

Vergleich zwischen ungeschädigter und ARDS-Lunge im Hinblick auf statische und dynamische Atemmechanik

—
Eine experimentelle Studie an kontrolliert beatmeten Ratten

Hanna Runck



INAUGURAL-DISSERTATION zur Erlangung des Grades eines **Dr. med. vet.**
beim Fachbereich Veterinärmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt.

Jede Verwertung ist ohne schriftliche Zustimmung des Autors oder des Verlages unzulässig. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung in und Verarbeitung durch elektronische Systeme.

1. Auflage 2011

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without the prior written permission of the Author or the Publishers.

1st Edition 2011

© 2011 by VVB LAUFERSWEILER VERLAG, Giessen
Printed in Germany



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

STAUFENBERGRING 15, D-35396 GIESSEN
Tel: 0641-5599888 Fax: 0641-5599890
email: redaktion@doktorverlag.de

www.doktorverlag.de

**Aus dem Klinikum Veterinärmedizin
Klinik für Kleintiere – Chirurgie
der Justus-Liebig-Universität Giessen
Betreuerin: PD Dr. med. vet. Sabine Tacke**

und der

**Anästhesiologischen Universitätsklinik Freiburg
Sektion Experimentelle Anästhesiologie
Forschungsgruppe Klinische Atemphysiologie
Betreuer: Prof. Dr. med. vet. Jörg Haberstroh**

**Vergleich zwischen ungeschädigter und ARDS-
Lunge im Hinblick auf statische und dynamische
Atemmechanik – eine experimentelle Studie an
kontrolliert beatmeten Ratten**

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Grades eines
Dr. med. vet.
beim Fachbereich Veterinärmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

eingereicht von
Hanna Runck
Tierärztin aus Heidelberg

Gießen 2011

**Mit Genehmigung des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen**

Dekan:

Prof. Dr. Martin Kramer

Gutachter/in

PD Dr. Sabine Tacke

Prof. Dr. Jörg Haberstroh

Prof. Dr. Joachim Geyer

Tag der Disputation: 01. März 2011

für Andreas

† 13. Oktober 2010

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	9
1 Einleitung	11
2 Literaturübersicht	13
2.1 Grundlagen der Beatmung und Atemmechanik	13
2.1.1 Mechanische Beatmung	13
2.1.2 Grundlagen der Atemmechanik	16
2.2 Atemmechanikanalyse	21
2.2.1 Allgemeine Bewegungsgleichung	22
2.2.2 Statische Atemmechanik	24
2.2.3 Dynamische Atemmechanik	26
2.3 Die Interpretation von PV-Kurven	29
2.3.1 Statische Druck-Volumen-Kurven	29
2.3.2 Dynamische Druck-Volumen-Kurven	31
2.4 Das Krankheitsbild Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)	33
2.4.1 Mechanische Beatmung als lebenserhaltende Therapie mit dem Risiko der Lungenschädigung	35
2.5 ARDS-Schädigungsmodelle	38
3 Material und Methoden	41
3.1 Beatmungs- und Messsystem	41
3.1.1 Das Beatmungssystem FlexiVent	41
3.1.2 Externe Aufzeichnung respiratorischer Messdaten und Vitalparameter (RespLab)	46
3.2 Versuchstiere	50
3.3 Medikamente	50
3.3.1 Ketanest S (Ketanest [®] S 25 mg/ml, Pfizer)	50
3.3.2 Midazolam (Dormicum [®] 15mg/3ml, Roche)	51
3.3.3 Isofluran (Forene [®] , Abbott)	52
3.3.4 Pancuroniumbromid (Pancuronium 2mg/ml, Hikma)	54
3.3.5 Lidocain (Xylocain [®] 2%, AstraZeneca)	54
3.3.6 Heparin-Natrium (Liquemin [®] N 25 000, Roche)	55

Inhaltsverzeichnis

3.3.7	Hydroxyethylstärke (Voluven [®] , Fresenius)	55
3.4	Versuchsvorbereitung	55
3.4.1	Narkose	55
3.4.2	Herz-/Kreislaufmonitoring, Körpertemperatur	57
3.4.3	Präparation	58
3.5	Versuchsablauf	62
3.5.1	Protokoll	63
3.6	Datenanalyse	69
3.6.1	Datenaufbereitung	69
3.6.2	Gliding SLICE Methode	70
3.6.3	Low-Flow-Manöver	72
3.6.4	Snap-Shot-Manöver	81
3.6.5	Constant-Flow-Manöver	84
3.6.6	Vitalparameter und Blutgase	86
3.7	Statistik	86
4	Ergebnisse	87
4.1	Low- Flow- Manöver	87
4.1.1	Differenzen der Compliance zwischen aufeinanderfolgenden Manövern	90
4.1.2	Einfluss des Plateaudrucks der unmittelbar vorhergehenden Beatmungsphase auf die Position des Wendepunkts auf der PV-Kurve des ersten Low-Flow-Manövers	97
4.1.3	Volumendifferenz zwischen in- und expiratorischem Schenkel der PV-Kurven der Low-Flow-Manöver	103
4.2	Constant-Flow-Manöver	111
4.2.1	Flussabhängigkeit der Compliance	111
4.3	Snap-Shot-Manöver	116
4.4	Vitalparameter	125
4.4.1	Sauerstoffpartialdruck	125
4.4.2	pH-Wert	129
4.4.3	Mittlerer arterieller Druck	131
5	Diskussion	135

Inhaltsverzeichnis

5.1	Statische Atemmechanik	135
5.1.1	Bedeutung des „Knies“ im inspiratorischen PV-Schenkel	136
5.1.2	Formveränderung der Low-Flow PV-Kurven bei gesunder Lunge	139
5.1.3	Formveränderung der Low-Flow PV Kurven nach Lavage	140
5.1.4	Zeitliche Effekte bei gesunder Lunge	143
5.1.5	Einfluss der Beatmung auf die Form der statischen PV-Kurven	147
5.1.6	Form der expiratorischen Kurven	149
5.2	Dynamische Atemmechanik und intratidale Compliance	151
5.3	Hämodynamik	152
5.4	Sauerstoffpartialdruck	154
5.5	Kritik der Methodik	156
5.6	Konklusion	158
6	Zusammenfassung	159
7	Summary	161
8	Literaturverzeichnis	162

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

ARDS	Acute respiratory distress syndrome
C	Compliance
C_L	Compliance der Lunge
C_{rs}	Compliance des respiratorischen Systems
C_{Thorax}	Compliance der Brustwand
CVP	Zentralvenöser Druck (central venous pressure)
E	Elastance
EEP	Endexpiratorische Pause
EIP	Endinspiratorische Pause
EKG	Elektrokardiogramm
E_{rs}	Elastance des respiratorischen Systems
ETT	Endotrachealtubus
EV	Expirationsventil
exp	Expiratorisch
F	Kraft
FiO_2	Sauerstoffanteil der Inspirationsluft
FRC	Funktionelle Residualkapazität
I	Inertance
insp	Inspiratorisch
k	Rohrer-Koeffizient
KG	Körpergewicht
LIP	unterer Inflektionspunkt (lower inflection point)
m	Masse
MAP	Mittlerer arterieller Druck (mean arterial pressure)
MV	Inspirationsventil
P	Druck
$paCO_2$	Arterieller Kohlendioxidpartialdruck
paO_2	Arterieller Sauerstoffpartialdruck
P_{aw}	Atemwegsdruck
PEEP	Positiver endexpiratorischer Druck
P_{ex}	Expiratorischer Druck

Abkürzungsverzeichnis

P_{in}	Inspiratorischer Druck
P_{trach}	Trachealdruck
r	Radius
R	Resistance
Re	Reynoldszahl
RV	Frischgasventil
SaO_2	Arterielle Sauerstoffsättigung
t	Zeit
U	Elektrische Spannung
UIP	oberer Inflektionspunkt (upper inflection point)
V	Volumen
V'	Fluss
V''	Volumenbeschleunigung
V'_{ex}	Expiratorischer Fluss
V'_{in}	Inspiratorischer Fluss
v	Strömungsgeschwindigkeit
τ	Zeitkonstante

1 Einleitung

Die Auswirkungen des ARDS in der Klinik mit geschätzten 17.000 - 43.000 Todesfällen pro Jahr ¹ sind bedeutend. Die mechanische Beatmung stellt eine wichtige, lebenserhaltende Maßnahme in der Therapie des ARDS dar, sie ist jedoch mit teilweise gravierenden Nebenwirkungen verbunden. So führen hohe Beatmungsdrücke und Tidalvolumina zum Baro- oder Volutrauma ²⁻⁴, ein zu niedrig gewählter PEEP zu wiederkehrendem Alveolarkollaps und damit zu einer weiteren Schädigung der Lunge ^{5,6}.

Anhand von Forschungsergebnissen über die mechanischen Eigenschaften des respiratorischen Systems versucht man schon seit langem, die Beatmungseinstellungen so zu wählen, dass der schädigende Einfluß der an sich lebenserhaltenden Beatmung auf das Lungenparenchym möglichst gering gehalten wird ⁷⁻⁹.

Bei der Analyse der Atemmechanik kamen dabei über lange Zeit statische und quasistatische Manöver zum Einsatz ¹⁰⁻¹². Da bei diesen Manövern jedoch der Fluss des Atemgases stark reduziert oder sogar vollständig unterbrochen wird, stellt sich die Frage, inwieweit unter solchen Bedingungen gewonnene Erkenntnisse die „tatsächlichen Geschehnisse“ während einer normalen mechanischen Beatmung, bei der ja während der In- und Expiration ein deutlicher Gasfluss vorliegt, widerspiegeln können.

So rückt die Analyse der Atemmechanik unter dynamischen Bedingungen zunehmend in den Vordergrund ¹³⁻¹⁵.

Einige Manöver zur Atemmechanikmessung, wie das Low-Flow-Manöver, bieten zudem nicht nur die Möglichkeit, quasistatische Druck-Volumen-Kurven aufzuzeichnen, sondern sie dienen gleichzeitig als Rekrutierungsmanöver. In letzter Zeit wird vermehrt diskutiert, ob Rekrutierungsmanöver bei der Behandlung von Patienten mit ARDS oder ALI angewendet werden sollten ¹⁶. Es gibt keine Einigkeit über den klinischen Nutzen von Rekrutierungsmanövern. Mit dem Ziel der Reduktion von zyklischem Kollaps und Wiedereröffnen von Alveolen soll bei adäquatem PEEP eine anhaltende Verbesserung der Lungenfunktion durch Rekrutierungsmanöver erreicht werden. Jedoch wird die Dauer dieser Verbesserung kontrovers diskutiert. Insbesondere gibt es bis dato keine Beweise, dass Rekrutierungsmanöver zu einer Reduktion der Morbidität oder Mortalität von

Einleitung

Patienten führen. Außerdem bergen Rekrutierungsmanöver, bei denen hohe Maximaldrücke oder hohe Tidalvolumina zur Anwendung kommen das Risiko in sich, durch Überdehnung die Schädigung der Lunge noch zu verschlimmern.

Die Vorliegende Studie untersucht die Effekte von Rekrutierungsmanövern auf die Atemmechanik bei Ratten mit durch bronchoalveoläre Lavage induziertem ARDS sowie den zeitlichen Verlauf der induzierten Atemmechanikveränderungen im Vergleich zur gesunden Lunge.

Da dynamische Methoden zur Bestimmung der Atemmechanik für die Einstellung der Beatmung am Patienten wie erwähnt zunehmend an Bedeutung gewinnen¹⁷, kommen hier sowohl dynamische als auch statische Manöver zur Atemmechanikmessung zur Anwendung.

2 Literaturübersicht

2.1 Grundlagen der Beatmung und Atemmechanik

2.1.1 Mechanische Beatmung

Bei der mechanischen Beatmung bilden Beatmungsgerät und respiratorisches System des Patienten ein gekoppeltes pneumatisches System. Beide Systeme sind - bei invasiver Beatmung - über den Endotrachealtubus oder - bei nicht-invasiver Beatmung über eine Atemmaske pneumatisch miteinander verbunden. Anders als bei der Spontanatmung, bei welcher der Atemmuskulatur die Funktion des Atemantriebs zukommt, übernimmt bei der mechanischen Beatmung das Beatmungsgerät die zur Atmung benötigte physikalische Atemarbeit, während das respiratorische System des Patienten passiv bleibt (Abbildung 1):

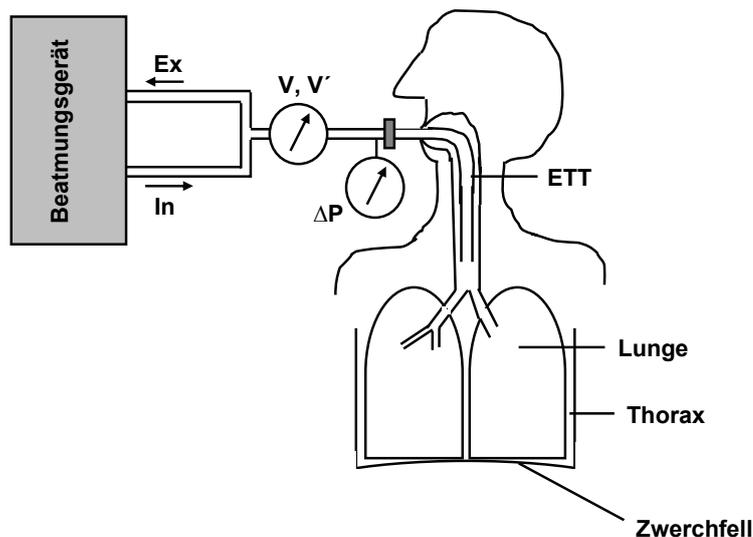


Abbildung 1: Patient-Ventilator-Einheit: Das respiratorische System des Patienten (bestehend aus Thorax und Lunge) bildet mit dem Beatmungsgerät ein gekoppeltes pneumatisches System. Das pneumatische Bindeglied zwischen beiden ist der Endotrachealtubus (ETT). Fluss (V'), Volumen (V) und Druck (P) werden entweder im Beatmungsgerät, oder - idealerweise - zwischen Patient und Beatmungsgerät gemessen (Abbildung modifiziert nach ¹⁸).

Während der Inspiration wird Atemgas mit Überdruck in die Atemwege des Patienten gepresst. Durch die Dehnung des Gewebes kommt es aufgrund der

elastischen Eigenschaften des respiratorischen Systems zu einem Druckanstieg in der Lunge. In der Expiration stellt diese in den elastischen Elementen des respiratorischen Systems gespeicherte mechanische Spannung den treibenden Druck für den auswärts gerichteten Gasfluss dar. Dabei wird entweder gegen den Atmosphärendruck oder gegen einen zusätzlichen vom Beatmungsgerät applizierten positiven endexpiratorischen Druck (PEEP) expiriert¹⁸⁻²⁰.

Beatmungsmodi

Im Wesentlichen stehen zwei Funktionsprinzipien der Beatmungsgeräte im Rahmen der kontrollierten mechanischen Beatmung zur Wahl. Der Respirator kann entweder als Druckquelle (druckkontrollierte Beatmung) oder als Flussquelle (volumenkontrollierte Beatmung) betrieben werden.

Druckkontrollierte Beatmung

Bei druckkontrollierter Beatmung wird ein maximaler inspiratorischer Druckwert eingestellt. Dieser Atemwegsdruck wird vom Beatmungsgerät so lange aufrechterhalten, bis es zum vollständigen Druckausgleich zwischen Respirator und respiratorischem System des Patienten kommt. Der Druckausgleich ist abgeschlossen, wenn der inspiratorische Gasfluss zu Null geworden ist. Die zeitlichen Verläufe von Fluss und Gasvolumen ergeben sich aus den atemmechanischen Eigenschaften des respiratorischen Systems.

Die Expiration erfolgt passiv, d.h. die in den elastischen Elementen gespeicherte Energie entlädt sich über die Summe aller expiratorisch wirksamen Strömungswiderstände. Volumen und Fluss folgen während der passiven Expiration einer abklingenden e-Funktion^{18,21} (Abbildung 2):

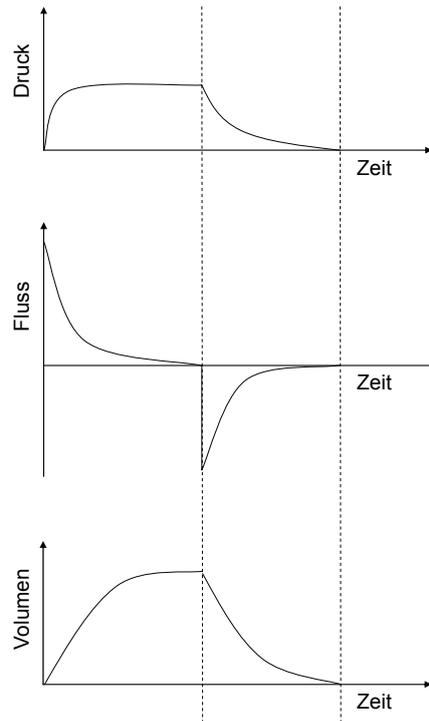


Abbildung 2: Schematische Darstellung der Druck-, Fluss- und Volumen-Zeit-Kurven bei druckkontrollierter Beatmung

Volumenkontrollierte Beatmung

Bei volumenkontrollierter Beatmung wird vom Beatmungsgerät so lange ein (in der Regel konstanter) Inspirationsfluss geliefert, bis das voreingestellte Atemzugsvolumen erreicht ist. Variationen des volumenkontrollierten Beatmungsmodus erlauben auch akzelerierende, dezelerierende oder sinusförmige inspiratorische Flussmuster. Die zeitlichen Verläufe von Druck und Volumen ergeben sich dabei aus den mechanischen Eigenschaften des respiratorischen Systems. Auch bei dieser Beatmungsform erfolgt die Expiration passiv, d.h. mit gleichem Verlauf wie bei der druckkontrollierten Beatmung ^{18,21} (Abbildung 3):

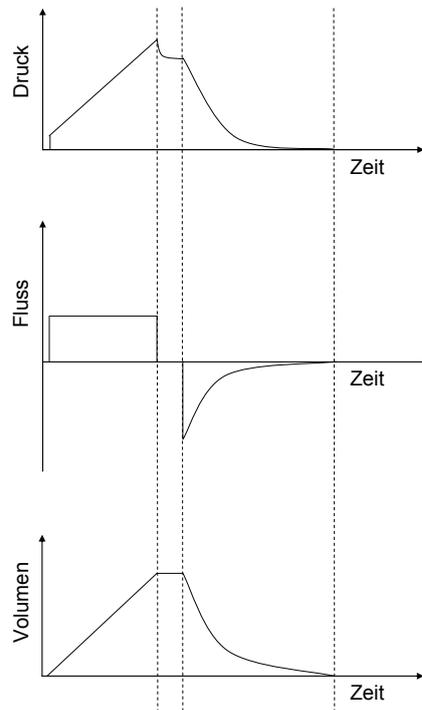


Abbildung 3: Schematische Darstellung der Druck-, Fluss- und Volumen-Zeit-Kurven bei volumenkontrollierter Beatmung

2.1.2 Grundlagen der Atemmechanik

Analog zu einem zweidimensionalen Kraft-Weg-System, das einer von außen einwirkenden Kraft einen Widerstand entgegensetzt, setzt auch ein dreidimensionales Druck-Volumen-System einer von aussen einwirkenden Druckänderung Widerstände entgegen, die in ihrer Gesamtheit als Impedanz bezeichnet werden. In einem pneumatischen System setzt sich die Systemimpedanz im Wesentlichen aus drei Einzelkomponenten zusammen:

Diese sind die *elastischen*, *viskösen* und *trägheitsbedingten* Widerstandsanteile.

Die elastischen Widerstände werden durch die elastischen Strukturen von Lunge und Thorax sowie durch die Oberflächenspannung der Alveolen hervorgerufen.

Die viskösen Widerstände werden durch Reibungsverluste innerhalb des strömenden Gases und durch Reibungsverluste, die bei der Bewegung im Gewebe entstehen, verursacht. Letztere machen beim Menschen jedoch nicht mehr als 10% des gesamten viskösen Widerstandes aus. Die trägheitsbedingte Komponente tritt nur bei Volumenbeschleunigung auf und wird im Wesentlichen

durch die Massenträgheit des bewegten Gases im respiratorischen System und durch die Massen von Lunge und Thorax bestimmt ²².

Elastische Widerstände

Die Gesamtheit der elastischen Widerstände wird durch einen atemmechanischen Index definiert, der als Volumendehnbarkeit oder Compliance (C) des respiratorischen Systems bezeichnet wird. Der Kehrwert der Compliance wird als Elastance (E) bezeichnet und stellt ein Maß für die Steifigkeit des respiratorischen Systems dar. Ein sehr steifes respiratorisches System weist dementsprechend eine hohe Elastance und eine niedrige Compliance auf.

Die Compliance des respiratorischen Systems ist definiert als Volumenänderung pro Änderung des Alveolardrucks.

$$C = \Delta V / \Delta P$$

Sie entspricht damit der Steigung der flusslos bestimmten Druck-Volumen-Kurve.

Die Compliance des respiratorischen Systems (C_{rs}) setzt sich aus der Compliance der Lunge (C_L) und der Compliance der Brustwand (C_{Thorax}) zusammen.

Die Compliance der Lunge ist abhängig von der Dehnbarkeit des pulmonalen Fasergerüsts, vom intrapulmonalen Flüssigkeitsgehalt und von der Surfactantaktivität, welche die Oberflächenspannung in den Alveolen definiert.

Aufgrund dieser elastischen Eigenschaften hat die Lunge das Bestreben sich zu verkleinern. Die Brustwand bildet einen relativ starren Käfig um die Lunge. Aufgrund der Steifigkeit setzt sie unter Ruhebedingung dem Retraktionsbestreben der Lunge einen negativen Druck entgegen, der die Lunge an einer weiteren Verkleinerung ihres Volumens hindert. Bei tiefer Inspiration wird auch der Thorax gedehnt, so dass auch von diesem eine zusätzliche Spannungskomponente wirksam wird. Da Lunge und Brustwand über den Pleuralspalt mechanisch in Reihe geschaltet sind, ergibt sich für die Gesamtcompliance des respiratorischen Systems ^{18,19}:

$$1/C_{rs} = 1/C_L + 1/C_{Thorax}$$

Visköse Widerstände

Die viskösen Widerstände werden in ihrer Gesamtheit durch einen atemmechanischen Index definiert, der als Strömungswiderstand oder Resistance (R) bezeichnet wird. Bei der mechanischen Beatmung setzt sich die Resistance aus den Strömungswiderständen der künstlichen und der natürlichen Atemwege sowie aus den nicht elastischen Gewebswiderständen zusammen.

Um einen Gasfluss durch ein Rohr aufrecht zu erhalten und mithin alle Strömungswiderstände zu überwinden, ist eine treibende Druckdifferenz notwendig. Im Falle der Atmung besteht dieser Druckunterschied zwischen der Atmosphäre und den Alveolen. Während der Inspiration ist der Druck in den Alveolen gegenüber dem Atmosphärendruck erniedrigt, während der Expiration ist der Alveolardruck gegenüber dem Atmosphärendruck erhöht (Umkehr der Flussrichtung zwischen Inspiration und Expiration).

Die Resistance ist definiert als das Verhältnis zwischen der treibenden Druckdifferenz und dem pro Zeiteinheit strömenden Gasvolumen, also dem Fluss. Sie entspricht der Steigung der Druck-Fluss-Kurve ¹⁸:

$$R = \Delta P / V'$$

Laut des Hagen-Poiseuille-Gesetzes ist der Strömungswiderstand bei laminarer Strömung proportional zur Länge l der Atemwege, zur Viskosität η des Atemgases und umgekehrt proportional zur vierten Potenz des Radius r ²⁰:

$$R = \frac{8\eta l}{\pi r^4}$$

Sinkt also der Innendurchmesser eines zylindrischen Rohres um die Hälfte, so steigt der Strömungswiderstand auf den 16-fachen Wert. Bezogen auf die Atemwege ließe sich nun vermuten, dass die Resistance in den peripheren Atemwegen am größten sei. Jedoch teilen sich die Atemwege mit jeder Generation, so dass sich der Gesamtdurchmesser (kumulativer Querschnitt) zur Peripherie hin exponentiell erhöht. Daher nimmt die Resistance zu den peripheren Atemwegen hin ab ²³.

Literaturübersicht

Bei laminarem Fluss ist die Druckveränderung zwischen zwei Punkten innerhalb eines Rohrs proportional zum Fluss:

$$\Delta P \sim V'$$

Laminarer Fluss herrscht vor allem in den kleineren Atemwegen der Lunge²⁰.

Bei turbulentem Fluss, welcher in der Trachea, den großen Bronchien und insbesondere im Endotrachealtubus angenommen werden kann, ist eine größere Druckdifferenz notwendig, um einen bestimmten Fluss zu erreichen, da die Turbulenzen zu einem zusätzlichen reibungsbedingten Energieverlust beitragen. Bei turbulentem Fluss ist die Druckveränderung zwischen zwei Punkten im Rohr proportional zum Quadrat des Flusses:

$$\Delta P \sim V'^2$$

Ob ein Fluss laminar bleibt oder turbulent wird, hängt von der Viskosität η und Dichte des Gases ρ , dem Radius r der Röhre und der Strömungsgeschwindigkeit v der Moleküle und weiteren Faktoren, wie der Oberflächenrauigkeit des Rohres ab. Die Reynolds-Zahl beinhaltet den Einfluss dieser Faktoren, indem sie das Verhältnis von Trägheitskräften zu Zähigkeitskräften angibt:

$$\text{Re} = \frac{2r\rho v}{\eta}$$

Je größer die Reynoldszahl, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit, dass der Fluss turbulent ist. So ist z.B. bei großem Radius des Rohres und hoher Geschwindigkeit des Gases der Fluss mit großer Wahrscheinlichkeit turbulent. Die sehr geringe Flussgeschwindigkeit des Gases und die geringen Durchmesser der Atemwege in der Lungenperipherie entsprechen Bedingungen, die einen laminaren Gasfluss begünstigen²⁰.

Erreicht die Reynoldszahl den kritischen Wert von etwa 2000, so schlägt die laminare in eine turbulente Strömung um¹⁸.

Literaturübersicht

Wird Gas mit einer hohen Flussrate in die Lunge bewegt, fällt ein größerer Druck an den Strömungswiderständen ab. Wird z.B. bei der mechanischen Beatmung Inspirationsgas vom Respirator in die Lunge insuffliert, fällt aufgrund des Flusses Druck an allen Teilwiderständen ab. Daher nimmt der Druck vom Respirator zur Lunge hin ab. In der Expirationsphase ist dagegen aufgrund des auswärts gerichteten Flusses der Druck in der Lunge am größten und wird zum Respirator hin geringer (Abbildung 4):

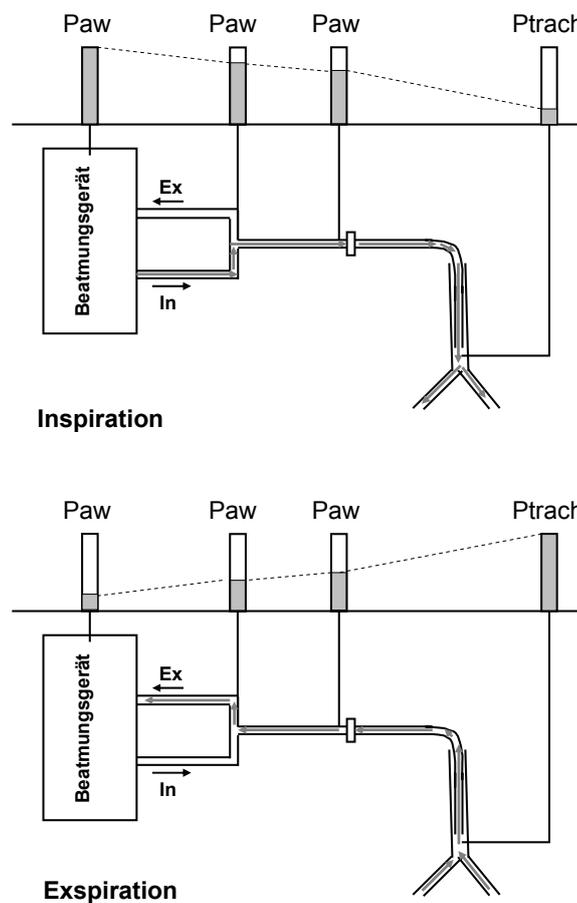


Abbildung 4: Schematische Darstellung des Druckabfalls über Schlauchsystem und Trachealtubus; oben der Druckverlauf in der Inspiration, unten in der Expiration. Die Höhe der grauen Balken ist ein Maß für den Druck am jeweiligen Messort. Die Höhendifferenz zwischen zwei benachbarten Balken ist ein Maß für den Druckabfall zwischen den Druckmessstellen. Der Druckabfall über dem Trachealtubus ist am größten (Abbildung modifiziert nach ¹⁸).

Um bei der Messung der Atemmechanik möglichst genaue Informationen über die Eigenschaften des respiratorischen Systems des Patienten zu erhalten, ist es wichtig, dass sich der Ort der Druckmessung möglichst nahe am Patienten befindet. Idealerweise wäre der Druck distal vom Tubus, also direkt in der Trachea zu messen, da über dem Tubus der größte Druckabfall herrscht. Meist wird der Druck jedoch am proximalen Ende des Tubus als Atemwegsdruck bestimmt, da die Trachealdruckmessung bisher klinisch nicht praktikabel ist ¹⁸.

Inertance

Die Inertance ist ein Maß für die trägheitsbedingten mechanischen Widerstände der Atemluft und der Gewebe von Lunge und Thorax.

Der zur Überwindung der Inertance (*I*) erforderliche Druck ist proportional zur Volumenbeschleunigung beziehungsweise zur Änderung des Flusses.

$$I = \Delta P_{inertiv} / V''$$

Im Zusammenhang mit mechanischer Beatmung spielt die Inertance nur am Beginn von In- und Expiration eine Rolle, da es lediglich hier zu größeren deutlichen Veränderungen des Flusses kommt.

Bei gesunden normalgewichtigen Patienten in Ruhe ist die Inertance vernachlässigbar gering ¹⁸.

Bei zunehmender Atemfrequenz kann sie jedoch an Bedeutung gewinnen, so dass es – bei Vernachlässigung der Inertance - zu einer Überschätzung der Compliance, vor allem bei hohen Atemfrequenzen, kommen kann ^{24,25}.

Pathologische Veränderungen des Lungengewebes, wie z.B. Ödembildung, können zu einer Erhöhung der Inertance führen ²².

2.2 Atemmechanikanalyse

Die Analyse der Atemmechanik umfasst die Berechnung atemmechanischer Indizes aus den beim maschinell beatmeten Patienten gemessenen respiratorischen Daten Druck, Fluss und Volumen. Alle in der klinischen Atemphysiologie gebräuchlichen Methoden der Atemmechanikanalyse lassen sich

auf die allgemeine Bewegungsgleichung zurückführen, die im nachfolgenden Abschnitt behandelt wird. Bezüglich der Nomenklatur gibt es im Zusammenhang mit der Atemmechanikanalyse ein Problem, das immer wieder zu Ungenauigkeiten führt: Es wird grundsätzlich ein Unterschied gemacht zwischen der so genannten „statischen“ und der so genannten „dynamischen“ Atemmechanik. Dieser Unterschied wird zu Recht betont, wobei man sich aber zu vergegenwärtigen hat, dass dieser Unterschied die Bedingungen meint, unter denen sich das respiratorische System befindet, während die Atemmechanikanalyse durchgeführt wird. Unter „statischen“ Bedingungen befindet sich das respiratorische System immer dann, wenn kein oder ein vernachlässigbar geringer Atemgasfluss herrscht. Da ein flussloser Zustand immer von aussen, also durch das Beatmungsgerät erzwungen werden muss, erfordert die statische Atemmechanikanalyse praktisch immer mehr oder minder aufwändige Atemmanöver. Unter „dynamischen“ Bedingungen befindet sich das respiratorische System praktisch immer während der ununterbrochenen mechanischen Beatmung, wenn der Atemgasfluss von Null verschieden ist. Unter dynamischen Bedingungen wird der Fluss nur kurzzeitig beim Phasenwechsel zwischen Inspiration und Expiration (Fluss-Nulldurchgang) zu Null.

2.2.1 Allgemeine Bewegungsgleichung

Das statische und dynamische Verhalten des respiratorischen Systems kann mathematisch durch die allgemeine Bewegungsgleichung beschrieben werden.

Zum besseren Verständnis der allgemeinen Bewegungsgleichung des respiratorischen Systems wird üblicherweise die analoge Ableitung der Bewegungsgleichung für ein zweidimensionales kinematisches Bewegungssystem (Feder-Masse System) herangezogen (Abbildung 5).

Eine Masse m verändert ihre Position x , wenn von aussen eine Kraft F auf sie ausgeübt wird (Abbildung 5). Dabei muss F die ihr entgegengesetzten Kräfte der elastischen Feder, charakterisiert durch die Federkonstante (D), den Reibungswiderstand (R) und die Trägheit der Masse (m) überwinden.

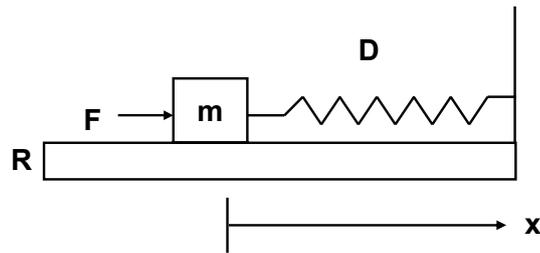


Abbildung 5: kinematisches Bewegungssystem: Die Masse m verändert ihre Position x , wenn eine Kraft F auf sie ausgeübt wird, dabei muss F die ihr entgegengesetzte Federkonstante D , den Reibungswiderstand R zwischen der Masse und dem Untergrund und die Trägheit der Masse m überwinden (Abbildung modifiziert nach ¹⁸).

Überträgt man das kinematische System auf ein dreidimensionales Modell des respiratorischen Systems, entspricht die Position x dem applizierten Gasvolumen V , und die einwirkende Kraft F dem Druck P . Der applizierte Druck entspricht dem transmuralen Druck P_1 minus P_2 (Abbildung 6):

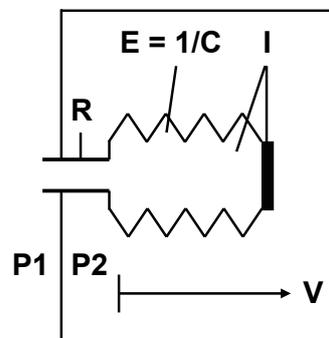


Abbildung 6: Dreidimensionales Druck-Volumen Modell des respiratorischen Systems: Unter Einwirkung der applizierten transmuralen Druckdifferenz $P_1 - P_2$ wird das Lungenvolumen V vergrößert; hierzu müssen der elastische Widerstand (E : Elastance, C : Compliance), der reibungsbedingte Widerstand (R : Resistance) und der trägheitsbedingte Widerstand (I : Inertance) überwunden werden (Abbildung modifiziert nach ¹⁸).

Analog zum linearen mechanischen Kraft-Weg-System muss beim dreidimensionalen Druck-Volumen-System der von aussen applizierte Druck stets die Summe der drei entgegengesetzten Druckkomponenten, elastischer Druck

(P_E), resistiver Druck (P_R) und inertiver Druck (P_I) überwinden. Dabei hängt der elastische Druck vom momentanen Volumen V ab, der resistive Druck von der momentanen Volumenänderung, also vom Fluss V' und der inertive Druck von der Volumenbeschleunigung V'' . Daraus ergibt sich für das respiratorische System folgende Bewegungsgleichung:

$$\Delta P = (1/C) \cdot V + R \cdot V' + I \cdot V''$$

Wegen der geringen absoluten Größe der inertiven Druckkomponenten wird die Inertance gewöhnlich vernachlässigt. Damit verkürzt sich die Bewegungsgleichung auf

$$\Delta P = (1/C) \cdot V + R \cdot V'$$

Bei der mechanischen Beatmung muss zusätzlich ein üblicherweise applizierter positiver endexpiratorischer Druck (PEEP) beachtet werden. Der PEEP bestimmt den Druck am Ende der Expiration, wenn also das Volumen V über der funktionellen Residualkapazität (FRC) und der Fluss V' (vollständige Expiration vorausgesetzt) zu Null geworden sind. Am Ende der Expiration gilt demzufolge $\Delta P = PEEP$, weshalb der PEEP zur rechten Seite der Bewegungsgleichung hinzuaddiert werden muss^{18,26} :

$$\Delta P = (1/C) \cdot V + R \cdot V' + PEEP$$

2.2.2 Statische Atemmechanik

Wie oben erwähnt, bedeutet „statische“ Atemmechanik, dass die Indizes der Atemmechanik unter flusslosen Bedingungen bestimmt werden. Atemmanöver zur Messung der statischen Atemmechanik sind also dadurch gekennzeichnet, dass sie entweder Nullfluss oder einen sehr geringen und damit vernachlässigbaren Fluss erzeugen. Der Vorteil dieser Methode liegt im Wesentlichen in der Standardisierung der Messbedingungen und im Wegfall des resistiven Druckabfalls ($V'' \cdot R = 0$). Beim Verschwinden des Flusses kommt es zum

Druckausgleich über den Atemwegen, und der am Mund gemessene Atemwegsdruck entspricht dem Druck in den Alveolen.

Es existieren verschiedene Methoden zur Aufzeichnung von statischen oder quasistatischen Druck-Volumen-Kurven, die häufig viel Zeit zu ihrer Durchführung benötigen und bisweilen auch die Diskonnektion des Patienten vom Beatmungsgerät erfordern, weshalb all diese Methoden für den Patienten eine erhöhte Belastung darstellen.

1. Super-Syringe-Technik

Bei der Super-Syringe-Technik wird mittels einer überdimensionalen Spritze (Super Syringe) die Lunge des Patienten (oder eines Versuchstieres), ausgehend von der Atemruhelage, schrittweise mit einem definierten Atemgasvolumen (ca. 200 ml) gefüllt. Nach jedem Volumenschritt wird eine kurze Nullfluss-Phase eingehalten, in der sich ein Plateaudruck einstellen kann. Das Manöver kann sowohl in der Insufflationsphase wie in der Deflationsphase durchgeführt werden. Die applizierten Volumina und die erreichten Plateaudrücke werden aufgezeichnet, so dass die statische Druck-Volumen-Kurve aus den Datenpunkten generiert werden kann ^{10,27}.

Der Nachteil der Methode besteht zum einen darin, dass der Patient vom Beatmungsgerät diskonnektiert werden muss. Dieser Nachteil muss bei modernen Beatmungssystemen allerdings nicht mehr in Kauf genommen werden, da diese bereits vollautomatisierte Super-Syringe-Manöver durchführen können ¹³. Ein gravierender methodischer Nachteil ist allerdings, dass es infolge der relativ langen Zeitdauer für ein vollständiges Super-Syringe Manöver durch den Sauerstoffverbrauch zu einer Fehleinschätzung des Lungenvolumens und damit zu Messfehlern kommt ^{28,29}.

2. Niedrig-Fluss-Blähtechnik (Low-Flow-Manöver)

Die Low Flow Inflation Technique stellt eine Weiterentwicklung der Super-Syringe-Methode dar. Hierbei wird die Lunge mit einem konstanten, sehr geringen Fluss insuffliert. Durch den minimalen Fluss wird der resistive Druckverlust vernachlässigbar. Man spricht daher von quasistatischen

Bedingungen^{30,31}. Verschiedene Studien haben sich mit der Frage beschäftigt, welche Flussraten für diese Methode praktikabel seien^{31,11}. Man kam zu dem Schluss, dass der Einfluss des resistiven Faktors auf die Druck-Volumen-Kurve nicht klinisch relevant sei, sofern der Fluss unter 9 l/min läge.

Die Methode erfordert keine Diskonnektierung des Patienten vom Ventilator.

3. Okklusionstechnik

Die Okklusionstechnik wird am Patienten im volumenkontrollierten Beatmungsmodus mit konstantem inspiratorischem Fluss durchgeführt. Am Ende der Inspiration werden die Atemwege für wenige Sekunden verschlossen (end-inspiratorische Pause: EIP), und der Plateaudruck wird gemessen. Durch Variation der Tidalvolumina bei konstanter Flussrate werden unterschiedliche Volumina erreicht, und aus den gemessenen Werten wird die Druck-Volumen-Kurve zusammengesetzt.

Die Vorteile dieser Methode bestehen darin, dass der Patient nicht vom Beatmungsgerät diskonnektiert werden muss und dass die EIP-Manöver relativ kurz sind. Außerdem kann das Manöver bei PEEP gestartet werden.

Da die vollständige Bestimmung einer Druck-Volumen-Kurve jedoch ca. 15 min benötigt, erscheint diese Methode in der klinischen Routine nicht praktikabel³².

Bei der zuletzt aufgeführten Methode werden die atemmechanischen Indices anhand von Punkten innerhalb des Atemzugs berechnet, an denen der Fluss Null ist. Dies ist zum Zeitpunkt der end-inspiratorischen Pause (EIP) und zum Zeitpunkt der end-expiratorischen Pause (EEP) der Fall. Die Compliance berechnet sich dann aus:

$$C = V_t / P_{EIP} - P_{EEP}$$

2.2.3 Dynamische Atemmechanik

Die dynamische Atemmechanik wird unter Bedingungen bestimmt, die durch das Vorhandensein eines Gasflusses charakterisiert sind. Dies ist während der

ununterbrochenen Beatmung in der In- und Expiration der Fall. Im Gegensatz zur statischen Atemmechanik ist die Resistance hier nicht mehr zu vernachlässigen. Dies eröffnet die Möglichkeit der simultanen Bestimmung von Compliance und Resistance. Hierzu wurden verschiedene Methoden entwickelt:

1. Multiple lineare Regressionsanalyse

Die multiple lineare Regressionsanalyse ist eine Vielpunkt-Methode und basiert auf dem durch die Bewegungsgleichung beschriebenen linearen RC-Modell. Diese Methode wurde von Wald und Uhl in die klinische Atemphysiologie eingeführt^{33,34}.

Bei der von Brunner beschriebenen erweiterten Methode wurde eine Randbedingung in die Bewegungsgleichung eingeführt, die besagt, dass der Atemwegsdruck gleich dem Druck k ist, wenn Fluss und Volumen gleichzeitig Null sind. Nach Eberhard et al. entspricht der Wert k dem dynamischen intrinsic PEEP³⁵.

Die Anwendung der multiplen linearen Regressionsanalyse setzt eine digitale Signalverarbeitung voraus. Ein digitales Messsystem erfasst die respiratorischen Messdaten, Atemwegsdruck (P_{aw}), Atemgasvolumen (V) und Atemgasfluss (V') mit einer gewissen Abtastfrequenz, d.h. zu definierten Zeitpunkten t_1, t_2, \dots, t_n liest das Messsystem P_{aw} - V - V' Wertetripel ein. Für jedes Wertetripel wird die Bewegungsgleichung formuliert. Dabei entsteht folgendes Gleichungssystem:

$$P_{aw}(t_1) = V(t_1)/C + V'(t_1) \cdot R + k$$

$$P_{aw}(t_2) = V(t_2)/C + V'(t_2) \cdot R + k$$

$$P_{aw}(t_3) = V(t_3)/C + V'(t_3) \cdot R + k$$

...

$$P_{aw}(t_n) = V(t_n)/C + V'(t_n) \cdot R + k$$

Die Abtastrate bestimmt die Anzahl der pro Atemzug erfassten Messpunkte und damit auch die Größe des Gleichungssystems, aus dem C , R und k atemzugsweise bestimmt werden können.

2. Stressindex

Der Stressindex - im engeren Sinne - ist ein Indikator für die intratidale Nichtlinearität der Compliance. Um den Einfluss der Resistance (weitgehend) zu eliminieren, wird eine volumenkontrollierte Inspirationsphase mit konstanter Flussrate vorausgesetzt. Die Krümmung der inspiratorischen Druck-Zeit-Kurve wird dadurch analysiert, dass die folgende Gleichung an die Druckkurve approximiert wird:

$$P = a \cdot t^b + c$$

In dieser Gleichung beschreibt t die Zeit nach Beginn der Inspiration. Der Skalierungsfaktor a entspricht der Steigung der Druck-Zeit-Kurve zum Zeitpunkt $t = 1 \text{ sec}$, c ist eine additive Druckkomponente. Der Exponent b wird als „Stressindex“ bezeichnet. Er ist dimensionslos und beschreibt die Krümmung der Druck-Zeit-Kurve. $b = 1$ steht für einen linearen Anstieg der Kurve. Unter der strengen Voraussetzung, dass der inspiratorische Fluss und damit der resistive Druckabfall konstant sind, entspricht ein linearer Druckanstieg einer konstanten Compliance. Damit wird ein stabiler Zustand der Lunge assoziiert. Für $b < 1$ ist die Druck-Zeit-Kurve konvex, d.h. die Compliance steigt mit der Zeit und dementsprechend mit dem Volumen an. Dies wird als intratidale Rekrutierung interpretiert. Für Werte von $b > 1$ ist die Kurve konkav. D.h. die Compliance sinkt mit dem Volumen, womit eine Überdehnung der Lunge assoziiert wird ^{36,14}.

3. Dynostatic-Algorithmus

Grundlage des Dynostatic-Algorithmus' ist die Annahme, dass in- und expiratorische Resistance bei gleichem Volumen gleich groß sind.

Unter dieser Voraussetzung kann der Alveolardruck während der Beatmung nach der Formel:

$$P_{\text{dynostatic}} = (P_{\text{in}} \cdot V'_{\text{ex}} - P_{\text{ex}} \cdot V'_{\text{in}}) / (V'_{\text{ex}} - V'_{\text{in}})$$

bestimmt werden. Mit Hilfe dieser Methode kann der nichtlineare Verlauf der dynamischen Druck-Volumen-Kurve näherungsweise analysiert werden ¹².

4. Slice Methode

Bei der Slice Methode wird die multiple lineare Regressionsanalyse innerhalb eines einzelnen Atemzuges mehrfach angewendet. Hierzu wird das Atemzugsvolumen in 6 gleich große Volumenabschnitte („slices“) unterteilt. Für jeden Abschnitt werden mittels multipler linearer Regressionsanalyse (least squares fit) jeweils ein Wert für Compliance und Resistance bestimmt. So kann ein intratidaler Verlauf von Compliance und Resistance für jeden Atemzug bestimmt werden ^{37,15}. Die Slice Methode wird im Methodenteil detailliert beschrieben.

2.3 Die Interpretation von PV-Kurven

2.3.1 Statische Druck-Volumen-Kurven

In der Literatur wird am häufigsten der inspiratorische Teil der durch statische Atemmanöver gewonnenen Druck-Volumen-Kurven beschrieben. Die statische inspiratorische Druck-Volumen-Kurve des respiratorischen Systems ist die resultierende Kurve aus den Druck-Volumen-Kurven von Lunge und Thorax und hat eine charakteristische sigmoidale Form. Bei ARDS-Patienten ist diese Kurve zwar auch sigmoidal geformt, sie ist jedoch in ihrer Volumenausdehnung reduziert. Zur Interpretation der Kurve werden verschiedene charakteristische Punkte herangezogen ^{27,38}.

Als unterer Inflektionspunkt (Lower Inflection Point: LIP) wird der untere Wendepunkt definiert, der den Übergang vom unteren flachen Teil der Druck-Volumen-Kurve in den steilen Kurventeil markiert. Als oberer Inflektionspunkt (Upper Inflection Point: UIP) wird der obere Wendepunkt auf der Druck-Volumen-Kurve definiert, bei welchem die Steigung der Kurve vom steilsten Teil in den oberen flachen Kurventeil übergeht (Abbildung 7) ^{39,28}.

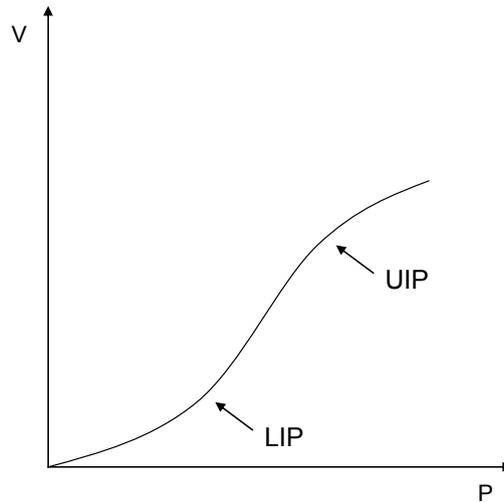


Abbildung 7: inspiratorischer Teil einer statischen PV-Kurve; LIP: Unterer Inflektionspunkt (lower inflection point), UIP: oberer Inflektionspunkt (upper inflection point)

Anhand dieser Punkte und ihrer Interpretation bezüglich des Rekrutierungszustandes der Lunge wurde versucht, optimale Einstellungen für PEEP und Tidalvolumen zu finden, um eine Beatmung zu gewährleisten, die die Lunge möglichst wenig schädigt: eine lungenprotektive Beatmung.

Lange Zeit wurde der LIP als der kritische Punkt interpretiert, bis zu welchem die Rekrutierung von Alveolen stattfindet. Die Einstellung des PEEP oberhalb des LIP sollte mechanische Scherspannungen im Alveolargewebe vermeiden, wie sie bei wiederholtem Öffnen und Kollabieren der Alveolen entstehen. Der UIP galt als Punkt, oberhalb dessen die Lunge überdehnt wird. Entsprechend nahm man an, dass bei einer Begrenzung des Tidalvolumens - bis höchstens zum Erreichen des UIP - die Lunge nicht überdehnt wird.

Spätere Arbeiten interpretierten die statische Druck-Volumen-Kurve mit deutlich höherer Komplexität.

Hickling stellte mit Hilfe eines mathematischen Modells die Theorie auf, dass am LIP die Rekrutierung erst beginnt und über den gesamten steilen linearen Anteil der PV-Kurve fortschreitet. Der UIP zeigt demnach nicht alveoläre Überdehnung an, sondern lediglich das Ende der alveolären Rekrutierung^{40,41}. Dies wurde 2001 von Pelosi et al. in einem durch Ölsäure induzierten ARDS-Modell an Hunden sowie im selben Jahr von Crotti et al. in einer Studie an ARDS-Patienten mit Hilfe von CT-Aufnahmen bestätigt^{42,43}.

Weitere Studien beschäftigen sich mit der Einstellung des PEEP auf der Basis des expiratorischen Schenkels der statischen Druck-Volumen-Kurve^{44,45}. Dieser Art der PEEP-Einstellung liegt der Gedanke zu Grunde, dass für eine Stabilisierung der Alveolen weniger der kritische Öffnungsdruck als vielmehr derjenige Druck von Bedeutung sei, bei dessen Unterschreiten die Alveolen kollabieren⁴⁰.

2.3.2 Dynamische Druck-Volumen-Kurven

Im Unterschied zur statischen Atemmechanik spielt der Fluss und damit auch der resistive Druckabfall bei der Analyse dynamischer Druck-Volumen-Kurven eine wichtige Rolle.

Da die respiratorischen Messgrößen Fluss, Volumen und Atemwegsdruck immer nur am äußeren Tubusende bzw. im Respiратор gemessen werden können, beeinflusst der Tubuswiderstand zwangsläufig die Form der dynamischen Druck-Volumen-Schleife und damit die Analyse der dynamischen Atemmechanik. Fluss und Tubusdurchmesser bestimmen den Druckabfall am Endotrachealtubus.

Dies macht eine Korrektur des gemessenen Atemwegsdruckes nötig, um den Trachealdruck für die korrekte Analyse der Atemmechanik zu erhalten. Mithilfe von Koeffizienten, die für eine Vielzahl von Tubendurchmessern und –längen tabelliert sind, kann der Druckabfall über den Tubus mit Hilfe der Rohrer-Gleichung bestimmt werden.

$$\Delta p_{ETT} = K_1 \cdot V' + K_2 + V'^2$$

Dabei stellen K_1 und K_2 die Tubuskoeffizienten dar³⁷.

Der Trachealdruck berechnet sich dann wie folgt aus dem gemessenen Atemwegsdruck durch Subtraktion des flussabhängigen Druckabfalls über dem Tubus:

$$P_{trach} = p_{aw} - \Delta p_{ETT}$$

Die geometrische Form der dynamischen Druck-Volumen-Schleife enthält Informationen über die Compliance und Resistance. In Abbildung 8 sind die einzelnen Parameter schematisch dargestellt. Die Steigung der Diagonalen durch

Literaturübersicht

die beiden Punkte mit Null Fluss am Ende der Inspiration und am Ende der Expiration entspricht der Compliance. Die Breite der Kurve rechts von der Compliance-Linie entspricht dem resistiven Druckabfall in der Inspiration, die Breite der Kurve links von der Compliance-Linie entspricht dem resistiven Druckabfall in der Expiration. Wenn man nun annimmt, dass in- und expiratorische Resistance gleich sind, so ist die unterschiedliche Breite beider Teile durch unterschiedliche Flüsse in In- und Expiration bedingt. Allgemein gilt: Je breiter die Schleife, desto größer die Resistance ¹⁸.

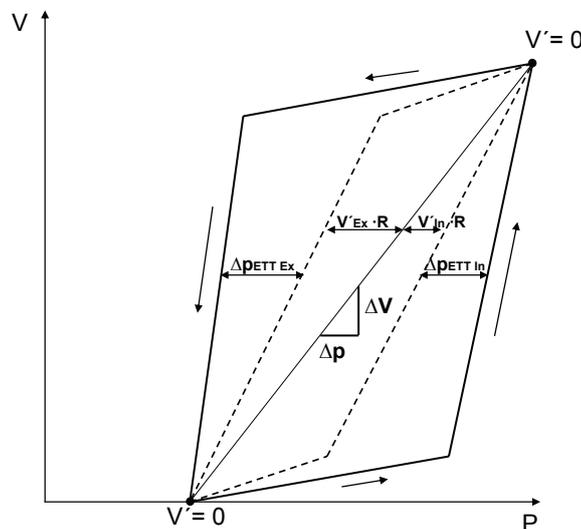


Abbildung 8: Druck-Volumen-Diagramm eines intubierten Patienten (Schema); die Atemwegsdruck-Volumen-Schleife liegt außen, die Trachealdruck-Volumen-Schleife liegt innen. Der Unterschied zwischen beiden Schleifen in Druckrichtung stellt den flussabhängigen Druckabfall über dem Endotrachealtubus Δp_{ETT} dar. Die Steigung der Linie durch die beiden Punkte am Ende der Inspiration und am Ende der Expiration mit Null Fluss ($V'=0$) stellt die Compliance dar, die Breite der Trachealdruck-Volumen-Schleife entspricht dem resistiven Druckabfall in Inspiration (rechts) und Expiration (links) (Abbildung modifiziert nach ¹⁸).

Dynamische Druck-Volumen-Schleifen sind ein wertvolles Werkzeug, um eine Überdehnung der Lunge während der Beatmung anzuzeigen. Sie manifestiert sich in einer volumenabhängigen Abnahme der Compliance, also in einem Abflachen der Druck-Volumen-Schleife mit zunehmendem Volumen ¹⁸.

2.4 Das Krankheitsbild Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)

Unter ARDS versteht man eine akute, schwere pulmonale Insuffizienz bei vorher lungengesunden Patienten.

Das ARDS wurde erstmals 1967 von Ashbaugh et al. beschrieben ⁴⁶. Die Definition des ARDS hat sich seither mehrmals verändert. 1994 wurden vom American-European Consensus Conference Committee die zurzeit gültigen Kriterien für ARDS vorgeschlagen ⁴⁷:

- Beginn: akut
- Oxygenierung: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ mmHg (unabhängig von der Höhe des PEEP)
- röntgenologische Zeichen: beidseitige Infiltrate der posterior-anterioren Röntgen-Thoraxaufnahme
- pulmonalkapillärer Verschlussdruck: ≤ 18 mmHg oder fehlende klinische Anhaltspunkte für einen erhöhten linksatrialen Druck

Die Entstehung des ARDS kann sowohl pulmonale als auch extrapulmonale Ursachen haben. Bei einer direkten Schädigung (pulmonales ARDS), z.B. durch Aspiration oder Beinahe-Ertrinken, wird primär das Alveolarepithel geschädigt, die Lokalisation der pathologischen Veränderung ist der Intraalveolarraum.

Bei indirekter Schädigung (extrapulmonales ARDS), ausgelöst durch z.B. Sepsis oder Polytrauma, entsteht die Schädigung durch extrapulmonal freigesetzte Mediatoren, Ort der primären Schädigung ist das Endothel pulmonaler Gefäße. Die Lokalisation der Schädigung liegt außerhalb der Alveolen ⁴⁸.

Der Krankheitsverlauf des ARDS unterteilt sich typischerweise in drei Phasen, wobei der Ablauf der Reaktionen variieren kann, je nachdem, ob eine direkte oder indirekte Schädigung vorliegt ^{21,49,50,125}:

1. *Exsudative Phase*: Innerhalb von Stunden nach Einwirkung einer schädigenden Noxe kommt es über eine Aktivierung von polymorphkernigen neutrophilen Granulozyten zum Ablauf einer Kaskade von Reaktionen. Diese Kaskade führt zu einem Anstieg von Prostaglandin-

Metaboliten und Leukotrienen, welche eine Permeabilitätssteigerung von Gefäßendothelien verursachen. Durch Austritt von Plasma ins Interstitium entsteht ein Ödem des Gewebes. Durch dieses Ödem und die in der Reaktionskaskade entstehenden Proteasen und Prostaglandin-Metaboliten kommt es zur Schädigung von Alveolarzellen des Typs I und zu Veränderungen der Surfactant-Zusammensetzung. Klinisch ist dieses Stadium durch eine Hypoxämie mit kompensatorischer Hyperventilation gekennzeichnet. Diese führt durch verstärktes Abatmen von CO₂ zu einer respiratorischen Alkalose.

2. *Frühe proliferative Phase*: Surfactant produzierende Alveolarzellen des Typs II gehen zugrunde. Durch die Zerstörung des Alveolarepithels tritt Flüssigkeit in die Alveolen, und es entsteht ein eiweißreiches alveoläres Lungenödem. Der Transport von Flüssigkeit aus der Alveole ist durch das defekte Epithel ebenfalls gestört, wodurch die Ödemflüssigkeit nicht abtransportiert werden kann. Innerhalb der Alveolen und Alveolargänge bilden sich hyaline Membranen aus. Diese Fibrinablagerungen stellen einen Wachstumsreiz für Fibroblasten dar. Klinisch kommt es zu einer respiratorischen Verschlechterung in Form von zunehmender Atemnot und einer nachvollziehbaren radiologischen Veränderung der Lunge.
3. *Späte proliferative Phase*: Durch die Aktivierung von Fibroblasten über von Makrophagen und Neutrophilen ausgeschüttete Mediatoren kommt es zum fibrotischen Umbau der Lunge. Der Raum zwischen Alveole und Kapillare wird stark verdickt, und es kommt zu einer Verschlechterung des Gasaustausches. In diesem Stadium verursacht das ARDS in der Regel irreversible Schäden, und die Erkrankung nimmt häufig einen tödlichen Verlauf. Klinisch besteht eine Globalinsuffizienz (Hypoxie, Hyperkapnie mit respiratorischer Azidose), und es kommt zu einer weiteren radiologischen Veränderung in Form von beidseitigen Verschattungen.

Für das ARDS steht keine kausale Therapie zur Verfügung. Da es zu einer Ermüdung der Atemmuskulatur kommt, müssen die meisten der Patienten endotracheal intubiert und mechanisch beatmet werden. Die Letalität ist zwar auf Grund von Fortschritten der unterstützenden Therapie in den letzten Jahrzehnten gesunken, sie beträgt jedoch immer noch etwa 40-60%^{50, 51}.

2.4.1 Mechanische Beatmung als lebenserhaltende Therapie mit dem Risiko der Lungenschädigung

Hauptziel der mechanischen Beatmung ist die Aufrechterhaltung der Oxygenierung und eine Vermeidung des Fortschreitens der Lungenschädigung. Das Dilemma der mechanischen Beatmung besteht nach wie vor darin, dass diese Therapie auf der einen Seite lebenserhaltend ist, gleichzeitig aber auch das Risiko birgt, weitere Schädigungen der Lunge durch Übertragung von unangepasst hoher mechanischer Energie vom Beatmungsgerät auf die Patientenlunge zu verursachen.

Die Arten der Ventilator-assoziierten Schädigung der Lunge lassen sich wie folgt aufteilen:

Barotrauma/Volutrauma:

Hohe Beatmungsdrücke und/oder hohe Tidalvolumina führen zu einer Überdehnung des Gewebes. Dadurch können sich im Parenchym extraalveoläre Lufträume bilden. Im schlimmsten Fall kann es zum Pneumothorax kommen ^{52-54,2,55}. Begünstigt wird das Auftreten eines Barotraumas durch hohe Tidalvolumina, hohe Beatmungsdrücke ³, hohen PEEP ⁴ sowie hohe Atemfrequenzen.

Atelektrauma:

Wenn während der Beatmung Lungenbezirke zyklisch kollabieren und sich wieder öffnen, kommt es zum Auftreten von Scherkräften in den Alveolen und damit zu Schädigungen der Lunge infolge der mechanischen Belastung des Gewebes ⁵⁵. Begünstigt wird das Entstehen des Atelektrauma durch zu niedrige Tidalvolumina, zu niedrigen PEEP und zu niedrige Beatmungsdrücke ^{56,57}.

Biotrauma (als Folge von Baro-/Volutrauma und Atelektrauma):

Durch die physikalische Belastung kann es bei mechanischer Beatmung zur Aktivierung von Abwehrzellen und zur Freisetzung von Entzündungsmediatoren kommen. Dies steht in engem ursächlichem Zusammenhang mit Baro-/Volutrauma und Atelektrauma ⁵⁸⁻⁶⁰. Es gibt Hinweise darauf, dass das Biotrauma zur Entstehung eines Multiorganversagens beiträgt ⁵.

Die Erkenntnis, dass die mechanische Beatmung auf vielfältige Weise zu einer gravierenden Lungenschädigung führen kann, lässt konsequenter Weise die Frage nach den Möglichkeiten der Optimierung der mechanischen Beatmung im Sinne der Lungenprotektion aufkommen. Im Wesentlichen hängen die mechanischen Belastungen von zwei Beatmungsparametern ab: Tidalvolumen und PEEP.

Tidalvolumen

Lange Zeit war es üblich, ARDS-Patienten im Hinblick auf gesicherte Oxygenierung und Shunt-Reduktion mit hohen Tidalvolumina und hohen inspiratorischen Atemwegsdrücken zu beatmen^{61,62}. Nach und nach wuchs die Kritik an den bisherigen Beatmungsmethoden, die zwar die Oxygenierung aufrecht erhielten, jedoch offensichtlich eine mechanische Schädigung der Lunge nach sich zogen^{63-65,7}. Hickling stellte in den 1990er Jahren das Konzept der "permissiven Hyperkapnie" vor, das mit einer Beatmung mit niedrigeren inspiratorischen Drücken und niedrigen Tidalvolumina einherging und vorsah, dass dafür ein vorübergehender Anstieg des Kohlendioxidpartialdruckes zu tolerieren sei⁶⁶⁻⁶⁸. Im Jahr 2000 veröffentlichte das ARDS-Network die Ergebnisse einer großen Multicenter-Studie, in die über 800 Patienten eingeschlossen waren. Die Studie ergab, dass die Beatmung von ARDS-Patienten mit einem Tidalvolumen von 6 ml/kg Körpergewicht im Vergleich zu 12 ml/kg Körpergewicht zu einer reduzierten Mortalitätsrate führte⁶⁹. Mit dieser Studie fand die Diskussion um das richtige Tidalvolumen ihren vorläufigen Abschluss. Aktuell wird jedoch wieder diskutiert, ob diese Form der Beatmung aufgrund der deutlich unterschiedlichen Schwere der Schädigung bei ARDS-Patienten tatsächlich allgemein gültig ist⁷⁰.

PEEP (Positive End-Expiratory Pressure)

Bereits 1972 untersuchten Falke et al. bei ARDS-Patienten die Auswirkung von PEEP auf die Oxygenierung⁷¹. Mit steigendem PEEP wurde zwar eine verringerte Compliance beobachtet, da jedoch der Sauerstoffpartialdruck mit höher werdendem PEEP weiter anstieg, war man sich über die optimale PEEP-Einstellung weiterhin im Unklaren. 1975 schlugen Suter et al. vor, den PEEP nach

der maximalen Compliance einzustellen⁷². Dennoch orientierte sich die Einstellung des PEEP auch in den folgenden Jahren weiterhin an der Oxygenierung des Patienten. Man ging davon aus, dass eine bestmögliche Oxygenierung mit maximaler alveolärer Rekrutierung einherginge. So widersprachen Sugimoto et al. 1982 direkt Suters These und schlugen die Einstellung des PEEP nach dem „intrapulmonary nonshunt flow“ vor, es sollte eine Abnahme des intrapulmonalen Shunts bei minimaler Abnahme des Herzminutenvolumens erreicht werden⁷³. 1983 schlugen Holzapfel et al. vor, den PEEP nach der statischen PV-Kurve einzustellen und erkannten den Nutzen der expiratorischen PV-Kurve für die PEEP-Titration⁷⁴. Suters Vorschlag, sich bei der optimalen Einstellung des PEEP an der Atemmechanik zu orientieren, fand nun mehr und mehr Beachtung. 1984 wurde sein Ansatz, den PEEP nach der maximalen statischen Compliance zu titrieren, von Gattinoni et al. wieder aufgegriffen⁷⁵.

2004 veröffentlichte das ARDS-Network schließlich die Ergebnisse einer weiteren Multicenter-Studie mit über 500 Patienten, in der die Beatmung bei hohem PEEP mit der Beatmung bei niedrigem PEEP, jeweils mit einem Tidalvolumen von 6 ml/kg KG und einem auf 30 cmH₂O begrenzten Plateaudruck verglichen wurde. Die Ergebnisse der beiden Gruppen unterschieden sich nicht wesentlich voneinander⁶.

Nach der besten Methode zur PEEP-Einstellung wird noch immer geforscht. So beschäftigte sich eine aktuelle Studie mit der Einstellung des PEEP anhand von Manövern, bei denen der PEEP stufenweise reduziert wird (sog. „dekrementeller PEEP“)⁷⁶. Auch wird bezweifelt, ob es aufgrund der Heterogenität der Schädigung bei ARDS-Patienten überhaupt möglich ist, aus Studienergebnissen auf allgemein gültige Aussagen zur PEEP-Einstellung zu schließen⁷⁷.

Weitere für die lungenschonende Beatmung bedeutende Parameter

1999 begann man im Zusammenhang mit lungenschonender Beatmung den Nutzen von Rekrutierungsmanövern, durch die kollabierte Lungenbereiche wieder eröffnet werden sollten, zu erkennen^{78,79}. Der Nutzen von Rekrutierungsmanövern ist jedoch aktuell wieder umstritten¹⁶, da Rekrutierungsmanöver die

Lungenfunktion nur vorübergehend verbessern und unter anderem das Risiko der Entstehung eines Barotraumas beinhalten.

Die vom ARDS-Network vorgeschlagenen Protokolle zur Beatmung von ARDS-Patienten, deren PEEP-Einstellung sich nach einer PEEP/FiO₂-Tabelle richtet, sind auch heute noch weitgehend akzeptiert, stehen jedoch immer wieder auf dem Prüfstand^{80,81}. Grasso et al. verglichen 2007 das vom ARDS Network vorgeschlagene Beatmungsprotokoll mit einem Protokoll, das sich von diesem nur dadurch unterschied, dass der PEEP für jeden Patienten nach dem *Stress Index* eingestellt wurde. Die alveoläre Hyperinflation und damit die Gefahr einer Überdehnung wurde durch diese Methode verringert⁸². Eine aktuelle Studie von Thammanomai et al. (2008) untersuchte an Mäusen eine neuartige Beatmungsform (variable ventilation), bei der Tidalvolumen und Atemfrequenz von Atemzug zu Atemzug variabel sind, wobei das Variabilitätsmuster im Hinblick auf eine optimale Rekrutierung der Lunge angepasst wird. Diese Variabilität führte zu einer Verbesserung von Atemmechanik und Oxygenierung⁸³.

Die Einstellung der Beatmung nach „dynamischen“ Methoden der Atemmechanikanalyse wie dem *Stress Index* findet zunehmend Beachtung, da sie den aktuellen Rekrutierungszustand der Lunge realitätsnäher darstellen als statische oder quasistatische Methoden. Statische Methoden versetzen die Lunge immer in einen „artificialen“ Zustand der Flusslosigkeit, einem Zustand, der nicht die Bedingungen widerspiegelt, unter denen sich die Lunge während ununterbrochener mechanischer Beatmung befindet.

Auch die in dieser Arbeit zur Analyse der Atemmechanik angewendete Slice-Methode könnte zur Optimierung der Beatmungseinstellungen verwendet werden. Ein klinisch-respiratorisches Monitoring auf der Basis dieser Methode steht jedoch derzeit noch nicht zur Verfügung.

2.5 ARDS-Schädigungsmodelle

Zur Modellierung eines dem ARDS entsprechenden Krankheitsbildes am Versuchstier wurden verschiedene Methoden entwickelt. Diese lassen sich in direkte und indirekte Schädigungsmodelle unterteilen. Bei den direkten Schädigungsmodellen wird die Lunge direkt durch eine Noxe geschädigt. Diese Modelle entstehen z.B. durch die intratracheale Verabreichung von Bakterien oder

Literaturübersicht

ihrer Produkte, wie Lipopolysaccharide, oder auch die Instillation einer Säure, z.B. Salzsäure, um eine Aspiration zu simulieren. Eine Surfactantinaktivierung kann durch wiederholte Lavage mit 0.9 %iger NaCl-Lösung oder durch Lavage mit TWEEN, einem Detergens, hervorgerufen werden. Die Induktion von Ischämie und Reperfusion wird durch Abklemmen des Hilus' oder durch mechanische Schädigung infolge von Beatmung mit hohen Tidalvolumina modelliert⁸⁴.

Indirekte Schädigungsmodelle umfassen z.B. das Auslösen einer Sepsis durch intravenöse Gabe von bakteriellen Endotoxinen oder das Punktieren des Caecums. Ein weiteres Beispiel für eine indirekte Schädigung ist das Ölsäuremodell, das die Freisetzung von Ölsäure aus dem Knochenmark von Patienten mit multiplen Frakturen imittieren soll⁸⁵.

Der Surfactant, eine oberflächenaktive Substanz, wird von Typ-II-Pneumozyten produziert und hat die Funktion, die Oberflächenspannung in den Alveolen herabzusetzen und somit die mechanische Stabilität der Alveolen zu gewährleisten²¹. Der größte Anteil des Surfactants besteht mit über 90% aus Lipiden, von denen wiederum mehr als 80% Phosphatidylcholine (mehr als 50% davon Dipalmitoylphosphatidylcholin, das durch seine ungesättigten Fettsäurereste die Viskosität der vom Surfactant gebildeten Lipidschicht herabsetzt) und 11% Phosphatidylglycerol sind. Darüber hinaus findet man in der Lipidfraktion Neutralfette und Cholesterin. Die verbleibenden ca. 10% des Surfactants sind Proteine. Die Hälfte davon besteht aus Plasmaproteinen, die andere Hälfte aus speziellen Surfactantproteinen (SP). Sie werden auch surfactantassoziierte Proteine genannt. Sie sind essentiell für die normale Lungenfunktion. Während der Insufflation der Lunge wandern die Surfactant-Moleküle tiefer in die Molekülschicht an der Oberfläche der Luft-Flüssigkeits-Grenze im Alveolus. Dies verringert die Oberflächenspannung und erleichtert die Ausdehnung der Lunge. Nimmt das Lungenvolumen weiter zu, bleibt die Dichte der Surfactant-Moleküle konstant, und die elastischen Eigenschaften der Lunge gewinnen einen größeren Anteil an der Compliance. Während der Deflation erhöht sich die Dichte der Moleküle, und die Oberflächenspannung nimmt ab. Der Druck in den Alveolen kann daher abnehmen ohne zu einer signifikanten Verkleinerung der Alveolen zu führen. Mit fortschreitender Expiration verringert sich der Alveolarradius, und einige Surfactant-Moleküle lösen sich und bilden Micellen. Die

Literaturübersicht

Moleküle aus diesen Micellen können in der nachfolgenden Inspiration wieder rekrutiert werden. Die Dichte der Surfactant-Moleküle in der Grenzschicht bleibt dabei konstant. Am Ende der Expiration erreicht die Dichte dann ein Maximum. Eine weitere Größenverminderung der Alveolen führt nicht zu einer weiteren Verringerung der Oberflächenspannung.

Surfactant trägt also einen wesentlichen Teil zur Erhöhung der pulmonalen Compliance bei. Außerdem verhindert der Surfactant den alveolären Kollaps am Ende der Expiration. Eine weitere wichtige Funktion ist es, die Transsudation von Flüssigkeit aus den die Alveolen umgebenden Kapillaren in die Alveolen zu verhindern^{20,85}.

Anders als bei einer bronchoalveolären Lavage (BAL) zu diagnostischen Zwecken, bei der durch geringe Mengen physiologischer NaCl- oder Ringer-Lösung Zellen und Krankheitserreger aus der Lunge gewonnen werden, sollen mit der bronchoalveolären Lavage zur Erzeugung eines ARDS-Modells große Mengen an Surfactant aus der Lunge ausgewaschen werden.

Durch diesen Verlust an Surfactant (Surfactantdepletion) kommt es zu einer verstärkten Kollapsneigung der Alveolen, und die Transsudation von Flüssigkeit wird nicht mehr verhindert⁸⁶.

Es existieren nur wenige Studien, in denen verschiedene Schädigungsmodelle bezüglich ihrer Auswirkungen auf die Atemmechanik untersucht wurden. Luecke et al. verglichen das Ölsäure-Modell mit der Lavage mit Kochsalzlösung an Schweinen und kamen zu dem Ergebnis, dass sich die beiden Modelle zwar bezüglich der Schädigungscharakteristik unterschieden, ihre Auswirkungen auf die Atemmechanik jedoch vergleichbar waren⁸⁷. Rosenthal et al. verglichen 1998 verschiedene Lungenschädigungsmodelle an jungen Schweinen. Dabei wurde ihre Auswirkung auf ARDS-Charakteristika wie Hypoxie, gesteigerte pulmonale vaskuläre Resistance und ein Anstieg der TNF α -Konzentration untersucht, die Atemmechanik blieb hier jedoch unbeachtet⁸⁸.

3 Material und Methoden

Im Folgenden werden das in der Studie verwendete Beatmungs- und Messsystem, das Versuchsprotokoll sowie die Analyse der atemmechanischen Daten im Einzelnen erläutert.

3.1 Beatmungs- und Messsystem

3.1.1 Das Beatmungssystem FlexiVent

Zur kontrollierten mechanischen Beatmung der Versuchstiere und zur Durchführung der respiratorischen Manöver zur Atemmechanikmessung wurde ein Experimentalventilator für Kleintiere verwendet (FlexiVent, Scireq, Montreal, Canada). Dieses Beatmungssystem ist für Versuchstiere mit einem Körpergewicht von 10 g bis über 45 kg geeignet. Die Dosierung des Atemzugvolumens erfolgt rechnergestützt über eine Kolbenpumpe⁸⁹.

Beatmungseinheit

Bei der mechanischen Beatmung ist das zu beatmende Versuchstier über einen Tubus mit dem Beatmungsgerät verbunden. Der Tubus verbindet dabei die Trachea mit dem Y-Stück, welches die Respiratorseite des Systems in den Inspirations- und den Expirationschenkel aufteilt. Das Blockschaltbild der Beatmungseinrichtung (Abbildung 9) wird der folgenden detaillierten Beschreibung zu Grunde gelegt.

Ein mikroprozessorgesteuerter Linearmotor bewegt einen Kolben in einem Glaszylinder in axialer Richtung. Der Glaszylinder ist über das Frischgasventil (RV) mit der Gaszufuhr verbunden. Zwischen Zylinder und Beatmungsschläuchen des Inspirationsschenkels befindet sich das Inspirationsventil (MV). Der Expirationsschenkel der Beatmungsschläuche ist mit dem Expirationsventil (EV) verbunden.

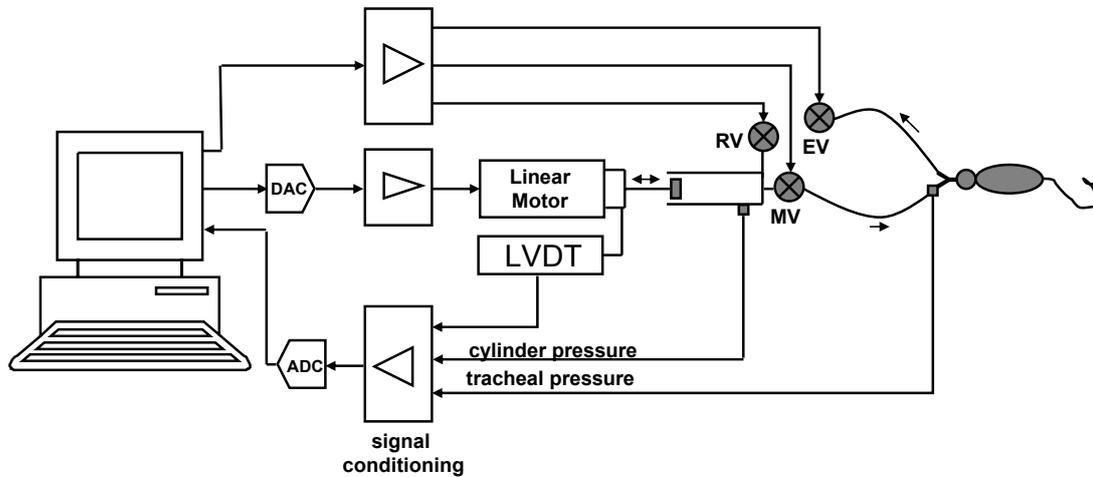


Abbildung 9: Blockschaltbild des FlexiVent-Kleintierbeatmungsgerätes (modifiziert nach [87]); RV: Frischgasventil, MV: Inspirationsventil, EV: Expirationsventil, LVDT: linear-variabler Differential-Transformator

Hinter dem Expirationsventil kann mit Hilfe eines PEEP-Ventils (Abbildung 10) zusätzlich ein positiver end-expiratorischer Druck (PEEP) appliziert und dosiert werden. Während der Inspirationsphase wird das Frischgasventil geschlossen, und das Inspirationsventil wird geöffnet. Mit der Vorwärtsbewegung des Kolbens im Zylinder wird das im Glaszylinder befindliche Frischgas mit Überdruck (gegenüber Umgebungsdruck) in die Atemwege des zu beatmenden Tieres gepresst. Dabei ist das Expirationsventil geschlossen, um das Entweichen des Frischgases in den Expirationschenkel zu verhindern. In der Expirationsphase erfolgt die passive Ausatmung, deren treibender Druck aus den durch das inspirierte Atemzugvolumen mechanisch gedehnten elastischen Komponenten des Lungengewebes stammt. Während der Expirationsphase ist das Expirationsventil geöffnet. Durch das ebenfalls geöffnete Frischgasventil wird der Zylinder wieder mit Frischgas gefüllt, während der Kolben in seine Ausgangsposition zurückgefahren wird (s.o.).

Die Volumendosier-Einheit, bestehend aus Zylinder, Kolben und Gasdosier-Ventilen, ist in verschiedenen Größen, d.h. für unterschiedlich große Versuchstiere erhältlich. Für die Beatmung der Ratten wurden das FlexiVent (FV) Modul 3 (maximales Atemhubvolumen 13.4 ml) sowie ein speziell angefertigtes Modul (FV

Material und Methoden

Module 4 (custom)) mit einem maximalen Atemhubvolumen von 56 ml verwendet, da sich im Laufe der Versuche das maximale Tidalvolumen des kleineren Moduls als nicht ausreichend erwiesen hatte.

Die mitgelieferte PEEP-Einheit wurde durch ein Bennett-PEEP-Ventil (vom Beatmungsgerät MA1, Puritan-Bennett, Pleasanton, CA, USA) ersetzt (Abbildung 10).



Abbildung 10: PEEP-Ventil der Firma Puritan-Bennett

Letzteres war notwendig, weil die wasserschlossähnliche Konstruktion der vom Hersteller mitgelieferten PEEP-Einheit infolge der Bildung von Gasbläschen zu Artefakten in den Druck- und Flusssignalen führte, die mit der externen Messeinrichtung registriert wurden. Bei dem mechanischen PEEP-Ventil bewirkt die Vorspannung einer Druckfeder, die durch Drehen eines Rändelknopfes, der eine Gewindespirale bewegt, geändert werden kann, die PEEP-Einstellung. Die Feder drückt auf ein Ventilplättchen, das dem Expirationsgas je nach Vorspannung der Feder einen stärkeren oder schwächeren Druck entgegensetzt. Dieser Gegendruck oder Öffnungsdruck des Ventils entspricht dem PEEP. Bei dem Ventil wurde das Gewinde für den Rändelknopf verlängert, so dass ein höherer Öffnungsdruck als im Originalzustand eingestellt werden konnte.

Sensoren zur Messung respiratorischer Signale

Das FlexiVent-System ist mit zwei Drucksensoren (FGN-6, Fujikura, Lexington, MA, USA) ausgestattet. Damit werden der Atemwegsdruck und der Druck im Glaszylinder kontinuierlich gemessen. Die aktuelle Position des Kolbens im Zylinder wird über einen parallel zum Linearmotor geschalteten Differential-Transformator (LVDT: linear-variabler Differential-Transformator, Abbildung 9) bestimmt. Der LVDT ist ein elektromagnetischer Weg- oder Positionssensor, bei dem ein in axialer Richtung verschiebbarer Kern die Spannungsinduktion in der zylindrisch den Kern umschließenden Spule verändert. Als Ausgangssignal liefert der LVDT ein Spannungssignal, das der Position des Kernes proportional ist. Aus dem Positionssignal kann das Volumensignal direkt berechnet werden. Die zeitlichen Veränderungen aller respiratorischen Messwerte werden in ihrem Verlauf auf dem Bildschirm dargestellt.

Kalibration

Vor Beginn jedes Versuchs erfolgt eine Zweipunkt-Kalibrierung aller Drucksensoren. Grundsätzlich wird bei einer Kalibrierung eines Sensors der aktuelle Zusammenhang zwischen Eingangs- und Ausgangssignal dieses Sensors festgestellt. Zur Kalibrierung des FlexiVent wurden mit Hilfe eines Handmanometers 0 cmH₂O und anschließend 40 cmH₂O eingestellt. Die Kalibration nach der Zweipunktmethode wird bei der Beschreibung der externen Sensorik detailliert beschrieben.

Anschließend führt das FlexiVent-System jeweils eine automatische Kalibrierung der Manöver zur Atemmechanikmessung bei offenem und geschlossenem Schlauchsystem durch. Bei geschlossenem Schlauchsystem wird die Kurzschluss-Impedanz ermittelt. Diese spiegelt primär die Gas-Kompression im gesamten Atemgas führenden System wider. Bei offenem Schlauchsystem wird die Leerlauf-Impedanz des Schlauchsystems ermittelt, die ihrerseits vornehmlich die Resistance des Schlauch- und Tubussystems charakterisiert. Die Analyse dieser beiden Kalibrationsmanöver erlaubt es, die dynamischen strömungsmechanischen Eigenschaften des Beatmungssystems selbst, also der Schläuche, Ventile etc., zu quantifizieren, sodass bei den nachfolgenden tierexperimentellen Untersuchungen

die respiratorischen Messdaten um diese dynamischen Systemeigenschaften korrigiert werden können.

Software

Die zu dem System gehörige Software (FlexiVent Version 5.1, Servicepack 1) erlaubt die Einstellung aller Komponenten des Beatmungsmusters, die Steuerung der respiratorischen Manöver sowie die Speicherung und Signalverarbeitung der respiratorischen Messdaten mit Datenausgabe zu Überwachungszwecken (respiratorisches Monitoring).

Hinsichtlich der Einstellung der kontrollierten mechanischen Beatmung kann zwischen zwei verschiedenen Beatmungsmodi gewählt werden.

Beim quasi-sinusoidalen Modus realisiert das Beatmungssystem ein sinusoidales inspiratorisches Flussprofil, während die Expiration passiv erfolgt. Atemfrequenz und Atemzugsvolumen (Tidalvolumen) können separat eingestellt werden, wobei die einstellbaren Werte vom verwendeten Modul abhängen (Atemfrequenz 6-600/min, Tidalvolumen 0,1-100 ml). Das Atemzeitverhältnis ist mit 1:1 allerdings fest vorgegeben, d.h. die Inspirationszeit und die Expirationszeit sind immer gleich groß.

Außerdem kann eine drucklimitierte volumenkontrollierte Beatmung eingestellt werden, die mit einem konstanten Inspirationsfluss realisiert wird. Mit diesem Beatmungsmodus wurden die Versuchstiere in der vorliegenden Untersuchung beatmet. Die Einstellung des konstanten inspiratorischen Flusses erfolgt bei diesem Modus indirekt, durch die Wahl von Tidalvolumen, Atemfrequenz und der Berücksichtigung des frei wählbaren Atemzeitverhältnisses.

Signalanalyse

Zur Analyse der Atemmechanik können verschiedene respiratorische Manöver gestartet werden.

Die Software zur Ansteuerung des Beatmungssystems sieht folgende Atemmanöver vor:

- Sinusoidales Flussprofil („Snap Shots“) zur Bestimmung von Compliance bzw. Elastance und Resistance
- Volumen- oder druckbegrenzte Low Flow-Manöver
- Super-Syringe-Manöver zur Bestimmung von statischer Compliance, Resistance sowie Hysterese
- Blähmanöver (total lung capacity) zur Bestimmung von Maximal- und Plateauwerten
- verschiedene Oszillationsmanöver zur Impedanzmessung

Die verwendeten Manöver werden in einem gesonderten Abschnitt beschrieben.

Die Parameter der programmierten Atemmanöver sind in ihren Abläufen herstellerseitig voreingestellt, können aber vom Experimentator verändert werden.

Die Programmstruktur erlaubt auch die Implementation neuer Atemmanöver.

Zudem erlaubt die Bedienoberfläche die Automatisierung des zeitlichen Ablaufs mehrerer Messmanöver.

3.1.2 Externe Aufzeichnung respiratorischer Messdaten und Vitalparameter (RespLab)

In Ergänzung zur integrierten Sensorik des FlexiVent-Systems wurde ein externes Messsystem installiert, mit dem die respiratorischen Daten sowie ein Teil der Vitalparameter wie das Elektrokardiogramm (EKG), der mittlere arterielle Druck, sowie der zentralvenöse Druck über die gesamte Versuchsdauer gemessen und aufgezeichnet wurden.

Hierbei handelt es sich um einen auf der Basis von LabView entwickelten Messarbeitsplatz (RespLab). Die aufgezeichneten Daten werden auf dem Bildschirm in Echtzeit dargestellt. Das externe System arbeitet mit bis zu 8 Messkanälen. Messort und Sensoren sind dabei räumlich voneinander getrennt. Alle Sensoren sind in einer separaten Messbox integriert, die über flexible Schlauchleitungen mit dem Messort verbunden sind (Abbildung 11). Im vorliegenden Versuchsaufbau wurde der Atemwegsdruck über einen in der Messbox integrierten Drucksensor (Drucksensor Typ 4, 100 mbar, Special Instruments, Nördlingen) aufgezeichnet.

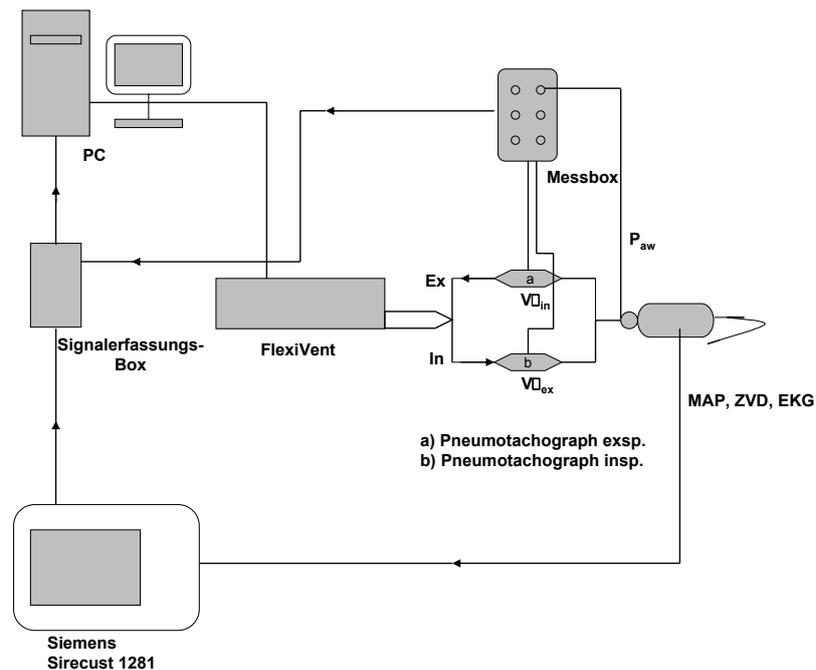


Abbildung 11: Blockschaltbild des externen Messsystems

Durch die Verwendung von zwei Pneumotachographen nach Fleisch (Typ 000, Dr. Fenyves u. Gut, Hechingen) zur getrennten Aufzeichnung des in- und expiratorischen Flusses proximal des Y-Stückes wurde erreicht, dass der funktionelle Totraum nicht durch einen vor den Tubus geschalteten Pneumotachographen vergrößert wird. Die Pneumotachographen wurden mit zwei in der Messbox befindlichen Differenzdrucksensoren (Drucksensor 1 mbar PC 100 SDEF, Hoffrichter, Schwerin) verbunden (Abbildung 12 und Abbildung 13).

Im Inneren der Pneumotachographen befindet sich eine Lamellenstruktur, die einen für den jeweiligen Pneumotachographen-Typ definierten Strömungswiderstand erzeugt. Bei einem Gasfluss entsteht so eine Druckdifferenz zwischen dem Messpunkt vor, und dem Messpunkt nach der Lamellenstruktur (Abbildung 12, „A“ und „B“). Bei laminarer Strömung ist dieser Druckabfall proportional zum Fluss, so dass aus der Differenzdruckmessung direkt auf den Fluss geschlossen werden kann.

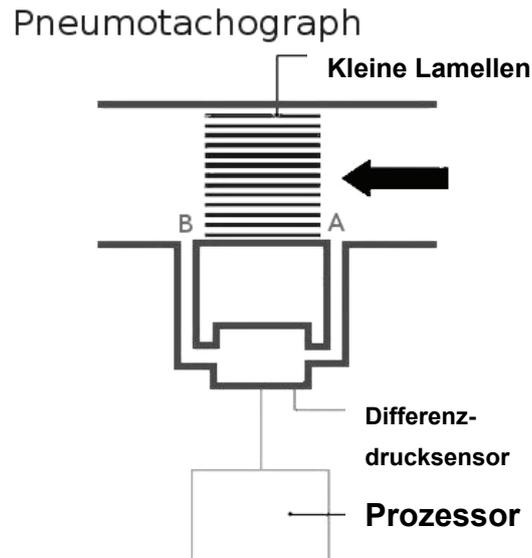


Abbildung 12: Funktionsweise eines Pneumotachographen: Im Inneren befindet sich eine Vielzahl von parallelen Lamellen, die zum einen laminaren Fluss sicherstellen und die in ihrer Gesamtheit einen definierten Strömungswiderstand darstellen. Bei Fluss entsteht ein fluss-proportionaler Druckabfall zwischen den zwei Messpunkten (A und B). Der Druckabfall wird über einen Differenzdrucksensor registriert und über einen Prozessor in ein Flussignal umgewandelt.



Abbildung 13: Verwendeter Pneumotachograph

Beide Pneumotachographen werden so kalibriert, dass der Fluss in Richtung des Versuchstieres ein positives Vorzeichen hat. Die Summe der einzeln gemessenen Flüsse entspricht dann dem Gesamtfluss.

Durch Integration des Flusssignales wurde das Volumen berechnet und ebenfalls aufgezeichnet sowie auf dem Bildschirm dargestellt. Über drei weitere Messkanäle wurden über die Analogausgänge eines Überwachungsmonitors (Sirecust 1281, Siemens, Erlangen) Signale abgegriffen und damit der mittlere arterielle Druck, der zentralvenöse Druck sowie das EKG aufgezeichnet. Die aufgezeichneten Rohdaten wurden anschließend mit Hilfe von Matlab-Programmen (Matlab®, Version R2006a, 2006, The MathWorks, Inc.) ausgewertet.

Kalibration

Vor Versuchsbeginn erfolgte eine Zweipunktkalibrierung des Drucksensors jeweils für den positiven und für den negativen Druckbereich mit Hilfe eines Druck-Kalibrators (Revue Thommen AG, Waldenburg, Schweiz). Dabei werden dem Sensor mit Hilfe des Druck-Kalibrators zwei bekannte Drücke P_0 und P_1 vorgegeben, und die zugehörige Ausgangsspannung U_1 wird für beide Druckeinstellungen gemessen. Der Umrechnungsfaktor zur Bestimmung des angelegten Druckes aus einer gemessenen Spannung entspricht dann dem Verhältnis $g_p = (U_1 - U_0)/(P_1 - P_0)$. Definiert man den Nullpunkt der Druckmessung als Atmosphärendruck (P_{atm}) und wählt $P_0 = P_{atm}$, so fällt P_0 aus der Gleichung weg. Der mit einer Messspannung korrespondierende Druck berechnet sich dann nach $P = (U_{mess} - U_0) * g_p$. Die Kalibration der Pneumotachographen erfolgte über zwei Stufen:

1. Jeder Pneumotachograph wird herstellereitig mit Kennwerten ausgeliefert, die für drei Differenzdruckwerte den zugehörigen Fluss angeben. Aus diesen Werten wird eine linearisierte Rohkalibration berechnet.
2. Die Feinkalibration erfolgte indirekt über eine Volumenmessung anhand der Flussmessung unter der Rohkalibration. Zunächst wurde wieder der Nullwert, d.h. das Ausgangssignal des Sensors ohne Fluss, bestimmt, welcher von allen folgenden Messwerten subtrahiert wurde. Mit einer Glasspritze mit Anschlag, deren Hubvolumen im Vorfeld mit 21,48 ml bestimmt war, wurden jeweils 5 vollständige Volumenhuber auf den zu kalibrierenden Pneumotachographen gegeben. Aus dem gemessenen Fluss wurde mittels numerischer Integration das gemessene „Rohvolumen“ bestimmt. Das Verhältnis zwischen Hubvolumen der

Spritze und gemessenem Rohvolumen entspricht dem zu verwendenden Verstärkungsfaktor.

3.2 Versuchstiere

Die im Rahmen der vorliegenden Arbeit analysierten atemphysiologischen Untersuchungen wurden an insgesamt 46 weiblichen Wistar-Ratten (Charles River, Sulzfeld) durchgeführt. Bei dieser Zuchtlinie handelt es sich um einen Stamm von Albino-Ratten, der 1906 im Wistar-Institut in Philadelphia gezüchtet wurde. Diese Ratten stammen ursprünglich von der braunen Ratte *Rattus norvegicus* ab.

Die Tiere wurden bis zum Versuchstag in Gruppen zu jeweils 3 Tieren in Standardkäfigen bei einer Raumtemperatur von $20\pm 1^\circ\text{C}$ gehalten. Die Luftfeuchte betrug 55%, die Beleuchtungsdauer 12 h/Tag. Die Ratten hatten bis zum Beginn der Versuche ad libitum Zugang zu Futter (Haltungsfutter für Ratten der Firma Provimi Kliba AG, Kaiseraugst, Schweiz) und Wasser.

Zum Zeitpunkt der Versuche hatten die Tiere ein Körpergewicht zwischen 228g und 371g.

3.3 Medikamente

Die Tiere wurden unter Allgemeinnarkose und vollständiger Muskelrelaxation während kontrollierter mechanischer Beatmung untersucht. Die im Folgenden beschriebene Medikamentierung entspricht dem tierexperimentellen Standard und wurde als Teil des Untersuchungsprotokolls von der zuständigen Aufsichtsbehörde (Regierungspräsidium Freiburg, Genehmigungsnummer G 06/03) genehmigt.

3.3.1 Ketanest S (Ketanest[®] S 25 mg/ml, Pfizer)

Ketamin wird in der Human- und in der Veterinärmedizin gleichermaßen als Anästhetikum und als Analgetikum verwendet. In der hier durchgeführten tierexperimentellen Untersuchung wurde S-Ketamin, das S-Enantiomer des Racemates Ketamin verwendet. Es ist stärker anästhetisch und analgetisch

wirksam als R-Ketamin und verursacht als Einzelsubstanz weniger Nebenwirkungen als die Mischung der beiden Enantiomere^{90,91}.

Ketamin bewirkt hinsichtlich seiner Wirkung eine Dissoziation zwischen dem thalamischen und dem limbischen System und führt zu einer so genannten dissoziativen Anästhesie, d.h. es werden Schmerzlosigkeit und schwache Hypnose ausgelöst, wichtige Reflexe bleiben jedoch erhalten. Als sehr potentes Analgetikum bewirkt es schon bei subdissoziativer Wirkung eine ausgeprägte somatische Analgesie, die viszerale analgetische Wirkung ist dagegen nur gering⁹². Wirkmechanismus und Wirkort von Ketamin sind noch nicht vollständig geklärt. Der relevanteste Wirkort ist wohl der Glutamat-NMDA-Rezeptorkomplex, an welchem es antagonistisch wirkt und an welchem es die NMDA-Rezeptor abhängige Freisetzung von Acetylcholin verhindert. Außerdem zeigt es Affinität zu Opioid- und GABA-Rezeptoren⁹⁰. Es wirkt zudem hemmend auf die Wiederaufnahme von Katecholaminen, was zu einer Verstärkung von deren Wirkung führt. Letzteres führt zu einer Stimulation des Herz-Kreislauf-Systems, wobei Blutdruck, Herzfrequenz und Herzminutenvolumen ansteigen. Ausserdem wird von Hypersalivation und einem relaxierenden Effekt auf die Bronchialmuskulatur berichtet. Durch die Kombination mit einem Benzodiazepin können diese kardiovaskulären Nebenwirkungen jedoch deutlich vermindert werden⁹³.

3.3.2 Midazolam (Dormicum® 15mg/3ml, Roche)

Midazolam, welches zur Gruppe der Benzodiazepine gehört, wird im Rahmen der Anästhesie als Hypnotikum verwendet und in der Intensivmedizin als Sedativum. Es wirkt dosisabhängig sedierend, hypnotisch, anxiolytisch, antikonvulsiv sowie zentral muskelrelaxierend⁹⁴. Midazolam hat keine analgetische Wirkung. Daher muss es zur Anästhesie mit analgetisch wirkenden Substanzen, wie z.B. mit Ketamin, kombiniert werden. Die kardiopulmonalen Nebenwirkungen sind gering, lediglich bei entsprechend hoher Dosierung wird eine starke Depression der Atmung beobachtet. Die Wirkungen der Benzodiazepine können mit spezifischen Benzodiazepin-Antagonisten aufgehoben werden.

Wirkort der Benzodiazepine sind die GABA_A-Rezeptoren, wo sie die Wirkung des inhibitorischen Neurotransmitters GABA verstärken⁹⁵.

3.3.3 Isofluran (Forene[®], Abbott)

Isofluran, ein halogenierter Ether, ist ein Inhalationsanästhetikum. Es hat eine gute hypnotische und muskelrelaxierende Wirkung, jedoch nur eine schwach ausgeprägte analgetische Wirkung.

Isofluran wirkt geringgradig vasodilatatorisch, was dosisabhängig zu einem Blutdruckabfall führen kann. Außerdem bewirkt es eine zeit- und dosisabhängige Atemdepression.

Durch seinen niedrigen Siedepunkt von 48,5 °C ist es bei Zimmertemperatur zwar noch flüssig, hat aber bereits bei 20 °C einen hohen Dampfdruck von 239,5 mmHg (zum Vergleich: Wasser hat bei 20 °C einen Dampfdruck von 17,55 mmHg)⁹⁵.

Durch diese physikalischen Eigenschaften lässt sich das flüssige Inhalationsanästhetikum gut in den volatilen Zustand überführen. Diese Umwandlung geschieht in speziellen Narkosemittelverdampfern (Vaporen), mit deren Hilfe das Inhalationsanästhetikum dem Inspirationsgas des Patienten in genau einstellbaren Konzentrationen zugemischt werden kann (Abbildung 14): Ein genau dosierbarer Teil des Frischgasflusses wird abgezweigt und durch die Verdunsterkammer geleitet, wo das Gas mit dampfförmigem Inhalationsanästhetikum aufgesättigt wird. Nach Passage der Verdunsterkammer wird das dampfgesättigte Gas dem Frischgas wieder zugemischt. Das Mischungsverhältnis aus Frischgas und dampfgesättigtem Gas bestimmt die Konzentration des Inhalationsanästhetikums im Inspirationsgas.

Die Dauer der Einleitungsphase wird bei Inhalationsnarkotika vor allem durch ihre inspiratorische Konzentration und durch die Blutlöslichkeit bestimmt. Die Blutlöslichkeit wird ausgedrückt durch den Blut/Gasverteilungskoeffizienten. Dieser beträgt für Isofluran 1,4 (Vergleich: Halothan 2,4 und Enfluran 1,8). Der Blut/Gas-Verteilungskoeffizient ist die am stärksten determinierende Größe der pulmonalen Aufnahme. Dabei geht es um die Frage, mit welcher Geschwindigkeit sich die fraktionelle Gaskonzentration in den Alveolen der inspiratorischen Konzentration annähert. Je schneller diese Annäherung erfolgt, desto rascher flutet das jeweilige Anästhetikum an. Der Blut-Gasverteilungskoeffizient bestimmt somit die Geschwindigkeit der Ein- und Ausleitung der Narkose: Je niedriger der Blut-Gas-Verteilungskoeffizient ist – also je niedriger die Löslichkeit im Blut ist – desto schneller verlaufen die Ein- und Ausleitungsphase.

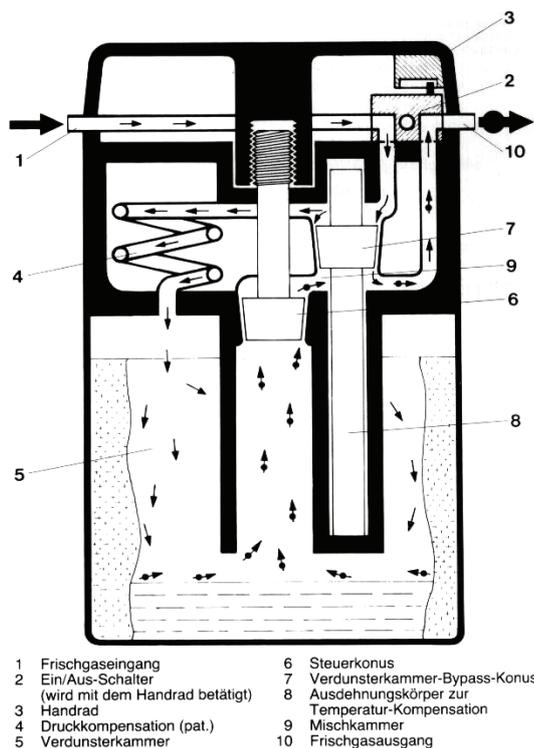


Abbildung 14: Übersicht über die Funktionsweise eines Vapors (Abbildung mit Genehmigung von Dräger medical, Lübeck)

Die Lipidlöslichkeit bestimmt die Diffusion des Stoffes in das Gehirn und ist damit wichtig für die narkotische Wirkung von Inhalationsnarkotika. Ausgedrückt wird dies durch den Gehirn/Blutverteilungskoeffizienten. Dieser beträgt bei Isofluran 1,6 (Vergleich: Halothan 2,0 und Enfluran 1,4). Die Verteilung in den Zielgeweben ist abhängig von der Löslichkeit des Anästhetikums im jeweiligen Gewebe, von der Durchblutung der Gewebe und von der Partialdruckdifferenz zwischen Blut und Gewebe.

Die Fettlöslichkeit eines volatilen Anästhetikums ist direkt proportional zu seiner anästhetischen Potenz, d. h., je größer seine Löslichkeit, desto geringer ist die absolute alveoläre Konzentration, um eine definierte Narkosetiefe zu erreichen.

Die Dauer der Elimination wird vor allem durch die Blutlöslichkeit bestimmt. Inhalationsnarkotika mit geringer Blutlöslichkeit werden schneller eliminiert als solche mit hoher Blutlöslichkeit, verursachen also einen kürzeren Nachschlaf, da sie durch Abatmen schneller aus Blut und Gewebe entfernt werden ⁹⁵.

3.3.4 Pancuroniumbromid (Pancuronium 2mg/ml, Hikma)

Bei Pancuroniumbromid handelt es sich um ein nicht-depolarisierendes Muskelrelaxans. Es wird zur neuro-muskulären Entkopplung (Relaxierung) der Skelettmuskulatur bei Narkosen verwendet. Die damit einhergehende Hemmung der Spontanatmung macht eine kontrollierte mechanische Beatmung zwingend erforderlich.

Als peripheres Muskelrelaxans unterbricht Pancuroniumbromid die Erregungsübertragung an der motorischen Endplatte, also zwischen der motorischen Nervenendigung und dem quergestreiften Muskel, indem es als kompetitiver Antagonist mit dem Neurotransmitter Acetylcholin in Konkurrenz tritt. Die Wirkung von nicht-depolarisierenden Muskelrelaxantien kann durch Erhöhung der Acetylcholinkonzentration wieder aufgehoben werden.

Die kardiovaskulären Nebenwirkungen von Pancuroniumbromid sind gering, es wird lediglich ein mäßiger Anstieg der Herzfrequenz, des mittleren arteriellen Blutdrucks und des Herzminutenvolumens beobachtet⁹⁵.

Inhalationsnarkotika verstärken den neuromuskulären Hemmeffekt von Pancuroniumbromid.

Wichtig ist zu beachten, dass durch die Muskelrelaxation Abwehrbewegungen verhindert werden, die auf eine unzureichende Narkosetiefe durch erhaltenes Schmerzempfinden schließen lassen würden. Durch dieses Unterdrücken von Abwehrbewegungen, besteht die Gefahr, dass Schmerzfremheit vorgetäuscht wird, obwohl das Präparat keinerlei analgetische Wirkung hat. Auf eine ausreichende Narkosetiefe und eine ausreichende Analgesie ist also besonders zu achten.

3.3.5 Lidocain (Xylocain® 2%, AstraZeneca)

Lidocain wird in der Human- und Veterinärmedizin als Lokalanästhetikum eingesetzt.

Die Wirkung beruht auf der Senkung der Permeabilität der Nervenfasermembran für Na⁺-Ionen, bei höheren Lidocain-Dosen wird auch die Permeabilität für K⁺-Ionen reduziert. Aktionspotentiale können so nicht weitergeleitet werden, und die Reizweiterleitung der entsprechenden Nervenfasern wird unterbrochen, was zur Schmerzfremheit, aber auch zum Ausschalten des Empfindens für Wärme, Kälte und Druck im infiltrierten (Lokalanästhesie) bzw. innervierten Gebiet (Leitungsanästhesie) führt.

Aufgrund der hohen Diffusionsfähigkeit von Lidocain in das Gewebe tritt die Wirkung rasch ein und hält ca. 60-90 min an⁹².

In der Notfallmedizin findet das Medikament außerdem noch gelegentlich als Antiarrhythmikum Anwendung.

3.3.6 Heparin-Natrium (Liquemin® N 25 000, Roche)

Bei Heparin-Natrium handelt es sich um ein Arzneimittel zur Hemmung der Blutgerinnung (Antikoagulans). Die antikoagulatorische Wirkung entsteht über eine Bindung an Antithrombin III, das verschiedene Gerinnungsfaktoren hemmt. Heparin beschleunigt diese Reaktion um ein Vielfaches.

Es wird unter anderem zur Thromboseprophylaxe sowie zur Therapie von Embolien eingesetzt.

3.3.7 Hydroxyethylstärke (Voluven®, Fresenius)

Hydroxyethylstärke (HES) ist ein kolloidales Volumenersatzmittel (Blutplasmaersatzstoff). HES besteht fast ausschließlich aus Amylopektin⁹². Als großmolekularer Stoff ist HES in der Lage, den kolloidosmotischen Druck in der Blutbahn zu erhalten, so dass Flüssigkeitsverluste bis zu einem gewissen Grad ausgeglichen werden können und die gegebene Flüssigkeit länger in der Blutbahn verbleibt.

3.4 Versuchsvorbereitung

3.4.1 Narkose

Jeweils vor Beginn eines Versuches wurde das Gewicht der Versuchstiere bestimmt und im Untersuchungsprotokoll dokumentiert.

Nach der Gewichtsbestimmung wurde das Tier zur Einleitung der Narkose in eine Plexiglaskammer von 18 x 13 x 15 cm Innenabmessungen (Länge x Breite x Höhe) gesetzt. Die Narkosegase wurden über einen Anschlussstutzen im abnehmbaren Deckel der Plexiglaskammer eingeleitet (Abbildung 15). Zur Einleitung der Narkose wurde die Kammer mit einer Gasmischung aus 5 Vol-% Isofluran (s.o.) in reinem Sauerstoff „geflutet“. Die Bereitstellung der Gase erfolgte über den unter 3.3.3 beschriebenen Narkosemittelverdampfer (Isofluran) und

Material und Methoden

direkt aus der Zentralversorgung für medizinische Gase (Sauerstoff). Die Dosierung des Sauerstoffs erfolgte über einen Durchflussmesser mit einer Flussrate von 3 l/min. Die Kammer war mit einer Narkosegasabsaugung verbunden.

Nach Verlust der Stellreflexe wurden die Tiere aus der Box entnommen. Die Narkosetiefe wurde durch Setzen eines Schmerzreizes (Zwischenzehenreflex) überprüft.

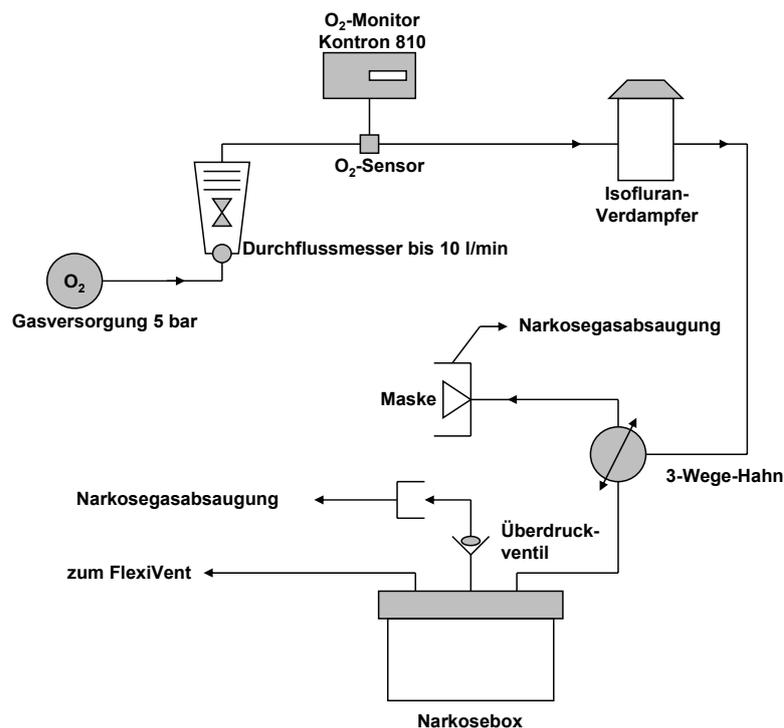


Abbildung 15: Blockschaltbild der Gasversorgung

Die Aufrechterhaltung der Narkose erfolgte die zunächst über eine Maske (Abbildung 16) mit einem Gasgemisch aus 2 Vol-% Isofluran in reinem Sauerstoff bei einem Fluss von 0,8 l/min. Hierzu wurde ein manuell zu betätigendes Dreiwege-Ventil umgeschaltet, das es erlaubte, die Gaszufuhr alternativ zur Maske oder in die Narkosekammer zu leiten.



Abbildung 16: Narkosedoppelmaske

Nach Legen eines intravenösen Zuganges in eine Schwanzvene (Vasofix[®] Braunüle[®] 22G 1", B. Braun Melsungen AG, Melsungen), wurde die Narkose über ein Perfusorsystem mit Ketanest S (100 mg/kg/h; Ketanest[®] S 25 mg/ml, Parke-Davis/Pfizer, Karlsruhe) und Midazolam (4 mg/kg/h; Dormicum[®] 15mg/3ml, Roche, Grenzach-Wyhlen) weitergeführt (Perfusoren: 50 ml Perfusor Secura FT , Perfusorspritzen: Original-Perfusor[®]-Spritze OPS 50 ml, Perfusor-Leitungen: Original-Perfusor[®]-Leitung PE, B. Braun Melsungen AG, Melsungen). Mit zunehmend einsetzender Wirkung der intravenösen Anästhesie wurde die Konzentration von Isofluran bis auf Null gesenkt.

3.4.2 Herz-/Kreislaufmonitoring, Körpertemperatur

Für die Dauer des Versuches wurde jede Ratte auf einer zuvor auf ca. 39 °C vorgeheizten Wärmematte (ThermoLux[®], Witte + Sutor GmbH, Murrhardt) gelagert, um die Körpertemperatur bei etwa 37-38 °C konstant zu halten. Die Temperatur an der Oberfläche der Matte wurde über einen Temperatursensor (Temperaturfühler für Kinder 3 M, Dräger medical, Lübeck), die Körpertemperatur rektal über einen weiteren Temperatursensor (Temperaturfühler für Kinder 3 M, Dräger medical, Lübeck) gemessen. Bei Bedarf konnte die Wärmematte manuell ab- oder wieder zugeschaltet werden. Über drei scharfe Sicherheitsnadeln, die dem Versuchstier im Thoraxbereich subkutan platziert wurden, wurden Krokodilklemmen befestigt, um das EKG-Signal abzuleiten (EKG - Stammkabel und -Elektrodenkabel: Firma Siemens, München; Krokodilklemmen: Firma Sato Parts, Tokio, Japan).

Die Überwachung der Sauerstoffsättigung erfolgte mittels Pulsoxymetrie. Hierzu wurde der Sensor (Universal Pulsoxysensor, Nellcor, Boulder, CO, USA) an einer Hinterpfote befestigt. Über zwei Katheter (Portex Non Sterile Polythene Tubing, 0.58 mm ID, 0.96 mm OD, SIMS Portex Ltd., Kent, UK), die in der A. carotis communis und in der V. cava cranialis platziert wurden, erfolgte die Überwachung von arteriellem und zentralvenösem Blutdruck. Körpertemperatur, Oberflächentemperatur der Wärmematte, Sauerstoffsättigung, EKG, MAP und CVP wurden als analoge Spannungssignale über eine Modulbox (Siemens Sirem, Siemens, München) an einen Monitor weitergeleitet (Siemens Sirecust 1281, Siemens, München), der die Signale nach Analog-Digital-Wandlung in Form von Kurven auf einem Bildschirm zur Darstellung brachte und es dem Experimentator ermöglichte, alle Signale als zeitabhängige Kurven in Echtzeit zu verfolgen. Außerdem erfolgte eine Speicherung der Verläufe von EKG, MAP und CVP mittels des in Kapitel 3.1.2 beschriebenen Resplab-Messsystems. Das Anlegen der arteriellen und zentralvenösen Katheter wird in Kapitel 3.4.3 detailliert beschrieben.

3.4.3 Präparation

Nach Desinfektion der ventralen Halsseite mit Jod-Lösung (Betaisodona[®], Mundipharma GmbH, Limburg) wurde die Haut im Bereich der geplanten medianen Inzisionslinie mit 0,1-0,2 ml Lidocain (Xylocain[®] 2%, AstraZeneca, Wedel) infiltriert, um den Bedarf an Narkosegas zu senken. Um etwaige geringe Blutverluste während der Präparation zu kompensieren, wurden jedem Tier subkutan 20 ml/kg Körpergewicht körperwarmer 0,9% NaCl-Lösung (Isotonische NaCl-Lösung schiwa Perfuflac[®] B. Braun Melsungen AG, Melsungen) infundiert.

Nun erfolgte ein etwa 3 cm langer Hautschnitt in der Medianlinie. Das subkutane Fettgewebe sowie die Faszie wurden durchtrennt und der M. sternohyoideus wurde der Länge nach stumpf gespalten, um die Trachea freizulegen. Unter Schonung der dorsal der Trachea gelegenen Mikrogefäße wurden eine rostrale und zwei kaudale Fadenschlingen (Faden: Black Braided Silk, non-absorbable, non-sterile, 4-0 U.S.P., 1,5 Metric, Look[®], Surgical Specialties Corporation, Reading, PA, USA) um die Trachea vorgelegt. Danach wurde die Trachea

Material und Methoden

zwischen zwei Trachealspangen mit einem spitzen Skalpell eingeschnitten (Abbildung 17 a).

Ein 4 cm langer Tubus mit 2 mm Innendurchmesser (abgesägte und vorne rund geschliffene Kanüle einer Perfusorspritze, Abbildung 18) wurde etwa 1,5 cm tief in die Trachea eingeführt und mit den Fadenschlingen fixiert. Der Tubus wurde durch Festnähen an der Unterkieferhaut zusätzlich mechanisch fixiert (Abbildung 17 b).

Im Anschluss wurde der Tubus über ein Y-Stück über ein etwa 40 cm langes Schlauchsystem, bestehend aus Silikonschläuchen mit einem Innendurchmesser von 4 mm und einer Wandstärke von 2 mm (Abbildung 18) mit dem Beatmungsgerät verbunden. Nach erfolgter pneumatischer Verbindung zwischen Tubus und Beatmungsgerät wurde die kontrollierte mechanische Beatmung gestartet.

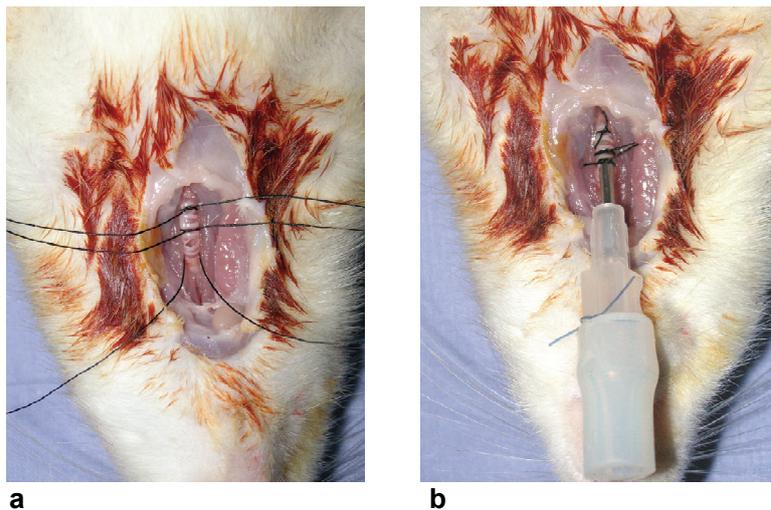


Abbildung 17: a) Tracheotomie; rostral und kaudal werden Fadenschlingen vorgelegt und die Trachea mit einem spitzen Skalpell zwischen zwei Trachealspangen eingeschnitten; **b) Situs der Trachea nach Tracheotomie und endotracheal platziertem Tubus;** der Tubus wird durch Festnähen an der Haut zusätzlich mechanisch fixiert.

Material und Methoden

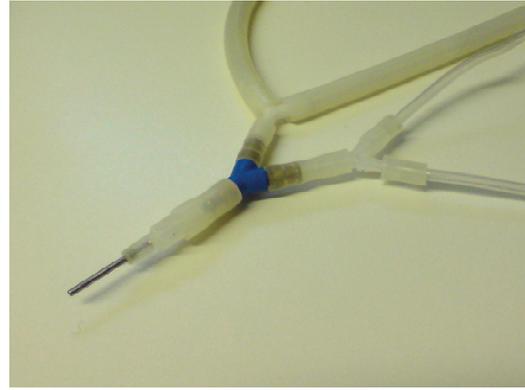


Abbildung 18: links als Trachealtubus verwendete gekürzte und rundgeschliffene Kanüle einer Perfusorspritze, rechts über ein Y-Stück mit dem Schlauchsystem verbundener Tubus. An einem Schenkel des Y-Stücks befinden sich die Abgänge für den In- und Expirationsschlauch, am anderen Schenkel die Verbindungsschläuche zum Drucksensor des externen Messsystems sowie zum Drucksensor für die Messung des Atemwegsdrucks mit dem FlexiVent System.

Anschließend wurde unter Schonung des N. vagus die lateral von der Trachea liegende linke A. carotis communis stumpf freipräpariert (Abbildung 19a).

Diese wurde so weit rostral wie möglich ligiert, und zwei Fadenschlingen wurden möglichst weit kaudal vorgelegt. Zwischen beide Fadenschlingen wurde eine Arterienklemme gesetzt (Abbildung 19b).

Nun wurde das Gefäß zwischen der rostralen Ligatur und den kaudalen Fadenschlingen vorsichtig mit einer Mikroschere eingeschnitten, und ein mit 0,9% NaCl-Lösung gefüllter Katheter (Portex Non Sterile Polythene Tubing, 0.58 mm ID, 0.96 mm OD, SIMS Portex Ltd., Kent, UK) unter Lösen der Arterienklemme in das Gefäß eingeführt (Abbildung 19c).

Anschließend wurde der Katheter mit den beiden vorgelegten Fadenschlingen fixiert und zusätzlich an der Unterkieferhaut festgenäht, was der zusätzlichen mechanischen Fixierung diente (Abbildung 19d).

An den Arterienkatheter wurde ein Druckmesssystem (Druckabnehmer MX960, Medex Medical GmbH, Klein-Winternheim) angeschlossen, das über eine Infusionspumpe (50 ml Braun Perfusor Secura FT, B. Braun Melsungen AG, Melsungen) mit 3 ml/h heparinierter 0,9% NaCl-Lösung offen gehalten wurde (1 I.E. Heparin/ml NaCl). Anschließend wurde die rechte V. jugularis externa stumpf freipräpariert (Abbildung 20a). Das Gefäß wurde rostral locker ligiert, kaudal wurde

Material und Methoden

eine Fadenschlinge vorgelegt. Analog zur oben beschriebenen Präparation der A. carotis communis wurde das Gefäß zwischen Ligatur und Fadenschlinge mit einer Mikroschere eingeschnitten, und ein mit 0,9% NaCl-Lösung gefüllter Katheter (Portex Non Sterile Polythene Tubing, 0.58 mm ID, SIMS Portex Ltd., Kent, UK) wurde vorsichtig etwa 2 cm weit ins Lumen vorgeschoben, so dass er in der V. cava cranialis zu liegen kam (Abbildung 20b). Der Katheter wurde durch Festnähen an der Haut zusätzlich gesichert (Abbildung 20c). An den Venenkatheter wurde ein gleichartiges Druckmesssystem angeschlossen.

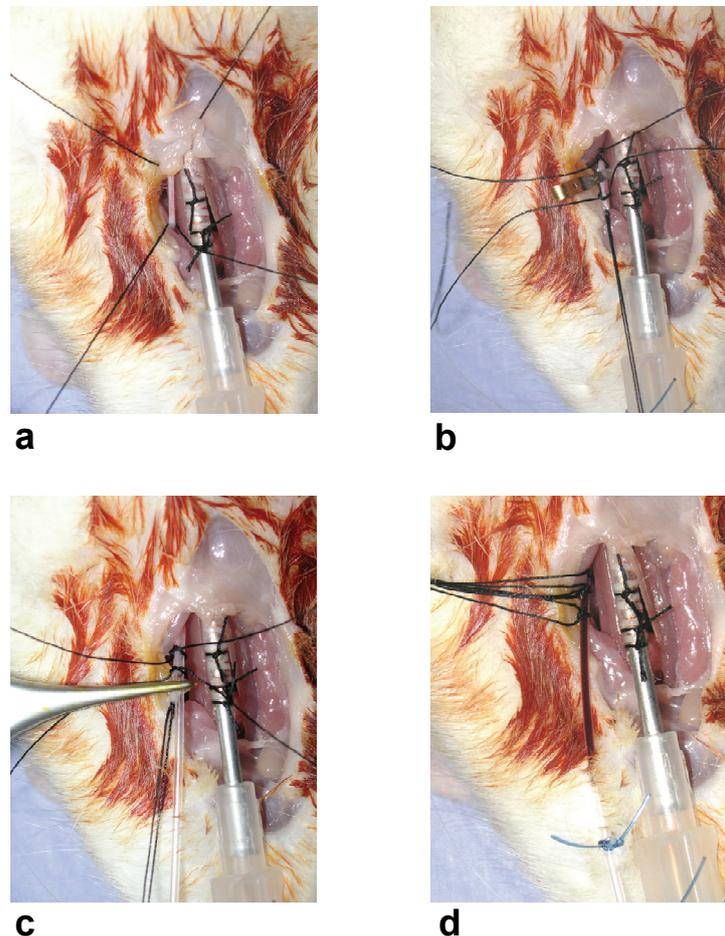


Abbildung 19: Anlegen des arteriellen Katheters; a) die linke A. carotis communis wird stumpf freipräpariert, b) zwischen den beiden Fadenschlingen wird das Gefäß mit einer Arterienklemme verschlossen, c) unter Lösen der Arterienklemme wird der Katheter in das Gefäß eingeführt, d) der Katheter wird zusätzlich an der Haut fixiert, um ein Verrutschen zu verhindern

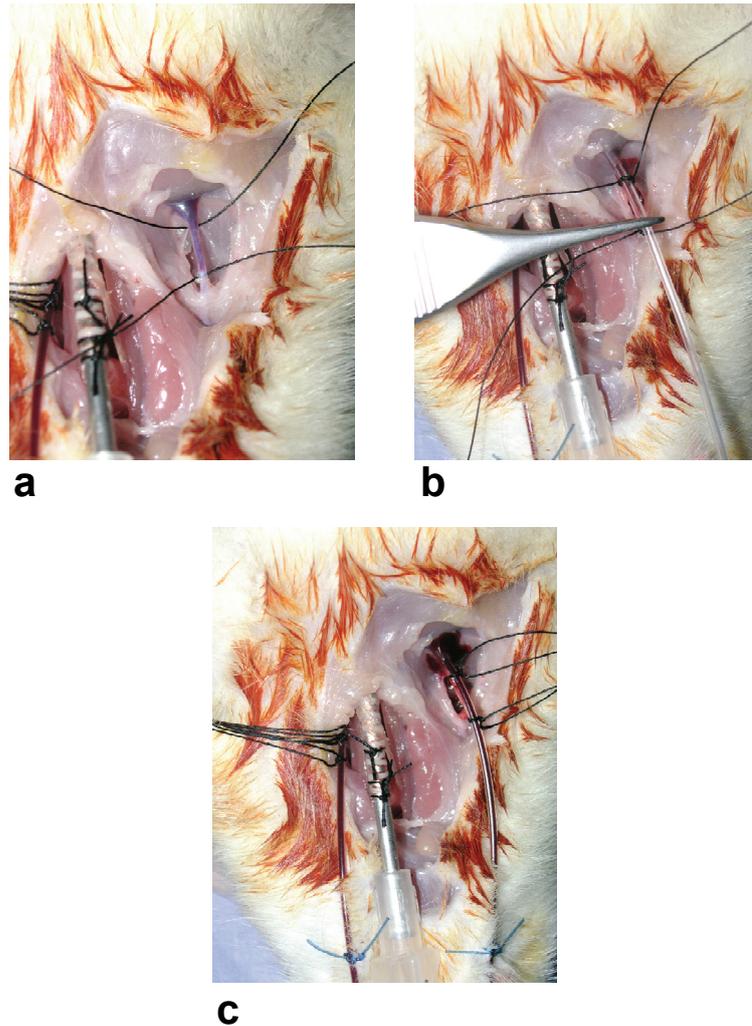


Abbildung 20: Anlegen des zentralen Venenkatheters; a) die Vene wird stumpf freipräpariert, b) der Katheter wird etwa 2 cm weit ins Lumen vorgeschoben, c) der Katheter wird zusätzlich an der Haut festgenäht

3.5 Versuchsablauf

Der Ablauf der tierexperimentellen Untersuchungen orientiert sich an der in Kapitel 1 beschriebenen zentralen Fragestellung der vorliegenden Arbeit, die den Vergleich der Atemmechanik zwischen der gesunden Lunge und der ARDS-Lunge (acute respiratory distress syndrome) zum Gegenstand hat. Diesem Vergleich trägt das nachfolgend beschriebene Untersuchungsprotokoll Rechnung.

3.5.1 Protokoll

Entsprechend dem intendierten Vergleich zwischen gesunder und schwerkranker Lunge trennt das Untersuchungsprotokoll die Versuchstiere in zwei Gruppen, die *Kontrollgruppe* mit den lungengesunden Tieren und die *ARDS-Gruppe* mit experimentell geschädigter Lunge (ARDS-Lavage-Tiermodell). Primäre Funktion des Untersuchungsprotokolls ist es, den zeitlichen Ablauf der Untersuchung streng festzulegen, um eine Vergleichbarkeit der beiden Versuchstiergruppen im Hinblick auf den Zeitablauf der Untersuchung zu gewährleisten. Abbildung 21 zeigt in schematischer Weise den zeitlichen Ablauf der Untersuchung, wobei die Zeitachse von oben nach unten verläuft.

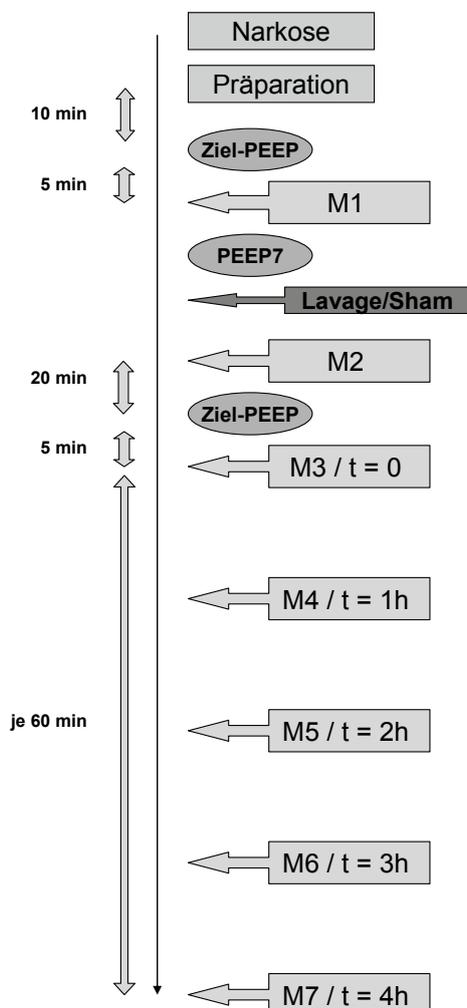


Abbildung 21: Übersichtsdarstellung des Versuchsablaufs; der zeitliche Ablauf ist von oben nach unten dargestellt. Messzeitpunkte 1 bis 7 (M1-M7) mit jeweiliger Blutgasanalyse und anschließender Atemmechanikmessung.

ARDS-Gruppe

Im Anschluss an die Präparation wurde jede Ratte in Bauchlage verbracht und mit 1 mg/kg KG Pancuronium i.v. relaxiert. Im Falle eines Blutverlustes während der Präparation wurden zum Ausgleich des Volumenmangels 0,5 – 1 ml HES als Bolus i.v. verabreicht. Bei Bedarf erfolgte im Laufe des Versuches eine erneute Gabe von Pancuronium.

Nach erfolgter Tracheotomie, endotrachealer Intubation und Fixierung des Tubus' wurden die Atemwege des Versuchstiers über Tubus und Atemschlauchsystem mit dem Experimental-Beatmungsgerät für Kleintiere (FlexiVent, Scireq, Montreal, Canada) verbunden. Die mechanische Beatmung erfolgte im drucklimitierten, volumenkontrollierten Modus, wobei ein Tidalvolumen von 10 ml/kg KG und eine Atemfrequenz von 70/min eingestellt wurden. Der positive end-expiratorische Druck (PEEP) wurde initial auf 2 cmH₂O und die inspiratorische Sauerstoffkonzentration (FiO₂) auf 1,0 eingestellt.

Unmittelbar nach Beendigung der Präparation wurde die kontinuierliche Aufzeichnung von V', P, V, EKG, SaO₂, MAP und CVP mittels des RespNet-Messsystems gestartet. Zusätzlich wurden vor den atemmechanischen Messungen MAP, CVP, SaO₂ sowie die Ergebnisse der Blutgasanalysen regelmäßig zu den Messzeitpunkten in ein vorgedrucktes Protokoll eingetragen.

Es wurde eine 10-minütige Stabilisierungsphase eingehalten, in der keinerlei Manipulationen am Versuchstier oder an der Versuchsanordnung durchgeführt wurden. Innerhalb dieser Stabilisierungsphase wurden bei Bedarf 1-2 ml HES i.v. verabreicht, um gegebenenfalls einen Volumenmangel auszugleichen und um den Kreislauf zu stabilisieren.

Nach Beendigung der Stabilisierungsphase wurde das jeweilige Versuchstier einer von 11 PEEP-Gruppen (PEEP 0 bis 10 cmH₂O) zugeordnet. Diese Zuordnung erfolgte durch Ziehen eines verschlossenen Umschlags mit Angabe der PEEP-Gruppe. Der PEEP wurde auf den jeweiligen im gezogenen Umschlag angegebenen Wert eingestellt, und das Versuchstier wurde für eine weitere Stabilisierungsphase von 5 Minuten Dauer mit dem derart eingestellten PEEP beatmet. Nach Ablauf der 5-minütigen Stabilisierungsphase wurde eine Blutgasanalyse zur Bestimmung von pH, PaCO₂ sowie PaO₂ vorgenommen (ABL 800, Radiometer, Kopenhagen, Dänemark; i_Stat, Abbott GmbH & Co. KG,

Material und Methoden

Wiesbaden) und - sofern pH und PaCO₂ im Normbereich lagen - die erste Atemmechaniksequenz (4 Constant Flow-Manöver, Snap Shot-Manöver, 2 Low-Flow-Manöver, Snap Shot-Manöver) gestartet. Wichen die Werte von pH und/oder PaCO₂ vom Normbereich ab, wurde die Atemfrequenz angepasst, und nach einer weiteren 5-minütigen Stabilisierungsphase wurde eine erneute Blutgasanalyse durchgeführt.

Im Anschluss an die Atemmechanikbestimmung wurde das Tier in die rechte Seitenlage verbracht. Anschließend erfolgte die fraktionierte bronchoalveoläre Lavage mit insgesamt 15 ml/kg KG körperwarmer 0,9%iger Kochsalzlösung. Hierzu wurde das Versuchstier am Y-Stück vom Beatmungsgerät diskonnektiert. Über einen Schenkel des Y-Stücks wurde kontinuierlich 100% Sauerstoff mit einer Flussrate von 0,8 l/min insuffliert. Es folgten einige manuelle Beatmungshübe mit 100% Sauerstoff unter inspiratorischer Druckbegrenzung (maximal 40 mbar). Hierzu wurde ein mit der zentralen Gasversorgung verbundener Silikonschlauch über ein Y-Stück mit dem Trachealtubus verbunden. Wurde nun der offene Schenkel des Y-Stücks manuell verschlossen, so erfolgte der Gasfluss in die Lunge. Die Expiration erfolgte passiv, sobald der zuvor manuell verschlossene Schenkel des Y-Stücks wieder geöffnet wurde. Über den offenen Schenkel des Y-Stückes wurde ein Polythene-Katheter (Portex Non Sterile Polythene Tubing, 0,58 mm ID, SIMS Portex Ltd., Kent, UK) über den Trachealtubus in die Trachea eingeführt und dieser Schenkel des Y-Stücks über dem Katheter mit dem Daumen abgedichtet. Hierdurch wurde die Lunge bei aktivierter Druckbegrenzung von 40 mbar gebläht. Über den Katheter wurde nun mit einer Spritze langsam die Kochsalzlösung in die Trachea appliziert. Wurde der Flüssigkeitsspiegel der Kochsalzlösung am oberen Ende des Trachealtubus sichtbar, wurde der Katheter aus der Trachea gezogen und dem Versuchstier wurden einige manuelle Atemhübe appliziert. Lavageflüssigkeit, die während dieser Atemhübe eventuell abfloss, wurde aufgefangen und die Menge an zurückgewonnener Lavageflüssigkeit wurde bestimmt. Die Lavage wurde zwei bis drei Mal wiederholt, bis eine Gesamtmenge von 15 ml/kg KG Lavageflüssigkeit appliziert war. Anschließend wurde das Tier in die linke Seitenlage gedreht und die bronchoalveoläre Lavage wurde analog durchgeführt.

Um einerseits die Beatmungssituation für die nachfolgenden Messungen zu standardisieren und andererseits das Überleben der Versuchstiere unmittelbar

Material und Methoden

nach erfolgter Lavage zu sichern, wurde der PEEP vorübergehend auf 7 cmH₂O eingestellt. Mit einer sich unmittelbar anschließenden Blutgasanalyse wurde anhand des O₂-Partialdruckes überprüft, ob die Bedingungen für ein ARDS erfüllt waren. Für PaO₂ ≤ 200 mmHg galt das ARDS-Kriterium als erfüllt, und das Ziel der bronchoalveolären Lavage als erreicht. Für PaO₂ > 200 mmHg galt das Ziel der Lavage als nicht erreicht, und die Lavage wurde mit der Hälfte des Volumens an Lavageflüssigkeit so oft wiederholt, bis das ARDS-Kriterium erreicht war. Unmittelbar im Anschluss wurde eine Atemmechanikmessung durchgeführt. Eine anschließende 20-minütige Resorptionszeit, in der die Beatmung nicht verändert wurde, diente der Resorption von in der Lunge verbliebener Lavageflüssigkeit.

Nach Ablauf der Resorptionszeit wurde der PEEP auf den Zielwert eingestellt und weitere 5 Minuten Stabilisierungszeit abgewartet. Der zu diesem Zeitpunkt (t=0) gestartete Messzyklus sah die stündliche Messung und Dokumentation von pH, PaO₂, PaCO₂, V', P, V, EKG, SaO₂, MAP und CVP sowie eine Atemmechanikanalyse (siehe oben) vor.

Der Versuch galt als beendet, wenn t = 4h erreicht war oder wenn die Herzfrequenz unter 100/min fiel, bei gleichzeitig dauerhaftem Abfall des mittleren arteriellen Blutdrucks unter 20 mmHg.

Kontrollgruppe

Mit den Versuchstieren der Kontrollgruppe wurde analog verfahren, jedoch wurde keine bronchoalveoläre Lavage vorgenommen. An Stelle der 20-minütigen Resorptionszeit bei den Tieren der ARDS-Gruppe wurde bei den Tieren der Kontrollgruppe eine ebenfalls 20-minütige Phase mit unveränderter Beatmungseinstellung eingehalten, um gleiche zeitliche Abläufe in den beiden Versuchsgruppen zu gewährleisten.

Ablauf der Atemmechanikmessung

Die im Folgenden aufgeführten Manöver zur Atemmechanikmessung wurden als fixer Ablauf in einem Skript programmiert (Abbildung 22), wodurch immer gleiche Zeitabstände zwischen den einzelnen Manövern und eine gute Reproduzierbarkeit

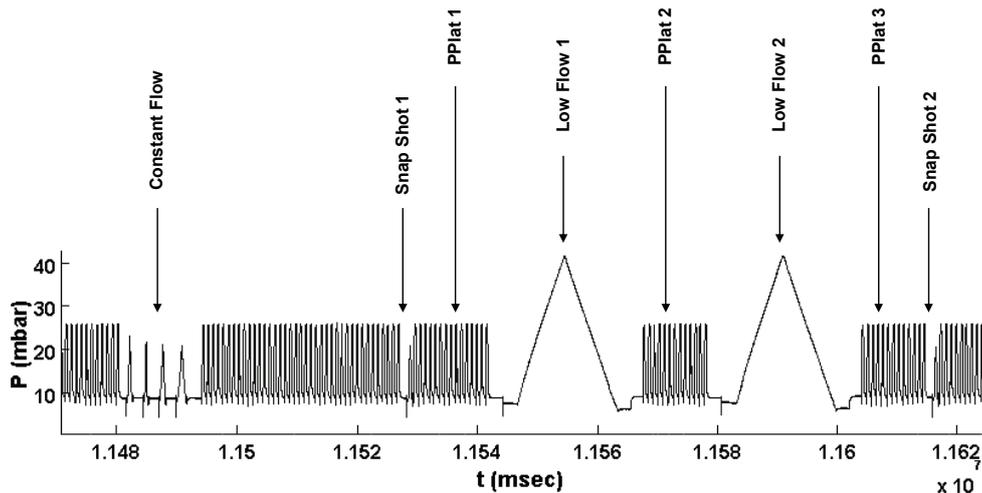


Abbildung 22: Druck-/Zeitdiagramm des automatisierten Ablaufs der Atemmechanikmessung; Constant Flow, Snap Shot, PPlat, Low Flow: Manöver zur Atemmechanikmessung (siehe Text)

gewährleistet waren. Das Skript startete mit einer Abfolge von vier Constant Flow-Manövern. Nach einer Pause von 30 sek Dauer mit normaler Beatmung folgte ein Snap Shot-Manöver. Anschließend wurde 10 Sekunden lang beatmet. Dann folgten zwei Low-Flow-Manöver, die von einer Beatmungspause von 10 Sekunden Dauer unterbrochen wurden. Nach einer weiteren Beatmungspause von 10 Sekunden Länge folgte ein zweites Snap Shot-Manöver. Während des Ablaufs des Skriptes waren Veränderungen der Beatmungseinstellungen nicht möglich.

Constant-Flow-Manöver

Dieses Manöver besteht aus 4 „Atemhüben“ von festgelegtem Volumen und festgelegter Dauer. Der Betrag des Flusses ist in In- und Expiration gleich groß. Die Amplitude war bei allen 4 Manövern auf 12 ml/kg KG festgelegt. Sie unterschieden sich jedoch bezüglich ihrer Dauer und somit hinsichtlich ihrer Flussrate. So betrug die Dauer des ersten Manövers 0,7 sec, die des zweiten 0,5 sec und die des dritten Manövers 1 sec. Beim vierten Untermanöver betrug die Dauer 1,5 sec.

Dieses Atemmanöver bietet die Möglichkeit der Untersuchung der Flussabhängigkeit der Compliance sowie die Möglichkeit der getrennten Analyse der nichtlinearen Atemmechanik für In- und Expiration mittels SLICE-Methode

(Kapitel 3.6.2). Die Werte für Compliance und Resistance wurden mit folgender Gleichung (allgemeine Bewegungsgleichung des respiratorischen Systems) ermittelt:

$$P(t) = R \cdot V'(t) + \frac{1}{C} \cdot V(t)$$

Während der passiven Expiration folgen Druck, Volumen und Fluss einer e-Funktion, und es gilt folgende Gleichung:

$$P_0 \cdot e^{-\frac{t}{\tau}} = R \cdot V'_0 \cdot e^{-\frac{t}{\tau}} + \frac{1}{C} \cdot V_0 \cdot e^{-\frac{t}{\tau}}$$

Die zeitlichen Verläufe von P, V' und V sind linear abhängig: Nach Division durch $e^{-\frac{t}{\tau}}$ ergibt sich

$$P_0 = R \cdot V'_0 + \frac{1}{C} \cdot V_0$$

mit P_0 , V'_0 und V_0 als die (konstanten) Werte zu Beginn der Expiration.

Für die Lösung dieser Gleichung gibt es unendlich viele Kombinationen aus C und R. Somit gibt es keine eindeutige Lösung für die Gleichung. Bei passiver Expiration können also R und C nur für die Inspiration oder nur gemeinsam für In- und Expiration berechnet werden. Eine getrennte Analyse von In- und Expiration wäre hier nicht möglich.

Beim Constant Flow-Manöver erfolgt die Expiration jedoch bei konstantem Fluss, so dass hier die lineare Abhängigkeit aufgelöst ist und die getrennte Analyse von In- und Expiration möglich wird.

Snap-Shot-Manöver

Bei diesem Manöver handelt es sich um einen standardisierten sinusoidalen Atemzug mit einer festgelegten Amplitude von 10 ml/kg und einer Dauer von 0,7 sec. Durch die Sinusform der expiratorischen Kurve ist, ähnlich wie bei den

Constant-Flow-Manövern, die lineare Abhängigkeit zwischen Fluss und Volumen aufgehoben, so dass eine getrennte Analyse der In- und Expiration mittels SLICE-Methode möglich wird.

Low-Flow-Manöver

Dieses Manöver entspricht einem klassischen Low-Flow-Manöver zur Aufzeichnung von statischen PV-Kurven mit sehr geringem konstantem Fluss in In- und Expiration.

Für das Low-Flow-Manöver wurde eine Amplitude von 40 cmH₂O sowie eine Dauer des Manövers von 21 sec festgelegt.

Plateaudrucke

Der Plateaudruck von 10 aufeinander folgenden Atemzügen wurde unmittelbar vor und nach dem 1. Low-Flow-Manöver, sowie unmittelbar nach dem 2. Low-Flow-Manöver gemessen. Für die drei Situationen wurde jeweils ein Median für den Plateaudruck ermittelt.

3.6 Datenanalyse

3.6.1 Datenaufbereitung

Aufgrund der großen Datenmengen hat es sich als notwendig erwiesen, diejenigen Datensequenzen zu selektieren und zu extrahieren, die einer weiteren Analyse zugeführt werden sollen. Im ersten Arbeitsschritt wurden die aufgezeichneten ASCII-Dateien mit Hilfe einer speziellen Signalanalyse-Software (AcqKnowledge[®] Version 3.5, BIOPAC Systems Inc., Goleta, CA, USA) so aufbereitet, dass die gemessenen Daten in Form von zeitabhängigen Kurven (Druckkurve, Volumenkurve, Flusskurve, EKG, MAP, CVP) auf dem Bildschirm graphisch dargestellt wurden. Die jeweils zu analysierenden Datenabschnitte wurden am Bildschirm manuell „ausgeschnitten“ und in separaten ASCII-Dateien abgespeichert.

Abbildung 23 zeigt als Beispiel einen Dateiausschnitt mit markiertem auszuschneidendem Abschnitt. Diese ASCII-Dateien repräsentieren das

Material und Methoden

Rohdatenmaterial, das der weiteren Analyse zugeführt wird. Die weitere Datenanalyse erfolgt mit selbst entwickelten Programmen in MatLab (R2006a, The MathWorks, Natick, MA, USA) und Excel (Microsoft® Excel 2002, Redmont, WA, USA).

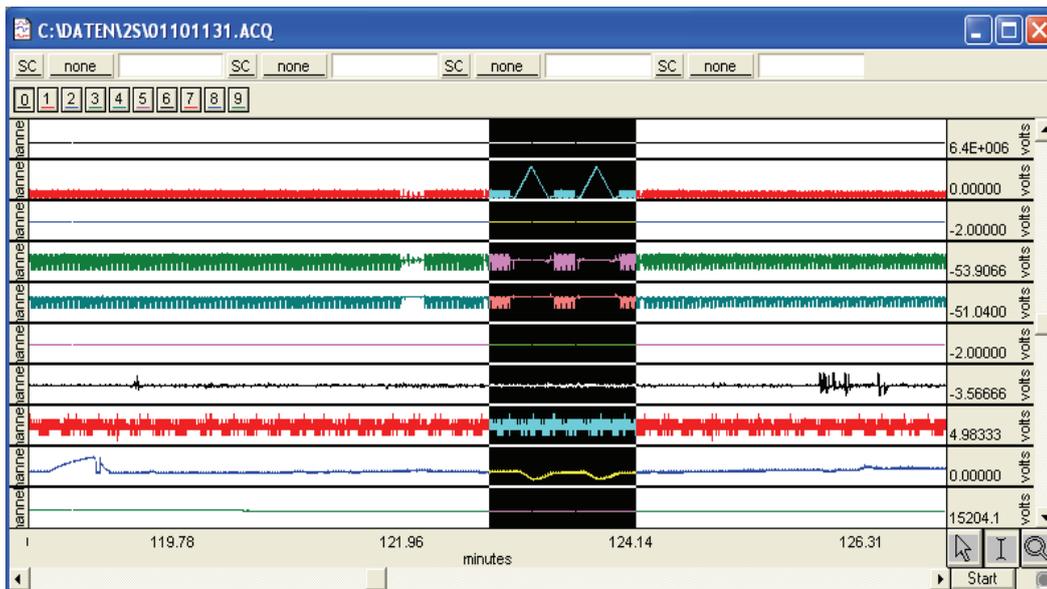


Abbildung 23: Screenshot von Acqknowledge mit markiertem auszuschneidendem Datenabschnitt

3.6.2 Gliding SLICE Methode

Die im Rahmen der vorliegenden Arbeit wichtigste Methode zur Analyse der Atemmechanik ist die Gliding SLICE Methode. Diese stellt eine Weiterentwicklung der SLICE-Methode¹⁵ dar, einer Methode zur Untersuchung der nichtlinearen dynamischen Atemmechanik. Die klassische SLICE-Methode unterteilt das Tidalvolumen in 6 aneinandergrenzende, äquidistante „Slices“, wobei jeweils die respiratorischen Messdaten der oberen und unteren 5% des Tidalvolumens nicht analysiert werden, da in diesen Bereichen mit Artefaktbildungen durch Volumenbeschleunigung und Ventil-Umschaltungen zu rechnen ist. Die Anzahl von 6 Volumen-Slices bietet eine genügend hohe Auflösung, ist aber andererseits nicht so hoch, dass die Atemmechanik-Analyse durch kardiogene Oszillationen gestört würde. Für jede Slice werden mittels multipler linearer Regressionsanalyse

Material und Methoden

R, C, I und die dynamische Druckbasis P_0 berechnet. Man erhält also pro Slice jeweils einen Wert für die genannten Parameter. Trägt man diese Werte der einzelnen Parameter über dem der jeweiligen Slice entsprechendem mittleren Volumen bzw. dem entsprechenden Alveolardruck auf, so erhält man ihren intratidalen Verlauf. Bei hohen Flussraten kommt es je nach Durchmesser des Endotrachealtubus zu einem ausgeprägten nichtlinearen Druckabfall, so dass der Trachealdruck in der Inspirationsphase deutlich niedriger ist als der „vor“ dem Tubus, also dem respiratorseitig gemessenen Atemwegsdruck. In der Expirationsphase ist der Trachealdruck höher als der Atemwegsdruck. Es konnte gezeigt werden, dass der flussabhängige Druckabfall über dem Endotrachealtubus gut durch eine quadratische Funktion beschrieben werden kann, die von Fritz Rohrer in die Atemphysiologie eingeführt wurde (allerdings nicht im Zusammenhang mit Endotrachealtuben) ^{37,96}:

$$P_{\text{Tubus}} = k_1 \cdot V' + k_2 \cdot V'^2$$

Dabei sind k_1 und k_2 die für eine bestimmte Tubusgröße spezifischen Rohrerkoefizienten. Der Druckverlust am Tubus kann also unter Berücksichtigung der momentanen Messgrößen Fluss und Atemwegsdruck mit Hilfe der Rohrer-Koeffizienten kontinuierlich berechnet werden. Wird dieser Druckabfall über dem Tubus vom Atemwegsdruck subtrahiert, so erhält man den Trachealdruck (Abbildung 24).

Die Gliding SLICE Methode stellt insofern eine Weiterentwicklung der klassischen SLICE Methode dar, als die Anzahl der Berechnungspunkte und die Breite und Anzahl der Slices frei wählbar sind und die Möglichkeit der Wahl sich überlappender Volumen- oder Druckbereiche besteht. Auf diese Weise „gleitet“ ein Analysefenster entlang der Volumenachse und liefert Werte für C und R für „beliebige“ Volumenauflösung. Auch die Größe des jeweils am unteren und oberen Ende der PV-Schleife von der weiteren Analyse ausgeschlossenen Datenanteils ist wählbar. Die Wahlmöglichkeit einer fixen Anzahl von Volumen- oder Druckabschnitten (Slices) bleibt dabei erhalten. Die Gliding SLICE Methode ermöglicht außerdem eine Auswahl des zu analysierenden Datenbereichs, z.B. kann die Datenanalyse nur auf die Daten der Inspiration beschränkt werden. Eine besondere Abwandlung stellt die Möglichkeit dar, den analysierten Bereich

anstelle von Volumen-Slices in Druck-Slices zu unterteilen. Während im ersten Fall die Volumenachse der PV-Schleife in Volumenportionen (Volumen-Slices) unterteilt wird, wird im zweiten Fall die Druckachse unterteilt (Druck-Slices).

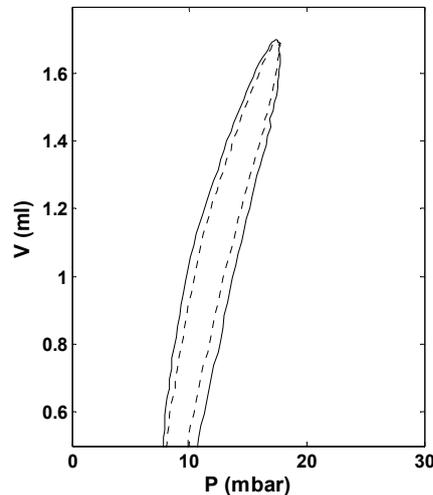


Abbildung 24: PV-Schleife eines Atemzuges; (-): Atemwegsdruck; (-·-): Trachealdruck

3.6.3 Low-Flow-Manöver

Im Rahmen dieser tierexperimentellen Untersuchungen wurden die respiratorischen Daten zweier aufeinanderfolgender Low-Flow-Manöver miteinander verglichen (Abbildung 25).

Kurven oder Kurventeile (Inspirations- oder Expirationsschenkel), die nicht oder nicht komplett vorlagen, oder bei denen es durch Störungen im Signal zu starker Artefaktbildung kam, wurden aus den nachfolgenden Analysen ausgeschlossen.

Zur Definition der zu analysierenden Datenabschnitte wurden zunächst die Positionen von Anfang und Ende der Manöver sowie der Spitzendruck der beiden Low-Flow-Manöver detektiert. Hierzu wurde das Flusssignal mit einem Butterworth-Tiefpassfilter 1. Ordnung mit einer Grenzfrequenz von 20 Hz gefiltert, um den Einfluss von Artefakten zu reduzieren. Eine eventuell vorhandene Volumendrift im zu analysierenden Abschnitt wurde korrigiert.

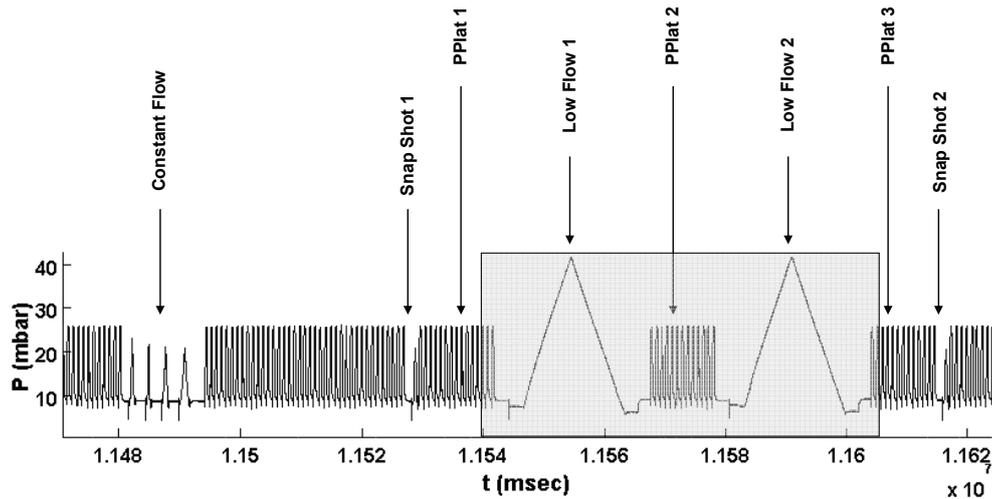


Abbildung 25: Ablauf der Atemmechanikanalyse; markiert ist der zur weiteren Analyse ausgeschnittene Abschnitt

Die Druck-Volumen-Kurven beider Low-Flow-Manöver werden in einem gemeinsamen Diagramm dargestellt (Abbildung 26).

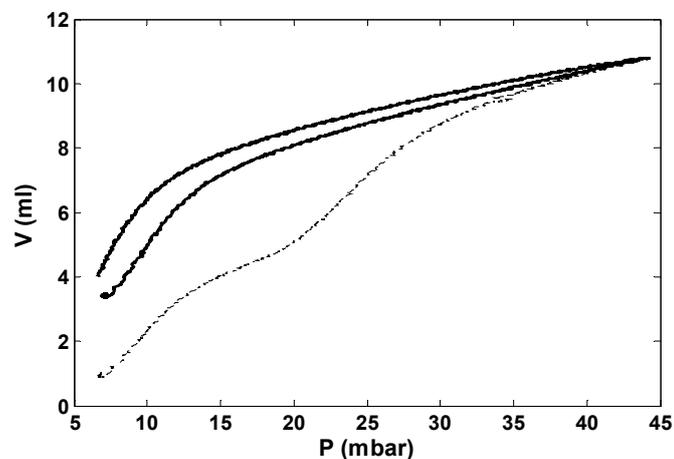


Abbildung 26: PV-Schleifen der beiden Low-Flow-Manöver: (dünne Linie): 1. Low-Flow-Manöver; (dicke Linie) 2. Low-Flow-Manöver; die Expirationskurven sind deckungsgleich

Aufgrund der relativ langen Dauer dieses Atemmanövers und des dabei gewählten niedrigen Flusses kann bereits eine geringe Verschiebung des Nullpunktes in der Flussmessung einen erheblichen Fehler verursachen. Daher war für die Analyse

der Low-Flow-Manöver eine Volumenkorrektur erforderlich. Hierzu wurde angenommen, dass die vom Beatmungskolben erreichten Maximalpositionen beim ersten und beim zweiten Manöver identisch sind (dass also beide Male der identische Spitzendruck erreicht wird), und dass weiterhin die Druck-Volumen-Kurven während der frühen Expiration gleichartig verlaufen (so dass sich die Volumina nicht wesentlich unterscheiden), da sie sich in jedem Fall unmittelbar an eine mögliche Rekrutierung anschließen. So kann die Volumenkorrektur anhand der Differenz der beiden Maximalwerte und der dazwischen liegenden Zeitdauer errechnet werden.

Zur Vermeidung eines artifiziellen systematischen Fehlers aufgrund der Volumenkorrektur wurde diejenige Variante der Gliding-SLICE Methode gewählt, welche die PV-Schleife in Druckabschnitte unterteilt. Da das Low-Flow-Manöver mit sehr geringem Fluss durchgeführt wurde, war nicht mit wesentlichen Druckverlusten infolge von Strömungswiderständen des Trachealtubus zu rechnen, weshalb die Analyse der Atemmechanik unmittelbar mit dem Atemwegsdruck durchgeführt und auf eine Berechnung des Trachealdrucks verzichtet werden konnte.

Nach automatischer Detektion wurden die Low-Flow-Manöver im Hinblick auf mehrere Parameter untersucht:

Differenzen der Compliance zwischen aufeinanderfolgenden Low-Flow-Manövern

Um eine Vergleichbarkeit der beiden Low-Flow-Manöver zu ermöglichen, wurden fixe Druckabschnitte (Slices) mit 1 mbar Distanz mit einer definierten Slicebreite von 1/10 des zu untersuchenden Kurvenabschnitts zur Berechnung der Complianceverläufe gewählt. Die Slice wanderte also in Schritten von 1 mbar über den zu untersuchenden Abschnitt. Aus der Analyse wurden die unteren 5 % sowie die oberen 2 % der Kurven ausgeschlossen.

Für beide aufeinander folgenden Low-Flow-Manöver wurden die Verläufe der Compliance separat für Inspiration und Expiration berechnet.

Offensichtliche Ausreißer wurden visuell identifiziert und aus der weiteren Berechnung ausgeschlossen (Abbildung 27):

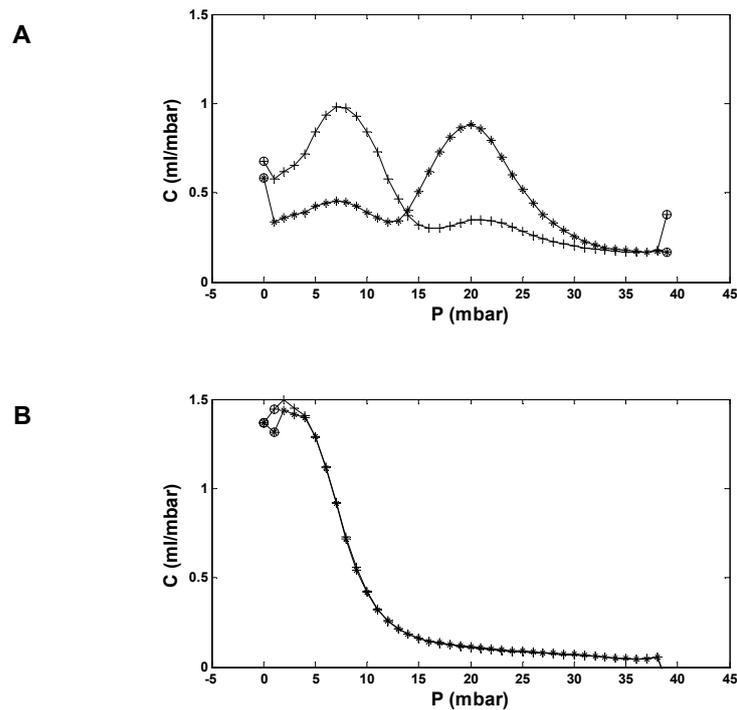


Abbildung 27: Complianceverläufe Inspiration (A) und Expiration (B); (*): 1. Low-Flow-Manöver, (+): 2. Low-Flow-Manöver, Ausreißer wurden manuell gekennzeichnet (O) und in der Auswertung nicht berücksichtigt.

Für jede Druckposition wurde die Differenz der sich entsprechenden Compliancewerte beider Kurven gebildet. Aus den sich ergebenden Wertepaaren wurde anschließend der mittlere quadratische Fehler (root mean square deviation, RMSD) anhand der folgenden Formel berechnet:

$$RMSD = \frac{1}{n} \sum_i \sqrt{(C_{LF1i} - C_{LF2i})^2}$$

Dabei führt das Quadrieren der Compliance-Differenz und die anschließende Bildung der Quadratwurzel immer zu positiven Werten, so dass in jedem Fall die Beträge der Einzeldifferenzen in die Berechnung eingehen und unterschiedliche Vorzeichen der Einzeldifferenzen keine Auswirkung auf die Berechnung haben.

Untersuchung des Inspirationsteils der Low-Flow-Manöver

Bei der Betrachtung der statischen Druck-Volumen Schleifen fällt bei bestimmten Datensätzen ein typisches „Knie“ im Inspirationsschenkel auf. Zur näheren Untersuchung wurde die Position dieses Knies im PV-Diagramm aus den Datensätzen aus Punkt 3.6.3 automatisiert detektiert (Abbildung 28).

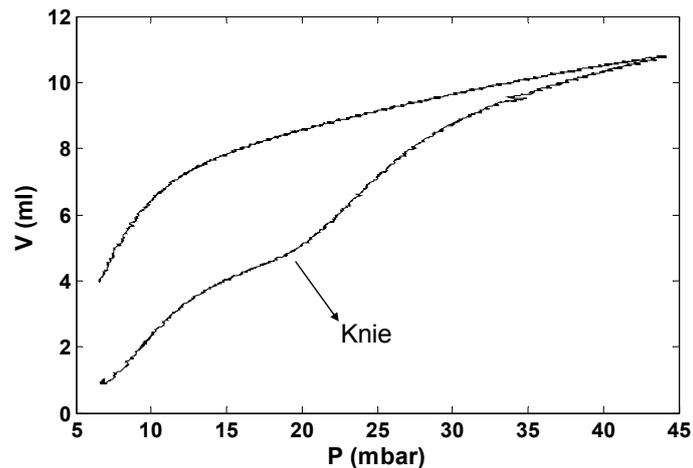


Abbildung 28: PV-Schleife des 1. Low-Flow-Manövers; „Knie“ im Inspirationsteil der Schleife

Hierzu wurde an den Inspirationsteil der PV-Kurven ein Polynom 1. Grades approximiert (Abbildung 29):

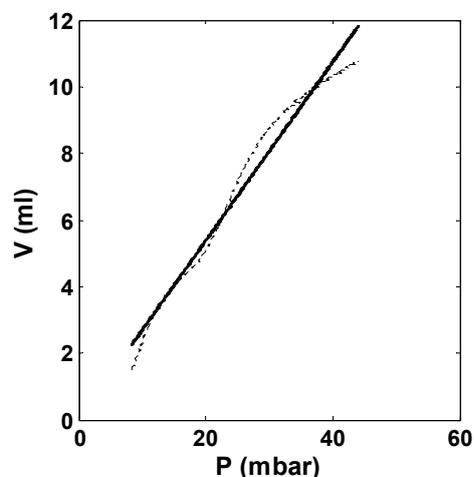


Abbildung 29: Inspirationsschenkel des 1. Low-Flow-Manövers mit approximiertem Polynom 1. Grades; (---): Inspirationsschenkel des 1. Low-Flow-Manövers. (-): Polynom

Die approximierte Gerade wurde anschließend von der ursprünglichen Kurve subtrahiert und die Kurve so um ihre Steigung „gekippt“ (Abbildung 30):

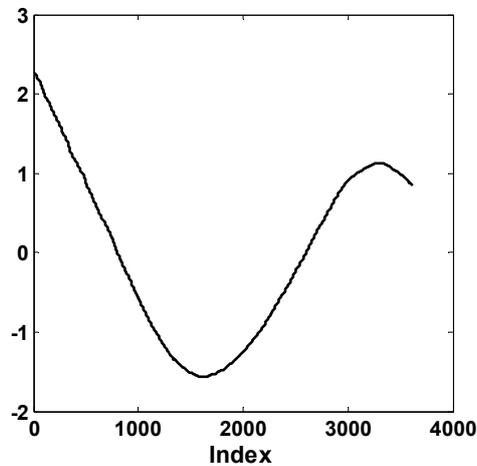


Abbildung 30: Inspiratorische PV-Kurve nach Subtraktion der approximierten Geraden

Aus dieser neuen Kurve wurde die Position ihres Minimums ermittelt. Der dieser Position entsprechende Druckwert wurde als Druckwert des „Knies“ im PV-Diagramm definiert.

Detektion von Wendepunkten der inspiratorischen PV-Kurven der Low-Flow-Manöver

Die Wendepunkte einer Kurve $y=f(x)$ liegen an denjenigen Stellen, an welchen die zweite Ableitung Nullstellen hat ($\frac{\partial^2 y}{\partial x^2}=0$). Die Compliance entspricht der ersten

Ableitung der PV-Kurve $C = \frac{\partial V}{\partial p}$.

Ein Wendepunkt der PV-Kurve liegt also dort, wo die zweite Ableitung, also die Steigung der Compliance-Kurve Null ist: Wendepunkte liegen also an den Extrempunkten (Maxima und Minima) der Compliance-Kurve.

Analog zu 3.6.3 („Differenzen der Compliance zwischen aufeinanderfolgenden Low-Flow-Manövern“) wurden die Complianceverläufe der aus beiden Low-Flow-Manövern resultierenden inspiratorischen PV-Kurven berechnet und mit ihrer Hilfe

die Wendepunkte bestimmt. Im folgenden Diagramm (Abbildung 31) sind die Positionen der Wendepunkte durch vertikale Linien gekennzeichnet.

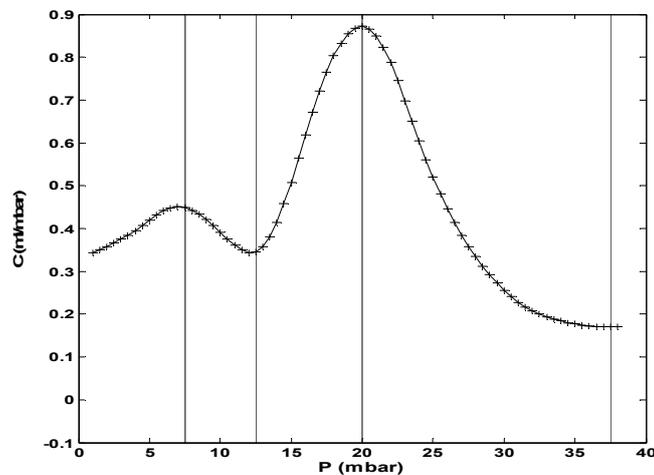


Abbildung 31: Complianceverlauf mit durch senkrechte Linien gekennzeichneten Positionen der Wendepunkte der PV-Kurven

Die beschriebene Datenanalyse zur Bestimmung der Wendepunkte wurde mit Hilfe eines MatLab-Programms automatisiert. Wurden mit Hilfe des Programms mehrere Wendepunkte detektiert, so wurde durch visuellen Vergleich mit den PV-Kurven derjenige Punkt aus den berechneten Punkten als relevanter Wendepunkt festgelegt, der sich unterhalb des mit der in 3.6.3 („Untersuchung des Inspirationsteils der Low-Flow-Manöver“) beschriebenen Methode bestimmten Knies im mittleren Bereich der inspiratorischen PV-Kurve befindet (Abbildung 32).

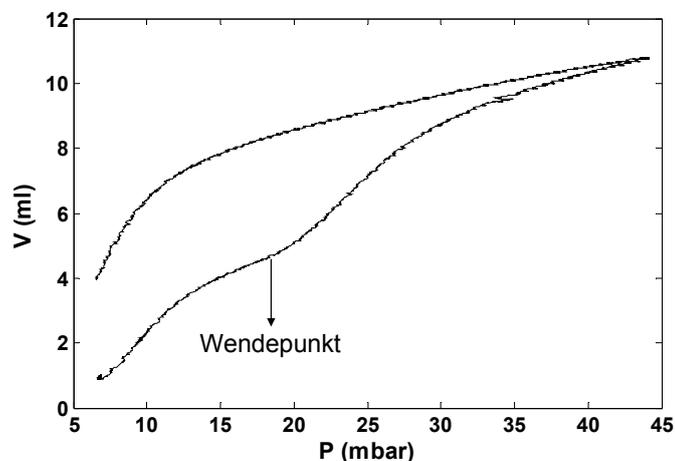


Abbildung 32: PV-Schleife des 1. Low-Flow-Manövers mit Wendepunkt auf dem Inspirationsteil

Volumendifferenz zwischen in- und expiratorischem Schenkel der PV-Kurven

Die Volumendifferenz zwischen in- und expiratorischem Schenkel der aus den beiden Low-Flow-Manövern stammenden PV-Kurven wurde bei einem Druck von 15 mbar ermittelt und die Volumendifferenzen der beiden Kurven an dieser Stelle miteinander verglichen.

Hierzu wurde sowohl auf dem Inspirations- als auch auf dem Expirationsschenkel beider Kurven derjenige Volumenwert gesucht, der dem Druckwert 15 mbar entspricht (Abbildung 33).

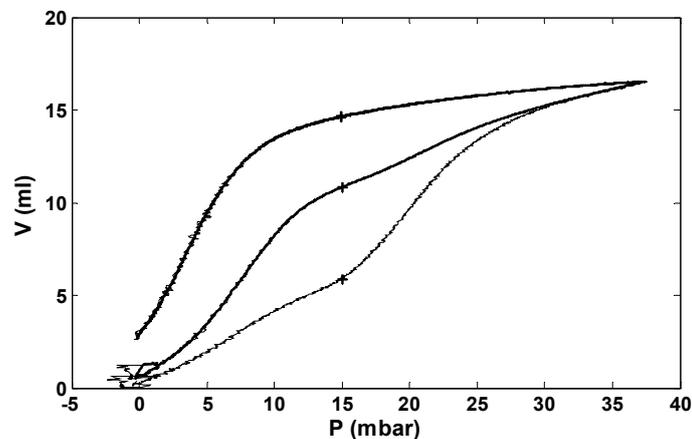


Abbildung 33: Die Punkte zur Berechnung der Volumendifferenz sind durch Kreuze markiert. Die beiden Punkte auf den Expirationskurven sind deckungsgleich; (dünne Linie): 1. Low-Flow-Manöver, (dicke Linie): 2. Low-Flow-Manöver, die Expirationskurven sind deckungsgleich

Die so bestimmten Volumenwerte wurden in eine Excel-Tabelle übertragen und hier die Differenz zwischen In- und Expiration berechnet. Anschließend wurde aus diesen beiden Werten erneut die absolute Volumendifferenz gebildet als Maß für den Unterschied zwischen in- und expiratorischer Volumendifferenz beider Kurven (Abbildung 34):

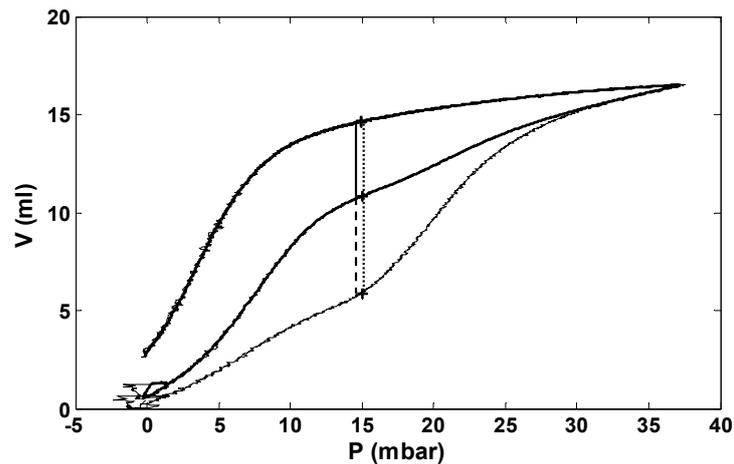


Abbildung 34: Volumendifferenzen beider Low-Flow-Manöver; (...): Volumendifferenz zwischen In- und Expiration des 1. Low-Flow-Manövers, (_): Volumendifferenz zwischen In- und Expiration des 2. Low-Flow-Manövers, (- -): absolute Volumendifferenz zwischen beiden Low-Flow-Manövern

Einfluss des Plateaudrucks der unmittelbar vorhergehenden Beatmung auf die Position des Wendepunkts der PV-Kurve des ersten Low-Flow-Manövers

Für diese Untersuchung wurde für die dem Low-Flow-Manöver unmittelbar vorhergehenden Atemzüge (Abbildung 35) zunächst die Zeitpunkte für den Start der Inspiration, das Ende der Inspiration, den Start der Expiration und das Ende der Expiration der einzelnen Atemzüge anhand des Flussmusters ermittelt.

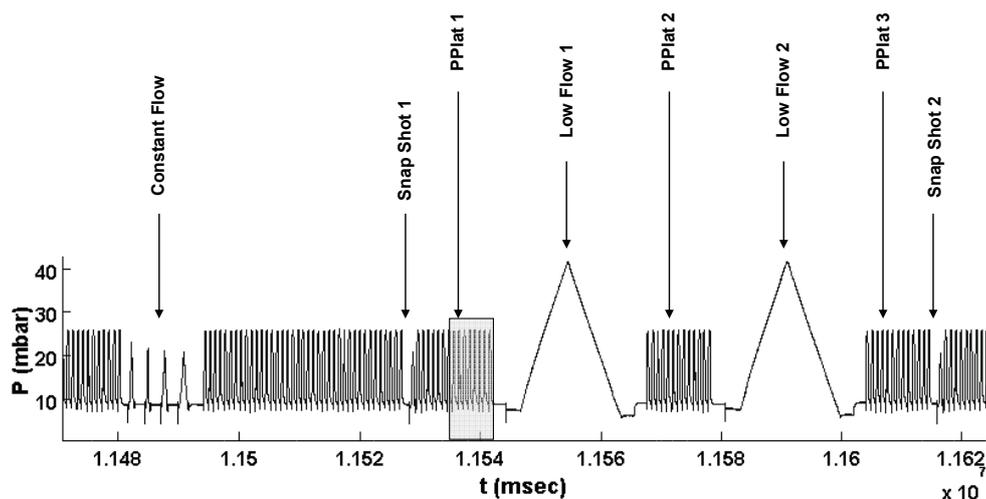


Abbildung 35: Ablauf der Atemmechanikanalyse; markiert ist der zur weiteren Analyse ausgeschnittene Abschnitt

Anschließend wurde der Plateaudruck, also der Druck zwischen Ende der Inspiration und Anfang der Expiration atemzugsweise bestimmt (Abbildung 36). Aus den ermittelten Druckwerten von 10 konsekutiven Atemzügen wurde der Median gebildet.

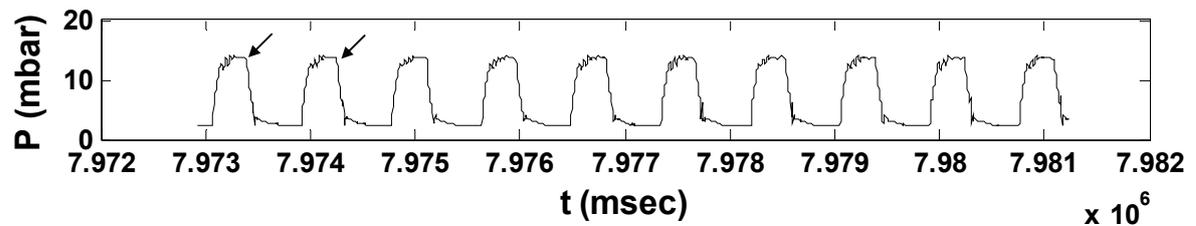


Abbildung 36: Druckkurve bei regulärer Beatmung; einige Plateaudrücke sind beispielhaft durch Pfeile gekennzeichnet

Dieser Wert wurde gemeinsam mit dem unter 3.6.3 („Detektion von Wendepunkten auf den inspiratorischen PV-Kurven der Low-Flow-Manöver“) ermittelten Druckwert des Wendepunktes auf der PV-Kurve des ersten Low-Flow-Manövers übertragen und die Druckdifferenz zwischen beiden Punkten errechnet. Datensätze, bei denen eine Bestimmung der Plateaudrücke aufgrund von Artefakten durch Störsignale in der Signalweiterleitung nicht möglich war, wurden aus dieser Analyse ausgeschlossen.

3.6.4 Snap-Shot-Manöver

Zur Analyse der Snap Shot-Manöver wurden Bereiche ausgeschnitten, welche aus dem Manöver selbst und einigen vorangehenden und nachfolgenden Atemzügen bestehen (Abbildung 37).

Kurven oder Kurventeile (Inspirations- oder Expirationsschenkel), die nicht oder nicht komplett vorlagen, oder bei denen es durch Störungen im Signal zu starker Artefaktbildung kam, wurden aus den folgenden Analysen ausgeschlossen.

Da die Berechnung der Parameter auf der Analyse respiratorischer Daten beruht, die unter den dynamischen Bedingungen kontinuierlicher Beatmung gemessen wurden, wurden zunächst die Rohrer-Koeffizienten für den verwendeten Trachealtubus aus Fluss und Druckverlauf eines beispielhaften, an einem

Material und Methoden

einfachen physikalischen Lungenmodell (mit Kupferwolle gefüllte Kunststoffflasche) durchgeführten Snap Shot-Manövers über einen Least Squares Fit bestimmt.

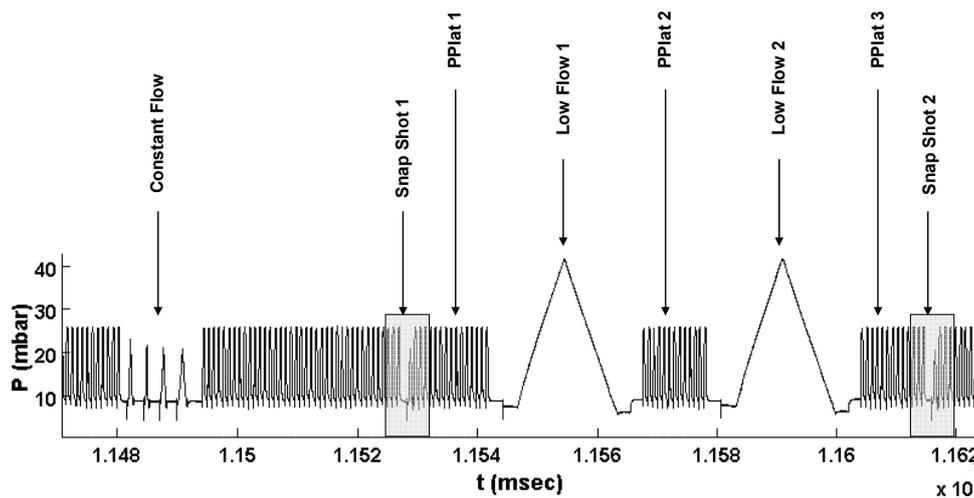


Abbildung 37: Ablauf der Atemmechanikanalyse; markiert sind die zur weiteren Analyse ausgeschnittenen Abschnitte

Zur Analyse der Snap Shot-Manöver wurde zunächst in einem Diagramm das Flussmuster des ausgeschnittenen Abschnitts dargestellt. In diesem Diagramm wurden nun manuell Anfang und Ende des Snap Shot-Manövers markiert. Als Markierung wurden hierfür die im Muster deutlich erkennbaren Ventilschläge zu Beginn und Ende des sinusoidalen Teils des Flusses gewählt (Abbildung 38).

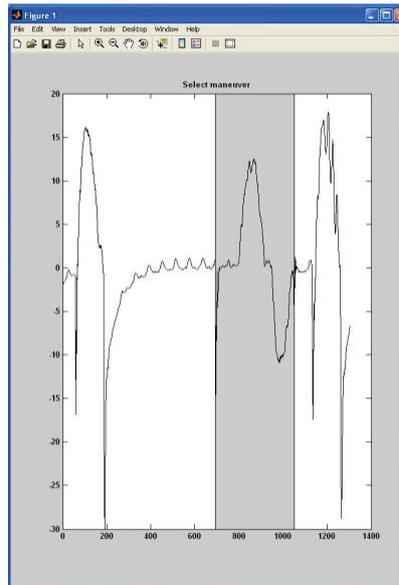


Abbildung 38: Markiertes Manöver in der Fluss-Zeit-Kurve (MatLab)

Anschließend wurde anhand der Rohrerkoeffizienten aus dem Atemwegsdruck der Trachealdruck berechnet. Atemwegsdruck und Trachealdruck wurden gesondert in einer PV-Schleife dargestellt (Abbildung 39).

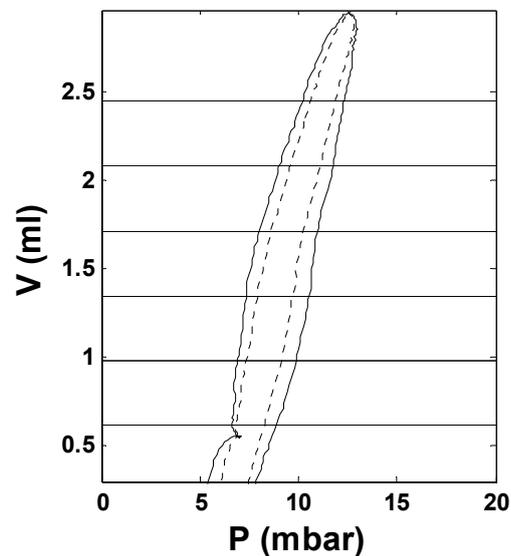


Abbildung 39: PV-Schleife eines Snap Shots; (-): Atemwegsdruck, (---): Trachealdruck; die Mittelpunkte der Volumen-Slices sind durch eine horizontale Linie gekennzeichnet

Als Ende der Inspiration wurde im ausgewählten Abschnitt derjenige Zeitpunkt definiert, zu dem das maximale Volumen erreicht wurde. Da das Ende des Manövers durch einen Ventilschlag im markierten Flussbereich deutlicher zu erkennen ist als der genaue Beginn (hier herrscht nach dem anfänglichen Ventilschlag eine kurze Pause, erkennbar durch eine Nullflussphase) wurde beginnend mit dem Expirationsteil der Kurve der jeweilige Schenkel in 6 Abschnitte unterteilt. Als zu unterteilende Größe wurde diesmal das Volumen gewählt. Die Breite der Abschnitte betrug $\frac{1}{4}$ der Länge des Schenkels. Die oberen und unteren 7% wurden aus der Analyse ausgeschlossen. Wie bei der Analyse der Low-Flow-Manöver wurde auch hier die Gliding-Slice-Methode zur Berechnung verwendet. Die jeweilige Mitte der Abschnitte ist auf Abbildung 39 durch horizontale Linien gekennzeichnet. Um eine bessere Vergleichbarkeit zwischen in- und expiratorischen Werten zu gewährleisten, wurde die Volumenposition der Abschnitte auf den inspiratorischen Teil der Kurven übertragen. Es wurden also jeweils gleiche Volumenabschnitte in In- und Expiration untersucht.

Offensichtlich deutlich erkennbare Ausreißer sowie der für die expiratorische Kurve berechnete Wert aus dem 1. Abschnitt wurden aus der weiteren Analyse ausgeschlossen, da es hier durch den das Manöver beendenden Ventilschlag bei allen ermittelten PV-Kurven zu starker Artefaktbildung kam.

3.6.5 Constant-Flow-Manöver

Zur Analyse der Constant-Flow-Manöver wurden Bereiche ausgeschnitten, welche aus dem Manöver selbst und wenigen vorhergehenden und einigen nachfolgenden Atemzügen bestanden (Abbildung 40): Zunächst wurden anhand des gefilterten Flusssignals die Zeitpunkte für Beginn Inspiration, Ende Inspiration, Beginn Expiration und Ende Expiration detektiert. Durch Integration des Flusses wurde das Volumen bestimmt, und eine eventuell vorhandene Volumendrift wurde korrigiert. Aufgrund eines größeren Tidalvolumens und einer sehr starken nicht korrigierbaren Volumendrift im jeweils ersten Constant-Flow-Manöver wurde dieses aus der weiteren Auswertung ausgeschlossen.

Anschließend wurden Anfang und Ende der jeweiligen Constant-Flow-Manöver detektiert. Für die Atemmechanikanalyse der einzelnen Constant-Flow-Atemzüge

Material und Methoden

wurde die Slice-Methode angewandt, um einen möglichen Einfluss des Flusses auf den intratidalen Verlauf der Compliance abzubilden.

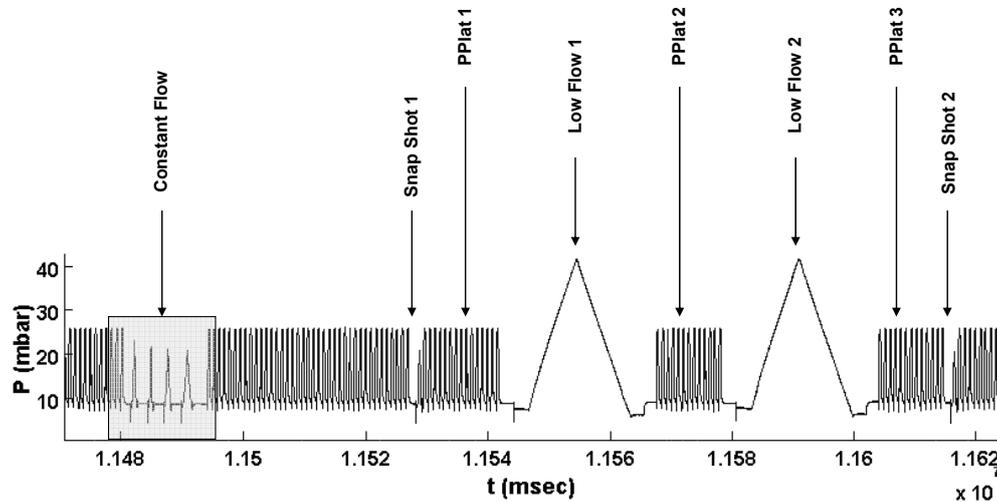


Abbildung 40: Ablauf der Atemmechanikanalyse; markiert sind die zur weiteren Analyse ausgeschnittenen Abschnitte

Mittels Gliding-Slice-Methode wurden die PV-Schleifen in 6 Volumenabschnitte mit einer Slicebreite von 1/6 der Kurvenlänge unterteilt. Die oberen und unteren 5% der Kurve wurden dabei aus der Analyse ausgeschlossen.

Die Druck-Volumen-Schleifen der einzelnen Manöver sind gemeinsam in einem Diagramm zusammen mit den jeweiligen Mittelpunkten der Volumenabschnitte dargestellt (Abbildung 41).

Nachdem sich unmittelbar zeigte, dass der Fluss keinen Einfluss auf die Compliance hatte, wurde die Slice-Methode benutzt, um die drei Atemzüge gemeinsam zu analysieren. Die Daten für In- und Expiration wurden dabei getrennt untersucht. Auf diese Weise kann ein evtl. in Inspiration und Expiration unterschiedlicher intratidaler Complianceverlauf beobachtet werden.

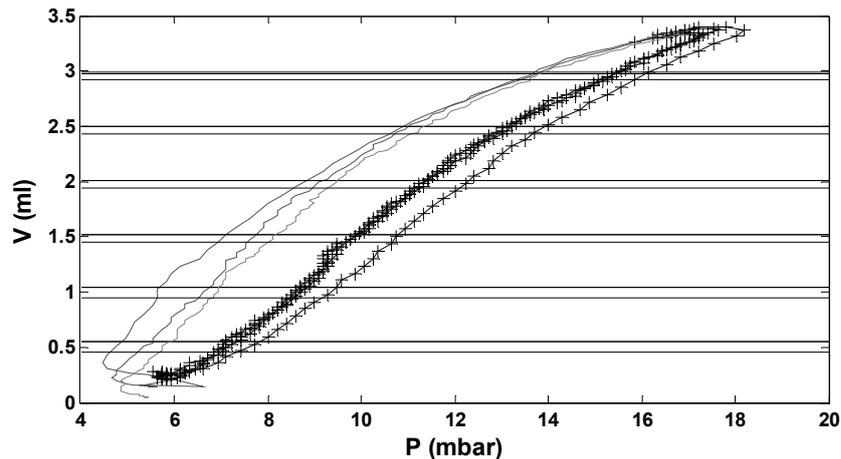


Abbildung 41: PV-Schleifen der einzelnen Constant-Flow-Manöver: die jeweiligen inspiratorischen Schenkel sind mit Kreuzen gekennzeichnet, die horizontalen Linien stellen die Mittelpunkte der jeweiligen Volumenabschnitte (Slices) dar.

3.6.6 Vitalparameter und Blutgase

Der Sauerstoffpartialdruck, der pH-Wert des arteriellen Blutes und der mittlere arterielle Druck wurden jeweils zu den Messzeitpunkten in einem Protokollvordruck notiert und die Daten zur statistischen Auswertung in eine Tabelle übertragen.

3.7 Statistik

Beschreibende statistische Parameter (Median und Interquartile Range) wurden mit StatView 5.0.1. (SAS Inc., Cary, NC, USA) berechnet. Desweiteren wurden die Daten in MatLab (Matlab[®], Version R2006a, 2006, The MathWorks, Inc.) mit Kruskal-Wallis-ANOVA bei einfaktorierter Betrachtung oder mit einer zweifaktoriellen ANOVA statistisch ausgewertet.

Als Signifikanzniveau war $p < 0,05$ festgelegt.

4 Ergebnisse

Die nachfolgend präsentierten Ergebnisse dokumentieren den Vergleich zwischen lungengesunden und durch eine bronchoalveoläre Lavage lungengeschädigten Ratten im Hinblick auf Atemmechanik, Oxygenierung sowie auf die Kreislaufsituation.

Jede der beiden Untersuchungsgruppen bestand ursprünglich aus 22 Tieren, in jeder Versuchsgruppe wurden jeweils 11 PEEP-Stufen zwischen 0 und 10 mbar untersucht, wobei pro PEEP-Stufe je 2 Tiere veranschlagt waren.

In der ARDS-Gruppe wurde das erste Tier (randomisierter PEEP: 9 mbar) aus der weiteren Auswertung ausgeschlossen, da sich während des Versuchs zeigte, dass eine Protokolländerung nötig war. Bei der ARDS-Gruppe gingen also die Messungen von 21 Tieren in die Auswertung ein.

Bei der Kontrollgruppe wurden 3 Tiere aus der weiteren Auswertung ausgeschlossen. Bei einem Tier (randomisierter PEEP: 5 mbar) wurde der Versuch aufgrund eines Softwarefehlers im Beatmungssystem abgebrochen. Bei einem weiteren Tier (randomisierter PEEP: 5 mbar) wurde eine dauerhafte Gabe von Arterenol notwendig, wodurch die Daten für eine weitere Auswertung unbrauchbar wurden. Bei einem dritten Tier (randomisierter PEEP 9 mbar) manifestierte sich kurz nach Versuchsbeginn eine Tubusobstruktion, so dass das Tier unmittelbar verstarb. Um die Vergleichbarkeit beider Versuchsgruppen gleichwohl zu gewährleisten, wurden zwei Tieruntersuchungen wiederholt. Aus der Kontrollgruppe gingen also ebenfalls 21 Tiere in die Auswertung ein.

Da im Verlaufe der Versuche einige Tiere aus der ARDS-Gruppe vor Erreichen des Messzeitpunktes 7 ($t = 4h$) verstarben und da aufgrund von Artefakten in beiden Gruppen einige Messungen nicht ausgewertet werden konnten, ist für die nun folgende Präsentation der Ergebnisse die Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Datensätze in jedem Kapitel aufgeführt.

4.1 Low- Flow- Manöver

Die Analyse der Druck-Volumen-Schleifen, die während der Low-Flow-Manöver aufgezeichnet wurden, ergab einen deutlichen Formunterschied zwischen lungengesunden und lungenkranken Tieren. Nach Lavage ähnelten sich die

Ergebnisse

beiden zeitlich kurz aufeinanderfolgenden Druck-Volumen-Schleifen stark, während sich die Verläufe der aufeinanderfolgenden Schleifen bei lungengesunden Tieren voneinander unterscheiden. Abbildung 42 zeigt Druck-Volumen-Schleifen, die während zweier aufeinanderfolgender Low-Flow-Manöver bei einem Tier aus der Kontrollgruppe und bei einem Tier aus der ARDS-Gruppe aufgezeichnet wurden. Bei geschädigter Lunge sind die inspiratorischen Äste beider PV-Schleifen deutlich „bauchig“. Bei lungengesunden Tieren wies lediglich die erste Kurve einen „Bauch“ im inspiratorischen Ast auf, der in der nachfolgenden Messung 2 verschwand und im Laufe der weiteren Messungen wieder deutlicher wurde.

Ergebnisse

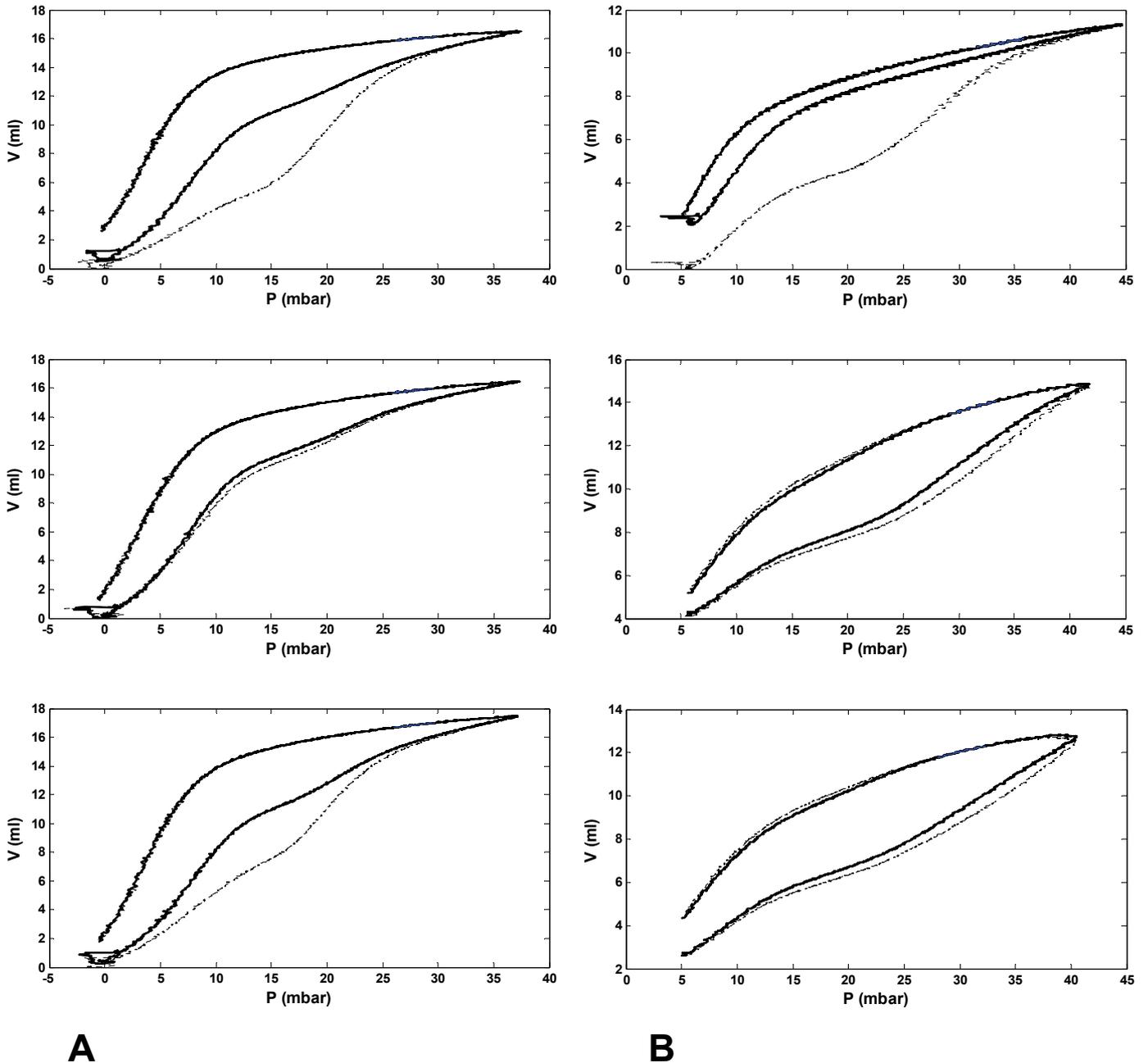


Abbildung 42: Druck-Volumen-Schleifen von jeweils zwei aufeinanderfolgenden Low-Flow-Manövern; Reihe A: Kontrollgruppe, Reihe B: ARDS-Gruppe, oben: vor Lavage (Ausgangssituation: in beiden Gruppen keine Lungenschädigung), mitte: $t = 0h$, unten: $t = 1h$; (dünne Linie): 1. Low-Flow-Manöver, (dicke Linie): 2. Low-Flow-Manöver, die Expirationskurven sind nahezu deckungsgleich.

4.1.1 Differenzen der Compliance zwischen aufeinanderfolgenden Manövern

Zum Formvergleich der Druck-Volumen-Schleifen, die während der beiden aufeinanderfolgenden Low-Flow-Manöver aufgezeichnet wurden, wurde der Unterschied zwischen den inspiratorischen und den expiratorischen Compliance-Verläufen herangezogen (vgl. Kapitel 3.6.3). In die Berechnung des mittlere quadratischen Fehlers (RMSD) für die inspiratorischen und expiratorischen Compliance-Differenzen ging eine unterschiedliche Anzahl von Datensätzen für die Messzeitpunkte M1 bis M7 ein (Tabelle 1).

	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7
ARDS-Gruppe Inspiration	20	19	18	11	8	0	0
Kontrollgruppe Inspiration	20	21	20	20	17	13	15
ARDS-Gruppe Expiration	9	19	18	13	8	0	0
Kontrollgruppe Expiration	20	21	20	20	17	12	16

Tabelle 1: Anzahl der in die Auswertung der Compliance-Differenzen eingeschlossenen Datensätze. M1-M7: Messzeitpunkte 1 bis 7 (vgl. Abb. 20)

Inspiration

In beiden Gruppen wurde nach Lavage respektive Sham eine deutliche Abnahme des Unterschiedes im inspiratorischen Verlauf der Compliance (berechnet als RMSD, root mean square deviation) beobachtet. Während in der Kontrollgruppe die Werte jedoch im Verlauf der Messungen wieder deutlich anstiegen, blieb in der ARDS-Gruppe der RMSD auf niedrigem Niveau (Abbildung 43, Tabelle 2, Werte für verschiedene PEEP-Stufen wurden zusammengefasst).

Ergebnisse

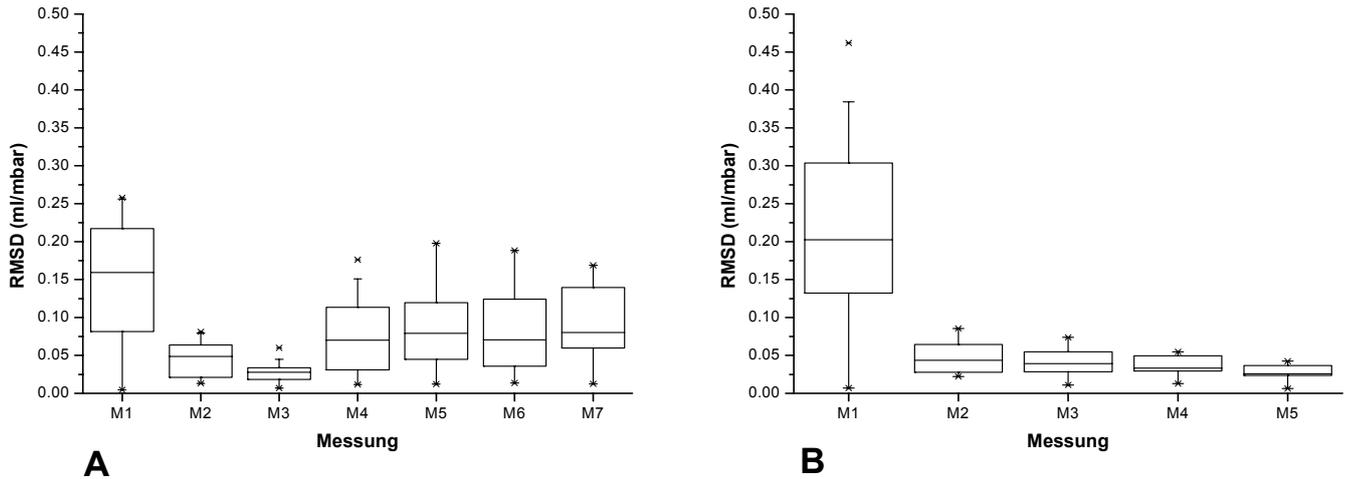


Abbildung 43: RMSD der inspiratorischen Compliancedifferenzen über die Abfolge der Low-Flow-Manöver Messung M1 bis M7 (M1-M7); A: Kontrollgruppe, B: ARDS-Gruppe

		M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7
Kontrollgruppe Inspiration	Median	0,163	0,049	0,028	0,077	0,079	0,071	0,080
	IQA	0,119	0,044	0,015	0,076	0,077	0,090	0,077
ARDS-Gruppe Inspiration	Median	0,232	0,044	0,040	0,033	0,027	/	/
	IQA	0,172	0,034	0,026	0,018	0,018	/	/

Tabelle 2: Mittlere quadratische Abweichung (RMSD) zwischen den inspiratorischen Complianciewerten der beiden aufeinanderfolgenden Low-Flow-Manöver, Median und Interquartilsabstand (IQA); alle Werte haben die Einheit ml/mbar

In der Kontrollgruppe waren die inspiratorischen Complianceverläufe für die Messzeitpunkte M2 und M3 zunächst sehr ähnlich, wichen jedoch im Verlauf der weiteren Messungen (M4 – M7) wieder deutlich voneinander ab. So unterscheiden sich Messung 2 und Messung 3 signifikant von Messung 1, während ab Messung 4 der Unterschied zu Messung 1 nicht mehr signifikant ist (Tabelle 3).

Ergebnisse

	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7
M1	-	**	**	-	-	-	-
M2	**	-	-	-	-	-	-
M3	**	-	-	*	*	-	*
M4	-	-	*	-	-	-	-
M5	-	-	*	-	-	-	-
M6	-	-	-	-	-	-	-
M7	-	-	*	-	-	-	-

Tabelle 3: Signifikanz der Unterschiede zwischen den inspiratorischen RMSD-Werten für die Kontrollgruppe (Kruskal-Wallis-ANOVA); -: nicht signifikant, *: $p \leq 0,05$, **: $p \leq 0,01$

In der ARDS-Gruppe verliefen nach Lavage die inspiratorischen Compliance-Druck-Kurven nahezu gleich. Lediglich bei Messung 1 (vor Lavage) unterschied sich die Compliancedifferenz signifikant von allen nachfolgenden Messungen. Der Vergleich zwischen den Messungen 2 bis 5 ergab keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 4).

Da zu den Messzeitpunkten M4 und M5 die Vergleichbarkeit der beiden Gruppen aufgrund einer vergleichsweise hohen Anzahl von in die Auswertung eingegangenen Datensätzen, sowie einer in der ARDS-Gruppe zu diesen Messzeitpunkten stabilen Schädigung am besten gewährleistet war, wurden mittels einer zweifaktoriellen ANOVA der RMSD von Messung 4 (M4: t = 1h) und Messung 5 (M5: t = 2h) zum einen jeweils innerhalb der Kontroll- und innerhalb der ARDS-Gruppe sowie zum anderen zwischen beiden Gruppen gegeneinander getestet. Dabei ergab sich kein signifikanter Unterschied im RMSD für den Faktor "Messung". Für den Faktor „Versuchsgruppe“ war der Unterschied jedoch eindeutig signifikant ($p \leq 0,01$). Es bestand keine signifikante Interaktion.

Ergebnisse

	M1	M2	M3	M4	M5
M1	-	*	**	**	**
M2	*	-	-	-	-
M3	**	-	-	-	-
M4	**	-	-	-	-
M5	**	-	-	-	-

Tabelle 4: Signifikanzniveau der Unterschiede zwischen den inspiratorischen RMSD-Werten für die ARDS-Gruppe (Kruskal-Wallis-ANOVA); -: nicht signifikant; *: $p \leq 0,05$; **: $p \leq 0,01$

Aufgrund der geringen Anzahl an Versuchstieren pro PEEP-Stufe war eine statistische Untersuchung der PEEP-Abhängigkeit nicht möglich. Trägt man die RMSD-Werte gruppenweise gemittelt für drei PEEP-Stufen (niedriger, mittlerer und hoher PEEP) und für alle Messzeitpunkte in einem gemeinsamen Diagramm auf, so liegen Tiere mit hohem PEEP im unteren Bereich der RMSD-Werte, während mit abnehmendem PEEP die RMSD-Werte eher ansteigende Tendenz zeigen (Abbildung 44).

In der ARDS-Gruppe lässt sich dagegen lediglich bei hohem PEEP bei allen Messungen eine Abhängigkeit des RMSD vom PEEP vermuten (Abbildung 45).

Expiration

In der Expiration war weder in der Kontrollgruppe noch in der ARDS-Gruppe eine Veränderung des RMSD der Compliancedifferenzen zu beobachten (Abbildung 46).

Ergebnisse

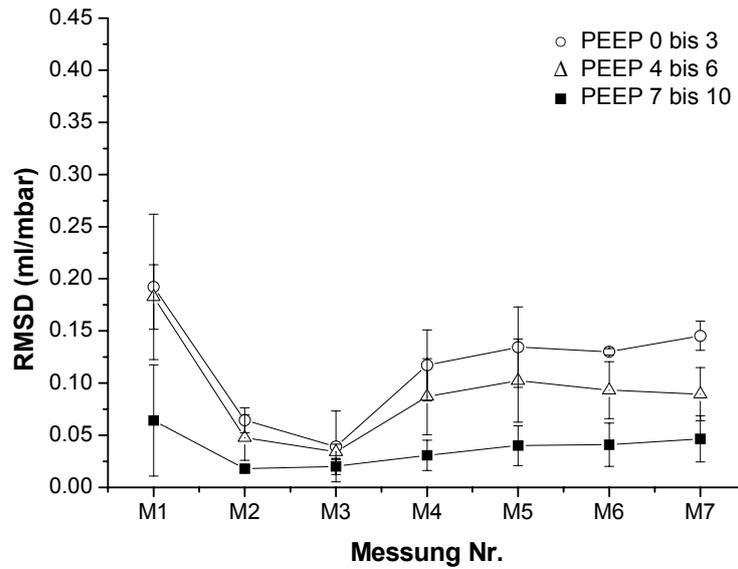


Abbildung 44: Verlauf der inspiratorischen RMSD-Werte der Kontrollgruppe

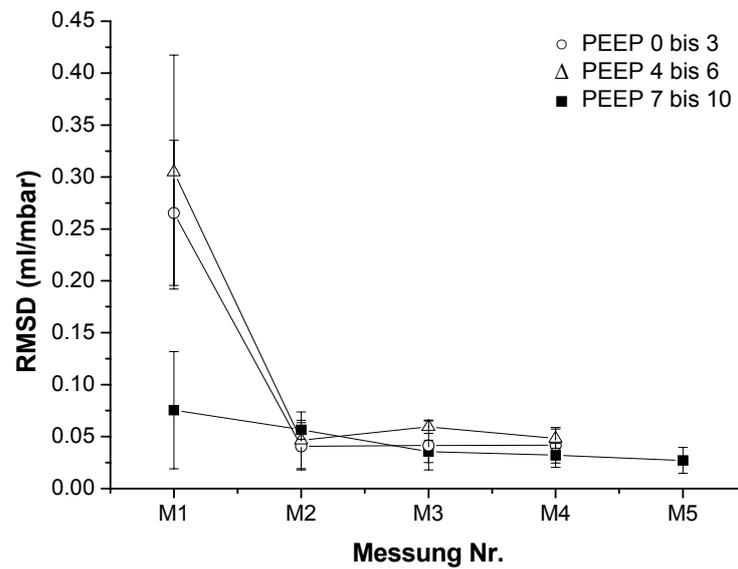


Abbildung 45: Verlauf der inspiratorischen RMSD-Werte der ARDS-Gruppe

Ergebnisse

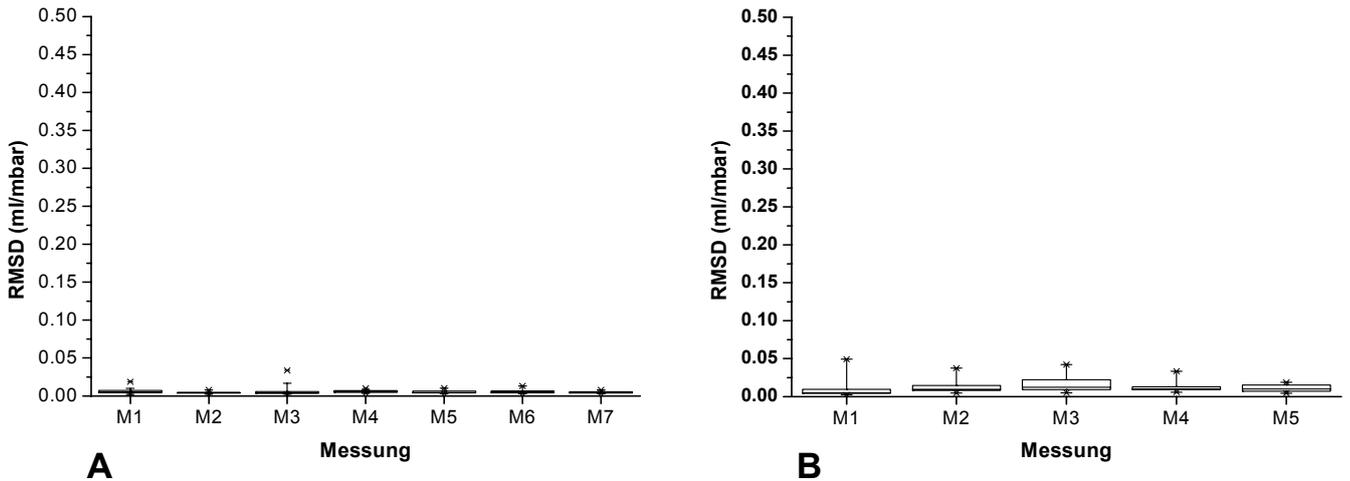


Abbildung 46: RMSD der expiratorischen Compliancedifferenzen über die Abfolge der Low-Flow-Manöver Messung M1 bis M7 (M1-M7); A: Kontrollgruppe, B: ARDS-Gruppe

Die RMSD-Werte liegen in der Expirationsphase sowohl bei der Kontrollgruppe als auch bei der ARDS-Gruppe deutlich niedriger als in der Inspirationsphase. Das bedeutet, dass die expiratorischen Äste der beiden aufeinanderfolgenden Druck-Volumen Schleifen also nahezu deckungsgleich waren (Tabelle 5).

Der statistische Test (Kruskal-Wallis-ANOVA) ergab sowohl für die Kontrollgruppe als auch für die ARDS-Gruppe keine signifikanten Unterschiede zwischen den Messungen.

Die zweifaktorielle ANOVA über Messung 4 (M4: t = 1h) und Messung 5 (M5: t = 2h) ergab auch für die Expirationsphase der Low-Flow-Manöver keinen signifikanten Unterschied für den Faktor „Messung“. Für den Faktor „Gruppe“ war der Unterschied – wie bereits für die Inspirationsphase - wiederum signifikant ($p \leq 0,01$). Es bestand keine signifikante Interaktion.

Ergebnisse

		M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7
Kontrollgruppe Expiration	Median	0,005	0,004	0,004	0,006	0,005	0,006	0,005
	IQA	0,003	0,001	0,003	0,002	0,003	0,003	0,002
ARDS-Gruppe Expiration	Median	0,005	0,10	0,13	0,10	0,12	/	/
	IQA	0,006	0,006	0,013	0,005	0,009	/	/

Tabelle 5: Mittlere quadratische Abweichung (RMSD) zwischen den expiratorischen Compliancewerten der beiden aufeinanderfolgenden Low-Flow-Manöver, Median und Interquartilsabstand (IQA); alle Werte haben die Einheit ml/mbar

Wie in der Inspirationsphase war aufgrund der geringen Anzahl an Versuchstieren pro PEEP-Stufe die statistische Untersuchung einer PEEP-Abhängigkeit nicht möglich. Aufgetragen in ein gemeinsames Koordinatensystem ergibt sich für die Verläufe der RMSD-Werte der expiratorischen Compliancedifferenzen für die Kontrollgruppe ein eher „diffuses“ Bild (Abbildung 47).

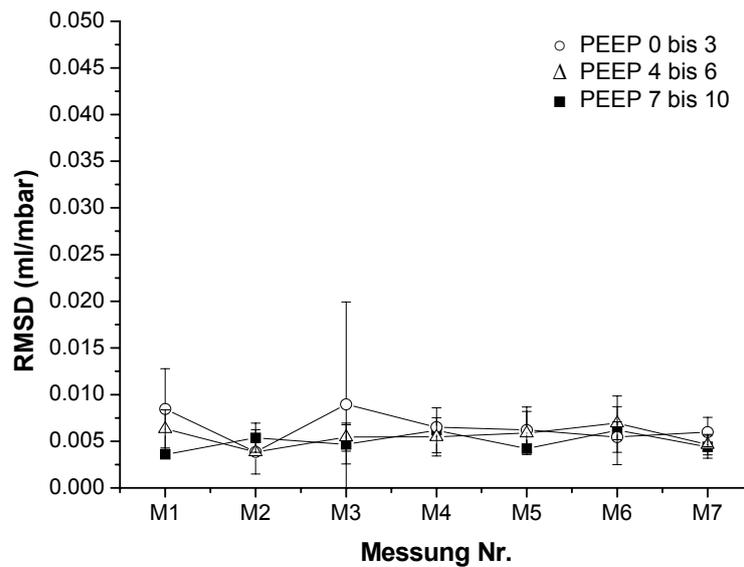


Abbildung 47: Verlauf der expiratorischen RMSD-Werte der Kontrollgruppe

Ergebnisse

Die inhomogene Verteilung der RMSD-Werte über alle PEEP-Stufen deutet darauf hin, dass innerhalb der Kontrollgruppe keine PEEP-Abhängigkeit in den expiratorischen Compliancedifferenzen vorliegt.

Ein ähnliches Bild zeigt sich für die Werte der ARDS-Gruppe. Auch hier ist keine PEEP-Abhängigkeit erkennbar (Abbildung 48).

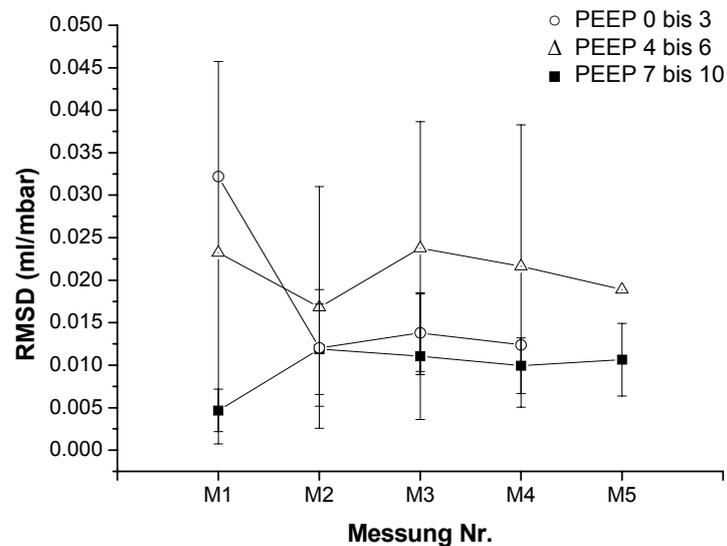


Abbildung 48: Verlauf der expiratorischen RMSD-Werte der ARDS-Gruppe

4.1.2 Einfluss des Plateaudrucks der unmittelbar vorhergehenden Beatmungsphase auf die Position des Wendepunkts auf der PV-Kurve des ersten Low-Flow-Manövers

Um den Einfluss des Plateaudrucks auf die Position des Wendepunkts zu untersuchen, wurde der mittlere Plateaudruck aus 10 aufeinander folgenden Atemzügen der dem ersten Low-Flow-Manöver vorausgegangenen Beatmungsphase bestimmt. Danach wurde die Differenz zwischen dem gemittelten Plateaudruck und der Druck-Koordinate des Wendepunkts auf der PV-Kurve des unmittelbar darauf folgenden Low-Flow-Manövers berechnet. In die

Ergebnisse

Berechnung wurde die in Tabelle 6 angegebene Anzahl an Datensätzen einbezogen.

	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7
Kontrollgruppe	16	12	8	17	16	10	14
ARDS-Gruppe	15	18	17	11	8	0	0

Tabelle 6: Anzahl der in die Auswertung der Druckdifferenzen eingeschlossenen Datensätze. M1-M7: Messzeitpunkte 1 bis 7 (vgl. Abbildung 21)

In der Kontrollgruppe waren die Druckdifferenzen durchwegs positiv, der Plateaudruck lag also unterhalb des Druckwertes vom Wendepunkt.

In der ARDS-Gruppe lagen die Druckdifferenzen ab dem Messzeitpunkt M1 nach Lavage immer im negativen Bereich, das heißt der Plateaudruck lag in der Phase der kontrollierten Beatmung immer oberhalb der Druckkoordinate des auf der PV-Kurve des ersten Low-Flow-Manövers detektierten Wendepunktes. (Abbildung 49, Tabelle 7; Werte für verschiedene PEEP-Stufen wurden zusammengefasst).

Ergebnisse

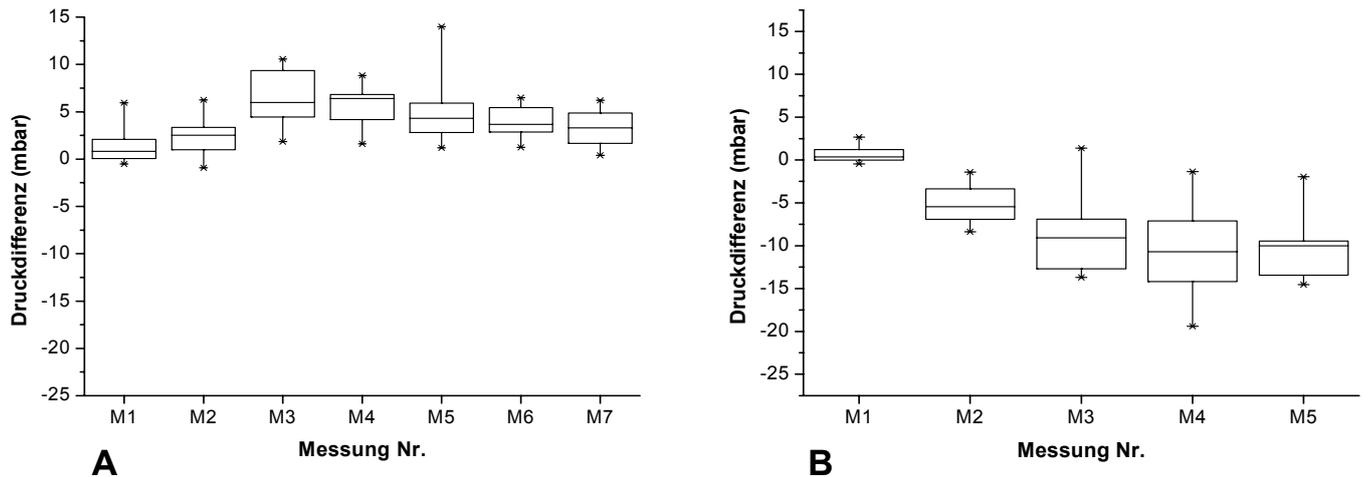


Abbildung 49: Differenz zwischen mittlerem Plateaudruck von 10 aufeinanderfolgenden Atemzügen und dem Druckwert des auf der PV-Kurve des nachfolgenden Low-Flow-Manövers detektierten Wendepunktes; A: Kontrollgruppe, B: ARDS-Gruppe

		M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7
Kontrollgruppe	Median	0,965	2,625	6,785	6,405	4,825	4,283	3,322
	IQA	2,148	2,645	5,258	2,836	3,200	2,575	3,225
ARDS-Gruppe	Median	0,360	-5,365	-9,090	-10,710	-9,745	/	/
	IQA	1,138	3,560	6,200	6,662	6,705	/	/

Tabelle 7: Mittlere Druckdifferenzen zwischen dem mittleren Plateaudruck von 10 aufeinanderfolgenden Atemzügen und dem Druckwert des auf der PV-Kurve des nachfolgenden Low-Flow-Manövers detektierten Wendepunktes; Median und Interquartilsabstand (IQA), alle Werte haben die Einheit mbar

Der statistische Test (Kruskal-Wallis-ANOVA) ergab in der Kontrollgruppe einen signifikanten Unterschied zwischen dem gemittelten Plateaudruck und dem

Ergebnisse

Druckwert des Wendepunktes zu M1 erst ab Messzeitpunkt M3. Zu den Zeitpunkten M6 und M7 ist der Unterschied zu M1 nicht signifikant (Tabelle 8).

	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7
M1	-	-	**	**	*	-	-
M2	-	-	-	*	-	-	-
M3	**	-	-	-	-	-	-
M4	**	*	-	-	-	-	-
M5	*	-	-	-	-	-	-
M6	-	-	-	-	-	-	-
M7	-	-	-	-	-	-	-

Tabelle 8: Signifikanz der Differenzen zwischen dem mittleren Plateaudruck aus 10 aufeinanderfolgenden Atemzügen und dem Druckwert des auf der PV-Kurve des nachfolgenden Low-Flow-Manövers detektierten Wendepunktes bei der Kontrollgruppe (Kruskal-Wallis-ANOVA); -: nicht signifikant, *: $p \leq 0,05$, **: $p \leq 0,01$

In der ARDS-Gruppe ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen der Messung vor Lavage (M1) und allen Messungen an den nachfolgenden Messzeitpunkten (Tabelle 9).

Die zweifaktorielle ANOVA über die Druckdifferenz in Messung 4 ($t = 1h$) und Messung 5 ($t = 2h$) ergab keinen signifikanten Unterschied für den Faktor „Messung“. Für den Faktor „Gruppe“ war der Unterschied signifikant ($p \leq 0,01$). Es bestand keine signifikante Interaktion.

Ergebnisse

	M1	M2	M3	M4	M5
M1	-	*	**	**	**
M2	*	-	-	-	-
M3	**	-	-	-	-
M4	**	-	-	-	-
M5	**	-	-	-	-

Tabelle 9: Signifikanz der Differenzen zwischen dem mittleren Plateaudruck aus 10 aufeinanderfolgenden Atemzügen und dem Druckwert des auf der PV-Kurve des nachfolgenden Low-Flow-Manövers detektierten Wendepunktes bei der ARDS-Gruppe (Kruskal-Wallis-ANOVA); -: nicht signifikant, *: $p \leq 0,05$, **: $p \leq 0,01$

Trägt man die Verläufe der Differenzen zwischen dem gemittelten Plateaudruck und dem Druckwert des Wendepunktes gruppenweise gemittelt für drei PEEP-Stufen (niedriger, mittlerer und hoher PEEP) und für alle Messzeitpunkte in einem gemeinsamen Diagramm auf, so lässt sich in der Kontrollgruppe aufgrund der großen Streuung eine Abhängigkeit der Druckdifferenz vom PEEP lediglich vermuten (Abbildung 50).

Bei der ARDS-Gruppe lässt sich aufgrund der Streuung der Ergebnisse ebenfalls keine eindeutige PEEP-Abhängigkeit erkennen (Abbildung 51).

Ergebnisse

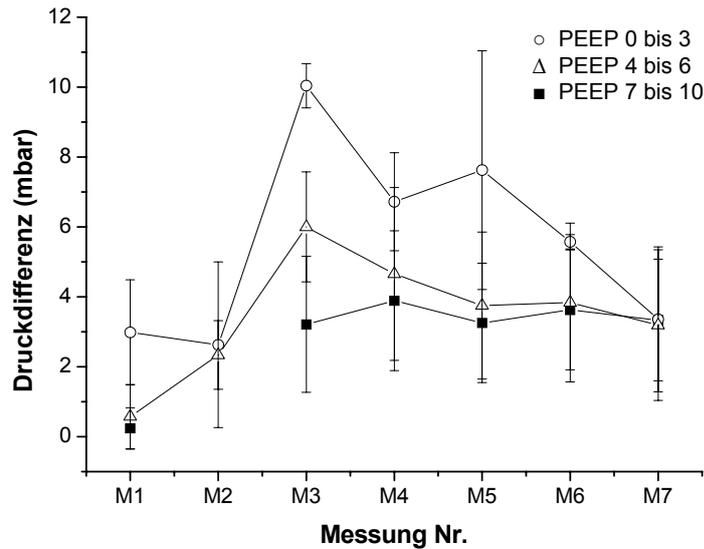


Abbildung 50: Verlauf der Differenzen zwischen dem gemittelten Plateaudruck und dem Druckwert des Wendepunktes aller Tiere der Kontrollgruppe (in der Gruppe „PEEP 7 bis 10“ konnten für den Messzeitpunkt M2 nicht genügend auswertbare Datensätze erhoben werden)

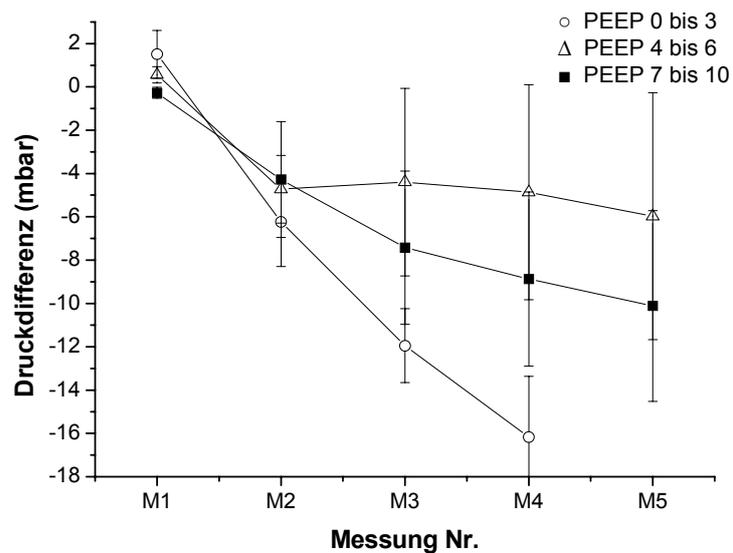


Abbildung 51: Verlauf der Differenzen zwischen dem gemittelten Plateaudruck und dem Druckwert des Wendepunktes der Tiere der ARDS-Gruppe

4.1.3 Volumendifferenz zwischen in- und expiratorischem Schenkel der PV-Kurven der Low-Flow-Manöver

Die Anzahl der Datensätze, die der Berechnung der Volumendifferenzen zwischen erstem und zweitem Low-Flow-Manöver zugrundegelegt wurden, sind in Tabelle 10 zusammengefasst.

	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7
Kontrollgruppe	20	21	20	20	17	12	17
ARDS-Gruppe	18	19	18	13	3	0	0

Tabelle 10: Anzahl der in die Auswertung der Volumendifferenzen eingeschlossenen Datensätze. M1-M7: Messzeitpunkte 1 bis 7 (vgl. Abbildung 21)

In beiden Versuchsgruppen war lediglich zum Messzeitpunkt M1 zu beobachten, dass die Volumendifferenz zwischen in- und expiratorischem Schenkel (bei einem Druck von 15 mbar) beim zweiten Low-Flow-Manöver deutlich geringer war, als beim ersten (Tabelle 11).

Bei der Kontrollgruppe waren die Unterschiede in den Volumendifferenzen zwischen beiden Low-Flow-Manövern insgesamt ausgeprägter als bei der ARDS-Gruppe. Lediglich zum Messzeitpunkt M3 war praktisch kein Unterschied zwischen den Volumendifferenzen in beiden Manövern erkennbar (Abbildung 52). Bei der ARDS-Gruppe war ab Messzeitpunkt M2 praktisch kein Unterschied zwischen den Volumendifferenzen zweier aufeinanderfolgender Low-Flow-Manöver nachzuweisen (Abbildung 53, Werte für verschiedene PEEP-Stufen wurden zusammengefasst; eine Trennung in einzelne PEEP-Stufen ist für die Box Plot Darstellung nicht erfolgt).

Ergebnisse

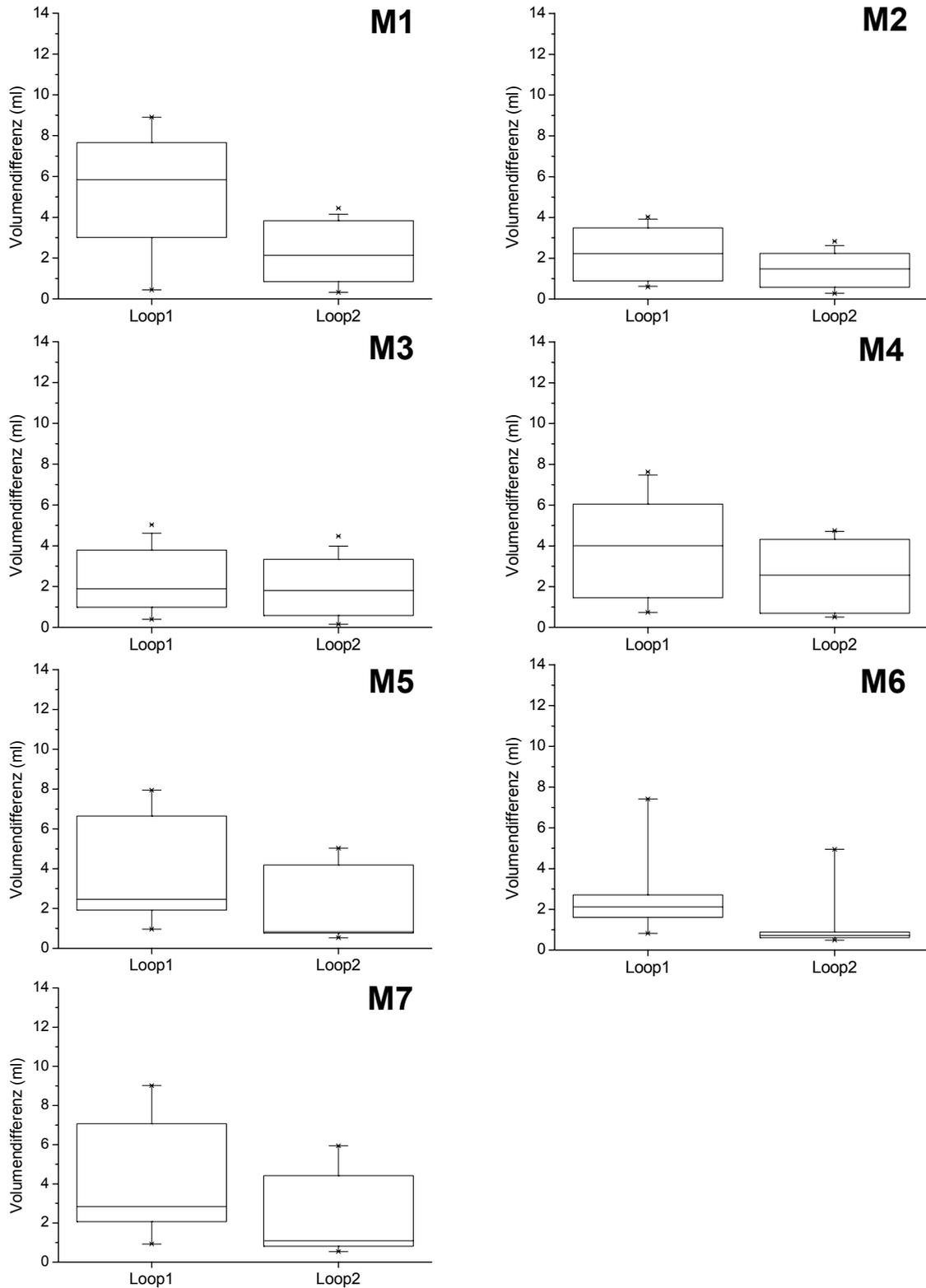


Abbildung 52: Volumendifferenzen zwischen inspiratorischem und expiratorischem Schenkel des PV-Loops vom ersten und zweiten Low-Flow-Manöver zu den Messzeitpunkten 1 bis 7 (M1-M7) bei der Kontrollgruppe; links („Loop1“) jeweils die Volumendifferenzen zwischen in- und expiratorischem Schenkel der PV-Kurve des 1. Low-Flow-Manövers bei 15 mbar, rechts („Loop2“) die entsprechenden Werte für das 2. Low-Flow-Manöver

Ergebnisse

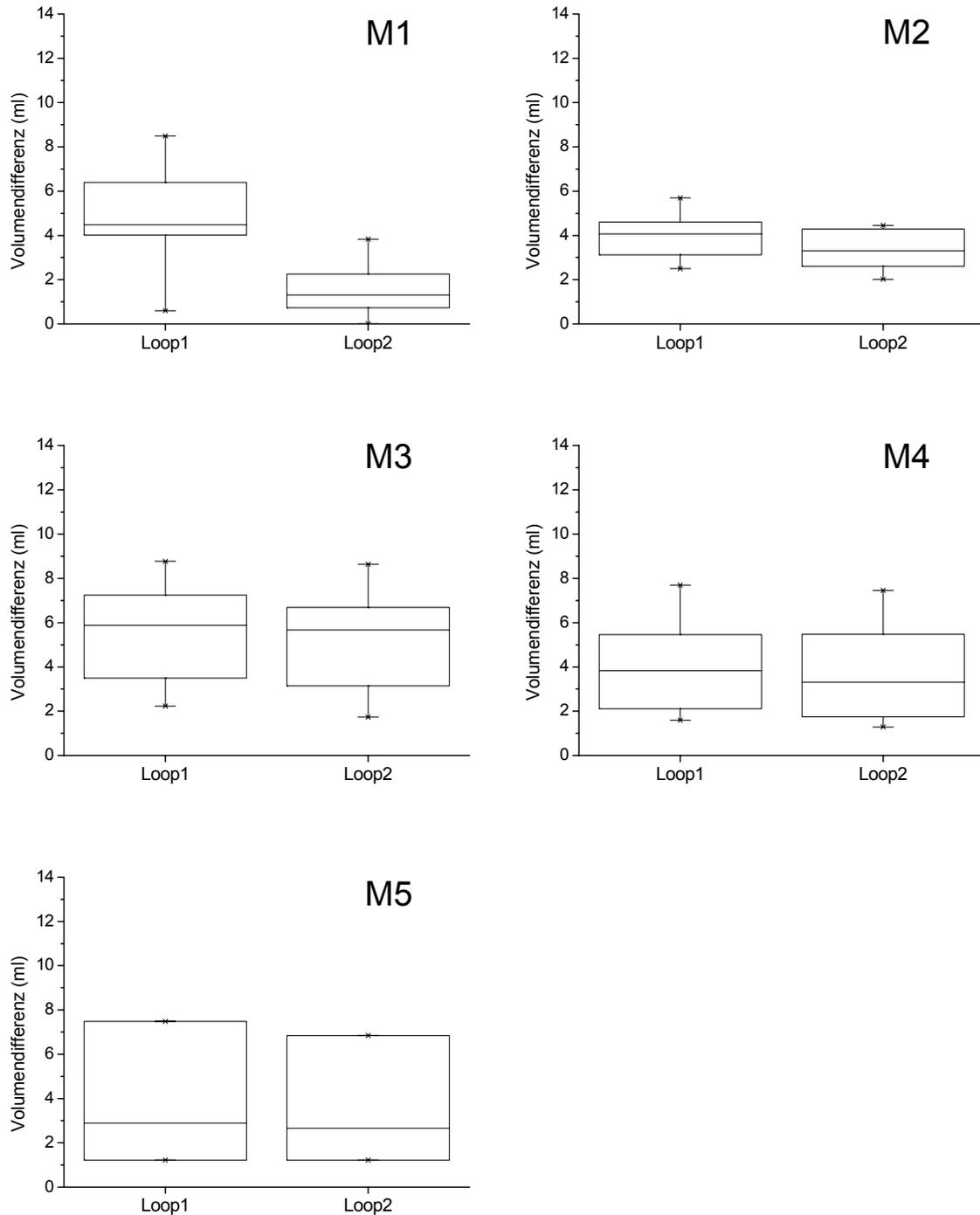


Abbildung 53: Volumendifferenzen zwischen inspiratorischem und expiratorischem Schenkel des PV-Loops vom ersten und zweiten Low-Flow-Manöver zu den Messzeitpunkten 1 bis 5 (M1-M5) bei der ARDS-Gruppe; links („Loop1“) jeweils die Volumendifferenzen zwischen in- und expiratorischem Schenkel der PV-Kurve des 1. Low-Flow-Manövers bei 15 mbar, rechts („Loop2“) die entsprechenden Werte für das 2. Low-Flow-Manöver

Ergebnisse

			M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7
Kontrollgruppe	Loop1	Med.	5,90	2,23	2,71	4,53	2,47	2,15	2,83
		IQA	4,47	2,64	2,80	4,78	4,81	2,86	5,11
	Loop2	Med.	2,16	1,48	2,14	2,62	0,83	0,76	1,09
		IQA.	3,01	1,69	2,80	3,53	3,45	1,89	3,71
ARDS-Gruppe	Loop1	Med.	5,25	4,07	5,01	3,83	2,89	/	/
		IQA	2,37	1,43	3,66	3,65	4,70	/	/
	Loop2	Med.	1,35	3,30	4,95	3,31	2,66	/	/
		IQA	1,53	1,63	3,39	3,87	4,22	/	/

Tabelle 11: Volumendifferenzen zwischen in- und expiratorischen Schenkeln der PV-Kurven bei zwei aufeinanderfolgenden Low-Flow-Manövern (bei 15 mbar); Median und Interquartilsabstand (IQA); alle Werte haben die Einheit ml

Die mittleren Volumendifferenzen zwischen in- und expiratorischem Schenkel waren in der Kontrollgruppe ab dem Messzeitpunkt M2 (was in der ARDS-Gruppe dem Zeitpunkt nach Schädigung entspricht) niedriger, als die in der ARDS-Gruppe gemessenen Werte (Tabelle 11).

Trägt man die bei der Kontrollgruppe gemessenen absoluten Unterschiede zwischen den Volumendifferenzen, die sich aus den inspiratorischen und expiratorischen Ästen der PV-Kurven in Manöver 1 und Manöver 2 ergeben, über alle Messzeitpunkte auf, so zeigt sich bei den Messzeitpunkten M2 und M3 eine deutliche Verkleinerung gegenüber M1; ab dem Zeitpunkt M3 ist ein Anstieg der Unterschiede zu beobachten, was auf einen größer werdenden Formunterschied zwischen den PV-Kurven zweier aufeinanderfolgender Low-Flow-Manöver hinweist (Abbildung 54, Tabelle 12).

Betrachtet man die absoluten Unterschiede der Volumendifferenzen in der ARDS-Gruppe, so sind die Unterschiede zwischen beiden Manövern nach Lavage (M2) deutlich reduziert. Das bedeutet, dass sich ab dem Messzeitpunkt M2 die Verläufe der PV-Kurven zweier aufeinanderfolgender Low-Flow-Manöver sehr ähnlich sind, (Abbildung 55, Tabelle 12).

Ergebnisse

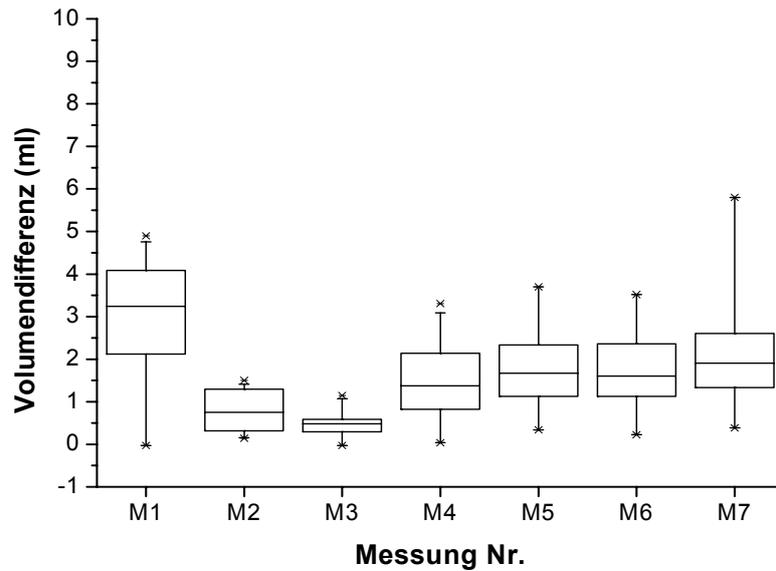


Abbildung 54: Absolute Unterschiede der Volumendifferenzen zwischen in- und expiratorischen Schenkeln der PV-Kurven zwischen zwei aufeinanderfolgenden Low-Flow-Manövern (bei 15 mbar) in der Kontrollgruppe bei den Messzeitpunkten M1-M7

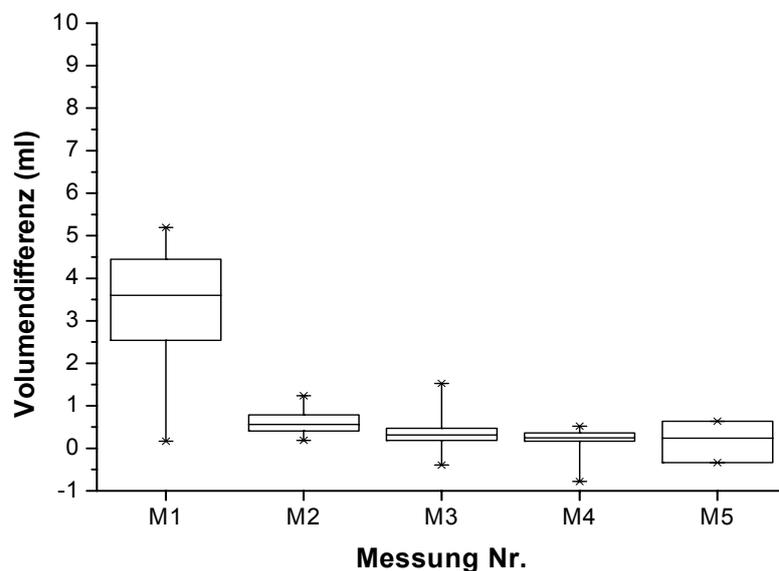


Abbildung 55: Absolute Unterschiede der Volumendifferenzen zwischen in- und expiratorischen Schenkeln der PV-Kurven zwischen zwei aufeinanderfolgenden Low-Flow-Manövern (bei 15 mbar) in der ARDS-Gruppe bei den Messzeitpunkten M1-M5

Ergebnisse

		M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7
Kontrollgruppe	Median	3,28	0,76	0,49	1,46	1,67	1,65	1,91
	IQA	1,76	1,00	0,30	1,25	1,26	1,22	1,36
ARDS-Gruppe	Median	3,67	0,56	0,32	0,24	0,24	/	/
	IQA	1,91	0,37	0,28	0,21	0,73	/	/

Tabelle 12: Mittlerer absoluter Unterschied zwischen den Volumendifferenzen zwischen in- und expiratorischem Schenkel der PV-Kurven (bei 15 mbar) zweier aufeinanderfolgender Low-Flow-Manöver in der Kontrollgruppe und in der ARDS-Gruppe; Median und Interquartilsabstand (IQA); alle Werte haben die Einheit ml

Der statistische Test (Kruskal-Wallis-ANOVA) zeigt, dass in der Kontrollgruppe der Unterschied zwischen der Volumendifferenz zum Zeitpunkt M1 und der Differenz zu den Zeitpunkten M2 und M3 signifikant ist, ab dem Zeitpunkt M4 sind die Unterschiede nicht signifikant (Tabelle 13).

	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7
M1	-	**	**	-	-	-	-
M2	**	-	-	-	-	-	*
M3	**	-	-	*	*	*	**
M4	-	-	*	-	-	-	-
M5	-	-	*	-	-	-	-
M6	-	-	*	-	-	-	-
M7	-	*	**	-	-	-	-

Tabelle 13: Signifikanzniveau (Kruskal-Wallis-ANOVA) der Unterschiede zwischen den Volumendifferenzen zwischen in- und expiratorischem Schenkel der PV-Kurven (bei 15 mbar) zweier aufeinanderfolgender Low-Flow-Manöver bei der Kontrollgruppe; -: nicht signifikant, *: $p \leq 0,05$, **: $p \leq 0,01$

Ergebnisse

Bei der ARDS-Gruppe zeigt der Test einen signifikanten Unterschied zwischen den Volumendifferenzen zum Messzeitpunkt M1 (vor Lavage) und allen nachfolgenden Differenzen (Tabelle 14).

	M1	M2	M3	M4	M5
M1	-	*	**	**	*
M2	*	-	-	-	-
M3	**	-	-	-	-
M4	**	-	-	-	-
M5	*	-	-	-	-

Tabelle 14: Signifikanzniveau (Kruskal-Wallis-ANOVA) der Unterschiede zwischen den Volumendifferenzen zwischen in- und expiratorischem Schenkel der PV-Kurven (bei 15 mbar) zweier aufeinanderfolgender Low-Flow-Manöver bei der ARDS-Gruppe ; -: nicht signifikant, *: $p \leq 0,05$, **: $p \leq 0,01$

Die zweifaktorielle ANOVA über die Volumendifferenzen in Messung 4 ($t = 1h$) und Messung 5 ($t = 2h$) innerhalb der beiden Gruppen einerseits sowie zwischen Kontroll- und ARDS-Gruppe andererseits ergab keinen signifikanten Unterschied für den Faktor „Messung“. Für den Faktor „Gruppe“ war der Unterschied signifikant ($p \leq 0,001$). Es bestand keine signifikante Interaktion.

Trägt man die Verläufe der absoluten Volumendifferenzen gruppenweise gemittelt für drei PEEP-Stufen (niedriger, mittlerer und hoher PEEP) und für alle Messzeitpunkte in einem gemeinsamen Diagramm auf, so zeigt sich, dass bei der Kontrollgruppe die absoluten Unterschiede zwischen den Volumendifferenzen bei niedrigem PEEP höher sind als bei hohem PEEP (Abbildung 56).

Ergebnisse

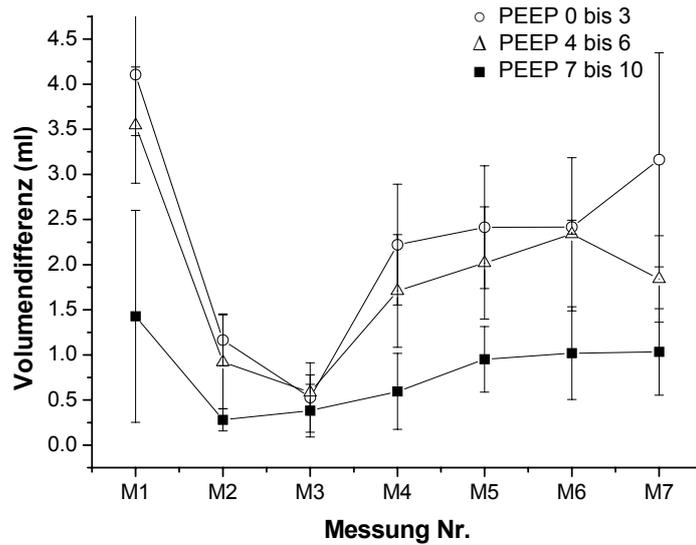


Abbildung 56: Verlauf der Unterschiede zwischen den Volumendifferenzen zwischen in- und expiratorischem Schenkel der PV-Kurven (bei 15 mbar) zweier aufeinanderfolgender Low-Flow- Manöver bei der Kontrollgruppe

Bei der ARDS-Gruppe lediglich in Messung 1 bei hohem PEEP eine Abhängigkeit der absoluten Unterschiede zwischen den Volumendifferenzen vom PEEP vermuten. Die Volumendifferenz ist hier deutlich niedriger als bei den anderen PEEP-Stufen (Abbildung 57).

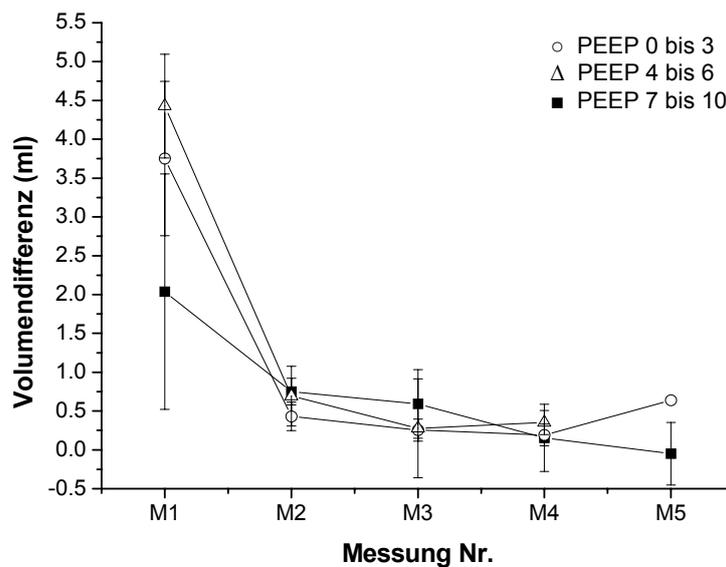


Abbildung 57: Verlauf der Unterschiede zwischen den Volumendifferenzen zwischen in- und expiratorischem Schenkel der PV-Kurven (bei 15 mbar) zweier aufeinanderfolgender Low-Flow-Manöver bei der ARDS-Gruppe

4.2 Constant-Flow-Manöver

Im Zusammenhang mit den Constant-Flow-Manövern wurde der Einfluss unterschiedlicher Flussraten auf die Compliance untersucht. Hierzu wurde der dynamische Complianceverlauf über 6 Volumen-Slices – gemeinsam für In- und Expiration berechnet. Es wurden die zu den Messzeitpunkten M4 (t=1h) und M5 (t=2h) erhobenen Daten für die Schädigungs- und Kontrollgruppe analysiert.

4.2.1 Flussabhängigkeit der Compliance

Der statistische Test (ANOVA) ergab für die beiden Messzeitpunkte M4 und M5 keine signifikante Abhängigkeit der für In- und Expiration gemeinsam berechneten Compliance vom Fluss.

Aufgrund dieses Befundes wurden zur weiteren Analyse die für In- und Expiration getrennt ermittelten Compliancewerte der einzelnen Untermanöver gemittelt, so dass sich ein mittlerer Complianceverlauf für die Inspiration sowie ein Complianceverlauf für die Expiration pro Messung und Tier ergab.

Inspiration

Die Anzahl der Datensätze, die der Berechnung der Flussabhängigkeit der Compliance während der Inspirationsphase zugrundegelegt wurden, sind in Tabelle 15 zusammengefasst.

		Slice1	Slice2	Slice3	Slice4	Slice5	Slice6
Kontrollgruppe	M4	18	19	19	18	19	19
	M5	16	16	16	16	14	16
ARDS-Gruppe	M4	11	11	11	11	11	10
	M5	5	5	5	5	5	5

Tabelle 15: Anzahl der in die Auswertung der Flussabhängigkeit der inspiratorischen Compliance eingeschlossenen Datensätze für beide Versuchsgruppen zu den Messzeitpunkten 4 und 5

Ergebnisse

In der ARDS-Gruppe lagen zu den Messzeitpunkten M4 und M5 die intratidalen inspiratorischen Compliancewerte über den Volumen-Slices deutlich niedriger als in der Kontrollgruppe (Tabelle 16, Abbildung 58).

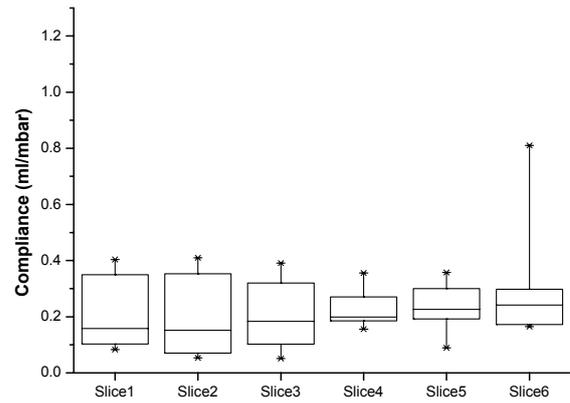
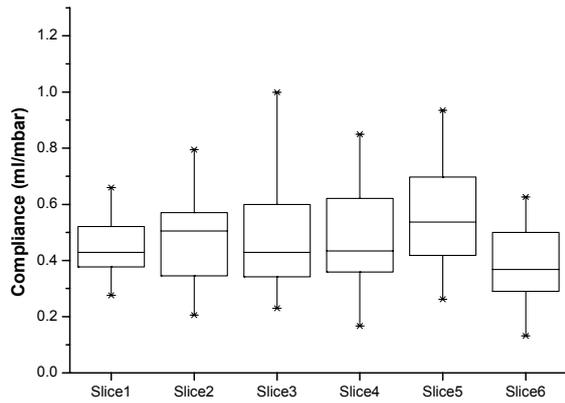
			Slice1	Slice2	Slice3	Slice4	Slice5	Slice6
Kontroll- gruppe	M4	Median	0,44	0,51	0,43	0,44	0,54	0,37
		IQA	0,14	0,21	0,24	0,26	0,25	0,20
	M5	Median	0,57	0,51	0,45	0,47	0,50	0,38
		IQA	0,30	0,14	0,34	0,21	0,21	0,16
ARDS- Gruppe	M4	Median	0,16	0,15	0,18	0,20	0,23	0,26
		IQA	0,24	0,25	0,21	0,08	0,10	0,13
	M5	Median	0,26	0,30	0,21	0,23	0,21	0,20
		IQA	0,16	0,20	0,14	0,12	0,06	0,14

Tabelle 16: Mittlere inspiratorische Compliance während Constant-Flow-Manöver zu den Messzeitpunkten M4 und M5 bei beiden Versuchsgruppen; Median und Interquartilesabstand (IQA); alle Werte haben die Einheit ml/mbar

Der statistische Test (zweifaktorielle ANOVA) ergab für den in Messzeitpunkt M4 (t = 1h) in der ARDS-Gruppe und für Messzeitpunkt M4 in der Kontrollgruppe keinen signifikanten Unterschied für den Faktor „Slice“. Für den Faktor „Gruppe“ war der Unterschied eindeutig signifikant ($p \leq 0,01$). Es bestand keine signifikante Interaktion.

Ergebnisse

M4



M5

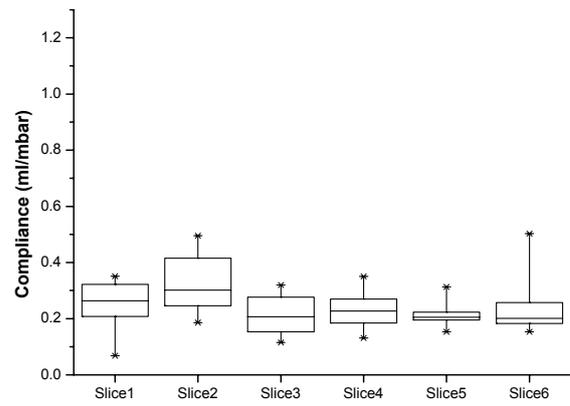
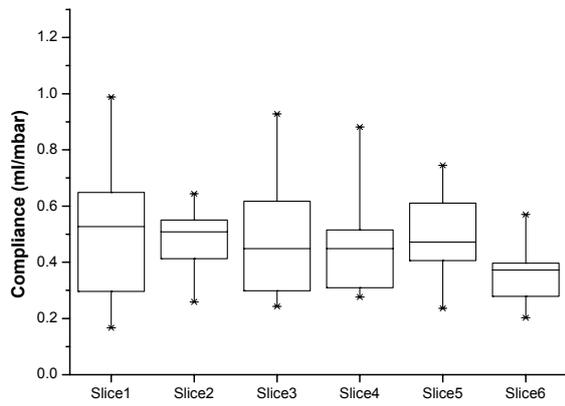


Abbildung 58: Mittlere inspiratorische Complianceverläufe über den Volumen-Slices 1 bis 6 bei Constant-Flow-Manöver; links: Kontrollgruppe, rechts: ARDS-Gruppe, oben: Messzeitpunkt 4, unten: Messzeitpunkt 5

Ergebnisse

Expiration

Die Anzahl der Datensätze, die der Berechnung der Flussabhängigkeit der Compliance während der Expirationsphase zugrundegelegt wurden, sind in Tabelle 17 zusammengefasst.

		Slice1	Slice2	Slice3	Slice4	Slice5	Slice6
Kontroll- gruppe	M4	19	19	19	19	19	19
	M5	16	16	16	16	16	16
ARDS- Gruppe	M4	11	11	11	11	11	11
	M5	5	5	5	5	5	5

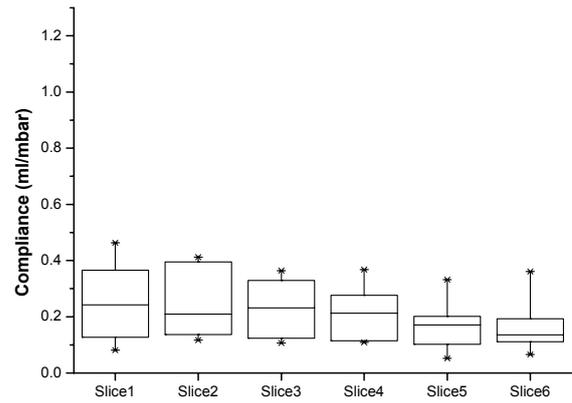
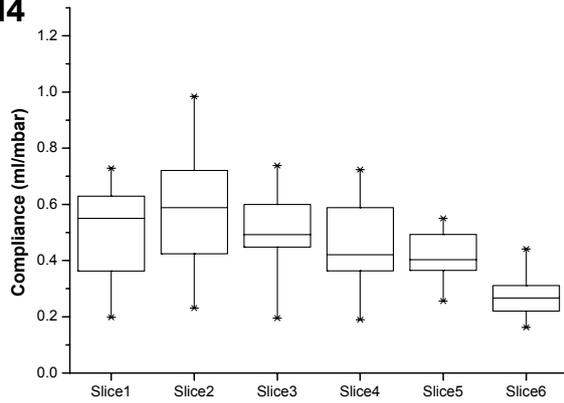
Tabelle 17: Anzahl der in die Auswertung der Flussabhängigkeit der expiratorischen Compliance eingeschlossenen Datensätze für beide Versuchsgruppen zu den Messzeitpunkten 4 und 5

Auch in der Expirationsphase der Constant-Flow-Manöver lagen bei der ARDS-Gruppe die Compliancewerte über alle Volumen-Slices zu beiden Messzeitpunkten M4 und M5 deutlich unter den Compliancewerten der Kontrollgruppe. In der Kontrollgruppe zeigen die Compliancewerte über den Slices einen abfallenden Verlauf, was bei der ARDS-Gruppe allenfalls bei der Messung M5 zu beobachten ist (Abbildung 59, Tabelle 18).

Der statistische Test (zweifaktorielle ANOVA) ergab für den in Messzeitpunkt M4 (t=1h) in der ARDS-Gruppe und für Messzeitpunkt M4 in der Kontrollgruppe einen signifikanten Unterschied für den Faktor „Slice“ ($p \leq 0,05$). Für den Faktor „Gruppe“ war der Unterschied eindeutig signifikant ($p \leq 0,01$). Es bestand keine signifikante Interaktion.

Ergebnisse

M4



M5

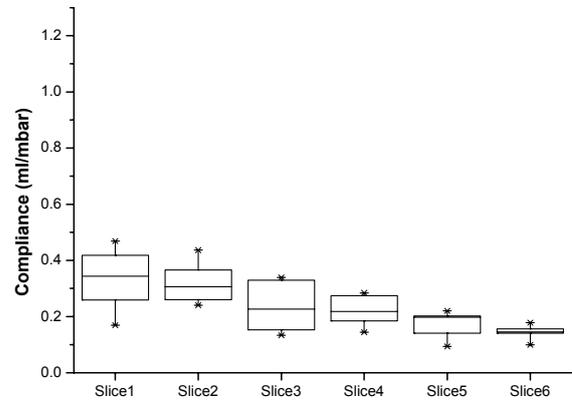
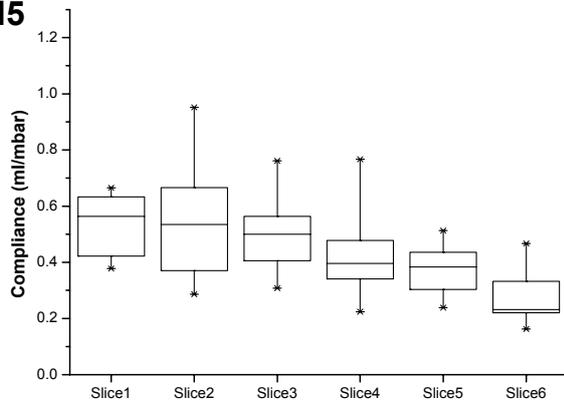


Abbildung 59: Mittlere expiratorische Complianceverläufe über den Volumen-Slices 1 bis 6 bei Constant-Flow-Manöver; links: Kontrollgruppe, rechts: ARDS-Gruppe, oben: Messzeitpunkt 4, unten: Messzeitpunkt 5

Ergebnisse

			Slice1	Slice2	Slice3	Slice4	Slice5	Slice6
Kontroll-Gruppe	M4	Median	0,56	0,59	0,50	0,42	0,40	0,27
		IQA	0,26	0,28	0,14	0,22	0,13	0,09
	M5	Median	0,58	0,54	0,51	0,41	0,39	0,24
		IQA	0,22	0,26	0,18	0,14	0,14	0,11
ARDS-Gruppe	M4	Median	0,24	0,21	0,23	0,21	0,17	0,14
		IQA	0,23	0,24	0,18	0,15	0,10	0,07
	M5	Median	0,34	0,31	0,23	0,22	0,20	0,15
		IQA	0,20	0,13	0,18	0,10	0,08	0,03

Tabelle 18: Mittlere expiratorische Compliance während Constant-Flow-Manöver zu den Messzeitpunkten M4 und M5 bei beiden Versuchsgruppen; Median und Interquartilsabstand (IQA); alle Werte haben die Einheit ml/mbar

4.3 Snap-Shot-Manöver

Aus den Messdaten der Snap-Shot-Manöver wurde der mittlere dynamische Complianceverlauf in In- und Expiration über 6 Slices berechnet. Für die weitere Auswertung wurde der Median der für jede Slice berechneten Compliancewerte aller Tiere einer Versuchsgruppe verwendet. Pro Slice ergab sich also ein einzelner Compliance-Wert.

Inspiration

Die Anzahl der Datensätze, die bei der Kontrollgruppe der Berechnung der Compliance während der Inspirationsphase zugrundegelegt wurden, sind in Tabelle 19 zusammengefasst:

Ergebnisse

	M1 vor LF	M1 nach LF	M2 vor LF	M2 nach LF	M3 vor LF	M3 nach LF	M4 vor LF	M4 nach LF	M5 vor LF	M5 nach LF	M6 vor LF	M6 nach LF	M7 vor LF	M7 nach LF
Slice1	19	17	17	18	17	16	19	16	15	14	11	12	16	14
Slice2	17	16	17	15	16	15	19	13	15	13	11	9	16	14
Slice3	17	15	18	16	18	18	18	12	12	11	11	11	13	14
Slice4	20	14	20	15	15	14	16	16	15	9	11	8	14	13
Slice5	20	15	17	13	18	16	18	12	13	10	11	10	14	12
Slice6	17	15	20	17	17	17	20	16	16	10	11	10	16	11

Tabelle 19: Anzahl der in die Analyse der inspiratorischen Compliance pro Volumenslice (Slice1 – Slice6) einbezogenen Datensätze (Kontrollgruppe); LF = Low-Flow-Manöver

In der Kontrollgruppe sanken die Compliancewerte nach dem Lavagezeitpunkt nicht ab und waren ab Messzeitpunkt M2 deutlich höher als in der ARDS-Gruppe. Die Zunahme der Compliance zwischen zwei beliebigen Messungen M(x) vor und nach Low Flow war zudem bei allen Messzeitpunkten deutliche ausgeprägt (Abbildung 60, Tabelle 20):

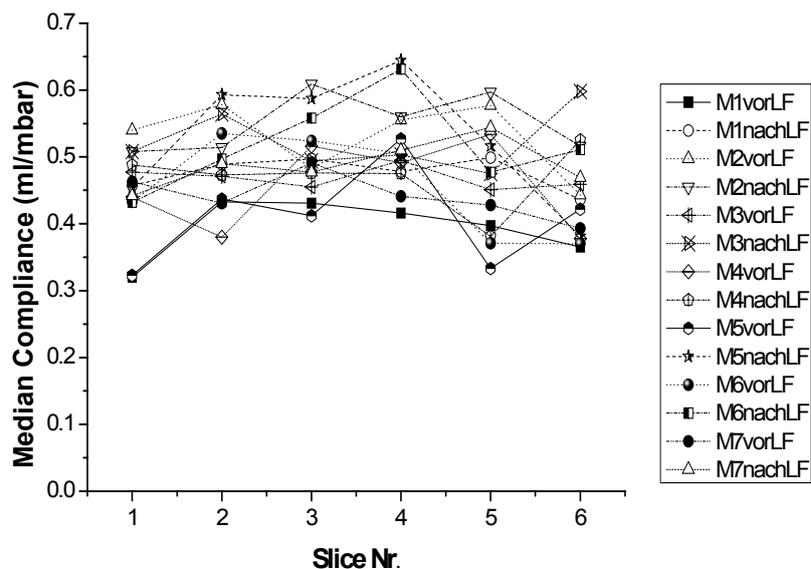


Abbildung 60: mittlere Complianceverläufe der Inspirationsteile der Snap-Shot-Manöver in der Kontrollgruppe über die Messungen M1-M7 vor und nach Low-Flow-Manöver (vorLF / nachLF)

Ergebnisse

		M1 vor LF / M1 nach LF	M2 vor LF / M2 nach LF	M3 vor LF/ M3 nach LF	M4 vor LF/ M4 nach LF	M5 vor LF/ M5 nach LF	M6 vor LF/ M6 nach LF	M7 vor LF/ M7 nach LF
Slice1	Median	0,32 0,46	0,54 0,51	0,48 0,51	0,44 0,49	0,32 0,45	0,43 0,43	0,46 0,44
	IQA	0,21 0,27	0,36 0,20	0,29 0,25	0,22 0,26	0,15 0,38	0,18 0,11	0,30 0,16
Slice2	Median	0,43 0,49	0,58 0,51	0,47 0,56	0,38 0,47	0,44 0,59	0,54 0,50	0,43 0,49
	IQA	0,18 0,30	0,36 0,19	0,20 0,23	0,22 0,38	0,21 0,20	0,24 0,18	0,23 0,22
Slice3	Median	0,43 0,50	0,48 0,61	0,46 0,50	0,52 0,48	0,41 0,59	0,52 0,56	0,49 0,48
	IQA	0,17 0,13	0,28 0,16	0,23 0,24	0,16 0,28	0,14 0,34	0,24 0,30	0,24 0,31
Slice4	Median	0,42 0,48	0,56 0,56	0,50 0,50	0,49 0,48	0,53 0,64	0,51 0,63	0,44 0,51
	IQA	0,15 0,27	0,20 0,23	0,24 0,28	0,18 0,19	0,28 0,48	0,09 0,22	0,41 0,24
Slice5	Median	0,40 0,50	0,58 0,60	0,45 0,48	0,53 0,38	0,33 0,52	0,37 0,48	0,43 0,54
	IQA	0,17 0,37	0,27 0,23	0,13 0,40	0,28 0,23	0,20 0,33	0,20 0,17	0,18 0,34
Slice6	Median	0,37 0,44	0,44 0,52	0,46 0,60	0,38 0,53	0,42 0,38	0,37 0,51	0,39 0,47
	IQA	0,31 0,19	0,18 0,20	0,26 0,47	0,28 0,35	0,20 0,17	0,13 0,18	0,17 0,29

Tabelle 20: dynamische Compliance des Inspirationsteils der Snap-Shot-Manöver in der Kontrollgruppe jeweils vor und nach Durchführung der Low-Flow-Manöver (LF), Median und Interquartilsabstand (IQA); alle Werte haben die Einheit ml/mbar

Die zweifaktorielle ANOVA für die Compliance in M1 vor Low Flow gegen M4 vor Low Flow über alle Slices ergab in der Kontrollgruppe keinen signifikanten Unterschied für den Faktor „Slice“. Für den Faktor „Messung“ war der Unterschied hochsignifikant ($p < 0,01$). Es bestand keine signifikante Interaktion.

In der ARDS-Gruppe ging folgende Anzahl Datensätze in die Auswertung ein (Tabelle 21):

Ergebnisse

	M1 vor LF	M1 nach LF	M2 vor LF	M2 nach LF	M3 vor LF	M3 nach LF	M4 vor LF	M4 nach LF	M5 vor LF	M5 nach LF	M6 vor LF	M6 nach LF	M7 vor LF	M7 nach LF
Slice1	20	18	18	18	16	16	12	11	6	8	0	0	0	0
Slice2	21	16	19	18	18	17	11	11	6	7	0	0	0	0
Slice3	20	17	19	18	18	17	11	10	6	8	0	0	0	0
Slice4	20	11	19	17	17	17	10	10	6	8	0	0	0	0
Slice5	21	15	18	17	15	17	10	9	6	8	0	0	0	0
Slice6	19	13	18	17	16	16	10	10	5	7	0	0	0	0

Tabelle 21: Anzahl der in die Analyse der inspiratorischen Compliance pro Volumenslice (Slice1 – Slice6) einbezogenen Datensätze (ARDS-Gruppe); LF = Low-Flow-Manöver

Nach Lavage sank die mittlere inspiratorische Compliance deutlich ab. Der Vergleich von einer beliebigen Messung $M_{(x)}$ vor den beiden Low-Flow-Manövern zu einer beliebigen Messung $M_{(x)}$ nach den beiden Low-Flow-Manövern zeigt, dass es zum Zeitpunkt M1 zu einer deutlichen Compliancezunahme nach den beiden Low-Flow-Manövern kam (M1 vor Low Flow verglichen mit M1 nach Low Flow). Nach Lavage war die Compliancezunahme geringer ausgeprägt, aber dennoch nachzuweisen (Abbildung 61, Tabelle 22).

Die zweifaktorielle ANOVA für die Compliance zum Zeitpunkt M1 vor Low Flow gegen M4 vor Low Flow über alle Slices ergab in der ARDS-Gruppe keinen signifikanten Unterschied für den Faktor „Slice“. Für den Faktor „Messung“ war der Unterschied hochsignifikant ($p < 0,01$). Es bestand keine signifikante Interaktion.

Ergebnisse

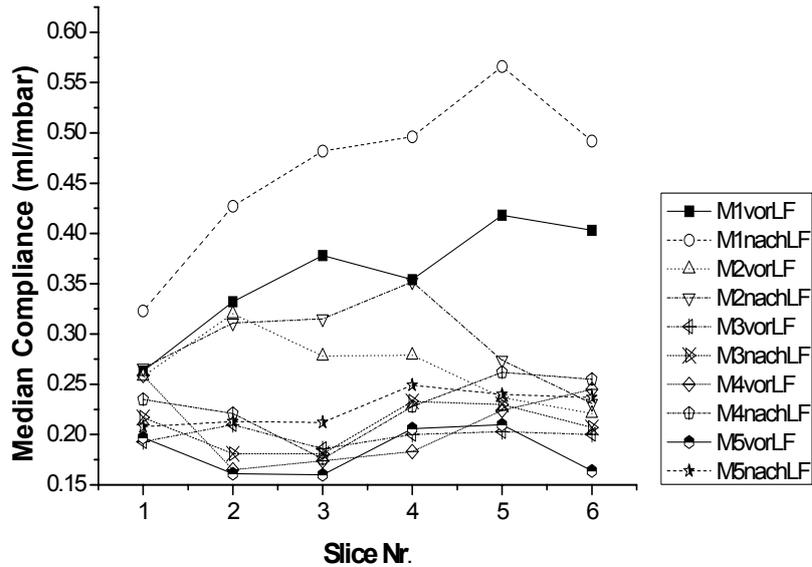


Abbildung 61: mittlere Complianceverläufe der Inspirationsteile der Snap-Shot-Manöver in der ARDS-Gruppe über die Messungen M1-M5

		M1 vor LF/ M1 nach LF	M2 vor LF/ M2 nach LF	M3 vor LF/ M3 nach LF	M4 vor LF/ M4 nach LF	M5 vor LF/ M5 nach LF	M6 vor LF/ M6 nach LF	M7 vor LF/ M7 nach LF
Slice1	Median	0,26 0,32	0,26 0,27	0,19 0,22	0,26 0,24	0,20 0,21	\ \	\ \
	IQA	0,17 0,25	0,08 0,14	0,22 0,17	0,27 0,16	0,22 0,19	\ \	\ \
Slice2	Median	0,33 0,43	0,32 0,31	0,21 0,18	0,17 0,22	0,16 0,21	\ \	\ \
	IQA	0,13 0,26	0,15 0,09	0,20 0,18	0,12 0,09	0,13 0,12	\ \	\ \
Slice3	Median	0,38 0,48	0,28 0,32	0,19 0,18	0,17 0,18	0,16 0,21	\ \	\ \
	IQA	0,22 0,34	0,16 0,12	0,18 0,20	0,17 0,05	0,15 0,11	\ \	\ \
Slice4	Median	0,35 0,50	0,28 0,35	0,20 0,22	0,18 0,23	0,21 0,25	\ \	\ \
	IQA	0,14 0,44	0,16 0,25	0,15 0,17	0,11 0,12	0,19 0,26	\ \	\ \
Slice5	Median	0,42 0,57	0,24 0,27	0,20 0,23	0,22 0,26	0,21 0,24	\ \	\ \
	IQA	0,15 0,54	0,09 0,16	0,10 0,15	0,07 0,14	0,09 0,14	\ \	\ \
Slice6	Median	0,40 0,49	0,22 0,23	0,20 0,21	0,25 0,26	0,16 0,24	\ \	\ \
	IQA	0,22 0,32	0,08 0,13	0,06 0,10	0,12 0,27	0,05 0,09	\ \	\ \

Tabelle 22: dynamische Compliance des Inspirationsteils der Snap-Shot-Manöver in der ARDS-Gruppe, Median und Interquartilsabstand (IQA); alle Werte haben die Einheit ml/mbar

Ergebnisse

Expiration

Die Anzahl der Datensätze, die bei der Kontrollgruppe der Berechnung der Compliance während der Expirationsphase zugrundegelegt wurden, sind in Tabelle 23 zusammengefasst.

	M1 vor LF	M1 nach LF	M2 vor LF	M2 nach LF	M3 vor LF	M3 nach LF	M4 vor LF	M4 nach LF	M5 vor LF	M5 nach LF	M6 vor LF	M6 nach LF	M7 vor LF	M7 nach LF
Slice1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Slice2	19	15	17	11	15	16	18	14	15	11	12	11	15	12
Slice3	20	19	20	16	17	16	19	17	16	14	12	12	14	14
Slice4	20	19	21	21	16	20	20	18	17	17	12	11	16	14
Slice5	20	20	21	21	20	20	20	18	17	16	11	12	16	15
Slice6	20	18	21	21	20	20	20	19	17	16	12	12	14	15

Tabelle 23: Anzahl der in die Analyse der expiratorischen Compliance pro Volumenslice (Slice1 – Slice6) einbezogenen Datensätze (Kontrollgruppe) jeweils vor und nach Durchführung der Low-Flow-Manöver (LF)

Ebenso wie in der Inspirationsphase zeigten die intratidalen Compliancewerte in der Expirationsphase bei der Kontrollgruppe nach dem Lavagezeitpunkt keine Abnahme. Insgesamt waren die Compliancewerte bei der Kontrollgruppe auf einem höheren Niveau als bei der ARDS-Gruppe. Es war eine Zunahme der Werte zwischen $M(x)$ vor Low-Flow und $M(x)$ nach Low-Flow zu beobachten (Abbildung 62, Tabelle 24).

Ergebnisse

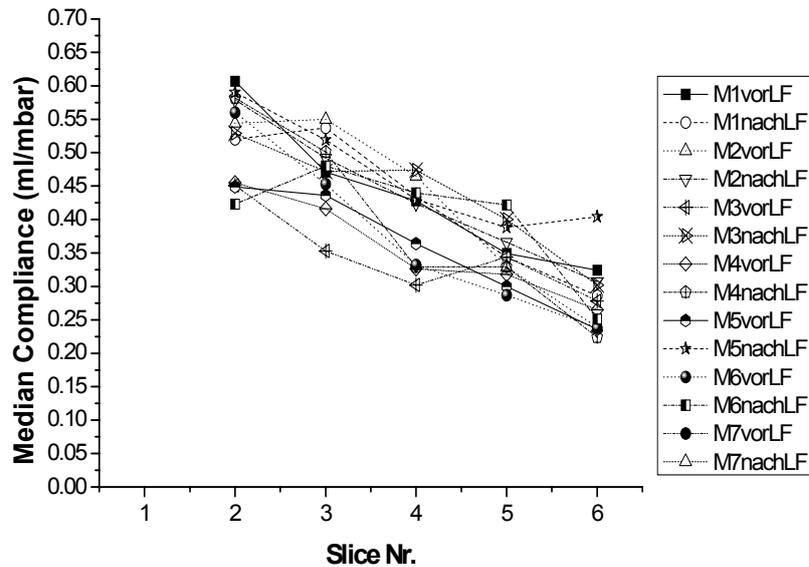


Abbildung 62: Gemittelte Verläufe der expiratorischen Compliance (Median) der Atemzüge, die während der Snap-Shot Manöver für die Messungen M1 – M7 über die Volumenslices 1 - 6 aufgezeichnet wurden (Kontrollgruppe)

Der statistische Test (zweifaktorielle ANOVA) für die Compliance in M1 vor Low-Flow gegen M4 vor Low-Flow über alle Slices ergab in der Kontrollgruppe einen signifikanten Unterschied für den Faktor „Slice“ ($p < 0,05$). Für den Faktor „Messung“ war der Unterschied deutlich signifikant ($p < 0,01$). Es bestand keine signifikante Interaktion.

Die Anzahl der Datensätze, die bei der ARDS-Gruppe der Berechnung der Compliance während der Expirationsphase zugrundegelegt wurden, sind in Tabelle 25 zusammengefasst.

Bei der ARDS-Gruppe sanken die intratidalen Compliancewerte in der Expirationsphase – ähnlich wie in der Inspirationsphase - nach Lavage deutlich ab. Nach Lavage war die Compliancezunahme zwischen $M_{(x)}$ vor Low-Flow und $M_{(x)}$ nach Low-Flow wie auch in der Inspiration nur noch gering ausgeprägt (Abbildung 63, Tabelle 26).

Ergebnisse

		M1 vor LF/ M1 nach LF	M2 vor LF / M2 nach LF	M3 vor LF/ M3 nach LF	M4 vor LF/ M4 nach LF	M5 vor LF/ M5 nach LF	M6 vor LF/ M6 nach LF	M7 vor LF/ M7 nach LF
Slice1	Median	\	\	\	\	\	\	\
	IQA	\	\	\	\	\	\	\
Slice2	Median	0,46 0,46	0,61 0,52	0,54 0,58	0,45 0,53	0,46 0,58	0,45 0,59	0,56 0,42
	IQA	0,31 0,23	0,26 0,17	0,18 0,34	0,23 0,12	0,19 0,29	0,21 0,27	0,36 0,30
Slice3	Median	0,38 0,50	0,47 0,54	0,55 0,49	0,35 0,47	0,42 0,50	0,44 0,52	0,45 0,48
	IQA	0,10 0,14	0,21 0,24	0,18 0,12	0,24 0,21	0,23 0,22	0,24 0,24	0,14 0,22
Slice4	Median	0,30 0,43	0,43 0,44	0,47 0,42	0,30 0,47	0,33 0,33	0,36 0,43	0,33 0,44
	IQA	0,14 0,18	0,21 0,28	0,17 0,27	0,19 0,23	0,24 0,11	0,16 0,19	0,11 0,28
Slice5	Median	0,27 0,39	0,35 0,34	0,33 0,37	0,34 0,40	0,32 0,33	0,30 0,39	0,29 0,42
	IQA	0,09 0,14	0,17 0,24	0,18 0,22	0,13 0,13	0,17 0,12	0,15 0,35	0,21 0,36
Slice6	Median	0,23 0,24	0,32 0,29	0,24 0,31	0,28 0,30	0,27 0,22	0,24 0,40	0,24 0,25
	IQA	0,10 0,20	0,18 0,12	0,15 0,23	0,18 0,27	0,16 0,13	0,10 0,33	0,15 0,21

Tabelle 24: Mittlere (Median, Interquartilsabstand (IQA)) Volumen-abhängige dynamische Compliance in (ml/mbar) pro Volumenslice (Slice1 – Slice6) des Expirationsteils der Snapshot-Manöver (Kontrollgruppe) jeweils vor und nach Durchführung der Low-Flow-Manöver (LF)

	M1 vor LF	M1 nach LF	M2 vor LF	M2 nach LF	M3 vor LF	M3 nach LF	M4 vor LF	M4 nach LF	M5 vor LF	M5 nach LF	M6 vor LF	M6 nach LF	M7 vor LF	M7 nach LF
Slice1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Slice2	19	13	19	17	17	17	12	12	6	8	0	0	0	0
Slice3	21	16	19	18	18	18	12	12	6	8	0	0	0	0
Slice4	21	19	19	17	17	18	12	12	6	8	0	0	0	0
Slice5	21	19	19	18	18	18	12	12	6	8	0	0	0	0
Slice6	21	19	19	18	18	18	12	12	6	8	0	0	0	0

Tabelle 25: Anzahl der in die Analyse der expiratorischen Compliance pro Volumenslice (Slice1 – Slice6) einbezogenen Datensätze (ARDS-Gruppe) jeweils vor und nach Durchführung der Low-Flow-Manöver (LF)

Ergebnisse

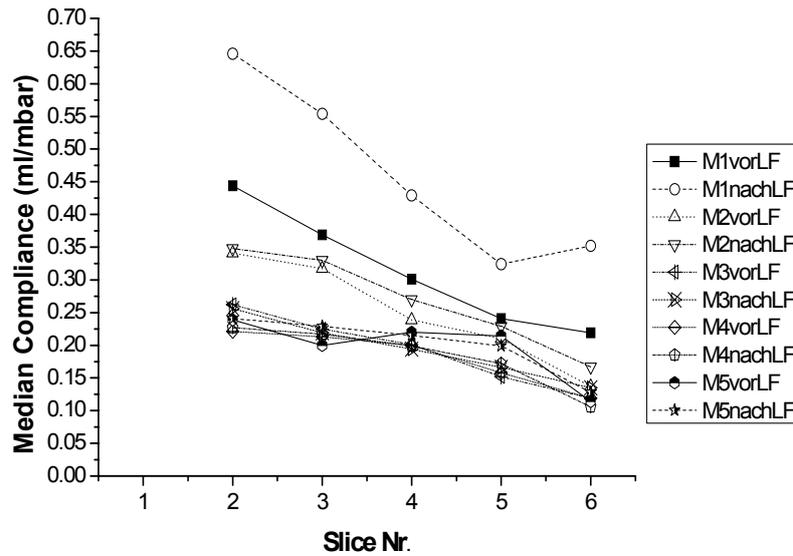


Abbildung 63: Gemittelte Verläufe der expiratorischen Compliance (Median) der Atemzüge, die während der Snap-Shot-Manöver für die Messungen M1 – M5 über die Volumenslices 1 - 6 aufgezeichnet wurden (ARDS-Gruppe)

		M1 vor LF/ M1 nach LF	M2 vor LF / M2 nach LF	M3 vor LF/ M3 nach LF	M4 vor LF/ M4 nach LF	M5 vor LF/ M5 nach LF	M6 vor LF/ M6 nach LF	M7 vor LF/ M7 nach LF
Slice1	Median	\	\	\	\	\	\	\
	IQA	\	\	\	\	\	\	\
Slice2	Median	0,44 0,65	0,34 0,35	0,26 0,26	0,22 0,23	0,24 0,24	\	\
	IQA	0,22 0,36	0,11 0,12	0,15 0,15	0,19 0,14	0,15 0,11	\	\
Slice3	Median	0,37 0,56	0,32 0,33	0,23 0,22	0,21 0,22	0,20 0,23	\	\
	IQA	0,13 0,25	0,17 0,17	0,16 0,15	0,17 0,15	0,08 0,14	\	\
Slice4	Median	0,30 0,43	0,24 0,27	0,20 0,19	0,20 0,20	0,22 0,22	\	\
	IQA	0,17 0,23	0,06 0,10	0,14 0,12	0,15 0,15	0,07 0,09	\	\
Slice5	Median	0,24 0,32	0,21 0,23	0,15 0,17	0,16 0,17	0,21 0,20	\	\
	IQA	0,15 0,19	0,04 0,09	0,07 0,11	0,15 0,14	0,13 0,07	\	\
Slice6	Median	0,22 0,35	0,14 0,17	0,12 0,14	0,12 0,11	0,11 0,13	\	\
	IQA	0,08 0,24	0,04 0,08	0,07 0,04	0,11 0,10	0,04 0,04	\	\

Tabelle 26: Mittlere (Median, Interquartilsabstand (IQA)) Volumen-abhängige dynamische Compliance in (ml/mbar) pro Volumenslice (Slice1 – Slice6) des Expirationsteils der Snap-Shot-Manöver (ARDS-Gruppe) jeweils vor und nach Durchführung der Low-Flow-Manöver (LF)

Ergebnisse

Die zweifaktorielle ANOVA für die Compliance in M1 vor Low-Flow gegen M4 vor Low-Flow über alle Slices ergab in der ARDS-Gruppe einen hochsignifikanten Unterschied für den Faktor „Slice“ ($p < 0,01$). Für den Faktor „Messung“ war der Unterschied ebenfalls hochsignifikant ($p < 0,01$). Es bestand keine signifikante Interaktion.

Der statistische Test (zweifaktorielle ANOVA) für die Compliance in M4 vor Low-Flow bei der ARDS-Gruppe gegen M4 vor Low-Flow bei der Kontrollgruppe über alle Slices ergab einen eindeutig signifikanten Unterschied für den Faktor „Slice“ ($p < 0,01$). Für den Faktor „Gruppe“ war der Unterschied ebenfalls deutlich signifikant ($p < 0,01$). Es bestand keine signifikante Interaktion.

4.4 Vitalparameter

Neben der Analyse der Parameter der Atemmechanik, die im Fokus der vorliegenden Arbeit liegt, wurden die drei Vitalparameter *Sauerstoffpartialdruck*, *pH-Wert des arteriellen Blutes* und *mittlerer arterieller Druck* in ihrem zeitlichen Verlauf analysiert. Die Zeitverläufe wurden zwischen beiden Gruppen verglichen.

4.4.1 Sauerstoffpartialdruck

Die Anzahl der Datensätze, die in die statistische Auswertung des Sauerstoffpartialdrucks einging, ist in Tabelle 27 zusammengefasst.

	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7
Kontrollgruppe	21	21	19	21	17	12	16
ARDS-Gruppe	21	19	18	13	10	6	2

Tabelle 27: Anzahl der pro Messzeitpunkt (M1 – M7) in die Auswertung des Sauerstoffpartialdrucks einbezogenen Datensätze für die Kontrollgruppe und die ARDS-Gruppe

Ergebnisse

Die zeitlichen Verläufe über die Messzeitpunkte (M1 – M7) sind in Abb. 65 zusammengefasst. Während der Sauerstoffpartialdruck in der Kontrollgruppe konstant bei hohen Werten blieb, zeigte er in der ARDS-Gruppe dagegen ein deutliches Absinken nach Lavage (Abbildung 64, Tabelle 28, Werte für verschiedene PEEP-Stufen wurden zusammengefasst).

Der statistische Test (Kruskal-Wallis-ANOVA) zeigt in der Kontrollgruppe keine signifikanten Unterschiede zwischen den Werten zu den einzelnen Messzeitpunkten.

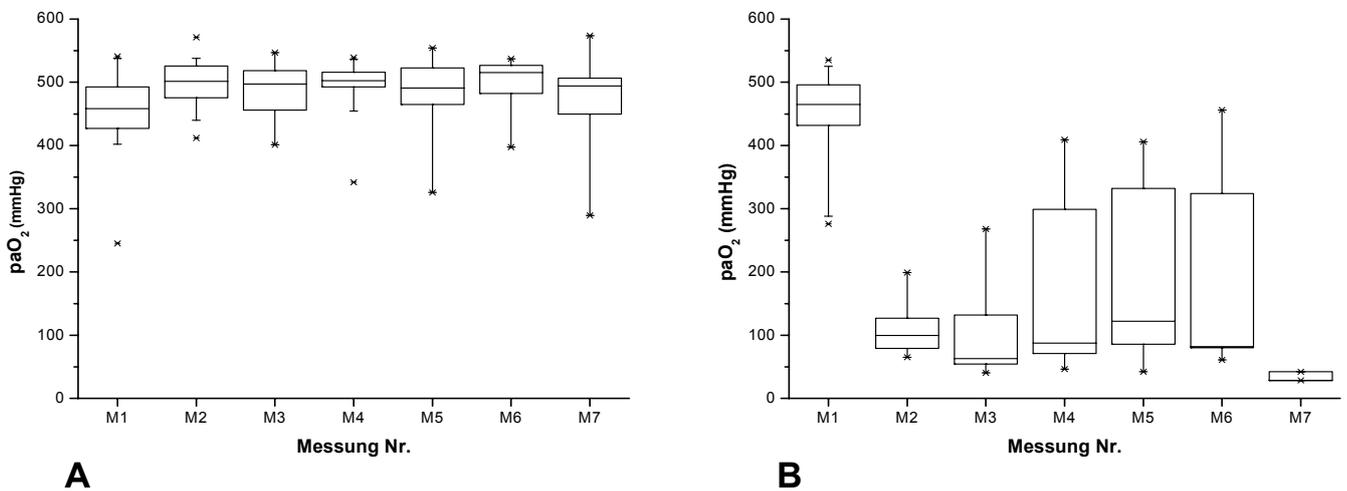


Abbildung 64: Sauerstoffpartialdrücke zu den Messzeitpunkten M1 – M7; A: Kontrollgruppe, B: ARDS-Gruppe

In der ARDS-Gruppe ergibt sich dagegen ein signifikanter Unterschied zwischen dem Sauerstoffpartialdruck zum Messzeitpunkt M1 (vor Lavage) und den nachfolgenden Werten. Lediglich der Vergleich zwischen M1 und M6 ergibt keinen signifikanten Unterschied (Tabelle 29).

Ergebnisse

		M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7
Kontrollgruppe	Median	458	501	497	502	491	515	494
	IQA	67	51	59	23	65	42	48
ARDS-Gruppe	Median	465	99	63	87	127	106	35
	IQA	67	45	77	246	246	243	13

Tabelle 28: Sauerstoffpartialdrücke zu den Messzeitpunkten M1 – M7 in der Kontrollgruppe und der ARDS-Gruppe; Median und Interquartilsabstand (IQA), alle Werte haben die Einheit mmHg

	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7
M1	-	**	**	**	*	-	*
M2	**	-	-	-	-	-	-
M3	**	-	-	-	-	-	-
M4	**	-	-	-	-	-	-
M5	*	-	-	-	-	-	-
M6	-	-	-	-	-	-	-
M7	*	-	-	-	-	-	-

Tabelle 29: Signifikanzniveau (Kruskal-Wallis-ANOVA) der Unterschiede zwischen den Sauerstoffpartialdrücken zu den Messzeitpunkten M1 – M7 bei der ARDS-Gruppe; -: nicht signifikant, *: $p \leq 0,05$, **: $p \leq 0,01$

Im Rahmen eines weiteren statistischen Tests (zweifaktorielle ANOVA) wurden die Werte für den Sauerstoffpartialdruck in Messung 4 (t = 1h) und Messung 5 (t = 2h)

Ergebnisse

innerhalb ihrer Gruppe und zwischen den Gruppen gegeneinander getestet. Innerhalb der Gruppen ergab sich kein signifikanter Einfluss des Faktors „Messung“. Der Einfluss des Faktors „Gruppe“ war deutlich signifikant ($p \leq 0,001$). Es bestand keine signifikante Interaktion.

In der Kontrollgruppe scheint kein Zusammenhang zwischen Sauerstoffpartialdruck und PEEP zu bestehen (Abbildung 65). Bei der ARDS-Gruppe erlauben die Verläufe der Werte für den Sauerstoffpartialdruck der einzelnen Versuchstiere aufgrund ihrer starken Streuung keine eindeutige Aussage über eine PEEP-Abhängigkeit (Abbildung 66).

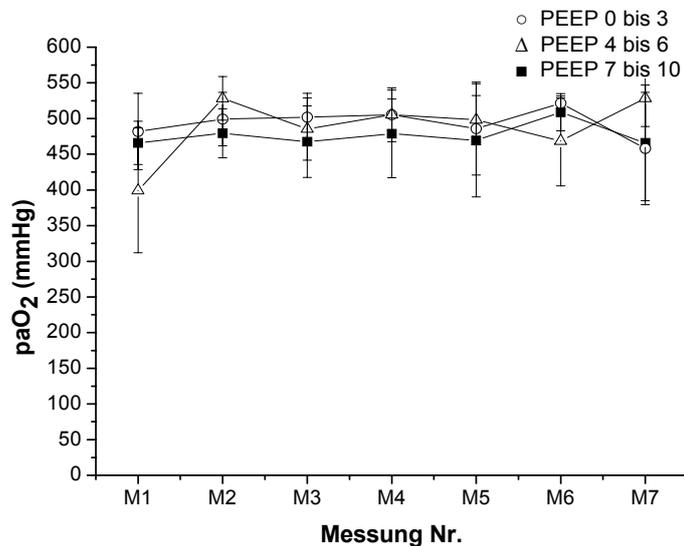


Abbildung 65: Verläufe der Werte für den Sauerstoffpartialdruck zu den Messzeitpunkten M1 – M7 in der Kontrollgruppe

Ergebnisse

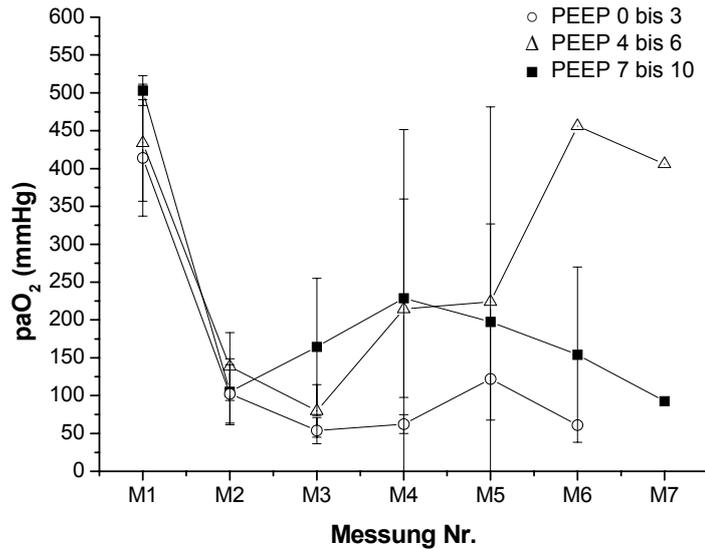


Abbildung 66: Verläufe der Werte für den Sauerstoffpartialdruck zu den Messzeitpunkte M1 – M7 in der ARDS-Gruppe

4.4.2 pH-Wert

Die Anzahl der Datensätze, die in die statistische Auswertung des arteriellen pH-Wertes einging, ist in Tabelle 30 zusammengefasst.

	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7
Kontrollgruppe	21	21	19	21	17	12	16
ARDS-Gruppe	21	19	18	13	10	6	2

Tabelle 30: Anzahl der pro Messzeitpunkt (M1 – M7) in die Auswertung des arteriellen pH-Wertes einbezogenen Datensätze für die Kontrollgruppe und die ARDS-Gruppe

Die Verläufe des arteriellen pH-Wertes zu den Messzeitpunkten M1 – M7 sind in Abbildung 67 zusammengefasst. In der Kontrollgruppe blieb der pH-Wert bei den meisten Tieren konstant bei physiologischen Werten, während in der ARDS-Gruppe nach Lavage ein Absinken des pH-Wertes zu beobachten war (Abbildung 67, Tabelle 31; Werte für verschiedene PEEP-Stufen wurden zusammengefasst):

Ergebnisse

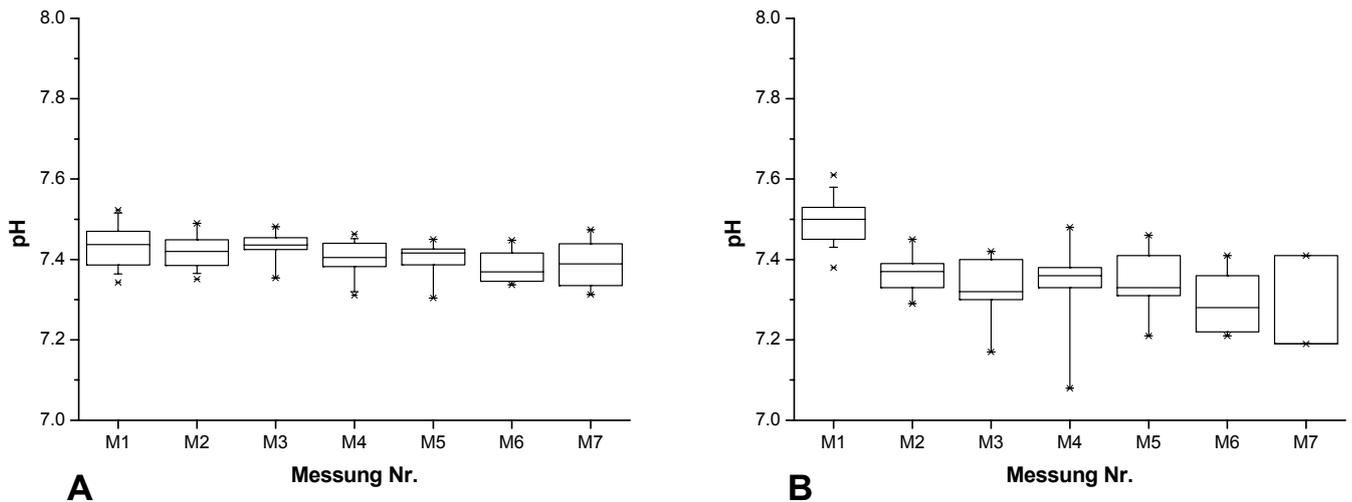


Abbildung 67: Arterielle pH-Werte zu den Messzeitpunkten M1 – M7; A: Kontrollgruppe, B: ARDS-Gruppe

		M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7
Kontrollgruppe	Median	7,43	7,42	7,44	7,41	7,42	7,38	7,40
	IQA	0,07	0,07	0,03	0,07	0,05	0,07	0,10
ARDS-Gruppe	Median	7,50	7,37	7,34	7,36	7,34	7,30	7,30
	IQA	0,08	0,06	0,10	0,08	0,10	0,14	0,22

Tabelle 31: Arterielle pH-Werte zu den Messzeitpunkten M1 – M7 in der Kontrollgruppe und der ARDS-Gruppe (Median und Interquartilsabstand (IQA))

Da der pH-Wert zumindest teilweise vom CO₂-Partialdruck abhängig ist, dieser jedoch durch eine Anpassung der Atemfrequenz „manipuliert“ wurde (die Atemfrequenz wurde an den zu den jeweiligen Messzeitpunkten M1 – M7

Ergebnisse

gemessenen paCO_2 angepasst), erschien es an dieser Stelle nicht sinnvoll, die PEEP-Abhängigkeit des pH-Wertes zu untersuchen.

4.4.3 Mittlerer arterieller Druck

Die Anzahl der Datensätze, die in die statistische Auswertung des mittleren arteriellen Drucks einging, ist in Tabelle 32 zusammengefasst.

	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7
Kontrollgruppe	21	21	20	21	17	12	16
ARDS-Gruppe	21	19	18	13	10	6	2

Tabelle 32: Anzahl der pro Messzeitpunkt (M1 – M7) in die Auswertung des mittleren arteriellen Drucks einbezogenen Datensätze für die Kontrollgruppe und die ARDS-Gruppe

Während der mittlere arterielle Druck in der Kontrollgruppe nahezu konstant blieb, fiel er in der ARDS-Gruppe nach Lavage deutlich ab, (Abbildung 68, Tabelle 33, Werte für verschiedene PEEP-Stufen wurden zusammengefasst).

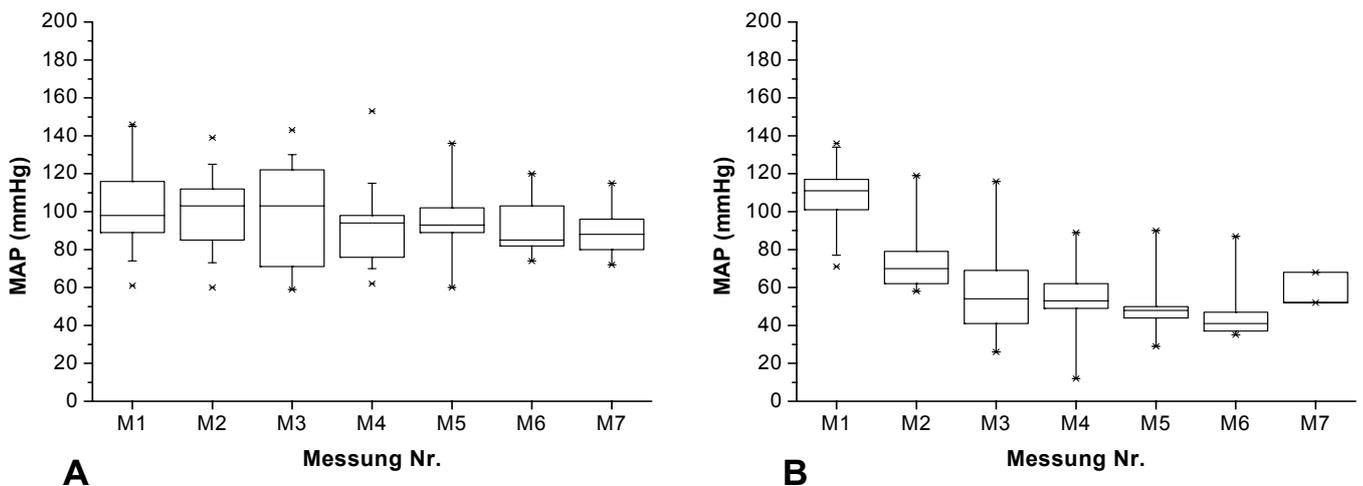


Abbildung 68: Mittlerer arterieller Druck zu den Messzeitpunkten M1 – M7; A: Kontrollgruppe, B: ARDS-Gruppe

Ergebnisse

		M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7
Kontrollgruppe	Median	98,0	103,0	104,5	94,0	93,0	89,0	89,0
	IQA	31,0	29,0	51,0	22,5	17,75	20,5	17,0
ARDS-Gruppe	Median	111,0	70,0	56,0	53,0	48,0	41,5	60,0
	IQA	18,5	16,5	28,0	14,25	6,0	10,0	16,0

Tabelle 33: Mittlerer arterieller Druck zu den Messzeitpunkten M1 – M7 in der Kontrollgruppe und der ARDS-Gruppe (Median und Interquartilsabstand (IQA))

Der statistische Test (Kruskal-Wallis-ANOVA) zeigt in der Kontrollgruppe keine signifikanten Unterschiede zwischen den Werten zu den einzelnen Messzeitpunkten. In der ARDS-Gruppe dagegen wurde ein signifikanter Unterschied zwischen dem Sauerstoffpartialdruck zum Messzeitpunkt M1 (vor Lavage) und den nachfolgenden Werten ab Messzeitpunkt M3 nachgewiesen. Der Vergleich zwischen M1 und M7 ergibt keinen signifikanten Unterschied (Tabelle 34).

	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7
M1	-	-	**	**	**	**	-
M2	-	-	-	-	-	-	-
M3	**	-	-	-	-	-	-
M4	**	-	-	-	-	-	-
M5	**	-	-	-	-	-	-
M6	**	-	-	-	-	-	-
M7	-	-	-	-	-	-	-

Tabelle 34: Signifikanzniveau (Kruskal-Wallis-ANOVA) der Unterschiede zwischen den mittleren arteriellen Drücken zu den Messzeitpunkten M1 – M7 bei der ARDS-Gruppe; -: nicht signifikant, *: $p \leq 0,05$, **: $p \leq 0,01$

Ergebnisse

In einem weiteren statistischen Test (zweifaktorielle ANOVA) wurden die Werte für den mittleren arteriellen Druck in Messung 4 (t = 1h) und Messung 5 (t = 2h) innerhalb ihrer Gruppe und zwischen den Gruppen gegeneinander getestet. Innerhalb der Gruppen ergab sich kein signifikanter Einfluss des Faktors „Messung“. Der Einfluss des Faktors „Gruppe“ war eindeutig signifikant ($p \leq 0,01$). Es bestand keine signifikante Interaktion.

In der Kontrollgruppe kann eine PEEP-Abhängigkeit des mittleren arteriellen Drucks bei hohen PEEP-Stufen vermutet werden. Die Werte für den mittleren arteriellen Druck liegen bei hohen PEEP-Stufen im unteren Bereich der Skala (Abbildung 69). Die Verläufe der Werte für den mittleren arteriellen Druck der einzelnen Versuchstiere lassen in der ARDS-Gruppe aufgrund ihrer Verteilung nicht auf eine PEEP-Abhängigkeit schließen (Abbildung 70).

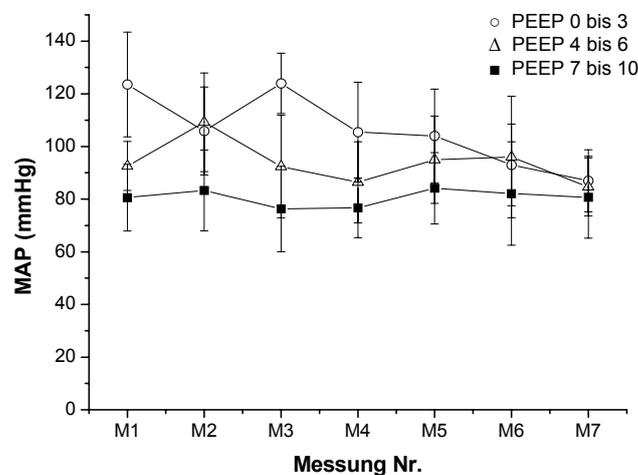


Abbildung 69: Verläufe der Werte für den mittleren arteriellen Druck zu den Messzeitpunkten M1 – M7 in der Kontrollgruppe

Ergebnisse

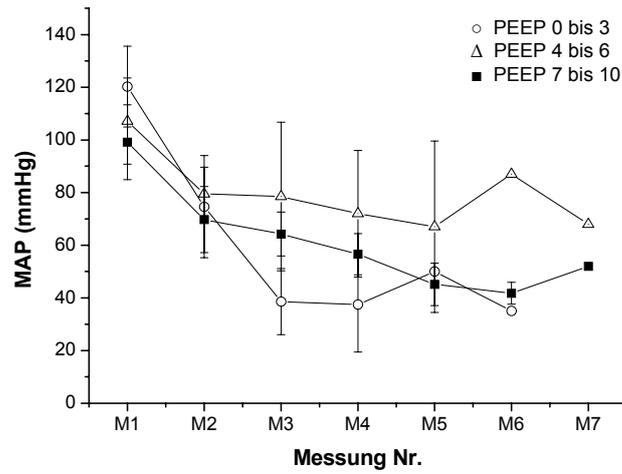


Abbildung 70: Verläufe der Werte für den mittleren arteriellen Druck zu den Messzeitpunkte M1 – M7 in der ARDS-Gruppe

5 Diskussion

Ziel der vorliegenden tierexperimentellen Studie war es, die pathologische Veränderung der Atemmechanik beim ARDS-Modell im Vergleich zur gesunden Lunge zu untersuchen. Als ARDS-Schädigungsmodell wurden Ratten im Zustand nach bronchoalveolärer Lavage untersucht.

Die Hauptergebnisse der vorliegenden Studie belegen, dass sich die Atemmechanik der geschädigten Lunge in mehrfacher Hinsicht von der der gesunden Lunge unterscheidet. Diese Unterschiede gelten sowohl im Hinblick auf die statische Atemmechanik wie auch auf die dynamische Atemmechanik. Im Folgenden sollen die wesentlichen Unterschiede noch einmal herausgearbeitet und kritisch diskutiert werden.

5.1 Statische Atemmechanik

Im Hinblick auf die Analyse der statischen Atemmechanik – also der Atemmechanik bei Nullflussbedingungen oder zumindest bei sehr geringem Atemgasfluss - lag der Fokus im Rahmen dieser Arbeit auf der Formanalyse der Druck-Volumen-Kurven zweier aufeinander folgender Low-Flow-Manöver. Charakteristikum der Low-Flow-Manöver ist, dass ein im Vergleich zum normalen Beatmungsdruck deutlich höherer Spitzendruck erreicht wird. In der vorliegenden Untersuchung wurde der inspiratorische Spitzendruck auf 40 cmH₂O begrenzt. Dieser Druck wird im Allgemeinen als sicher angesehen, jedoch dennoch als hoch genug, um die totale Lungenkapazität zu erreichen^{30,31,11,97}. Bei der nicht vorgeschädigten, gesunden Lunge zeigt der inspiratorische Schenkel der PV-Kurve beim ersten Low-Flow-Manöver einen bauchigen Verlauf mit einem deutlich ausgeprägten „Knie“ in der Mitte des Inspirationsschenkels. Beim zweiten Low-Flow-Manöver war das Knie im inspiratorischen Schenkel deutlich geringer ausgeprägt und bei manchen Tieren überhaupt nicht mehr nachzuweisen. Zur quantitativen Analyse dieser Formveränderung im inspiratorischen PV-Schenkel wurde der RMSD-Wert (root mean squared deviation, mittlere quadratische Abweichung) aus den inspiratorischen Compliancedifferenzen zwischen der ersten und zweiten PV-Kurve berechnet. Der inspiratorische Complianceverlauf entspricht dem Verlauf der Steigung des inspiratorischen PV-Schenkels.

Als weitere quantitative Maßzahl für den Formunterschied zwischen den beiden aufeinanderfolgenden PV-Schleifen wurde die Volumendifferenz zwischen den inspiratorischen PV-Schenkeln bei einem Druck von 15 mbar bestimmt. Für die beiden aufeinanderfolgenden Low-Flow-Manöver gilt, dass ein kleiner Wert der beiden quantitativen Maßzahlen auf einen ähnlichen Verlauf der beiden inspiratorischen PV-Kurven hindeutet. Hingegen weist ein großer RMSD-Wert darauf hin, dass sich die inspiratorischen Äste der beiden aufeinander folgenden PV-Kurven deutlich unterscheiden.

Die Expirationsschenkel der PV-Kurven der beiden aufeinanderfolgenden Low-Flow-Manöver verliefen nahezu deckungsgleich.

Bei der ARDS-Gruppe waren die PV-Kurven beider Low-Flow-Manöver sehr ähnlich. Die Ähnlichkeit der Form betrifft sowohl den Inspirationsschenkel als auch den Expirationsschenkel. Auffallendes Formmerkmal des Inspirationsschenkels ist ein ausgeprägtes „Knie“ in dessen Mitte.

Während in der ARDS-Gruppe die Form beider Low-Flow PV-Kurven nach Lavage gleich blieb, veränderten die PV-Kurven, die bei der Kontrollgruppe aufgezeichnet wurden, über die Dauer des Versuchs ihre Form. So war zum Messzeitpunkt 2 das „Knie“ des ersten Low-Flow-Manövers wenig ausgeprägt, und die Form der PV-Kurven vom ersten und zweiten Low-Flow-Manöver war sehr ähnlich. Bei den nachfolgenden Messungen war das „Knie“ im Inspirationsschenkel der PV-Kurve des ersten Low-Flow-Manövers wieder deutlicher ausgeprägt, jedoch nicht in der PV-Kurve des zweiten Low-Flow-Manövers. Im Folgenden werden die einzelnen Aspekte der Formänderungen der PV-Kurven im Detail besprochen.

5.1.1 Bedeutung des „Knies“ im inspiratorischen PV-Schenkel

Sowohl bei den Tieren der Kontrollgruppe als auch bei denen der ARDS-Gruppe kann die Ausbildung eines „Knies“ in der Mitte des Inspirationsschenkels von PV-Kurven als derjenige Druckbereich interpretiert werden, innerhalb dessen Alveolen eröffnet, mithin also rekrutiert werden, die sich unterhalb des Druckniveaus des „Knies“ in kollabiertem Zustand befanden. Aus dem charakteristischen Kurvenverlauf des inspiratorischen PV-Schenkels, dessen Steigung unterhalb des „Knies“ abnimmt, kann vermutet werden, dass im Druckbereich kurz unterhalb des „Knies“ diejenigen Teile der Lunge, die bereits rekrutiert waren, überdehnt wurden.

Diskussion

Mit zunehmendem Druck wurde das „Knie überschritten“, und die Steigung der inspiratorischen PV-Kurve nimmt wieder deutlich zu, was als Hinweis darauf gewertet werden darf, dass weitere Alveolarbereiche, die bis zu diesem Druckbereich noch kollabiert waren, rekrutiert wurden. Die erneut rekrutierte Lunge kann also wieder mehr Volumen aufnehmen, was sich in der Zunahme der Steigung der inspiratorischen PV-Kurve manifestiert.

Bei einigen Tieren kam es im oberen Bereich der inspiratorischen PV-Kurve nicht zu einem erneuten Abflachen der Kurve, sondern die Steigung blieb unverändert hoch. Möglicherweise war der erreichte maximale Druckbereich von 40 cmH₂O bei diesen Tieren nicht ausreichend, um die alveoläre Rekrutierung der Lunge abzuschließen oder um bereits den Bereich der Überdehnung zu erreichen.

Diese Interpretation wird durch ein Modell der alveolären Rekrutierung von Hickling ⁴¹ gestützt. Hickling geht dabei von verschiedenen alveolären Kompartimenten aus, die sich jeweils bei ihrem spezifischen „kritischen Öffnungsdruck“ öffnen. Da das Hickling-Modell keine zeitabhängigen Komponenten enthält, öffnen sich die alveolären Kompartimente nach Erreichen des kritischen Öffnungsdrucks plötzlich, so dass es zu einer sprunghaftigen Volumenzunahme kommt, was seinen Ausdruck in einer deutlichen Zunahme der Steigung der PV-Kurve findet. Betrachtet man die Steigung der PV-Kurve, so wird diese immer von zwei Einflussfaktoren bestimmt: Einer Veränderung der Compliance, und dem Volumenzuwachs bei Rekrutierung. Während die Compliance primär die mechanischen Eigenschaften des Alveolarparenchyms repräsentiert, ist die alveoläre Rekrutierung eine funktionelle Eigenschaft der Lunge. Sind alle alveolären Kompartimente rekrutiert, nimmt die Steigung der PV-Kurve ab und repräsentiert nur noch den Verlauf der alveolären Compliance. In diesem Modell entsteht ein oberer Inflektionspunkt, der nichts mit alveolärer Überdehnung zu tun hat. Alternativ, abhängig vom kritischen Öffnungsdruck, kann verminderte Rekrutierung den Druck am oberen Inflektionspunkt, der durch Überdehnung entsteht, erhöhen oder verringern, ihn also nach oben oder unten verschieben. Wenn Rekrutierung jenseits des Druckes eines oberen Inflektionspunktes stattfindet, der durch Überdehnung verursacht wird, kann die fortschreitende Rekrutierung diesen Inflektionspunkt maskieren, so dass er nicht mehr sichtbar ist, obwohl Alveolen überdehnt sind.

Diskussion

Die Ansammlung von Flüssigkeit in den Alveolen und peripheren Atemwegen könnte als weiterer Faktor die Form der PV-Kurve beeinflussen. Wie von Wilson et al. beschrieben⁹⁸, wird mit steigendem Volumen Gas in die Alveolen gedrückt, wodurch die Größe der alveolären Oberfläche sowie die Oberflächenspannung rapide ansteigen. Dadurch wird der Druck mit dem Volumen schnell ansteigen, d.h. die Compliance ist niedrig. Bei der ödematösen Lunge ist die Form der PV-Kurve also mithin das Ergebnis des Übergangs von primär flüssigkeitsgefüllten zu luftgefüllten Alveolen mit konstanter Oberflächenspannung, wobei davon ausgegangen wird, dass die Alveolen im Verlauf der Volumenzunahme vollständig eröffnet werden.

Diese Interpretation wäre durchaus auf die PV-Kurven in der ARDS-Gruppe übertragbar, denn es ist nicht unwahrscheinlich, dass die durch die Lavage induzierte Lungenschädigung mit einer Ödembildung verbunden ist. Jedoch weist bereits die PV-Kurve des ersten Low-Flow-Manövers, also des Manövers, das noch vor der Lungenschädigung durchgeführt wurde, ebenfalls ein „Knie“ auf. Zu diesem frühen Zeitpunkt – und namentlich vor der Lavage – ist jedoch nicht mit Ödembildung zu rechnen. Der gleiche Kurvenverlauf zeigte sich bei den lungengesunden Tieren während des überwiegenden Teils der Atemmechanikmessungen, wobei eine Ödembildung im Verlauf der gesamten Versuchsdauer selbst bei der Kontrollgruppe nicht vollständig auszuschließen ist. Tatsächlich könnte es bei niedrigen PEEP-Stufen in der Kontrollgruppe infolge von repetitivem Kollaps und Wiedereröffnen von Alveolen beim Übergang vom Ende der Expiration zum Beginn der Inspiration (Atelektrauma) zu einer Lungenschädigung gekommen sein. Bei fast allen Versuchstieren dieser Gruppe mit einem PEEP unter 5 mbar kam es im Verlaufe der Versuche zu partiellen Obstruktionen des Trachealtubus. Diese entstanden aufgrund von Flüssigkeitsansammlung, welche aus dem Tubus gesaugt werden mussten, um mit den Versuchen fortfahren zu können. Mit einer histologischen Untersuchung hätte hier eine Schädigung der Lunge nachgewiesen werden können, diese war jedoch nicht Bestandteil des Protokolls.

5.1.2 Formveränderung der Low-Flow PV-Kurven bei gesunder Lunge

Im Zusammenhang mit den beobachteten Formveränderungen der inspiratorischen PV-Kurven bei den lungengesunden Tieren stellt sich folgende Frage: Warum verändert sich bei lungengesunden Tieren die Form der inspiratorischen PV-Kurve nach dem zweiten der beiden aufeinander folgenden Low-Flow-Manöver derart, dass das in der ersten Kurve nachweisbare markante „Knie“, welches sich als Volumendifferenz bei fixem Druck oder als RMSD der Compliance quantifizieren ließ, deutlich abgeschwächt ist oder sogar verschwindet. Dies steht im deutlichen Gegensatz zu den Befunden bei den lavagierten Tieren, bei welchen zwischen den PV-Kurven der beiden Low-Flow-Manöver praktisch kein Formunterschied nachzuweisen war.

Der Befund bei den lungengesunden Tieren, dass das „Knie“ in der PV-Kurve des zweiten Manövers deutlich schwächer ausgeprägt ist, oder gar vollständig verschwindet, könnte mit einer erleichterten Rekrutierbarkeit der Lunge beim zweiten Low-Flow-Manöver erklärt werden. Demzufolge würde die Lunge beim ersten Low-Flow-Manöver nahezu vollständig rekrutiert werden, so dass das zweite Manöver keinen oder allenfalls einen sehr geringen Rekrutierungseffekt hätte.

Im Sinne einer ergänzenden Erklärung könnte spekuliert werden, dass nach dem ersten Low-Flow-Manöver mehr Atemwege oder Alveolarbezirke geöffnet sein müssen, um das während des Manövers insuffizierte Volumen früher im Verlauf des Manövers aufnehmen zu können. Diese Volumenzunahme geht mit einer Erhöhung der Steigung der Kurve einher, also mit einer erhöhten Compliance.

Die unterschiedlichen inspiratorischen Complianceverläufe, die während der beiden aufeinanderfolgenden Low-Flow-Manöver beobachtet wurden, spiegeln sich auch im hohen RMSD-Wert, also der mittleren quadratischen Abweichung zwischen diesen beiden inspiratorischen Complianceverläufen innerhalb der Kontrollgruppe wider.

Downie et al. machten in einer Studie an Hunden eine ähnliche Beobachtung⁹⁹. Die Autoren haben jeweils 3 aufeinanderfolgende Low-Flow-Manöver durchgeführt und analysiert und kamen zu dem Ergebnis, dass die PV-Kurve des ersten Manövers sich von den Kurven der beiden darauf folgenden Manöver unterschied und interpretierten diesen Befund ebenfalls damit, dass die durch das erste

Manöver induzierte alveoläre Rekrutierung für die beiden nachfolgenden Manöver erhalten blieb.

In einer 2008 veröffentlichten Studie beschrieben Koefoed-Nielsen et al. einen Hystereseeffekt in bei lungengesunden Schweinen aufgezeichneten PV-Kurven. Die Form der Kurven glich der in der vorliegenden Arbeit beobachteten Form des ersten Low-Flow-Manövers der lungengesunden Tiere. Die Autoren erklären diesen Effekt jedoch damit, dass der während des Manövers angelegte hohe Druck (40 cmH₂O) Blut aus der Lunge presst, was mehr Raum für Luft in bereits geöffneten Lungenregionen schafft⁹⁷. Dieser Erklärung widerspricht jedoch die in der vorliegenden Studie veränderte Form der zweiten PV-Kurve. Zwischen beiden Manövern lag genug Zeit, so dass während des Low-Flow-Manövers verdrängtes Blut bis zum zweiten Manöver wieder hätte in das Lungengewebe zurückfließen können. Nach der Erklärung von Koefoed-Nielsen et al. hätte die zweite PV-Kurve also der ersten gleichen müssen.

Vermutlich verursacht eine Kombination aus zwei Effekten die beobachteten Vorgänge im ersten Low-Flow-Manöver bei der nicht-vorgeschädigten Lunge: Durch das erste Low-Flow-Manöver werden Alveolarbereiche eröffnet, die in der gesunden Lunge stabil geöffnet bleiben, andere Alveolarbereiche werden leichter rekrutierbar, da sich Areale, die im vorangehenden Manöver zum Großteil aus kollabierten Atemwegen bestanden, bereits bei niedrigeren Drücken öffnen lassen als atelektatische Bezirke.

5.1.3 Formveränderung der Low-Flow PV Kurven nach Lavage

Der signifikante Unterschied zwischen der Kontrollgruppe und der ARDS-Gruppe im Hinblick auf die Formunterschiede zwischen den inspiratorischen PV-Kurven vom ersten und zweiten Low-Flow-Manöver ist, dass die PV-Kurve des zweiten Low-Flow-Manövers nach Schädigung ähnlich verläuft wie die des ersten. Das „Knie“ tritt bei der ARDS-Gruppe also auch im zweiten Low-Flow-Manöver auf, während es bei der Kontrollgruppe weitestgehend verschwindet. Interpretiert man das „Knie“ im inspiratorischen Ast der PV-Kurve als atemmechanische Manifestation von alveolärem Recruitment, so ist festzustellen, dass die kranke Lunge beim zweiten Low-Flow-Manöver ein nahezu identisches Rekrutierungsverhalten zeigt wie beim ersten Manöver. Die kranke Lunge verfällt

Diskussion

also nach einmal erfolgter Rekrutierung durch das erste Low-Flow-Manöver offensichtlich sehr rasch wieder in denselben Ausgangszustand wie vor der ersten Rekrutierung. Mit anderen Worten, die kranke Lunge scheint ihren einmal erreichten Zustand alveolärer Rekrutierung sehr rasch wieder zu „vergessen“, während sich die gesunde Lunge ihr „Gedächtnis“ (memory) und mithin ihren einmal erreichten Rekrutierungszustand deutlich länger bewahrt (konserviert). Dieses Verhalten der geschädigten Lunge muss mit einer deutlich erhöhten Kollapsneigung der Alveolen nach Schädigung verbunden sein.

Tatsächlich existieren einige Studien, die darauf hinweisen, dass ohne ausreichend hohen PEEP Alveolen innerhalb weniger Sekunden nach einem Rekrutierungsmanöver wieder kollabieren ¹⁰⁰, jedoch keine vergleichbare Studie, die den zeitlichen Verlauf des Rekrutierungsverhaltens anhand zweier aufeinanderfolgender Manöver über einen längeren Zeitraum vergleichend mit der gesunden Lunge untersucht.

Die Vermutung eines repetitiv wiederkehrenden Alveolarkollapses bei den Ratten in der ARDS-Gruppe wird durch Videoaufnahmen subpleuraler Alveolen gestützt, die im Rahmen der Untersuchungen gesunder und lavagierter Ratten unter mechanischer Beatmung in unserer Arbeitsgruppe durchgeführt wurden. 2006 stellten Stahl et al. eine neue Methode zur Intravital-Mikroskopie von Alveolen vor ¹⁰¹. Die neue bildgebende Methode erlaubt die Aufzeichnung von Videos der subpleuralen Alveolen parallel zur Aufzeichnung der Atemmechanik beim mechanisch beatmeten Versuchstier. Ein Vergleich der Bildsequenzen subpleuraler Alveolen lungengesunder Ratten (Abbildung 71) mit denjenigen von lavagierten Ratten (Abbildung 72) zeigt ein deutlich unterschiedliches Verhalten der Alveolen bei beiden Untersuchungsgruppen.

Diskussion

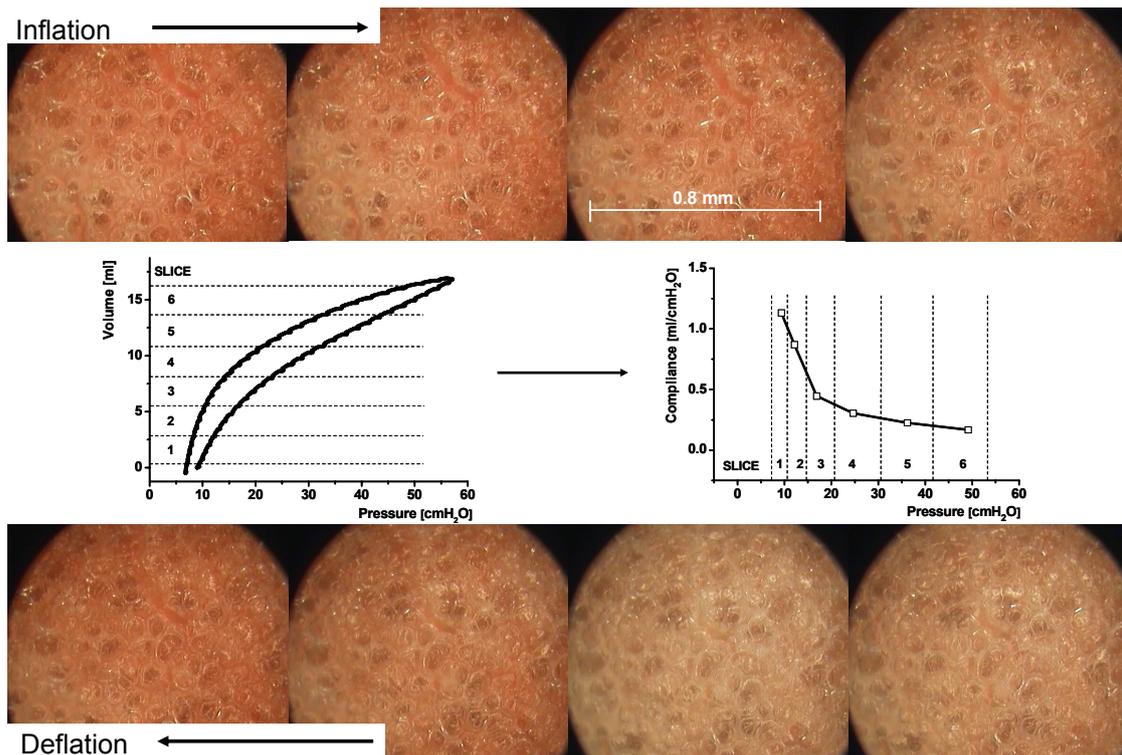


Abbildung 71: Ausschnitt aus einer Video-Sequenz (Intravital-Mikroskopie) subpleuralem Alveolargewebe während eines Low-Flow-Manövers bei einer normalen Rattenlunge. Obere Reihe: Inflation (von links nach rechts). Untere Reihe: Deflation (von rechts nach links). In der Mitte der Abbildung sind die korrespondierende PV-Kurve (links) und die statische Compliance als Funktion des Atemwegsdruckes (rechts) dargestellt (Abbildung modifiziert nach ¹⁰¹).

Obwohl diese intravital-mikroskopischen Aufnahmen der Abbildungen 71 und 72 unter unterschiedlichen Beatmungsbedingungen und über unterschiedliche Druckbereiche aufgenommen wurden, fällt gleichwohl auf, dass die beobachteten Alveolen bei der gesunden Lunge über den gesamten Druckbereich stabil bleiben, während bei der lavagierten Lunge während des „normalen“ Atemzuges „plötzlich“ Alveolen sichtbar werden, also rekrutiert werden, die am Ende der Expiration jedoch wieder „verschwinden“, also kollabieren.

Diskussion

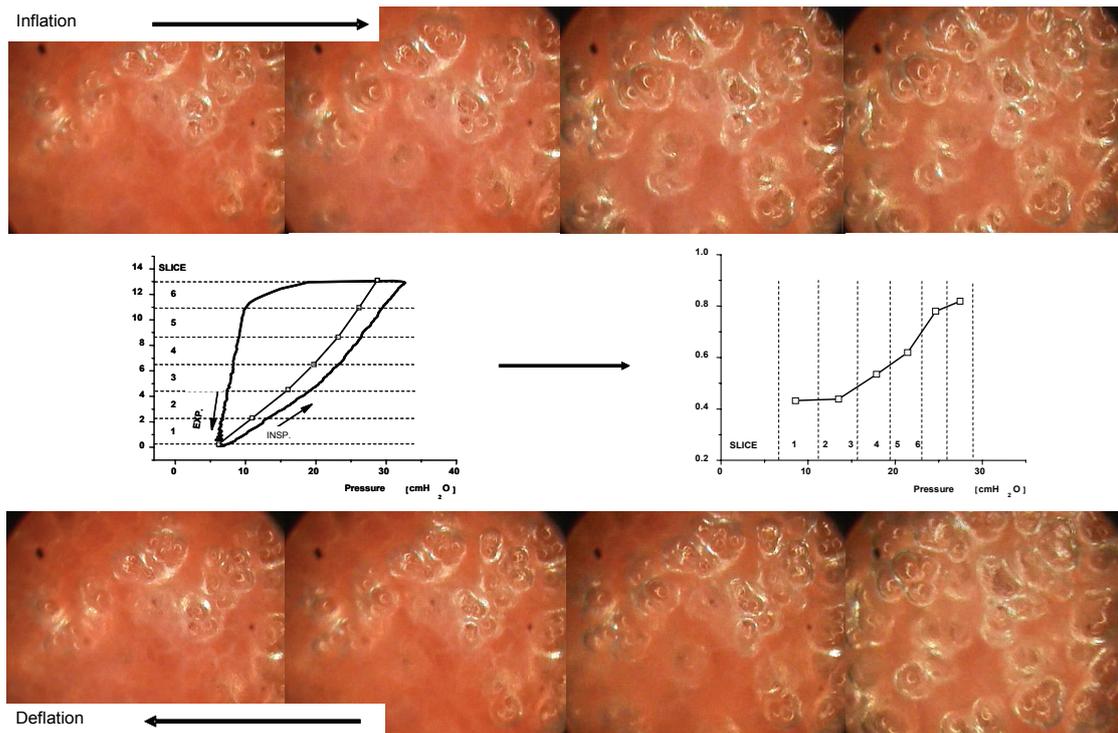


Abbildung 72: Ausschnitt aus einer Video-Sequenz (Intravital-Mikroskopie) von subpleuralem Alveolargewebe während ununterbrochener Beatmung mit hohem Tidalvolumen (30 ml/kg) nach Lavage. Obere Reihe: Inflation (von links nach rechts). Untere Reihe: Deflation (von rechts nach links). In der Mitte der Abbildung sind die korrespondierende PV-Schleife (links) und der Verlauf der dynamischen Compliance als Funktion des Atemwegsdruckes (rechts) dargestellt (Abbildung modifiziert nach ¹⁰¹).

5.1.4 Zeitliche Effekte bei gesunder Lunge

Betrachtet man die Formen von wiederum zwei PV-Kurven aus zwei aufeinander folgenden Low-Flow-Manövern, wie sie in der Kontrollgruppe über den Verlauf der Messungen M1 bis M7 aufgezeichnet wurden, so fällt auf, dass bei der PV-Kurve des ersten Low-Flow-Manövers zu den Messzeitpunkten M2 und M3 das Knie im Vergleich zu allen anderen Messzeitpunkten nur gering ausgeprägt ist (Abbildung 73).

Diskussion

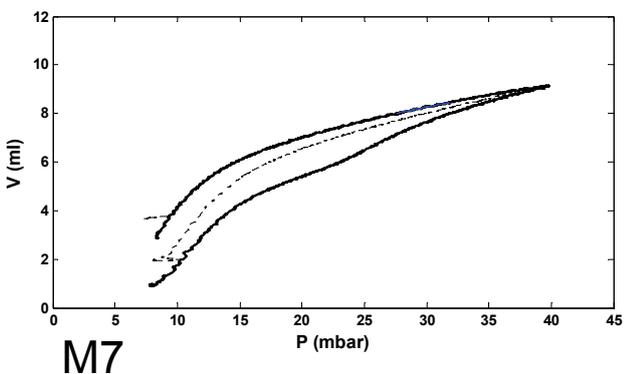
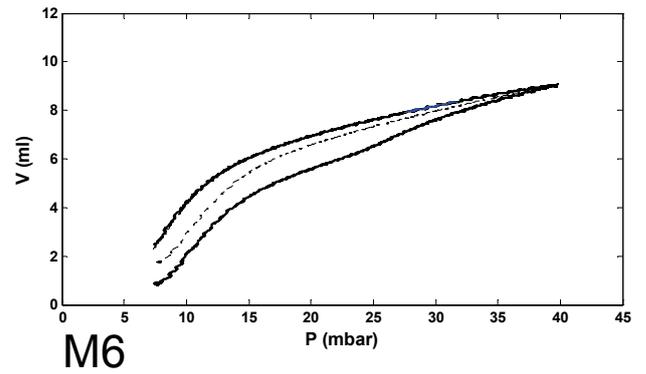
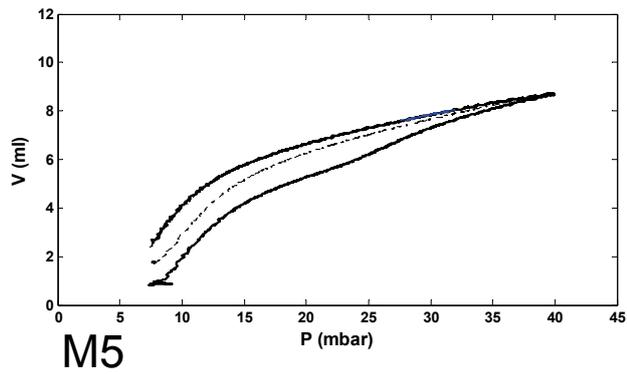
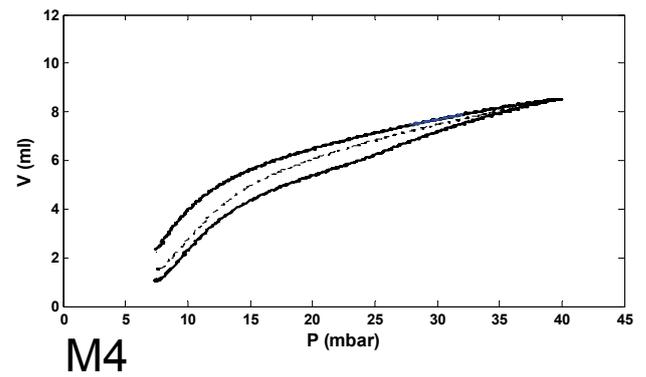
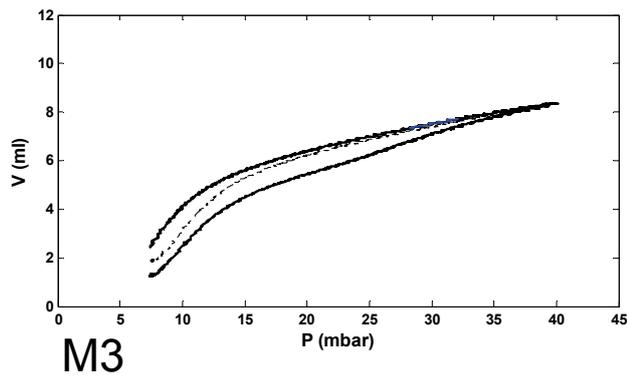
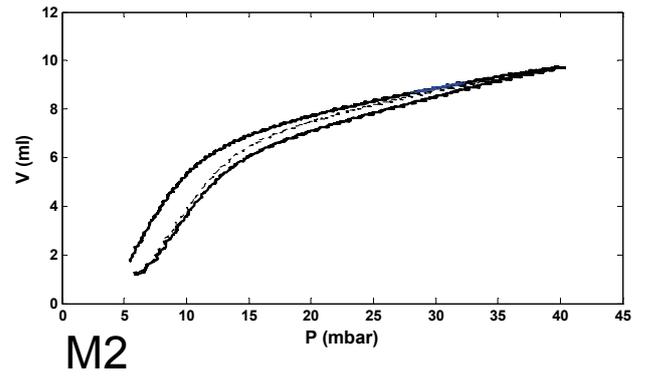
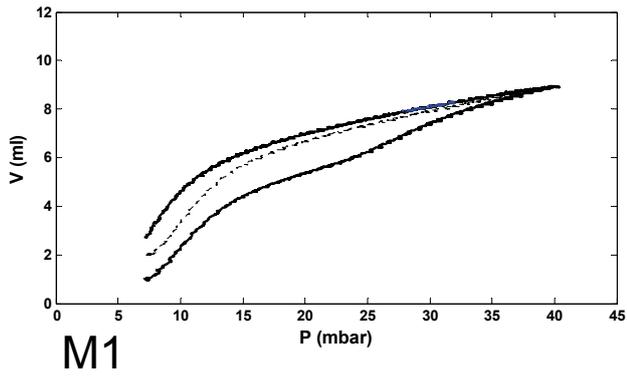


Abbildung 73: Übersicht über die Verläufe der PV-Kurven von jeweils zwei aufeinanderfolgenden Low-Flow-Manövern über die Messungen 1 bis 7 (M1-M7) bei einem Beispieltier aus der Kontrollgruppe; (dicke Linie): Erstes Low-Flow-Manöver, (dünne Linie): Zweites Low-Flow-Manöver, die Expirationskurven sind deckungsgleich

Diskussion

Da der zeitliche Abstand zwischen Messung M1 und Messung M2 lediglich 5 Minuten betrug, muss davon ausgegangen werden, dass die gesunde Lunge also offenbar erst nach einer gewissen Zeit ihren durch das Low-Flow-Manöver mechanisch veränderten Rekrutierungszustand verliert. Wie bereits oben diskutiert, führt dieser „Memory-Effekt“ dazu, dass die rekrutierte Lunge für einen gewissen Zeitraum rekrutiert bleibt, also ein „besseres Gedächtnis“ für alveoläre Rekrutierung besitzt als die geschädigte Lunge. Bei lavagierten Tieren beginnt die Rekrutierung mit jedem Low-Flow-Manöver von neuem, das erste Manöver führt zu keiner wesentlichen Veränderung der zweiten Kurve, obwohl zwischen beiden Manövern nur 10 Sekunden normaler Beatmung liegen; die vorgeschädigte, kranke Lunge „vergisst“ ihren Rekrutierungszustand offensichtlich sehr rasch.

Da die Tiere in der vorliegenden Studie während der Präparationsphase mit einem geringen PEEP von 2 mbar über jeweils etwa eine halbe Stunde beatmet wurden, könnte es zu diesem Zeitpunkt bereits zum Kollaps von Alveolen und damit zur Bildung von Resorptionsatelektasen gekommen ¹⁰² sein. Man geht davon aus, dass sich kollabierte kleine Atemwege bereits bei geringeren Drücken öffnen lassen als atelektatische Alveolen ^{43,103,104}. Zum Messzeitpunkt M1 wäre also ein vergleichsweise hoher Beatmungsdruck notwendig gewesen, um atelektatische Alveolarbereiche zu öffnen, was sich in der Form der inspiratorischen PV-Kurve des ersten Low-Flow-Manövers bei M1 widerspiegelt. Zum Messzeitpunkt M2, der jeweils etwa 5 Minuten nach M1 stattfand, müsste also gegebenenfalls nur ein niedrigerer Beatmungsdruck aufgebracht worden sein, um eventuell kollabierte Alveolen zu eröffnen, da die kurze Zeitspanne nicht ausgereicht haben dürfte, um Resorptionsatelektasen entstehen zu lassen. Da bis zum Messzeitpunkt M3 etwa 25 Minuten vergingen, wäre hier die Bildung von kleinen Bezirken mit Atelektasen durchaus denkbar. Dies würde den zur Eröffnung notwendigen Druck wieder erhöhen, was mit der veränderten Form der PV-Kurve des ersten Low-Flow-Manövers vereinbar ist, indem das „Knie“ wieder deutlicher hervortritt. Zwischen den nachfolgenden Messungzeitpunkten lagen Zeitintervalle von jeweils 60 Minuten. Da die Ausprägung des „Knies“ in der Kurvenform über diesen Zeitraum fortlaufend zunahm, kann vermutet werden, dass durch die Low-Flow Manöver nicht alle kollabierten Bezirke rekrutiert wurden, so dass das Ausmaß der atelektatischen Bereiche über die Zeit zunahm und damit auch der Grad der

Diskussion

Rekrutierbarkeit. In Zeitintervallen von 60 Minuten scheint also auch die gesunde Lunge ihren Rekrutierungszustand weitgehend zu „vergessen“.

Besonders auffällig ist der Vergleich der PV-Kurven zwischen Messung M1 und M2 bei den Tieren der Kontrollgruppe. Es ist deutlich zu erkennen, dass sich die PV-Kurven der beiden Low-Flow-Manöver zum Messzeitpunkt M2 in ihrer Form sehr ähnlich sind und dass sie darüber hinaus nahezu der Form der Schleife des zweiten Low-Flow-Manövers zum Messzeitpunkt M1 entsprechen (Abbildung 73). Hierbei ist zu beachten, dass alle Tiere zum Messzeitpunkt M2 mit einem PEEP von 7 mbar beatmet wurden und dass zwischen den Messzeitpunkten M1 und M2 aufgrund der in der Kontrollgruppe nicht durchgeführten Lavage ein Zeitraum von lediglich etwa 5 Minuten lag. Dieses kurze Zeitintervall spricht durchaus dafür, dass der „Memory-Effekt“ für den alveolären Rekrutierungszustand im Lungengewebe wirksam war. Es wäre auch denkbar, dass der kritische Öffnungsdruck für einen Großteil der Alveolen bei einem PEEP-Niveau von 7 mbar bereits überschritten ist und dass die Lunge damit schon weitgehend rekrutiert ist. Dagegen spricht jedoch die Form der Kurven zum Messzeitpunkt M1 bei den Tieren, die mit den PEEP-Stufen 7 mbar oder 8 mbar beatmet wurden. Hierbei unterschieden sich beide aufeinanderfolgende PV-Kurven deutlich hinsichtlich ihrer Form (Abbildung 74).

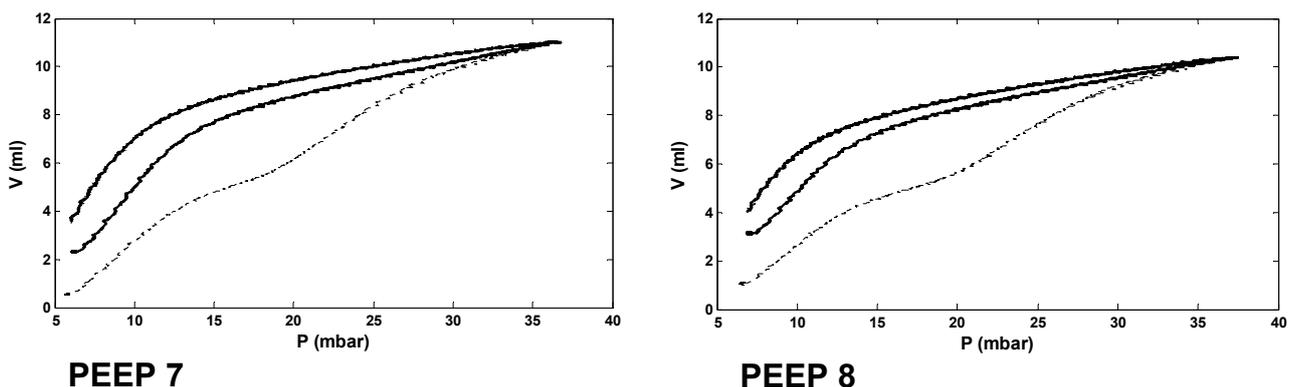


Abbildung 74: PV-Kurven von jeweils zwei aufeinanderfolgenden Low- Flow Manövern zum Messzeitpunkt M1; (dünne Linie): Erstes Low-Flow-Manöver; (dicke Linie) Zweites Low-Flow-Manöver, die Expirationskurven sind deckungsgleich

Wäre alleine das bei der Beatmung eingestellte PEEP-Niveau für die Kurvenform zum Messzeitpunkt M2 verantwortlich (hier ähneln sich die beiden aufeinander folgenden PV-Kurven), müssten die PV-Kurven bei den Tieren, die mit den PEEP-Stufen von 7 mbar und höher beatmet wurden, zum Messzeitpunkt M1 der Form zum Messzeitpunkt M2 gleichen. Beide aufeinanderfolgenden PV-Kurven müssten sich also dann bereits zum Messzeitpunkt M1 sehr ähnlich sein. Die Unterschiede zwischen den Kurvenverläufen zu den Messzeitpunkten M1 und M2 hängen also aller Wahrscheinlichkeit nach mit dem Messzeitpunkt zusammen und nicht mit dem bei der Messung eingestellten PEEP.

Diese Vermutungen einer zeitabhängigen atemmechanischen Veränderung werden durch die These von Bates et al. gestützt, die auf der Basis eines theoretischen Modells die Zeitabhängigkeit von alveolärer Rekrutierung und Derekrutierung begründen ¹⁰⁵. Demzufolge hängen also Rekrutierung und Derekrutierung nicht allein vom Druck, sondern auch von der Zeit ab. Wie schnell sich Alveolen öffnen bzw. kollabieren, scheint also nicht allein davon abzuhängen, wie weit der herrschende Alveolardruck vom kritischen Öffnungs- bzw. Verschlussdruck entfernt ist. An einem mathematischen Modell haben Bates et al. die Beobachtung gemacht, dass bei zwei aufeinander folgenden PV-Kurven im Druckbereich von 0 bis 30 cmH₂O die erste Kurve eine größere Hysterese aufwies als die zweite Kurve, wobei die Expirationsanteile der Kurven jeweils deckungsgleich verliefen.

Dass es nach Seufzer-Manövern, also einem kurzen Blähen der Lunge auf ein hohes Tidalvolumen zu einem langsamen Abfall der Compliance kommt, ist nach Bates et al. durch langsames und fortschreitendes Kollabieren von Lufträumen und die Bildung von Atelektasen zu erklären, welche durch das vorhergehende Rekrutierungsmanöver (Seufzer-Manöver) eröffnet wurden. Dieses Phänomen wurde zuvor der Dynamik an Luft-Flüssigkeitsgrenzen in den Alveolen zugeschrieben ¹⁰⁶.

5.1.5 Einfluss der Beatmung auf die Form der statischen PV-Kurven

In der hier vorliegenden Studie ließ sich auf den inspiratorischen Schenkeln der unter statischen Bedingungen gemessenen PV-Kurven sowohl bei lungengesunden als auch bei lavagierten Tieren regelmäßig ein Wendepunkt

Diskussion

lokalisieren, ab dem die Steigung zuzunehmen begann. Die Druckkoordinate dieses Wendepunktes wurde als kritischer Öffnungsdruck interpretiert, bei dessen Erreichen es zur Rekrutierung von zuvor kollabierten Lungenbezirken kommt. Die Lokalisation dieses Wendepunktes wurde mit dem Plateaudruck verglichen, der bei der unmittelbar vorhergehenden Beatmung erreicht wurde.

Die Datenanalyse hat ergeben, dass bei lungengesunden Tieren der Druckwert des Wendepunktes auf dem inspiratorischen Schenkel der PV-Kurven des ersten Low-Flow Manövers immer über dem Plateaudruck der vorangegangenen Beatmungssequenz liegt. Überträgt man die Interpretation von sich in der Kurvenform von Low-Flow-Manövern widerspiegelnder Rekrutierung und Derekrutierung auf die Verhältnisse der normalen Beatmung, so gelangt man zu der Vermutung, dass bei normaler Beatmung lungengesunder Tiere der kritische Öffnungsdruck nicht erreicht wird, bei dem im Low-Flow-Manöver Lungenbezirke rekrutiert werden.

Im Gegensatz dazu überschreitet bei lavagierten Tieren der bei einer Beatmung mit einem Tidalvolumen von 10 ml/kg erreichte Plateaudruck regelmäßig den zum Wendepunkt gehörigen Druck. In diesem Bereich kommt es also vermutlich bei jedem Atemzug erneut zum Öffnen zuvor kollabierter Alveolen. Dies lässt den Schluss zu, dass die vorgeschädigte Lunge also bereits im Bereich der normalen Beatmung wesentlich instabiler ist als die gesunde Lunge.

Schiller et al. haben das mechanische Verhalten von Alveolen gesunder Schweine mit dem Verhalten nach Instillation des Detergens Tween mittels *in-vivo* Mikroskopie verglichen¹⁰⁷. Dabei beobachteten die Autoren bei den geschädigten Tieren drei verschiedene Typen von Alveolen: Typ I veränderte seine Größe während normaler Beatmung nur minimal. Typ II veränderte die „intratidale“ Größe dramatisch, kollabierte am Ende der der Expiration jedoch nicht. Typ III veränderte seine Größe noch stärker als Typ II und kollabierte zusätzlich am Ende der Expiration vollständig. Bei der gesunden Lunge kamen lediglich Alveolen vom Typ I vor. Alveolen vom Typ II und Typ III waren am Ende der Inspiration deutlich größer als die Alveolen vom Typ I. Schillers Studie unterstreicht somit die im Rahmen der vorliegenden Untersuchung aufgestellte Hypothese, dass sich die Lunge nach Schädigung auch während normaler Beatmung mechanisch instabil verhält.

Diskussion

Der Ablauf der Atemmechanikmessung ließ im Verlaufe der Messung keine Änderung der Beatmungseinstellungen zu. Da im volumenkontrollierten druckbegrenzten Modus beatmet wurde und die Druckgrenze zwischen den einzelnen Messperioden ständig manuell angepasst wurde, um ein Tidalvolumen von 10 ml/kg zu gewährleisten, konnte der Plateaudruck nicht bestimmt werden, der sich ergeben hätte, wenn eine Anpassung der Druckgrenze an das sich verändernde Tidalvolumen im Zeitraum während der Atemmechanikmessung (und somit nach Rekrutierung durch die Low-Flow-Manöver) möglich gewesen wäre.

5.1.6 Form der expiratorischen Kurven

Die expiratorischen Schenkel der PV-Kurven aufeinanderfolgender Low-Flow-Manöver verliefen bei allen Versuchstieren nahezu deckungsgleich, sahen jedoch bei geschädigter Lunge anders aus als bei gesunder Lunge. Nach Beginn der Expiration fiel bei lungengesunden Tieren das Volumen zu Beginn der Expiration zunächst nur leicht ab, um dann ab dem mittleren Teil steiler zu sinken. Bei den lavagierten Tieren verlief dieser Abfall wesentlich gleichmäßiger (Abbildung 75).

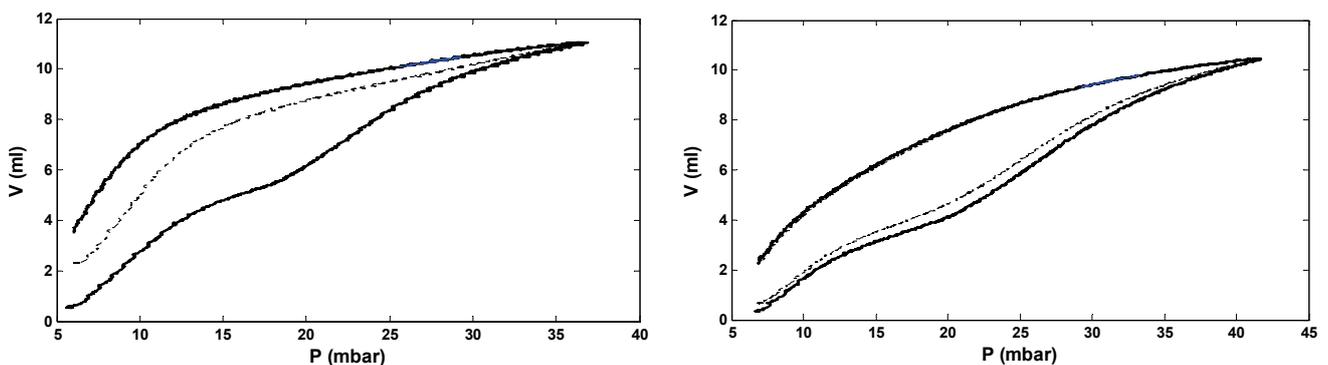


Abbildung 75: PV-Kurven von jeweils zwei aufeinanderfolgenden Low-Flow-Manövern. Links: Kontrollgruppe, rechts: ARDS-Gruppe. In der ARDS-Gruppe verläuft die Steigung der Expirationskurve homogener als in der Kontrollgruppe; (dicke Linie): Erstes Low-Flow-Manöver; (dünne Linie): Zweites Low-Flow-Manöver, die Expirationskurven sind deckungsgleich

Diskussion

Die Alveolen lungengesunder Ratten scheinen in der Expirationsphase über einen größeren Druckbereich stabil zu bleiben als diejenigen nach Lungenschädigung. Bei den vorgeschädigten Lungen findet vermutlich ein fortschreitendes Kollabieren der Alveolen im Verlaufe der Expiration statt.

Diese Vermutung wird durch eine These gestützt, die Hickling 2002 aufstellte. Diese besagt, dass die Steigung der Deflationskurve im oberen Bereich, also zu Beginn der Deflation, der totalen Compliance aller Alveolen entspricht, die am Ende der Inflationsphase eröffnet wurden. Nach dem Hickling-Modell beginnen die entfaltenen Alveolen zu kollabieren, sobald der Druck unter den höchsten alveolären Verschlussdruck fällt. Letzteres führt zu einem raschen Abfall des Volumens und mithin zu einem steileren Abfall der PV-Kurve des Deflationsvorganges¹⁰⁸.

Die in der vorliegenden Studie gemachten Beobachtungen bezüglich des Derekrutierungsverhaltens in Verlauf der Deflation widersprechen allerdings den Beobachtungen von DiRocco et al. aus dem Jahre 2007¹⁰⁹. Die Autoren haben bei lavagierten Ratten mit Hilfe der *in-vivo* Mikroskopie das mechanische Verhalten von Alveolen während Super Syringe Manövern untersucht. Anders als in vorliegender Arbeit konnte in der Deflationsphase bei allen lavagierten Tieren ein „Derekrutierungsdruck“ („derecruitment pressure“) bestimmt werden, unterhalb dessen Alveolen kollabierten. In der vorliegenden Studie entspricht dieses von der Arbeitsgruppe um DiRocco beobachtete Verhalten eher der Beobachtung bei lungengesunden Tieren. Hier kam es unterhalb eines bestimmten Deflationsdruckes zu einem deutlichen Volumenabfall, während bei lavagierten Tieren das Volumen gleichmäßiger abnahm. In einer Studie aus dem Jahre 2009, in der das Rekrutierungsverhalten von isolierten lavagierten Rattenlungen sowohl makroskopisch als auch auf alveolarmikroskopischer Ebene untersucht wurde, machte man ebenfalls die Beobachtung, dass die Derekrutierung kontinuierlich erfolgte¹¹⁰. Die Autoren diskutieren als Erklärung die Entstehung von Flüssigkeitsbrücken über dem Lumen von Atemwegen, wenn der applizierte Druck unter einen bestimmten Wert fällt. Ein längere Zeit bestehender erhöhter Druck, wie er in Rekrutierungsmanövern angelegt wird, könnte die Verteilung der Flüssigkeit an den Wänden der Atemwege oder die Verteilung von Surfactant an der Gas-/Flüssigkeitsgrenze so verändern, dass die Bildung von Flüssigkeitsbrücken verzögert abläuft^{111,112}.

Der plötzliche Volumenabfall, der in den expiratorischen Kurven lungengesunder Ratten in der hier vorliegenden Studie zu sehen ist, widerspricht jedoch der Theorie der Surfactantveränderung.

5.2 Dynamische Atemmechanik und intratidale Compliance

Zur Beurteilung der Atemmechanik unter dynamischen Bedingungen wurden Snap Shot-Manöver und Constant Flow-Manöver herangezogen.

Die dynamische Compliance der geschädigten Lunge war im Vergleich zu derjenigen gesunder Lungen deutlich verringert. Dies entspricht durchaus den Erwartungen und steht in Übereinstimmung mit den Beobachtungen, die bei den Low-Flow-Manövern gemacht wurden. Durch das Auswaschen des Surfactant nimmt die Oberflächenspannung in den Alveolen zu, und die Kollapsneigung wird verstärkt. Es wird also mehr Druck benötigt, um das gleiche Volumen in die Lunge zu pressen.

Da die kranke Lunge durch ein Rekrutierungsmanöver ihre Kollapsneigung nicht verliert, besteht bei den Ratten mit ARDS kein wesentlicher Unterschied zwischen der Compliance vor und nach Rekrutierung durch die beiden Low-Flow-Manöver. Bei lungengesunden Tieren wurde, wie zu erwarten war, eine deutliche Erhöhung der Compliance, mithin also eine Verbesserung durch die Rekrutierungsmanöver beobachtet.

Der im Rahmen der Datenanalyse der Low-Flow-Manöver festgestellte „Memory-Effekt“ des Lungengewebes spiegelt sich in der verbesserten Compliance nach Rekrutierungsmanöver wider. Zudem findet sich die Bestätigung dafür, dass zu Messzeitpunkt M2 die Lungen gesunder Tiere noch weitgehend rekrutiert sind darin, dass Rekrutierungsmanöver hier nur zu einer unwesentlichen weiteren Verbesserung der Compliance führen.

Bezüglich der inspiratorischen Complianceverläufe kann an dieser Stelle keine klare Aussage getroffen werden, da die Messdaten am Ende der Inspiration im Sinne eines systematischen Messfehlers durch Oszillationen des Kolbens im Zylinder des Beatmungssystems gestört waren.

In der Expiration nimmt bei bei den Tieren beider Versuchsgruppen die Compliance mit dem Volumen ab. Jedoch sind auch die expiratorischen Complianceverläufe nicht ohne Artefakte, da das Verhalten des

Beatmungsgerätes während des Manövers sehr störanfällig war. Es konnte lediglich mit Sicherheit nachgewiesen werden, dass die Compliance auch in der Expirationsphase bei den lungengeschädigten Tieren deutlich unter derjenigen der gesunden Kontrolltiere lag.

Der Vergleich der Compliance bei unterschiedlichen Flüssen während der Constant- Flow Manöver ergab keine Flussabhängigkeit der Compliance. Dieser Befund stimmt mit den Ergebnissen einer von Auler et al. bereits im Jahre 1990 durchgeführten Studie überein, bei der sowohl bei ARDS-Patienten als auch bei einer Patienten-Kontrollgruppe keine Flussabhängigkeit der Elastance festgestellt wurde ¹¹³. Im Gegensatz dazu stellten jedoch Kaditis et al. in einer 1999 veröffentlichten klinischen Studie bei Kindern eine Flussabhängigkeit der Elastance fest ¹¹⁴.

Es ist an dieser Stelle allerdings darauf hinzuweisen, dass ein Vergleich der hier vorliegenden Befunde mit den Beobachtungen von Auler und Kaditis nur bedingt möglich ist, da bei beiden Studien die Compliance mittels Okklusionsmanöver bestimmt wurde, während in der vorliegenden Studie der nichtlineare Complianceverlauf aus den in- und expiratorischen Messdaten mit Hilfe der multiplen linearen Regressionsanalyse (least squares fit) berechnet und für die Untersuchung der Flussabhängigkeit herangezogen wurde.

5.3 Hämodynamik

Betrachtet man den Verlauf des mittlere arteriellen Blutdruckes in der ARDS-Gruppe der hier vorliegenden Studie, so fällt auf, dass dieser nach Lavage sehr stark abfällt und auf diesem niedrigen Niveau bleibt.

Ursächlich könnte hier eine akute Beeinträchtigung der rechtsventrikulären Pumpfunktion aufgrund einer für das ARDS typischen pulmonalvaskulären Widerstandserhöhung gesehen werden.

Bei erhöhtem Lungenwiderstand wird der rechte Ventrikel zum limitierenden Faktor der Myokardfunktion. Die konsekutive Verminderung des linksventrikulären Schlagvolumnes ist (mit)verantwortlich für die arterielle Hypotonie. Diese bedingt im Folgenden eine Verminderung des koronaren Perfusionsdruckes und kann ggf zur Myokardischämie führen und so die rechts- und linksventrikuläre Funktion weiter negativ beeinträchtigen.

Diskussion

Obwohl die Lavage mit physiologischer Kochsalzlösung als ein Schädigungsmodell gilt, bei dem Schweine hämodynamisch stabil bleiben⁸⁸, kam es in der hier vorliegenden Untersuchung an Ratten nach Schädigung zu einem starken Abfall des mittleren arteriellen Drucks.

Auch Chakrabarti et al. berichteten bereits 1989 von einem Abfall des mittleren arteriellen Druckes bei lavagierten Kaninchen¹¹⁵, die nach Lavage mit einem PEEP von 5 oder 10 cmH₂O beatmet wurden. Die Autoren führten den besonders deutlichen Blutdruckabfall, den sie bei einem PEEP von 10 cmH₂O beobachteten, darauf zurück, dass die Atemwegsdrücke bei lavagierten Tieren deutlich höher waren als bei gesunden Tieren. In der vorliegenden Arbeit war die Hypotonie nach BAL jedoch schon bei einem PEEP von 0 mbar sehr deutlich ausgeprägt.

Die in der ARDS-Gruppe erhöhten Beatmungsdrücke von bis zu 40 mbar bewirken einen verminderten venösen Rückstrom aus der Lunge zum rechten Herzen und damit eine Abnahme des Herzzeitvolumens. Der erhöhte pulmonalvaskuläre Widerstand infolge von hohen Beatmungsdrücken und Atelektasen führt zu einem akuten Anstieg des Drucks im kleinen Kreislauf und in der Folge zu einer Beeinträchtigung der rechtsventrikulären Funktion. Das Herzzeitvolumen nimmt weiter ab. Dies führt zu einer Minderdurchblutung des gesamten Organismus und damit in Verbindung mit der arteriellen Hypoxie auch zu einer mangelnden Sauerstoffversorgung des Herzmuskels. Dies kann bis zum Herzversagen führen. Jedoch dürften die im Vergleich zur Kontrollgruppe höheren Beatmungsdrücke nach Lavage nicht die alleinige Ursache für den starken Blutdruckabfall sein.

Vielmehr führt eine Hypoxie, wie sie durch die Lavage entsteht, auch zur Ausschüttung von Atriopeptin oder auch von atrionatriuretischem Faktor (ANF), der von den Myozyten der Vorhöfe gebildet wird¹¹⁶. Ein weiteres Signal für die Ausschüttung dieses Hormons ist die Dilatation der Vorhöfe des Herzens durch Volumenexpansion¹¹⁷. Es beeinflusst die Regulation von Blutdruck und Blutvolumen sowie die Ausscheidung von Wasser, Natrium und Kalium. ANF wirkt auf Blutgefäße, Nieren und Nebennieren sowie auf Regulationszentren im Gehirn. Es lässt die glatten Muskelzellen in Gefäßwänden erschlaffen. Außerdem hemmt es das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System durch die Verminderung der Freisetzung von Renin und Aldosteron^{118,119}.

Dieser Mechanismus ist wahrscheinlich gemeinsam mit dem Brain natriuretic peptide (BNP) an der mittel- bis langfristigen Blutdrucksenkung nach der Lavage

beteiligt. Der Wirkmechanismus des BNP gleicht dem des ANF, es ist gemeinsam mit ihm an der Regulation des kardiovaskulären Systems beteiligt¹²⁰, wird jedoch in der Muskulatur der Herzkammer gebildet. Studien haben gezeigt, dass der BNP-Spiegel eng mit der Schwere pulmonaler hämodynamischer und funktioneller Beeinträchtigung bei Patienten mit pulmonaler arterieller Hypertension zusammenhängt¹²¹. Zudem korreliert die BNP-Konzentration im Blut gut mit dem Schweregrad einer Herzleistungsschwäche.

Langfristig kam es bei vielen der Tiere in der ARDS-Gruppe zu einer respiratorischen Azidose. Eine Azidose wiederum vermindert die Kontraktilität des Herzmuskels und setzt die Wirkung von Katecholaminen herab. Eine blutdrucksteigernde Wirkung von körpereigenen Katecholaminen wird also vermindert.

Vermutlich entsteht der starke Blutdruckabfall nach Lavage also über eine Kombination verschiedener Mechanismen: Zum einen durch eine Beeinträchtigung der rechtsventrikulären Pumpfunktion, mit nachfolgender Vorlasterniedrigung des linken Ventrikels und der dadurch bedingten mangelnden linksventrikulären Auswurfleistung und zum anderen durch die Ausschüttung blutdrucksenkender Mediatoren.

5.4 Sauerstoffpartialdruck

In der ARDS-Gruppe kam es nach der Lavage zu einem deutlichen Abfall des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes. Dies war zu erwarten, da es durch das Auswaschen des Surfactant zu vermehrtem Alveolarkollaps und damit einer deutlichen Zunahme unbelüfteter Areale in der Lunge kommt. Die für einen Gasaustausch zur Verfügung stehende Oberfläche ist also nach der Lavage deutlich verkleinert. Im Bereich von Atelektasen kommt es zur Shuntbildung. Über den Mechanismus der hypoxisch pulmonalen Vasokonstriktion (HPV) werden Kapillaren, die die nicht belüfteten Bezirke versorgen, aus der Zirkulation ausgeschlossen, und es erfolgt eine Umverteilung des Blutflusses zugunsten belüfteter Bezirke. Musch et al. untersuchten das Verhältnis zwischen Shunt, Belüftung und Perfusion bei lavagierten Schafen mittels Positronenemissionstomographie¹²². Sie beobachteten, dass sich regionaler

Diskussion

Shunt und Gasfraktionen invers zueinander verhielten. Eine PEEP-Abhängigkeit wurde nicht beschrieben.

Im Falle einer erhöhten Kollapsneigung der Alveolen, wie sie hier im Falle der Tiere der ARDS-Gruppe gegeben ist, kommt es jedoch nicht zur permanenten Atelektasenbildung, sondern es steht stark zu vermuten, dass sich ein erheblicher Teil der Alveolen repetitiv bei jedem Atemzug öffnet, um am Ende der Expiration wieder zu kollabieren. Kurzfristig steht also bei diesem so genannten Atelektrauma eine größere Oberfläche zum Gasaustausch zur Verfügung, als es bei permanenter Atelektasenbildung der Fall wäre. Baumgardner et al. verglichen den Verlauf des Sauerstoffpartialdruckes bei Kaninchen vor und nach Lungenschädigung durch Surfactantdepletion⁹. Vor der Schädigung variierten die Oszillationen des Sauerstoffpartialdruckes zwischen 3 und 22 mmHg. Nach Schädigung waren Schwankungen zwischen 5 und 439 mmHg zu beobachten. Die deutlichen Schwankungen interpretierten die Autoren als Beweis für zyklische Rekrutierung bei den lavagierten Lungen. Ähnliche Beobachtungen machten Pfeiffer et al.¹²³ bei lungenlavagierten Kaninchen. Vor Schädigung waren die Oszillationen im paO_2 -Verlauf nur gering, und der Zeitpunkt der Probenentnahme beeinflusste das Ergebnis der Analyse nicht. Nach Schädigung schwankten die Werte mit deutlich erhöhter Amplitude innerhalb der Atemzyklen.

In der vorliegenden Studie erfolgte die Probennahme jeweils vor der Abfolge der respiratorischen Manöver zur Atemmechanikmessung ohne Berücksichtigung der Atemphase. Da die Entnahme jedoch über mehrere Atemzüge hinweg erfolgte, ist davon auszugehen, dass es sich bei der gewonnenen Probe um eine „Mischprobe“ handelt. Ob und wie sich die Rekrutierungsmanöver während der Atemmechanikmessung auf den Sauerstoffpartialdruck auswirkten, kann hier nicht sicher beantwortet werden, da aufgrund des begrenzten Blutvolumens der Versuchstiere und der angestrebten langen Versuchsdauer auf eine erneute Blutgasanalyse nach der Atemmechanikmessung verzichtet wurde. Es bleibt zu vermuten, dass während der Rekrutierungsmanöver die Gasaustauschfläche größer wurde, was vermutlich zumindest einen kurzzeitigen Anstieg des Sauerstoffpartialdruckes zur Folge hatte.

In der Kontrollgruppe kam es erwartungsgemäß nicht zu einem Abfall des Sauerstoffpartialdruckes. Zwar deutet die Form der durch die Low-Flow-Manöver gewonnenen PV-Kurven auf Atelektasenbildung hin. Durch die Beatmung mit

einer inspiratorischen Sauerstofffraktion (FiO_2) von 1.0 ist die Atelektasenbildung im Sinne von Resorptionsatelektasen sogar sehr wahrscheinlich, wiewohl sie nicht so deutlich ausgeprägt gewesen zu sein scheint, dass sie die Sättigung des Blutes mit Sauerstoff stark beeinträchtigt hätte. Auch hier wurde auf eine erneute Blutgasanalyse nach Atemmechanikmessung und damit nach Rekrutierung verzichtet. Eine sichere Aussage, ob die Rekrutierungsmanöver bei lungengesunden Tieren einen Einfluss auf den Sauerstoffpartialdruck haben, kann an dieser Stelle also nicht getroffen werden. Ein kurzfristiger Anstieg kann auch hier nur vermutet werden. So ist zwischen Messung M1 und Messung M2 ein deutlicher Anstieg des paO_2 von im Mittel 485 mmHg auf 501 mmHg zu verzeichnen. Da in der Kontrollgruppe zwischen Messung M1 und Messung M2 nur ungefähr 5 Minuten liegen, kann vermutet werden, dass der Anstieg des paO_2 durch eine alveoläre Rekrutierung in Messung M1 verursacht wurde.

5.5 Kritik der Methodik

In der vorliegenden Studie wurde zur Induktion eines pulmonalen ARDS die bronchoalveoläre Lavage mit physiologischer Kochsalzlösung gewählt, da sie sehr gut reproduzierbar und kontrollierbar ist und zu einem gut definierten Lungenschaden führt. Neben dem Auswaschen des Surfactants kommt es durch die Kochsalzlösung nur zu einer minimalen Schädigung des Lungengewebes⁸⁵. Jede weitere beobachtete Schädigung ist demnach auf den Surfactantmangel zurückzuführen und nicht auf die direkte externe Einwirkung einer schädigenden Substanz.

Es muss dabei bedacht werden, dass es sich bei der Schädigung durch Lavage mit Kochsalzlösung um ein Modell handelt, das keine Hinweise auf die Ätiologie des ARDS gibt. Germann et al. untersuchten jedoch 1998 in einer Studie an lavagierten Ratten, inwieweit der Schädigungsverlauf am Rattenmodell dem Verlauf der pulmonalen Schädigung beim humanen ARDS entspricht⁸⁶ und kamen dabei zu dem Schluß, dass die histopathologischen Verläufe vergleichbar sind. Allerdings wurden in diese Studie auch nur Tiere eingeschlossen, deren paO_2 nach Lavage zwischen 50 und 110 mmHg lag, während in der vorliegenden Arbeit alle Tiere mit einem $\text{paO}_2 < 200$ mmHg eingeschlossen wurden. Die hier ausgelöste Schädigung kann also als milder betrachtet werden. Zwar wurde in

Diskussion

einer „Fortsetzung“ der oben genannten Studie der Einfluß von Lavagevolumen und Anzahl der Lavagezyklen auf den Schädigungsgrad der Lungen untersucht¹²⁴, jedoch sind die Ergebnisse nicht unmittelbar auf die hier vorliegende Arbeit zu übertragen, da hier als Kriterium das Erreichen eines $\text{paO}_2 < 200$ mmHg vorgegeben war und nicht die Anzahl der Lavagezyklen. Die Lungen wurden im Anschluss an den Versuch nicht histologisch untersucht, so dass kein Rückschluß auf das zu diesem Zeitpunkt durch Lavage und Beatmung erreichte ARDS-Stadium erfolgen kann.

In den mittels RespNetLab aufgezeichneten atemmechanischen Daten waren regelmäßig Artefakte zu erkennen. Dabei handelte es sich häufig um Flussspitzen, die durch das Schlagen der Ventile des FlexiVent-Systems verursacht wurden. Eventuelle Auswirkungen auf die Analyse der Atemmechanik sind zwar sehr unwahrscheinlich, können aber nicht vollständig ausgeschlossen werden.

Zudem fällt bei der Betrachtung der PV-Schleifen der Low-Flow-Manöver auf, dass die vorgegebenen Amplituden in Volumen und Druck vom Beatmungsgerät nicht immer zuverlässig eingehalten wurden und dass die respiratorischen Manöver nicht immer beim vorgegebenen Druck begonnen wurden. Dies führt zu einer Einschränkung im Hinblick auf die direkte Vergleichbarkeit der Absolutwerte. Gleichwohl sind die analysierten Tendenzen in den Ergebnissen so eindeutig, dass deren Interpretation im Sinne der Atemphysiologie dennoch möglich ist.

Die Bewegung des Kolbens im Zylinder war nicht immer gleichförmig, so dass insbesondere die Analyse der dynamischen Atemmechanik mittels der Gliding-Slice Methode erschwert war.

Die verwendeten Pneumotachographen waren zwar im In- und Expirationsschenkel in unmittelbarer Nähe zum Beatmungsgerät platziert, also relativ „fern“ vom Versuchstier, jedoch waren sie unbeheizt, was zu Temperaturschwankungen und Bildung von Kondenswasser führen konnte. Die Schläuche zur Übertragung des Differenzdrucks waren mit einer Länge von 40 cm jedoch ausreichend lang, und es wurde nie Kondenswasserbildung in den Schläuchen beobachtet, so dass ein relevanter Einfluss auf die Güte der Messung in Form von falsch hohen Flüssen durch erhöhten Strömungswiderstand der Pneumotachographen ausgeschlossen werden kann. Es ist jedoch möglich, dass es aufgrund der langen Versuchsdauer zu geringgradigen

Temperaturschwankungen gekommen ist, die sich in Form einer Nullpunktverschiebung in der Flussmessung geäußert haben könnten. Da die Beurteilung der Atemmechanik auf kurzen Ausschnitten der Gesamtmessung beruht und jede Auswertung eine Nullpunktkorrektur des Flusssignals beinhaltet, ist ein Einfluss auf die Ergebnisse allerdings weitgehend auszuschließen.

Wie schon angemerkt wurde, stellte sich die Fallzahl von $n = 2$ Tieren pro PEEP-Stufe als zu gering heraus, um PEEP-Abhängigkeiten eindeutig beurteilen zu können. Für eine Untersuchung der PEEP-Abhängigkeiten wären also weitere Versuche nötig, um durch erhöhte Fallzahlen eine statistische Auswertung zu ermöglichen.

5.6 Konklusion

Die bronchoalveoläre Lavage führte bei allen Tieren der ARDS-Gruppe zu einem deutlichen Abfall der Compliance im Vergleich zu den Tieren der Kontrollgruppe. Diese atemmechanische Veränderung war sowohl unter statischen als auch unter dynamischen Bedingungen nachzuweisen. Während in der Kontrollgruppe Rekrutierungsmanöver zu einer merklichen Erhöhung der Compliance führten, hatten die Manöver in der ARDS-Gruppe keine Verbesserung der Compliance zur Folge.

Der bei gesunden Lungen vorhandene „Memory-Effekt“ in Bezug auf den Rekrutierungszustand kann bei lavagierten Lungen nicht beobachtet werden. Die Rekrutierung der Lunge ist bei der geschädigten Lunge nicht von Dauer: Die geschädigte Lunge „vergisst“ einen einmal erreichten Rekrutierungszustand sehr rasch.

6 Zusammenfassung

Zielsetzung: In der vorliegenden Arbeit sollte die nichtlineare Atemmechanik mit dynamischen und statischen Atemmanövern bei lungengesunden Ratten und Ratten mit pulmonalem ARDS untersucht werden. Insbesondere interessierte dabei der zeitliche Verlauf der atemmechanischen Veränderungen und das Auftreten eines sogenannten „Memory-Effektes“.

Methodik: Die Studie bestand aus 2 Versuchsgruppen mit jeweils 22 Wistar-Ratten. Bei einer Gruppe (ARDS-Gruppe) wurde durch bronchioalveoläre Lavage mit 0,9%iger NaCl-Lösung ein ARDS induziert. Die andere Gruppe diente als lungengesunde Kontrollgruppe. Jeweils vor, sowie stündlich nach der Depletion des Surfactants in der ARDS-Gruppe und entsprechend analog in der Kontrollgruppe, wurde eine Analyse der statischen und dynamischen Atemmechanik sowie eine Blutgasanalyse vorgenommen und der mittlere arterielle Druck protokolliert. Die Atemmechanikmessung bestand aus 4 Konstantflussmanövern, einem Sinusfluss-Manöver, zwei aufeinanderfolgenden Low-Flow-Manövern sowie einem weiteren Sinusfluss-Manöver.

Hauptergebnisse: In der ARDS-Gruppe kam es nach Schädigung zu einem deutlichen Abfallen der dynamischen Compliance. Die PV-Kurven der Low-Flow-Manöver unterschieden sich in der ARDS- und Kontrollgruppe. Während in der ARDS-Gruppe beide aufeinanderfolgende PV-Kurven bauchig waren, wies in der Kontrollgruppe nur die erste der beiden PV-Kurven ein „Knie“ im Sinne eines Druckbereiches innerhalb dessen Alveolen rekrutiert werden auf.

In der Kontrollgruppe führten die beiden Low-Flow-Manöver zu einem Anstieg der dynamischen Compliance. In der ARDS-Gruppe kam es durch die Manöver nicht zu einer Complianceerhöhung. Ein Vergleich des während normaler Beatmung unmittelbar vor den Low-Flow-Manövern erreichten Plateaudrucks mit der Lokalisation des „Knies“ auf dem Inspirationsschenkel des ersten Low Flow-Manövers ergab, dass der Plateaudruck in der Kontrollgruppe unterhalb des Druckwertes des „Knies“ blieb, während die Plateaudrücke in der ARDS-Gruppe oberhalb des „Knies“ lagen.

Zusammenfassung

Nach Lavage kam es zu einem deutlichen Abfallen des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes und des mittleren arteriellen Druckes. Der arterielle pH-Wert lag in der ARDS-Gruppe niedriger als in der Kontrollgruppe.

Konklusion: Die bronchioalveoläre Lavage führt zu einer deutlichen Schädigung der Lunge. Während in der Kontrollgruppe Rekrutierungsmanöver zu einer anhaltenden Steigerung der Compliance führen, bleiben Rekrutierungsmanöver in der ARDS-Gruppe ohne Wirkung.

7 Summary

Objectives: In this study we measured respiratory mechanics in healthy and injured lungs, using a saline lavage model. Respiratory mechanics were analyzed using dynamic and quasi-static maneuvers. The attention was turned mainly on possible memory effects of the lung and alterations of respiratory mechanics over the time.

Methods: The study consisted of two groups each containing 22 female Wistar rats. One group received bronchoalveolar lavage with physiological saline (ARDS group). In the control group the lungs remained uninjured. Respiratory mechanics measurements and blood gas analysis were performed before injury and hourly after injury in the ARDS group and at the corresponding point of time in the control group. Arterial pressure was noted down at the same time. Measurements of respiratory mechanics consisted of 4 constant flow maneuvers, a sinusoidal flow maneuver, two low flow maneuvers and another sinusoidal flow maneuver.

Main results: Dynamic compliance declined after saline lavage. The low flow pV-loops differed considerably between ARDS group and the control group. While in the ARDS group both of the consecutive loops were bellied, in the control group only the first loop showed a pronounced “knee” which faded or disappeared in the second loop.

In the control group recruitment maneuvers resulted in an increase of dynamic compliance. This was not observable in the ARDS group. A comparison between the plateau pressure that was reached during tidal ventilation immediately before the low flow maneuvers showed that in the control group the plateau pressure was lower than the pressure on the localization of the “knee”, while in the ARDS group the plateau pressure exceeded the pressure corresponding to the “knee”.

After lung injury arterial pO₂ and arterial pressure declined. Blood pH was lower in the ARDS group than in the control group.

Conclusion: Saline lavage leads to severe lung injury. While in the control group recruitment maneuvers led to an increase in dynamic compliance, recruitment maneuvers had no effect in injured lungs.

8 Literaturverzeichnis

1. Rubenfeld GD, Crawford SW. Epidemiology of acute lung injury. *Crit Care Med.* 2003 Apr;31(4 Suppl):S276-284.
2. Dreyfuss D, Saumon G. Barotrauma is volutrauma, but which volume is the one responsible? *Intensive Care Med.* 1992;18(3):139-41.
3. Boussarsar M, Thierry G, Jaber S, Roudot-Thoraval F, Lemaire F, Brochard L. Relationship between ventilatory settings and barotrauma in the acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med.* 2002;28(4):406-413.
4. Eisner MD, Thompson BT, Schoenfeld D, Anzueto A, Matthay MA. Airway pressures and early barotrauma in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002 Apr 1;165(7):978-82.
5. Slutsky AS, Tremblay LN. Multiple system organ failure. Is mechanical ventilation a contributing factor? *Am J Respir Crit Care Med.* 1998 Jun;157(6 Pt 1):1721-5.
6. Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, et al. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2004 Jul 22;351(4):327-36.
7. Blanch L, Fernandez R, Vallés J, et al. Effect of two tidal volumes on oxygenation and respiratory system mechanics during the early stage of adult respiratory distress syndrome. *J Crit Care.* 1994 Sep;9(3):151-8.
8. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 1998 Feb 5;338(6):347-54.
9. Baumgardner JE, Markstaller K, Pfeiffer B, Doebrich M, Otto CM. Effects of Respiratory Rate, Plateau Pressure, and PEEP on PaO₂ Oscillations after Saline Lavage. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002 Dec 15; 166(12 Pt 1):1556-62.
10. Janney CD. Super-syringe. *Anesthesiology.* 1959 Sep-Oct;20:709-11.
11. Rodriguez L, Marquer B, Mardrus P, et al. A new simple method to perform pressure-volume curves obtained under quasi-static conditions during mechanical ventilation. *Intensive care med.* 1999 Feb;25(2):173-9.

Literaturverzeichnis

12. Karason S, Sondergaard S, Lundin S, Wiklund J, Stenqvist O. A new method for non-invasive, manoeuvre-free determination of "static" pressure–volume curves during dynamic/therapeutic mechanical ventilation. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2000 May;44(5):578–85.
13. Stahl CA, Möller K, Schumann S, u. a. Dynamic versus static respiratory mechanics in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Critl Care Med*. 2006 Aug;34(8):2090-8.
14. Ranieri VM, Zhang H, Mascia L, u. a. Pressure-time curve predicts minimally injurious ventilatory strategy in an isolated rat lung model. *Anesthesiology*. 2000 Nov;93(5):1320-8.
15. Guttman J, Eberhard L, Fabry B, u. a. Determination of volume-dependent respiratory system mechanics in mechanically ventilated patients using the new SLICE method. *Technol Health Care*. 1994;2:175–91.
16. Kacmarek RM, Kallet RH. Respiratory controversies in the critical care setting. Should recruitment maneuvers be used in the management of ALI and ARDS? *Respir Care*. 2007 May;52(5):622-31.
17. Stenqvist O, Odenstedt H, Lundin S. Dynamic respiratory mechanics in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome: research or clinical tool? *Curr Opin Crit Care*. 2008 Feb;14(1):87-93.
18. Haberthür C. Beatmungskurven: Kursbuch und Atlas. *Birkhäuser*, 2001.
19. Engelhardt W, Breves G. Physiologie der Haustiere. *Enke Verlag, Stuttgart*. 2000;137:283.
20. Schwartzstein RM. Respiratory Physiology: A Clinical Approach. *Pap/Cdr. Lippincott Williams & Wilkins*; 2005.
21. Oczenski W, Andel H, Werba A. Atmen - Atemhilfen. Atemphysiologie und Beatmungstechnik. 7. Aufl. *Thieme, Stuttgart*; 2006.
22. Schumann S, Kessler V, Joerges S, Lichtwarck-Aschoff M, Guttman J. Respiratory system inertance corresponds to extravascular lung water in surfactant-deficient piglets. *Respir Physiol Neurobiol*. 2008 Feb 29;160(3):313–9.
23. Weibel ER. *Morphometry of the Human Lung*. 1963. New York: Academic Press
24. Lanteri CJ, Petak F, Gurrin L, Sly PD. Influence of inertance on respiratory mechanics measurements in mechanically ventilated puppies. *Pediatr Pulmonol*. 1999 Aug;28(2):130–8.

Literaturverzeichnis

25. Lekeux P, Art T, Clercx C, Gustin P. Influence of inertance on measurements of the mechanical properties of the bovine respiratory system. *Vet Res Commun*. 1988;12(1):61–6.
26. Guttman J. Analysis of respiratory mechanics during artificial ventilation. *Biomed Tech (Berl)*. 1998 Apr;43(4):107-15.
27. Lu Q, Rouby JJ. Measurement of pressure-volume curves in patients on mechanical ventilation: methods and significance. *Crit Care*. 2000;4(2):91-100.
28. Gattinoni L, Pesenti A, Avalli L, Rossi F, Bombino M. Pressure-volume curve of total respiratory system in acute respiratory failure. Computed tomographic scan study. *Am Rev Respir Dis*. 1987 Sep;136(3):730-6.
29. Dall'Ava-Santucci J, Armaganidis A, Brunet F, u. a. Causes of error of respiratory pressure-volume curves in paralyzed subjects. *J Appl Physiol*. 1988 Jan;64(1):42-9.
30. Servillo G, Svantesson C, Beydon L, u. a. Pressure-volume curves in acute respiratory failure: automated low flow inflation versus occlusion. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997 May;155(5):1629-36.
31. Lu Q, Vieira SR, Richecoeur J, u. a. A simple automated method for measuring pressure-volume curves during mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 Jan;159(1):275-82.
32. Levy P, Similowski T, Corbeil C, u. a. A method for studying the static volume-pressure curves of the respiratory system during mechanical ventilation. *J Crit Care*. 1989 Jun;4(2):83–9.
33. Uhl RR, Lewis FJ. Digital computer calculation of human pulmonary mechanics using a least squares fit technique. *Comput Biomed Res*. 1974 Oct;7(5):489–95.
34. Wald A, Jason D, Murphy TW, Mazzia VD. A computers system for respiratory parameters. *Comput Biomed Res*. 1969 Oct;2(5):411–29.
35. Eberhard L, Guttman J, Wolff G, u. a. Intrinsic PEEP monitored in the ventilated ARDS patient with a mathematical method. *J Appl Physiol*. 1992 Aug;73(2):479-85.

Literaturverzeichnis

36. Grasso S, Terragni P, Mascia L, u. a. Airway pressure-time curve profile (stress index) detects tidal recruitment/hyperinflation in experimental acute lung injury. *Crit Care Med.* 2004 Apr;32(4):1018-27.
37. Guttman J, Eberhard L, Fabry B, Bertschmann W, Wolff G. Continuous calculation of intratracheal pressure in tracheally intubated patients. *Anesthesiology.* 1993 Sep;79(3):503-13.
38. Harris RS. Pressure-volume curves of the respiratory system. *Respir Care.* 2005 Jan;50(1):78-98.
39. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, u. a. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 1998 Feb;338(6):347-54.
40. Hickling KG. Best compliance during a decremental, but not incremental, positive end-expiratory pressure trial is related to open-lung positive end-expiratory pressure. A mathematical model of acute respiratory distress syndrome lungs. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001 Jan;163(1):69-78.
41. Hickling KG. The pressure-volume curve is greatly modified by recruitment. A mathematical model of ARDS lungs. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998 Jul;158(1):194-202.
42. Pelosi P, Goldner M, McKibben A, u. a. Recruitment and derecruitment during acute respiratory failure: an experimental study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001 Jul 1;164(1):122-30.
43. Crotti S, Mascheroni D, Caironi P, u. a. Recruitment and derecruitment during acute respiratory failure: a clinical study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001 Jul 1;164(1):131-40.
44. Albaiceta GM, Luyando LH, Parra D, u. a. Inspiratory vs. expiratory pressure-volume curves to set end-expiratory pressure in acute lung injury. *Intensive Care Med.* 2005 Oct;31(10):1370-8.
45. LaFollette R, Hojnowski K, Norton J, u. a. Using pressure-volume curves to set proper PEEP in acute lung injury. *Nurs Crit Care.* 2007 Sept-Oct;12(5):231-41.
46. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet.* 1967 Aug 12;2(7511):319-23.

Literaturverzeichnis

47. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, u. a. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994 Mar;149(3 Pt 1):818-24.
48. Pelosi P, Caironi P, Gattinoni L. Pulmonary and extrapulmonary forms of acute respiratory distress syndrome. *Semin Respir Crit Care Med.* 2001 Jun;22(3):259-68.
49. Larsen R, Ziegenfuß T. *Beatmung. Grundlagen und Praxis.* 3. Aufl. Springer, Berlin; 2004.
50. Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2000 May 4;342(18):1334-49.
51. Rubenfeld GD, Caldwell E, Peabody E, u. a. Incidence and outcomes of acute lung injury. *N Engl J Med.* 2005 Oct 20;353(16):1685-93.
52. Briassoulis GC, Venkataraman ST, Vasilopoulos AG, Sianidou LC, Papadatos JH. Air leaks from the respiratory tract in mechanically ventilated children with severe respiratory disease. *Pediatr Pulmonol.* 2000 Feb;29(2):127-34.
53. Pollack MM, Fields AI, Holbrook PR. Pneumothorax and pneumomediastinum during pediatric mechanical ventilation. *Crit Care Med.* 1979 Dec;7(12):536-9.
54. Gammon RB, Shin MS, Buchalter SE. Pulmonary barotrauma in mechanical ventilation. Patterns and risk factors. *Chest.* 1992 Aug;102(2):568-72.
55. Slutsky AS. Lung injury caused by mechanical ventilation. *Chest.* 1999 Jul;116(1 Suppl):9S-15S.
56. Muscedere JG, Mullen JB, Gan K, Slutsky AS. Tidal ventilation at low airway pressures can augment lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994 May;149(5):1327-34.
57. Chu EK, Whitehead T, Slutsky AS. Effects of cyclic opening and closing at low- and high-volume ventilation on bronchoalveolar lavage cytokines. *Crit Care Med.* 2004 Jan;32(1):168-74.
58. Dreyfuss D, Ricard J, Saumon G. On the physiologic and clinical relevance of lung-borne cytokines during ventilator-induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003 Jun 1;167(11):1467-71.

Literaturverzeichnis

59. Belperio JA, Keane MP, Lynch JP, Strieter RM. The role of cytokines during the pathogenesis of ventilator-associated and ventilator-induced lung injury. *Semin Respir Crit Care Med.* 2006 Aug;27(4):350-64.
60. Slutsky AS. Ventilator-induced lung injury: from barotrauma to biotrauma. *Respir Care.* 2005 May;50(5):646-59.
61. Wilson RF, Sibbald WJ. Acute respiratory failure. *Crit Care Med.* 1976 Mar-Apr;4(2):79-89.
62. Dantzker DR, Lynch JP, Weg JG. Depression of cardiac output is a mechanism of shunt reduction in the therapy of acute respiratory failure. *Chest.* 1980 May;77(5):636-42.
63. Gurevitch MJ, Van Dyke J, Young ES, Jackson K. Improved oxygenation and lower peak airway pressure in severe adult respiratory distress syndrome. Treatment with inverse ratio ventilation. *Chest.* 1986 Feb;89(2):211-3.
64. Lain DC, DiBenedetto R, Morris SL, u. a. Pressure control inverse ratio ventilation as a method to reduce peak inspiratory pressure and provide adequate ventilation and oxygenation. *Chest.* 1989 May;95(5):1081-8.
65. Hickling KG. Ventilatory management of ARDS: can it affect the outcome? *Intensive Care Med.* 1990;16(4):219-26.
66. Hickling KG, Henderson SJ, Jackson R. Low mortality associated with low volume pressure limited ventilation with permissive hypercapnia in severe adult respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med.* 1990;16(6):372-7.
67. Hickling KG. Low volume ventilation with permissive hypercapnia in the Adult Respiratory Distress Syndrome. *Clin Intensive Care.* 1992;3(2):67-78.
68. Hickling KG, Joyce C. Permissive hypercapnia in ARDS and its effect on tissue oxygenation. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl.* 1995;107:201-8.
69. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med.* 2000 May 4;342(18):1301-8.
70. Terragni PP, Rosboch G, Tealdi A, u. a. Tidal hyperinflation during low tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007 Jan 15;175(2):160-6.

Literaturverzeichnis

71. Falke KJ, Pontoppidan H, Kumar A, u. a. Ventilation with end-expiratory pressure in acute lung disease. *J Clin Invest.* 1972 Sep;51(9):2315-23.
72. Suter PM, Fairley B, Isenberg MD. Optimum end-expiratory airway pressure in patients with acute pulmonary failure. *N Engl J Med.* 1975 Feb 6;292(6):284-9.
73. Sugimoto T, Sugimoto H, Yoshioka T, u. a. [A new indicator to determine the optimal PEEP (author's transl)]. *Anaesthetist.* 1982 May 3;31(5):234-8.
74. Holzapfel L, Robert D, Perrin F, u. a. Static pressure-volume curves and effect of positive end-expiratory pressure on gas exchange in adult respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 1983 Aug;11(8):591-7.
75. Gattinoni L, Pesenti A, Caspani ML, u. a. The role of total static lung compliance in the management of severe ARDS unresponsive to conventional treatment. *Intensive Care Med.* 1984;10(3):121-6.
76. Hua YM, Lien SH, Liu TY, Lee CM, Yuh YS. A decremental PEEP trial for determining opening PEEP in a rabbit model of acute lung injury. *Pediatr Pulmonol.* 2008 Apr;43(4):371-80.
77. Gattinoni L, Caironi P. Refining ventilatory treatment for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *JAMA.* 2008 Feb 13;299(6):691-3.
78. Pelosi P, Cadringer P, Bottino N, u. a. Sigh in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999 Mar;159(3):872-80.
79. Grasso S, Mascia L, Del Turco M, u. a. Effects of recruiting maneuvers in patients with acute respiratory distress syndrome ventilated with protective ventilatory strategy. *Anesthesiology.* 2002 Apr;96(4):795-802.
80. Kallet RH, Branson RD. Respiratory controversies in the critical care setting. Do the NIH ARDS Clinical Trials Network PEEP/FIO₂ tables provide the best evidence-based guide to balancing PEEP and FIO₂ settings in adults? *Respir Care.* 2007 Apr;52(4):461-475.
81. Hanson JH, Flori H. Application of the acute respiratory distress syndrome network low-tidal volume strategy to pediatric acute lung injury. *Respir Care Clin N Am.* 2006 Sep;12(3):349-57.
82. Grasso S, Stripoli T, De Michele M, u. a. ARDSnet ventilatory protocol and alveolar hyperinflation: role of positive end-expiratory pressure. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007 Oct 15;176(8):761-7.

Literaturverzeichnis

83. Thammanomai A, Hueser LE, Majumdar A, Bartolák-Suki E, Suki B. Design of a new variable-ventilation method optimized for lung recruitment in mice. *J Appl Physiol*. 2008 May;104(5):1329-40.
84. Wilson MR, Choudhury S, Goddard ME, u. a. High tidal volume upregulates intrapulmonary cytokines in an in vivo mouse model of ventilator-induced lung injury. *J Appl Physiol*. 2003 Oct;95(4):1385-93.
85. Matute-Bello G, Frevert CW, Martin TR. Animal models of acute lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2008 Sep;295(3):L379-99.
86. Germann PG, Häfner D. A rat model of acute respiratory distress syndrome (ARDS): Part 1. Time dependency of histological and pathological changes. *J Pharmacol Toxicol Methods*. 1998 Aug;40(2):101-7.
87. Luecke T, Meinhardt JP, Herrmann P, u. a. Oleic acid vs saline solution lung lavage-induced acute lung injury: effects on lung morphology, pressure-volume relationships, and response to positive end-expiratory pressure. *Chest*. 2006 Aug;130(2):392-401.
88. Rosenthal C, Caronia C, Quinn C, Lugo N, Sagy M. A comparison among animal models of acute lung injury. *Crit Care Med*. 1998 May;26(5):912-6.
89. Schuessler TF, Bates HT. A computer-controlled research ventilator for small animals: design and evaluation. *IEEE Trans Biomed Eng*. 1995 Sep;42(9).
90. Adams HA, Werner C. [From the racemate to the eutomer: (S)-ketamine. Renaissance of a substance?]. *Anaesthesist*. 1997 Dec;46(12):1026-42.
91. Hirota K, Okawa H, Appadu BL, u. a. Stereoselective interaction of ketamine with recombinant mu, kappa, and delta opioid receptors expressed in Chinese hamster ovary cells. *Anesthesiology*. 1999 Jan;90(1):174-82.
92. Löscher W, Ungemach FR, Kroker R. *Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren*. 6. Aufl. Parey Bei Mvs; 2006.
93. Adams HA. [Endocrine reactions following S-(+)-ketamine]. *Anaesthesist*. 1997 Mar;46 Suppl 1:S30-7.

Literaturverzeichnis

94. Pieri L, Schaffner R, Scherschlicht R, u. a. Pharmacology of midazolam. *Arzneimittelforschung*. 1981;31(12a):2180-201.
95. Erhardt W, Henke J, Haberstroh J. *Anästhesie und Analgesie beim Klein- und Heimtier: Sowie bei Vögeln, Reptilien, Amphibien und Fischen*. 1. Aufl. Schattauer; 2004.
96. Rohrer F. Der Strömungswiderstand in den menschlichen Atemwegen und der Einfluss der unregelmässigen Verzweigung des Bronchialsystems auf den Atmungsverlauf in verschiedenen Lungenbezirken. *Pflügers Archiv European Journal of Physiology*. 1915;162(5):225–99.
97. Koefoed-Nielsen J, Nielsen ND, Kjaergaard AJ, Larsson A. Alveolar recruitment can be predicted from airway pressure-lung volume loops: an experimental study in a porcine acute lung injury model. *Crit Care*. 2008;12(1):R7.
98. Wilson TA, Anafi RC, Hubmayr RD. Mechanics of edematous lungs. *J Appl Physiol*. 2001 Jun;90(6):2088-93.
99. Downie JM, Nam AJ, Simon BA. Pressure-volume curve does not predict steady-state lung volume in canine lavage lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004 Apr 15;169(8):957-62.
100. Mols G, Priebe HJ, Guttman J. Alveolar recruitment in acute lung injury. *Br J Anaesth*. 2006 Feb;96(2):156-66.
101. Stahl CA, Schumann S, Knorpp H, u. a. Intravital endo-microscopy of alveoli: a new method to visualize alveolar dynamics. *J Biomech*. 2006;39:S598.
102. Rothen HU, Sporre B, Engberg G, u. a. Influence of gas composition on recurrence of atelectasis after a reexpansion maneuver during general anesthesia. *Anesthesiology*. 1995 Apr;82(4):832-42.
103. Lachmann B. Open up the lung and keep the lung open. *Intensive Care Med*. 1992;18(6):319-21.
104. Mead J, Whittenberger JL, Radford EP. Surface tension as a factor in pulmonary volume-pressure hysteresis. *J Appl Physiol*. 1957 Mar;10(2):191-6.
105. Bates JH, Irvin CG. Time dependence of recruitment and derecruitment in the lung: a theoretical model. *J Appl Physiol*. 2002Aug;93(2):705-13.

Literaturverzeichnis

106. Williams JV, Tierney DF, Parker HR. Surface forces in the lung, atelectasis, and transpulmonary pressure. *J Appl Physiol*. 1966 May;21(3):819-27.
107. Schiller HJ, McCann UG, Carney DE, u. a. Altered alveolar mechanics in the acutely injured lung. *Crit Care Med*. 2001 May;29(5):1049-55.
108. Hickling KG. Reinterpreting the pressure-volume curve in patients with acute respiratory distress syndrome. *Curr Opin Crit Care*. 2002 Feb;8(1):32-8.
109. DiRocco JD, Carney DE, Nieman GF. Correlation between alveolar recruitment/derecruitment and inflection points on the pressure-volume curve. *Intensive Care Med*. 2007 Jul;33(7):1204–11.
110. Albert SP, DiRocco J, Allen GB, u. a. The role of time and pressure on alveolar recruitment. *J Appl Physiol*. 2009 Mar;106(3):757-65.
111. Cassidy KJ, Halpern D, Ressler BG, Grotberg JB. Surfactant effects in model airway closure experiments. *J Appl Physiol*. 1999 Jul;87(1):415-27.
112. Otis Jr DR, Johnson M, Pedley TJ, Kamm RD. Role of pulmonary surfactant in airway closure: a computational study. *J Appl Physiol*. 1993 Sep;75(3):1323-33.
113. Auler JO, Saldiva PH, Martins MA, u. a. Flow and volume dependence of respiratory system mechanics during constant flow ventilation in normal subjects and in adult respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 1990 Oct;18(10):1080-6.
114. Kaditis AG, Motoyama EK, Seki I, u. a. Flow and volume dependence of respiratory mechanics in anesthetized children. *Pediatr Res*. 1999 Oct;46(4):419-28.
115. Chakrabarti MK, Holdcroft A, Sapsed-Byrne S, Whitwam JG. Circulatory depression with high peep in the surfactant-deficient rabbit. *Br J Anaesth*. 1989 Dec;63(6):732-5.
116. Lew RA, Baertschi AJ. Mechanisms of hypoxia-induced atrial natriuretic factor release from rat hearts. *Am J Physiol*. 1989 Jul;257(1 Pt 2):H147-56.
117. Lang RE, Thölken H, Ganten D, u. a. Atrial natriuretic factor—a circulating hormone stimulated by volume loading. *Nature*. 1985 Mar 21-27;314(6008):264-6..
118. Ruskoaho H. Atrial natriuretic peptide: synthesis, release, and metabolism. *Pharmacol Rev*. 1992 Dec;44(4):479-602.

Literaturverzeichnis

119. Rosenzweig A, Seidman CE. Atrial natriuretic factor and related peptide hormones. *Annu Rev Biochem.* 1991;60:229–55.
120. Mukoyama M, Nakao K, Hosoda K, u. a. Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans. Evidence for an exquisite dual natriuretic peptide system, atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide. *J Clin Invest.* 1991 Apr;87(4):1402-12.
121. Leuchte HH, Holzapfel M, Baumgartner RA, u. a. Clinical significance of brain natriuretic peptide in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004 Mar 3;43(5):764–70.
122. Musch G, Bellani G, Vidal Melo MF, u. a. Relation between shunt, aeration and perfusion in experimental acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008 Feb 1;177(3):292-300.
123. Pfeiffer B, Syring RS, Markstaller K, Otto CM, Baumgardner JE. The implications of arterial PO₂ oscillations for conventional arterial blood gas analysis. *Anesth Analg.* 2006 Jun;102(6):1758-64.
124. Hafner D, Germann PG. A rat model of acute respiratory distress syndrome (ARDS) Part 2, influence of lavage volume, lavage repetition, and therapeutic treatment with rSP-C surfactant-light microscopy. *J Pharmacol Toxicol Methods.* 1999 Apr-Jun;41(2-3):97–106.
125. ARDS, <http://www.intensivcareunit.de/ards.html> (Stand: 26.03.2003, abgerufen am 19.Mai 2008).

Selbständigkeitserklärung

Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbständig und ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.

Freiburg, den 12. März 2011

Hanna Runck



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

VVB LAUFERSWEILER VERLAG
STAUFENBERGRING 15
D-35396 GIESSEN

Tel: 0641-5599888 Fax: -5599890
redaktion@doktorverlag.de
www.doktorverlag.de

ISBN: 978-3-8359-5747-3



9 783835 195747 3