

# **Einfluss von Spontanatmung auf die endexpiratorische Belüftung der Lunge bei tierexperimentellem Lungenschaden**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Hohen Medizinischen Fakultät  
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität  
Bonn

Jérôme Michel Defosse  
aus Bonn

2012

Angefertigt mit der Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter : Univ.-Prof. Dr. med. H. Wrigge
2. Gutachter : Univ.-Prof. Dr. med. J. Kalff

Tag der Mündlichen Prüfung: 11.09.2012

Aus der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin,  
Universitätsklinik Bonn, Bonn  
Direktor: Prof. Dr. A. Hoeft

Meinen Eltern gewidmet



## Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	5
Abkürzungsverzeichnis .....	8
1 Einleitung .....	10
2 Material und Methoden .....	12
2.1 Versuchstiere.....	12
2.1.1 Narkose.....	12
2.1.2 Präparation der Versuchstiere .....	13
2.1.3 Induktion des Lungenschadens .....	13
2.3 Messung der Hämodynamik .....	14
2.4 Messung der Ventilation .....	14
2.4.1 Spirometrie.....	14
2.4.2 Viskositätskorrektur .....	16
2.4.3 Berechnung des in- und expirierten Volumens aus dem Flusssignal .....	18
2.4.4 Externer und intrinsischer PEEP .....	19
2.4.5 Messung der ventilatorischen und lungenmechanischen Messwerte .....	19
2.5 Gasaustausch.....	20
2.5.1 Gasaustauschparameter .....	20
2.5.2 Messung der Blutgasparameter .....	21
2.5.3 Messung der Atemgasparameter .....	21
2.6 Bestimmung des endexpiratorischen Lungenvolumens (EELV) .....	21
2.6.1 Definition des EELV .....	21
2.6.2 Messung des EELV.....	22
2.7 Beatmungseinstellungen .....	24
2.7.1 Airway Pressure Release Ventilation (APRV) .....	24
2.7.1 APRV <i>ohne</i> Spontanatmung .....	26
2.7.2 APRV <i>mit</i> Spontanatmung .....	27
2.8 Computertomographie (CT).....	27
2.8.1 Grundlagen der Computertomographie.....	27
2.8.2 Technische Grundlagen der CT .....	31

2.8.3	Statische CT-Aufnahmen (Spiral-CT).....	32
2.9	Analysen der digitalen CT-Daten.....	33
2.9.1	Prinzip der densitometrischen CT-Analyse .....	33
2.9.2	Markierung der CTs .....	35
2.9.3	kranio-kaudale Lungendimension .....	37
2.9.4	Kontinuierliche Densitometrie .....	38
2.10	Messung.....	42
2.10.1	Messaufbau .....	42
2.10.2	Messprotokoll.....	43
2.11	Statistik.....	45
3	Ergebnisse .....	46
3.1	Lungenschaden.....	46
3.2	APRV mit und ohne Spontanatmung.....	47
3.2.1	Hämodynamik .....	47
3.2.2	Oxygenierung.....	49
3.2.3	Beatmung.....	52
3.3	Das End-expiratorische Lungenvolumen .....	55
3.4	Densitometrische Analysen .....	56
3.4.1	Einfluss der Spontanatmung auf die Belüftung in der Lunge .....	56
3.4.2	Regionaler Unterschied (Apex/Zwerchfell).....	58
3.5	intrinsic PEEP und Rekrutierung .....	62
3.6	Die Lungendimension.....	63
4	Diskussion.....	65
4.1	Die Methoden .....	65
4.1.1	EELV – Messung mittels Stickstoffauswaschmethode.....	65
4.1.2	Densitometrische Analysen der CT-Scans.....	67
4.2	Effekte der Spontanatmung .....	68
4.2.1	Effekte auf die Hämodynamik und die Sauerstoffaufnahme .....	68
4.2.2	Effekt auf die Oxygenierung.....	69
4.2.3	Effekte auf das Lungenvolumen.....	69
4.2.3.1	EELV und intrinsic PEEP .....	70
4.2.3.2	Effekte auf unbelüftete Lungenareale .....	71

4.2.3.3 Lungendimensionen und Zwerchfellaktivität .....	71
4.3 Limitationen .....	73
5 Zusammenfassung.....	74
6 Literaturnachweis .....	75
7 Danksagung.....	90
8 Lebenslauf.....	91

## Abkürzungsverzeichnis

AF	Atemfrequenz
ALS	akute Lungenschädigung
AMV	Atemminutenvolumen
APRV	Airway pressure release ventilation
ATPD	Standardbedingungen bei Umgebungstemperatur und trockener Luft
BTPS	Standardbedingungen bei 37°C und wasserdampfgesättigter Luft
CO <sub>2</sub>	Kohlendioxid
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung (chronic obstructive pulmonary disease)
CPAP	kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck (continuous positive airway pressure)
CPAP <sub>hoch</sub>	oberes CPAP Niveau
CPAP <sub>tief</sub>	Unteres CPAP Niveau
CT	Computertomographie
CT	radiologische Dichte
d	Absorptionsdicke
D	Tischvorschub
DO <sub>2</sub>	Sauerstoffangebot
dV	tidale Volumenänderung
EELV	endexpiratorisches Lungenvolumen
F	Fraktion
FRC	funktionelle Residualkapazität
Hb	Hämoglobingehalt
HF	Herzfrequenz
HI	Herzindex
HU	Hounsfield-Einheit
HZV	Herzzeitvolumen
I	Intensität
I:E	Inspirations-Expirations-Verhältnis
I <sub>0</sub>	Primärintensität
ITBV	intrathorakales Blutvolumen
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KOF	Körperoberfläche
l	Länge
LVSWI	Index der linksventrikulären Schlagarbeit
MAD	mittlerer arterieller Blutdruck
mg	Milligramm
MPAD	mittlerer pulmonalarterieller Blutdruck
MSM	Massenspektrometer
$\eta$	Viskosität
O <sub>2</sub>	Sauerstoff
P	Schwächung



p	Pitch-Faktor
PAD	pulmonalarterieller Blutdruck
PaO <sub>2</sub>	arterieller Sauerstoffpartialdruck
P <sub>aw</sub>	Atemwegsdruck
P <sub>aw.high</sub>	Inspirationsdruck
P <sub>aw.min</sub>	minimaler Atemwegsdruck
PAWP	pulmonalkapillärer Verschlussdruck (pulmonary artery wedge pressure)
PCV	druckkontrollierte Beatmung (pressure controlled ventilation)
PEEP	positiver end-expiratorischer Druck (positive endexpiratory pressure)
PEEP <sub>e</sub>	extrinsischer PEEP
PEEP <sub>i</sub>	intrinsischer PEEP
P <sub>es</sub>	Ösophagusdruck
P <sub>pl</sub>	Pleuradruck
PT	Pneumotachograph
P <sub>transpulm</sub>	transpulmonaler Druck
PVR	pulmonaler Gefäßwiderstand (pulmonary vascular resistance)
ΔP	Druckdifferenz
Q <sub>va</sub> /Q <sub>t</sub>	venöse Beimischung
r	Radius
ROI	markierte Region (region of interest)
RQ	respiratorischer Quotient
RR <sub>dias</sub>	diastolischer Blutdruck
RR <sub>sys</sub>	systolischer Blutdruck
S	Schichtdicke
SaO <sub>2</sub>	arterielle Sauerstoffsättigung
SpA	Spontanatmung
SVI	Schlagvolumenindex
SvO <sub>2</sub>	gemischtvenöse Sauerstoffsättigung
SVR	peripherer Gefäßwiderstand
T	Temperatur
T <sub>i</sub>	Inspirationszeit
V	Volumen
VO <sub>2</sub>	Sauerstoffverbrauch
V <sub>T</sub>	Tidalvolumen
V̇	Gasfluss
ZVD	zentraler Venendruck
- SpA	ohne Spontanatmung
+ SpA	mit Spontanatmung
μ	Schwächungskoeffizient
μg	Mikrogramm

# 1 Einleitung

Ein Lungenversagen kann beispielsweise infolge von schwerem Trauma, pulmonaler oder systemischer Infektion oder auf Grundlage einer vorbestehenden, chronischen Lungenerkrankung entstehen und ist trotz der Fortschritte der intensivmedizinischen Therapiemöglichkeiten immer noch mit einer hohen Sterblichkeit vergesellschaftet (Zambon und Vincent, 2008; Pierrakos et al., 2012).

Im Vordergrund der lebenserhaltenden Therapie von Patienten im schweren Lungenversagen steht die Sicherstellung der Oxygenierung. Die maschinelle Beatmung dieser Patienten spielt dabei eine entscheidende Rolle. Sie entlastet den Patienten von der bei Lungenversagen deutlich erhöhten Atemarbeit und sichert den pulmonalen Gasaustausch. Grundsätzlich stehen dabei verschiedene Beatmungsformen zur Verfügung. Assistierte Formen der künstlichen Beatmung unterstützen einzelne Atemzüge des spontanatmenden Patienten. Bei kontrollierter Beatmung wird die komplette Atemtätigkeit durch das Beatmungsgerät übernommen. In letzter Zeit setzen sich zunehmend diejenigen Beatmungsformen durch, welche die beiden oben genannten Grundsätze vereinen, und zusätzlich zur kontrollierten Beatmung eine Spontanatmung des Patienten ermöglichen (Myers und MacIntyre, 2007; Liu et al., 2009; Maung und Kaplan, 2011; Gama de Abreu et al., 2012). Eine dieser Beatmungsformen wird als „airway pressure release ventilation“ (APRV) bezeichnet. Es handelt sich um eine zeitgesteuerte, druckregulierte Beatmungsform mit zyklischem Wechsel zweier unterschiedlicher CPAP (continuous positiv airway pressure) Niveaus (Baum et al., 1989; Downs et al., 1987; Daoud et al., 2007; Modrykamien et al., 2011). Dieser maschinelle Wechsel zwischen zwei Druckniveaus sichert eine kontrollierte Beatmung der Lunge. Zusätzlich dazu ist eine uneingeschränkte Spontanatmung des Patienten zu jedem Zeitpunkt möglich.

Klinische (Putensen et al., 2001, 1999; Sydow et al., 1994; Yoshida et al., 2009) und tierexperimentelle Untersuchungen (Vimlati et al., 2011) haben gezeigt, dass erhaltene Spontanatmung unter APRV im Vergleich zu ausschließlich kontrollierter Beatmung durch eine Steigerung der arteriellen Oxygenierung und eine Abnahme der venösen Beimischung zu einer Verbesserung des pulmonalen Gasaustausches führt. Der

zugrunde liegende Mechanismus konnte jedoch in diesen Arbeiten nicht eindeutig geklärt werden. Untersuchungen an lungengesunden Patienten zeigten, dass sich nach Einleitung einer Vollnarkose und daher mit Sistieren der Spontanatmung Atelektasen ausbilden (Lundquist et al., 1995; Rusca et al., 2003; Jaber et al., 2010; Bruells und Rossaint, 2011). Fehlende Spontanatmung scheint also ein Faktor für die Bildung von Atelektasen in einer beatmeten Lunge zu sein und somit die Belüftung des Lungengewebes zu beeinflussen. Dies könnte die beobachteten Verbesserungen des Gasaustausches durch Erhalt der Spontanatmung erklären.

Ziel dieser Arbeit war es, den Einfluss von erhaltener Spontanatmung unter APRV auf die Belüftung des Lungengewebes und das Lungenvolumen bei schwerem Lungenversagen zu untersuchen. Zudem sollte der Effekt einer veränderten Lungenbelüftung auf den Gasaustausch ermittelt werden. Hierzu wurden Schweine mit experimentell induziertem Lungenversagen maschinell im APRV Modus mit und ohne Erhalt der Spontanatmung beatmet. Die Belüftung des Lungengewebes, das Ausmaß an Atelektasen und das end-expiratorische Lungenvolumen wurden dabei mittels densitometrischer Analysen computertomographischer Lungenaufnahmen und mithilfe der Stickstoffauswaschmethode ermittelt.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Versuchstiere

Die Tierexperimente wurden in den Laboren der Abteilung für klinische Physiologie der Universitätsklinik Uppsala, Schweden, durchgeführt. Nach der Genehmigung der lokalen Tierethikkommission wurden 30 gesunde Schweine aus gemischter Züchtung aus Hampshire, Yorkshire und Schweden (Gewicht  $30 \pm 3$  kg) narkotisiert und mechanisch beatmet. Sechs Schweine starben nach der induzierten Lungenschädigung. 24 Schweine wurden randomisiert auf zwei Gruppen aufgeteilt, einmal APRV *mit* (APRV+SpA) und einmal APRV *ohne* Spontanatmung (APRV-SpA). Die CT-Messungen an zwei Schweinen mit APRV *mit* Spontanatmung mussten aus technischen Gründen abgebrochen werden, es bleiben also 22 Schweine, welche die Studie beendeten.

#### 2.1.1 Narkose

Die Versuchstiere wurden durch eine intramuskuläre Injektion von Atropin (0.04 mg / kg), Tiletamin / Zolazepam (ZOLETIL<sup>®</sup>, Reading, Carros, Frankreich) (6 mg / kg) und Xylazin (ROMPUN<sup>®</sup>, Bayer, Leverkusen, Deutschland) (2.2 mg / kg) prämediziert. Zur Aufrechterhaltung der Narkose erfolgte eine Infusion von 30 mg / kg / h Ketamin (KETAMINOL<sup>®</sup> vet., Veterinaria AG, Zürich Schweiz), 0.1 mg / h Midazolam (DORMICUM<sup>®</sup>, Hofmann-La Roche AG, Basel, Schweiz) und 1-2 µg / kg / min Remifentanyl (ULTIVA<sup>®</sup>, Glaxo-Wellcome AB, Mölndal, Schweden) (Wrigge et al., 2001). Zu Beginn wurden 1000 ml Ringer-Laktat Lösung (Pharmacia AB, Stockholm, Schweden) bei Körpertemperatur infundiert. Danach zielte die Flüssigkeitssubstitution auf einen konstanten Hämoglobinwert und stabile Kreislaufverhältnisse ab. Durchschnittlich wurden nach Induktion des Lungenschadens 40 ml / kg / h infundiert.

### **2.1.2 Präparation der Versuchstiere**

Zur Sicherung des Atemweges wurden die Versuchstiere tracheotomiert und mittels eines geblockten Endotrachealtubus mit einem Innendurchmesser von 7 mm (HI-CONTUR® 107, Mallinckrodt Medical, Athlone, Irland) beatmet. Der Tubus wurde zur Verringerung des Tubuswiderstandes gekürzt (Wrigge et al., 2001). Gemeinsam mit einem Arterienkatheter (18-Gauge Katheter) wurde ein fiberoptischer Thermistorkatheter (Pulsicoath 4 F FT PV 2024, Pulsion Medical System, München, Deutschland) in die linke Arteria carotis eingeführt und in die Aorta descendens vorgeschoben. Ein Pulmonalarterienkatheter (Swan-Ganz-Katheter) und ein zentraler Venenkatheter (18-Gauge Katheter) wurden in die rechte Vena jugularis externa eingeführt. Die exakte Lage der Katheter wurde zum einen anhand typischer Druckkurven ermittelt, zum andern radiologisch während der CT Untersuchungen kontrolliert (Wrigge et al., 2001). Die Urinableitung erfolgte mittels eines per Minilaparotomie in die Harnblase eingefügten Blasenkatheters.

### **2.1.3 Induktion des Lungenschadens**

Zu Induktion eines definierten Lungenschadens verabreichten wir den Versuchstieren mittels des zentralen Venenkatheters Ölsäure (Apoteksbolaget, Göteborg, Schweden) in einer Dosierung von 0.1 ml / kg KG als Suspension in 20 ml isotonischer Kochsalzlösung langsam während eines Zeitraumes von 20 min. Kam es während der Ölsäuregabe zu einem Abfall der Sauerstoffsättigung auf Werte unter 85% wurde die Injektion beendet. Zur Erhaltung eines ausreichenden Perfusionsdruckes verabreichten wir kleine Dosen von Adrenalin.

## 2.3 Messung der Hämodynamik

Die Herzfrequenz (HF) wurde dem Elektrokardiogramm entnommen. Der mittlere arterielle Blutdruck (MAD), der zentralvenöse Druck (ZVD), der pulmonalarterielle Druck (PAP) und der pulmonalkapilläre Verschlussdruck (PAWD) wurden über Druckwandler (Combitran, Braun AG, Messungen, Deutschland) erfasst und aufgezeichnet (AS/3, Datex-Engström, Helsinki, Finnland). Die Ermittlung des Herzzeitvolumens (HZV) erfolgte mittels Doppelindikator-dilutionsverfahren nach der STEWARD-HAMILTON-Methode. Hierzu erfolgten während der jeweiligen Messphase an zufälligen Zeitpunkten jeweils drei Bolusinjektionen von 10 ml eines Doppelindikators, bestehend aus 1 mg / ml Indocyanin Grün (ICG-Pulsion, Pulsion Medical System, München, Deutschland) und sterilem Wasser (Temperatur ca. 5 – 7 ° C). Der in der Aorta descendens platzierte fiberoptisch Thermokatheter erfasste die Farbstoff- und Temperaturverdünnungskurven. Das Herzzeitvolumen (HZV) errechnete der angeschlossene Computer (Pulsion COLD Z-021, Pulsion Medical System, München, Deutschland) automatisch. Der rechnerische Mittelwert einer Dreifachmessung wurde für die statistische Auswertung verwendet.

Herzzeitvolumen

$$HZV = SV * HF$$

total peripherer Widerstand

$$SVR = \frac{(MAP - ZVD) * 80}{HZV}$$

pulmonalvaskulärer Widerstand

$$PVR = \frac{(PAP - PCWP) * 80}{HZV}$$

## 2.4 Messung der Ventilation

### 2.4.1 Spirometrie

Zur Erfassung des Gasflusses am proximalen Ende des Endotrachealtubus wurden ein Differenzdruckmesser (Huba Control, Würenlos, Schweiz) und ein beheizter

Pneumotachograph (No. 1, Fleisch, Lausanne, Schweiz) verwendet. Dieser hatte einen Linearitätsbereich von  $\pm 1$  % bei einem Fluss von 0 bis 2,5 l/s.

Durch die laminare Strömung über die lamellenartig angeordneten Kapillaren entsteht innerhalb des angegebenen Flussbereichs ein Druckabfall. Nach dem Gesetz von HAGEN-POISEUILLE ist der Druckabfall über jeder dieser Kapillaren proportional dem Fluss, wenn die Strömung laminar ist:

$$\Delta P = \frac{8 \cdot \dot{V} \cdot \eta \cdot l}{\pi \cdot r^4}$$

mit:  $\Delta P$  = Druckdifferenz über die Kapillare [ $10^2$  Pa] bzw. [cmH<sub>2</sub>O],

$\dot{V}$  = Gasfluss [l/s],

$\eta$  = Viskosität des Gasgemisches [ $10^2$  Pa\*s],

$r, l$  = Länge und Radius der Kapillare [m].

Zur Erfassung des Atemwegsdruckes installierten wir einen Differenzdruckaufnehmer (SMT, München, Deutschland) am proximalen Tubusende des Versuchsaufbaus. Weiterhin wurden sowohl das Tidalvolumen, als auch das Atemminutenvolumen aus dem Integral des Flusssignals über die Zeit errechnet und in BTPS Bedingungen (body temperature, pressure, saturated: Körpertemperatur = 37 °C (310 K), Luftdruck = 760 mmHg, Wasserdampfdruck bei Sättigung = 47 mmHg bei 37 °C) überführt. Atemfrequenz und Inspirationszeit wurden direkt aus dem Flussignal ermittelt. Mittlerer Atemwegsdruck, inspiratorischer, minimaler und maximaler Atemwegdruck wurden für jeden einzelnen Atemzyklus bestimmt und wie alle Atmungsvariablen über ein Zeitintervall von fünf Minuten gemittelt.

Der intrapleurale Druck wurde mittels des Ösophagusdrucks, welcher über einen Ballonkatheter (International Medical, Zutphen, Niederlande) und einen Differenzdruckaufnehmer (SMT, München, Deutschland) gemessen wurde, abgeschätzt. Die korrekte Lage des Katheters wurde mit einem Okklusionstest verifiziert (Baydur et al., 1982; Baydur und Cha, 1987). Dazu wurde während der Inspiration eine Atemwegsokklusion durchgeführt, Atemwegs-, und Ösophagusdruck wurden aufgezeichnet und gegeneinander aufgetragen. Im Idealfall ergibt sich dabei eine Gerade mit der Steigung 1, da zwischen diesen Werten ein linearer Zusammenhang besteht (Brunner und Wolff, 1988). Bei Abweichungen hiervon wurde die Position des Ballonkatheters variiert, um möglichst nah an den oben beschriebenen Optimalwert heranzukommen und kardiale Oszillationen zu minimieren. Wurde eine Steigung von 1 nicht erreicht, so wurde hierfür eine mathematische Korrektur durchgeführt (Brunner und Wolff, 1988).

Die erhaltenen Signale konvertierten wir durch einen Analog/Digital-Wandler (PCM-DAS16S/12, Mansfield, MA, USA) und führten sie mit einer Aufzeichnungsfrequenz von 40 Hz einem IBM-AT-Computer zu, um sie einerseits in Echtzeit auf dem Monitor darzustellen und andererseits zur späteren Analyse auf magnetische Datenträger zu speichern.

#### **2.4.2 Viskositätskorrektur**

Der Pneumotachograph wurde mit einem Referenzmessgerät für Gasfluss (TSI 4000 Series, TSI Incorporated, Shoreview, MN, USA) mit trockenem Gas kalibriert. Anschließend erfolgte die Umrechnung von ATPD-Bedingungen (ambient temperature, pressure, dry: aktuelle Umgebungstemperatur, aktueller Luftdruck, Wasserdampfdruck = 0 mmHg) auf BTPS-Bedingungen.

Die Genauigkeit der Messung ist durch Veränderungen der Gaszusammensetzung und der Temperatur, welche zu einer Viskositätsveränderung des jeweiligen Gasgemisches führt, herabgesetzt. Demgegenüber ist der Temperatureinfluss bei beheizten



Pneumotachographen gering, der Fehler liegt unter 2 % (Kox und Mills, 1991). Der Einfluss von Wasserakkumulation im resistiven Teil des Pneumotachographen hat keinen Einfluss auf die Genauigkeit (Kreit et al., 1996). Um störende Einflüsse durch Wasserdampf und Temperaturschwankungen möglichst zu vermeiden wurde zwischen Versuchstier und Pneumotachograph ein Atemgasfilter (heat-moisture exchanger, HME) in das System eingebracht.

Da bei reinem Sauerstoff bei Flussmessungen ein Fehler von 12 % gegenüber Raumluft auftritt (Sullivan und Peters, 1984), war eine Viskositätskorrektur nötig, die unter Verwendung der massenspektrometrisch gewonnenen Atemgaszusammensetzung offline durchgeführt wurde.

$$\dot{V}(t_i) = \frac{\pi \cdot r^4}{8 \cdot l \cdot \eta_0} \cdot \Delta P(t_i) \cdot \frac{\eta_0}{\eta(t_i)}$$

mit:  $\dot{V}(t_i)$  = momentaner Gasfluss des gemessenen Gases [1/s]

$\Delta P(t_i)$  = momentane Druckdifferenz über dem Pneumotachographen [ $10^2$

Pa] bzw. [cm H<sub>2</sub>O]

$\eta_0$  = Viskosität des Testgases [ $10^2$  Pa \* s]

$\eta(t_i)$  = momentane Viskosität des gemessenen Gases [ $10^2$  Pa \* s]

wobei gilt:

$$\frac{\pi \cdot r^4}{8 \cdot l \cdot \eta_0} = \text{Fluss-Skalierungsfaktor bei Kalibration mit dem Testgas [cm}^2\text{/s]}$$

Für die Berechnung der jeweiligen momentanen Viskosität des Atemgasgemisches wurde die Formel von Brunner und Wolff (Brunner und Wolff, 1988) für jeden Datenpunkt herangezogen:

$$\eta_{trocken} = \eta_{N_2} \cdot F_{N_2} + \eta_{O_2} \cdot F_{O_2} + \eta_{CO_2} \cdot F_{CO_2} ,$$

mit

F = trockene Fraktion des jeweiligen Gases,

$$\eta_{N_2} = 50,549 + 0,423 \cdot T \text{ [Pa} \cdot \text{s]} ,$$

$$\eta_{O_2} = 49,959 + 0,521 \cdot T \text{ [Pa} \cdot \text{s]} ,$$

$$\eta_{CO_2} = 11,197 + 0,461 \cdot T \text{ [Pa} \cdot \text{s]} ,$$

T = Temperatur [K]

### 2.4.3 Berechnung des in- und expirierten Volumens aus dem Flusssignal

Zur Ermittlung des in- bzw. des expirierten Volumens muss das erfasste Flusssignal über die In- bzw. Expirationszeit integriert werden. Dazu werden die inspiratorischen und die expiratorischen Volumina getrennt betrachtet. Als Fehlerquelle kommt einerseits die Produktion von Kohlendioxid bei einem respiratorischen Quotienten (RQ) < 1 in Betracht, andererseits zeigt sich ein Drift des Volumensignals, welcher durch die Messung des Nullflusses zwischen den einzelnen Messungen bestimmt werden kann.

Weiterhin kommt es bei einem zeitlichen Abstand von 25 ms zwischen den Datenaufnahmepunkten vor, dass der Flussnulldurchgang zwischen zwei Datenpunkten liegt. In diesem Fall wurde der Nullflussschritt durch lineare Interpolation zwischen diesen Punkten ermittelt. Da es bei inspiratorischen Pausen zu Nullflussphasen kommt, die von Signalrauschen überlagert sein können, und zudem Beeinflussungen durch Klappenschlusses des Okklusionsventils der Beatmungsmaschine auftreten können, die jeweils eine Fehlbestimmung verursachen, wird ein Schwellenwert definiert, der überschritten werden muss, damit ein Flussnulldurchgang auch als solcher gewertet wird.

#### **2.4.4 Externer und intrinsischer PEEP**

Um bei einer maschinellen Beatmung ein totales Kollabieren der Alveolen zu vermeiden, wird den Patienten, bzw. hier den Versuchstieren ein auf den Atemweg einwirkender Überdruck erzeugt, gegen den das Versuchstier ausatmen muss. Dieser Überdruck bleibt am Ende der Expiration bestehen und verschiebt dadurch die Atemruhelage. Dieser Überdruck wird als extrinsischer PEEP ( $PEEP_e$ ) bezeichnet. Aufgrund verschiedener Ursachen kann es dazu kommen, dass ein Restvolumen („trapped air“) in der Lunge verbleibt. Als Gründe hierfür wären absolut zu kurze Expirationszeiten und langsame ventilatorische Kompartimente, die in einer relativ zu langen Expirationszeit resultieren, zu nennen. Hieraus resultiert ein Druckgradient zwischen Trachea und den Alveolen, die unvollständig entleert sind. Dieser Druck liegt damit über dem von außen einwirkenden  $PEEP_e$  und wird als intrinsischer PEEP ( $PEEP_i$ ) oder auch „auto-PEEP“ bezeichnet (Pepe et al., 1982). Der  $PEEP_i$  kann auf zwei Arten bestimmt werden. Durch Okklusion von In- und Expirationsschenkel des Beatmungsgeräts während Endexpiration und konsekutiver Messung des Atemwegsdruckes ermittelt man den statischen  $PEEP_i$ . Valide Werte sind bei diesem Messverfahren nur zu erwarten, wenn in- und expiratorische Muskelaktivität ausgeschlossen ist, wie es bei tief sedierten und relaxierten Versuchstieren der Fall ist. Bei spontan atmenden Tieren muss daher auf eine alternative Methode ausgewichen werden. Die hier verwendete Methode zeichnet sich dadurch aus, dass bei Beginn der Inspiration der Ösophagusdruck ( $P_{es}$ ) bestimmt wird, der bei Vorliegen eines  $PEEP_i$  schon vor dem inspiratorischen Fluss negativ wird (Rossi et al., 1985). Dieser Wert wird als dynamischer  $PEEP_i$  bezeichnet.

#### **2.4.5 Messung der ventilatorischen und lungenmechanischen Messwerte**

Die Gasfluss-, Atemwegsdruck- ( $P_{aw}$ ) und die Ösophagusdruckmessungen ( $P_{es}$ ) basierend auf Pneumotachographien und Differenzialdruckwandler, wurden wie oben beschrieben durchgeführt.

Das Tidal- ( $V_T$ ) und das Minutenvolumen (AMV) wurden aus dem integrierten Gasfluss-Signal hergeleitet und in BTPS-Konditionen umgerechnet. Die Atemfrequenz, die In- und Expirationszeit wurden aus dem Gasflusssignal ermittelt. Der mittlere ( $P_{aw,mean}$ ) und der end-inspiratorische Atemwegsdruck wurden bei jedem Atemzyklus gemessen. Der dynamische intrinsische endexpiratorische Druck ( $PEEP_i$ ) wurde geschätzt aus der Ablenkung des  $P_{es}$  von seinem endexpiratorischen Entspannungswert vor dem Beginn des inspiratorischen Flusses. Alle ventilatorischen Variablen wurden über einen Zeitraum von 5 Minuten gemittelt.

## 2.5 Gasaustausch

### 2.5.1 Gasaustauschparameter

Ein Maß für den Gasaustausch sind die Parameter Sauerstoffangebot ( $DO_2$ ) und Sauerstoffverbrauch ( $VO_2$ ). Diese werden wie folgt berechnet:

Sauerstoffangebot  $DO_2 = HZV * (S_aO_2 * Hb * 1,3 + P_aO_2 * 0,031)$

mit HZV = Herzzeitvolumen

$S_aO_2$  = arterielle Sauerstoffsättigung

Hb = Hämoglobingehalt

$P_aO_2$  = arterieller Sauerstoffpartialdruck

Sauerstoffverbrauch  $VO_2 = HZV * Hb * 1,3 * (S_aO_2 - S_vO_2)$

mit HZV = Herzzeitvolumen

Hb = Hämoglobingehalt

$S_aO_2$  = arterielle Sauerstoffsättigung

$S_vO_2$  = gemischtvenöse Sauerstoffsättigung

## **2.5.2 Messung der Blutgasparameter**

Während der jeweiligen Messphase wurden arterielle und gemischtvenöse Blutproben entnommen. Die Blutgasanalysen wurden unverzüglich nach Probenentnahme durchgeführt. Sauerstoffsättigung ( $\text{SaO}_2$ ) und Hämoglobin (Hb) jeder Probe wurden mit Standard-Butgaselektroden (ALB 300, Radiometer, Copenhagen, Dänemark) ermittelt. Der pH-Wert und die Gaspartialdrücke für Sauerstoff ( $\text{PaO}_2$  und  $\text{PvO}_2$ ) und Kohlendioxid ( $\text{PaCO}_2$  und  $\text{PvCO}_2$ ) wurden mittels Photospektrometrie (OSM 3, Radiometer, Copenhagen, Dänemark) gemessen und für die Körpertemperatur korrigiert.

## **2.5.3 Messung der Atemgasparameter**

Die inspiratorischen und expiratorischen Atemgasfraktionen von Sauerstoff, Kohlendioxid und Stickstoff wurden mit Hilfe eines Massenspektrometers (Random Access Mass Spectrometer M-100, Marquette, Freiburg, Deutschland) aufgezeichnet.

## **2.6 Bestimmung des endexpiratorischen Lungenvolumens (EELV)**

### **2.6.1 Definition des EELV**

Das Gasvolumen, welches am Ende einer normalen Expiration in der Lunge verbleibt wird beim spontan Atmenden als funktionelle Residualkapazität (FRC) bezeichnet (Briscoe et al., 1959). Dieses entspricht der Summe aus expiratorischem Reservevolumen (Volumen nach forcierter Ausatmung) und den anatomisch bedingten Residualvolumen (Volumen, welches aufgrund der knöchernen Thoraxwand in Verbindung mit den Adhäsionskräften des Lungenfels ergibt). Dies entspricht dem Gasreservoir bei fehlender Respiration und verhindert dadurch z.B. einen sofortigen Sauerstoffabfall in Atemruhelage. Bei beatmeten Patienten, bzw. bei uns bei beatmeten Versuchstieren ist die funktionelle Residualkapazität von verschiedenen Faktoren

beeinflusst. Die Applikation eines  $PEEP_e$ , aber auch das Entstehen eines  $PEEP_i$  aufgrund eines erhöhten Tidalvolumens beeinflusst die FRC positiv, in seltenen Fällen aber auch negativ (Gillespie et al., 1983). Andere Einflussfaktoren wie z.B. ein erhöhter intraabdomineller Druck fallen bei den sonst gesunden Versuchstieren nicht ins Gewicht. Da es sich bei beatmeten Patienten bzw. Versuchstieren am Ende der Expiration nicht um eine Atemruhelage handelt, spricht man in diesem Fall vom endexpiratorischen Lungenvolumen (EELV).

### 2.6.2 Messung des EELV

Das EELV kann durch unterschiedlich genaue und vor allen Dingen unterschiedlich aufwendigen Methoden gewonnen werden. Am Häufigsten sind die Methoden: 1. Stickstoffauswaschmethode (Darling und Richards, 1940; Hylkema et al., 1982), 2. Sulfur- Hexafluorid Auswasch (East et al., 1990; Gattinoni et al., 1986b) und 3. offene oder geschlossene Heliumdilutionsverfahren (Hylkema et al., 1982; Macnaughton und Evans, 1994). Diese Methoden haben den Vorteil, dass sie nichtinvasiv sind und am Patientenbett durchgeführt werden können. Wir entschieden uns in unserem Versuchsaufbau für die offene Stickstoffauswaschmethode (multiple breath nitrogen washout) nach Darling et al. (Darling und Richards, 1940).

Bei idealen Lungenverhältnissen mit homogener Gasdurchmischung gilt folgendes:

$$EELV = \frac{V_{N_2}}{F_{0,N_2} - F_{T,N_2}}$$

mit:  $V_{N_2}$  = gesamtes Volumen des ausgewaschenen Stickstoffs,

$F_{0,N_2}$  =  $N_2$ -Fraktion am Beginn des Auswaschs und

$F_{T,N_2}$  =  $N_2$ -Fraktion am Ende des Auswaschs.

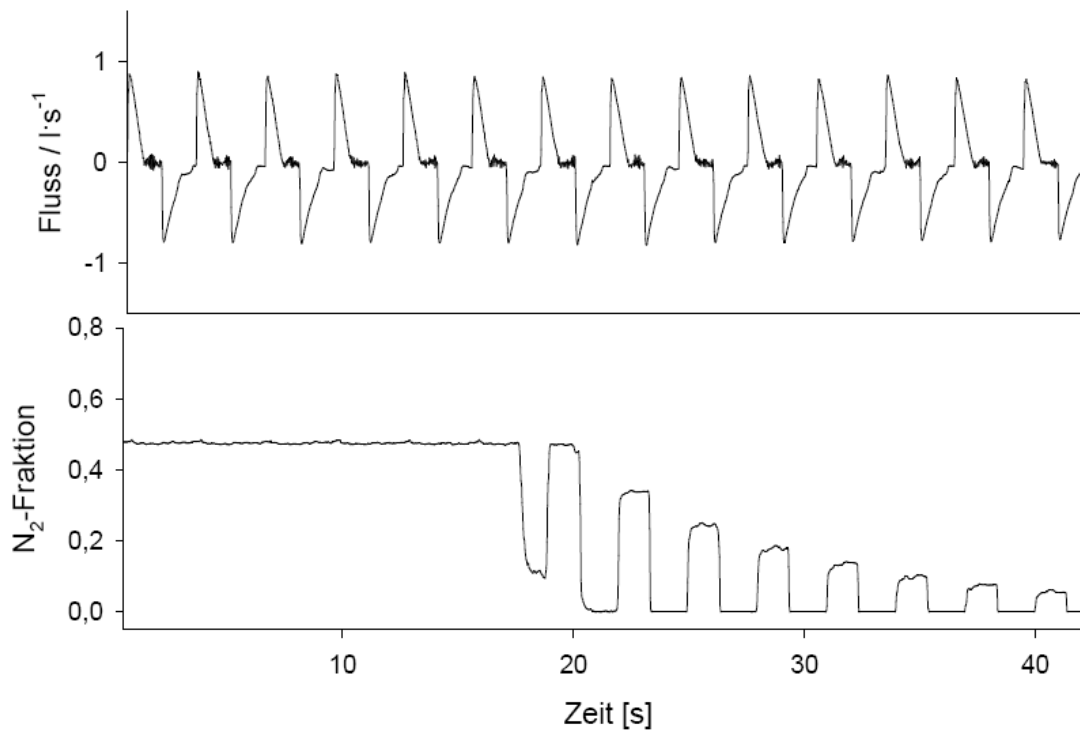
Die in- und expirierten N<sub>2</sub>-Volumina erhält man, indem man das Produkt aus Fluss- und Stickstofffraktion über die Zeit integriert, wobei die gesamte ausgewaschene N<sub>2</sub>-Menge der Differenz aus expiriertem und inspiriertem Stickstoffvolumen entspricht:

$$V_{N_2} = \int_{t=0}^T \dot{V}_{\text{exp}}(t) \cdot F_{N_2}(t) \cdot dt - \int_{t=0}^T \dot{V}_{\text{insp}}(t) \cdot F_{N_2}(t) \cdot dt$$

Da im Blut und im Körpergewebe eines Versuchstieres Stickstoff gelöst ist und auch Stickstoff perkutan aufgenommen wird, kommt es zum Übertritt von N<sub>2</sub> in die Lunge, was bei der Berechnung des expiratorischen N<sub>2</sub>-Volumens einen falsch hohen Wert ergeben würde (Groom und Morin, 1967). Die gelöste Stickstoffmenge korreliert gut mit der Körperoberfläche des Versuchstieres, daher wurde eine Kompensation in die Berechnung (Cournand und Yarmouth, 1941) eingeführt, deren Genauigkeit als hinreichend akzeptiert werden kann (Cumming et al., 1967).

In der vorliegenden Untersuchung wurde vom unteren CPAP-Niveau beginnend ein Stickstoffauswaschmanöver gestartet. Dazu wurde die F<sub>i</sub>O<sub>2</sub> ausgehend von der Grundeinstellung auf 1.0 erhöht. Der Auswaschvorgang wird bei Erreichen einer end-expiratorischen N<sub>2</sub>-Konzentration von 3 % des N<sub>2</sub>-Ausgangswertes zu Beginn des Auswaschs beendet. Die Mittelwerte aus zwei aufeinanderfolgenden EELV-Messungen wurden für die Analyse benutzt. In diesem Aufbau lag der Variationskoeffizient bei wiederholten EELV-Messungen bei 10,4 %.

Ein typischer Auswaschvorgang ist in Abbildung 1 dargestellt.



**Abbildung 1: Stickstoffauswasch bei einer druckkontrollierter Beatmung**  
 Oben: Atemgasfluss in l/s, unten: N<sub>2</sub>-Fraktion

## 2.7 Beatmungseinstellungen

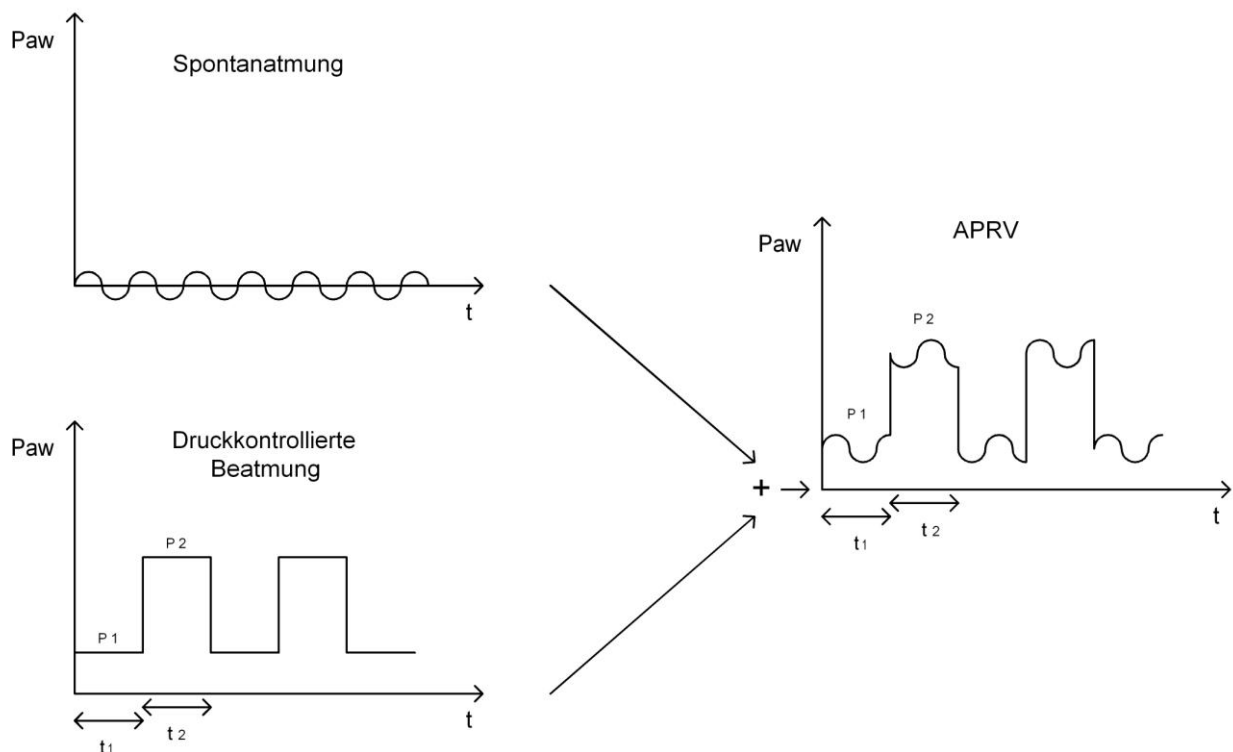
### 2.7.1 Airway Pressure Release Ventilation (APRV)

Die APRV – Beatmung ist eine druckkontrollierte Beatmung, welche in jeder Phase der Beatmung eine Spontanatmung des Patienten zulässt. Der druckkontrollierte Anteil der Beatmung setzt sich aus zwei Druckniveaus (CPAP-Niveaus) zusammen, welche nach definierten Zeitintervallen in einander übergehen. Der Wechsel der Niveaus stellt den kontrollierten Anteil der Beatmung da, d.h. der Wechsel vom „tiefen“ zum „hohen“ Niveau entspricht einer kontrollierten Inspiration des Patienten, der Wechsel vom „hohen“ zum „tiefen“ Niveau der Expiration. Der maschinelle Atemzyklus lässt sich damit in vier Phasen einteilen: 1) Wechsel zum hohen CPAP Niveau, 2) CPAP<sub>hoch</sub>, 3)



„Release“ – Phase und 4) CPAP<sub>tief</sub>. Im Gegensatz zu anderen augmentierten Beatmungsverfahren kann der Patient zusätzlich, zu jeder Zeit und auf beiden Druckniveaus ungehindert spontan atmen (Baum et al., 1989; Downs et al., 1987) (Abbildung 2). Mit Ausnahme eines zufälligen Zusammentreffens von spontaner Inspiration des Patienten und maschinellm Wechsel vom tiefen auf das hohe CPAP-Niveau findet keine Unterstützung der Spontanatmung statt. Bei fehlender Spontanatmung (tiefe Sedierung bzw. Relaxierung des Patienten) unterscheidet sich die APRV-Beatmung nicht von konventionellen druckkontrollierten Beatmungsformen (Baum et al., 1989). Die uneingeschränkte, überlagerte Spontanatmung wird durch eine spezielle Ventilsteuerung mit einem schnellen Regelkreis (Hochdruck-Ventil) ermöglicht. Das Hochdruck-Ventil ist in der Lage in kurzer Zeit einen hohen Gasfluss zu erzeugen. Der vom Beatmungsgerät gemessene Atemwegsdruck und der Gasfluss stellen dabei die Regelgrößen dar.

Einzustellende Größen sind einerseits die beiden Druckniveaus, aus deren Differenz die Höhe der Druckkontrolle bzw. - in Abhängigkeit der Compliance - die Höhe des Tidalvolumens ( $V_T$ ) resultiert und andererseits die jeweilige Dauer der Druckniveaus, aus der Atemfrequenz und I:E- Verhältnis resultieren.



**Abbildung 2 : Schematische Darstellung einer APRV-Beatmung**

Aus der Kombination von Spontanatmung (Bild links oben) und einer zeitgesteuerten, druckkontrollierten Beatmung (Bild links unten) entsteht die APRV-Beatmung (Bild rechts)

Paw: Atemwegsdruck, t: Zeit, P1/P2: CPAP<sub>tief/hoch</sub>, t1/t2: Zeit für CPAP<sub>tief/hoch</sub>

### 2.7.1 APRV ohne Spontanatmung

Die Schweine wurden mit der oben beschriebenen APRV-Beatmung (Evita 4, Dräger, Lübeck, Deutschland) beatmet. Folgende Ventilationseinstellung wurden vorgenommen: eine Atemfrequenz (AF) von 20 Atemzügen pro Minute, ein Inspirations-: Expirationsverhältnis (I:E) von 1:1, eine inspiratorische Sauerstofffraktion von 50 % ( $F_{iO_2}=0,5$ ), ein positiv endexpiratorischer Druck (PEEP, CPAP<sub>tief</sub>) von 5 cm H<sub>2</sub>O und ein Inspirationsdruck (CPAP<sub>hoch</sub>), der in einem Tidalvolumen ( $V_T$ ) von ungefähr 10 ml/kgKG resultierte. Wenn nötig wurden der Inspirationsdruck und die Atemfrequenz zur Aufrechterhaltung einer Normokapnie ( $P_aCO_2$  zwischen 35-45 mmHg), welche durch ein endexpiratorisches CO<sub>2</sub>-Monitoring (AS/3, Datex-Engström, Helsinki, Finnland) und intermittierenden Blutgasanalysen kontrolliert wurde, angepasst.

Nach der Lungenschädigung musste der CPAP<sub>hoch</sub> aufgrund der sinkenden Compliance der Lunge erhöht werden. Die Atemfrequenz wurde auf bis zu 30 Atemzüge pro Minute gesteigert, um eine Normokapnie zu gewährleisten. Das I:E Verhältnis wurde durchgehend beibehalten. Entwickelte sich trotz dieser Anpassungen eine Hyperkapnie, wurden P<sub>a</sub>CO<sub>2</sub> Werte von bis zu 60 mmHg toleriert, bevor der CPAP<sub>hoch</sub> weiter gesteigert wurde. Kam es darunter zu spontaner Atemaktivität, erkennbar an negativen Abweichungen in der Ösophagusdruckkurve, wurde die Remifentanylgabe gesteigert. Bei weiter erhaltener Spontanatmung wurden zusätzlich 2.5 mg·h<sup>-1</sup> Pancuroniumbromid zur Muskelrelaxation verabreicht.

### **2.7.2 APRV mit Spontanatmung**

Die Beatmungseinstellungen wurden nach den gleichen Prinzipien, wie oben beschrieben (2.7.1), vorgenommen. Um ein Wiedereinsetzen der Spontanatmung zu ermöglichen, wurde die Atemfrequenz auf 15 Atemzüge pro Minute bei Beibehaltung des I:E Verhältnisses gesenkt und die Remifentanylinfusion reduziert.

## **2.8 Computertomographie (CT)**

### **2.8.1 Grundlagen der Computertomographie**

Durch die Computertomographie (CT) ist eine Querschnittsuntersuchung eines Objektes möglich. Das vom englischen Physiker Hounsfield 1967 entwickelte Prinzip besteht darin, die räumlichen Eigenschaften des zu untersuchenden Objekts aus unterschiedlichen Richtungen zu messen und daraus überlagerungsfreie Bilder zu errechnen (Hounsfield, 1980).

In der CT wird die Primärintensität  $I_0$  der Röntgenstrahlung vor dem Objekt sowie die durch das Objekt abgeschwächte Intensität  $I$  gemessen (Kalender, 2006). Daraus wird die Schwächung  $P$  der Strahlung entlang des Objektes berechnet.

Schwächung  $P = \ln \frac{I_0}{I} = \mu \cdot d$

mit  $\mu =$  Schwächungskoeffizient und  
 $d =$  Absorptionsdicke.

Der Schwächungskoeffizient ist dabei von den physikalischen Eigenschaften des Objektes abhängig. Für ein homogenes Objekt (Abbildung 3, links) gilt:

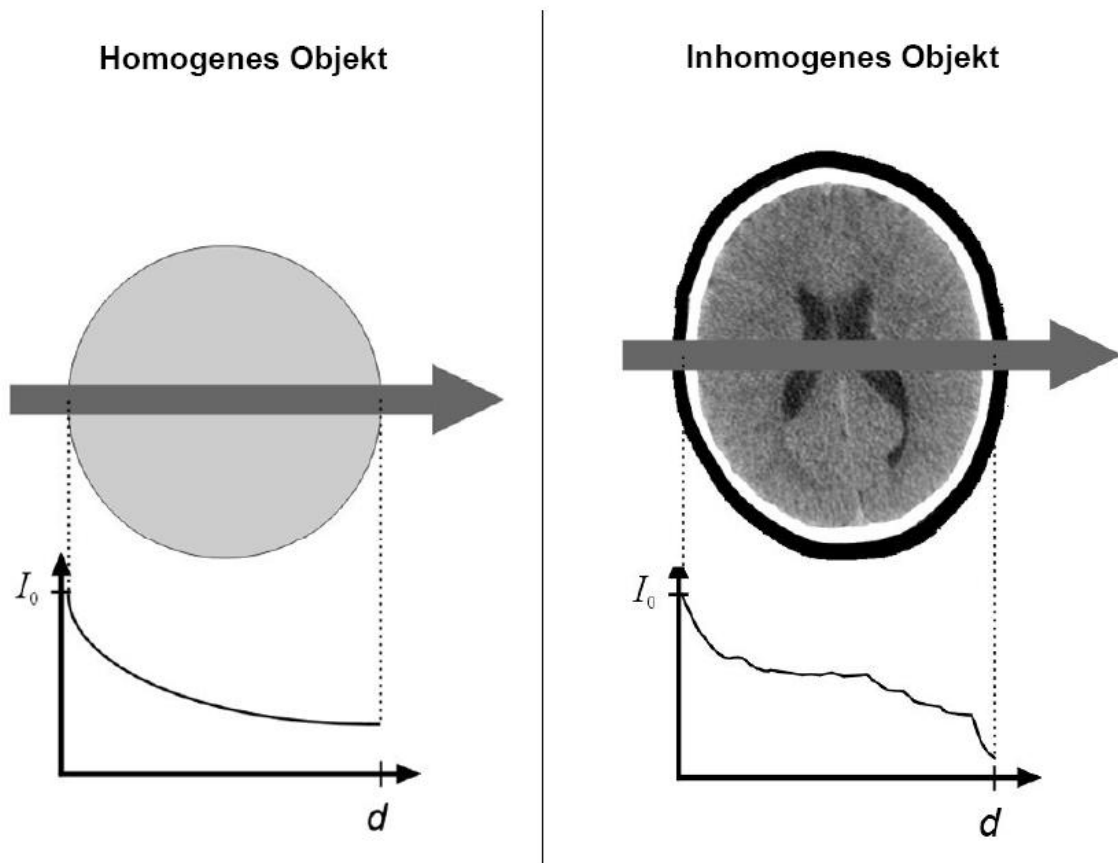
$$I = I_0 \cdot e^{-\mu \cdot d}$$

daraus folgt:  $\mu = \frac{1}{d} \cdot \ln \frac{I_0}{I}$

Bei inhomogenen Objekten kann der Schwächungskoeffizient nicht mit einer einzelnen Messung ermittelt werden, da die Verteilung von  $\mu$  entlang des Strahlengangs unbekannt bleibt (Abbildung 3, rechts) (Kalender, 2006). Es gilt:

$$I = \int_0^{E_{\max}} I_o(E) \cdot e^{-\int_0^d \mu(E) ds} dE$$

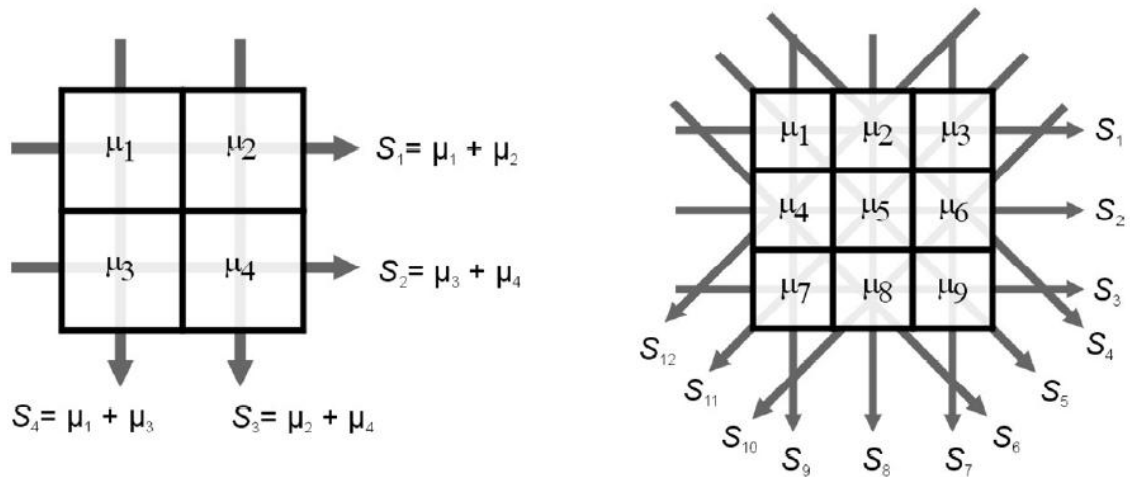
$$P = \ln \frac{I_0}{I}, \mu(x, y) = ?$$



**Abbildung 3: Beispiel für eine Schwächung der Strahlung entlang eines homogenen und inhomogenen Objektes**

$I_0$ : Strahlungsintensität,  $d$ : Absorptionsdicke (aus Kalender, 2006)

Zweidimensionale Verteilungen von Objekteigenschaften können nur mit einer unendlich großen Anzahl von Linienintegralen exakt beschrieben werden. Eine endliche Anzahl reicht jedoch aus, um die Verteilung in guter Näherung zu beschreiben. Es ist dabei notwendig, die Messungen aus allen Richtungen- also über einen Winkelbereich von mind.  $180^\circ$ - durchzuführen. Durch Rückprojektion (Abbildung 4) ergibt sich eine Matrix aus  $N \cdot N$  Bildpunkten, deren Werte durch Lösen eines linearen Gleichungssystems ermittelt werden können (Kalender, 2006).



**Abbildung 4: Bildrekonstruktion durch eine Rückprojektion. (aus Kalender, 2006)**

Die einzelnen Schwächungskoeffizienten der Matrix aus  $N \times N$  Bildpunkten werden durch lösen linearer Gleichungssysteme näherungsweise bestimmt.

Die physikalische Messgröße  $\mu$  ist stark von der verwendeten Strahlungsenergie abhängig und daher wenig anschaulich. Darum wird der errechnete Schwächungskoeffizient des Gewebes  $\mu_G$  im CT-Bild über die so genannte CT-Zahl relativ zur Schwächung von Wasser mit der Einheit Hounsfield-Unit [HU] angegeben.

$$\text{Es gilt: } CT - \text{Zahl} = \left( \frac{\mu_G - \mu_{\text{Easser}}}{\mu_{\text{Easser}}} \right) \cdot 1000 \text{ HU}$$

Die CT-Zahl gibt somit die radiologische Dichte des durchstrahlten Volumenelements (Voxel) wieder. Dabei ist zu beachten, dass für jedes Voxel die Beiträge aller Materialien bzw. chemischen Elemente aufaddiert werden (Kalender, 2006).

## 2.8.2 Technische Grundlagen der CT

Abbildung 5 zeigt den Aufbau eines CT-Scanners. Das Maßsystem (Gantry) besteht im Wesentlichen aus einer schnell um das zu untersuchende Objekt rotierenden Röntgenröhre und einem Ring von 600 bis 3000 Detektoren. Vor den Detektoren befindet sich der Kollimator. Dieses System von dünnen Lamellen aus stark absorbierenden Materialien ist exakt auf den Fokus ausgerichtet und reduziert die auf die Detektoren einfallende Streustrahlung. Somit kann die signaltragende Primärstrahlung reduziert werden.

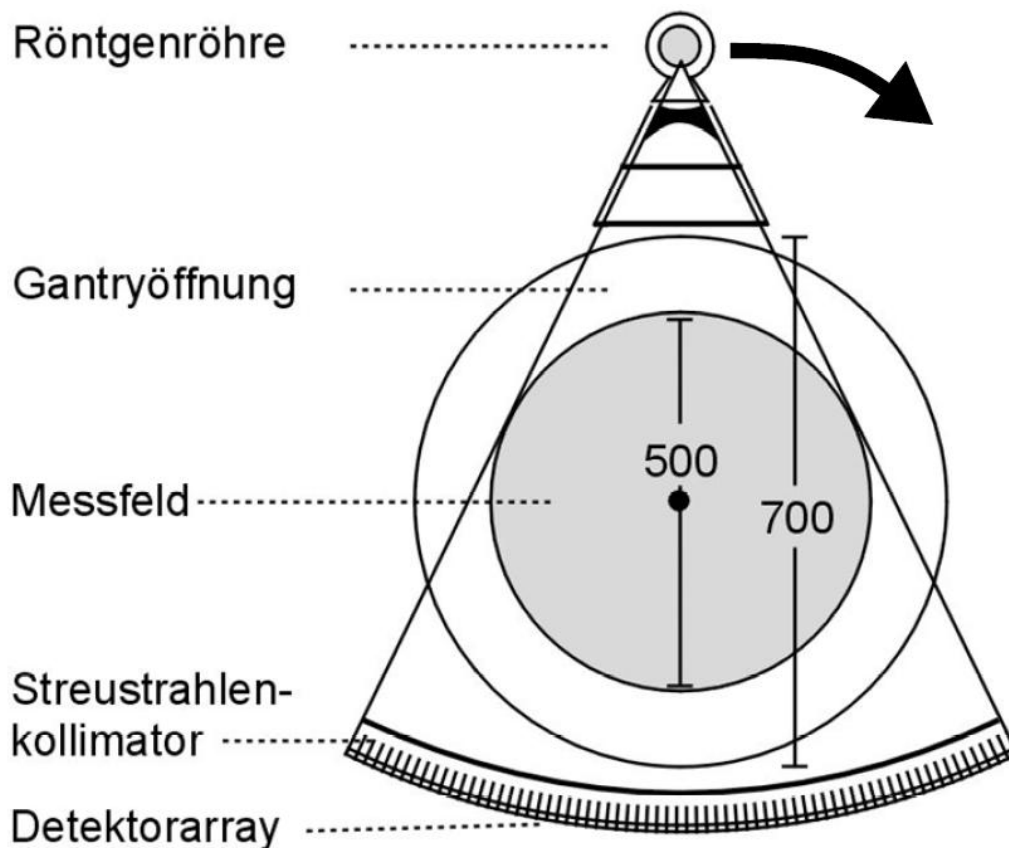


Abbildung 5: CT Messsystem (Gantry, aus Kalender, 2006)

Die Spiral-CT stellt ein Volumenaufnahmeverfahren dar, bei dem das zu untersuchende Objekt durch Verschiebung entlang einer z-Achse räumlich kontinuierlich abgetastet

wird. Mit Hilfe einer z-Interpolation wird dann für jede beliebige Bildposition ein planarer Datensatz errechnet. Hierfür ist die Kenntnis der durch Schichtkollimation (primäre Einblendung) eingestellten Schichtdicke  $S$ , die Anzahl der gleichzeitig aufgezeichneten Schichten  $M$  und der Tischvorschub  $D$  in mm pro  $360^\circ$  Rotation erforderlich. Hieraus wird dann der sogenannte Pitch-Faktor  $p$  berechnet (Kalender, 2006).

$$\text{Pitch-Faktor} \quad p = \frac{D}{M \cdot S}$$

In dieser Studie wurde die Spiral-CT verwendet, um statische Aufnahmen der gesamten Lunge in end-expiratorischer Atemlage bei geklemmtem Endotrachealtubus anzufertigen.

### **2.8.3 Statische CT-Aufnahmen (Spiral-CT)**

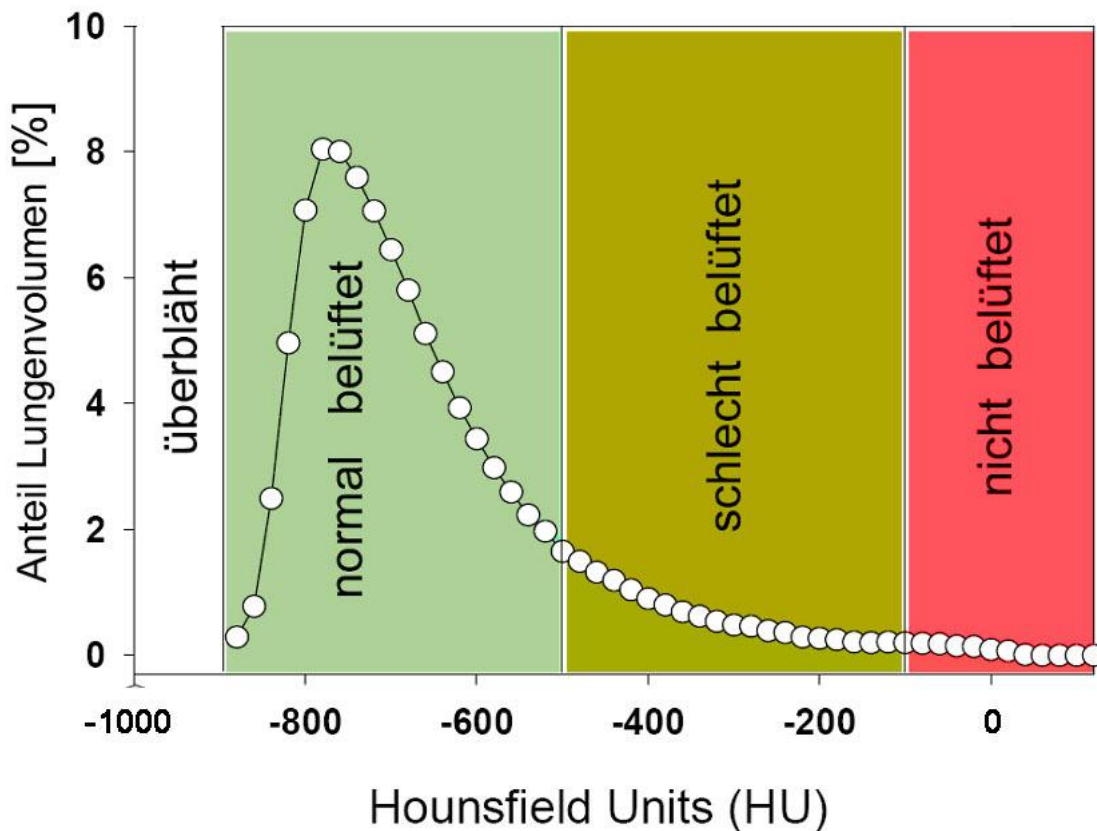
Es wurde unter Beatmung eine frontales Topogramm (scout view) des ganzen Brustkorbs mit einem Somatom Plus 4 Scanner (Siemens, Erlangen, Deutschland) aufgenommen. Unter Beobachtung der Druck- und Flusskurven wurde der Tubus im endexpiratorischen Zustand abgeklemmt und ein transversaler Spiralscan der ganzen Lunge (140 kV, 111 mA, Kollimation 8mm, Pitchfaktor 1,5) mit einer Schichtdicke von 8 mm durchgeführt. Aufgrund der transversalen Bildgröße und einer Pixelgröße von  $0,25 * 0,05 \text{ mm}^2$  entstand eine Voxelgröße von  $1,96 * 0,39 \text{ mm}^3$ . Die kraniale oder kaudale Richtung des Scanvorganges wurde randomisiert. Die digitalen CT Daten wurden schließlich von der Siemens-Workstation auf einen PC überspielt und zur weiteren Bearbeitung auf CD gebrannt.



## **2.9 Analysen der digitalen CT-Daten**

### **2.9.1 Prinzip der densitometrischen CT-Analyse**

Für jede Volumeneinheit (Voxel) des Computertomographie-Scans wird die radiologische Dichte bestimmt und wie unter 2.8.1 beschrieben mit einer CT-Zahl in HU (Hounsfield Units) angegeben (Kalender, 2006). Weiterhin ist definiert, dass Luft eine radiologische Dichte von -1000 HU, Wasser eine Dichte von 0 HU und Knochengewebe eine Dichte von +1000 HU besitzt. Aufgrund dieser Definition ist es möglich, jedem Voxel einen Luft- bzw. Wassergehalt zuzuordnen und dadurch in der Summe entsprechende Luft- und Gewebevolumenta zu berechnen. In Abbildung 6 sind die Hounsfield-Skala sowie eine densitometrische Analyse von Lungengewebe dargestellt.



**Abbildung 6: Prinzip der densitometrischen Analyse computertomographischer Bilder**

X-Achse: radiologische Dichte in Hounsfield-Unit [HU] mit den definierten Fixpunkten Wasser (0 HU) und Luft (-1000 HU), Y-Achse: Lungenvolumen in [%]; für Lungengewebe definierte Belüftungsgrade (überbläht, normal -, schlecht – und nicht belüftet)

Für Lungengewebe sind folgende Belüftungsgrade definiert (Gattinoni et al., 1991; Gattinoni et al., 2006; Lundquist et al., 1995; Vieira et al., 1998). Nicht belüftetes Lungengewebe hat eine Dichte von +100 bis -100 HU, schlecht belüftetes Lungengewebe eine Dichte von -100 bis -500 HU. Im Bereich von -500 bis -900 HU ist normal belüftetes Lungengewebe repräsentiert. Überblähte Bereiche der Lunge haben eine Dichte von -900 HU bis -1000 HU.

## 2.9.2 Markierung der CTs

Die Markierung der CT-Bilder erfolgte mit Hilfe einer PC Software (Osiris, Universität Genf, Schweiz). Hierbei wurde ein Fensterschwerpunkt von -450 HU bei einer Fensterweite von 1100 HU zur Darstellung der Aufnahmen eingestellt. Dies bedeutet, dass auf dem Monitor alle Voxel mit einer Dichte von weniger als -1000 HU schwarz, alle Voxel mit einer Dichte von mehr als +100 HU weiß dargestellt werden. Im Bereich zwischen diesen Grenzwerten werden die Voxel in 256 Graustufen angezeigt. Während der Markierung und Auswertung der CT-Bilder war der Beatmungsmodus des entsprechenden Versuchstieres nicht bekannt.

In allen CT-Bildern wurde das gesamte Lungengewebe als „region of interest“ (ROI) markiert, indem als äußere Grenze die Innenseite der Rippen und als innere Grenze die mediastinalen Organe gewählt wurde. In den apikalen Serien (Abbildung 7) wurden die rechte und die linke Lunge vollständig durch das Mediastinum voneinander getrennt und in zwei einzelnen ROI markiert, die Daten später addiert. In den diaphragmalen Schichten (Abbildung 8) wurden beide Seiten in einer einzigen ROI gemeinsam markiert. Dort wurden zusätzlich intrapulmonale Gefäße markiert und von dem Ergebnis wieder subtrahiert.

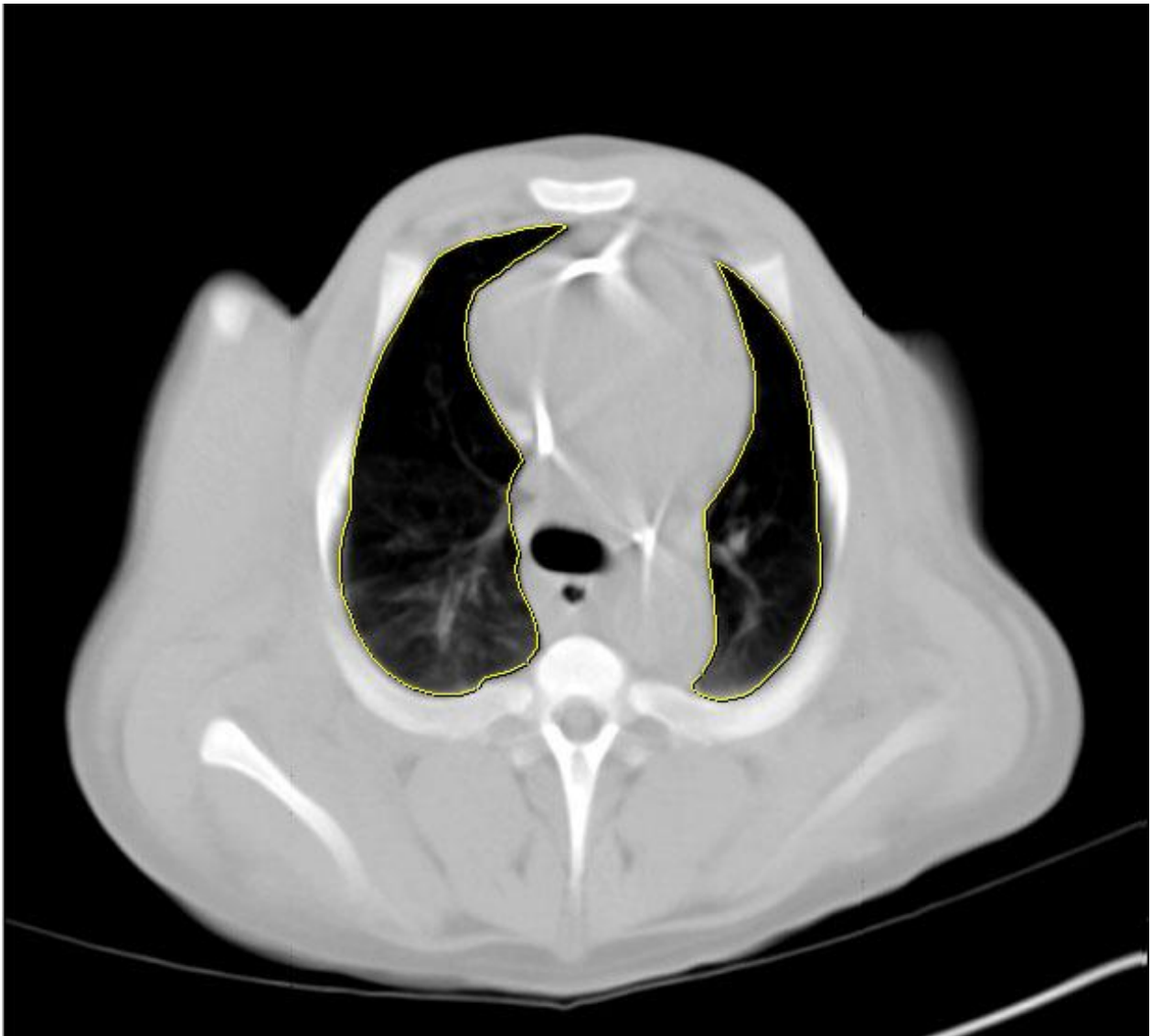
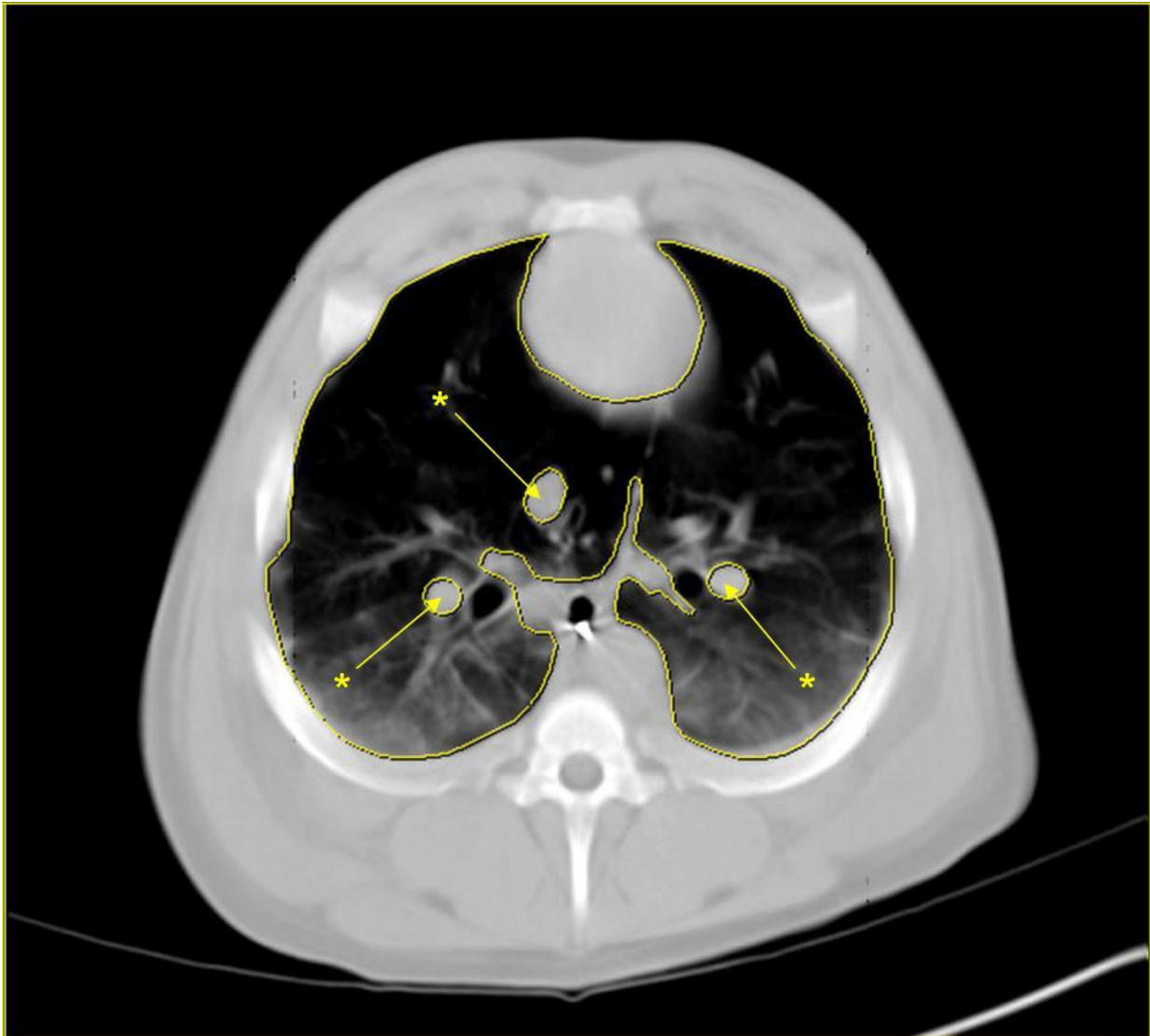


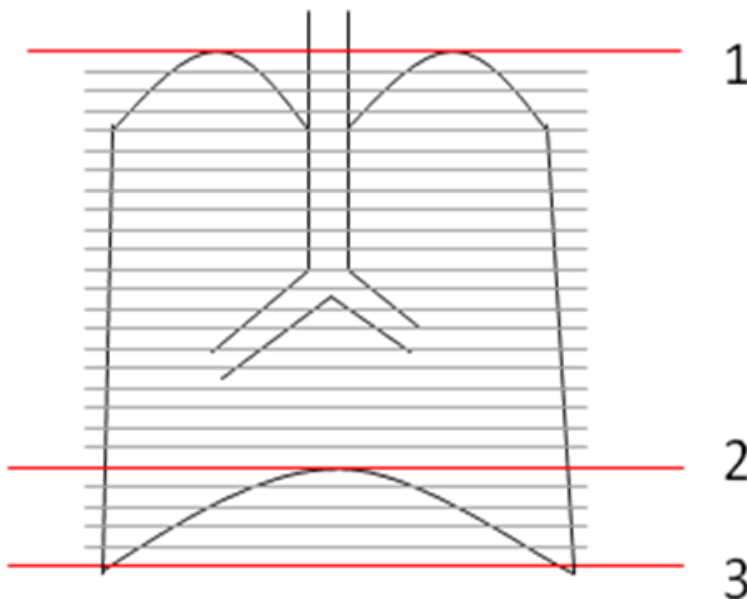
Abbildung 7 : Markierung der Lungengrenzen (ROI) in einem apikalen Lungenabschnitt



**Abbildung 8 : Markierung der Lungengrenzen (ROI) in einem zwerchfellnahen Lungenabschnitt**  
 \* Markierung von intrapulmonalen Gefäßstrukturen

### 2.9.3 kranio-kaudale Lungendimension

Die kranio-kaudale Ausdehnung der Lunge wurde in einem endexpiratorischen Spiral CT einerseits als Abstand zwischen Lungenapex und Zwerchfellkuppe und andererseits zwischen Apex und costodiaphragmalen Rezessus berechnet, indem die Anzahl der Schichten zwischen der jeweiligen Grenze gezählt und anschließend mit der bekannten CT-Schichtdicke (8 mm) multipliziert wurde (Abbildung 9)



**Abbildung 9: Schematische Darstellung der Lunge mit eingezeichneten CT-Schichten**

Der Abstand Lungenapex zu Zwerchfellkuppe entspricht der Anzahl der CT-Schnitte von Schnitt 1 bis Schnitt 2 multipliziert mit 8mm, der Abstand Apex zu costodiaphragmalem Rezessus entspricht der Anzahl der CT-Schnitte von Schnitt 1 bis Schnitt 3 multipliziert mit 8mm.

## 2.9.4 Kontinuierliche Densitometrie

### 2.9.4.1 Berechnung der mittleren Dichte

Alle der unter 2.9.2 beschriebenen ROIs aus den Spiral-CT wurden mit Hilfe der zur Markierung verwendeten PC Software (Osiris, Universität Genf, Schweiz) wie unter 2.9.1 beschrieben densitometrisch analysiert. Alle Datensätze wurden in ein Tabellenkalkulationsprogramm (Microsoft<sup>®</sup> Excel 2002, Microsoft Cooperation, USA) importiert und weiterbearbeitet. Dichtewerte außerhalb des Bereiches von  $-1000$  und  $+100$ , welche weniger als 1% der Gesamtwerte ausmachten, wurden ausgeschlossen. Folgender Datensatz wurde für jede ROI berechnet:

Gesamtzahl  $n$  aller Voxel in der markierten ROI:  $n$

Fläche  $A_{pix}$  eines Pixels: 
$$A_{pix} = \frac{A_{ROI}}{n}$$

mit  $A_{ROI}$  = Gesamtfläche der markierten ROI

Anteil  $F_{over}$  des überblähten Lungengewebes:  $F_{over} = \frac{n}{n_{over}}$

mit  $n_{over}$  = alle Voxel mit einer Dicht CT von -900 bis -1000 HU

Anteil  $F_{norm}$  des normal belüfteten Lungengewebes:  $F_{norm} = \frac{n}{n_{norm}}$

mit  $n_{norm}$  = alle Voxel mit einer Dicht CT von -500 bis -900 HU

Anteil  $F_{poor}$  des schlecht belüfteten Lungengewebes:  $F_{poor} = \frac{n}{n_{poor}}$

mit  $n_{poor}$  = alle Voxel mit einer Dicht CT von -100 bis -500 HU

Anteil  $F_{non}$  des unbelüfteten Lungengewebes:  $F_{non} = \frac{n}{n_{non}}$

mit  $n_{non}$  = alle Voxel mit einer Dicht CT von 100 bis -100 HU

mittlere Dichte  $CT_{over}$  des überblähten Lungengewebes:

$$CT_{over} = \frac{\sum_{i=-1000}^{-900} CT \cdot n_i}{\sum_{i=-1000}^{-900} n_i}$$

mittlere Dichte  $CT_{normal}$  des normal belüfteten Lungengewebes:

$$CT_{normal} = \frac{\sum_{i=-900}^{-500} CT \cdot n_i}{\sum_{i=-900}^{-500} n_i}$$

mittlere Dichte  $CT_{poor}$  des schlecht belüfteten Lungengewebes:

$$CT_{poor} = \frac{\sum_{i=-500}^{-100} CT \cdot n_i}{\sum_{i=-500}^{-100} n_i}$$

mittlere Dichte  $CT_{non}$  des unbelüfteten Lungengewebes:

$$CT_{non} = \frac{\sum_{i=-100}^{100} CT \cdot n_i}{\sum_{i=-100}^{100} n_i}$$

Die mittlere radiologische Dichte in expiratorischer Atemendlage wurde zum einen für die gesamte Lunge, zum anderen für zwei exemplarischen transversalen Schichten berechnet: eine apikale Schicht oberhalb Trachealbifurkation und eine zwerchfellnahe Schicht etwa 1-2 cm oberhalb des Zwerchfells (Abbildung 10).

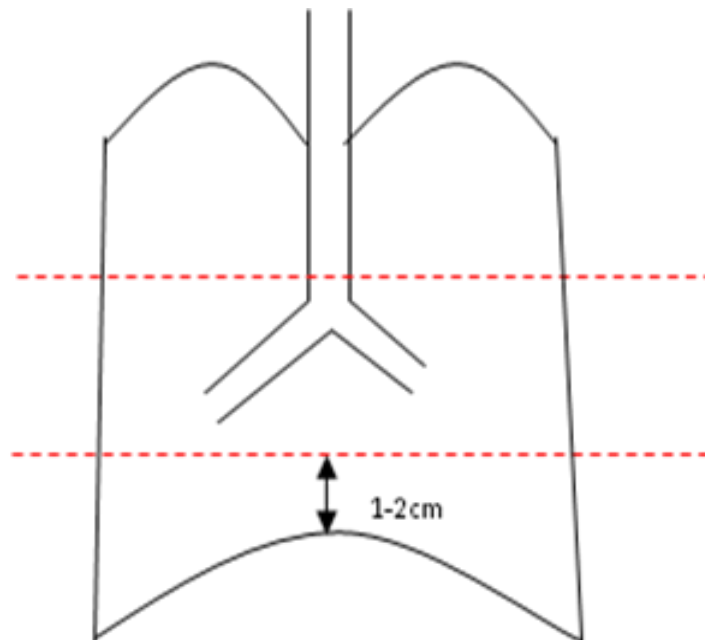


Abbildung 10: Schemenhafte Darstellung der zwei verglichenen Einzelscans

#### 2.9.4.2 Berechnung des EELV aus der densitometrischen Analyse

Es wurde nun der gesamte Luftvolumengehalt der Lunge berechnet, welcher mit den bekannten Einschränkungen (Drummond et al., 1998) (z.B. Unterschätzung des Gasvolumens aufgrund des partiellen Volumeneffektes) mit dem endexpiratorischen Lungenvolumen gleichgesetzt werden kann.



Gesamtvolumen  $V_{Vox}$  eines Voxels:

$$V_{Vox} = A_{pix} \cdot d \cdot \frac{1}{1000} [ml]$$

Luftvolumen  $V_{Air,Vox}$  eines Voxels:

$$V_{Air,Vox} = V_{Vox} \cdot \frac{CT}{-1000} [ml]$$

mit  $A_{pix}$  = Fläche eines Pixels [mm<sup>2</sup>]

$d$  = Schichtdicke [mm]

$CT$  = radiologische Dicht [HU]

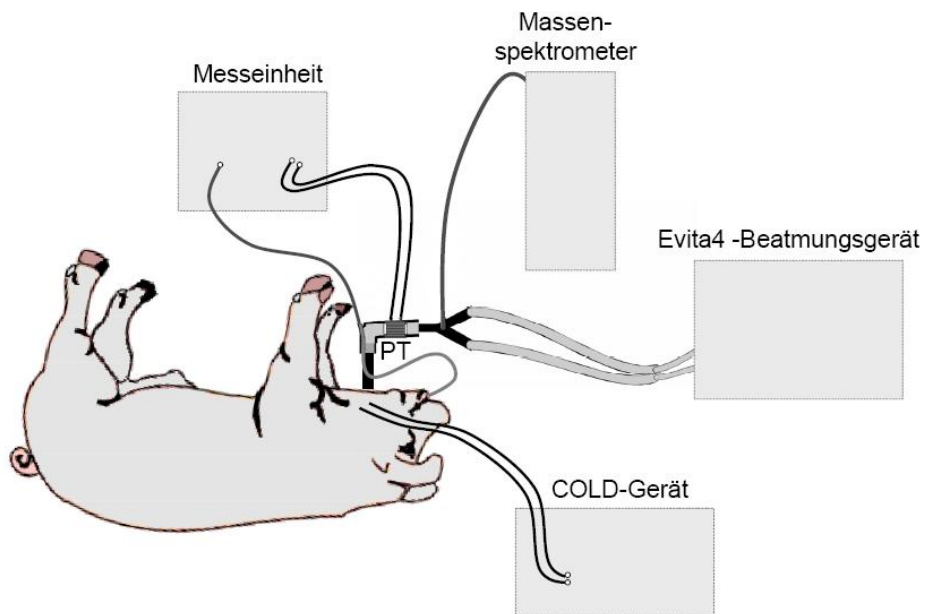
Luftvolumen  $V_{Air,ROI}$  der gesamten markierten ROI:

$$V_{Air,ROI} = \sum_i^n V_{Air,Vox,i}$$

$$EELV = V_{Air,ROI}$$

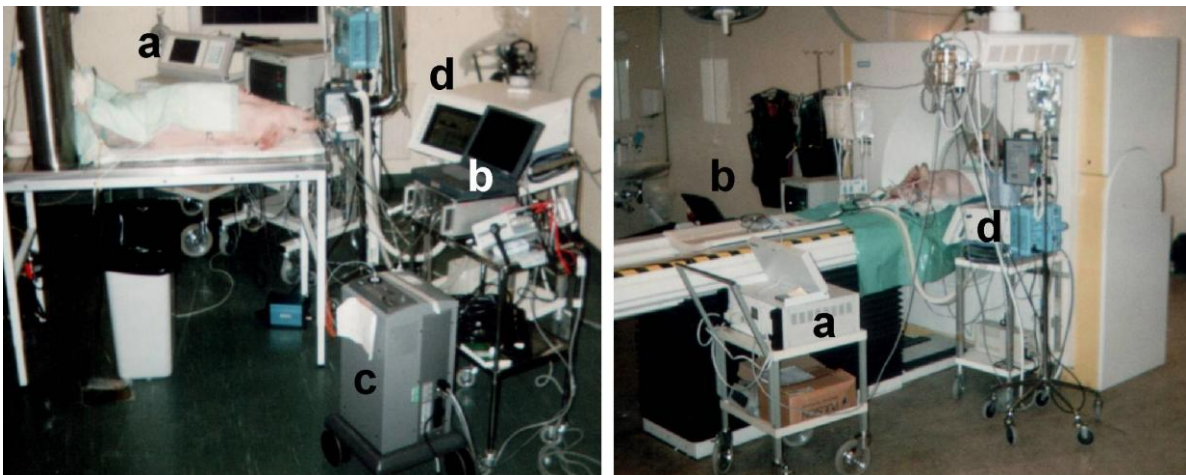
## 2.10 Messung

### 2.10.1 Messaufbau



**Abbildung 11: Messaufbau mit Versuchstier (schematische Darstellung)**

Pneumotachograph (PT), Beatmungsgerät, Massenspektrometer (MSM), Druckaufnehmer mit D/A Wandlersystem und COLD-Gerät.



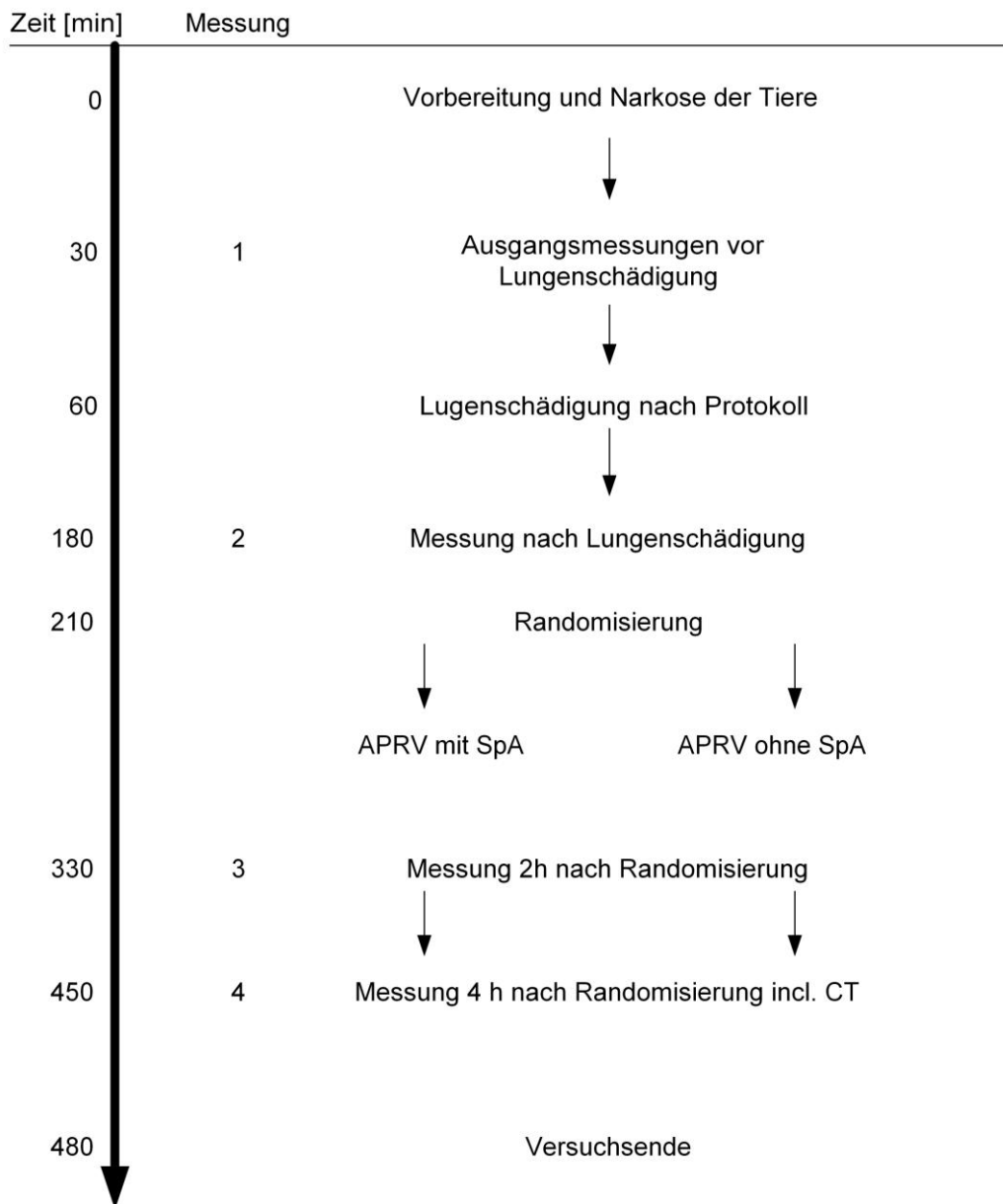
**Abbildung 12: Messsituation**

Tierlabor (links) und CT-Raum (rechts); a: COLD-Gerät, b: Messeinheit, c: Massenspektrometer, d: Evita 4 ®-Beatmungsgerät

Die Versuchstiere wurden mit einem handelsüblichen Evita®4-Beatmungsgerät beatmet, das Beatmungsschlauchsystem bestand aus Standardschläuchen niedriger Compliance. Bei der Versuchsdurchführung wurde zwischen Beatmungsgerät und Versuchstier ein Pneumotachograph tubusnah in das Beatmungssystem eingebracht. Vom Pneumotachographen führten Standardschläuche gleicher Länge und gleichen Durchmessers zu Differenzdruckaufnehmern. Die analogen Werte wurden gleich digital umgesetzt und dem Aufnahmerechner zugeführt. Eine Kapillare vom Y-Stück zum Massenspektrometer (MSM) führte kontinuierlich Atemgasproben dem MSM zu. Der ösophageale Druck wurde ebenfalls über einen Druckabnehmer dem Aufnahmerechner zugeführt. Zur Durchführung der hämodynamischen Messungen wurde ein COLD-Gerät an einen zentralen Venenkatheter und einen arteriellen fiberoptischen Thermistorkatheter angeschlossen.

### **2.10.2 Messprotokoll**

30 Minuten nach der Vorbereitung der Tiere wurden eine Blutgasanalyse, die Hämodynamik und die Einstellungen der Beatmung als Ausgangsmessung notiert. Nun wurde die Lunge, wie oben beschrieben, geschädigt. 120 Minuten nach der Lungenschädigung wurden dieselben Werte wie bei der Ausgangsmessung aufgezeichnet. Die Tiere wurden dann randomisiert und entweder mit kontrollierter Beatmung (APRV *ohne* SpA) oder mit dem Spontanatmungsmodus (APRV *mit* SpA) weitertherapiert. Nach 120 Minuten der entsprechenden Beatmung wurden die Messungen wiederholt. 240 Minuten nach der Randomisierung wurden die Tiere in die radiologische Abteilung überführt, ohne sie auf dem Transport von der jeweiligen Beatmungsform zu trennen. Hier wurde ein weiterer Messdurchgang vollzogen, gefolgt von einem transversalen Spiral-CT des Thorax in Endexpiration. Daraus ergab sich eine Studienperiode von 8 Stunden.



Folgende Messungen wurden bei Messung 1-3 durchgeführt:

- Atemgasanalyse
- Blutgasanalyse
- Messung der Hämodynamik
- Messung der Mechanik von Lunge und Atmung
- Messung des EELV

Bei Messung 4 wurden zusätzlich die CT-Untersuchungen durchgeführt.

## 2.11 Statistik

Zur Ermittlung von statistischen Unterschieden bei dem gewählten Paralleldesign hinsichtlich Wirkung der Spontanatmung auf Hämodynamik, Gasaustausch und Belüftungsverteilung in einer Größenordnung von ungefähr 15 % bei einer Standardabweichung von 25 % und einem  $\alpha$ -Fehler von 0,05 mit einer statistischen Power von 90 % detektieren zu können, ist ein Stichprobenumfang von mindestens 8 Tieren je Gruppe erforderlich. Wir nutzten zur statistischen Analyse ein kommerzielles Software-Paket (Statisstica 6.0, StatSoft Inc., Tulsa, USA). Die ermittelten Daten wurden mittels Shapiro-Wilks W Test auf Normalverteilung getestet. Alle Werte sind als Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung abgebildet. Für die statistische Analyse der Werte beider Beatmungsformen wurde eine bidirektionale Varianzanalyse (ANOVA) mit anschließendem post-hoc Test (Tukey HSD/Students t Test) gewählt. Ein Niveau mit einem Proportionalitätsfaktor  $p < 0,05$  wurde als signifikant festgelegt.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Lungenschaden

Zwei Stunden nach der Schädigung der Lunge blieben die Herzfrequenz, der mittlere arterielle Blutdruck und der zentralvenöse Druck gegenüber den Ausgangswerten unverändert. Demgegenüber fiel der systemvaskuläre Widerstand signifikant ab, das Herzminutenvolumen und das intrathorakale Blutvolumen stiegen in beiden Gruppen signifikant an ( $p < 0,01$ ,  $p < 0,05$ , Tabelle 1). Der mittlere pulmonalarterielle Blutdruck und der pulmonalvaskuläre Widerstand stiegen jeweils als Reaktion auf die Lungenschädigung erwartungsgemäß an ( $p < 0,001$ ).

Die arterielle Oxygenierung wurde ebenfalls durch die Lungenschädigung beeinflusst (Tabelle 2). Der Sauerstoffpartialdruck und sowohl die arterielle als auch die gemischtvenöse Sauerstoffsättigung sanken signifikant ab ( $p < 0,01$ ), während die venöse Beimischung anstieg ( $p < 0,001$ ). Dadurch erfüllten 18 der 22 Tiere die Kriterien für ein acute respiratory distress syndrom (ARDS) (Bernard GR et al., 1994) (Tabelle 2) mit einem Horowitz-Index ( $P_{aO_2}/F_iO_2$ ) von unter 300 mmHg, bei 8 dieser 18 Schweine lag der Oxygenierungsquotient sogar unter 150 mmHg. Das Sauerstoffangebot blieb nach Lungenschaden unverändert, die Sauerstoffausschöpfung stieg an ( $p < 0,001$ ).

Nach der Lungenschädigung mussten die Atemfrequenz und der  $CPAP_{hoch}$  gesteigert werden, um eine ausreichende Ventilation der Versuchstiere zu gewährleisten. Daraus resultierten verkürzte Zeiten für  $CPAP_{hoch}$  ( $T_i$ ) und  $CPAP_{tief}$  ( $T_e$ ), höhere Atemwegsdrücke, erhöhte mittlere Atemwegsdrücke und eine Erhöhung des intrinsischen PEEP, wohingegen das Tidalvolumen trotz der Maßnahmen sogar fiel ( $p < 0,05$ , Tabelle 3). Als weitere Bestätigung einer vollzogenen Lungenschädigung zeigte sich, dass obwohl das Minutenvolumen einen leichten Anstieg verzeichnete ( $p < 0,05$ ), der Kohlendioxidpartialdruck zwei Stunden nach der Lungenschädigung signifikant anstieg ( $p < 0,001$ ), aber nie die Grenze von 65 mmHg, welche im Protokoll vorgesehen war, überschritt.

Das endexpiratorische Lungenvolumen war in allen Versuchstieren reduziert. (Abbildung 15).

## 3.2 APRV *mit* und *ohne* Spontanatmung

### 3.2.1 Hämodynamik

Das Herzzeitvolumen stieg bei APRV *mit* Spontanatmung an ( $p < 0,05$  nach 4 h Behandlung), bei APRV *ohne* Spontanatmung blieb es unverändert ( $p < 0,05$ , Tabelle 1). Es zeigte sich zusätzlich eine signifikante Interaktion bezüglich der Faktoren *Zeit* und *Behandlungsmodus*. Der ZVD fiel über die Zeit signifikant ab. Zudem fiel der mittlere pulmonalarterielle Blutdruck signifikant nach 2 h und 4 h nur während der Behandlung mit APRV *mit* Spontanatmung ( $p < 0,001$ ) ab. Bei der kontrollierten Beatmung (APRV – SpA) blieb er über die *Zeit* konstant. Zusätzlich zeigte sich auch hier eine signifikante Interaktion der Faktoren *Zeit* und *Modus*. Alle anderen hämodynamischen Parameter blieben nach 2 h und 4 h Behandlung unverändert. Es gab kein Unterschied zwischen den *Modi*.

Parameter	Modus	Ausgangs- messung	Nach ALS	2 h Behandlung	4 h Behandlung	ALS	Zeit	Modus	Interaktion
HF [ $\text{min}^{-1}$ ]	SpA -	92 ± 16	95 ± 15	98 ± 15	98 ± 21				
	SpA +	85 ± 15	93 ± 20	102 ± 20	105 ± 18				
MAP [mmHg]	SpA -	88 ± 20	86 ± 10	81 ± 12	81 ± 15				
	SpA +	82 ± 14	87 ± 12	90 ± 19	92 ± 17				
ZVD [mmHg]	SpA -	8 ± 2	11 ± 2	11 ± 2	10 ± 4		*		
	SpA +	7 ± 2	11 ± 2	10 ± 1	10 ± 2				
SVR [ $\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$ ]	SpA -	1967 ± 725	1610 ± 353	1538 ± 377	1593 ± 383	**			
	SpA +	2089 ± 724	1553 ± 314	1493 ± 349	1488 ± 352				
MPAP [mmHg]	SpA -	19 ± 3	34 ± 5	33 ± 6	33 ± 6	***	***		*
	SpA +	16 ± 2	35 ± 6	31 ± 5 †††	30 ± 6 †††				
PVR [ $\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$ ]	SpA -	260 ± 47	480 ± 136	467 ± 138	485 ± 142	***			
	SpA +	239 ± 83	464 ± 95	407 ± 113	394 ± 135				
HZV [l/min]	SpA -	3.2 ± 0.8	3.8 ± 0.6	3.8 ± 0.9	3.8 ± 1.2	**			*
	SpA +	3.1 ± 0.8	3.9 ± 0.9	4.4 ± 0.9	4.5 ± 0.9 †				
ITBV [ml]	SpA -	582 ± 93	615 ± 64	601 ± 55	588 ± 81	*			
	SpA +	592 ± 70	634 ± 45	637 ± 55	644 ± 57				

**Tabelle 1: Hämodynamik**

SpA-/SpA+ : APRV *ohne/mit* Spontanatmung, HF: Herzfrequenz, MAP: mittlerer arterieller Druck, ZVD: zentralvenöser Druck, SVR: systemvaskulärer Widerstand, MPAP: mittlerer pulmonal arterieller Blutdruck, PVR: pulmonal vaskulärer Widerstand, HZV: Herzzeitvolumen, ITBV: intrathorakales Blutvolumen. Die Ausgangsmessung wurde nur gegen den Lungenschaden (ALS) getestet. Post hoc Analysen wurden durchgeführt, wenn sich ein signifikanter Unterschied für beide Einzelfaktoren und/oder deren Interaktion ergab (\*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ , \*\*\*  $p < 0,001$ ), aber ausschließlich signifikante Unterschiede wurden markiert: †  $p < 0,05$ , †††  $p < 0,001$  für Unterschiede innerhalb der Gruppen. Daten als Mittelwert +- Standardabweichung



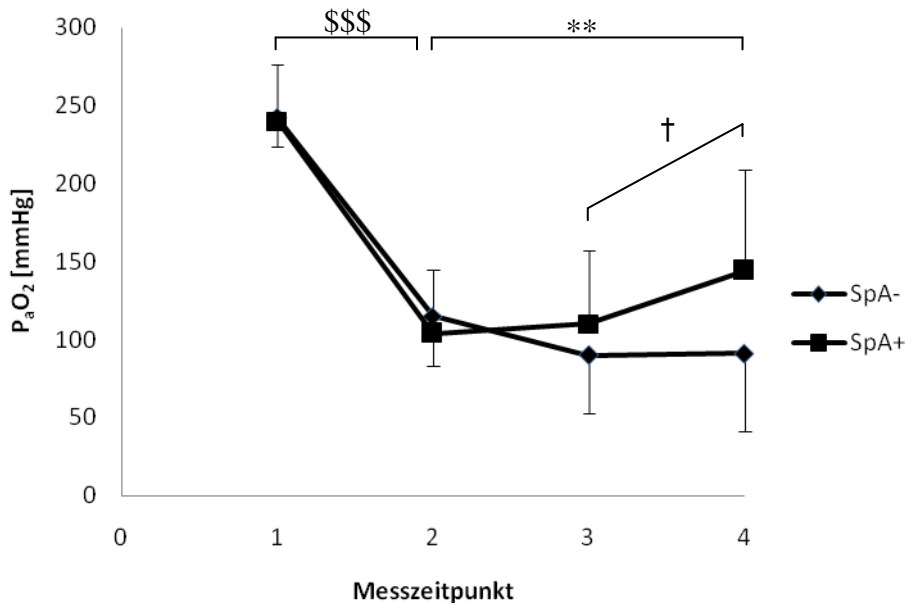
### 3.2.2 Oxygenierung

Die zeitlichen Verläufe von Oxygenierung, arterieller und gemischtvenöser Sauerstoffsättigung, Sauerstoffangebot und –Verbrauch und venöser Beimischung wurden durch die Spontanatmung beeinflusst (jeweils signifikante Interaktion zwischen den Faktoren *Zeit* und *Modus*, Tabelle 2, Abbildungen 13 und 14). Der arterielle Sauerstoffpartialdruck stieg nach 2 Stunden APRV *mit* Spontanatmung tendenziell an und war 4 Stunden nach Lungenschädigung signifikant erhöht ( $p < 0,05$ ). Demgegenüber blieb der Sauerstoffpartialdruck bei APRV *ohne* Spontanatmung weiterhin niedrig (Abbildung 13). Die arterielle Sauerstoffsättigung (Tabelle 2) fiel und die venöse Beimischung (Abbildung 14) stieg in der Abwesenheit von Spontanatmung an und waren nach 4 Stunden APRV *ohne* Spontanatmung signifikant unterschiedlich im Vergleich zum Zeitpunkt nach Lungenschaden (jeweils  $p < 0,01$ ). Während unter APRV *mit* Spontanatmung das Sauerstoffangebot und der Sauerstoffverbrauch über die Zeit anstiegen, fielen beide bei fehlender Spontanatmung mit der Zeit ab. Die Verbesserung des Sauerstoffangebotes unter Spontanatmung beruhte sowohl auf einer Steigerung des Herzzeitvolumens als auch des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks.

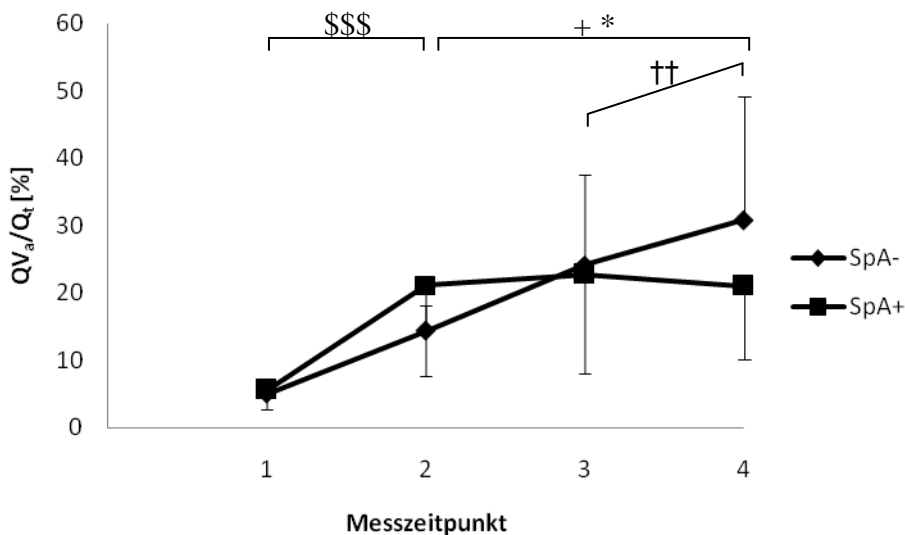
Parameter	Modus	Ausgangs- messung	Nach ALS	2h Behandlung	4h Behandlung	ALS	Zeit	Modus	Interaktion
S <sub>a</sub> O <sub>2</sub> [%]	SpA -	98.9 ± 0.5	95.9 ± 2.3	88.8 ± 11.1	84.0 ± 13.4††	**	*		*
	SpA +	98.6 ± 0.3	91.5 ± 9.9	90.9 ± 9.6	91.3 ± 11.3				
ḐO <sub>2</sub> [ml/min]	SpA -	365 ± 96	374 ± 64	345 ± 84	339 ± 98				*
	SpA +	331 ± 74	365 ± 93	409 ± 111	438 ± 115				
ṠO <sub>2</sub> [ml/min]	SpA -	142 ± 43	185 ± 36	172 ± 42	160 ± 41	***			**
	SpA +	132 ± 24	172 ± 14	181 ± 29	186 ± 32				
S <sub>v</sub> O <sub>2</sub> [%]	SpA -	60.0 ± 7.9	48.3 ± 7.8	44.3 ± 12.6	43.0 ± 11.8	**			*
	SpA +	58.3 ± 7.0	46.6 ± 13.7	49.3 ± 10.6	55.3 ± 12.1				

**Tabelle 2 Oxygenierung**

SpA-/SpA+: APRV *ohne/mit* Spontanatmung, PaO<sub>2</sub>: arterieller Sauerstoffpartialdruck, SaO<sub>2</sub>: arterielle Sauerstoffsättigung, ḐO<sub>2</sub>: Sauerstoffangebot, ṠO<sub>2</sub>: Sauerstoffausschöpfung, SvO<sub>2</sub>: venöse Sauerstoffsättigung, die Ausgangsmessung wurde nur gegen den Lungenschaden (ALS) getestet. Post hoc Analysen wurden durchgeführt, wenn sich ein signifikanter Unterschied für beide Einzelfaktoren und/oder deren Interaktion ergab (\* p<0,05, \*\* p<0,01, \*\*\* p<0,001), aber ausschließlich signifikante Unterschiede wurden markiert: †† p<0,01 für Unterschiede innerhalb der Gruppen. Daten als Mittelwert +- Standardabweichung



**Abbildung 13:** Zeitlicher Verlauf des Sauerstoffpartialdruckes für APRV *mit* und *ohne* Spontanatmung (SpA); 1: Ausgangsmessung, 2: Lungenschaden, 3: nach 2h Behandlung, 4: nach 4h Behandlung. Die Ausgangsmessung wurde nur gegen den Lungenschaden (ALS) getestet (\$\$\$  $p < 0,001$ ). Multifaktorielle Varianzanalyse (ANOVA), \*\*  $p < 0,01$ , für die Interaktion der Faktoren *Zeit* und *Modus*. Post hoc Analysen wurden durchgeführt, wenn sich ein signifikanter Unterschied für beide Einzelfaktoren und/oder deren Interaktion ergab, aber ausschließlich signifikante Unterschiede wurden markiert: †  $p < 0,05$  für Unterschiede innerhalb der Gruppen). Daten als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung



**Abbildung 14:** Zeitlicher Verlauf der venösen Beimischung für APRV *mit* und *ohne* SpA; 1: Ausgangsmessung, 2: Lungenschaden, 3: nach 2 Stunden Behandlung, 4: nach 4 Stunden Behandlung. Die Ausgangsmessung wurde nur gegen den Lungenschaden (ALS) getestet (\$\$\$  $p < 0,001$ ). Multifaktorielle Varianzanalyse (ANOVA), +  $p < 0,05$  für den Faktor *Modus*; \*  $p < 0,05$  für die Interaktion der Faktoren *Zeit* und *Modus*. Post hoc Analysen wurden durchgeführt, wenn sich ein signifikanter Unterschied für beide Einzelfaktoren und/oder deren Interaktion ergab, aber ausschließlich signifikante Unterschiede wurden markiert: ††  $p < 0,01$  für Unterschiede innerhalb der Gruppen). Daten als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung

### 3.2.3 Beatmung

Alle Beatmungsparameter werden in Tabelle 3 wiedergegeben. Dem Protokoll entsprechend wurde die Atemfrequenz bei APRV *ohne* Spontanatmung gesteigert, wohingegen bei APRV *mit* Spontanatmung die Atemfrequenz, aufgrund der Eigenatmung des Tieres, anstieg ( $p < 0,001$  für beide Modi). Bei APRV *mit* Spontanatmung stieg die Atemfrequenz jedoch nach 2 Stunden Therapie höher an im Vergleich zu APRV *ohne* Spontanatmung ( $p < 0,05$ ). Dies galt von der Tendenz her auch für die Atemfrequenz nach 4 Stunden Therapie, mit einer signifikanten Interaktion der Faktoren *Zeit* und *Modus* ( $p < 0,05$ ). Der Anstieg der Atemfrequenz war entsprechend von einem Abfall der In- und Expirationszeit begleitet (jeweils  $p < 0,05$ ). Das Tidalvolumen der Versuchstiere fiel signifikant in beiden Gruppen ( $p < 0,001$ ). Das Atemminutenvolumen und die alveoläre Ventilation, abgebildet durch den Kohlenstoffdioxidpartialdruck, waren bezogen auf die Beatmungsdauer und den Beatmungsmodus nicht signifikant unterschiedlich. Der PEEP war während der gesamten Studiendauer auf 5 cmH<sub>2</sub>O eingestellt; die Atemwegsspitzen- und -Mitteldrücke waren in beiden Gruppen vergleichbar und veränderten sich nicht signifikant über die *Zeit*. Der intrinsische PEEP hingegen blieb bei APRV *ohne* Spontanatmung unter 1 cmH<sub>2</sub>O, stieg bei vorhandener Spontanatmung nach 2 Stunden und 4 Stunden an ( $p < 0,001$ ) und es entstand ein signifikanter Unterschied zu APRV *ohne* Spontanatmung nach 2 Stunden und 4 Stunden Therapie ( $p < 0,01$  bzw.  $p < 0,001$ ). Der Anteil der Spontanatmung am Atemminutenvolumen während APRV *mit* Spontanatmung konnte nicht direkt gemessen werden, da die spontanen Atembemühungen teilweise mit den maschinell erzeugten Niveauwechseln zusammenfielen. Ein konstantes Atemminutenvolumen trotz Halbierung der maschinellen Ventilation durch Reduktion der Atemfrequenz während APRV *mit* Spontanatmung, lässt jedoch einen Anteil der Spontanatmung am Gesamtminutenvolumen von 50% vermuten.

Parameter	Modus	Baseline	Nach ALI	2h	4h	ALI	Zeit	Modus	Interaktion
				Behandlung	Behandlung				
AF [1/min]	SpA -	25 ± 4	29 ± 3	32 ± 3	34 ± 5	**	***		*
	SpA +	25 ± 4	30 ± 0	41 ± 5 <sup>‡</sup>	39 ± 9				
V <sub>T</sub> [ml]	SpA -	341 ± 62	269 ± 62	237 ± 43	231 ± 48	**	***		
	SpA +	344 ± 45	293 ± 64	208 ± 35	234 ± 56				
AMV [l]	SpA -	8.0 ± 1.2	8.3 ± 1.9	8.1 ± 1.6	8.0 ± 1.6	*			
	SpA +	8.2 ± 0.9	9.4 ± 1.1	8.5 ± 1.2	8.7 ± 1.6				
PaCO <sub>2</sub> [mmHg]	SpA -	40 ± 6	52 ± 7	57 ± 7	56 ± 15	***			
	SpA +	41 ± 7	52 ± 12	59 ± 15	57 ± 16				
T <sub>i</sub> [s]	SpA -	1.4 ± 0.2	1.2 ± 0.2	1.1 ± 0.3	1.0 ± 0.1	**	*		
	SpA +	1.4 ± 0.2	1.2 ± 0.2	1.0 ± 0.4	0.9 ± 0.3				
T <sub>e</sub> [s]	SpA -	1.3 ± 0.2	1.0 ± 0.3	0.8 ± 0.3	0.9 ± 0.2	**	*		
	SpA +	1.2 ± 0.2	1.0 ± 0.3	0.6 ± 0.2	0.7 ± 0.3				
P <sub>aw</sub> [cmH <sub>2</sub> O]	SpA -	17.5 ± 1.2	24.4 ± 3.9	23.6 ± 3.7	24.0 ± 3.8	***			
	SpA +	16.9 ± 1.3	24.7 ± 4.2	24.7 ± 4.2	24.8 ± 4.0				
P <sub>aw.mean</sub> [cmH <sub>2</sub> O]	SpA -	10.0 ± 1.2	14.1 ± 3.0	14.2 ± 2.1	13.8 ± 2.3	***			
	SpA +	9.8 ± 1.0	14.6 ± 2.4	14.8 ± 3.0	14.6 ± 2.5				
P <sub>transpulm</sub> [cmH <sub>2</sub> O]	SpA -	3.9 ± 1.3	7.3 ± 3.3	7.2 ± 2.8	6.8 ± 2.8	***			
	SpA +	4.0 ± 0.9	8.1 ± 2.2	8.8 ± 3.0	8.5 ± 3.7				
PEEP <sub>i</sub> [cmH <sub>2</sub> O]	SpA -	0.3 ± 0.3	0.4 ± 0.6	0.5 ± 0.5	0.4 ± 0.6	*	***	***	***
	SpA +	0.4 ± 0.3	0.9 ± 0.8	2.9 ± 1.9 †††	3.5 ± 1.5 †††				

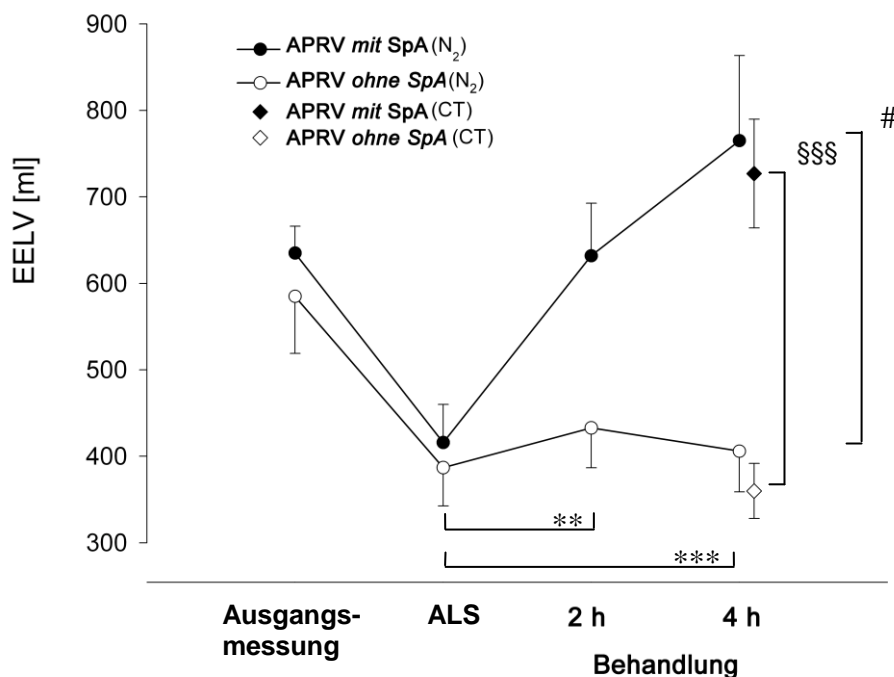
**Tabelle 3: Beatmung**

Alle Variablen sind Mittelwerte ± Standardabweichung, spontane Atemzüge sind mit einberechnet falls vorhanden. SpA-/SpA+: APRV *ohne/mit* Spontanatmung, AF: Atemfrequenz, V<sub>T</sub>: Tidalvolumen, AMV: Atemminutenvolumen, PaCO<sub>2</sub>: arterieller Kohlenstoffdioxid Partialdruck, T<sub>i</sub>: Inspirationszeit, T<sub>e</sub>: Ex-

spirationszeit,  $P_{AW}$ : Atemwegsdruck,  $P_{AW.mean}$ : mittlerer Atemwegsdruck,  $P_{transpulm}$ : Transpulmonaler Druck. Die Ausgangsmessung wurde nur gegen den Lungenschaden (ALS) getestet. Post hoc Analysen wurden durchgeführt, wenn sich ein signifikanter Unterschied für beide Einzelfaktoren und/oder deren Interaktion ergab (\*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ , \*\*\*  $p < 0,001$ ), aber ausschließlich signifikante Unterschiede wurden markiert: †††  $p < 0,001$  für Unterschiede innerhalb der Gruppen, und ‡  $p < 0,05$ , ††  $p < 0,01$  †††  $p < 0,001$  für Unterschiede zwischen den Gruppen.

### 3.3 Das End-expiratorische Lungenvolumen

Der zeitliche Verlauf des endexpiratorischen Lungenvolumens (Abbildung 15) war nach der Lungenschädigung signifikant unterschiedlich zwischen den Beatmungsmodi ( $p < 0,001$  für die Interaktion der Faktoren *Zeit* und *Modus*). Es blieb bei Versuchstieren *ohne* Spontanatmung nach 2 h und 4 h erniedrigt ( $411 \pm 165$  ml bzw.  $384 \pm 148$  ml), verbesserte sich aber bei APRV *mit* Spontanatmung nach 4 h Behandlung ( $652 \pm 200$  ml bzw.  $786 \pm 320$  ml) mit signifikanten Unterschieden zwischen den beiden Gruppen ( $p < 0,05$ ). Das aus den CT-Analysen ermittelte endexpiratorische Lungenvolumen war bei APRV *mit* Spontanatmung verglichen mit APRV *ohne* Spontanatmung ebenfalls erhöht ( $752 \pm 203$  ml versus  $353 \pm 104$  ml,  $p < 0,001$ ). Vergleichbare Unterschiede zwischen beiden Modi ergaben sich aus der Stickstoffauswaschmethode für das endexpiratorische Lungenvolumen (Abbildung 15).



**Abbildung 15:** Zeitlicher Verlauf des endexpiratorischen Lungenvolumens (EELV) für APRV *mit* und *ohne* SpA gemessen durch die Stickstoffauswaschmethode (N<sub>2</sub>). \*\*  $p < 0,01$  und \*\*\*  $p < 0,001$  verglichen mit der Lungenschädigung, #  $p < 0,05$  APRV *mit* versus *ohne* SpA gemessen durch Stickstoffauswaschmethode, §§§  $p < 0,001$  APRV *mit* versus *ohne* SpA verglichen durch die CT Analyse. Daten als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung

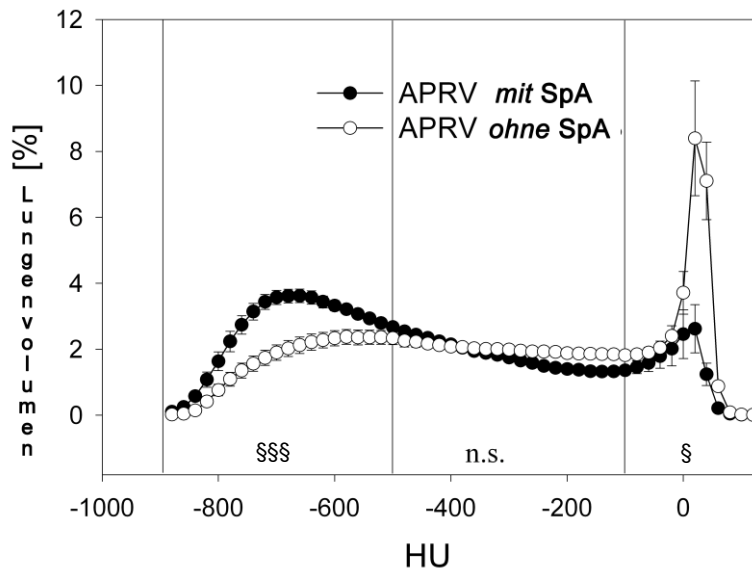
## 3.4 Densitometrische Analysen

### 3.4.1 Einfluss der Spontanatmung auf die Belüftung in der Lunge

Die mittlere Dichte der gesamte Lunge als Maß für die Lungenbelüftung (Luftanteil der Lunge) war bei APRV *mit* Spontanatmung ( $-462 \pm 70$  HU) signifikant niedriger als bei APRV *ohne* Spontanatmung ( $-329 \pm 87$  HU,  $p < 0,001$ ).

Die Verteilung des Lungengewebes auf die Belüftungskategorien (überbläht, normal belüftet, schlecht belüftet, nicht belüftet) zeigt Abbildung 16. Überbelüftete Lungenareale traten bei keiner der beiden Beatmungsmodi auf. Der Anteil an normal belüfteten Lungenarealen war bei APRV *mit* Spontanatmung wesentlich höher ( $p < 0,001$ ), als bei APRV *ohne* Spontanatmung, wohingegen sich für den Anteil schlecht belüfteter Lungenareale kein statistischer Unterschied zwischen beiden Modi ergab. Das Fehlen der Spontanatmung resultierte hingegen in einem signifikant höheren relativen Anteil an unbelüfteten Lungenarealen ( $p < 0,05$ ).





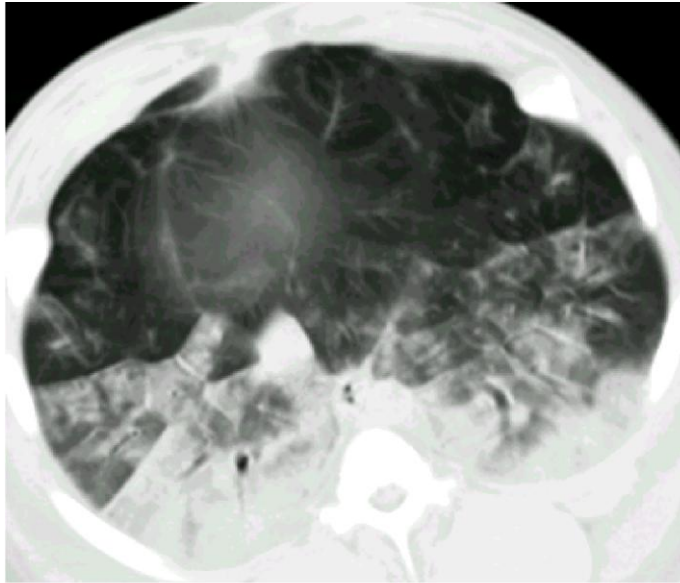
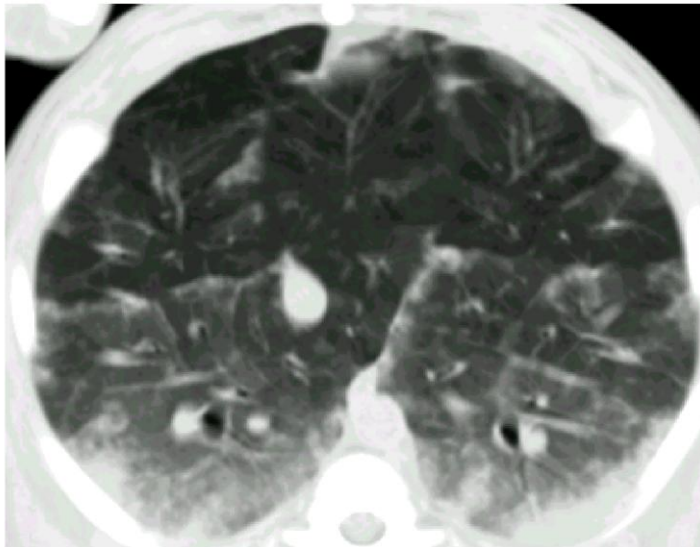
**Abbildung 16:** computertomographisch gemessene Densitometrien der kompletten Lungen bei End-Expiration. Das Histogramm zeigt das normierte Lungenvolumen in Hounsfield Einheiten (HU) von -1000 bis 100. Angegeben sind die Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichungen aller Versuchstiere. Die Belüftungskategorien (überbläht, normal belüftet, schlecht belüftet, nicht belüftet) sind als Grenzlinien markiert und bezüglich des Beatmungsmodus statistisch ausgewertet. §  $p < 0,05$  und §§§  $p < 0,001$  APRV mit versus ohne SpA verglichen durch die CT Analyse.

### 3.4.2 Regionaler Unterschied (Apex/Zwerchfell)

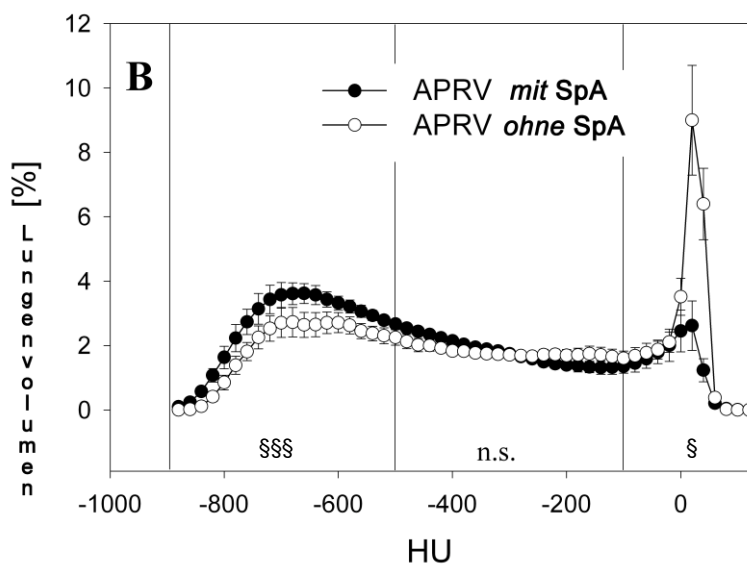
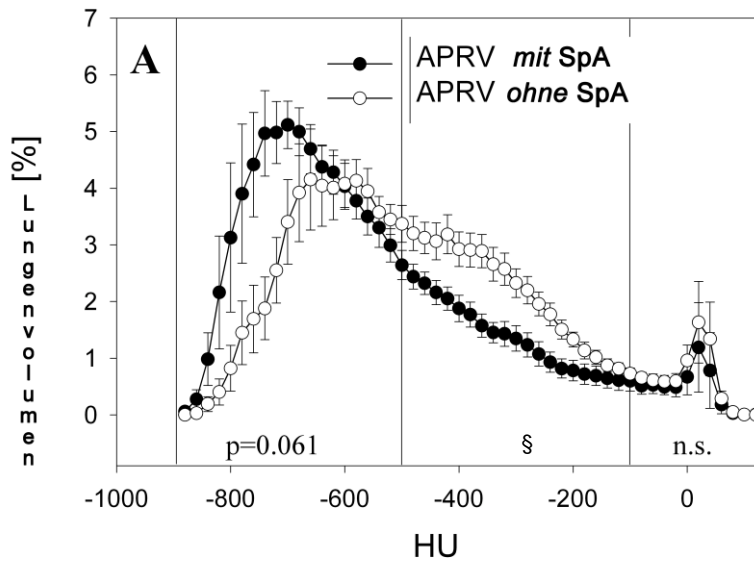
In Abbildung 17 werden Beispiele für endexpiratorische CT-Scans in Zwerchfellniveau *ohne* und *mit* Spontanatmung dargestellt. In diesen Schnitten wurden dieselben qualitativen Unterschiede entdeckt, wie in den Untersuchungen der Dichtemessungen über die ganze Lunge: z.B. ein höherer Anteil von normal belüfteten Lungenarealen, keine signifikanten Unterschiede in den schlecht belüfteten Arealen und weniger nichtbelüfteter Areale bei vorhandener Spontanatmung (Abbildung 17B).

Die Auswertungen der Dichteverteilung der apexnahen Lungenschnitte zeigte bei den Versuchstieren *mit* Spontanatmung tendenziell einen höheren Anteil an normalbelüfteten Lungenarealen ( $p=0,061$ ) und zu einem geringeren Anteil schlecht belüftete Lungenarealen ( $p<0,05$ ), verglichen mit Tieren *ohne* Spontanatmung (Abbildung 18A). Hingegen war apexnah die Menge nicht belüfteter Lungenareale recht gering und zeigte keinen Unterschied bezüglich der Behandlungsform.

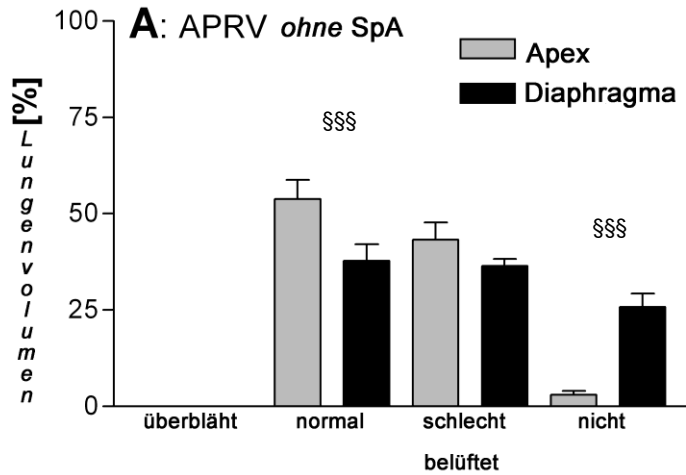
Vergleicht man nun die apexnahen mit den zwerchfellnahen Lungenschnitten, entdeckt man einen kranio-kaudalen Unterschied mit mehr normal belüfteten Lungenarealen und mit weniger unbelüfteten Arealen in den apexnahen Schnitten ( $p<0,001$ , Abbildung 19). Dieser Unterschied wurde in beiden Beatmungsmodi festgestellt und war unter APRV *mit* Spontanatmung deutlicher ausgeprägt ( $p<0,01$ ).

**A****B**

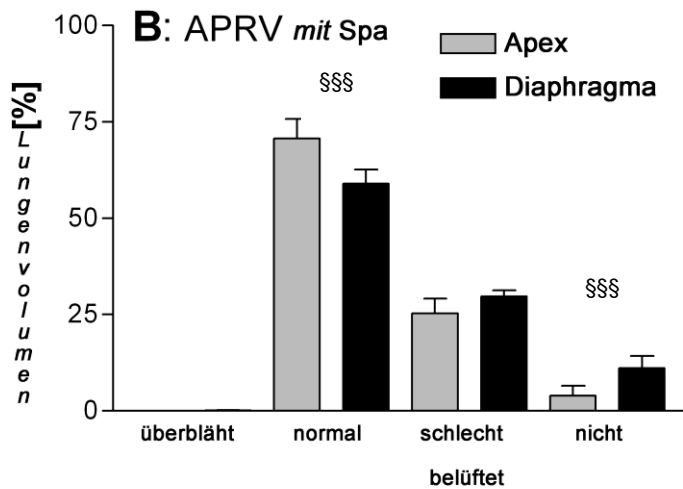
**Abbildung 17:** Originale CT-Scan-Bilder in zwerchfellnähe von (A) Versuchstier 2 während APRV *ohne* SpA und (B) Versuchstier 3 während APRV *mit* SpA. Man beachte den Unterschied der Belüftung und der Verdichtung der Lunge in Abhängigkeit mit der Spontanatmung



**Abbildung 18:** densitometrische Analysen von definierten CT-Schnitten vom Lungenapex (A) und in Zwerchfellnähe (B) bei Endexpiration aller Versuchstiere. Die Histogramme zeigen das normierte Lungenvolumen in Hounsfield Einheiten (HU) von -1000 bis 100 abgebildet mit Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung von allen Versuchstieren. Die Belüftungskategorien (überbläht, normal belüftet, schlecht belüftet, nicht belüftet) sind als Grenzlinien markiert und bezüglich des Beatmungsmodus statistisch ausgewertet. §  $p < 0,05$  und §§§  $p < 0,001$  APRV *mit* versus *ohne* SpA verglichen durch die CT Analyse.



§§§ :  $p < 0.001$  apikaler versus diaphragmaler Schnitt



§§§ :  $p < 0.001$  apikaler versus diaphragmaler Schnitt

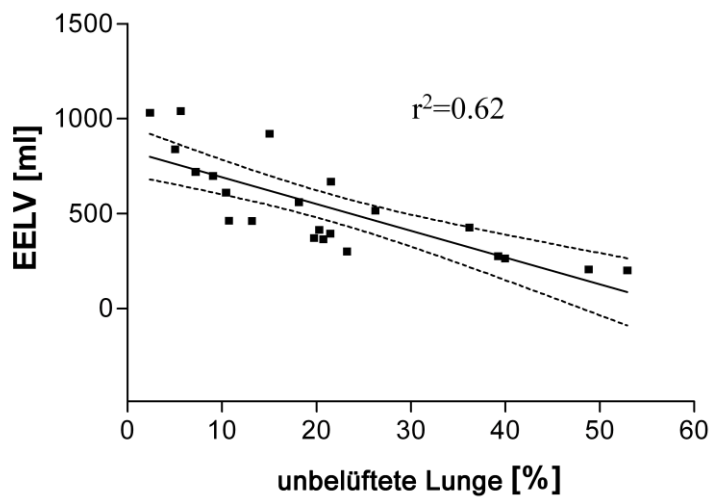
**Abbildung 19:** relativer Lungenvolumenanteil für jede Belüftungskategorie ermittelt aus den definierten apikalen und diaphragmalen CT-Schnitten während APRV *ohne* (A) versus *mit* (B) SpA. Unterschiede bezüglich der Lungenregion waren ebenfalls signifikant bezüglich der Spontanatmung ( $p < 0,01$  für die betrachtete Lungenregion und für die Beatmungsform). Daten als Mittelwert +- Standardabweichung

### 3.5 intrinsischer PEEP und Rekrutierung

Weiterhin untersuchten wir den Beitrag der Faktoren intrinsischen PEEP (PEEP<sub>i</sub>) und Rekrutierung von nicht belüfteten Lungenarealen an dem Anstieg des endexpiratorischen Lungenvolumens während APRV *mit* Spontanatmung. Die Änderungen des PEEP<sub>i</sub> nach 2 h und 4 h wurde mit der Änderung des EELV in Korrelation gebracht:

$$\Delta\text{EELV} = 63 \cdot \Delta\text{PEEP}_i + 88, r^2 = 0,18, p=0,0042$$

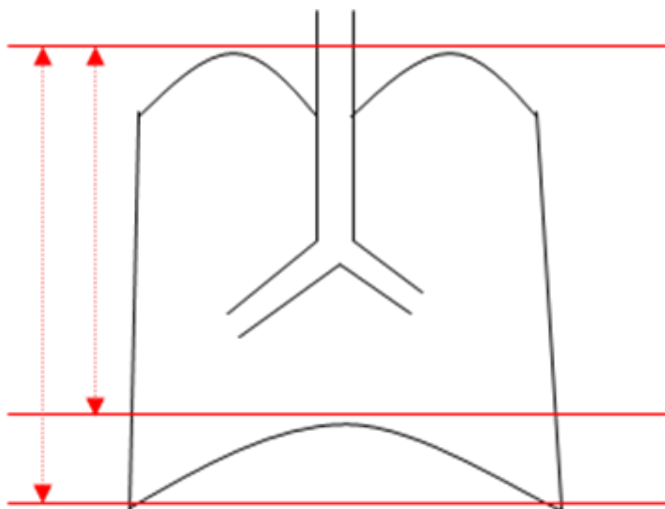
Es zeigte sich lediglich eine sehr geringe Korrelation, d.h. der Anstieg des endexpiratorischen Lungenvolumens geht kaum mit einem Anstieg des intrinsischen PEEP einher. Auf der anderen Seite entdeckten wir einen stärkeren Zusammenhang zwischen endexpiratorischen Lungenvolumens und der Menge nicht belüfteten Arealen, beide gemessen durch CT-Dichtemessungen (Abbildung 16,  $\text{EELV} = -1410 \cdot \text{nicht belüftetem Areal} + 833$ ,  $r^2=0,62$ ,  $p<0,001$  oder  $r^2=0,38$  für endexpiratorisches Lungenvolumen gemessen mit der Stickstoffauswaschmethode. Außerdem zeigt sich eine relativ gute Korrelation zwischen Anstieg des EELV mit einem Abfall der venösen Beimischung ( $Q_{va}/Q_t = 99 \cdot \text{nicht belüftetem Areal} + 5,7$ ,  $r^2=0,61$ ,  $p=0,001$ ).



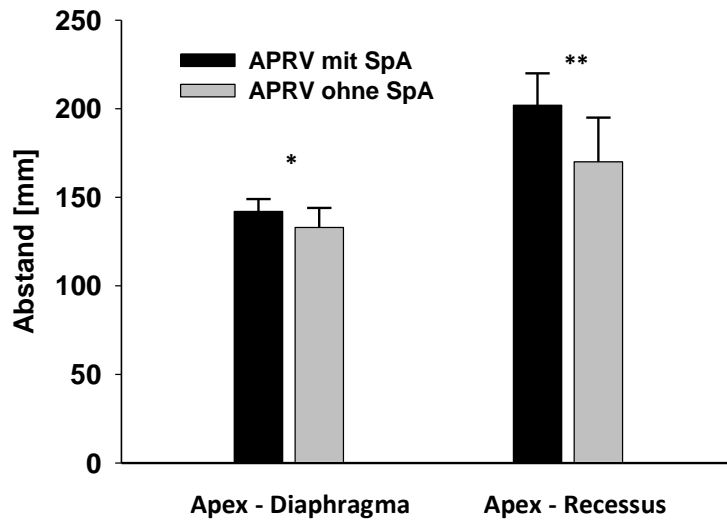
**Abbildung 20:** Korrelation zwischen funktioneller Residualkapazität (FRC) und relativem Anteil des nicht belüfteten abhängigen Lungengewebes

### 3.6 Die Lungendimension

Der Abstand zwischen Lungenapex und Zwerchfellkuppe bzw. zwischen Lungenapex und kostodiaphragmalem Recessus in Endexpirationsstellung (Abbildung 21) der Lunge war  $142 \pm 7$  mm bzw.  $202 \pm 18$  mm bei APRV *mit* Spontanatmung versus  $133 \pm 11$  mm bzw.  $170 \pm 25$  mm bei APRV *ohne* Spontanatmung ( $p < 0,05$  bzw.  $p < 0,01$ ) (Abbildung 22).



**Abbildung 21:** Schematische Darstellung der Lunge mit den verschiedenen Lungendimensionen



**Abbildung 22:** Lungendimensionen gemessen in Lungenapex bis Zwerchfellkuppe (Apex-Diaphragma) und Lungenapex bis kostodiaphragmalem Recessus (Apex-Recessus) in Endexpirationsstellung der Lunge. \*  $p < 0,05$  und \*\*  $p < 0,01$ . Daten als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung



## **4 Diskussion**

Unsere Studie an mit Ölsäure lungengeschädigten Schweinen untersucht die Effekte von Spontanatmung auf die Belüftung des Lungengewebes. Zunächst bestätigt sie früher experimentelle und klinische Ergebnisse (Putensen et al., 2001, 1999, 1994a, 1994b; Sydow et al., 1994; Yoshida et al., 2009) bezüglich einer Verbesserung der Oxygenierung, der Hämodynamik und des Ventilations-/Perfusionsverhältnisses während Spontanatmung unter APRV bei ARDS.

Bei APRV erfolgt eine kontrollierte Beatmung durch zeitgesteuertes Umschalten zwischen zwei vorgegeben CPAP-Niveaus (Baum et al., 1989; Downs, 1987; Stock und Downs, 1987). Eine ungehinderte Spontanatmung ist dabei in jeder Phase der mechanischen Beatmung möglich. Während APRV findet nur dann eine mechanische Unterstützung der Spontanatmung statt, wenn der Spontanatmungsvorgang mit dem Umschalten des unteren CPAP-Levels zum oberen CPAP-Level zusammenfällt. Ansonsten findet eine nicht unterstützte Spontanatmung statt. Bei unterdrückter Spontanatmung unterscheidet sich APRV nicht von herkömmlichen druckkontrollierten Beatmungen.

### **4.1 Die Methoden**

#### **4.1.1 EELV – Messung mittels Stickstoffauswaschmethode**

Wir wählten als Vergleich zu den computertomographisch bestimmten Gasvolumina die Stickstoffauswaschmethode, da diese relativ einfach im Versuchstier durchführbar ist. Vor allem ist es nicht von Nöten, das Versuchstier vom Beatmungsgerät zu trennen, welches durch den dadurch entstehenden PEEP-Verlust möglicherweise zu neuen Atelektasen hätte führen können. Dadurch wäre möglicherweise der Einfluss von Spontanatmung nicht mehr erfolgreich darstellbar gewesen. Dieses Verfahren hat

jedoch auch seine Schwachstellen, da es ausschließlich ventilierte Lungenareale betrachtet, also solche, die am Gasaustausch teilnehmen (Brunner und Wolff, 1988; Suter und Fairley, 1975). Die Genauigkeit der Messung kann zwar durch einen längeren Auswasch erhöht werden, allerdings entleeren sich bei Atemwegsobstruktion die Lungenkompartimente mit sehr langsamen Zeitkonstanten so spät, dass sie im Signalrauschen am Ende des Auswaschvorgangs untergehen. Für diese sehr langsamen Kompartimente reicht auch die beschriebene Kompensation für im Gewebe gelösten Stickstoff nicht aus, da die Auswaschzeit zu kurz ist. Bei keinem der in dieser Studie untersuchten Versuchstiere wurden in der CT Analyse Bereiche mit überblähtem Lungengewebe als Hinweis auf eine für die EELV Messung relevante Atemwegsobstruktion gefunden. Weiterhin zeigte der Vergleich nach 4 h Behandlung zwischen den computertomographisch ermittelten und den durch die Auswaschmethode gemessenen Volumina eine gute Korrelation. Unter der Voraussetzung, dass Korrekturen für Veränderungen der Gasviskosität, für Delay-Zeit und Stickstoffrückatmung vorgenommen werden, zeigte sich für die hier verwendete Methode eine hohe Genauigkeit und Reproduzierbarkeit für Messungen an kontrolliert beatmeten Patienten / Versuchstieren (Wrigge et al., 1998). Obwohl Flusskurven und Profile der expiratorischen Stickstofffraktion während assistierter oder überlagerter Spontanatmung variieren, ergab sich für die offene Stickstoffauswaschmethode auch während überlagerter Spontanatmung im hier verwendeten APRV-Beatmungsmodus eine hohe Genauigkeit und Reproduzierbarkeit der Ergebnisse (Zinserling et al., 2003). Auch in einer neueren tierexperimentellen Untersuchung zeigte sich zumindest bei niedrigem PEEP-Niveau eine gute Korrelation zwischen CT-gesteuert ermitteltem EELV und dem durch die Stickstoffauswaschmethode (Tang et al., 2012). Der bei unseren Versuchstieren genutzte PEEP von 5 cmH<sub>2</sub>O entspricht einem niedrigen PEEP-Niveau der genannten Studie. Da die Methode bettseitig gut nutzbar ist wurde sie auch bei ventilierten Patienten mit niedrigen PEEP-Niveaus im Vergleich zur CT-Methode validiert (Chiumello et al., 2008).

### 4.1.2 Densitometrische Analysen der CT-Scans

Die bettseitigen Verfahren der EELV-Messung sind leider oft nicht reproduzierbar (Hylkema et al., 1982; Ibanez et al., 1983; East et al., 1990) und erfassen nicht den Luftvolumenanteil der nicht-ventilierten Lunge. Diese herkömmlichen Verfahren weisen bei Patienten mit akuter Lungenschädigung weitere Grenzen auf: 1. die erkrankte Lunge ist charakterisiert durch schlecht belüftete Lungenareale, in denen eine Gasdurchmischung zur Messung problematisch ist, 2. neu belüftete Lungenareale nach einer Änderung der Beatmungstherapie können nicht von bereits belüfteten Arealen unterschieden werden, und 3. regionale Unterschiede in der Atelektasenverteilung in der Lunge können nicht erfasst werden.

Thorax-CT-Aufnahmen können einige dieser Einschränkungen beheben. Misst man die Dichteverteilungen der Lungenareale, können gut belüftete Areale von schlecht- bzw. nicht belüfteten Arealen unterschieden werden. Es konnte dadurch bereits früher gezeigt werden, dass bei Patienten mit einer akuten Lungenschädigung eine Verdichtung der Lunge eher in den abhängigen Lungenarealen vorherrscht (Gattinoni et al., 1986b; Gattinoni et al., 1987; Maunder et al., 1986). Auch eine Differenzierung zwischen Lungenapex und zwerchfellnahen Bereichen bzw. zwischen ventral und dorsal wurde dadurch schon betrachtet. Aufgrund dieser Vorteile entschieden wir uns, Dichtemessungen in CT-Bildern von Tierlungen als messbare Größe zu verwenden. Die densitometrische Analyse computertomographischer Lungenaufnahmen wird auch in anderen Untersuchungen als Goldstandard für die Messung des endexpiratorischen Lungenvolumens und der Belüftung des Lungengewebes verwendet (Chiumello et al., 2008; Pelosi et al., 2011; Bellani et al., 2012).

In dieser Studie wurden die Lungen der Versuchstiere in einer statischen Situation (abgeklemmter Tubus in Expirationslage) betrachtet. Der Vorteil von statischen CT-Scans der ganzen Lunge liegt darin, dass man eine Beurteilung der Belüftungssituation der ganzen Lunge und nicht nur einzelner Lungenabschnitte zur Verfügung hat.

Der Nachteil dieser Methode liegt jedoch darin, dass beim Abklemmen des Tubus über einen längeren Zeitraum die Umverteilung von intrapulmonalem Gas gerade in langsamen Lungenabschnitten mit langen Zeitkonstanten denkbar ist, was die Beurteilung von regionalen Belüftungsunterschieden beeinflussen kann (Malbouisson et al., 2001;

Puybasset et al., 2000). Es konnte in dieser Studie jedoch gezeigt werden, dass eine gute Korrelation zwischen dem expiratorischen Lungenvolumen, gemessen durch die Stickstoffauswaschmethode, und gemessen durch densitometrische CT-Analysen besteht.

Bisher war eine bettseitige Bestimmung regionaler Belüftungsstörung nicht möglich. Zukünftig scheint die bettseitige Impendanztomographie eine interessante und hierfür geeignete Methode zu werden (Muders et al., 2010a, 2012).

## 4.2 Effekte der Spontanatmung

### 4.2.1 Effekte auf die Hämodynamik und die Sauerstoffaufnahme

Wie auch in früheren Studien gezeigt (Putensen et al., 2001, 1999, 1994a, 1994b; Sydow et al., 1994; Hering et al., 2008), fanden wir eine Verbesserung des HZV während APRV *mit* Spontanatmung. Dies passt zu dem Konzept, dass der Abfall des intrathorakalen Druckes bei der spontanen Einatmung zu einem erhöhten venösen Rückstrom zum Herzen führt, und sich dadurch das HZV erhöht (Downs et al., 1977; Putensen et al., 1999). Das ITBV und der ZVD hingegen zeigten keinen Unterschied bezüglich der Therapieform, welches einen vergleichbaren Volumenstatus repräsentiert. Unter druckkontrollierter Beatmung korrelieren Änderungen des HZV mit Änderungen des intrapulmonalen Shunts (Maltais et al., 1994). Im Gegensatz dazu zeigte sich in unserer Studie, dass unter APRV *mit* Spontanatmung eine Zunahme des HZV mit einer Abnahme der venösen Beimischung und somit mit einer Verbesserung der Oxygenierung und des Sauerstoffangebots einhergeht.

In unserer Studie zeigte die Sauerstoffausschöpfung unter APRV *mit* Spontanatmung eine Tendenz zu steigen und unter APRV *ohne* Spontanatmung eine Tendenz zu fallen mit signifikantem Zusammenhang bezüglich Modus und Zeit. Dies ist durch einen erhöhten Sauerstoffbedarf durch die Atemarbeit der Versuchstiere zu erklären. Vorhergehende Studien konnten keine messbare Erhöhung der totalen Sauerstoffausschöpfung in Bezug auf die Aktivität der Atemmuskulatur unter APRV

zeigen (Putensen et al., 1999; Sydow et al., 1994). Allerdings war der Anteil der Spontanatmung am Atemminutenvolumen in unserer Studie wesentlich höher als in den vergangenen Studien (Putensen et al., 1999; Sydow et al., 1994).

#### **4.2.2 Effekt auf die Oxygenierung**

Spontanatmung während APRV führte durchweg zu einem verbesserten Ventilations-/Perfusionsverhältnis und zu einer verbesserten Oxygenierung des Blutes. Diese Beobachtungen stimmen mit experimentellen (Putensen et al., 1994a, 1994b) und klinischen (Putensen et al., 2001, 1999; Sydow et al., 1994; Liu et al., 2009) Beobachtungen, welche einen reduzierten intrapulmonalen Shunt bei Spontanatmung unter APRV feststellten, überein.

#### **4.2.3 Effekte auf das Lungenvolumen**

In unserer Studie nahm das endexpiratorische Lungenvolumen unter Spontanatmung über die vor Induktion des Lungenschadens gemessenen Werte hinaus zu. Obwohl frühere Untersuchungen an Schweinen (Magnusson et al., 1997) keine durch Narkoseeinleitung bedingten Atelektasen nachgewiesen haben, zeigt sich in einigen Arbeiten, dass der verminderte Muskeltonus nach Narkoseeinleitung initial zu einer Reduktion des EELV führen kann (Rothen et al., 1999; Reinius et al., 2009; Karsten et al., 2011).

Das wichtigste Ergebnis dieser Studie liegt in der stichhaltigen und progressiven Steigerung des endexpiratorischen Lungenvolumens bei Spontanatmung, wohingegen das endexpiratorische Lungenvolumen beim Fehlen dieser Spontanatmung klein blieb (Abbildung 11). Dieses konnte mit beiden Messverfahren signifikant gezeigt werden. Die Zunahme des EELV unter Spontanatmung ließe sich generell durch einen erhöhten intrinsischen PEEP, also durch eine potentiell lungenschädigende Überblähung von

bereits belüfteten Lungenbereichen, sowie durch Rekrutierung von nicht belüfteten Lungenarealen unter APRV *mit* Spontanatmung erklären. Dieser Punkt wird im Folgenden genauer diskutiert.

#### 4.2.3.1 EELV und intrinsischen PEEP

Der starke Anstieg des  $PEEP_i$  könnte durch eine ansteigende Atemfrequenz und durch den Trend zu kleineren Expirationszeiten erklärt werden. Da zwischen den beiden Gruppen aber kein signifikanter Unterschied bezüglich der Expirationszeit und des Tidalvolumens bestand, ist die bemerkenswerte Zunahme des EELV unter APRV *mit* Spontanatmung nicht durch ein höheres Ausmaß an „air trapping“ aufgrund unvollständiger Expiration erklärbar. Da desweiteren in unserer Untersuchung keine Korrelation zwischen dem  $\Delta PEEP_i$  und dem  $\Delta EELV$  zu finden war, scheint also die Steigerung des Lungenvolumens unter Spontanatmung weniger durch Überblähung von bereits belüfteten Arealen zu entstehen, sondern mehr durch Rekrutierung von Atelektasen. Die ziemlich gute negative Korrelation ( $r^2=0.62$ ) zwischen endexpiratorischen Lungenvolumen und dem Anteil an unbelüfteten Arealen lässt darauf schließen, dass die alveoläre Rekrutierung die Hauptursache für die Verbesserung des endexpiratorische Lungenvolumens bei APRV *mit* Spontanatmung darstellt. Eine fortschreitende Verbesserung des endexpiratorischen Lungenvolumens in Kombination mit der Korrelation von venöser Beimischung und unbelüfteter Lunge ( $r^2=0.61$ ) suggeriert, dass hauptsächlich das Wiedereröffnen von diesen Arealen während Spontanatmung eine Verbesserung der Oxygenierung bewirkt. Unsere Ergebnisse werden diesbezüglich durch Ergebnisse von Yoshida et al. (2009) unterstützt. Auch hier fand sich eine Verbesserung des Gasaustauschs durch Rekrutierung kollabierter Lungenareale durch Spontanatmung unter APRV.

Im Gegensatz dazu fanden Vimlati et al. (2011), dass Spontanatmung auch ohne Rekrutierung von kollabiertem Lungengewebe zu einer Abnahme der Shuntfraktion und Verbesserung der Oxygenierung führen kann. Sie erklären diesen Effekt durch eine Umverteilung der pulmonalen Perfusion in besser belüftete Lungenareale. So und ähnliche Ergebnisse liefert eine Untersuchung von Gama de Abreu et al. (2010). Hier

konnte gezeigt werden, dass eine spontanatmungsbedingte Umverteilung der pulmonalen Perfusion durch Abnahme der Überblähung ventraler Lungenareale bedingt sein kann.

#### **4.2.3.2 Effekte auf unbelüftete Lungenareale**

Unsere densitometrischen Analysen zeigen, dass der progressive Anstieg des EELV unter APRV *mit* Spontanatmung mit weniger Atelektasen (also nicht belüfteten Lungenarealen) und mit einem höheren Anteil an normal belüfteten Lungenarealen, vor allen Dingen in juxtadiaphragmalen Lungenbereich vergesellschaftet ist. Dies ist ein Zeichen von Rekrutierung, da bei Überblähung von bereits belüfteten Lungenarealen als Erklärung für die Steigerung des EELV die Menge an densitometrisch gemessener unbelüfteter Lunge gleich geblieben wäre und lediglich die Menge an gut belüfteter und überblähter Lunge zunehmen würde. In unserer Studie zeigte sich ein signifikanter Unterschied des nicht belüfteten Lungenanteils bezüglich des Modus (Abbildung 16). Dies beweist, dass Rekrutierung von unbelüfteten Lungenarealen die Hauptursache des gesteigerten EELV ist.

#### **4.2.3.3 Lungendimensionen und Zwerchfellaktivität**

Es ist anzunehmen, dass die Inspirationsmuskulatur an der Verbesserung der Belüftung unter Spontanatmung teilhat. Der kranio-kaudale Gradient in der Belüftung und die Belüftungsunterschiede (Abbildung 19) einerseits, die auffallenden Unterschiede in der Belüftung in der Nähe des Zwerchfells zwischen APRV *mit* und *ohne* Spontanatmung (Abbildung 17B+18B) andererseits, suggerieren eine vorherrschende Rolle des Tonus bzw. der Kontraktion des Zwerchfells an den beobachteten Belüftungsunterschieden. Dies wird weiterhin unterstützt durch die gefundene Verkleinerung der kranio-kaudalen Ausdehnung der Lunge bei Versuchstieren in Abwesenheit von Spontanatmung unter Muskelrelaxation, welche durch eine kraniale Verschiebung des Zwerchfells erklärt werden kann.

Es wurde früher schon an gesunden Lungen während einer Vollnarkose gezeigt, dass die Kontraktion des Zwerchfells die Größe der Atelektasen in den abhängigen Lungenarealen verkleinert (Hedenstierna et al., 1994; Jaber et al., 2010). Auch frühere radiologische Studien an Gesunden (Froese und Bryan, 1974; Kleinmann et al., 2002; Krayer et al., 1989) und COPD-Patienten (Kleinmann et al., 2002) nahmen an, dass bei einer Kontraktion des Zwerchfells eine Umverteilung der Belüftung in abhängige, normalerweise gut durchblutete Lungenarealen stattfindet.

Betrachtet man das Zwerchfell während der Atemzyklen findet man, dass einerseits bei einer kontrollierten Beatmung mit entspanntem Zwerchfell eher eine Bewegung in unabhängigen, anterioren Bereichen stattfindet, da dort, im Vergleich zu den dorsalen Bereichen, eine kleinere Verdrängung der Bauchorgane von Nöten ist. Bei der Spontanatmung andererseits, findet die Bewegung eher in den muskulären dorsalen Abschnitten, als in den sehnigen ventralen Abschnitten des Zwerchfells statt (Froese und Bryan, 1974). Aufgrund der Schwerkraft sind die dorsalen Lungenareale jedoch besser durchblutet, als die ventralen. Dementsprechend findet sich in Bezug auf die Bewegung des Zwerchfells bei kontrollierter Beatmung eher eine Belüftung der schlechter durchbluteten ventralen Bereiche (Rehder und Sessler, 1977; Tokics et al., 1996), bei Spontanatmung eher eine Belüftung der besser durchbluteten dorsalen Bereiche der Lunge (Rehder und Sessler, 1977). Es konnte auch eine Abnahme der Atelektasen nach Stimulation des Nervus phrenicus gezeigt werden (Hedenstierna et al., 1994). Aus diesem Grund scheint einerseits die Rekrutierung von atelektatischen Lungengebieten und andererseits die Umverteilung der Belüftung in abhängige, gut durchblutete Lungenareale, die beobachtete Reduktion des intrapulmonalen Shunts und die verbesserte Ventilation-Perfusionsbeziehung, während Spontanatmung unter APRV, erklären (Putensen et al., 1994a, 1994b, 1995, 1999).

Weitere Untersuchungen müssen klären, ob die regionalen Unterschiede in der Rekrutierung der Atelektasen nicht nur in kranialer und kaudaler Richtung bestehen, sondern auch in einem ventralen und dorsalen Gefälle existieren. Dieses könnte dann noch eindeutiger die Verbesserung des Ventilations-/ Perfusionsverhältnisses unter Spontanatmung erklären.



### 4.3 Limitationen

Der externe PEEP, mittlere Atemwegsdruck und Atemspitzendruck haben sich bei beiden Therapieformen nicht wesentlich unterschieden. Der angewendete extrinsische PEEP entsprach dem vorheriger Tierversuchsstudien (Putensen et al., 1994a, 1994b). Ein PEEP von 5 cm H<sub>2</sub>O in Kombination mit kontrollierter mechanischer Beatmung war in diesem Tiermodell offensichtlich nicht in der Lage, das EELV nach Induktion eines milden bis mittelschweren Lungenschadens wieder herzustellen. Zur Optimierung des PEEP bei der Beatmung von Schweinen existiert allerdings bislang keine weithin akzeptierte Strategie. Höhere PEEP-Werte hätten möglicherweise zu einer günstigeren Beeinflussung des EELV geführt (Crotti et al., 2001; Gattinoni et al., 1986a; Lowhagen et al., 2010), unter Umständen aber auch den systemischen Blutfluss vermindert (Suter und Fairly, 1975). Ziel dieser Studie war es allerdings nicht, verschiedene Strategien zur alveolären Rekrutierung zu vergleichen, sondern den Einfluss von uneingeschränkter Spontanatmung auf die Belüftung des Lungengewebes zu untersuchen. Dies erforderte gleiche PEEP-Werte in beiden Vergleichsgruppen. Das verwendete Studiendesign resultierte zudem in vergleichbaren end-inspiratorischen und mittleren Atemwegsdrücken.

Ob nun eine Rekrutierung von Atelektasen sinnvoll ist („open up the lung“), oder vielleicht auch die „stressfreie“ Beatmung für den Patienten günstiger ist („keep the lung closed“), kann mit der aktuellen Literatur noch nicht vollends bestätigt werden (Putensen et al., 2008; Muders und Wrigge, 2010b). Möglicherweise wird durch den Stress über Mediatoren doch mehr geschadet als geholfen. Der Augenmerk wird in der Zukunft sicherlich weiterhin auf der bettseitigen Messung des optimalen extrinsischen PEEP liegen müssen (Lowhagen et al., 2010; Piccin et al., 2010).

## 5 Zusammenfassung

Unsere Studie an Schweinen mit Ölsäure-induzierter Lungenschädigung untersucht erstmals den Einfluss von Spontanatmung während Airway Pressure Release Ventilation auf das globale endexpiratorische Lungenvolumen, die kranio-kaudale Lungenausdehnung sowie die kranio-kaudale Verteilung belüfteten und nicht-belüfteten Lungengewebes mittels Stickstoffauswaschmethode und statischer CT Aufnahmen.

Spontanatmung während APRV führt im Gegensatz zu APRV *ohne* Spontanatmung zu einer Verbesserung der arteriellen Oxygenierung, einer Steigerung des Herz-Zeit-Volumens und dadurch zu einer Verbesserung des globalen Sauerstoffangebotes. Folgende Mechanismen sind hierfür als ursächlich anzunehmen:

Erhaltene Spontanatmung verhindert eine Kranialwärtsverschiebung des Zwerchfells und erhöht so die kranio-kaudalen Lungendimensionen. Besonders in zwerchfellnahen Lungenregionen kommt es zu einer Wiedereröffnung von Atelektasen, also zu Rekrutierung von nicht-belüftetem Lungengewebe. Dies erhöht das end-expiratorische Lungenvolumen, verbessert das Ventilations-Perfusionsverhältnis und vermindert die venöse Beimischung. Somit wird die arterielle Oxygenierung des Blutes verbessert.

Die Verlagerung des Zwerchfells nach kaudal und die Verbesserung der Belüftung gerade in zwerchfellnahen Lungenbereichen lassen darauf schließen, dass der erhaltene Muskeltonus und die inspiratorische Kontraktion des Zwerchfells unter Spontanatmung hierfür ursächlich sind. Ferner führt die aktive Zwerchfellkontraktur zu einer inspiratorischen Abnahme des intrathorakalen Druckes. Dies erhöht den venösen Rückstrom zum Herzen, steigert die rechtsventrikuläre Vorlast und bewirkt somit eine Steigerung des Herz-Zeitvolumens.

Zusammenfassend lassen unsere Untersuchungen den Schluss zu, dass erhaltene Spontanatmung unter APRV durch Rekrutierung zwerchfellnaher Atelektasen das globale end-expiratorische Lungenvolumen erhöht, das Ventilations-Perfusionsverhältnis verbessert und dadurch die arterielle Oxygenierung steigert. In Verbindung mit einer spontanatmungsbedingten globalen Blutflusssteigerung wird so das Sauerstoffangebot erhöht. Der aktiven Zwerchfellkontraktion während Spontanatmung kommt dabei offenbar eine entscheidende Rolle zu.

## 6 Literaturnachweis

- (1) Baum M, Benzer H, Putensen C, Koller W. Biphasic positive airway pressure (BIPAP)--a new form of augmented ventilation. *Anaesthesist* 1989; 38: 452-458
- (2) Baydur A, Behrakis PK, Zin WA, Jaeger M. A simple method for assessing the validity of the esophageal balloon technique. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126: 788-791
- (3) Baydur A, Cha EJ. Validation of esophageal balloon technique at different lung volumes and postures. *J Appl Physiol* 1987; 62: 315-321
- (4) Bellani G, Mauri T, Pesenti A. Imaging in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Curr Opin Crit Care* 2012; 18: 29-34
- (5) Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, Lamy M, Legall JR, Morris A, Spragg R. Report of the American-European consensus conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes and clinical trial coordination. *Intensive Care Med* 1994; 20: 225-232
- (6) Briscoe WA. Uneven ventilation of normal and diseased lungs studied by open circuit method. *J Appl Physiol* 1959; 14: 284-290
- (7) Brunner JX, Wolff G. Pulmonary function indices in critical care patients. Berlin - Heidelberg - New York - London - Paris - Tokyo: Springer-Verlag, 1988
- (8) Bruells CS, Rossaint R. Physiology of gas exchange during anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol* 2011; 28: 570-579

- (9) Cereda M, Foti G, Marcora B, Gili M, Giacomini M, Sparacino ME, Pesenti A. Pressure support ventilation in patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 2000; 28: 1269-1275
- (10) Chiumello D, Cressoni M, Chierichetti M, Tallarini F, Botticelli M, Berto V, Mietto C, Gattinoni L. Nitrogen washout/washin, helium dilution and computed tomography in the assessment of end expiratory lung volume. *Crit Care* 2008; 12: R150
- (11) Cournand A, Yarmouth IG. Influence of body size on gaseous nitrogen elimination during high oxygen breathing. *Proc Soc Exp Biol* 1941; 48: 280-284
- (12) Crotti S, Mascheroni D, Caironi P, Pelosi P, Ronzoni G, Mondino M, Marini JJ, Gattinoni L: Recruitment and derecruitment during acute respiratory failure: A clinical study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 131–140
- (13) Cumming G. Gas mixing efficiency in the human lung. *Respir Physiol* 1967; 2: 213-224
- (14) Darling RC, Richards DW. Studies on intrapulmonary mixture of gases. Open circuit method for measuring residual air. *J Clin Invest* 1940; 19: 609-618
- (15) Daoud EG. Airway pressure release ventilation. *Ann Thorac Med* 2007; 2: 176-179
- (16) De Troyer A, Sampson M, Sigrist S, Macklem PT. The diaphragm: two muscles. *Science* 1981; 213: 237-238

- (17) Decramer M, De Troyer A, Kelly S, Macklem PT. Mechanical arrangement of costal and crural diaphragms in dogs. *J Appl Physiol* 1984; 56: 1484-1490
- (18) Downs JB, Douglas ME, Sanfelippo PM, Stanford W. Ventilatory pattern, intrapleural pressure, and cardiac output. *Anesth Analg* 1977; 56: 88-96
- (19) Downs JB. Airway pressure release ventilation: a new concept in ventilatory support. *Crit Care Med* 1987; 15: 459-461
- (20) Drummond GB. Computed tomography and pulmonary measurements. *Br J Anaesth* 1998; 80: 665-671
- (21) East TD, Wortelboer PJM., Van Ark E, Bloem FH, Peng L, Pace NL, Crapo RO, Drews D, Clemer TP. Automated sulphur hexafluoride washout functional residual capacity measurement system for any mode of mechanical ventilation as well as spontaneous respiration. *Crit Care Med* 1990; 18: 84-91
- (22) Froese AB, Bryan AC. Effects of anesthesia and paralysis on diaphragmatic mechanics in man. *Anesthesiology* 1974; 41: 242-255
- (23) Gama de Abreu M, Cuevas M, Spieth PM, Carvalho AR, Hietschold V, Stroszczyński C, Wiedemann B, Koch T, Pelosi P, Koch E. Regional lung aeration and ventilation during pressure support and biphasic positive airway pressure ventilation in experimental lung injury. *Crit Care* 2010; 14: R34
- (24) Gama de Abreu M, Güldner A, Pelosi P. Spontaneous breathing activity in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Curr Opin Anaesthesiol* 2012; 25:148-155

- (25) Gattinoni L, Mascheroni D, Torresin A, Marcolin R, Fumagalli R, Vesconi S, Rossi GP, Rossi F, Baglioni S, Bassi F. Morphological response to positive end expiratory pressure in acute respiratory failure. Computerized tomography study. *Intensive Care Med* 1986a; 12: 137-142
- (26) Gattinoni L, Mascheroni D, Torresin A, Marcolin R, Fumagalli R, Vesconi S, Rossi G, Rossi F, Baglioni S, Bassi F, Natri F, Pesenti A. Morphological response to positiv end-expiratory pressure in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1986b; 12: 137-142
- (27) Gattinoni L, Pesenti A, Avalli L, Rossi F, Bombino M. Pressure-volume curve of total respiratory system in acute respiratory failure: computer tomographic scan study. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 730-736
- (28) Gattinoni L, Pesenti A, Bombino M, Baglioni S, Rivolta M, Rossi F, Rossi G, Fumagalli R, Marcolin R, Mascheroni D. Relationships between lung computed tomographic density, gas exchange, and PEEP in acute respiratory failure. *Anesthesiology* 1988; 69: 824-832
- (29) Gattinoni L, Pelosi P, Vitale G, Pesenti A, D'Andrea L. Body position changes redistribute lung computed-tomographic density in patients with acute respiratory failure. *Anesthesiology* 1991; 74: 15-23
- (30) Gattinoni L, Caironi P, Cressoni M, Chiumello D, Ranieri VM, Quintel M, Russo S, Patroniti N, Cornejo R, Bugedo G. Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2006; 354: 1775-1786

- (31) Gillespie JR. Mechanisms that determine functional residual capacity in different mammalian species. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128: 74-77
- (32) Groom AC, Morin R. Determination of dissolved N<sub>2</sub> in blood and investigation of N<sub>2</sub> washout from the body. *J Appl Physiol* 1967; 23: 706-712
- (33) Hedenstierna G, Tokics L, Lundquist H, Andersson T, Strandberg A. Phrenic nerve stimulation during halothane anesthesia. Effects of atelectasis. *Anesthesiology* 1994; 80: 751-760
- (34) Hering R, Bolten JC, Kreyer S, Berg A, Wrigge H, Zinserling J, Putensen C. Spontaneous breathing during airway pressure release ventilation in experimental lung injury: effects on hepatic blood flow. *Intensive Care Med* 2008; 34:523-527
- (35) Hoffmann D, Klein M, Wegscheider K, Sakka SG. Erweitertes hämodynamisches Monitoring mithilfe der transpulmonalen Thermodilution. *Anästhesist* 2005; 54: 319-326
- (36) Hounsfield GN. Computed medical imaging. *Science* 1980; 210: 22-28
- (37) Hylkema BS, Barkmeijer-Degenhart P, Van der Mark TW, Peset R, Sluiter HJ. Measurement of functional residual capacity during mechanical ventilation for acute respiratory failure. *Chest* 1982; 81: 27-30
- (38) Ibanez J, Raurich JM, Moris SG. Measurement of functional residual capacity during mechanical ventilation. Comparison of a computerized open nitrogen washout method with a closed helium dilution method. *Intensiv Care Med.* 1983; 9: 91-93

- (39) Jaber S, Michelet P, Chanques G. Role of non-invasive ventilation (NIV) in the perioperative period. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2010; 24: 253-265
- (40) Kalender WA. *Computertomographie.* Erlangen: Publics Corporate Publishing, 2006
- (41) Karsten J, Luepschen H, Grossherr M, Bruch HP, Leonhardt S, Gehring H, Meier T. Effect of PEEP on regional ventilation during laparoscopic surgery monitored by electrical impedance tomography. *Acta Anaesthesiol Scand* 2011; 55: 878-886
- (42) Kleinman BS, Frey K, VanDrunen M, Sheikh T, DiPinto D, Mason R, Smith T. Motion of the Diaphragm in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease while Spontaneously Breathing versus during Positive Pressure Breathing after Anesthesia and Neuromuscular Blockade. *Anesthesiology* 2002; 97: 298-305
- (43) Kox WJ, Mills CJ. Correction of pneumotachograph signal for changes in viscosity during nitrogen washout. *Clin Phys Physiol Meas* 1991; 12: 359-365
- (44) Kraye S, Rehder K, Vettermann J, Didier EP, Ritman EL. Position and motion of the human diaphragm during anesthesia-paralysis. *Anesthesiology* 1989; 70: 891-898
- (45) Kreit JW. The accuracy of pneumotachograph measurements during mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 913-917



- (46) Lichtwarck-Aschoff M, Zeravik J, Pfeiffer UJ. Intrathoracic blood volume accurately reflects circulatory volume status in critically ill patients with mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 1992; 18: 142-147
- (47) Liu L, Tanigawa K, Ota K, Tamura T, Yamaga S, Kida Y, Kondo T, Ishida M, Otani T, Sadamori T, Tsumura R, Takeda T, Iwasaki Y, Hirohashi N. Practical use of airway pressure release ventilation for severe ARDS--a preliminary report in comparison with a conventional ventilatory support. *Hiroshima J Med Sci.* 2009; 58: 83-88
- (48) Lowhagen K, Lindgren S, Odenstedt H, Stenqvist O, Lundin S. A new non-radiological method to assess potential lung recruitability: a pilot study in ALI patients. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2011; 55: 165-174
- (49) Lundquist H, Hedenstierna G, Strandberg A, Tokics L, Brismar B. CT-assessment of dependent lung densities in man during general anaesthesia. *Acta Radiol* 1995; 36: 626-632
- (50) Lynch JP, Mhyre JG, Dantzker DR. Influence of cardiac output on intrapulmonary shunt. *J Appl Physiol* 1979; 46: 315-321
- (51) Macnaughton PD, Evans TW. Measurement of lung volume and  $DL_{CO}$  in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 770-775
- (52) Magnusson L, Zemgulis V, Wicky S, Tyden H, Thelin S: Atelectasis is a major cause of hypoxemia and shunt after cardiopulmonary bypass: An experimental study. *Anesthesiology* 1997; 87: 1153–1163

- (53) Malbouisson LM, Muller JC, Constantin JM, Lu Q, Puybasset L, Rouby JJ. Computed tomography assessment of positive end-expiratory pressure-induced alveolar recruitment in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1444-1450
- (54) Maltais F, Reissmann H, Navalesi P, Hernandez P, Gursahaney A, Ranieri VM, Sovilj M, Gottfried SB. Comparison of static and dynamic measurements of intrinsic PEEP in mechanically ventilated patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1318-1324
- (55) Maunder RJ, Shuman WP, McHugh JW, Marglin SI, Butler J. Preservation of normal lung regions in the adult respiratory distress syndrome. *JAMA*. 1986; 255: 2463-2465
- (56) Maung AA, Kaplan LJ. Airway pressure release ventilation in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Clin* 2011; 27: 501-509
- (57) Modrykamien A, Chatburn RL, Ashton RW. Airway pressure release ventilation: an alternative mode of mechanical ventilation in acute respiratory distress syndrome. *Cleve Clin J Med* 2011; 78: 101-110
- (58) Muders T, Luepschen H, Putensen C. Impedance tomography as a new monitoring technique. *Curr Opin Crit Care* 2010a; 16: 269-275
- (59) Muders T, Wrigge H. New insights into experimental evidence on atelectasis and causes of lung injury. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2010b; 24: 171-182

- (60) Muders T, Luepschen H, Zinserling J, Greschus S, Fimmers R, Guenther U, Buchwald M, Grigutsch D, Leonhardt S, Putensen C, Wrigge H. Tidal recruitment assessed by electrical impedance tomography and computed tomography in a porcine model of lung injury. *Crit Care Med*. 2012; 40: 903-911
- (61) Myers TR, MacIntyre NR. Respiratory controversies in the critical care setting. Does airway pressure release ventilation offer important new advantages in mechanical ventilator support? *Respir Care* 2007; 52: 452-458
- (62) Neumann P, Berglund JE, Andersson LG, Maripu E, Magnusson A, Hedenstierna G. Effects of inverse ratio ventilation and positive end-expiratory pressure in oleic acid-induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1537-1545
- (63) Pelosi P, Rocco PR, de Abreu MG. Use of computed tomography scanning to guide lung recruitment and adjust positive-end expiratory pressure. *Curr Opin Crit Care* 2011; 17: 268-274
- (64) Pepe PE. Occult positive end-expiratory pressure in mechanically ventilated patients with airflow obstruction: the auto-PEEP effect. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126: 166-170
- (65) Petrof BJ, Legare M, Goldberg P, Milic Emili J. Continuous positive airway pressure reduces work of breathing and dyspnea during weaning from mechanical ventilation in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 281-289

- (66) Piccin VS, Calciolari C, Yoshizaki K, Gomes S, Albertini-Yagi C, Dolhnikoff M, Macchione M, Caldini EG, Saldiva PH, Negri EM. Effects of different mechanical ventilation strategies on the mucociliary system. *Intensive Care Med.* 2011; 37: 132-140
- (67) Pierrakos C, Karanikolas M, Scolletta S, Karamouzou V, Velissaris D. Acute respiratory distress syndrome: pathophysiology and therapeutic options. *J Clin Med Res* 2012; 4: 7-16
- (68) Putensen C, Rasanen J, Lopez FA. Effect of interfacing between spontaneous breathing and mechanical cycles on the ventilation-perfusion distribution in canine lung injury. *Anesthesiology* 1994a; 81: 921-930
- (69) Putensen C, Rasanen J, Lopez FA. Ventilation-perfusion distributions during mechanical ventilation with superimposed spontaneous breathing in canine lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 1994b; 150: 101-108
- (70) Putensen C, Rasanen J, Lopez FA. Interfacing between spontaneous breathing and mechanical ventilation affects ventilation-perfusion distributions in experimental bronchoconstriction. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 993-999
- (71) Putensen C, Mutz NJ, Putensen-Himmer G, Zinserling J. Spontaneous breathing during ventilatory support improves ventilation-perfusion distributions in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1241-1248

- (72) Putensen C, Zech S, Wrigge H, Zinserling J, Stuber F, von Spiegel T, Mutz N. Long-term effects of spontaneous breathing during ventilatory support in patients with acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 43-49
- (73) Putensen C, Muders T, Kreyer S, Wrigge H. Alveolar ventilation and recruitment under lung protective ventilation. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 2008; 43: 770-776
- (74) Puybasset L, Cluzel P, Chao N, Slutsky AS, Coriat P, Rouby JJ. A computed tomography scan assessment of regional lung volume in acute lung injury. The CT Scan ARDS Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1644-1655
- (75) Puybasset L, Cluzel P, Gusman P, Grenier P, Preteux F, Rouby JJ. Regional distribution of gas and tissue in acute respiratory distress syndrome: I: Consequences for lung morphology. CT Scan ARDS Study Group. *Intensive Care Med* 2000; 26: 857-869
- (76) Rasanen J, Cane RD, Downs JB, Hurst JM, Jousela IT, Kirby RR, Rogove HJ. Airway pressure release ventilation during acute lung injury: a prospective multicenter trial. *Crit Care Med* 1991; 19: 1234-1241
- (77) Rehder K, Sessler AD. Regional intrapulmonary gas distribution in awake and anesthetized-paralyzed man. *J Appl Physiol* 1977; 42: 391-402
- (78) Reinius H, Jonsson L, Gustafsson S, Sundbom M, Duvernoy O, Pelosi P, Hedenstierna G, Fredén F. Prevention of atelectasis in morbidly obese patients during general anesthesia and paralysis: a computerized tomography study. *Anesthesiology* 2009; 111: 979-987

- (79) Rommelsheim K, Lackner K, Westhofen P, Distelmaier W, Hirt S. Respiratory distress syndrome of the adult in the computer tomograph. *Anasth Intensivther Notfallmed* 1983; 18: 59-64
- (80) Rossi A, Gottfried SB, Higgs BD, Zocchi L, Grassino A. Respiratory mechanics in mechanically ventilated patients with respiratory failure. *J Appl Physiol* 1985; 58: 1849-1858
- (81) Rothen HU, Neumann P, Berglund JE, Valtysson J, Magnusson A, Hedenstierna G. Dynamics of re-expansion of atelectasis during general anaesthesia. *Br J Anaesth* 1999; 82: 551-556
- (82) Rusca M, Proietti S, Schnyder P, Frascarolo P, Hedenstierna G, Spahn DR, Magnusson L. Prevention of atelectasis formation during induction of general anesthesia. *Anesth Analg.* 2003; 97:1835-1839
- (83) Sakka SG, Rühl CC, Pfeiffer UJ, Beale R, McLuckie A, Reinhart K, Meier-Hellmann A. Assessment of cardiac preload and extravascular lung water by single transpulmonary thermodilution. *Intensive Care Med* 2000; 26: 180-187
- (84) Stock MC, Downs JB. Airway pressure release ventilation. *Crit Care Med* 1987; 15: 462-466
- (85) Sullivan WJ, Peters GM. Pneumotachographs: Theory and clinical application. *Respir Care* 1984; 29: 736-749
- (86) Suter PM, Fairley B: Optimum end-expiratory airway pressure in patients with acute pulmonary failure. *N Engl J Med* 1975; 292: 284–289

- (87) Sydow M, Burchardi H, Ephraim E, Zielmann S. Long-term effects of two different ventilatory modes on oxygenation in acute lung injury. Comparison of airway pressure release ventilation and volume-controlled inverse ratio ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 1550-1556
- (88) Tang R, Huang Y, Chen Q, Hui X, Li Y, Yu Q, Zhao H, Yang Y, Qiu H. The Effect of Alveolar Dead Space on the Measurement of End-Expiratory Lung Volume by Modified Nitrogen Washout/Washin in Lavage-Induced Lung Injury. *Respir Care* 2012; 14
- (89) Tokics L, Hedenstierna G, Strandberg A, Brismar B, Lundquist H. Lung collapse and gas exchange during general anesthesia: effects of spontaneous breathing, muscle paralysis, and positive end-expiratory pressure. *Anesthesiology* 1987; 66: 157-167
- (90) Tokics L, Hedenstierna G, Svensson L, Brismar B, Cederlund T, Lundquist H. V/Q distribution and correlation to atelectasis in anesthetized paralyzed humans. *J Appl Physiol* 1996; 81: 1822-1833
- (91) Vieira SR, Puybasset L, Richecoeur J, Lu Q, Cluzel P, Gusman PB, Coriat P, Rouby JJ. A lung computed tomographic assessment of positive endexpiratory pressure-induced lung overdistension. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1571-1577
- (92) Vimlati L, Kawati R, Hedenstierna G, Larsson A, Lichtwarck-Aschoff M. Spontaneous breathing improves shunt fraction and oxygenation in comparison

- with controlled ventilation at a similar amount of lung collapse. *Anesth Analg* 2011; 113: 1089-1095
- (93) Wrigge H, Sydow M, Zinserling J, Neumann P, Hinz J, Burchardi H. Determination of functional residual capacity (FRC) by multibreath nitrogen washout in a lung model and in mechanically ventilated patients. Accuracy depends on continuous dynamic compensation for changes of gas sampling delay time. *Intensive Care Med* 1998; 24: 487-493
- (94) Wrigge H, Zinserling J, Hering R, Schwalfenberg N, Stuber F, von Spiegel T, Schroeder S, Hedenstierna G, Putensen C. Cardiorespiratory effects of automatic tube compensation during airway pressure release ventilation in patients with acute lung injury. *Anesthesiology* 2001; 95: 382-389
- (95) Yoshida T, Rinka H, Kaji A, Yoshimoto A, Arimoto H, Miyaichi T, Kan M. The impact of spontaneous ventilation on distribution of lung aeration in patients with acute respiratory distress syndrome: airway pressure release ventilation versus pressure support ventilation. *Anesth Analg* 2009; 109: 1892-1900
- (96) Zambon M, Vincent JL. Mortality rates for patients with acute lung injury/ARDS have decreased over time. *Chest* 2008; 133: 1120-1127
- (97) Zinserling J, Wrigge H, Varelmann D, Hering R, Putensen C. Measurement of functional residual capacity by nitrogen washout during partial ventilatory support. *Intensive Care Med* 2003; 29: 720-726





## 7 Danksagung

Ich möchte mich bei Herrn Uni.-Prof. Dr. Hermann Wrigge bedanken für die Bereitstellung des Themas und für die durchgehende Faszination und Motivation zur Fertigstellung dieser Arbeit. Er stand mir immer mit seinem Fachwissen und seiner Geduld zur Verfügung.

Insbesondere möchte ich mich aber auch bei Herrn Dr. Thomas Muders bedanken, der mir weit über seine Funktion als Mitglied der Arbeitsgruppe hinaus gerade für die endgültige Fertigstellung mit viel Zeit und fachlicher Hilfe zur Verfügung stand.

Gerade in der ersten Zeit stand mir Herr Dr. rer. nat. Dipl. Phys. Jörg Zinserling mit seinem Fachwissen im Bereich der medizinischen Statistik und im Bereich von Interpretationen der Ergebnisse zur Seite. Für seine hohe fachliche Kompetenz und seine immerwährende ruhige Hilfe möchte ich Ihm sehr danken.

Zum Schluss möchte ich meiner Familie danken, dass sie mir mein Medizinstudium ermöglicht hat und mir alle in der ganzen Zeit motivierend zur Seite gestanden haben.

## **8 Lebenslauf**

In der Online-Version entfernt.



