13: 1–14.

Dillane P., Krump L., Kennedy A., Sayers R. G., Sayers G. P.: Establishing Blood Gas Ranges in Healthy Bovine Neonates Differentiated by Age, Sex, and Breed Type. *Journal of Dairy Science* 2018, 101: 3205–3212.

Drake R. L., Tibbitts R., Horn A.: Gray's Anatomy for Students: Study Smart With Student Consult. Anatomy. 3rd ed., Churchill Livingstone Elsevier, Philadelphia, 2015.

Drozdowska J., Cousens C., Finlayson J., Collie D., Dagleish M. P.: Structural Development, Cellular Differentiation and Proliferation of the Respiratory Epithelium in the Bovine Fetal Lung. *Journal of Comparative Pathology* 2016, 154: 42–56.

Egli C. P., Blum J. W.: Clinical, Haematological, Metabolic and Endocrine Traits During the First Three Months of Life of Suckling Simmentaler Calves Held in a Cow-Calf Operation. *Zentralblatt für Veterinärmedizin Reihe A* 1998, 45: 99–118.

Eigenmann U. J.: Der Einfluss geburtshilflicher Massnahmen auf die Lebensfähigkeit neugeborener Kälber. *Praktischer Tierarzt* 1981: 933–942.

Emmett M., Narins R. G.: Clinical Use of the Anion Gap. *Medicine* 1977, 56: 38–54.

Fawcitt J., Lind J., Wegelius C.: The First Breath: A Preliminary Communication Describing Some Methods of Investigation of the First Breath of a Baby and the Results Obtained from Them. *Acta Paediatrica* 1960, 49: 5–17.

Fisher J. T., Mortola J. P., Smith J. B., Fox G. S., Weeks S.: Respiration in Newborns: Development of the Control of Breathing. *The American Review of Respiratory Disease* 1982, 125: 650–657.

Frerichs I.: Electrical Impedance Tomography (EIT) in Applications Related to Lung and Ventilation: A Review of Experimental and Clinical Activities. *Physiological Measurement* 2000, 21: R1-21.

Frerichs I., Amato M. B. P., van Kaam A. H., Tingay D. G., Zhao Z., Grychtol B., Bodenstein M., Gagnon H., Böhm S. H., Teschner E., Stenqvist O., Mauri T., Torsani V., Camporota L., Schibler A., Wolf G. K., Gommers D., Leonhardt S., Adler A.: Chest Electrical Impedance Tomography Examination, Data Analysis, Terminology, Clinical Use and Recommendations: Consensus Statement of the Translational EIT Development Study Group. *Thorax* 2017, 72: 83–93.

Frerichs I., Hahn G., Golisch W., Kurpitz M., Burchardi H., Hellige G.: Monitoring Perioperative Changes in Distribution of Pulmonary Ventilation by Functional Electrical Impedance Tomography. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1998, 42: 721–726.

Frerichs I., Hahn G., Hellige G.: Gravity-Dependent Phenomena in Lung Ventilation Determined by Functional EIT. *Physiological Measurement* 1996, 17: A149-157.

Frerichs I., Schiffmann H., Oehler R., Dudykevych T., Hahn G., Hinz J., Hellige G.: Distribution of Lung Ventilation in Spontaneously Breathing Neonates Lying in Different Body Positions. *Intensive Care Medicine* 2003, 29: 787–794.

Gallivan G. J., McDonnell W. N., Forrest J. B.: Comparative Pulmonary Mechanics in the Horse and the Cow. *Research in Veterinary Science* 1989, 46: 322–330.

Gibson G. J.: Lung Volumes and Elasticity. *Clinics in Chest Medicine* 2001, 22: 623–635.

Giguère S., Sanchez L. C., Shih A., Szabo N. J., Womble A. Y., Robertson S. A.: Comparison of the Effects of Caffeine and Doxapram on Respiratory and Cardiovascular Function in Foals With Induced Respiratory Acidosis. *American Journal of Veterinary Research* 2007, 68: 1407–1416.

Gros G.: Atmung. Regulation der Atmung. In: *Physiologie der Haustiere*. 3. Aufl. Hrsg. W. von Engelhardt, G. Breves und C. Aurich, Enke, Stuttgart, 2010, 271–273.

Gründer H.-D.: Krankheiten der Kreislauforgane und des Blutes. In: *Innere Medizin und Chirurgie des Rindes*. 5. Aufl. Hrsg. G. Dirksen, H.-D. Gründer und M. Stöber, Parey, Stuttgart, 2006, 159–182.

Gustin P., Bakima M., Art T., Lekeux P., Lomba F., van de Woestijne K. P.: Pulmonary Function Values and Growth in Belgian White and Blue Double-Muscled Cattle. *Research in Veterinary Science* 1988, 45: 405–410.

Gustin P., Detry B., Robert A., Cao M. L., Lessire F., Cambier C., Katz V., Ansay M., Frans A., Clerbaux T.: Influence of Age and Breed on the Binding of Oxygen to Red Blood Cells of Bovine Calves. *Journal of Applied Physiology* (Bethesda, Md. : 1985) 1997, 82: 784–790.

Gustin P., Dhem A. R., Lomba F., Lekeux P.: Cardio-Pulmonary Function Values in Double-Muscled Cattle During Muscular Exercise. *Veterinary Research Communications* 1988, 12: 407–416.

Guzelbektes H.: Relationship Between the Degree of Dehydration and the Balance of Acid-Based Changes in Dehydrated Calves with Diarrhoea. *Bulletin - Veterinary Institute in Pulawy* 2007, 51: 83–87.

Harrison R. A., Davison R., Shapiro B. A., Meyers S. N.: Reassessment of the Assumed A-V Oxygen Content Difference in the Shunt Calculation. *Anesthesia and Analgesia* 1975, 54: 198–202.

Harwood J. L., Desai R., Hext P., Tetley T., Richards R.: Characterization of Pulmonary Surfactant from Ox, Rabbit, Rat and Sheep. *The Biochemical Journal* 1975, 151: 707–714.

Henderson-Smart D.: Respiratory Physiology. In: *Textbook of Neonatology*. 2nd ed. Ed. N. R. Robertson, Churchill Livingstone, Edinburgh, 1992, 349–367.

Herfen K., Bostedt H.: Zum Säure-Basen-Status bei neugeborenen Kälbern in den ersten Lebensstagen unter Berücksichtigung differenter Vitalitätssituationen. *Berliner und Münchener tierärztliche Wochenschrift* 1999, 112: 166–171.

Heymann M. A.: Control of the Pulmonary Circulation in the Fetus and During the Transitional Period to Air Breathing. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 1999, 84: 127–132.

Hirsh K., Wang S. C.: Selective Respiratory Stimulating Action of Doxapram Compared to Pentylenetetraazol. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1974, 189: 1–11.

Hooper S. B., Kitchen M. J., Wallace M. J., Yagi N., Uesugi K., Morgan M. J., Hall C., Siu K. K. W., Williams I. M., Siew M., Irvine S. C., Pavlov K., Lewis R. A.: Imaging Lung Aeration and Lung Liquid Clearance at Birth. *FASEB Journal* 2007, 21: 3329–3337.

Hooper S. B., Polglase G. R., Roehr C. C.: Cardiopulmonary Changes With Aeration of the Newborn Lung. *Paediatric Respiratory Reviews* 2015, 16: 147–150.

Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie Zürich: Chassot AG: Dopram-V ad us. vet., Injektionslösung.

Johnson E. R., Matthay M. A.: Acute Lung Injury: Epidemiology, Pathogenesis and Treatment. *Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery* 2010, 23: 243–252.

Jopling J., Henry E., Wiedmeier S. E., Christensen R. D.: Reference Ranges for Hematocrit and Blood Hemoglobin Concentration During the Neonatal Period: Data From a Multihospital Health Care System. *Pediatrics* 2009, 123: e333-7.

Jukic A. M., Baird D. D., Weinberg C. R., McConnaughey D. R., Wilcox A. J.: Length of Human Pregnancy and Contributors to Its Natural Variation. *Human Reproduction* 2013, 28: 2848–2855.

Jung C.: Sonographie der Lunge und des Abdomens beim bovinen Neonaten unter besonderer Berücksichtigung pathologischer Veränderungen. Inauguraldissertation, Justus-Liebig-Universität, Giessen, 2002.

Kafer E. R.: Neonatal Gas Exchange and Oxygen Transport. In: *Foetal and Neonatal Cardiology*. Hrsg. W. A. Long, W.B. Saunders, Philadelphia, 1990, 97–117.

Karlberg P., Cherry R. B., Escardó F. E., Koch G.: Respiratory Studies in Newborn Infants. II: Pulmonary Ventilation and Mechanics of Breathing in the First Minutes of Life, Including the Onset of Respiration. *Acta Paediatrica* 1962, 51: 121–136.

Karsten J., Stueber T., Voigt N., Teschner E., Heinze H.: Influence of Different Electrode Belt Positions on Electrical Impedance Tomography Imaging of Regional Ventilation: A Prospective Observational Study. *Critical Care* 2016, 20: 3.

Kim Y., Webster J. G., Tompkins W. J.: Electrical Impedance Imaging of the Thorax. *The Journal of Microwave Power* 1983, 18: 245–257.

Kiorpes A. L., Bisgard G. E., Manohar M.: Pulmonary Function Values in Healthy Holstein-Friesian Calves. *American Journal of Veterinary Research* 1978, 39: 773–778.

König H. E., Liebich H.-G.: Anatomie der Haussäugetiere. 3. Aufl., Schattauer, Stuttgart, 2005.

Kovács L., Kézér F. L., Ruff F., Jurkovich V., Szenci O.: Heart Rate, Cardiac Vagal Tone, Respiratory Rate, and Rectal Temperature in Dairy Calves Exposed to Heat Stress in a Continental Region. *International Journal of Biometeorology* 2018, 62: 1791–1797.

Kraus A.: Diagnostische Relevanz der Impuls-Oszillometrie im Vergleich zur Bodyplethysmographie im Kindesalter. Dissertation, Universität Würzburg, Würzburg, 1999.

Kunz J., Kulozik A.: Erythrozyten: Physiologische Besonderheiten im Kindesalter. In: Pädiatrie. Grundlagen und Praxis. Springer Reference Medizin. Hrsg. G. F. Hoffmann, M. J. Lentze, J. Spranger und F. Zepp, Springer, Berlin, Heidelberg, 2015, 1–7.

Kuriyama T., Wagner W. W.: Collateral Ventilation May Protect Against High-Altitude Pulmonary Hypertension. *Journal of Applied Physiology: Respiratory, Environmental and Exercise Physiology* 1981, 51: 1251–1256.

Kutasi O., Horvath A., Harnos A., Szenci O.: Radiographic Assessment of Pulmonary Fluid Clearance in Healthy Neonatal Foals. *Veterinary Radiology & Ultrasound* 2009, 50: 584–588.

Laghi F., Siegel J. H., Rivkind A. I., Chiarla C., DeGaetano A., Blevins S., Stoklosa J. C., Borg U. R., Belzberg H.: Respiratory Index/Pulmonary Shunt Relationship: Quantification of Severity and Prognosis in the Post-Traumatic Adult Respiratory Distress Syndrome. *Critical Care Medicine* 1989, 17: 1121–1128.

Lang H.: Beatmung für Einsteiger. Eine Lernhilfe für Intensivpersonal, Lang, Hamburg, 2007.

Lekeux P.: Pulmonary Function in Healthy, Exercising and Diseased Animals. Vol. 1993. Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift Special Issue, Gent State University, Gent, 1993.

Lekeux P., Hajer R., Breukink H. J.: Effect of Somatic Growth on Pulmonary Function Values in Healthy Friesian Cattle. *American Journal of Veterinary Research* 1984, 45: 2003–2007.

Lilienthal J. L., Riley R. L., Proemmel D. D., Franke R. E.: An Experimental Analysis in Man of the Oxygen Pressure Gradient from Alveolar Air to Arterial Blood During Rest and Exercise at Sea Level and at Altitude. *The American Journal of Physiology* 1946, 147: 199–216.

Lind J.: Changes in the Circulation and Lungs at Birth. *Acta paediatrica. Supplementum*. 1960, 49 (Suppl 122): 39–52.

Linderkamp O., Nelle M., Kraus M., Zilow E. P.: The Effect of Early and Late Cord-Clamping on Blood Viscosity and Other Hemorheological Parameters in Full-Term Neonates. *Acta Paediatrica* 1992, 81: 745–750.

Linke B., Bostedt H., Richter A.: Computer Tomographic Illustration of the Development of the Pulmonary Function in Bovine Neonates until the Twenty-First Day Post-natum. *Veterinary Medicine International* 2013, 2013: 12.

Lister G., Jones E. E.: Fetal and Neonatal Physiology. In: *Medical Physiology*. 3rd ed. Eds. W. F. Boron and E. L. Boulpaep, Elsevier Health Care, Philadelphia, 2017, 1151–1170.

Lobo B., Hermosa C., Abella A., Gordo F.: Electrical Impedance Tomography. *Annals of Translational Medicine* 2018, 6: 26.

Lolekha P. H., Vanavanan S., Lolekha S.: Update on Value of the Anion Gap in Clinical Diagnosis and Laboratory Evaluation. *Clinica Chimica Acta* 2001, 307: 33–36.

Maach L., Gründer H. D., Faio A.: Hämatozytologische und hämобiochemische Untersuchungen bei schwarzbunten, klinisch gesunden Aufzuchtälbern in Marokko. *Deutsche Tierärztliche Wochenschrift* 1991, 98: 94–102.

Maamoun W., Fort A. E., Cummings J. J.: Neonatal Respiratory Disease. In: *Pediatric Critical Care*. 4. Aufl. Hrsg. B. P. Fuhrman und J. J. Zimmerman, Elsevier Saunders, Philadelphia, 2011, 590–680.

McEvoy G. K.: AHFS Drug Information 1992, American Society of Hospital Pharmacists, Bethesda (USA), 1992.

Milic-Emili J., Henderson J. A., Dolovich M. B., Trop D., Kaneko K.: Regional Distribution of Inspired Gas in the Lung. *Journal of Applied Physiology* 1966, 21: 749–759.

Milner A. D., Vyas H.: Lung Expansion at Birth. *The Journal of Pediatrics* 1982, 101: 879–886.

Mitchell R. A., Herbert D. A.: Potencies of Doxapram and Hypoxia in Stimulating Carotid-Body Chemoreceptors and Ventilation in Anesthetized Cats. *Anesthesiology* 1975, 42: 559–566.

Mortola J. P.: *Respiratory Physiology of Newborn Mammals: A Comparative Perspective*, Johns Hopkins University Press, Baltimore, 2001.

Mortola J. P., Fisher J. T., Smith B., Fox G., Weeks S.: Dynamics of Breathing in Infants. *Journal of Applied Physiology: Respiratory, Environmental and Exercise Physiology* 1982, 52: 1209–1215.

Mosing M., Auer U., MacFarlane P., Bardell D., Schramel J. P., Böhm S. H., Bettschart-Wolfensberger R., Waldmann A. D.: Regional Ventilation Distribution and Dead Space in Anaesthetized Horses Treated With and Without Continuous Positive Airway Pressure: Novel Insights by Electrical Impedance Tomography and Volumetric Capnography. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 2018, 45: 31–40.

Mosing M., Waldmann A. D., Rasis A., Böhm S. H., Drynan E., Wilson K.: Monitoring of Tidal Ventilation by Electrical Impedance Tomography in Anaesthetised Horses. *Equine Veterinary Journal* 2019, 51: 222–226.

Mülling M.: Asphyxie des neugeborenen Kalbes. *Praktischer Tierarzt* 1977: 78–80.

Nagy O., Kováč G., Seidel H., Paulíková I.: Selection of Arteries for Blood Sampling and Evaluation of Blood Gases and Acid-Base Balance in Cattle. *Acta Veterinaria Brno* 2002, 71: 289–296.

Nagy O, Seidel H, Kovac G, Paulikova I: Acid-Base Balance and Blood Gases in Calves in Relation to Age and Nutrition. *Czech Journal of Animal Science* 2003, 48: 61–68.

Neary J., Garry F., Raabis S.: Age-Related Changes in Arterial Blood-Gas Variables in Holstein Calves at Moderate Altitude. *Open Access Animal Physiology* 2014: 13–20.

Nelson N. M., Prod'hom L. S., Cherry R. B., Lipsitz P. J., Smith C. A.: Pulmonary Function in the Newborn Infant: The Alveolar-Arterial Oxygen Gradient. *Journal of Applied Physiology* (Bethesda, Md. : 1985) 1963, 18: 534–538.

Oczenski W.: Atmen - Atemhilfen. Atemphysiologie und Beatmungstechnik. 9. Aufl., Thieme, Stuttgart, 2012.

Oh M. S., Carroll H. J.: The Anion Gap. *The New England Journal of Medicine* 1977, 297: 814–817.

Ohlerth S., Augsburger H., Abé M., Ringer S., Hatz L., Braun U.: Computed Tomography of the Thorax in Calves from Birth to 105 Days of Age. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* 2014, 156: 489–497.

O'Kelly J. C.: Influence of Dietary Fat on Some Metabolic Responses of Cattle to Fasting. *Research in Veterinary Science* 1985, 39: 254–256.

Olver R. E., Strang L. B.: Ion Fluxes Across the Pulmonary Epithelium and the Secretion of Lung Liquid in the Foetal Lamb. *The Journal of Physiology* 1974, 241: 327–357.

Omole O. O., Nappert G., Naylor J. M., Zello G. A.: Both L- and D-Lactate Contribute to Metabolic Acidosis in Diarrheic Calves. *The Journal of Nutrition* 2001, 131: 2128–2131.

Pforte A., Reissmann H.: Atemphysiologische Diagnostik. In: Taschenbuch der medizinisch-klinischen Diagnostik. 73. Aufl. Hrsg. P. C. Scriba und A. Pforte, Springer, Berlin, Heidelberg, 2000, 229–248.

Piccione G., Casella S., Pennisi P., Giannetto C., Costa A., Caola G.: Monitoring of Physiological and Blood Parameters during Perinatal and Neonatal Period in Calves. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia* 2010, 62: 1–12.

Plumb D. C.: *Veterinary Drug Handbook*. 3rd ed., Iowa State University Press, Ames, 1999.

Příbyl J.: Zjištění změn plicní tkáně u telat ve třech věkových kategoriích. *Živočišná výroba* 1980: 421–429.

Rabbani K. S., Kabir A. M.: Studies on the Effect of the Third Dimension on a Two-Dimensional Electrical Impedance Tomography System. *Clinical Physics and Physiological Measurement* 1991, 12: 393–402.

Radke O. C., Schneider T., Heller A. R., Koch T.: Spontaneous Breathing During General Anesthesia Prevents the Ventral Redistribution of Ventilation as Detected by Electrical Impedance Tomography: A Randomized Trial. *Anesthesiology* 2012, 116: 1227–1234.

Reeves J. T., Leathers J. E.: Circulatory Changes following Birth of the Calf and the Effect of Hypoxia. *Circulation Research* 1964, 15: 343–354.

Reinhold P.: Struktur und Funktion der sich entwickelnden bovinen Lunge. *Pneumologie* 2007, 61: 482–483.

Reinhold P.: Atmungsphysiologie im Spezies-Vergleich. *Pneumologie* 2008, 62.

Rice L. E.: Dystocia-Related Risk Factors. *The Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice* 1994, 10: 53–68.

Rudolph A. M.: Fetal and Neonatal Pulmonary Circulation. *Annual Review of Physiology* 1979, 41: 383–395.

Saigal S., O'Neill A., Surainder Y., Chua L. B., Usher R.: Placental Transfusion and Hyperbilirubinemia in the Premature. *Pediatrics* 1972, 49: 406–419.

Saraswat V.: Effects of Anaesthesia Techniques and Drugs on Pulmonary Function. *Indian Journal of Anaesthesia* 2015, 59: 557–564.

Scheid T.: Untersuchungen zur Stabilisierung der frühen postnatalen Adaptionsvorgänge bei Kälbern in Mutterkuhhaltung - ein Beitrag zur Charakterisierung postnataler Anpassungsreaktionen. Inaugural-Dissertation, Justus-Liebig-Universität, Giessen, 2004.

Schittny J. C.: Development of the Lung. *Cell and Tissue Research* 2017, 367: 427–444.

Schittny J. C., Burri P. H.: Anatomie des Respirationstraktes. In: Pädiatrische Pneumologie. Hrsg. C. Rieger, H. von der Hardt, F. H. Sennhauser, U. Wahn und M. Zach, Springer, Berlin, Heidelberg, 1999, 17–28.

Schlerka G.: Selen- und Eisenkonzentrationen im Blutplasma sowie Hämoglobin und Hämatokrit klinisch gesunder Aufzuchtälber in den ersten Lebenstagen. *Tierärztliche Umschau* 1998, 53: 239–242.

Schnorr B., Kressin M.: Embryologie der Haustiere. Ein Kurzlehrbuch. 5. Aufl., Enke, Stuttgart, 2006.

Schoon H. A.: Lungen- und Plazentareifung beim Rind in der Endphase der Gravidität: Untersuchungen zur Pathogenese des Atemnotsyndroms und der Retentio secundarium. Habilitationsschrift, Tierärztliche Hochschule, Hannover, 1989.

Schröter W., Pekrun A.: Erythrozyten. In: Pädiatrie. Grundlagen und Praxis. 2. Aufl. Hrsg. M. J. Lentze, F. J. Schulte, J. Schaub und J. Spranger, Springer, Berlin, Heidelberg, 2003, 1191–1214.

Scott R. M., Whitwam J. G., Chakrabarti M. K.: Evidence of a Role for the Peripheral Chemoreceptors in the Ventilatory Response to Doxapram in Man. *British Journal of Anaesthesia* 1977, 49: 227–231.

Shull R. M.: The Value of Anion Gap and Osmolal Gap Determination in Veterinary Medicine. *Veterinary Clinical Pathology* 1978, 7: 12–14.

Silove E. D., Grover R. F.: Effects of Alpha Adrenergic Blockade and Tissue Catecholamine Depletion on Pulmonary Vascular Response to Hypoxia. *The Journal of Clinical Investigation* 1968, 47: 274–285.

Silva B., Henklein A., Marques R., Oliveira P., Leite S., Novo S., Baccili C., Reis J., Gomes V.: Vital Parameters of Holstein Calves From Birth to Weaning. *Revista Brasileira de Medicina Veterinaria* 2016, 38: 299–304.

Sly P. D., Collins R. A., Morgan W. J.: Lung Function in Cooperative Subjects. In: *Pediatric Respiratory Medicine*. 2nd ed. Eds. L. M. Taussig, L. I. Landau and P. N. Le Souëf, Mosby/Elsevier, Philadelphia, 2008, 171–178.

Stewart J. H., Rose R. J., Barko A. M.: Respiratory Studies in Foals From Birth to Seven Days Old. *Equine Veterinary Journal* 1984, 16: 323–328.

Stöber M.: Erbliche und andersbedingte Missbildungen der Blutgefäße. In: *Innere Medizin und Chirurgie des Rindes*. 5. Aufl. Hrsg. G. Dirksen, H.-D. Gründer und M. Stöber, Parey, Stuttgart, 2006, 181–183.

Stöber M., Gründer H. D.: Blood. In: *Clinical Examination of Cattle*. Hrsg. G. Rosenberger, Paul Parey, Berlin, Hamburg, 1979, 119–144.

Tyler H., Ramsey H.: Hypoxia in Neonatal Calves: Effect on Selected Metabolic Parameters. *Journal of Dairy Science* 1991, 74: 1957–1962.

Ukere A., März A., Wodack K. H., Trepte C. J., Haese A., Waldmann A. D., Böhm S. H., Reuter D. A.: Perioperative Assessment of Regional Ventilation During Changing Body Positions and Ventilation Conditions by Electrical Impedance Tomography. *British Journal of Anaesthesia* 2016, 117: 228–235.

Usher R., Shephard M., Lind J.: The Blood Volume of the Newborn Infant and Placental Transfusion. *Acta Paediatrica* 1963, 52: 497–512.

Uystepuyst C. H., Reinhold P., Coghe J., Bureau F., Lekeux P.: Mechanics of the Respiratory System in Healthy Newborn Calves Using Impulse Oscillometry. *Research in Veterinary Science* 2000, 68: 47–55.

Varga J., Mester L., Börzsönyi L., Erdész C., Vári A., Körmöczi P. S., Szenci O.: Adaptation of Respiration to Extrauterine-Life in Healthy Newborn Calves. *Reproduction in Domestic Animals* 1999, 34: 377–379.

Varga J., Mester L., Börzsönyi L., Lekeux P., Szenci O.: Improved Pulmonary Adaptation in Newborn Calves With Postnatal Acidosis. *Veterinary Journal* 2001, 162: 226–232.

Varga J., Szenci O., Dufresne I., Börzsönyi L., Lekeux P.: Respiratory Mechanical Function in Newborn Calves Immediately Postpartum. *Veterinary Journal* 1998, 156: 73–75.

Veit H. P., Farrell R. L.: The Anatomy and Physiology of the Bovine Respiratory System Relating to Pulmonary Disease. *The Cornell Veterinarian* 1978, 68: 555–581.

Victorino J. A., Borges J. B., Okamoto V. N., Matos G. F. J., Tucci M. R., Caraméz M. P. R., Tanaka H., Sipmann F. S., Santos D. C. B., Barbas C. S. V., Carvalho C. R. R., Amato M. B. P.: Imbalances in Regional Lung Ventilation: A Validation Study on Electrical Impedance Tomography. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2004, 169: 791–800.

Volk M., Schmid C., Zhao Z., Moller K.: Ventilation Distribution on Different Body Positions Measured by Electrical Impedance Tomography. In: Proceedings 2011 4th International Conference on Biomedical Engineering and Informatics. Hrsg. Y. Ding, IEEE, Piscataway, NJ, 2011, 565–568.

von Euler U. S., Liljestrand G.: Observations on the Pulmonary Arterial Blood Pressure in the Cat. *Acta Physiologica Scandinavica* 1946, 12: 301–320.

Waldmann A., Meira C., Auer U., Böhme S., Braun C., Bohm S., Mosing M.: Contribution of Finite Element Model of Animals to Data Base. 17th International Conference on Biomedical Applications of Electrical Impedance Tomography, Stockholm, Sweden, 2016.

Wheeler A. P., Bernard G. R., Thompson B. T., Schoenfeld D., Wiedemann H. P., deBoisblanc B., Connors A. F., Hite R. D., Harabin A. L.: Pulmonary-Artery Versus Central Venous Catheter to Guide Treatment of Acute Lung Injury. *The New England Journal of Medicine* 2006, 354: 2213–2224.

Wilkins P. A., Woolums A. R.: Diseases of the Respiratory System. In: Large animal internal medicine. 5th ed. Ed. B. P. Smith, Elsevier, St. Louis, Mo., 2015, 466.

Will D. H., Hicks J. L., Card C. S., Reeves J. T., Alexander A. F.: Correlation of Acute With Chronic Hypoxic Pulmonary Hypertension in Cattle. *Journal of Applied Physiology* 1975, 38: 495–498.

Williams P. E. V., Fallon R. J., Brockway J. M., Innes G. M., Brewer A. C.: The Effect of Frequency of Feeding Milk Replacer to Pre-Ruminant Calves on Respiratory Quotient and the Efficiency of Food Utilization. *Animal Production* 1986, 43: 367–375.

Winter S. D., Pearson J. R., Gabow P. A., Schultz A. L., Lepoff R. B.: The Fall of the Serum Anion Gap. *Archives of Internal Medicine* 1990, 150: 311–313.

Witte D. L., Rodgers J. L., Barrett D. A.: The Anion Gap: Its Use in Quality Control. *Clinical Chemistry* 1976, 22: 643–646.

Woodring J. H., Reed J. C.: Types and Mechanisms of Pulmonary Atelectasis. *Journal of Thoracic Imaging* 1996, 11: 92–108.

Yao A. C., Lind J.: Blood Volume in the Asphyxiated Term Neonate. *Biology of the Neonate* 1972, 21: 199–209.

Yasin M., Böhm S., Gaggero P. O., Adler A.: Evaluation of EIT System Performance. *Physiological Measurement* 2011, 32: 851–865.

Yu S., Harding P. G., Smith N., Possmayer F.: Bovine Pulmonary Surfactant: Chemical Composition and Physical Properties. *Lipids* 1983, 18: 522–529.

Zanker I. A., Hammon H. M., Blum J. W.: Delayed Feeding of First Colostrum: Are There Prolonged Effects on Haematological, Metabolic and Endocrine Parameters and on Growth Performance in Calves? *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition* 2001, 85: 53–66.

Zerbe H., Zimmermann D. K., Bendix A.: Früh- und Spätasphyxie beim Kalb: Diagnostik, Therapie und Prophylaxe. Tierärztliche Praxis Ausgabe Großtiere / Nutztiere 2008, 36: 163–169.

Zuckerman B. D., Orton E. C., Latham L. P., Barbieri C. C., Stenmark K. R., Reeves J. T.: Pulmonary Vascular Impedance and Wave Reflections in the Hypoxic Calf. Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md. : 1985) 1992, 72: 2118–2127.

9 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all jenen bedanken, welche bei der Entstehung dieser Arbeit mitgeholfen haben:

Prof. Dr. med. vet. Ulrich Bleul für das Bereitstellen des Themas, die stets sehr gute Betreuung sowohl bei den Messungen als auch bei der anschliessenden Verfassung und Korrektur der Arbeit. Zudem ein riesiges Dankeschön für die Durchführung der statistischen Analysen.

Dr. med. vet. Carolina Meira für die Einführung im Umgang mit dem EIT-Gerät, die geduldige Beantwortung der zahlreichen Fragen, die sich mir während der Arbeit immer wieder stellten und die Mithilfe bei den Messungen.

Dr. med. vet. Martina Mosing für die kompetenten Lösungsvorschläge bei fachlichen Schwierigkeiten und die Bereitstellung ihres enormen Wissensschatzes.

Andreas Waldmann, der als Fachmann für das EIT-Gerät stets mit Rat und Tat zur Seite stand.

Den Mitarbeitern des Betriebsdienstes, allen voran Rolf Küng, gefolgt von Peter Stettler, Patrick Lengweiler und Rainer Roth für die Durchführung der zahlreichen Reparaturen an den EIT-Gurten.

Kasper Luthiger als Ansprechperson am Stiegenhof, welcher die Übersicht über die zu kalbenden Kühe trug, hochtragenden Tiere zum Abkalben ans Tierspital schickte und selber ab und zu den Transportdienst übernahm.

Den Chauffeuren des Tierspitals Zürich für den Transport von Kühen und Kälbern zwischen dem Stiegenhof und dem Tierspital.

Allen Besitzern der Kühe, welche zum Kaiserschnitt ans Tierspital Zürich gebracht wurden, für ihr Einverständnis, EIT-Messungen und Blutgasanalysen an den neugeborenen Kälbern durchführen zu dürfen und die Resultate anschliessend für die Studie zu verwenden.

Meinen Kolleginnen und Kollegen aus der Abteilung der Grosstierreproduktion, welche mir bei den Messungen tatkräftig beigestanden haben und mir bei anstrengenden Messphasen den Rücken freihielten.

Meiner Familie für ihre Liebe, Geduld und Unterstützung.

10 Curriculum Vitae

Vorname Name	Corina Wey
Geburtsdatum	06.01.1990
Geburtsort	Rothrist, AG
Nationalität	Schweiz
Heimatort	Altishofen, LU
08/1997 – 07/2002	Primarschule, Reiden, Schweiz
08/2002 – 07/2006	Bezirksschule, Zofingen, Schweiz
25.06.2010	Eidgenössische Matura, Kantonsschule Zofingen, Zofingen, Schweiz
09/2010 – 01/2016	Studium der Veterinärmedizin, Universität Zürich, Zürich, Schweiz
30.12.2015	Abschlussprüfung vet. med., Universität Zürich, Zürich, Schweiz
08/2016 – 01/2021	Anfertigung der Dissertation unter Leitung von Prof. Dr. med. vet. Ulrich Bleul am Departement für Nutztiere der Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich Direktor: Prof. Dr. med. vet. Heinrich Bollwein
05/2016 – 02/2020	Assistentztierärztin, Departement für Nutztiere, Grosstierreproduktion, Universität Zürich, Schweiz
03/2020 – 03/2021	Assistentztierärztin, Departement für Nutztiere, Ambulanz und Bestandesmedizin, Universität Zürich, Schweiz