

Aus der Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin

(Akademischer Vertreter: Prof. Dr. med. Norbert Weiler)

im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

an der Christian-Albrechts-Universität Kiel

**Nicht-invasive Messung der regionalen
respiratorischen Zeitkonstanten mittels elektrischer
Impedanztomographie bei kritisch kranken Patienten
mit akutem Lungenversagen**

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät

der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Vorgelegt von

Matthias Kott

aus Bremen

Kiel, 2016

1. Referentin:

Prof. Dr. med Inéz Frerichs

2. Referent:

Priv.-Doz. Dr. med. Derk Frank

Tag der mündlichen Prüfung:

11.08.2016

Zum Druck genehmigt:

Kiel, den 12.08.2016

Inhalt

1	Einleitung	1
1.1	Das akute Lungenversagen	1
1.2	Pathophysiologie der Lungenschädigung	3
1.3	Methoden zur optimalen PEEP-Einstellung	7
1.4	Elektrische Impedanztomographie	11
1.5	Respiratorische Zeitkonstante	14
1.6	Fragestellung, Ziel der Arbeit	17
2	Material und Methoden	18
2.1	Messgeräte	18
2.2	Verwendetes Zubehör	18
2.3	Messmodus	18
2.4	Software	19
2.5	Statistische Analyse	19
2.6	Kalkulation der respiratorischen Zeitkonstanten	19
2.7	Patienten	21
2.8	Kollektiv und Untersuchungszeitraum	22
2.8.1	Patientengruppe mit ARDS	22
2.8.2	Lungengesunde Patienten	27
2.9	Durchführung der Messungen	28
2.9.1	Patienten mit ARDS	28
2.9.2	Lungengesunde Patienten	30
3	Ergebnisse	32
3.1	τ_1 bei Inspiration: Lungengesunde Patienten	34
3.2	τ_1 bei Inspiration: Patienten mit ARDS	35
3.3	τ_1 bei Inspiration: Vergleich zwischen beiden Gruppen	36
3.4	τ_2 bei Inspiration: Lungengesunde Patienten	37
3.5	τ_2 bei Inspiration: Patienten mit ARDS	38
3.6	τ_2 bei Inspiration: Vergleich zwischen beiden Gruppen	39
3.7	τ_1 bei Expiration: Lungengesunde Patienten	40
3.8	τ_1 bei Expiration: Patienten mit ARDS	42

3.9	τ_1 bei Expiration: Vergleich zwischen beiden Gruppen.....	43
3.10	τ_2 bei Expiration: Lungengesunde Patienten.....	43
3.11	τ_2 bei Expiration: Patienten mit ARDS	44
3.12	τ_2 bei Expiration: Vergleich zwischen beiden Gruppen.....	46
3.13	Relative Größe von A1 und A2 bei Inspiration: Lungengesunde Patienten	46
3.14	Relative Größe von A1 und A2 bei Inspiration: Patienten mit ARDS	48
3.15	Relative Größe von A1 und A2 bei Inspiration: Vergleich zwischen den Gruppen ...	49
3.16	Relative Größe von A1 und A2 bei Expiration: Lungengesunde Patienten	49
3.17	Relative Größe von A1 und A2 bei Expiration: Patienten mit ARDS.....	50
3.18	Relative Größe von A1 und A2 bei Expiration: Vergleich zwischen den Gruppen ..	51
4	Diskussion	53
4.1	ARDS-Patienten im Vergleich zu lungengesunden Patienten	54
4.2	Vergleich von ventralen und dorsalen Kompartimenten.....	55
4.3	Einfluss verschiedener PEEP-Einstellungen.....	58
4.4	Methodische Stärken und Schwächen der Studie.....	60
4.5	Beantwortung der Fragestellung, Schlussfolgerung	62
5	Zusammenfassung	63
6	Literaturverzeichnis	65
7	Anhang.....	70
7.1	Tabellenverzeichnis	70
7.2	Abbildungsverzeichnis	72
7.3	Abkürzungsverzeichnis	70
8	Danksagung.....	77
9	Curriculum vitae.....	78

1 Einleitung

1.1 Das akute Lungenversagen

Das akute Lungenversagen (Acute Respiratory Distress Syndrome [ARDS], und Acute Lung Injury, [ALI]) ist eine Erkrankung der Lunge, die gekennzeichnet ist durch Dyspnoe, Hypoxämie und respiratorische Insuffizienz mit bilateralen pulmonalen Infiltraten. Das klinische Bild ähnelt einem Lungenödem kardialer Genese (1). Die Schwere der Erkrankung variiert von leichter Dyspnoe bis hin zu tödlichen Verläufen. Erstmalig beschrieben wurde es von Ashbaugh et al. im Jahre 1967 (2). In der Literatur sind verschiedene Noxen beschrieben, die ALI/ARDS induzieren können (Tabelle 1) (3-8).

Direkte Schädigung	Indirekte Schädigung
Pneumonie (bakteriell, viral, toxisch)	Sepsis, SIRS
Aspiration	nicht-thorakales Trauma
Lungenkontusion	Massentransfusion
Inhalationstrauma	Kardio-pulmonaler Bypass
Beinahe-Ertrinken	Pankreatitis
Mechanische Ventilation	Fettembolie

Tabelle 1: Potentielle Auslöser eines Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS). *SIRS: Systemic inflammatory response syndrome*

1994 definierte die American-European Consensus Conference on ALI/ARDS Kriterien für die Diagnose eines ALI/ARDS, siehe Tabelle 2 (9). Dazu gehören ein akuter Beginn der Erkrankung, ein Quotient aus arteriellem Sauerstoffpartialdruck des Blutes und inspiratorischer Sauerstoffkonzentration ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Ratio, Horowitz-Index, Oxygenierungsindex) von ≤ 300 mmHg (ALI), beziehungsweise ≤ 200 mm Hg (ARDS), bilaterale Infiltrate der Lunge im Röntgen-Thoraxbild und ein pulmonalarterieller Okklusionsdruck von

≤ 18 mmHg bzw. fehlende klinische Hinweise auf linksatriale Hypertension, um eine kardiale Genese des Lungenödems auszuschließen.

Kategorie	PaO ₂ /FiO ₂	Pulmonal-arterieller Druck
ALI	≤ 300 mmHg	≤18 mmHg*
ARDS	≤ 200 mmHg	≤18 mmHg*

Tabelle 2: Diagnosekriterien der American-European Consensus Conference on ARDS (9). ALI: Acute Lung Injury; ARDS: Acute Respiratory Distress Syndrome; PaO₂: arterieller Sauerstoffpartialdruck; FiO₂: inspiratorische Sauerstoffkonzentration, *: oder kein Hinweis auf linksatriale Hypertension.

Die Mortalität beträgt in Abhängigkeit vom Alter des Patienten zwischen 20% und 85% (10, 11). In neueren epidemiologischen Studien wird die Inzidenz von ALI in den USA mit 78,9 Fällen pro 100.000 Einwohner/Jahr angegeben (12), die Inzidenz von ARDS mit bis zu 59 Fällen pro 100.000 Einwohner/Jahr (10, 13). 2012 wurde gemeinsam von der European Society of Intensive Care Medicine, der American Thoracic Society und der Society of Critical Care Medicine eine neue Klassifikation des akuten Lungenversagens vorgestellt, die sogenannte „Berlin Definition“ (14, 15). Diese neuere Klassifikation unterscheidet drei Schweregrade des ARDS anhand des Horowitz-Quotienten in Kombination mit dem positiven end-expiratorischen Druck (PEEP) als Variable der Respiratoreinstellung. Ein akuter Beginn (innerhalb einer Woche) und bilaterale Infiltrate blieben in der Definition enthalten. Der Begriff „ALI“ wurde exkludiert. Der pulmonalarterielle Okklusionsdruck ist ebenfalls nicht mehr enthalten, ein kardiales Lungenödem als Grund für die Oxygenierungsstörung kann mittels Echokardiographie ausgeschlossen werden. Die drei Schweregrade der neuen Definition zeigen eine bessere Korrelation mit der Mortalität und der Beatmungsdauer (Tabelle 3).

Kategorie	PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	PEEP (cm H ₂ O)	Mortalität (%, 95%-KI)	Beatmungsdauer (Tage, IQR)
mild	201-300	> 5	27 (24-30)	5 (2-11)
moderate	101-200	> 5	32 (29-34)	7 (4-14)
severe	≤ 100	> 5	45 (42-48)	9 (5-17)

Tabelle 3: Die neue „Berlin-Definition“ des Acute Respiratory Distress Syndromes (14). PaO₂: arterieller Sauerstoffpartialdruck; FiO₂: inspiratorische Sauerstoffkonzentration; PEEP: positiv endexpiratorischer Druck; KI: Konfidenzintervall; IQR: interquartile range.

In der vorliegenden Arbeit wird gemäß der neuen Definition der Begriff „ARDS“ verwendet. Das ARDS stellt neben der unmittelbaren Bedeutung für den betroffenen Patienten einen bedeutenden Faktor sowohl in Bezug auf die Gesamtmorbidität der Bevölkerung, als auch im Hinblick auf die daraus entstehenden sozioökonomischen Folgen dar.

1.2 Pathophysiologie der Lungenschädigung

Ein ARDS kann durch pulmonale und extrapulmonale Erkrankungen hervorgerufen werden. Man unterscheidet direkte von indirekten Schädigungen des Lungenparenchyms (Tabelle 1). Indirekte Schädigungen führen über verschiedene Mechanismen zum ARDS. Während beim Transfusions-assoziierten akuten Lungenversagen eine Antikörper-vermittelte Reaktion neutrophiler Granulozyten vermutet wird, kommt es beim durch Pankreatitis bedingten ARDS dagegen im Rahmen eines SIRS zur Mitbeteiligung der Lunge. Die pathophysiologische Endstrecke ist bei pulmonal und extrapulmonal bedingtem ARDS gleich und betrifft vaskuläres Endothel, Alveolarepithel, Entzündungszellen sowie Gerinnungssystem und Zytokingleichgewicht. Durch die Permeabilitätssteigerung des Endothels der Lungenstrombahn (16) und die schweren Läsionen des Alveolarepithels (17) kommt es zur Ausbildung eines meist bilateralen interstitiellen und alveolären Lungenödems (18). Diese Störung der Barrierefunktion der normalerweise sehr dichten Epithelschranke der Pneumozyten führt zur Formation eines proteinreichen intraalveolären Exsudats, das neben Fibrin, Makrophagen und Erythrozyten auch neutrophile Granulozyten enthält (19-21). Diese

Zellen finden sich in großer Zahl im Alveolarraum, sind übermäßig aktiviert und maßgeblich an der Entzündungsreaktion in der Lunge beteiligt (22, 23). Letzteren wurde eine Schlüsselrolle in der Pathogenese zugesprochen, bis Fallberichte über ARDS bei Patienten mit absoluter Neutropenie veröffentlicht wurden (24, 25). Seitdem gilt die Vorstellung, dass neben neutrophilen Granulozyten auch andere Zellen des Abwehrsystems sowie des Lungenparenchyms die Rolle der Produzenten von und der Adressaten für verschiedene Botenstoffe einnehmen können (26, 27). Diese Botenstoffe (unter anderem Tumor-Nekrose-Faktor- α , Interleukin-1, Interleukin-6, Interleukin-8, Interleukin-12 und Prostaglandinderivate) induzieren und unterhalten einen Entzündungsprozess, in dessen Folge auch das Gerinnungssystem aktiviert wird (28-30). Dadurch kommt es zur Ausfällung von Fibrin und einem Verbrauch von Gerinnungsfaktoren. Dabei entstehende Einzelteile des Gerinnungssystems wirken wiederum pro-inflammatorisch bzw. stark blutdrucksenkend (Kallikreine) (31-34). Die Einschwemmung dieser entzündungsfördernden und vasoaktiven Substanzen in den systemischen Blutkreislauf sowie die Induktion der Produktion von Akute-Phase-Proteinen in der Leber durch Interleukine führt zu einer schweren SIRS mit Auswirkungen auf andere lebenswichtige Organsysteme. Das ARDS tritt ebenfalls als pulmonale Manifestation einer schweren Sepsis oder eines septischen Schocks auf. Diese Erkrankung ist als systemische Antwort auf eine angenommene oder nachgewiesene Infektion definiert und geht mit Tachykardie, Tachypnoe, Hyper- oder Hypothermie, Leukozytose oder Leukopenie, sowie Zeichen der Organdysfunktion einher (35).

Ein weiteres wichtiges Merkmal von ARDS ist die Reduktion von funktionsfähigem Surfactant (36). Surfactant ist ein Phospholipidgemisch, das die Oberflächenspannung in den Alveolen herabsetzt und so die normale alveoläre Ventilation erst ermöglicht. Ein Mangel an Surfactant führt dagegen zur Ausbildung von Atelektasen (37). Atelektasen sind weniger bis gar nicht ventilierte, aber perfundierte Lungenareale. Zusammen mit der pathologischen Vasodilatation der pulmonalen Blutgefäße durch pro-inflammatorische Mediatoren und der vermehrten Produktion von vasodilatativ wirksamen Stickstoffmonoxid (NO) durch die induzierbare Stickstoffmonoxidsynthetase (iNOS), einem Versagen der physiologischen hypoxischen Vasokonstriktion (Euler-Liljestrand-Mechanismus) und der Schädigung und Aktivierung des Endothels der Lungenstrombahn führt dieser Prozess zu einer Erhöhung des Shuntvolumens (38, 39). Dies ist die Blutmenge, die während der Passage durch die Lungenstrombahn nicht am Prozess des Gasaustausches teilnimmt. Das Shuntvolumen ergibt

sich aus dem Verhältnis von alveolärer Ventilation und Perfusion. Das Shuntvolumen ist beim ARDS durch die auftretenden Atelektasen stark erhöht, da die nicht ventilierten, aber weiterhin perfundierten Lungenbezirke nicht mehr am Gasaustausch teilnehmen können. Dies führt zur Reduktion des PaO_2 und zum Anstieg des arteriellen Kohlenstoffdioxidpartialdrucks (PaCO_2). Folge hiervon sind neben der Hypoxaemie mit konsekutiver Organdysfunktion schwere Störungen des Säure-Basen-Haushaltes mit Beeinträchtigung metabolischer Prozesse, des neurologischen Status und des kardiovaskulären Systems.

Aus dieser Symptomatik und der gleichzeitig vorliegenden akuten respiratorischen Insuffizienz stellt sich häufig die Indikation zur Beatmungstherapie zur Sicherstellung einer ausreichenden Ventilation und Oxygenierung. In multizentrischen, randomisierten Studien wurde gezeigt, dass die Beatmungstherapie die wichtigste therapeutische Intervention bei ARDS darstellt, die zu einer Verbesserung des Outcomes führt (40). Aus der Indikation zur Beatmungstherapie ergeben sich jedoch verschiedene Probleme. Das Lungenparenchym wird durch die Überdruckbeatmung unphysiologischen Druckverhältnisse und somit biophysikalischem Stress ausgesetzt. Es kommt zu einer erhöhten Rate erworbener Pneumonien durch Ausschaltung der physiologischen Reinigungs- und Filterfunktion des oberen Respirationstraktes und durch die Tatsache, dass endotracheal intubierte Patienten nicht suffizient Sekret abhusten können (41, 42). Der erhöhte intrathorakale Druck führt zu negativen Einflüssen auf die Hämodynamik durch die Reduktion des venösen Rückstroms zum Herzen. Der schädigende Einfluss der durch die Beatmungstherapie induzierten positiven intrathorakalen Drücke ist beim ARDS besonders ausgeprägt. Die verminderte Compliance (passive Dehnbarkeit) des Lungengewebes und des gesamten respiratorischen Systems (bestehend aus Lunge und Thorax), eine erhöhte Resistance (Strömungswiderstand der Atemwege) und eine durch Atelektasen reduzierte funktionelle Residualkapazität führen zu einer gegenüber Gesunden stark beeinträchtigten Atmungsmechanik.

Das Ausmaß des schädigenden Einflusses der Beatmungstherapie bei ARDS erklärt sich jedoch vor allem aus dem inhomogenen Verteilungsmuster, das die Erkrankung kennzeichnet. In Computertomographie (CT)-Bildern von Patienten mit ARDS weisen vor allem die abhängig gelegenen (entsprechend den im Schwerkraftfeld unten liegenden) Partien der Lunge Bezirke erhöhter Dichte auf. Diese entsprechen atelektatischem und kollabiertem Lungengewebe. Nach diesen CT-Befunden kann die Lunge in drei Bezirke eingeteilt werden (siehe Abbildung

1): In einen im Schwerkraftfeld oben gelegenen Bezirk (A), in dem sich die weniger stark betroffenen Parenchymanteile finden, und in einen Bezirk (C), der sich in den abhängigen Partien der Lunge findet und in dem sich die Veränderungen des Lungengewebes in ihrer stärksten Ausprägung zeigen. Zwischen diesen beiden Bezirken findet sich ein dritter intermediärer Bezirk (B) mit heterogenem Schädigungsmuster. Kollabierte und atelektatische Alveolen liegen Wand an Wand mit noch offenen, aber minderventilierten, sowie offenen und normal ventilerten Alveolen. Die dadurch bedingten regionalen Unterschiede der Atmungsmechanik der Lunge führen bei einer Beatmungstherapie zu einer deutlichen Inhomogenität in der Ventilationsverteilung.

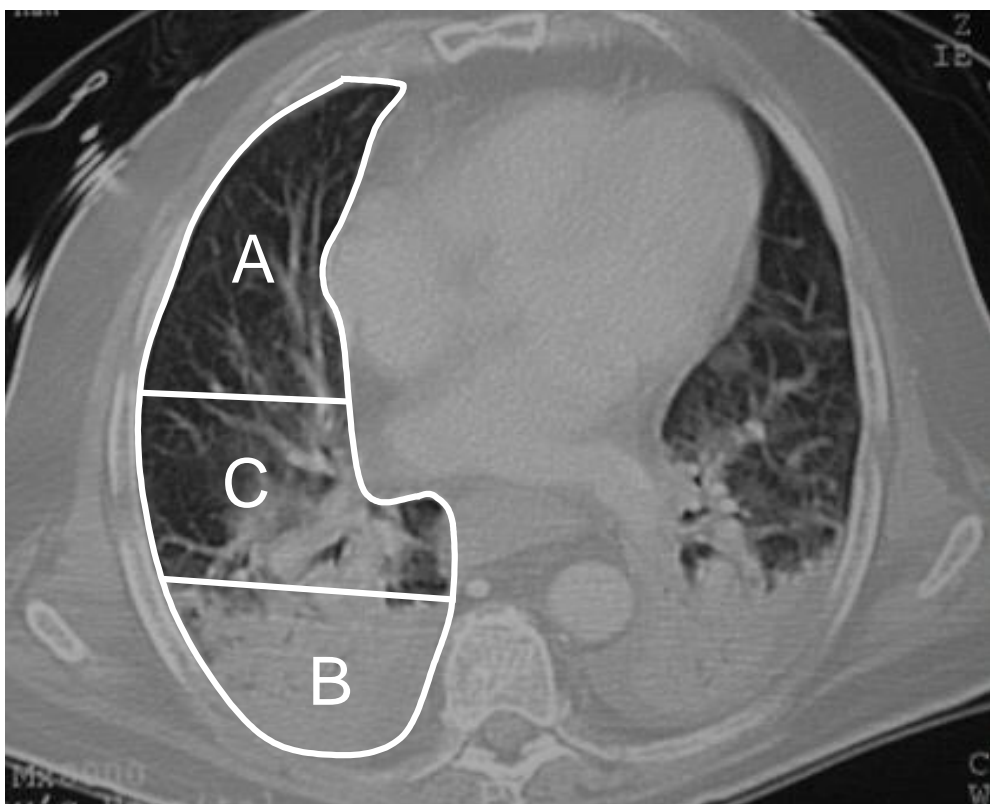


Abbildung 1: Computertomographisches Bild eines Patienten mit ARDS. A: Bereich von Überdehnung und Hyperinflation; B: Übergangszone zwischen A und C; C: Bereich von Atelektasen und Infiltraten.

Im Bereich (A) kommt es zu Überdehnung (mit erhöhter Spannung der Alveolarwände) und Hyperinflation (übermäßiger Gasfüllung) von Alveolarbezirken durch das Auftreten zu hoher regionaler Atemzugvolumina. Das Ausmaß dieses auch Volutrauma/high-volume-injury genannten Schädigungsmechanismus wird determiniert durch den Druckgradienten, der über den Alveolarbezirken liegt (ΔP_{Alv}). Da dieser auf die gesamte Lunge appliziert wird, die Alveolarbezirke im Bereich (C) aber nur wenig bis gar nicht ventilert sind, kommt es in den übrigen ventilerten Bereichen zu Überdehnung und Hyperinflation des Lungenparenchyms.

Daraus folgt ein akut auftretendes interstitielles Lungenödem durch lokale Mediatorenfreisetzung. Überdehnung und Hyperinflation können so ausgeprägt sein, dass eine Ruptur des Lungengewebes auftritt (Barotrauma).

Im Bereich (B) kommt es dagegen zum zyklisch auftretenden inspiratorischen Eröffnen und expiratorischen Kollabieren der kleinen Atemwege. Dabei treten an den Grenzflächen benachbarter kollabierter bzw. offener Alveolarbezirke Scherkräfte und Spitzendrücke auf, die die aufgewendeten distalen Atemwegsdrücke um ein Vielfaches übersteigen (Atelektrauma/low-volume-injury). Verhindert werden kann dies durch die Anwendung von PEEP. Dieser auch am Ende des Atemzyklus vorherrschende positive Druck hält über den gesamten Atemzyklus ansonsten kollabierte Alveolen eröffnet, die in den Bezirken B und C liegen. Voraussetzung hierfür ist die Anwendung eines ausreichend hohen PEEP und das vorher erfolgte Eröffnen kollabierter Alveolen im Bereich (B) und Teilbereichen von (C) durch ein so genanntes Rekrutierungsmanöver. Dabei wird über einen bestimmten Zeitraum ein kontinuierlicher hoher Atemwegsdruck verabreicht, der kollabierte Alveolen eröffnet („recruitment“). Der dazu erforderliche so genannte kritische Eröffnungsdruck liegt deutlich über dem PEEP-Wert, der danach das zyklisch auftretende Kollabieren („derecruitment“) und Wiedereröffnen der Alveolen verhindert. Die Anwendung von PEEP führt also zu einem den gesamten Atemzyklus über währendem recruitment und trägt durch Verhinderung von Atelektrauma/low-volume-injury zu einer deutlich lungenschonenderen Beatmungstherapie bei.

1.3 Methoden zur optimalen PEEP-Einstellung

Ausgehend von unterschiedlichen physiologischen Parametern sind in der Literatur verschiedene Zielgrößen in der Einstellung des PEEP-Wertes beschrieben worden. Der „optimal“ PEEP bietet die kleinste physiologische Shuntfraktion, mit dem „best“ PEEP wird die günstigste statische Lungencompliance erreicht und der „preferred“ PEEP erzielt die beste Sauerstoffaufnahme in das Blut (43). Die Berücksichtigung aller drei Ansätze findet sich wieder im Begriff des in Bezug auf Shuntfraktion, Lungenmechanik und Oxygenierung patientenspezifisch optimal eingestellten PEEP-Wertes, des so genannten „least“ PEEP (44). Die Titration auf diesen Wert stellt in der klinischen Routine einen wichtigen Baustein der

optimierten Beatmungstherapie dar. „Least“ PEEP gewährleistet eine gleichmäßige regionale Ventilationsverteilung, eine verbesserte Oxygenierung und verkleinertes Shuntvolumen bei geringerer Schädigung des Lungengewebes, verringertem alveolären Ödem und ohne stark ausgeprägte negative systemische Nebeneffekte. Ein zu hoher PEEP schädigt das Lungenparenchym durch den Mechanismus des Volutrauma, reduziert den venösen Rückstrom zum rechten Herzen und senkt damit den systemischen arteriellen Blutdruck mit konsekutiver Minderperfusion lebenswichtiger Organe wie dem Zentralnervensystem, der Niere oder der Leber (45). Ein zu niedriger PEEP führt neben einer nicht optimalen Oxygenierung vor allem zum Auftreten von Atelektrauma (45).

Die korrekte Einstellung dieses wichtigen Parameters der Beatmungstherapie erfolgt dennoch meist basierend auf den individuellen Erfahrungswerten des behandelnden Arztes und weist somit eine große interindividuelle Varianz auf. In der klinischen Routine etabliert sind verschiedene Messverfahren, deren Ergebnisse jedoch nur Daten über den globalen Ventilationsstatus des Patienten liefern. Zu diesen Messverfahren gehört z.B. die arterielle Blutgasanalyse (aBGA), die transkutan gemessene Sauerstoffsättigung des Hämoglobins oder die Spirometrie. Auch Informationen der quasistatischen Druck-Volumen-Kurve des respiratorischen Systems werden genutzt. Diese Kurve zeigt sich beim akuten Lungenversagen gegenüber Gesunden in charakteristischer Weise verändert (Abbildung 2). Beim Vergleich der Kurven der Abbildung 2 fallen gegenüber dem Gesunden ein bei ARDS verringertes Lungenvolumen, sowie eine geringere Compliance auf. Während früher davon ausgegangen wurde, dass allein anhand des inspiratorischen Schenkels die optimale PEEP-Einstellung gefunden werden kann, geben neuere Untersuchungen Hinweise darauf, dass die gesuchten Informationen zur optimalen PEEP-Einstellung auch im expiratorischen Schenkel der Druck-Volumen-Kurve enthalten sind (Abbildung 3) (46).

Nach diesen Erkenntnissen ist ein auf Höhe des so genannten point of maximum curvature (PMC) des expiratorischen Schenkels eingestellter PEEP-Wert mit einem geringeren Anteil atelektatischer Lungenbezirke assoziiert. Als Begrenzung des Atemwegsdruckes wird der so genannte obere Inflektionspunkt des inspiratorischen Schenkels empfohlen. Das sich aus diesen Einstellungen ergebende geringere Atemminutenvolumen kann mit Hyperkapnie und respiratorischer Azidose einhergehen, die im Rahmen des Konzeptes der „permissiven Hyperkapnie“ bis zu einem pH-Wert des Blutes von $\geq 7,25$ toleriert werden kann.

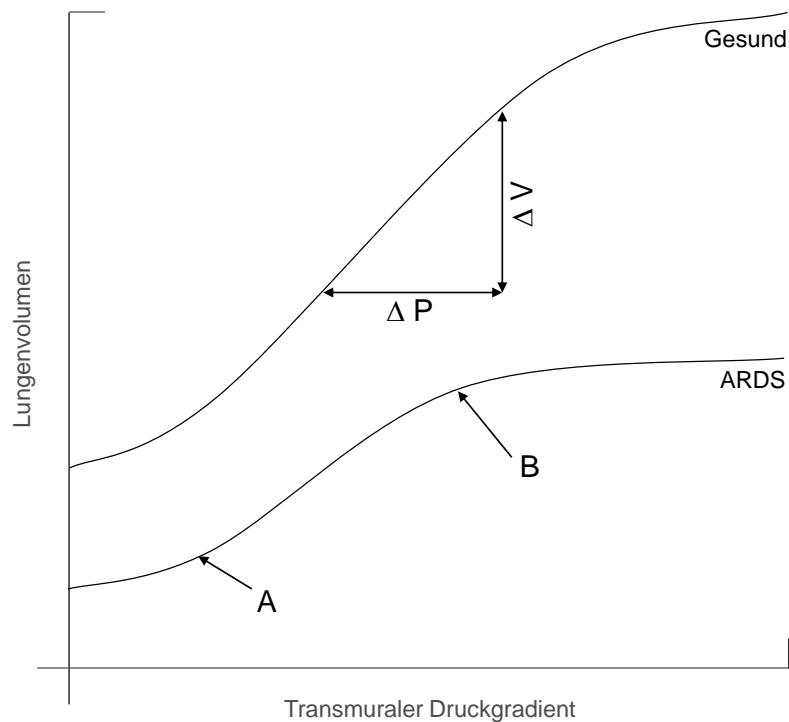


Abbildung 2: Quasistatische Druck-Volumen-Kurven beim Gesunden („Gesund“) und beim Patienten mit Acute Respiratory Distress Syndrome („ARDS“). ΔP : Druckdifferenz; ΔV : Volumendifferenz; A: unterer Inflektionspunkt; B: oberer Inflektionspunkt.

Neben diesen Methoden werden noch bildgebende Verfahren zur Einstellung des optimalen PEEP genutzt. Zu diesen bildgebenden Verfahren gehören die konventionelle Röntgenthoraxuntersuchung, die CT, die Magnetresonanztomographie (MRT) oder die Single-Photon-Emissions-Computertomographie (SPECT). Durch diese Verfahren wird zwar eine teils hervorragende lokale Auflösung erreicht, doch die pulmonale Situation des Patienten wird bei jeder dieser Methoden nur zum Zeitpunkt der Untersuchung punktuell erfasst. Veränderungen des regionalen Ventilationsstatus werden zu diesen singulären Untersuchungszeitpunkten teilweise zu spät oder gar nicht detektiert. Neben der hohen Strahlenbelastung des Patienten stellen auch die Transporte zum Untersuchungsort eine nicht zu unterschätzende Gefahr dar, da hierfür der therapeutische Prozess bei kritisch kranken Patienten teilweise unterbrochen werden muss. Der große zeitliche Aufwand, die Bindung von

Personal zur Transportbegleitung sowie die anfallenden Material- und Wartungskosten sind weitere Nachteile der beschriebenen Methoden.

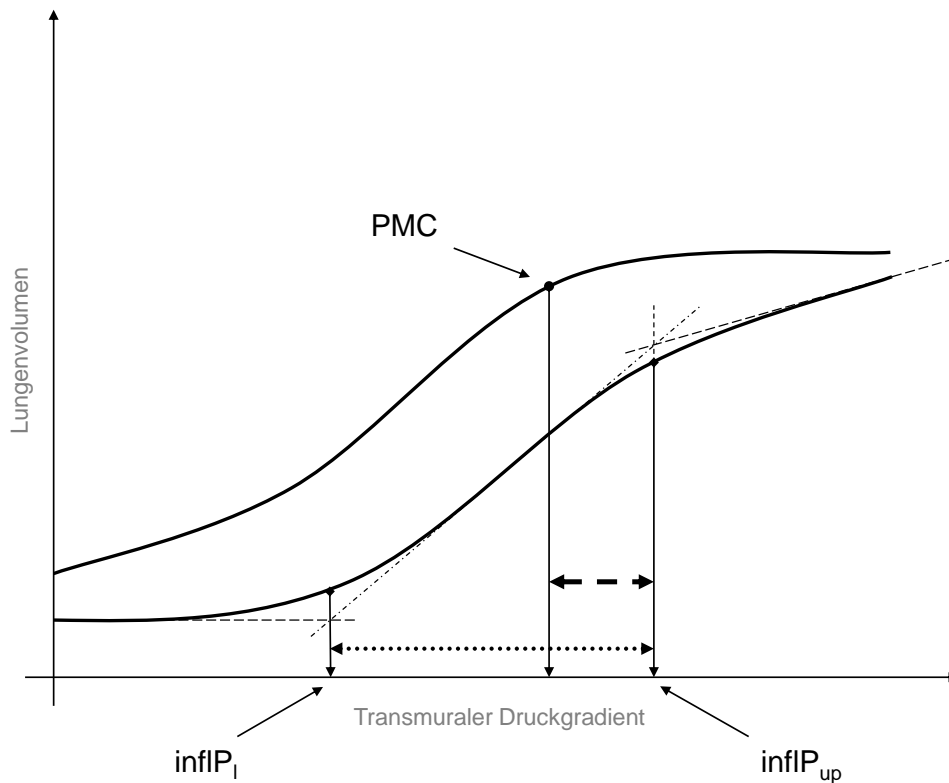


Abbildung 3: Quasistatische in- und expiratorische Druck-Volumenkurve. inflP_l: unterer Inflektionspunkt; inflP_{up}: oberer Inflektionspunkt; PMC: Point of Maximum Curvature.

Da die Kenntnis der regionalen Ventilationsparameter einen entscheidenden Beitrag zu einer lungenprotektiven Beatmungstherapie liefert, könnte die Entwicklung neuer bettseitiger Messverfahren zur kontinuierlichen Analyse der regionalen Lungenfunktion zur Optimierung der Beatmungstherapie beitragen. Im Vergleich zu den oben erwähnten Untersuchungstechniken erscheinen Methoden, die eine dynamische und regionale Funktionsanalyse der Ventilationsparameter möglich machen, als besonders aussichtsreich. Die elektrische Impedanztomographie (EIT) könnte hier als bettseitiges, nicht-invasives und strahlungsfreies Verfahren zur Anwendung kommen.

1.4 Elektrische Impedanztomographie

Die EIT wurde in den frühen Achtziger Jahren des letzten Jahrhunderts von Barber und Brown am Department of Medical Physics and Clinical Engineering an der Universität in Sheffield entwickelt (47). Sie stellt ein strahlungsfreies, nicht-invasives Bildgebungsverfahren dar, das Schnittbilder der Impedanzverteilung in elektrisch leitenden Objekten liefert. Diese Schnittbilder werden generiert durch wiederholte Messung von Oberflächenspannungen, die aus repetitiven Anregungen durch geringe elektrische Wechselströme resultieren. Über kreisförmig in einer Ebene an der Oberfläche des Objektes angebrachte Elektroden wird über je zwei benachbarte („aktive“) Elektroden ein Wechselstrom bekannter Stromstärke und Frequenz eingespeist (Abbildung 4).

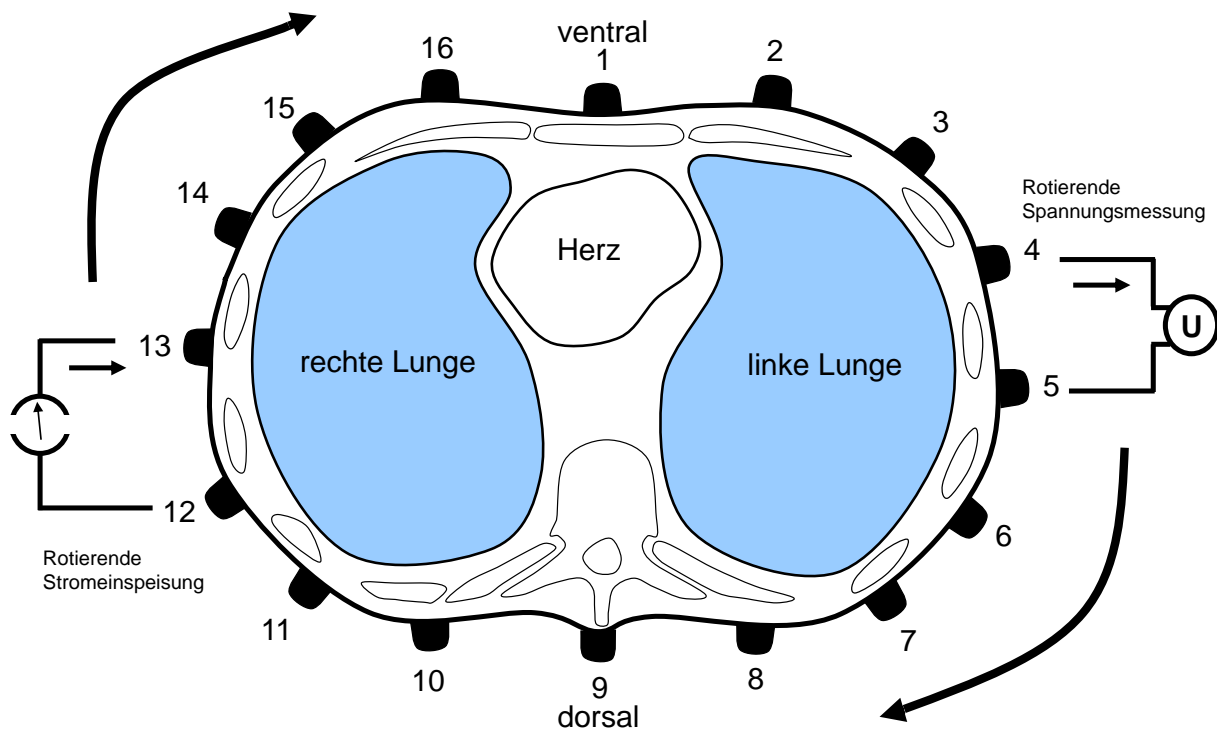


Abbildung 4: Thoraxschema zur rotierenden Stromeinspeisung und Spannungsmessung als Messprinzip der Elektrischen Impedanztomographie (nach (48)).

Dadurch fließen in dem zu untersuchenden Objekt Ströme entlang von Stromflusslinien, an denen die Spannung abfällt. Die senkrecht dazu verlaufenden Äquipotentiallinien erreichen die Oberfläche. Die Potentialdifferenzen werden durch die

übrigen („passiven“) Elektroden abgegriffen und registriert, indem je zwei benachbarte Elektroden zusammengeschaltet werden. Jede der Elektroden wird einmal reihum mit ihrer Nachbarelektrode zusammengeschaltet und zur Stromeinspeisung verwendet, die übrigen Elektroden dienen jeweils als Empfängerpaare. Dieser Messzyklus wird mehrmals pro Sekunde wiederholt. Dadurch erhält man in Abhängigkeit von der Elektrodenzahl eine bestimmte Anzahl gemessener Potentialdifferenzen. In einem elektrisch homogenen Objekt können diese nun entlang bekannter Äquipotentiallinien zurückprojiziert und zum Zwecke der Bildrekonstruktion übereinander gelegt werden (Abbildungen 5)

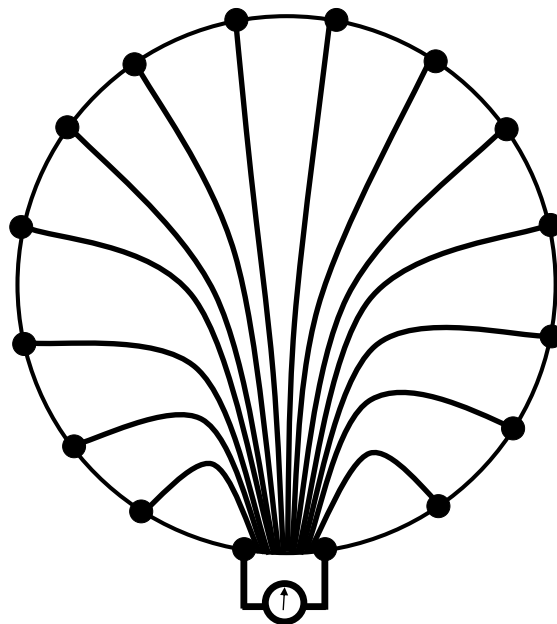


Abbildung 5: Schemazeichnung mit Äquipotentiallinien in einem elektrisch homogenen Objekt.

In einem elektrisch inhomogenen Objekt wie dem menschlichen Körper ist der Verlauf der Äquipotentiallinien aber unbekannt. Deshalb wird vor der eigentlichen Messung eine Referenzmessung durchgeführt. Die dabei ermittelten Potentialdifferenzen werden als die Werte eines elektrisch homogenen Objektes verwendet. Bei nachfolgenden Messungen ermittelte Änderungen der Potentialdifferenzen gegenüber der Referenzmessung werden entlang der mit der Referenzmessung gewonnenen Äquipotentiallinien zurückprojiziert und der späteren Bildrekonstruktion zu Grunde gelegt („Sheffield Backprojection Algorithm“). Hierbei wird unterstellt, dass die gemessene Potentialänderung aus einer gleichmäßigen

Impedanzänderung innerhalb der von den Äquipotentiallinien begrenzten Fläche resultiert (siehe Abbildung 6) (49).

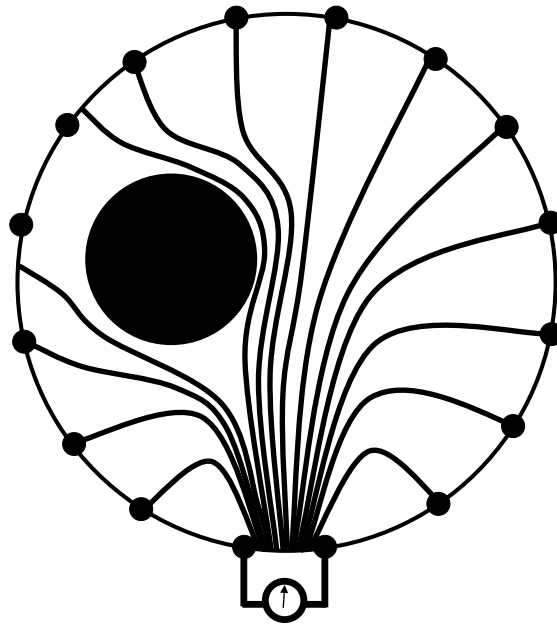


Abbildung 6: Schemazeichnung mit Äquipotentiallinien in einem elektrisch inhomogenen Objekt.

Legt man die so gewonnenen Flächen wie Folien übereinander, erhält man Informationen über den Ort und den zeitlichen Verlauf der gemessenen Impedanzänderungen. Die mit Hilfe dieses Algorithmus gewonnenen Werte stellen immer prozentuale Veränderungen der Impedanz der Messung zur Referenzmessung dar und ermöglichen somit keine Aussage über die tatsächlichen absoluten Werte der elektrischen Bioimpedanz im untersuchten Körperteil. Die gemessenen Oberflächenspannungen sind dabei abhängig von der Impedanz der untersuchten Gewebearten, die wiederum durch den aktuellen Zustand (durchblutet oder Zustand nach Ischaemie, belüftet oder kollabiert) und die generelle Beschaffenheit (Lungenparenchym, knöcherne oder muskuläre Strukturen) der Gewebe bedingt ist. Änderungen im Luft- und Flüssigkeitsgehalt des Lungengewebes gehen mit einer hohen Änderung der regionalen elektrischen Impedanz einher. Daher scheint diese Methode gut geeignet, die regionale Ventilationsverteilung zu detektieren und über einen langen Zeitraum aufzuzeichnen.

1.5 Respiratorische Zeitkonstante

Als Parameter der regionalen Lungenfunktion dient in dieser Arbeit die regionale respiratorische Zeitkonstante (τ). Sie beschreibt Füllung und Entleerung der Lunge in ihrer örtlichen und zeitlichen Dimension. τ ist das Produkt aus Compliance (C) und Resistance (R) in Sekunden. Ein τ ist dabei die Zeit, die (bei unendlich langer Inspiration) eine funktionelle Lungeneinheit benötigt, um 63% ihres maximalen Volumens bei Inspiration zu erreichen, oder die Zeit (bei unendlich langer Expiration), die eine funktionelle Lungeneinheit benötigt, um 63% ihres maximalen Volumens zu entleeren.

Trotz der physiologischen regionalen Unterschiede in der Ventilation in Abhängigkeit von der Gravitation und somit von der Position des Körpers im Raum lässt sich die Lungenfunktion Gesunder vereinfachend mit einer τ beschreiben. Die Lungenfunktion bei ARDS lässt sich dagegen bei diesem Ansatz sowohl bei Inspiration, als auch bei Expiration durch zwei unterschiedlich lange τ charakterisieren (50-58).

Analog dazu finden sich in der Literatur die Begriffe „fast alveoli“ und „slow alveoli“ (59). Diese zwei funktionell unterschiedlichen Lungeneinheiten mit verschiedenen langen τ beschreiben modellhaft die Inhomogenitäten in der lokalen Ventilationsverteilung, die zur Ausbildung eines intrapulmonalen Druckgradienten führen (60). In der Arbeit von Fretschner et al. ließ sich in der Inspiration der relative Anteil der „slow alveoli“ mit steigenden PEEP-Werten reduzieren. In den Abbildungen 7 und 8 sind „schnelle“ und „langsame“ Lungenbezirke schematisch dargestellt. Dargestellt sind die kleinen Atemwege, auf der linken Bildseite mit niedriger Resistance (größerer Durchmesser der Atemwege/kürzere Distanz), auf der rechten Bildseite mit hoher Resistance (kleinerer Durchmesser/längere Distanz). Durch an den Atemwegen anhängige Kreise sind die zwei Lungenkompartimente mit unterschiedlich langen τ dargestellt. Auf der linken Bildseite findet sich das „fast alveolus“ – Kompartiment, mit großer Compliance, kleiner Resistance und somit kurzer respiratorischer Zeitkonstante. Rechts ist dargestellt das „slow alveolus“ – Kompartiment mit niedriger Compliance, großer Resistance und sich daraus ergebender langer respiratorischer Zeitkonstante. Zu beachten ist, dass die Lungenregionen mit der Kombination aus hoher Resistance und kleiner Compliance, bzw. hoher Compliance und kleiner Resistance gleich lange respiratorische Zeitkonstanten

aufweisen können. Guttman et al. konnten zeigen, dass Veränderungen in der Resistance bedingt durch Tubusobstruktion versus Pathologien des Lungenparenchyms voneinander gut unterscheidbare Musterveränderungen der expiratorischen Zeitkonstante generieren (58).

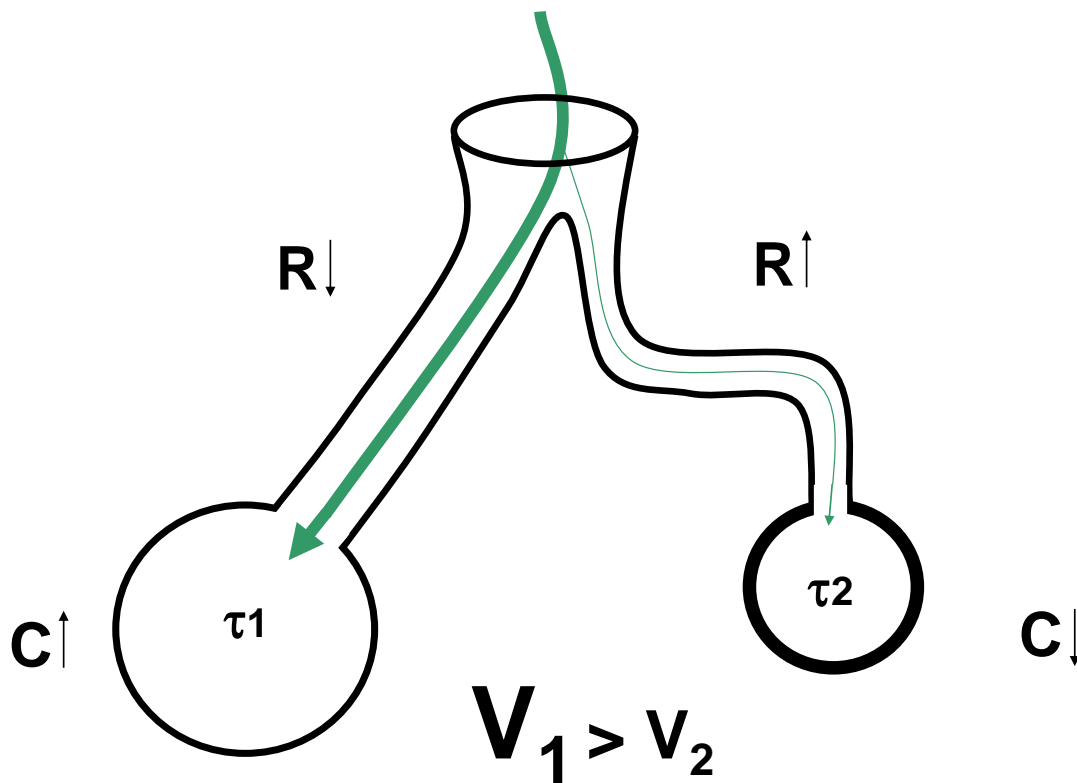


Abbildung 7: Schematische Darstellung eines Zwei-Kompartimenten-Modells der Lunge charakterisiert durch eine schnelle (links) und eine langsame (rechts) respiratorische Zeitkonstante während Inspiration. Während der Inspiration füllen sich die zuerst die Lungenbezirke mit schneller respiratorischer Zeitkonstante (bedingt durch hohe Compliance und/oder niedrige Resistance). Verbunden damit ist eine Überdehnung (Volutrauma) der Alveolen. Zusätzlich bildet sich ein intrapulmonaler Druckgradient aus und es entstehen Scherkräfte zwischen den beiden Lungenbezirken. C: Compliance; R: Resistance.

Bei Inspiration kommt es initial zur schnelleren Füllung der Lungenbezirke mit niedriger Resistance und niedriger Compliance („fast alveolus“). Die kürzeren Zeitkonstanten bedingen, dass diese Alveolen ihr maximales endinspiratorisches Volumen schneller erreichen. Die Zeitkonstanten in Lungenbezirken mit hoher Resistance und hoher Compliance („slow alveolus“) sind dagegen länger, hier dauert das Erreichen des maximal möglichen endinspiratorischen Volumens im Vergleich zu den „fast alveoli“ länger. Verbunden damit ist die Ausbildung eines Druckgradienten zwischen den beiden Lungenbezirken, der mit Atelektrauma einhergeht. Wird nach Beendigung der Inspiration nicht sofort

eingeleitet, entsteht eine inspiratorische Pause. Innerhalb dieser inspiratorischen Pause kommt es in Folge des Druckgradienten zu Umverteilungen des Atemgases von „fast alveoli“ zu „slow alveoli“.

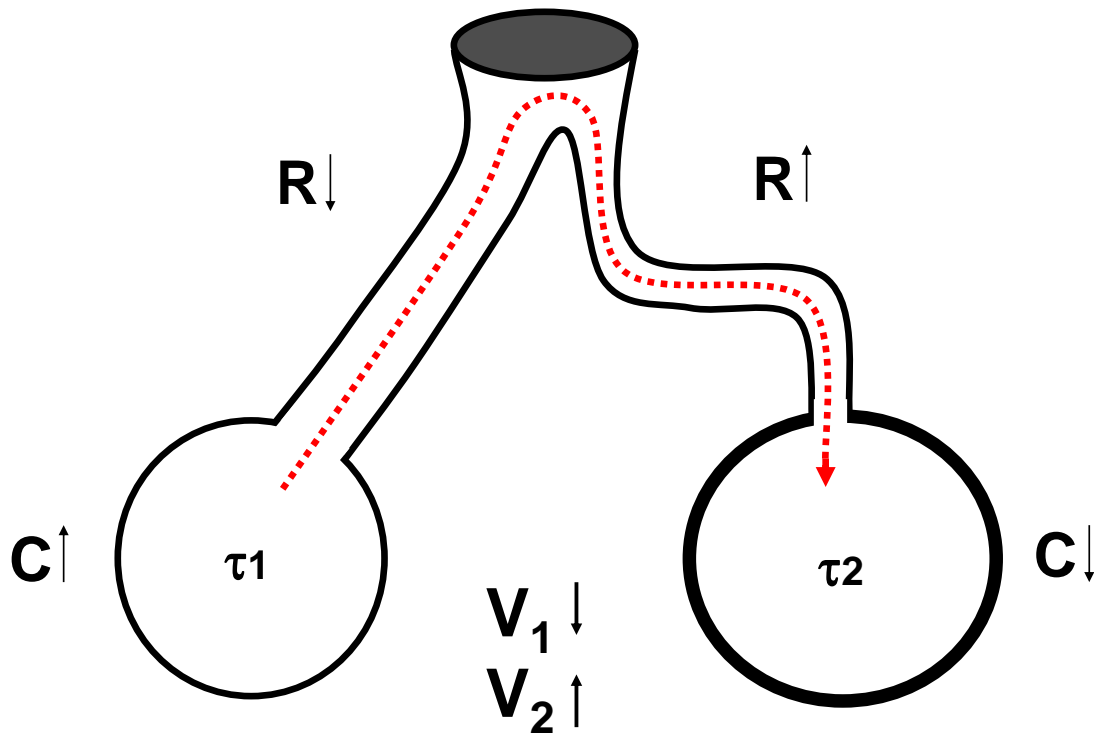


Abbildung 8: Schematische Darstellung eines Zwei-Kompartimenten-Modells der Lunge charakterisiert durch eine schnelle (links) und eine langsame (rechts) respiratorische Zeitkonstante während einer inspiratorischen Pause. Schließlich kommt zu Umverteilungsvorgängen zwischen beiden Lungenkompartimenten (symbolisiert durch einen gepunkteten, roten Pfeil). C: Compliance; R: Resistance.

Markstaller et al. konnten mit Hilfe von Multirobations-CT-Untersuchungen am Schwein zeigen, dass sich durch die Applikation eines ausreichend hohen PEEP die mit der Lungenschädigung assoziierte längere Zeitkonstante eliminieren lässt. Dies führt zu einer lungenschonenderen Beatmungstherapie.

1.6 Fragestellung, Ziel der Arbeit

Die vorliegende Arbeit soll folgende Fragestellungen beantworten:

1. Existieren Unterschiede zwischen den mittels EIT gemessenen regionalen respiratorischen Zeitkonstanten während sprunghafter Anstiege und Abfälle des Atemwegsdruckes zwischen den ventralen und dorsalen Lungenbezirken von lungengesunden Patienten?
2. Existieren Unterschiede zwischen den mittels EIT gemessenen regionalen respiratorischen Zeitkonstanten während sprunghafter Anstiege und Abfälle des Atemwegsdruckes zwischen den ventralen und dorsalen Lungenbezirken von ARDS-Patienten?
3. Existieren Unterschiede zwischen den mittels EIT gemessenen regionalen respiratorischen Zeitkonstanten während sprunghafter Anstiege und Abfälle des Atemwegsdruckes von ARDS-Patienten im Vergleich zu denen lungengesunder Patienten?
4. Existieren Unterschiede zwischen den mittels EIT gemessenen Anteilen der zugehörigen Kompartimente am Gasaustausch?
5. Zeigen verschiedene Ausgangs-PEEP-Einstellungen vor dem inspiratorischen und nach dem expiratorischen Drucksprung einen Effekt auf die mittels EIT gemessenen Variablen?

Die Ergebnisse dieser Studie sollen in Zukunft anhand der regionalen respiratorischen Zeitkonstanten eine evidenzbasierte Entscheidungshilfe für die gezielte PEEP-Einstellung in der Beatmungstherapie des ARDS-Patienten liefern.

2 Material und Methoden

2.1 Messgeräte

Bei den Messungen, die dieser Arbeit zu Grunde liegen, wurden die EIT-Untersuchungen mit dem CE-zertifizierten Gerät „Goe-MF II“ (CareFusion, Höchberg, Deutschland) durchgeführt. Dieses System arbeitet mit 16 Elektroden und einer Referenzelektrode. Zur graphischen Darstellung und Speicherung der Daten wurde ein tragbarer Personalcomputer verwendet.

2.2 Verwendetes Zubehör

Es wurden handelsübliche EKG-Elektroden (Red Dot 2239, 3M Health Care, Borken, Deutschland) verwendet.

2.3 Messmodus

Die applizierte Frequenz des Wechselstroms betrug 50 kHz, die Stromstärke 5 mA. Die Dauer jeder Messung betrug 120 Sekunden. Nach dem oben beschriebenen Mechanismus verwendet das Gerät während eines Messzyklus alle der 16 Elektroden reihum sowohl als Einspeise- als auch als Messelektroden. Während der Messungen wurden pro Sekunde 25 einzelne Messzyklen durchgeführt. Vor jeder Messung wurde eine Referenzmessung in der Plateauphase auf dem Atemwegsdruckniveau durchgeführt, die dem jeweiligen Atemwegsdrucksprung voranging.

2.4 Software

Alle Datensätze wurden offline mit dem Softwarepaket Auspex (University of Amsterdam) ausgewertet. Die mathematische Analyse erfolgte offline mit dem Programm MatLab (MATLAB v.7, The Mathworks, Natick, USA). Die statistische Analyse wurde mit dem Programm GraphPad Prism version 5.0 (GraphPad Software, San Diego, USA) durchgeführt.

2.5 Statistische Analyse

Alle erhobenen Daten wurden mittels Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung getestet. Die Signifikanz der Unterschiede zwischen lungengesunden Patienten und ARDS-Patienten wurde mit dem ungepaarten Student T-Test untersucht; die Signifikanz der Unterschiede der erhobenen Daten zwischen ventralen und dorsalen Lungenregionen wurde mit Hilfe des gepaarten Student T-Test getestet. Mittels One-way ANOVA mit Bonferroni Korrektur für wiederholte Messungen wurde der Einfluss verschiedener PEEP-Einstellungen auf die erhobenen Daten untersucht. Ein P Wert $< 0,05$ wurde als signifikantes, ein P Wert $< 0,001$ als hochsignifikantes Ergebnis betrachtet.

2.6 Kalkulation der respiratorischen Zeitkonstanten

Der Berechnung der respiratorischen Zeitkonstanten liegt die Annahme zu Grunde, dass in den geschädigten Lungen der ARDS-Patienten die zeitliche Dynamik der Be- und Entlüftung der am Gasaustausch teilnehmenden Lungenbezirke während Inspiration und Expiration einem Zwei-Kompartimentenmodell folgt und demzufolge durch unterschiedliche respiratorische Zeitkonstanten charakterisiert werden können. Die Analysen des Be- und Entlüftungsverhaltens wurden in zwei Bildregionen durchgeführt (Abbildung 9).

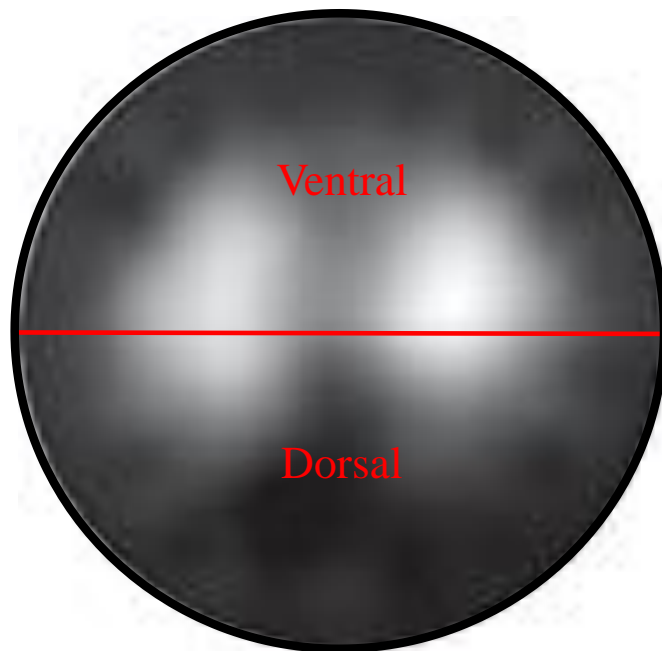


Abbildung 9: Schema eines funktionellen EIT-Bildes des Thorax mit Unterteilung in eine ventrale und eine dorsale Region.

Das Be- und Entlüftungsverhalten der Lunge in diesen beiden Regionen ist durch jeweils eine schnelle und eine langsame respiratorische Zeitkonstante beschreibbar. Die mit den EIT-Messungen gewonnenen regionalen Verläufe der relativen Impedanzänderung während eines Inflationsmanövers wurden in die bi-exponentielle Gleichung

$$A = A1 \cdot (1 - e1^{-(t/\tau1)}) + A2 \cdot (1 - e2^{-(t/\tau2)})$$

gefittet und folgend die schnellen und langsamen respiratorischen Zeitkonstanten berechnet. Hierbei repräsentiert A1 das schnelle und A2 das langsame Lungenkompartiment. Deren Füllungsverhalten wird bei Inspiration beschrieben durch die respiratorischen Zeitkonstanten $\tau1$ (schnelle respiratorische Zeitkonstante), sowie $\tau2$ (langsame respiratorische Zeitkonstante). Analog dazu wird durch Fitten der Gleichung

$$A = A1 \cdot e1^{-(t/\tau1)} + A2 \cdot e2^{-(t/\tau2)}$$

in den Kurvenverlauf der durch EIT gemessenen relativen Impedanzänderung während des Deflationsmanövers die schnelle und langsame respiratorische Zeitkonstante für die Expiration kalkuliert. Die relative Größe der beiden Kompartimente A1 und A2 wurde dann für drei PEEP-Einstellungen (0 cm H₂O, 8 cm H₂O, 15 cm H₂O) sowohl für die Inspiration, als auch für die Expiration errechnet. Abbildung 10 zeigt schematisiert den Ablauf der Datenerhebung und mit folgender Berechnung der regionalen respiratorischen Zeitkonstanten.

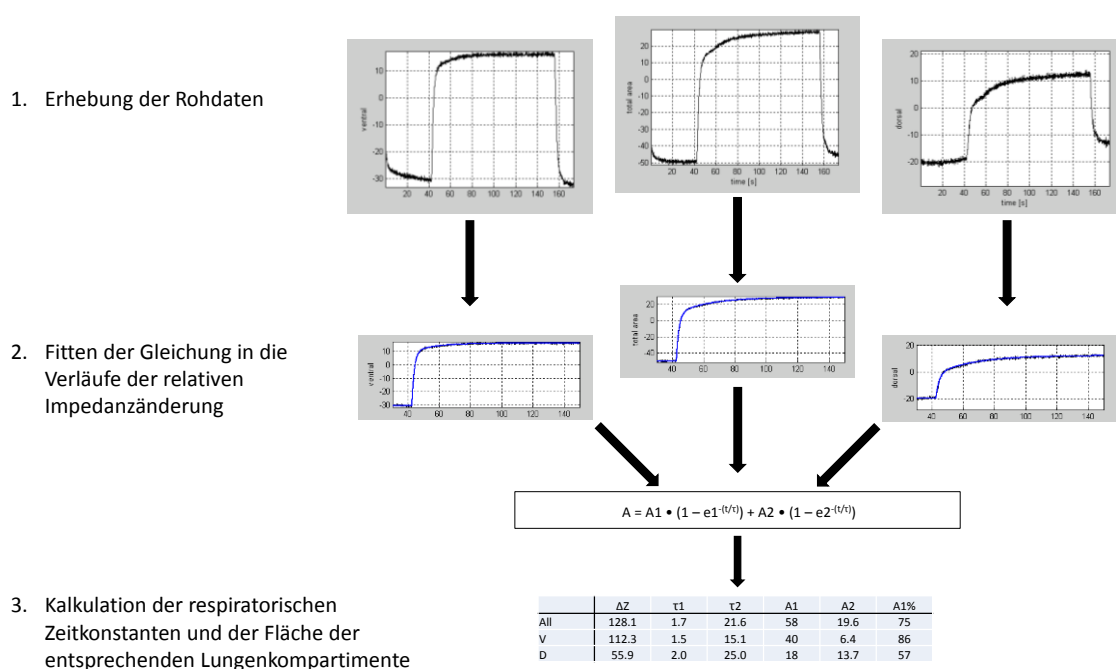


Abbildung 10: Schematisierter Ablauf der Datenerhebung und -auswertung. Dargestellt sind beispielhaft 1.) die Impedanzkurven eines Patienten mit ARDS (mittig: für die globale Schnittebene, links: für die ventralen Lungenbezirke, rechts: für die dorsalen Lungenbezirke); 2.) die in die Impedanzkurven gefitteten Kurvenverläufe, und 3.): die kalkulierten Variablen.

2.7 Patienten

2.8 Kollektiv und Untersuchungszeitraum

Insgesamt 32 Patientinnen und Patienten des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel nahmen an den Untersuchungen teil. Die Zustimmung der Ethik-Kommission der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel zur Durchführung dieser Studie liegt vor. Alle Patienten, beziehungsweise deren gesetzliche Vertreter wurden über mögliche Risiken sowie Art und Umfang der Untersuchungen aufgeklärt und gaben ihre schriftliche Zustimmung. Der Untersuchungszeitraum erstreckte sich vom 01.02.2006 bis zum 31.09.2007. Die 23 männlichen und 9 weiblichen Patienten waren im Mittel 51,8 Jahre (Standardabweichung: $\pm 17,3$) alt.

2.8.1 Patienten mit ARDS

Es wurden 20 Patienten mit akutem Lungenversagen untersucht. Die Charakteristika dieser Patienten sind der Tabelle 4 zu entnehmen. Alle Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der Untersuchung auf einer der drei operativen Intensivstationen des UK-SH, Campus Kiel und wurden durch die Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin betreut. Die 7 weiblichen und 13 männlichen Patienten waren im Mittel 58 Jahre (Standardabweichung: $\pm 13,5$) alt. Ursächlich für das ARDS war bei 15 Patienten ein primär pulmonaler Prozess. Dies war bei 8 Patienten eine Pneumonie bakterieller oder viraler Genese, bei 4 Patienten eine ein- oder beidseitige Lungenkontusion, bei zwei Patienten eine Aspirationspneumonie und bei einem Patienten eine beatmungsassoziierte Lungenschädigung.

ARDS nach direkter Lungenschädigung

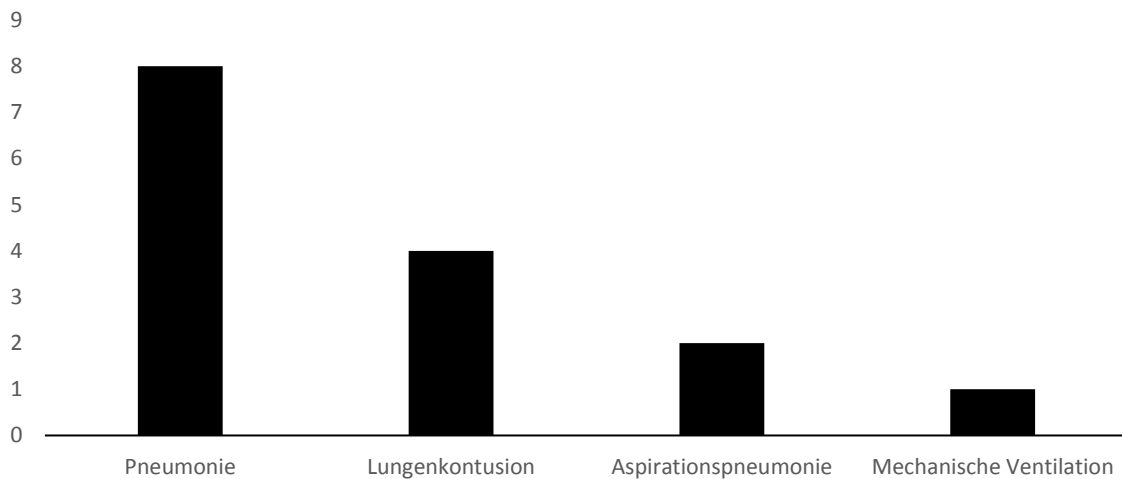


Diagramm 1: Ätiologie des ARDS nach direkter Lungenschädigung im untersuchten Kollektiv. ARDS: Acute Respiratory Distress Syndrome.

Bei 5 Patienten führte ein extrapulmonales Geschehen zum ARDS. Bei 4 dieser Patienten war das zu Grunde liegende Krankheitsbild eine Sepsis, bei einem Patienten eine nekrotisierende Pankreatitis (Diagramm 2).

ARDS nach indirekter Lungenschädigung

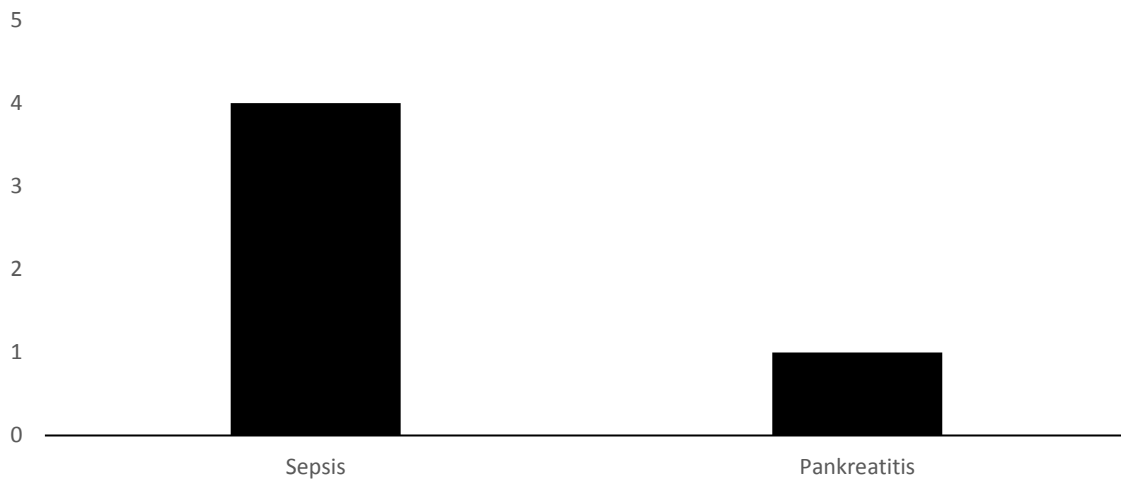


Diagramm 2: Ätiologie des ARDS nach indirekter Lungenschädigung im untersuchten Kollektiv. ARDS: Acute Respiratory Distress Syndrome.

Einschlusskriterien waren Zustand nach endotrachealer Intubation, das Vorliegen eines ARDS nach den Definitionen in Tabelle 3, eine bereits laufende Analgosedierung, sowie

hämodynamische Stabilität ohne ausgeprägte Hypotension oder Tachykardie. Ausschlusskriterien waren fehlende Einwilligungsfähigkeit, bzw. fehlende Betreuung, Implantate im Thoraxbereich, Zeichen hämodynamischer Instabilität, erhöhter Hirndruck, Schwangerschaft, Alter unter 18 Jahren oder bestehende Spontanatmung. Das einzige Abbruchkriterium stellte eine akute Verschlechterung des Patientenzustandes während der Untersuchungen dar.

Patient	Geschlecht	Alter	Größe (cm)	Gewicht (kg)	Diagnosen	Ventilation	PaO ₂ (mmHg)	FiO ₂	PaO ₂ / FiO ₂ (mmHg)	V _t (ml)	AF (/min)	PEEP ¹ (cm H ₂ O)
1	W	69	160	65	Pneumonie	BIPAP	110	0.55	200	480	16	7
2	M	54	173	57	Pneumonie, Sepsis	CPAP	110	0.8	137.5	400	27	15
3	M	77	175	80	Sigmaperforation, Sepsis	BIPAP	114	0.8	142.5	---	13	10
4	W	57	170	70	Polytrauma, Lungenkontusion links	BIPAP	128	0.55	232.7	660	10	10
5	M	70	164	81	Pneumonie	BIPAP	92	1	92	550	17	10
6	M	66	175	75	SAB, Pneumonie, Sepsis	BIPAP	102	0.8	127.5	730	19	15
7	M	58	192	99	Pneumonie; Sepsis; Anastomosensuffizienz	BIPAP	122	0.9	135.5	550	16	14
8	M	51	180	80	Aspirationspneumonie	BIPAP	112	0.6	186.6	705	12	12
9	M	45	190	100	Polytrauma, Lungenkontusion rechts	CPAP	128	0.5	256	780	16	26
10	M	56	174	90	Polytrauma, Lungenkontusion beidseits	BIPAP	89	1	89	800	14	13
11	W	56	160	70	ICB, Pneumonie	CPAP	90	0.5	180	430	21	10
12	W	19	170	70	Stumpfes Bauch- und Thoraxtrauma	CPAP	81	0.7	115.7	400	14	7
13	W	54	176	80	Pneumonie	BIPAP	105	0.5	210	630	14	8
14	M	63	175	80	Septisches Lungenversagen	BIPAP	102	0.5	204	664	15	10
15	M	57	180	71	Peritonitis, Sepsis	BIPAP	128	0.5	256	670	14	10
16	W	50	170	80	Peritonitis, Sigmaperforation	CPAP	72	0.5	144	444	32	10
17	M	88	180	90	Pneumonie	BIPAP	93	0.6	155	544	18	12
18	M	56	195	95	Akut nekrotisierende Pankreatitis	BIPAP	92	1	92	---	18	10

19	M	55	180	80	Polytrauma, Hämatothorax	BIPAP	80	0.4	200	600	14	10
20	W	52	180	70	Aspirationspneumonie	BIPAP	88	0.5	176	470	15	10
Mittel	---	58	176	79.1	---	---	100.6	0.66	163.7	596.37	16.67	11.71

Tabelle 4: Charakteristika der Patienten mit Acute Respiratory Distress Syndrome. Sex: Geschlecht; M: männliches Geschlecht; W: weibliches Geschlecht; V_t: Tidalvolumen; PEEP: Positiv Endexpiratorischer Druck; ¹: PEEP zu Ausgangsbedingungen; COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; SAB: Subarachnoidalblutung; ICB: Intrakranielle Blutung; BIPAP: Bi-Phasic Positiv Airway Pressure; CPAP: Continuous Positive Airway Pressure.

2.8.2 Lungengesunde Patienten

12 lungengesunde Patienten, bei denen im Rahmen einer elektiven Routineoperation eine Intubationsnarkose durchgeführt wurde, bildeten die Kontrollgruppe. Die 2 weiblichen und 10 männlichen Patienten waren im Mittel 38,8 Jahre (Standardabweichung: $\pm 17,6$) alt. Einschlusskriterium war neben einer normalen pulmonalen Funktion das Fehlen systemischer Grunderkrankungen. Auch hier bestanden folgende Ausschlusskriterien: fehlende Einwilligungsfähigkeit, bzw. fehlende Betreuung, Implantate im Thoraxbereich, Zeichen hämodynamischer Instabilität, erhöhter Hirndruck, Schwangerschaft, sowie Alter unter 18 Jahren. Als Abbruchkriterium wurde in dieser Vergleichsgruppe ebenfalls eine während der Messungen auftretende hämodynamische Instabilität festgelegt. Die Charakteristika der Kontrollgruppe lungengesunder Patienten sind der Tabelle 5 zu entnehmen.

Patient	Geschlecht	Alter (Jahre)	BMI (kg/m ²)	PEEP ¹ (cm/H ₂ O)	Indikation zur Operation
1	M	64	28	5	Radikale Prostatektomie
2	M	38	27	5	Cholezystektomie
3	M	57	24	5	Femurfraktur
4	M	19	28	5	Arthroskopie
5	M	29	24	5	Entfernung von Osteosynthesematerial
6	W	29	21	5	Cholezystektomie
7	M	21	28	5	Arthroskopie
8	W	20	24	5	Cholezystektomie
9	M	26	26	5	Fraktur des Os calcaneum
10	M	36	24	5	Seminom
11	M	58	30	5	Mundboden-Plattenepithelkarzinom
12	M	31	28	5	Explorative Laparotomie bei M. Crohn

Tabelle 5: Charakteristika der lungengesunden Patienten. M: männliches Geschlecht; W: weibliches Geschlecht; BMI: Body Mass Index; PEEP: Positiv Endexpiratorischer Druck; ¹: PEEP zu Ausgangsbedingungen.

2.9 Durchführung der Messungen

2.9.1 Patienten mit ARDS

2.9.1.1 Vorbereitung der Patienten

Bei allen eingeschlossenen Patienten wurde vor jeder Untersuchung überprüft, ob Zeichen kardiopulmonaler Instabilität oder akut bedrohliche Störungen des Gasaustausches vorlagen. War dies nicht der Fall, wurden Elektroden und Kabel am Thorax des Patienten befestigt. Graphische Darstellung und Speicherung der Daten erfolgte in beiden Gruppen mit demselben Personalcomputer. Die Reihenfolge der PEEP-Niveaus wurde bei den ARDS-Patienten ebenfalls per Losverfahren randomisiert. Das Monitoring der Patienten bestand aus EKG-Überwachung, invasiver Blutdruckmessung, Pulsoxymetrie und kontinuierlicher Urinableitung; jeder der Patienten waren mit einem zentralvenös liegenden Katheter (ZVK) versorgt. Alle Patienten wurden nach einheitlichem Schema analgosediert. Diese Analgosedierung erfolgte mittels bolusweiser Applikation von Midazolam (Dormicum®, Hoffmann-La Roche, Basel, Schweiz)) und kontinuierlicher Infusion von Sufentanil (Sufenta mite®, Janssen-Cilag, Neuss, Deutschland). Während jeder Messung wurde mittels kontinuierlicher Infusion von Propofol (Propofol 1% MCT®, Fresenius Kabi GmbH, Bad Homburg, Deutschland) eine Narkosevertiefung durchgeführt. Die Tubuslage wurde mit einem Stethoskop kontrolliert und der Cuff auf 40 cm H₂O geblockt, um Leckagen zu verhindern.

2.9.1.2 Durchführung der Messungen

Vor Beginn jeder Messung wurde die FiO₂ wurde auf 1,0 erhöht. Vor jedem Manöver wurden die Patienten zehn Minuten auf dem PEEP-Niveau beatmet, von dem aus der folgende Drucksprung vorgenommen wurde. Jedem Drucksprung ging eine Apnoephase von 30 Sekunden Dauer voran. Die Applikation des Drucksprungs selber erfolgte in Apnoe durch eine schnelle inspiratorische Änderung des Atemwegsdruckes vom jeweiligen Ausgangsniveau auf 35 cm H₂O mit einer Plateauphase von einer Minute Dauer, gefolgt von einer erneuten

schnellen expiratorischen Änderung des Atemwegsdrucks auf den Ausgangswert. Nach Beendigung des Drucksprungs folgte eine weitere 30 Sekunden dauernde Apnoephase. Das folgende Schema zeigt in chronologischer Reihenfolge die einzelnen Schritte der Messung.

1. Vorbereitung des Patienten (siehe oben)
2. Einstellen von PEEP-Niveau 1
3. 10 min Pause
4. Drucksprung 1
5. Einstellen von PEEP-Niveau 2
6. 10 Minuten Pause
7. Drucksprung 2
8. Einstellen von PEEP-Niveau 3
9. 10 min Pause
10. Drucksprung 3
11. Beendigung der Messungen

Nach Abschluss der Untersuchungen wurden die Patienten mit den oben beschriebenen ursprünglichen Ventilatoreinstellungen weiter beatmet. Abbildung 11 zeigt exemplarisch den Ablauf eines Drucksprungs.

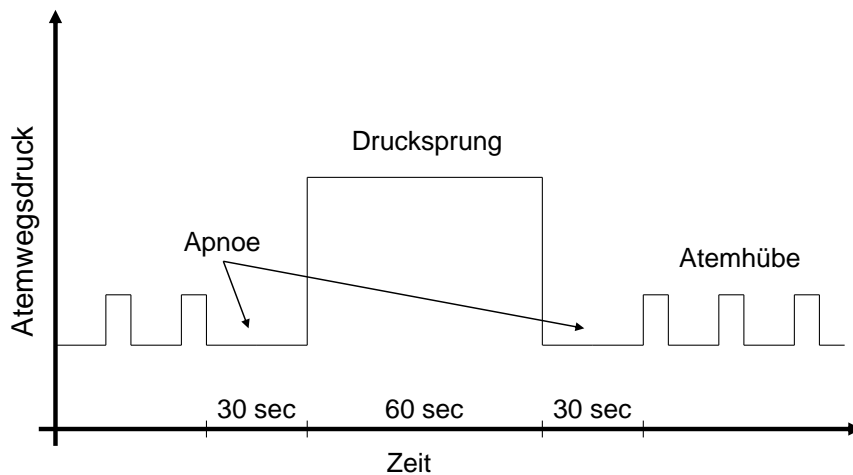


Abbildung 11: Schematisierter Ablauf eines einzelnen Drucksprung-manövers.

2.9.2 Lungengesunde Patienten

2.9.2.1 Vorbereitung der Patienten

Alle Untersuchungen fanden im Einleitungsraum des jeweiligen Operationsaales statt. Am entkleideten Patienten wurden am Brustkorb auf Höhe des fünften Interkostalraumes 16 handelsübliche EKG-Elektroden angebracht, sowie eine zusätzliche EKG-Elektrode am unteren linken Quadranten des Abdomens. An den Brustkorbelektroden wurden die durchnummerierten Kabel des EIT-Gerätes befestigt, die Abdominalelektrode diente zur Anbringung des Erdungskabels. Das routinemäßige perioperative Monitoring wurde etabliert und die Daten kontinuierlich auf einem Monitor dargestellt. In Rückenlage des Patienten wurde am rechten Handrücken ein peripherenöser Zugang gelegt und mit der kontinuierlichen Infusion einer Vollelektrolytlösung (Sterofundin ISO®, B.Braun, Melsungen, Deutschland) begonnen. Die Einleitung der Narkose erfolgte mit der intravenösen Applikation

des Opioids Sufentanil (Sufenta mite[®], Janssen-Cilag, Neuss, Deutschland), des Kurznarkotikums Etomidate (Etomidate lipuro[®], B.Braun, Melsungen, Deutschland) und des Muskelrelaxans Rocuronium (Esmeron[®], MSD Scharp & Dohme GmbH, Haar, Deutschland) gefolgt von der kontinuierlichen intravenösen Infusion des Hypnotikums Propofol 1% (Propofol 1% MCT[®], Fresenius Kabi GmbH, Bad Homburg, Deutschland) zur Aufrechterhaltung der Narkose. Die Patienten wurden intubiert, die korrekte Lage des Tubus (Mallinckrodt Medical, Athlone, Irland) mit einem Stethoskop kontrolliert und mit dem Intensivventilator Evita XL (Draeger Medizintechnik, Lübeck, Deutschland) konnektiert. Weibliche Patientinnen wurden mit einem Tubus mit einem inneren Durchmesser von 7,5 Millimetern, männliche Patienten mit einem Tubus mit einem inneren Durchmesser von 8,5 Millimetern intubiert. Die standardisierten Beatmungsparameter waren mit einer FiO₂ von 0,5, einem PEEP von 5 cm H₂O und einem Tidalvolumen von 6 ml/Kg Körpergewicht (kg/KG) bei allen Patienten gleich. Die Atemfrequenz wurde so eingestellt, dass Normokapnie (PaCO₂ im Bereich von 35-42 mmHg) vorlag. Die bei den Messungen gewonnenen Datensätze wurden auf einem handelsüblichen tragbaren Personal-Computer graphisch dargestellt und gespeichert. Per Losverfahren wurde die Reihenfolge der inspiratorischen Drucksprünge randomisiert.

2.9.2.2 Durchführung der Messungen

Um Hustenreflexe des Patienten zu unterdrücken, wurden vor jeder Messung 0,5 mg/kg Körpergewicht Rocuronium (Esmeron[®], MSD Sharp & Dohme, Haar, Deutschland) über den liegenden ZVK injiziert. Die FiO₂ wurde auf 1,0 erhöht. Die Durchführung der Beatmungsmanöver entsprach der in der Gruppe der Patienten mit ARDS angewandten (siehe auch Abbildung 11).

3 Ergebnisse

Für alle eingeschlossenen Patienten konnte die Datenaquisition mittels EIT erfolgreich abgeschlossen werden, kein Patient musste post hoc ausgeschlossen werden. Das offline erfolgte Fitten der bi-exponentiellen Gleichung in die während der Messungen gewonnenen regionalen Verläufe der relativen Impedanzänderungen über die Zeit zeigte in den dorsalen und ventralen Lungenregionen eine hervorragende Goodness of fit (R^2) sowohl bei den ARDS-, als auch bei den lungengesunden Patienten. In der Gruppe der lungengesunden Patienten lag R^2 für das Inflationsmanöver zwischen 0,9914 und 0,9990 und zwischen 0,9940 und 0,9991 für das Deflationsmanöver. In der Gruppe der ARDS-Patienten lag R^2 für das Inflationsmanöver zwischen 0,9689 und 0,9989, und zwischen 0,9707 und 0,9975 für das Deflationsmanöver. Für alle durchgeführten Manöver konnten für alle PEEP-Einstellungen die jeweiligen schnellen und langsamen respiratorischen Zeitkonstanten, sowie die relative Größe der entsprechenden Kompartimente bestimmt werden. Beispielhaft sind in der Abbildung 12 die repräsentativen Originaldaten zweier Patienten während des Inflationsdrucksprunges mit den jeweiligen bi-exponentiellen Fittings der o.a. Gleichungen dargestellt; nähere Erläuterungen dazu in der Abbildung.

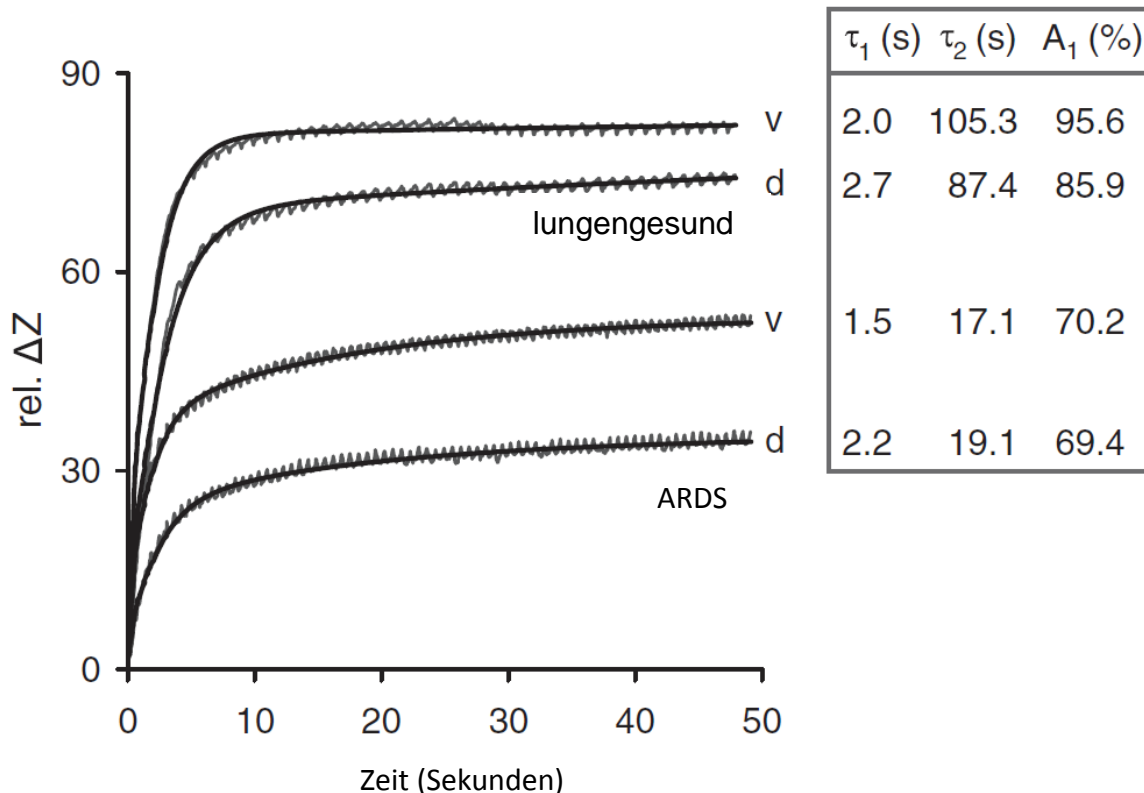


Abbildung 12: Repräsentative Originaldaten zweier Patienten, erhoben während eines Deflationsdrucksprungs in der ventralen und dorsalen Bildregion mit den jeweiligen bi-exponentiellen Fittings. Die jeweiligen schnellen und langsamen respiratorischen Zeitkonstanten und die relative Größe der schnellen Kompartimente sind rechts von den Kurvenverläufen dargestellt. ARDS: Acute Respiratory Distress Syndrome, rel.ΔZ: relative Impedanzänderung.

3.1 τ_1 bei Inspiration: Lungengesunde Patienten

Die Mittelwerte der schnellen respiratorischen Zeitkonstanten (τ_1) mit den entsprechenden Standardabweichungen während Inflation nach einem Drucksprung der lungengesunden Patienten sind in Abbildung 13 dargestellt. Hier fand sich sowohl in den dorsalen, als auch den ventralen Lungenregionen ein hochsignifikanter ($p = <0,001$) Einfluss des PEEP-Niveaus auf die Dauer der τ_1 bei Inspiration: mit steigenden PEEP-Werten nahm die Dauer der τ_1 bei Inspiration ab. Zwischen den ventralen und den dorsalen Regionen der Lunge konnten wir signifikante ($p = <0,05$) Unterschiede in der Länge der τ_1 bei Inspiration auf den PEEP-Niveaus von 0 cm H₂O und 8 cm H₂O, beziehungsweise hochsignifikante ($p = <0,001$) auf dem PEEP-Niveau von 15 cm H₂O messen.

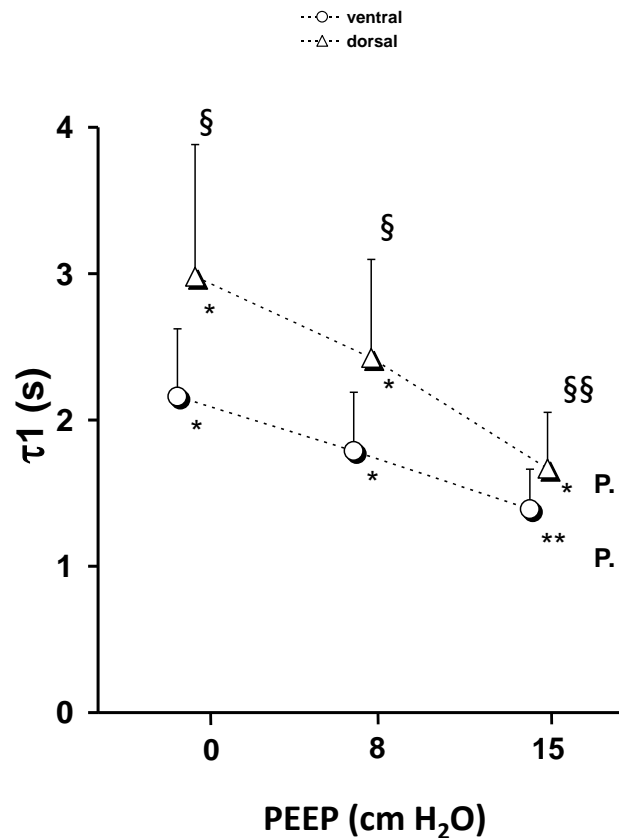


Abbildung 13: Schnelle respiratorische Zeitkonstanten während Inspiration nach einem Drucksprung bei den lungengesunden Patienten. τ_1 : schnelle respiratorische Zeitkonstante; PEEP: positiv end-expiratorischer Druck; Balken: entsprechen Standardabweichungen; Kreis-Symbole: Mittelwerte für ventrale Lungenregionen aller 12 Patienten auf den unterschiedlichen PEEP-Niveaus (0, 8 und 15 cm H₂O); Dreieck-Symbole: Mittelwerte für dorsale Lungenregionen aller 12 Patienten auf den unterschiedlichen PEEP-Niveaus (0, 8 und 15 cm H₂O). Lungengesunde Patienten versus Patienten mit ARDS: * entspricht $p < 0.05$, ** entspricht $p < 0.001$. Ventrale versus dorsale Lungenbezirke: § entspricht $p < 0.05$, §§ entspricht $p < 0.001$. Signifikanter Effekt des PEEP: P. entspricht $p < 0.05$.

3.2 τ_1 bei Inspiration: Patienten mit ARDS

Bei den Patienten mit ARDS fand sich ebenfalls ein signifikanter Einfluss der verschiedenen PEEP-Niveaus auf die Länge der τ_1 bei Inspiration, τ_1 bei Inspiration nach einem Drucksprung wurde mit steigenden PEEP-Werten kürzer (siehe Abbildung 14). Zwischen den ventralen und dorsalen Regionen der Lunge fanden sich hochsignifikante Unterschiede auf den PEEP-Niveaus von 0 cm H₂O und 8 cm H₂O, sowie signifikante Unterschiede auf dem PEEP-Niveau von 15 cm H₂O.

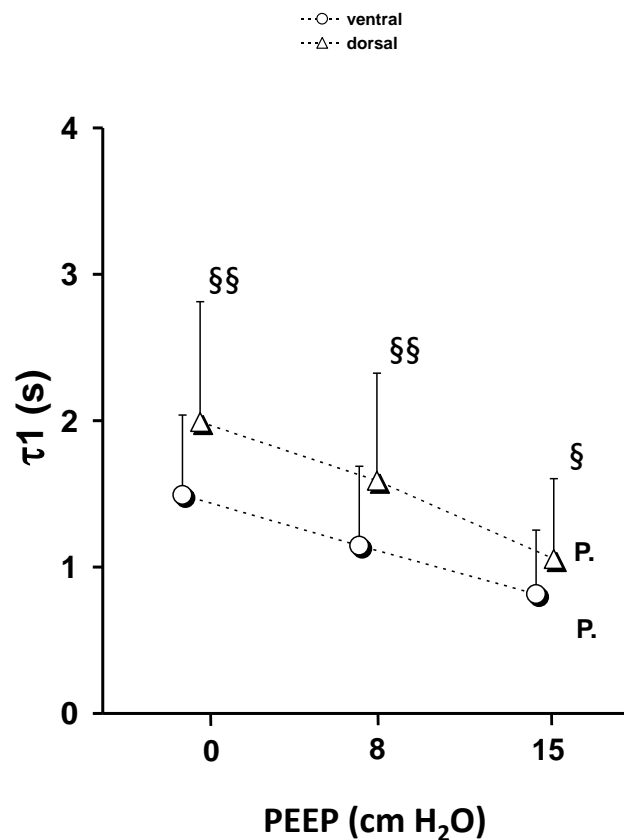


Abbildung 14: Schnelle respiratorische Zeitkonstanten während Inspiration Nach einem Drucksprung bei den Patienten mit Acute Respiratory Distress Syndrome. τ_1 : schnelle respiratorische Zeitkonstante; PEEP: positiv end-expiratorischer Druck; Balken: entsprechen Standardabweichungen; Kreis-Symbole: Mittelwerte für ventrale Lungenregionen aller Patienten auf den unterschiedlichen PEEP-Niveaus (0, 8 und 15 cm H₂O); Dreieck-Symbole: Mittelwerte für dorsale Lungenregionen aller 12 Patienten auf den unterschiedlichen PEEP-Niveaus (0, 8 und 15 cm H₂O). Ventrale versus dorsale Lungenregionen: § entspricht $p < 0.05$, §§ entspricht $p < 0.001$. Signifikanter Effekt des PEEP: P. entspricht $p < 0.05$.

3.3 τ_1 bei Inspiration: Vergleich zwischen beiden Gruppen

Im Vergleich zu lungengesunden Patienten wiesen die ARDS-Patienten während der Inspiration signifikant kleinere τ_1 auf. Signifikant kleinere τ_1 bei Inspiration fanden sich bei ARDS-Patienten im Vergleich zu lungengesunden Patienten in beiden vordefinierten Lungenregionen, also sowohl in ventralen als auch in dorsalen Bereichen. Dieser signifikante

Unterschied war während aller drei untersuchter PEEP-Einstellungen von 0, 8 und 15 cm H₂O nachweisbar.

3.4 τ_2 bei Inspiration: Lungengesunde Patienten

Bei den lungengesunden Patienten konnten wir einen signifikanten Einfluss der verschiedenen PEEP-Niveaus auf die Länge der langsamen respiratorischen Zeitkonstante (τ_2) bei Inspiration nach einem Drucksprung in den ventralen Lungenregionen nachweisen; für die dorsalen Bereiche gilt dies nicht. Analog zu schnellen respiratorischen Zeitkonstanten nahm hier die Dauer von τ_2 bei Inspiration mit steigenden PEEP-Werten ab. Hier fand sich zudem überraschenderweise ein starker Abfall der τ_2 bei Inspiration auf dem höchsten PEEP von 15 cm H₂O (Abbildung 15). Nur auf diesem PEEP-Niveau war ein signifikanter Unterschied in der Länge von τ_2 bei Inspiration zwischen ventralen und dorsalen Lungenbezirken zu messen.

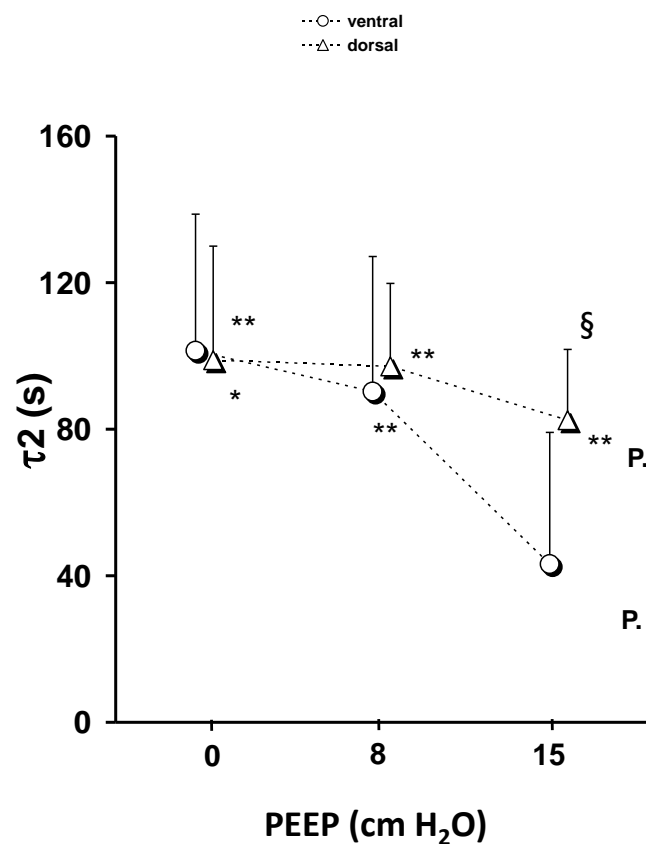


Abbildung 15: Langsame respiratorische Zeitkonstanten während Inspiration nach einem Drucksprung bei den lungengesunden Patienten. τ_2 : langsame respiratorische Zeitkonstante; PEEP: positiv end-expiratorischer Druck; Balken: entsprechen Standardabweichungen; Kreis-Symbole: Mittelwerte für ventrale Lungenregionen aller 12 Patienten auf den unterschiedlichen PEEP-Niveaus (0, 8 und 15 cm H₂O); Dreieck-Symbole: Mittelwerte für dorsale Lungenregionen aller 12 Patienten auf den unterschiedlichen PEEP-Niveaus (0, 8 und 15 cm H₂O). Lungengesunde Patienten versus Patienten mit ARDS: * entspricht $p < 0.05$, ** entspricht $p < 0.001$. Signifikanter Effekt des PEEP: P. entspricht $p < 0.05$.

3.5 τ_2 bei Inspiration: Patienten mit ARDS

Wir konnten bei den Patienten mit ARDS einen signifikanten, umgekehrt proportionalen Einfluss der steigenden PEEP-Werte auf die τ_2 während der Inspiration nach einem Drucksprung nachweisen (Abbildung 16). Dieser Effekt zeigte sich in den dorsalen und ventralen Lungenbereichen. Kleinere τ_2 bei Inspiration fanden sich im Vergleich zwischen 0 cm H₂O und 8 cm H₂O, zwischen 8 cm H₂O und 15 cm H₂O, und zwischen 0 cm H₂O und 15 cm H₂O PEEP. Zwischen dorsalen und ventralen Lungenbezirken fanden sich keine signifikanten Unterschiede in Hinblick auf die τ_2 bei Inspiration nach einem Drucksprung.

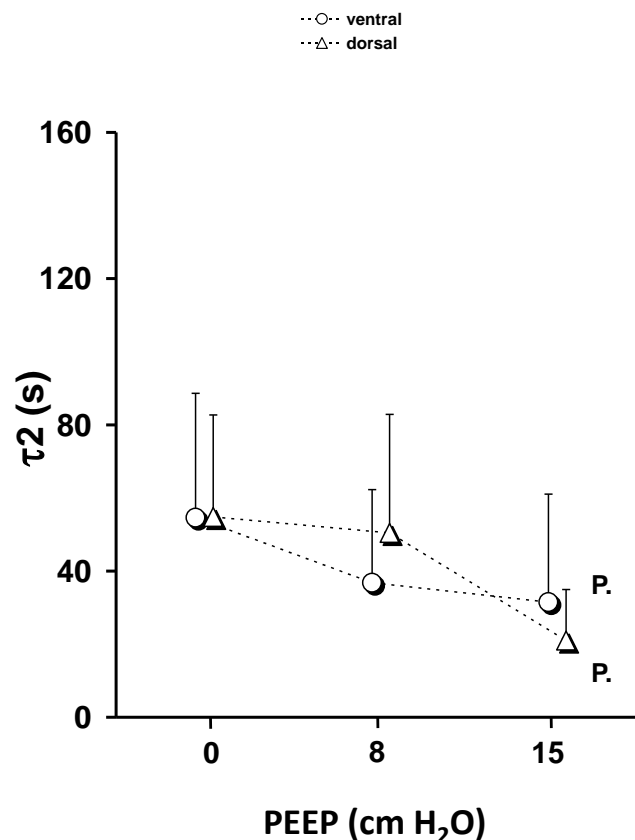


Abbildung 16: Langsame respiratorische Zeitkonstanten während Inspiration nach einem Drucksprung bei den Patienten mit Acute Respiratory Distress Syndrome. τ_2 : langsame respiratorische Zeitkonstante; PEEP: positiv end-expiratorischer Druck; Balken: entsprechen Standardabweichungen; Kreis-Symbole: Mittelwerte für ventrale Lungenregionen aller Patienten auf den unterschiedlichen PEEP-Niveaus (0, 8 und 15 cm H₂O); Dreieck-Symbole: Mittelwerte für dorsale Lungenregionen aller 12 Patienten auf den unterschiedlichen PEEP-Niveaus (0, 8 und 15 cm H₂O). Signifikanter Effekt des PEEP: P. entspricht $p < 0.05$.

3.6 τ_2 bei Inspiration: Vergleich zwischen beiden Gruppen

Es fanden sich im Vergleich zwischen beiden Gruppen bei ARDS-Patienten in den dorsalen Bereichen auf allen PEEP-Niveaus hochsignifikant kleinere τ_2 bei Inspiration. In den ventralen Lungenbezirken fanden sich signifikant (PEEP 0 cm H₂O), beziehungsweise hochsignifikant (PEEP 8 cm H₂O) kleinere τ_2 bei Inspiration gegenüber den lungengesunden Patienten. Auf dem höchsten während dieser Untersuchungen verwandten PEEP-Niveau von

15 cm H₂O war dieser Unterschied für die τ_2 bei Inspiration im ventralen Lungenbereich nicht mehr nachweisbar.

3.7 τ_1 bei Expiration: Lungengesunde Patienten

Bei den lungengesunden Patienten fand sich bei passiver Expiration gegen das PEEP-Ventil des Intensivventilators nur in den ventralen Lungenbezirken ein signifikanter Einfluss der verschiedenen PEEP-Niveaus (Abbildung 17). Ein Einfluss des PEEP auf die Länge der τ_1 bei Expiration war in den dorsalen Lungenbezirken nicht nachweisbar. Signifikante (0 cm H₂O und 15 cm H₂O), beziehungsweise hochsignifikante (15 cm H₂O) Unterschiede fanden sich bei den lungengesunden Patienten im Vergleich zwischen ventralen und dorsalen Lungenbezirken.

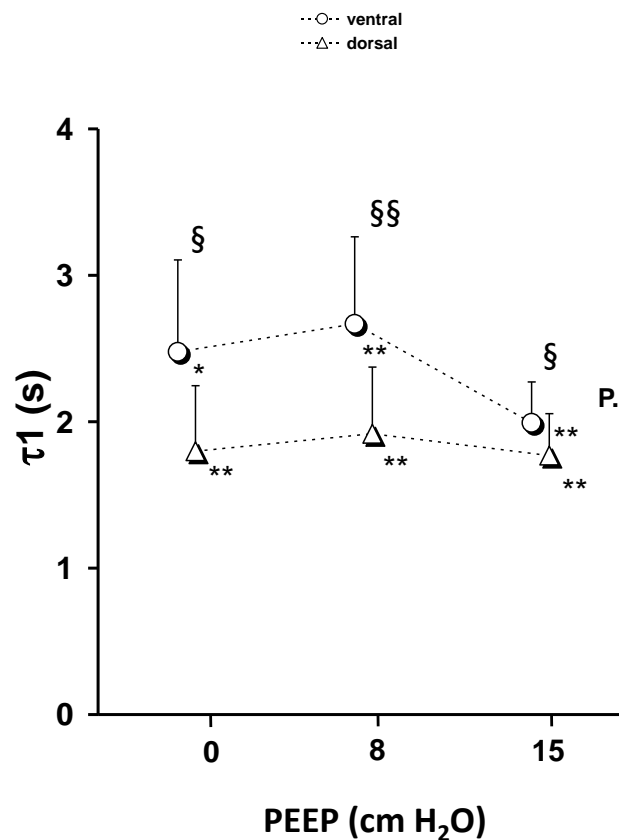


Abbildung 17: Schnelle respiratorische Zeitkonstanten während der passiven Expiration bei den lungengesunden Patienten. τ_1 : schnelle respiratorische Zeitkonstante; PEEP: positiv end-expiratorischer Druck; Balken: entsprechen Standardabweichungen; Kreis-Symbole: Mittelwerte für ventrale Lungenregionen aller 12 Patienten auf den unterschiedlichen PEEP-Niveaus (0, 8 und 15 cm H₂O); Dreieck-Symbole: Mittelwerte für dorsale Lungenregionen aller 12 Patienten auf den unterschiedlichen PEEP-Niveaus (0, 8 und 15 cm H₂O). Lungengesunde Patienten versus Patienten mit ARDS: * entspricht $p < 0.05$, ** entspricht $p < 0.001$. Ventrale versus dorsale Lungenregionen: § entspricht $p < 0.05$, §§ entspricht $p < 0.001$. Signifikanter Effekt des PEEP: P. entspricht $p < 0.05$.

3.8 τ_1 bei Expiration: Patienten mit ARDS

Auch bei den Patienten mit ARDS war ein signifikanter Unterschied in der Länge der τ_1 bei passiver Expiration zwischen ventralen und dorsalen Lungenbezirken nachzuweisen (Abbildung 18). Allerdings war hier analog zu den lungengesunden Patienten eine Abnahme der τ_1 - Länge bei Expiration mit steigenden PEEP-Werten ebenfalls nur in den ventralen Lungenbezirken messbar; in den dorsalen Lungenbezirken war dies nicht nachzuweisen.

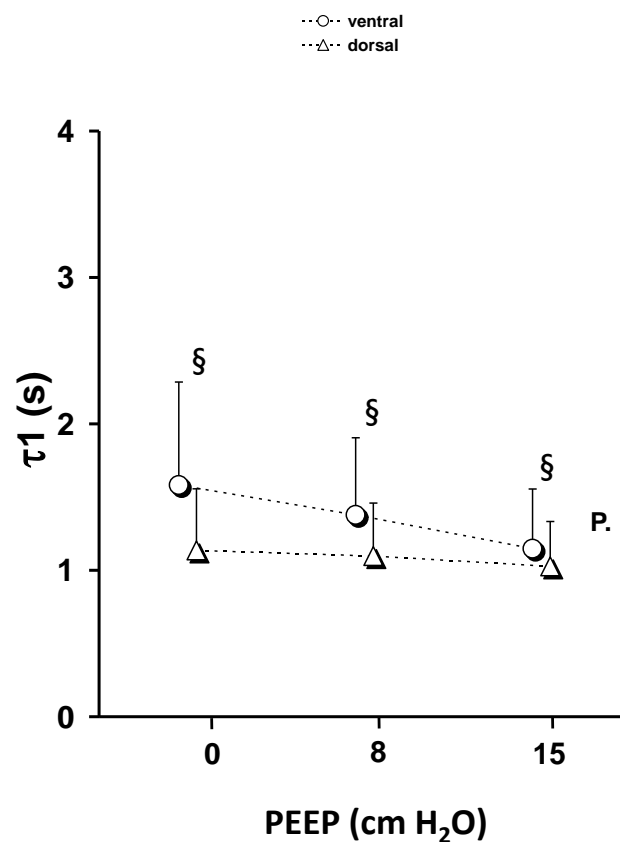


Abbildung 18: Schnelle respiratorische Zeitkonstanten während passiver Expiration bei den Patienten mit Acute Respiratory Distress Syndrome. τ_1 : schnelle respiratorische Zeitkonstante; PEEP: positiv end-expiratorischer Druck; Balken: entsprechen Standardabweichungen; Kreis-Symbole: Mittelwerte für ventrale Lungenregionen aller Patienten auf den unterschiedlichen PEEP-Niveaus (0, 8 und 15 cm H₂O); Dreieck-Symbole: Mittelwerte für dorsale Lungenregionen aller 12 Patienten auf den unterschiedlichen PEEP-Niveaus (0, 8 und 15 cm H₂O). Ventrale versus dorsale Lungenregionen: § entspricht $p < 0.05$, §§ entspricht $p < 0.001$. Signifikanter Effekt des PEEP: P. entspricht $p < 0.05$.

3.9 τ_1 bei Expiration: Vergleich zwischen beiden Gruppen

ARDS-Patienten wiesen im Vergleich zu lungengesunden Patienten in allen Lungenbereichen und allen PEEP-Einstellungen bei den Deflationsmanövern signifikant kürzere τ_1 bei Expiration auf (Abbildung 17 und 18). Diese Unterschiede waren sowohl in den dorsalen, als auch in den ventralen Bereichen bis auf die τ_1 bei Expiration bei 0 cm H₂O der lungengesunden Patienten hochsignifikant. Gleiches gilt hierbei für die Länge der τ_2 bei Expiration; hier waren auf den PEEP-Niveaus von 0 cm H₂O und 8 cm H₂O hochsignifikante, auf dem PEEP-Niveau von 15 cm H₂O signifikante Unterschiede messbar.

3.10 τ_2 bei Expiration: Lungengesunde Patienten

Ein signifikanter Einfluss des PEEP auf die Länge der τ_2 bei Expiration bei den lungengesunden Patienten fand sich in beiden vordefinierten Lungenbezirken, auch hier führte ein steigender PEEP-Wert zu einer Abnahme der Länge der τ_2 bei Expiration (Abbildung 19). Die Länge der gemessenen τ_2 bei Expiration unterschied sich zwischen dorsalen und ventralen Lungenbezirken auf den PEEP-Niveaus von 0 cm H₂O und 8 cm H₂O signifikant. Auf dem PEEP-Niveau von 15 cm H₂O war kein Unterschied nachweisbar.

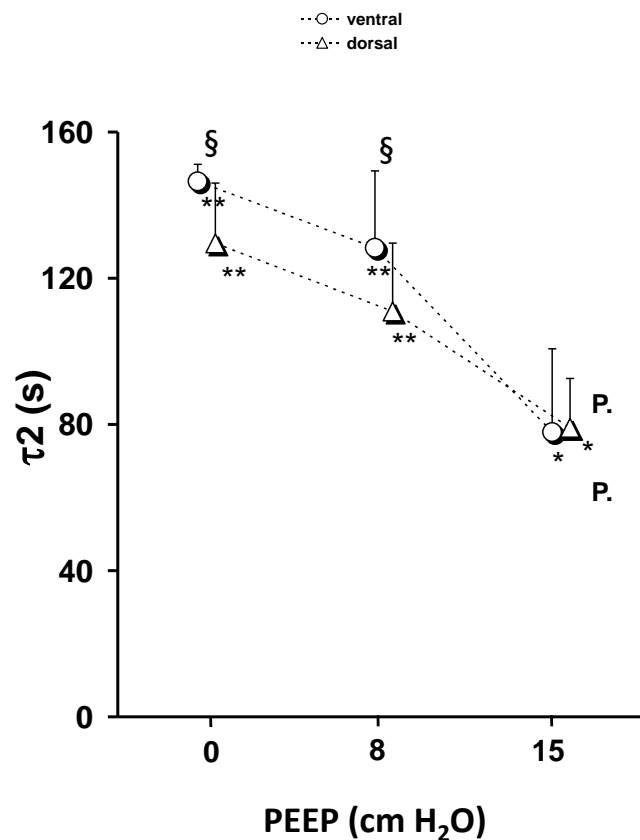


Abbildung 19: Langsame respiratorische Zeitkonstanten während passiver Expiration bei den lungengesunden Patienten. τ_2 : langsame respiratorische Zeitkonstante; PEEP: positiv end-expiratorischer Druck; Balken: entsprechen Standardabweichungen; Kreis-Symbole: Mittelwerte für ventrale Lungenregionen aller 12 Patienten auf den unterschiedlichen PEEP-Niveaus (0, 8 und 15 cm H₂O); Dreieck-Symbole: Mittelwerte für dorsale Lungenregionen aller 12 Patienten auf den unterschiedlichen PEEP-Niveaus (0, 8 und 15 cm H₂O). Lungengesunde Patienten versus Patienten mit ARDS: * entspricht $p < 0.05$, ** entspricht $p < 0.001$. Ventrale versus dorsale Lungenregionen: § entspricht $p < 0.05$, §§ entspricht $p < 0.001$. Signifikanter Effekt des PEEP: P. entspricht $p < 0.05$.

3.11 τ_2 bei Expiration: Patienten mit ARDS

Bei den Patienten mit ARDS liess sich ein signifikanter Einfluss des PEEP-Niveaus nur in den ventralen Lungenbezirken nachweisen: steigende PEEP-Werte führten zu einer Abnahme von τ_2 bei Expiration (Abbildung 20). Ein signifikanter Unterschied in der Dauer der τ_2 zwischen dorsalen und ventralen Lungenbezirken liess sich nur auf dem PEEP-Niveau von 0 cm H₂O detektieren.

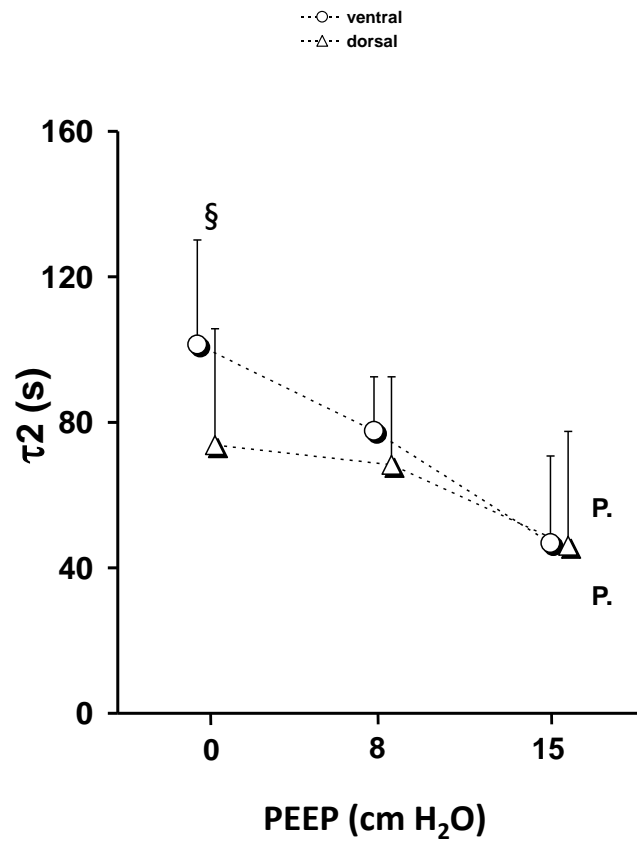


Abbildung 20: Langsame respiratorische Zeitkonstanten während passiver Expiration bei den Patienten mit Acute Respiratory Distress Syndrome. τ_2 : langsame respiratorische Zeitkonstante; PEEP: positiv end-expiratorischer Druck; Balken: entsprechen Standardabweichungen; Kreis-Symbole: Mittelwerte für ventrale Lungenregionen aller Patienten auf den unterschiedlichen PEEP-Niveaus (0, 8 und 15 cm H₂O); Dreieck-Symbole: Mittelwerte für dorsale Lungenregionen aller 12 Patienten auf den unterschiedlichen PEEP-Niveaus (0, 8 und 15 cm H₂O). Ventrale versus dorsale Lungenregionen: § entspricht $p < 0.05$. Signifikanter Effekt des PEEP: P. entspricht $p < 0.05$.

3.12 τ_2 bei Expiration: Vergleich zwischen beiden Gruppen

Sowohl in den dorsalen, als auch in den ventralen Lungenbezirken waren auf den PEEP-Niveaus von 0 cm H₂O und 8 cm H₂O hochsignifikante, auf dem PEEP-Niveau von 15 cm H₂O signifikante Unterschiede in der Länge der τ_2 bei Expiration zwischen lungengesunden Patienten und Patienten mit ARDS zu beobachten. Hier waren die τ_2 bei Expiration bei den lungengesunden Patienten im Vergleich zu den Patienten mit ARDS länger.

3.13 Relative Größe von A1 und A2 bei Inspiration: Lungengesunde Patienten

Ein signifikanter Einfluss der drei verschiedenen PEEP-Niveaus auf die relative Größe der Lungenbezirke mit schneller (A1), bzw. mit langsamer respiratorischer Zeitkonstante (A2) konnte bei den lungengesunden Patienten nachgewiesen werden (Abbildung 21). Steigende PEEP-Werte hatten keinen Einfluss auf den Anteil der Lungenbezirke, die durch τ_2 charakterisiert waren. Es fanden sich im Vergleich zwischen ventralen und dorsalen Lungenbezirken auf den PEEP-Niveaus von 0 cm H₂O und 15 cm H₂O in den ventralen Bereichen signifikant größere Anteile von Lungenbezirken, die durch die τ_2 charakterisiert waren.

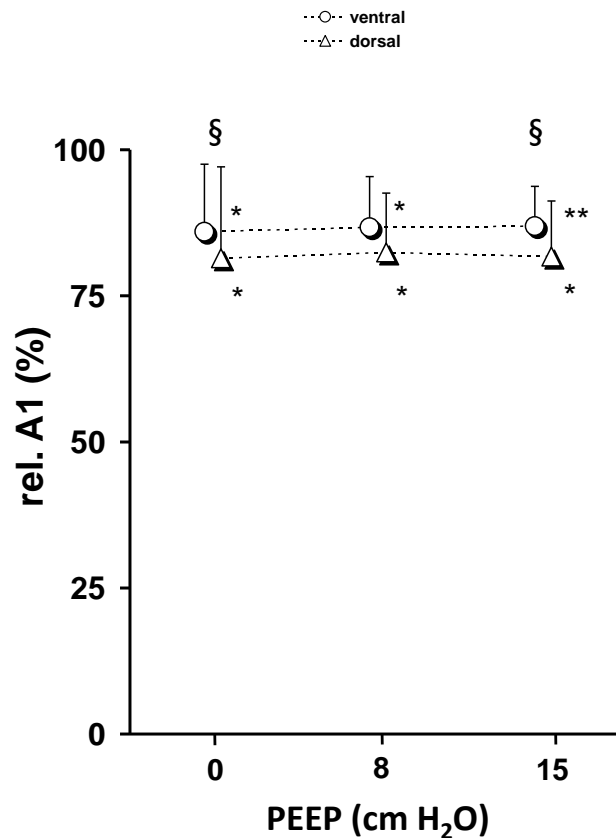


Abbildung 21: Relativer Anteil des Kompartimentes charakterisiert durch eine schnelle respiratorische Zeitkonstante während der Inspiration nach einem Drucksprung bei den lungengesunden Patienten. Rel. A₁: relativer Anteil des Lungengewebes mit schneller respiratorischer Zeitkonstante; PEEP: positiv end-expiratorischer Druck; Balken: entsprechen Standardabweichungen; Kreis-Symbole: Mittelwerte für ventrale Lungenregionen aller 12 Patienten auf den unterschiedlichen PEEP-Niveaus (0, 8 und 15 cm H₂O); Dreieck-Symbole: Mittelwerte für dorsale Lungenregionen aller 12 Patienten auf den unterschiedlichen PEEP-Niveaus (0, 8 und 15 cm H₂O). Der relative Anteil des Kompartimentes charakterisiert durch die langsame respiratorische Zeitkonstante ergibt sich entsprechend aus Subtraktion von der Summe beider Kompartimente, die dem Wert von 100% entspricht. Lungengesunde Patienten versus Patienten mit ARDS: * entspricht $p < 0.05$, ** entspricht $p < 0.001$. Ventrale versus dorsale Lungenregionen: § entspricht $p < 0.05$, §§ entspricht $p < 0.001$.

3.14 Relative Größe von A1 und A2 bei Inspiration: Patienten mit ARDS

Bei den Patienten mit ARDS fanden sich ebenfalls nur auf den PEEP-Niveaus von 0 cm H₂O und 15 cm H₂O signifikant größere Anteile von Lungenbezirken charakterisiert durch A1. Ein Einfluss der untersuchten PEEP-Werte war hier nicht nachweisbar.

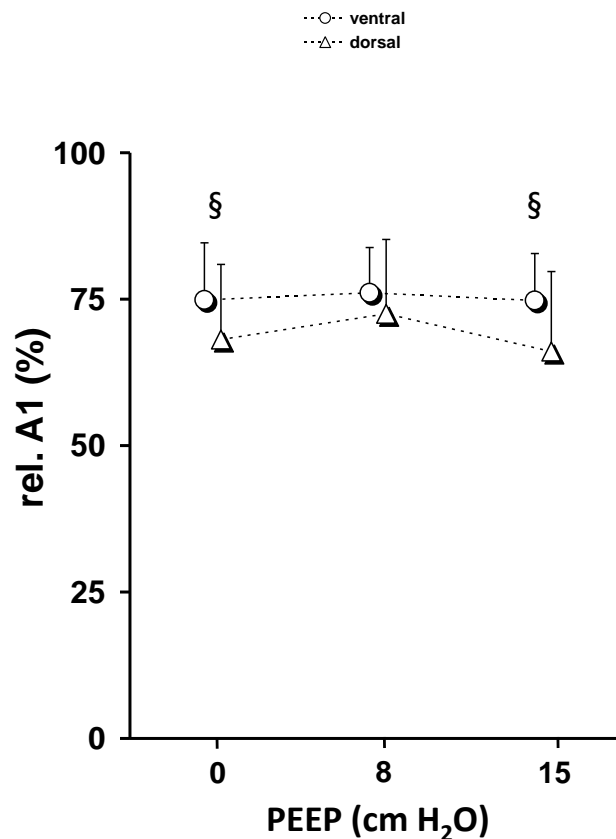


Abbildung 22: Relativer Anteil des Kompartimentes charakterisiert durch eine schnelle respiratorische Zeitkonstante während der Inspiration nach einem Drucksprung bei Patienten mit Acute Respiratory Distress Syndrome. Rel. A₁: relativer Anteil des Lungengewebes mit schneller respiratorischer Zeitkonstante; PEEP: positiv end-expiratorischer Druck; Balken: entsprechen Standardabweichungen; Kreis-Symbole: Mittelwerte für ventrale Lungenregionen aller Patienten auf den unterschiedlichen PEEP-Niveaus (0, 8 und 15 cm H₂O); Dreieck-Symbole: Mittelwerte für dorsale Lungenregionen aller Patienten auf den unterschiedlichen PEEP-Niveaus (0, 8 und 15 cm H₂O). Der relative Anteil des Kompartimentes charakterisiert durch die langsame respiratorische Zeitkonstante ergibt sich entsprechend aus Subtraktion von der Summe beider Kompartimente, die dem Wert von 100% entspricht. Ventrale versus dorsale Lungenregionen: § entspricht $p < 0.05$.

3.15 Relative Größe von A1 und A2 bei Inspiration: Vergleich zwischen den Gruppen

Die relative Größe der Lungenbereiche, die durch ein schnelles (A1), bzw. langsames (A2) Füllungsverhalten charakterisiert sind, wies zwischen lungengesunden Patienten und ARDS-Patienten auf allen drei PEEP-Niveaus signifikante Unterschiede auf. Dies gilt für die ventralen und dorsalen Lungenbezirke. Dabei fand man in ARDS-Patienten einen signifikant kleinere relative Größe des schnellen Kompartimentes gegenüber lungengesunden Patienten.

3.16 Relative Größe von A1 und A2 bei Expiration: Lungengesunde Patienten

Unterschiede in der relativen Größe von A1 zwischen dorsalen und ventralen Lungenregionen fanden sich auf den PEEP-Niveaus von 0 cm H₂O und 8 cm H₂O (Abbildung 23). Hier war der Anteil des Lungengewebes mit schneller respiratorischer Zeitkonstante in den dorsalen Lungenbereichen niedriger als in den ventralen Lungenbereichen. Dieser Effekt war auf dem PEEP-Niveau von 15 cm H₂O nicht nachweisbar. Sowohl in den ventralen, als auch in den dorsalen Lungenbezirken liessen sich mit steigenden PEEP-Werten signifikant niedrigere Anteile von A1 und entsprechend größere Anteile von A2 nachweisen.

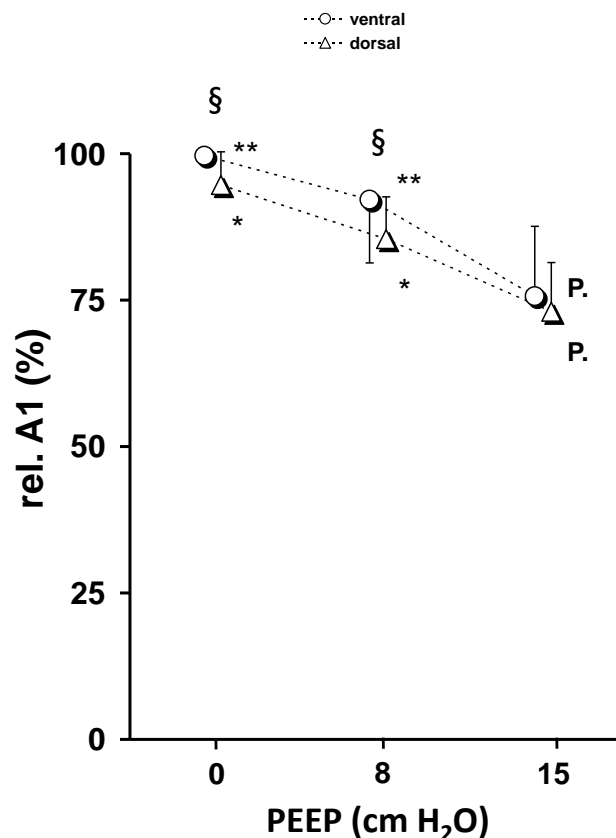


Abbildung 23: Relativer Anteil des Kompartimentes charakterisiert durch eine schnelle respiratorische Zeitkonstante während passiver Expiration bei lungengesunden Patienten. Rel. A₁: relativer Anteil des Lungengewebes mit schneller respiratorischer Zeitkonstante; PEEP: positiv end-expiratorischer Druck; Balken: entsprechen Standardabweichungen; Kreis-Symbole: Mittelwerte für ventrale Lungenregionen aller 12 Patienten auf den unterschiedlichen PEEP-Niveaus (0, 8 und 15 cm H₂O); Dreieck-Symbole: Mittelwerte für dorsale Lungenregionen aller 12 Patienten auf den unterschiedlichen PEEP-Niveaus (0, 8 und 15 cm H₂O). Der relative Anteil des Kompartimentes charakterisiert durch die langsame respiratorische Zeitkonstante ergibt sich entsprechend aus Subtraktion von der Summe beider Kompartimente, die dem Wert von 100% entspricht. Lungengesunde Patienten versus Patienten mit ARDS: * entspricht $p < 0.05$, ** entspricht $p < 0.001$. Ventrale versus dorsale Lungenbezirke: § entspricht $p < 0.05$, §§ entspricht $p < 0.001$. Signifikanter Effekt des PEEP: P. entspricht $p < 0.05$.

3.17 Relative Größe von A1 und A2 bei Expiration: Patienten mit ARDS

Bei den Patienten mit ARDS fanden sich im Gegensatz zu den lungengesunden Patienten keine Unterschiede in der Größe von A₁ zwischen ventralen und dorsalen Lungenbezirken (Abbildung 24). Ein signifikanter Einfluss des PEEP-Wertes auf die Größe von

A1 war auf den PEEP-Werten von 0 cm H₂O und 15 cm H₂O nachzuweisen; steigende PEEP-Werte führten hier zu einem kleineren Anteil von A1.

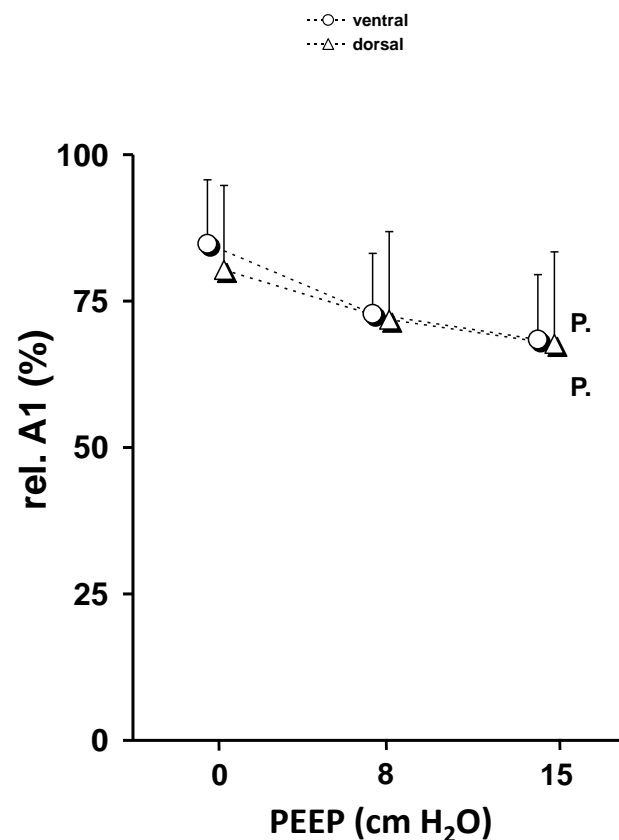


Abbildung 24: Relativer Anteil des Kompartimentes charakterisiert durch eine schnelle respiratorische Zeitkonstante während passiver Expiration bei Patienten mit Acute Respiratory Distress Syndrome. Rel. A₁: relativer Anteil des Lungengewebes mit langsamer respiratorischer Zeitkonstante; PEEP: positiv end-expiratorischer Druck; Balken: entsprechen Standardabweichungen; Kreis-Symbole: Mittelwerte für ventrale Lungenregionen aller 12 Patienten auf den unterschiedlichen PEEP-Niveaus (0, 8 und 15 cm H₂O); Dreieck-Symbole: Mittelwerte für dorsale Lungenregionen aller Patienten auf den unterschiedlichen PEEP-Niveaus (0, 8 und 15 cm H₂O). Der relative Anteil des Kompartimentes charakterisiert durch die langsame respiratorische Zeitkonstante ergibt sich entsprechend aus Subtraktion von der Summe beider Kompartimente, die dem Wert von 100% entspricht. Signifikanter Effekt des PEEP: P. entspricht $p < 0.05$.

3.18 Relative Größe von A1 und A2 bei Expiration: Vergleich zwischen den Gruppen

Analog zu den beobachteten Ergebnissen während des Inspirationsmanövers bei den lungengesunden Patienten wiesen ARDS-Patienten auch während des Expirationsmanövers

einen größeren Anteil an Lungenbezirken mit langsamer respiratorischer Zeitkonstante auf. Statistische Signifikanz erreichte der Unterschied auf den PEEP-Niveaus von 0 cm H₂O und 8 cm H₂O, wohingegen der Unterschied auf dem PEEP-Niveau von 15 cm H₂O statistisch nicht mehr signifikant war.

4 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit konnte mit Hilfe bettseitig gewonnener EIT-Daten die zeitliche Charakteristik der regionalen Ventilationsverteilung während einer randomisierten Serie von Inflations- und Deflationsmanövern bei beatmeten und relaxierten Intensivpatienten mit ARDS bestimmen und diese Ergebnisse mit denen einer lungengesunden, ebenfalls beatmeten und relaxierten Kontrollgruppe verglichen werden. Die dabei gefundene regionale Ventilationsverteilung ließ sich in unserem Kollektiv während Inflation und Deflation mit einem Zwei-Kompartimentenmodell beschreiben, die durch eine schnelle, bzw. eine langsame respiratorische Zeitkonstante charakterisiert waren.

Zwischen ARDS- und lungengesunden Patienten wurden signifikante Unterschiede hinsichtlich der Größe der schnellen und langsamen respiratorischen Zeitkonstanten, sowie des relativen Anteils der schnellen und langsamen Lungenkompartimente gefunden. Regionale Unterschiede in der Ventilationsverteilung wurden zwischen ventralen und dorsalen Lungenbereichen gefunden; dies entspricht einem Unterschied im Füllungs- und Entleerungsverhalten in abhängigen und nicht-abhängigen Lungenbereichen.

Während Inflations- und Deflationsmanövern konnte ein signifikanter Einfluss der PEEP-Einstellungen auf die Größe der schnellen und langsamen respiratorischen Zeitkonstanten nachgewiesen werden. Der jeweilige relative Anteil der Lungenbereiche mit schneller und langsamer respiratorischer Zeitkonstante war abhängig von den PEEP-Einstellungen.

4.1 Patienten mit ARDS im Vergleich zu lungengesunden Patienten

Während aller Untersuchungsbedingungen fanden wir signifikante Unterschiede in der regionalen Verteilung der Ventilation, sowie derer zeitlicher Charakteristik; anhand dieser Unterschiede war eine Unterscheidung zwischen lungengesunden und ARDS-Patienten klar möglich. Sowohl die schnelle, als auch die langsame respiratorische Zeitkonstante waren bei lungengesunden Patienten stets grösser im Vergleich zu ARDS-Patienten. Die wahrscheinlichste Ursache hierfür mag in der veränderten Lungenmechanik der gesunden Lunge liegen, die eine höhere Compliance als die geschädigte Lunge eines ARDS aufweist (55, 61, 62). Die einzige Ausnahme zu unseren Beobachtungen bildet die langsame respiratorische Zeitkonstante in den ventralen Lungenbereichen während des höchsten PEEP von 15 cm H₂O bei den lungengesunden Patienten. Hier war ein starker Abfall der Größe der langsamen respiratorischen Zeitkonstante auf Werte zu beobachten, die denen der ARDS-Patienten ähnelte. Dieses Phänomen ist auf die bei diesen Druckbedingungen unter normalen Verhältnissen auftretende Überdehnung des Lungengewebes zurückzuführen.

Sowohl während der inspiratorischen, als auch während der expiratorischen Drucksprünge fanden sich in Patienten mit ARDS kleinere Anteile von Lungengewebe, deren Verhalten dem des Kompartimentes mit schneller respiratorischer Zeitkonstante entsprach. Der kleinere Anteil an Lungengewebe mit schneller respiratorischer Zeitkonstante bei ARDS-Patienten während des Inflations- und Deflationsmanövers scheint die dabei auftretende alveoläre Rekrutierung und De-Rekrutierung in einer inhomogen geschädigten Lunge abzubilden. Der prozentuale Anteil beider Kompartimente an der Expiration während eines eingestellten PEEP-Niveaus von 15 cm H₂O war dabei annähernd gleich. Dies scheint auf eine ausreichende Rekrutierung von Lungenparenchym in den geschädigten Lungenbezirken der Patienten mit ARDS hinzuweisen. Im Gegensatz dazu fanden sich bei den Patienten mit ARDS bei den niedrigeren PEEP-Niveaus gegenüber den lungengesunden Patienten erhöhte Anteile des Kompartimentes mit der langsamen respiratorischen Zeitkonstante. Dies scheint am ehesten dem Phänomen eines stärker ausgeprägten De-Rekrutierungsphänomens in den Lungen der Patienten mit ARDS geschuldet zu sein, wo es bei Unterschreitung eines bestimmten Atemwegsdrucks zu einem Kollaps vorgeschädigter Lungenbezirke kommt.

4.2 Vergleich von ventralen und dorsalen Kompartimenten

Mithilfe der EIT konnten während dieser Untersuchungen regionale Unterschiede im Ventilationsverhalten der Lungen von Patienten mit ARDS und lungengesunden Patienten detektiert werden. Es wurden Unterschiede zwischen ventralen und dorsalen Lungenbezirken in Hinblick auf das regionale Ventilationsverhalten sowohl bei der schnellen, als auch der langsamen respiratorischen Zeitkonstanten gefunden. Auch die relative Größe der Lungenbezirke mit schnellem und langsamem Ventilationsverhalten unterschied sich zwischen den ventralen und dorsalen Lungenbezirken, mit einem höheren Anteil an Lungenbezirken mit langsamen Ventilationsverhalten in den dorsalen Lungenbezirken. De-Rekrutierungsphänomene traten in diesen Bereichen vor allem während der Expiration auf, und es kam während der Inspiration zu einer erneuten Rekrutierung des zuvor de-rekrutierten Lungenparenchyms. In den ventralen Bereichen der sich in Rückenlage befindlichen Patienten waren dagegen häufiger Hinweise auf eine Überdehnung der Lungenbezirke zu finden. Diese Ergebnisse sind zu erklären mit dem schwerkraftabhängigen Ventilationsverhalten geschädigter und gesunder Lungen (63). Diesem Effekt liegt zu Grunde, dass im Schwerkraftfeld abhängige Lungenbezirke im Vergleich zu den darüber gelegenen Lungenbezirken bei Lungenvolumina unterhalb der maximal möglichen Inflation eine geringere alveoläre Vordehnung aufweisen, d.h. weniger gut belüftet sind (64). Während eines Inflationssprungs kommt es somit in den abhängigen Lungenbezirken zu einer im Verhältnis größeren Lungenvolumenzunahme im Vergleich zu den nicht-abhängigen Lungenbezirken. Dieser Effekt fand sich auch in den in unserem Kollektiv während der Inflationsmanöver beobachteten längeren schnellen respiratorischen Zeitkonstante in den dorsalen, also abhängigen Lungenbezirken und war sowohl bei den Patienten mit ARDS, als auch bei den lungengesunden Patienten nachweisbar. Er war am stärksten ausgeprägt bei einem PEEP-Niveau von 0 cm H₂O, d.h. der Unterschied zwischen ventralen und dorsalen Regionen war hier am deutlichsten. In Hinsicht auf die langsamen respiratorischen Zeitkonstanten waren nur geringe Unterschiede zwischen ventralen und dorsalen Lungenbezirken während der Inflationsmanöver ausgehend vom PEEP-Niveau von 0 cm H₂O

PEEP nachweisbar. Allerdings war ein schnellerer Abfall in den ventralen Lungenbezirken zu verzeichnen; zu erklären ist dies über eine Überdehnung regionaler Lungenbezirke bei Patienten mit ARDS und lungengesunden Patienten. Dieser Überdehnungseffekt war bei lungengesunden Patienten erst ab einer PEEP-Einstellung von 15 cm H₂O zu beobachten, bei den Patienten mit ARDS in unserem Kollektiv schon ab einer PEEP-Einstellung von 8 cm H₂O.

Bei der Betrachtung der Effekte der Deflationsmanöver auf die regionale Ventilation der verschiedenen Lungenbezirke muss man sich vergegenwärtigen, dass die Annahme einer simplen Umkehr der zuvor bei den Inflationsmanövern beobachteten Effekte eine unzulässige Vereinfachung darstellen würde. Die regionalen schnellen respiratorischen Zeitkonstanten waren während der Deflationsmanöver in den im Schwerkraftfeld abhängigen dorsalen Lungenbezirken kleiner im Vergleich zu den ventralen Lungenbezirken. Bei den lungengesunden Patienten war die langsame regionale respiratorische Zeitkonstante in den dorsalen Lungenbezirken kleiner bei den Deflationsmanövern auf 15 cm H₂O PEEP und auf 8 cm H₂O PEEP, sowie beim Deflationsmanöver von 8 cm H₂O PEEP auf 0 cm H₂O PEEP. Bei den Patienten mit ARDS fand sich hingegen eine kleinere langsame respiratorische Zeitkonstante nur beim Deflationsmanöver von 8 cm H₂O PEEP auf 0 cm H₂O PEEP. Im Vergleich der langsamen respiratorischen Zeitkonstanten zwischen Inflations- und Deflationsmanöver fanden sich generell höhere Werte während der Deflationsmanöver. Diese längeren langsamen respiratorischen Zeitkonstanten deuten auf während der Inflation rekrutierte und dadurch besser belüftete Lungenbezirke hin, deren regionales Entleerungsverhalten mit einer langsameren zeitlichen Dynamik als das Füllungsverhalten einhergeht.

Schwerkraftabhängige Phänomene der Ventilation können auch für die gefundenen Unterschiede in den relativen Anteilen der durch die schnelle, bzw. langsame respiratorische Zeitkonstante charakterisierten Lungenbezirke verantwortlich gemacht werden. Es fand sich ein höherer Anteil an durch schnelle respiratorische Zeitkonstanten charakterisierten Lungenbezirken in den dorsalen Regionen - ebenfalls als ein Ausdruck einer verstärkten Rekrutierung zuvor minderbelüfteter oder atelektatischer Lungenbezirke. Markstaller und Kollegen konnten im Rahmen ihrer Untersuchungen der zeitlichen Dynamik der Lungenbelüftung im Großtiermodell ebenfalls zeigen, dass diese Effekte in den abhängigen, dorsalen Bereichen vor allem in den der Wirbelsäule benachbarten, also im Schwerkraftfeld am tiefsten liegenden Lungenbezirken am stärksten ausgeprägt sind (50). Auch in unserem Kollektiv waren die durch eine langsame respiratorische Zeitkonstante charakterisierten

Kompartimente in den abhängigen Lungenbezirken grösser als in den darüber liegenden. Dieser Effekt war stärker ausgeprägt bei den Deflationsmanövern zu den PEEP-Niveaus von 8 cm H₂O und 0 cm H₂O; zu erklären ist dies durch eine stärker ausgeprägte De-Rekrutierung bei geringeren PEEP-Niveaus.

4.3 Einfluss verschiedener PEEP-Einstellungen

Während der Inflationsmanöver wurde in Patienten mit ARDS und in lungengesunden Patienten eine Verringerung der Dauer der schnellen respiratorischen Zeitkonstante bei steigenden PEEP-Werten gefunden. Zu erklären ist dies mit einer vom Lungenvolumen abhängigen Zunahme der Resistance und einer Abnahme der Compliance des respiratorischen Systems; ähnliche Ergebnisse fanden die Arbeitsgruppen um Briscoe et al., sowie um Eissa und Pesenti (55, 65, 66). Das inverse Verhältnis von schneller respiratorischer Zeitkonstante und PEEP-Werten fand sich auch während der Deflationsmanöver, hier jedoch nur in den ventralen Regionen. Ähnliche Ergebnisse konnten Kondili et al. in zwei Studien an beatmeten COPD-Patienten mit ARDS zeigen, in denen ebenfalls bei steigendem PEEP eine Zunahme der Resistance, sowie eine Abnahme von Compliance und eine Abnahme der respiratorischen Zeitkonstante des gesamten respiratorischen Systems resultierte (67, 68).

In unserem Kollektiv konnten wir auch für die langsame respiratorische Zeitkonstante dieses Verhältnis nachweisen; bei lungengesunden Patienten war die Abnahme der langsamen respiratorischen Zeitkonstante gegenüber Patienten mit ARDS tendenziell ausgeprägter. Diese Ergebnisse sind schlüssig: bei hohen PEEP-Werten ist das Ausmaß von Rekrutierung und De-Rekrutierung gegenüber niedrigeren PEEP-Werten aufgrund eines erhöhten Lungenvolumens und einer Abnahme von atelektatischen Lungenbezirken am geringsten ausgeprägt. Die geringsten Werte für die langsame respiratorische Zeitkonstante fanden wir so auch während der Inflation ab einem PEEP-Wert von 15 cm H₂O, und bei der Deflation zu einem PEEP-Wert von 15 cm H₂O. Die Arbeitsgruppe um Kondili konnte in der oben zitierten Arbeit nachweisen, dass die Reduktion der Resistance bei höheren PEEP-Werten auf der Reduktion, bzw. dem Verhindern eines Kollapses der Atemwege beruht (68). Das gleiche Phänomen ist mit hoher Wahrscheinlichkeit auch bei unseren Messungen ursächlich für die gewonnenen Ergebnisse.

Auf Grundlage der Ergebnisse dieser Arbeitsgruppen wurde von uns ebenfalls eine Abnahme der relativen Größe des Kompartimentes mit langsamer respiratorischer Zeitkonstante während des Inflationsmanövers erwartet. Die auf CT-Untersuchungen am Schwein basierende Studie von Markstaller et al. zur zeitlichen Dynamik regionaler Ventilation zeigte auch eine Abnahme des durch die langsame respiratorische Zeitkonstante charakterisierten Kompartimentes, zu erklären durch Rekrutierungs-Prozesse durch höhere

PEEP-Werte (50). Unsere Ergebnisse zeigten dagegen eine unveränderte Größe des Kompartimentes mit langsamer respiratorischer Zeitkonstante. Jedoch muss beachtet werden, dass unsere Untersuchungen am Menschen durchgeführt wurden und somit nicht direkt mit den Ergebnissen einer tierexperimentellen Studie vergleichbar sind. Zudem wurde eine andere Untersuchungstechnik gewählt.

Die weiter oben bereits diskutierten Veränderungen der Lungenmechanik bei höheren Lungenvolumina mit konsekutiver Überdehnung, d.h. während höherer PEEP-Werte und gegen Ende eines einzelnen Inflationsmanövers; dies könnte zu einer signifikanten Verringerung der Flussgeschwindigkeit der Atemgase geführt haben. Die Folge wäre eine Veränderung der zeitlichen Dynamik der regionalen Belüftung, also eine verzögerte oder gar ausbleibende Rekrutierung der Lungenbezirke mit langsamer respiratorischer Zeitkonstante.

Eine gute Korrelation zwischen PEEP-Werten und der relativen Größe der beiden Kompartimente wurde für die Deflationsmanöver gefunden. Ausgehend vom PEEP-Wert von 15 cm H₂O, stieg bei den lungengesunden Patienten die relative Größe des Kompartimentes charakterisiert durch die schnelle respiratorische Zeitkonstante von 75% an auf 94% bei einem PEEP-Wert von 0 cm H₂O an. Bei diesem Druckunterschied kann also bei lungengesunden Patienten schon von einem Deflationsverhalten gesprochen werden, das nahezu ein mono-exponentielles Verhalten zeigt. Vergleichbare Ergebnisse fanden Markstaller et al. (50). Bei den Patienten mit ARDS fanden wir in Bezug auf die relative Größe des Kompartimentes charakterisiert durch die schnelle respiratorische Zeitkonstante ähnliche Abhängigkeiten von den PEEP-Werten, auf denen die Deflation ausgehend von 35 cm H₂O endete; jedoch war hier erwartungsgemäß im Vergleich zu den Lungengesunden der relative Anteil des Kompartimentes mit schneller respiratorischer Zeitkonstante kleiner.

4.4 Methodische Stärken und Schwächen der Studie

Die vorliegende Arbeit beinhaltet verschiedene Stärken und Limitationen. Die Vorgaben der World Medical Association Declaration of Helsinki wurden in allen Punkten befolgt, ein positives Ethikvotum der zuständigen Ethik-Kommission lag vor (69). Die bearbeitete Fragestellung wurde klar formuliert und baut in sinnvoller Weise auf den bereits vorhandenen Forschungsergebnissen auf. Die Stichprobengröße war in beiden untersuchten Gruppen groß genug, um valide Ergebnisse zu erhalten. Die untersuchten Patienten entsprachen einem repräsentativen Querschnitt der mit einem ARDS auf Intensivstationen behandelten Patienten. Sämtliche Daten wurden prospektiv erhoben, die Applikation der Drucksprünge erfolgte in randomisierter Weise. Im Methodenteil dieser Studie wurden die gewählte Untersuchungsmethodik, sowie das Vorgehen bei der Auswertung der gewonnenen Ergebnisse klar und nachvollziehbar dargelegt. Die Ergebnisse wurden in übersichtlicher Form und vollständig dargestellt. Damit ist die interne und externe Validität der vorliegenden Arbeit als gut zu bewerten. Die gewonnenen Erkenntnisse liefern einen wertvollen und relevanten Beitrag zur Optimierung der Beatmungstherapie von Patienten mit ARDS mittels EIT. Zudem wurden mit in der vorliegenden Arbeit erstmalig nicht-invasiv respiratorische Zeitkonstanten beim beatmeten Patienten mit und ohne ARDS bestimmt.

Zu diskutieren sind dennoch verschiedene Limitationen. Die von uns untersuchten Patienten mit ARDS waren im Mittel deutlich älter als die lungengesunden Patienten, somit könnten altersabhängige Veränderungen der Lungenmechanik einen Einfluss auf die gewonnenen Ergebnisse gehabt haben (70). Ebenso wurden in der Vergleichsgruppe deutlich mehr Männer als Frauen untersucht, also wäre hier ein geschlechtsspezifischer Bias zumindest theoretisch denkbar. Die von uns gemessenen respiratorischen Zeitkonstanten waren in ihren Absolutwerten länger als die in der Literatur beschriebenen, die jedoch mit anderen Methoden als der EIT ermittelt wurden (56, 67, 68, 71). Die von uns untersuchten Patienten waren intubiert und mittels eines Intensivventilators beatmet. Somit hatten nicht nur die Eigenschaften des gesamten respiratorischen Systems des jeweiligen Patienten, sondern auch die mechanischen Eigenschaften des Endotrachealtubus und des Geschläuchs des Intensivventilators Einfluss auf die gemessenen Werte. Zusätzlich zu diesem systematischen Fehler führten die im Studienprotokoll festgelegten hohen Druckunterschiede während der

Drucksprünge zu hohen in- und expiratorischen Flüssen. Da die Resistance des Endotrachealtubus und des Geschläuchs des Intensivventilators proportional zur Flussrate des sie durchströmenden Atemgases ist, führen höhere Flüsse so zu einer höheren Resistance. Damit wird die Resistance des respiratorischen Systems des Patienten systematisch überschätzt, und es ergeben sich längere respiratorische Zeitkonstanten (72).

Die von uns gemessenen sehr grossen langsamen expiratorischen Zeitkonstanten könnten durch das Phänomen der Verdrängung von Blut und pulmonaler Flüssigkeit aus dem Thorax während der applizierten Drucksprungmanöver zu erklären sein. Dies ist besonders wahrscheinlich bei den Ergebnissen der langsamen respiratorischen Zeitkonstante der lungengesunden Patienten, bei denen aufgrund einer fehlenden Pathologie der Lunge ein nahezu mono-exponentielles Deflationsverhalten zu erwarten gewesen wäre. Unsere Ergebnisse zeigten dagegen ein kleines Kompartiment mit langsamer respiratorischer Zeitkonstante, dies entspricht am ehesten der Zeitkonstante der Verdrängung der Flüssigkeiten aus dem Thorax. Die während der Drucksprünge auftretenden Veränderungen des intrapulmonalen Gasvolumens durch die Resorption von Sauerstoff haben wahrscheinlich ebenfalls zu den gemessenen sehr langen respiratorischen Zeitkonstanten während passiver langer Expiration beigetragen. Schließlich kann die während der Drucksprünge und während verschiedener PEEP-Niveaus auftretende Verschiebung des Thorax in kranio-kaudaler Achse zu einer leichten Verschiebung des untersuchten Lungenquerschnittes geführt haben (73, 74). Dieser Effekt ist aber aufgrund der nicht streng zweidimensionalen Untersuchungsmodalität der EIT zu vernachlässigen (75).

4.5 Beantwortung der Fragestellung, Schlussfolgerung

In der vorliegenden Untersuchung ist es erstmals gelungen, mit Hilfe der elektrischen Impedanztomographie die regionale Lungenfunktion während Inflation und Deflation nach Drucksprungmanövern zu beschreiben. Dabei konnte die Lungenfunktion mit einem Zwei-Kompartimenten-Modell beschrieben werden. Das Be- und Entlüftungsverhalten dieser zwei Kompartimente konnte durch schnelle und langsame respiratorische Zeitkonstanten charakterisiert werden. Hierbei wurden signifikante Unterschiede zwischen den ventralen und dorsalen Lungenbezirken von lungengesunden Patienten und zwischen den ventralen und dorsalen Lungenbezirken von ARDS-Patienten gefunden. Im Vergleich beider Patientengruppen wurden signifikante Unterschiede in den schnellen und langsamen respiratorischen Zeitkonstanten und den Anteilen der zugehörigen Kompartimente gefunden. Ebenfalls konnte ein signifikanter Einfluss verschiedener PEEP-Werte auf die untersuchten Variablen nachgewiesen werden.

Damit weist diese Untersuchung erstmalig an lungengesunden und an Patienten mit ARDS nach, dass mit der elektrischen Impedanztomographie die bettseitige, strahlungsfreie, nicht-invasive und kontinuierliche Detektion und Quantifikation klinisch relevanter unerwünschter Wirkungen der Beatmungstherapie wie Atelektrauma oder Überdehnung möglich ist. Somit kann die elektrische Impedanztomographie in Zukunft eine wertvolle Entscheidungshilfe bei der Wahl der optimalen PEEP-Einstellung liefern.

5 Zusammenfassung

Hintergrund: Beim Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) liegt eine heterotope Schädigung des Lungengewebe vor. Dieses wird während einer Beatmungstherapie durch verschiedene Mechanismen zusätzlich geschädigt, wie zum Beispiel Atelektrauma oder Überdehnung. Beim Atelektrauma kommt es durch regional unterschiedliches Belüftungsverhalten des Lungengewebes während In- und Expiration zum Auftreten von schädigenden Kräften an Alveolen. Bei der Überdehnung werden Alveolen bei der Inspiration über das physiologische Maß hinaus mit Atemgas gefüllt und so geschädigt. Die Applikation eines positiv end-expiratorischen Druckes (PEEP) kann diese zusätzliche Schädigung durch die Beatmungstherapie vermindern. Mit Hilfe der elektrischen Impedanztomographie (EIT) wäre eine bettseitige, strahlungsfreie, nicht-invasive und kontinuierliche Monitoringmethode zur Ermittlung des optimalen PEEP-Wertes anwendbar.

Methoden: 12 beatmete und relaxierte lungengesunde Patienten und 20 beatmete und relaxierte Patienten mit ARDS wurden vor, während und nach einem inspiratorischen Drucksprungmanöver ausgehend von einem PEEP-Wert von 0, 8 und 15 cm H₂O auf 35 cm H₂O und ebenso wie vor, während und nach passiver Expiration zurück auf das entsprechende PEEP-Niveau mit EIT untersucht. Die dabei gewonnenen Verläufe der relativen Impedanzänderung wurden für die ventralen und dorsalen Lungenbezirke mit Hilfe einer bi-exponentiellen Gleichung gefittet. Die regionalen schnellen und langsamen respiratorischen Zeitkonstanten und die Größe der durch sie charakterisierten Lungenbezirke wurden ebenfalls berechnet.

Ergebnisse: Bei den Patienten mit ARDS konnten im Vergleich zu den lungengesunden Patienten in den ventralen und dorsalen Lungenbezirken signifikant kürzere schnelle und langsame respiratorische Zeitkonstanten gefunden werden. Diese wurden ebenfalls signifikant durch verschiedene PEEP-Einstellungen beeinflusst und zeigten signifikante Unterschiede zwischen ventralen und dorsalen Lungenbezirken innerhalb der jeweiligen Gruppe. Das durch die schnelle respiratorische Zeitkonstante charakterisierte Lungenkompartiment war bei den lungengesunden Patienten im Vergleich zu den Patienten mit ARDS signifikant grösser.

Schlussfolgerung: Diese Untersuchung weist erstmalig an lungengesunden und an Patienten mit ARDS nach, dass mit der EIT die bettseitige, strahlungsfreie, nicht-invasive und

kontinuierliche Detektion und Quantifikation klinisch relevanter unerwünschter Wirkungen der Beatmungstherapie wie Atelektrauma oder Überdehnung möglich ist. Somit kann die EIT in Zukunft eine wertvolle Entscheidungshilfe bei der Wahl der optimalen PEEP-Einstellung liefern.

6 Literaturverzeichnis

1. Ware LB. Pathophysiology of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *Semin Respir Crit Care Med.* 2006;27(4):337-49.
2. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet.* 1967;2(7511):319-23.
3. Kollef MH, Schuster DP. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 1995;332(1):27-37.
4. Shaver CM, Bastarache JA. Clinical and biological heterogeneity in acute respiratory distress syndrome: Direct Versus Indirect Lung Injury. *Clin Chest Med.* 2014;35(4):639-53.
5. Perl M, Lomas-Neira J, Venet F, Chung CS, Ayala A. Pathogenesis of indirect (secondary) acute lung injury. *Expert Rev Respir Med.* 2011;5(1):115-26.
6. Capelozzi VL. What have anatomic and pathologic studies taught us about acute lung injury and acute respiratory distress syndrome? *Curr Opin Crit Care.* 2008;14(1):56-63.
7. Rocco PR, Pelosi P. Pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome: myth or reality? *Curr Opin Crit Care.* 2008;14(1):50-5.
8. Pelosi P, D'Onofrio D, Chiumello D, Paolo S, Chiara G, Capelozzi VL, et al. Pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome are different. *Eur Respir J Suppl.* 2003;42:48s-56s.
9. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, et al. Report of the American-European consensus conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes and clinical trial coordination. The Consensus Committee. *Intensive Care Med.* 1994;20(3):225-32.
10. Lewandowski K, Lewandowski M. Epidemiology of ARDS. *Minerva Anesthesiol.* 2006;72(6):473-7.
11. Schmickl CN, Biehl M, Wilson GA, Gajic O. Comparison of Hospital Mortality and Long-Term Survival in Patients with Acute Lung Injury (ALI)/Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) versus Cardiogenic Pulmonary Edema (CPE). *Chest.* 2014; doi: 10.1378/chest.14-1371. (Epub ahead of print)
12. Rubenfeld GD, Caldwell E, Peabody E, Weaver J, Martin DP, Neff M, et al. Incidence and outcomes of acute lung injury. *N Engl J Med.* 2005;353(16):1685-93.
13. Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, Slutsky AS, Arabi YM, Cooper DJ, et al. Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2008;299(6):637-45.
14. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA.* 2012;307(23):2526-33.
15. Ferguson ND, Fan E, Camporota L, Antonelli M, Anzueto A, Beale R, et al. The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material. *Intensive Care Med.* 2012;38(10):1573-82.

16. Ware LB, Matthay MA. Alveolar fluid clearance is impaired in the majority of patients with acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(6):1376-83.
17. Bachofen M, Weibel ER. Structural alterations of lung parenchyma in the adult respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med.* 1982;3(1):35-56.
18. Pratt PC, Vollmer RT, Shelburne JD, Crapo JD. Pulmonary morphology in a multihospital collaborative extracorporeal membrane oxygenation project. I. Light microscopy. *Am J Pathol.* 1979;95(1):191-214.
19. Idell S. Endothelium and disordered fibrin turnover in the injured lung: newly recognized pathways. *Crit Care Med.* 2002;30(5 Suppl):S274-80.
20. Idell S. Coagulation, fibrinolysis, and fibrin deposition in acute lung injury. *Crit Care Med.* 2003;31(4 Suppl):S213-20.
21. Orfanos SE, Mavrommati I, Korovesi I, Roussos C. Pulmonary endothelium in acute lung injury: from basic science to the critically ill. *Intensive Care Med.* 2004;30(9):1702-14.
22. Reutershan J, Ley K. Bench-to-bedside review: acute respiratory distress syndrome - how neutrophils migrate into the lung. *Crit Care.* 2004;8(6):453-61.
23. Lee WL, Downey GP. Leukocyte elastase: physiological functions and role in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(5):896-904.
24. Maunder RJ, Hackman RC, Riff E, Albert RK, Springmeyer SC. Occurrence of the adult respiratory distress syndrome in neutropenic patients. *Am Rev Respir Dis.* 1986;133(2):313-6.
25. Warshawski FJ, Sibbald WJ, Driedger AA, Cheung H. Abnormal neutrophil-pulmonary interaction in the adult respiratory distress syndrome. Qualitative and quantitative assessment of pulmonary neutrophil kinetics in humans with in vivo 111indium neutrophil scintigraphy. *Am Rev Respir Dis.* 1986;133(5):797-804.
26. Bhatia M, Moochhala S. Role of inflammatory mediators in the pathophysiology of acute respiratory distress syndrome. *J Pathol.* 2004;202(2):145-56.
27. Fujishima S, Morisaki H, Ishizaka A, Kotake Y, Miyaki M, Yoh K, et al. Neutrophil elastase and systemic inflammatory response syndrome in the initiation and development of acute lung injury among critically ill patients. *Biomed Pharmacother.* 2008;62(5):333-8.
28. Nieuwenhuizen L, de Groot PG, Grutters JC, Biesma DH. A review of pulmonary coagulopathy in acute lung injury, acute respiratory distress syndrome and pneumonia. *Eur J Haematol.* 2009;82(6):413-25.
29. Donnelly TJ, Meade P, Jagels M, Cryer HG, Law MM, Hugli TE, et al. Cytokine, complement, and endotoxin profiles associated with the development of the adult respiratory distress syndrome after severe injury. *Crit Care Med.* 1994;22(5):768-76.
30. Goodman RB, Pugin J, Lee JS, Matthay MA. Cytokine-mediated inflammation in acute lung injury. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2003;14(6):523-35.
31. Shakh BN, Lapshin VN, Il'ina VA, Assur MV. [Changes in the kallikrein-kinin system and lipid peroxidation in patients with diffuse peritonitis, complicated by adult respiratory distress syndrome]. *Vestn Khir Im I I Grek.* 2001;160(4):58-61.

32. Uchiba M, Okajima K, Murakami K, Okabe H, Okamoto S, Okada Y. Effects of plasma kallikrein specific inhibitor and active-site blocked factor VIIa on the pulmonary vascular injury induced by endotoxin in rats. *Thromb Haemost.* 1997;78(4):1209-14.
33. Zarembskii RA, Shershneva LK, Obolenskii SV, Kariagina I. [Enzymes of the blood kallikrein-kinin system in the diagnosis of the degree of severity of acute lung damage and the correction of its changes by hemosorption]. *Vestn Akad Med Nauk SSSR.* 1987(7):79-84.
34. Thetter O, Hoffmann H, Siebeck M, Welter HF, Fritz H. Evaluation of the kinin-induced pathomechanisms in the development of ARDS by kallikrein inhibition in vivo. *Prog Clin Biol Res.* 1987;236A:127-31.
35. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med.* 2013;39(2):165-228.
36. Calmanovici G, Boccio J, Lysionek A, Salgueiro M, Caro R, Hager A, et al. [The pulmonary surfactant system: physiology, pathologies associated with its alteration and exogenous administration as therapeutic and diagnostic agent]. *Acta Physiol Pharmacol Ther Latinoam.* 1998;48(4):175-90.
37. Farris HA. Atelectasis of the Lung. *Can Med Assoc J.* 1925;15(8):808-15.
38. Rehberg S, Maybauer MO, Maybauer DM, Traber LD, Enkhbaatar P, Traber DL. The role of nitric oxide and reactive nitrogen species in experimental ARDS. *Front Biosci (Schol Ed).* 2010;2:18-29.
39. Easley RB, Fuld MK, Fernandez-Bustamante A, Hoffman EA, Simon BA. Mechanism of hypoxemia in acute lung injury evaluated by multidetector-row CT. *Acad Radiol.* 2006;13(7):916-21.
40. Gorini M, Ginanni R, Villella G, Tozzi D, Augustynen A, Corrado A. Non-invasive negative and positive pressure ventilation in the treatment of acute on chronic respiratory failure. *Intensive Care Med.* 2004;30(5):875-81.
41. Neto AS, Hemmes SN, Barbas CS, Beiderlinden M, Fernandez-Bustamante A, Futier E, et al. Incidence of mortality and morbidity related to postoperative lung injury in patients who have undergone abdominal or thoracic surgery: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med.* 2014;2(12):1007-15.
42. Bassetti M, Taramasso L, Giacobbe DR, Pelosi P. Management of ventilator-associated pneumonia: epidemiology, diagnosis and antimicrobial therapy. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2012;10(5):585-96.
43. Soroksky A, Esquinas A. Goal-directed mechanical ventilation: are we aiming at the right goals? A proposal for an alternative approach aiming at optimal lung compliance, guided by esophageal pressure in acute respiratory failure. *Crit Care Res Pract.* 2012;2012:597932.
44. Albert RK. Least PEEP: primum non nocere. *Chest.* 1985;87(1):2-4.
45. Gattinoni L, Protti A, Caironi P, Carlesso E. Ventilator-induced lung injury: the anatomical and physiological framework. *Crit Care Med.* 2010;38(10 Suppl):S539-48.
46. Albaiceta GM, Luyando LH, Parra D, Menendez R, Calvo J, Pedreira PR, et al. Inspiratory vs. expiratory pressure-volume curves to set end-expiratory pressure in acute lung injury. *Intensive Care Med.* 2005;31(10):1370-8.

47. Brown BH, Barber DC, Seagar AD. Applied potential tomography: possible clinical applications. *Clin Phys Physiol Meas*. 1985;6(2):109-21.
48. Frerichs I, Dudykevych T, Hinz J, Bodenstein M, Hahn G, Hellige G. Gravity effects on regional lung ventilation determined by functional EIT during parabolic flights. *J Appl Physiol*. 2001;91(1):39-50.
49. Brown BH, Barber DC. Electrical impedance tomography; the construction and application to physiological measurement of electrical impedance images. *Med Prog Technol*. 1987;13(2):69-75.
50. Markstaller K, Eberle B, Kauczor HU, Scholz A, Bink A, Thelen M, et al. Temporal dynamics of lung aeration determined by dynamic CT in a porcine model of ARDS. *Br J Anaesth*. 2001;87(3):459-68.
51. Rossi A, Gottfried SB, Higgs BD, Zocchi L, Grassino A, Milic-Emili J. Respiratory mechanics in mechanically ventilated patients with respiratory failure. *J Appl Physiol*. 1985;58(6):1849-58.
52. Prezant DJ, Aldrich TK, Karpel JP, Park SS. Inspiratory flow dynamics during mechanical ventilation in patients with respiratory failure. *Am Rev Respir Dis*. 1990;142(6 Pt 1):1284-7.
53. Pesenti A, Pelosi P, Rossi N, Virtuani A, Brazzi L, Rossi A. The effects of positive end-expiratory pressure on respiratory resistance in patients with the adult respiratory distress syndrome and in normal anesthetized subjects. *Am Rev Respir Dis*. 1991;144(1):101-7.
54. Eissa NT, Ranieri VM, Corbeil C, Chasse M, Braidy J, Milic-Emili J. Effect of PEEP on the mechanics of the respiratory system in ARDS patients. *J Appl Physiol* (1985). 1992;73(5):1728-35.
55. Eissa NT, Ranieri VM, Corbeil C, Chasse M, Robatto FM, Braidy J, et al. Analysis of behavior of the respiratory system in ARDS patients: effects of flow, volume, and time. *J Appl Physiol*. 1991;70(6):2719-29.
56. Chelucci GL, Brunet F, Dall'Ava-Santucci J, Dhainaut JF, Paccaly D, Armaganidis A, et al. A single-compartment model cannot describe passive expiration in intubated, paralysed humans. *Eur Respir J*. 1991;4(4):458-64.
57. Brunner JX, Laubscher TP, Banner MJ, Iotti G, Braschi A. Simple method to measure total expiratory time constant based on the passive expiratory flow-volume curve. *Crit Care Med*. 1995;23(6):1117-22.
58. Guttmann J, Eberhard L, Fabry B, Bertschmann W, Zeravik J, Adolph M, et al. Time constant/volume relationship of passive expiration in mechanically ventilated ARDS patients. *Eur Respir J*. 1995;8(1):114-20.
59. Chelucci GL, Dall'Ava-Santucci J, Dhainaut JF, Chelucci A, Allegra A, Lockhart A, et al. Association of PEEP with two different inflation volumes in ARDS patients: effects on passive lung deflation and alveolar recruitment. *Intensive Care Med*. 2000;26(7):870-7.
60. Fretschner R, Laubscher TP, Brunner JX. New aspects of pulmonary mechanics: "slowly" distensible compartments of the respiratory system, identified by a PEEP step maneuver. *Intensive Care Med*. 1996;22(12):1328-34.
61. Broseghini C, Brandolese R, Poggi R, Bernasconi M, Manzin E, Rossi A. Respiratory resistance and intrinsic positive end-expiratory pressure (PEEPi) in patients with the adult respiratory distress syndrome (ARDS). *Eur Respir J*. 1988;1(8):726-31.

62. Pelosi P, Cereda M, Foti G, Giacomini M, Pesenti A. Alterations of lung and chest wall mechanics in patients with acute lung injury: effects of positive end-expiratory pressure. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152(2):531-7.
63. Gattinoni L, Eleonora C, Caironi P. Monitoring of pulmonary mechanics in acute respiratory distress syndrome to titrate therapy. *Curr Opin Crit Care.* 2005;11(3):252-8.
64. Milic-Emili J, Henderson JA, Dolovich MB, Trop D, Kaneko K. Regional distribution of inspired gas in the lung. *J Appl Physiol.* 1966;21(3):749-59.
65. Briscoe WA, Dubois AB. The relationship between airway resistance, airway conductance and lung volume in subjects of different age and body size. *J Clin Invest.* 1958;37(9):1279-85.
66. Pesenti A, Pelosi P, Rossi N, Aprigliano M, Brazzi L, Fumagalli R. Respiratory mechanics and bronchodilator responsiveness in patients with the adult respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 1993;21(1):78-83.
67. Kondili E, Alexopoulou C, Prinianakis G, Xirouchaki N, Georgopoulos D. Pattern of lung emptying and expiratory resistance in mechanically ventilated patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Intensive Care Med.* 2004;30(7):1311-8.
68. Kondili E, Prinianakis G, Athanasakis H, Georgopoulos D. Lung emptying in patients with acute respiratory distress syndrome: effects of positive end-expiratory pressure. *Eur Respir J.* 2002;19(5):811-9.
69. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA.* 2013;310(20):2191-4.
70. Parraga G, Mathew L, Etemad-Rezai R, McCormack DG, Santyr GE. Hyperpolarized ³He magnetic resonance imaging of ventilation defects in healthy elderly volunteers: initial findings at 3.0 Tesla. *Acad Radiol.* 2008;15(6):776-85.
71. Lourens MS, van den Berg B, Aerts JG, Verbraak AF, Hoogsteden HC, Bogaard JM. Expiratory time constants in mechanically ventilated patients with and without COPD. *Intensive Care Med.* 2000;26(11):1612-8.
72. Guttman J, Eberhard L, Fabry B, Bertschmann W, Wolff G. Continuous calculation of intratracheal pressure in tracheally intubated patients. *Anesthesiology.* 1993;79(3):503-13.
73. Frerichs I, Hahn G, Hellige G. Thoracic electrical impedance tomographic measurements during volume controlled ventilation-effects of tidal volume and positive end-expiratory pressure. *IEEE Trans Med Imaging.* 1999;18(9):764-73.
74. Bikker IG, Leonhardt S, Bakker J, Gommers D. Lung volume calculated from electrical impedance tomography in ICU patients at different PEEP levels. *Intensive Care Med.* 2009;35(8):1362-7.
75. Rabbani KS, Kabir AM. Studies on the effect of the third dimension on a two-dimensional electrical impedance tomography system. *Clin Phys Physiol Meas.* 1991;12(4):393-402.

7 Anhang

7.1 Abkürzungsverzeichnis

Die in der vorliegenden Arbeit verwandten Abkürzungen sind alphabetisch geordnet aufgeführt.

- A1: relative Größe der Lungenregion mit schneller respiratorischer Zeitkonstante
- A2: relative Größe der Lungenregion mit langsamer respiratorischer Zeitkonstante
- ALI: Acute Lung Injury
- ARDS: Acute Respiratory Distress Syndrome
- BIPAP: Bi-Phasic Positiv Airway Pressure
- BMI: Body Mass Index
- C: Compliance
- COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
- CPAP: Continous Positive Airway Pressure
- CT: Computertomographie
- EIT: Elektrische Impedanztomographie
- EKG: Elektrokardiogramm
- FiO₂: Fraktion des Sauerstoffs im Inspirationsgasgemisch
- ICB: Intrakranielle Blutung
- iNOS: Induzierbare Stickstoffmonoxidsynthetase
- IQR: Interquartile range
- KI: Konfidenzintervall
- mmHg: Millimeter Quecksilbersäule
- MRT: Magnetresonanztomographie
- NO: Stickstoffmonoxid
- PaCO₂: Arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck
- PaO₂: arterieller Sauerstoffpartialdruck
- PEEP: Positiv End-Expiratorischer Druck

- PMC: Point of Maximum Curvature
- R: Resistance
- rel.ΔZ: relative Impedanzänderung
- SAB: Subarachnoidalblutung
- SIRS: Systemic inflammatory response syndrome
- SPECT: Single-Photon-Emissions-Computertomographie
- τ : Regionale respiratorische Zeitkonstante
- τ_1 : Schnelle regionale respiratorische Zeitkonstante
- τ_2 : Langsame regionale respiratorische Zeitkonstante
- M: Männliches Geschlecht
- W: Weibliches Geschlecht
- V_t : Tidalvolumen
- ZVK: Zentralvenöser Katheter

7.2 Abbildungsverzeichnis

1. Computertomographisches Bild eines Patienten mit Acute Respiratory Distress Syndrome.
2. Quasistatische Druck-Volumen-Kurven beim Gesunden und beim Patienten mit Acute Respiratory Distress Syndrome.
3. In- und expiratorische Druck-Volumenkurve.
4. Thoraxschema zur rotierenden Stromeinspeisung und Spannungsmessung als Messprinzip der Elektrischen Impedanztomographie.
5. Schemazeichnung mit Äquipotentiallinien in einem elektrisch homogenen Objekt.
6. Schemazeichnung mit Äquipotentiallinien in einem elektrisch inhomogenen Objekt.
7. Schematische Darstellung eines Zwei-Kompartimenten-Modells der Lunge charakterisiert durch eine schnelle und eine langsame respiratorische Zeitkonstante während Inspiration.
8. Schematische Darstellung eines Zwei-Kompartimenten-Modells der Lunge charakterisiert durch eine schnelle und eine langsame respiratorische Zeitkonstante während einer inspiratorischen Pause.
9. Funktionelles EIT-Bild des Thorax mit Unterteilung in ventrale und dorsale Lungenregionen.
10. Schematisierter Ablauf der Datenerhebung und -auswertung.

11. Schematisierter Ablauf eines einzelnen Drucksprungmanövers.
12. Repräsentative Originaldaten zweier Patienten mit den jeweiligen bi-exponentiellen Fittings.
13. Schnelle respiratorische Zeitkonstanten während Inspiration nach Drucksprung bei den lungengesunden Patienten.
14. Schnelle respiratorische Zeitkonstanten während Inspiration nach Drucksprung bei den Patienten mit Acute Respiratory Distress Syndrome.
15. Langsame respiratorische Zeitkonstanten während Inspiration nach Drucksprung bei den lungengesunden Patienten.
16. Langsame respiratorische Zeitkonstanten während Inspiration nach Drucksprung bei den Patienten mit Acute Respiratory Distress Syndrome.
17. Schnelle respiratorische Zeitkonstanten während passiver Expiration bei den lungengesunden Patienten.
18. Schnelle respiratorische Zeitkonstanten während passiver Expiration bei den Patienten mit Acute Respiratory Distress Syndrome.
19. Langsame respiratorische Zeitkonstanten während passiver Expiration bei den lungengesunden Patienten.
20. Langsame respiratorische Zeitkonstanten während passiver Expiration bei den Patienten mit Acute Respiratory Distress Syndrome.

21. Relativer Anteil Der Lungenregion charakterisiert durch eine schnelle respiratorische Zeitkonstante während der Inspiration nach Drucksprung bei lungengesunden Patienten.

22. Relativer Anteil des Kompartimentes charakterisiert durch eine schnelle respiratorische Zeitkonstante während der Inspiration nach Drucksprung bei Patienten mit Acute Respiratory Distress Syndrome.

23. Relativer Anteil des Kompartimentes charakterisiert durch eine schnelle respiratorische Zeitkonstante während passiver Expiration bei lungengesunden Patienten.

24. Relativer Anteil des Kompartimentes charakterisiert durch eine schnelle respiratorische Zeitkonstante während passiver Expiration bei Patienten mit Acute Respiratory Distress Syndrome.

7.3 Tabellenverzeichnis

1. Potentielle Auslöser eines Acute Respiratory Distress Syndromes.
2. Diagnosekriterien der American-European Consensus Conference on Acute Respiratory Distress Syndrome.
3. Die neue „Berlin-Definition“ des Acute Respiratory Distress Syndromes.
4. Charakteristika der Patienten mit Acute Respiratory Distress Syndrome.
5. Charakteristika der lungengesunden Patienten.

7.4 Diagrammverzeichnis

1. Acute Respiratory Distress Syndrome nach direkter Lungenschädigung.
2. Acute Respiratory Distress Syndrome nach indirekter Lungenschädigung.

8 Danksagung

9 Curriculum vitae

Matthias Kott

Geboren am 22.08.1976 in Bremen

Eltern: Margret und Peter Kott

Geschwister: Sabine Diersen

- | | |
|---------------------|---|
| 1996 | Abitur in Bremen |
| 1998-2001 | Ausbildung zum staatlich examinierten Krankenpfleger |
| 2001-2003 | Tätigkeit als Krankenpfleger auf der Anästhesiologischen Intensivstation des Krankenhauses Bremen-Nord |
| 2003-2009 | Studium der Humanmedizin an der Christian-Albrechts-Universität in Kiel |
| Seit 2005 | Beginn der wissenschaftlichen Tätigkeit als Doktorand in der Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, komm. Direktor: Prof. Dr. med Markus Steinfath, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel |
| 26.11.2009 | Approbation als Arzt |
| Seit 01/2010 | Tätigkeit als wissenschaftlicher Mitarbeiter in der Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, komm. Direktor: Prof. Dr. med Markus Steinfath, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel |