

Proportional assistierte Spontanatmung mit automatischer Tubuskompensation
versus druckunterstützte Spontanatmung
bei experimentell induziertem akuten Lungenversagen

Von der Medizinischen Fakultät
der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen
zur Erlangung des akademischen Grades
eines Doktors der Medizin
genehmigte Dissertation

vorgelegt von
Ralf Bensberg
aus
Euskirchen

Berichter: Herr Professor
Dr. med. Ralf Kuhlen

Herr Universitätsprofessor
Dr. med. Rolf Rossaint

Tag der mündlichen Prüfung: 12. Oktober 2010

Diese Dissertation ist auf den Internetseiten der Hochschulbibliothek online verfügbar

Meinen Eltern

Gisela und Karl Heinz Bensberg

Inhaltsverzeichnis

Einleitung	7
Definition, Epidemiologie und Pathophysiologie des akuten Lungenversagens	7
Therapie des akuten Lungenversagens	10
Proportionale Druckunterstützung und automatische Tubuskompensation	12
Endpunkte der Untersuchung	14
Methodik	15
Versuchstiere	15
Instrumentierung	16
Multiple Inertgas Eliminationstechnik (MIGET)	17
Experimentelles Protokoll	18
Statistik	20
Ergebnisse	21
Diskussion	30
Zusammenfassung	34
Literatur	35
Danksagung	47

Einleitung

Definition, Epidemiologie und Pathophysiologie des akuten Lungenversagens

Die Charakterisierung eines akuten Lungenversagens als „Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)“ geht auf eine Beobachtung durch Ashbaugh et. al. 1967 [1] an elf erwachsenen und einem jugendlichen Intensivpatienten zurück, die infolge einer schweren Erkrankung oder eines Traumas eine sauerstoffrefraktäre Hypoxie entwickelten. Seither unterlag die Definition dieses Krankheitsbildes verschiedenen Modifikationen [2-5], wobei aktuell die Ergebnisse der Amerikanisch-Europäischen ARDS-Konsensus-Konferenz (AECC) aus den Jahren 1994 und 1998 [6, 7] etabliert sind. Die determinierenden Befunde sind hierbei eine akute Entwicklung der respiratorischen Insuffizienz, bilaterale Infiltrate auf der Röntgen-Thoraxaufnahme und ein pulmonal-kapillärer Wedgedruck (PCWP) < 18 mm Hg oder keine klinischen Zeichen einer linksatrialen Hypertonie. Durch den Horowitz-Quotienten ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) werden zwei Schweregrade unterschieden: Ist dieser kleiner 300 mmHg, spricht man von „Acute Lung Injury (ALI)“, unter 200 mmHg von ARDS. Auch diese Kriterien werden seit ihrer Publikation kontrovers diskutiert, wichtige Kritikpunkte sind beispielsweise das Fehlen von Parametern zur Charakterisierung der inflammatorischen Situation, der Kapillarpermeabilitätsstörung und der begleitenden Therapie (Ventilatoreinstellungen wie PEEP-Niveau, Verhältnis von Inspiration zu Expiration und Flow-Charakteristika, sowie Bauchlage oder inhaliertes Stickstoffmonoxid). Weiterhin unterliegt diese Definition einer erheblichen Interobserver-Variabilität bezüglich der Interpretation des radiologischen Kriteriums. Die Schwierigkeit, dieses komplexe Krankheitsbild in ein diagnostisches Schema einzuordnen spiegelt sich auch darin wider, daß bis heute keine Ergebnisse der dritten AECC aus dem Jahr 2000 in Barcelona publiziert wurden. Entsprechend reduziert ist die Korrelation von klinischer Diagnostik und anatomisch-pathologischem Präparat [8, 9].

Die Epidemiologie von ALI und ARDS nach AECC-Definition wurde in den letzten Jahren in einer Vielzahl von Studien weltweit untersucht [10-20]. Dabei zeigt sich eine Abhängigkeit der

Inzidenz von verschiedenen Faktoren wie beispielsweise Alter und Kontinent. Mit steigendem Lebensalter steigt auch die Inzidenz; geografisch betrachtet liegt die Inzidenz in den USA teilweise deutlich über der in Europa und Australien, wobei innerhalb Europas Skandinavien die niedrigsten und Portugal die höchsten Raten zeigen. Auch saisonale Schwankungen wurden beobachtet. Ähnlich verhalten sich auch die Prävalenz und die Letalität. Die Inzidenzen für ALI/ARDS schwanken in Abhängigkeit von diesen Faktoren zwischen 10 und 306 Fällen pro 100.000 Personen pro Jahr, für die Prävalenz werden Werte zwischen 5 % und 15 % angegeben, die Letalität dieses Krankheitsbildes liegt bei 40% bis 60%. Die Bedeutung dieser Zahlen schlägt sich in einer Hochrechnung von Rubenfeld et al. [10] nieder, die für die USA pro Jahr ca. 190.600 Fälle, assoziiert mit ca. 74.500 Todesfällen und ca. 3,6 Millionen Krankenhaustagen ergibt.

Die Ätiologie im klassischen Sinne als den eine bestimmte Krankheit endogen oder exogen bedingenden Kausalfaktor ist für das ARDS bis heute unbekannt. Vielmehr zeigen sich bei einem akuten Lungenversagen verschiedene pathophysiologische Veränderungen in den charakteristischen klinischen Symptomen. Prädisponierende Faktoren sind hierbei ein hohes Lebensalter, kardiale Insuffizienz, Organdysfunktionen und maligne Grunderkrankungen bzw. Immunsuppression. Grundsätzlich kann jede schwere Allgemeinerkrankung als auslösendes Ereignis ein ARDS bedingen. Neuere Untersuchungen legen eine Unterscheidung in zwei Subformen nahe: Einerseits das durch eine direkte Lungenschädigung ausgelöste ARDS, beispielsweise durch pulmonale Infektionen (33%), Aspiration (12%) oder Lungenkontusion, bei dem das pathologische Korrelat in erster Linie in einer Konsolidierung des Lungenparenchyms liegt; andererseits eine extrapulmonale Ätiologie mit Sepsis (18%), Polytrauma (11%) oder Verbrennungen als auslösende Ereignisse und einer pathophysiologischen Entwicklung über ein interstitielles Lungenödem und Atelektasenbildung. Neben den konsekutiven therapeutischen Konsequenzen aus dieser Unterscheidung zeigen sich auch deutliche Unterschiede in der Prognose. So konnte bei Patienten mit pulmonalem ARDS in den Jahren zwischen 1978-1981 und 1993-1996 ein signifikanter Rückgang in der Letalität von ca. 65% auf ca. 21% verzeichnet werden, wogegen bei extrapulmonalem ARDS die Letalität nahezu unverändert blieb [21]. Auch das auslösende Ereignis korreliert mit der Prognose, Patienten mit ARDS nach Polytrauma haben ein deutlich besseres Outcome (Letalität ca. 20%) verglichen mit ARDS nach Sepsis oder Aspiration (Letalität ca. 60%) [22-24].

Makroskopisch zeigt sich bei der dunkelroten ARDS Lunge eine fensterlederartige Konsistenz, das Gewicht des Lungenparenchyms steigt um den Faktor 3-4 im Vergleich zur gesunden Lunge. Kausal hierfür ist ein komplexer und diffuser inflammatorischer Prozeß, der bis dato nicht in den Einzelheiten aller Interaktionen auf Interleukin- bzw. Zytokinebene bekannt ist. Histopathologisch kommt es zu ausgedehntem Untergang der Typ-I-Zellen des Alveolarepithels. Die Basalmembran und das Endothel sind morphologisch noch intakt, jedoch hat eine Aktivierung zirkulierender neutrophiler Granulozyten mit deren Degranulation von Sauerstoffradikalen und proteolytischen Enzymen eine erhöhte Permeabilität („capillary leak“) zur Folge, wodurch es zur Ausbildung eines interstitiellen Ödems kommt. Dieses geht im Verlauf in ein alveoläres Ödem über. Weiterhin entstehen hyaline Membranen aus einem Exsudat aus proteinreicher Flüssigkeit, Erythrozyten, Leukozyten und Fibrin. Im Kapillarbett kommt es durch hyaline Mikrothromben, Thrombozytenaggregate, Fibrinthromben und Fettemboli zu Mikroembolien [25, 26]. Im weiteren Verlauf werden Typ-I-Zellen durch Typ-II-Zellen im alveolären Epithel ersetzt, die keine physiologische Differenzierung in Typ-I-Zellen zeigen. Im durch das Ödem, Fibrinfasern und proliferierende Zellen deutlich verdickten Interstitium setzt ein fibroproliferativer Prozeß ein, als Ausdruck der Organisation des proteinreichen alveolären Exsudats bilden sich hyaline Membranen. Diese Umbauvorgänge sind in ihrer Ausprägung sehr variabel, so kann der Lungenschaden bis auf wenige Residuen reversibel sein – oder in einer ausgedehnten Fibrose mit weitgehend zerstörter Alveolarstruktur enden, wobei die Ausprägung dieses Prozesses durchaus positiv therapeutisch beeinflussbar ist.

Diese schwere Gasaustauschstörung mit konsekutiver Hypoxämie, die sich auch durch eine Erhöhung der inspiratorischen Sauerstofffraktion (FiO_2) nicht verbessern läßt, ist das charakteristische Symptom des ARDS, welches aus einer Verschiebung der Ventilations-/Perfusionsverhältnisse (VA/Q) resultiert [27]. Der Anteil des gesunden, sowohl adäquat ventilierten als auch perfundierten Lungengewebes, nimmt stark ab. Im Gegenzug kommt es insbesondere in den dorsobasalen Lungenarealen [28] zu einer zunehmenden Ausbildung von gut perfundierten, aber minderventilierten (VA/Q -low) oder atelektatischen (intrapulmonaler rechts-links Shunt, QS/QT) Alveolen, wodurch die pulmonale Compliance stark abnimmt [29]. Andererseits nimmt die Perfusion in anderen Lungenbereichen relativ zur Ventilation stark ab (VA/Q -high), bis hin zur Totraumventilation (VD/VT). Zur Illustration dieses Phänomens wurde von Gattinoni et al. [27, 30] anhand von CT-Untersuchungen das Modell

der „Baby Lunge“ entwickelt. Dabei wird die Lunge in drei Zonen eingeteilt: „H“ (healthy) bezeichnet gesunde Lungenbezirke mit normalem VA/Q, normalem Gasaustausch und normaler Compliance; „R“ (recrutable) charakterisiert potentiell rekrutierbare Lungenbezirke mit stark eingeschränktem Gasaustausch, VA/Q-low oder VA/Q-high und erniedrigter Compliance; „D“ (diseased) schließlich kennzeichnet erkrankte, nicht direkt rekrutierbare Lungenbezirke, in denen kein Gasaustausch mehr statt findet (QS/QT oder VD/VT), mit stark erniedrigter Compliance. Auch wenn diese drei Zonen im Sagittalschnitt in Rückenlage prinzipiell von frontal nach dorsal aufeinander folgen, sind einzelne, kleine Teilareale unterschiedlicher Charakteristik oftmals diskontinuierlich verteilt. Die Bezeichnung als „Baby Lung“ bringt dabei zum Ausdruck, daß nur noch rund 20-30% des Lungenparenchyms dem erwachsenen Patienten zum Gasaustausch zur Verfügung stehen, er also mit einer „Babylunge“ atmet.

Therapie des akuten Lungenversagens

Die aktuelle Therapie des akuten Lungenversagens umfaßt eine möglichst frühzeitige kausale Therapie der prädisponierenden Erkrankung, Vermeidung von Komplikationen wie beispielsweise Aspiration, Barotrauma, nosokomiale Infektionen und negative Effekte einer Beatmung mit reinem Sauerstoff über einen längeren Zeitraum [25, 31]. Dabei haben auch allgemeine supportive intensivmedizinische Therapien wie suffiziente Antibiotikabehandlung und Optimierung der Organoxygenierung, der Flüssigkeitsbilanz, der kardialen Funktion und der – möglichst enteralen – Ernährung einen sehr hohen Stellenwert [31-33]. Evidenzbasierte Therapieoptionen mit hohem Empfehlungsgrad sind u.a. aufgrund der Komplexität dieses Krankheitsbildes und der daraus resultierenden Schwierigkeit bei der Durchführung großer, multizentrischer prospektiv randomisierter Studien nur sehr begrenzt verfügbar [34, 35].

Bei den meisten Patienten mit ALI/ARDS kann eine adäquate Oxygenierung nur mittels mechanischer Beatmung erreicht werden [29, 36]. Mit zunehmender Schwere der Erkrankung droht hierbei allerdings ein „circulus vitiosus“, bei dem die Schwere des ARDS eine zunehmend aggressivere Beatmungstherapie zur Aufrechterhaltung des notwendigen Gasaustausches erfordert, die ihrerseits zum Fortschreiten der strukturellen Lungenschädigung

beitragen kann. Die erforderlichen hohen Beatmungsdrücke und -volumina führen zu einer Überblähung und mechanischen Schädigung (Baro- bzw. Volutrauma) noch gesunder Lungenareale und die hohen notwendigen O₂-Konzentrationen haben einen eigenen toxischen Effekt auf das Lungengewebe [37]. Es konnte gezeigt werden, daß traditionelle Tidalvolumina von 12 ml·kg⁻¹ oder mehr Körpergewicht oder extrem hohe Beatmungsspitzen drücke nicht nur per se zu einer vermehrten Lungenschädigung (Ventilator Associated Lung Injury, VALI)“ führen, sondern auch eine Zunahme der Letalität bedingen [38-46]. Aus diesem Grund beinhalten aktuelle Therapiekonzepte lungenprotektive Beatmungsstrategien, bei denen das Tidalvolumen analog zur ARDS-Net Studie [38] auf 6 ml·kg⁻¹ begrenzt ist. Die Anwendung eines positiven endexpiratorischen Druckes (PEEP) gehört heute zur klinischen Routine in der Beatmung eines ALI/ARDS- Erkrankten [29, 47-50], wobei die genaue Einstellung des Druckniveaus weiterhin kontrovers diskutiert wird – angestrebt wird ein Niveau knapp über dem sog. Lower Inflection Point im linearen Teil der Druck-Volumen-Kurve der Lunge, so soll ein zyklisches Öffnen und Kollabieren (Atelektrauma) von Alveolen in erkrankten Lungenbereichen vermieden und damit Scherkräfte minimiert werden, die zu einem VALI beitragen würden [51]. Alternativ hierzu findet auch das PEEP-Schema aus der ARDS-NET Studie [38] oftmals Anwendung, in dem der PEEP abhängig von der aktuell notwendigen F_iO₂ gewählt wird. Eine relative Hypoventilation des Patienten wird hierbei im Rahmen der sog. permissiven Hyperkapnie toleriert, bei langsamen Anstieg erreichen die maximalen P_aCO₂-Werte bis zu 100 mmHg [52, 53].

Neben einer Minimierung des schädigenden Effektes einer notwendigen maschinellen Beatmung bleibt die Rekrutierung von atelektatischen Lungenbereichen zum Gasaustausch mit Vergrößerung der funktionellen Residualkapazität bzw. eine Homogenisierung der Ventilations-/Perfusionsverteilung das Hauptziel der symptomatischen Therapie des akuten Lungenversagens [2, 27]. Ein Ansatz zu Letzterem ist die sogenannte Selektive Pulmonale Vasodilatation. Hier werden der Inspirationsluft 5 bis 20 ppm Stickstoffmonoxid (NO) zugemischt, was zu einer Vasodilatation in den ventilierten Lungenbereichen und damit zu einer Verbesserung des Gasaustauschs führt [54]. Allerdings konnten hierfür keine Verbesserungen im Outcome gezeigt werden, sodaß diese Option in erster Linie als Rescue-Therapie bei schwerstem ARDS eingesetzt wird [55]. Auch für die Anwendung von Surfactant konnte in mehreren Studien eine verbesserte Oxygenierung konstatiert werden, ebenso

allerdings ohne Einfluß auf die Überlebensrate [56-58]. Auch physikalische Therapien wie die intermittierende Bauchlagerung (Prone Position) zeigen einen guten Effekt hinsichtlich einer Verbesserung der Oxygenierung [59-63]. Weitere Therapieoptionen mit positiven Effekten in Einzelfällen oder kleinen Patientenkollektiven, aber unsicherem Empfehlungsgrad nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin sind die High-Frequency Oscillatory Ventilation [64-66], Nichtinvasive Beatmung [67-70] und der Einsatz von Glukokortikoiden [71-73]. Bei schwerstem ARDS mit lebensbedrohlicher Hypoxämie kommen weiterhin auch extrakorporale Verfahren zum Einsatz [22, 74-79].

Eine weitere Möglichkeit zur Verbesserung der Ventilations-/Perfusionsverhältnisse ist die Erhaltung und mechanische Unterstützung der Spontanatmung [80]. Durch die aktive Zwerchfellbewegung kommt es insbesondere in den bei einem ALI/ARDS am stärksten betroffenen dorsobasalen Lungenbereichen zu einer verbesserten Ventilation, während bei kontrollierter Beatmung der Luftstrom vornehmlich die ventralen bzw. apikalen Bereiche der Lunge erreicht [80]. Effekte sind ein verbessertes Sauerstoffangebot und eine Steigerung des Herzminutenvolumens [81, 82]. Dabei gibt es verschiedene Möglichkeiten, den Patienten maschinell während der Spontanatmung zu augmentieren. Einerseits kann jeder Spontanatemzug durch den Ventilator unterstützt werden (synchrone Unterstützung), andererseits kann die maschinelle Assistenz auch unabhängig vom Atemrhythmus des Patienten erfolgen (asynchrone Unterstützung). Weit verbreitete und aktuell angewandte Formen dieser Augmentation der Spontanatmung sind die druckunterstützte Beatmung mit dezillierendem Fluß (Pressure Support Ventilation, PSV) [83] bzw. volumenkontrollierte getriggerte Beatmung mit konstantem Fluß (Assist Control Ventilation, ACV) als synchrone Augmentation und die biphasische Beatmung auf zwei unterschiedlichen Druckniveaus während Spontanatmung (Biphasic Positive Airway Pressure, BIPAP) als asynchroner Modus [84].

Proportionale Druckunterstützung und automatische Tubuskompensation

Das Prinzip der proportionalen Druckunterstützung wurde 1992 erstmals beschrieben und klinisch angewandt [85, 86]. Als synchrones Verfahren der assistierten Spontanatmung

unterscheidet es sich grundsätzlich von den bis zu diesem Zeitpunkt verfügbaren konventionellen Beatungsmodi. Es wird hierbei kein konstanter Druck oder Fluß als Unterstützung appliziert, sondern diese werden dynamisch für jeden Atemzug in Abhängigkeit von der Inspirationsbemühung des Patienten angepaßt. Einstellgrößen sind hierbei Proportionalitätsfaktoren zur selektiven Entlastung der erhöhten Resistance (R_{aw}) und Elastance (E) des Patienten: Volume Assist (VA, [$\text{cm H}_2\text{O} \cdot (\text{l} \cdot \text{s})^{-1}$]) und Flow Assist (FA, [$\text{cm H}_2\text{O} \cdot \text{l}^{-1}$]). Zur suffizient unterstützten Beatmung wird ein Gesamtdruck P_{tot} benötigt, der sich aus der Atemanstrengung des Patienten (P_{mus}) und der Unterstützung des Ventilators zusammensetzt ($P_{tot} = P_{mus} + P_{aw}$). Die Summe dieser beiden Drücke entspricht der Summe der elastischen (P_{el}) und resistiven (P_{res}) Druckgradienten, die durch die aktuelle lungenmechanische Situation definiert werden ($P_{tot} = P_{el} + P_{res}$). Als Näherung werden nun R_{aw} und E als linear angenommen und dabei zunächst u.a. der nichtlineare gasflußabhängige Teil der Resistance vernachlässigt ($P_{mus} + P_{aw} \approx V \cdot E + \dot{V} \cdot R_{aw}$). Meß- und Regeltechnisch bedeutet dies für die Umsetzung in einem Respirator, daß P_{aw} aktiv in Abhängigkeit von gemessenem $\dot{V}$, daraus integriertem V und den vom Benutzer eingestellten VA und FA in möglichst hoher Frequenz so angepaßt wird, daß die Gleichungen $P_{mus} \approx V \cdot E + \dot{V} \cdot R_{aw} - P_{aw}$ und $P_{aw} = V \cdot VA + \dot{V} \cdot FA$ stets erfüllt sind. Dabei werden die lungenmechanischen Parameter R_{aw} und E mittels verschiedener Verfahren abgeschätzt [87, 88], da sie per Definitionem während Spontanatmung nicht gemessen werden können. Für eine adäquate proportionelle Unterstützung der Inspirationsbemühung muß also letztlich Volumen und Fluß angepaßt werden: $P_{mus} \approx V \cdot (E - VA) + \dot{V} \cdot (R_{aw} - FA)$. Im Idealfall kann also der Patient trotz Verschlechterung der Lungenmechanik mit einer physiologischen Atemarbeit atmen, während der Ventilator im Sinne eines positiven proportionellen Feedbackmechanismus die erhöhte Atemarbeit kompensiert.

Eine weitere – iatrogen bedingte – resistive Komponente stellt der endotracheale Tubus dar. Dabei hängt die vom Patienten zusätzlich zu leistende Atemarbeit (WOB_{add}) nicht nur von der Höhe und Art (laminar oder turbulent) des Gasflusses, und damit von Inspiration oder Expiration, sondern auch signifikant von der Länge und besonders vom Durchmesser des Tubus ab und zeigt einen näherungsweise quadratisch antiproportionalen Verlauf [89]. Der Druckabfall über dem Endotrachealtubus (ΔP_{ETT}) kann also näherungsweise durch folgende Gleichung beschrieben werden, wobei die Konstanten k_1 und k_2 die Kenndaten des

entsprechenden Endotrachealtubus bzw. Trachealkanüle sind: $\Delta P_{ETT} = k_1 \cdot \dot{V}^{k_2}$. Aus diesen Erkenntnissen wurde eine klinische Implementierung zur dynamischen Kompensation der tubusbedingten zusätzlichen Atemarbeit unter dem Namen Automatic Tube Compensation (ATC) entwickelt und 1997 von Fabry et al. erstmals klinisch evaluiert [90]. Im Idealfall könnte diese Technik also eine elektronische Extubation des Patienten ermöglichen [91-93], indem der Ventilator während der Inspiration P_{aw} entsprechend anhebt und während der Expiration absenkt und so den Druck in der Trachea vom Widerstand des Tubus (R_{ETT}) entkoppelt: $P_{trach} = P_{aw} - \Delta P_{ETT}$.

Stark vereinfacht, mit angenommenem quadratischen Zusammenhang und gleichem Flußmuster für Inspiration und Expiration, kann die Kombination aus linearer Kompensation durch PAV und quadratischer Kompensation durch ATC in folgender Gleichung zusammengefaßt werden: $P_{mus} \approx V \cdot (E - VA) + \dot{V} \cdot (R_{aw} - FA) + \dot{V}^2 \cdot (R_{ETT} - k_1)$.

Endpunkte der Untersuchung

Vielfache Untersuchungen belegen, daß neben der Anwendung einer lungenprotektiven Beatmung auch die unterstützte Spontanatmung bei akutem Lungenversagen sowohl den Gasaustausch, als auch die Hämodynamik positiv beeinflussen kann. Aufgrund der besonderen Eigenschaften einer Kombination von proportional assistierter Beatmung mit automatischer Tubuskompensation im Vergleich zu anderen aktuell verwendeten Verfahren der augmentierten Spontanatmung könnten sich durch dessen klinische Anwendung positive Effekte auf den Verlauf dieser schweren Erkrankung ergeben.

Da für die Anwendung von PAV/ATC in oben dargestelltem Kontext bislang keinerlei Daten vorlagen, wurde bei einem experimentell induzierten Lungenversagen im Tiermodell zunächst die Frage eines positiven Einflusses von PAV/ATC im Vergleich zu druckunterstützter Spontanatmung auf die Lungenfunktion untersucht. Hierzu wurde als primärer Endpunkt die Untersuchung des pulmonalen Gasaustauschs, der Ventilations-/Perfusionsverhältnisse, sowie hämodynamischer Einflüsse im Inter- und Intragruppenvergleich formuliert.

Methodik

Versuchstiere

Die behördliche Genehmigung zur Durchführung der Versuche gemäß §8 des Tierschutzgesetzes wurde vor Beginn bei der Bezirksregierung Köln eingeholt (AZ: 23.203.2 AC 38, 40/98, Regierungspräsident Köln).

Es wurden 20 weibliche Schweine der Deutschen Landrasse mit einem Körpergewicht von ca. 30 kg untersucht, da hierbei für das verwendete Modell der Induktion eines experimentellen akuten Lungenversagens sowohl die Datenlage als auch die persönlichen Erfahrungen valide Ergebnisse erwarten ließ. Weiterhin können die gewonnenen Erkenntnisse bei dieser dem Menschen insbesondere betreffend der Lungenanatomie und -physiologie eng verwandten Tierspezies am ehesten auf humane Therapiekonzepte übertragen werden. Durch die Größe der Tiere war ebenfalls die Durchführbarkeit der Multiplen Inertgas Eliminationstechnik (MIGET) sichergestellt; dies wäre bei kleineren Labortieren wie beispielsweise Nagern nicht möglich gewesen.

Bei Ankunft (3 bis 5 Tage vor Versuchsbeginn) in der Abteilung für Versuchstierkunde der medizinischen Einrichtungen der RWTH-Aachen (Leiter: Prof. Dr. vet. W. Küpper †) erfolgte zunächst eine tierärztliche Untersuchung. Daraufhin wurden sie in an die Haltung landwirtschaftlicher Nutztiere angepaßte Boxen mit Spaltenboden ohne Einstreu verbracht und in Gruppen bis zu 3 Tieren konventionell gehalten. Unter klimatisierten (Lufttemperatur und Luftfeuchtigkeit) Bedingungen wurde durch die Beleuchtung ein Tag-/ Nachtrhythmus von jeweils 12 Stunden gewährleistet. Die letzten 24 Stunden vor Versuchsbeginn wurden die Tiere unter Nahrungskarenz in Einzelboxen gehalten.

Instrumentierung

Zur Einleitung der Narkose wurden die Tiere zunächst mit 4 mg/kg KG Azaperon mit einem Atropinzusatz von 0,04 mg/kg KG, sowie 20 min später mit 10 mg/kg KG Ketamin intramuskulär prämediziert. Weitere 20 min danach folgte die Punktion einer Ohrvene mit einer Venenverweilkanüle G 20 (Biovalve®, Vygon, Aachen, Deutschland) mit Anlage einer Infusion (NaCl-Lösung, 0,9%). Daraufhin wurden die Tiere gewogen, in den Operationssaal verbracht und auf dem Bauch gelagert.

Die Narkoseeinleitung erfolgte durch intravenöse Bolusgabe von 1 mg/kg KG Thiopental-Natrium bis zum Erreichen einer ausreichenden Narkosetiefe unter erhaltener Spontanatmung. Nach orotrachealer Intubation mit einem konventionellen Tubus (ID 8,5 mm, Mallinckrodt, Tyco Healthcare, Neustadt) erfolgte volumenkontrollierte Beatmung (Evita 2, Software 76, Dräger, Lübeck) mit einem Tidalvolumen (VT) von 10 ml/kg KG, einer Atemfrequenz (AF) von 20 min⁻¹, einer Inspirations-Expirations-Ratio von 1:2, einem positiven endexpiratorischen Druck (PEEP) von 5 cm H₂O und einer inspiratorischen Sauerstoff-Fraktion (F_iO₂) von 1. Dabei wurde die Aufrechterhaltung kontinuierlich normokapnischer Werte angestrebt. Im weiteren Verlauf des Versuchs wurde die Narkose durch kontinuierliche Gabe von Thiopental-Natrium und Fentanyl über Perfusor (Braun, Melsungen) aufrechterhalten, wobei die Steuerung primär durch das Opiat anhand üblicher Kriterien wie Blutdruck und Herzfrequenz vorgenommen wurde. Während des gesamten Versuchs wurde die Körpertemperatur der Tiere durch Benutzung des Geräts Warm Touch® (Mallinckrodt, Tyco Healthcare, Neustadt) auf physiologischem Niveau gehalten. In die Harnblase aller Tiere wurde zur Gewährleistung einer kontinuierlichen Überwachung der Nierenfunktion unter sterilen Bedingungen transurethral ein Standarddauerkatheter eingelegt.

Nach Lagerung in Rückenlage wurden unter sterilen Bedingungen perkutan Femoralarterie und -vene punktiert und in Seldingertechnik ein arterieller Katheter (16 Gauge, Vygon, Aachen) und ein pulmonalarterieller Katheter (Criticath® SP 5107 + SP 5045 TD Katheter, Becton Dickinson, Utah, USA) über eine Standardschleuse (8,5 F, Arrow, Erding, Deutschland) positioniert. Unter Verwendung des Geräts AS/3 (Datex Ohmeda, Achim, Deutschland) wurden folgende Parameter kontinuierlich überwacht: EKG in bipolarer

Extremitätenableitung nach Einthoven, mittlerer systemischer arterieller Blutdruck (MAP), zentralvenöser (ZVD) und pulmonalarterieller Mitteldruck (MPAP) – jeweils mittels Transducer (PVB Medizintechnik, Kirchseeon, Deutschland) auf Höhe des rechten Vorhofs, zentrale Körpertemperatur im distalen Bereich des Pulmonalis-Katheters, sowie die periphere arterielle Sauerstoffsättigung mittels Infrarotsensor am Schwanz des Tieres. Intermittierend wurden desweiteren das Herzzeitvolumen (HZV) als Mittelwert aus drei Thermodilutions-Einzelmessungen und der pulmonalkapilläre Verschußdruck (Wedge Druck, PCWP) gemessen. Der Gasaustausch wurde anhand von arteriellen und gemischtvenösen Blutgasanalysen (ABL-510; Radiometer Kopenhagen, Dänemark) zu jedem Meßpunkt und bei Bedarf intermittierend bestimmt. Weiterhin wurden folgende Beatmungsparameter kontinuierlich überwacht und zu den Meßzeitpunkten dokumentiert: inspiratorischer Spitzendruck (PIP), inspiratorischer Mitteldruck (MIP), PEEP, AF, VT und expiratorisches Minutenvolumen (VE). Über die Schleuse des Rechtsherzkatheters wurden initial kolloidale (500 ml Hydroxyethylstärke 200/0,5 6%) und anschließend bis zum Versuchsende kristalloide (3 - 5 ml/kg KG/h Ringer Lösung) Lösungen infundiert, wobei deren Menge an klinische Parameter wie Urinausscheidung, Körpertemperatur und Hämodynamik adaptiert wurde.

Multiple Inertgas Eliminationstechnik (MIGET)

Die Untersuchung der pulmonalen Ventilations-/Perfusionsverhältnisse im hier angewandten Modell wurde von Wagner et al. etabliert [94] und seither vielfach benutzt (u.a. [95, 96]). Sechs biologisch inerte Gase (Schwefelhexafluorid (SF₆), Ethan, Cyclopropan, Enfluran, Diethyläther und Aceton), deren Löslichkeitskoeffizienten in Wasser stark differieren und das Spektrum von hydrophob bis hydrophil abdecken, wurden in isotonischer NaCl-Lösung äquilibriert und kontinuierlich 45 min vor jeder Messung peripher venös infundiert, sodaß sich jeweils zum Meßzeitpunkt ein steady state entwickelt hatte. Die Probenentnahme erfolgte als Doppelbestimmung in Glaskolbenspritzen (Popper & Sons Inc., New York, USA) jeweils simultan vor der Lunge (A. pulmonalis), hinter der Lunge (A. femoralis) und im expiratorischen Schenkel des Beatmungssystems aus einem zur Vermeidung von Kondensation auf Körpertemperatur beheizten Reservoir mit einem Volumen von 10 Litern. Nach Äquilibrierung der Blutproben über 30 min in reinem Stickstoff wurden die

Konzentrationen der Gase gaschromatographisch (GC 14B, Shimadzu, Duisburg, Deutschland) analysiert. Aus diesen Rohdaten wurden dann unter Berücksichtigung der vorher individuell bestimmten Blut-Gas Verteilungskoeffizienten die Retention als Fraktion, die intrapulmonal nicht abgeatmet (arteriell/gemischtvenöses Konzentrationsverhältnis) wird, sowie die Exkretion als Fraktion, die in der Lunge expiriert (expiratorisch/gemischtvenöses Konzentrationsverhältnis) wird, berechnet. Diese Werte wurden wiederum in ein mathematisches Modell aus 50 Kompartimenten von Ventilations-/Perfusionsverhältnissen (V_A/Q) übertragen und zu folgenden fünf Gruppen zusammengefaßt: Ein Wert kleiner als 0,005 repräsentiert hierbei den intrapulmonalen Shunt Blutfluß (Q_S/Q_T), Werte zwischen 0,005 und 0,1 stehen für Lungenbereiche mit stark reduzierter Ventilation im Verhältnis zur Perfusion (low V_A/Q); im Bereich von 0,1 bis 10 stehen Ventilation und Perfusion in einem physiologisch ausgewogenen Verhältnis (ideal V_A/Q), während dieses in Bereichen zwischen 10 und 100 zu einer auf die Perfusion bezogen inadäquat hohen Ventilation verschoben ist (high V_A/Q), Werte über 100 werden als Totraumventilation (V_D/V_T) definiert. Die Werte zu diesen Gruppen werden als prozentualer Anteil der Ventilation bzw. Perfusion am VE respektive HZV angegeben. Charakterisierend für die Homogenität der gesamten Ventilations-/Perfusionsverteilung sind die mittleren V_A/Q jeweils für Ventilation (V_{mean}) und Perfusion (Q_{mean}), sowie deren logarithmische Standardabweichungen (SD_V und SD_Q), deren Berechnung auf der Grundlage von 48 Kompartimenten ohne Berücksichtigung von Shuntfluß bzw. Totraum erfolgt. Als Qualitätsfaktor schließlich werden noch die Summen der Quadrate der Abweichungen (residual sum of squares, RSS) zwischen berechneten und vorhergesagten V_A/Q und arteriellem Sauerstoffpartialdruck (P_aO_2) herangezogen. Hierbei müssen als Mindestanforderung bei 50% aller Messungen die RSS kleiner 5,3 oder bei 90% der Messungen kleiner 10,6 oder bei 99% der Messungen kleiner 16,8 sein.

Experimentelles Protokoll

Durch repetitive bronchoalveoläre Lavagen mit jeweils 1000 ml isotonischer körperwarmer NaCl - Lösung im Abstand von 5 min wurde ein akutes Lungenversagen durch Surfactantauswaschung induziert. Dabei wurde nach jedem Lavagemanöver eine arterielle Blutgasanalyse zur Bestimmung des P_aO_2 entnommen; blieb dieser bei einer $F_iO_2 = 1$ für

mindestens eine Stunde konstant unter 100 mmHg, so wurde das Lungenversagen als stabil angesehen. Der Verlust von Surfactantproteinen führt zur Ausbildung eines massiven interstitiellen Lungenödems durch „capillary leak“ in den atelektatischen Arealen und somit zu einer konsekutiven Abnahme der funktionellen Residualkapazität und der pulmonalen Compliance, die sich schließlich in einer drastischen Verschlechterung des pulmonalen Gasaustauschs manifestiert. Diese pathophysiologischen Veränderungen am Lungenparenchym können als gutes und experimentell etabliertes Modell des ARDS erachtet werden [81, 95, 97-101].

Nach der Induktion des akuten Lungenversagens wurden die Tiere prospektiv randomisiert den beiden Versuchsgruppen PAV/ATC und PSV zugeordnet. Nach einer initialen Messung der lungenmechanischen Parameter Elastance und Resistance während volumenkontrollierter Beatmung wurden in der PAV/ATC Gruppe Volume und Flow Assist auf jeweils 80% eingestellt. Der Tubuswiderstand wurde während des gesamten Protokolls zu 100% mittels ATC größenadaptiert kompensiert. Bei vergleichbarem Sedierungsniveau wurde im weiteren Verlauf in beiden Gruppen die Augmentation im jeweiligen Modus so angepaßt, daß ein minimales Tidalvolumen von $4 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1}$ bei einer Atemfrequenz kleiner 40 erreicht wurde. Der PEEP betrug in beiden Gruppen 10 cm H₂O bei einer F_iO₂ von 1. Nach Induktion des akuten Lungenversagens, sowie nach weiteren 2, 4, und 8 Stunden erfolgte eine Aufnahme aller kontinuierlich und diskontinuierlich überwachten Parameter. Nach der letzten Messung wurden die Tiere durch eine Bolusgabe von 1 g Thiopental-Natrium und 1 mg Fentanyl, gefolgt von 40 mmol Kaliumchlorid in tiefer Narkose getötet.

Statistik

Bei der statistischen Auswertung der Daten kam das Computerprogramm Number Cruncher Statistical Systems (NCSS), Dr. Jerry L. Hintze, Utah, USA, in der Version 2000 vom 15. April 1999 zum Einsatz. Es wurden sowohl die Daten der beiden Gruppen zu den einzelnen Meßpunkten im Intergruppenvergleich analysiert, als auch Intragruppenvergleiche der einzelnen Parameter innerhalb der Versuchsgruppen durchgeführt. Hierbei wurde zunächst die Varianz untersucht (ANOVA for repeated measurements), es folgte eine weitere Auswertung durch den Duncan's Range Test. Dabei wurde das Signifikanzniveau auf $p < 0,05$ festgelegt. Dargestellt werden alle Daten jeweils als Mittelwert mit zugehöriger Standardabweichung ($\bar{x} \pm \sigma$).

Ergebnisse

Bei der tierärztlichen Eingangsuntersuchung aller Tiere wurden keine Zeichen einer Infektion oder Lungenerkrankung festgestellt, ebenso zeigte eine Baseline Messung aller Parameter des Gasaustausches und der Hämodynamik vor der Induktion des Lungenschadens keine signifikanten Unterschiede im Vergleich beider Gruppen. Weiterhin waren alle zu diesem Meßzeitpunkt gemessenen Parameter innerhalb der physiologischen Grenzen. Alle Tiere hatten ein vergleichbares Körpergewicht (29 ± 2 kg). Zur Induktion eines stabilen Lungenschadens waren im Mittel 9 ± 2 Lavagen notwendig. Während des experimentellen Protokolls war das Sedierungsniveau in beiden Gruppen vergleichbar:

Alle Tiere überlebten bis zum Ende des experimentellen Protokolls und wurden nach der letzten Messung in tiefer Narkose getötet.

In beiden Gruppen zeigte sich im Intragruppenvergleich eine signifikante Änderung der Beatmungsparameter jeweils nach 2, 4 und 8 Stunden im Vergleich zur Ausgangsmessung: Atemfrequenz und Atemminutenvolumen stiegen an, während Tidalvolumen und inspiratorischer Spitzendruck abfielen. Protokollbedingt wurde der PEEP nach der ALI-Messung von 5 auf 10 cm H₂O bzw. FA, VA und PS in beiden Gruppen angehoben. Im Vergleich der beiden Gruppen war nach 4 und 8 Stunden in der PAV-Gruppe eine signifikant höhere Atemfrequenz und nach 4 Stunden ein signifikant niedrigeres Tidalvolumen meßbar. Weitere signifikante Änderungen waren nicht zu konstatieren (Tabelle 1).

Tabelle 1: Beatmungsparameter

	Gruppe	ALI	2h	4h	8h
AF	PAV	20 ± 0	48* ± 18	57* [◇] ± 25	64* [◇] ± 21
	PSV	20 ± 0	36* ± 10	37* ± 8	39* ± 7
VT	PAV	298 ± 16	200* ± 47	183* [◇] ± 43	174* ± 55
	PSV	311 ± 27	210* ± 29	220* ± 30	201* ± 30
VE	PAV	6,1 ± 0,3	8,7* ± 2,0	8,8* ± 2,1	10,1* ± 2,2
	PSV	6,3 ± 0,6	8,0* ± 2,6	8,3* ± 1,8	8,4* ± 2,0
PIP	PAV	33 ± 6	23* ± 5	22* ± 4	23* ± 6
	PSV	32 ± 5	26* ± 4	27* ± 5	28* ± 5
PEEP	PAV	5 ± 0	10* ± 1	10* ± 1	10* ± 1
	PSV	5 ± 0	10* ± 2	11* ± 1	11* ± 1
FA	PSV	0 ± 0	14* ± 13	15* ± 13	20* ± 10
VA	PAV	0 ± 0	51* ± 33	58* ± 29	67* ± 24
PS	PSV	0 ± 0	14* ± 4	15* ± 5	15* ± 5

AF (Atemfrequenz, [min⁻¹]), VT (Tidalvolumen, [ml]), VE (Atemminutenvolumen, [l·min⁻¹]), PIP (inspiratorischer Spitzendruck, [cm H₂O]), PEEP (positiver endexpiratorischer Druck, [cm H₂O]), FA (Flow Assist, [cm H₂O·l⁻¹]), VA (Volume Assist, [cm H₂O·(l·s)⁻¹]) und PS (inspiratorische Druckunterstützung [cm H₂O]),

* □ p < 0,05 vs. ALI, [◇] □ p < 0,05 vs. PSV

Hämodynamisch kam es in der PSV-Gruppe im Vergleich zur ALI-Messung zu einem signifikanten Abfall der Herzfrequenz nach 2, 4 und 8 Stunden. Nach 4 und 8 Stunden war die Herzfrequenz in der PLV-Gruppe auch signifikant niedriger als in der PAV-Gruppe. Das Herzminutenvolumen fiel über die Zeit in der PSV Gruppe an, Signifikanzen zeigten sich hier nach 2, 4 und 8 Stunden im Vergleich zur ALI-Messung, sowie nach 8 Stunden im Vergleich zur PAV-Gruppe. Weiterhin zeigte sich in der PSV-Gruppe nach 8 Stunden im Vergleich zur ALI Messung ein signifikant höherer systemischer vaskulärer Widerstand, der auch im Intergruppenvergleich das Signifikanzniveau erreichte. Alle anderen gemessenen hämodynamischen Parameter wiesen sowohl in Intergruppen-, als auch im Intragruppenvergleich keine signifikante Änderung auf (Tabelle 2).

Tabelle 2: Hämodynamik

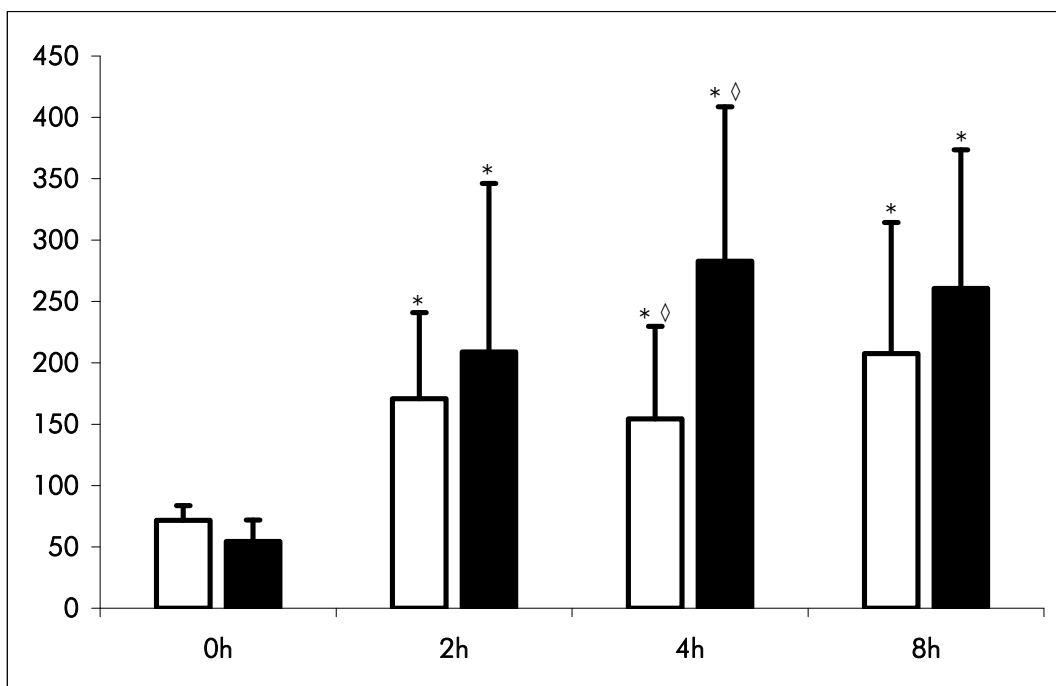
		ALI	2h	4h	8h
HF	PAV	90 ± 15	91 ± 19	90 [◇] ± 13	92 [◇] ± 14
	PSV	97 ± 17	80* ± 13	76* ± 11	74* ± 17
MAP	PAV	105 ± 12	100 ± 9	92 ± 10	93 ± 12
	PSV	101 ± 17	106 ± 17	105 ± 12	99 ± 14
MPAP	PAV	32 ± 7	33 ± 6	33 ± 6	34 ± 7
	PSV	33 ± 7	31 ± 5	30 ± 5	32 ± 7
ZVD	PAV	11 ± 4	12 ± 4	13 ± 4	11 ± 2
	PSV	10 ± 4	10 ± 2	11 ± 3	11 ± 3
PCWP	PAV	11 ± 3	11 ± 2	11 ± 3	10 ± 2
	PSV	11 ± 3	13 ± 1	13 ± 1	13 ± 2
HZV	PAV	5,3 ± 1,1	5,4 ± 1,7	5,3 ± 1,8	5,4 [◇] ± 2,0
	PSV	5,2 ± 1,2	4,5* ± 1,0	4,2* ± 1,0	3,8* ± 1,3
SV	PAV	59 ± 10	58 ± 10	57 ± 13	58 ± 13
	PSV	54 ± 10	55 ± 9	56 ± 9	50 ± 9
SVR	PAV	1469 ± 373	1449 ± 484	1329 ± 429	1316 [◇] ± 423
	PSV	1447 ± 324	1790 ± 475	1830 ± 332	2006* ± 645
PVR	PAV	326 ± 91	335 ± 106	350 ± 105	379 ± 165
	PSV	353 ± 154	332 ± 103	340 ± 109	449 ± 167

HF (Herzfrequenz, [min⁻¹]), MAP (mittlerer arterieller Blutdruck, [mmHg]), MPAP (pulmonalarterieller Mitteldruck, [mmHg]), ZVD (zentralvenöser Druck, [cm H₂O]), PCWP (Wedge Druck, [cm H₂O]), SV (Schlagvolumen, [ml]), SVR (systemischer Gefäßwiderstand, [dynes·s·cm⁻⁵]) und PVR (pulmonaler Gefäßwiderstand [dynes·s·cm⁻⁵]),

* □ p < 0,05 vs. ALI, ◇ □ p < 0,05 vs. PSV

Der Sauerstoffpartialdruck stieg in beiden Gruppen über die Zeit nach 2, 4 und 8 Stunden signifikant an, nach 4 Stunden war er in der PSV-Gruppe auch im Intergruppenvergleich signifikant höher. Diese Änderung war allerdings nach 8 Stunden nicht mehr sichtbar (Abbildung 1). Der arterielle Kohlendioxydpartialdruck zeigte wie die übrigen Parameter des Gasaustauschs weder im Intra-, noch im Intergruppenvergleich eine signifikante Änderung (Abbildung 2 bzw. Tabelle 3).

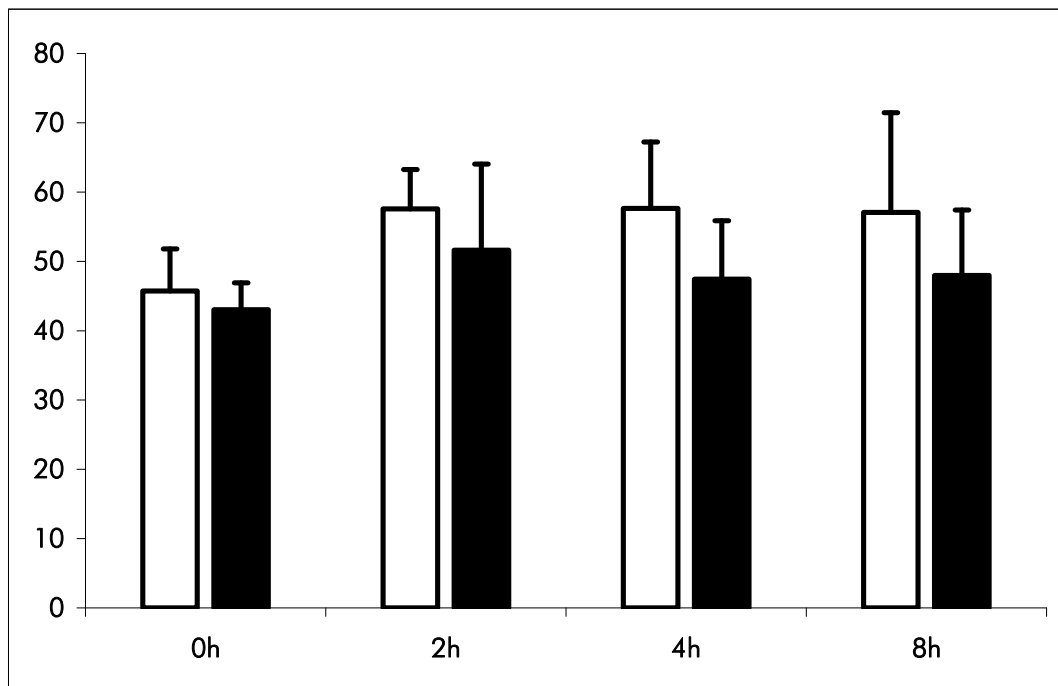
Abbildung 1: Sauerstoffpartialdruck (P_aO_2)



Weiß: P_aO_2 in der PAV-Gruppe [mmHg], Schwarz: P_aO_2 in der PSV-Gruppe [mmHg],

* $\square$ $p < 0,05$ vs. ALI, $\diamond$ $\square$ $p < 0,05$ vs. PSV

Abbildung 2: Kohlendioxidpartialdruck (P_aCO_2)



Weiß: P_aCO_2 in der PAV-Gruppe [mmHg], Schwarz: P_aCO_2 in der PSV-Gruppe [mmHg],
keine signifikanten Änderungen im Intra- oder Intergruppenvergleich

Tabelle 3: Gasaustausch

		ALI	2h	4h	8h
DO_2	PAV	483 ± 72	524 ± 104	494 ± 110	534 ± 168
	PSV	407 ± 116	479 ± 126	460 ± 132	410 ± 178
VO_2	PAV	181 ± 23	159 ± 25	170 ± 12	168 ± 19
	PSV	158 ± 29	143 ± 31	138 ± 26	145 ± 31
$_{av}DO_2$	PAV	3,6 ± 1,1	3,3 ± 1,4	3,5 ± 1,0	3,4 ± 1,1
	PSV	3,1 ± 0,5	3,3 ± 0,8	3,3 ± 0,6	4,0 ± 0,8
O_{2er}	PAV	39 ± 11	32 ± 9	36 ± 7	33 ± 8
	PSV	41 ± 10	31 ± 9	31 ± 7	38 ± 8

DO_2 (Sauerstoffaufnahme, [$ml \cdot min^{-1}$]), VO_2 (Sauerstoffverbrauch, [$ml \cdot min^{-1}$]), $_{av}DO_2$ (arterio-venöse Sauerstoffgehaltsdifferenz, [$ml \cdot 100 ml^{-1}$]), O_{2er} (Sauerstoffextraktionsrate, [%]),
keine signifikanten Änderungen im Intra- oder Intergruppenvergleich

Die Qualitätskriterien der MIGET Analyse wurden erfüllt [102]. In 78% der Messungen ergab die Kalkulation der Residual Sum of Squares (RSS) einen Wert von weniger als 5,348 und in 95% der Fälle einen Wert kleiner 10,645. Die mittlere Abweichung der durch MIGET im Modell vorhergesagten arteriellen Sauerstoffpartialdrücke von den gemessen betrug im Mittel 16 ± 34 mmHg.

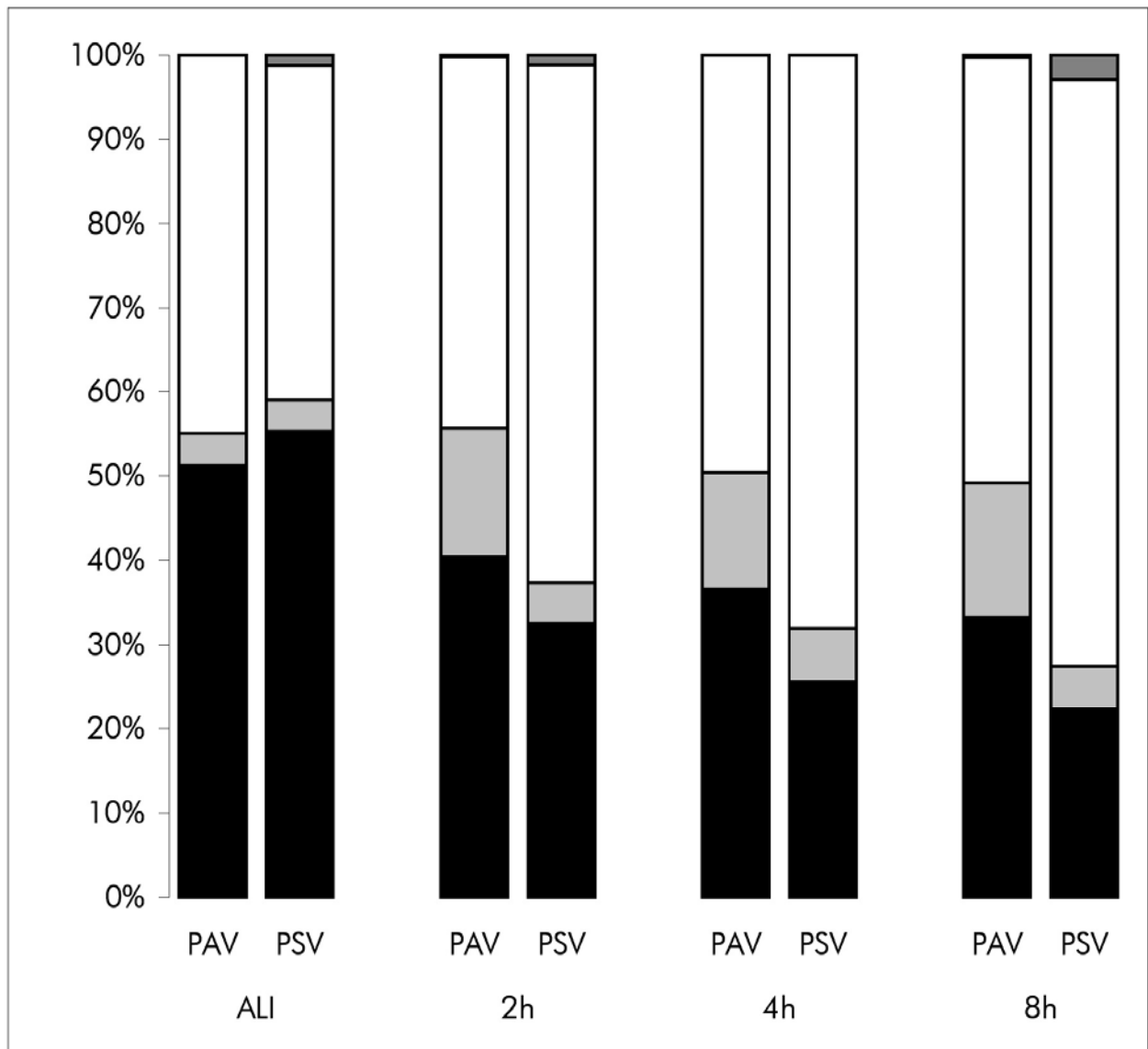
In beiden Gruppen war ein signifikanter Abfall des intrapulmonalen Shunts über die Zeit zu verzeichnen. Nach 4 und 8 Stunden erreichte dieser in der PSV-Gruppe auch im Vergleich zur PAV-Gruppe ein signifikant niedrigeres Niveau. Der Blutfluß in Bereiche mit sehr niedrigem Ventilations-/Perfusionsverteilungskoeffizienten zeigte in der PAV-Gruppe sowohl im Intergruppen-, als auch im Intragruppenvergleich einen signifikanten Anstieg nach jeweils 2h, 4h und 8h. Dem gegenüber kam es in der PSV-Gruppe zu einem signifikanten Anstieg des Blutflusses in Bereiche mit normalem Ventilations-/Perfusionsverteilungskoeffizienten (nach 2h, 4h und 8 h, sowohl Intergruppen, als auch Intragruppenvergleich). Während in der PAV-Gruppe der mittlere Ventilations-/Perfusionsquotient im Verlauf nach 2h, 4h und 8h signifikant absank, kam es bei der mittleren logarithmischen Standardabweichung zu den vorgenannten Zeitpunkten zu jeweils signifikant höheren Werten als in der PSV-Gruppe. Die Ventilation von Bereichen mit normalem Ventilations-/Perfusionsquotienten fiel in beiden Gruppen jeweils über die Zeit zu allen Meßpunkten signifikant ab, während im Gegenzug die Totraumventilation in beiden Gruppen ebenso anstieg. Schließlich zeigte die logarithmische Verteilung der Ventilation in der PAV-Gruppe nach 2h und 8h einen signifikanten Anstieg im Intragruppenvergleich.

Tabelle 4: Ventilations- und Perfusionsverteilung (MIGET)

		ALI	2h	4h	8h
$\dot{Q}_S/\dot{Q}_T$	PAV	51 ± 10	40* ± 19	37* [◇] ± 14	33* [◇] ± 14
	PSV	55 ± 8	33* ± 11	26* ± 9	22* ± 9
$\dot{Q}_{low}$	PAV	4 ± 3	15* [◇] ± 13	14* [◇] ± 14	16* [◇] ± 11
	PSV	4 ± 6	5 ± 7	6 ± 8	5 ± 7
$\dot{Q}_{normal}$	PAV	45 ± 12	44 [◇] ± 17	49 [◇] ± 16	51 [◇] ± 13
	PSV	40 ± 9	61* ± 16	68* ± 13	70* ± 17
$\dot{Q}_{high}$	PAV	0,0 ± 0,0	0,2 ± 0,1	0,0 ± 0,1	0,3 ± 0,5
	PSV	1,3 ± 4,0	1,2 ± 3,6	0,0 ± 0,0	2,9 ± 8,4
$\dot{Q}_{mean}$	PAV	1,1 ± 0,4	0,5* ± 0,3	0,5* ± 0,2	0,6* ± 0,4
	PSV	1,2 ± 0,2	0,9 ± 0,7	0,7 ± 0,4	1,0 ± 0,6
$\log SD \dot{Q}$	PAV	1,4 ± 0,6	1,9 [◇] ± 0,6	1,8 [◇] ± 0,8	1,9 [◇] ± 0,6
	PSV	1,1 ± 0,7	1,0 ± 0,5	1,0 ± 0,6	1,0 ± 0,5
$\dot{V}_{low}$	PAV	3,8 ± 3,5	15,3 ± 13,4	13,8 ± 14,0	15,9 ± 11,1
	PSV	3,7 ± 5,8	4,8 ± 6,6	6,3 ± 8,5	5,2 ± 7,2
$\dot{V}_{normal}$	PAV	52 ± 7	39* ± 12	40* ± 7	36* ± 9
	PSV	48 ± 7	34* ± 8	38* ± 5	36* ± 8
$\dot{V}_{high}$	PAV	0,0 ± 0,0	1,1 ± 1,9	0,1 ± 0,2	1,5 ± 2,2
	PSV	1,8 ± 5,7	1,7 ± 3,7	0,2 ± 0,5	3,1 ± 6,1
$\dot{V}_D/\dot{V}_T$	PAV	48 ± 7	60* ± 11	60* ± 7	63* ± 8
	PSV	51 ± 7	64* ± 7	61* ± 4	61* ± 5
$\dot{V}_{mean}$	PAV	2 ± 0,5	2,1 ± 0,9	1,9 ± 0,9	2,4 ± 1,0
	PSV	2,7 ± 1,8	2,0 ± 1,4	1,4 ± 0,5	3,3 ± 4,3
$\log SD \dot{V}$	PAV	0,5 ± 0,1	0,8* ± 0,4	0,6 ± 0,1	0,8* ± 0,3
	PSV	0,5 ± 0,1	0,7 ± 0,4	0,6 ± 0,2	0,7 ± 0,3

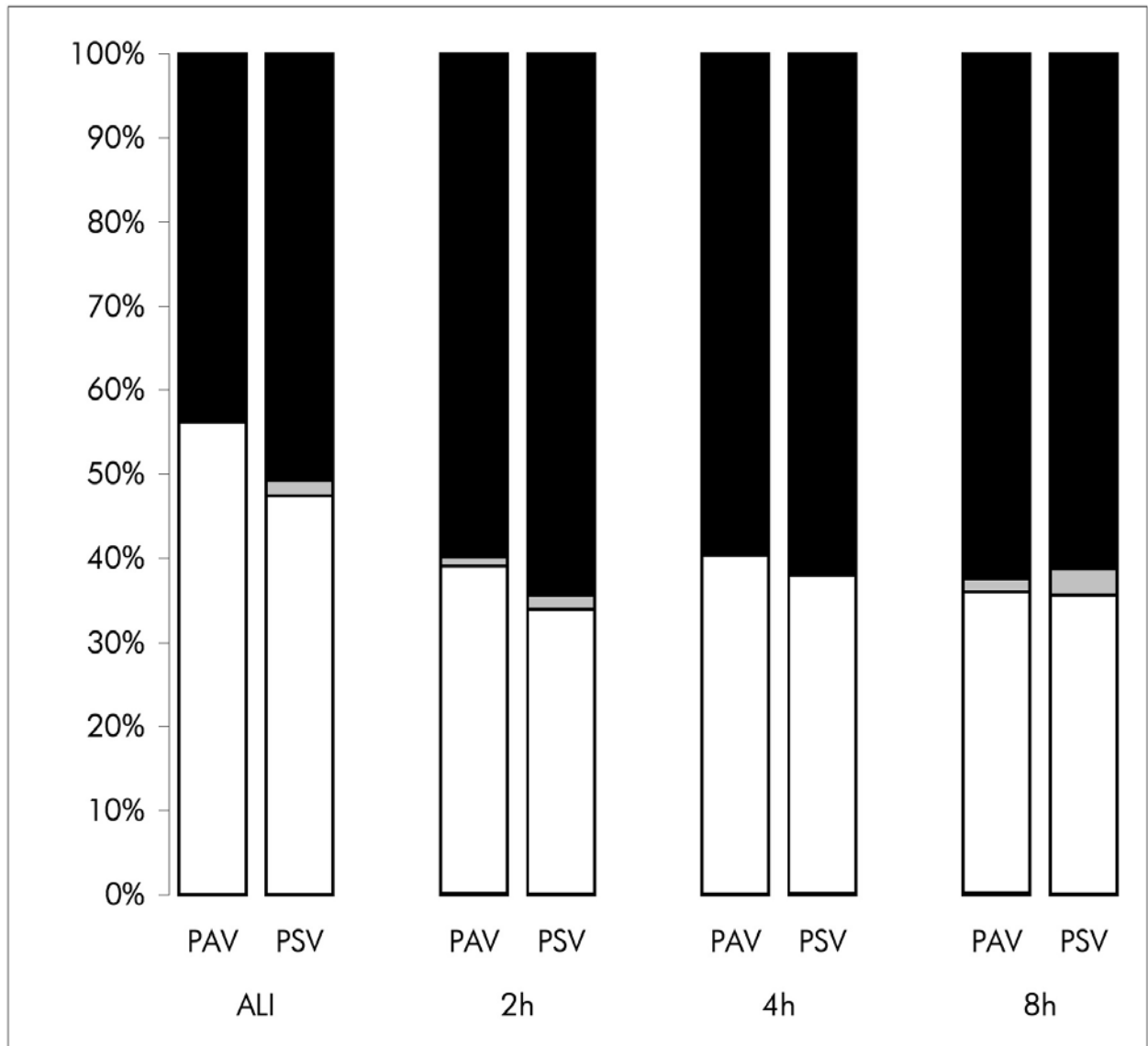
$\dot{Q}_S/\dot{Q}_T$ (Shunt, [% $\dot{Q}_T$]), $\dot{Q}_{low}$ ($0,005 < \dot{V}_A/\dot{Q} < 0,1$ [% $\dot{Q}_T$]), $\dot{Q}_{normal}$ ($0,1 < \dot{V}_A/\dot{Q} < 10$, [% $\dot{Q}_T$]), $\dot{Q}_{high}$ ($10 < \dot{V}_A/\dot{Q} < 100$, [% $\dot{Q}_T$]), $\dot{Q}_{mean}$ (mittlerer Ventilations-/Perfusionsquotient), $\log SD \dot{Q}$ (logarithmische Standardabweichung Perfusion), $\dot{V}_{low}$ ($0,005 < \dot{V}_A/\dot{Q} < 0,1$ [% $\dot{V}_E$]), $\dot{V}_{normal}$ ($0,1 < \dot{V}_A/\dot{Q} < 10$, [% $\dot{V}_E$]), $\dot{V}_{high}$ ($10 < \dot{V}_A/\dot{Q} < 100$, [% $\dot{V}_E$]), $\dot{V}_D/\dot{V}_T$ (Totraum, [% $\dot{V}_E$]), $\dot{V}_{mean}$ (mittlerer Ventilations-/Perfusionsquotient), $\log SD \dot{V}$ (logarithmische Standardabweichung Ventilation); * □ $p < 0,05$ vs. ALI, [◇] □ $p < 0,05$ vs. PSV

Abbildung 3: MIGET – Verteilung Perfusion (Übersicht)



Schwarz (Shunt, [% $\dot{Q}_T$]), Hellgrau ($\dot{Q}_{low}$, [% $\dot{Q}_T$]), Weiß ($\dot{Q}_{normal}$, [% $\dot{Q}_T$]), Dunkelgrau ($\dot{Q}_{high}$, [% $\dot{Q}_T$])

Abbildung 4: MIGET – Verteilung Ventilation (Übersicht)



Schwarz (Totraum, [% $\dot{V}_T$]), Hellgrau ($\dot{V}_{low}$ $\dot{Q}_{low}$ [% $\dot{V}_T$]), Weiß ($\dot{V}_{normal}$ [% $\dot{V}$]), Dunkelgrau ($\dot{Q}_{high}$ [% $\dot{Q}_T$])

Diskussion

Ziel dieser Untersuchung war es, die Effekte von PAV im Vergleich zu PSV auf die Hämodynamik, den konventionellen Gasaustausch und die Ventilations-/Perfusionsverhältnisse zu untersuchen. Dabei zeigten sich als Hauptergebnisse eine Verbesserung der Oxygenierung, die mit einer Reduktion des intrapulmonalen Shunts einherging, sich allerdings nicht in einer Zunahme von Lungenbereichen mit einer normalen Ventilations-/Perfusionsverteilung widerspiegelte. Vielmehr kam es während PAV zu einer inhomogeneren Verteilung von Ventilation und Perfusion, wie auch die Ausbildung von low- $\dot{V}_A/\dot{Q}$ Arealen aufzeigt. Der Anteil der Totraumventilation stieg durch eine Zunahme der Atemfrequenz und damit verbundener flacherer Atmung an, was zu einer weiteren Abnahme von Bereichen mit physiologischem $\dot{V}_A/\dot{Q}$ -Verhältnis führte. Damit war der Gesamteffekt von PAV auf den Gasaustausch weniger positiv ausgeprägt als während konventionell druckunterstützter Spontanatmung.

Für das Modell der Induktion eines akuten Lungenversagens mittels Surfactantauswaschung durch bronchoalveoläre Lavage mit isotonischer Kochsalzlösung konnte in vielen Untersuchungen eine gute Übereinstimmung mit dem ARDS hinsichtlich pathophysiologischer Veränderungen wie stark eingeschränkte Compliance, Atelektasen und erhöhte alveoläre Permeabilität mit interstitiellem und alveolären Lungenödem nachgewiesen werden [81, 95, 97, 99-101]. Dieses Modell zeigt eine im Vergleich zur Induktion des Lungenschadens mittels Ölsäure größere Abhängigkeit von der Höhe des PEEP [98], sodaß ein Anteil der verbesserten Oxygenierung darauf zurückzuführen ist. Da aber auch für das Ölsäure Modell keine signifikant niedrigere Änderung des Anteils nicht ventilierten Lungengewebes für eine Änderung des PEEP Niveaus von 5 auf 10 cm H₂O im Vergleich zur Lavage gezeigt werden konnte [98], sind beide Modelle unter diesen Bedingungen als vergleichbar anzusehen.

Die multiple Inertgas Eliminationstechnik wurde 1974 von Wagner et al. [94] zur Erfassung der pulmonalen Ventilations-/Perfusionsverhältnisse entwickelt und seither vielfach sowohl in

Humanexperimenten [54], als auch in Tierversuchen bei Schweinen der Deutschen Landrasse mit durch Surfactantauswaschung induziertem Lungenschaden etabliert und validiert [81, 101]. Da die geforderten Qualitätskriterien wie Residual Sum of Squares und Abweichung der modellimmanent vorhergesagten zu den tatsächlich gemessenen Sauerstoffpartialdrücken für Durchführung der MIGET in unserem Experiment erfüllt wurden, können die durch MIGET gewonnenen Daten als valide angesehen werden.

Die Anwendung von proportionaler Druckunterstützung ist bis heute unter anderem durch die Schwierigkeit einer adäquaten Messung von Resistance und Elastance während Spontanatmung begrenzt. Verschiedene experimentelle Methoden wurden entwickelt, deren Anwendung in der klinischen Routine allerdings schwer umsetzbar ist [87, 88]. Daher wurde in diesem Versuch die Messung von Elastance und Resistance mit der im Ventilator integrierten Routine während volumenkontrollierter Beatmung bestimmt. Weitere Anpassungen des Volume- und Flow Assist wurden im Versuchsverlauf anhand klinischer Parameter, wie beispielsweise Tidalvolumen durchgeführt. Eine präzisere Messung von R und E hätte mehr der theoretischen Philosophie der proportionalen Druckunterstützung entsprochen, wäre aber keine in die klinische Routine implementierbare Variante gewesen. Demzufolge könnte also auch die Zunahme der Atemfrequenz während PAV auf einen im Verlauf stetig signifikant höheren Wert im Vergleich zur PSV-Gruppe teilweise auf eine relative Unterkompensation zurückzuführen sein. Daher geht auch die Zunahme des P_aCO_2 und der Totraumventilation in der PAV-Gruppe mit einer Abnahme des Tidalvolumens einher und ist damit eher ventilator- bzw. unterkompensationsbedingt als ein Zeichen einer verschlechterten pulmonalen Situation. Eine weitere Ursache der niedrigeren Atemfrequenz während PSV wird einem neuronalen Feedback auf eine im Vergleich zu PAV spätere Öffnung des Expirationsventils am Ventilator nach maschinell augmentierter Inspiration zugeschrieben [103-106].

Weiterhin ist auch davon auszugehen, daß die technische Umsetzung der Regelungskonzepte von PAV und ATC noch nicht vollständig möglich ist. Gründe hierfür sind einerseits die schwierige Erfassung lungenmechanischer Parameter durch den Ventilator und andererseits die Limitierung der mechanischen Umsetzung im Ventilator in der initialen Phase der Inspiration. So ist die Leistungsfähigkeit von aktuellen Ventilatoren in den letzten drei

Dekaden deutlich verbessert worden [107]. Zunehmend findet man in neueren Ventilatoren mit implementiertem PAV Modus auch Routinen zur automatischen und regelmäßigen Erfassung lungenmechanischer Veränderungen. Dennoch bleibt, insbesondere durch eine begrenzte Anstiegssteilheit des Gasflusses und die minimal notwendige Zeit zur Reaktion der Ventilsteuerung [108] eine technische Limitation, die insbesondere während PAV imponiert. Ein Hinweis hierauf in der von uns durchgeführten Untersuchung ist auch das trotz kontinuierlicher Erhöhung von Volume- und Flow Assist über die Zeit abfallende Tidalvolumen und die damit ausbleibende Effizienz der tidalen Rekrutierung.

Während PAV blieb die Herzfrequenz im Verlauf konstant, während sie in der PSV-Gruppe signifikant abfiel und nach vier und acht Stunden auch signifikant niedriger im Intergruppenvergleich war. Konsekutiv zeigt auch die Entwicklung des Herzminutenvolumens bei konstantem Schlagvolumen in beiden Gruppen einen gleichsinnigen Verlauf, dessen Effekt auch nach acht Stunden an einem signifikant höheren systemischen vaskulären Widerstand ablesbar ist. In der Lungenstrombahn stieg der Gefäßwiderstand in der PSV-Gruppe ebenfalls an, zeigte aber keinen signifikanten Unterschied. Als Ursache hierfür kann ein unterschiedliches Sedierungsniveau ausgeschlossen werden, da protokollbedingt sedative Medikamente in beiden Gruppen in gleicher Dosierung appliziert wurden. Ebenso wurde die Flüssigkeitssubstitution durch das Versuchsprotokoll in beiden Gruppen gleich vorgegeben. Dies spiegelt sich auch in konstanten Werten sowohl im Inter-, als auch im Intragruppenvergleich während der gesamten Versuchsdauer für den pulmonalarteriellen Druck, den zentralvenösen Druck und den linksatrialen Verschußdruck wider. In verschiedenen Studien konnte für den Vergleich von PS und PAV gezeigt werden, daß keines der beiden Verfahren per se zu einer Änderung der Hämodynamik führt [109-111]. Somit bleibt als wahrscheinlichste Ursache des Abfalls von Herzfrequenz und Herzminutenvolumen in der PSV-Gruppe die im zeitlichen Verlauf verbesserte Oxygenierung. Ein weiterer Aspekt ist der positive und in diesem Fall synergistische Aspekt, daß eine Reduktion des Herzminutenvolumens auch eine Reduktion des intrapulmonalen Shunts zur Folge haben kann [112]. Eine ähnliche Korrelation konnte in der vorgenannten Untersuchung auch für den PEEP gezeigt werden. Dies dürfte allerdings hier keinen Effekt gehabt haben, da einerseits das PEEP Niveau in beiden Gruppen zu jedem Versuchszeitpunkt gleich war und ein eventuell zusätzlich entstandener intrinsic PEEP aufgrund der höheren Atemfrequenz in der PAV-Gruppe höher als in der Kontrollgruppe gewesen wäre.

Durch beide Beatmungsmodi kommt es im Vergleich zur ALI-Messung zu einer signifikanten Verbesserung der Oxygenierung im zeitlichen Verlauf, die nach vier Stunden in der PSV-Gruppe auch einen signifikant höheren arteriellen Sauerstoffpartialdruck im Intergruppenvergleich zeigt. Letzterer ist allerdings nach acht Stunden nicht mehr nachweisbar. Dabei bleiben die anderen Parameter des Gasaustauschs ($P_a\text{CO}_2$, DO_2 , VO_2 , avDO_2 und O_2er) in beiden Gruppen sowohl im Intergruppen-, als auch im Intragruppenvergleich ohne signifikante Änderung. Dies deckt sich mit anderen Untersuchungen, die einerseits für verschiedene Spontanatmungsformen mit maschineller Unterstützung bei ALI eine Verbesserung der Oxygenierung im Vergleich zu kontrollierter Beatmung zeigen konnten [81], während im direkten Vergleich PSV zu PAV keine Unterschiede hinsichtlich $P_a\text{CO}_2$, DO_2 und VO_2 imponierten [111].

Bei experimentell induziertem Lungenversagen durch Surfactantauswaschung führen druckunterstützte Spontanatmung und proportionale Druckunterstützung beim Schwein zu vergleichbaren Ergebnissen hinsichtlich Hämodynamik und konventionellem Gasaustausch. Dabei zeigt sich allerdings eine inhomogenere Ventilations-/ Perfusionsverteilung während PAV im Vergleich zu PSV.

Zusammenfassung

In vielen Untersuchungen konnte gezeigt werden, daß bei akutem Lungenversagen eine augmentierte Spontanatmung positive Einflüsse auf Gasaustausch und Hämodynamik haben kann. In der vorliegenden Arbeit wurde bei einem experimentell induzierten Lungenversagen im Tiermodell evaluiert, ob für eine Anwendung von proportional assistierter Beatmung mit automatischer Tubuskompensation im Vergleich zu druckunterstützter Spontanatmung positive Effekte auf Hämodynamik, Gasaustausch und Ventilations-/ Perfusionsverhältnisse nachweisbar sind. Dabei wurden 20 Schweine nach Surfactantauswaschung prospektiv randomisiert zwei Versuchsgruppen zugeordnet und erhielten über 8 Stunden entweder PAV/ATC mit einer Kompensation der Elastance und Resistance von je 80% bei einer Tubuskompensation von 100% oder PSV mit einer Druckunterstützung von 14-15 cm H₂O. Als Hauptergebnisse waren hämodynamisch ein signifikanter Abfall von Herzfrequenz und Herzminutenvolumen in der PSV-Gruppe zu verzeichnen; die Oxygenierung verbesserte sich bei einer Reduktion des intrapulmonalen Shunts in beiden Gruppen signifikant. Dabei zeigte sich die Ventilations-/ Perfusionsverteilung in der PAV-Gruppe inhomogener. Es kam statt einer Zunahme von Bereichen mit physiologischem $\dot{V}_A/\dot{Q}$ -Verhältnis zur Ausbildung von low- $\dot{V}_A/\dot{Q}$ Arealen. Der Anteil der Totraumventilation stieg in beiden Gruppen bei Zunahme der Atemfrequenz und Abnahme des Tidalvolumens signifikant an.

Insgesamt zeigten beide Formen der Spontanatmung in dieser Untersuchung positive Effekte auf den pulmonalen Gasaustausch, wobei diese in der PSV-Gruppe deutlicher ausgeprägt waren.

Literatur

- [1] Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 1967; 2(7511):319-323.
- [2] Petty TL, Ashbaugh DG. The adult respiratory distress syndrome. Clinical features, factors influencing prognosis and principles of management. *Chest* 1971; 60(3):233-239.
- [3] Zapol WM, Snider MT. Pulmonary hypertension in severe acute respiratory failure. *N Engl J Med* 1977; 296(9):476-480.
- [4] Petty TL, Fowler AA, III. Another look at ARDS. *Chest* 1982; 82(1):98-104.
- [5] Murray JF, Matthay MA, Luce JM, Flick MR. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138(3):720-723.
- [6] Bernard GR, Artigas A, Brigham KL et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149(3 Pt 1):818-824.
- [7] Artigas A, Bernard GR, Carlet J et al. The American-European Consensus Conference on ARDS, part 2: Ventilatory, pharmacologic, supportive therapy, study design strategies, and issues related to recovery and remodeling. Acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157(4 Pt 1):1332-1347.
- [8] Esteban A, Fdez-Segoviano P, Gordo F et al. Correlation among clinical and post-mortem diagnosis of ARDS. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1999; 159(3):A718.
- [9] Ferguson ND, Frutos-Vivar F, Esteban A et al. Acute respiratory distress syndrome: underrecognition by clinicians and diagnostic accuracy of three clinical definitions. *Crit Care Med* 2005; 33(10):2228-2234.
- [10] Rubenfeld GD, Caldwell E, Peabody E et al. Incidence and Outcomes of Acute Lung Injury. *N Engl J Med* 2005; 353(16):1685-1693.

-
- [11] Brun-Buisson C, Minelli C, Bertolini G et al. Epidemiology and outcome of acute lung injury in European intensive care units. Results from the ALIVE study. *Intensive Care Med* 2004; 30(1):51-61.
- [12] Goss CH, Brower RG, Hudson LD, Rubenfeld GD. Incidence of acute lung injury in the United States. *Crit Care Med* 2003; 31(6):1607-1611.
- [13] Bersten AD, Edibam C, Hunt T, Moran J. Incidence and mortality of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome in three Australian States. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165(4):443-448.
- [14] Esteban A, Anzueto A, Frutos F et al. Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study. *JAMA* 2002; 287(3):345-355.
- [15] Arroliga AC, Ghamra ZW, Perez TA et al. Incidence of ARDS in an adult population of northeast Ohio. *Chest* 2002; 121(6):1972-1976.
- [16] Estenssoro E, Dubin A, Laffaire E et al. Incidence, clinical course, and outcome in 217 patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2002; 30(11):2450-2456.
- [17] Hudson LD, Steinberg KP. Epidemiology of acute lung injury and ARDS. *Chest* 1999; 116(1 Suppl):74S-82S.
- [18] Luhr OR, Antonsen K, Karlsson M et al. Incidence and mortality after acute respiratory failure and acute respiratory distress syndrome in Sweden, Denmark, and Iceland. The ARF Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159(6):1849-1861.
- [19] Roupie E, Lepage E, Wysocki M et al. Prevalence, etiologies and outcome of the acute respiratory distress syndrome among hypoxemic ventilated patients. SRLF Collaborative Group on Mechanical Ventilation. Societe de Reanimation de Langue Francaise. *Intensive Care Med* 1999; 25(9):920-929.
- [20] Monchi M, Bellenfant F, Cariou A et al. Early predictive factors of survival in the acute respiratory distress syndrome. A multivariate analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158(4):1076-1081.
- [21] Jardin F, Fellahi JL, Beauchet A, Vieillard-Baron A, Loubieres Y, Page B. Improved prognosis of acute respiratory distress syndrome 15 years on. *Intensive Care Med* 1999; 25(9):936-941.
-

-
- [22] Lewandowski K, Rossaint R, Pappert D et al. High survival rate in 122 ARDS patients managed according to a clinical algorithm including extracorporeal membrane oxygenation. *Intensive Care Med* 1997; 23(8):819-835.
- [23] Villar J, Perez-Mendez L, Kacmarek RM. Current definitions of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome do not reflect their true severity and outcome. *Intensive Care Med* 1999; 25(9):930-935.
- [24] Zilberberg MD, Epstein SK. Acute lung injury in the medical ICU: comorbid conditions, age, etiology, and hospital outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157(4 Pt 1):1159-1164.
- [25] Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342(18):1334-1349.
- [26] Pugin J, Verghese G, Widmer MC, Matthay MA. The alveolar space is the site of intense inflammatory and profibrotic reactions in the early phase of acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1999; 27(2):304-312.
- [27] Gattinoni L, Pesenti A, Bombino M et al. Relationships between lung computed tomographic density, gas exchange, and PEEP in acute respiratory failure. *Anesthesiology* 1988; 69(6):824-832.
- [28] Gattinoni L, Pelosi P, Vitale G, Pesenti A, D'Andrea L, Mascheroni D. Body position changes redistribute lung computed-tomographic density in patients with acute respiratory failure. *Anesthesiology* 1991; 74(1):15-23.
- [29] Falke KJ, Pontoppidan H, Kumar A, Leith DE, Geffin B, Laver MB. Ventilation with end-expiratory pressure in acute lung disease. *J Clin Invest* 1972; 51(9):2315-2323.
- [30] Gattinoni L, Pelosi P, Crotti S, Valenza F. Effects of positive end-expiratory pressure on regional distribution of tidal volume and recruitment in adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151(6):1807-1814.
- [31] Brower RG, Ware LB, Berthiaume Y, Matthay MA. Treatment of ARDS. *Chest* 2001; 120(4):1347-1367.
- [32] Schumacker PT, Samsel RW. Oxygen supply and consumption in the adult respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med* 1990; 11(4):715-722.
-

-
- [33] Tuchschiidt J, Fried J, Astiz M, Rackow E. Elevation of cardiac output and oxygen delivery improves outcome in septic shock. *Chest* 1992; 102(1):216-220.
- [34] Kopp R, Kuhlen R, Max M, Rossaint R. Evidence-based medicine in the therapy of the acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 2002; 28(3):244-255.
- [35] Sevransky JE, Levy MM, Marini JJ. Mechanical ventilation in sepsis-induced acute lung injury/acute respiratory distress syndrome: an evidence-based review. *Crit Care Med* 2004; 32(11 Suppl):S548-S553.
- [36] Petrucci N, Iacovelli W. Ventilation with lower tidal volumes versus traditional tidal volumes in adults for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(2):CD003844.
- [37] Barber RE, Hamilton WK. Oxygen toxicity in man. A A/Barber RE, Lee J, Hamilton WK: Oxygen toxicity in man. A prospective study in patients with irreversible brain damage. *N Engl J Med* 1970; 283(27):1478-1484.
- [38] Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med* 2000; 342(18):1301-1308.
- [39] Stewart TE, Meade MO, Cook DJ et al. Evaluation of a ventilation strategy to prevent barotrauma in patients at high risk for acute respiratory distress syndrome. Pressure- and Volume-Limited Ventilation Strategy Group. *N Engl J Med* 1998; 338(6):355-361.
- [40] Tremblay LN, Slutsky AS. Ventilator-induced injury: from barotrauma to biotrauma. *Proc Assoc Am Physicians* 1998; 110(6):482-488.
- [41] International consensus conferences in intensive care medicine. Ventilator-associated lung injury in ARDS. American Thoracic Society, European Society of Intensive Care Medicine, Societe de Reanimation Langue Francaise. *Intensive Care Med* 1999; 25(12):1444-1452.
- [42] Dreyfuss D, Saumon G. Ventilator-induced lung injury: lessons from experimental studies. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157(1):294-323.
- [43] Eichacker PQ, Gerstenberger EP, Banks SM, Cui X, Natanson C. Meta-analysis of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome trials testing low tidal volumes. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166(11):1510-1514.
-

-
- [44] Brochard L, Roudot-Thoraval F, Roupie E et al. Tidal volume reduction for prevention of ventilator-induced lung injury in acute respiratory distress syndrome. The Multicenter Trial Group on Tidal Volume reduction in ARDS. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158(6):1831-1838.
- [45] Brower RG, Shanholtz CB, Fessler HE et al. Prospective, randomized, controlled clinical trial comparing traditional versus reduced tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome patients. *Crit Care Med* 1999; 27(8):1492-1498.
- [46] Parsons PE, Eisner MD, Thompson BT et al. Lower tidal volume ventilation and plasma cytokine markers of inflammation in patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 2005; 33(1):1-6.
- [47] Villar J, Kacmarek RM, Perez-Mendez L, Guirre-Jaime A. A high positive end-expiratory pressure, low tidal volume ventilatory strategy improves outcome in persistent acute respiratory distress syndrome: a randomized, controlled trial. *Crit Care Med* 2006; 34(5):1311-1318.
- [48] Gattinoni L, Caironi P, Cressoni M et al. Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2006; 354(17):1775-1786.
- [49] Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N et al. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2004; 351(4):327-336.
- [50] Webb HH, Tierney DF. Experimental pulmonary edema due to intermittent positive pressure ventilation with high inflation pressures. Protection by positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis* 1974; 110(5):556-565.
- [51] Muscedere JG, Mullen JB, Gan K, Slutsky AS. Tidal ventilation at low airway pressures can augment lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149(5):1327-1334.
- [52] Hickling KG, Walsh J, Henderson S, Jackson R. Low mortality rate in adult respiratory distress syndrome using low-volume, pressure-limited ventilation with permissive hypercapnia: a prospective study. *Crit Care Med* 1994; 22(10):1568-1578.
- [53] Kregenow DA, Rubenfeld GD, Hudson LD, Swenson ER. Hypercapnic acidosis and mortality in acute lung injury. *Crit Care Med* 2006; 34(1):1-7.
- [54] Rossaint R, Falke KJ, Lopez F, Slama K, Pison U, Zapol WM. Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1993; 328(6):399-405.
-

-
- [55] Rossaint R, Gerlach H, Schmidt-Ruhnke H et al. Efficacy of inhaled nitric oxide in patients with severe ARDS. *Chest* 1995; 107(4):1107-1115.
- [56] Anzueto A, Baughman RP, Guntupalli KK et al. Aerosolized surfactant in adults with sepsis-induced acute respiratory distress syndrome. Exosurf Acute Respiratory Distress Syndrome Sepsis Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334(22):1417-1421.
- [57] Davidson WJ, Dorscheid D, Spragg R, Schulzer M, Mak E, Ayas NT. Exogenous pulmonary surfactant for the treatment of adult patients with acute respiratory distress syndrome: results of a meta-analysis. *Crit Care* 2006; 10(2):R41.
- [58] Spragg RG, Lewis JF, Walmrath HD et al. Effect of recombinant surfactant protein C-based surfactant on the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2004; 351(9):884-892.
- [59] Gattinoni L, Tognoni G, Brazzi L, Latini R. Ventilation in the prone position. The Prone-Supine Study Collaborative Group. *Lancet* 1997; 350(9080):815.
- [60] Gattinoni L, Tognoni G, Pesenti A et al. Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 2001; 345(8):568-573.
- [61] Gattinoni L, Vagginelli F, Carlesso E et al. Decrease in PaCO₂ with prone position is predictive of improved outcome in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2003; 31(12):2727-2733.
- [62] Pelosi P, Tubiolo D, Mascheroni D et al. Effects of the prone position on respiratory mechanics and gas exchange during acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157(2):387-393.
- [63] Stocker R, Neff T, Stein S, Ecknauer E, Trentz O, Russi E. Prone positioning and low-volume pressure-limited ventilation improve survival in patients with severe ARDS. *Chest* 1997; 111(4):1008-1017.
- [64] Derdak S, Mehta S, Stewart TE et al. High-frequency oscillatory ventilation for acute respiratory distress syndrome in adults: a randomized, controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166(6):801-808.
- [65] Fort P, Farmer C, Westerman J et al. High-frequency oscillatory ventilation for adult respiratory distress syndrome--a pilot study. *Crit Care Med* 1997; 25(6):937-947.
-

-
- [66] Demory D, Michelet P, Arnal JM et al. High-frequency oscillatory ventilation following prone positioning prevents a further impairment in oxygenation. *Crit Care Med* 2007; 35(1):106-111.
- [67] Antonelli M, Conti G, Rocco M et al. A comparison of noninvasive positive-pressure ventilation and conventional mechanical ventilation in patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 1998; 339(7):429-435.
- [68] Antonelli M, Conti G, Bui M et al. Noninvasive ventilation for treatment of acute respiratory failure in patients undergoing solid organ transplantation: a randomized trial. *JAMA* 2000; 283(2):235-241.
- [69] Delclaux C, L'Her E, Alberti C et al. Treatment of acute hypoxemic nonhypercapnic respiratory insufficiency with continuous positive airway pressure delivered by a face mask: A randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 284(18):2352-2360.
- [70] Hilbert G, Gruson D, Vargas F et al. Noninvasive ventilation in immunosuppressed patients with pulmonary infiltrates, fever, and acute respiratory failure. *N Engl J Med* 2001; 344(7):481-487.
- [71] Annane D, Sebille V, Charpentier C et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002; 288(7):862-871.
- [72] Bone RC, Fisher CJ, Jr., Clemmer TP, Slotman GJ, Metz CA. Early methylprednisolone treatment for septic syndrome and the adult respiratory distress syndrome. *Chest* 1987; 92(6):1032-1036.
- [73] Meduri GU, Headley AS, Golden E et al. Effect of prolonged methylprednisolone therapy in unresolving acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 280(2):159-165.
- [74] Bartlett RH, Roloff DW, Custer JR, Younger JG, Hirschl RB. Extracorporeal life support - The University of Michigan experience. *Jama-Journal of the American Medical Association* 2000; 283(7):904-908.
- [75] Linden V, Palmer K, Reinhard J et al. High survival in adult patients with acute respiratory distress syndrome treated by extracorporeal membrane oxygenation, minimal sedation, and pressure supported ventilation. *Intensive Care Med* 2000; 26(11):1630-1637.
-

-
- [76] Mols G, Loop T, Geiger K, Farthmann E, Benzing A. Extracorporeal membrane oxygenation: a ten-year experience. *Am J Surg* 2000; 180(2):144-154.
- [77] Peek GJ, Moore HM, Moore N, Sosnowski AW, Firmin RK. Extracorporeal membrane oxygenation for adult respiratory failure. *Chest* 1997; 112(3):759-764.
- [78] Ullrich R, Lorber C, Roder G et al. Controlled airway pressure therapy, nitric oxide inhalation, prone position, and extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) as components of an integrated approach to ARDS. *Anesthesiology* 1999; 91(6):1577-1586.
- [79] Bensberg R, Dembinski R, Kopp R, Kuhlen R. Artificial lung and extracorporeal gas exchange. *Panminerva Med* 2005; 47(1):11-17.
- [80] Wrigge H, Zinserling J, Neumann P et al. Spontaneous breathing improves lung aeration in oleic acid-induced lung injury. *Anesthesiology* 2003; 99(2):376-384.
- [81] Henzler D, Pelosi P, Bensberg R et al. Effects of partial ventilatory support modalities on respiratory function in severe hypoxemic lung injury. *Crit Care Med* 2006; 34(6):1738-1745.
- [82] Putensen C, Mutz NJ, Putensen-Himmer G, Zinserling J. Spontaneous breathing during ventilatory support improves ventilation-perfusion distributions in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159(4 Pt 1):1241-1248.
- [83] Kanak R, Fahey PJ, Vanderwarf C. Oxygen cost of breathing. Changes dependent upon mode of mechanical ventilation. *Chest* 1985; 87(1):126-127.
- [84] Baum M, Benzer H, Putensen C, Koller W, Putz G. [Biphasic positive airway pressure (BIPAP)--a new form of augmented ventilation]. *Anaesthesist* 1989; 38(9):452-458.
- [85] Younes M, Puddy A, Roberts D et al. Proportional assist ventilation. Results of an initial clinical trial. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145(1):121-129.
- [86] Younes M. Proportional assist ventilation, a new approach to ventilatory support. Theory. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145(1):114-120.
- [87] Younes M, Webster K, Kun J, Roberts D, Masiowski B. A method for measuring passive elastance during proportional assist ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164(1):50-60.
-

-
- [88] Younes M, Kun J, Masiowski B, Webster K, Roberts D. A method for noninvasive determination of inspiratory resistance during proportional assist ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163(4):829-839.
- [89] Guttman J, Eberhard L, Fabry B, Bertschmann W, Wolff G. Continuous calculation of intratracheal pressure in tracheally intubated patients. *Anesthesiology* 1993; 79(3):503-513.
- [90] Fabry B, Haberthur C, Zappe D, Guttman J, Kuhlen R, Stocker R. Breathing pattern and additional work of breathing in spontaneously breathing patients with different ventilatory demands during inspiratory pressure support and automatic tube compensation. *Intensive Care Med* 1997; 23(5):545-552.
- [91] Haberthur C, Mols G, Elsasser S, Bingisser R, Stocker R, Guttman J. Extubation after breathing trials with automatic tube compensation, T-tube, or pressure support ventilation. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002; 46(8):973-979.
- [92] Kuhlen R, Guttman J, Nibbe L et al. Proportional pressure support and automatic tube compensation: new options for assisted spontaneous breathing. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* 1997; 111:155-159.
- [93] Kuhlen R, Rossaint R. Electronic extubation--is it worth trying? *Intensive Care Med* 1997; 23(11):1105-1107.
- [94] Wagner PD, Saltzman HA, West JB. Measurement of continuous distributions of ventilation-perfusion ratios: theory. *J Appl Physiol* 1974; 36(5):588-599.
- [95] Dembinski R, Max M, Bensberg R, Rossaint R, Kuhlen R. Pressure support compared with controlled mechanical ventilation in experimental lung injury. *Anesth Analg* 2002; 94(6):1570-6, table.
- [96] Bensberg R, Henzler D, Fackeldey V, Dembinski R, Rossaint R, Kuhlen R. Influence of elevated abdominal pressure (EAP) on lung mechanics and gas exchange during PCV with and without spontaneous breathing. *Critical Care* 2004; 8(Suppl 1):173.
- [97] Lachmann B, Robertson B, Vogel J. In vivo lung lavage as an experimental model of the respiratory distress syndrome. *Acta Anaesthesiol Scand* 1980; 24(3):231-236.
- [98] Karmrodt J, Bletz C, Yuan S, David M, Heussel CP, Markstaller K. Quantification of atelectatic lung volumes in two different porcine models of ARDS. *Br J Anaesth* 2006; 97(6):883-895.
-

-
- [99] Dembinski R, Brackhahn W, Henzler D et al. Cardiopulmonary effects of iloprost in experimental acute lung injury. *Eur Respir J* 2005; 25(1):81-87.
- [100] Dembinski R, Henzler D, Bensberg R, Prusse B, Rossaint R, Kuhlen R. Ventilation-perfusion distribution related to different inspiratory flow patterns in experimental lung injury. *Anesth Analg* 2004; 98(1):211-9, table.
- [101] Henzler D, Dembinski R, Bensberg R, Hochhausen N, Rossaint R, Kuhlen R. Ventilation with biphasic positive airway pressure in experimental lung injury. Influence of transpulmonary pressure on gas exchange and haemodynamics. *Intensive Care Med* 2004; 30(5):935-943.
- [102] Roca J, Wagner PD. Contribution of multiple inert gas elimination technique to pulmonary medicine. 1. Principles and information content of the multiple inert gas elimination technique. *Thorax* 1994; 49(8):815-824.
- [103] Kondili E, Prinianakis G, Anastasaki M, Georgopoulos D. Acute effects of ventilator settings on respiratory motor output in patients with acute lung injury. *Intensive Care Med* 2001; 27(7):1147-1157.
- [104] Kondili E, Prinianakis G, Georgopoulos D. Patient-ventilator interaction. *Br J Anaesth* 2003; 91(1):106-119.
- [105] Xirouhaki N, Kondili E, Mitrouska I, Siafakas N, Georgopoulos D. Response of respiratory motor output to varying pressure in mechanically ventilated patients. *Eur Respir J* 1999; 14(3):508-516.
- [106] Younes M, Kun J, Webster K, Roberts D. Response of ventilator-dependent patients to delayed opening of exhalation valve. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166(1):21-30.
- [107] Richard JC, Carlucci A, Breton L et al. Bench testing of pressure support ventilation with three different generations of ventilators. *Intensive Care Med* 2002; 28(8):1049-1057.
- [108] Kuhlen R, Max M, Dembinski R, Terbeck S, Jurgens E, Rossaint R. Breathing pattern and workload during automatic tube compensation, pressure support and T-piece trials in weaning patients. *Eur J Anaesthesiol* 2003; 20(1):10-16.
- [109] Delaere S, Roeseler J, D'hoore W et al. Respiratory muscle workload in intubated, spontaneously breathing patients without COPD: pressure support vs proportional assist ventilation. *Intensive Care Med* 2003; 29(6):949-954.
-

-
- [110] Varelmann D, Wrigge H, Zinserling J, Muders T, Hering R, Putensen C. Proportional assist versus pressure support ventilation in patients with acute respiratory failure: cardiorespiratory responses to artificially increased ventilatory demand. *Crit Care Med* 2005; 33(9):1968-1975.
- [111] Kondili E, Xirouchaki N, Vaporidi K, Klimathianaki M, Georgopoulos D. Short-term cardiorespiratory effects of proportional assist and pressure-support ventilation in patients with acute lung injury/acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology* 2006; 105(4):703-708.
- [112] Dantzker DR, Lynch JP, Weg JG. Depression of cardiac output is a mechanism of shunt reduction in the therapy of acute respiratory failure. *Chest* 1980; 77(5):636-642.

Danksagung

Ich danke allen, die durch Unterstützung in jedweder Form an dieser Dissertation beteiligt waren.

Meiner Mutter Gisela Bensberg und meinem leider viel zu früh verstorbenen Vater Karl Heinz Bensberg gebührt mein größter Dank. Sie haben mich auf meinem Lebensweg stets geistig und moralisch unterstützend begleitet und so erst die Voraussetzungen für meinen schulischen und beruflichen Werdegang geschaffen.

Meiner Ehefrau Christina Bensberg danke ich für ihre jederzeitige Motivation und Unterstützung, sowie für das Korrekturlesen der Dissertation.

Herrn Prof. Dr. med. Ralf Kuhlen danke ich für die Überlassung des Themas, die konstruktive Unterstützung und nicht zuletzt für seinen Langmut bei der Anfertigung des schriftlichen Teils.

Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Rolf Rossaint danke ich für die Ermöglichung der Durchführung dieser Promotionsarbeit an der Klinik für Anästhesiologie.

Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Dietrich Henzler danke ich für seine Motivation in Phasen der Stagnation, sein jederzeit offenes Ohr und seine exzellenten Antworten auf alle Fragen.

Herrn Thaddäus Stopinski danke ich für die Unterstützung bei der Durchführung des experimentellen Teiles von Seiten des Instituts für Versuchstierkunde.

Erklärung § 5 Abs. 1 zur Datenaufbewahrung

Hiermit erkläre ich, daß die dieser Dissertation zugrunde liegenden Originaldaten in der Klinik für Anästhesiologie bzw. der fachübergreifenden Klinik für operative Intensivmedizin Erwachsene des Universitätsklinikums Aachen hinterlegt sind.