

Verteilungen der spezifischen tidalen Ventilation der Lunge  
aus  $N_2$ -Auswaschzeitkonstanten, Einzelphotonen-Emissions-Computertomographie und  
Computertomographie beim akuten Lungenversagen

**Dissertation**

zur

Erlangung des Doktorgrades (Dr. rer. nat.)

der

Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

vorgelegt von

Jörg Zinserling

aus

Göttingen

Bonn Dezember 2005

Angefertigt mit Genehmigung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

Diese Dissertation ist auf dem Hochschulschriftenserver der ULB Bonn [http://hss.ulb.uni-bonn.de/diss\\_online](http://hss.ulb.uni-bonn.de/diss_online) elektronisch publiziert

Erscheinungsjahr: 2006

1. Referent: Prof. Dr. C. Putensen  
2. Referent: Prof. Dr. P. David

Tag der Promotion: 02. Juni 2006

## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Stand der Forschung</b>	<b>2</b>
<b>3</b>	<b>Zielsetzung der Arbeit</b>	<b>5</b>
<b>4</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>7</b>
<b>4.1</b>	<b>Definitionen zu Atmung und Beatmungsverfahren</b>	<b>7</b>
<b>4.2</b>	<b>Festlegung eines Modells für Lunge und Atemweg</b>	<b>11</b>
4.2.1	Zuordnung einer Transportfunktion zum respiratorischen System	16
4.2.2	Atemzüge unterschiedlicher Größe	19
4.2.3	Bestimmung der Transportfunktion durch Entfaltung	21
4.2.4	Realisierung der Berechnung der Transportfunktion	23
4.2.5	Approximierte Sprungantwort	25
4.2.6	Alternative Skalierung der Skala der Zeitkonstanten	25
4.2.7	Momente der Verteilung von Zeitkonstanten	26
4.2.8	Mittlere Residenzzeit eines Testgasmoleküls und Verteilungsvolumen	26
<b>4.3</b>	<b>Messdaten während Beatmung</b>	<b>30</b>
4.3.1	Flussmessung	30
4.3.2	Druckmessung	32
4.3.3	Messung der Gaskonzentrationen	32
4.3.4	Weiterverarbeitung der Fluss-, Druck- und Konzentrationskurven	34
<b>4.4</b>	<b>Messung des end-expiratorischen Lungenvolumens (EELV)</b>	<b>35</b>
<b>4.5</b>	<b>Bestimmung des seriellen Totraums</b>	<b>36</b>
<b>4.6</b>	<b>Lungenmodell</b>	<b>36</b>
<b>4.7</b>	<b>Computertomographie mit Röntgenstrahlung</b>	<b>37</b>
<b>4.8</b>	<b>Einzelphotonen-Emissions-Computertomographie</b>	<b>39</b>
<b>5</b>	<b>Durchführung der Experimente</b>	<b>42</b>
<b>5.1</b>	<b>Simulationen zum Test des Berechnungsverfahrens</b>	<b>42</b>
5.1.1	Fehlermodell	43
5.1.2	Güte der Approximationen	43
<b>5.2</b>	<b>Messungen am Lungenmodell</b>	<b>44</b>
<b>5.3</b>	<b>Tierexperimentelle Untersuchungen</b>	<b>45</b>
5.3.1	Tiere	45
5.3.2	Anästhesie	45
5.3.3	Induktion des Lungenschadens	46
5.3.4	Einstellung des Beatmungsgerätes	46
5.3.5	Protokoll der Experimente	46
<b>5.4</b>	<b>Messungen bei Patienten</b>	<b>48</b>
<b>5.5</b>	<b>Statistik</b>	<b>48</b>
<b>6</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>50</b>
<b>6.1</b>	<b>Simulationen</b>	<b>50</b>
6.1.1	Numerische Daten der Simulationen	50
6.1.2	Verteilungen der Zeitkonstanten	50
<b>6.2</b>	<b>Messungen am Lungenmodell</b>	<b>53</b>

6.2.1	Auswaschkurven	53
6.2.2	Verteilungsvolumen	53
6.2.3	Verteilungen von Zeitkonstanten	55
6.2.4	Messungen bei verschiedenen Sauerstoffkonzentrationen	58
<b>6.3</b>	<b>Tierexperimentelle Untersuchungen</b>	<b>59</b>
6.3.1	Verteilungsvolumen gegen Referenzvolumen	59
6.3.2	Wiederholbarkeit der Inertgasauswaschmessungen	60
6.3.3	Verteilungen der Zeitkonstanten vor und nach Lungenschaden	61
6.3.4	Verteilungen der Zeitkonstanten und Beatmungsverfahren	64
6.3.5	Verteilungsvolumen im zeitlichen Verlauf der Messungen	65
6.3.6	Ventilation pro Volumeneinheit im Vergleich mit SPECT	66
6.3.7	Ventilation pro Volumeneinheit im Vergleich mit CT	69
<b>6.4</b>	<b>Messungen bei Patienten</b>	<b>72</b>
6.4.1	Verteilungsvolumen gegen Referenzvolumen	72
6.4.2	Wiederholbarkeit der Messungen mit Inertgasauswasch	73
6.4.3	Momente der Verteilungen der Zeitkonstanten bei Messungen bei Patienten	74
6.4.4	Exemplarische Verteilungen von Zeitkonstanten	75
<b>7</b>	<b>Diskussion</b>	<b>76</b>
<b>7.1</b>	<b>Simulationen</b>	<b>76</b>
<b>7.2</b>	<b>Modellmessungen</b>	<b>77</b>
7.2.1	Verteilungen der Zeitkonstanten der Sprungantwort	77
7.2.2	Bestimmung des Verteilungsvolumens	77
7.2.3	Bedeutung der Modellversuche für die Tierexperimente und Messungen bei Patienten	78
7.2.4	Varianz der Atemmuster	80
7.2.5	Berechnungen ohne Berücksichtigung der Tidalvolumenvariation	80
7.2.6	Messungen bei verschiedenen Ausgangswerten der $FIO_2$	81
7.2.7	Wahl des Lungenmodells	81
7.2.8	Vergleich mit Daten von Vorversuchen	82
<b>7.3</b>	<b>Tierexperimentelle Untersuchungen und Messungen bei Patienten</b>	<b>82</b>
7.3.1	Vergleich des Verteilungsvolumens aus der Transportfunktion der Lunge mit Referenzdaten	82
7.3.2	Bedeutung der Doppelmessungen	85
7.3.3	Experimentelles Modell eines akuten Lungenschadens	86
7.3.4	Klinische Bedeutung der Ergebnisse der Messungen mit Inertgasauswasch im Tierexperiment	87
7.3.5	Methodik der computertomographischen Untersuchungen	92
7.3.6	Methodik der Untersuchungen mit SPECT	96
7.3.7	Spezifische tidale Ventilation gemessen mit drei verschiedenen Verfahren	99
7.3.8	Klinische Bedeutung der Ergebnisse der Inertgasauswaschmessungen bei den Messungen bei Patienten	101
<b>7.4</b>	<b>Vergleich mit eigenen Voruntersuchungen und Potential des Inertgasauswaschverfahrens</b>	<b>103</b>
<b>8</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>105</b>
<b>9</b>	<b>Literatur</b>	<b>107</b>
<b>10</b>	<b>Danksagung</b>	<b>120</b>
<b>11</b>	<b>Lebenslauf</b>	<b>121</b>

## **1 Einleitung**

Beim akuten Lungenversagen kommt es zu Kollaps und zur Minderbelüftung des Lungengewebes, die zur Schädigung der Endothel- und Epithelzellen führen. Dies hat eine Mediatorauschüttung, eine vergrößerte vaskuläre und alveolare Permeabilität mit einer Bildung von interstitiellem Ödem zur Folge. Es kommt zum Kollaps der kleinsten Lungeneinheiten, den Alveolen. Da in den Alveolen der Gasaustausch mit dem Blut stattfindet, ist eine Verringerung der arteriellen Sauerstoffsättigung die Folge. Ursprünglich bestand die Annahme, dass das Lungenversagen durch eine diffuse Schädigung der Lunge ausgelöst würde, jedoch zeigten Untersuchungen mit Computertomographie (CT) bei Patienten mit einem akuten Lungenversagen, dass die Bereiche mit höherer Röntgendichte, die mit einem Alveolarkollaps verknüpft sind, vornehmlich in den abhängigen Bereichen der Lunge lokalisiert waren (Gattinoni et al., 1988). Diese Bereiche sind auch für den intrapulmonalen Shunt verantwortlich und dieser Befund erklärt damit fast vollständig die beobachtete Verminderung der Sauerstoffsättigung des Blutes (Dantzker, 1987; Meduri, 1997).

Beim akuten Lungenversagen ist daher durch die Einflüsse der Schwerkraft, der ungleichen Verteilung des Lungenschadens und des alveolären Kollaps sowie durch Infiltrate in der Lunge das intrapulmonale Gas inhomogen verteilt.

Patienten mit akutem Lungenversagen werden mit einem Beatmungsgerät maschinell beatmet, um den Gasaustausch in der Lunge zu verbessern. Eine erhaltene Spontanatmung kann dabei von Vorteil sein (Putensen et al., 2001). Die Beatmung selbst kann aber die bestehende Lungenschädigung verstärken und weitere Schädigungen wie einen Pneumothorax oder eine weitere Schädigung der Alveolen mit Ödembildung und Rupturen auslösen (Walsh Sukys, Stork, 1994; Weg et al., 1998). Zyklisches Öffnen und schließen von Lungeneinheiten während der Beatmung mit einem eingestellten Tidalvolumen, dem Volumen eines Atemhubes, werden als die Hauptrisikofaktoren für einen mit der Beatmung verbundenen Lungeschaden angesehen.

Um die weitere Schädigung durch die Beatmung zu verkleinern und trotzdem einen adäquaten Gasaustausch sicherzustellen, wird ein end-expiratorischer Druck über dem Inflektionspunkt nach einer statischen Druck-Volumenbeziehung der Lunge eingestellt und das Tidalvolumen für einen Atemzug limitiert. Der Einsatz eines kleinen Atemzugvolumens (Tidalvolumen 6 ml/kg ideales Körpergewicht) hat gegenüber einem höheren Tidalvolumen in einer großen Studie bei 861 Patienten zu einer Verbesserung der Überlebensrate der Patienten geführt (ARDS network, 2000). Die Protokollierung von Atemwegsdruck, Volumen und arteriellen Blutgasanalysen

haben sich bei einigen Patienten zur Einstellung der Beatmung als nützlich erwiesen, während sie bei Patienten mit lokalem Kollaps der Lunge auch zu falschen Einstellungen der Beatmung führen können. Beide Techniken sind zwar am Patientenbett verfügbar, geben aber nur Informationen über die Funktion der Lunge als Ganzes. Ein regionaler Kollaps oder eine Überblähung der Lunge und eine inhomogene Gasverteilung können damit nicht erkannt werden.

Die regionale Verteilung des Tidalvolumens kann unter Verwendung von radioaktiven Gasen oder mit tomographischen Magnetresonanzverfahren regional dargestellt werden, die Belüftung der Lunge kann mit Computertomographie abgebildet werden (Rouby et al., 2003). Diese bildgebenden Techniken sind am Patientenbett aber nicht verfügbar. Bettseitig einsetzbar ist das bildgebende Verfahren der Impedanztomographie (Frerichs et al., 2003; Hahn et al., 1996), das aber eine relativ geringe räumliche Auflösung hat. Geräte für die Verwendung am Patientenbett sind kommerziell noch nicht verfügbar.

Ein bettseitig verfügbares Verfahren, das zur Quantifizierung der inhomogenen Verteilung der Ventilation in der Lunge verwendet wird, ist die Methode des Inertgasauswasches. Dabei wird ein Inertgas in die Lunge eingebracht (Schwefelhexafluorid, Helium oder Argon) oder der in der Lunge vorhandene Stickstoff verwendet. Aus einem Gleichgewichtszustand mit gleichen inspiratorischen und expiratorischen Konzentrationen des Testgases wird eine sprungförmige Änderung der inspiratorischen Gaskonzentration vorgenommen. Der resultierende Verlauf der expiratorischen Konzentrationen wird gemessen und der zeitliche Verlauf dieser sich als exponentiell erweisenden Kinetik wird bewertet. Dazu sind Parameter verwendet worden, die die Abweichung des Verlaufs der exponentiellen Kurve von einem monoexponentiellen Verlauf quantifizieren (Huygen et al., 1993; Kox, 1992; Larsson, Jonmarker, 1988; Wolff, Brunner, 1986). Um die Inertgasauswaschkurve weiter zu beschreiben, sind Ansätze verwendet worden, die die Eigenschaften des exponentiellen Kurvenverlaufs einem Modell der Lunge zuordnen. Damit lässt sich die Homogenität der Gasverteilung in der Lunge beschreiben. Ein solches Kompartimentmodell soll auch in dieser Arbeit verwendet werden. Als Kompartimente werden dabei funktionelle Einheiten in der Lunge verstanden, die die Gasmischungseigenschaften der Lunge beschreiben und nicht als lokal vorhandene abgeschlossene Räume in der Lunge vorhanden sind (Engel, 1985).

## **2 Stand der Forschung**

Analysen von Inertgasauswaschkurven über mehrere Atemzüge aus der Lunge werden seit einigen Jahrzehnten durchgeführt, um die Inhomogenität der Ventilation in der Lunge zu

beschreiben (Darling, Richards, 1940). Dabei wurden zunächst Parameter verwendet, die wie oben dargelegt die Abweichung von einem monoexponentiellen Verlauf aufzeigen (Becklake, 1952; Bouhuys et al., 1961; Fowler, 1949). Später wurden Analysen mit mehreren Exponentialtermen durchgeführt, indem mit Computerunterstützung der graphische Verlauf einer Modellfunktion an die gemessene Kurve der expiratorischen Gaskonzentrationen angepasst worden ist. Dabei sind Ansätze mit Modellfunktionen mit zwei oder drei Kompartimenten am weitesten verbreitet (Hashimoto, Young, 1967; Lutchen et al., 1984; Lutchen, 1986; Sjoqvist et al., 1986; Tsunoda, Young, 1972). Als Kompartimente werden ideal mischende Räume bezeichnet, die durch eine Entleerungszeitkonstante oder eine spezifische tidale Ventilation gekennzeichnet sind und die Gasmischungseigenschaften der Lunge beschreiben. Sie sind in der Regel nicht lokal vorhanden. Die spezifische tidale Ventilation ist beim Modell das Tidalvolumen des Kompartiments geteilt durch das Volumen des Kompartiments.

Die Interpretation der Ergebnisse der Anwendung der Kompartimentmodelle mit wenigen Kompartimenten ist nicht einfach, weshalb mit der Verfügbarkeit von Computern schon früh Ansätze entwickelt worden sind, um kontinuierliche Verteilungen von Zeitkonstanten im exponentiellen Verlauf der Inertgasauswaschkurven zu beschreiben (Rossing, 1966; Rossing, Danford, 1968). Ansätze mit einer direkten Inversion der Laplacetransformation in zwei Ansätzen sind dabei nicht befriedigend gewesen (Nakamura et al., 1966; Okubo, 1967). Diese numerischen Methoden nutzen höhere Ableitungen und Momente der Daten und die Ergebnisse sind von kleinen Variationen der Fehler in den Ausgangsdaten abhängig. Ein weiterer Ansatz zur Beschreibung einer kontinuierlichen Verteilung der Auswaschzeitkonstanten nach Gomez (Gomez, 1963; Gomez, Briscoe, 1964; Gomez, Filler, 1966) wurde kritisiert, da die Resultate mit breiten Verteilungen für Probanden mit normaler Lungenfunktion nicht den Ergebnissen anderer Ansätze entsprachen (Heise et al., 1974; Peslin, Dawson, 1971). Erfolgreicher sind spätere Ansätze, die vergleichbare Muster von kontinuierlichen Verteilungen von Zeitkonstanten gefunden haben und dabei auf unterschiedlichen numerischen Verfahren basieren. Ein Ansatz hat ein statistisches Verfahren mit Taylorapproximation nach Edgeworth-Cramer verwendet (Lamedica et al., 1980) und ist bei Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung eingesetzt worden. Der zweite Ansatz basiert auf einer Beschreibung der Inertgasauswaschkurve durch fünfzig logarithmisch gleichverteilte Kompartimente mit verschiedenen Zeitkonstanten, deren Gewichte durch Approximation mit einem empirischen Glättungsterm bestimmt werden (Lewis, 1978; Lewis et al., 1982; Lewis, Evans, 1978). Auf dem letzten Ansatz basieren eigene Vorarbeiten in der Diplomarbeit (Zinserling, 1995), in der

der Ansatz weiterentwickelt und statt eines empirischen Glättungsverfahrens ein Regularisierungsverfahren nach Tikhonov vorgeschlagen worden ist, bei dem ein optimaler Regularisierungsparameter bestimmt wird (Honerkamp, 1989; Honerkamp, Weese, 1990).

Zur Herstellung der Inertgasauswaschkurve ist ein idealer Sprung der inspiratorischen Konzentrationen des Testgases notwendig. Dies ist bei normaler Atmung bei Probanden durch Umschalten der Gaskonzentrationen nahe am Mund bei kleinem Volumen aller Schlauchstücke möglich. Unter Beatmung entleeren sich aber nach Umschalten der Gaskonzentrationen am Beatmungsgerät das Beatmungsgerät selbst und der Beatmungskreislauf vom Gas mit der Ausgangskonzentration, was zur langsamen Änderung der inspiratorischen Gaskonzentrationen über mehrere Atemzüge führt. Obwohl es schon früher Ideen zur monoexponentiellen Kompensation des nichtidealen Verlaufs der inspiratorischen Konzentrationen bei der Berechnung eines Index der Ventilationsinhomogenität gab (Felton, Saidel, 1984), wurde erst in einem eigenen früheren Ansatz die Kurve der inspiratorischen Konzentrationen bei der Berechnung berücksichtigt. Statt die Sprungantwort direkt zu bestimmen, wurde die Transportfunktion der Lunge aus gemessenen inspiratorischen und expiratorischen Konzentrationen berechnet und daraus die ideale Sprungantwort berechnet (Zinserling, 1995).

Das Inertgasauswaschverfahren wird auch aktuell vor allem bei Lungenfunktionstests erfolgreich angewendet, wobei häufiger einfache Parameter statt kompartimenteller Analysen eingesetzt werden (Aurora et al., 2005a; Aurora et al., 2005b; Gustafsson et al., 2003). Zunehmend werden auch Auswaschanalysen mit bildgebenden Verfahren mit Kontrastgasen mit Computertomographie und Magnetresonanzverfahren durchgeführt (Kauczor et al., 2002; Marcucci et al., 2001; Tajik et al., 2002). Wie oben dargestellt sind diese Verfahren aber nicht am Patientenbett verfügbar.

Auch die Methoden zur kompartimentellen Analyse von exponentiellen Kinetiken sind Gegenstand aktueller Forschungsarbeiten bei Messungen des Inertgasauswasches (Whiteley et al., 1998) und bei Gasvolumenänderungen nach einem Drucksprung (Doebrich et al., 2005). Diese Arbeiten haben gezeigt, dass kontinuierliche Verteilungen von Zeitkonstanten die Informationen über die Lunge besser darstellen. Es bleibt aber bisher ungeklärt, ob die einzelnen Kompartimente des Kompartimentmodells eine physikalische Entsprechung in der Lunge haben. Darauf gibt es aber bereits Hinweise, da in eigenen Vorarbeiten gezeigt werden konnte, dass das Verteilungsvolumen, das aus einer Transportfunktion der Lunge bestimmt werden kann, mit dem Lungenvolumen eng zusammenhängt (Zinserling, 1995).



Eine Weiterentwicklung der bekannten Verfahren ist notwendig, da ein Haupthindernis aller oben dargestellten Verfahren ist, dass die Anwendung der kompartmentellen Analysen eine kontrollierte Beatmung oder ein Atemmuster mit gleich großen Atemzügen voraussetzt. In der modernen Beatmungstherapie auf der Intensivstation werden zunehmend Beatmungsformen eingesetzt, bei denen das Tidalvolumen variieren kann (Kuhlen, Putensen, 1999; Putensen et al., 2002; Putensen et al., 2005)

### **3 Zielsetzung der Arbeit**

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es daher, die Bestimmung der Zeitkonstanten des Inertgasauswasches im experimentellen Modell eines akuten Lungenschadens im Tierexperiment und bei Patienten mit akutem Lungenversagen durchzuführen. Dabei sollen moderne Beatmungsverfahren mit Spontanatmung eingesetzt werden. Alle Messungen sollen hierzu mit einem normalen kommerziellen Beatmungsgerät und einem Standardbeatmungskreislauf durchgeführt werden.

Dazu wird das Berechnungsverfahren aus den Vorarbeiten (Zinserling, 1995) verändert, um in der Lage zu sein, mit unterschiedlich großen Atemzügen umzugehen. Mit dem veränderten Algorithmus sollen Simulationen durchgeführt werden, um das Rechenverfahren mit vorgegebenen Verteilungen von Zeitkonstanten zu testen.

An einem spontan atmenden Lungenmodell, bestehend aus einem motorgetriebenen Faltenbalg, sollen Messungen der Auswaschzeitkonstanten mit verschiedenen Beatmungsverfahren durchgeführt werden. Dabei ist die Hypothese, dass sich die Verteilungen der Auswaschzeitkonstanten des Modells bei Anwendung verschiedener Beatmungsverfahren nicht unterscheiden.

Im Tierexperiment wird die Methode des Inertgasauswasches bei einem Modell eines akuten Lungenschadens eingesetzt, um zwei Beatmungsverfahren, „Airway Pressure Release Ventilation“ (APRV) mit und ohne Spontanatmung, zu untersuchen. Dabei sind die Hypothesen, dass sich die Inhomogenität der Ventilation, gemessen durch die Auswaschzeitkonstanten, beider Beatmungsformen unterscheidet und ein Unterschied bei den Verteilungen der Zeitkonstanten zwischen gesunder Lunge und geschädigter Lunge besteht.

Im Tierexperiment soll mit zwei bildgebenden Verfahren, der Einzelphotonen-Emissions-Computertomographie oder „Single Photon Emission Computed Tomography“ (SPECT) und Computertomographie (CT), die spezifische tidale Ventilation für kleine Regionen in der gesamten Lunge bestimmt werden. Die resultierenden Häufigkeitsverteilungen sollen mit den Gewichten der Kompartimente des Kompartimentmodells auf einer Skala der spezifischen

tidalen Ventilation beim Auswaschen von Stickstoff verglichen werden. Dabei ist die Hypothese, dass die Kompartimente einen Zusammenhang mit physikalisch vorhandenen Volumenelementen in der Lunge haben, die Übereinstimmung aber möglicherweise von der räumlichen Auflösung des bildgebenden Verfahrens abhängt.

Bei Messungen an Patienten sollen drei verschiedenen Beatmungsverfahren verglichen werden mit der Hypothese, dass die Patienten von einer angepassten Unterstützung bei zwei der drei Beatmungsverfahren profitieren und sich Korrelationen zwischen kardiorespiratorischen Parametern und den Verteilungen der Auswaschzeitkonstanten finden lassen.

Die Messungen der Auswaschzeitkonstanten mit dem neuen Algorithmus sollen im Tierexperiment und bei den Messungen an Patienten als Doppelmessungen durchgeführt werden. Dabei besteht die Hypothese, dass trotz des Einsatzes eines Regularisierungsverfahrens die Wiederholbarkeit der Messungen gut ist. Zudem soll bestätigt werden, dass das Verteilungsvolumen aus der Transportfunktion mit dem end-expiratorischen Lungenvolumen, das mit einem Referenzverfahren bestimmt wird (Zinserling et al., 2003), eng zusammenhängt.

Alle Messungen sollen zur Klärung der Frage beitragen, ob das Berechnungsverfahren der Zeitkonstanten der Inertgasauswasches als ein bettseitig einsetzbares Hilfsmittel zum Monitoring von Eigenschaften der Lunge beim akuten Lungenversagen genutzt werden kann.

## **4 Material und Methoden**

### **4.1 Definitionen zu Atmung und Beatmungsverfahren**

In der vorliegenden Arbeit werden alle Messungen am Modell, im Tierexperiment und bei Patienten unter Beatmung durchgeführt. Bei Beatmungsverfahren unterscheidet man die so genannte kontrollierte Beatmung ohne eigene Atemzüge des Patienten und Beatmungsverfahren, die eigene Atemzüge des Patienten zulassen und unterstützen. Die Atmung der Patienten mit eigenem Atemantrieb wird als Spontanatmung bezeichnet.

Die Phase mit Gasfluss in Richtung des Patienten bezeichnet man als Inspiration und gemäß der üblichen Konvention wird der Gasfluss in dieser Richtung mit einem positiven Vorzeichen versehen. Das Hubvolumen, das bei einem Atemzug erreicht wird, wird als Tidalvolumen bezeichnet und üblicherweise mit  $V_T$  abgekürzt.

Die Phase mit Gasfluss vom Patienten in Richtung des Beatmungsgeräts wird als Expiration bezeichnet und der Gasfluss hat in dieser Phase nach der Konvention ein negatives Vorzeichen. Die Expiration erfolgt bei allen Beatmungsgeräten, die zur Zeit kommerziell erhältlich sind, unter allen Beatmungsformen passiv. Dies bedeutet, dass zur Einleitung der Expiration am Beatmungsgerät ein Ventil geöffnet wird, durch das die Luft aus der Lunge durch das Beatmungsgerät ausströmen kann, bis ein vorgegebener Druck im Atemweg erreicht wird. Dieser Druck kann bei allen üblichen Beatmungsformen vorgeben werden. Dieses untere Druckniveau wird auch mit der Bezeichnung PEEP („Positive End Expiratory Pressure“) abgekürzt. Die Einstellung eines solchen Minimaldruckes soll ein Kollabieren der Lunge am Ende der Expiration verhindern. Der Druck in der Lunge kann, bedingt durch die mechanischen Eigenschaften der Lunge, über dem eingestellten PEEP liegen.

Die Beatmung erfolgt vom Beatmungsgerät über ein Schlauchsystem, das aus einem inspiratorischen und einen expiratorischen Zweig besteht, die vor dem Patienten am so genannten Y-Stück zusammentreffen. Das Beatmungsgerät steuert über Ventile den Gasfluss so, dass in den Schläuchen ein unidirektionaler Gasfluss erzielt wird und sich Inspirationsgas und Expirationsgas nicht vermischen. Der Patient wird an den Beatmungskreislauf am Y-Stück über den Beatmungsschlauch, den sogenannten Tubus, angeschlossen. Der Tubus wird in die Luftröhre gelegt und dort abgedichtet.

Der Volumenfluss pro Zeiteinheit in Richtung des Patienten ergibt sich aus der mittleren Atemfrequenz  $f_A$ , der Zahl der Atemzüge pro Zeiteinheit, und dem mittleren Hubvolumen pro Atemzug, dem Tidalvolumen, und wird auch als Atemminutenvolumen (AMV) bezeichnet.

( $AMV = f_A \cdot V_T$ ). Der Volumenfluss pro Zeiteinheit in Richtung des Patienten wird in dieser Arbeit als Ventilation bezeichnet und die Ventilation pro Atemzug auch als tidale Ventilation.

Es gibt bei kommerziellen Beatmungsgeräten eine große Anzahl verschiedener Beatmungsverfahren, die hier nicht umfassend dargestellt werden sollen. Bei den rein kontrollierten Beatmungsformen unterscheidet man die zeitgesteuerte, volumenlimitierte Beatmung und die zeitgesteuerte, drucklimitierte Beatmung. Bei der zeitgesteuerten, volumenlimitierten Beatmung wird ein konstanter Fluss über eine eingestellte Zeit vom Beatmungsgerät appliziert, nach einer möglichen Pause am Ende der Inspiration wird das Expirationsventil geöffnet und für eine definierte Zeit erfolgt die passive Expiration. Dieses Beatmungsverfahren wird in dieser Arbeit nicht verwendet. Bei der zeitgesteuerten, drucklimitierten Beatmung wird während der eingestellten Inspirationszeit ein konstanter Druck im Atemweg aufgebaut, der einen Fluss mit einer abfallenden Charakteristik in Richtung des Patienten zur Folge hat. Nach der Inspirationszeit wird das Expirationsventil geöffnet und die passive Expiration vom Patienten zum Beatmungsgerät bis zum Erreichen der Expirationszeit kann erfolgen. Bei diesen beiden Verfahren sind während der Inspirationsphase und der Expirationsphase die Ventile des Beatmungsgerätes so geschaltet, dass eine eigene Atmung des Patienten nicht erfolgen kann.

In den letzten Jahren wurden zunehmend Beatmungsverfahren verwendet, die die eigene Atmung der Patienten ermöglichen, positive Auswirkungen auf die Gasverteilung in der Lunge haben, die arterielle Oxygenierung des Blutes verbessern und die Rückbildung der Atemmuskulatur verhindern (Putensen et al., 1999; Putensen et al., 2002; Putensen et al., 2005). Diese Verfahren kommen auch in dieser Arbeit zum Einsatz. Eine besondere Rolle hat das Verfahren der „Airway Pressure Release Ventilation“ (APRV, im deutschen Sprachraum auch mit BIPAP, „Biphasic Positive Airway Pressure“ bezeichnet), das dem oben beschriebenen Verfahren der drucklimitierten, zeitgesteuerten Beatmung gleicht, bei dem aber die Ventile des Beatmungsgerätes so gesteuert werden, dass der Patient in jeder Phase des Beatmungszyklus auch eigene Atemzüge ausführen kann. Fluss- und Druckkurven, die mit diesem Beatmungsverfahren mit und ohne Spontanatmung des Patienten aufgezeichnet worden sind, sind in Abbildung 4-1 dargestellt.

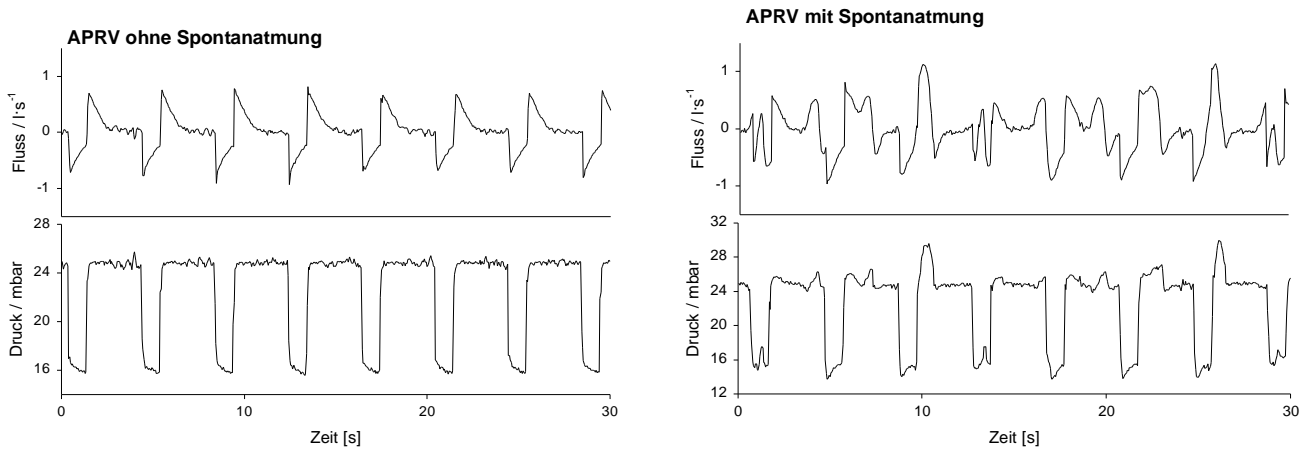


Abbildung 4-1: Originalregistrierung von Gasfluss und Atemwegsdruck bei einem Patienten unter APRV ohne spontane Atemzüge (links) und mit spontanen Atemzügen (rechts)

Auch die Messung des Inertgasauswasches hat bei den beiden beschriebenen Beatmungsformen mit und ohne Spontanatmung einen unterschiedlichen Verlauf, der durch das Auftreten von unterschiedlich großen Atemzügen charakterisiert ist. Ein Verlauf der Stickstofffraktion bei Messung des Auswasches für die beiden Beatmungseinstellungen aus Abbildung 4-1 sind in Abbildung 4-2 dargestellt. Ein Rechenverfahren, das diese Messungen der Inertgasauswasches auswertet, muss die unterschiedlich großen Atemzüge berücksichtigen.

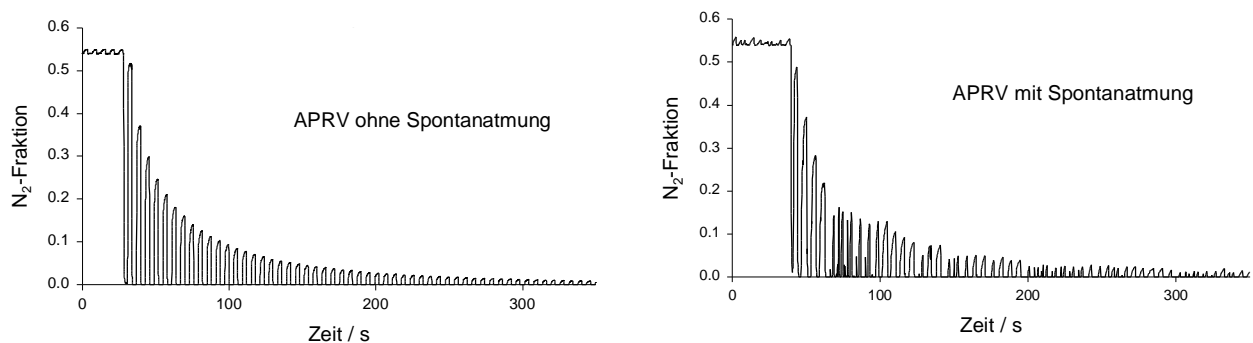


Abbildung 4-2: Messungen der Inertgasauswasches bei APRV ohne Spontanatmung (links) und APRV mit Spontanatmung (rechts). Originalregistrierung bei Messungen beim selben Patienten unter beiden Beatmungsformen.

Es gibt eine weitere Klasse von Beatmungsverfahren, die jeden einzelnen spontanen Atemzug eines Patienten unterstützen, aber keine Beatmung des Patienten aufrechterhalten, wenn keine spontanen Atemzüge erfolgen. Als ursprüngliches Verfahren dieser Klasse kann die „Pressure Support Ventilation“ (PSV) gelten, das bei jedem erkannten Atemzug des Patienten in der

Inspiration einen konstanten positiven Druck appliziert, bis der Patient die Inspirationsbemühung einstellt und die Expiration erfolgt. Bei jedem Atemzug ist hier die Unterstützung des Beatmungsgerätes gleich groß. Ein anderes Konzept der Druckregelung verfolgen die Verfahren „Proportional Assist Ventilation“ (PAV) und „Automatic Tube Compensation“ (ATC), bei denen der unterstützende Atemwegsdruck linear (PAV) oder nichtlinear (ATC) abhängig zu dem vom Patienten angeforderten Fluss geregelt wird, was zu einer besser angepassten Unterstützung der Atemzüge führen soll. Eine Form der Beatmung, die in dieser Arbeit bei den Messungen am Lungenmodell verwendet wurde, ist die nicht unterstützte Form der Spontanatmung (SA), bei der lediglich ein möglicher eingestellter end-expiratorischer Druck vom Beatmungsgerät gehalten wird.

Damit sind die in dieser Arbeit verwendeten Beatmungsverfahren kurz dargestellt.

## **4.2 Festlegung eines Modells für Lunge und Atemweg**

Das Bronchialsystem weist eine asymmetrische Verzweigungsstruktur auf, bei der sich die Längen der zuführenden bronchialen Strukturen unterscheiden. Die Anzahl der Strukturen nimmt bei jeder Verzweigungsgeneration zu. Die obersten Strukturen mit zwei Hauptbronchialzweigen, fünf Lappenzweigen, die sich wiederum in zusammen 20 Unterzweige aufteilen, sind dabei namentlich bezeichnet (Engel, 1985).

Bis zur 18. bis 22. Generation nimmt dabei der Durchmesser der Tochtergeneration gegenüber der Muttergeneration ab, so dass der kumulative Querschnitt nur leicht ansteigt. Ab den sogenannten Bronchioli respiratorii haben jedoch die Tochterzweige den gleichen Durchmesser wie die Mutterzweige, so dass das kumulative Volumen in der letzten Verzweigungsstruktur (Acinus) innerhalb einer Länge von 1.5 cm um einen Faktor 10 zunimmt (siehe Abbildung 4-3). Hinter der letzten Verzweigung sind im wesentlichen die Alveolen („Lungenbläschen“) angeordnet, in denen der Gasaustausch mit dem Blut stattfindet. Ihre Anzahl nimmt vom letzten Verzweigungspunkt an stetig zu.

Die ungefähre Anzahl der Acini in der menschlichen Lunge beträgt 25000. Jeder Acinus enthält selbst etwa 10000 Alveolen. Somit kommt man auf eine geschätzte Anzahl von 250 Millionen Alveolen in der menschlichen Lunge (Engel, 1985).

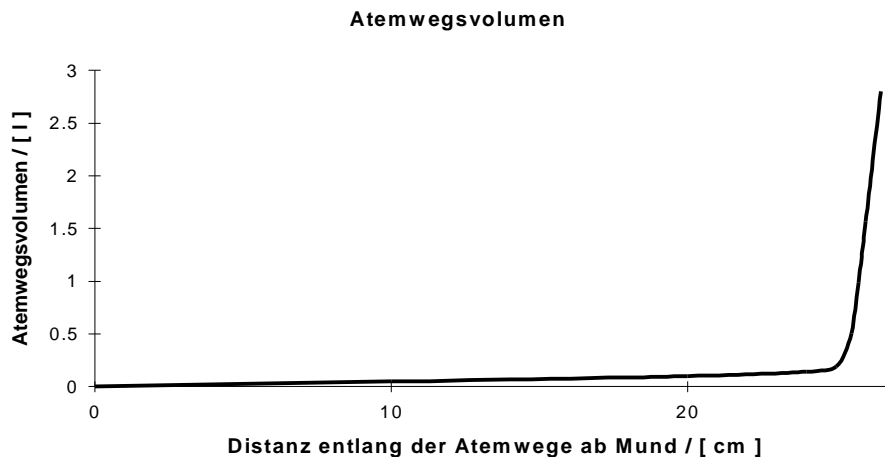


Abbildung 4-3: Darstellung des Atemwegs- und Lungenvolumens entlang der Atemwege ab dem Mund.

Anhand dieser geometrischen Verhältnisse kann man abschätzen, welche Transportphänomene in der Lunge zum Gasmischungsprozess beitragen. Modellhaft wird der Raum nahe den Alveolen (Alveolarraum), in dem der Austausch von  $O_2$  und  $CO_2$  zum Blut stattfindet, als ideal mischend betrachtet, während der Raum bis zum steilen Ansteigen des Atemwegsvolumens ideal betrachtet nicht zum Austausch von  $CO_2$  und  $O_2$  beiträgt. Zu diesem Volumen kommt unter Beatmung noch das Volumen des Tubus und des kurzen Schlauchstückes bis zum Y-Stück des Beatmungsgeräts hinzu. Der zuletzt beschriebene Raum wird als „serieller Totraum“ bezeichnet. Dieses ist ein idealisiertes Modell.

Im Wesentlichen treten drei wichtige Gastransportphänomene in der Lunge auf: Konvektion, Diffusion und Mischung durch Bewegung der Lungenstrukturen, die durch Herzbewegungen induziert werden („kardiogenes Mixing“). Die beiden ersten Transportmechanismen sind dabei in verschiedenen Regionen der Lunge wirksam. Der konvektive Transport in Richtung der Alveolen nimmt mit der sehr stark zunehmenden Querschnittsfläche in den Acini stark ab, der Gasfluss in diesem Bereich wird sehr klein. Mit der stark zunehmenden Querschnittsfläche nimmt jedoch der Gastransport durch Diffusion sehr stark zu. Zwischen diesen beiden Bereichen, der Konvektionszone und der Diffusionszone, gibt es einen Übergangsbereich, in dem beide Transportmechanismen wirksam sind. Dieser Bereich wird als kritische Zone oder „Interface“ bezeichnet und kann bei Lungenerkrankungen deutlich größer oder kleiner sein als



bei einer gesunden Lunge. Im Bereich der kritischen Zone sind die Gradienten der Gaskonzentrationen am größten.

Die große Querschnittsfläche im Bereich des Teils der Lunge, in dem sich der Hauptteil des Volumens befindet, schafft günstige Voraussetzungen für die Diffusionsvorgänge, die den wesentlichen Anteil der Gasmischungsprozesse ausmachen. Das Verhältnis von Alveolarraum und serielllem Totraum ist bei einer normalen Lunge etwa 15:1. Darauf wird die Anwendung eines ideal mischenden Modells, wie im Folgenden definiert, gegründet.

Zur Bestimmung von quasi-kontinuierlichen Verteilungen von Zeitkonstanten wird die Lunge dabei als eine Kollektion von  $M$  parallelen Kompartimenten betrachtet, die nicht notwendigerweise räumlichen Bereichen geometrisch entsprechen müssen. Eigenschaften von Lungenbereichen werden durch Entleerungszeitkonstanten und den Anteil der Ventilation eines Kompartiments an der Gesamtventilation beschrieben.

Die einzelnen Kompartimente ( $i=1\dots M$ ) werden charakterisiert durch

- ihr Volumen  $V_i$  (Einheit l)
- ihre Ventilation  $\dot{V}_i$  (Einheit l·min<sup>-1</sup>)
- ihre Anfangskonzentration  $C_{N_2}(0,i)$  (als Anteil von 1.0) bei Beginn des Auswaschvorgangs.

Diese modellhafte Betrachtung ist in der Lungenphysiologie in verschiedenen Arbeiten angewendet worden (Gomez, Briscoe, 1964) (Lewis, Evans, 1978) (Okubo, 1967).

Als Testgas wird hier der in der Atemluft vorkommende Stickstoff benutzt, der durch die Beatmung mit reinem Sauerstoff aus der Lunge ausgewaschen werden kann. Es ist aber denkbar, das Auswaschverfahren auch mit einem anderen Inertgas, welches der Atemluft zugegeben wird, durchzuführen. Anwendbar sind SF<sub>6</sub>, Argon oder Helium (Jonmarker, Nordstrom, 1986; Larsson, Jonmarker, 1988).

Die Grundannahmen für diese modellhafte Betrachtung sind:

- das Testgas ist in Blut und Gewebe unlöslich. Diese Voraussetzung ist bei einem Partitionskoeffizienten von 0.0147 für die Grenzfläche Luft/Wasser (Lungengewebe besitzt einen sehr hohen Wassergehalt) nach Wagner (Wagner, 1977) für das Lungengewebe bis auf die Stellen schwerer Lungenödeme sehr gut erfüllt.

- für die Lunge als Kollektion von seriell und parallel angeordneten funktionellen Einheiten gibt es bei Betrachtung der gemischten expiratorischen Konzentrationen eine äquivalente Beschreibung durch ein Modell, das nur parallele Kompartimente bezüglich des Auswaschverfahrens berücksichtigt.

Voraussetzung dafür sind nach Evans (Evans, 1970), dass alle Atemzüge als gleich angesehen werden können, und ,dass das Testgas bei Eintritt in die Lungeneinheiten den gleichen Weg wie beim Austritt nimmt. Dies bedeutet, dass es keinen unidirektionalen Gasfluss gibt. Diffusion und Konvektion erfüllen diese Voraussetzungen und kardiogene Durchmischung erfüllt sie im statistischen Sinn.

- in einem Lungenkompartiment mit einer Ventilation ( $\dot{V}_i$ ,  $\text{min}^{-1}$ ) bei einer Atemfrequenz von  $f_A$  ( $f_A$ ,  $\text{min}^{-1}$ ), einem Volumen ( $V_i$ , l) mit einer Startkonzentration  $C_{N_2}(0, i)$  vor dem Auswaschvorgang gibt es eine perfekte Durchmischung.

Die Betrachtung der mittleren expiratorischen Konzentrationen macht es möglich, seriell angeordnete Lungeneinheiten durch ein paralleles Modell zu beschreiben. Durch Mittelung der expiratorischen Konzentration über einen Atemzug müssen keine sequentiellen Entleerungsvorgänge betrachtet werden.

Auf die Bestimmung der mittleren Konzentrationen des Testgases wird unter 4.3.4 eingegangen.

Für einen idealen Sprung bei Beginn des Auswaschvorgangs beträgt für den N-ten Atemzug in einem homogenen Lungenkompartiment die Testgaskonzentration  $C_{N_2}(N, i)$ , die man dadurch erhält, dass man das Prinzip der Massenerhaltung auf jeweils zwei aufeinander folgende Atemzüge anwendet:

$$C_{N_2}(N, i) = C_{N_2}(0, i) \cdot \left( \frac{V_i}{V_i + \frac{V_i}{f_A}} \right)^{+N} \quad (1)$$

Die gemischte Konzentration von Testgas  $C_{E, N_2}$ , die beim N-ten Atemzug am Ausgang des Systems gemessen wird, ist dann das nach Ventilation gewichtete Mittel aus M homogenen Lungenkompartimenten:

$$C_{E,N_2}(N) = \frac{\sum_{i=1}^M \dot{V}_i \cdot C_{N_2}(N,i)}{\sum_{i=1}^M \dot{V}_i} \quad (2)$$

Diese Gleichung kann man mit der totalen Ventilation  $\dot{V}_T := \sum_{i=1}^M \dot{V}_i$  schreiben als

$$C_{E,N_2}(N) = C_{N_2}(0) \cdot \sum_{i=1}^M \frac{\dot{V}_i}{\dot{V}_T} \cdot \left( 1 + \frac{\dot{V}_i}{f_A \cdot V_i} \right)^{-N} \quad (3)$$

wobei die Ausgangskonzentration  $C_{N_2}(0,i)$  in allen homogenen Lungeneinheiten als gleich angesehen wird.

Diese Gleichung bildet die Grundlage für alle Verfahren, die eine Funktion an die Konzentrationskurve als Antwort auf einen Sprung bei  $t=0$  (bzw.  $N=0$  bei Verwendung einer Zeitskala mit Atemzugindex) direkt anpassen. Sie charakterisiert eine Summation von Kompartimenten, die mit einem monoexponentiellen Verlauf charakterisiert werden können und entspricht soweit dem Ansatz nach Lewis (Lewis, Evans, 1978). Hier bekommen die Ausdrücke

§  $\frac{\dot{V}_i}{\dot{V}_T}$  die Bedeutung der Größe des Kompartiments (Anteil der Kompartimentventilation an der Gesamtventilation)

§  $\frac{\dot{V}_i}{f_A \cdot V_i}$  die Bedeutung der Inversen der Zeitkonstanten, mit der die Entleerung eines homogenen Kompartiments sich vollzieht.

Für eine Approximation kann man die Größen

$$s_i := \frac{\dot{V}_i}{f_A \cdot V_i} \quad (4)$$

als unabhängige Parameter ansehen, die auf einer logarithmischen Skala fest vorgegeben werden. Die  $s_i$  werden als spezifische tidale Ventilation eines einzelnen Kompartimentes bezeichnet. Die Größen

$$p_i := \frac{\dot{V}_i}{\dot{V}_T} \quad (5)$$

werden als Variablen betrachtet, nach denen ein entsprechender Ausdruck minimiert werden kann. Es gilt

$$C_{E,N_2}(N) = C_{N_2}(0) \cdot \sum_{i=1}^M p_i \cdot (1 + s_i)^{-N} \quad (6)$$

#### 4.2.1 Zuordnung einer Transportfunktion zum respiratorischen System

In der Praxis der Beatmung sind ideale sprunghörmige Änderungen nur schwer herzustellen, da vor dem Patienten Schlauchsystem und Geräte mit einem eigenen Gasvolumen (Beatmungsgerät, Anfeuchter) lokalisiert sind, die sich nach Umschalten der Gaskonzentrationen entleeren müssen.

Die Bedingungen, die an das vorgestellte Modell geknüpft sind, implizieren bei einer inspiratorischen Konzentrationskurve, die sich ab dem Beginn des Auswaschvorgangs ( $t > 0$ ) von 0 unterscheidet,

- dass das System aus Lunge und Atemweg stationär ist. Diese Voraussetzung ist mit Variation von Atemfrequenz und Tidalvolumen der Atemzüge nur bei Betrachtung über einen längeren Zeitraum eines Auswaschvorganges erfüllt. Die Variation von Atemfrequenz und Tidalvolumen ist zudem klein im Verhältnis zum Mittelwert.
- dass das System linear in den Konzentrationen ist
- dass das System determiniert ist

Diese Voraussetzungen machen es möglich, das Faltungsintegral auf das Modell bei inspiratorischen Konzentrationen verschieden von Null anzuwenden und der Lunge eine Transportfunktion  $G(t)$  zuzuordnen.

$$D(t) = \int_{-\infty}^t G(t-t) \cdot I(t) dt \quad (7)$$

$D(t)$ : Gemessene expiratorische Konzentrationen: Output  
 $I(t)$ : Gemessene inspiratorische Konzentrationen: Input  
 $G(t)$ : Transportfunktion als charakteristische Funktion des Systems

Die Transportfunktion der Lunge  $G(t)$  kann nun bei Messung der expiratorischen und inspiratorischen Konzentrationsverläufe durch Entfaltung bestimmt werden.

Bei der Anwendung von inverser Laplace- oder Fouriertransformation (Neufeld, 1970) zur Entfaltung erhält man ein schlechtgestelltes Problem (Tikhonov, Arsenin, 1977), welches hier durch die empfindliche Abhängigkeit der Inversion einer Integralgleichung von Fehlern der Messwerte entsteht. Die Lösungsfunktion ist in diesem Falle nicht eindeutig, es gibt eine große Anzahl von möglichen Lösungen, die mit den Ausgangsdaten kompatibel sind.

In der Literatur wird vor den Schwierigkeiten bei Entfaltungsproblemen gewarnt (Cooper, 1977) (Varah, 1979). Zur Lösung dieser Probleme wurden bei Entfaltungsproblemen in biologischen Systemen Modellfunktionen für die Transportfunktion vorgegeben, die nur wenige Parameter enthalten (Bock et al., 1988; Bock et al., 1990). Durch die niedrige Anzahl von Parametern zur Beschreibung der Transportfunktion erhält man bei diesen Ansätzen kleine Konfidenzintervalle für die bestimmten Parameter und akzeptable statistische Kenngrößen für die Regressionsvarianzanalyse. In einem weiteren Ansatz wurden Approximationen mit orthogonalen Polynomen mit begrenzter Ordnung durchgeführt (Clough et al., 1993) (Stritzke et al., 1990), bei diesem Approximationsverfahren sind auch andere Funktionensysteme anwendbar.

Da für das vorliegende Problem ein Kompartimentmodell schon gebildet worden ist und das Modell zur Bestimmung der Sprungantwort schon erfolgreich angewendet worden ist, wird in dieser Arbeit ebenfalls eine Modellfunktion aus parallelen Kompartimenten für die Transportfunktion verwendet. Das Entfaltungsproblem wird somit in ein Approximationsproblem überführt, das mit dem direkten Parameterschätzverfahren der L2-Approximation (Engeln-Müllges, Reutter, 1987) gelöst werden kann.

Mit den in (4) und (5) definierten Größen wird für die Transportfunktion  $G(j)$  in diskreter Form folgende Funktion vorgegeben

$$G(j) = G_0 \cdot \sum_{i=1}^M p_i \cdot (1 + s_i)^{-j} \quad (8)$$

M: Anzahl der Kompartimente, auf logarithmischer Skala gleichverteilt  
 $p_i$ : Gewicht für ein Teilkompartiment  
 $s_i$ : Spezifische Ventilation des Kompartiments  
 $j=1\dots N$ : Atemzugindex

Da die gemessenen Konzentrationen ebenfalls als diskrete Werte vorliegen, wird das Faltungsintegral numerisch als Faltungssumme behandelt ( $h=\Delta t$ , Zeitbasis):

$$O(j) = h \cdot \sum_{m=1}^j G(j-m+1) \cdot I(m) \quad (9)$$

$O(j)$ : Approximierte mittlere expiratorische Konzentration beim  $j$ -ten Atemzug  
 $I(m)$ : Mittlere inspiratorische Konzentration beim  $m$ -ten Atemzug  
 $m=0,1,\dots,j$ : Atemzugindex  
 $G(m)$ : Transportfunktion zum Zeitpunkt  $m$  auf der Atemzugindexskala

Zu beachten ist in diesem Zusammenhang, dass bei der Bestimmung der Transportfunktion nicht allein der Zustand des Systems ab dem Zeitpunkt  $t=0$  berücksichtigt werden kann. Das Testgas ist vor dem Auswaschvorgang vollständig eingewaschen, die Gleichgewichtskonzentration wird auf 1.0 normiert.

Da man für die numerischen Berechnungen die Funktionen nicht bis  $-\infty$  betrachten kann, wird die inspiratorische Kurve mit einer Konzentration von 1.0 vor Beginn des Auswaschvorganges so lange fortgesetzt, dass nach Faltung mit der Transportfunktion eine Konzentration zum Zeitpunkt  $t=0$  ( $j=0$ ) erreicht wird, die nicht mehr als 0.01% von der Gleichgewichtskonzentration 1.0 abweicht. Damit ist der Einwaschvorgang als Vorgang mit einer exponentiellen Charakteristik für die numerische Behandlung ausreichend genau beschrieben.

Zur Bestimmung der Transportfunktion werden die approximierten mittleren expiratorischen Konzentrationen  $O(j)$  an die gemessenen mittleren expiratorischen Konzentrationen  $D(j)$  mit einem geeigneten Verfahren, das später beschrieben wird, angepasst. Hierbei werden die gemessenen Konzentrationskurven ab dem Zeitpunkt des Auswaschbeginns berücksichtigt.

#### 4.2.2 Atemzüge unterschiedlicher Größe

Die Formulierung des Problems und die Modellbildung mit Hilfe der Transportfunktion lassen keine unterschiedlichen Atemzüge zu. In der Praxis kommen bei Beatmung und Spontanatmung aber unterschiedlich große Atemzüge vor, während die Atemfrequenz bei allen beobachteten Messungen weitgehend konstant gewesen ist, dass die Annahme zeitlich konstanter Abstände gerechtfertigt ist.

Um zu berücksichtigen, dass die Atemzüge nicht das gleiche Volumen haben, werden Gewichte eingeführt, die für jeden Atemzug ein Gewicht bezogen auf den Mittelwert des Tidalvolumens anwenden. Diese Anwendung einer Gewichtsfunktion ist in der Literatur zur numerischen Mathematik dargestellt (Engeln-Müllges, Reutter, 1987). Im Allgemeinen ist die Anwendung von unterschiedlich großen Gewichten sinnvoll, wenn für die verschiedenen Messwerte unterschiedlich große Genauigkeiten bei der Messung bekannt sind oder die Gewichte so gewählt werden, dass die Quadratsumme der relativen Fehler anstelle der Quadratsumme der absoluten Fehlerquadrate minimiert werden soll.

In der Anwendung auf den Auswaschvorgang ist die Vergabe von Gewichten für die unterschiedlich großen Atemzüge sinnvoll, da das Grundmodell mit Hilfe einer Massenbilanzrechnung von einem Atemzug zum nächsten entwickelt wurde, aber mit einem kleinen Atemzug eine kleine Gasmenge und mit einem großen Atemzug eine große Gasmenge ausgewaschen wird.

Das Problem der L2-Approximation lässt sich in Matrixform durch die Normalgleichungen mit einer geeigneten Gewichtsfunktion  $g_j > 0$  ausdrücken. Für die Approximation wird eine Seminorm für eine Funktion  $f$  an den diskreten Stellen  $f(i)$  zur Abstandsbestimmung verwendet. Es ist

$$\|f\|_2 = \left( \sum_{i=1}^N g_i \cdot f^2(i) \right)^{\frac{1}{2}} \quad (10)$$

Zur Lösung eines Approximationsproblems kann in (10) die Differenz zweier diskreter Funktionen für  $f$  eingesetzt werden und das Quadrat von (10) minimiert werden.

Die beiden folgenden Definitionen mit erhält man durch Anwendung der Seminorm und Einsetzen der Daten an den diskreten Stellen  $i$  für die gemessenen expiratorischen Konzentrationen  $D(i)$ , für die gemessenen inspiratorischen Konzentrationen  $I(i)$  und die approximierten expiratorischen Konzentrationen  $O(i)$ :

$$K_{ia} := \left( \frac{fO}{fP_i}, \frac{fO}{fP_a} \right) = \sum_{j=1}^N g_j \cdot \frac{fO(j)}{fP_i} \cdot \frac{fO(j)}{fP_a} \quad (11)$$

O: Approximierte mittlere Konzentrationen  $O(j) = h \sum_{m=1}^j I(m) \cdot G_0 \sum_{i=1}^M p_i (1 + s_i)^{-j+m-1}$   
als Spaltenvektor zusammengefasst, M: Anzahl der Kompartimente

$$E_i := \left( D, \frac{fO}{fP_i} \right) = \sum_{j=1}^N g_j \cdot D(j) \cdot \frac{fO(j)}{fP_i} \quad (12)$$

D: gemessene mittlere expiratorische Konzentrationen, als Spaltenvektor zusammengefasst

Um die Lösungen für die gesuchten Gewichte  $p_i$  zu bestimmen, muss der mit den Definitionen (11) und (12) gebildete Ausdruck A nach den  $p_i$  minimiert werden:

$$A = \sum_{j=1}^{50} (E_j - (K \cdot \mathbf{p})_j)^2 \quad (13)$$

$\mathbf{p}$ : Gewichte  $p_i$ , als Spaltenvektor zusammengefasst

Für die Anzahl der vorgegebenen Zeitkonstanten ist die Zahl von 50 gewählt worden. Dies ist in Bezug auf den Rechenaufwand und die Auflösung in der Darstellung ein guter Kompromiss. Diese Anzahl ist auch bei Lewis gewählt worden (Lewis, Evans, 1978).

In verschiedenen Arbeiten ist untersucht worden, wie viele unabhängige Parameter aus einer exponentiellen Kinetik im allgemeinen (van Liew, 1962) und einem Auswaschprozess (Wagner, 1979) (Kapitan, 1987) im speziellen abgeleitet werden können. In diesen Arbeiten sind bei einer Anzahl von 18 betrachteten Atemzügen, die in die Auswertung eingehen, im Mittel sieben linear unabhängige Atemzüge, die Informationen über die Kurve vermitteln, bei Anwesenheit von Messfehlern gefunden worden.

Die Schlussfolgerung, dass nur sieben Gewichte  $p_i$  aus dem Auswaschvorgang abgeleitet werden können, ist jedoch nicht richtig, da mit einem Regularisierungsverfahren eine „glatte Funktion“ bestimmt werden kann, in der die bestimmten Parameter nicht voneinander unabhängig sind, sondern durch weitere Bedingungen mit der angepassten Kurve verknüpft (vgl. 4.2.4).

Wählt man für die Anzahl der zu bestimmenden  $p_i$  eine so große Zahl, dass damit eine quasi-kontinuierliche Verteilung von Auswaschzeitkonstanten definiert ist, so erhält man wiederum



ein schlecht gestelltes Problem. In der Anwendung des Modells bei Lewis (Lewis, Evans, 1978) ist ein rein empirisch festgelegter Glättungsterm verwendet worden, um einen Lösungsvektor mit geringer Standardabweichung zu erhalten. Es gibt heute modernere Verfahren, um Approximationsprobleme mit einer großen Anzahl von Parametern zu behandeln. Eines soll hier zur Anwendung kommen. Es wird im folgenden Kapitel beschrieben

#### 4.2.3 Bestimmung der Transportfunktion durch Entfaltung

Um schlechtgestellte Probleme, sogenannte „Ill-posed problems“, zu lösen, die in verschiedener Form auftreten können, ist eine Reihe von Verfahren entwickelt worden, die zum einen auf Regularisierungsverfahren nach Tikhonov zurückgehen (Groetsch, 1984) (Morozov, 1984), und zum anderen auf der „Maximum Entropy Method“ aufbauen (Gull, Skilling, 1989). Diese Verfahren wurden in Zahl von physikalischen und chemischen Anwendungen eingesetzt, um bei der Lösung von Inversionsproblemen oder Regressionsproblemen mit einer großen Anzahl von Parametern Lösungen zu bestimmen.

Honerkamp und Weese haben in ihren Arbeiten gezeigt, wie man den bei der Anwendung der Regularisierung nach Tikhonov eingeführten Regularisierungsparameter bestimmen kann (Honerkamp, 1989; Honerkamp, Weese, 1989; Honerkamp, Weese, 1990). Bei Honerkamp und Weese (Honerkamp, Weese, 1990) ist mit Monte-Carlo-Simulationen gezeigt worden, wie mit dem dort eingeführten „Self-Consistence Criterium“ (SC-Kriterium) der Regularisierungsparameter zuverlässig bei der Identifizierung eines Relaxationspektrums von Molekülen bestimmt werden kann. Erst die Bestimmung eines optimalen Regularisierungsparameters sorgt bei Anwendung des Regularisierungsverfahrens für reproduzierbare Ergebnisse. Seit der Veröffentlichung ist das Verfahren auch in einer pharmakokinetischen Anwendung eingesetzt worden, um Konzentrationsverläufe eines Medikaments nach einer Bolusinjektion zu beschreiben (Schwilden et al., 1993).

Wie in 4.2.2 entwickelt, ist der Ausdruck A (13) zu minimieren, um das Regressionsproblem ohne Regularisierung zu lösen.

Wenn man das Verfahren der „Singular Value Decomposition“ (Press et al., 1986) anwendet und die Matrix  $K_{i\alpha}$  als Zerlegung schreibt,

$$K_{i\alpha} = \sum_{\gamma=1}^{50} w_{\gamma} \cdot (\mathbf{u}_{\gamma})_i \cdot (\mathbf{v}_{\gamma})_{\alpha} \quad (14)$$

$\mathbf{u}_{\gamma}$ ,  $\gamma=1,\dots,50$ : orthonormale Eigenvektoren von  $\underline{K}\underline{K}^T$  geordnet nach sinkenden Eigenwerten

$\mathbf{v}_{\gamma}$ ,  $\gamma=1,\dots,50$ : orthonormale Eigenvektoren von  $\underline{K}^T\underline{K}$

$w_\gamma$ ,  $\gamma=1,\dots,50$ : positive Wurzel der Eigenwerte von  $\underline{K}^T \underline{K}$ , „Singular Values“ genannt.

Dies gilt für den allgemeinen Fall.

Da hier  $\underline{K}=\underline{K}^T$ , sind  $\underline{u}_\gamma = \underline{v}_\gamma$  orthonormale Eigenvektoren von  $\underline{K}$  und die  $w_\gamma$  die Eigenwerte von  $\underline{K}$

dann kann die Lösung sehr kurz geschrieben werden:

$$\underline{p} = \sum_{j=1}^{50} \frac{1}{w_j} \cdot \underline{v}_j \cdot (\underline{u}_j \cdot \underline{E}) \quad (15)$$

$\underline{p}$ : Gewichte  $p_i$ , als Spaltenvektor zusammengefasst

An Ausdruck (15) kann man unmittelbar erkennen, dass für den Fall des Auftretens von sehr kleinen  $w_j$  die Variation der Lösung bei nur geringer Variation der  $E_i$ , der fehlerbehafteten Messdaten, sehr groß werden kann.

Kleine  $w_j$  treten auf, wenn die Matrix  $K_{i\alpha}$  schlecht konditioniert ist. Dies kann durch die Struktur des zu lösenden Approximationsproblems bedingt sein. In diesem Falle kann ein Regularisierungsverfahren nach Tikhonov und der Ausdruck  $A'$

$$A' = \sum_{j=1}^{50} (E_j - (K \cdot \underline{p})_j)^2 + \lambda \cdot \underline{p}^2 \quad (16)$$

$\lambda$ : Regularisierungsparameter

nach den  $p_i$  minimiert werden.

Der zweite Term in (16) sorgt für die Anpassung eines Lösungsvektors, der eine glatte Kurve ergibt. An dieser Stelle sind auch Bedingungen einsetzbar, die für eine glatte erste oder zweite Ableitung der Lösungsfunktion sorgen (vgl. (Tikhonov, Arsenin, 1977)).

Die Lösung des Systems mit Regularisierung ist dann entsprechend

$$\underline{p}_\lambda = \sum_{j=1}^K \frac{w_j}{w_j^2 + \lambda} \cdot \underline{v}_j \cdot (\underline{u}_j \cdot \underline{E}) \quad (17)$$

Die Lösung wird durch den Regularisierungsparameter so beeinflusst, dass der Term  $\frac{w_j}{w_j^2 + \lambda}$ , der in der Lösung ohne Regularisierung den Term  $\frac{1}{w_j}$  ersetzt, für kleine  $w_j$  nicht sehr groß wird. Damit wird die Varianz der Lösungsparameter  $p_i$  in Abhängigkeit von Fehlern der Messdaten eingeschränkt (vgl. (15)).

Zur Bestimmung des Regularisierungsparameters wird bei der Anwendung des SC-Kriteriums eine optimale Lösung mit Regularisierung als  $\mathbf{p}_\mu$  mit dem Regularisierungsparameter  $\mu$  bezeichnet. Aus dieser optimalen Lösung wird ein neuer Satz von Daten durch Addition einer normalverteilten Zufallsvariablen gewonnen:

$$\mathbf{E}_\mu := \mathbf{K}\mathbf{p}_\mu + \sigma\mathbf{\Lambda} \quad (18)$$

$\sigma$ : geschätzter Meßfehler als Skalar  
 $\Lambda_i$ : Komponente einer normalverteilten Zufallsvariablen mit Mittelwert 0 und Standardabweichung 1

Dieser neue Datensatz, für den die „wahre Lösung“  $\mathbf{p}_\mu$  bekannt ist, wird benutzt, um eine Lösung  $\mathbf{p}_\lambda$  durch Approximation zu gewinnen.

Der Erwartungswert für den Abstand zwischen der „wahren“ Lösung  $\mathbf{p}_\mu$  mit dem optimalen Regularisierungsparameter  $\mu$  und der Lösung  $\mathbf{p}_\lambda$  mit dem Regularisierungsparameter  $\lambda$  wird nach  $\lambda=\mu$  minimiert und man erhält eine robuste Schätzung des optimalen Regularisierungsparameters bei Anwesenheit von abgeschätzten Messfehlern mit der Größe  $\sigma$ :

$$\langle (\mathbf{p}_m - \mathbf{p}_l(\mathbf{E}_m))^2 \rangle = \sum_{g=1}^{50} \frac{I^2 \cdot w_g^2}{(w_g^2 + I)^2 \cdot (w_g^2 + m)^2} (\mathbf{u}_g \cdot \mathbf{E})^2 + \sigma^2 \cdot \sum_{g=1}^{50} \frac{w_g^2}{(w_g^2 + I)^2} \quad (19)$$

Dies kann mit einem numerischen Verfahren leicht durchgeführt werden, nachdem eine Fehlergrenze für die Messwerte  $\sigma$  abgeschätzt wurde. Mit Angabe von  $\sigma$  wird bei diesem Verfahren eine Fehlerobergrenze festgelegt (Honerkamp, Weese, 1990).

#### 4.2.4 Realisierung der Berechnung der Transportfunktion

Das Modell für die Lunge ist nur für positive Gewichte  $p_i$  physikalisch sinnvoll, da ein negatives Gewicht bedeutete, dass nach dem Ausgangsgleichgewicht die Konzentration im zugehörigen Kompartiment noch ansteigen würde.

Bei Simulationen, die im Verlauf der Entwicklung des hier vorgestellten Approximationsverfahrens durchgeführt worden sind, hat sich gezeigt, dass bei Zulassen von negativen Gewichten vorgegebene Verteilungen nicht ausreichend genau durch Approximation bestimmt werden konnten.

Deshalb ist ein Verfahren gewählt worden, das in der Approximation die Einschränkungen

$$p_i \geq 0, i = 1..50 \quad (20).$$

berücksichtigt.

Dazu ist das Approximationsverfahren zur Lösung mit Regularisierung nach Tikhonov nach Vorschlägen von Weese (Weese, 1992) modifiziert worden. Als Lösungsverfahren zur Minimierung des Ausdruckes  $A'$  (16) ist das Seidel-Verfahren verwendet worden, ein Iterationsverfahren in Einzelschritten (vgl. (Engeln-Müllges, Reutter, 1987)). Alternative Verfahren findet man bei Stoer (Stoer, 1971)). Da die Matrix  $K_{i\alpha}$  symmetrisch ist, ist für das Verfahren die Konvergenz gesichert.

Bei dem hier benutzten Verfahren wurde bei jedem Iterationsschritt ein nichtexpansiver Projektionsoperator eingefügt, der für die Erfüllung der Bedingungen (20) sorgt („Projection onto convex sets“ (Press et al., 1986)). Die Konvergenzeigenschaften des Systems werden nicht entscheidend beeinflusst.

Das Approximationsverfahren folgt dann nach Weese (Weese, 1992) folgenden Schritten:

- § Der Regularisierungsparameter wird nach dem Verfahren unter 4.2.4 bestimmt
- § Der Ausdruck (16) wird bis zu einer vorläufigen Genauigkeit mit dem Iterationsverfahren und die Einschränkungen werden aus (20) bestimmt; sie sind „aktiv“, d.h. sie werden durch Projektion auf den Randwert des zulässigen Intervalls berücksichtigt.
- § Die zu den „aktiven“ Einschränkungen gehörenden Variablen werden gestrichen, und der Regularisierungsparameter wird erneut nach 4.2.4 bestimmt.
- § Mit dem endgültigen Regularisierungsparameter wird der Ausdruck (16) mit allen Variablen bis zur endgültigen Genauigkeit mit dem Iterationsverfahren minimiert.

Mit diesem Verfahren erhält man einen Satz von positiven Gewichten  $p_i$  zu den zugehörigen  $s_i$ , (siehe Formeln (5), (4)), die die quasi-kontinuierlichen Verteilungen von Zeitkonstanten festlegen.

Bei Regularisierungsverfahren ist es nicht möglich, die tatsächliche Standardabweichung für die Parameter anzugeben, wohl aber eine Abschätzung des statistischen Fehlers. Diese Fehlerabschätzung wird nach Honerkamp und Weese (Honerkamp, Weese, 1990) bestimmt und in den graphischen Darstellungen an den Stellen angegeben, an denen keine Standardabweichungen aus Mehrfachmessungen zur Verfügung stehen.

Auf die Bestimmung der Eingangsparameter des Verfahrens, den mittleren inspiratorischen und expiratorischen Konzentrationen, wird unter 4.3.4 eingegangen.

#### 4.2.5 *Approximierte Sprungantwort*

In den Arbeiten von Lewis (Lewis, 1978; Lewis et al., 1982; Lewis, Evans, 1978) sind Verteilungen der Zeitkonstanten der Sprungantworten dargestellt worden, da in diesen Arbeiten stets durch einen Messaufbau mit Ventilen am Y-Stück bei Probanden ein idealer Konzentrationssprung hergestellt werden konnte. Um Ergebnisse dieser Arbeit mit den früheren Arbeiten vergleichen zu können, werden für die Messungen nicht die Zeitkonstanten der Transportfunktion angegeben, sondern die Antwort auf einen idealen Sprung der Konzentration aus (9) wird aus der Transportfunktion bestimmt (Bock et al., 1988). Die Sprungantwort ist gegeben durch

$$O_{\text{ideal,appr}}(t) = \int_0^t G(t) dt \quad (21)$$

Das Integral kann aus den Gewichten und Zeitkonstanten analytisch bestimmt werden. Die Transportfunktion ist durch die Gewichte und Zeitkonstanten bestimmt.

Die Gewichte der Sprungantwort der Gaskonzentrationen  $O_{\text{ideal,appr}}$  addieren sich zu annähernd 1.0 und somit kann zudem eine einheitliche Darstellungsweise für die Ergebnisse bei einer Serie von Messungen gewählt werden.

#### 4.2.6 *Alternative Skalierung der Skala der Zeitkonstanten*

Neben der Darstellung der Transportfunktion aus Gewichten und den unter 4.2.1 definierten Inversen von Zeitkonstanten  $s_i$ , mit dem die Entleerung der homogenen Kompartimente sich vollzieht, kann auch eine andere Darstellung gewählt werden. Aus der alternativen Darstellung der Transportfunktion

$$\sum_{i=1}^K p_i \cdot (1 + s_i)^{-j} = \sum_{i=1}^K p_i \cdot e^{-\frac{j}{a_i}} = \frac{G(j)}{G(0)} \quad (22)$$

erhält man mit  $\frac{1}{a_i} = \ln(s_i + 1)$  einen Satz von Zeitkonstanten  $\alpha_i$  auf einer Zeitskala, die mit einem Index „Atemzugnummer“ skaliert ist und damit eine einfache dimensionslose Zeitbasis für die Beschreibung der Auswaschmanöver darstellt. Durch Angabe der Atemfrequenz kann die Zeit zwischen zwei Atemzügen als  $\Delta t_{AZ}$  bestimmt werden. Mit dieser kann die dimensionslose Zeitskala in eine Zeitskala mit Dimension (Sekunde, Minute) überführt werden. Neben einer Skala mit der physikalischen Größe Zeit sind zur Beschreibung von Inertgasauswaschkurven auch Skalen mit der Dimension „durch das System bewegtes Volumen“ und „Turnover“ ( $TO := \frac{V_t - V_{ds}}{EELV}$ ,  $V_t$  ist das Tidalvolumen (siehe 4.1),  $V_{ds}$  der serielle Totraum (siehe 4.5) und EELV das expiratorische Lungenvolumen (siehe 4.4)) verwendet worden (Brunner, Wolff, 1988). Dabei wird erreicht, dass Änderungen von Einstellungen der Beatmung, die das end-expiratorische Lungenvolumen und das pro Zeiteinheit geatmete Volumen beeinflussen, sich auf die Verteilungen der Zeitkonstanten von Sprungantwort oder Transportfunktion auswirken.

#### 4.2.7 Momente der Verteilung von Zeitkonstanten

Aus der Verteilung der Zeitkonstanten der idealen approximierten Sprungantwort werden das erste normierte Moment  $m_1$  und das zweite normierte zentrale Moment  $m_2$  berechnet, um die Verteilungskurven zu charakterisieren. Hier wird auf die Form der Verteilungen keine Rücksicht genommen, da es bei Verteilungen mit mehreren Moden schwierig ist, diese voneinander abzugrenzen, um Mittelwerte und Streuungen für die Einzelmoden zu bestimmen.

Als Zeitbasis wird die dimensionslose Skala mit Atemzugnummern benutzt. Es sind

$$m_1 = \frac{\sum_{i=1}^K p_i \cdot a_i}{\sum_{i=1}^K p_i} \quad \text{und} \quad m_2 = \frac{\sum_{i=1}^K p_i \cdot (a_i - m_1)^2}{\sum_{i=1}^K p_i} \quad (23)(24).$$

Wie unter 4.2.6 dargestellt, kann die dimensionslose Zeitachse in Atemzügen umskaliert werden in Skalen mit Zeit als Basis oder durch das System geflossenes Volumen als Basis.

#### 4.2.8 Mittlere Residenzzeit eines Testgasmoleküls und Verteilungsvolumen

Mit der durch Approximation bestimmten Transportfunktion ist die Impulsantwort des Systems bekannt (faltet man die Transportfunktion mit einem Dirac-Impuls, so erhält man wieder die Transportfunktion). Stellt man die Transportfunktion gegen die Zeit dar, so ist der Schwerpunkt

auf der Zeitachse die mittlere Residenzzeit eines Moleküls (MRT), welches zum Zeitpunkt  $t=0$  mit einem Impuls in das System eingebracht wird.

Der Schwerpunkt auf der Zeitachse wird durch das erste normierte Moment der Transportfunktion auf der Zeitskala beschrieben:

$$\text{MRT} = \frac{\int_0^{\infty} G(t) \cdot t \cdot dt}{\int_0^{\infty} G(t) \cdot dt} \quad (25)$$

Für das System Lunge wird diese Residenzzeit in Atemzügen angegeben, die minimale Zeitbasis  $\Delta t$ .

Die mittlere Residenzzeit eines Moleküls in der Lunge in Atemzügen wird als MRB (Mean Residence Breaths) definiert und aus der Transportfunktion bestimmt (Bock et al., 1988).

Die Integrale in (25) werden aus der diskreten Darstellung der Transportfunktion analytisch berechnet:

$$\text{MRB} := \frac{\sum_{i=1}^K p_i \cdot \alpha_i^2}{\sum_{i=1}^K p_i \cdot \alpha_i} \quad (26)$$

Neben der Residenzzeit eines Testgasmoleküls ist das zu diesem Zeitpunkt durch das System bewegte Volumen von Interesse. Für das stationäre System mit im Mittel konstantem Fluss, erhält man für jeden Zeitpunkt  $t$  durch Multiplikation mit dem Volumenfluß das durch das System bewegte Volumen.

Dies gilt auch für das hier betrachtete Lungenmodell, welches unter 4.1 definiert wurde. Der Volumenfluß pro Atemzug ist das Tidalvolumen  $V_t$ .

Im Modell als ideal mischendes System, also bei homogener Verteilung der Moleküle, kann das Volumen des Systems dadurch bestimmt werden, dass das durch das System bewegte Volumen bis zum Erreichen der mittleren Residenzzeit eines Moleküls bestimmt wird. Dieses Volumen wird als Verteilungsvolumen  $V_D$  bezeichnet (siehe (Engel, 1985), Kap. III):

$$V_D = \text{MRB} \cdot V_t \quad (27)$$

Verfolgt man nun den Weg eines Moleküls durch das in Abbildung 4-4 gezeigte System, so tritt dieses Molekül, das am Kapillareinlass registriert wird, durch den seriellen Totraum  $V_{ds}$  in das

System mit dem Volumen  $EELV + \bar{V}$  ein und gelangt durch den seriellen Totraum  $V_{ds}$  wieder aus dem System heraus, um am Kapillareinlass erneut registriert zu werden. Der Totraum muß hier doppelt eingehen. Dieses Volumen entspricht dem Volumen, durch das sich ein Molekül im Mittel mit der mittleren Residenzzeit MRB bewegt.

$$V_D = EELV + \bar{V} + 2 \cdot V_{ds} \quad (28)$$

EELV: End-expiratorisches Volumen (siehe 4.4)

$\bar{V}$ : Zeitlicher Mittelwert des Volumensignals, das vom Respirator erzeugt wird

$V_{ds}$ : Serieller Raum als Zuleitung zum System (siehe 4.5)

Für die experimentelle Behandlung des Problems wurde ein Durchflusssystem in ein System mit Richtungswechsel des Flusses übertragen. Im Durchflusssystem ist der Totraum  $V_{ds}$  vor und hinter dem Volumen  $EELV + \bar{V}$  angeordnet.

Für die Modellmessungen und Messungen im Tierexperiment und bei Patienten ist es möglich, die hier dargestellten Volumina durch Referenzmethoden zu bestimmen. Beim Modell wird dies

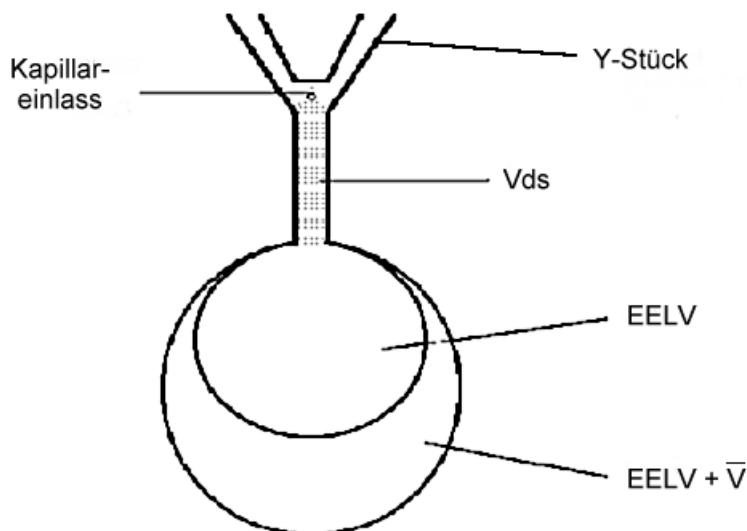


Abbildung 4-4: Schematisches Modell von Lunge, Atemweg und Zuleitungen

einfach durch Befüllen mit Wasser durchgeführt, im Tierexperiment und bei Patienten wird das end-expiratorische Lungenvolumenvolumen (EELV) mit einem Referenzverfahren bestimmt (vgl. 4.4). Damit ist es möglich, das aus der Verteilung der Zeitkonstanten bestimmte Volumen mit einem Referenzwert zu vergleichen.



Das Konzept der Bestimmung des Verteilungsvolumens  $V_D$  ist in der Pharmakokinetik (Schwilden et al., 1993) etabliert und wird zur Bestimmung von Organvolumina mit einem Kältebolus benutzt (Bock et al., 1988). In den genannten Fällen hat man es mit Durchflussmodellen zu tun, die Bestimmung des Verteilungsvolumens kann aber auch bei Flussumkehrsysteme durchgeführt werden (Engel, 1985).

### 4.3 Messdaten während Beatmung

Bei allen Messungen am Lungenmodell, im Tierexperiment und mit Patienten wurden Gasfluss, Druck im Atemweg und die Gaszusammensetzung kontinuierlich aufgezeichnet. Der Aufbau ist als Schema in Abbildung 4-5 dargestellt.

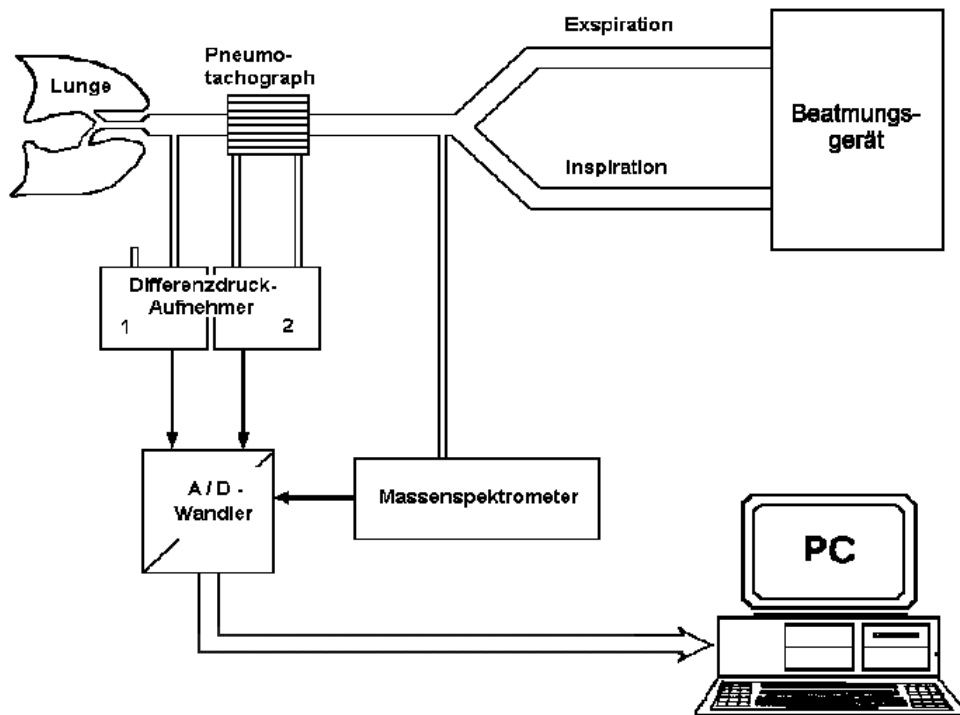


Abbildung 4-5: Schematische Darstellung des Messaufbaus zur Durchführung der Inertgasauswaschmessungen.

#### 4.3.1 Flussmessung

Die Flussmessung während der Beatmung in der Intensivmedizin stellt einige spezielle Anforderungen an das Meßsystem (Brunner, Langenstein, 1983):

- Meßbereich mindestens  $\pm 1.8$  l/s
- Messung mit feuchtem und trockenem Gas muss möglich sein
- Kondensation bei Anwesenheit von Wasserdampf muss vermieden werden
- wechselnde Gaszusammensetzungen müssen erfasst werden können
- der Sensor muss patientennah angebracht werden
- der Sensor muss desinfizierbar sein

Um diesen Anforderungen gerecht zu werden, wurden die Messungen mit einem beheizbaren Kapillarwiderstand mit Temperaturregelung (Pneumotachograph nach Fleisch, Fa. Fleisch, Lausanne, Schweiz) im laminaren Flussbereich bis etwa 1.8 l/s durchgeführt. Dazu wurde bei den Messungen mit Patienten die Größe No.2 verwendet, bei den Messungen im Tierexperiment die Größe No. 3. Zusätzlich wurde bei den Messungen ein „Heat and Moisture Exchanger“ (HME, Humid-Vent 2, Gibeck Respiration, Väsby, Schweden), ein Wärme und Feuchtigkeit speichernder Filter, direkt am Tubus vor dem Patienten eingesetzt, um den Wasserdampf im expiratorischen Gas zu minimieren.

Die Massenflusswerte wurden nach Hagen-Poiseuille aus der Druckdifferenz über dem Kapillarwiderstand bestimmt:

$$\dot{V}(t) = \frac{\pi \cdot r^4}{8 \cdot l \cdot \eta_0} \cdot \Delta p(t) \cdot \frac{\eta_0}{\eta(t)} \quad (29)$$

*r*: Durchmesser der Messkapillare

*l*: Länge der Messkapillare

*Δp*: Druckdifferenz über der Meßkapillare

*η<sub>0</sub>*: Viskosität bei Kalibration des Flußsensors

*η(t)*: momentane Viskosität

Die Viskositäten wurden nach (Brunner, Wolff, 1988) für trockene Gase approximiert

$$\eta_{\text{dry}} = \eta_{\text{N}_2} \cdot F_{\text{N}_2} + \eta_{\text{O}_2} \cdot F_{\text{O}_2} + \eta_{\text{CO}_2} \cdot F_{\text{CO}_2}$$

*F<sub>i</sub>* = die Fraktion des jeweiligen trockenen Gases

$$\eta_{\text{N}_2} = 50.549 + 0.423 \cdot T \quad [\text{Pa} \cdot \text{s}]$$

$$\eta_{\text{O}_2} = 49.595 + 0.521 \cdot T \quad [\text{Pa} \cdot \text{s}]$$

$$\eta_{\text{CO}_2} = 11.197 + 0.461 \cdot T \quad [\text{Pa} \cdot \text{s}]$$

*T* = Temperatur in Kelvin [K]

Die Druckdifferenzen wurden mit einem auf den Messbereich abgestimmten piezoresistiven Differenzdruckaufnehmer (Huba Control, Würenlos, Schweiz) gemessen. Die Signale wurden von einem Verstärkersystem der Firma TIM (Technologie Institut Medizin, TIM, Göttingen, Deutschland) weiterverarbeitet und als Analogsignale am Ausgang des Messverstärkers bereitgestellt.

Zur Kalibration wurde mit den verwendeten Messaufnehmern ein sinusförmiges Signal einer Kalibrationspumpe mit einem bekannten Volumen gemessen und die Skalierungsfaktoren so

bestimmt, dass das Volumen nach numerischer Integration mit dem Kalibrationsvolumen im Mittel über eine Minute übereinstimmte.

Die Messungen wurden mit trockenem Gas bei bekannter konstanter Gaszusammensetzung durchgeführt. Auftretende Viskositätsänderungen wurden nach Kalibration bei einer Referenzviskosität  $\eta_0$  durch die kontinuierlich gemessene aktuelle Gasviskosität  $\eta(t)$  kompensiert (Brunner, Langenstein, 1983).

#### *4.3.2 Druckmessung*

Der Atemwegsdruck wurde zur Korrektur des gemessenen Volumens auf Bedingungen innerhalb der Lunge verwendet (siehe 4.3.4). Der Druck im Luftweg wurde mit einem piezoresistiven Differenzdruckaufnehmer mit geeignetem Messbereich (Fa. SMT, München, Deutschland) gemessen und das Signal durch den unter 4.3.1 beschriebenen Messverstärker weiterverarbeitet.

#### *4.3.3 Messung der Gaskonzentrationen*

Die Messung der Gaskonzentrationen erfolgte mittels Massenspektrometrie. Es wurden kontinuierlich die Fraktionen von O<sub>2</sub>, N<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub> und Argon mit einem Quadrupol-Massenspektrometer Marquette „Random Access Mass Spectrometer“ (RAMS, Fa. GE Marquette Medical Systems, Inc., Milwaukee, WI, U.S.A) gemessen. Dieses Gerät ist für die Messung von respiratorischen Gasen durch ein Gaseinlasssystem mit kleinem Volumen optimiert. Es besitzt ein CE-Zeichen und kann somit bei Messungen bei Patienten eingesetzt werden. Die Liste der zu bestimmenden Gase wurde vor den Messungen in die Computereinheit des Massenspektrometers einprogrammiert, die das Quadrupolfilter sequentiell auf die verschiedenen Massen umschaltete. Bei der Anzahl von vier gemessenen Massen war eine zeitliche Auflösung von 40 Messungen pro Sekunde zur Herstellung einer kontinuierlichen Kurve gegeben.

Um den Wasserdampfpartialdruck als Störgröße auszuschließen, die bei unterschiedlicher Wasserdampfsättigung von Inspirations- und Expirationsgas auftritt, wurden durch die Computereinheit im Massenspektrometer die beteiligten Gase zu jedem Zeitpunkt zu 1.0 addiert und als Fraktionen von 1.0 ausgegeben. Das Massenspektrometer wurde nach den Herstellerempfehlungen kalibriert und die Linearität mit Präzisionsgasgemischen (Fa. Datex Ohmeda) während der Experimente kontrolliert. Die 90%-Anstiegszeit des Massenspektrometers ist kleiner als 100 ms für alle Massen.

Die Gasproben wurden kontinuierlich über eine bei allen Messungen verwendete Kapillare von etwa 2 m Länge mit einem Fluss von 60 ml/min angesaugt. Das Marquette RAMS besitzt eine

servogesteuerte Pumpe für einen definierten Gasfluss durch die Kapillare bei wechselnder Viskosität des angesaugten Gases.

Die Konstanz der Verzögerungszeit des Gastransports durch die Kapillare wurde bei verschiedenen Gaszusammensetzungen mit bekannter Viskosität nachgeprüft. Die Verzögerungszeit mit der verwendeten Kapillare betrug  $800 \pm 5$  ms bei verwendeten Sauerstofffraktionen bis 1.0.

#### 4.3.4 Weiterverarbeitung der Fluss-, Druck- und Konzentrationskurven

Die Druck- und Flusskurven vom Messverstärker und die Gaskonzentrationskurven vom Massenspektrometer wurden analog gefiltert und mit einem Analog-Digital-Wandler ((PCM-DAS16S/12, Mansfield, MA, USA) mit einer Auflösung von 12 Bit digitalisiert. Die Kurven wurden dann mit einer Samplingfrequenz von 40 Hz mit einem Personalcomputer aufgezeichnet und auf Festplatte gespeichert. Das dazu notwendige Aufnahmeprogramm wurde mit Hilfe der kommerziell erhältlichen wissenschaftlichen Programmiersprache ASYST<sup>®</sup> 4.1 (Keithley Asyst, Taunton MA, USA) programmiert. Die Kurven wurden für die Einzelmessungen in Dateien abgelegt und dann von einem weiteren selbst hergestellten Programm nach Beendigung der Messung ausgewertet. Das Aufnahmeprogramm legte zudem eine Datei mit den bei der Messung herrschenden Umgebungsbedingungen ab. Volumenkurven wurden aus der gemessenen digitalisierten Flusskurve numerisch integriert. Alle Volumenwerte wurden für die Auswertung auf BTPS-Bedingungen umgerechnet (Body Temperature Pressure Saturated: Temperatur und Druck im Körper, 100% Wasserdampfsättigung) (Brunner, Wolff, 1988).

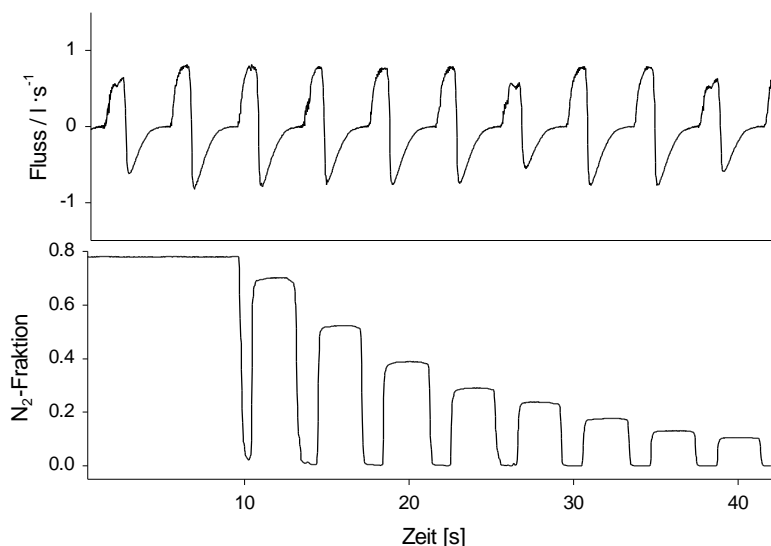


Abbildung 4-6: Beginn eines N<sub>2</sub>-Auswaschvorganges bei Messungen am Modell.

Das Programm zur Datenauswertung zeigte die aufgezeichneten Konzentrations-, Fluss- und Druckkurven im zeitlichen Verlauf über die Messdauer an (siehe Abbildung 4-6) und berechnete atemzugweise die mittleren inspiratorischen und expiratorischen N<sub>2</sub>-Konzentrationen. Zur Bestimmung der Phasen Inspiration und Expiration wurde das Flusssignal herangezogen. Um zu verhindern, dass kleine Störungen in der Phase am Ende der

Expiration als eigenständige einzelne Atemzüge angesehen werden, wurde ein Algorithmus eingesetzt, der nur bei nachfolgendem Erreichen von 20% des mittleren Maximalflusswertes eine Atemphasenänderung registrierte.

Nach der Phaseneinteilung wurden flussgewichtet die mittleren Gaskonzentrationen

$$\bar{c}_i = \frac{\int_{t_{i,A}}^{t_{i,E}} c(t) \cdot f(t) dt}{\int_{t_{i,A}}^{t_{i,E}} f(t) dt} \quad \text{und} \quad \bar{c}_e = \frac{\int_{t_{e,A}}^{t_{e,E}} c(t) \cdot f(t) dt}{\int_{t_{e,A}}^{t_{e,E}} f(t) dt} \quad (30),(31)$$

$t_{i,A}, t_{i,E}$ :	Inspirationsanfang, -ende
$t_{e,A}, t_{e,E}$ :	Expirationsanfang, ende
$f(t)$ :	Volumenfluß
$c(t)$ :	Gaskonzentration (Stickstoff)

berechnet. Die Konzentrationskurven wurden in Dateien im Lotus 1-2-3<sup>®</sup>-Format (IBM Lotus Development Corporation, USA) ausgegeben und für die weiteren Berechnungen abgespeichert. Diese Kurven der mittleren Konzentrationen waren die Eingangsdaten für die Bestimmung der Verteilungen der Auswaschzeitkonstanten nach 4.2.4.

Die Software zur numerischen Behandlung der Konzentrationskurven zur Verteilungsanalyse wurde ebenfalls selbst in der Programmiersprache ASYST<sup>®</sup> 4.1 programmiert. Die verwendeten Algorithmen wurden unter 4.2.4 vorgestellt.

#### 4.4 Messung des end-expiratorischen Lungenvolumens (EELV)

Als end-expiratorisches Lungenvolumen wird das dem Testgas zugängliche Volumen von Lunge und Atemweg bis zum Y-Stück des Respirators verstanden. Manöver zur Messung des end-expiratorischen Lungenvolumens (EELV) wurden durch Veränderung der inspiratorischen Sauerstofffraktion ( $FIO_2$ ) auf den Wert 1.0 am Respirator ausgelöst und bei Erreichen von 3% der Gleichgewichtsfraktion von  $N_2$  bei Beginn des Manövers beendet. Die Berechnung des EELV erfolgte nach Ende des Manövers aus den aufgezeichneten Kurven durch eine Massenbilanzrechnung. Dabei wurde durch unvollständige Trennung am Y-Stück wieder eingeatmetes  $N_2$  und  $N_2$ , das aus dem Körpergewebe in die Lunge übertritt, vom berechneten Volumen abgezogen. Eine Einteilung in Atemphasen ist bei dieser Messmethode nicht notwendig.

Die Formel für die Massenbilanzrechnung ist

$$\text{EELV} = \frac{\int_{t_A}^{t_E} c(t) \cdot f(t) dt}{c_A - c_E} \quad (32)$$

$c(t)$  Kurve der Stickstofffraktion

$f(t)$  Flusskurve

$c_A, c_E$ : Anfangs- und Endkonzentration von  $N_2$

$t_A, t_E$ : Anfangs und Endzeitpunkt

Die Auswertung dieser Formel erfolgt mit den digitalisierten Kurven nach Synchronisation der Signale durch numerische Integration. Das dargestellte Verfahren einer Massenbilanzrechnung nach Konzentrationsänderung stellt den Stand der Technik zur Messung des Lungenvolumens bei beatmeten Patienten mit verschiedenen Formen der Spontanatmung und zur Messung des Lungenvolumens im Tierexperiment dar. Weitere Einzelheiten werden in einer weiteren Arbeit zur Untersuchung der Genauigkeit der Messmethode dargestellt (Zinserling et al., 2003).

#### 4.5 Bestimmung des seriellen Totraums

Der so genannte serielle Totraum umfasst das Volumen der oberen Atemwege und des Tubus bis zum Y-Stück des Beatmungskreislaufs. Dieser Teil der Atemwege nimmt nicht am Gasaustausch teil. Bei Messungen am Patienten und im Tierexperiment wurde er näherungsweise nach Brunner und Wolff (Brunner, Wolff, 1988) aus der digitalisierten Kurve der  $N_2$ -Konzentrationen bestimmt. Dazu wird das normierte erste Moment der expiratorischen Kurve der Differenzen von  $N_2$ -Konzentrationen von einem Zeitpunkt zum nächsten, aufgetragen auf einer Skala des ausgeatmeten Volumens, berechnet. Am Modell kann der serielle Totraum durch Befüllen mit Wasser direkt gemessen werden.

#### 4.6 Lungenmodell

Ein computergesteuertes aktives Lungenmodell wurde benutzt, um Messungen während simulierter Spontanatmung durchzuführen. Dazu wurde ein aktiv steuerbares Lungenmodell (LS 1500, Drägerwerk AG, Lübeck, Germany) benutzt. Dieses Lungenmodell besteht aus einem Faltenbalg, der mit einem Linearmotor angetrieben wird und durch einen Servomechanismus eine definierte Compliance (Dehnbarkeit) und einen definierten Flusswiderstand simulieren kann. Zusätzlich kann über ein Computerprogramm (RITA32, Drägerwerk AG, Lübeck, Germany) ein „Muskeldruck“ als Atemaktivität simuliert werden. Für die Messungen wurde das Modell mit einem auch bei Patienten verwendeten Tubus mit einem Innendurchmesser von 7.5 mm intubiert, eine Compliance von  $50 \text{ ml} \cdot \text{mbar}^{-1}$  und ein



zusätzlicher Atemwegswiderstand von  $2 \text{ mbar}\cdot\text{s}\cdot\text{l}^{-1}$  wurden eingestellt. Drei verschiedene Volumenwerte wurden durch einen Regler am Lungenmodell eingestellt, der die Ruheposition des Faltenbalges ohne Druckdifferenz zum Umgebungsdruck reguliert. Die verschiedenen Volumina wurden durch Befüllen des Modells mit Wasser bestimmt ( $V_1=1337 \pm 6 \text{ ml}$ ,  $V_2=1680 \pm 10 \text{ ml}$ , and  $V_3=2100 \pm 12 \text{ ml}$ ). Der serielle Totraum, bestehend aus Y-Stück, Pneumotachograph, Anschlussstücken und Tubus, betrug  $151 \pm 2 \text{ ml}$  und wurde ebenfalls durch Befüllen mit Wasser bestimmt.

#### **4.7 Computertomographie mit Röntgenstrahlung**

Im Tierexperiment wurde die Verteilung der Ventilation pro Volumeneinheit näherungsweise mit Hilfe der Computertomographie (CT) bestimmt.

Dazu wurde mit einem Somatom Plus 4 CT Scanner (Fa. Siemens, Erlangen, Deutschland) zunächst unter Beatmung ein frontales Topogramm aufgenommen, um einen Bereich für nachfolgende Spiral-Computertomogramme festzulegen. Danach wurde der Tubus am Ende der Expiration, bestimmt durch Beobachtung von Atemwegsdruckkurve und Flusskurve am Respirator, abgeklemmt. Unmittelbar nachfolgend wurde mit einer Kollimation von 8 mm mit einer Röhrenspannung 140 kV und einer Stromstärke von 111 mA und einer Zeit für einen Umlauf des Messkopfes von 0.75 s ein Spiral-CT der gesamten Lunge aufgezeichnet. Die Aufnahmezeit betrug insgesamt 15 bis 20 s. Nach einer Reihe von Atemzügen unter normaler Beatmung wurde der Tubus am Ende der Inspiration abgeklemmt und unmittelbar nachfolgend wiederum ein Spiral-CT der gesamten Lunge mit den oben genannten Parametern aufgezeichnet.

Aus den Daten wurden mit dem Standardkernel des Scanners Bilder für jeden Schnitt mit einer Schichtdicke von 8 mm Lunge rekonstruiert. Eine Auflösung von  $512 \times 512$  Pixeln in transversaler Richtung sorgte für eine Voxelgröße von im Mittel  $1.96 \pm 0.39 \text{ mm}^3$ . Alle CT Bilder wurden im DICOM-Format von der CT-Workstation auf einen Personal Computer transferiert und mit dem Computerprogramm Osiris (Osiris 3.6, Universität Genf, Schweiz) weiter ausgewertet. Hierzu wurde für jedes Bild eine Matrix aus 18 „Regions of Interest“ (ROI) in Rechts-Links-Richtung und 16 ROI in der Richtung von ventral nach dorsal festgelegt.

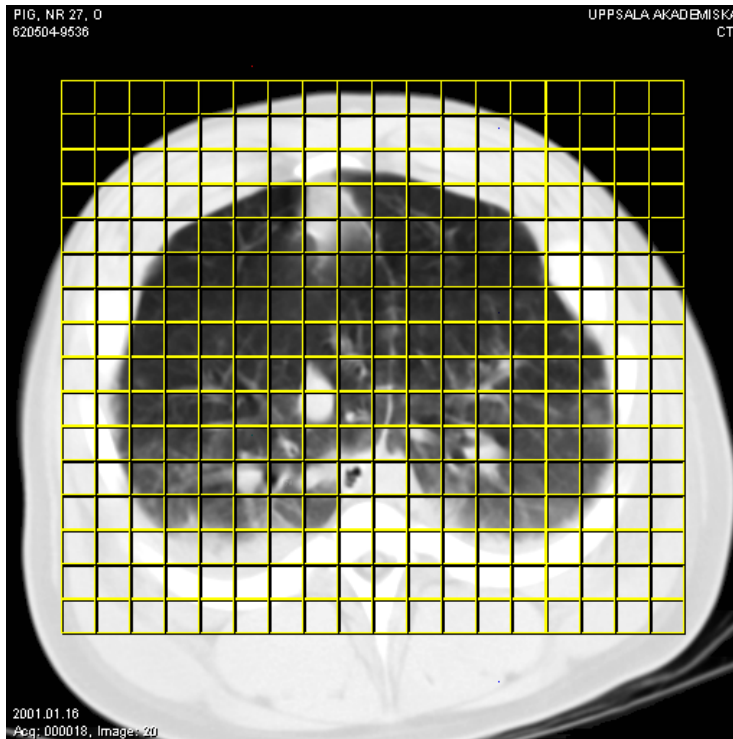


Abbildung 4-7: Schnitt eines Spiral-CT mit eingezeichnetem Raster der definierten „Regions of Interest“ (ROI) zur Bestimmung von regionaler Ventilation und Luftgehalt am Ende der Expiration.

Jede dieser ROI bestand aus 25x25 Einzelvoxeln des zugrunde liegenden CT-Bildes eines Schnittes des Spiral-CT. Die Position dieser Matrix wurde so bestimmt, dass für jedes Bild eines Spiral-CT die Lunge vollständig abgedeckt wurde und damit das Luftvolumen in der Lunge komplett erfasst werden konnte (siehe Abbildung 4-7).

Für jedes einzelne der 625 Voxel dieser ROI wurde die mittlere radiologische Dichte als mittlere Hounsfield-Zahl  $H_m$  bestimmt und bei Annahme eines linearen Zusammenhangs von Luftgehalt und mittlerer Hounsfield-Zahl zwischen -1000 und 0 der Luftgehalt eines Voxels ermittelt ( $V_{\text{Voxel, Luft}} = V_{\text{Voxel}} \cdot H_m / -1000$ ). Für jede ROI wurde der Gesamtluftgehalt als Summe der Luftvolumina der einzelnen Voxel berechnet.

Die Positionierung der ROI und die Bestimmung der Hounsfield-Zahl für jedes einzelne Voxel wurden durch ein Skript der Skriptsprache AutoIt automatisiert (AutoIt 2.62, [www.autoitscript.com](http://www.autoitscript.com)), das die Einzelschritte im Programm Osiris steuerte. Die auf Magnetplatte geschriebenen Dateien (bis zu 11520 Dateien für ein end-expiratorisches oder end-inspiratorisches Spiral-CT mit 40 Einzelschnitten) wurden mit einem selbstgeschriebenen Programm in der Programmiersprache ASYST<sup>®</sup> 4.1 weiterverarbeitet.

Für jede ROI aus der 18x16 Matrix wurde aus der Differenz des Luftgehalts des end-inspiratorischen Schnittes und der korrespondierenden ROI des end-expiratorischen Schnittes die Ventilation für die entsprechende ROI bestimmt und aus dem Quotienten aus Ventilation der ROI und dem Volumen der ROI im end-expiratorischen Schnitt wurde die „spezifische tidale Ventilation“ als Ventilation pro Volumen einer ROI bestimmt. Dabei wurden alle ROI ausgeschlossen, die außerhalb der Lunge lagen. Diese ROI wurden dadurch identifiziert, dass die Ventilation oder das end-expiratorische Volumen unter je einer festgelegten Schwelle lagen. Aus allen ROI, für die eine spezifische tidale Ventilation bestimmt werden konnte, wurde eine Häufigkeitsverteilung in 50 logarithmisch gleichverteilten Klassen von 0.05 bis 10 berechnet.

Für die Tiere, die mit dem Beatmungsverfahren APRV mit Spontanatmung beatmet wurden, wurde in einem zweiten Schritt die Analyse so verändert, dass die Lunge in eine obere Hälfte und eine untere Hälfte geteilt wurde, um die Häufigkeitsverteilung der Volumenelemente in den Klassen der spezifischen tidalen Ventilation für beide Hälften getrennt betrachten zu können.

#### **4.8 Einzelphotonen-Emissions-Computertomographie**

Die Verteilung der Ventilation in der Lunge wurde im Tierexperiment mit Hilfe von Einzelphotonen-Emissions-Computertomographie oder „Single Photon Emission Computed Tomography“ (SPECT) bestimmt.

Dabei wurden <sup>99m</sup>Tc-markierte Kohlenstoffteilchen verwendet (Technegas; Tetley Medical Limited; Lucas Heights, NSW, Australien). Die mittlere Partikelgröße betrug etwa 0.1 µm und die Verteilung von Technegas in der Lunge entspricht in sehr guter Näherung der eines radioaktiven Gases (Burch et al., 1986a; Burch et al., 1986b).

Technegas mit einer Gesamtaktivität von etwa 15 MBq wurde während der Beatmung kontinuierlich während einer Zeit von 3 bis 5 Minuten mit Hilfe einer 2l-Spritze, die am Y-Stück des Beatmungskreislaufes angebracht war, in die Lunge eingebracht. Während der Injektionsphase wurde ein Druck von über 30 mbar in der Spritze aufrecht erhalten. Dieser Druck wurde durch ein Manometer kontrolliert, das an der Spritze angebracht war. So wurde sichergestellt, dass ein kontinuierlicher Strom von Technegas während des gesamten Atemzuges eingebracht wurde. SPECT-Bilder wurden mit einer Zweikopf-Gammakamera (Maxxus, General Electric Systems; Milwaukee, WI), die mit universellen Niedrigenergie-Kollimatoren ausgestattet war. Die Aufnahmen wurden in 64 Projektionen, 32 Projektionen für jeden der beiden Messköpfe, mit einer Aufnahmezeit von 15 s für jede Projektion durchgeführt. Die Daten wurden in einer 64x64-Matrix gespeichert und Bilddaten wurden mit einem

Computerprogramm (HERMES, Nuclear Diagnostics, Stockholm, Schweden) rekonstruiert. Dazu wurden die Daten zunächst mit einem zweidimensionalen Butterworthfilter 10. Ordnung gefiltert und ohne Korrektur für Abschwächung innerhalb des Körpers mit einem Rückprojektionsalgorithmus rekonstruiert. Nach Korrektur für Hintergrundaktivität wurde für jedes Volumenelement die Aktivität berechnet. Verschiedene Schwellenwerte zur Diskriminierung von Volumenelementen bei der Auswertung wurden definiert, und für die weitere Auswertung wurde derjenige Schwellenwert beibehalten, bei dem das Gesamtvolumen am besten mit dem end-expiratorischen Lungenvolumen aus den Referenzdaten der Stickstoffauswaschmessung (4.4) übereinstimmte.

Die fraktionelle Aktivität für jedes Volumenelement wurde als Aktivität des Volumenelements dividiert durch die Gesamtaktivität berechnet.



Abbildung 4-8: Bild der verwendeten Gammakamera (Maxxus, General Electric Systems).

Die Gesamtventilation wurde durch Messung mittels Pneumotachographie bestimmt (siehe 4.3.4). Für jedes Volumenelement wurde seine Ventilation als Gesamtventilation multipliziert mit der fraktionellen Aktivität des Volumenelements berechnet. Auf dem HERMES-System wurde ein Programm geschrieben, das schließlich für jedes Volumenelement die Ventilation pro Volumen berechnete und auf einer Skala von 0.05 bis 100 in 50 Klassen die Häufigkeitsverteilung von Ventilation pro Volumen bestimmte.

Bei vier aufeinander folgenden Versuchen wurden Messungen mit einer Referenzmethode durchgeführt, um sicherzustellen, dass die Verteilung des hier verwendeten „Pseudogases“ mit Kohlenstoffteilchen in der Lunge dem eines radioaktiven Gases entspricht. Dazu wurden bei vier Tieren gleichzeitige Messungen mit  $^{81m}\text{Kr}$  und Technegas durchgeführt.  $^{81m}\text{Kr}$  wurde in einem  $^{81}\text{Rb}/^{81m}\text{Kr}$  Generator (KryptoScan, Mallinckrodt Medical BV, Petten, Niederlande) hergestellt und während der Beatmungsdauer direkt in den Respirator eingebracht. Die Szintigraphieaufnahmen für die Kohlenstoffteilchen und  $^{81m}\text{Kr}$  wurden parallel in zwei Fenstern der Gammakamera bei 140 keV ( $\pm 10\%$ ) für Technetium und 186 keV ( $\pm 10\%$ ) für Krypton durchgeführt. Mit Ausnahme einer Verlängerung der Aufnahmedauer für jede Projektion auf 35 s wurden die gleichen Aufnahmemethoden benutzt wie oben beschrieben und zusätzlich eine Korrektur für ein Übersprechen in das 140 keV-Fenster für Technetium angewendet. Die Bestimmung der Häufigkeitsverteilung von Ventilation pro Volumen wurde wie oben durchgeführt. Eines dieser vier Tiere wurde aus technischen Gründen nicht in die Versuchreihe aufgenommen.

## **5 Durchführung der Experimente**

### **5.1 Simulationen zum Test des Berechnungsverfahrens**

Als Fehlermodell wurde in für die Simulationen eine Kombination aus absolutem und relativem Fehler gewählt, was für Messdaten mit exponentiellem Verlauf sinnvoll ist. Mit dem hier definierten Approximationsverfahren mit Regularisierung sind Simulationen durchgeführt worden, die die grundsätzliche Fähigkeit der Methode nachweisen, vorgegebene Verteilungen zu rekonstruieren. Folgende Fragen werden untersucht:

- § Ist die Approximationsmethode in der Lage, Verteilungen mit ein oder zwei Moden auf der Skala der Zeitkonstanten darzustellen?
- § Wie groß ist die minimale Breite der rekonstruierten Verteilung bei Vorgabe einer schmalen Verteilung?
- § Wie groß sind die Standardabweichungen für die Gewichte der Verteilungen?

Dazu wurden drei Verteilungen von Zeitkonstanten vorgegeben, eine unimodale Verteilung, eine bimodale Verteilung und eine schmale Verteilung mit fünf positiven Gewichten.

Mit einem gemessenen inspiratorischen Konzentrationsverlauf (siehe Abbildung 5-1), der repräsentativ für einen Messaufbau bei Patientenmessungen war, und einer Volumenkurve mit einer typischen Variation des Tidalvolumens wurden daraus ideale Kurven von expiratorischen Konzentrationsverläufen errechnet. Zu diesen expiratorischen Kurven der mittleren Konzentrationen und zu den verwendeten inspiratorischen Konzentrationsverläufen wurden Fehler zu jedem Datenpunkt addiert. Zusätzlich wurde ein Datensatz hergestellt, der eine ideale sprungförmige Änderung der inspiratorischen Konzentrationen darstellt.

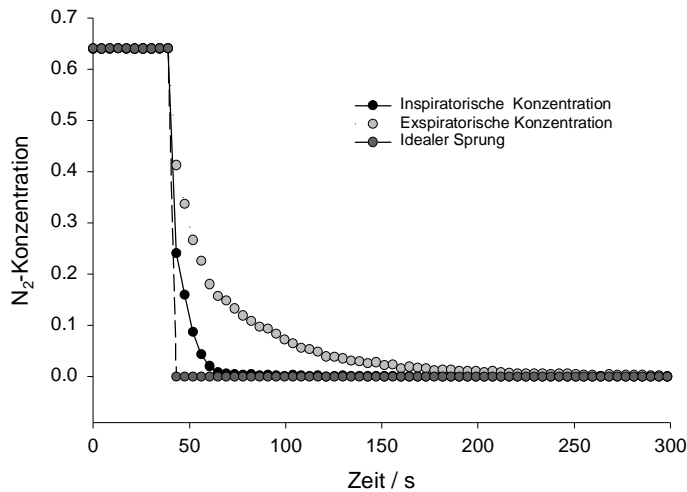


Abbildung 5-1: Verlauf der  $N_2$ -Konzentrationen bei einem Auswaschmanöver mit inspiratorischem und expiratorischem Konzentrationsverlauf und einem ideal inspiratorischen Sprung.

Diese fehlerbehafteten Datensätze wurden benutzt, um mit dem Approximationsverfahren die Verteilungen der Zeitkonstanten zu bestimmen. Die resultierenden Verteilungen wurden mit den vorgegebenen Verteilungen verglichen. Jede Verteilung wurde mit 500 simulierten Datensätzen untersucht.

### 5.1.1 Fehlermodell

Als Fehlermodell wurde eine Kombination aus absolutem und relativem Fehler gewählt. Als Größe des Fehlers für die Konzentrationsmessungen wurden 2% vorgegeben. Diese Größenordnung ist für die Datensätze, die aus Produkten aus Fluss- und Konzentrationsmessungen realistisch (Brunner, Langenstein, 1983) (Brunner, Wolff, 1988). Für die Simulationen wurde verwendet:

$$D_{i,err} = D_i \cdot \left(1 + \frac{R}{2} \cdot \left(1 + \frac{1}{\sqrt{D_i}}\right)\right) \quad (33)$$

$D_i$ : Datenpunkt, ohne Fehler

$R$ : Normalverteilte Zufallsvariable mit Mittelwert 0 und Standardabweichung von 0.02

### 5.1.2 Güte der Approximationen

Zur Charakterisierung der Qualität der Anpassung wird neben der Bestimmung der Standardabweichung  $\sigma$  für die Variablen aus der Simulation eine Regressionsvarianzanalyse durchgeführt und der multiple Korrelationskoeffizient  $r^2$  und das Konfidenzniveau für einen F-Test zur Zurückweisung der Nullhypothese  $r^2=0$  angegeben (Press et al., 1986).

Außerdem werden die RMS-Fehler (root-mean-square-Fehler) der Verteilung von Zeitkonstanten zur vorgegebenen Verteilung und der approximierten Kurve der expiratorischen Konzentrationen zur tatsächlichen Kurve der „gemessenen“ (simulierten) expiratorischen Konzentrationen angegeben. Der RMS-Fehler ist definiert als

$$\text{RMS - Fehler} := \sqrt{\frac{1}{n} \cdot \sum_i (W_i - W_{i,\text{appr}})^2} \quad (34)$$

$W_i$  :            Gemessener Wert mit Index i  
 $W_{i,\text{appr}}$  :        Approximierter Wert mit Index i  
n:                 Anzahl der Werte

## 5.2 Messungen am Lungenmodell

Mit dem Lungenmodell unter 4.6 wurde Spontanatmung mit einem Inspirations-Expirationsverhältnis von 1:2 und Atemfrequenzen von  $10 \text{ min}^{-1}$  und  $15 \text{ min}^{-1}$  simuliert. Der treibende Druck wurde vom Computerprogramm zur Steuerung des Modells mit den Spitzenwerten 12 mbar beziehungsweise 8 mbar vorgegeben. Während der Inspiration wurde ein Muster mit einem Sprung auf 35% des Maximalwertes, gefolgt von einem exponentiellen Anstieg mit einer Zeitkonstanten von 200 ms, vorgegeben. Während der Expiration erfolgte ein exponentieller Abfall mit einer Zeitkonstanten von 200 ms. Ein Standardbeatmungsgerät (EVITA 4, Drägerwerk AG, Lübeck, Deutschland) wurde eingesetzt, um das Modell bei verschiedenen Beatmungsformen spontan atmen zu lassen. Bei allen Beatmungsvarianten wurde ein end-expiratorischen Druck von 0 mbar verwendet. Als Beatmungsformen wurde Spontanatmung (SA), „Pressure Support Ventilation“ (PSV) mit einer Druckunterstützung von 8 mbar, „Proportional Assist Ventilation“ (PAV) mit einer Volumen-Unterstützung von  $8 \text{ mbar} \cdot \text{l}^{-1}$  und einer Fluss-Unterstützung von  $2.5 \text{ mbar} \cdot \text{s} \cdot \text{l}^{-1}$ , „Automatic Tube Compensation“ (ATC) mit der Einstellung für den verwendeten Tubus mit einem Innendurchmesser von 7.5 mm, und „Airway Pressure Release Ventilation“ (APRV) mit einem oberen Druckniveau von 9 mbar bei einer Dauer des oberen Druckniveaus von 1.7 s, und einer Dauer des unteren Druckniveaus von 3.3 s, verwendet. Die eingestellten Parameter für die verschiedenen Beatmungsformen wurden so gewählt, dass vergleichbare Tidalvolumina bei den verschiedenen Formen der unterstützten Spontanatmung entstanden.

Unter allen fünf Beatmungsformen wurden Messungen der Auswaschzeitkonstanten durch Veränderung der inspiratorischen Sauerstofffraktion von 0.21 auf 1.0 am Respirator durchgeführt und diese Manöver für jede Einstellung fünffach wiederholt. Beim APRV-Beatmungsverfahren wurde der Wechsel der Sauerstofffraktion immer auf dem unteren



Druckniveau durchgeführt. Gasfluss- und Atemwegsdruckkurven wurden mit den unter 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Verfahren gemessen und die mittleren Gaskonzentrationen wie unter 4.3.4 beschrieben berechnet. Die Messungen der Auswaschzeitkonstanten wurden für alle drei am Lungenmodell vorgegebenen Volumina durchgeführt und führten damit zu einer Gesamtanzahl von 30 Messungen für jedes Beatmungsverfahren. Zu jeder Messung wurde die Transportfunktion der Modellung bestimmt.

Zusätzlich zu den optimalen Werten, die das Entfaltungsverfahren liefert, wurden Berechnungen der Transportfunktionen für alle Auswaschmessungen durchgeführt, bei denen die Berücksichtigung der Variation des Tidalvolumens bei der Berechnung nicht eingesetzt wurde. Dazu wurde das mittlere Volumen aller Atemzüge als Wert für das Tidalvolumen für alle Atemzüge festgelegt.

Beim Referenzvolumen  $V_2$  wurden zusätzlich Messungen unter der Beatmungsform PSV durchgeführt, bei denen die Ausgangsfraktion von Sauerstoff von 0.21 bis auf 0.9 schrittweise erhöht wurde, um zu testen, ob das Messverfahren zur Bestimmung der Zeitkonstanten mit kleineren Konzentrationssprüngen gleiche Ergebnisse für die Transportfunktion liefert.

## **5.3 Tierexperimentelle Untersuchungen**

### *5.3.1 Tiere*

Die tierexperimentellen Untersuchungen wurden in den Labors der Abteilung für klinische Physiologie der Universität Uppsala, Schweden, durchgeführt. Nach Zustimmung der lokalen Kommission für Tierethik wurden 30 Schweine einer Mischrasse aus Hampshire, Yorkshire und schwedischem Landschwein mit einem Gewicht von  $30 \pm 3$  kg in die Studie einbezogen. Die Tiere wurden anästhesiert und in Rückenlage beatmet. Von diesen Tieren verstarben 6 nach Induktion eines Lungenschadens, die übrigen wurden in zwei Gruppen zur Beatmung mit „Airway Pressure Release Ventilation“ (APRV) ohne Spontanatmung und mit APRV mit Spontanatmung randomisiert. Bei zwei Tieren der Gruppe mit Spontanatmung waren die Messungen von Computertomogrammen oder SPECT aus technischen Gründen nicht durchführbar, so dass 22 Tiere zur Auswertung in den beiden Gruppen verblieben.

### *5.3.2 Anästhesie*

Die Anästhesie wurde mit intramuskulär appliziertem Atropin (0.04 mg/kg), Tiletamin–Zolazepam (6 mg/kg), und Xylazin (2.2 mg/kg) eingeleitet, danach erfolgte die Infusion von Ketamin mit  $30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ , Midazolam mit  $0.1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$  und Remifentanyl mit  $1\text{--}2 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ . Danach wurden die Tiere mit einem Tracheostoma als Beatmungsschlauch ausgestattet und intravenöse Flüssigkeitsgabe nach Bedarf durchgeführt. Die Infusionsrate von

Remifentanyl wurde zwischen 1 und 2  $\mu\text{g kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  variiert, um die Spontanatmung in der einen Gruppe der Tiere zu ermöglichen und in der anderen Gruppe zu unterdrücken.

### 5.3.3 Induktion des Lungenschadens

Ein moderater Lungenschaden wurde durch langsame Infusion durch einen zentralvenösen Katheter über etwa 20 min von 0.1 ml/kg Ölsäure, in isotonischer Kochsalzlösung gelöst, hergestellt. Falls während der Infusion die arterielle Sauerstoffsättigung des Blutes unter 85% sank, wurde keine weitere Ölsäuremenge infundiert. Während der Infusionsphase wurde der Blutdruck durch Gabe von Adrenalin stabilisiert.

### 5.3.4 Einstellung des Beatmungsgerätes

Zur Beatmung wurde eine zeitgesteuerte drucklimitierte Beatmung mit einem Standardbeatmungsgerät durchgeführt (Evita 4; Drägerwerk AG, Lübeck, Deutschland). Die Beatmungsfrequenz wurde mit  $20 \text{ min}^{-1}$  eingestellt, ein Inspirations-Expirationsverhältnis von 1:1 wurde vorgegeben. Die Inspiratorische Sauerstofffraktion  $\text{FIO}_2$  war 0.5 und ein end-expiratorischer Druck von 5 mbar wurde eingestellt. Das obere Druckniveau wurde so eingestellt, dass ein Tidalvolumen von etwa  $10 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1}$  Körpergewicht erreicht wurde. Falls notwendig, wurde der obere Druck und die Beatmungsfrequenz so verändert, dass ein physiologisch normaler arterieller  $\text{CO}_2$ -Wert ( $\text{PaCO}_2$ ) zwischen 35–45 mmHg erreicht wurde, der mit arteriellen Blutgasanalysen intermittierend kontrolliert wurde (AS/3, Datex-Engström, Helsinki, Finnland). In der Gruppe der Tiere ohne Spontanatmung musste nach Induktion des Lungenschadens der inspiratorische Druck auf Grund der erniedrigten Dehnbarkeit der Lunge erhöht werden und die Beatmungsfrequenz wurde auf  $30 \text{ min}^{-1}$  erhöht, wobei das Atemzeitverhältnis konstant gehalten wurde. Falls erhöhte arterielle  $\text{CO}_2$ -Werte trotz dieser Anpassung auftraten, wurde ein  $\text{PaCO}_2$  von 60 mmHg akzeptiert, bevor der Atemwegsdruck weiter erhöht wurde. Falls Spontanatemzüge in dieser Gruppe auftraten, wurde zur Muskelrelaxierung 2.5 mg/h Pancuroniumbromid infundiert. PEEP und  $\text{FIO}_2$  wurden während der gesamten Studiendauer nicht verändert.

In der Gruppe der Tiere, die nach Induktion des Lungenschadens spontan atmen sollten, wurde die Beatmungsfrequenz auf  $15 \text{ min}^{-1}$  reduziert und die Infusion von Remifentanyl verringert, um die Narkosetiefe herabzusetzen. Somit konnten die Tiere ein  $\text{PaCO}_2$  im Normbereich durch Spontanatmung erreichen.

### 5.3.5 Protokoll der Experimente

Messungen der Basisdaten wurden 30 Minuten nach der Instrumentierung durchgeführt (BA1) und 120 Minuten nach Induktion des Lungenschadens (BA2). Danach wurden die Tiere in die

Gruppen mit kontrollierter Beatmung ohne Spontanatmung und mit Spontanatmung randomisiert. Nach 120 Minuten wurden die Messungen am Messpunkt 3 (T1) durchgeführt, bei denen parallel Messungen der Ventilation mit SPECT durchgeführt wurden (siehe 4.8). Schließlich wurden nach weiteren 120 min die Tiere in die Abteilung für Radiologie gebracht und die Messungen am Messpunkt 4 (T2) durchgeführt. Jeweils eine transversale CT Aufnahme wurde in den obersten Abschnitten der Lunge und ein bis zwei Zentimeter über dem Zwerchfell im dynamischen Modus über 4.5 s aufgezeichnet. Abschließend wurde die Spiral-CT Bildgebung am Ende der Expiration und am Ende einer Inspiration durchgeführt (siehe 4.7). Die dynamischen Aufnahmen wurden mit den statischen Spiral-CT-Bilder in einer vorangegangenen Arbeit verglichen (Zinserling et al., 2005). Die Gesamtdauer der Versuche betrug etwa 8 Stunden.



Abbildung 5-2: Foto des Versuchsaufbaus im CT, Beatmungsgerät und Infusionsständer rechts, das Tier befindet sich in Rückenlage in Narkose.

#### **5.4 Messungen bei Patienten**

Nach Zustimmung der Ethikkommission und vorliegender Einwilligung der Patienten oder ihrer gesetzlichen Vertreter wurden Doppelmessungen der Auswaschzeitkonstanten und des Verteilungsvolumens durchgeführt. Es wurden 22 Patienten der Intensivstationen der Chirurgie und Anästhesiologie der Bonner Universitätsklinik mit akutem Lungenversagen eingeschlossen (Alter  $54 \pm 12$  Jahre, Spannweite von 25 Jahre bis 76 Jahre). Die Hauptdiagnosen waren Lungenentzündung in 9 Fällen, Peritonitis und Sepsis in 6 Fällen, Aortenaneurysma oder –ruptur in 2 Fällen, multiples Trauma in 3 Fällen und Aspiration und Pankreatitis in jeweils einem Fall. Alle Patienten atmeten spontan mit einem Intensivbeatmungsgerät EVITA 4 (Evita 4; Drägerwerk AG, Lübeck, Deutschland) mit einem oder mehreren der Beatmungsverfahren Spontanatmung (SA, n=7), „Pressure Support Ventilation“ (PSV, n=16), „Proportional Assist Ventilation“ (PAV, n=18), „Automatic Tube Compensation“ (ATC, n=15) und „Airway Pressure Release Ventilation“ (APRV, n=16).

Die Beatmungseinstellungen und inspiratorischen Sauerstofffraktionen  $FIO_2$  wurden nach dem Bedarf der Patienten eingestellt. Insgesamt wurden 71 Doppelmessungen der Auswaschzeitkonstanten von  $N_2$  durch Veränderung der Sauerstofffraktion  $FIO_2$  von einem Ausgangswert zwischen 0.3 und 0.6 auf 1.0 durchgeführt. Nach jeder Einzelmessung wurde die  $FIO_2$  auf den Ausgangswert zurückgestellt und die Einwaschphase beendet, wenn die  $N_2$  Fraktion weniger als 0.5% vom ursprünglichen Ausgangswert abwich.

Zu jeder Messung der Auswaschzeitkonstanten und des Verteilungsvolumens wurde eine Messung des end-expiratorischen Lungenvolumens durchgeführt, so dass das Verteilungsvolumen mit dem gemessenen end-expiratorischen Lungenvolumen verglichen werden konnte.

Eine Untergruppe von 12 der Patienten war gleichzeitig in eine Studie eingeschlossen, in der die Applikation von drei verschiedenen Beatmungsverfahren in randomisierter Reihenfolge untersucht wurde (PAV, ATC und PSV)(Varelmann et al., 2005).

#### **5.5 Statistik**

Alle Daten werden als Mittelwert und Standardabweichung dargestellt, wenn nicht gesondert darauf hingewiesen wird. Die Darstellung der Vergleiche zwischen zwei Methoden erfolgt durch die Darstellung der Differenzen der Methoden gegen die Mittelwerte nach Bland und Altman (Bland, 1986). Alle statistischen Vergleiche wurden mit Hilfe des Statistikprogrammes STATISTICA (Statistica für Windows 6.0; StatSoft Inc., Tulsa, OK, USA) durchgeführt. Dazu

wurden ein- und mehrfaktorielle Varianzanalysen (ANOVA) durchgeführt, wenn die Normalverteilung der Daten mit einem Shapiro-Wilks' W test gesichert werden konnte und die Homogenität der Varianzen nachgeprüft wurde. Weitere Vergleiche erfolgten als geplante Vergleiche wenn angegeben oder als Post-hoc-Test mit dem Tukey HSD Test. Ein p von 0.05 wurde als statistisch signifikant angesehen.

## 6 Ergebnisse

### 6.1 Simulationen

#### 6.1.1 Numerische Daten der Simulationen

Die Tabellen und Grafiken geben jeweils die Resultate für die aus der Transportfunktion berechnete approximierte Sprungantwort für einen idealen Sprung wieder (siehe 4.2.5).

Die Approximationen mit vorgegebenen Verteilungen von Zeitkonstanten zeichneten sich bei den Simulationen durch hohe Korrelationen und niedrige Konfidenzniveaus aus. Die numerischen Daten zu den Abweichungen und die Daten zur Regressionsvarianzanalyse sind für den nichtidealen inspiratorischen Konzentrationssprung in Tabelle 6-1 dargestellt, für den idealen inspiratorischen Konzentrationssprung sind sie in der Tabelle 6-2 dargestellt.

Die RMS-Fehler der approximierten Kurve zur simulierten Kurve waren in der Größenordnung, die nach Fehlervorgabe zu erwarten war:

Verteilung	RMS-Fehler, zur approximierten Kurve	$\sigma$	RMS-Fehler, zur gegebenen Verteilung	$\sigma$	Konfidenzlevel	$\sigma$	$r^2$	$\sigma$
<b>Peak</b>	0.0059	0.0003	0.0405	0.0003	1.83E-05	1.52E-05	0.99929	0.00010
<b>Unimodal</b>	0.0030	0.0005	0.0052	0.0004	2.78E-07	3.13E-07	0.99993	0.00002
<b>Bimodal</b>	0.0046	0.0002	0.0068	0.0003	1.80E-06	1.60E-06	0.99987	0.00010

Tabelle 6-1: Ergebnisse der Approximation bei nichtidealem Sprung,  $\sigma$ : Standardabweichung,  $r$ : Korrelationskoeffizient, Konfidenzlevel:  $p$  für den F-Test.

Verteilung	RMS-Fehler, zur approximierten Kurve	$\sigma$	RMS-Fehler, zur gegebenen Verteilung	$\sigma$	Konfidenzlevel	$\sigma$	$r^2$	$\sigma$
<b>Peak</b>	0.0062	0.0004	0.0352	0.0004	1.22E-05	3.36E-06	0.99927	0.00007
<b>Unimodal</b>	0.0029	0.0004	0.0042	0.0004	8.26E-08	9.82E-08	0.99990	0.00004
<b>Bimodal</b>	0.0027	0.0002	0.0057	0.0007	4.37E-07	1.58E-07	0.99984	0.00011

Tabelle 6-2: Ergebnisse der Approximation bei idealem Sprung,  $\sigma$ : Standardabweichung,  $r$ : Korrelationskoeffizient, Konfidenzlevel:  $p$  für den F-Test.

#### 6.1.2 Verteilungen der Zeitkonstanten

Bei der Darstellung der Verteilungen werden auf der vertikalen Achse die Anteile der Kompartimentventilation an der Gesamtventilation  $p_i$  angegeben, auf der horizontalen Achse werden die Zeitkonstanten auf einer Atemzugskala logarithmisch skaliert dargestellt.

Die Unterschiede zwischen Verteilungen der Zeitkonstanten, die aus den Ausgangsdaten mit idealem inspiratorischen Konzentrationsverlauf und den Verteilungen der Zeitkonstanten, die aus dem nichtidealen inspiratorischen Konzentrationsverlauf berechnet wurden, sind nur klein. Auf die gesonderte Darstellung der Verteilungen der Zeitkonstanten, die aus den idealen inspiratorischen Sprüngen berechnet wurden, wird daher verzichtet. Für die Verteilungen mit nichtidealem Sprung der inspiratorischen Konzentrationen erhält man die folgenden Verläufe:

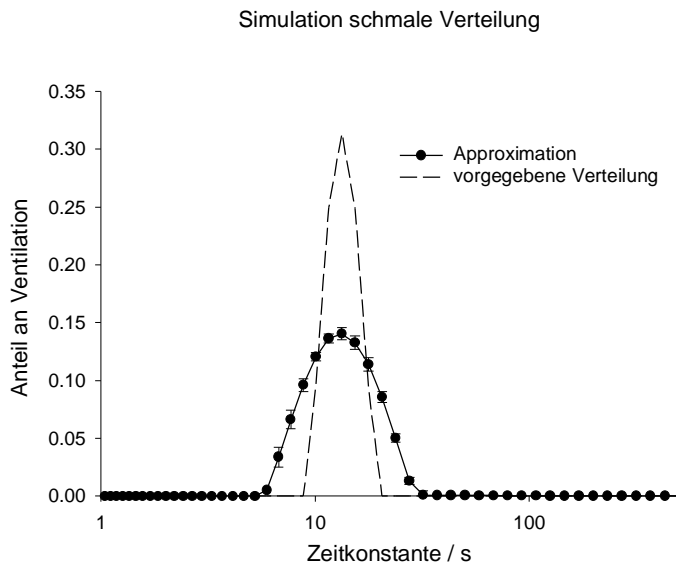


Abbildung 6-1: Vorgegebene und berechnete Verteilung der Zeitkonstanten der Sprungantwort für einen schmale Verteilung. Der Fehlerindikator zeigt die Standardabweichung der Messwiederholungen.

Die Breite der Verteilung der Zeitkonstanten für die schmale vorgegebene Verteilung ist etwa doppelt so groß wie die vorgegebene Verteilung. Die vorgegebenen und berechneten Verteilungen von Zeitkonstanten für einen unimodalen und einen bimodalen Verlauf sind in Abbildung 6-2 und in Abbildung 6-3 dargestellt.

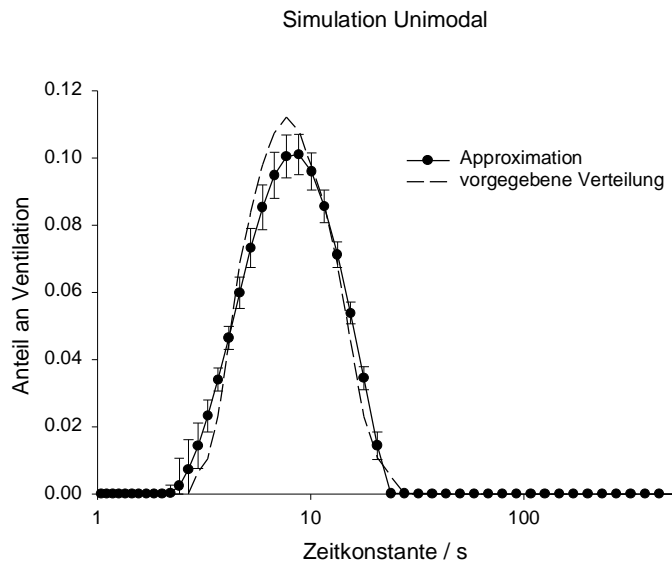


Abbildung 6-2. Vorgegebene und berechnete Verteilung der Zeitkonstanten der Sprungantwort für einen unimodalen Verlauf. Der Fehlerindikator zeigt die Standardabweichung der Messwiederholungen.

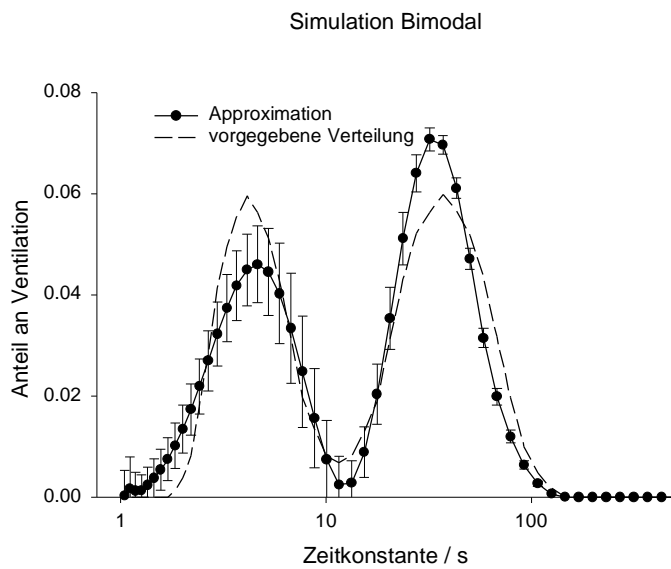


Abbildung 6-3: Vorgegebene und berechnete Verteilung der Zeitkonstanten der Sprungantwort für einen bimodalen Verlauf. Der Fehlerindikator zeigt die Standardabweichung der Messwiederholungen.



## 6.2 Messungen am Lungenmodell

### 6.2.1 Auswaschkurven

In Abbildung 6-4 sind die Anfangsphasen von Auswaschmessungen für zwei Beatmungsverfahren, ATC und APRV, dargestellt. Aus den mittleren  $N_2$ -Konzentrationen wurden atemzugweise die Eingangsdaten für das Entfaltungungsverfahren berechnet.

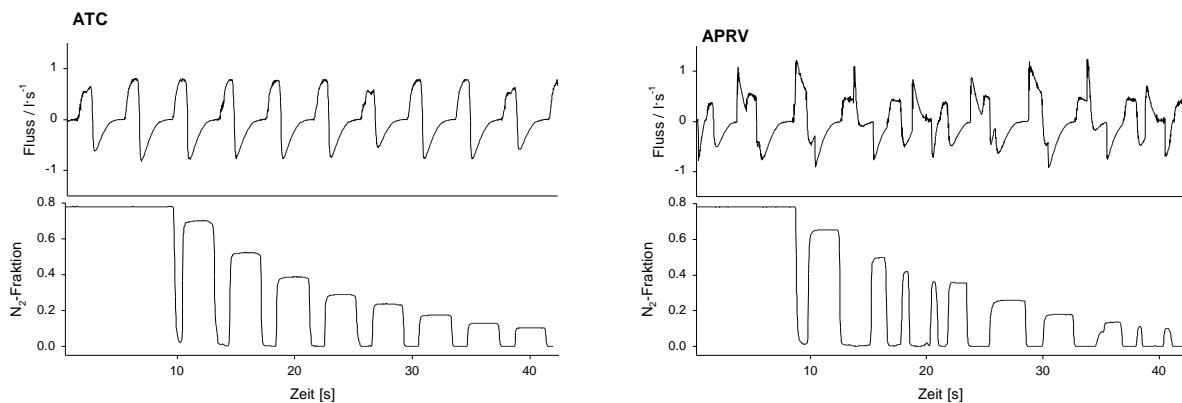


Abbildung 6-4: Beginn eines Auswaschvorgangs für zwei Beatmungsverfahren (ATC links, APRV rechts). Dargestellt sind Gasfluss (oben) und Stickstoffkonzentration (unten).

### 6.2.2 Verteilungsvolumen

Die Messungen am Lungenmodell zeigen eine hohe Übereinstimmung des Verteilungsvolumens mit dem Referenzvolumen des Modells für die verschiedenen Beatmungsverfahren, die untersucht wurden. Das Referenzvolumen wurde nach 4.2.8 aus dem Verteilungsvolumen berechnet und in Abbildung 6-5 gegen das Volumen des Lungenmodells bei den verwendeten drei Volumeneinstellungen dargestellt. Alle Datenpunkte liegen mit ihrem Konfidenzintervall im Bereich der Identitätslinie.

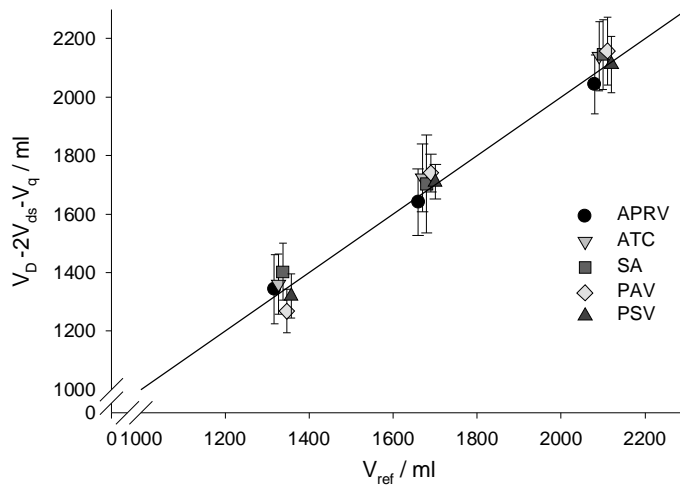


Abbildung 6-5: Verteilungsvolumen aus der Transportfunktion abzüglich des Totraums ( $V_{ds}$ ) und des mittleren Tidalvolumens ( $V_q$ ) als Funktion des Referenzvolumens des Lungenmodells (vgl. Kapitel 4.2.8). Die eingezeichnete Linie zeigt die Identität.

Die Abweichungen für die verschiedenen Beatmungsverfahren werden in Abbildung 6-6 in einem Box-Plot dargestellt, um die Spannweite und die 5%/95%-Perzentile anzuzeigen.

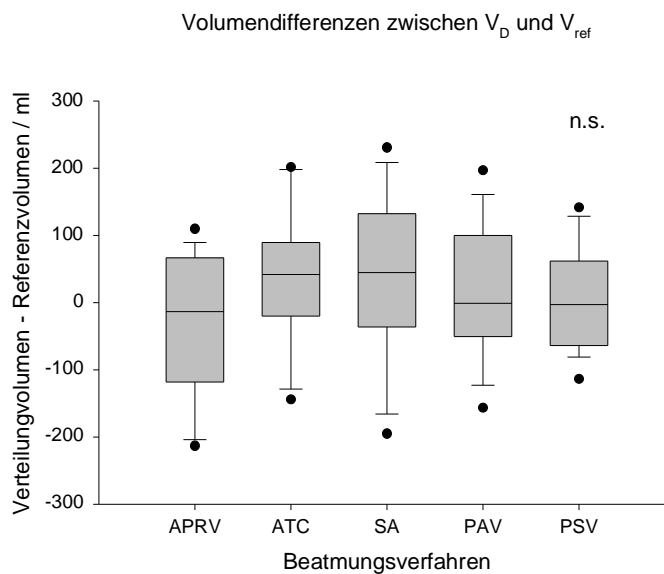


Abbildung 6-6: Darstellung der Volumendifferenzen zum Referenzvolumen bei den verschiedenen Beatmungsverfahren. Die Linien zeigen den Median, die Box die 25/75%-Quantile, die Fehlerindikatoren die 5/95%-Quantile.

Es gibt hinsichtlich der Abweichungen zum Referenzvolumen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den untersuchten Beatmungsverfahren. Auch die Faktoren Referenzvolumen und Atemfrequenz sind bei der Varianzanalyse der Differenzen nicht signifikant und deshalb werden für die Darstellungen in den Grafiken die Werte und Kurven für

die zwei Atemfrequenzen und in den Tabellen die Werte für die Atemfrequenzen und Referenzvolumina zusammengefasst.

Die mittleren Abweichungen und mittleren absoluten Abweichungen für das optimierte Verfahren zur Berechnung der Transportfunktion mit Berücksichtigung der unterschiedlich großen Tidalvolumina sind in Tabelle 6-3 dargestellt. Die mittlere Abweichung für alle Messungen beträgt 18 ml (1.0%), das 2- $\sigma$ -Intervall für die Abweichungen beträgt 207 ml (12.4%), die mittlere absolute Abweichung betrug für alle Messungen 88 ml (5.1%). Für die Berechnungen ohne Berücksichtigung des veränderlichen Tidalvolumens sind die systematischen Differenzen zum Referenzvolumen ebenfalls in Tabelle 6-3 dargestellt. Das Verteilungsvolumen wird deutlich unterschätzt.

<b>Beatmungsverfahren</b>	<b>Mittlere Abweichung / ml</b>	<b>Mittlere absolute Abweichung / ml</b>	<b>Mittlere Abweichung ohne Tidalvolumenkorrektur / ml</b>
<b>APRV</b>	-28	90	-343
<b>ATC</b>	36	93	-286
<b>SA</b>	45	111	-244
<b>PAV</b>	16	81	-253
<b>PSV</b>	7	67	-284

Tabelle 6-3: Mittlere Abweichungen und mittlere absolute Abweichungen zwischen Verteilungsvolumen und Referenzvolumen am Modell. Die mittlere Abweichung wird zusätzlich ohne Korrektur für die Variation des Tidalvolumens dargestellt (letzte Spalte).

### 6.2.3 Verteilungen von Zeitkonstanten

Die Regressionsvarianzanalyse zeigt einen mittleren Korrelationskoeffizienten von  $r^2=0.987$ , einen p-Wert von 0.006 im Mittel und einen relativen RMS-Fehler von 0.033 zwischen der approximierten Kurve der expiratorischen Gaskonzentrationen und den gemessenen Konzentrationen für alle Messungen am Modell. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Beatmungsverfahren sind nicht nachzuweisen.

Die Verteilungen der Zeitkonstanten der Sprungantwort für die verschiedenen Beatmungsverfahren unterscheiden sich, wenn man als Zeitbasis die dimensionslose Atemzugskala oder eine Skala mit Zeit in Sekunden als Basis benutzt. Dies ist dadurch begründet, dass im Falle von APRV als Beatmungsverfahren die Atemfrequenz im Mittel größer ist als bei den anderen Verfahren. Durch die Überlagerung der Frequenz des Druckniveauwechsels vom Respirator und der Atemfrequenz des Lungenmodells ist unter

APRV die Frequenz höher. Beim Beatmungsmodus ohne Unterstützung der Atemzüge durch das Beatmungsgerät (Spontanatmung, SA) sind die Atemzüge kleiner als bei den anderen Beatmungsverfahren. Tabelle 6-4 zeigt die Schwerpunkte der Verteilung auf einer Skala mit der Basis Zeit in Sekunden. Das Ergebnis der ANOVA zeigt einen Unterschied bezüglich des Beatmungsverfahrens. APRV und SA unterscheiden sich von den anderen Verfahren.

Beatmungsverfahren	Erstes Moment Verteilung / s $V_1$	Erstes Moment Verteilung / s $V_2$	Erstes Moment Verteilung / s $V_3$
APRV #	13.4±1.8	15.4±1.3	17.3±1.2
ATC	16.2±1.4	18.1±1.7	20.7±2.0
SA #	20.1±1.0	22.9±0.7	26.5±1.0
PAV	15.6±1.7	17.6±1.8	20.0±2.3
PSV	15.7±1.7	17.5±1.9	20.0±2.4

Tabelle 6-4: Momente der Verteilungen der Zeitkonstanten der Sprungantwort auf der Zeitskala bei den Modellmessungen, #:p<0.05 gegen über ATC, PAV und ATC für einen Tukey HSD-Test.

Wählt man als Basis für die Darstellung der Verteilungen die Gasmenge, die während der Beatmung durch das Modell geflossen ist, so unterscheiden sich die Verteilungen nicht voneinander. Das durch das Modell geflossene Volumen erhält man durch Multiplikation der Zeit mit dem Volumen pro Zeiteinheit. Es gibt für die Schwerpunkte und die Streuung keine statistisch signifikanten Unterschiede. Abbildung 6-7 zeigt die Verteilungen der Zeitkonstanten der Sprungantwort für das Referenzvolumen  $V_1$ :

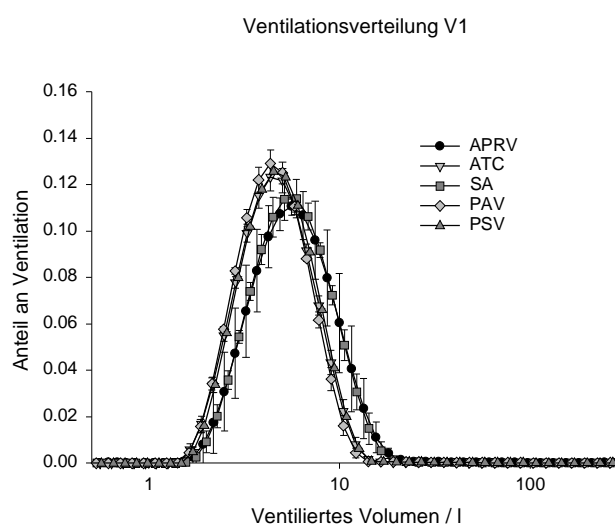


Abbildung 6-7: Verteilungen der Zeitkonstanten der Sprungantworten bei verschiedenen Beatmungsverfahren auf der Skala des ventilierten Volumens für die Messungen bei Volumen  $V_1$ . Der Fehlerindikator zeigt die Standardabweichung der Messwiederholungen.

Abbildung 6-8 zeigt die Verteilungen für das Volumen  $V_2$  und Abbildung 6-9 zeigt die Verteilungen für das Volumen  $V_3$ .

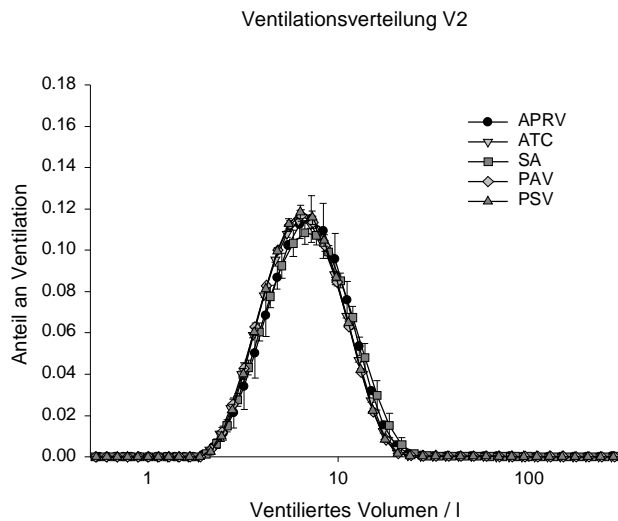


Abbildung 6-8: Verteilungen der Zeitkonstanten der Sprungantworten bei verschiedenen Beatmungsverfahren auf der Skala des ventilierten Volumens für die Messungen bei Volumen  $V_2$ . Der Fehlerindikator zeigt die Standardabweichung der Messwiederholungen.

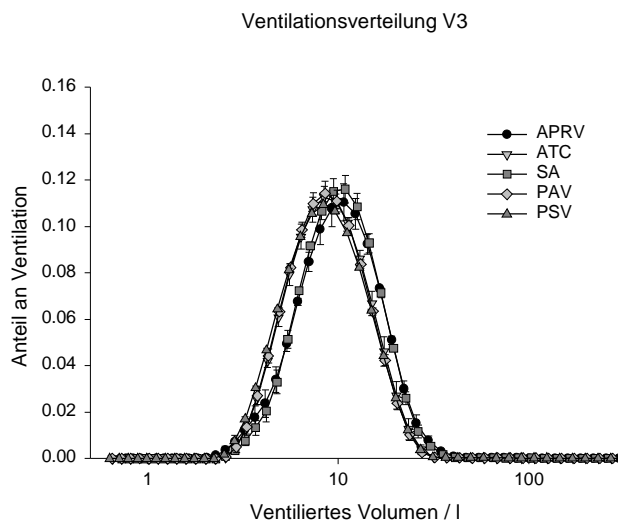


Abbildung 6-9: Verteilungen der Zeitkonstanten der Sprungantworten bei verschiedenen Beatmungsverfahren auf der Skala des ventilierten Volumens für die Messungen bei Volumen  $V_3$ . Der Fehlerindikator zeigt die Standardabweichung der Messwiederholungen.

#### 6.2.4 Messungen bei verschiedenen Sauerstoffkonzentrationen

Die Differenzen von Verteilungsvolumen und Referenzvolumen für verschiedene Ausgangskonzentrationen von Sauerstoff sind in Abbildung 6-10 dargestellt. Das Beatmungsverfahren (PSV) und das Modellvolumen ( $V_2$ ) sind dabei jeweils gleich, der Konzentrationssprung für die Messung der Auswaschzeitkonstanten wird zu größeren Sauerstoffkonzentrationen hin kleiner. Bis zu einer  $FIO_2$  von 0.8 sind die Differenzen klein und auf dem Niveau der Messungen mit einer  $FIO_2$  von 0.21 bei den verschiedenen Beatmungsverfahren unter 6.2.2; die Differenz zwischen Verteilungsvolumen und Referenzvolumen aller Messungen bis zu einer  $FIO_2$  von 0.8 ist  $17 \pm 54$  ml. Bei einer  $FIO_2$  von 0.9 sind die Differenzen mit  $343 \pm 102$  ml signifikant höher.

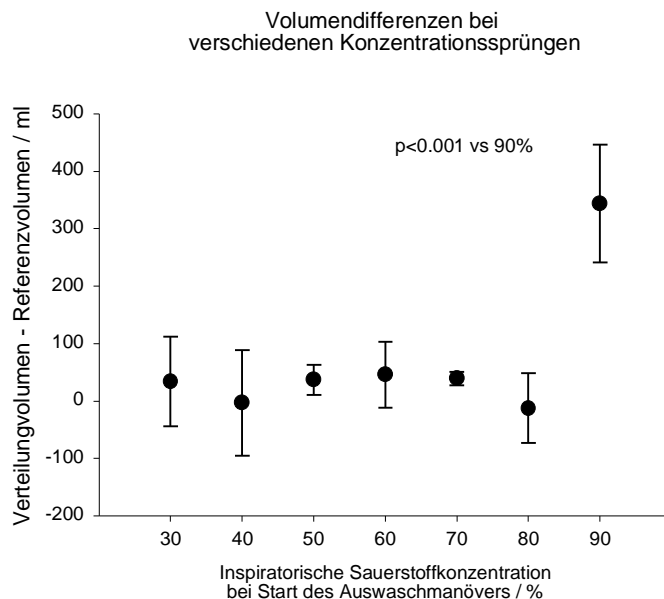


Abbildung 6-10: Differenzen und Standardabweichungen der Messwiederholungen zwischen Referenzvolumen und dem Verteilungsvolumen bei verschiedenen inspiratorischen Sauerstoffkonzentrationen vor Beginn der Auswaschmessung.

## 6.3 Tierexperimentelle Untersuchungen

### 6.3.1 Verteilungsvolumen gegen Referenzvolumen

Für alle Messungen von Auswaschzeitkonstanten wurde das Verteilungsvolumen bestimmt, als Referenzvolumen das end-expiratorische Lungenvolumen bestimmt und nach 4.2.8 das Volumen  $EELV + V_{ds} + V_q$  berechnet und mit dem Verteilungsvolumen verglichen. Hierzu wurden alle durchgeführten Messungen der Auswaschzeitkonstanten hinzugezogen, die im Rahmen der Tierexperimente durchgeführt wurden. Zusätzlich sind auch alle Messungen der Tiere einbezogen, die im Laufe der Versuche verstarben und für die keine Messungen mit SPECT und CT vorlagen. Es ergab sich eine gute Korrelation (siehe Abbildung 6-11) zwischen den beiden Methoden zur Bestimmung des Lungenvolumens.

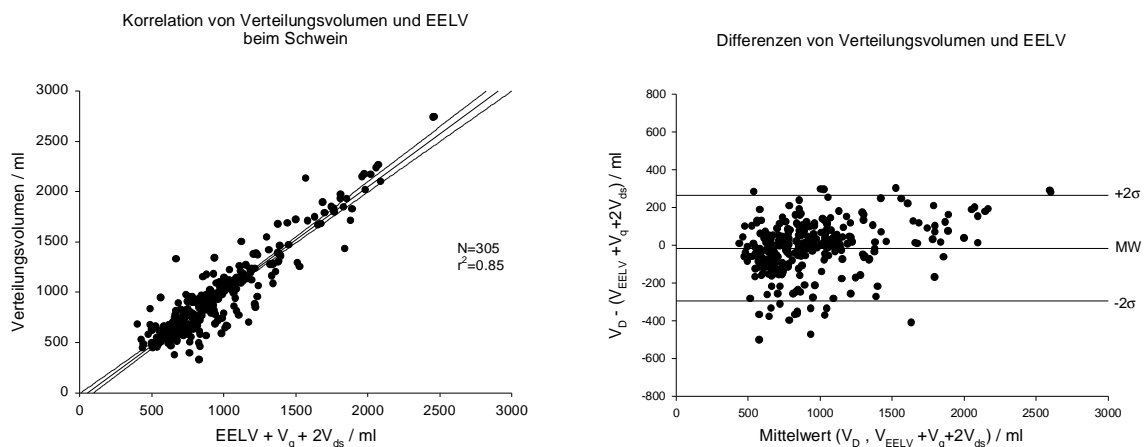


Abbildung 6-11: Korrelation von Verteilungsvolumen und Referenzvolumen und Differenzen von Verteilungsvolumen und Referenzvolumen gegen ihre Mittelwerte im Tierexperiment. Linien für die systematische Abweichung (MW) und den 95%-Konfidenzbereich ( $\pm 2 \cdot \sigma$ ) sind angegeben.

Die Differenzen zwischen den beiden Methoden in Abbildung 6-11 zeigen keine erkennbaren systematischen Abweichungen und eine für biologische Systeme geringe Streuung für die Mehrzahl der Messungen. Für einzelne Messungen sind die Differenzen größer. Das  $2 \cdot \sigma$ -Intervall für die Differenzen betrug 280 ml, die mittlere Differenz für alle Messungen betrug -11 ml bei einem Mittelwert aller Messungen von 902 ml. Die mittlere absolute Abweichung war 104 ml. Es gab keinen signifikanten Unterschied für die Differenzen zwischen beiden Methoden für den varianzanalytischen Faktor Lungenschaden. Die Regressionsvarianzanalyse für die Approximationen der Transportfunktion für alle hier einbezogenen Messungen, die auch alle Messungen umfasst, die im zeitlichen Verlauf der Tierexperimente durchgeführt wurden,

lieferte einen mittleren Korrelationskoeffizienten für die Approximationen von  $r^2=0.952$ , einen p-Wert von  $<0.01$  für alle Messungen und einen relativen RMS-Fehler zwischen der approximierten Kurve und der gemessenen Kurve der expiratorischen Konzentrationen von 0.052, also eine durchschnittliche relative Abweichung von etwas mehr als 5%.

### 6.3.2 Wiederholbarkeit der Inertgasauswaschmessungen

Die Wiederholbarkeit der Messungen der Auswaschzeitkonstanten für alle durchgeführten Doppelmessungen war für ein biologisches System gut. Die Zeit zwischen zwei Messungen wurde durch die Dauer der Wiedereinwaschphase von  $N_2$  bestimmt und betrug etwa 500 Sekunden bis wieder ein Gleichgewichtszustand erreicht wurde. Die Differenzen zwischen den zeigten keine systematische Abweichung, die mittlere Differenz betrug 16 ml, Der Koeffizient der Wiederholbarkeit ( $2\cdot\sigma$ -Intervall für die Differenzen) betrug 176 ml (siehe Abbildung 6-12), die mittlere absolute Differenz zwischen den beiden Messzeitpunkten betrug 66 ml bei einem Mittelwert für das Verteilungsvolumen von 947 ml für alle Messpunkte, für die

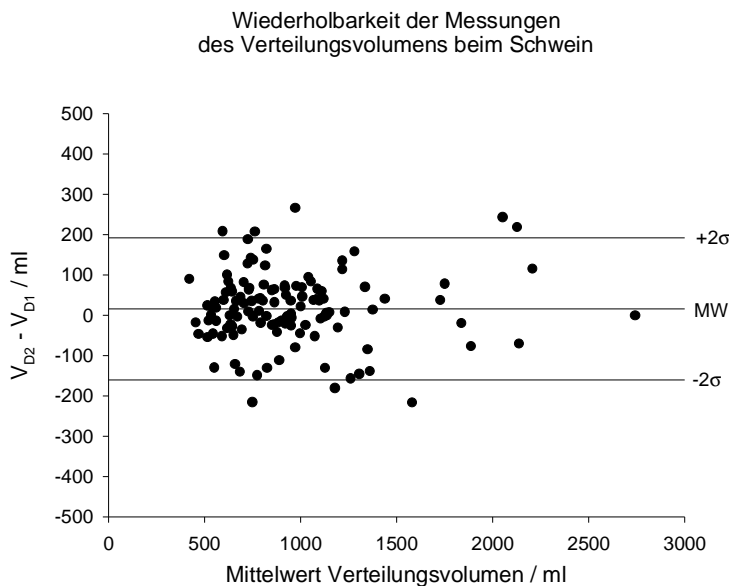


Abbildung 6-12: Differenzen von Doppelmessungen des Verteilungsvolumens gegen die Mittelwerte der Doppelmessungen im Tierexperiment. Die Linien für die systematische Abweichung (MW) und den 95%-Konfidenzbereich ( $\pm 2\cdot\sigma$ ) sind angegeben.

Doppelmessungen vorlagen.

Für die Momente der Verteilungen von Auswaschzeitkonstanten der Sprungantworten waren die mittleren Differenzen für das erste Moment 0.24 und für die Wurzel des zweiten Moments –



0.10. Beide Werte waren statistisch nicht von 0 verschieden, es gab somit keine systematische Abweichung zwischen den beiden Messungen.

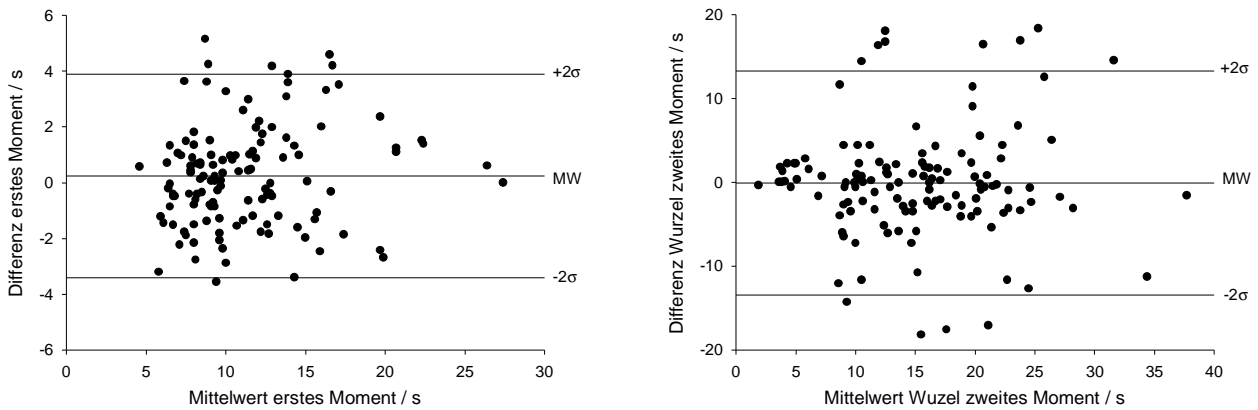


Abbildung 6-13: Differenzen von Doppelmessungen des ersten zentralen Moments und der Wurzel des zweiten zentralen Moments der Verteilungen der Zeitkonstanten der Sprungantwort gegen die Mittelwerte der Doppelmessungen im Tierexperiment. Die Linien für die systematische Abweichung (MW) und den 95%-Konfidenzbereich ( $\pm 2\sigma$ ) sind angegeben.

Für das erste zentrale Moment und für die Wurzel des zweiten zentralen Moments der Verteilungen der Zeitkonstanten der Sprungantwort sind die Differenzen der Doppelmessungen in Abbildung 6-13 dargestellt. Sowohl das erste als auch das zweite Moment der Zeitkonstanten wiesen eine größere Streuung bei Wiederholung der Messung auf als der aus der Transportfunktion abgeleitete Parameter der mittleren Residenzzeit eines  $N_2$ -Moleküls, aus dem das Verteilungsvolumen berechnet ist. Beim zweiten Moment der Sprungantwort fiel auf, dass für einige Messungen die Abweichungen deutlich größer waren als für die Mehrzahl der Messungen. Es ließ sich keine statistische signifikante Differenz zwischen den beiden verwendeten Beatmungsverfahren APRV ohne Spontanatmung und APRV mit Spontanatmung nachweisen. Der Konfidenzbereich für beide Beatmungsverfahren unterschied sich statistisch nicht.

### 6.3.3 Verteilungen der Zeitkonstanten vor und nach Lungenschaden

Die Verteilungen der Zeitkonstanten der Sprungantwort änderten sich deutlich vom Zeitpunkt der Messung vor Induktion des Lungenschadens zum Messpunkt bei vorliegendem Lungenschaden. Für die Abbildung 6-14 wurden alle Messungen in den beiden Gruppen (APRV ohne Spontanatmung und APRV mit Spontanatmung) zusammengefasst, da bis zu

diesem Zeitpunkt nach Lungenschaden die Behandlung und Beatmung in gleicher Weise für beide Gruppen erfolgte. Der Schwerpunkt der Verteilungen verschob sich zu kleineren Zeitkonstanten, die Streuung um den Mittelwert nahm ab. Vor Lungenschaden war die Form einer Normalverteilung auf logarithmischer Skala erkennbar, nach Induktion des Lungenschaden war eine Schiefe nach links auf logarithmischer Skala zu den größeren Zeitkonstanten hin zu erkennen.

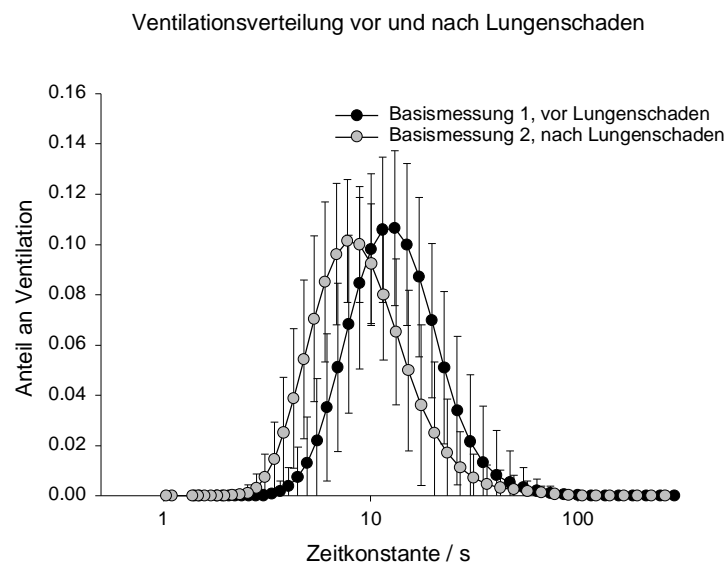


Abbildung 6-14: Verteilungen der Zeitkonstanten der Sprungsantwort für alle Tiere als Mittelwertkurven mit Standardabweichungen vor Induktion des Lungenschadens und nach Induktion des Lungenschadens.

Betrachtet das erste und zweite Moment für die beiden verwendeten Beatmungsverfahren getrennt, so zeigten sich keine signifikanten Änderungen für den Faktor Beatmungsverfahren (2-Wege-ANOVA), wohl aber für den Faktor Zeit im Verlaufe der Messpunkte. Das erste Moment (siehe Abbildung 6-15) nahm nach Induktion des Lungenschaden im Verlauf der Anwendung der Beatmungsverfahren leicht weiter ab, bei dem Beatmungsmodus APRV mit Spontanatmung zeigte sich ein Trend zu einer Erhöhung beim letzten Messpunkt, die aber nicht statistisch signifikant war. Die Interaktion zwischen den Faktoren Beatmungsverfahren und Zeit war nicht signifikant. Das zweite Moment (siehe Abbildung 6-16) der Verteilung der Zeitkonstanten der Sprungantwort nahm nach Lungenschaden ebenfalls deutlich ab, eine statistische Signifikanz zeigte sich aber erst nach 2 Stunden (Messzeitpunkt T1) und 4 Stunden (Messzeitpunkt T2) nach Induktion des Lungenschadens ( $p=0.07$  für den Messzeitpunkt BA2 verglichen mit dem Messzeitpunkt BA1).

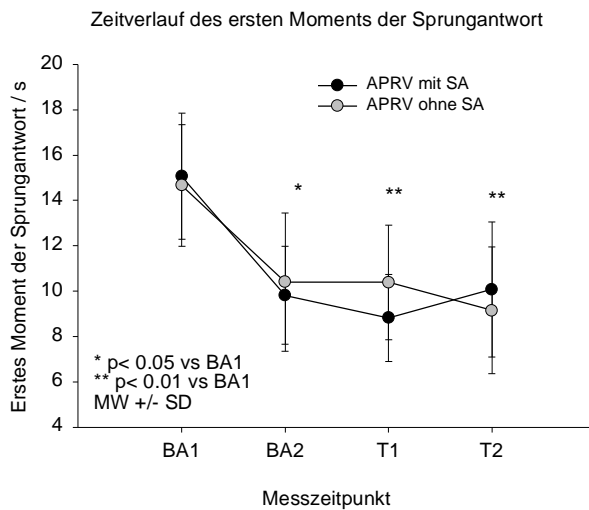


Abbildung 6-15: Erstes Moment der Zeitkonstanten der Sprungantwort im zeitlichen Verlauf der Experimente. Messpunkt BA1 vor Lungenschaden, BA2 nach Lungenschaden. Messpunkt T1 (2 Stunden nach vorliegendem Lungenschaden) und T2 (4 Stunden nach vorliegendem Lungenschaden) mit Beatmung mit APRV mit Spontanatmung (SA) und APRV ohne Spontanatmung.

Ein signifikanter Unterschied zwischen den Beatmungsverfahren zeigte sich hier nicht, die Interaktion mit dem Faktor Beatmungsverfahren war nicht signifikant.

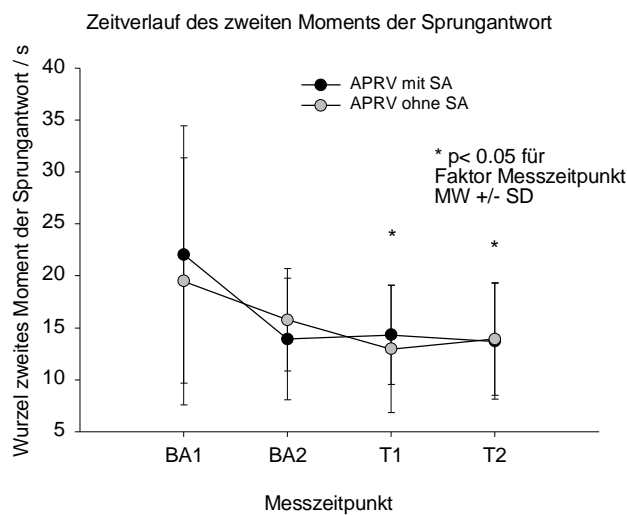


Abbildung 6-16: Wurzel des zweiten Moments der Verteilung der Zeitkonstanten der Sprungantwort im zeitlichen Verlauf des Experiments. Messpunkt BA1 vor Lungenschaden, BA2 nach Lungenschaden. Messpunkt T1 (2 Stunden nach vorliegendem Lungenschaden) und T2 (4 Stunden nach vorliegendem Lungenschaden) mit Beatmung mit APRV mit Spontanatmung und APRV ohne Spontanatmung.

### 6.3.4 Verteilungen der Zeitkonstanten und Beatmungsverfahren

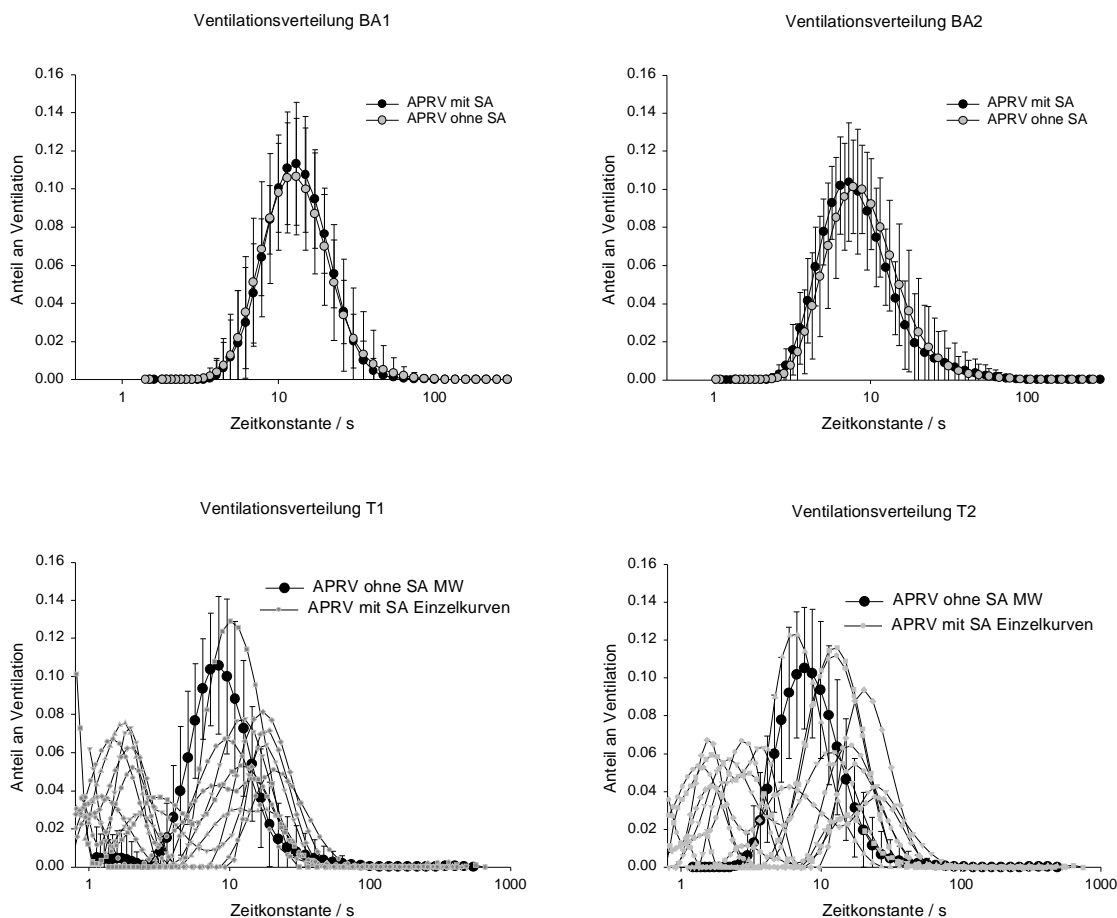


Abbildung 6-17 Verteilungen der Zeitkonstanten der Sprungantwort für die Gruppen der Tiere beatmet mit APRV mit Spontanatmung und APRV ohne Spontanatmung. Für die Zeitpunkte BA1 und BA2 sind die Mittelwertkurven mit Standardabweichungen aufgetragen, für die Zeitpunkte T1 und T2 sind bei APRV ohne Spontanatmung Mittelwertkurven dargestellt, für APRV mit Spontanatmung wegen höherer Variation der Ergebnisse die Einzelkurven der Tiere.

Die Momente der Verteilungen der Zeitkonstanten der Sprungantworten zeigten keinen Unterschied im Verlauf der Beatmungsanwendung, die Verteilungen der Zeitkonstanten selbst unterschieden sich aber in einer systematischen Form, wenn Spontanatmung vorhanden war. Waren bei Abwesenheit von Spontanatmung die Verteilungen ausschließlich unimodal, so zeigten sich bei Anwesenheit von Spontanatmung bis auf eine Ausnahme nur bimodale Verteilungen. In Abbildung 6-17 sind für die Messzeitpunkte T1 und T2 deshalb für die Tiere mit dem Beatmungsmodus APRV ohne Spontanatmung die Mittelwertkurven angegeben, während für die Tiere mit dem Beatmungsmodus APRV mit Spontanatmung die Einzelkurven dargestellt sind.

### 6.3.5 Verteilungsvolumen im zeitlichen Verlauf der Messungen

Der Verlauf des end-expiratorischen Lungenvolumens wurde aus dem Verteilungsvolumen berechnet und bei diesem Parameter ergaben sich deutliche Unterschiede zwischen den Beatmungsverfahren mit und ohne Spontanatmung. In beiden Gruppen nahm das Verteilungsvolumen nach Lungenschaden deutlich und statistisch signifikant ab. Während bei APRV ohne Spontanatmung das Verteilungsvolumen im Verlauf der Beatmung nur leicht und nicht signifikant zunahm, nahm bei APRV mit Spontanatmung das Verteilungsvolumen zu. Die Interaktion der Faktoren Beatmungsverfahren und Zeit war signifikant ( $p < 0.05$ ) und für die Zeitpunkte T1 und T2 zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen APRV mit und ohne Spontanatmung ( $p < 0.05$ ). Die aus dem CT ermittelten Werte für das EELV für den Messzeitpunkt T2 sind in die Abbildung 6-18 ebenfalls dargestellt.

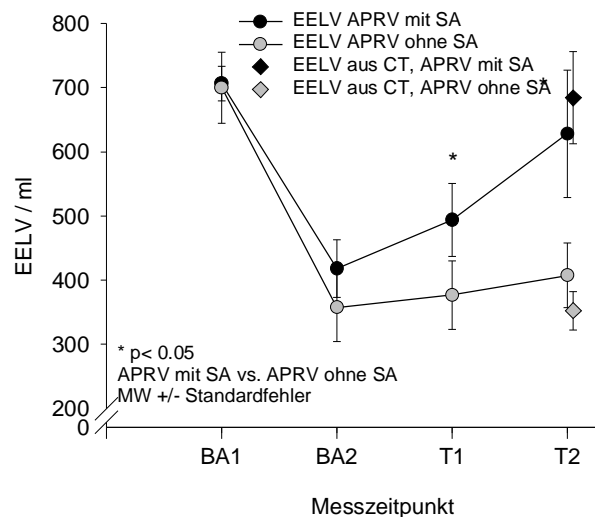


Abbildung 6-18: Zeitverlauf des end-expiratorischen Lungenvolumens (EELV) aus der Transportfunktion in den Gruppen mit APRV mit Spontanatmung und APRV ohne Spontanatmung. Beim Messzeitzeitpunkt T2 sind zusätzlich die aus dem end-expiratorischen CT ermittelten Lungenvolumina eingezeichnet.

### 6.3.6 Ventilation pro Volumeneinheit im Vergleich mit SPECT

Die Häufigkeitsverteilungen von Volumenelementen mit einer spezifischen tidalen Ventilation aus den SPECT-Messungen zum Messzeitpunkt T1 stimmten mit den Verteilungen der Zeitkonstanten, die aus den Inertgasauswaschmessungen bestimmt wurden, gut überein. Beide Darstellungen sind so gewählt, dass die tidale Ventilation auf 1.0 normiert wird. Exemplarisch

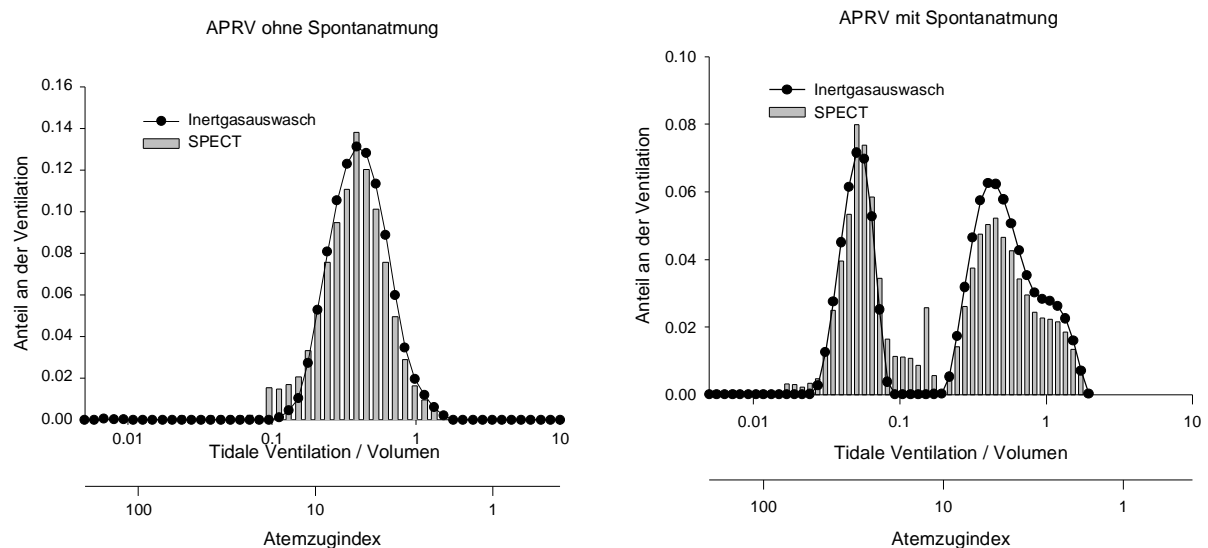


Abbildung 6-19: Verteilung des Ventilationsanteils eines Kompartiments beim Kompartimentmodell des Inertgasauswaschs und der Häufigkeiten von Volumeneinheiten bei SPECT in den Klassen von spezifischer tidaler Ventilation exemplarisch für ein Tier.

werden in Abbildung 6-19 jeweils eine Verteilung aus der Gruppe der Tiere mit APRV ohne Spontanatmung und aus der Gruppe APRV mit Spontanatmung dargestellt. Zusätzlich zur horizontalen Achse mit spezifischer Ventilation, auf der die Häufigkeitsverteilungen dargestellt sind, ist die Achse mit einem Atemzugindex skaliert. Alle Verteilungen der Zeitkonstanten für APRV ohne Spontanatmung waren unimodal, alle Verteilungen für APRV mit Spontanatmung bis auf eine Ausnahme sind bimodal. Für einen Vergleich der beiden Verfahren sollten die normierte Häufigkeitsverteilung aus den SPECT-Messungen und die Gewichte aus dem Inertgasauswasch für jedes Kompartiment verglichen werden. Wegen der relativ hohen Anzahl von Kompartimenten mit sehr kleinem oder keinem Anteil an der Ventilation ist eine Darstellung der Differenzen gegen die Mittelwerte der Methoden weniger geeignet, da Mittelwert der Differenzen und Konfidenzbereich stark durch diese Kompartimente bestimmt werden.

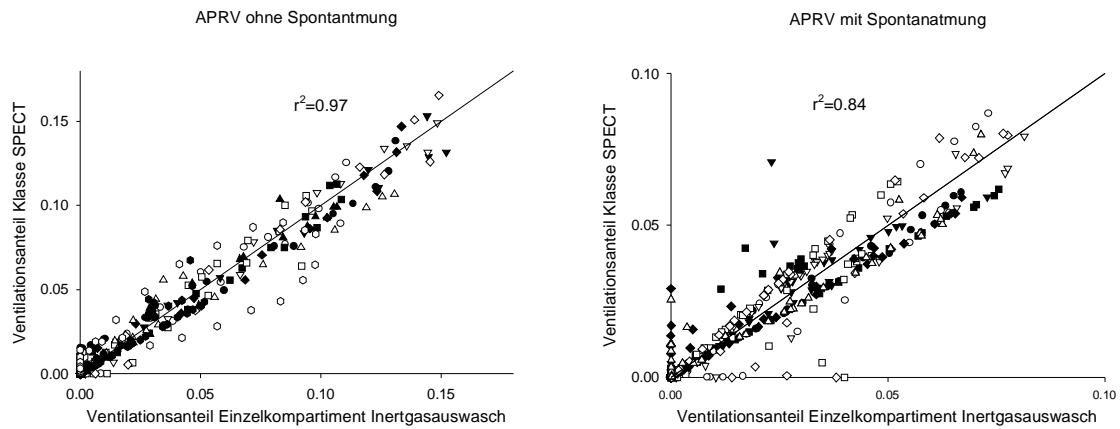


Abbildung 6-20: Korrelation der Häufigkeiten von Volumenelementen und damit dem Ventilationsanteil einer Klasse von spezifischer tidaler Ventilation bei SPECT gegen den Ventilationsanteil beim Inertgasauswaschverfahren für ein Kompartiment mit einer spezifischen tidalen Ventilation. Die Gerade stellt die Identitätslinie dar.

Für einen Vergleich werden die Werte für jedes Kompartiment in einem Korrelationsplot in Abbildung 6-20 dargestellt. Die einzelnen Tiere in beiden Gruppen sind durch verschiedene Symbole gekennzeichnet. Hier zeigt sich, dass der Korrelationskoeffizient für die Messungen unter APRV ohne Spontanatmung deutlich höher war als unter APRV mit Spontanatmung. Bei letzteren gab es beim Inertgasauswasch und bei SPECT Gewichte und Häufigkeitswerte zwischen den beiden Moden der Verteilungen, die bei der jeweils anderen Verteilung nicht vorhanden waren und für einzelne punktuelle Abweichungen sorgten. Für beide Gruppen gab es keine statistisch signifikante Abweichung der Regressionsgeraden von der Steigung 1.0.

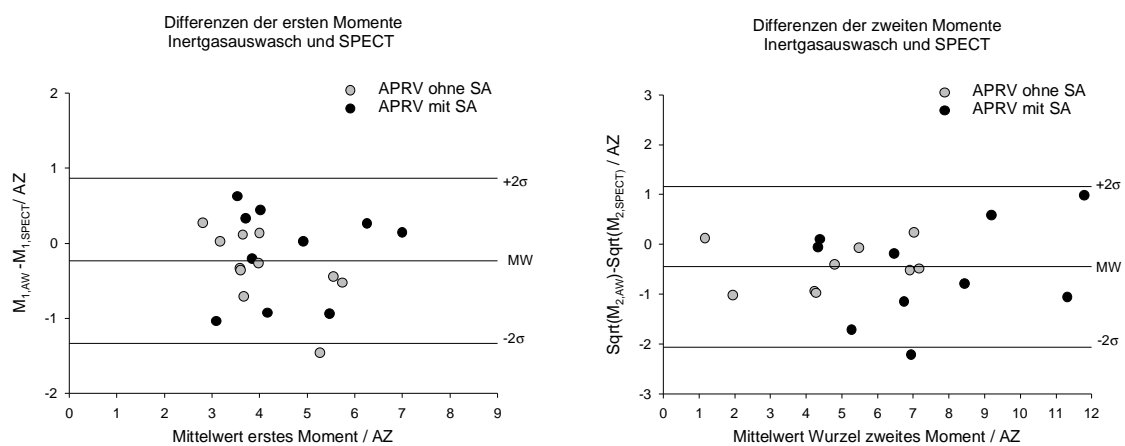


Abbildung 6-21: Differenzen gegen die Mittelwerte der ersten beiden zentralen Momente der Ventilationsverteilungen auf der Skala der spezifischen tidalen Ventilation bei SPECT gegen Inertgasauswasch.

Die Momente der Verteilung der Zeitkonstanten werden in Abbildung 6-21 auf der in den Abbildungen der Einzelkurven eingezeichneten Atemzugskala als Differenzen der Einzelmessungen der beiden Methoden gegen ihre Mittelwerte dargestellt. Für beiden Werte zeigte sich eine kleine systematische Differenz zwischen den Messungen mit Inertgasauswasch und SPECT, die jedoch nicht statistisch signifikant ( $p=0.07$ , für APRV ohne SA beim ersten Moment) war. Die Größe der Differenzen unterschied sich nicht für den Faktor Beatmungsverfahren. Es waren keine systematischen Abhängigkeiten für die Differenzen beider Momente erkennbar. Die mittleren Differenzen und das  $2\cdot\sigma$ -Intervall betragen für das erste Moment  $-0.23 \pm 1.10$  und für das zweite Moment  $-0.45 \pm 1.61$ .

Für die vier Tiere, bei denen parallel die Häufigkeitsverteilungen auf der Achse der spezifischen tidalen Ventilation mit den  $^{99m}\text{Tc}$ -markierten Karbonteilchen und  $^{81m}\text{Kr}$  wurden jeweils die Verteilungen mit Technegas für die Auswertungen und Darstellungen verwendet. Für beide Methoden gab es keine systematischen Abweichungen zwischen den Häufigkeitsverteilungen. Eine Regressionsrechnung von beiden Datensätzen gegeneinander zeigte eine sehr gute Übereinstimmung der Grunddatensätze. Die Ergebnisse sind in Tabelle Tabelle 6-5 dargestellt.

<b>Tier</b>	<b>Gleichung der Regressionsgeraden</b>	<b>Korrelationskoeffizient <math>r^2</math></b>
<b>11</b>	$N_{\text{Kr}}=0.991 \cdot N_{\text{Tc}}-0.6$	0.992
<b>12</b>	$N_{\text{Kr}}=1.009 \cdot N_{\text{Tc}}-2.2$	0.967
<b>13</b>	$N_{\text{Kr}}=0.988 \cdot N_{\text{Tc}}+0.3$	0.993
<b>14</b>	$N_{\text{Kr}}=0.993 \cdot N_{\text{Tc}}+0.8$	0.982

Tabelle 6-5: Vergleich von Daten der Häufigkeiten der spezifischen tidalen Ventilation bei  $^{99m}\text{Tc}$ -markierten Karbonteilchen und  $^{81m}\text{Kr}$



### 6.3.7 Ventilation pro Volumeneinheit im Vergleich mit CT

Die Häufigkeitsverteilungen von Volumenelementen mit einer spezifischen tidalen Ventilation aus Messungen mit Computertomographie stimmten mit den Verteilungen der Zeitkonstanten, die aus den Messungen mit dem Inertgasauswasch bestimmt wurden, gut überein. Für beide Methoden ist die Darstellung so sind so gewählt, dass die tidale Ventilation auf 1.0 normiert wird. Exemplarisch werden in Abbildung 6-22 jeweils eine Verteilung aus der Gruppe der Tiere, die mit APRV ohne Spontanatmung beatmet wurde, und eine Verteilung aus der Gruppe der Tiere, die mit APRV mit Spontanatmung beatmet wurde, gezeigt.

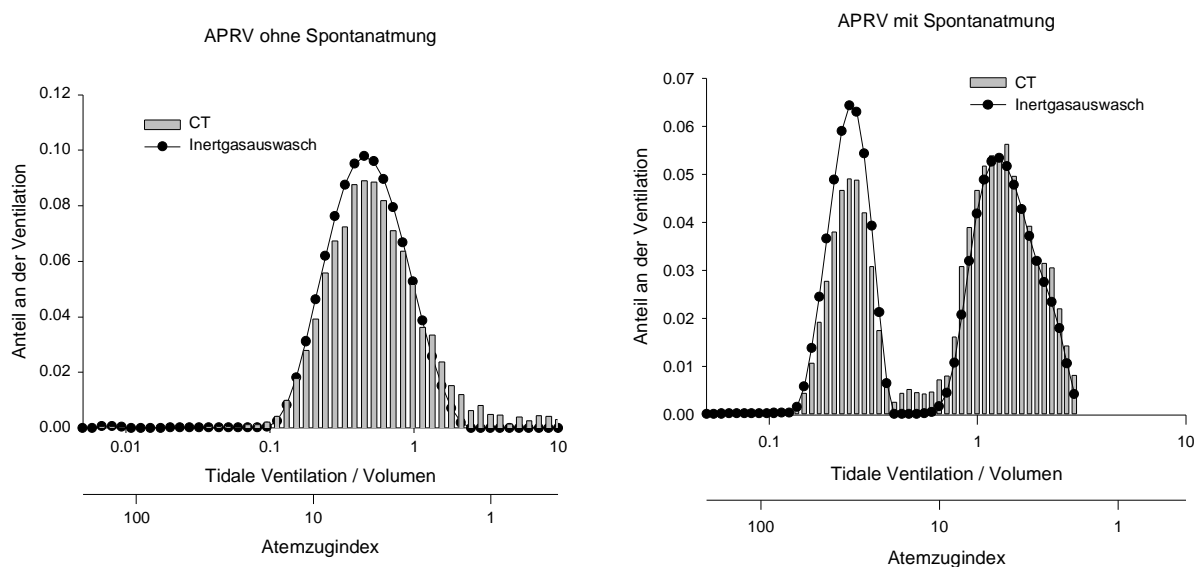


Abbildung 6-22: Verteilung des Ventilationsanteils eines Kompartiments beim Kompartimentmodell des Inertgasauswaschs und der Häufigkeiten von ROI bei CT in den Klassen von spezifischer tidaler Ventilation exemplarisch für ein Tier.

Die Verteilungen der Ventilation auf die Volumeneinheiten mit einer spezifischen tidalen Ventilation waren bei den Tieren, die mit APRV ohne Spontanatmung beatmet wurden ausschließlich unimodal, bei den Tieren, die mit APRV mit Spontanatmung beatmet wurden bis auf eine Ausnahme ausschließlich bimodal. Aus der Analyse der Verteilung der Ventilation auf die obere und untere Hälfte der Lunge der CT Daten folgte, dass bei den Tieren mit der bimodalen Verteilung  $72 \pm 17 \%$  aller ROI, die den Modus der großen Zeitkonstanten oder der niedrigen tidalen Ventilation bildeten, aus der unteren Hälfte der Lunge und  $28 \pm 18 \%$  aus der oberen Hälfte der Lunge stammten. Die Teilung der Moden erfolgte dabei bei der Klasse zwischen den beiden Moden, die in der logarithmischen Darstellung in der Mitte zwischen den Maxima der beiden Moden lag.

Für einen Vergleich für alle Tiere in beiden Gruppen ist aus den gleichen Gründen, die unter 6.3.6 angeführt wurden, die relative Häufigkeit der Volumenelemente aus dem CT mit einer spezifischen tidalen Ventilation und die Gewichte für ein Kompartiment mit einer spezifischen Ventilation aus dem Inertgasauswasch in Abbildung 6-23 gegeneinander dargestellt. Die einzelnen Tiere sind wiederum durch unterschiedliche Symbole gekennzeichnet, die Korrelationskoeffizienten in den Grafiken dargestellt. In Gegensatz zu den Messungen mit SPECT waren bei den Messungen mit CT die Unterschiede der Korrelationen zwischen den beiden Beatmungsverfahren nicht so stark ausgeprägt. Die Korrelationskoeffizienten waren hoch und vergleichbar, die Gewichte oder Häufigkeiten waren bei APRV mit Spontanatmung kleiner, da sie sich auf eine bimodale Verteilung verteilen, im Gegensatz zu den Tieren, die mit APRV ohne Spontanatmung beatmet wurden, bei denen die Verteilungen ausschließlich unimodal waren. Es zeigte sich eine leichte Unterschätzung der Häufigkeit von Kompartimenten aus dem CT mit großem Anteil des Kompartiments an der Ventilation, jedoch unterschieden sich in beiden Vergleichen von normierten Häufigkeiten mit den Gewichten für ein Kompartiment die Steigung der Regressionsgeraden nicht signifikant von 1.0.

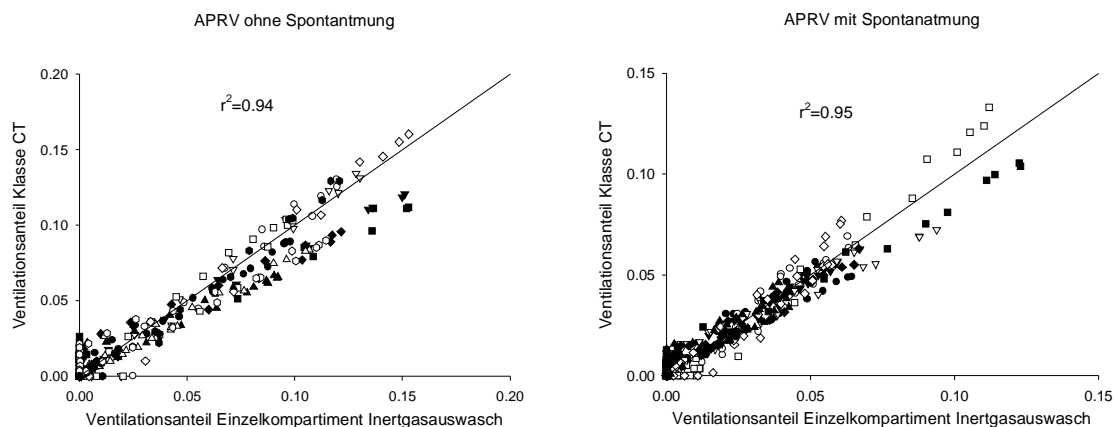


Abbildung 6-23: Korrelation der Häufigkeiten von ROI und damit dem Ventilationsanteil einer Klasse von spezifischer tidaler Ventilation bei CT gegen den Ventilationsanteil beim Inertgasauswaschverfahren für ein Kompartiment mit einer spezifischen tidalen Ventilation. Die eingezeichnete Gerade stellt die Identitätslinie dar.

Betrachtet man die Ergebnisse für die Verteilungen für die Einzeltiere, so ist es wie oben sinnvoll, die Momente auf der Achse der Zeitkonstanten als Atemzugindex darzustellen. Diese Skala der Zeitkonstanten ist in Abbildung 6-22 neben der Achse der spezifischen tidalen Ventilation dargestellt. Für das erste Moment der Verteilungen zeigten sich Differenzen, die mit größerem Wert eine höhere Abweichung besaßen. Für die beiden betrachteten Momente der Verteilungen gab es für die Differenzen zwischen den Methoden keine signifikanten Unterschiede für den varianzanalytischen Faktor Beatmungsverfahren (APRV mit und ohne Spontanatmung). Die mittleren Differenzen und das  $2\text{-}\sigma$ -Intervall betragen für das erste Moment  $0.18 \pm 1.14$  und für das zweite Moment  $-0.04 \pm 1.11$ . Bei den Messungen des Tidalvolumens als Differenz des endinspiratorischen und des endexpiratorischen Lungenvolumens wurden die Referenzwerte aus der Pneumotachographie (siehe 4.3.4) leicht unterschätzt, die mittlere Differenz des Tidalvolumens aus Pneumotachographie und CT betrug bei APRV ohne Spontanatmung  $-30 \pm 30$  ml, bei APRV ohne Spontanatmung  $+3 \pm 15$  ml. Das endexpiratorische Lungenvolumen wurde durch die Messungen aus dem CT als Summe des näherungsweise bestimmten Luftvolumens aus allen Voxeln bei APRV mit Spontanatmung mit einer Differenz von  $-38 \pm 79$  ml zu niedrig, bei APRV ohne Spontanatmung mit einer Differenz von  $-32 \pm 29$  ml zu niedrig bestimmt.

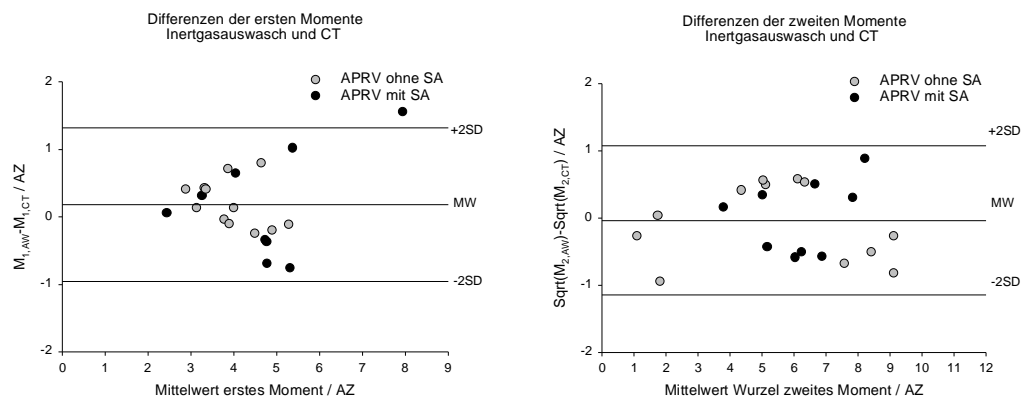


Abbildung 6-24: Differenzen gegen die Mittelwerte der ersten beiden zentralen Momente der Ventilationsverteilungen auf der Skala der spezifischen tidalen Ventilation bei CT gegen Inertgasauswasch.

## 6.4 Messungen bei Patienten

### 6.4.1 Verteilungsvolumen gegen Referenzvolumen

Bei den Messungen bei Patienten wurde aus den Verteilungen der Zeitkonstanten der Transportfunktion das Verteilungsvolumen berechnet und gegen das Volumen aus dem Referenzverfahren der Lungenvolumenmessungen dargestellt. Die mittlere Abweichung betrug  $-45$  ml, die Breite des  $2\cdot\sigma$ -Konfidenzintervalls betrug  $767$  ml bei einem mittleren Verteilungsvolumen von  $3071$  ml. Die mittlere Differenz war statistisch nicht von  $0$  unterscheidbar und der Faktor Beatmungsverfahren war nicht signifikant bei der Betrachtung der Differenzen.

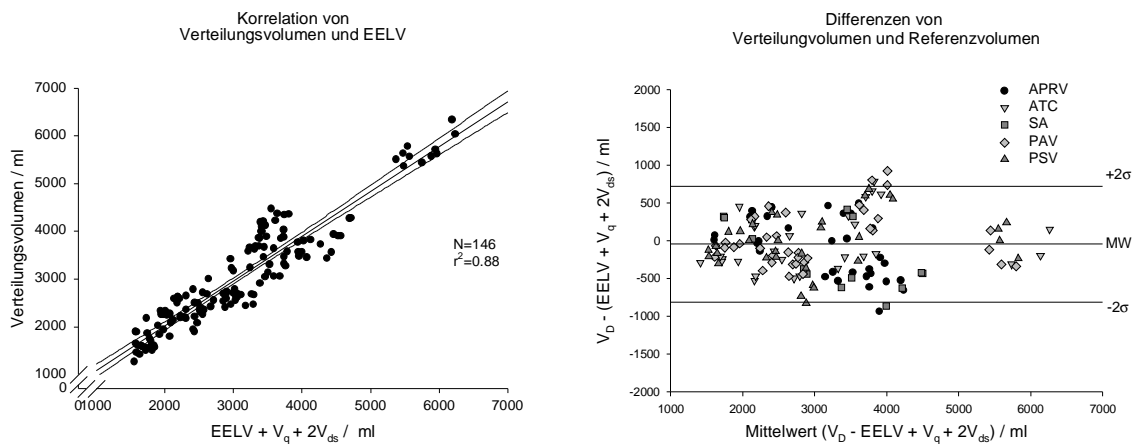


Abbildung 6-25: Korrelation von Verteilungsvolumen und Referenzvolumen und Differenzen von Verteilungsvolumen und Referenzvolumen gegen ihre Mittelwerte bei Messungen bei Patienten. Linien für die systematische Abweichung (MW) und den 95%-Konfidenzbereich ( $\pm 2\cdot\sigma$ ) sind angegeben.

Das Verteilungsvolumen zeigt bei den Messungen an Patienten einen weiten Bereich von unter  $2000$  ml bis über  $6000$  ml und dabei keine auffälligen Abweichungen im Bereich kleiner oder großer Volumenwerte.

#### 6.4.2 Wiederholbarkeit der Messungen mit Inertgasauswasch

Die Wiederholbarkeit der Messungen des Verteilungsvolumens ist in Abbildung 6-26 dargestellt.

Der Mittelwert aller Differenzen zwischen den Doppelmessungen betrug  $-43$  ml, die Breite des  $2\text{-}\sigma$ -Konfidenzintervalls betrug  $435$  ml. Der Mittelwert der Differenzen war statistisch nicht von  $0$  zu unterscheiden und der Faktor Beatmungsverfahren war für die Abweichungen der Doppelmessungen nicht signifikant.

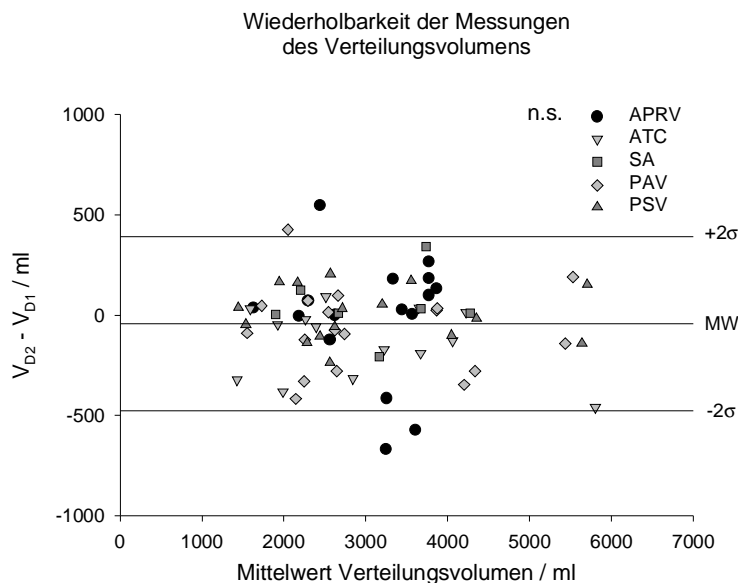


Abbildung 6-26: Differenzen der Doppelmessungen des Verteilungsvolumens gegen die Mittelwerte bei Messungen bei Patienten mit unterschiedlichen Beatmungsverfahren mit Spontanatmung. Es wurde kein signifikanter Unterschied für den Faktor Beatmungsverfahren gefunden werden.

Die Parameter, die die approximierten Sprungantwort charakterisieren, zeigten eine gute Wiederholbarkeit. Die Differenzen zwischen den Momenten der Doppelmessungen sind in Abbildung 6-27 dargestellt.

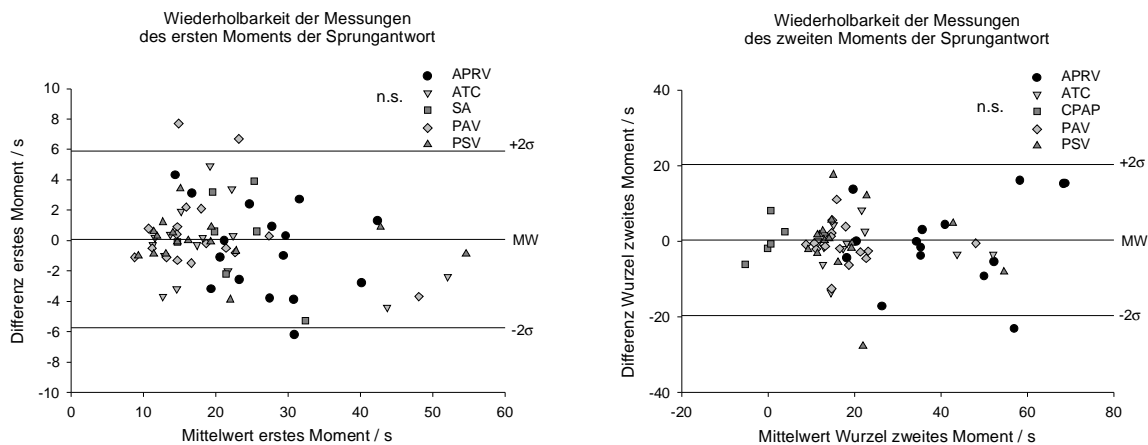


Abbildung 6-27: Differenzen des ersten zentralen Moments und der Wurzel des zweiten zentralen Moments der Sprungantwort gegen ihre Mittelwerte bei Doppelmessungen bei Patienten. Es konnte kein signifikanter Unterschied für den Faktor Beatmungsverfahren gefunden werden.

#### 6.4.3 Momente der Verteilungen der Zeitkonstanten bei Messungen bei Patienten

Für die Untergruppe von Patienten, die in der Studie zu den drei Beatmungsverfahren eingeschlossen waren, sind die Momente der Verteilungen der Zeitkonstanten der Sprungantwort in der Tabelle 6-6 angegeben. Zwischen den Beatmungsverfahren gab es keine signifikanten Unterschiede für die Momente der Sprungantwort, das Verteilungsvolumen nahm bei Addition eines zusätzlichen Totraums von 150 ml signifikant zu (2-Wege-ANOVA mit Meßwiederholungen,  $p < 0.05$ )

Beatmungsverfahren	Zusätzlicher Totraum	Erstes Moment Sprungantwort/ s	Wurzel zweites Moment Sprungantwort / s	Verteilungsvolumen / ml
ATC	ein	20.0 ± 11.1	28.9 ± 11.2	3408 ± 1351#
	aus	22.3 ± 13.8	26.9 ± 11.9	3206 ± 1812
PAV	ein	19.4 ± 11.0	26.7 ± 13.9	3321 ± 1283#
	aus	21.9 ± 11.8	34.5 ± 11.6	3279 ± 1288
PSV	ein	19.0 ± 11.5	27.8 ± 14.1	3282 ± 1361#
	aus	21.6 ± 15.0	28.2 ± 16.8	3059 ± 1429

Tabelle 6-6. Momente der Sprungantwort und Verteilungsvolumen der Patientenuntergruppe der Studie zu drei Beatmungsverfahren, #  $p < 0.05$  für den Faktor zusätzlicher Totraum.

#### 6.4.4 Exemplarische Verteilungen von Zeitkonstanten

Die Verteilungen von Zeitkonstanten der Sprungsantwort sind exemplarisch für zwei Patienten für verschiedene Beatmungsverfahren in Abbildung 6-28 dargestellt.

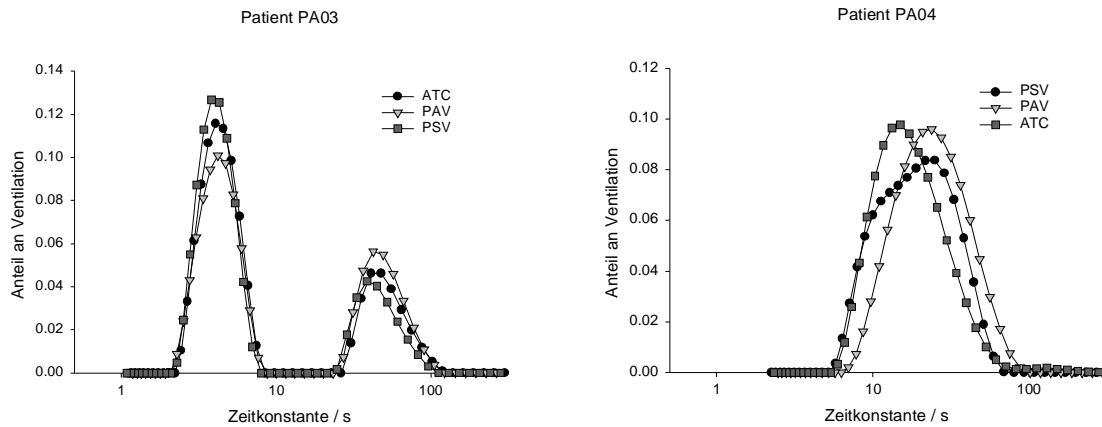


Abbildung 6-28: Verteilungen der Zeitkonstanten für zwei ausgewählte Patienten, die mit drei Beatmungsverfahren PAV, ATC und PSV beatmet wurden.

Die Messungen wurden mit zusätzlichem Totraum für einen erhöhten ventilatorischen Bedarf durchgeführt. Die Daten der arteriellen Oxygenierung sind in Tabelle 6-7 dargestellt. Die Werte für die arterielle Oxygenierung ( $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ ) waren bei Patient 03 bei den Beatmungsverfahren vergleichbar. Die Verteilung der Zeitkonstanten der Sprungantwort hatte für alle drei Verfahren die gleiche Form. Bei Patient 04 war die arterielle Oxygenierung bei PAV verbessert und gleichzeitig die Verteilung der Zeitkonstanten für dieses Beatmungsverfahren zu größeren Zeitkonstanten hin verschoben. Die Breite der Verteilung in Abbildung 6-28 war zudem größer als bei den Kurven der beiden anderen Beatmungsverfahren (die Skala der Zeitkonstanten ist logarithmisch skaliert).

Beatmungsverfahren	$\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ / mmHg Patient 03	$\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ / mmHg Patient 04
ATC	391	378
PAV	395	465
PSV	397	374

Tabelle 6-7 Arterielle Oxygenierung für zwei ausgewählte Patienten, die mit drei Beatmungsverfahren PAV, ATC und PSV beatmet wurden

## 7 Diskussion

### 7.1 Simulationen

Bei Messungen mit Hilfe von Inertgasauswasch sollten nach einer Änderung der inspiratorischen Stickstoffkonzentration die Zeitkonstanten der Kurven des Inertgasauswasches aus der Lunge mit dem vorgestellten Rechenverfahren bestimmt werden. Mit einem Fehlermodell, das einen relativen und absoluten Fehler kombiniert, wurde überprüft, ob das vorgestellte Rechenverfahren in der Lage ist, bekannte Verteilungen von Zeitkonstanten zu rekonstruieren. Dazu wurden Simulationen durchgeführt, bei denen zu experimentellen Konzentrationskurven beim Inertgasauswasch absolute und relative Fehler addiert wurden. Das dazu verwendete Fehlermodell ist etabliert und auch frühere Untersucher (Kapitan, 1987) (Lewis, Evans, 1978) (Wagner, 1979) testeten Approximationsmethoden zur Bestimmung von Zeitkonstanten mit Simulationen. In diesen Arbeiten wurde die Fähigkeit der dort verwendeten Approximationsverfahren untersucht, vorgegebene Verteilungen von Zeitkonstanten mit simulierten, fehlerbehafteten Datensätzen wiederzufinden. Die dort verwendeten Approximationsmethoden verwendeten die resultierende Sprungantwort bei Umschalten der Gaskonzentration bei Probanden und somit nur einen Datensatz, nämlich die gemessenen expiratorischen mittleren Konzentrationen. Im Gegensatz dazu wurden hier zwei Datensätze verwendet, die gemessenen „idealen“ inspiratorischen mittleren Konzentrationen und die durch Faltung mit der vorgegebenen Verteilung errechneten mittleren expiratorischen Konzentrationen. Hier wurden also zwei Kurven mit Fehlern hergestellt, die dann die Eingangsdaten für das Entfaltungsverfahren darstellten.

Die durchgeführten Simulationen sind nicht dafür ausgelegt worden, die Grenzen des Entfaltungsverfahrens durch Approximation aufzuzeigen. Dazu müssten genaue Informationen über die zu erwartenden Fehler unter speziellen Bedingungen vorliegen. Die Eigenschaften von Lunge und Atemwegen bei akutem Lungenversagen lagen aber vor Durchführung der Tierexperimente und Messungen bei Patienten nicht vor.

Aus den Simulationen wird deutlich, dass das Approximationsverfahren bei sprungförmigen Inputfunktionen mit nichtidealen Flanken in der Lage ist, vorgegebene Verteilungen aus fehlerbehafteten Daten wiederzugewinnen. Das in Abbildung 5-1 dargestellte Muster mit einer nichtidealen exponentiellen Flanke ist typisch für ein System mit Beatmungsgerät, bei dem sich Innenvolumen des Respirators und zuleitende Schläuche zuerst entleeren, bevor die Konzentration inspiratorisch auf ein Minimum abgesunken ist. Aus den Abbildungen der Verteilungen der Zeitkonstanten unter 6.1.2 wird deutlich, dass die Standardabweichung bei den schnell auswaschenden Kompartimenten größer war als bei den langsam auswaschenden



Kompartimenten. Da die schnellen Änderungen bei der Auswaschkurve mit exponentieller Charakteristik durch die ersten Atemzüge mit großen Änderungen definiert werden, ist dieses Ergebnis zu erwarten. Die zu erwartende Auflösung der Verteilungsberechnung ist also nicht für alle Bereiche von Zeitkonstanten gleich.

In den betrachteten Fällen konnten die einzelnen Moden der Verteilung aufgelöst werden. Die vorgegebenen Verteilungen liegen jedoch nicht im Bereich des Konfidenzintervalls der approximierten Verteilungen. Dieses Ergebnis ist nicht unerwartet, da mit der Anwendung des Regularisierungsverfahrens die Lösung für die Gewichte  $p_i$  so bestimmt wird, dass sie, um eine glatte Funktion zu erhalten, möglicherweise von einer optimalen Lösung im Sinne der Übereinstimmung mit den Messdaten entfernt ist.

## **7.2 Modellmessungen**

### *7.2.1 Verteilungen der Zeitkonstanten der Sprungantwort*

Die Modellmessungen zeigen, dass das entwickelte Entfaltungsverfahren in der Lage ist, bei Mehrfachmessungen mit niedriger Varianz Verteilungen von Auswaschzeitkonstanten zu bestimmen. Für die drei Testvolumina wurden für die berechneten Verteilungen der Zeitkonstanten der Sprungantwort geringe Varianzen für ein Beatmungsverfahren gefunden und die Verteilungen der Auswaschzeitkonstanten für die verschiedenen Beatmungsverfahren waren bezüglich ihrer ersten und zweiten Momente statistisch nicht unterscheidbar (Abbildung 6-7 bis Abbildung 6-9). Die Daten der Regressionsvarianzanalyse zeigen, dass sich die Nullhypothese eines Korrelationskoeffizienten von  $r^2=0$  immer zurückweisen ließ. Die mittleren Abweichungen von gemessener und approximierter Kurve der expiratorischen Konzentrationen waren akzeptabel und in dem Bereich, der für die Bestimmung des optimalen Regularisierungsparameters nach 4.2.4 geschätzt wurde

### *7.2.2 Bestimmung des Verteilungsvolumens*

Die mittlere Residenzzeit eines  $N_2$ -Moleküls wird aus der Transportfunktion für das Lungenmodell berechnet. Daraus wird mit Hilfe des mittleren Volumenflusses pro Zeiteinheit das Verteilungsvolumen bestimmt. Die Abweichungen zwischen Verteilungsvolumen und Referenzvolumen in Abbildung 6-5 sind akzeptabel niedrig. Die Übereinstimmung von Verteilungsvolumen und Referenzvolumen ist bei Anwendung des Entfaltungsverfahrens auf ein Lungenmodell, wie es in den hier dargestellten Versuchen benutzt wurde, nicht unerwartet. Das Lungenmodell besteht aus einem einfachen motorgetriebenen zylindrischen Faltenbalg mit einer relativ großen Öffnung, in die direkt die Anschlussstücke und der Tubus eingesetzt

werden. Der Faltenbalg selbst als Volumen bietet fast ideale Voraussetzungen für einen ideal mischenden Raum, da das Verhältnis von Durchmesser zu Höhe des Zylinders etwa 1.0 ist. Direktes Zeichen für die schnell ablaufenden Mischungsvorgänge sind die expiratorischen Kurven der Gaskonzentrationen in Abbildung 6-4, in denen die expiratorischen N<sub>2</sub>-Konzentrationen fast sprungförmig aussehen und nach Erreichen des konstanten Plateauwertes nicht weiter ansteigen. Die gute Übereinstimmung dieser Kurven mit einem rechteckförmigen idealen Signal deutet auf einen einzigen Raum mit fast idealem Mischverhalten hin. Das Lungenmodell wurde auch aufgrund dieser Eigenschaften ausgewählt, um zu überprüfen, ob das Verteilungsvolumen aus der Transportfunktion bestimmt werden kann.

### *7.2.3 Bedeutung der Modellversuche für die Tierexperimente und Messungen bei Patienten*

Für alle Auswaschmessungen wurde ein Standardbeatmungsgerät mit Beatmungsschläuchen verwendet, die auch im Tierexperiment und bei Messungen am Patienten verwendet wurden. Wie auch bei diesen Messungen zeigen die inspiratorischen Konzentrationsverläufe besonders bei den ersten Atemzügen einen Verlauf, der sich deutlich von einem idealen Sprung unterscheidet. In Abbildung 6-4 vom Start eines Auswaschvorgangs bei zwei Beatmungsverfahren kann man das langsame Absinken der inspiratorischen Konzentrationen erkennen. Bezüglich der inspiratorischen Konzentrationsverläufe waren also die Modellmessungen direkt mit den Messungen im Tierexperiment und bei Patienten vergleichbar.

Die mittleren Abweichungen zeigten keine systematische Über- oder Unterschätzung des realen Volumens durch das Verteilungsvolumen für das Lungenmodell. Die Streuung der Abweichungen war jedoch höher als beim Verfahren der offenen Stickstoffauswaschmethode, das ausschließlich zur Messung des end-expiratorischen Lungenvolumens geeignet ist. Diese Methode ist unter 4.4 dargestellt und wurde bei den Messungen im Tierexperiment und bei Messungen bei Patienten als Referenzmethode benutzt. In einer weiteren Arbeit wurde die Stickstoffauswaschmethode am selben Lungenmodell mit vergleichbaren eingestellten Referenzvolumina verwendet, um bei verschiedenen Beatmungsverfahren der unterstützten Spontanatmung die Genauigkeit zu überprüfen (Zinserling et al., 2003). Die hier untersuchten Beatmungsverfahren sind ebenfalls in dieser Arbeit mit den gleichen Einstellungen der Beatmungsparameter verwendet worden. Daher sind die Resultate der Messungen des Verteilungsvolumens direkt mit den Messungen der zitierten Arbeit vergleichbar. Die mittlere Abweichung betrug bei der Stickstoffauswaschmethode zur Messung des end-expiratorischen Lungenvolumens 28 ml oder 1.6%, das 2- $\sigma$ -Intervall für die Abweichungen betrug 84 ml oder 4.9%. Die Streuung der Differenzen bei der Bestimmung des Modellvolumens mit Hilfe des Verteilungsvolumens war also etwas mehr als doppelt so groß wie bei der Berechnung mit Hilfe

der offenen Stickstoffauswaschmethode. Die einzige weitere Arbeit, die auch eine Auswaschmessung mit SF<sub>6</sub> am Modell mit kleinerem Volumen untersuchte (Schulze et al., 1994), berichtet von einer mittleren Abweichung von 0.7% mit einer einfachen Standardabweichung der Differenzen von 3.2%, was etwa im Bereich des Mittelwertes und seiner Streuung bei der Stickstoffauswaschmethode zur Messung des end-expiratorischen Lungenvolumens liegt. Eine Ursache für die geringere Abweichung der spezialisierten Methoden zur Messung des EELV könnte die Tatsache sein, dass die Volumenintegration mit einem kontinuierlichen Signal durchgeführt werden kann und keine Trennung der Konzentrations- und Flusssignale in einzelne Atemzüge benötigt wird. Dennoch lässt sich wegen der fehlenden systematischen Abweichung das reale Volumen des Modells mit dem Verteilungsvolumen aus der Transportfunktion messen.

Wichtig für die weiteren Untersuchungen dieser Arbeit in den Tierexperimenten und den Messungen am Patienten war es, zu zeigen, dass sich die Messungen bei verschiedenen Spontanatmungsverfahren nicht unterscheiden. Dies wurde sowohl bei der Betrachtung der Differenzen des Verteilungsvolumens zum realen Volumen des Modell unter 6.2.2 deutlich, als auch bei der Betrachtung der Verteilungen der Zeitkonstanten der Sprungantwort unter 6.2.3. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Achse der Zeitkonstanten von einer Zeitskala in eine Skala mit pro Zeiteinheit durchgeflossenem Volumen umskaliert wurde. Da am Lungenmodell bei allen Beatmungsverfahren das gleiche Lungenvolumen vorgegeben war, dauerte der Auswaschvorgang bei größerem Volumenfluss pro Zeit weniger lange. Dies ist durch die Momente der Sprungantwort in Tabelle 6-4 dargestellt. Dabei zeigte APRV einen nichtsignifikanten Trend zu einem höheren Minutenvolumen als dem bei ATC, PAV und PSV beobachteten. Unter Spontanatmung des Lungenmodells ohne Unterstützung durch das Beatmungsgerät (SA) war das Minutenvolumen hingegen signifikant kleiner als bei allen anderen Beatmungsformen. Diese Daten sind einer früheren Arbeit (Zinserling et al., 2003) entnommen, bei der die gleichen Beatmungseinstellungen am Lungenmodell untersucht und im Ergebnisteil in der Arbeit dokumentiert wurden. Wie in 4.2.6 dargestellt und bei anderen Verfahren zur Untersuchung von Auswaschkurven angewandt (Brunner, Wolff, 1988), wurde die Zeitachse mit dem Faktor Volumenfluss pro Zeiteinheit für die verschiedenen Beatmungsverfahren normiert. Auf der normierten Skala unterschieden sich die Sprungantworten für die verschiedenen Beatmungsverfahren nicht und entsprachen für alle Beatmungsverfahren einer Verteilung, die auf einer logarithmischen Skala symmetrisch um den Schwerpunkt erscheint und einer Normalverteilung ähnelt.

#### 7.2.4 *Varianz der Atemmuster*

Für die Beurteilung der Ergebnisse am Lungenmodell im Vergleich zu Messungen des Inertgasauswaschs bei Patienten ist die Beurteilung der Varianz der Atemmuster von Bedeutung. Wie in einer anderen Arbeit dokumentiert (Zinserling et al., 2003), war die Varianz der einzelnen Atemzüge bei den Messungen am Modell bei fast allen Beatmungsverfahren nicht so groß wie bei Messungen bei Patienten. Als Parameter wurden die maximalen inspiratorischen und expiratorischen Flussraten atemzugweise betrachtet und die Mittelwerte und Standardabweichungen gemessen. Dabei wurden bei allen Beatmungsverfahren bis auf die nicht unterstützte Spontanatmung (SA) mindestens ein Drittel der Varianzen der Messungen bei Patienten durch das Lungenmodell simuliert. Im APRV-Modus mit Spontanatmung war die Varianz ebenso groß wie bei Messungen bei Patienten, bei SA deutlich kleiner als bei Patientenmessungen (Tabelle 1 in (Zinserling et al., 2003)). Im Fall von APRV ist die Interaktion zwischen der Spontanatmung des Modells und den Druckniveauwechseln des Beatmungsgerätes wie bei Patienten. Bei SA gibt es keine Interaktion des Beatmungsgerätes mit dem Modell, da keine vom Beatmungsgerät gesteuerte Unterstützung eines einzelnen Atemzuges erfolgt und die Varianz der Atemzüge allein durch die nicht idealen mechanischen Eigenschaften des Lungenmodells entsteht. Unter Berücksichtigung dieser Unterschiede können die Ergebnisse der Messungen am Modell auf die Tierexperimente und Messungen am Patienten durchaus übertragen werden.

#### 7.2.5 *Berechnungen ohne Berücksichtigung der Tidalvolumenvariation*

Bei den Messungen am Lungenmodell wurde überprüft, wie sich die Einführung der Gewichte für die einzelnen Atemzüge und der Einführung einer veränderten Seminorm unter 4.2.2 auf die Berechnung der Transportfunktion auswirkt. Dazu wurden Berechnungen der Transportfunktion mit gleichen Gewichten für alle Atemzüge durchgeführt. Die mittlere Residenzzeit eines  $N_2$ -Moleküls in der Lunge wurde als Parameter der Transportfunktion bestimmt und daraus das Verteilungsvolumen berechnet. Die Abweichungen zum Referenzvolumen bei diesem Berechnungsverfahren stellen eine anschauliche Größe dar, die den Unterschied zum optimierten Algorithmus gut verdeutlicht. Die systematischen Abweichungen vom Referenzvolumen waren bei allen Beatmungsverfahren deutlich und bei dem Beatmungsmodus mit der größten Varianz des Atemmusters (APRV) am größten, bei Spontanatmung ohne Unterstützung durch den Respirator (SA) am kleinsten. Bei diesem Atemmuster war auch die Varianz des Atemmusters am kleinsten (siehe 7.2.4). Diese Messungen unter kontrollierten Bedingungen am Modell zeigen, dass das Verteilungsvolumen aus der Transportfunktion nur mit dem verbesserten Algorithmus als physikalisches Volumen gemessen werden kann.

### 7.2.6 Messungen bei verschiedenen Ausgangswerten der $FIO_2$

Ziel der Messungen unter PSV mit verschiedenen initialen Sauerstoffkonzentrationen war es, zu untersuchen, bis zu welcher Höhe eines Konzentrationssprungs die Messungen des Verteilungsvolumens aus der Transportfunktion des Lungenmodells keine Veränderungen gegenüber dem maximal möglichen Konzentrationssprung von 0.3 bis auf 1.0 zeigen. Die Beurteilung der Genauigkeit der Methode bei höherer Sauerstoffkonzentration ist für die Messungen im Tierexperiment und bei Patienten von Bedeutung, da im Tierexperiment eine  $FIO_2$  von 0.5 und bei Patienten zwischen 0.3 und 0.6 verwendet wurde. Keiner der Werte bis zu einer  $FIO_2$  von 0.8 unterschied sich von den anderen Messungen. Die Messungen unter einer  $FIO_2$  von 0.9, bei denen sich große systematische Abweichungen zeigten, unterschieden sich hingegen signifikant von den Messungen bis zu einer  $FIO_2$  von 0.8. Als Ursache hierfür wird eine Unterschreitung eines notwendigen Signal-Rauschabstandes vermutet, der notwendig ist, um die kleinen Konzentrationen gegenüber dem Ausgangswert am Ende eines Auswaschmanövers aufzulösen. Da es sich um einen exponentiellen Verlauf handelt, sind die zu messenden Konzentrationen am Ende des Manövers klein. Geht der Verlauf der Konzentrationen zu früh in einen Messbereich des Massenspektrometers über, der nicht mehr linear zu messen ist oder einen zu hohen Rauschanteil hat, so kann die Transportfunktion und die Verteilung der Zeitkonstanten nicht mehr zuverlässig bestimmt werden. Eine signifikant höhere systematische Abweichung zeigte auch das Verfahren zur Bestimmung des EELV bei Messungen mit dem hier verwendeten Messaufbau ((Zinserling et al., 2003), Tabelle 3), wobei die systematische Abweichung ein entgegengesetztes Vorzeichen aufwies. Aufgrund der Modellmessungen kann davon ausgegangen werden, dass im verwendeten Bereich der inspiratorischen Ausgangseinstellungen der  $FIO_2$  im Tierexperiment und bei Patientenmessungen keine größeren Abweichungen zu erwarten sind.

### 7.2.7 Wahl des Lungenmodells

Für die Wahl des Lungenmodells stand eine Nachbildung der komplexen Struktur einer realen Lunge mit Atemwegen nicht im Vordergrund. Es sollte vielmehr die Fähigkeit des Entfaltungsverfahrens demonstriert werden, an einem Modell mit einfacher Struktur das tatsächliche Volumen über das Verteilungsvolumen zu bestimmen. Dies ist durch die hier dargestellten Ergebnisse nachgewiesen worden. Weiterhin war es notwendig zu zeigen, dass Unterschiede der Verteilungen von Zeitkonstanten nicht durch verschiedene Beatmungsverfahren induziert werden, was in den Modellversuchen in der Umkehrung dadurch gezeigt wurde, dass sich die Verteilungen der Zeitkonstanten der Sprungantworten nicht unterscheiden. Die Untersuchung von Spontanatmungsverfahren an einem mechanischen

Lungenmodell ist in der Praxis nicht einfach, da es keine kommerziell erhältlichen computergesteuerten Lungenmodelle gibt, die in der Lage sind, Spontanatmung mit Variation des Atemmusters zu generieren. Das hier verwendete Lungenmodell ist eine Leihgabe der Firma Dräger (Drägerwerk AG, Lübeck, Deutschland), die als Beatmungsgerätehersteller eine Reihe solcher ansteuerbarer Lungensimulatoren baute. In der Literatur ist eine Konstruktion eines aktives Lungenmodells beschrieben, das nicht kommerziell erhältlich ist (Mesic et al., 2003; Verbraak et al., 1995). In anderen Untersuchungen wurde ein mechanisches Modell mit zwei verbundenen Faltenbälgen (TTL-1600 Michigan Instruments Inc., Grand Rapids, MI, U.S.A.) benutzt. Die Forscher simulierten eine Atemaktivität des Modells durch Einspeisen eines sinusförmigen Druckverlaufs in eine der Kammern und benutzten die zweite verbundene Kammer als Lungenmodell, indem sie diese an das Beatmungsgerät anschlossen (Du et al., 2002). Der sinusförmige Druckverlauf zur Simulation der Atmung entspricht dabei nicht einem physiologischen Verlauf eines Muskeldruckes während Spontanatmung.

#### *7.2.8 Vergleich mit Daten von Vorversuchen*

In Vorversuchen in einer Diplomarbeit (Zinserling, 1995) wurden ebenfalls Messungen an einem Modell durchgeführt. Die relativen Abweichungen waren dabei bei rein volumenkontrollierter Beatmung ohne Variation der Tidalvolumina größer als bei den hier vorgestellten Messungen. In diesen Versuchen mit einem passiven Modell mit zwei Faltenbälgen mit einstellbaren Atemwegswiderständen zu den zwei Bälgen zeigte sich, dass mit einem einfachen Modell keine komplexe Lungenstruktur modelliert werden konnte und die Unterschiede bei den Verteilungen der Zeitkonstanten für verschiedene Einstellungen von Ventilation für die beiden Faltenbälge nur durch eine Vergrößerung des seriellen Totraumes (siehe 4.5) vor den Faltenbälgen entstand. Da die Zielsetzungen der Modellmessungen, wie unter 7.2.7 ausgeführt, andere waren, wurde von der Modellierung einer komplexen Struktur von vornherein abgesehen.

### **7.3 Tierexperimentelle Untersuchungen und Messungen bei Patienten**

#### *7.3.1 Vergleich des Verteilungsvolumens aus der Transportfunktion der Lunge mit Referenzdaten*

Für die Beurteilung des verwendeten Modells der Transportfunktion der Lunge, die mit dem hier entwickelten Entfaltungsverfahren bestimmt werden kann, ist es von Bedeutung, ob das aus der mittleren Residenzzeit eines  $N_2$ -Moleküls in der Lunge ein Volumen abgeleitet werden kann, das einen Bezug zum physikalischen Volumen der Lunge hat. Dazu ist es zunächst einmal

wichtig zu definieren, welches Lungenvolumen als Referenzvolumen betrachtet werden kann. Es gibt kein Verfahren zur Messung des Lungenvolumens, welches als einziges Verfahren zur Bestimmung der Referenzvolumina in Frage kommt. Wie in einer vorhergehenden Arbeit diskutiert (Zinserling et al., 2003), kommen voneinander abweichende Verfahren zur Messung des Lungenvolumens auf Grund von methodischen Unterschieden zu uneinheitlichen Ergebnissen. Plethysmographieverfahren (Hedenstierna, 1993) messen nicht nur das einem Testgas zugängliche Volumen, sondern bestimmen das gesamte im Thorax eingeschlossene Gasvolumen. Bei Verdünnungsverfahren wird eine definierte Menge eines Testgases in die Lunge eingebracht und im folgenden Gleichgewichtszustand über die mittlere Testgaskonzentration auf das Lungenvolumen geschlossen. Für diese Messungen muss die normale Atmung oder Beatmung unterbrochen werden und der Beatmungskreislauf verändert werden, zusätzlich werden negative Drücke aufgebaut (Hylkema et al., 1982; Tepper, 1992). Diese Einflüsse können zu einer Veränderung des end-expiratorischen Lungenvolumens führen. Das hier verwendete Verfahren des offenen Stickstoffauswaschs kann als Stand der Technik angesehen werden, da die normale Beatmung nicht unterbrochen werden muss und zudem die Methode wie bei der Bestimmung der Auswaschzeitkonstanten auf einer Konzentrationsänderung des Testgases basiert. Die gute Übereinstimmung des Verteilungsvolumens mit dem end-expiratorischen Lungenvolumen zuzüglich dem seriellen Totraum und dem Mittelwert der Kurve des Tidalvolumens, das vom Beatmungsgerät erzeugt wird (siehe 4.2.8), deutet unmittelbar darauf hin, dass auch beim Versuchstier das verwendete Kompartimentmodell einen Vorhersagewert für eine physikalisch vorhandene Größe hat. Dabei ist zu bedenken, dass die definierten Kompartimente nicht als lokal vorhandene Räume in der Lunge vorhanden sind, sondern als funktionale Einheiten die Gasmischungseigenschaften der Lunge beschreiben (Engel, 1985).

Das Konzept des Verteilungsvolumens und der mittleren Residenzzeit von Molekülen in einem biologischen oder physikalischen System ist für viele Anwendungsbereiche etabliert. Bei der Untersuchung der Zeitverläufe von Konzentrationen pharmakologischer Substanzen (Brockmeier, 1986; Brockmeier, 1999; Brockmeier, von Hattingberg, 1986; Schwilden et al., 1993) werden Eigenschaften von Kompartimenten beschrieben, die auch ein Verteilungsvolumen enthalten. Die bestimmten Verteilungsvolumina haben in der Regel keine direkte physikalische Bedeutung, da mit ihrer Größe Bindungseigenschaften von Molekülen im Körper und nichtideale Mischungsvorgänge erfasst werden (Brockmeier, von Hattingberg, 1986). Auch in bei der Beschreibung der physikalischen Eigenschaften von chemischen Reaktoren ist das Konzept der mittleren Residenzzeit und des Verteilungsvolumens etabliert,

um die physikalischen Eigenschaften von chemischen Reaktorsystemen zu beschreiben. Durch Einbringen von Testsubstanzen wird der direkten Messungen unzugängliche Reaktionsraum untersucht und dessen physikalische Eigenschaften werden optimiert. Dabei werden ebenfalls Mischungsvorgänge untersucht und eventuell vorhandene Probleme von Reaktoren wie Fluss am Reaktionsraum vorbei („Bypassing“) und Totraum („Dead Space“) minimiert (Fogler, 1999). In der Medizin werden in der Kreislaufuntersuchung Kinetiken von eingebrachten Testsubstanzen benutzt, um Verteilungsräume der verwendeten Substanzen zu bestimmen. Bei der Doppelindikatorverdünnungsmethode werden dabei Farbstoffe, die im Gefäßraum verbleiben und kleine Mengen von stark gekühlten Flüssigkeiten, bei denen sich der Temperaturunterschied als Indikator im gesamten durchströmten Gewebe abbaut, als Testsubstanzen verwendet. Die Passage dieser beiden Testsubstanzen durch die Lungenstrombahn wurde untersucht (Bock et al., 1988; Lassen, 1976; Meier, Zierler, 1954). Aus der Differenz der Verteilungsvolumina der beiden Indikatoren kann auf die Größe des extravaskulären Lungenwassers, die im Gewebe eingelagerte Flüssigkeitsmenge geschlossen werden. Diese ist bei pathologischen Veränderungen der Lunge erhöht. Hier wird wiederum auf ein physikalisch vorhandenes Volumen geschlossen, während bei den beiden zuvor dargestellten Verfahren die Verteilungsräume virtuellen Charakter haben und die Modelle mit wenigen Kompartimenten nicht dazu gedacht sind, tatsächlich physikalisch vorhandene Räume zu untersuchen.

Das Verteilungsvolumen der Lunge und der Atemwege, wie es durch das in dieser Arbeit vorgestellte Kompartimentmodell beschrieben wird, hat die Bedeutung eines physikalisch vorhandenen Raumes, nicht nur am Lungenmodell mit einfacher Struktur, sondern auch im Tierexperiment und bei Patienten. Die Abweichungen vom ermittelten Referenzvolumen waren bei den hier durchgeführten Messungen nicht davon abhängig, ob die Messungen unter einem Muster ohne Spontanatmung durchgeführt wurden (APRV ohne Spontanatmung oder PCV), oder ob Spontanatmung vorhanden war. Dabei wurden auf Grund des Versuchsprotokolls bei den Tierexperimenten 86 der Messungen mit vorhandener Spontanatmung durchgeführt, 219 Messungen ohne Spontanatmung. Die Messungen des Verteilungsvolumens bei Patienten erfolgten alle in einem Beatmungsmodus mit Spontanatmung. Die Korrelationskoeffizienten für die Korrelation von Verteilungsvolumen und end-expiratorischem Lungenvolumen waren im Tierexperiment und bei Patienten vergleichbar ( $r^2 = 0.85$  und  $r^2 = 0.88$ ). Auch die Konfidenzbereiche hatten relativ zum mittleren Volumen mit 280 ml zu 907 ml im Tierexperiment und 767 ml bei einem mittleren Volumen von 3071 ml bei den Messungen bei Patienten ein vergleichbares Verhältnis.



Die inspiratorischen Konzentrationen als Eingangsdaten des Entfaltungsverfahrens zur Berechnung der Transportfunktion wurden bei allen Versuchen durch die verwendeten Geräte und den verwendeten Beatmungskreislauf bestimmt. Dies wurde mit Bedacht so gewählt, damit das Rechenverfahren immer unter Bedingungen benutzt wurde, die beim Einsatz am Patientenbett typisch sind. Der Verlauf der Konzentrationen hätte durch den Einsatz von verkürzten Beatmungsschläuchen optimiert werden können. In der Regel haben die Schläuche bis zum Y-Stück des Beatmungskreislauf ein Volumen von 700 bis 1000 ml, die verwendeten Beatmungsgeräte haben ein Innenvolumen von etwa 500 ml, ein aktiver Atemgasanfeuchter im Inspirationszweig etwa 400 ml. Diese Volumina entleeren sich nach Umschalten der Gaskonzentration am Beatmungsgerät und bestimmen den Verlauf der inspiratorischen Konzentrationen des Testgases. Das Testgasvolumen, das nach dem Umschalten der Konzentration in die Lunge strömt, ist als Summe dieser oben aufgezählten Volumina von erheblicher Größe und stellt die obere Grenze für die Abweichung des Verteilungsvolumens vom tatsächlichen Volumen von Lunge und Atemwegen dar, wenn die inspiratorischen Konzentrationen bei der Berechnung der Transportfunktion nicht berücksichtigt würden.

Das vorgestellte Regularisierungsverfahren zur Berechnung der Transportfunktion wurde dazu benutzt, um aus einer großen Anzahl von kompatiblen Lösungen des Approximationsproblems als „ill-posed problem“ eine Lösung auszuwählen. Die Übereinstimmung des Verteilungsvolumens mit dem physikalischen Volumen der Lunge und der Atemwege aus dem Referenzverfahren zeigt, dass diese Lösung einen hohen physikalischen Gehalt besitzt.

### *7.3.2 Bedeutung der Doppelmessungen*

Alle Inertgasauswaschmessungen während der Tierexperimente, die im Rahmen des Versuchprotokolls unter 5.3.5 durchgeführt wurden, wurden als Doppelmessungen geplant und bis auf Ausnahmen, bei denen es technische Probleme gab, auch als solche durchgeführt. Auch bei den Messungen bei Patienten wurden die Inertgasauswaschmessungen in der Mehrzahl der Fälle als Doppelmessungen ausgeführt.

In einem biologischen System oder einem intakten Organismus ist es von Bedeutung, die Wiederholbarkeit von Messungen zu untersuchen, wenn der Parameter, der untersucht wird, sich im zeitlichen Verlauf ändern kann. Das end-expiratorische Lungenvolumen (EELV) kann abhängig vom benutzten Beatmungsverfahren in unterschiedlicher Art variieren. Bei kontrollierter Beatmung wird das Lungenvolumen nicht aktiv vom Tier oder Patienten beeinflusst, eine erhebliche kurzfristige Veränderung ist nur bei Veränderung der Beatmungseinstellung zu erwarten. Bei Beatmungsverfahren mit Spontanatmung hingegen kann

das EELV aktiv durch die Atemmuskulatur und kurzfristige Veränderungen der Atemmechanik beeinflusst werden. Aus diesem Grund wurde bei Patienten die Variation des aufgezeichneten Volumensignals untersucht und eine Standardabweichung der Fußpunkte des Tidalvolumensignals bestimmt. Diese lag bei den auch in der vorliegenden Arbeit untersuchten Spontanatmungsverfahren in einem Bereich zwischen 40 und 130 ml bei einem Mittelwert von 90 ml (Zinserling et al., 2003). Die Ergebnisse der Doppelmessungen des Verteilungsvolumens zeigten bei den Tierexperimenten und bei Messungen bei Patienten keine systematische Abweichung, die Differenzen zwischen den Doppelmessungen ließen sich jeweils nicht signifikant von 0 unterscheiden. Die Konfidenzbereiche für 95% der Messwerte der beiden Messreihen unterschieden sich in absoluten Zahlen recht deutlich (176 ml im Tierexperiment, 435 ml bei den Patientenmessungen), das mittlere Verteilungsvolumen war jedoch im Tierexperiment nur etwa ein Drittel des bei den Patientenmessungen ermittelten Verteilungsvolumens. Hier ist zusätzlich zu berücksichtigen, dass bei den Tierexperimenten 40 von 121 Messungen mit Spontanatmung durchgeführt wurden, bei den Patientenmessungen war bei allen Messungen Spontanatmung vorhanden. Der relative Koeffizient der Wiederholbarkeit ( $2\cdot\sigma$ -Intervall der Differenzen zwischen den Doppelmessungen) lag mit 14% genau auf dem Niveau der Wiederholbarkeit von Messungen des end-expiratorischen Lungenvolumens mit der offenen Stickstoffauswaschmethode bei Patienten. Dieser betrug bei Doppelmessungen 13% (Zinserling et al., 2003).

Die Resultate der Doppelmessungen zeigen auch, dass das Regularisierungsverfahren zur Bestimmung der Transportfunktion reproduzierbare Resultate bei realen Datensätzen mit real vorhandenem Messfehlern liefert.

### *7.3.3 Experimentelles Modell eines akuten Lungenschadens*

Untersuchungen zur Wirkung von Beatmungstherapie werden häufig am Grosstiermodell der Spezies Schwein durchgeführt, für das die physiologischen Veränderungen bei einem experimentell induzierten Lungenschaden gut untersucht sind (Rosenthal et al., 1998) und auf Grund der Ähnlichkeiten zur menschlichen Physiologie der Lunge werden die Ergebnisse von Untersuchungen zur Beatmungstherapie als für den Menschen relevant angesehen. Viele Studien zu physiologischen und methodischen Fragestellungen sind auf Grund der ethischen Einschränkungen nur am Tiermodell zu untersuchen. Die tierexperimentellen Untersuchungen stellen den wichtigsten Teil der hier vorgestellten Arbeit dar. Aufgrund der Strahlenbelastung bei Anwendung von Computertomographie und SPECT wären die vorgestellten Untersuchungen zur Überprüfung des verwendeten Kompartimentmodells bei Patienten ethisch nicht vertretbar und daher durch eine Ethikkommission nicht genehmigt worden. Ebenfalls

ausgeschlossen sind Untersuchungen bei Menschen zum Verlauf von Parametern vom gesunden Ausgangszustand bis zum Lungenschaden und im weiteren Verlauf der Beatmungstherapie.

#### *7.3.4 Klinische Bedeutung der Ergebnisse der Messungen mit Inertgasauswasch im Tierexperiment*

Die tierexperimentelle Untersuchung wurde als Vergleichsuntersuchung von zwei Beatmungsverfahren bei einem experimentellen Lungenschaden geplant (Wrigge et al., 2003). Dabei wurden für die Inertgasauswaschmessungen sowohl Unterschiede zwischen den Beatmungsverfahren angenommen, als auch Unterschiede zwischen dem Zustand der Lunge vor dem Lungenschaden und dem Zustand nach Lungenschaden erwartet.

Eine partielle Unterstützung der Atmung durch ein Beatmungsverfahren wird heute zunehmend nicht nur zur Entwöhnung von kontrollierter Beatmung eingesetzt (Putensen et al., 1999).(Cereda et al., 2000). Dabei kann Spontanatmung mit dem Beatmungsverfahren APRV ein adäquates Verfahren zur Unterstützung der Atmung bei Patienten mit einem leichten und schweren Lungenversagen sein (Putensen et al., 1999; Rasanen et al., 1991; Sydow et al., 1994). Bei Patienten mit einem schweren Lungenversagen wurde gezeigt, dass die arterielle Oxygenierung des Blutes verbessert werden kann, wenn man APRV mit Spontanatmung mit kontrollierter Beatmung vergleicht (Putensen et al., 1999; Sydow et al., 1994). Während einer kontrollierten Beatmung ist das Zwerchfell entspannt und bei einem Atemzug mit nicht zu großem Volumen bewegt es sich hauptsächlich in den nichtabhängigen vorderen Bereichen des Brustkorbs, weil der Druck der inneren Organe im oberen Bereich geringer ist als im unteren. Im Gegensatz dazu bewegt sich das Zwerchfell bei Spontanatmung mehr im posterioren, hinteren Bereich (Froese, Bryan, 1974; Kleinman et al., 2002). Parallel zur Bewegung des Zwerchfells scheint sich die Ventilation bei kontrollierter Beatmung mehr in die oberen nichtabhängigen Bereiche zu verteilen und bei Spontanatmung in die unteren abhängigen Bereiche (Kleinman et al., 2002; Rehder, Sessler, 1977). Als nichtabhängige Bereiche werden die Abschnitte im Bereich des Thorax bezeichnet, die im vorderen ventralen Teil der Lunge liegen, als abhängige Bereiche werden die Lungenabschnitte bezeichnet, die näher an der Wirbelsäule im dorsalen Teil der Lunge liegen. Bei Patienten unter Narkose (Tokics et al., 1987) und bei Patienten mit akutem Lungenversagen (Gattinoni et al., 1986; Puybasset et al., 1998) wurden Atelektasen und konsolidiertes Lungengewebe in den abhängigen zwerchfellnahen Regionen nachgewiesen. Die Rekrutierung von nichtbelüfteten Lungenbereichen und die Umverteilung von Gasvolumen in der Lunge in untere abhängige Bereiche könnte die beobachtete verbesserte Oxygenierung und Verminderung des

intrapulmonalen Shunts bei Spontanatmung unter APRV erklären (Putensen et al., 1994; Putensen et al., 1995b; Putensen et al., 1995a; Putensen et al., 1999). Bei einem experimentellen, mit Ölsäure induzierten Lungenschaden verschlechtert sich der Gasaustausch und die arterielle Oxygenierung des Blutes nimmt ab. Dies wird auch durch eine Abnahme des Lungenvolumens und der Gasaustauschfläche bewirkt (Rosenthal et al., 1998; Wrigge et al., 2003).

Bei APRV mit Spontanatmung verteilt sich das end-expiratorische Gasvolumen anders als bei APRV ohne Spontanatmung. Dies wurde in einer anderen Arbeit unserer Arbeitsgruppe mit Hilfe von Computertomographie nachgewiesen (Wrigge et al., 2003). Es wurde bei APRV mit Spontanatmung im Vergleich zu APRV ohne Spontanatmung ein geringerer Anteil von konsolidiertem Lungengewebe und ein höherer Anteil von normal belüftetem Lungengewebe in Regionen nahe dem Zwerchfell gefunden. Zudem war mit Spontanatmung das end-expiratorische Lungenvolumen größer. Im Einklang mit früheren Untersuchungen (Putensen et al., 1994; Putensen et al., 1995b) wurde bei APRV mit Spontanatmung nach vier Stunden Beatmungsdauer eine Verbesserung der Hämodynamik und der Oxygenierung nachgewiesen.

Die Verteilungen der Zeitkonstanten bei Messungen mit Inertgasauswasch zeigten für den Vergleich des Zustands der gesunden Lunge und der Lunge nach Induktion eines akuten Lungenschadens eine Veränderung. Der Schwerpunkt der Verteilungen verschob sich signifikant zu schnelleren Zeitkonstanten hin, die Breite der Verteilungen nahm deutlich ab und zeigte auch statistisch einen Trend ( $p=0.07$ ), dieser war aber direkt nach Induktion des Lungenschadens statistisch nicht signifikant. Alle Verteilungen waren unimodal, sowohl vor als auch nach Induktion des Lungenschadens. Die Form einer Normalverteilung auf logarithmischer Skala ist dabei im Einklang mit Ergebnissen früherer Untersuchungen (Lewis, Evans, 1978). Lewis et al. untersuchten dabei aber Patienten, für die ein Lungenfunktionstest geplant war und die kein akutes Lungenversagen aufwiesen. Alle Patienten dieser Untersuchungen konnten spontan mit einem vorgegebenen Muster mit Volumenbegrenzung atmen. Bei eigenen Voruntersuchungen (Zinserling, 1995) wurde für Patienten mit einer leichten Form eines akuten Lungenversagens der kleinste Wert für den Mittelwert der Schwerpunkte der Verteilungen der Inertgasauswaschzeitkonstanten gegenüber Patienten mit normaler Lunge gefunden.

Die Mittelwertkurve für alle Tiere nach eingetretenem Lungenschaden zeigte eine linksschiefe Form auf logarithmischer Skala, wobei aber die Einzelkurven dabei nicht alle linksschief geformt sein müssen. Nimmt man die Daten zur Abnahme der Oxygenierung nach Induktion

des Lungenschadens aus unserer Arbeit (Wrigge et al., 2003) als Maß für den Schweregrad des erreichten Lungenschadens, so gab es eine signifikante Korrelation mit dem Schwerpunkt der Verteilungen der Zeitkonstanten (Erstes Moment =  $0.0323[\text{s}/\text{mmHg}] \cdot \Delta\text{PaO}_2 + 14.32[\text{s}]$ ,  $r^2=0.28$ ). Je größer der Verlust an arterieller Oxygenierung war, desto weiter war der Schwerpunkt der Verteilung zu schnellen Zeitkonstanten hin verschoben.

Im Verlauf des Untersuchungsprotokolls wurden die Tiere nach zwei Stunden nach Induktion des Lungenschadens in zwei Gruppen randomisiert und mit APRV mit und ohne Spontanatmung beatmet. Dabei zeigten sich deutliche Unterschiede zwischen den beiden Beatmungsverfahren. Die Tiere, die mit APRV ohne Spontanatmung beatmet wurden, wiesen alle eine unimodale Verteilung der Zeitkonstanten auf. Dagegen wiesen die Tiere, die mit APRV mit Spontanatmung beatmet wurden bis auf eine Ausnahme bimodale Verteilungen der Zeitkonstanten auf. Dieser Unterschied ist wahrscheinlich dadurch zu erklären, dass bei APRV ohne Spontanatmung nur eine Klasse von Atemzügen auftrat, nämlich Atemhübe einer definierten Größe vom Beatmungsgerät, wohingegen bei APRV mit Spontanatmung mehrere Klassen von Atemzügen auftraten, die sich voneinander unterschieden. Es gab die Atemzüge, die mit einem Wechsel vom unteren eingestellten Druckniveau zum oberen Druckniveau ausgelöst wurden und es gab spontane Atemzüge der Tiere, die kleiner ausfielen als die maschinellen Atemzüge vom Beatmungsgerät, wenn sie auf einem der beiden Druckniveaus stattfanden. Eine Mischform dieser beiden Atemzüge trat dann auf, wenn eine spontane Inspiration der Tiere mit einem Druckniveauwechsel des Beatmungsgerätes synchron stattfand und damit das Tidalvolumen erhöht wurde. Die Mittelwerte der Tidalvolumina waren bei den beiden Beatmungsverfahren mit und ohne Spontanatmung vergleichbar ( $237 \pm 43$  ml und  $231 \pm 48$  ml bei T1 und T2 für APRV ohne Spontanatmung,  $208 \pm 35$  mmHg und  $234 \pm 56$  mmHg für APRV mit Spontanatmung), so dass die kleinen Atemzüge unter APRV mit Spontanatmung durch synchrone Atemzüge mit dem maschinellen Druckniveauwechsel ausgeglichen wurden.

Die kleinen spontanen Atemzüge füllen mit ihrem Tidalvolumen nur den seriellen Totraum und einen Teil der Lunge mit Frischgas. Die vermehrte Ventilation von Totraum, der nicht am Gasaustausch mit dem Blut teilnimmt, die automatisch durch das Auftreten von kleineren Atemzügen auftritt, wirkte sich nicht negativ auf den Gasaustausch von  $\text{O}_2$  und  $\text{CO}_2$  aus. Wie in (Wrigge et al., 2003) dargestellt, waren die Werte für  $\text{PaCO}_2$  zwischen den Gruppen mit und ohne Spontanatmung vergleichbar ( $57 \pm 7$  mmHg und  $56 \pm 15$  mmHg bei T1 und T2 für APRV ohne Spontanatmung,  $59 \pm 15$  mmHg und  $57 \pm 16$  mmHg für APRV mit Spontanatmung) und

die Werte für den PaO<sub>2</sub> wurden unter APRV mit Spontanatmung verbessert ( $90 \pm 37$  mmHg und  $91 \pm 50$  mmHg bei T1 und T2 für APRV ohne Spontanatmung,  $110 \pm 47$  mmHg und  $144 \pm 65$  mmHg für APRV mit Spontanatmung).

Vom Beatmungsgerät vorgegebene Druckwechsel erzeugen eine positive Druckdifferenz über die Atemwege in der Lunge und diese Atemzüge erreichen Lungengewebe im oberen Teil der Lunge und in den nichtabhängigen Bereichen der Lunge (Kleinman et al., 2002; Rehder, Sessler, 1977), in dem sich überwiegend normal belüftetes Lungengewebe und nur zu einem geringen Anteil schlecht belüftetes oder konsolidiertes Lungengewebe befindet. In diesen Teilen der Lunge laufen die Gasmischungsvorgänge vermutlich schneller ab als in tiefen abhängigen Teilen der Lunge. Diese höhere Ventilation des seriellen Totraums und des oberen Teils der Lunge findet sich bei den Verteilungen der Zeitkonstanten als der Modus im Bereich der schnellen Zeitkonstanten wieder. Der Schwerpunkt dieses Modus passt zu einer Kollektion von Kompartimenten, die sich innerhalb eines oder weniger Atemzüge entleeren. Die mittlere Atemfrequenz lag für APRV mit Spontanatmung bei  $41 \pm 5$  min<sup>-1</sup> zum Messzeitpunkt T1 und  $39 \pm 9$  min<sup>-1</sup> zum Messzeitpunkt T2, was einer Zeit von etwa 1.5 s für einen Atemzug entspricht.

Atemzüge, die bei Spontanatmung durch Bewegung des Zwerchfells ausgelöst werden, erzeugen einen negativen Druck über der Lunge ausgehend vom Zwerchfell und erreichen die abhängigen tiefen Bereiche der Lunge (Kleinman et al., 2002; Rehder, Sessler, 1977). Die Atemzüge, bei denen Spontanatemzug und Druckniveauwechsel synchron ablaufen, fallen vermutlich ebenfalls in diese Kategorie. Die Druckgradienten ergänzen sich hierbei.

Der zweite Modus der bimodalen Verteilung wurde durch diese Atemzüge bestimmt, die die abhängigen und tiefen Regionen in der Nähe des Zwerchfells erreichten. Bei den Tieren, die mit APRV mit Spontanatmung beatmet wurden, stammten  $72 \pm 17$  % der ROI der Häufigkeitsverteilung im Bereich des Modus der langsamen Zeitkonstanten aus der unteren Hälfte der Lunge. Diese Regionen zeichneten die sich durch einen kleineren Anteil normalbelüfteten Lungengewebes und einen größeren Anteil von konsolidiertem Lungengewebe gegenüber den oberen nichtabhängigen Bereichen in der Nähe des obersten Teils der Lunge aus (Abbildung 5 in (Wrigge et al., 2003)). Diese Bereiche der Lunge entleerten sich langsamer vom Testgas und deshalb traten als Modus von Kompartimenten im Bereich der langsamen Zeitkonstanten auf. In einer eingereichten Arbeit unserer Arbeitsgruppe mit weiteren Analysen der Daten aus den CT Aufnahmen wurde gezeigt, dass sich die tidale Ventilation bei APRV mit Spontanatmung gegenüber APRV ohne Spontanatemzüge mehr in

die abhängige Hälfte der Lunge verteilt, was die obige Argumentation unmittelbar unterstützt (Wrigge et al., 2005). Die Einzelschnitte wurden dazu in eine vordere (nichtabhängige) Hälfte und eine hintere (abhängige) Hälfte aufgeteilt, während in der Analyse in der vorliegenden Arbeit der obere und unter Teil der Lunge betrachtet wurde.

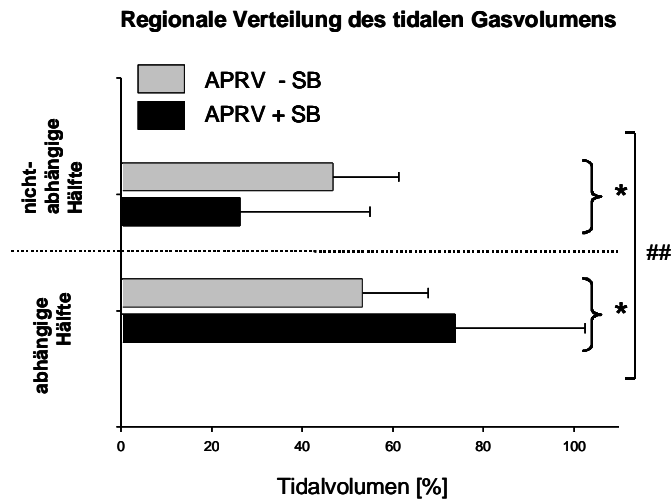


Abbildung 7-1. Abbildung zur Verteilung des Tidalvolumens bei Beatmung mit APRV mit Spontanatmung (APRV+SB) und APRV ohne Spontanatmung (APRV-SB) auf die abhängige und nichtabhängige Hälfte der Lunge. Dargestellt sind Mittelwerte und Standardabweichungen sowie signifikante Unterschiede (\* und # für  $p < 0.05$ ).

Dieses Ergebnis ist in Abbildung 7-1 dargestellt.

Die bimodalen Verteilungen der Tiere unter APRV mit Spontanatmung waren im zeitlichen Verlauf von T1 zu T2 sehr ähnlich und Position und Höhe der Einzelmoden änderte sich kaum (siehe Abbildung 6-17). Die unterschiedliche Form der Verteilungen der Zeitkonstanten findet sich bei der Betrachtung der zentralen Momente als Schwerpunkt und der Streuung ohne Berücksichtigung der Moden numerisch nicht wieder. Zwischen den Beatmungsverfahren gibt es für die Werte der Schwerpunkte und der Streuungen keine signifikanten Unterschiede (siehe Abbildung 6-15 und Abbildung 6-16). Statt eines Modus findet man bei APRV mit Spontanatmung zwei Moden, einen im Bereich der schnellen Zeitkonstanten und einen im Bereich der langsamen Zeitkonstanten, die beide den Schwerpunkt bestimmen. Die Werte für die Schwerpunkte und die Streuungen waren zu den beiden Zeitpunkten T1 und T2 signifikant verschieden von den Werten vor Induktion des Lungenschadens zum Beginn der Experimente. Damit sind die Kenngrößen der Verteilungen der Zeitkonstanten des Auswaschvorgangs geeignet, um strukturelle Veränderungen im Sinne eines akuten Lungenschadens zu zeigen. Es gibt bisher keine systematischen Untersuchungen mit Verfahren des Inertgasauswasches in Tierexperimenten zum Vergleich des Zustandes der Lunge ohne Lungenschaden und der Lunge

nach Induktion eines Lungenschadens, so dass keine anderen Studien zur Diskussion herangezogen werden können.

Als ein wesentliches Ergebnis der Inertgasauswaschmessungen muss der Verlauf des Verteilungsvolumens während des Experiments gelten (Abbildung 6-18). Nach Induktion des Lungenschadens ging ein großer Teil des Lungenvolumens verloren und damit nahm auch die Gasaustauschfläche in der Lunge stark ab. Nach Anwendung der zwei Beatmungsverfahren zeigte sich bei APRV mit Spontanatmung eine signifikante Zunahme des Verteilungsvolumens, während bei APRV ohne Spontanatmung das Verteilungsvolumen auf einem niedrigeren Niveau verblieb. Diese Ergebnisse sind für das end-expiratorische Lungenvolumen in einer vorhergehenden Arbeit dargestellt und es wurde eine hohe negative Korrelation mit dem Anteil an konsolidiertem Lungengewebe gefunden (Wrigge et al., 2003). Diese Tatsache, die verbesserte Oxygenierung und der geringere intrapulmonale Shunt in der Gruppe der Tiere mit Spontanatmung zeigen indirekt, dass durch den Gewinn an Lungenvolumen auch Gasaustauschfläche gewonnen wurde. Da Verteilungsvolumen und EELV, wie in 6.3.1 dargestellt, sehr gut korrelieren, gilt diese Korrelation auch unmittelbar für das Verteilungsvolumen.

### *7.3.5 Methodik der computertomographischen Untersuchungen*

In dieser Arbeit wurde erstmals mit Hilfe von Computertomographie die Häufigkeitsverteilung von Volumeneinheiten der Lunge mit verschiedener spezifischer tidaler Ventilation bestimmt.

Trotz bekannter Einschränkungen und Näherungen wird die Computertomographie zur quantitativen Analyse der Eigenschaften der Lunge erfolgreich angewendet (Drummond, 1998). Grundlage der Anwendung von Computertomographie ist die Eigenschaft von organischem Gewebe im speziellen und Material im allgemeinen, elektromagnetische Strahlung zu absorbieren. Beim Durchgang durch Gewebe sinkt die Strahlungsintensität mit der durchquerten Schichtdicke exponentiell ab. Bei Annahme eines monoexponentiellen Verlaufs kann für ein Material ein linearer Dämpfungskoeffizient angegeben werden. Die Strahlungsdämpfung wird hervorgerufen durch photoelektrische Absorption und Compton-Streuung. Im Energienfenster zwischen 120 und 140 keV, das für die medizinische Radiologie verwendet wird, wird die Dämpfung hauptsächlich durch Compton-Streuung bestimmt, die von der Elektronendichte des Materials abhängt. Da für viele Materialien das Verhältnis von physikalischer Dichte und Elektronendichte relativ konstant ist, kann die physikalische Dichte mit Einschränkungen aus der Dämpfung bestimmt werden. Ein lineares Verhältnis von Dichte



und Dämpfung kann bei diesem Energiebereich von  $0.37$  bis  $0.9 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$  angenommen werden, bei höheren Dichten und bei Wasser kann das Verhältnis nichtlinear werden (Mull, 1984; Rhodes et al., 1981). Bei niedrigeren Strahlungsenergien sind Abweichungen bei Dichtemessungen größer, da die photoelektrische Absorption der Strahlung stark von der Ordnungsnummer des Materials abhängt (Phelps et al., 1975). Die höhere Dämpfung des niederenergetischen Anteils der Strahlung wird mit „beam hardening“ bezeichnet, eine Ursache für Messfehler bei sich ändernder Beschleunigungsspannung der Strahlungsquelle. Eine weitere Fehlerquelle bei der Nutzung der Computertomographie unter Beatmung ist die mögliche Veränderung der Position der Lunge im Strahlengang (Levi et al., 1982).

Bei der Messung der Dichte der Lunge wird durch die inhomogene Struktur des Lungengewebes, durch Gefäße im Bereich der Lunge und dichteres Gewebe in den Randbereichen der „Partial volume effect“ bedeutend (Fromson, Denison, 1988; Kemerink et al., 1995). Durch die limitierte räumliche Auflösung können die kleinsten Volumenelemente (Voxel) sowohl Lungengewebe als auch Gewebe mit einer größeren Dichte als Wasser enthalten. Für diese Voxel wird der Luftgehalt unterschätzt oder die Dichte überschätzt.

Die radiologische Dichte wird meist auf einer Skala in Hounsfield-Einheiten (Hounsfield units, HU) angegeben. Die Hounsfield-Einheit ist ein dimensionsloser Index der Strahlungsdämpfung, der durch die Fixpunkte  $-1000$  für Luft und  $0$  für Wasser definiert ist. Wenn man einen linearen Zusammenhang zwischen dem Wert auf der Hounsfield-Skala und der Dichte voraussetzt, kann man die Dichte der Lunge lokal bestimmen. Dieser Ansatz wurde benutzt, um das Lungenvolumen mit CT zu bestimmen und mit einer Referenzmethode zu vergleichen (Patroniti et al., 2004; Wandtke et al., 1986). Die Volumenmessung mit CT unterschätzte bei Wandtke et al. das Volumen systematisch, was durch den „Partial volume“-Effekt erklärt werden kann. Auch bei Patroniti et al. zeigte sich eine systematische Abweichung von  $32 \text{ ml}$  zwischen dem Volumen aus CT und dem Helium-Dilutionsverfahren.

In vielen Studien wurde die lokale Dichte der Lunge bestimmt, um Informationen über den Anteil an Gasvolumen zu erhalten. Für verschiedene Bereiche auf der Hounsfield-Skala wurden dazu Klassen von Belüftung von Lungengewebe zugeordnet. Die Klasseneinteilung geht dabei von überblähtem Lungengewebe im Bereich von  $-1000$  bis  $-900$  HU aus, normal belüftetes Lungengewebe wird dem Bereich von  $-900$  bis  $-500$  HU zugeordnet, schlecht belüftetes Lungengewebe dem Bereich  $-500$  bis  $-100$  HU und konsolidiertes und nicht belüftetes Gewebe dem Bereich von  $-100$  bis  $+100$  HU (Gattinoni et al., 1988; Lundquist et al., 1995; Vieira et al., 1998). Diese Definitionen wurden in vielen klinischen Studien der Lunge erfolgreich

angewendet, um pathologische Veränderungen der Lunge und Wirkung von Beatmungstherapie zu beschreiben und die lokale Verteilung von Gas- und Gewebevolumen zu bestimmen (Drummond, 1998; Rouby et al., 2003).

Wenn CT zur Bestimmung von regionaler Ventilation mit hoher Auflösung benutzt werden soll, werden Gase wie  $^{133}\text{Xe}$  zur Erhöhung des Kontrasts der radiologischen Dichte verwendet. Diese Anwendungen nutzen meist das Einwaschen des Gases über einen oder mehrere Atemzüge, um fortlaufend die Dichte und damit den Luftgehalt in verschiedenen Regionen der Lunge zu bestimmen und damit die lokale Verteilung der Ventilation darzustellen (Marcucci et al., 2001; Simon et al., 1998; Tajik et al., 2002). Mit hyperpolarisiertem Helium können auch mit Magnetresonanztomographie räumlich und zeitlich hochauflösende Daten zur lokalen Ventilation der Lunge gewonnen werden. Das hyperpolarisierte Gas ist jedoch aufwändig herzustellen und nur begrenzt verfügbar (Gast et al., 2003; Kauczor, 2002; Kauczor et al., 2002).

In der vorliegenden Arbeit wurde die Computertomographie der Lunge verwendet, um über lokale Differenzen zwischen inspiratorischem und expiratorischem Volumen von zwei Spiral-CT am Ende der Inspiration und am Ende der Expiration die lokale Ventilation zu bestimmen. Ein solcher Ansatz wurde für größere lokale Volumina auch von einer anderen Arbeitsgruppe benutzt, um lokale Unterschiede der Ventilation in der Lunge mit einem Index zu erfassen (Fujimura et al., 2004). In einer weiteren Arbeit (Zinserling et al., 2005) wurde bei den hier einbezogenen Tieren zunächst untersucht, ob die herbeigeführten statischen Bedingungen durch das Verschließen des Atemwegs am Ende der Expiration und Inspiration zu einer Veränderung der Verteilung der radiologischen Dichte auf der Hounsfield-Skala gegenüber einer nicht unterbrochenen Atmung führen. Dabei wurde die Möglichkeit gesehen, dass sich Gas während der Zeit, in der der Atemweg verschlossen war, in der Lunge umverteilt. In einer Schnittebene im Apex der Lunge und einer Schnittebene nahe dem Diaphragma wurden CT Bildserien mit einem dynamischen Aufnahmeverfahren durchgeführt, das eine zeitliche Auflösung von 100 ms zwischen zwei Bildern erlaubt (Bletz et al., 2004; Markstaller et al., 1999; Markstaller et al., 2002). Dabei erfolgt der komplette Umlauf der Strahlungsquelle in 750 ms und die Daten von zwei aufeinander folgenden rekonstruierten Bildern sind nicht vollständig unabhängig voneinander. In diesen Bildserien wurden die Bilder mit dem niedrigsten Gasgehalt zum Ende der Expiration und die Bilder mit dem höchsten Gasgehalt zum Ende der Inspiration zugeordnet. Anschließend wurden die Aufnahme am Ende der Expiration mit dem anatomisch zugehörigen Schnitt des end-expiratorischen Spiral-CT verglichen und die Aufnahme am Ende der Inspiration mit dem anatomisch zugehörigen Schnitt des end-expiratorischen Spiral-CT verglichen. Die Ergebnisse der Dichteverteilung stimmten dabei unabhängig vom verwendeten

Beatmungsverfahren zwischen den Aufnahmen mit dem statischen Spiral-CT und dem dynamischen CT ohne Unterbrechung der Beatmung überein. Zusätzlich wurde im Bereich des Zwerchfells an weiteren Schichten in bis zu 24 mm Entfernung im Spiral-CT nachgewiesen, dass sich die Dichteverteilung lokal zwischen den Schichten nicht signifikant unterscheidet (Zinserling et al., 2005). Damit ist sichergestellt, dass die für die weitere Analyse der Daten valide Ausgangsdaten aus den Spiral-CT-Aufnahmen zur Verfügung stehen, die es erlauben, die Differenzen zwischen dem endinspiratorischen und dem end-expiratorischen Gasvolumen zu bestimmen.

Für die Bildung von Volumendifferenzen zwischen Inspiration und Expiration zur Bestimmung der Ventilation wurden Regionen (ROI) mit einer festen Anzahl von Pixeln (25 in jeder Dimension der Schnittebene) in definiert, die ein mittleres Volumen von  $1.23 \pm 0.24 \text{ cm}^3$  hatten. Bei der Volumendifferenzbildung für jede ROI an einer festen Position erfasst man nicht das selbe Lungengewebe bei der Inspiration wie bei der Expiration. Die Größenwahl der ROI war ein Kompromiss, um einerseits eine ausreichende Anzahl von ROI für eine Häufigkeitsverteilung der spezifischen tidalen Ventilation zu erhalten und andererseits die Dimensionen der ROI in allen drei Raumrichtungen so groß zu machen, dass trotz der Bewegung des Lungengewebes zwischen Expiration und Inspiration näherungsweise der Volumeninhalt des gleichen Lungengewebes voneinander subtrahiert werden konnte. In der Richtung des Tischvorschubs (in cranio-caudaler Richtung) war die Schichtdicke der Spiral-CT 8 mm. Die Vergrößerung der Lunge in einer transversalen Schicht in der Richtung der beiden Achsen betrug insgesamt nur wenige Millimeter, die Vergrößerung der Länge der Lunge in cranio-caudaler Richtung betrug über die gesamte Länge nicht mehr als 10 bis 15 mm, so dass davon auszugehen ist, dass die Verschiebung des Lungengewebes über die Grenzen einer ROI klein gegenüber der Dimension der ROI waren. Die gute Übereinstimmung der gesamten tidalen Volumendifferenz aus dem Spiral-CT aus der Summe der Differenzen aller ROI mit dem mittleren Tidalvolumen aus der Pneumotachographie (letzter Abschnitt in 6.3.7) deutet ebenfalls darauf hin, dass die Größe der ROI für die Bestimmung der Volumendifferenzen zwischen Inspiration und Expiration richtig gewählt wurde.

Um den „Partial volume effect“ bei der Bestimmung des Gasvolumens zu minimieren, wurde die mittlere Hounsfield Zahl für die kleinsten zugänglichen Volumina auf Ebene der Voxel der 512x512-Matrix der Computertomogramme berechnet und für die ROI die Volumina aller Einzelvoxel berücksichtigt. Das Volumen, das als gesamtes Gasvolumen aller ROI aus dem end-expiratorischen Spiral-CT innerhalb der Lunge bestimmt wurde, stimmte gut mit dem end-expiratorischen Lungenvolumen des Stickstoffauswaschverfahrens überein. Die systematische

Unterschätzung des Lungenvolumens ist im Einklang mit anderen Untersuchungen (Patroniti et al., 2002).

Insgesamt sind die in dieser Arbeit verwendeten CT-Methoden geeignet, die spezifische tidale Ventilation als Gasvolumendifferenz pro Volumen einer ROI am Ende der Expiration zu bestimmen.

### *7.3.6 Methodik der Untersuchungen mit SPECT*

In dieser Arbeit wurde SPECT („Single Photon Emission Computed Tomography“) verwendet, um die Verteilung der tidalen Ventilation pro Voxel zu bestimmen. Hierzu wurde während der Beatmung ein Gas mit  $^{99m}\text{Tc}$ -markierten Kohlenstoffteilchen, bei denen ein hexagonaler Technetium-Kristall von Schichten von Kohlenstoff umhüllt ist, in die Lunge eingebracht. Dieses Gas wird das unten näher beschrieben.

SPECT ist eine Methode, die klinisch zur Diagnose von pulmonalen Embolien, zur Diagnose von Tumoren in der Lunge und zur Bildgebung bei der Planung von Operationen der Lunge etabliert ist (Lewis et al., 2001; Meignan, 2002). Hier hat die Methode eine hohe Sensitivität und wird wegen der funktionellen Darstellungsmöglichkeiten für Ventilation und Perfusion in der Lunge auch anderen Verfahren mit höherer räumlicher Auflösung vorgezogen.

Die Möglichkeit, funktionelle Bilder von Ventilation darzustellen wurde für wissenschaftliche Untersuchungen zur lokalen Verteilung der Ventilation in der Lunge verwendet (Suga et al., 1996; Xu et al., 2001). Dabei wurden auch dynamische Aufnahmen über längere Zeiträume durchgeführt. Zusätzlich ist es möglich, mit der synchronen Applikation einer weiteren radioaktiven Substanz in den Gefäßraum, gleichzeitige Aufnahmen von Ventilation und Perfusion in der Lunge durchzuführen (Pettersson et al., 2004; Sanchez-Crespo et al., 2002; Tokics et al., 1996). SPECT hat als Technik zur Bildgenerierung eine deutlich niedrigere räumliche Auflösung als die unter 7.3.5 genannten Techniken mit Computertomographie oder Magnetresonanztomographie. Auch Positronen-Emissionstomographie, die zur Darstellung von Ventilation und Perfusion benutzt wird, hat eine etwa zwei bis dreimal höhere räumliche Auflösung als SPECT (Musch et al., 2002; Treppo et al., 1997). Aufgrund der funktionellen Information der Daten, die Ventilation und Perfusion synchron darstellbar macht, hat SPECT aber einen Stellenwert in klinischen und wissenschaftlichen Untersuchungen. Im folgenden sollen die Einschränkungen der in dieser Arbeit verwendeten Variante von SPECT diskutiert werden.

Zur Generierung der Abbilder der Ventilationsverteilung wurde in dieser Arbeit kein radioaktives Gas verwendet, sondern es wurde ein „Pseudogas“ eingesetzt, das unter dem

Namen Technegas bekannt ist. Dieses Gas enthält neben Argon als Trägergas sehr kleine Kohlenstoffteilchen, die Technetiumteilchen ( $^{99m}\text{Tc}$ ) umschließen. Dabei wird ein hexagonaler Technetium-Kristall von Schichten von Kohlenstoff umhüllt. Die Produktion von Technegas kann mit einem speziellen Generator durchgeführt werden (Technegas; Tetley Medical Limited; Lucas Heights, NSW, Australia). Die Größe der überwiegenden Anzahl der generierten Kohlenstoffteilchen beträgt dabei weniger als  $0.2\ \mu\text{m}$  mit einer mittleren Partikelgröße von etwa  $0.1\ \mu\text{m}$  (Burch et al., 1986b; Jackson et al., 1998; Mackey et al., 1997). Bei dieser Teilchengröße ist eine Verteilung der Kohlenstoffteilchen im Alveolarraum sichergestellt. Verschiedene Studien zeigten ein genauso weites Vordringen des Technegases in der Lunge wie bei Atemmanövern mit einem echten Gas, auch unter außergewöhnlichen Atemmustern (Amis et al., 1990; Burch et al., 1986a; Crawford et al., 1990). Nach Beendigung des Einwaschvorgangs des Technegases in die Lunge und der Ablagerung der radioaktiv markierten Kohlenstoffteilchen in Lunge und Atemwegen bleibt die Verteilung der Teilchen über längere Zeit erhalten. Ein Bild, das nach 20 Minuten nach einem Einwaschvorgang von Technegas und Darstellung der Ventilationsverteilung aufgenommen wurde, zeigte in einer Studie die gleiche Verteilung (Amis et al., 1990). Die Erfahrungen mit der Anwendung von Technegas lassen eine Darstellung der Ventilationsverteilung wie bei einem echten Gas erwarten. Die räumliche Auflösung der verwendeten Scanner in den zitierten Studien war aber teilweise kleiner als bei dem in dieser Arbeit benutzten Gerät. Aus diesem Grund wurden wie unter 4.8 beschrieben bei vier Tieren parallele Messungen mit  $^{99m}\text{Tc}$ -markierten Karbonteilchen und einem echten Gas ( $^{81m}\text{Kr}$ ) durchgeführt. Die Endergebnisse der Messungen, die Häufigkeiten von Voxeln in verschiedenen Klassen von spezifischer tidaler Ventilation, wurden miteinander verglichen. Dabei wurden für Technegas und das echte Gas für die einzelnen Voxel das Verhältnis von tidaler Ventilation und Volumen gebildet. Die Übereinstimmung dieser Datensätze war sehr gut (siehe Tabelle 6-5) und zeigt die Validität der Messungen mit Technegas im Vergleich zu einem echten radioaktiven Gas.

Die Gammakamera detektiert Photonen von radioaktiven Substanzen aus einer Volumeneinheit innerhalb des Körpers. Nach dem Weg durch das Gewebe wird nur ein Teil der emittierten Teilchen am Detektor nachgewiesen. Bei den Applikationen von Technegas allein wurden keine Korrekturen für diese Dämpfung vorgenommen. Wurde parallel mit Technegas und Krypton gemessen, wurde eine Korrektur eingesetzt, um gestreute Photonen von  $^{81m}\text{Kr}$ , die im energetisch niedrigeren Fenster von Technetium gemessen wurden, zu kompensieren.

Die räumliche Auflösung der verwendeten SPECT Technik lässt sich nur mit Messungen an Phantomen genau angeben. Für bildgebende Verfahren wird häufig die „Full width at half

maximum“, die Breite einer aufgelösten Kurve bei Hälfte des Maximums (FWHM), angegeben. Für ein vergleichbares Gerät wurde für Messungen mit Technegas eine FWHM von 16 mm angegeben. Dies bedeutet, dass 50 % der wahren Aktivität eines Voxels als Aktivität eines 16 mm entfernten Voxels detektiert werden (Petersson et al., 2004; Sanchez-Crespo et al., 2002). Eine andere Arbeit schätzt die räumliche Auflösung auf 11 mm (Tokics et al., 1996). Eine genaue Angabe einer räumlichen Auflösung ist bei Messungen unter laufender Beatmung prinzipiell unmöglich, da sich während der Aufnahme für jede Projektion das Lungengewebe im Fenster der Beobachtungsrichtung durch die Atemexkursionen und die Herzaktivität ständig bewegt. Man erhält für jede Projektion einen Mittelwert für das Gewebe, das für die Projektion im Rekonstruktionsfenster für den Rückprojektionsalgorithmus erscheint. Die räumliche Auflösung wird maßgeblich durch diese unvermeidlichen Bewegungsartefakte bestimmt. Zudem kommen in den Randbereichen der Lunge wiederum Dämpfungseffekte für den „Partial volume effect“ hinzu, die für eine Unterschätzung der Ventilation sorgt. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Aktivitätsinformationen, die mit SPECT für ein Voxel gemessen wurden, einen gemittelten Wert aus einem größeren Bereich von Lungengewebe darstellen. Die räumliche Auflösung des hier verwendeten SPECT-Verfahrens ist aufgrund der Bewegungsartefakte vermutlich etwas schlechter als bei der Methode der Computertomographie unter 7.3.5. Die räumlichen Auflösungen der beiden verwendeten bildgebenden Methoden haben aber etwa die gleiche Größenordnung.

Die Bestimmung der Ventilationsverteilung mit SPECT liefert keine skalierten Werte für die Ventilation. Das detektierte Volumen aller Voxel hing von einer Aktivitätsschwelle ab, die benutzt wurde, um Hintergrundrauschen und Voxel in Randbereichen der Lunge auszuschließen. Wie unter 4.8 dargestellt, wurde die Ventilation mit Pneumotachgraphie gemessen, um die fraktionelle Ventilation für jedes Voxel zu skalieren und das gemessene endexpiratorische Lungenvolumen wurde benutzt, um den Schwellenwert für das Hintergrundrauschen festzulegen, unter dem Voxel aus der 64x64-Ausgangsmatrix ausgeschlossen wurden. Dabei wurde ein etwas höheres Gesamtvolumen als die Summe aus endexpiratorischem Lungenvolumen und Tidalvolumen zugelassen. Eine Arbeit zeigt, dass bei SPECT mit  $^{81m}\text{Kr}$  eine gute Korrelation des Gesamtvolumens der Lunge mit dem endexpiratorischen Lungenvolumen aus einer Dilutionsmethode besteht (Zwijenburg et al., 1988).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass mit SPECT in einer Reihe von Arbeiten erfolgreich die Verteilung der Ventilation in der Lunge gemessen wurde und SPECT unter Berücksichtigung

der Einschränkungen bei der räumlichen Auflösung geeignet erscheint, die Häufigkeitsverteilungen der spezifischen tidalen Ventilation zu bestimmen.

### *7.3.7 Spezifische tidale Ventilation gemessen mit drei verschiedenen Verfahren*

Die Ergebnisse unter 6.3.6 für den Vergleich von Inertgasauswasch und SPECT und unter 6.3.7 für den Vergleich von Inertgasauswasch und CT zeigten eine gute Übereinstimmung der Häufigkeitsverteilungen von physikalisch vorhandenen Volumeneinheiten mit einer spezifischen tidalen Ventilation aus den bildgebenden Verfahren und den Verteilungen der spezifischen tidalen Ventilation, die zum Kompartimentmodell der Lunge nach 4.2 gehören. Damit ist erstmals gezeigt worden, dass im Tierexperiment bei einem Modell eines experimentellen Lungenschadens die Kompartimente des Modells der Lunge im Rahmen der hier gegebenen Genauigkeit mit physikalisch vorhandenen Einheiten der Lunge korrelieren. Die Häufigkeit von Volumeneinheiten mit einer spezifischen tidalen Ventilation kann bei dieser Betrachtung mit dem Gewicht eines Kompartiments für das Inertgasauswaschverfahren verglichen werden, da beide den Anteil einer Klasse oder eines Kompartiments an der gesamten tidalen Ventilation angeben. Dabei wird wie bei der Modellbildung vorausgesetzt, dass die Sprungantwort durch die gewichtete Summe der Verteilung der Einzelkompartimente bestimmt wird.

Dieses Ergebnis ist nicht abhängig vom verwendeten Beatmungsverfahren. Einstellungen mit und ohne Spontanatmung wurden verglichen. In allen Fällen wurden für die unimodalen Verteilungen aus dem Inertgasauswaschverfahren unimodale Häufigkeitsverteilungen mit SPECT und CT gefunden, für die bimodalen Verteilungen unter APRV mit Spontanatmung wurde in allen Fällen eine bimodale Verteilung mit den Referenzverfahren gefunden. Die Moden waren dabei deutlich voneinander getrennt.

Die Korrelationen der Daten in den einzelnen Klassen von spezifischer tidaler Ventilation waren bei beiden Beatmungsverfahren sehr gut, eine etwas größere Abweichung wurde bei APRV mit Spontanatmung für einzelne Klassen von spezifischer tidaler Ventilation mit niedriger Häufigkeit bei den Messungen mit SPECT beobachtet. Dabei waren insbesondere die Klassen zwischen den beiden Moden bei APRV mit Spontanatmung betroffen (siehe Abbildung 6-19). Möglicherweise führt die eingeschränkte räumliche Auflösung der lokalen Aktivitätsbestimmung bei SPECT zu diesen Abweichungen im Bereich zwischen den Moden. Nach den Ausführungen unter 7.3.6 dürfte die räumliche Auflösung der Messungen der lokalen Ventilation mit SPECT mit der räumlichen Auflösung der Messungen mit

Computertomographie vergleichbar sein. Die größeren Abweichungen bei SPECT könnten aber dadurch begründet sein, dass die Aufnahmen bei SPECT unter fortlaufender Beatmung stattfanden und deshalb die Bewegung des Lungengewebes einen stärkeren Einfluss haben könnte als bei den Aufnahmen mit Spiral-CT bei Atemstillstand.

Die Verteilungen des Ventilationsanteils auf der Skala der spezifischen tidalen Ventilation lassen sich in Darstellungen mit gleichem Verlauf auf eine Skala der Zeitkonstanten in Atemzügen überführen, die auch in den Abbildungen (Abbildung 6-19 und Abbildung 6-22) eingefügt sind. Dabei wurde auch für die Häufigkeitsverteilungen der SPECT- und CT-Daten jeder spezifischen tidalen Ventilation ein Kompartiment mit einer Zeitkonstante in Atemzügen zugeordnet. Die Differenzen zwischen den Momenten aus SPECT und aus dem Inertgasauswasch waren etwas größer als die Differenzen zwischen den Momenten aus CT und Inertgasauswasch. Auch hier könnten die Tatsache, dass die Aufnahmen mit SPECT unter laufender Beatmung durchgeführt wurden, die Ursache für die leicht unterschiedlichen Resultate im Vergleich zu den Aufnahmen mit CT sein.

Sowohl die systematischen Abweichungen als auch die Konfidenzbereiche waren bei den Messungen mit SPECT etwas größer als bei den Messungen mit CT. Insgesamt waren die systematischen Abweichungen und Streuungen aber für den Vergleich mit beiden Referenzverfahren so klein, dass die zentralen Momente gut übereinstimmten.

Die bimodalen Verteilungen des Beatmungsverfahrens APRV mit Spontanatmung und die unimodalen Verteilungen unter APRV ohne Spontanatmung der unter 7.3.4 diskutierten Ergebnisse der Inertgasauswaschmessungen haben nach den hier diskutierten Ergebnissen tatsächlich ihre Ursache in unterschiedlich an den Gasmischprozessen beteiligten und physikalisch vorhandenen kleinen Volumeneinheiten in der Lunge bei Anwendung des jeweiligen Beatmungsverfahrens.

Für die Validierung der physikalischen Eigenschaften des Kompartimentmodells des Inertgasauswaschs wurden zwei bildgebende Verfahren gewählt, da bisher keine Daten aus anderen Untersuchungen zur Bestimmung der Ventilation pro Volumeneinheit vorlagen. Dabei waren erfolgreiche Untersuchungen mit SPECT zur Verteilung der Ventilation in der Lunge bekannt (Tokics et al., 1996; Xu et al., 2001) und Volumendifferenzen und Lungenvolumina wurden erfolgreich mit CT (Patroniti et al., 2004; Rouby et al., 2003; Wandtke et al., 1986) gemessen. Trotzdem war vor den Untersuchungen nicht klar, welche räumliche Auflösung erzielt werden könnte und ob es bei einer der beiden Methoden deutlich größere Abweichungen geben würde. Dabei war insbesondere für die CT-Untersuchungen unklar, ob die Spiral-CT der



gesamten Lunge unter Atemstillstand mit Verschließen des Atemweges zu Ergebnissen führen würden, die mit nicht unterbrochener Beatmung vergleichbar wären. Diese Frage wurde mit den Daten der Tierexperimente in einer eigenen Untersuchung geklärt (Zinserling et al., 2005). Die Arbeit einer anderen Arbeitsgruppe, die lokale Volumendifferenzen zwischen Inspiration und Expiration aus CT bestimmte, wurde nach Durchführung der Experimente publiziert (Fujimura et al., 2004). Die dort betrachteten Volumenelemente waren zudem deutlich größer als die in der vorliegenden Arbeit gewählten ROI.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass mit den Vergleichen der spezifischen tidalen Ventilation aus dem Inertgasauswasch mit der spezifischen tidalen Ventilation aus SPECT und CT gezeigt werden konnte, dass das Kompartimentmodell des Inertgasauswaschs einen sehr engen Zusammenhang mit physikalisch vorhandenen Volumeneinheiten der Lunge besitzt, die durch die Ventilation pro Volumeneinheit charakterisiert sind. Diese Aussage gilt für Messungen bei einem akuten Lungenversagen, und damit einer Form einer Lungenerkrankung, bei der das Inertgasauswaschverfahren bei Patienten eingesetzt werden könnte. Bei chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen könnte die Übereinstimmung zwischen Inertgasauswasch und den Referenzverfahren geringer sein, da bei diesen Erkrankungen die Struktur der Lunge verändert ist (Snider, 1989). Die Bronchien und Bronchiolen, die zuführenden Atemwege, zeigen bei dieser Art der Lungenerkrankung Veränderungen mit einem erhöhten Flusswiderstand. Das Parenchym, das funktionelle Lungengewebe, ist von emphysematischen Veränderungen betroffen, die eine Aufweitung der Lufträume im Bereich der Alveolen und eine Zerstörung der Alveolarwände zur Folge haben. Diese Erkrankungsform hat damit eine Überblähung der Bereiche der Lunge zur Folge, in denen der Gasaustausch und auch die Gasmischungsprozesse stattfinden. Die Mischungsvorgänge laufen hier langsamer ab und das Kompartimentmodell mit seinen ideal mischenden Einheiten könnte in diesem Fall keine entsprechenden physikalisch vorhandenen funktionellen Einheiten haben.

### *7.3.8 Klinische Bedeutung der Ergebnisse der Inertgasauswaschmessungen bei den Messungen bei Patienten*

Die Messungen mit dem Inertgasauswaschverfahren hatten bei den Patienten einerseits das Ziel, zu überprüfen, ob das Verteilungsvolumen eine physikalische Bedeutung hat und ob die Doppelmessungen wiederholbare Resultate zeigen. Diese methodischen Aspekte wurden bereits unter 7.3.1 und unter 7.3.2 diskutiert. Zum anderen war eine Gruppe der Patienten in eine Studie eingeschlossen (Varelmann et al., 2005), die zum Ziel hatte, die drei Beatmungsverfahren PAV, ATC und PSV zu vergleichen. Dies mit der Hypothese, dass zwischen diesen drei Beatmungsverfahren, die jeden einzelnen Atemzug des Patienten unterstützen, ein Unterschied

zu finden sei. Auf Grund der unterschiedlichen Berechnung der Druckunterstützung für jeden Atemzug, wurde ein Unterschied bei der Atemarbeit des Patienten, bei kardiorespiratorischen Parametern und bei den Inertgasauswaschmessungen erwartet. Die Beatmungsverfahren unterscheiden sich dadurch, dass bei PSV die Druckunterstützung für jeden Atemzug konstant ist, während sie bei den beiden anderen Verfahren linear (PAV) oder nichtlinear (ATC) vom angeforderten Fluss abhängt. Dabei wurde zusätzlich zur normalen Atmung mit jedem Beatmungsverfahren ein erhöhter ventilatorischer Bedarf durch Einbau eines zusätzlichen Stücks Beatmungsschlauch zwischen Patient und Beatmungsgerät erzeugt. Das Ergebnis der Studie bezüglich der Haupthypothese, dass die Atemarbeit des Patienten bei den Verfahren signifikant unterschiedlich sei und sich wichtige kardiorespiratorische Parameter unterscheiden könnten, war negativ. Die Beatmungsverfahren unterschieden sich vermutlich auf Grund einer nicht effektiven Implementierung der Regelungsalgorithmen im verwendeten Beatmungsgerät hinsichtlich der Zielparameter nicht.

Die Studie hatte auch bezüglich der Momente der Zeitkonstanten der Sprungantworten bei Inertgasauswaschverfahren keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Verfahren der unterstützten Spontanatmung aufzuweisen. Das Verteilungsvolumen war für die Messungen mit zusätzlichem Totraum erhöht. Die Ergebnisse für die Inertgasauswaschmessungen mit und ohne zusätzlichen Totraum sind unter 6.4.3 dargestellt.

Für einzelne Patienten in der Studie bestanden durchaus Unterschiede zwischen den Beatmungsverfahren. Um zu verdeutlichen, dass diese die Verteilungen der Zeitkonstanten mit der Veränderung eines wichtigen Zielparameters zusammenhängen, sind die Verteilungen der Zeitkonstanten für zwei Patienten der Studie unter 6.4.4 dargestellt. Bei Patient PA03 gab es keinen Unterschied bezüglich der arteriellen Oxygenierung und auch keinen Unterschied bei den Verteilungen der Zeitkonstanten der Sprungantwort. Bei Patient PA07 hing ein Unterschied der arteriellen Oxygenierung mit der Beatmung zusammen und ging mit einer Verschiebung des Schwerpunktes und einer Vergrößerung der Streuung der Verteilung der Zeitkonstanten einher. Dies ist im Einklang mit den Ergebnissen der Tierexperimente, bei denen sich die Schwerpunkte der Verteilungen der Zeitkonstanten nach Induktion des Lungenschadens zu kleineren Zeitkonstanten (siehe 6.3.3) hin verschoben und die Streuung der Verteilung der Zeitkonstanten abnahm, während eine starke Abnahme der arteriellen Oxygenierung auftrat (Wrigge et al., 2003). Eine Klärung der Frage, ob bei Patienten mit akutem Lungenversagen die Verteilungen der Zeitkonstanten der Sprungantwort mit wichtigen kardiorespiratorischen Parametern zusammenhängen, müssen weitere Studien erbringen.

## **7.4 Vergleich mit eigenen Voruntersuchungen und Potential des Inertgasauswaschverfahrens**

In eigene Voruntersuchungen wurden Messungen bei Patienten unter kontrollierter Beatmung durchgeführt (Zinserling, 1995). Dort wurde gezeigt, dass die Momente der Verteilungen der Zeitkonstanten der Sprungantwort sich bei Patienten in drei Lungenfunktionsgruppen unterschieden. Die Einteilung der Patienten in diese Gruppen wurde durch Mediziner durchgeführt. Eine Veränderung des end-expiratorischen Drucks wirkte sich auf die Verteilungen der Zeitkonstanten bei Patienten mit restriktiver Lungenerkrankung signifikant aus, bei normaler Lunge oder obstruktiver Lungenerkrankung ergaben sich keine Differenzen. Die in dieser Voruntersuchung eingeschlossenen Patienten hatten im Vergleich zu den in dieser Arbeit untersuchten Patienten nur eine sehr geringe Einschränkung der Lungenfunktion. Damit sind Vergleiche der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit mit den früheren Ergebnissen nur schwer möglich.

Nach den hier vorliegenden Ergebnissen ist ein Einsatz der Methode des Inertgasauswasches bei der Beatmungstherapie beim akuten Lungenversagen möglich. Das end-expiratorische Lungenvolumen kann mit Hilfe des Verteilungsvolumens bestimmt werden. Die Veränderung des end-expiratorischen Lungenvolumens kann bei Veränderung der Einstellung der Beatmung beobachtet werden. Ein Verlust an end-expiratorischem Lungenvolumen kann einen Verlust von Gasaustauschfläche und Kollabieren von Lungenbereichen bedeuten. Bei den Tierexperimenten wurde gezeigt, dass bei Induktion des Lungenschadens das Verteilungsvolumen stark abnahm und abhängig vom verwendeten Beatmungsverfahren unterschiedlich stark im Verlauf der Beatmungstherapie anstieg.

Die beiden ersten Momente der Verteilungen der Zeitkonstanten beim Inertgasauswasch sind ebenfalls als Beobachtungsparameter geeignet. Die ersten beiden zentralen Momente nahmen bei einer Verschlechterung der Lungenfunktion nach Induktion eines Lungenschadens statistisch signifikant ab. Die Größe des ersten Moments korrelierte dabei auch mit dem Verlust der Oxygenierung (siehe 7.3.4). Die bimodale Form der Verteilungen der Zeitkonstanten bei Einsatz von APRV mit Spontanatmung stand im Zusammenhang mit einer Verteilung von Atemzügen auf verschiedene Bereiche der Lunge.

Bei einzelnen Patienten zeigte sich bei Einsatz eines Beatmungsverfahrens Verschlechterung der Lungenfunktion im Vergleich zu einem anderen Beatmungsverfahren. Gleichzeitig gab es eine Veränderung der Momente der Auswaschzeitkonstanten. Da die zugrundeliegenden Studie

zu keinen signifikanten Ergebnissen zwischen den drei verwendeten Beatmungsverfahren geführt hat, konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang von Verbesserung von kardiorespiratorischen Parametern und den Verteilungen der Auswaschzeitkonstanten für die Gruppe der untersuchten Patienten nicht hergestellt werden.

Das hier vorgestellte Verfahren zur Bestimmung der Auswaschzeitkonstanten hat wesentliche Vorteile gegenüber früher verwendeten Verfahren kompartimenteller Analysen. Es wird kein idealer Sprung der inspiratorischen Konzentrationen des Testgases benötigt und es wird nur ein normaler Beatmungskreislauf mit einem Standardbeatmungsgerät benötigt. Zudem können auch Beatmungsverfahren mit variablem Atemzugvolumen verwendet werden.

Die notwendigen technischen Voraussetzungen zur Messung der Gaskonzentrationen könnten in Zukunft auch vom Beatmungsgerät selbst zur Verfügung gestellt werden. Ein kürzlich vorgestelltes Gerät der Firma Datex-Ohmeda (Engström Carestation) ist mit schnellen Gassensoren ausgestattet und kann mit einem Inertgasauswaschverfahren das end-expiratorische Lungenvolumen messen.

## 8 Zusammenfassung

In der vorliegenden interdisziplinären Arbeit wird ein Verfahren zur Bestimmung der Zeitkonstanten der Sprungantwort beim Inertgasauswasch aus der Lunge weiterentwickelt. Die Bestimmung der Zeitkonstanten der Sprungantwort erfolgt über die Berechnung der Transportfunktion der Lunge und Atemwege. Die Transportfunktion wird durch Entfaltung mit Hilfe der Approximation einer Modellfunktion mit einem Regularisierungsverfahren berechnet. Dazu wird eine Methode zur Regularisierung, die bei Anwendung auf Relaxationspektren in der Kernphysik verwendet wurde, weiterentwickelt. Das neue Berechnungsverfahren ist in der Lage, durch Verwendung einer geeigneten Gewichtsfunktion mit variablen Eingangsdaten umzugehen. Damit können ein variables Atemhubvolumen und nichtideale inspiratorische Konzentrationsverläufe nach Beginn des Inertgasauswasches, wie sie beim Einsatz von Beatmungsgeräten in der Praxis auftreten, verwendet werden.

Das Berechnungsverfahren wurde mit Simulationen getestet und bei Messungen am Lungenmodell mit fünf verschiedenen Beatmungsverfahren mit Spontanatmung wurde gezeigt, dass das Verteilungsvolumen unabhängig vom verwendeten Beatmungsverfahren gut mit dem realen Volumen des Modells übereinstimmt. Das Verteilungsvolumen wird dabei aus der mittleren Residenzzeit eines Stickstoffmoleküls aus der Transportfunktion berechnet. Diese Übereinstimmung wurde bei Messungen an 22 Schweinen mit einem tierexperimentellen Modell eines akuten Lungenversagens und bei 22 Patienten mit akutem Lungenversagen bestätigt. Unabhängig vom verwendeten Beatmungsverfahren wurde eine gute Wiederholbarkeit der Messungen des Verteilungsvolumens und der ersten beiden zentralen Momente der Verteilung der Zeitkonstanten der Sprungantwort beim Verfahren des Inertgasauswaschs gezeigt. Bei Messungen bei einer Untergruppe der Patienten konnte nur exemplarisch ein Zusammenhang zwischen Verteilungen der Zeitkonstanten und kardiorespiratorischen Parametern hergestellt werden, da sich die untersuchten Beatmungsverfahren für diese nicht signifikant unterschieden.

Im genannten Tierexperiment wurden bei Messungen mit Einzelphotonen-Emissions-Computertomographie (SPECT) und Computertomographie (CT) Häufigkeitsverteilungen für lokale Volumenelemente mit einem Verhältnis von tidaler Ventilation (Atemzugvolumen) und Volumen erstellt. Es wurde gezeigt, dass diese Häufigkeitsverteilungen der Ventilation aus den physikalisch vorhandenen Volumenelementen mit den Verteilungen der spezifischen tidalen Ventilation aus den Messungen des Inertgasauswaschs im Rahmen der gegebenen räumlichen Auflösung der beiden bildgebenden Verfahren gut übereinstimmten. Die Verteilungen der

Zeitkonstanten waren sensitiv für die Verschlechterung der Lungenfunktion nach Induktion eines Lungenschadens. Beim Vergleich von zwei Beatmungsverfahren mit und ohne Spontanatmung konnte gezeigt werden, dass sich die Verteilungen der Auswaschzeitkonstanten zwischen den Beatmungsverfahren unterschieden, und dass die Ventilation für zwei Moden der Verteilung bei Spontanatmung in verschiedene Bereiche der Lunge geht.

Diese Ergebnisse lassen darauf schließen, dass das vorgestellte Verfahren des Inertgasauswaschs, aus Methoden aus anderen Bereichen der Physik weiterentwickelt, bettseitig bei Beatmung mit einem normalen Beatmungskreislauf als Monitoringverfahren beim akuten Lungenversagen geeignet ist.

## 9 Literatur

1. Amis TC, Crawford AB, Davison A, Engel LA. Distribution of inhaled <sup>99m</sup>technetium labelled ultrafine carbon particle aerosol (Technegas) in human lungs. *Eur Respir J* 1990;3:679-85.
2. ARDS network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network [see comments]. *N Engl J Med* 2000;342:1301-8.
3. Aurora P, Bush A, Gustafsson P et al. Multiple-breath washout as a marker of lung disease in preschool children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005a;171:249-56.
4. Aurora P, Kozłowska W, Stocks J. Gas mixing efficiency from birth to adulthood measured by multiple-breath washout. *Respir Physiol Neurobiol* 2005b;148:125-39.
5. Becklake MR. A new index of the intrapulmonary mixture of inspired air. *Thorax* 1952;7:111-6.
6. Bland JM. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986;1:307-10.
7. Bletz C, Markstaller K, Karmrodt J et al. [Quantification of atelectases in artificial respiration: spiral-CT versus dynamic single-slice CT]. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 2004;176:409-16.
8. Bock J, Deuflhard P, Hoefl A et al. Thermal recovery after passage of the pulmonary circulation assessed by deconvolution. *J Appl Physiol* 1988;64:1210-6.
9. Bock JC, Hoefl A, Hellige G. Validity of the lagged normal density function as a model for pulmonary indicator dispersion. *Biomed Instrum Technol* 1990;24:42-9.
10. Bouhuys A, Lichtneckert S, Lundgren C. Voluntary changes in breathing pattern and N<sub>2</sub> clearance from lungs. *J Appl Physiol* 1961;16:1039-42.
11. Brockmeier D. Model-free evaluation and mean-time concept in pharmacokinetics. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1986;8:593-602.

12. Brockmeier D. Mean time concept and component analysis in pharmacokinetics. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1999;37:555-61.
13. Brockmeier D, von Hattingberg HM. Mean residence time. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1986;8:309-12.
14. Brunner J, Langenstein H. Direct accurate gas flow measurement in the patient: compensation for unavoidable error. *Med Prog Technol* 1983;9:233-8.
15. Brunner JX, Wolff G. In: Brunner JX, Wolff G, eds. *Pulmonary function indices in critical care patients*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag, 1988.
16. Burch WM, Sullivan PJ, Lomas FE, Evans VA, McLaren CJ, Arnot RN. Lung ventilation studies with technetium-99m Pseudogas. *J Nucl Med* 1986a;27:842-6.
17. Burch WM, Sullivan PJ, McLaren CJ. Technegas--a new ventilation agent for lung scanning. *Nucl Med Commun* 1986b;7:865-71.
18. Cereda M, Foti G, Marcora B et al. Pressure support ventilation in patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 2000;28:1269-75.
19. Clough AV, Cui D, Linehan JH, Krenz GS, Dawson CA, Maron MB. Model-free numerical deconvolution of recirculating indicator concentration curves. *J Appl Physiol* 1993;74:1444-53.
20. Cooper MJ. Deconvolution: if in doubt don't do it. *Phys Bull* 1977;28:463-6.
21. Crawford AB, Davison A, Amis TC, Engel LA. Intrapulmonary distribution of 99mtechnetium labelled ultrafine carbon aerosol (Technegas) in severe airflow obstruction. *Eur Respir J* 1990;3:686-92.
22. Dantzker DR. Ventilation-perfusion inequality in lung disease. *Chest* 1987;91:749-54.
23. Darling RC, Richards DW. Studies on intrapulmonary mixture of gases. Open.circuit method for measuring residual air. *J Clin Invest* 1940;19:609-18.
24. Doebrich M, Markstaller K, Karmrodt J et al. Analysis of discrete and continuous distributions of ventilatory time constants from dynamic computed tomography. *Phys Med Biol* 2005;50:1659-73.



25. Drummond GB. Computed tomography and pulmonary measurements. *Br J Anaesth* 1998;80:665-71.
26. Du HL, Ohtsuji M, Shigeta M et al. Expiratory asynchrony in proportional assist ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:972-7.
27. Engel LA. Intraregional gas mixing and distribution. In: Engel LA, Paiva M, eds. *Gas mixing and distribution in the lung*. New York Basel: M. Dekker Inc, 1985:287-358.
28. Engeln-Müllges G, Reutter F. In: Engeln-Müllges G, Reutter F, eds. *Formelsammlung zur numerischen Mathematik*. Mannheim Wien Zürich: BI Wissenschafts Verlag, 1987:110-7.
29. Evans JW. The gas washout determination under asymmetry assumption. *Bull Math Biophys* 1970;32:59-63.
30. Felton CR, Saidel GM. Moment analysis of multibreath nitrogen washout with a variable input gas composition. *Med Biol Eng Comput* 1984;22:486-92.
31. Fogler HS. Distributions of residence times for chemical reactors. In: Fogler HS, ed. *Elements of chemical reaction engineering*. New Jersey London: Prentice Hall, 1999.
32. Fowler WS. Lung function studies III. Uneven pulmonary ventilation in normal subjects and in patients with pulmonary disease. *J Appl Physiol* 1949;2:283-99.
33. Frerichs I, Dargaville PA, Dudykevych T, Rimensberger PC. Electrical impedance tomography: a method for monitoring regional lung aeration and tidal volume distribution? *Intensive Care Med* 2003;29:2312-6.
34. Froese AB, Bryan AC. Effects of anesthesia and paralysis on diaphragmatic mechanics in man. *Anesthesiology* 1974;41:242-55.
35. Fromson BH, Denison DM. Quantitative features in the computed tomography of healthy lungs. *Thorax* 1988;43:120-6.
36. Fujimura M, Sakai F, Fujimura K, Mitsuhashi N. A trial to measure local lung volume changes during respiration with CT. *Radiat Med* 2004;22:82-9.

37. Gast KK, Eberle B, Schmiedeskamp J, Kauczor HU. Magnetic resonance imaging using hyperpolarized <sup>3</sup>He-Gas. *Acad Radiol* 2003;10:1119-31.
38. Gattinoni L, Mascheroni D, Torresin A et al. Morphological response to positive end expiratory pressure in acute respiratory failure. Computerized tomography study. *Intensive Care Med* 1986;12:137-42.
39. Gattinoni L, Pesenti A, Bombino M et al. Relationships between lung computed tomographic density, gas exchange, and PEEP in acute respiratory failure. *Anesthesiology* 1988;69:824-32.
40. Gomez DM. A mathematical treatment of the distribution of tidal volume throughout the lung. *Physiology* 1963;49:312-9.
41. Gomez DM, Briscoe WA. Continuous distribution of specific tidal volume throughout the lung. *J Appl Physiol* 1964;19:683-92.
42. Gomez DM, Filler J. On the concept of continuous distribution of specific tidal volume throughout the lungs. *Am Rev Respir Dis* 1966;93:1-8.
43. Groetsch CW. In: Groetsch CW, ed. *The theory of Tikhonov regularization for Fredholm integral equations of the first kind*. London: Pitman, 1984.
44. Gull SF, Skilling J. In: Gull SF, Skilling J, eds. *Maximum entropy and Bayesian methods*. Boston: Kluwer, 1989.
45. Gustafsson PM, Aurora P, Lindblad A. Evaluation of ventilation maldistribution as an early indicator of lung disease in children with cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2003;22:972-9.
46. Hahn G, Frerichs I, Kleyer M, Hellige G. Local mechanics of the lung tissue determined by functional EIT. *Physiol Meas* 1996;17 Suppl 4A:A159-A166.
47. Hashimoto T, Young AC. Compartmental analysis of the distribution of gas in the lungs. *J Appl Physiol* 1967;23:203-9.
48. Hedenstierna G. The recording of FRC - is it of importance and can it be made simple? *Intensive Care Med* 1993;19:1149-58.

49. Heise M, Koppe H, Schmidt K. Mathematical treatment of inert gas clearance curve as a method for studying regional inhomogeneity of alveolar ventilation in the lung. *Respiration* 1974;31:310-7.
50. Honerkamp J. Ill-posed problems in rheology. *Rheol Acta* 1989;28:363-71.
51. Honerkamp J, Weese J. Determination of the relaxation spectrum by a regularization method. *Macromolecules* 1989;22:4372-7.
52. Honerkamp J, Weese J. Tikhonovs regularization method for ill-posed problems. *Continuum Mech Thermodyn* 1990;2:17-30.
53. Huygen PE, Gultuna I, Ince C, Zwart A, Bogaard JM, Feenstra BW. A new ventilation inhomogeneity index from multiple breath indicator gas washout tests in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* 1993;21:1149-58.
54. Hylkema BS, Barkmeijer Degenhart P, van der Mark TW, Peset R. Measurement of functional residual capacity during mechanical ventilation for acute respiratory failure. A comparison between closed and an open-circuit helium dilution technique. *Chest* 1982;81:27-30.
55. Jackson P, Mackey D, Van der WH. Physical and chemical nature of technegas. *J Nucl Med* 1998;39:1646-9.
56. Jonmarker C, Nordstrom L. Changes in functional residual capacity during cardiac surgery. *Br J Anaesth* 1986;58:428-32.
57. Kapitan KS. Information content of multiple inert gas elimination measurements. *J Appl Physiol* 1987;63:861-8.
58. Kauczor HU. Hyperpolarized 3helium gas as a novel contrast agent for functional MRI of ventilation. *Acad Radiol* 2002;9 Suppl 2:S504-6.:S504-S506.
59. Kauczor HU, Hanke A, van Beek EJ. Assessment of lung ventilation by MR imaging: current status and future perspectives. *Eur Radiol* 2002;12:1962-70.
60. Kemerink GJ, Lamers RJ, Thelissen GR, van Engelshoven JM. The nonlinear partial volume effect and computed tomography densitometry of foam and lung. *Med Phys* 1995;22:1445-50.

61. Kleinman BS, Frey K, VanDrunen M et al. 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.
62. Kox WJ. Measurement of alveolar gas mixing in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* 1992;20:924-7.
63. Kuhlen R, Putensen C. Maintaining spontaneous breathing efforts during mechanical ventilatory support [editorial]. *Intensive Care Med* 1999;25:1203-5.
64. Lamedica G, Brusasco V, Tiano A. Analysis of nitrogen multibreath washout curves through a statistical approach. *Respiration* 1980;39:333-43.
65. Larsson A, Jonmarker C. Ventilation inhomogeneity during controlled ventilation. Which index should be used? *J Appl Physiol* 1988;65:2030-9.
66. Lassen NA. Methods for measurement of cerebral blood flow in man. *Med Prog Technol* 1976;3:149-60.
67. Levi C, Gray JE, McCullough EC, Hattery RR. The unreliability of CT numbers as absolute values. *AJR Am J Roentgenol* 1982;139:443-7.
68. Lewis DH, Kott B, Jacobson AF. Single-photon emission tomography imaging of the chest. *Respir Care* 2001;46:940-5.
69. Lewis SM. Emptying patterns of the lung studied by multiple-breath N<sub>2</sub> washout. *J Appl Physiol* 1978;44:424-30.
70. Lewis SM, D'Argenio DZ, Bekey GA, Mittman C. Optimal inputs for parameter determination of inert gas washout from the lung. *Respir Physiol* 1982;50:111-27.
71. Lewis SM, Evans JW. Continuous distributions of specific ventilation recovered from inert gas washout. *J Appl Physiol* 1978;44:416-23.
72. Lundquist H, Hedenstierna G, Strandberg A, Tokics L, Brismar B. CT-assessment of dependent lung densities in man during general anaesthesia. *Acta Radiol* 1995;36:626-32.

73. Lutchen KR. Estimation of mechanical parameters in multicompartment models applied to normal and obstructed lungs during tidal breathing. *IEEE Trans Biomed Eng* 1986;33:878-87.
74. Lutchen KR, Saidel GM, Primiano Jr. FP, Horowitz JG. Mechanics and gas distribution in normal and obstructed lungs during tidal breathing. *Am Rev Respir Dis* 1984;130:974-9.
75. Mackey DW, Jackson P, Baker RJ et al. Physical properties and use of pertechnegas as a ventilation agent. *J Nucl Med* 1997;38:163-7.
76. Marcucci C, Nyhan D, Simon BA. Distribution of pulmonary ventilation using Xe-enhanced computed tomography in prone and supine dogs. *J Appl Physiol* 2001;90:421-30.
77. Markstaller K, Karmrodt J, Doebrich M et al. Dynamic computed tomography: a novel technique to study lung aeration and atelectasis formation during experimental CPR. *Resuscitation* 2002;53:307-13.
78. Markstaller K, Kauczor HU, Eberle B et al. [Multi-rotation CT during continuous ventilation: comparison of different density areas in healthy lungs and in the ARDS lavage model]. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 1999;170:575-80.
79. Meduri GU. Host defense response and outcome in ARDS [editorial; comment]. *Chest* 1997;112:1154-8.
80. Meier P, Zierler KL. On the theory of indicator-dilution method for measurement of blood flow and volume. *J Appl Physiol* 1954;6:731-44:731-44.
81. Meignan MA. Lung ventilation/perfusion SPECT: the right technique for hard times. *J Nucl Med* 2002;43:648-51.
82. Mesic S, Babuska R, Hoogsteden HC, Verbraak AF. Computer-controlled mechanical simulation of the artificially ventilated human respiratory system. *IEEE Trans Biomed Eng* 2003;50:731-43.
83. Morozov VA. In: Morozov VA, ed. *Methods for solving incorrectly posed problems*. New York: Springer, 1984.

84. Mull RT. Mass estimates by computed tomography: physical density from CT numbers. *AJR Am J Roentgenol* 1984;143:1101-4.
85. Musch G, Layfield JD, Harris RS et al. Topographical distribution of pulmonary perfusion and ventilation, assessed by PET in supine and prone humans. *J Appl Physiol* 2002;93:1841-51.
86. Nakamura T, Takishima T, Okubo T, Sasaki T. Distribution function of the clearance time constant in lungs. *J Appl Physiol* 1966;21:227-32.
87. Neufeld GR. Computation of transit time distributions using sampled data Laplace transforms. *J Appl Physiol* 1970;31:148-53.
88. Okubo T. Distribution function of lung volume and ventilation determined by lung N<sub>2</sub> washout. *J Appl Physiol* 1967;24:658-67.
89. Patroniti N, Bellani G, Manfio A et al. Lung volume in mechanically ventilated patients: measurement by simplified helium dilution compared to quantitative CT scan. *Intensive Care Med* 2004;30:282-9.
90. Patroniti N, Foti G, Cortinovis B et al. Sigh improves gas exchange and lung volume in patients with acute respiratory distress syndrome undergoing pressure support ventilation. *Anesthesiology* 2002;96:788-94.
91. Peslin R, Dawson S. Analysis of multicomponent exponential curves by the Post-Widder's equation. *J Appl Physiol* 1971;30:462-72.
92. Petersson J, Sanchez-Crespo A, Rohdin M et al. Physiological evaluation of a new quantitative SPECT method measuring regional ventilation and perfusion. *J Appl Physiol* 2004;96:1127-36.
93. Phelps ME, Gado MH, Hoffman EJ. Correlation of effective atomic number and electron density with attenuation coefficients measured with polychromatic x rays. *Radiology* 1975;117:585-8.
94. Press WH, Flannery BP, Teukolsky SA, Vetterling WT. In: Press WH, Flannery BP, Teukolsky SA, Vetterling WT, eds. *Numerical recipes*. Cambridge: Cambridge University Press, 1986.

95. Putensen C, Hering R, Muders T, Wrigge H. Assisted breathing is better in acute respiratory failure. *Curr Opin Crit Care* 2005;11:63-8.
96. Putensen C, Hering R, Wrigge H. Controlled versus assisted mechanical ventilation. *Curr Opin Crit Care* 2002;8:51-7.
97. 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;159:1241-8.
98. 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* 1994;150:101-8.
99. Putensen C, Rasanen J, Lopez FA. Improvement in VA/Q distributions during inhalation of nitric oxide in pigs with methacholine-induced bronchoconstriction. *Am J Respir Crit Care Med* 1995a;151:116-22.
100. 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* 1995b;151:993-9.
101. Putensen C, Zech S, Wrigge H et al. Long-term effects of spontaneous breathing during ventilatory support in patients with acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:43-9.
102. 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;158:1644-55.
103. Rasanen J, Cane RD, Downs JB et al. Airway pressure release ventilation during acute lung injury: a prospective multicenter trial. *Crit Care Med* 1991;19:1234-41.
104. Rehder K, Sessler AD. Regional intrapulmonary gas distribution in awake and anesthetized-paralyzed man. *J Appl Physiol* 1977;42:391-402.
105. Rhodes CG, Wollmer P, Fazio F, Jones T. Quantitative measurement of regional extravascular lung density using positron emission and transmission tomography. *J Comput Assist Tomogr* 1981;5:783-91.

106. Rosenthal C, Caronia C, Quinn C, Lugo N, Sagy M. A comparison among animal models of acute lung injury. *Crit Care Med* 1998;26:912-6.
107. Rossing RG. Evaluation of a computer solution of exponential decay or washout curves. *J Appl Physiol* 1966;21:1907-10.
108. Rossing RG, Danford MB. A comparison of continuous distributions of parameters of exponential decay curves. *Biometrics* 1968;24:117-34.
109. Rouby JJ, Puybasset L, Nieszkowska A, Lu Q. Acute respiratory distress syndrome: lessons from computed tomography of the whole lung. *Crit Care Med* 2003;31:S285-S295.
110. Sanchez-Crespo A, Petersson J, Nyren S et al. A novel quantitative dual-isotope method for simultaneous ventilation and perfusion lung SPET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002;29:863-75.
111. Schulze A, Schaller P, Topfer A. Measurement of functional residual capacity by sulfur hexafluoride in small-volume lungs during spontaneous breathing and mechanical ventilation. *Pediatr Res* 1994;35:494-9.
112. Schwilden H, Honerkamp J, Elster C. Pharmacokinetic model identification and parameter estimation as an ill-posed problem. *Eur J Clin Pharmacol* 1993;45:545-50.
113. Simon BA, Marcucci C, Fung M, Lele SR. Parameter estimation and confidence intervals for Xe-CT ventilation studies: a Monte Carlo approach. *J Appl Physiol* 1998;84:709-16.
114. Sjoqvist BA, Sandberg K, Hjalmarson O. Method for analysing multiple-breath nitrogen washouts. *Med Biol Eng Comput* 1986;24:83-90.
115. Snider GL. Chronic obstructive pulmonary disease: a definition and implications of structural determinants of airflow obstruction for epidemiology. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:S3-8.
116. Stoer J. On the numerical solutions of constrained least squares problems. *SIAM J Numer Anal* 1971;8:382-411.



117. Stritzke P, King MAVR, Goldsmith SJ. Deconvolution using orthogonal polynomials in nuclear medicine: a method for forming quantitative functional images from kinetic studies. *IEEE Trans Med Imaging* 1990;9:11-23.
118. Suga K, Nishigauchi K, Kume N et al. Dynamic pulmonary SPECT of xenon-133 gas washout. *J Nucl Med* 1996;37:807-14.
119. 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;149:1550-6.
120. Tajik JK, Chon D, Won C, Tran BQ, Hoffman EA. Subsecond multisection CT of regional pulmonary ventilation. *Acad Radiol* 2002;9:130-46.
121. Tepper RS. Comparison of helium dilution and nitrogen washout measurements of functional residual capacity in infants and very young children. *Pediatr Pulmonol* 1992;13:250-4.
122. Tikhonov A, Arsenin V. Solutions of ill-posed problems. In: *Solutions of ill-posed problems*. London: Wiley/Winston, 1977.
123. 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;66:157-67.
124. Tokics L, Hedenstierna G, Svensson L et al. V/Q distribution and correlation to atelectasis in anesthetized paralyzed humans. *J Appl Physiol* 1996;81:1822-33.
125. Treppo S, Mijailovich SM, Venegas JG. Contributions of pulmonary perfusion and ventilation to heterogeneity in V(A)/Q measured by PET. *J Appl Physiol* 1997;82:1163-76.
126. Tsunoda S, Young AC. Emptying pattern of lung compartments in normal man. *J Appl Physiol* 1972;32:644-9.
127. van Liew HD. Semilogarithmic plots of data which reflect a continuum of exponential process. *Science* 1962;138:682-3.

128. Varah JM. A practical examination of some numerical methods for linear discrete ill-posed problems. *Soc Ind Appl Math Rev* 1979;21:100-11.
129. Varelmann D, Wrigge H, Zinserling J, Muders T, Hering R, Putensen C. Proportional assist versus pressure support ventilation in patients with acute respiratory failure: Cardiorespiratory responses to artificially increased ventilatory demand. *Crit Care Med* 2005;33:1968-75.
130. Verbraak AF, Beneken JE, Bogaard JM, Versprille A. Computer-controlled mechanical lung model for application in pulmonary function studies. *Med Biol Eng Comput* 1995;33:776-83.
131. Vieira SR, Puybasset L, Richecoeur J et al. A lung computed tomographic assessment of positive end-expiratory pressure-induced lung overdistension. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1571-7.
132. Wagner PD. Conditions for equivalence of gas exchange in series and parallel models of the lung. *Respir Physiol* 1977;31:117-38.
133. Wagner PD. Information content of the multibreath nitrogen washout. *J Appl Physiol* 1979;46:579-87.
134. Walsh Sukys M, Stork EK. Neonatal ECMO: iron lung of the 1990s? [editorial;comment]. *J Pediatr* 1994;124:427-30.
135. Wandtke JC, Hyde RW, Fahey PJ et al. Measurement of lung gas volume and regional density by computed tomography in dogs. *Invest Radiol* 1986;21:108-17.
136. Weese J. A reliable and fast method for the solution of Fredholm integral equations of the first kind. *Comp Phys Commun* 1992;69:99-111.
137. Weg JG, Anzueto A, Balk RA et al. The relation of pneumothorax and other air leaks to mortality in the acute respiratory distress syndrome [see comments]. *N Engl J Med* 1998;338:341-6.
138. Whiteley JP, Gavaghan DJ, Hahn CE. A mathematical evaluation of the multiple breath nitrogen washout (MBNW) technique and the multiple inert gas elimination technique (MIGET). *J Theor Biol* 1998;194:517-39.

139. Wolff G, Brunner JX. Gas exchange during mechanical ventilation and spontaneous breathing. Intermittent mandatory ventilation after open heart surgery. *Chest* 1986;90:11-7.
140. Wrigge H, Zinserling J, Neumann P et al. Spontaneous Breathing Improves Lung Aeration in Oleic Acid-induced Lung Injury. *Anesthesiology* 2003;99:376-84.
141. Wrigge H, Zinserling J, Neumann P, Magnusson A, Putensen C, Hedenstierna G. Spontaneous breathing favors ventilation in dependent lung regions and counters cyclic alveolar collapse in oleic acid-induced lung injury - A randomized controlled trial. *Crit Care* 2005;in press.
142. Xu J, Moonen M, Johansson A, Gustafsson A, Bake B. Quantitative analysis of inhomogeneity in ventilation SPET. *Eur J Nucl Med* 2001;28:1795-800.
143. Zinserling J. Bestimmung der N<sub>2</sub>-Auswaschzeitkonstanten mit einem Entfaltungsverfahren beim beatmeten Patienten. Diplomarbeit im Fachbereich Physik, Universität Göttingen, 1995.
144. Zinserling J, Wrigge H, Neumann P et al. Methodologic Aspects of Attenuation Distributions From Static and Dynamic Thoracic CT Techniques in Experimental Acute Lung Injury. *Chest* 2005;128:2963-70.
145. 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;29:720-6.
146. Zwijnenburg A, Klumper A, Roos CM et al. Lung volume calculations from 81Krm SPECT for the quantification of regional ventilation. *Clin Phys Physiol Meas* 1988;9:147-54.

## 10 Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Professor Dr. Christian Putensen und Professor Dr. Andreas Hoeft für die Unterstützung und Betreuung bei der Bearbeitung des Themas dieser Arbeit und die Bereitstellung der Möglichkeiten zur wissenschaftlichen Arbeit in der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin.

Herrn Professor Dr. Peter David danke ich für die Betreuung und konstruktive Kritik bei der Herstellung dieser Arbeit.

Ein besonderen Dank geht an PD Dr. Hermann Wrigge für die Unterstützung bei der Durchführung der Experimente, die ohne ihn in dieser Form nicht möglich gewesen wären.

Danken möchte ich außerdem den Mitarbeitern der Arbeitsgruppe von Professor Dr. Christian Putensen in der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin und dem Pflegepersonal auf den Intensivstationen für die wertvolle Hilfe bei der Durchführung der Experimente.

Mein Dank gilt auch Professor Dr. Göran Hedenstierna und seinen Mitarbeitern sowie den Mitarbeitern der Radiologischen Klinik an der Universität von Uppsala, Schweden, wo die Tierexperimente stattfanden. Ein besonderer Dank geht dabei an den Physiker Enn Maripuu für seine Hilfe bei der Auswertung der SPECT-Daten.

## 11 Lebenslauf