

Einfluss von Spontanatmung auf die regionale Verteilung von Belüftung und Ventilation bei experimentellem Lungenschaden

Inaugural-Dissertation
zum Erlangen des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

Thomas Muders
aus Andernach

2008

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. C. Putensen

2. Gutachter: Prof. Dr. med. A. Welz

Tag der Mündlichen Prüfung: 03.04.2008

Aus der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

Direktor Prof. Dr. med. A. Hoeft

Diese Dissertation ist auf dem Hochschulschriftenserver der ULB Bonn

http://hss.ulb.uni-bonn.de/diss_online elektronisch publiziert.

Meinen Großeltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	8
1 Einleitung.....	11
2 Material und Methoden.....	13
2.1 Airway Pressure Release Ventilation.....	13
2.2 Versuchstiere.....	15
2.2.1 Anästhesie.....	15
2.2.2 Präparation der Versuchstiere.....	15
2.2.3 Induktion des Lungenschadens.....	16
2.3 Beatmungseinstellungen.....	16
2.3.1 Kontrollmodus, APRV ohne Spontanatmung.....	16
2.3.2 APRV mit Spontanatmung.....	17
2.4 Blutgasanalysen.....	17
2.5 Atemgasanalysen.....	17
2.6 Hämodynamische Messungen.....	17
2.7 Messung von Lungenmechanik und Atmung.....	19
2.7.1 Spirometrie.....	19
2.7.2 Kalibration des Pneumotachographen.....	21
2.7.3 Viskositätskorrektur.....	21
2.7.4 Berechnung des in- und exspirierten Volumens aus dem Flusssignal....	22
2.7.5 Externer und intrinsischer PEEP.....	23
2.8 FRC und EELV.....	23
2.8.1 Begriffsdefinitionen.....	23
2.8.2 Berechnung der FRC.....	24
2.9 Computertomographische Aufnahmen.....	26

2.9.1	Prinzip der Computertomographie	26
2.9.2	Technische Grundlagen der CT	28
2.9.3	Dynamische CT-Aufnahmen (Multiscans).....	30
2.9.4	Statische CT-Aufnahmen (Spiral-CT)	30
2.10	Analyse der digitalen CT-Daten	32
2.10.1	Prinzip der densitometrischen CT-Analyse	32
2.10.2	Markierung der Multiscan-CTs	33
2.10.3	Markierung der Spiral-CTs	34
2.10.4	CT-Analysen und Berechnungen	35
2.10.4.1	Kontinuierliche Densitometrie.....	35
2.10.4.2	End-expiratorische Verteilung des Luftvolumen	37
2.10.4.3	Regionale Verteilung der tidalen Luftvolumenänderung.....	37
2.10.4.4	End-expiratorische Verteilung des nicht belüfteten Lungengewebes .	38
2.10.4.5	Regionale Verteilung der tidalen Rekrutierung.....	39
2.11	Messungen	40
2.11.1	Messaufbau	40
2.11.2	Allgemeiner Messablauf.....	41
2.12	Statistische Auswertung.....	42
3	Ergebnisse.....	43
3.1	Lungenschaden	43
3.2	APRV <i>mit</i> und <i>ohne</i> Spontanatmung	44
3.2.1	Hämodynamik	44
3.2.2	Oxygenierung.....	46
3.2.3	Ventilation	48
3.2.4	Funktionelle Residualkapazität	50
3.3	Vergleich der dynamischen und statischen CT-Aufnahmen	51
3.3.1	Kontinuierliche densitometrische Analyse.....	51

3.3.2	Vergleich mittels der Methode von Bland und Altman.....	54
3.4	Vergleich benachbarter Lungenregionen im Spiral-CT	55
3.5	Einfluss der Spontanatmung auf Belüftung und Ventilation	57
3.5.1	Regionale kontinuierliche Densitometrie bei End-Expiration.....	57
3.5.2	End-expiratorische Verteilung des Gasvolumen	59
3.5.3	End-expiratorische Verteilung des nicht-belüfteten Lungengewebes....	60
3.5.4	End-inspiratorische Verteilung des nicht-belüfteten Lungengewebes....	62
3.5.5	Regionale Verteilung der tidalen Gasvolumenänderung.....	63
3.5.6	Regionale Verteilung der tidalen Rekrutierung	64
4	Diskussion	66
4.1	Methodologische Aspekte	67
4.1.1	FRC-Bestimmung mittels N ₂ -Auswasch.....	67
4.1.2	Dynamische und statische Computertomographie	68
4.1.3	Bestimmung tidaler Änderungen mittels dynamischer CT	69
4.2	Effekte der Spontanatmung	71
4.2.1	Globale Hämodynamik und Sauerstoffangebot	71
4.2.2	Alveoläre Rekrutierung	72
4.2.2.1	Effekte der Spontanatmung auf die FRC.....	72
4.2.2.2	Belüftung des Lungengewebes bei End-Expiration	73
4.2.3	Verbesserung des Ventilations-Perfusionsverhältnisses	74
4.2.4	Beatmungsassoziierte Lungenschädigung - tidale Rekrutierung	76
4.3	Regionale Unterschiede des transpulmonalen Druckes	78
5	Zusammenfassung	82
6	Literaturverzeichnis.....	84
7	Danksagung	93
8	Lebenslauf	94

Abkürzungsverzeichnis

AF	Atemfrequenz
ALS	akute Lungenschädigung
AMV	Atemminutenvolumen
APRV	Airway pressure release ventilation
ATPD	Standardbedingungen bei Umgebungstemperatur und trockener Luft
BTPS	Standardbedingungen bei 37°C und wasserdampfgesättigter Luft
CO ₂	Kohlendioxid
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung (chronic obstructive pulmonary disease)
CPAP	kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck (continuous positive airway pressure)
CPAP _{hoch}	oberes CPAP Niveau
CPAP _{tief}	unteres CPAP Niveau
CT	Computertomographie
<i>CT</i>	radiologische Dichte
<i>d</i>	Absorptionsdicke
<i>D</i>	Tischvorschub
DO ₂	Sauerstoffsangebot
<i>dV</i>	tidale Volumenänderung
dyn	dynamisch
EELV	endexpiratorisches Lungenvolumen
F	Fraktion
F _e CO ₂	expiratorische Kohlendioxidfraktion
F _e N ₂	expiratorische Stickstofffraktion
F _e O ₂	expiratorische Sauerstofffraktion
F _i CO ₂	inspiratorische Kohlendioxidfraktion
F _i N ₂	inspiratorische Stickstofffraktion
F _i O ₂	inspiratorische Sauerstofffraktion
FRC	funktionelle Residualkapazität
Hb	Hämoglobingehalt
HF	Herzfrequenz
HI	Herzindex
HU	Hounsfield-Einheit
HZV	Herzzeitvolumen
HZV	Herzzeitvolumen

I	Intensität
I:E	Inspiraions-Expirations-Verhältnis
I_0	Primärintensität
ITBV	intrathorakales Blutvolumen
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KOF	Körperoberfläche
l	Länge
LVSWI	Index der linksventrikulären Schlagarbeit
MAD	mittlerer arterieller Blutdruck
MBNW	Stickstoffauswaschmethode
mg	Milligramm
MPAD	mittlerer pulmonalarterieller Blutdruck
MSM	Massenspektrometer
η	Viskosität
O_2	Sauerstoff
P	Schwächung
ρ	Pitch-Faktor
PAD	pulmonalarterieller Blutdruck
PaO_2	arterieller Sauerstoffpartialdruck
P_{aw}	Atemwegsdruck
$P_{aw.high}$	Inspirationsdruck
$P_{aw.min}$	minimaler Atemwegsdruck
PAWP	pulmonalkapillärer Verschlussdruck (pulmonary artery wedge pressure)
PCV	druckkontrollierte Beatmung (pressure controlled ventilation)
PEEP	positiver end-expiratorischer Druck (positive endexpiratory pressure)
PEEP _e	extrinsischer PEEP
PEEP _i	intrinsischer PEEP
P_{es}	Ösophagusdruck
P_{pl}	Pleuradruck
PT	Pneumotachograph
$P_{transpulm}$	transpulmonaler Druck
PVR	pulmonaler Gefäßwiderstand (pulmonary vascular resistance)
ΔP	Druckdifferenz
Q_{va}/Q_t	Ventilations/Perfusionsverhältnis

r	Radius
ROI	markierte Region (region of interest)
RQ	respiratorischer Quotient
RR _{dias}	diastolischer Blutdruck
RR _{syst}	systolischer Blutdruck
RVSWI	Index der rechtsventrikulären Schlagarbeit
S	Schichtdicke
SaO ₂	arterielle Sauerstoffsättigung
SpA	Spontanatmung
stat	Statisch
SVI	Schlagvolumenindex
SvO ₂	gemischtvenöse Sauerstoffsättigung
SVR	peripherer Gefäßwiderstand
T	Temperatur
T _I	Inspirationszeit
V	Volumen
VO ₂	Sauerstoffverbrauch
V _T	Tidalvolumen
\dot{V}	Gasfluss
ZVD	zentraler Venendruck
- SpA	ohne Spontanatmung
+ SpA	mit Spontanatmung
μ	Schwächungskoeffizient
μg	Mikrogramm

1 Einleitung

Als „airway pressure release ventilation“ (APRV) bezeichnet man eine zeitgesteuerte, druckregulierte Beatmungsform mit zyklischem Wechsel zweier unterschiedlicher CPAP (continuous positiv airway pressure) Niveaus. Dabei ist eine zusätzliche Spontanatmung des Patienten zu jedem Zeitpunkt und auf jedem Druckniveau uneingeschränkt möglich (Baum M et al., 1989; Downs JB, 1987). Unter APRV wird die spontane Atemaktivität des Patienten nur dann maschinell unterstützt, wenn sie zufällig mit dem maschinellen Wechsel vom unteren auf das obere Druckniveau zusammenfällt. Bei fehlender Spontanatmung unterscheidet sich APRV nicht von konventioneller druckkontrollierter Beatmung (Baum M et al., 1989).

Untersuchungen an Patienten mit akuter Lungenschädigung (ALS) haben gezeigt, dass das Zulassen von Spontanatmung während APRV im Vergleich zu kontrollierter mechanischer Beatmung nicht nur den Bedarf an sedierenden und muskelrelaxierenden Medikamenten zur Anpassung des Patienten an das Beatmungsgerät vermindert, sondern auch den systemischen Blutfluss und die arterielle Oxygenierung verbessert (Putensen C et al., 1999; Putensen C et al., 2001; Sydow M et al., 1994). In diesem Zusammenhang zeigten experimentelle und klinische Studien (Putensen C et al., 1994a; Putensen C et al., 1994b; Putensen C et al., 1995; Putensen C et al., 1999; Seymour CW et al., 2007) eine Verringerung der intrapulmonalen Shunt-Durchblutung sowie eine Verbesserung des Ventilations-Perfusionsverhältnisses durch Spontanatmung während APRV. Neuere computertomographische Untersuchungen an Schweinen mit Ölsäure-induzierter Lungenschädigung (Wrigge H et al., 2003) zeigten eine Rekrutierung von zuvor nicht belüfteten Lungenarealen und eine Zunahme des end-expiratorischen Lungenvolumens (EELV) durch Spontanatmung unter APRV. Diese Erkenntnis alleine erklärt jedoch nicht hinreichend die oben genannte Verbesserung des Ventilations-Perfusionsverhältnisses und des pulmonalen Gasaustausches.

In Rückenlage und bei entspannter Zwerchfellmuskulatur sollte kontrollierte mechanische Beatmung zu einer Verteilung des inspiratorischen Gasvolumens entlang eines von ventral nach dorsal gerichteten, durch Lungengewebe und intraabdominelle Organe bedingten, hydrostatischen Druckgradienten in nicht-abhängige Lungenareale führen (Rehder K et al., 1977; Tokics L et al., 1996). Andererseits bewegt sich bei Spontanatmung der dorsale muskuläre Anteil des

Zwerchfells stärker als der ventrale, hauptsächlich aus Sehnenplatten bestehende Anteil (Froese AB et al., 1974; Kleinman BS et al., 2002), was auf eine verbesserte Ventilation des abhängigen Lungengewebes hindeutet (Rehder K et al., 1977). Basierend auf Studien an gesunden Probanden (Rehder K et al., 1977; Tokics L et al., 1996) stellten wir die Hypothese auf, dass Spontanatmung während APRV bei akuter Lungenschädigung eine Umverteilung der Ventilation in abhängige, gut perfundierte Lungenareale fördert, und somit zur Verbesserung der Oxygenierung beiträgt. Diese Hypothese wurde an Schweinen mit Ölsäure-induziertem Lungenschaden überprüft. Hierzu wurden während APRV mit überlagerter Spontanatmung dynamische, computertomographische Aufnahmen des Lungengewebes ohne Unterbrechung der laufenden maschineller Beatmung angefertigt und die regionale Atemgasverteilung untersucht.

2 Material und Methoden

2.1 Airway Pressure Release Ventilation

Bei APRV handelt es sich um eine augmentierte Beatmungsform. Eine vorhandene Spontanatmung des Patienten wird unterstützt, gleichzeitig wird der Patient aber auch druckkontrolliert beatmet.

Das Prinzip der APRV Beatmung besteht in einem zeitgesteuerten periodischen Wechsel zwischen zwei verschiedenen hohen CPAP-Niveaus (Abbildung 1 oben). Im Gegensatz zu anderen augmentierten Beatmungsverfahren kann der Patient zusätzlich, zu jeder Zeit und auf beiden Druckniveaus ungehindert spontan atmen (Baum M et al., 1989; Downs JB, 1987), (Abbildung 1 unten). Eine maschinelle Unterstützung eines einzelnen spontanen Atemzuges erfolgt nur dann, wenn dieser zufällig mit dem maschinell gesteuerten Wechsel vom unteren auf das obere Druckniveau zusammenfällt. Liegt keine spontane Atemaktivität vor unterscheidet sich APRV nicht von konventioneller druckkontrollierter Beatmung (Baum M et al., 1989).

Die uneingeschränkte, überlagerte Spontanatmung wird durch eine spezielle Ventilsteuerung mit einem schnellen Regelkreis (Hochdruck-Ventil) ermöglicht. Das Hochdruck-Ventil ist in der Lage in kurzer Zeit einen hohen Gasfluss zu erzeugen. Der vom Beatmungsgerät gemessene Atemwegsdruck und der Gasfluss stellen dabei die Regelgrößen dar. Variable Parameter unter APRV sind die Dauer des oberen und unteren Druckniveaus, womit die maschinelle Atemfrequenz geregelt wird, und die Höhe der beiden CPAP Niveaus, aus deren Differenz in Abhängigkeit von der Compliance des respiratorischen Systems ein Tidalvolumen (V_T) resultiert. Der maschinelle Atemzyklus lässt sich damit in vier Phasen einteilen: 1) Wechsel zum hohen CPAP Niveau, 2) $CPAP_{hoch}$, 3) „Release“ – Phase und 4) $CPAP_{tief}$.

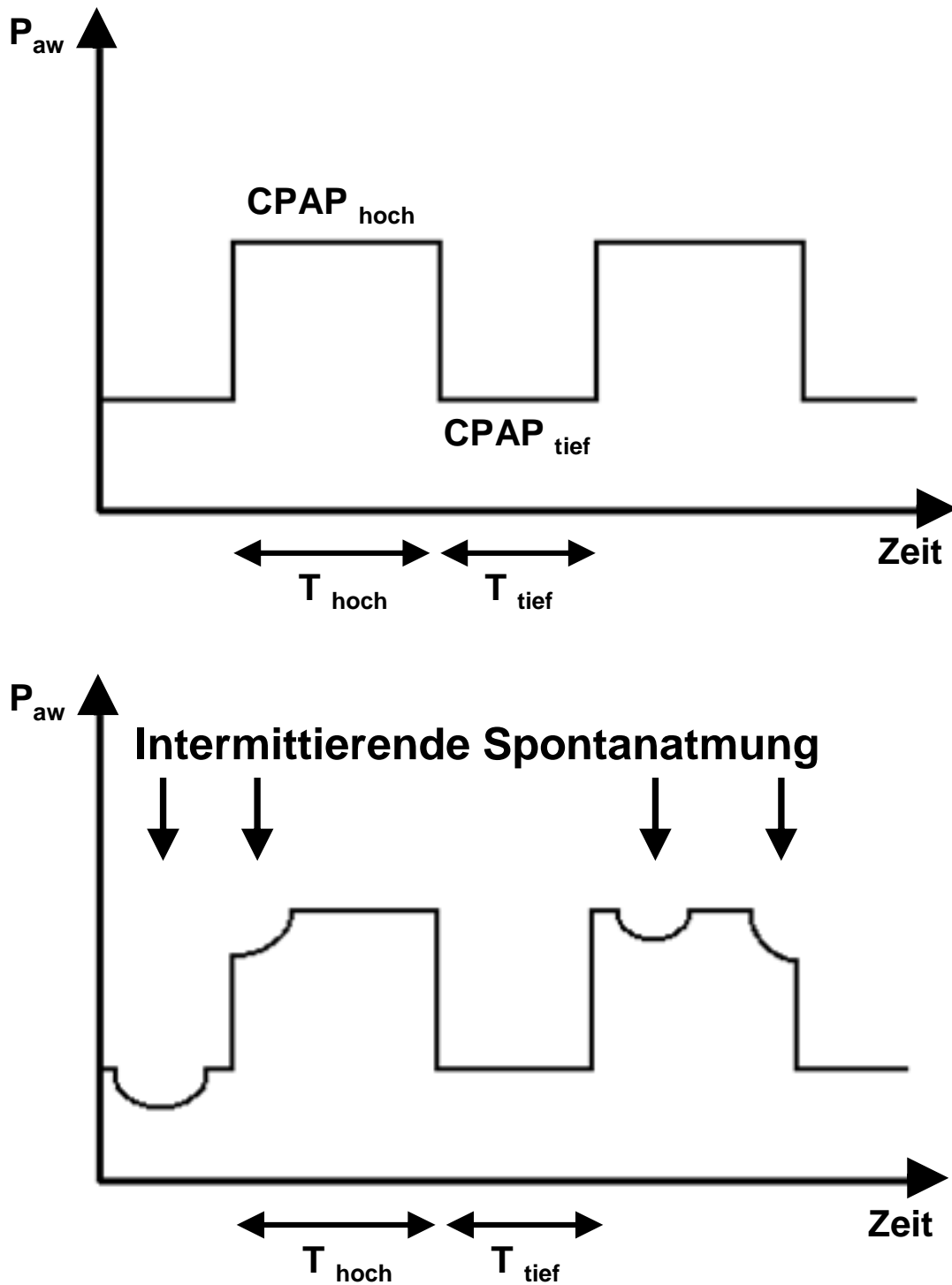


Abbildung 1: Schematische Darstellung eines APRV Atemzyklus

Atemmuster mit den charakteristischen unterschiedlichen Druckniveaus; oben: APRV ohne Spontanatmung, Wechsel zwischen CPAP_{hoch} mit T_{hoch} und CPAP_{tief} mit T_{tief}, reine maschinelle druckkontrollierte Beatmung; unten: APRV mit überlagerter uneingeschränkter Spontanatmung.

2.2 Versuchstiere

Die Versuchsreihe wurde in den Laboratorien der Abteilung für klinische Physiologie der Universitätsklinik Uppsala in Schweden durchgeführt. Nach Zustimmung der örtlichen Ethikkommission wurden 30 gesunde Schweine der Rassen Hampshire, Yorkshire und Swedish country (Gewicht 30 ± 3 kg) anästhesiert und mechanisch beatmet. Sechs Tiere starben nach Induktion des Lungenschadens während der Beatmung im Kontrollmodus (s.u.). 24 Schweine wurden randomisiert entweder im APRV Modus oder im Kontrollmodus beatmet. Aus technischen Gründen konnten bei zwei Schweinen der APRV Gruppe und zwei Schweinen der Kontrollgruppe keine dynamischen CT Untersuchungen durchgeführt werden, so dass letztlich 20 Tiere die Studie vollendeten.

2.2.1 Anästhesie

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

2.2.2 Präparation der Versuchstiere

Die Tiere wurden tracheotomiert und über einen geblockten Endotrachealtubus mit einem Innendurchmesser von 7 mm (HI-CONTUR[®] 107, Mallinckrodt Medical, Athlone, Irland) beatmet. Dieser wurde zur Verringerung des Tubuswiderstandes gekürzt (Wrigge H et al., 2001).

Gemeinsam mit einem Arterienkatheter (18-Gauge Katheter) wurde ein fiberoptischer Thermistorkatheter (Pulsicoath 4F FT PV 2024, Pulsion Medical System, München, Deutschland) in die linke Arteria carotis eingeführt und in die Aorta descendens

vorgeschoben. Ein Pulmonalarterienkatheter (Swan-Ganz-Katheter) und ein zentraler Venenkatheter (18-Gauge Katheter) wurden in die rechte Vena jugularis externa eingeführt. Die exakte Lage der Katheter wurde zum einen anhand typischer Druckkurven ermittelt, zum andern radiologisch während der CT Untersuchungen kontrolliert (Wrigge H et al., 2001).

Zur Urinableitung wurde ein Blasenkatheeter mittels Minilaparatomie in die Harnblase eingebracht.

2.2.3 Induktion des Lungenschadens

Ölsäure (Apoteksbolaget, Göteborg, Schweden) wurde in einer Dosierung von 0.1 ml / kg KG als Suspension in 20 ml isotonischer Kochsalzlösung langsam während eines Zeitraumes von 20 min über den zentralen Venenkatheter injiziert. Bei Abfall der Sauerstoffsättigung während der Injektion auf Werte unter 85% wurde keine weitere Ölsäure gegeben. Der Blutdruck wurde mit kleinen titrierten Dosen von Adrenalin stabilisiert.

2.3 Beatmungseinstellungen

2.3.1 Kontrollmodus, APRV ohne Spontanatmung

Die maschinelle Beatmung (Evita 4, Dräger, Lübeck, Deutschland) wurde im APRV Modus mit folgenden Einstellungen begonnen: Atemfrequenz = 20 / min, Inspirations- / Expirationsverhältnis (I:E) = 1:1, inspiratorische Sauerstoffkonzentration (FiO_2)=0.5, positiver endexpiratorischer Druck (PEEP = $CPAP_{\text{tief}}$) = 5 cm H_2O und ein inspiratorischer Druck ($CPAP_{\text{hoch}}$), der zu einem Tidalvolumen von ca. 10 ml / kg KG führte. Bei fehlender Spontanatmung entspricht dies einer zeitgesteuerten, druckkontrollierten Beatmung (PCV). Falls notwendig wurden $CPAP_{\text{hoch}}$ und die Atemfrequenz angepasst, um normokapnische Verhältnisse (P_aCO_2 35 – 45 mmHg) zu erzeugen. Als Richtwert dienten die endtidale CO_2 -Anzeige (AS/3, Datex-Engström, Helsinki, Finland) und Blutgasanalysen.

Nach Induktion des Lungenschadens musste der $CPAP_{\text{hoch}}$ aufgrund der verminderten Compliance der Lunge erhöht werden, um das zuvor eingestellte Tidalvolumen beizubehalten. Bei konstantem I:E Verhältnis wurde die Atemfrequenz auf 30 Atemzüge pro Minute erhöht, um die Normokapnie aufrecht zu erhalten. Entwickelte sich trotz dieser Anpassungen dennoch eine Hyperkapnie, so wurden

zunächst PaCO₂ Werte von 60 mm Hg akzeptiert, ohne CPAP_{hoch} weiter zu erhöhen. Kam es unter Hyperkapnie zu spontanen Atembemühungen, erkennbar an negativen Ausschlägen auf der Ösophagusdruckkurve, so wurde die Dosis der Remifentanilinfusion erhöht und, falls notwendig, zur Muskelrelaxation Pancuroniumbromid mit 2.5 mg / h infundiert.

2.3.2 APRV mit Spontanatmung

Um nach der Induktion des Lungenschadens das Wiedereinsetzen der Spontanatmung zu erreichen, wurde bei konstantem I:E Verhältnis die AF auf 15 Atemzüge pro Minute erniedrigt und die Remifentanilinfusion auf niedrigere Dosierungen reduziert.

2.4 Blutgasanalysen

Während der jeweiligen Messphase wurden arterielle und gemischtvenöse Blutproben entnommen. Die Blutgasanalysen wurden unverzüglich nach Probenentnahme durchgeführt. Sauerstoffsättigung (SaO₂) und Hämoglobin (Hb) jeder Probe wurden mit Standard-Butgaselektroden (ALB 300, Radiometer, Copenhagen, Dänemark) ermittelt. Der pH-Wert und die Gaspartialdrücke für Sauerstoff (P_aO₂ und P_vO₂) und Kohlendioxid (P_aCO₂ und P_vCO₂) wurden mittels Photospektrometrie (OSM 3, Radiometer, Copenhagen, Dänemark) gemessen und für die Körpertemperatur korrigiert.

2.5 Atemgasanalysen

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

2.6 Hämodynamische Messungen

Die Herzfrequenz wurde aus dem Elektrokardiogramm abgeleitet. Mittels des arteriellen Katheters wurden systolischer, diastolischer und mittlerer arterieller Blutdruck aufgenommen: zentralvenöser Druck, pulmonalarterieller Druck und

pulmonalarterieller Verschlussdruck wurden über Druckaufnehmer (Combitrans, Braun AG, Melsungen, Deutschland) erfasst und aufgezeichnet (AS/3, Datex-Engström, Helsinki, Finland).

Die Ermittlung des Herzzeitvolumens erfolgte mittels Doppelindikordilutionsverfahren nach der STEWARD-HAMILTON-Methode. Hierzu erfolgten während der jeweiligen Messphase an zufälligen Zeitpunkten jeweils drei Bolusinjektionen von 10 ml eines Doppelindikators, bestehend aus 1 mg / ml Indocyanin Grün (ICG-Pulsion, Pulsion Medical System, München, Deutschland) und sterilem Wasser (Temperatur ca. 5 –7 ° C). Der in der Aorta descendens platzierte fiberoptisch Thermistorkatheter ermittelte die Farbstoff- und Temperaturverdünnungskurven. CO sowie alle abgeleiteten Größen errechnete der angeschlossene Computer (Pulsion COLD Z-021, Pulsion Medical System, München, Deutschland) automatisch.

Aus den gewonnenen Daten wurde errechnet:

$$\text{Herzindex} \quad HI = \frac{HZV}{KOF},$$

mit $KOF = \text{Körperoberflächen [m}^2\text{]}$

$$\text{Schlagvolumenindex} \quad SVI = \frac{HZV}{HF},$$

$$\text{peripherer Gefäßwiderstand} \quad SVR = \frac{MAD - ZVD}{HZV} \cdot 80,$$

$$\text{pulmonaler Gefäßwiderstand} \quad PVR = \frac{PAP - PAWP}{CO} \cdot 80,$$

Index der rechtsventrikulären

$$\text{Schlagarbeit} \quad RVS WI = \frac{(PAD - ZVD) \cdot 1,36}{100} \cdot SVI$$

Index der linksventrikulären

$$\text{Schlagarbeit} \quad LVS WI = \frac{(MAD - ZVD) \cdot 1,36}{100} \cdot SVI$$

Für die statistische Auswertung wurde jeweils der rechnerische Mittelwert der Dreifachmessung verwendet.

Sauerstoffangebot und Sauerstoffverbrauch, wurden wie folgt berechnet:

Sauerstoffangebot $DO_2 = \text{HZV} \cdot (S_aO_2 \cdot Hb \cdot 1,3 + P_aO_2 \cdot 0,031)$,[l/min]

mit $DO_2 = \text{Sauerstoffangebot [l/min]}$

$\text{HZV} = \text{Herzzeitvolumen [l/min]}$,

$S_aO_2 = \text{arterielle Sauerstoffsättigung [%]}$,

$Hb = \text{Hämoglobingehalt [g/dl]}$,

$P_aO_2 = \text{arterieller Sauerstoffpartialdruck [mmHg]}$,

Sauerstoffverbrauch $VO_2 = HI \cdot Hb \cdot 1,3 \cdot (S_aO_2 - S_vO_2)$,

mit $VO_2 = \text{Sauerstoffverbrauch}$

$S_vO_2 = \text{gemischtvenöse Sauerstoffsättigung [%]}$.

2.7 Messung von Lungenmechanik und Atmung

2.7.1 Spirometrie

Mit Hilfe eines beheizten Pneumotachographen (No. 1, Fleisch, Lausanne, Schweiz) und eines Differenzdruckaufnehmers (Huba Control, Würenlos, Schweiz), wurde am proximalen Ende des Endotrachealtubus der Gasfluss gemessen. Der Linearitätsbereich des Pneumotachographen wird bei einem Fluss von 0 bis 2,5 l/s mit ± 1 % angegeben.

Das Prinzip der Gasflussmessung beruht darauf, dass durch die laminare Strömung über die lamellenartig angeordneten Kapillaren innerhalb des angegebenen Flussbereichs ein Druckabfall entsteht. Der Druckabfall über jeder dieser Kapillaren ist nach dem Gesetz von HAGEN-POISEUILLE proportional dem Fluss, sofern die Strömung laminar ist:

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

mit: $\Delta P = \text{Druckdifferenz über die Kapillare [10}^2 \text{ Pa] bzw. [cmH}_2\text{O]}$,

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

h = Viskosität des Gasgemisches [10^2 Pa*s],

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

Ein Differenzdruckaufnehmer (SMT, München, Deutschland) zeichnete am proximalen Tubusende den Atemwegsdruck auf. Tidalvolumen und Atemminutenvolumen wurden aus dem Flusssignal durch Integration über die Zeit hergeleitet und in BTPS-Bedingungen (body temperature, pressure, saturated: Körpertemperatur = 37°C (310 K), Luftdruck = 760 mmHg, Wasserdampfdruck bei Sättigung = 47 mmHg bei 37°C) umgerechnet. Atemfrequenz und Inspirationszeit wurden direkt aus dem Flusssignal ermittelt. Mittlerer Atemwegsdruck, inspiratorischer, minimaler und maximaler Atemwegsdruck wurden für jeden einzelnen Atemzyklus bestimmt. Alle Atmungsvariablen wurden über ein Zeitintervall von fünf Minuten gemittelt.

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

Alle Signale wurden nach Konvertierung durch einen Analog/Digital-Wandler (PCM-DAS16S/12, Mansfield, MA, USA) mit einer Aufzeichnungsfrequenz von 40 Hz einem IBM-AT-Computer zugeführt, in Echtzeit auf dem Monitor dargestellt und zwecks späterer Analyse auf magnetischen Datenträgern gespeichert.

2.7.2 Kalibration des Pneumotachographen

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

2.7.3 Viskositätskorrektur

Veränderungen der Gaszusammensetzung und der Temperatur führen zu Viskositätsveränderungen des betreffenden Gasgemisches, wodurch die Genauigkeit der Messung herabgesetzt ist. Der Temperatureinfluss ist bei beheiztem Pneumotachographen gering, der Fehler liegt unter 2% (Kox WJ et al., 1991). Der Einfluss von Wasserakkumulation im resistiven Teil des Pneumotachographen hat keinen Einfluss auf die Genauigkeit (Kreit JW, 1996). Zudem wurde zwischen Versuchstier und Pneumotachograph ein Atemgasfilter (*heat-moisture exchanger*, HME) in das System eingebracht, um störende Einflüsse durch Wasserdampf und Temperaturschwankungen weitestgehend zu vermeiden.

Bei Flussmessungen mit reinem Sauerstoff entsteht ein Fehler von 12% (Sullivan WJ et al., 1984) gegenüber Raumlufte. Dies macht eine Viskositätskorrektur notwendig, die unter Verwendung der massenspektrometrisch gewonnenen Atemgaszusammensetzung offline durchgeführt wurde.

$$\dot{V}(t_i) = \frac{p \cdot r^4}{8 \cdot l \cdot h_0} \cdot \Delta P(t_i) \cdot \frac{h_0}{h(t_i)} \quad [1/s]$$

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

$\Delta P(t_i)$ = momentane Druckdifferenz über dem Pneumotachographen

[10² Pa] bzw. [cm H₂O]

= Viskosität des Testgases [10² Pa * s]

$h(t_i)$ = momentane Viskosität des gemessenen Gases [10² Pa * s]

wobei gilt:

$$\frac{p \cdot r^4}{8 \cdot l \cdot h_0} = \text{Flow-Skalierungsfaktor bei Kalibration mit dem Testgas [cm}^2\text{/s]}$$

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

$$h_{dry} = h_{N_2} \cdot F_{N_2} + h_{O_2} \cdot F_{O_2} + h_{CO_2} \cdot F_{CO_2},$$

mit

F = trockene Fraktion des jeweiligen Gases,

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

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

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

T = Temperatur [K]

2.7.4 Berechnung des in- und expirierten Volumens aus dem Flusssignal

Das in- bzw. expirierte Volumen ergibt sich aus der Integration des Flusssignals über die In- bzw. Expirationszeit. Zwischen den einzelnen Messungen wurde der Differenzdruckwert bei Nullfluss registriert und von den Differenzdruckwerten der Messungen subtrahiert, um eine Drift des Volumensignals zu verhindern. Eine weitere Fehlerquelle besteht in der Produktion von Kohlendioxid bei einem respiratorischen Quotienten (RQ) <1. Es bietet sich daher an, inspiratorisches und expiratorisches Volumen getrennt zu betrachten, wobei der Nullflussthroughang die beiden Atemzyklusphasen voneinander trennt. Bei einer Datenerfassungsrate von 40 Hz, also bei einem zeitlichen Abstand von 25ms zwischen den Datenaufnahmepunkten, kommt es vor, dass der Flussnulldurchgang zwischen zwei Datenpunkten liegt. Daher wurde in diesem Fall der Nullflussthroughang durch lineare Interpolation zwischen diesen Punkten ermittelt. Da es bei inspiratorischen Pausen zu Nullflussphasen kommt, die von Signalrauschen überlagert sein können, und zudem Beeinflussungen durch Klappenschlusses des Okklusionsventils der Beatmungsmaschine auftreten können, die jeweils eine Fehlbestimmung

verursachen, wurde ein Schwellenwert definiert, der überschritten werden muss, damit ein Flussnulldurchgang auch als solcher gewertet wird.

2.7.5 Externer und intrinsischer PEEP

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

2.8 FRC und EELV

2.8.1 Begriffsdefinitionen

Das in den Lungen enthaltene Volumen in Atemruhelage, in der sich das Expansionsbestreben der knöchernen Thoraxwand und die Retraktionskräfte des Lungengewebes die Waage halten, wird beim spontan Atmenden als funktionelle Residualkapazität (FRC) bezeichnet (Briscoe WA, 1959). Die FRC setzt sich aus dem Residualvolumen und dem expiratorischen Reservevolumen der Lunge

zusammen, entspricht also dem Gasvolumen, das am Ende der normalen Expiration noch in der Lunge enthalten ist, was beim spontan Atmenden von Atemzug zu Atemzug variiert. Beim beatmeten Patienten, oder, wie in diesem Falle, bei beatmeten Versuchstier, kann beispielsweise aufgrund eines erhöhten Tidalvolumens mit Entstehung eines PEEP_i oder der Applikation eines PEEP_e dieses Volumen erhöht, in einigen Fällen aber auch erniedrigt sein (Gillespie JR, 1983). Da in dieser Situation am Ende der Expiration keine Atemruhelage erreicht wird, bezeichnet man beim beatmeten Patienten oder Versuchstier das Gasvolumen, das end-expiratorisch in der Lunge enthalten ist (Residualkapazität), auch als end-expiratorisches Lungenvolumen (EELV).

2.8.2 Berechnung der FRC

Darling et al. beschrieben schon 1940 die offene Stickstoffauswaschmethode (multiple breath nitrogen washout, MBNW), mit der die FRC bestimmt werden kann (Darling RC et al., 1940). Bei idealen Lungenverhältnissen mit homogener Gasdurchmischung gilt folgendes:

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

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

F_{0,N_2} = N₂-Fraktion am Beginn des Auswaschs und

F_{T,N_2} = N₂-Fraktion am Ende des Auswaschs.

Die in- und expirierten N₂-Volumina erhält man, indem man das Produkt aus Fluss und Stickstofffraktion über die Zeit integriert, wobei die gesamte ausgewaschene N₂-Menge der Differenz aus expiriertem und inspiriertem Stickstoffvolumen entspricht:

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

Da im Blut und im Körpergewebe eines Versuchstieres Stickstoff gelöst ist und auch Stickstoff perkutan aufgenommen wird, kommt es zum Übertritt von N₂ in die Lunge, was bei der Berechnung des expiratorischen N₂-Volumens einen falsch hohen Wert ergeben würde (Groom AC et al., 1967). Die gelöste Stickstoffmenge korreliert gut

mit der Körperoberfläche des Versuchstieres, daher wurde eine Kompensation in die Berechnung (Cournand A et al., 1941) eingeführt, deren Genauigkeit als hinreichend akzeptiert werden kann (Cumming G, 1967).

In der vorliegenden Untersuchung wurde vom unteren CPAP-Niveau beginnend ein Stickstoffauswaschmanöver gestartet. Dazu wurde die $F_{I}O_2$ ausgehend von der Grundeinstellung auf 1.0 erhöht. Der Auswaschvorgang wird bei Erreichen einer end-expiratorischen N_2 -Konzentration von 3% des N_2 -Ausgangswertes zu Beginn des Auswaschs beendet. Ein typischer Auswaschvorgang ist in Abbildung 2 dargestellt.

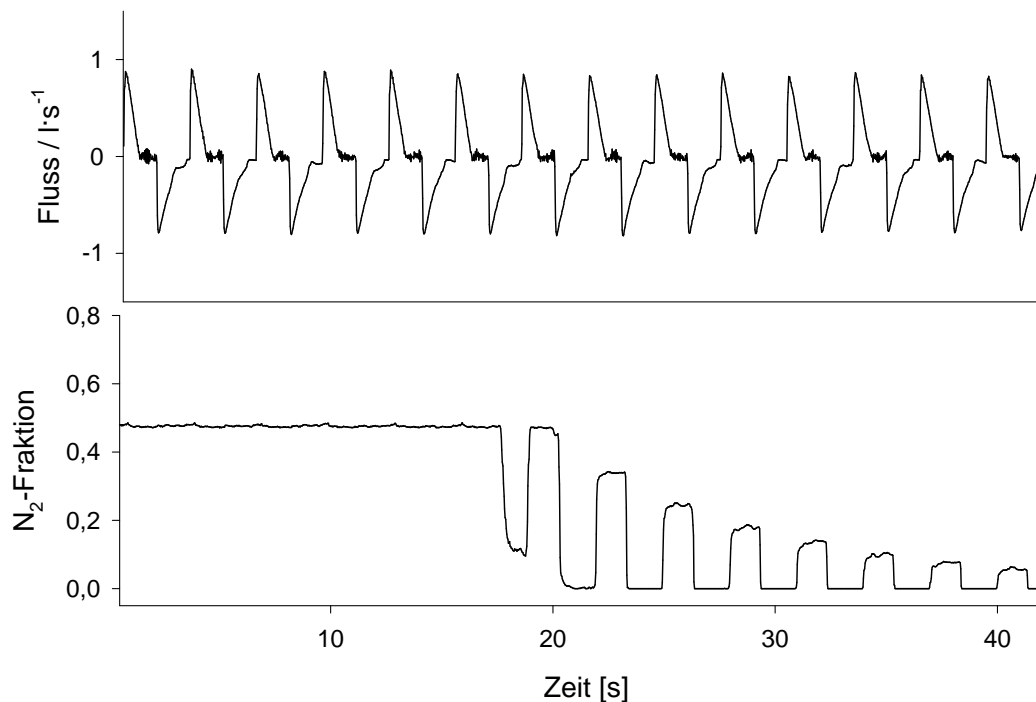


Abbildung 2: Stickstoffauswaschkinetik bei druckkontrollierter Beatmung

Oben: Atemgasfluss in l/s, unten: N_2 -Fraktion.

2.9 Computertomographische Aufnahmen

Mit einem Somatom Plus 4 (Siemens, Erlangen, Deutschland) wurden unter Beatmung bzw. Spontanatmung jeweils dynamische (Multiscan-CT) und statische (Spiral-CT) computertomographische Aufnahmen angefertigt.

2.9.1 Prinzip der Computertomographie

Mit der Computertomographie (CT) wird das zu untersuchende Objekt in Querschnittsbildern dargestellt. Das Prinzip der 1967 von dem englischen Physiker Hounsfield entwickelten Technik besteht darin, die räumlichen Eigenschaften des zu untersuchenden Objekts aus unterschiedlichen Richtungen zu messen und daraus überlagerungsfreie Bilder zu errechnen (Hounsfield GN, 1980).

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

$$\text{Schwächung} \quad P = \ln \frac{I_0}{I} = m \cdot d$$

mit m = Schwächungskoeffizient und
 d = Absorptionsdicke.

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

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

$$\text{daraus folgt:} \quad m = \frac{1}{d} \cdot \ln \frac{I_0}{I}$$

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

$$I = \int_0^{E_{\max}} I_0(E) \cdot e^{-\int_0^d m(E) ds} dE$$

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

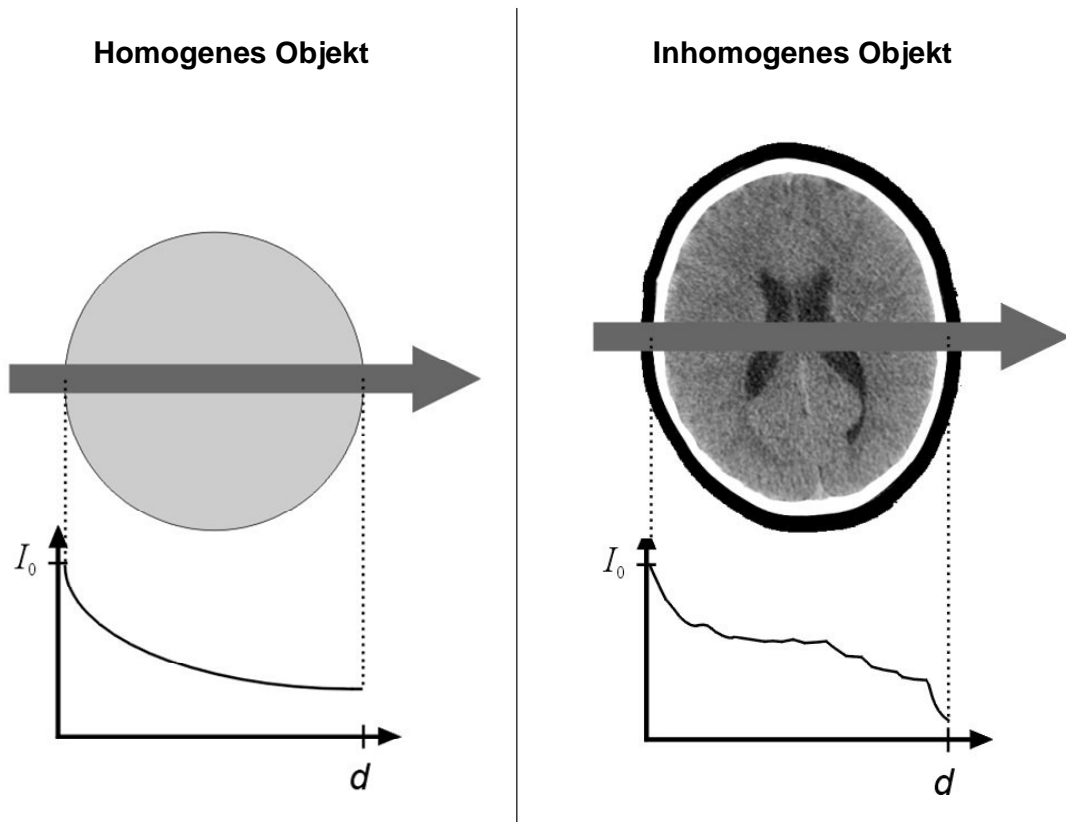


Abbildung 3: Schwächung der Strahlung entlang eines homogenen und inhomogenen Objektes

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

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

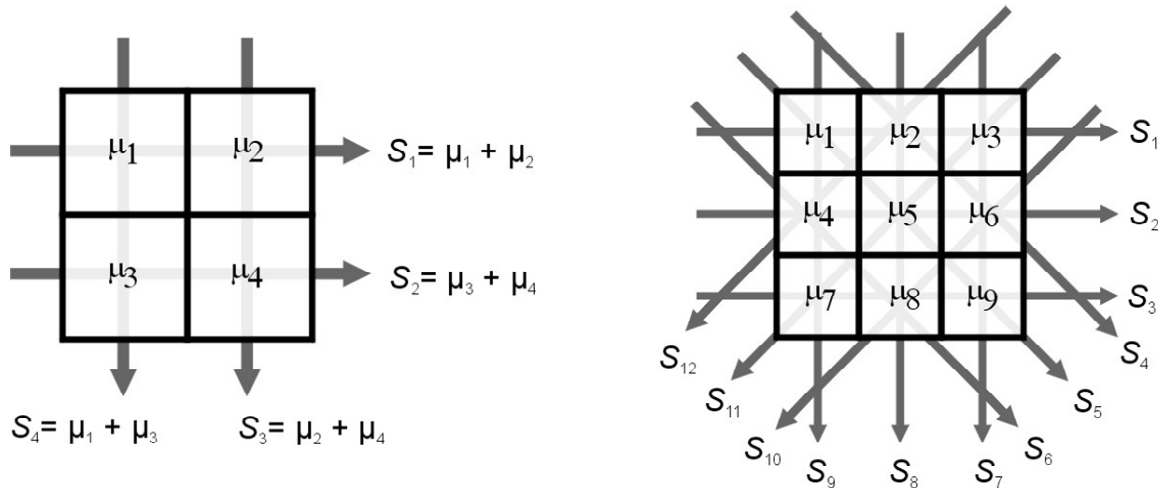


Abbildung 4: Bildrekonstruktion mittels Rückprojektion. (aus Kalender, 2006)

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

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

$$\text{Es gilt: } CT - \text{Zahl} = \left(\frac{m_G - m_{\text{Wasser}}}{m_{\text{Wasser}}} \right) \cdot 1000 \text{HU}$$

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

2.9.2 Technische Grundlagen der CT

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

auf die Detektoren einfallende Streustrahlung. Somit kann die signaltragende Primärstrahlung reduziert werden.

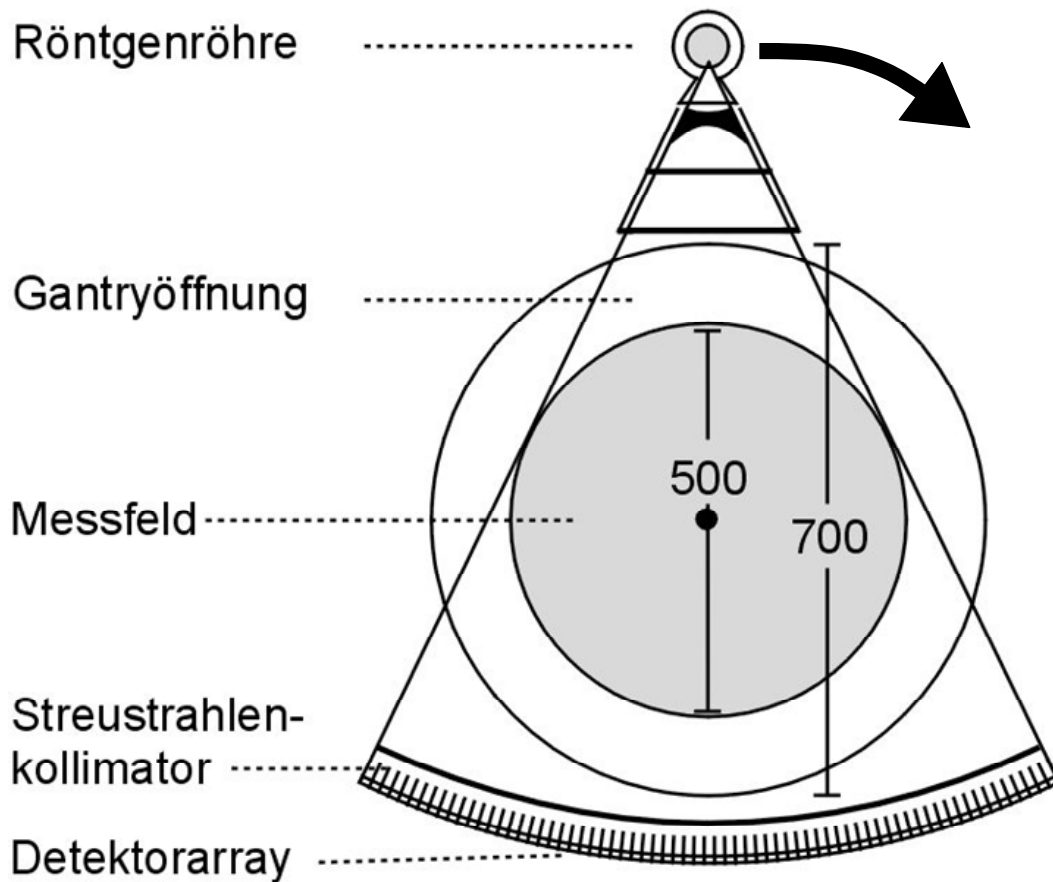


Abbildung 5: Aufbau eines CT Messsystems (Gantry, aus Kalender, 2006)

In der vorliegenden Untersuchung wurden zwei verschiedene CT-Aufnahmetechniken verwendet.

Die dynamische CT, auch Multiscan genannt, dient dazu, zeitliche Änderungen im Schwächungsverhalten zu erfassen. Hierzu wird eine einzelne repräsentative Schicht ausgewählt und wiederholt gescannt. In der vorliegenden Arbeit wurde die dynamische CT angewendet, um einzelne Schichten des Lungengewebes ohne Unterbrechung der Atmung im zeitlichen Verlauf darzustellen.

Die Spiral-CT stellt ein Volumenaufnahmeverfahren dar, bei dem das zu untersuchende Objekt durch Verschiebung entlang einer z-Achse räumlich kontinuierlich abgetastet wird. Mit Hilfe einer z-Interpolation wird dann für jede beliebige Bildposition ein planarer Datensatz errechnet. Hierfür ist die Kenntnis der

durch Schichtkollimation (primäre Einblendung) eingestellten Schichtdicke S , die Anzahl der gleichzeitig aufgezeichneten Schichten M und der Tischvorschub D in mm pro 360° Rotation erforderlich. Hieraus wird dann der sogenannte Pitch-Faktor p berechnet (Kalender WA, 2006).

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

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

2.9.3 Dynamische CT-Aufnahmen (Multiscans)

Zunächst wurde ein frontales Topogramm des Thorax erzeugt. Anhand dieser Aufnahme wurden zwei transversale Ebenen ausgewählt: eine apikale Schicht auf Höhe der Mitte der thorakalen Trachea und eine weitere, ca. 1-2 cm oberhalb des Zwerchfells gelegene Schicht.

In jeder dieser beiden definierten transversalen Ebenen wurden in zufälliger Reihenfolge dynamische CT-Aufnahmen (140 kV, 111 mA, 0,75 s pro Umlauf) mit einer Schichtdicke von 8 mm über einen Zeitraum von 4,5 s angefertigt, so dass mindestens ein kompletter maschineller Atemzyklus erfasst wurde. Der CT-Scanner rekonstruierte aus diesen Daten für jede Serie 45 Einzelbilder mit einer effektiven zeitlichen Auflösung von 0,1 s und einer räumlichen Auflösung von 512×512 Bildpunkten (Pixel). In Abhängigkeit der transversalen Bildgröße ergab sich eine Pixelgröße von $0,25 \pm 0,05 \text{ mm}^2$ und eine daraus resultierenden Größe der Volumeneinheiten (Voxel) von $1,96 \pm 0,39 \text{ mm}^2$ (Pixelgröße x Schichtdicke).

2.9.4 Statische CT-Aufnahmen (Spiral-CT)

Im Anschluss an die dynamischen Aufnahmen wurden die Atemwegsdruck- und Flusskurven beobachtet und der Endotrachealtubus zum Zeitpunkt der end-expiratorischen Atemendlage abgeklemmt. Ein end-expiratorischer Spiral-CT-Scan (140 kV, 111 mA) wurde dann mit einer Kollimation von 8 mm und einem Pitchfaktor von 1,5 angefertigt. Zuletzt wurde der Endotrachealtubus zum Zeitpunkt der end-inspiration Atemlage abgeklemmt. Es wurde dann ein end-inspiratorisches Spiral-CT (Kollimation 8 mm, Pitchfaktor 1,5). Die transversalen Bilder wurden mit

einer Schichtdicke von 8 mm rekonstruiert. Die digitalen CT Daten wurden schließlich von der Siemens-Workstation auf einen PC überspielt und zur weiteren Bearbeitung auf CD gebrannt.

2.10 Analyse der digitalen CT-Daten

2.10.1 Prinzip der densitometrischen CT-Analyse

In der Computertomographie wird für jede Volumeneinheit (Voxel) des untersuchten Gewebes die radiologische Dichte bestimmt und wie unter 2.9.1 beschrieben als CT-Zahl in Hounsfield Units angegeben (Hounsfield GN, 1980). In Abbildung 6 sind die Hounsfield-Skala sowie eine densitometrische Analyse von Lungengewebe dargestellt. Luft hat definitionsgemäß eine radiologische Dichte von -1000 HU, Wasser 0 HU und Knochengewebe +1000 HU (Hounsfield GN, 1980). Somit ist es möglich jedem einzelnen untersuchten Voxel einen Luft- und Wassergehalt zuzuordnen und die entsprechenden Luft- und Gewebevolumenta zu berechnen.

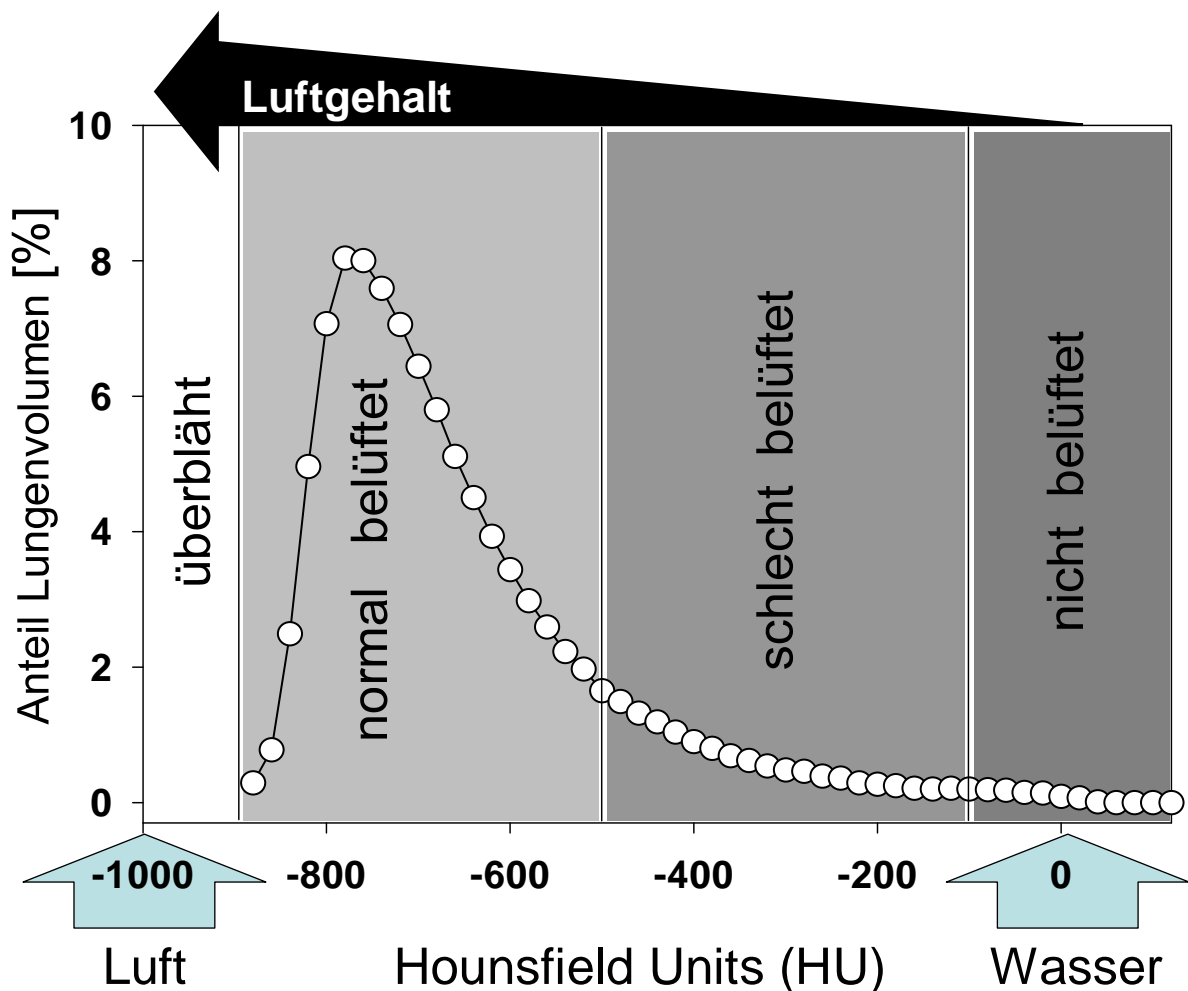


Abbildung 6: Prinzip der densitometrischen Analyse computertomographischer Bilder

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

Für Lungengewebe sind folgende Belüftungsgrade definiert (Gattinoni L et al., 1991b; Gattinoni L et al., 2006a; Gattinoni L et al., 1993; Lundquist H et al., 1995; Vieira SR et al., 1998). Nicht belüftetes Lungengewebe hat eine Dichte von +100 bis -100 HU, schlecht belüftetes Lungengewebe eine Dichte von -100 bis -500 HU. Im Bereich von -500 bis -900 HU ist normal belüftetes Lungengewebe repräsentiert. Überblähte Bereiche der Lunge haben eine Dichte von -900 HU bis -1000 HU.

2.10.2 Markierung der Multiscan-CTs

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

Zunächst wurde aus allen 46 Bildern einer Serie ein Bild, das die end-inspiratorische Atemlage repräsentiert, und eines, das die end-expiratorische Atemlage widerspiegelt, ermittelt. Hierzu wurde eine möglichst große „region of interest“ (ROI) im Lungengewebe markiert und in alle einzelnen Bilder einer Serie kopiert. Das Bild mit dem geringsten Luftgehalt innerhalb der markierten Referenzregion wurde als end-expiratorisches Bild ausgewählt. Umgekehrt wurde dem Bild mit dem höchsten Luftgehalt innerhalb der markierten Referenzregion die Inspiration zugeordnet.

Die so ermittelten Bilder wurden weiter ausgewertet, jeweils beginnend mit der end-expiratorischen Aufnahme einer Serie. Zunächst wurde die Lungengrenze entlang der Innenseite des Thorax und des Mediastinums markiert. Da in den apikalen Serien die rechte und die linke Lunge -vollständig durch das Mediastinum voneinander getrennt sind, wurden beide Lungenhälften in zwei einzelnen ROI markiert und die Daten später addiert. In den zwerchfellnahen Scans wurden beide Lungen jeweils in einer ROI gemeinsam markiert.

Die Mitte des Sternums und des Processus spinosus wurden durch eine Gerade R verbunden (Abbildung 7). Eine weitere, parallel zu dieser Referenzlinie R liegende Gerade D wurde im Bereich des größten dorsoventralen Durchmessers des markierten Lungengewebes platziert und halbiert (Punkt M). Eine dritte, zu den

beiden Vorgenannten senkrecht (durch Punkt M) verlaufende Gerade H teilte schließlich das markierte Lungengewebe in eine ventrale und eine dorsale Hälfte. Größere Gefäßstrukturen wurden in separaten ROIs markiert.

Alle Markierungen wurden dann aus dem end-expiratorischen Bild in das zugehörigen inspiratorische Bild der entsprechenden Serie kopiert und den anatomischen Gegebenheiten des inspiratorischen Bildes entsprechend angepasst.

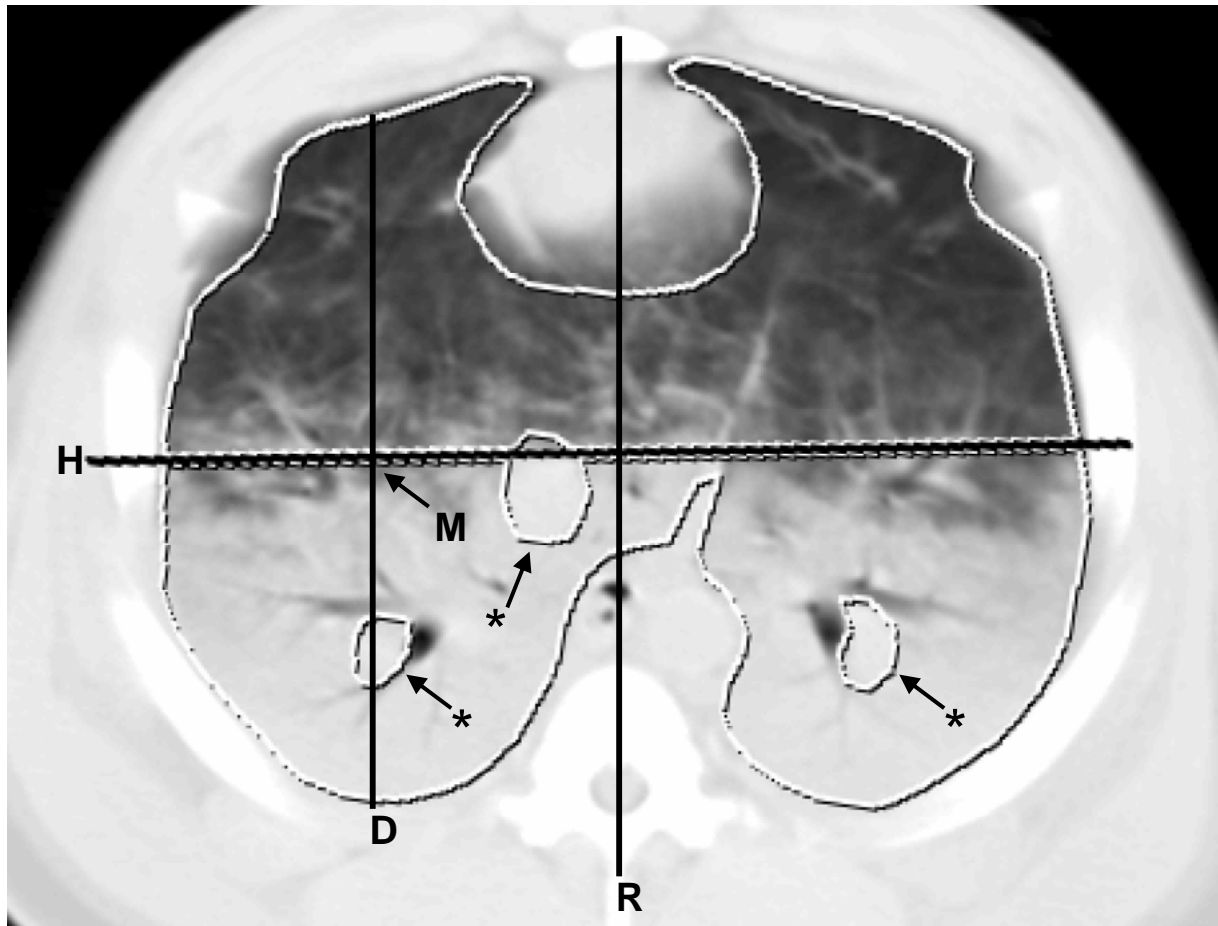


Abbildung 7: Markierung der CT-Bilder zur weiteren Analyse

End-inspiratorisches Einzelbild der zwerchfellnahen dynamischen Schnittbildserie. R: Referenzlinie als Verbindung von Sternum und Processus spinosus, D: größter dorso-ventraler Durchmesser des Lungengewebes; M: Mittelpunkt der Strecke D; H: Senkrechte auf Strecke D durch Punkt M; grau: Markierung der Lungengrenzen, ventrale und dorsale Region of interest (ROI); *: intrapulmonale Gefäße

2.10.3 Markierung der Spiral-CTs

Aus allen Bildern einer Spiral-CT Serie wurde das Schnittbild ausgewählt, welches die größte Übereinstimmung mit dem end-expiratorischen Einzelbild des korrespondierenden zwerchfellnahen dynamischen Multiscans aufwies. Hierzu

wurden anatomisch-morphologische Strukturen wie Gefäße, Bronchien und Rippen im Spiral-CT verfolgt und verglichen, bis die größtmögliche optische Übereinstimmung zwischen beiden CT-Bildern erreicht wurde. Das so ermittelte CT-Bild sowie die drei kranial angrenzenden Schnittbilder wurden zur weiteren Bearbeitung ausgewählt und wie zuvor beschrieben (siehe 2.10.2) markiert.

2.10.4 CT-Analysen und Berechnungen

2.10.4.1 Kontinuierliche Densitometrie

Alle der unter 2.10.2 und 2.10.3 beschriebenen ROIs aus Spiral-CT und Multiscan-CT wurden mit Hilfe der zur Markierung verwendeten PC Software (Osiris, Universität Genf, Schweiz) wie unter 2.10.1 beschrieben densitometrisch analysiert. Die Häufigkeitsverteilungen wurden exportiert und mit angepassten Programmen, die unter der Programmierumgebung Asyst® 4.0 (Asyst Software Technologies, Rochester NY, USA) erstellt wurden, weiter bearbeitet. Folgender Datensatz wurde für jede ROI berechnet:

Gesamtzahl n aller Voxel in der markierten ROI: n

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

mit A_{ROI} = Gesamtfläche der markierten ROI

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

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

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

mit n_{normal} = alle Voxel mit einer Dichte von -500 bis -900 HU

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

mit n_{poor} = alle Voxel mit einer Dichte von -100 bis -500 HU

Anteil F_{non} des nicht belüfteten Lungengewebes:

$$F_{non} = \frac{n}{n_{non}},$$

mit n_{non} = alle Voxel mit einer Dichte von 100 bis -100 HU

mittlere Dichte CT_{over} des überblähten Lungengewebes:

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

mittlere Dichte CT_{normal} des normal belüfteten Lungengewebes:

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

mittlere Dichte CT_{poor} des schlecht belüfteten Lungengewebes:

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

mittlere Dichte CT_{non} des nicht belüfteten Lungengewebes:

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

Alle Datensätze wurden in ein Tabellenkalkulationsprogramm (Microsoft® Excel 2002, Microsoft Cooperation, USA) importiert und weiterbearbeitet. Folgende Größen wurden berechnet:

Gesamtvolumen V_{Vox} eines Voxels:

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

Luftvolumen V_{Air} eines Voxels:

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

mit: A_{Pix} = Fläche eines Pixels [mm^2]

d = Schichtdicke [mm]

CT = radiologische Dichte [HU]

Luftvolumen $V_{Air,ROI}$ der gesamten markierten ROI:
$$V_{Air,ROI} = \sum_i^n V_{Air,Vox,i}$$

Atelektasenvolumen $V_{non,ROI}$ der markierten ROI:
$$V_{non,ROI} = \sum_i^{n_{non}} V_{Vox,i}$$

2.10.4.2 End-expiratorische Verteilung des Luftvolumen

In den end-expiratorischen Einzelbildern der Multiscan-CT Serien wurde das Luftvolumen wie unter 2.10.4 beschrieben für jede einzelne ROI berechnet. Die Daten der separat markierten Gefäß- und Bronchialstrukturen wurden von den Werten des Lungengewebes abgezogen. Die relative regionale Verteilung des bei End-Expiration insgesamt im Schnittbild enthaltenen Luftvolumens wurde wie folgt berechnet:

Anteil $F_{Air.nondep}$ des ventral (nicht abhängig) vorhandenen Luftvolumens am

Gesamtluftvolumen
$$F_{Air.nondep} = \frac{V_{Air.nondep}}{V_{Air.nondep} + V_{Air.dep}} [\%],$$

Anteil $F_{Air.dep}$ des dorsal (abhängig) vorhandenen Luftvolumens am

Gesamtluftvolumen
$$F_{Air.dep} = \frac{V_{Air.dep}}{V_{Air.nondep} + V_{Air.dep}} [\%],$$

mit: $V_{Air.nondep}$ = ventral vorhandenes Luftvolumen [ml] und

$V_{Air.dep}$ = dorsal vorhandenes Luftvolumen [ml]

2.10.4.3 Regionale Verteilung der tidalen Luftvolumenänderung

Die tidale Luftvolumenänderung ist die Differenz zwischen end-inspiratorischem und end-expiratorischem Luftvolumen des Lungengewebes und entspricht somit der Luftvolumenänderung innerhalb eines Atemzuges. In den end-inspiratorischen Einzelbildern der Multiscan-CT Serien wurde das Luftvolumen wie unter 2.10.4 beschrieben für jede einzelne ROI berechnet. Die Daten der separat markierten Gefäß- und Bronchialstrukturen wurden von den Werten des Lungengewebes

abgezogen. Die tidale Luftvolumenänderung jeder markierten ROI und die relative regionale Verteilung der tidalen Änderung des Luftvolumens wurde wie folgt berechnet:

$$\text{Tidale Luftvolumenänderung: } dV_{Air,ROI} = V_{Air,insp} - V_{Air,exp},$$

mit $V_{Air,insp}$ = end-inspiratorisch enthaltenes Luftvolumen und

$V_{Air,exp}$ = end-expiratorisch enthaltenes Luftvolumen,

Anteil der ventralen (nicht abhängigen) tidalen Luftvolumenänderung an der gesamten tidalen Luftvolumenänderung $= \frac{dV_{Air,nondep}}{dV_{Air,nondep} + dV_{Air,dep}}$ [%],

Anteil der dorsalen (abhängigen) tidalen Luftvolumenänderung an der gesamten tidalen Luftvolumenänderung $= \frac{dV_{Air,dep}}{dV_{Air,nondep} + dV_{Air,dep}}$ [%],

mit: $dV_{Air,nondep}$ = ventrale Luftvolumenänderung [ml] und

$dV_{Air,dep}$ = dorsale Luftvolumenänderung [ml].

2.10.4.4 End-expiratorische Verteilung des nicht belüfteten Lungengewebes

In den end-expiratorischen Einzelbildern der Multiscan-CT Serien wurde das Atelektasenvolumen (nicht belüftetes Lungengewebe) wie unter 2.10.4 beschrieben für jede einzelne ROI berechnet. Die Daten der separat markierten Gefäß- und Bronchialstrukturen wurden von den Werten des Lungengewebes abgezogen. Die relative regionale Verteilung des bei End-Expiration insgesamt im Schnittbild enthaltenen Atelektasenvolumens wurde wie folgt berechnet:

Anteil $F_{non.nondep}$ des ventral (nichtabhängig) vorhandenen Atelektasenvolumens

am Gesamatalektasenvolumen $F_{non.nondep} = \frac{V_{non,nondep}}{V_{non,nondep} + V_{non,dep}}$ [%],

Anteil $F_{non.dep}$ des dorsal (abhängig) vorhandenen Atelektasenvolumens am

Gesamtatelektasenvolumen
$$F_{non.nondep} = \frac{V_{non,dep}}{V_{non,nondep} + V_{non,dep}} [\%],$$

mit: $V_{non,nondep}$ = ventral vorhandenes Atelektasenvolumen [ml]

und $V_{non,dep}$ = dorsal vorhandenes Atelektasenvolumen [ml]

2.10.4.5 Regionale Verteilung der tidalen Rekrutierung

Als tidale Rekrutierung bezeichnet man das zyklische inspiratorische Öffnen und expiratorische Kollabieren von Alveolen. Das Volumen des innerhalb eines Atemzuges rekrutierten Lungengewebes entspricht der Differenz zwischen Atelektasenvolumen bei End-Expiration und bei End-Inspiration. Es wird für jede ROI wie folgt berechnet:

Lungenvolumen $V_{tid.Rek}$, das expiratorisch kollabiert und inspiratorisch wiedereröffnet wird:

$$V_{tid.Rek} = V_{non.exsp} - V_{non.insp} [\text{ml}],$$

mit $V_{non.exsp}$ = Volumen des bei End-Expiration nicht belüftetes Lungengewebe der jeweiligen ROI in [ml] und

$V_{non.insp}$ = Volumen des bei End-Inspiration nicht belüftetes Lungengewebe der jeweiligen ROI in [ml].

Zur Beurteilung der regionalen Verteilung der tidalen Rekrutierung werden die absoluten Volumina in [ml] der jeweiligen ventral beziehungsweise dorsal gelegenen ROI gegenübergestellt.

2.11 Messungen

2.11.1 Messaufbau

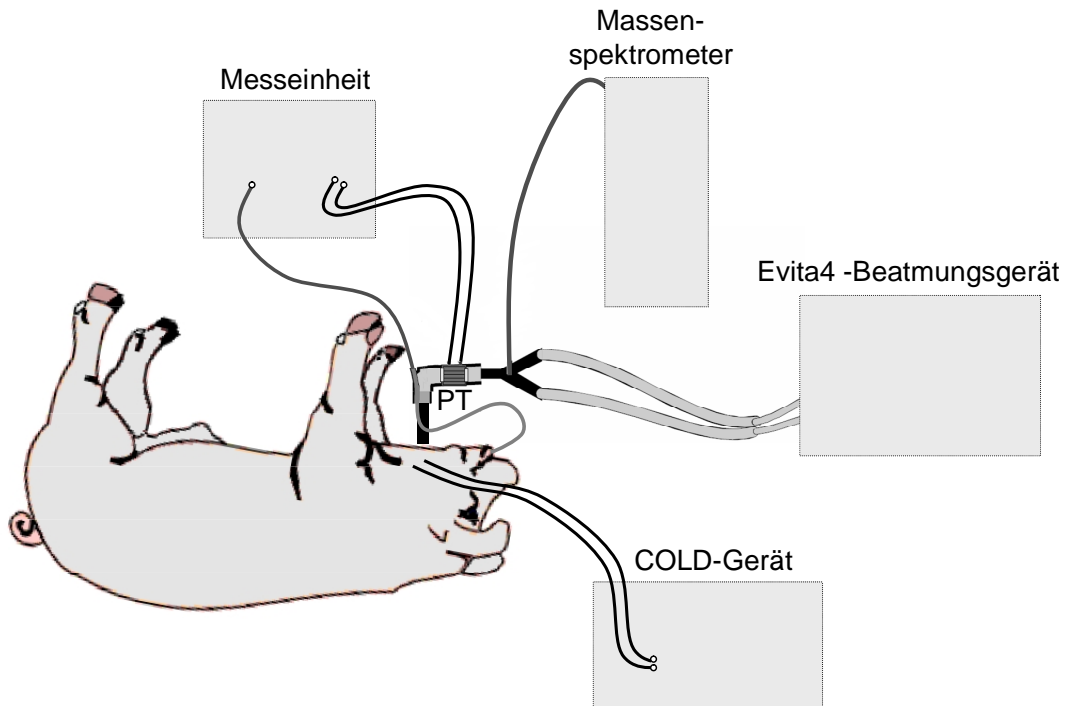


Abbildung 8: Schematische Darstellung des Messaufbaus mit Versuchstier

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

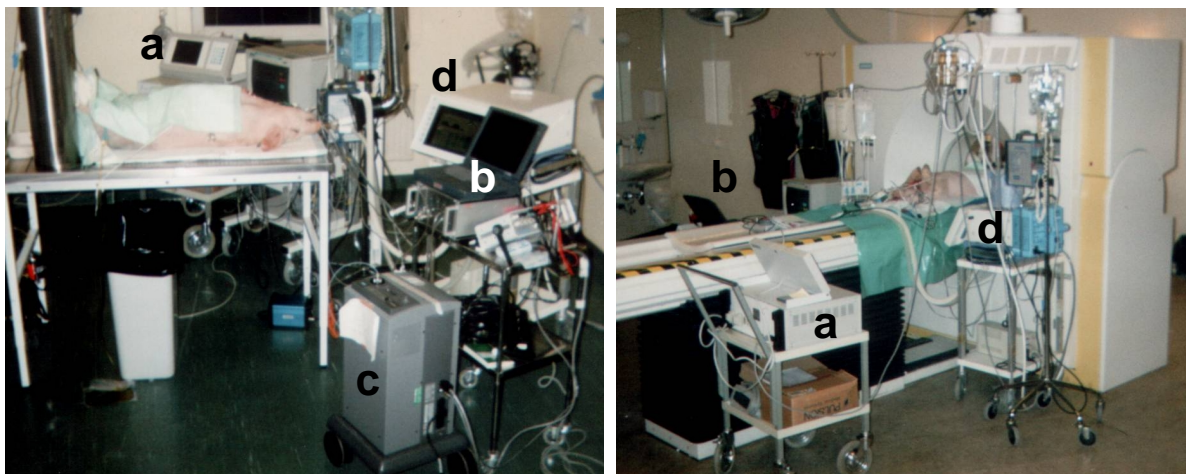
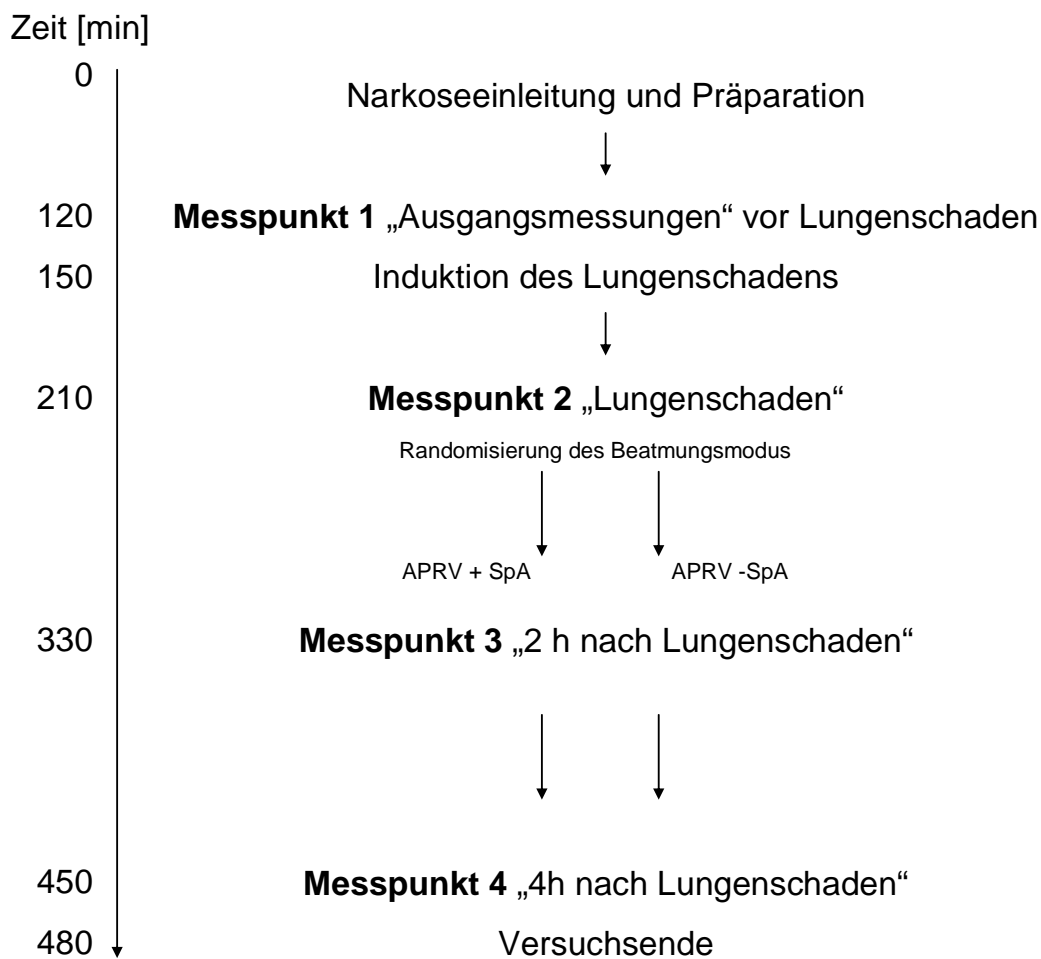


Abbildung 9: Messsituation

Tierlabor (links) und CT-Raum (rechts); a: COLD-Gerät, b: Messeinheit, c: Massenspektrometer, d: Evita4-Beatmungsgerät

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

2.11.2 Allgemeiner Messablauf



Folgende Messungen wurden an den Messzeitpunkten 1, 2, 3 und 4 durchgeführt:

- Atemgasanalyse
- Blutgasanalyse
- Messung der Hämodynamik
- Messung der Mechanik von Lunge und Atmung
- Messung der FRC

Am Messzeitpunkt 4 wurden zusätzlich durchgeführt:

- Dynamische CT-Aufnahme (Multiscan-CT)
- Statische CT-Aufnahme (Spiral-CT)

2.12 Statistische Auswertung

Um bei dem gewählten Paralleldesign Unterschiede hinsichtlich Wirkung der Spontanatmung auf Hämodynamik, Gasaustausch, Belüftungs- und Ventilationsverteilung in einer Größenordnung von ungefähr 15% bei einer Standardabweichung von 25% und einem α -Fehler von 0,05 mit einer statistischen Power von 90% detektieren zu können, ist ein Stichprobenumfang von mindestens 8 Tieren je Gruppe erforderlich.

Die statistischen Analysen erfolgten mit Hilfe eines kommerziellen Software-Paketes (Statisstica 6.0, StatSoft Inc., Tulsa, USA). Die ermittelten Daten wurden mittels Shapiro-Wilks W Test auf Normalverteilung getestet. Alle Werte sind als Mittelwerte \pm Standardabweichung abgebildet. Für die statistische Analyse der Werte beider Beatmungsformen wurde eine bidirektionale Varianzanalyse (ANOVA) mit anschließendem post-hoc Test (Tukey HSD/Students t Test) gewählt. Ein Niveau mit einem Proportionalitätsfaktor $p < 0.05$ wurde als signifikant festgelegt.

3 Ergebnisse

3.1 Lungenschaden

Herzfrequenz, mittlerer arterieller Blutdruck und zentraler Venendruck unterschieden sich zwei Stunden nach Induktion des Lungenschadens mittels Ölsäureinjektion nicht von den Ausgangsmessungen vor Induktion des Lungenschadens. In beiden Gruppen ließ sich hingegen ein vergleichbarer Abfall des systemischen Gefäßwiderstandes sowie ein Anstieg von Herzzeitvolumen und intrathorakalem Blutvolumen beobachten ($p < 0,05$). Als Reaktion auf die Induktion des Lungenschadens stiegen sowohl der mittlere pulmonalarterielle Druck als auch der pulmonale Gefäßwiderstand an ($p < 0,001$, Tabelle 1). Der arterielle Sauerstoffpartialdruck die arterielle und die gemischtvenöse Sauerstoffsättigung fielen infolge der Induktion des Lungenschadens signifikant ab ($p < 0,001$), während die venöse Beimischung zunahm. Bei 18 von 22 Schweinen ergab sich ein Oxygenierungsquotient (PaO_2/FiO_2) von unter 300 mmHg, bei 8 dieser 18 Schweine lag der Oxygenierungsquotient sogar unter 150 mmHg. Während das Sauerstoffangebot unverändert blieb, stieg die Sauerstoffausschöpfung an ($p < 0,001$, Tabelle 2).

Nach Induktion des Lungenschadens mussten die Atemfrequenz und der $CPAP_{hoch}$ erhöht werden, um die alveoläre Ventilation aufrecht zu erhalten. Dies führte zu verkürzten Inspiration- und Expirationszeiten, höheren end-inspiratorischen Drücken, sowie einem erhöhten mittleren Atemwegsdruck und transpulmonalen Druck bei vermindertem Tidalvolumen ($p < 0,05$, Tabelle 3). Trotz eines leicht gesteigerten Atemminutenvolumens ($p < 0,001$) stieg der arterielle CO_2 -Partialdruck ($PaCO_2$) zwei Stunden nach Induktion des Lungenschadens signifikant an ($p < 0,001$, Tabelle 3). Die FRC war bei allen Tieren nach Induktion des Lungenschadens vermindert (Abbildung 10).

3.2 APRV *mit* und *ohne* Spontanatmung

3.2.1 Häodynamik

Das Herzzeitvolumen stieg unter APRV mit Spontanatmung an ($p < 0,05$ nach 4 h Behandlungsmodus), nicht hingegen unter APRV ohne Spontanatmung ($p < 0,05$ Interaktion Zeit*Modus, Tabelle 1). Mit Ausnahme des zentralen Venendruckes, der langsam über die Zeit abfiel, blieben alle anderen systemischen hämodynamischen Parameter unabhängig vom Beatmungsmodus sowohl zwei als auch vier Stunden nach Umschalten in den entsprechenden Behandlungsmodus unverändert. Im Gegensatz dazu fiel der mittlere pulmonalarterielle Druck nur unter APRV mit Spontanatmung ($p < 0,05$) sowohl zwei als auch vier Stunden nach Induktion des Lungenschadens ($p < 0,001$, Tabelle 1) ab.

Tabelle 1: Hämodynamische Parameter im zeitlichen Verlauf nach akuter Lungenschädigung

HF: Herzfrequenz, MAD: mittlerer arterieller Blutdruck, ZVD: zentraler Venendruck, SVR: systemischer vaskulärer Widerstand, MPAD: mittlerer pulmonalarterieller Druck, PVR: pulmonaler vaskulärer Widerstand, HZV: Herzzeitvolumen, ITBV: intrathorakales Blutvolumen; jeweils vor und nach akuter Lungenschädigung (ALS) und 2 bzw. 4 Stunden nach Randomisierung in den beiden Gruppen ohne (SpA-) und mit (SpA+) Spontanatmung; * p<0,05, ** p<0,01, p***<0,001 (ANOVA)

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

3.2.2 Oxygenierung

Für alle gemessenen Oxygenierungsparameter war eine signifikante Interaktion zwischen Messzeitpunkt und Beatmungsmodus nachweisbar (Tabelle 2). Der arterielle Sauerstoffpartialdruck stieg nach zwei Stunden Spontanatmung an und erreichte nach vier Stunden statistische Signifikanz ($p < 0,05$), während der arterielle Sauerstoffpartialdruck unter APRV ohne Spontanatmung weiterhin niedrig blieb. Des Weiteren fiel unter APRV ohne Spontanatmung die arterielle Sauerstoffsättigung / SaO_2 ab, die venöse Beimischung nahm zu (jeweils $p < 0,01$ nach vier Stunden, Tabelle 2). Die zeitlichen Verläufe von Sauerstoffangebot und Sauerstoffausschöpfung wurden signifikant durch die Spontanatmung verändert mit jeweils höheren Werten unter APRV mit Spontanatmung (Tabelle 2).

Tabelle 2: Gasaustauschparameter im zeitlichen Verlauf nach akuter Lungenschädigung

PaO₂: arterieller Sauerstoffpartialdruck, SaO₂: arterielle Sauerstoffsättigung, DO₂: Sauerstoffangebot, VO₂: Sauerstoffausschöpfung, SvO₂: venöse Sauerstoffsättigung, Qva/Qt: Ventilations/Perfusionsverhältnis, jeweils vor und nach akuter Lungenschädigung (ALS) und 2 bzw. 4 Stunden nach Randomisierung in den beiden Gruppen ohne (SpA-) und mit (SpA+) Spontanatmung; * p<0,05, ** p<0,01, ***p<0,001 (ANOVA)

Parameter	Modus	Ausgangsmessungen		nach Randomisierung		ALI	Modus	Zeit	Interaktion
		vor ALS	nach ALS	2 Stunden	4 Stunden				
PaO ₂ [mmHg]	SpA -	242 ± 18	115 ± 32	90 ± 37	91 ± 50				
	SpA +	240 ± 36	104 ± 41	110 ± 47	144 ± 65 †	***			**
SaO ₂ [%]	SpA -	98.9 ± 0.5	95.9 ± 2.3	88.8 ± 11.1	84.0 ± 13.4 ††				
	SpA +	98.6 ± 0.3	91.5 ± 9.9	90.9 ± 9.6	91.3 ± 11.3	**	*		*
DO ₂ [ml/min]	SpA -	365 ± 96	374 ± 64	345 ± 84	339 ± 98				
	SpA +	331 ± 74	365 ± 93	409 ± 111	438 ± 115				*
VO ₂ [ml/min]	SpA -	142 ± 43	185 ± 36	172 ± 42	160 ± 41				
	SpA +	132 ± 24	172 ± 14	181 ± 29	186 ± 32	***			**
SvO ₂ [%]	SpA -	60.0 ± 7.9	48.3 ± 7.8	44.3 ± 12.6	43.0 ± 11.8				
	SpA +	58.3 ± 7.0	46.6 ± 13.7	49.3 ± 10.6	55.3 ± 12.1	**			*
Qva/Qt [%]	SpA -	5.0 ± 1.9	14.4 ± 3.8	24.2 ± 13.4	30.8 ± 18.4 ††				
	SpA +	5.6 ± 2.9	21.1 ± 13.5	22.7 ± 14.6	21.0 ± 10.9	***	*		*

3.2.3 Ventilation

Alle Daten zur Ventilation sind in Tabelle 3 angegeben. Entsprechend dem Versuchsprotokoll musste die Atemfrequenz unter APRV ohne Spontanatmung gesteigert werden, während unter APRV mit Spontanatmung die Frequenz durch die Spontanatmung zunahm ($p < 0,001$ für beide Modi). Die Frequenzsteigerung war unter APRV mit Spontanatmung nach zwei Stunden Spontanatmung größer als unter APRV ohne Spontanatmung ($p < 0,05$) und tendierte nach vier Stunden Spontanatmung höher bei signifikanter Interaktion zwischen Messzeitpunkt und Beatmungsmodus. In beiden Gruppen wurde die Steigerung der Atemfrequenz von einer Abnahme der In- und Expirationszeiten begleitet. Das Tidalvolumen sank signifikant bei beiden Beatmungsformen. Sowohl das Atemzeitvolumen als auch die alveoläre Ventilation, gemessen am PaCO_2 , waren im zeitlichen Verlauf und zwischen den beiden Beatmungsmodi nicht signifikant unterschiedlich. Während der gesamten Studiendauer wurde ein PEEP von 5 cmH_2O eingestellt. Der end-inspiratorische Druck, der Atemwegsmitteldruck und der mittlere transpulmonale Druck waren in beiden Gruppen vergleichbar und änderten sich nicht signifikant über die Zeit. Der Anteil der Spontanatmung am Atemminutenvolumen während APRV mit Spontanatmung konnte nicht direkt gemessen werden, da die spontanen Atembemühungen teilweise mit den maschinell erzeugten Niveauwechseln zusammenfielen. Ein konstantes Atemminutenvolumen trotz Halbierung der maschinellen Ventilation durch Reduktion der Atemfrequenz während APRV mit Spontanatmung, lässt jedoch einen Anteil der Spontanatmung am Gesamtminutenvolumen von 50% vermuten.

Tabelle 3: Respiratorische Parameter

AF: Atemfrequenz, V_T : Tidalvolumen, AMV: Atemminutenvolumen, $PaCO_2$: arterieller Kohlendioxidpartialdruck, T_i : Inspirationszeit, T_e : Expirationszeit, P_{aw} : Atemwegsdruck, $P_{aw.mean}$: mittlerer Atemwegsdruck, $P_{transpulm}$: transpulmonaler Druck, jeweils vor und nach akuter Lungenschädigung (ALS) und 2 bzw. 4 Stunden nach Randomisierung in den beiden Gruppen ohne (SpA-) und mit (SpA+) Spontanatmung; * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ (ANOVA)

Parameter	Modus	Ausgangsmessungen		nach Randomisierung		ALI	Modus	Zeit	Interaktion
		vor ALS	nach ALS	2 Stunden	4 Stunden				
AF [1/min]	SpA -	25 ± 4	29 ± 3	32 ± 3	34 ± 5	**	***		*
	SpA +	25 ± 4	30 ± 0	41 ± 5	39 ± 9				
V_T [ml]	SpA -	341 ± 62	269 ± 62	237 ± 43	231 ± 48	**	***		
	SpA +	344 ± 45	293 ± 64	208 ± 35	234 ± 56				
AMV [l/min]	SpA -	8.0 ± 1.2	8.3 ± 1.9	8.1 ± 1.6	8.0 ± 1.6	*			
	SpA +	8.2 ± 0.9	9.4 ± 1.1	8.5 ± 1.2	8.7 ± 1.6				
$PaCO_2$ [mmHg]	SpA -	40 ± 6	52 ± 7	57 ± 7	56 ± 15	***			
	SpA +	41 ± 7	52 ± 12	59 ± 15	57 ± 16				
T_i [s]	SpA -	1.4 ± 0.2	1.2 ± 0.2	1.1 ± 0.3	1.0 ± 0.1	**	*		
	SpA +	1.4 ± 0.2	1.2 ± 0.2	1.0 ± 0.4	0.9 ± 0.3				
T_e [s]	SpA -	1.3 ± 0.2	1.0 ± 0.3	0.8 ± 0.3	0.9 ± 0.2	**	*		
	SpA +	1.2 ± 0.2	1.0 ± 0.3	0.6 ± 0.2	0.7 ± 0.3				
P_{aw} [cmH ₂ O]	SpA -	17.5 ± 1.2	24.4 ± 3.9	23.6 ± 3.7	24.0 ± 3.8	***			
	SpA +	16.9 ± 1.3	24.7 ± 4.2	24.7 ± 4.2	24.8 ± 4.0				
$P_{aw.mean}$ [cmH ₂ O]	SpA -	10.0 ± 1.2	14.1 ± 3.0	14.2 ± 2.1	13.8 ± 2.3	***			
	SpA +	9.8 ± 1.0	14.6 ± 2.4	14.8 ± 3.0	14.6 ± 2.5				
$P_{transpulm}$ [cmH ₂ O]	SpA -	3.9 ± 1.3	7.3 ± 3.3	7.2 ± 2.8	6.8 ± 2.8	***			
	SpA +	4.0 ± 0.9	8.1 ± 2.2	8.8 ± 3.0	8.5 ± 3.7				

3.2.4 Funktionelle Residualkapazität

Wie Abbildung 10 zeigt wurde die Änderung FRC über die Zeit durch den Beatmungsmodus signifikant verändert ($p < 0,001$ für Interaktion). Während die FRC, gemessen mittels Stickstoffauswaschtechnik, unter APRV ohne Spontanatmung niedrig blieb, führte APRV mit Spontanatmung zu einer progredienten Zunahme des Lungenvolumens. Vier Stunden nach Lungenschädigung war die FRC unter APRV mit Spontanatmung signifikant höher als unter APRV ohne Spontanatmung ($p < 0,05$, Abbildung 10). Auch die mit Hilfe der Computertomographie vier Stunden nach Lungenschaden ermittelten Werte der FRC zeigten signifikante Unterschiede zwischen beiden Beatmungsformen ($p < 0,001$, Abbildung 10).

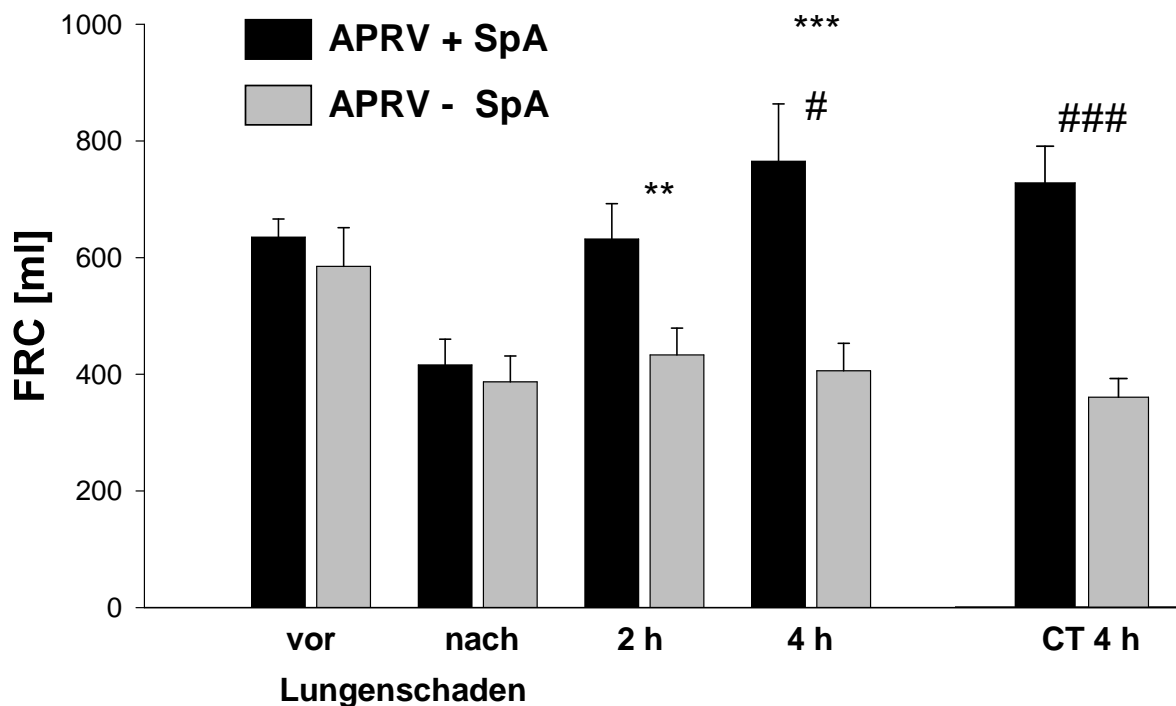


Abbildung 10: Veränderung der funktionelle Residualkapazität über die Zeit

FRC unmittelbar vor und nach Lungenschädigung sowie 2 und 4 Stunden nach Lungenschaden während APRV mit (+SpA) und ohne (-SpA) Spontanatmung mittels N_2 -Auswaschtechnik gemessen; zudem 4 Stunden nach Lungenschaden mittels CT bestimmt. ** $p < 0,01$ und *** $p < 0,001$ verglichen mit „vor Lungenschaden“. # $p < 0,05$ und „ $p < 0,001$ für APRV + SpA vs. APRV - SpA

3.3 Vergleich der dynamischen und statischen CT-Aufnahmen

Die end-inspiratorischen und end-expiratorischen Einzelbilder der dynamischen CT-Serien (Multiscan-CT) wurden mit den anatomisch vergleichbaren Schnittbildern der end-inspiratorischen und end-expiratorischen statischen CT-Serien (Spiral-CT) verglichen. Dazu wurden die kontinuierlichen densitometrischen Analysen gegenübergestellt und die Einzeldaten mit der Methode nach Bland und Altman dargestellt.

3.3.1 Kontinuierliche densitometrische Analyse

Die kontinuierlichen densitometrischen Analysen der korrespondierenden CT-Bilder der zwerchfellnahen Schnittebene sind in Abbildung 11 sowohl für die inspiratorische als auch die expiratorische Atemendlage dargestellt. Die Grafik stellt jeweils für beide Beatmungsmodi die Ergebnisse der zwerchfellnahen dynamischen CT-Aufnahme (Multiscan-CT) den Ergebnissen der anatomisch identischen Schicht der statischen CT-Aufnahme (Spiral-CT) in der jeweiligen Phase des Atemzuges gegenüber. Für keinen der Belüftungsgrade (überbläht, normal, schlecht oder nicht belüftetes Lungengewebe) war ein Unterschied zwischen beiden CT-Techniken erkennbar. Dieses Ergebnis war unabhängig vom Beatmungsmodus (APRV mit oder ohne Spontanatmung) und der respiratorischen Phase (In- oder Expiration).

Entsprechende Analysen der apikalen Schicht ergaben unabhängig vom jeweiligen Beatmungsmodus und der respiratorischen Phase ebenfalls keinen Unterschied zwischen beiden CT-Techniken (Tabelle 4).

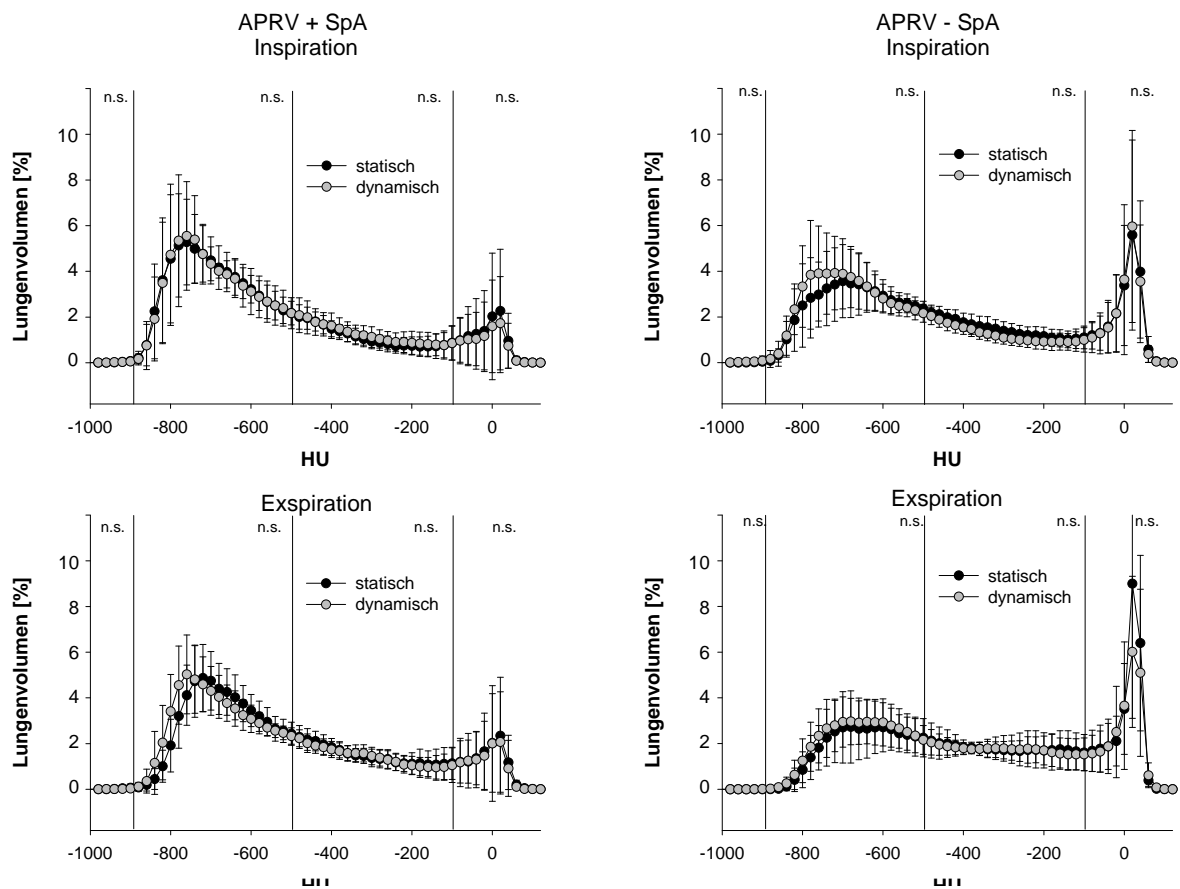


Abbildung 11: Vergleich zwischen dynamischer und statischer CT-Technik

Kontinuierliche densitometrische Analyse der diaphragmanahen Schnittebene. Vergleich zwischen statischer (Spiral-CT, schwarz) und dynamischer (Multiscan-CT, grau) Aufnahmetechnik in der zwerchfellnahen Schnittebene. Links: APRV mit Spontanatmung (+SpA), Rechts: APRV ohne Spontanatmung (-SpA), oben: Inspiration, unten: Expiration. Daten als Mittelwerte \pm Standardabweichung. n.s. nicht signifikant für Faktoren „CT-Technik“, „Beatmungsmodus“ und „Atemphase“ in einer multifaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA).

Tabelle 4: Vergleich zwischen dynamischer und statischer CT-Technik

Dynamische (dyn, Multiscan-CT) und statische (stat, Spiral-CT) Aufnahmetechnik in der apikalen Schnittebene. Relative Häufigkeit der Voxel in den verschiedenen HU-Bereichen (entsprechend der Belüftungsgrade überbläht, normal, schlecht oder nicht belüftet) unter APRV mit und ohne Spontanatmung (SpA) bei End-Inspiration und End-Expiration. Daten als Mittelwert und (Standardabweichung). Keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden CT-Techniken (dyn vs. stat) in korrespondierenden HU-Bereichen.

Belüftungsgrad (HU-Bereich)	CT- Technik	Häufigkeit der Voxel			
		APRV + SpA		APRV - SpA	
		Inspiration	Expiration	Inspiration	Expiration
überbläht (-900 bis -1000)	dyn	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)
	stat	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)
normal belüftet (-500 bis -900)	dyn	0,80 (0,14)	0,74 (0,15)	0,75 (0,12)	0,56 (0,16)
	stat	0,75 (0,18)	0,71 (0,17)	0,70 (0,10)	0,54 (0,17)
schlecht belüftet (-500 bis -900)	dyn	0,16 (0,09)	0,22 (0,11)	0,20 (0,07)	0,36 (0,10)
	stat	0,22 (0,18)	0,25 (0,13)	0,28 (0,09)	0,43 (0,15)
nicht belüftet (100 bis -100)	dyn	0,04 (0,07)	0,05 (0,07)	0,05 (0,07)	0,08 (0,09)
	stat	0,03 (0,07)	0,04 (0,08)	0,02 (0,03)	0,03 (0,03)

3.3.2 Vergleich mittels der Methode von Bland und Altman

Die Analyse mittels Bland und Altman Methode ergab ebenfalls eine gute Übereinstimmung beider CT-Techniken sowohl in der zwerchfellnahen (Abbildung 12) als auch der apikalen Schnittebene. Der Mittelwert der Differenzen zwischen beiden Techniken (als Maß für die systematische Abweichung) war für jeden Vergleich kleiner als $1 \cdot 10^{-7}$. Die jeweiligen $2 \cdot (SD)$ -Intervalle (als Maß für die Messgenauigkeit) sind in Tabelle 5 aufgeführt. Wiederum war das Ergebnis unabhängig vom Beatmungsmodus (APRV mit oder ohne Spontanatmung) und der ventilatorischen Phase (In- oder Expiration).

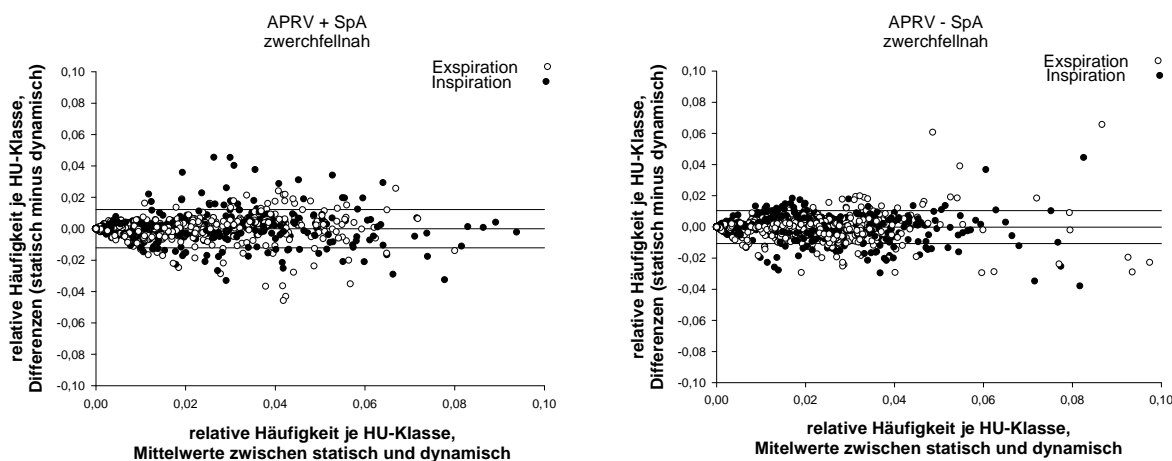


Abbildung 12: Statische und dynamische CT-Technik, Bland und Altman Analyse

Vergleich zwischen statischer und dynamischer CT-Technik durch Analyse aller einzelnen Datenpunkte der kontinuierlichen Densitometrie und Auftragen der Differenzen zwischen beiden Techniken gegen die Mittelwerte aus beiden Techniken. Schwarz: Inspiration. Weiß: Expiration, Links APRV mit Spontanatmung (+SpA), rechts: APRV ohne Spontanatmung (-SpA).

Tabelle 5: Statische und dynamische CT-Technik, Bland und Altman Analyse

$2(SD)$ -Intervalle als Maß bei für die Messgenauigkeit bei Vergleich zwischen statischer und dynamischer CT-Technik (siehe Abbildung 12).

Beatmungsmodus	$2(SD)$ -Intervall	
	Apex	Zwerchfell
APRV mit SA	0,013	0,012
APRV ohne SA	0,014	0,013

3.4 Vergleich benachbarter Lungenregionen im Spiral-CT

Zwischen den vier benachbarten Schnittebenen des Spiral-CT's konnte, unabhängig vom Beatmungsmodus und der Atemlage (In- oder Expiration) jeweils kein signifikanter Unterschied für die Anteile des überblähten, normal, schlecht oder nicht belüfteten Lungengewebes am Gesamtlungenvolumen gefunden werden. Die Häufigkeiten der Voxel in den entsprechenden HU-Bereichen sind in Tabelle 6 aufgeführt.

Tabelle 6: Vergleich benachbarter Schichte im Spiral-CT

Häufigkeit der Voxel in den verschiedenen HU-Bereichen (entsprechend der Belüftungsgrade überbläht, normal, schlecht oder nicht belüftet) in vier benachbarten Schnittebenen des Spiral-CT's oberhalb des Zwerchfells unter Alrway pressure release ventilation (APRV) mit (+SpA) und ohne (-SpA) Spontanatmung bei End-Inspiration und End-Expiration. Schicht 1 ist die dem Diaphragma nächstgelegene Schnittebene und anatomische Refferenzschicht des Multiscan-CT's. Daten als Mittelwert und (Standardabweichung). Keine signifikanten Unterschiede zwischen korrespondierenden HU-Bereichen in 4 benachbarten Schnittebenen.

Belüftungsgrad (HU-Bereich)	Schicht	Häufigkeit der Voxel			
		APRV + SpA		APRV - SpA	
		Inspiration	Expiration	Inspiration	Expiration
überbläht (-900 bis -1000)	1	0,001 (0,002)	0,001 (0,003)	0,001 (0,001)	<0,001
	2	0,002 (0,002)	0,001 (0,001)	0,001 (0,001)	<0,001
	3	0,004 (0,004)	0,002 (0,003)	0,002 (0,002)	0,001 (0,001)
	4	0,002 (0,001)	0,001 (0,001)	0,003 (0,003)	0,001 (0,001)
normal belüftet (-500 bis -900)	1	0,67 (0,15)	0,59 (0,12)	0,53 (0,13)	0,38 (0,15)
	2	0,69 (0,12)	0,61 (0,10)	0,51 (0,14)	0,38 (0,14)
	3	0,70 (0,14)	0,60 (0,09)	0,53 (0,13)	0,37 (0,13)
	4	0,70 (0,16)	0,59 (0,11)	0,48 (0,16)	0,35 (0,13)
schlecht belüftet (-500 bis -900)	1	0,23 (0,06)	0,30 (0,05)	0,28 (0,06)	0,36 (0,07)
	2	0,22 (0,06)	0,29 (0,06)	0,30 (0,07)	0,37 (0,05)
	3	0,21 (0,07)	0,31 (0,06)	0,31 (0,07)	0,39 (0,05)
	4	0,21 (0,10)	0,32 (0,08)	0,32 (0,08)	0,40 (0,05)
nicht belüftet (100 bis -100)	1	0,10 (0,12)	0,11 (0,10)	0,19 (0,10)	0,26 (0,12)
	2	0,08 (0,09)	0,10 (0,10)	0,19 (0,10)	0,25 (0,13)
	3	0,08 (0,09)	0,09 (0,08)	0,16 (0,10)	0,24 (0,13)
	4	0,09 (0,09)	0,09 (0,09)	0,20 (0,13)	0,26 (0,14)

3.5 Einfluss der Spontanatmung auf Belüftung und Ventilation

3.5.1 Regionale kontinuierliche Densitometrie bei End-Expiration

Die regionale Analyse der kontinuierlichen Dichteverteilung beider ROI der zwerchfellnahen Schnittebene ist in Abbildung 13 dargestellt. Die jeweiligen Anteile der Lungenbelüftungsgrade (überbläht, normal belüftet, schlecht belüftet, nicht belüftet) der zwerchfellnahen und der apikalen Schnittebene sind in Tabelle 7 angegeben.

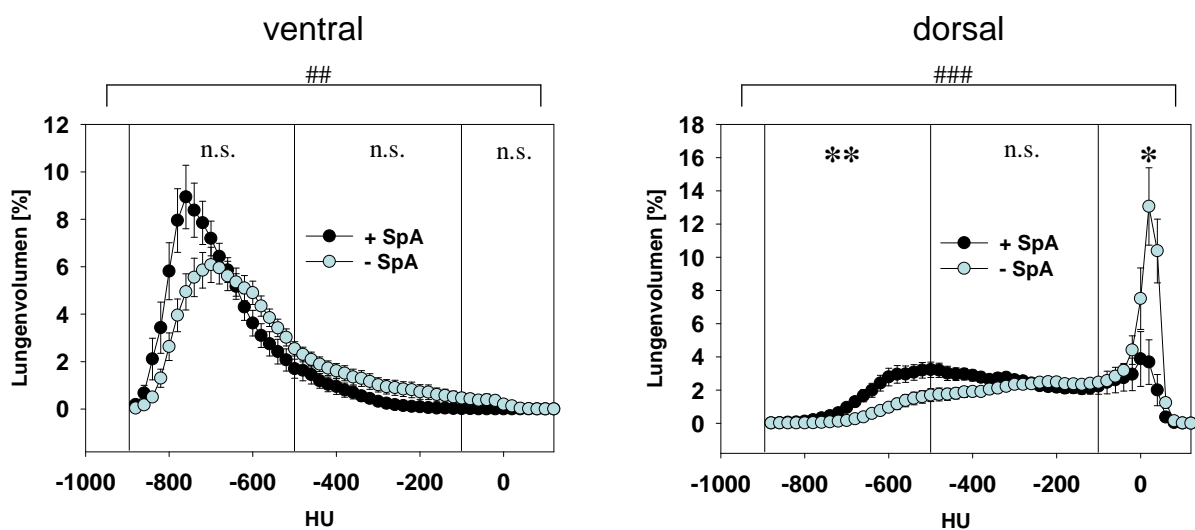


Abbildung 13: Zwerchfellnahe densitometrische CT-Analyse bei End-Expiration

Regionale kontinuierliche densitometrische Analyse der zwerchfellnahen Schnittebene bei End-Expiration, Schwarz: APRV mit Spontanatmung (+SpA), grau: APRV ohne Spontanatmung (-SpA), Links: ventrale, nicht abhängige „region of interest“ (ROI), rechts: dorsale, abhängige ROI, Daten als Mittelwerte \pm Standardabweichung,

$P < 0,01$, ### $P < 0,001$ für Interaktion der Faktoren „Beatmungsmodus“ und „Belüftungsgrad“ in einer multifaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA),

* $P < 0,05$, ** $P < 0,01$, n,s, nicht signifikant für Unterschiede zwischen den Gruppen (post hoc)

Tabelle 7: Apikale densitometrische CT-Analyse bei End-Expiration

Anteil des überblähten, normal, schlecht und nicht belüfteten Lungengewebes am Gesamtlungenvolumen in abhängigen (dorsalen) und nicht abhängigen (ventralen) Regionen (regions of interest, ROI) in transversalen dynamischen CT-Scans (siehe Abbildung 13) bei End-Expiration, SpA+/SpA-: APRV mit/ohne Spontanatmung, HU: Hounsfield unit, Daten als Mittelwert und (Standardabweichung),

P<0,01 und ## P<0,001 für Interaktion der Faktoren HU-Bereich und Beaatmungsmodus, n.s.: nicht signifikant

Belüftungsgrad	Modus	Häufigkeit der Voxel			
		Apex		Zwerchfell	
		ventral	dorsal	ventral	dorsal
überbläht (-900 bis -1000)	- SpA	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)
	+ SpA	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)
normal belüftet (-500 bis -900)	- SpA	0,73 (0,17)	0,33 (0,19)	0,73 (0,23)	0,09 (0,09)
	+ SpA	0,85 (0,11)	0,48 (0,33)	0,88 (0,11)	0,25 (0,15)
schlecht belüftet (-500 bis -900)	- SpA	0,26 (0,17)	0,50 (0,14)	0,25 (0,19)	0,43 (0,15)
	+ SpA	0,15 (0,11)	0,35 (0,21)	0,12 (0,11)	0,42 (0,14)
nicht belüftet (100 bis -100)	- SpA	0,01 (0,01)	0,17 (0,18)	0,02 (0,05)	0,47 (0,20)
	+ SpA	0,00 (0,01)	0,16 (23)	0,00 (0,00)	0,23 (0,22)
Interaktion		#	n.s.	#	##

Die nicht abhängige (ventrale) Region beinhaltete in beiden Beatmungsmodi hauptsächlich Voxel mit normalem Luftgehalt. Die Gesamtverteilung der radiologischen Dichte wurde signifikant durch den Beatmungsmodus beeinflusst (P<0,01). Für die einzelnen Belüftungsgrade (überbläht, normal, schlecht oder nicht belüftet) zeigten sich jedoch keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Die abhängige (dorsale) Region wurde von schlecht oder nicht belüftetem Lungengewebe dominiert. Auch in dieser ROI wurde die Gesamtverteilung der radiologischen Dichte signifikant durch den Beatmungsmodus beeinflusst (P<0,001). Spontanatmung führte hier zu einem signifikant höheren Anteil an normal belüftetem

Lungengewebe ($P < 0,01$) und einem signifikant niedrigeren Anteil an nicht belüftetem Lungengewebe ($P < 0,05$).

In der apikalen Schnittebene zeigte sich eine Beeinflussung der Gesamtverteilung der radiologischen Dichte in der nicht abhängigen (ventralen) Region durch den Beatmungsmodus ($P < 0,01$) allerdings ohne Unterschiede zwischen den beiden Versuchsgruppen für einzelne Belüftungsgrade (siehe Tabelle 7).

3.5.2 End-expiratorische Verteilung des Gasvolumen

Das bei End-Expiration im untersuchten zwerchfellnahen Lungengewebe enthaltene Luftvolumen war während APRV mit Spontanatmung signifikant größer als unter APRV ohne Spontanatmung (APRV +SpA: 62,7 ml vs. APRV –SpA: 37,5 ml, $p < 0,001$). In der apikalen Schnittebene waren derartige Unterschiede zwischen beiden Beatmungsformen nicht nachweisbar.

Die relative regionale Verteilung des bei End-Expiration im Lungengewebe enthaltenen Luftvolumens in der zwerchfellnahen Schnittebene ist in Abbildung 14 dargestellt. Die end-expiratorische Belüftung der abhängigen (dorsalen) zwerchfellnahen Region war unter APRV mit Spontanatmung besser als unter APRV ohne Spontanatmung ($P < 0,05$ für die Interaktion der Faktoren „Beatmungsmodus“ und „Region“). Hingegen war die nicht abhängige (ventrale) zwerchfellnahe ROI unter APRV ohne Spontanatmung besser belüftet ($P < 0,05$ für die Interaktion der Faktoren „Beatmungsmodus“ und „Region“).

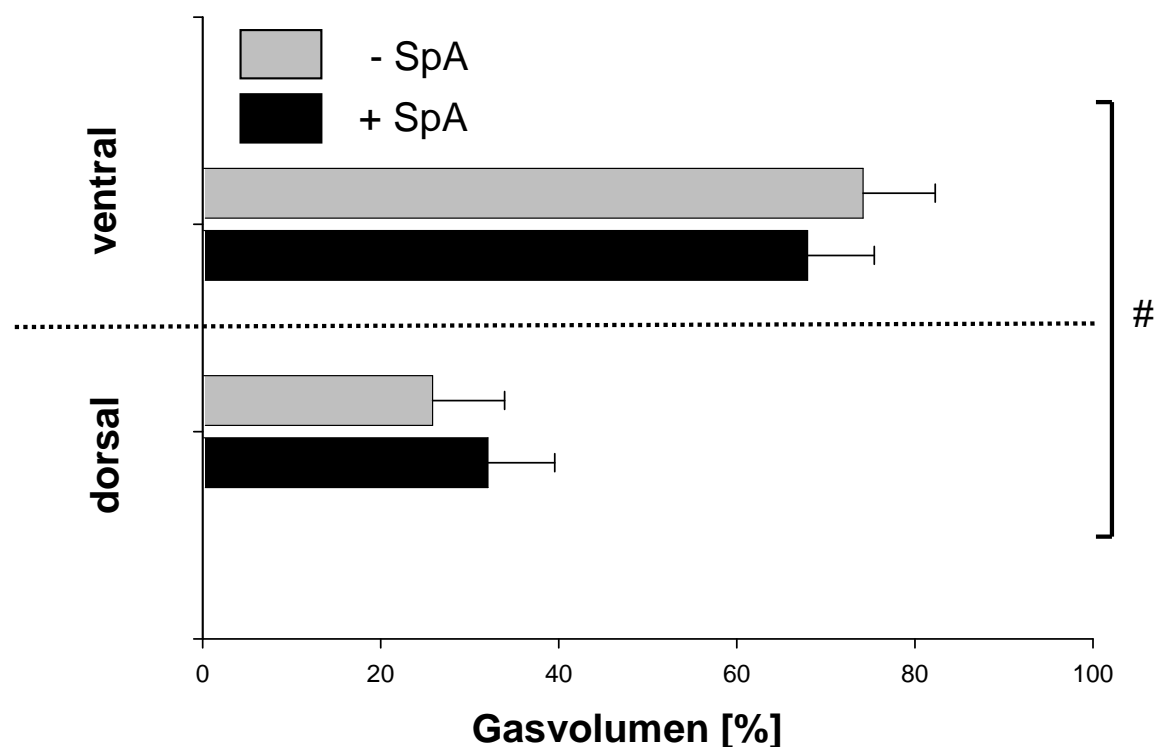


Abbildung 14: Zwerchfellnahe Verteilung der funktionellen Residualkapazität

Relative regionale Verteilung der funktionellen Residualkapazität (FRC) in der zwerchfellnahen Schnittebenen unter APRV mit Spontanatmung (+SpA, schwarz) und APRV ohne Spontanatmung (- SpA, grau) in [%] des Gesamtgasvolumens.

$P < 0,05$ für die Interaktion der Faktoren „Beatmungsmodus“ und „Region“ in einer multifaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA)

In der apikalen Schicht war keine Modifikation der regionalen Verteilung des bei End-Expiration insgesamt enthaltenen Luftvolumens durch die Spontanatmung nachweisbar. Die Daten sind in Tabelle 8 in Kapitel 3.5.6 angegeben.

3.5.3 End-expiratorische Verteilung des nicht-belüfteten Lungengewebes

Der Anteil des nicht belüfteten Lungengewebes am Gesamtlungenvolumen bei End-Expiration war in der zwerchfellnahen Untersuchungsebene unter APRV mit Spontanatmung deutlich niedriger als unter APRV ohne Spontanatmung (APRV +SpA: 11% vs. APRV -SpA: 29%, $p < 0,05$). In apikalen Schnittebene waren derartige Unterschiede zwischen beiden Beatmungsformen nicht nachweisbar.

Abbildung 15 zeigt die regionale Verteilung des bei End-Expiration nicht belüfteten Lungengewebes in der zwerchfellnahen Schnittebene. Die regionale, end-expiratorische Verteilung des nicht-belüfteten Lungengewebes wurde ebenfalls durch die Spontanatmung beeinflusst ($p < 0,05$ für die Interaktion der Faktoren „Beatmungsmodus“ und „Region“). In der abhängigen (dorsalen) zwerchfellnahen Region war der Anteil des nicht belüfteten Lungengewebes unter APRV ohne Spontanatmung mehr als doppelt so hoch wie unter APRV mit Spontanatmung ($P < 0,05$).

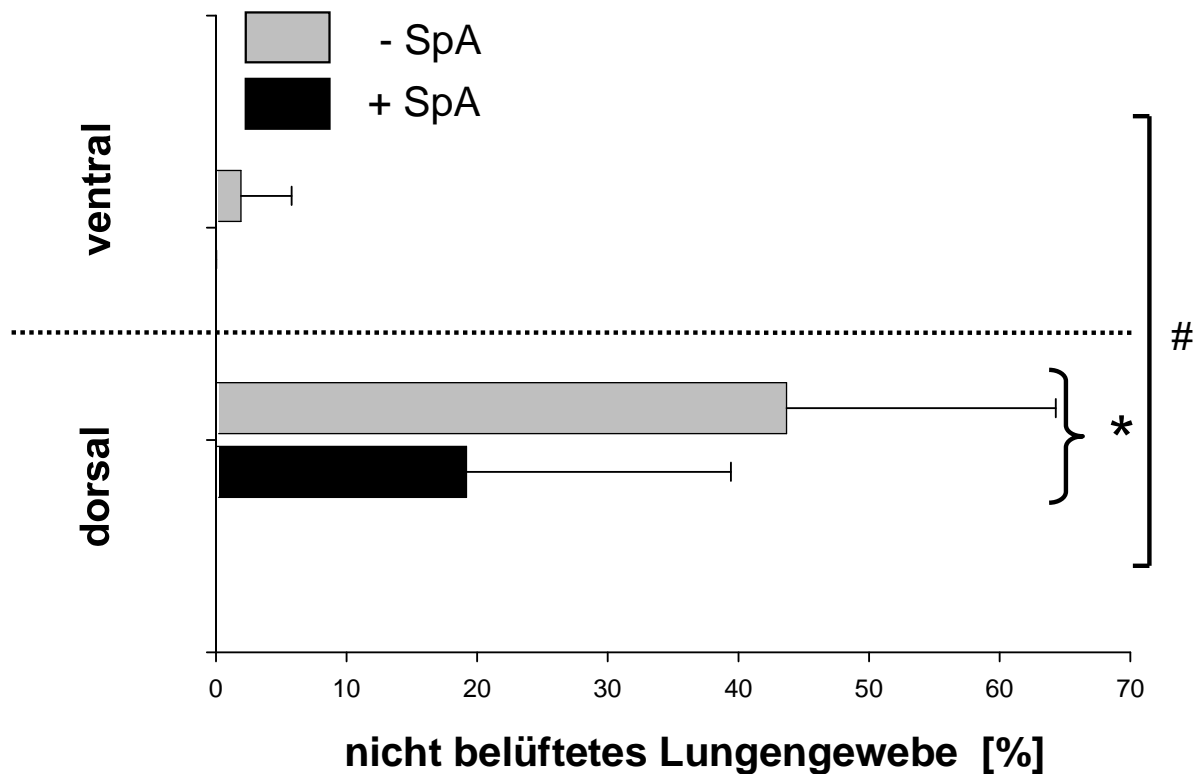


Abbildung 15: Zwerchfellnahe Verteilung des nicht belüfteten Lungengewebes

Regionale Verteilung des nicht belüfteten Lungengewebes bei End-Expiration in der zwerchfellnahen Schnittebenen unter APRV mit Spontanatmung (+SpA- schwarz) und APRV ohne Spontanatmung (-SpA, grau) in [%] Gesamtlungengewebe.

$P < 0,05$ für die Interaktion der Faktoren „Beatmungsmodus“ und „Region“ in einer multifaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA)

* $P < 0,05$ für Unterschiede zwischen den Gruppen, post hoc Analyse (Student's t-Test)

Eine derartige Beeinflussung der regionalen, end-expiratorischen Verteilung des nicht-belüfteten Lungengewebes durch Spontanatmung war in der apikalen

Schnittebene nicht nachweisbar. Die Daten sind in Tabelle 8 (Kapitel 3.5.6) dargestellt.

3.5.4 End-inspiratorische Verteilung des nicht-belüfteten Lungengewebes

In der ventralen nicht abhängigen Region der zwerchfellnahen Schnittebene ließ sich, unabhängig vom Beatmungsmodus bei End-Inspiration kein kollabiertes Lungengewebe nachweisen. Hingegen war der Anteil des kollabierten Lungengewebes in der dorsalen abhängigen ROI unter für APRV mit Spontanatmung deutlich geringer im Vergleich zu APRV ohne Spontanatmung ($14 \pm 17\%$ versus $34 \pm 18\%$, $P < 0,05$).

3.5.5 Regionale Verteilung der tidalen Gasvolumenänderung

In der zwerchfellnahen Schnittebene wurde die regionale Verteilung der tidalen Luftvolumenänderung durch die Spontanatmung beeinflusst ($p < 0,01$, Abbildung 16).

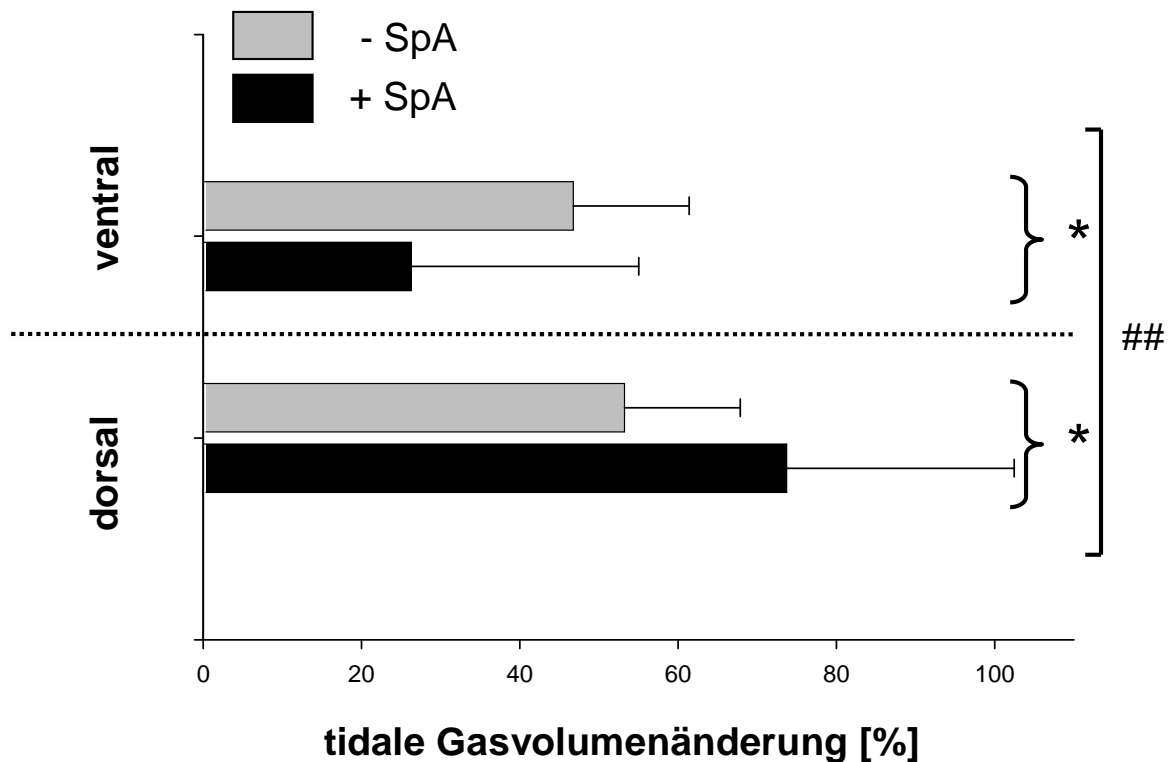


Abbildung 16: Zwerchfellnahe Verteilung der tidalen Gasvolumenänderung

Relative regionale Verteilung der tidalen Luftvolumenänderung in der diaphragmanahen Schnittebene unter APRV mit Spontanatmung (+SpA, schwarz) und APRV ohne Spontanatmung (-SpA, grau) in [%] Gesamtluftvolumenänderung.

$P < 0,01$ für die Interaktion der Faktoren „Beatmungsmodus“ und „Region“

* $P < 0,05$ für Unterschiede zwischen den Gruppen, post hoc Analyse (Student's t-Test)

Während APRV mit Spontanatmung wurde eine verbesserte Ventilation in der abhängigen (dorsalen) Region beobachtet ($p < 0,05$). Hingegen wurde die ventral gelegene, nicht abhängige ROI unter APRV ohne Spontanatmung besser ventiliert ($P < 0,05$).

Eine Modifikation der regionalen Verteilung der tidalen Luftvolumenänderung durch den Beatmungsmodus konnte in der apikalen Aufnahmeschicht nicht nachgewiesen werden (siehe Tabelle 8 in Kapitel 3.5.6).

3.5.6 Regionale Verteilung der tidalen Rekrutierung

Tidale Rekrutierung, also die inspiratorische Abnahme und expiratorische Zunahme des nicht belüfteten Lungengewebes wurde vor allem in der abhängigen Region der zwerchfellnahen Schnittebene ($P < 0,001$, Abbildung 17) gefunden. Das Ausmaß der tidalen Rekrutierung wurde durch die Spontanatmung signifikant beeinflusst und war in dieser Region unter APRV ohne Spontanatmung doppelt so hoch, wie unter APRV mit Spontanatmung ($P < 0,05$).

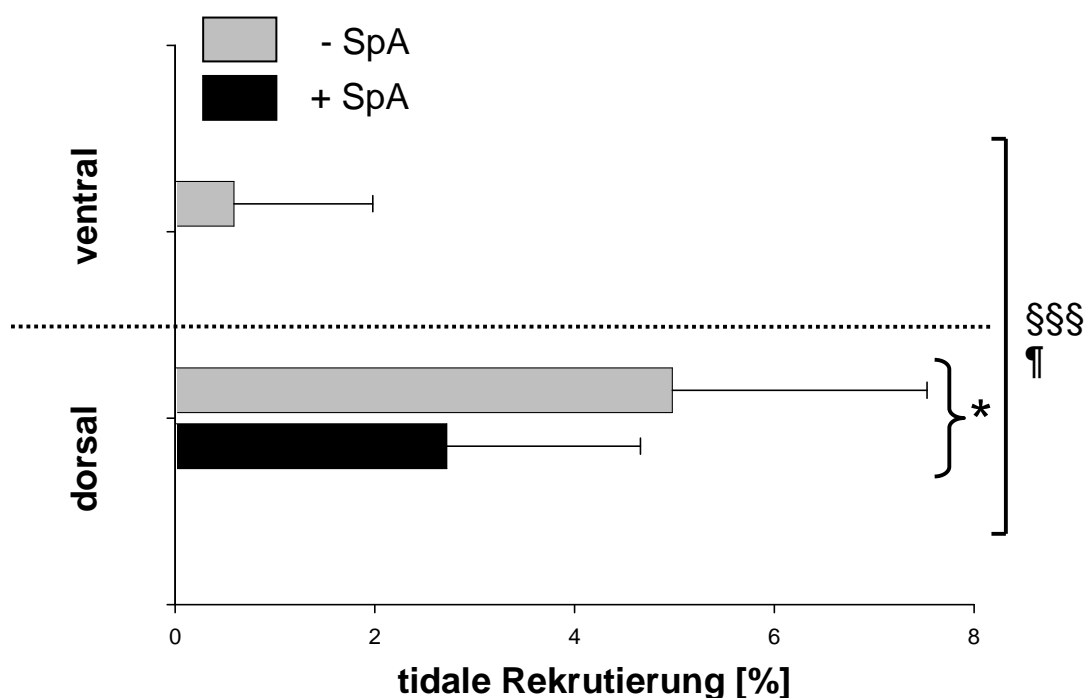


Abbildung 17: Zwerchfellnahe Verteilung der tidalen Rekrutierung

Regionale Verteilung der tidalen Rekrutierung in der zwerchfellnahen Schnittebene unter APRV mit Spontanatmung (SpA, schwarz) und APRV ohne Spontanatmung (SpA, grau) in [%] Gesamtlungenvolumen.

§§§ $P < 0,001$ für den Faktor „Region“, abhängig versus nicht abhängig

¶ $P < 0,05$ für den Faktor „Beatmungsmodus“, APRV +SpA versus APRV - SpA

* $P < 0,05$ für Unterschiede zwischen den Gruppen, post hoc Analyse (Student's t-Test)

In der apexnahen Schnittebene (Tabelle 8) fand sich tidale Rekrutierung nur in einem geringen Ausmaß. Ein Unterschied zwischen den Regionen oder den Beatmungsformen war nicht feststellbar.

Tabelle 8: Apikale regionale Verteilung von Gas, Gewebe, Ventilation und Rekrutierung

Regionale Verteilung von end-expiratorischem Luftvolumen (in [%] Gesamtgasvolumen bei End-Exspiration), nicht belüftetem Lungengewebe (in [%] Gesamtlungenvolumen bei End-Exspiration), tidaler Gasvolumenänderung (in [%] Gesamtgasvolumenänderung) und tidaler Rekrutierung (in [%] Lungenvolumen) in der apexnahen Schnittebene, n.s. nicht signifikant für Interaktion der Faktoren „Region“ und „Beatmungsmodus“ in einer multifaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA)

Parameter		ventral	dorsal	Interaktion
Gasvolumen [%] (End-Exspiration)	- SpA	56 (12)	44 (12)	n.s.
	+ SpA	56 (6)	44 (6)	
Nicht belüftetes Lungengewebe [%]	- SpA	0,3 (0,6)	13,8 (14,1)	n.s.
	+ SpA	0,4 (0,7)	8,6 (12,3)	
Tidale Ventilation [%]	- SpA	46 (13)	54 (13)	n.s.
	+ SpA	33 (31)	76 (31)	
Tidale Rekrutierung [%]	- SpA	0,1 (0,2)	1,7 (1,9)	n.s.
	+ SpA	0 (0,2)	0,5 (1,7)	

4 Diskussion

Die vorliegende Studie an Schweinen mit Ölsäure-induziertem Lungenschaden untersucht erstmalig den Einfluss von Spontanatmung unter APRV auf die regionale Verteilung von Gasvolumen, Atelektasen, Ventilation und Rekrutierung mittels dynamischen CT-Aufnahmen.

Die Resultate der hämodynamischen und spirometrischen Untersuchungen stimmen mit den Ergebnissen von vorangegangenen tierexperimentellen und klinischen Studien (Putensen C et al., 1994a; Putensen C et al., 1994b; Putensen C et al., 1999; Putensen C et al., 2001; Sydow M et al., 1994) überein. Diese zeigten eine Verbesserung von Oxygenierung und Hämodynamik während Spontanatmung unter APRV bei akuter Lungenschädigung.

Daten von früheren statischen Spiral CT Untersuchungen der gesamten Lunge zeigten eine Wiedereröffnung von kollabiertem oder konsolidiertem Lungengewebe und eine Zunahme der FRC unter Spontanatmung bei Ölsäure-induziertem Lungenschaden (Wrigge H et al., 2003). In der vorliegenden Untersuchung verbesserte APRV mit Spontanatmung den end-expiratorischen Gasgehalt im abhängigen, zwerchfellnahen Lungengewebe. Zudem war Spontanatmung während APRV mit einer Umverteilung der tidalen Ventilation in abhängige, zwerchfellnahe Lungenareale assoziiert. Rekrutierung von nicht-belüftetem Lungengewebe und eine Umverteilung von Belüftung und Ventilation in abhängige, gewöhnlich gut perfundierte Lungenareale kann die Verbesserung der arteriellen Oxygenierung in diesem Modell erklären.

Tidale Rekrutierung trat unter APRV ohne Spontanatmung in den abhängigen, zwerchfellnahen und apikalen Regionen signifikant häufiger auf als in der Gruppe mit Spontanatmung. Dies lässt auf zyklisches Kollabieren und Wiedereröffnen von Alveolen schließen, was als Ursache von beatmungsassoziiertes Lungenschädigung angesehen wird.

4.1 Methodologische Aspekte

4.1.1 FRC-Bestimmung mittels N₂-Auswasch

Mit der Stickstoffauswaschmethode werden, anders als bei der Ganzkörperplethysmographie, nur Lungenareale erfasst, die auch am Gasaustausch teilnehmen, d.h. ventilert sind (Brunner JX et al., 1988; Hedenstierna G, 1993; Suter PM et al., 1975). Die so gemessenen Werte für die FRC sind tendenziell niedriger anzunehmen. Daher wurde für die mit dieser Methode gemessene FRC der Begriff „accessible pulmonary (gas) volume“ (APV) eingeführt (Brunner JX et al., 1988). Die Genauigkeit der Messung kann zwar durch einen längeren Auswasch erhöht werden, allerdings entleeren sich bei Atemwegsobstruktion die Lungenkompartimente mit sehr langsamen Zeitkonstanten so spät, dass sie im Signalrauschen am Ende des Auswaschvorgangs untergehen. Für diese sehr langsamen Kompartimente reicht auch die beschriebene Kompensation für im Gewebe gelösten Stickstoff nicht aus, da die Auswaschzeit zu kurz ist. Bei keinem der in dieser Studie untersuchten Versuchstiere wurden in der CT Analyse Bereiche mit überblähtem Lungengewebe als Hinweis auf eine für die FRC Messung relevante Atemwegsobstruktion gefunden.

Der große Vorteil der offenen Stickstoffauswaschmethode ist ihre einfache Durchführbarkeit: es können Standardbeatmungsgeräte verwendet werden. Außer Stickstoff und Sauerstoff wird kein zusätzliches Indikatorgas benötigt, womit spezielle Dosiereinrichtungen entfallen. Die Einfachheit des Messaufbaus und die Verwendung von Standardsystemen machen die Diskonnektion des Versuchstiers und störende Eingriffe in das Beatmungssystem überflüssig.

Die offene Stickstoffauswaschmethode kann zur Bestimmung der FRC verwendet werden, ohne die Interaktion von maschineller Beatmung und überlagerter Spontanatmung zu beeinflussen. Diese Voraussetzung ist absolut notwendig, wenn man, wie in dieser Studie, die end-expiratorische Belüftung der Lunge während überlagerter Spontanatmung untersuchen will. Unter der Voraussetzung, dass Korrekturen für Veränderungen der Gasviskosität, für Delay-Zeit und Stickstoffrückatmung vorgenommen werden, zeigte sich für die hier verwendete Methode eine hohe Genauigkeit und Reproduzierbarkeit für Messungen an kontrolliert beatmeten Patienten / Versuchstieren (Wrigge H et al., 1998). Obwohl

Flusskurven und Profile der expiratorischen Stickstofffraktion während assistierter oder überlagerter Spontanatmung variieren, ergab sich für die offene Stickstoffauswaschmethode auch während überlagerter Spontanatmung im hier verwendeten APRV-Beatmungsmodus eine hohe Genauigkeit und Reproduzierbarkeit der Ergebnisse (Zinserling J et al., 2003). Es muss allerdings in Betracht gezogen werden, dass der FRC-Wert nur ein Abbild des momentan an der Ventilation teilnehmenden Volumens der Lunge ist. Aufgrund der Vorteile, die die offene Stickstoffauswaschmethode in Kombination mit deren Reproduzierbarkeit im Versuchstier und am Patienten und der hohen Genauigkeit am Modell bietet, wird diese Methode von zahlreichen Untersuchern angewendet (Cumming G, 1967; Downs JB et al., 1982; Felton CR et al., 1984; Fleming GM et al., 1980; Fowler WS et al., 1952; Gerhardt T et al., 1987; Kox WJ, 1992; Kraemer R et al., 1994; Langenstein H et al., 1983; Miller J et al., 1995; Rodarte JR et al., 1976; Sivan Y et al., 1994; Tepper RS, 1992; Wauer HJ et al., 1998; Wrigge H et al., 1998; Wrigge H et al., 2003; Zinserling J et al., 2003) ,

4.1.2 Dynamische und statische Computertomographie

Die dynamische Computertomographie untersucht das Lungengewebe in einer fixierten Ebene mit einer zeitlichen Auflösung von 0,1 bis 0,25 s, ohne dabei die maschinelle Beatmung zu unterbrechen (Bink A et al., 2001; Bletz C et al., 2004; David M et al., 2005; Lu Q et al., 2001; Markstaller K et al., 1999; Markstaller K et al., 2001; Markstaller K et al., 2002; Neumann P et al., 1998). Vorteilhaft hierbei ist, dass zur Erfassung des Lungengewebes während der inspiratorischen oder expiratorischen Atemendlage kein externer Trigger erforderlich ist. Wird ein kompletter Atemzyklus durch eine Scan-Serie erfasst, so können die entsprechenden Einzelsequenzen nachträglich ausgewählt werden. Allerdings beschränken sich die Informationen auf eine einzige Untersuchungsebene.

Schnelle Computertomographen erlauben die bildgebende Darstellung der gesamten Lunge mittels Spiral-Scan. Hiefür ist jedoch der Verschluss der Atemwege durch end-expiratorisches oder end-inspiratorisches Klemmen des Tubus notwendig, um statische Bedingungen während der gesamten Aufnahmedauer zu erzeugen. Dieses Verfahren ist üblich bei Patienten, deren gesamte Lunge untersucht werden soll. In akut geschädigten Lungen ist allerdings eine inhomogene Verteilung von

intrapulmonalem Gas und nicht belüftetem Lungewebe üblich. Beim Abklemmen des Tubus über einen längeren Zeitraum ist daher die Umverteilung von intrapulmonalem Gas gerade in langsamen Lungenabschnitten mit langen Zeitkonstanten denkbar, was die Beurteilung von regionalen Belüftungsunterschieden beeinflussen kann (Malbouisson LM et al., 2001; Puybasset L et al., 2000a; Puybasset L et al., 2000b).

In der vorliegenden Untersuchung wurden zunächst die end-expiratorischen und end-inspiratorischen Einzelbilder dynamischer CT-Serien mit den anatomisch vergleichbaren Schnittebenen end-expiratorischer und end-inspiratorischer Spiral-CTs verglichen. Dabei wurden für keinen der untersuchten Belüftungsgrade des Lungengewebes (überbläht, normal, schlecht oder nicht belüftet) Unterschiede zwischen beiden Techniken gefunden. Zur Identifikation der jeweiligen Schnittebenen der Spiral-CTs wurden markante anatomische Strukturen herangezogen. Die verwendete Schichtdicke von 8 mm sollte dabei ein angemessenes Maß an Überlappung erzeugen, um eine ausreichende Vergleichbarkeit des untersuchten Lungengewebes zu gewährleisten.

Zudem wurden die ausgewählten zwerchfellnahen Schnittbilder der end-expiratorischen und end-inspiratorischen Spiral-CTs mit jeweils vier weiteren benachbarten Schnittebenen verglichen. Dieser Vergleich lieferte für keinen der untersuchten Belüftungsgrade einen Unterschied.

Somit lassen die vorliegenden Untersuchungsergebnisse den Schluss zu, dass die Erfassung von Lungewebe in einer einzigen Schnittebene mittels dynamischer CT-Technik die Beurteilung einer Region von mindestens 2,4 cm Dicke ermöglicht. Eine Unterbrechung der maschinellen Beatmung ist hierzu nicht notwendig.

4.1.3 Bestimmung tidaler Änderungen mittels dynamischer CT

Das Lungewebe verschiebt sich im Thorax des Versuchstieres während der Ventilation sowohl in einer dorso-ventralen als auch in einer kranio-kaudalen Ebene um einige Millimeter. Die dynamische CT Technik liefert hingegen Bildsequenzen einer relativ zur Position des Tieres fixierten Untersuchungsebene. Somit stimmt das in der End-Expiration untersuchte Lungewebe nicht exakt mit dem in der End-Inspiration untersuchten Lungewebe überein. In der vorliegenden Untersuchung konnte jedoch gezeigt werden, dass zum einen statische und dynamische CT

Aunahmen von anatomisch identischen Lungenregionen gleiche Ergebnisse bezüglich Luft- und Gewebegehalt liefern (Abbildung 11,Abbildung 12), zum anderen die Untersuchung einer einzelnen 8 mm dicken Schicht von Lungengewebe mittels CT für mindestens 4 benachbarte Gewebsschichten (entsprechend 2,4 cm Lungengewebe) repräsentativ ist (Tabelle 6). Somit können die Differenzen zwischen end-in- und end-expiratorischen Luft- und Gewebegehalten einer dynamischen CT-Untersuchung zur Bestimmung der tidalen Veränderungen von Luft- und Gewebegehalt der untersuchten Lungenareale herangezogen werden, obwohl das während der End-Inspiration untersuchte Lungengewebe nicht exakt dem in der End-Expiration untersuchten Gewebe entspricht (Zinserling J et al., 2005).

4.2 Effekte der Spontanatmung

Spontanatmung während APRV führte durchweg zu einer Abnahmen der venösen Beimischung und einer verbesserten arteriellen Oxygenierung. Diese Beobachtung stimmt mit den Ergebnissen früherer tierexperimenteller (Putensen C et al., 1994a; Putensen C et al., 1994b) und klinischer (Putensen C et al., 1999; Putensen C et al., 2001; Sydow M et al., 1994) Untersuchungen überein, welche eine Reduktion der intrapulmonalen Shuntdurchblutung als Folge einer Rekrutierung zuvor nicht belüfteter Lungenareale durch Spontanatmung während APRV zeigten. Diese Effekte der Spontanatmung sind auf unterschiedliche Mechanismen zurückzuführen, die im Folgenden erläutert werden sollen. Hierzu zählen spontanatmungsbedingte Veränderungen

- der globalen Hämodynamik
- der globalen und regionalen Belüftung des Lungengewebes durch alveoläre Rekrutierung
- des Ventilations-Perfusionsverhältnisses durch Änderung der regionalen Verteilung von Ventilation und Perfusion

Darüber hinaus soll der Einfluss überlagerter Spontanatmung auf die Entstehung einer beatmungsassoziierten Entzündungsreaktion erörtert werden.

4.2.1 Globale Hämodynamik und Sauerstoffangebot

Der zentralvenöse Druck und das intrathorakale Blutvolumen waren in beiden Gruppen vergleichbar. Dies deutet auf einen in beiden Gruppen vergleichbaren Volumenstatus hin. In Übereinstimmung mit den Ergebnissen vorangegangener Studien (Putensen C et al., 1994a; Putensen C et al., 1994b; Putensen C et al., 1999; Putensen C et al., 2001; Sydow M et al., 1994) zeigte die vorliegende Untersuchung eine Steigerung des Herzzeitvolumens unter APRV mit Spontanatmung. Dies entspricht der Vorstellung, dass eine Verminderung des intrathorakalen Druckes während spontaner Inspiration unter APRV den venösen Rückstrom zum Herzen, somit die Vorlast des Herzens und folglich auch das Herzzeitvolumen verbessert

Bedingt durch die Steigerung des Herzzeitvolumens und die Verbesserung der arteriellen Oxygenierung ist unter APRV mit Spontanatmung das Sauerstoffangebot

erhöht. Für die Sauerstoffausschöpfung konnte eine signifikante Interaktion zwischen Beatmungsmodus und Messzeitpunkt nachgewiesen werden (Tabelle 2). Unter APRV mit Spontanatmung nahmen die Werte tendenziell zu, unter APRV ohne Spontanatmung ab. Dies ist auf einen gesteigerten Sauerstoffbedarf der Atemmuskulatur zurückzuführen. In vorherigen Studien (Putensen C et al., 1999; Sydow M et al., 1994) konnte eine gesteigerte Sauerstoffausschöpfung, bedingt durch inspiratorische Muskelaktivität bei Spontanatmung unter APRV nicht gezeigt werden. Im Gegensatz zu den vorgenannten Untersuchungen war in der vorliegenden Studie der Anteil der Spontanatmung am Atemminutenvolumen jedoch deutlich höher.

4.2.2 Alveoläre Rekrutierung

Als alveoläre Rekrutierung bezeichnet man eine Steigerung des intrapulmonalen Gasgehaltes durch dauerhafte Belüftung von zuvor nicht belüfteten Lungenarealen. Kollabierte Lungenareale, die zuvor nicht am Gasaustausch teilgenommen haben, werden dabei eröffnet und offen gehalten. Somit wird die Gasaustauschfläche erhöht und der Gasaustausch verbessert (Gattinoni L et al., 2006a).

4.2.2.1 Effekte der Spontanatmung auf die FRC

Im Gegensatz zu APRV ohne Spontanatmung kommt es während APRV mit Spontanatmung zu einer ausgeprägten und fortschreitenden Zunahme der FRC (Abbildung 10), welche sich durch Rekrutierung von zuvor nicht belüftetem Lungengewebe unter Spontanatmung erklären lässt.

Unter Spontanatmung nahm die FRC sogar über die vor Induktion des Lungenschadens gemessenen Werte hinaus zu. Obwohl frühere Untersuchungen an Schweinen (Magnusson L et al., 1997) keine durch Narkoseeinleitung bedingten Atelektasen nachgewiesen haben, kann nicht ausgeschlossen werden, dass der verminderte Muskeltonus zu einer Reduktion der FRC geführt hat. Da zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied bezüglich der Expirationszeit und des Tidalvolumens bestand, ist die bemerkenswerte Zunahme der FRC unter APRV mit Spontanatmung nicht durch ein höheres Ausmaß an „air trapping“ oder PEEP_i aufgrund unvollständiger Expiration erklärbar.

Der in dieser Untersuchung angewendete extrinsische PEEP entsprach dem vorheriger Tierversuchstudien (Putensen C et al., 1994a; Putensen C et al., 1994b). Ein PEEP von 5 cm H₂O in Kombination mit kontrollierter mechanischer Beatmung war in diesem Tiermodell offensichtlich nicht in der Lage, die FRC nach Induktion eines milden bis mittelschweren Lungenschadens wieder herzustellen. Zur Optimierung des PEEP bei der Beatmung von Schweinen existiert allerdings bislang keine weithin akzeptierte Strategie. Höhere PEEP-Werte hätten möglicherweise zu einer günstigeren Beeinflussung der FRC geführt (Crotti S et al., 2001; Gattinoni L et al., 1986), unter Umständen aber auch den systemischen Blutfluss vermindert (Suter PM et al., 1975). Ziel dieser Studie war es allerdings nicht, verschiedene Strategien zur alveolären Rekrutierung zu vergleichen, sondern den Einfluss von uneingeschränkter Spontanatmung auf die Belüftung des Lungengewebes zu untersuchen. Dies erforderte gleiche PEEP-Werte in beiden Vergleichsgruppen. Das verwendete Studiendesign resultierte zudem in vergleichbaren end-inspiratorischen und mittleren Atemwegsdrücken.

4.2.2.2 Belüftung des Lungengewebes bei End-Exspiration

Die oben beschriebene Zunahme des intrapulmonalen Gasgehaltes, gemessen an der Steigerung der FRC, beweist per se noch nicht das Vorliegen von alveolärer Rekrutierung. Denkbar wäre ebenso eine Steigerung des Gasvolumens durch Überblähung von bereits belüfteten Lungenarealen. Ein wichtiges Ergebnis dieser Studie ist der Zusammenhang zwischen Spontanatmung und erniedrigtem Anteil an nicht belüftetem Lungengewebe (Abbildung 15) bei insgesamt erhöhtem Luftgehalt unter APRV mit Spontanatmung. Die negative Korrelation ($r^2=0,60$) zwischen der FRC und dem Anteil des nicht belüfteten abhängigen Lungengewebes (Abbildung 18) lässt vermuten, dass alveoläre Rekrutierung, also die dauerhafte Belüftung von zuvor nicht belüftetem Lungengewebe, in den abhängigen zwerchfellnahen Lungenarealen ein wichtiger Faktor für die Verbesserung der FRC durch Spontanatmung darstellt.

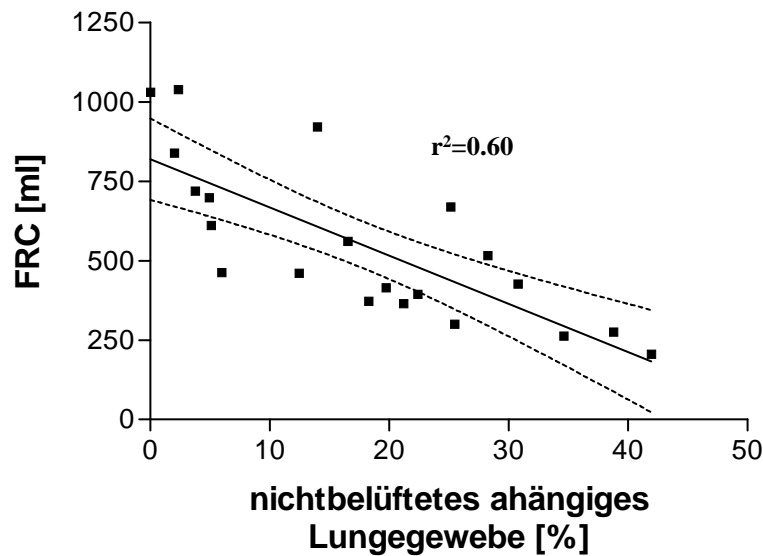


Abbildung 18: Korrelation zwischen funktioneller Residualkapazität (FRC) und relativem Anteil des nicht belüfteten abhängigen Lungengewebes

4.2.3 Verbesserung des Ventilations-Perfusionsverhältnisses

Die regionale Verteilung von pulmonaler Belüftung und nicht-belüftetem Lungengewebe zwischen abhängigen und nicht-abhängigen Regionen wurde während End-Expiration und tidaler Ventilation sowohl in der apikalen und als auch in der juxtadiaphragmalen Schnittebene untersucht.

In den apikalen (Tabelle 7 und Tabelle 8) wie auch in den zwerchfellnahen Lungenregionen (Abbildung 14, Abbildung 15) zeigt sich eine schwerkraftabhängige Verteilung von nicht-belüftetem Lungengewebe und Gas. Somit findet sich in den nicht-abhängigen, ventralen Regionen ein höherer Gasgehalt (Abbildung 14 und Tabelle 8,) als in den abhängigen, dorsalen Regionen. Umgekehrt weisen die abhängigen Regionen einen größeren Anteil an nicht-belüftetem Lungengewebe auf (Abbildung 15 und Tabelle 8). Die inhomogene Gasvolumenverteilung, die in diesem Modell eines Lungenschadens zu finden ist, stimmt mit früheren Beobachtungen an Patienten mit Lungenschädigung überein (Gattinoni L et al., 1991b; Pelosi P et al., 1994; Puybasset L et al., 2000a).

Die vorliegende Untersuchung zeigt deutlich, dass Spontanatmung während APRV neben einer globalen Zunahme der FRC durch alveoläre Rekrutierung, auch eine Umverteilung des intrapulmonalen Gasvolumens hin zu den zwerchfellnahen, dorsalen, schwerkraftabhängigen Lungenarealen bewirkt (Abbildung 14). Zusätzlich zeigt sich unter APRV mit Spontanatmung eine Umverteilung des tidalen ventilierten

Volumens in abhängige, zwerchfellnahe Lungenregionen (Abbildung 16). Diese dorsalen, zwerchfellnahen Lungenareale werden in Rückenlage schwerkraftbedingt deutlich besser perfundiert als ventral gelegene Regionen (West JB, 1977). Eine Zunahme der Belüftung und Ventilation dieser gut perfundierten Lungenareale führt durch Verminderung der pulmonalen Shuntdurchblutung per se zu einer Verbesserung des Ventilations-Perfusionsverhältnisses.

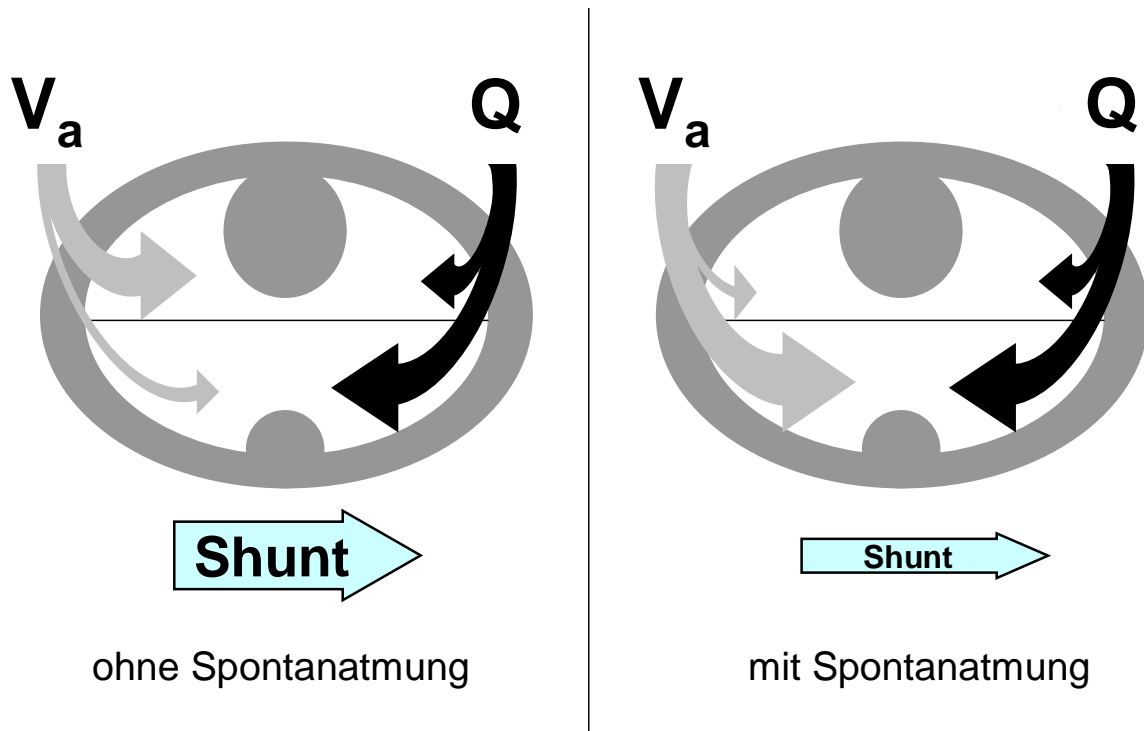


Abbildung 19: Verbesserung des Ventilations-Perfusions-Verhältnisses (V_a/Q) durch Umverteilung der Ventilation.

Schematische Darstellung des Thorax im Transversalschnitt, links: APRV ohne Spontanatmung, Ventilation (V_a) überwiegend ventral; rechts: APRV mit Spontanatmung, V_a überwiegend dorsal. Es resultiert eine Reduktion der Shuntperfusion

Durch kontrollierte mechanische Beatmung bedingte Veränderungen des Herzzeitvolumens korrelieren mit Veränderungen des intrapulmonalen Shunts. Steigerungen des HZV bewirken bei kontrollierter Beatmung eine Zunahme der Shuntperfusion und als Folge dessen eine Abnahme der arteriellen Oxygenierung und umgekehrt (Dantzker DR et al., 1980; Lynch JP et al., 1979). Die hier gezeigte Zunahme des HZV während überlagerter Spontanatmung unter APRV ist hingegen mit einer verminderten venösen Beimischung (\dot{Q}_{VA} / \dot{Q}_T), also einer geringeren Shuntperfusion, einem erhöhtem PaO_2 und folglich einem verbesserten O_2 -Angebot

assoziiert. Dies lässt den Schluss zu, dass die Veränderungen der intrathorakalen und transpulmonalen Druckverhältnisse während APRV mit Spontanatmung neben einer Rekrutierung von nicht belüftetem Lungengewebe und der gezeigten Umverteilung von Belüftung und Ventilation auch eine Umverteilung der pulmonalen Perfusion bewirken. Somit wird das Ventilations/Perfusionsverhältnis der Lunge verbessert.

Dies erklärt die hier gezeigte Verbesserung der Oxygenierung und die Abnahme der Shuntperfusion unter APRV mit Spontanatmung (Tabelle 2). Diese Beobachtungen decken sich mit den Ergebnissen anderer aktueller Untersuchungen, die den Einfluss überlagerter Spontanatmung auf das Ventilations-Perfusions-Verhältnis mittels SPECT Technik (single photon emission tomography) untersuchten (Neumann P et al., 2005).

4.2.4 Beatmungsassoziierte Lungenschädigung - tidale Rekrutierung

Von der alveolären Rekrutierung ist die tidale Rekrutierung zu unterscheiden. Als solche bezeichnet man das inspiratorische Eröffnen und expiratorische Kollabieren von Lungengewebe. Zyklisches Kollabieren von Alveolen während der Expiration und deren Wiedereröffnung in der Inspiration führt zu mechanischem Gewebstress. Dies bedingt einerseits morphologische Veränderungen mit Zunahme der Gefäßpermeabilität und des interstitiellen Ödems, andererseits die als Biotrauma bezeichnete lokale und systemische Freisetzung von Entzündungsmediatoren in den Alveolarraum und die Blutbahn (Ranieri VM et al., 1999). Folge ist das Einwandern von Granulozyten mit Verstärkung der pulmonalen Entzündungsreaktion. Zudem ist die systemische Freisetzung von Mediatoren in das Blut mit der Entstehung einer Multiorgandysfunktion assoziiert (Plotz FB et al., 2004; Slutsky AS et al., 1998). Folglich wurde die tidale Rekrutierung der beatmungsassoziierten Lungenschädigung (ventilator associated lung injury, VALI) mit Verschärfung der pulmonalen und systemischen Entzündungsreaktion ursächlich zugeordnet (Anonymous, 1999).

In dieser Untersuchung wurde tidale Rekrutierung in beiden Versuchsgruppen beobachtet. Da keine Marker der beatmungsassoziierten Lungenschädigung wie z.B. Zytokine gemessen wurden, kann aus den hier vorliegenden Daten nicht direkt auf eine Verminderung der beatmungsassoziierten Lungenschädigung durch Spontanatmung geschlossen werden. Allerdings war das Ausmaß des zyklischen

Alveolarkollaps unter APRV ohne Spontanatmung nahezu doppelt so groß wie in der Spontanatmungsgruppe (Abbildung 17). Es kann somit aus den vorliegenden Daten geschlossen werden, dass Spontanatmung unter APRV durch Reduktion der tidalen Rekrutierung einen wichtigen Risikofaktor für Entstehung einer beatmungsassoziierten Lungenschädigung und systemischen Organdysfunktion vermindert.

Möglicherweise hätte ein höherer PEEP als 5 cm H₂O, wie er hier verwendet wurde, während APRV ohne Spontanatmung dieses zyklische Kollabieren von Alveolen vermindert. Ziel der Untersuchung war es jedoch nicht, verschiedene Strategien zur Rekrutierung zu vergleichen, sondern den Einfluss von uneingeschränkter Spontanatmung auf die Lungenbelüftung zu untersuchen. Darum war es notwendig, in beiden Versuchsgruppen vergleichbare PEEP- Niveaus zu verwenden.

4.3 Regionale Unterschiede des transpulmonalen Druckes

Frühere Untersuchungen an Schweinen zeigen eine Verminderung der kranio-kaudalen Lungendimensionen unter APRV ohne Spontanatmung (Wrigge H et al., 2003). Dies deutet auf eine kranialwärts gerichtete Verlagerung des Zwerchfells bei fehlender Spontanatmung und vermindertem Muskeltonus hin und bestätigt die Hypothese, dass, obwohl auch andere inspiratorische Muskeln für die Verbesserung der Belüftung unter Spontanatmung mitverantwortlich sein können, vor allem die Kontraktion und dem Muskeltonus des Zwerchfells eine besondere Bedeutung für die beobachteten regionalen Unterschiede bezüglich end-expiratorischer Belüftung und tidaler Ventilation zukommt.

Bei lungengesunden Patienten wurde während der Einleitung einer Allgemeinanästhesie eine Verringerung der Atelektasengröße in abhängigen Lungenarealen durch Zwerchfellkontraktionen gezeigt (Hedenstierna G et al., 1994). Frühere radiologische Untersuchungen an Gesunden (Froese AB et al., 1974; Kleinman BS et al., 2002; Kraye S et al., 1989) und an Patienten mit COPD (Kleinman BS et al., 2002) weisen darauf hin, dass Kontraktionen des Zwerchfells zu einer Umverteilung der Ventilation in abhängige, in der Regel gut perfundierte Lungenareale führen.

Der transpulmonale Druck, also die Druckdifferenz zwischen Atemweg und Pleura ($P_{\text{transpulm}} = P_{\text{aw}} - P_{\text{pl}}$), ist für die Eröffnung und das Offenhalten von Alveolen verantwortlich. Die Erhöhung des transpulmonalen Druckes führt zur Eröffnung von kollabiertem Lungengewebe. Eine solche Erhöhung des transpulmonalen Druckes kann entweder durch Steigerung des Atemwegdruckes oder durch Abnahme des Pleuradruckes, beispielsweise während einer spontanen Inspiration, erzeugt werden. Der transpulmonale Druck hängt von anteroposterioren und kranio-kaudalen Druckgradienten ab. Der anteroposteriore Gradient ist schwerkraftabhängig. Bei akutem Lungenversagen nimmt das Gewicht der Lunge bedingt durch das interstitielle Ödem zu. Der Druck auf abhängige Lungenabschnitte durch das Gewicht des darüber liegenden Lungengewebes steigt. Die Kompression abhängiger Lungenareale führt zu einem Kollaps der Alveolen und somit zur Atelektasenbildung (Gattinoni L et al., 1991b; Gattinoni L et al., 1993; Pelosi P et al., 1994). Darüber hinaus kommt es bei Intensivpatienten infolge der Zunahme der Herzgröße durch

das Herzgewicht, insbesondere im linken Lungenunterlappen, zu Alveolarkollaps und Atelektasenbildung (Malbouisson LM et al., 1993). Infolgedessen ist der hydrostatische Druck in den abhängigen Lungenregionen am größten. Eine verminderte Produktion respektive geänderte Zusammensetzung des Surfactants fördert den Alveolarkollaps und die Bildung von Atelektasen.

Der kraniokaudale Druckgradient hingegen entsteht durch Übertragung des intraabdominellen Druckes auf die Thoraxhöhle. Dementsprechend unterliegen zwerchfellnahe, abhängige Lungenregionen einem höheren überlagerten und niedrigeren transpulmonalen Druck, als apikale, nicht-abhängige Regionen und neigen somit schon allein aus statischen Gründen eher zum Kollabieren.

Durch eine Tonusabnahme des Zwerchfells infolge tiefer Analgosedierung oder durch einen erhöhten intraabdominellen Druck kommt es zu einer Verlagerung des Zwerchfells nach kranial (Froese AB et al., 1974; Gattinoni L et al., 1998). Dies führt insbesondere bei Patienten in Rückenlage zu Kompression, Alveolarkollaps und Atelektasenbildung in den zwerchfellnahen, abhängigen Lungenarealen, da hier die Beweglichkeit des Diaphragmas am größten ist.

Der Anatomie des Zwerchfells kommt in diesem Zusammenhang eine besondere Bedeutung zu. Die diaphragmatische Sehnenplatte ist ventral lokalisiert und am Sternum und den Rippenbögen fixiert. Die muskulären Anteile des Zwerchfells befinden sich dorsolateral.

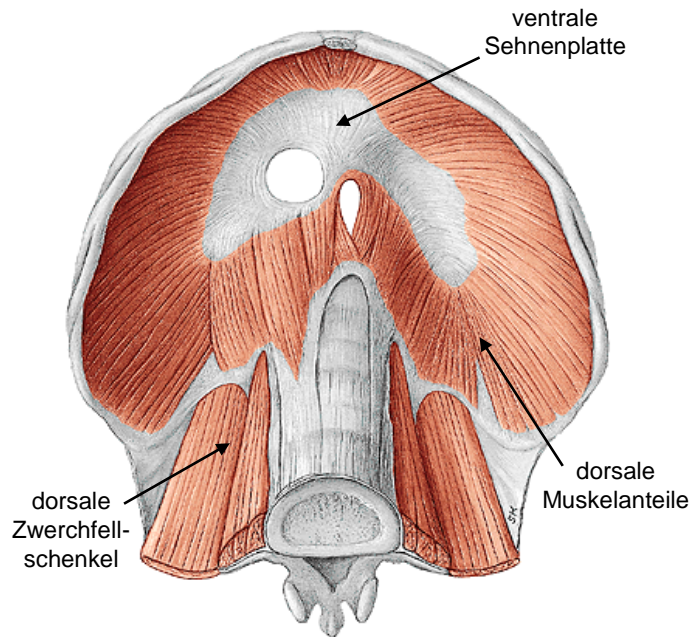


Abbildung 20: Anatomische Darstellung des Zwerchfells mit ventraler Sehnenplatte und dorsalen Muskelanteilen und Zwerchfellschenkeln (aus: Sobotta Anatomieatlas)

Die unterschiedliche Beziehung dieser verschiedenen Anteile des Zwerchfells zur Brustwand und dementsprechend verschiedentliche Kraft-Längen-Verhältnisse können als Grundlage dieser funktionellen Effekte angesehen werden (De Troyer A et al., 1981; Decramer M et al., 1984). Demzufolge sollten Bewegungen und Lageänderungen des Zwerchfells bei spontanen Atembemühungen vor allem im dorsalen Bereich dominieren (Froese AB et al., 1974; Kleinman BS et al., 2002).

Durch den erhaltenen Zwerchfelltonus und die aktive Zwerchfellbewegung bei Spontanatmung kommt es folglich in abhängigen, diaphragmanahen Lungenarealen zu einer Abnahme des intrapleurales Drucks und somit zu einem Anstieg des transpulmonalen Druckes (Rehder K et al., 1977), verbesserter Ventilation (Rehder K et al., 1977) und alveolärer Rekrutierung (Hedenstierna G et al., 1994). Die hier gezeigten Ergebnisse unterstützen diese Hypothese, denn die Spontanatmung unter APRV führt zu keiner signifikanten Beeinflussung der apikalen Verteilung von Luft und nicht-belüftetem Lungengewebe (Tabelle 8), während zwerchfellnah in den abhängigen, dorsobasalen Regionen unter Spontanatmung, verglichen mit APRV ohne Spontanatmung, das Gasvolumen zunimmt und der Anteil an nicht-belüftetem

Lungengewebe reduziert wird (Abbildung 14, Abbildung 15). Zudem wird unter APRV mit Spontanatmung die potentiell lungenschädigende tidale Rekrutierung in abhängigen, dorsobasalen Lungenareale deutlich vermindert. Dies zeigt, dass durch erhaltene Spontanatmung aufgrund einer regionalen Erhöhung des transpulmonalen Druckes ein end-expiratorischer Kollaps von Lungengewebe verhindert werden kann. Auch die Tatsache, dass unter APRV mit Spontanatmung die tidale Ventilation in basale, zwerchfellnahe gut perfundierte Lungenareale umverteilt wird, verstärkt dieses Erklärungsmodell.

Die vorliegenden Daten lassen den Schluss zu, dass die aktive Kontraktion des Zwerchfells während spontaner Atemaktivität ein entscheidender Grund für Umverteilung des end-expiratorisch in der Lunge enthaltenen Luftvolumens und der tidalen Ventilation darstellt und somit zu alveolärer Rekrutierung, also der dauerhaften end-expiratorischen Belüftung von zuvor nicht belüftetem Lungengewebe, und einer verbesserten arteriellen Oxygenierung führt. Da der gemessene, mittlere transpulmonale Druck in beiden Versuchsgruppen vergleichbar war (Tabelle 3) können nur die regionalen Unterschiede im transpulmonalen Druck, bedingt durch dorsobasal betonte, aktive Kontraktionen des Diaphragmas, die beobachteten Unterschiede erklären.

5 Zusammenfassung

Diese Studie an Schweinen mit Ölsäure-induziertem Lungenschaden untersucht erstmalig den Einfluss von Spontanatmung während Airway Pressure Release Ventilation auf die regionale Verteilung von Gasvolumen, Atelektasen, Ventilation und Rekrutierung mittels dynamischen CT Aufnahmen.

Spontanatmung während APRV führt im Gegensatz zu APRV ohne Spontanatmung zu einer Verbesserung der arteriellen Oxygenierung, einem gesteigerten Sauerstoffangebot und einer Abnahme der intrapulmonalen Shuntperfusion. Wie die vorliegende Untersuchung zeigen konnte, sind mehrere Mechanismen hierfür ursächlich:

Spontanatmung bewirkt durch alveoläre Rekrutierung, also durch dauerhafte Eröffnung von zuvor nicht belüfteten Lungenarealen, eine Steigerung der FRC, des end-expiratorisch in der Lunge enthaltenen Gasvolumens.

Zudem kommt es durch Spontanatmung zu einer Umverteilung der end-expiratorischen pulmonalen Belüftung und der tidalen Ventilation in abhängige, dorsal gelegene, zwerchfellnahe, gut perfundierte Lungenareale. In Verbindung mit einem gesteigerten Herzzeitvolumen wird somit durch Spontanatmung während APRV das Ventilations-Perfusionsverhältnis maßgeblich verbessert.

Der erhaltenen Muskeltonus und die inspiratorische Kontraktion des Zwerchfells spielen in diesem Zusammenhang eine bedeutende Rolle. Bedingt durch die Anatomie des Zwerchfells, mit einer ventralen Sehnenplatte und den dorsalen Muskelanteilen, führen Zwerchfellkontraktionen vor allem in den dorsal gelegenen, zwerchfellnahen Lungenarealen zu einer Zunahme des transpulmonalen Druckes. Diese regionale Erhöhung des transpulmonalen Druckes bedingt die oben beschriebene dauerhafte Rekrutierung dieser Lungenbereiche, die regionale Umverteilung von Belüftung und Ventilation sowie die damit verbundene Verbesserung des Ventilations-Perfusionsverhältnisses.

Von der alveolären Rekrutierung ist die tidale Rekrutierung abzugrenzen. Hierunter versteht man ein expiratorisches Kollabieren und inspiratorisches Wiedereröffnen von Alveolen. Dieser zyklische Alveolarkollaps bedingt mechanischen Gewebstress sowie eine lokale und systemische Freisetzung von Entzündungsmediatoren. Tidale

Rekrutierung wurde der beatmungsassoziierten Lungenschädigung und dem Multiorgandysfunktionssyndrom als ursächlich zugeordnet. Die vorliegende Untersuchung zeigt eine deutliche Abnahme des schädlichen zyklischen Alveolarkollapses während APRV mit Spontanatmung. Auch dieser Effekt der Spontanatmung wird durch die Zwerchfellaktivität erklärt, da der erhaltene Zwerchfelltonus gerade in den abhängigen, dorsobasalen Lungenarealen durch Steigerung des transpulmonalen Druckes das Kollabieren von Alveolen verhindert.

Zusammenfassend lassen die Ergebnisse der dynamischen CT-Analysen der regionalen Verteilung von Gasvolumen, Atelektasen, Ventilation und Rekrutierung folgende Schlussfolgerungen zu: Spontanatmung während APRV bewirkt durch dauerhafte Rekrutierung von zuvor nicht belüftetem Lungengewebe, durch Umverteilung der pulmonalen Belüftung und Ventilation in gut perfundierte, dorsobasal gelegen Lungenareale und eine damit verbundene Optimierung des Ventilations-Perfusions-Verhältnisses eine Verbesserung der arteriellen Oxygenierung und des Sauerstoffangebotes sowie eine Abnahme der intrapulmonalen Shuntdurchblutung. Darüber hinaus vermindert Spontanatmung während APRV durch Reduktion des zyklischen Alveolarkollapses Risikofaktoren einer beatmungsassoziierten lokalen Lungen- und systemischen Organschädigung. Die regionale Änderung der transpulmonalen Druckverhältnisse durch den erhaltenen Zwerchfelltonus und die inspiratorische Zwerchfellkontraktion ist der zugrunde liegende Mechanismus.

6 Literaturverzeichnis

- (1) Baum M, Benzer H, Putensen C, Koller W. Biphasic positive airway pressure (BIPAP) - a new form of augmented ventilation. *Anaesthesist* 1989; 38: 452-458
- (2) Baydur A, Behrakis PK, Zin WA, Jaeger M. A simple method for assessing the validity of the esophageal balloon technique. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126: 788-791
- (3) Baydur A, Cha EJ. Validation of esophageal balloon technique at different lung volumes and postures. *J Appl Physiol* 1987; 62: 315-321
- (4) Bink A, Markstaller K, Birkenkamp K, Karmrodt J, Stepniak A, Heussel CP, Eberle B, Thelen M, Kauczor HU. Multi-rotation CT and acute respiratory distress syndrome. Animal experiment studies. *Radiologe* 2001; 41: 195-200
- (5) Bletz C, Markstaller K, Karmrodt J, Herweling A, Melvan M, Goetz R, Stepniak A, Eberle B, Kauczor HU, Heussel CP, Thelen M. Quantification of atelectases in artificial respiration: spiral-CT versus dynamic single-slice CT. *Rofo* 2004; 176: 409-416
- (6) Briscoe WA. Uneven ventilation of normal and diseased lungs studied by open circuit method. *J Appl Physiol* 1959; 14: 284-290
- (7) Brunner JX, Wolff G. Pulmonary function indices in critical care patients. Berlin - Heidelberg - New York - London - Paris - Tokyo: Springer-Verlag, 1988
- (8) Cournand A, Yarmouth IG. Influence of body size on gaseous nitrogen elimination during high oxygen breathing. *Proc Soc Exp Biol* 1941; 48: 280-284
- (9) Crotti S, Mascheroni D, Caironi P, Pelosi P, Ronzoni G, Mondino M, Marini JJ, Gattinoni L. Recruitment and derecruitment during acute respiratory failure: a clinical study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 131-140
- (10) Cumming G. Gas mixing efficiency in the human lung. *Respir Physiol* 1967; 2: 213-224

- (11) Dantzker DR, Lynch JP. Depression of cardiac output is a mechanism of shunt reduction in the therapy of acute respiratory failure. *Chest* 1980; 77: 636-642
- (12) Darling RC, Richards DW. Studies on intrapulmonary mixture of gases. Open circuit method for measuring residual air. *J Clin Invest* 1940; 19: 609-618
- (13) David M, Karmrodt J, Bletz C, David S, Herweling A, Kauczor HU, Markstaller K. Analysis of atelectasis, ventilated, and hyperinflated lung during mechanical ventilation by dynamic CT. *Chest* 2005; 128: 3757-3770
- (14) De Troyer A, Sampson M, Sigrist S, Macklem PT. The diaphragm: two muscles. *Science* 1981; 213: 237-238
- (15) Decramer M, De Troyer A, Kelly S, Macklem PT. Mechanical arrangement of costal and crural diaphragms in dogs. *J Appl Physiol* 1984; 56: 1484-1490
- (16) Downs JB, Douglas ME, Sanfelippo PM, Stanford W. Ventilatory pattern, intrapleural pressure, and cardiac output. *Anesth Analg* 1977; 56: 88-96
- (17) Downs JB, Stock MC, Tabelaing B. Intermittent mandatory ventilation (IMV): a primary ventilatory support mode. *Ann Chir Gynaecol Suppl* 1982; 196:57-63: 57-63
- (18) Downs JB. Airway pressure release ventilation: a new concept in ventilatory support. *Crit Care Med* 1987; 15: 459-461
- (19) Felton CR, Saidel GM. Moment analysis of multibreath nitrogen washout with a variable input gas composition. *Med Biol Eng Comput* 1984; 22: 486-492
- (20) Fleming GM, Chester EH, Saniie J. Ventilation inhomogeneity using multibreath nitrogen washout: comparison of moment ratios and other indexes. *Am Rev Respir Dis* 1980; 121: 789-794
- (21) Fowler WS, Cornish ER. Lung function studies VIII. Analysis of alveolar ventilation by pulmonary N₂ clearance curves. *J Clin Invest* 1952; 31: 40-50
- (22) Froese AB, Bryan AC. Effects of anesthesia and paralysis on diaphragmatic mechanics in man. *Anesthesiology* 1974; 41: 242-255
- (23) Gattinoni L, Mascheroni D, Torresin A, Marcolin R, Fumagalli R, Vesconi S, Rossi GP, Rossi F, Baglioni S, Bassi F. Morphological response to positive

- end expiratory pressure in acute respiratory failure. Computerized tomography study. *Intensive Care Med* 1986; 12: 137-142
- (24) Gattinoni L, Pelosi P, Pesenti A, Brazzi L, Vitale G, Moretto A, Crespi A, Tagliabue M. CT scan in ARDS: clinical and physiopathological insights. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl.* 1991a; 95: 87-94
- (25) Gattinoni L, Pelosi P, Vitale G, Pesenti A, D'Andrea L. Body position changes redistribute lung computed-tomographic density in patients with acute respiratory failure. *Anesthesiology* 1991b; 74: 15-23
- (26) Gattinoni L, D'Andrea L, Pelosi P, Vitale G, Pesenti A, Fumagalli R. Regional effects and mechanism of positive end-expiratory pressure in early adult respiratory distress syndrome. *JAMA* 1993; 269: 2122-2127
- (27) Gattinoni L, Bombino M, Pelosi P, Lissoni A, Pesenti A, Fumagalli R, Tagliabue M. Lung structure and function in different stages of severe adult respiratory distress syndrome. *JAMA* 1994; 271: 1772-1779
- (28) Gattinoni L, Pelosi P, Suter PM, Pedoto A, Vercesi P, Lissoni A. Acute respiratory distress syndrome caused by pulmonary and extrapulmonary disease. Different syndromes?. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 3-11
- (29) Gattinoni L, Caironi P, Cressoni M, Chiumello D, Ranieri VM, Quintel M, Russo S, Patroniti N, Cornejo R, Bugedo G. Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2006a; 354: 1775-1786
- (30) Gattinoni L, Caironi P, Valenza F, Carlesso E. The role of CT-scan studies for the diagnosis and therapy of acute respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med* 2006b; 27: 559-570
- (31) Gerhardt T, Hehre D, Feller R, Reifenberg L. Serial determination of pulmonary function in infants with chronic lung disease. *J Pediatr* 1987; 110: 448-456
- (32) Gillespie JR. Mechanisms that determine functional residual capacity in different mammalian species. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128: S74-7
- (33) Groom AC, Morin R. Determination of dissolved N₂ in blood and investigation of N₂ washout from the body. *J Appl Physiol* 1967; 23: 706-712

- (34) Hedenstierna G. The recording of FRC - is it of importance and can it be made simple? *Intensive Care Med* 1993; 19: 365-366
- (35) Hedenstierna G, Tokics L, Lundquist H, Andersson T, Strandberg A. Phrenic nerve stimulation during halothane anesthesia: Effects of atelectasis. *Anesthesiology* 1994; 80: 751-760
- (36) Hounsfield GN. Computed medical imaging. *Science* 1980; 210: 22-28
- (37) International Consensus Conferences in Intensive Care Medicine: Ventilator-associated Lung Injury in ARDS. This official conference report was cosponsored by the american thoracic society, the european society of intensive care medicine, and the société de réanimation de langue française, and was approved by the ats board of directors, july 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 2118-2124
- (38) Kalender WA. *Computertomographie*. Erlangen: Publics Corporate Publishing, 2006
- (39) Kleinman BS, Frey K, VanDrunen M, Sheikh T, DiPinto D, Mason R, Smith T. Motion of the Diaphragm in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease while Spontaneously Breathing versus during Positive Pressure Breathing after Anesthesia and Neuromuscular Blockade. *Anesthesiology* 2002; 97: 298-305
- (40) Kox WJ, Mills CJ. Correction of pneumotachograph signal for changes in viscosity during nitrogen washout. *Clin Phys Physiol Meas* 1991; 12: 359-365
- (41) Kox WJ. Measurement of alveolar gas mixing in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* 1992; 20: 924-927
- (42) Kraemer R, Pacozzi S. Assessment of intrapulmonary ventilation disorders in children with bronchial asthma using the nitrogen elimination technique. *Pneumologie* 1994; 48: 704-710
- (43) Krayner S, Rehder K, Vettermann J, Didier EP, Ritman EL. Position and motion of the human diaphragm during anesthesia-paralysis. *Anesthesiology* 1989; 70: 891-898
- (44) Kreit JW. The accuracy of pneumotachograph measurements during mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 913-917

- (45) Langenstein H, Brunner J. Behavior of functional residual capacity in acute respiratory insufficiency. *Schweiz Med Wochenschr* 1983; 113: 1141-1144
- (46) Lu Q, Malbouisson LM, Mourgeon E, Goldstein I, Coriat P, Rouby JJ. Assessment of PEEP-induced reopening of collapsed lung regions in acute lung injury: are one or three CT sections representative of the entire lung?. *Intensive Care Med* 2001; 27: 1504-1510
- (47) Lundquist H, Hedenstierna G, Strandberg A, Tokics L, Brismar B. CT-assessment of dependent lung densities in man during general anaesthesia. *Acta Radiol* 1995; 36: 626-632
- (48) Lynch JP, Mhyre JG, Dantzker DR. Influence of cardiac output on intrapulmonary shunt. *J Appl Physiol* 1979; 46: 315-321
- (49) Magnusson L, Zemgulis V, Wicky S, Tyden H, Thelin S. Atelectasis is a major cause of hypoxemia and shunt after cardiopulmonary bypass: an experimental study. *Anesthesiology* 1997; 87: 1153-1163
- (50) Malbouisson LM, Busch CJ, Puybasset L, Lu Q, Cluzel P, Rouby JJ. Role of the heart in the loss of aeration characterizing lower lobes in acute respiratory distress syndrome. CT Scan ARDS Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 ; 161: 2005-2012
- (51) Malbouisson LM, Muller JC, Constantin JM, Lu Q, Puybasset L, Rouby JJ. Computed tomography assessment of positive end-expiratory pressure-induced alveolar recruitment in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1444-1450
- (52) Markstaller K, Kauczor HU, Eberle B, Weiler N, Siebertz D, Birkenkamp K, Heinrichs W, Thelen M. Multi-rotation CT during continuous ventilation: comparison of different density areas in healthy lungs and in the ARDS lavage model. *Rofo* 1999; 170: 575-580
- (53) Markstaller K, Eberle B, Kauczor HU, Scholz A, Bink A, Thelen M, Heinrichs W, Weiler N. Temporal dynamics of lung aeration determined by dynamic CT in a porcine model of ARDS. *Br J Anaesth* 2001; 87: 459-468
- (54) Markstaller K, Karmrodt J, Doebrich M, Wolcke B, Gervais H, Weiler N, Thelen M, Dick W, Kauczor HU, Eberle B. Dynamic computed tomography: a novel

- technique to study lung aeration and atelectasis formation during experimental CPR. *Resuscitation* 2002; 53: 307-313
- (55) Miller J, Law AB, Parker RA, Sundell HW, Lindstrom DP. Validation of a nitrogen washout system to measure functional residual capacity in premature infants with hyaline membrane disease. *Pediatr Pulmonol* 1995; 20: 403-409
- (56) Neumann P, Berglund JE, Mondejar EF, Magnusson A, Hedenstierna G. Effect of different pressure levels on the dynamics of lung collapse and recruitment in oleic-acid-induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1636-1643
- (57) Neumann P, Wrigge H, Zinserling J, Hinz J, Maripuu E, Andersson LG, Putensen C, Hedenstierna G. Spontaneous breathing affects the spatial ventilation and perfusion distribution during mechanical ventilatory support. *Crit Care Med* 2005; 33: 1090-1095
- (58) Pelosi P, D'Andrea L, Vitale G, Pesenti A, Gattinoni L. Vertical gradient of regional lung inflation in adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 8-13
- (59) Pepe PE. Occult positive end-expiratory pressure in mechanically ventilated patients with airflow obstruction: the auto-PEEP effect. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126: 166-170
- (60) Plotz FB, Slutsky AS, van Vught AJ, Heijnen CJ. Ventilator-induced lung injury and multiple system organ failure: a critical review of facts and hypotheses. *Intensive Care Med* 2004; 30: 1865-1872
- (61) Putensen C, Rasanen J, Lopez FA. Effect of interfacing between spontaneous breathing and mechanical cycles on the ventilation-perfusion distribution in canine lung injury. *Anesthesiology* 1994a; 81: 921-930
- (62) Putensen C, Rasanen J, Lopez FA. Ventilation-perfusion distributions during mechanical ventilation with superimposed spontaneous breathing in canine lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 1994b; 150: 101-108
- (63) Putensen C, Rasanen J, Lopez FA. Interfacing between spontaneous breathing and mechanical ventilation affects ventilation-perfusion distributions

- in experimental bronchoconstriction. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 993-999
- (64) Putensen C, Mutz NJ, Putensen-Himmer G, Zinserling J. Spontaneous breathing during ventilatory support improves ventilation-perfusion distributions in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1241-1248
- (65) Putensen C, Zech S, Wrigge H, Zinserling J, Stuber F, von Spiegel T, Mutz N. Long-term effects of spontaneous breathing during ventilatory support in patients with acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 43-49
- (66) Puybasset L, Cluzel P, Gusman P, Grenier P, Preteux F, Rouby JJ. Regional distribution of gas and tissue in acute respiratory distress syndrome: I: Consequences for lung morphology. *CT Scan ARDS Study Group. Intensive Care Med* 2000a; 26: 857-869
- (67) Puybasset L, Gusman P, Muller JC, Cluzel P, Coriat P, Rouby JJ. Regional distribution of gas and tissue in acute respiratory distress syndrome: III: Consequences for the effects of positive end-expiratory pressure. *CT Scan ARDS Study Group. Adult Respiratory Distress Syndrome. Intensive Care Med* 2000b; 26: 1215-1227
- (68) Ranieri VM, Suter PM, Tortorella C, De Tullio R, Dayer JM, Brienza A, Bruno F, Slutsky AS. Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 282: 54-61
- (69) Rehder K, Sessler AD. Regional intrapulmonary gas distribution in awake and anesthetized-paralyzed man. *J Appl Physiol* 1977; 42: 391-402
- (70) Rodarte JR, Hyatt RE. Determination of lung volume by single- and multiple-breath nitrogen washout. *Am Rev Respir Dis* 1976; 114: 131-136
- (71) Rossi A, Gottfried SB, Higgs BD, Zocchi L, Grassino A. Respiratory mechanics in mechanically ventilated patients with respiratory failure. *J Appl Physiol* 1985; 58: 1849-1858

- (72) Seymour CW, Frazer M, Reilly PM, Fuchs BD. Airway pressure release and biphasic intermittent positive airway pressure ventilation: are they ready for prime time?. *J Trauma* 2007; 62: 1298-1308
- (73) Sivan Y, Hammer J. Measurement of high lung volumes by nitrogen washout method. *J Appl Physiol* 1994; 77: 1562-1564
- (74) Slutsky AS, Tremblay LN. Multiple system organ failure. Is mechanical ventilation a contributing factor?. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1721-1725
- (75) Sullivan WJ, Peters GM. Pneumotachographs: Theory and clinical application. *Respir Care* 1984; 29: 736-749
- (76) Suter PM, Fairley B. Optimum end-expiratory airway pressure in patients with acute pulmonary failure. *N Engl J Med* 1975; 292: 284-289
- (77) Sydow M, Burchardi H, Ephraim E, Zielmann S. Long-term effects of two different ventilatory modes on oxygenation in acute lung injury. Comparison of airway pressure release ventilation and volume-controlled inverse ratio ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 1550-1556
- (78) Tepper RS. Comparison of helium dilution and nitrogen washout measurements of functional residual capacity in infants and very young children. *Pediatr Pulmonol* 1992; 13: 250-254
- (79) Tokics L, Hedenstierna G, Svensson L, Brismar B, Cederlund T, Lundquist H. V/Q distribution and correlation to atelectasis in anesthetized paralyzed humans. *J Appl Physiol* 1996; 81: 1822-1833
- (80) Vieira SR, Puybasset L, Richecoeur J, Lu Q, Cluzel P, Gusman PB, Coriat P, Rouby JJ. A lung computed tomographic assessment of positive end-expiratory pressure-induced lung overdistension. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1571-1577
- (81) Wauer HJ, Lorenz BA, Kox WJ. FRC measurement in intensive care patients. A definition of standards. *Anaesthesist* 1998; 47: 844-855
- (82) West JB. Pulmonary gas exchange. *Int Rev Physiol* 1977; 14: 83-106

- (83) Wrigge H, Sydow M, Zinserling J, Neumann P, Hinz J, Burchardi H. Determination of functional residual capacity (FRC) by multibreath nitrogen washout in a lung model and in mechanically ventilated patients. Accuracy depends on continuous dynamic compensation for changes of gas sampling delay time. *Intensive Care Med* 1998; 24: 487-493
- (84) Wrigge H, Zinserling J, Hering R, Schwalfenberg N, Stuber F, von Spiegel T, Schroeder S, Hedenstierna G, Putensen C. Cardiorespiratory effects of automatic tube compensation during airway pressure release ventilation in patients with acute lung injury. *Anesthesiology* 2001; 95: 382-389
- (85) Wrigge H, Zinserling J, Neumann P, Defosse J, Magnusson A, Putensen C, Hedenstierna G. Spontaneous Breathing Improves Lung Aeration in Oleic Acid-induced Lung Injury. *Anesthesiology* 2003; 99: 376-384
- (86) Zinserling J, Wrigge H, Neumann P, Muders T, Magnusson A, Hedenstierna G, Putensen C. Methodological aspects of attenuation distributions from static and dynamic thoracic computed tomography techniques in experimental acute lung injury. *Chest* 2005; 128: 2963-2970
- (87) Zinserling J, Wrigge H, Varelmann D, Hering R, Putensen C. Measurement of functional residual capacity by nitrogen washout during partial ventilatory support. *Intensive Care Med* 2003; 29: 720-726

7 Danksagung

Ohne die Unterstützung einiger Mitarbeiter der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin wäre diese Arbeit nicht durchführbar gewesen. Hiermit möchte ich mich bei all denen bedanken, die dies ermöglicht haben.

Herrn Professor Dr. med. Christian Putensen gilt mein Dank für die Bereitstellung des Themas dieser Arbeit, die Unterstützung der Untersuchungen, Auswertungen und der Veröffentlichung in der anästhesiologischen Fachliteratur.

Einen besonderen Dank möchte ich Herrn Privatdozent Dr. med. Hermann Wrigge aussprechen. Ohne seine für die hervorragende Betreuung, seine Motivation und Geduld wäre die Durchführung dieser Untersuchung nicht so reibungslos verlaufen.

Die Zusammenarbeit und Mithilfe von Herrn Dr. rer. nat. Dipl. Phys. Jörg Zinserling möchte ich hervorheben. Ohne seine fachliche Kompetenz auf dem Gebiet der Erfassung atemmechanischer Variablen, dem Lösen komplexer statistischer Probleme sowie der Analyse und Interpretation der Ergebnisse wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Den Kollegen der gemeinschaftlichen Arbeitsgruppe, v.a. Dirk Varelmann, Nico Schwalfenberg und Jerome Defosse möchte ich für die gute Zusammenarbeit danken.

Zum Schluss danke ich meinen Eltern, meiner Schwester und natürlich meiner Freundin Ulrike, die alle auf ihre Weise zum Gelingen der Arbeit beigetragen haben.

Publikationen

Originalia

- (1) Wrigge H, Zinserling J, Neumann P, **Muders T**, Magnusson A, Putensen C, Hedenstierna G. Spontaneous breathing with airway pressure release ventilation favors ventilation in dependent lung regions and counters cyclic alveolar collapse in oleic-acid-induced lung injury: a randomized controlled computed tomography trial. *Crit Care* 2005; 9: R780-789
- (2) Zinserling J, Wrigge H, Neumann P, **Muders T**, Magnusson A, Hedenstierna G, Putensen C. Methodologic aspects of attenuation distributions from static and dynamic thoracic CT techniques in experimental acute lung injury. *Chest* 2005 ; 128: 2963-2970
- (3) 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; 33:1968-1975

Übersichtsartikel

- (4) Putensen C, Hering R, **Muders T**, Wrigge H. Assisted breathing is better in acute respiratory failure. *Curr Opin Crit Care* 2005; 11: 63-8
- (5) Putensen C, **Muders T**, Varelmann D, Wrigge H. The impact of spontaneous breathing during mechanical ventilation. *Curr Opin Crit Care* 2006; 12:13-8

Buchartikel

- (6) **Muders T**, Wrigge H, Putensen C. Recruitment and oxygenation. In: Gullo A. *Anaesthesia, Pain, Intensive Care and Emergency Medicine — A.P.I.C.E.* Mailand: Springer-Verlag, 2005: 313-343

Veröffentlichte Vorträge

- (7) **Muders T**, Wrigge H, Zinserling J, Neumann P, Magnussen A, Hedenstierna G, Putensen C. Spontanatmung verbessert das Lungenvolumen und die Belüftung bei Ölsäure-induziertem Lungenschaden. Deutscher Anästhesicongress 2003, Abstractband: FV 102.2
- (8) **Muders T**, Wrigge H, Zinserling J, Neumann P, Putensen C, Hedenstierna G. Spontaneous breathing favours aeration and ventilation of dependent lung regions and counters cyclic alveolar collapse in oleic acid-induced lung injury. Int Care Med 2004; 30 Supp1: S30
- (9) **Muders T**, Wrigge H, Zinserling J, Varelmann D, Hedenstierna G, Putensen C. Effect of spontaneous breathing on lung volume in models of direct and indirect acute lung injury. Int Care Med 2005; 31 Supp1: S149 (ESICM Poster Award Winner)
- (10) **Muders T**, Wrigge H, Zinserling J, Varelmann D, Uhlig S, Hedenstierna G, Putensen C. Inflammatory response to spontaneous breathing in two different models of acute lung injury. Proceedings of the American Thoracic Society 2005; 2 A835
- (11) **Muders T**, Wrigge H, Zinserling J, Varelmann D, Hedenstierna G, Putensen C. Detection of cyclic alveolar collapse by electric impedance tomography. Int Care Med 2006; 32 Supp1: S97
- (12) **Muders T**, Wrigge H, Zinserling J, Varelmann D, Hedenstierna G, Putensen C. Ventilation distribution by electrical impedance tomography and CT in porcine ALI. Proceedings of the American Thoracic Society 2006; 3: A637
- (13) **Muders T**, Wrigge H, Kreyer S, Zinserling J, Varelmann D, Linden K, Putensen C. Influence of interventional lung assist on intestinal organ perfusion in porcine ALI. Int Care Med 2007; 33 Supp2: S188
- (14) **Muders T**, Wrigge H, Kreyer S, Zinserling J, Varelmann D, Linden K, Putensen C. Intestinal organ perfusion during pumpless ECMO in porcine ALI. Proceedings of the American Thoracic Society 2007; 4: A434