

Aus der Klinik für Anästhesiologie
(Prof. Dr. med. K. Meissner)
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Auswirkungen minderperfundierter
Lungenareale und Beatmungsschäden auf
die elektrische Impedanz von Lungengewebe**

Ermittelt im Tiermodell durch elektrische Impedanztomographie

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Elias Alexander Schulze Kalthoff

aus

Lüdinghausen

Göttingen 2021

Dekan: Prof. Dr. med. W. Brück

Betreuungsausschuss

Betreuer: Prof. Dr. med. O. Mörer

Ko-Betreuer: Prof. Dr. med. C. Ritter

Prüfungskommission

Referent/in Prof. Dr. Onnen Mörer

Ko-Referent/in: PD Dr. Johannes Kowallick

Drittreferent/in: Prof. Dr. Thomas Meyer

Datum der mündlichen Prüfung: 24.11.2022

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "Auswirkungen minderperfundierter Lungenareale und Beatmungsschäden auf die elektrische Impedanz von Lungengewebe – Ermittelt im Tiermodell durch elektrische Impedanztomographie" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den

.....
(Unterschrift)

Die Daten, auf denen die vorliegende Arbeit basiert, wurden teilweise publiziert:

Cambiaghi B, Vasques F, Mörer O, Ritter C, Mauri T, Kunze-Szikszay N, Holke K, Collino F, Maiolo G, Rapetti F, **Schulze Kalthoff E** et al. (2017):
Effects of regional perfusion block in healthy and injured lungs.
Intensive Care Med Exp 5, 46

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	II
Tabellenverzeichnis	III
Abkürzungsverzeichnis	IV
1. Einleitung	1
1.1 Grundlagen	4
2 Material und Methoden	10
2.1 Einteilung der Versuchsgruppen.....	10
2.2 Material.....	11
2.3 Versuchsaufbau.....	12
2.4 Erfasste Messvariablen	14
2.5 Versuchsablauf	15
3 Datenerfassung und Auswertung.....	22
3.1 Finalisierung	24
3.2 Statistik	24
4 Ergebnisse	26
4.1 Statistische Analyse	26
4.2 Impedanzveränderungen	31
4.3 Qualitative Übersicht der Ergebnisse	46
5 Diskussion.....	47
5.1 Grenzen der Arbeit und methodische Einschränkungen des Modells	49
5.2 Ausblick.....	51
6 Zusammenfassung	54
7 Anhang.....	57
8 Literaturverzeichnis	68

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Prozess der EIT-Datenerhebung	7
Abbildung 2: Darstellung des Versuchsaufbaus der EIT.....	8
Abbildung 3: Schematische Darstellung des Versuchsaufbaues inkl. Messinstrumente.....	13
Abbildung 4: Originalbild eines Versuchsaufbaues.	14
Abbildung 5: Darstellung des Versuchsablaufs.....	16
Abbildung 6: CT-Darstellung eines Gefäßplugs.	18
Abbildung 7: Darstellung einer Pulmonalarterie mittels DSA.	19
Abbildung 8: Platzierung des <i>vascular plugs</i>	19
Abbildung 9: Darstellung eines okkludierten Gefäßes und der Kollateralen.	19
Abbildung 10: GUI Cursor Desktopoberfläche.	23
Abbildung 11: Segprof4_wide Desktopoberfläche.....	24
Abbildung 12: Verteilung der EELV aller Gruppen.....	27
Abbildung 13: Verteilung der EIT-Tidalvolumina aller Gruppen.....	29
Abbildung 14: Absolute Impedanzveränderungen in der Kontrollgruppe.	32
Abbildung 15: Absolute Impedanzveränderungen bei VILI + Lavage – ohne Embolisation.	33
Abbildung 16: Absolute Impedanzveränderungen bei VILI + Lavage + Embolisation rechts.	34
Abbildung 17: Absolute Impedanzveränderungen bei VILI + Lavage + Embolisation links.	35
Abbildung 18: Absolute Impedanzveränderungen bei protektiver Ventilation mit Embolisation des rechten Lungenunterlappens.....	36
Abbildung 19: Kontrollgruppe. Absolute Impedanzveränderungen der endexpiratorischen Lungenvolumina.	39
Abbildung 20: VILI + Lavage – ohne Embolisation. Absolute Impedanzveränderungen der endexpiratorischen Lungenvolumina.	40
Abbildung 21: VILI + Lavage + Embolisation rechts. Absolute Impedanzveränderungen der endexpiratorischen Lungenvolumina.	42
Abbildung 22: VILI + Lavage + Embolisation links. Absolute Impedanzveränderungen der endexpiratorischen Lungenvolumina.	43
Abbildung 23: Protektive Ventilation mit Embolisation des rechten Lungenunterlappens.	44
Abbildung 24: Qualitative Übersicht der Ergebnisse.	46

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht der Versuchsgruppen.....	10
Tabelle 2: Material für die Prämedikation.....	11
Tabelle 3: Material für die Intubationsnarkose.....	11
Tabelle 4: Narkose & Kreislaufüberwachung.....	12
Tabelle 5: Material für die Embolisation.....	12
Tabelle 6: Einstellung der Beatmungsparameter.....	20
Tabelle 7: Ablauf der EIT-Messung.....	21
Tabelle 8: Deskriptive Statistik für die EELV.....	26
Tabelle 9: Univariate Signifikanztests (ANOVA) für Messwerte der EELV.....	26
Tabelle 10: <i>Fisher's</i> -LSD-Test der Gruppen der EELV.....	27
Tabelle 11: Brown-Forsythe-Test auf Varianzhomogenität der EELV der Gruppen.....	28
Tabelle 12: Deskriptive Statistik für die EIT-Tidalvolumina aller Gruppen.....	28
Tabelle 13: Univariate Signifikanztests für EIT-Tidalvolumina.....	29
Tabelle 14: LSD-Test für EIT-Tidalvolumina aller Gruppen.....	30
Tabelle 15: Brown-Forsythe-Test auf Varianzhomogenität der EIT-Tidalvolumina.....	30
Tabelle 16: Steigungen der Impedanzverläufe für die EELV, EILV und EIT-VT.....	37
Tabelle 17: Steigung der Impedanzverläufe für die EELV links und rechts.....	45
Tabelle A1: Ereignisprotokoll.....	57
Tabelle A2: Übersicht über computergestützt erhobene Daten.....	58
Tabelle A3: Liste der während der Versuche manuell aufgezeichneten Messwerte.....	59
Tabelle A4: EIT-Messdaten mit expiratorischer und inspiratorischer Impedanz,.....	60
Tabelle A5: Gasaustausch und Beatmungsvariablen.....	61
Tabelle A6: Hämodynamische Messvariablen.....	62
Tabelle A7: Übersicht der Gruppierung.....	63
Tabelle A8: Die Steigungen der jeweiligen Gruppen für die angegebenen absoluten Messparameter in der EIT.....	64
Tabelle A9: Arbeitsoberfläche Dell Statistica.....	65
Tabelle A10: Absolute Impedanzen der EELV „VILI + Lavage, ohne Embolisation“.....	66
Tabelle A11: Absolute Impedanzen der EELV „Kontrollgruppe“ für vier Messzeitpunkte.....	66
Tabelle A12: Diagnosedaten der Krankenhäuser in Deutschland mit ICD10 Lungenembolie.....	67

Abkürzungsverzeichnis

ALI	Acute Lung Injury
AMV	Atemminutenvolumen
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
BAL	Bronchoalveoläre Lavage
CT	Computer Tomographie
DAD	Diffuse Alveolar Damage
DSA	Digitale Subtraktions Angiographie
EELV	Endexpiratorische Lungenvolumina
EILV	Endinspiratorische Lungenvolumina
EIT	Elektrische Impedanztomographie
EIT-VT	EIT-Tidalvolumen, Δ EILV-EELV
FG	Freiheitsgrade (Statistik)
KG	Körpergewicht
MD CTPA	Multidetektor Computertomographie mit pulmonaler Angiographie
MQ	Mittel der Quadrate (Statistik)
PAPRV	Personalized airway pressure release ventilation
PiCCO	Pulse Contour Cardiac Output
R/D	Recruitment/Derecruitment
RACE	Rapid Alveolar Collapse and Expansion
RM	Rekrutierungsmanöver
ROI	Region of Interest
RR	Respiratory Rate, Atemfrequenz, Beatmungsfrequenz
SQ	Quadratsumme
VILI	Ventilator-induced lung injury
VT	Tidalvolumen (<i>Volume tidal</i>)
VTE	Venöse Thrombo-Embolie

1. Einleitung

Aufgrund regionaler Minderperfusion, respektive Embolisation, einer Lungenarterie kommt es pathophysiologischen Prozessen am nachgeschalteten Lungengewebe. Diese Lungenschädigungen können im derzeitigen klinischen Gebrauch anhand etablierter Verfahren wie der Computertomographie zuverlässig detektiert werden (Stein et al. 2006). Zur Untersuchung der Auswirkungen einer Embolisation in geschädigten Lungen wurde ein Versuchsmodell ähnlich zu etablierten Modellen von Klöpping-Ketelaars und Laffey entworfen (Klöpping-Ketelaars et al. 1993; Laffey et al. 2000).

In dieser Arbeit werden die Versuchsmodelle multifaktoriell geschädigt. Der klinische Zustand der Lungen ist letztlich vergleichbar mit Lungengewebe bei einem akuten Lungenversagen, respektive *acute respiratory distress syndrome* (ARDS) (Carrasco Loza et al. 2015).

Im Expertenkonsens zum ARDS von 2012, der sogenannten „Berlin Definition“, ist als eines der Hauptkennzeichen des ARDS ein diffuser Alveolarschaden (*engl. diffuse alveolar damage, DAD*) genannt. Dieser ist unter anderem charakterisiert durch eine erhöhte Alveolarpermeabilität, Atelektasenbildung, Abnahme der Compliance und konsekutives pulmonales Ödem (Ranieri et al. 2012; Rezoagli et al. 2017). Eine Methode, um einen diffusen Alveolarschaden zu verursachen, ist die *ventilator-induced lung injury* (VILI) (Carrasco Loza et al. 2015). Eine VILI ist durch mechanische Schäden am Lungengewebe charakterisiert. Diese umfassen unter anderem überblähte Alveolen, inhomogene Ventilation und einen Wechsel von alveolärem Kollaps mit anschließender Wiedereröffnung (Nieman et al. 2017).

Eine VILI-Beatmung kann also ein ARDS verursachen (Biehl et al. 2013). In dieser Arbeit wird über einen Zeitraum von acht Stunden an ausgewählten Versuchsgruppen eine VILI-Beatmung angewandt, um ein ARDS zu generieren.

Ein weiterer Faktor, der in den Versuchsgruppen zur Schädigung der beatmeten Lunge angewandt wird, ist die bronchoalveoläre Lavage (BAL). Eine BAL kann durch lokale Entzündungsreaktionen zur Ödembildung beitragen (Reinhold et al. 2005).

Die elektrische Impedanztomographie (EIT) bietet als nichtinvasive Methode eine alternative Möglichkeit einer quantitativen und qualitativen Analyse von

Impedanzveränderungen in Geweben. Im Gegensatz zu der Computertomographie ist die EIT im klinischen Alltag noch nicht etabliert. In der Diagnostik von Lungenembolien oder strukturellen Veränderungen des Lungengewebes wird die EIT derzeit nur als zusätzliche Methode angewandt.

Veränderungen im lokalen Blutfluss, die Verteilung des Tidalvolumens und die Atemmechanik sind unter anderem durch die EIT darstellbar (Smit et al. 2002; Frerichs et al. 2009; Adler et al. 2012). In dem vorliegenden Modell werden sowohl die Perfusion (durch Embolisation), als auch die Ventilation (durch VILI) der Lunge beeinflusst.

Diese Arbeit ist Bestandteil der Studie „*Effects of regional perfusion block in healthy and injured lungs*“, die 2017 in *Intensive Care Medicine Experimental* veröffentlicht wurde (Cambiaghi et al. 2017). Ziel der Studie von Cambiaghi et al. ist es, die Effekte eines regionalen Perfusionsblocks an geschädigtem Lungengewebe eines Tiermodells anhand verschiedener Parameter zu ermitteln.

In der Arbeit werden im Rahmen der o. g. Studie die Auswirkungen einer regionalen Minderperfusion der Lunge auf die Impedanzverläufe bei VILI-Beatmung in einem ARDS-Modell anhand der EIT untersucht. Es werden fünf Versuchsmodelle untersucht. Diese unterscheiden sich durch die Beatmungsform und / oder die arterielle Embolisation eines Lungenlappens. Berechnet werden die endexpiratorischen und endinspiratorischen Impedanzen, respektive Lungenvolumina (EELV und EILV) über definierten thorakalen ROI (*regions of interest*). Die Differenz dieser beiden Größen entspricht dem in der EIT gemessenen Tidalvolumen (EIT-VT).

Die oben genannten charakteristischen Prozesse eines ARDS mit Alveolarschaden sollen mithilfe der EIT nachgewiesen werden. Anstiege in der Impedanz können auf erhöhte Widerstände, z. B. durch überblähte Alveolen, hinweisen. Abfälle hingegen können Ausdruck pathologischer Prozesse wie vermehrter Flüssigkeitsansammlung, respektive Ödembildung, und damit verbundenem elektrischem Widerstandsverlust sein. Zur weiteren Untersuchung der Effekte auf die rechte oder linke Lunge werden die endexpiratorischen Lungenvolumina (EELV) seitengetrennt analysiert. Aufgrund der Unterschiede in Anatomie und Atemphysiologie in rechter und linker Lunge sind jeweils andere Verläufe der Impedanz denkbar. Durch die in diesem Versuch angewandte VILI-Beatmung ist zunächst ein Anstieg der Impedanz zu erwarten. Ebenfalls ist in den Lungenbereichen, die von der Perfusion

abgeschnitten sind, von weniger interstitieller Ödembildung auszugehen. Dieser Umstand lässt einen anderen Verlauf der elektrischen Impedanzen erwarten als in den normal durchbluteten Arealen. Die gesammelten Ergebnisse werden qualitativ und quantitativ analysiert.

Auf die Beantwortung der folgenden Fragen wird in der Diskussion explizit eingegangen:

1. Welche Aussagen lassen die Impedanzverläufe in der EIT, bei Embolisation eines Lungenlappens und VILI-Beatmung, in Bezug auf pathophysiologische Prozesse des Lungenmodells zu?
2. Welchen Effekt auf die Perfusion und Ventilation, abgebildet durch die Impedanzverläufe, hat die Embolisation der rechten Lunge im Vergleich zur Embolisation der linken Lunge?

1.1 Grundlagen

1.1.1 Ventilator-induced lung injury (VILI)

Die Pathophysiologie der VILI wird bestimmt durch mechanische Schädigungen an den Membranen der Alveolen, die die Blut-Gas-Barriere bilden. Diese besteht aus einer einschichtigen kapillären Endothelschicht, der Basalmembran und einer alveolären Epithelschicht, mit einer Gesamtdicke von 0,2 μm (Colgrave et al. 1979). Diese dünne Barriere kann physiologische Drücke von bis zu 35 cmH_2O unbeschädigt überstehen (West 2003). Durch Schäden an den Membranen entstehen sowohl überblähte, als auch kollabierte Alveolen, in denen sich Flüssigkeit ansammelt und die Oberflächenspannung stark erhöht wird (Hubmayr 2002). Physikalischer Stress verursacht ferner eine erhöhte Permeabilität der Barriere durch Unterbrechungen der Membranen, wodurch Proteine aus dem Blut und dem Interstitium in die Alveolen gelangen und dort zu osmotisch induzierten Ödemen führen (West et al. 1991).

Experimentelle Studien zeigen die Vielfalt der möglichen Ursachen für eine VILI. Neben der Intensität der Schädigung stellt unter anderem die Dauer der Exposition einen wichtigen Faktor dar. In Kleintieren konnte schon nach kurzer Zeit (< 1 h Beatmung) eine VILI auftreten, wohingegen größere Tiere bis zu 24 Stunden Exposition bedurften (Dreyfuss und Saumon 1998). Daher wird eine VILI-Exposition von mindestens acht Stunden in diesem Modell angesetzt.

Als mechanische Ursachen bei der Entstehung einer VILI werden hauptsächlich a) die Überblähung der Alveolarräume durch zu hohe Beatmungsdrücke und -volumina, b) der wiederholte alveoläre Kollaps mit folgender Wiedereröffnung (Recruitment/Derecruitment) und schließlich c) die inhomogene Ventilation von benachbarten Alveolen und entsprechender physikalischer Stresseinwirkung am Gewebe aufgeführt (Nieman et al. 2017).

Gattinoni et al. beschreiben ferner anhand von drei Parametern welche Faktoren der maschinellen Beatmung bei der Entstehung einer VILI entscheidend sind. Diese Parameter sind das Verhältnis von Tidalvolumen zu alveolärem Druck, die Höhe des gewählten PEEP zur Vermeidung aber auch Entstehung von VILI und schließlich die Bedeutung der

Beatmungsfrequenz und die damit verbundene Mehrbelastung des respiratorischen Systems (Gattinoni et al. 2016).

Ein weiterer Faktor in der Entstehung von akuten Lungenschäden ist die bronchoalveoläre Lavage (BAL). Die BAL dient im klinischen Gebrauch zur Diagnostik von entzündlichen Prozessen und zur Analyse der gewonnenen Zellen aus der Spülflüssigkeit (Costabel und Guzman 2001). Durch Einbringen isotoner Kochsalzlösung in die Alveolen über den Tubus und anschließendes Auswaschen der Flüssigkeit werden jedoch auch pathologische Prozesse begünstigt. Eine lokale Entzündungsreaktion, u. a. durch die Migration von neutrophilen Granulozyten in das behandelte Areal, konnte im Tiermodell nachgewiesen werden (Reinhold et al. 2005). Die BAL wird in diesem Modell genutzt, um Surfactant aus den Alveolen zu spülen und ein Lungenödem zu induzieren. Dies bedingt eine Veränderung der elektrischen Widerstände, welche anhand der EIT dargestellt werden.

Als Folge der multifaktoriellen Schädigung des Lungengewebes kann ein ARDS entstehen. Zusammengefasst können Beatmungseinstellungen und Manipulationen (z. B. BAL) die eine VILI begünstigen also ein ARDS induzieren bzw. aggravieren (Biehl et al. 2013).

Um eine VILI in den vorliegenden Gruppen zu induzieren wurden die entsprechenden Tiere mit Beatmungseinstellungen nach den zuvor genannten Kriterien beatmet. Diese sind detailliert in Abschnitt 2.5.3 (VILI, S. 20) aufgeführt. Die in angewandten Beatmungseinstellung widersprechen somit der 2017er S3-Leitlinie der DGAI (Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie & Intensivmedizin) für eine protektive, invasive Beatmung (Fichtner et al. 2019).

1.1.2 Elektrische Impedanztomographie (EIT)

Bei der elektrischen Impedanztomographie (Impedanz: Lat. „*impedire*“ = „hemmen“, Synonym „Wechselstromwiderstand“) werden über auf der Haut des Patienten angebrachten Elektroden elektrische Wechselströme (Frequenzbereich 20 Hz bis 1 MHz) appliziert und die abgeleiteten Spannungen erfasst, welche von den elektrischen Widerständen im untersuchten Bereich abhängig sind (Hinz et al. 2008). Für diese Arbeit wird das PulmoVista® 500-Modell der Drägerwerk AG & Co. KGaA verwendet.

Es werden von 16 Elektroden elektrische Ströme appliziert. Die so entstehenden Potenzialdifferenzen werden dann von je 13 Elektroden erfasst (Hinz et al. 2008). Somit ergibt sich eine Gesamtzahl von 208 Spannungen (16 Applikationen x 13 Ableitungen) auf der Körperoberfläche pro Erfassungszyklus, die nötig sind, um ein vollständiges EIT-Bild zu konstruieren (Frerichs et al. 2002) (siehe Abbildung 2, Seite 8).

Ein Zyklus der so applizierten Ströme wird „*Frame*“ genannt. Ein solcher Frame beinhaltet die Daten, die für die Zusammensetzung eines sogenannten „rohen EIT-Bildes“ benötigt werden. Diese rohen Bilddaten sind unverarbeitet, also noch keiner weiteren Datenverarbeitung zugeführt worden. Die Anzahl der *Frames* pro Sekunde entspricht der EIT-Scan-Rate. Die Aufzeichnung von bis zu 50 Bildern / Sekunde, entsprechend 50 *Frames*, ermöglicht eine dynamische, bildliche Darstellung der zu untersuchenden Region. Über den rohen EIT-Bildern werden nun die *regions of interest* (ROI) definiert. Anhand der Werte aus der definierten ROI, die mindestens ein Pixel groß sein muss, können die elektrischen Impedanzen als Kurvenverlauf dargestellt werden (Frerichs et al. 2017). In der vorliegenden Arbeit wurde zur Analyse der EELV und EILV die gesamte Lunge als ROI definiert. Zur Analyse der Impedanzveränderungen, je nach Lungenseite, wurde zusätzlich eine Separation der ROI auf die linke und rechte Lunge vorgenommen. Den Prozess der EIT-Datenerhebung zeigt schematisch die Abbildung 1 auf der folgenden Seite.

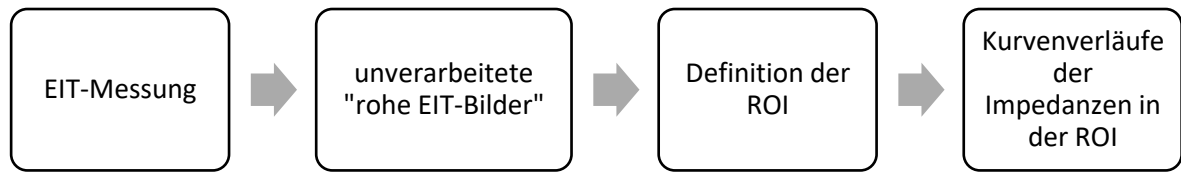


Abbildung 1: Prozess der EIT-Datenerhebung

Unterschiedliche Gewebe weisen unterschiedliche elektrische Widerstände auf (Osypka et al. 1993). Des Weiteren ist der Zustand des untersuchten Gewebes für den elektrischen Widerstand entscheidend. Wird das Lungengewebe stark überbläht, respektive gedehnt, so verlängern sich die Strecken, über die die elektrischen Ströme fließen müssen. Hierdurch erhöht sich der elektrische Widerstand. Physikalische Grundlage für die Berechnung elektrischer Widerstände ist der spezifische Widerstand, definiert als: $R = \rho \times \frac{l}{A}$.

Hierbei ist „ R “ der Widerstand eines Leiters in der Einheit [Ohm], „ ρ “ der spezifische elektrische Widerstand eines Materials bei 20°C in $[\frac{\text{Ohm} \cdot \text{mm}^2}{\text{m}}]$, „ l “ die Länge des Leiters in [m] und „ A “ die Querschnittsfläche des Leiters in [mm²] (Rankin 2009). Veränderungen an einer der Größen können entsprechend den Widerstand erhöhen (z. B. Materialveränderung, Querschnittsverkleinerung) oder verringern (z. B. Länge verkürzen, Querschnitt erhöhen).

Gleichzeitig wird die Leitfähigkeit durch Anstieg der Flüssigkeitsvolumina, beispielsweise Blut oder Ödeme und durch zerstörte Zellbarrieren erhöht. Der elektrische Widerstand sinkt (Frerichs et al. 2017). Mithilfe des sogenannten „*GREIT-Algorithmus*“ wird aus den Messwerten ein zweidimensionales Abbild der spezifischen Impedanzveränderungen rekonstruiert (Adler et al. 2009). Das intravenöse Einbringen von hypertonen NaCl-Lösungen (20 %ig) kann in EIT-Messungen als Kontrastmittel genutzt werden. Der pulmonale Blutfluss wird durch die *first-pass*-Kinetik und den spezifischen Impedanzabfall kurz nach Bolusgabe dargestellt. Dieses Verfahren ist in experimentellen Studien bereits validiert, klinisch jedoch nicht einsetzbar, aufgrund der Nebenwirkungen und Risiken bei Bolusgabe von 20 %iger NaCl-Lösung bei Menschen (Borges et al. 2012; Frerichs et al. 2017).

Die Vorteile im klinischen Nutzen der EIT liegen vor allem in der nichtinvasiven, transportablen Verwendung am Patienten, welche direkt am Bett erfolgen kann (Lymeropoulos et al. 2017). Rekrutierungsmanöver, Änderungen des Tidalvolumen oder des PEEP können mit der EIT kontinuierlich gemessen werden (Frerichs et al. 2017). Ein weiterer relevanter Vorteil besteht in der Darstellung von lokalen Veränderungen der Lunge, wie bei einem Pneumothorax oder einseitiger Ventilation bei selektiver Intubation eines Bronchus (Pulletz et al. 2008; Bhatia et al. 2012). Das nichtinvasive Verfahren der EIT wird in der Regel gut von Patienten toleriert, da es nur selten zu Nebenwirkungen wie Hautveränderungen kommt (Hahn et al. 1998).

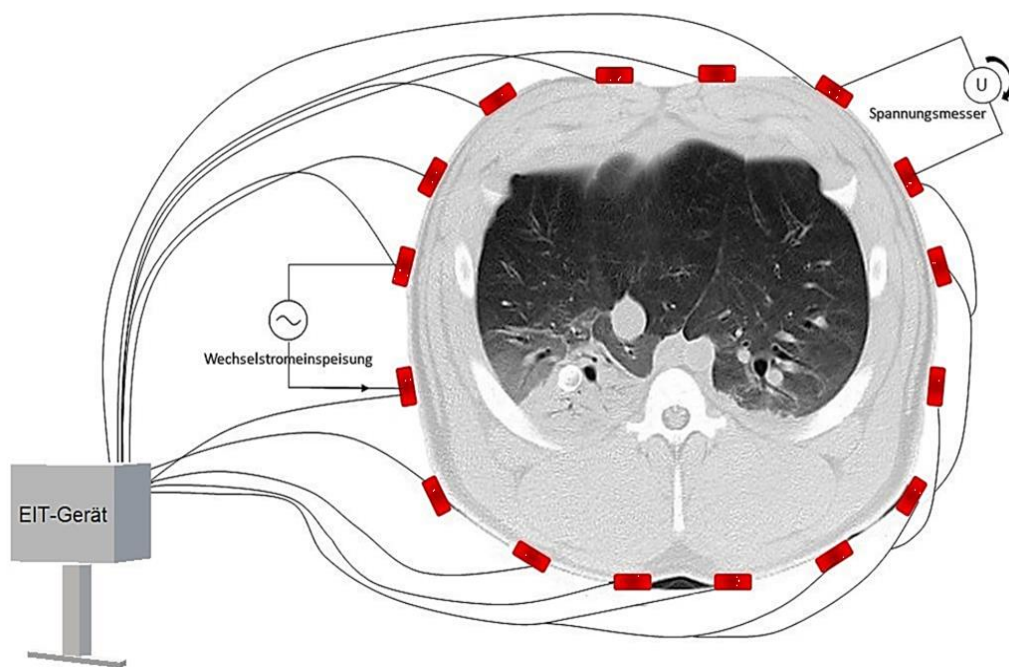


Abbildung 2: Darstellung des Versuchsaufbaus der EIT. Rot gekennzeichnet sind die 16 Oberflächenelektroden, welche zirkulär um den Thorax angebracht sind. Reihum erfolgen Wechselstromspeisungen sowie die Messung der (eigene Darstellung).

1.1.3 Lungenembolie

Eine akute, fulminante Lungenembolie wird durch verschiedene Aspekte gekennzeichnet. Ein wichtiges Kriterium ist hierbei zunächst die Verengung einer Lungenstrombahn aufgrund eines embolischen Ereignisses und damit einhergehend einer Widerstandserhöhung im vorgeschalteten Gefäßsystem, bzw. der Nachlasterrhöhung für den rechten Herzventrikel (Riedel 2001). Systemischen Einfluss haben vor allem Hypoxämie und die Abnahme des Herzminutenvolumens (HMV) (Strauer et al. 1983). Letztlich wird durch den kardiogenen Schock der Tod verursacht.

Für die vorliegende Arbeit ist der Mechanismus der Umverteilung des Blutflusses im Falle einer Lungenembolie wichtig. Aufgrund der höheren Rekrutierungskapazität der Kapillare fließt mehr Blut in die schwerkraftunabhängigen Regionen der Lunge, in denen es durch die folgende Hyperperfusion zu einer relativen Abnahme der pulmonal arteriellen Sauerstoffsättigung (PaO_2) kommt (Burrowes et al. 2011). Dieser relativen Hypoxie folgend kann es über eine hypoxisch pulmonale Vasokonstriktion (Euler-Liljestrand-Mechanismus) zu einer Zunahme des pulmonalen Gefäßwiderstandes kommen. Bei Überschreitung eines kritischen pulmonal arteriellen Druckes, klinisch bei ≥ 25 mmHg in Ruhe, kommt es zu druckbedingten Schädigungen der Lungenkapillare (ebd.). Die Umverteilung des Blutflusses und die dadurch bedingten Veränderungen der Lungenhomogenität in Bezug auf elektrische Widerstände werden mithilfe der EIT dargestellt.

In Deutschland wurden im Jahr 2016 insgesamt 4.769 Todesfälle registriert, entsprechend 8,42 % der Gesamtfallzahl der Patienten mit der ICD10 Diagnose „Lungenembolie“ (Statistisches Bundesamt 2016). Eine schnelle und sichere Diagnostik stellt ein entscheidendes Kriterium zur Senkung der Sterblichkeit von Patienten mit akuter Lungenembolie dar (Zamorano et al. 2014; Konstantinides et al. 2020). Die *European Society of Cardiology* (ESC) benennt in ihren Leitlinien von 2019 die Multidetektor-Computertomographie mit pulmonaler Angiographie (MD CTPA) weiterhin als diagnostisches Mittel der Wahl (Konstantinides et al. 2020). Die EIT spielt aktuell für die Diagnostik einer Lungenembolie im klinischen Alltag noch keine Rolle.

2 Material und Methoden

2.1 Einteilung der Versuchsgruppen

Die Versuche wurden gemäß den Richtlinie 2010/63/EU des Europäischen Parlaments und Begutachtung durch das Niedersächsische Landesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (LAVES), durchgeführt. Das LAVES führt die Studie unter dem Aktenzeichen 33.9-42502-04-15/1757. Bei den Tieren handelte es sich um weibliche Mastschweine mit einem Gewicht von durchschnittlich 61,2 kg ($\pm 2,5$ kg). Die verwendeten Materialien und die Methodik sind Bestandteil der Studie von Cambiaghi et al. (Cambiaghi et al. 2017).

Für die Durchführung des Versuches wurden fünf Tiergruppen geplant. Eine gesunde Kontrollgruppe mit drei Tieren diente als Referenz (Gruppe 1).

Drei Gruppen wurden so beatmet, dass eine VILI hervorgerufen wurde. Gruppe 2 erhielt eine VILI-Beatmung und keine Embolisation. Bei zwei Gruppen wurde zusätzlich zur VILI-Beatmung eine Lungenarterie entweder des rechten (Gruppe 3) oder des linken (Gruppe 4) Unterlappens embolisiert.

Bei Gruppe 5 erfolgte nur eine mechanische Embolisation des rechten Lungenunterlappens. Diese Gruppe wurde protektiv beatmet, wie die Kontrollgruppe. Eine Übersicht der Versuchsgruppen mit Nummerierung zeigt die Tabelle 1.

Tabelle 1: Übersicht der Versuchsgruppen

Gruppe #	Methode	Anzahl Tiere (n)
1	Protektive Beatmung	3
2	VILI + Lavage – ohne Embolisation	4
3	VILI + Lavage + Embolisation (rechts)	5
4	VILI + Lavage + Embolisation (links)	4
5	Protektive Beatmung + Embolisation (rechts)	3

2.2 Material

Die während der Studie verwendeten Materialien sind dem Versuchsablauf entsprechend in Tabellen kategorisiert dargestellt. Die Dosierungen der Medikamente gelten als Richtwerte und konnten im Versuchsablauf angepasst werden. Für die Versuchsvorbereitung und die Prämedikation des Tieres wurden die Materialien aus der Tabelle 2 verwendet. Sofern einzelne Medikamente in mehreren Phasen des Versuchs verwendet wurden, sind diese in den Tabellen nicht doppelt aufgeführt.

Tabelle 2: Material für die Prämedikation

Wirkstoff / Material	Handelsname, Hersteller	Notiz
Azaperon	Stresnil, Janssen, Neuss, Deutschland	2 mg/kg Körpergewicht (KG)
Ketamin	Ketamin Inresa, Inresa, Freiburg i. Br., Deutschland	10 mg/kg
Midazolam	Midazolam, Rotexmedica, Trittau, Deutschland	15 mg i.m. initial, 4-8 mg i.v. nach 10 Minuten

Zur Intubationsnarkose wurden die Medikamente und Geräte aus der Tabelle 3 genutzt in den entsprechenden Dosierungen. Jedes Tier wurde initial über eine Gesichtsmaske mit 100 % O₂ präoxygeniert. Der genaue Ablauf der Narkoseeinleitung und Aufrechterhaltung ist im Abschnitt 2.5.1 (Seite 17) erläutert.

Tabelle 3: Material für die Intubationsnarkose

Wirkstoff / Material	Handelsname, Hersteller	Notiz
AVEA™ Beatmungssystem	CareFusion, Yorba Linda, USA	Beatmungseinheit
Fentanyl	Fentanyl Rotexmedica, Rotexmedica, Trittau, Deutschland	0,05 mg/ml ca. 150 µg i.v. als langsamer Bolus
Ketamin 10 %	Ketamin Inresa, Inresa, Freiburg i. Br., Deutschland	Ca. 100 mg i.v. als langsamer Bolus

Die Tabelle 4 zeigt die Medikamente und Materialien die zur Aufrechterhaltung der Narkose/Kreislaufüberwachung notwendig waren.

Tabelle 4: Narkose & Kreislaufüberwachung

Wirkstoff / Material	Handelsname, Hersteller	Notiz
DASH 3000™ Patient monitor	GE Healthcare, GE Medical Systems, Freiburg, Deutschland	
Gelafundin 4 %	Gelafundin, B. Braun, Melsungen, Deutschland	10 ml/kg/h b. B.
GEM Premier 3000	<i>Instrumentation Laboratory, Bedford, USA</i>	BGA Gerät
Perfusor segura FT 50 ml	B. Braun, Melsungen, Deutschland	
Pulmonary Artery Catheter	Klinikbestand	
PulmoVista® 500	Dräger Medical, Lübeck, Deutschland	EIT Einheit
Pulse Contour Cardiac Output	Pulsion Medical Systems, München, Deutschland	(PiCCO)
Solar™8000M/i Patient monitor	GE Healthcare, GE Medical Systems	

Die für die Embolisation benötigten Materialien sind der Tabelle 5 zu entnehmen.

Tabelle 5: Material für die Embolisation

Material	Hersteller	Notiz
5 Schenkel Katheter	Terumo Medical NV, Leuven Belgien	Schleuse, 0,035 inch, 180 cm hydrophil
Amplatzter vascular plug IV	St. Jude Medical, Eschborn, Deutschland	Gefäßcoil 7 mm/8 mm
Avanti® Gefäßkatheter	Cook Medical, Bloomington, IN, USA	
BV Pulsera	Philips, Niederlande	Durchleuchtungsgerät
Iomeprol: Imeron® 300	Bracco, Konstanz, Deutschland	Kontrastmittel
Pancuronium Inresa 4 mg / 2 ml Injektionslösung	Inresa Arzneimittel GmbH, Freiburg, Deutschland	4 mg bei <i>Breathhold</i> -Manöver und BAL

2.3 Versuchsaufbau

Zur anschaulichen Darstellung des Versuchsaufbaus dient ein Schema und ein Originalbild (Abbildung 3 und Abbildung 4). Die Messinstrumente wurden standardmäßig wie in Abbildung 3 angeordnet. In Abbildung 4 ist eine Originalaufnahme während eines Versuchs

zu sehen. Das Tier ist bereits narkotisiert, intubiert und mit den Überwachungseinheiten verbunden. Zur Hypothermie-Prävention ist die Heißluft-Wärmedecke über den Torso gelegt.

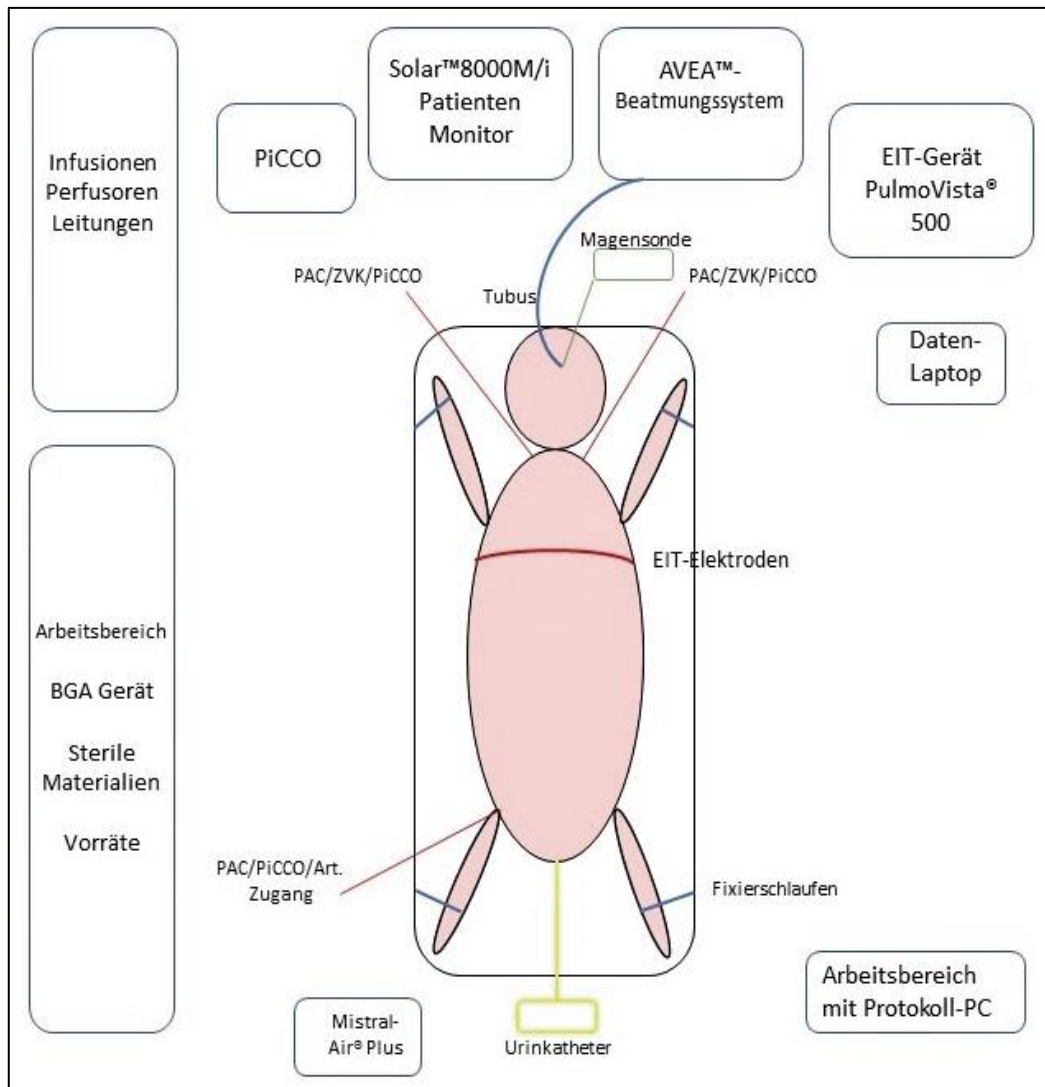


Abbildung 3: Schematische Darstellung des Versuchsaufbaues inkl. Messinstrumente.



Abbildung 4: Originalbild eines Versuchsaufbaues. Zu sehen sind von links nach rechts: Die Wärmedecke, die EIT-Messelektroden und Kabel, Bandfixierung der Vorderläufe, der PICCO-Katheter und ZVK im Hintergrund sowie der Tubus mit Beatmungsschlauch und Filter zur Beatmungseinheit (eigene Aufnahme).

2.4 Erfasste Messvariablen

Während des gesamten Versuchs erfolgte eine automatisierte und manuelle Erhebung von physiologischen Messparametern. Die Datenerhebung erfolgte im Rahmen der Studie von Cambiagli et al. (Cambiagli et al. 2017). Manuelle Messungen erfolgten stündlich zu den jeweiligen Messzeitpunkten laut Protokoll. Die Daten wurden anschließend in Datentabellen erfasst und mit den automatisiert erfassten Daten zusammengeführt. Für die vorliegende Arbeit sind die Daten der EIT bedeutsam, weshalb an dieser Stelle nicht auf die weiteren Messwerte detailliert eingegangen wird.

Eine Übersicht über die aufgezeichneten Messwerte ist dem Anhang zu entnehmen (Tabelle A2 und Tabelle A3, Seite 58 und 59).

2.5 Versuchsablauf

Jeder Versuch gliederte sich in vier Phasen:

1. **Vorbereitung:** Prämedikation, Narkose und Intubation, protektive Beatmung, Versuchsaufbau und Installation der Messinstrumente.
2. **Embolisation:** a) Embolisation der rechten bzw. linken Lunge oder b) keine Embolisation.
3. **Beatmungsphase und Erhebung der Messdaten:** Beatmung der jeweiligen Gruppen nach Protokoll und Messphase über acht Stunden.
4. **Finalisierung:** Nach Beendigung der Messphase wurde die Datenerhebung abgeschlossen. Die Tiere wurden in das CT verbracht und erhielten eine Computertomographie der Lunge. Im Anschluss erfolgte die Euthanasie durch die Veterinärin und letztlich die Extraktion der Lunge für die histologische Analyse.

Zum besseren Verständnis des Versuchsablaufs wird eine schematische Darstellung gezeigt (Abbildung 5, folgende Seite). Die jeweiligen Phasen werden nachfolgend detailliert beschrieben.

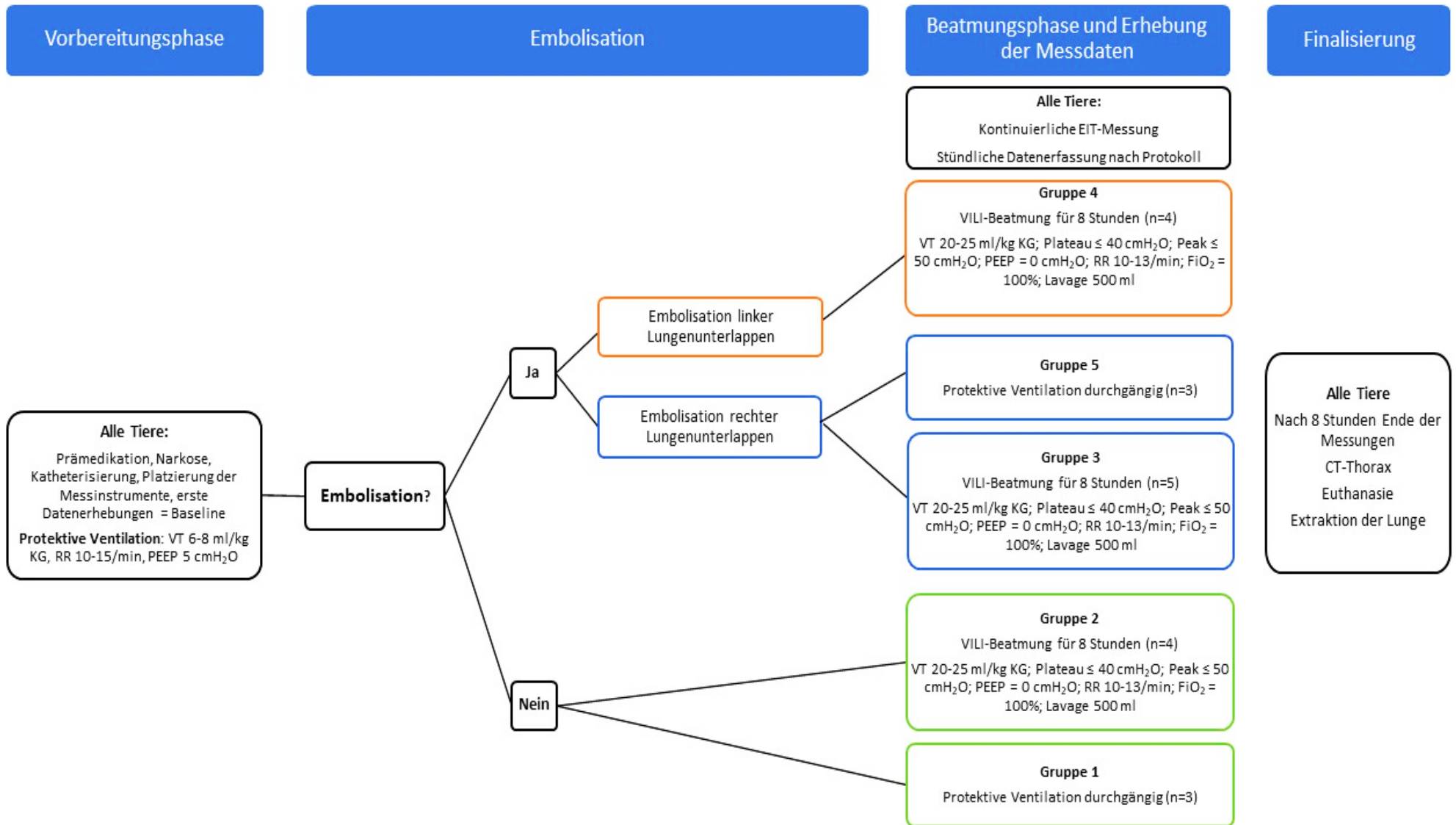


Abbildung 5: Darstellung des Versuchsablaufs. Ablauf von links nach rechts. Abkürzungen: VT: Tidalvolumen; RR: *Respiratory rate*; KG: Körpergewicht.

2.5.1 Vorbereitungsphase

Jedes Tier erhielt am Tag des Versuchs eine Prämedikation (siehe Tabelle 2, Seite 11) als i. m. Injektion. Im Anschluss wurde eine periphere Venenverweilkanüle in einer Ohrvene platziert. Eine Wärmedecke wurde als Hypothermieprophylaxe verwendet.

Das Tier wurde anschließend in den Operationsbereich überführt und der Thorax geschoren. Später konnten an diesen Stellen die EIT-Messelektroden platziert werden. Jedes Tier wurde kreislaufüberwacht. Im Operationssaal wurde mit der Präoxygenierung (mind. 15 l O₂/Min) begonnen. Eingeleitet wurde die Intubation mit den Medikamenten aus Tabelle 3 (Seite 11). Die Intubation wurde daraufhin in Bauchlage durchgeführt. Die Narkose wurde mit der in Tabelle 4 (Seite 12) genannten Medikation und Dosierung aufrechterhalten. Eine volumenkontrollierte Beatmung mit 6 – 8 ml / kg KG (\cong 480 ml bei 60 kg) und 100 % FiO₂ wurde initial eingestellt. Es erfolgten stündliche arterielle und venöse bzw. gemischt-venöse Blutgasanalysen.

Unter Ultraschallkontrolle wurde in Seldingertechnik ein *PiCCO*-System (*Pulse Contour Cardiac Output*, Pulsion Medical Systems, München, Deutschland) in die rechte *A. femoralis* eingebracht. Während des gesamten Versuchs wurde der arterielle Blutdruck invasiv überwacht. In die rechte *V. jugularis externa* wurde eine Schleuse eingebracht, sowie ein *pulmonary artery catheter (PAC)*. Die Schleuse diente als Injektionsort der Infusion für die Messung des *cardiac outputs (CO)*, dt. Herzzeitvolumen/HZV) und des *cardiac index (CI)*, dt. Herzindex/HI) des *PiCCO*-Systems. Die Schleuse in der linken *V. jugularis externa* wurde für den Zugang zu den Pulmonalarterien zur Platzierung des Embolus genutzt.

2.5.2 Embolisation

Im nächsten Schritt erfolgte die Embolisation einer Lungenarterie bei den hierfür vorgesehenen Gruppen. Ziel war es, insgesamt bei zwölf Tieren einen Ast der *A. pulmonalis* zu okkludieren, der den unteren Lungenlappen versorgt. Bei je vier Tieren in der linken Lunge (Gruppe 4), bei weiteren acht in der rechten Lunge (Gruppen 3 und 5). Die Abbildung 6 zeigt einen mechanischen Gefäßverschluss in situ.

Die für die Durchführung benötigten Materialien sind der Tabelle 5 (2.2 Material. Seite 12) zu entnehmen. Als bildgebendes Verfahren wurde die digitale Subtraktionsangiographie (DSA) verwendet. Über eine Schleuse in der V. jugularis externa konnte ein röntgendichter Katheter bis in den Truncus pulmonalis vorgeschoben werden. Die Lage des Katheters wurde unter Durchleuchtung kontrolliert (Abbildung 7 – Abbildung 9). Der Katheter wurde in die Pulmonalarterie vorgebracht, die den linken bzw. rechten unteren Lungenlappen versorgt (Abbildung 7). Der Amplatzer *vascular plug* diente der vollständigen Okklusion eines Gefäßlumens (Abbildung 8). Nach Einbringen des Plugs konnte mittels Kontrastmittelgabe die Perfusion distal der Okklusion ausgeschlossen werden (Abbildung 9).

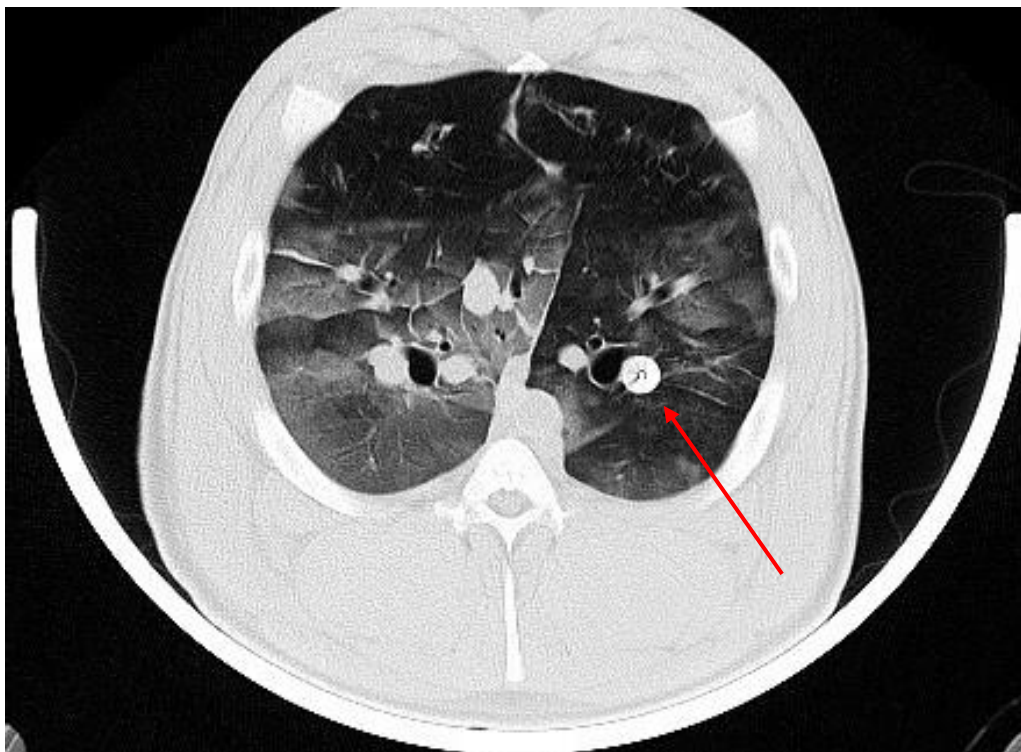


Abbildung 6: CT-Darstellung eines Gefäßplugs. Embolisation des linken Lungenunterlappens. Der rote Pfeil markiert den röntgendichten Gefäßplug (eigene Darstellung).

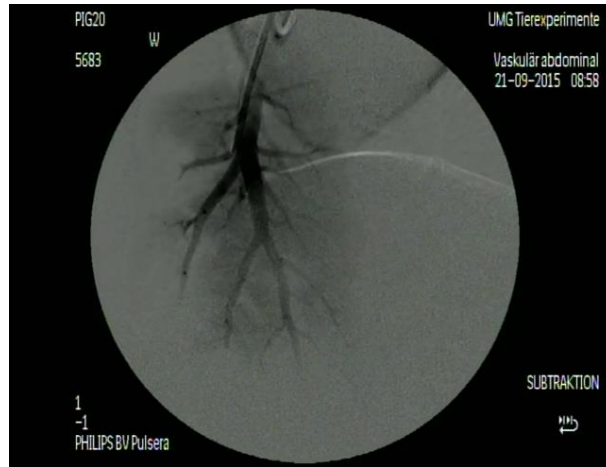


Abbildung 7: Darstellung einer Pulmonalarterie mittels DSA. Der Katheter wird in den versorgenden Ast des Gefäßes eingebracht.



Abbildung 8: Platzierung des *vascular plugs*. Die distale Hypoperfusion ist hier deutlich sichtbar.

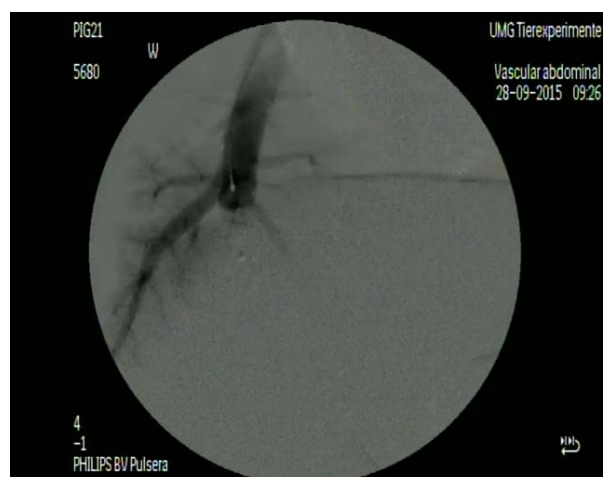


Abbildung 9: Darstellung eines okkludierten Gefäßes und der Kollateralen. Nach der Embolisation ist das Gefäß vollständig verschlossen. Es findet keine distale Perfusion mehr statt.

2.5.3 Beatmungsphase und Erhebung der Messdaten

2.5.3.1 VILI & BAL

Die Gruppen 2, 3 und 4 wurden gemäß eines VILI-Protokolls beatmet. Dieses entsprach für die genannten Gruppen den Beatmungseinstellungen wie in Tabelle 6 aufgelistet.

Tabelle 6: Einstellung der Beatmungsparameter. Die sechs aufgelisteten Parameter wurden am Beatmungsgerät zur Induktion einer VILI eingestellt. PEEP = *Positive end expiratory pressure*; FiO_2 = *Fraction of inspired oxygen*, entsprechend dem Sauerstoffanteil an der Einatemluft.

Tidalvolumen	Plateaudruck	Peakdruck	PEEP	Atemfrequenz	FiO_2
20-25 ml/kg Körpergewicht	$\leq 40 \text{ cmH}_2\text{O}$	$\leq 50 \text{ cmH}_2\text{O}$	0 cmH_2O	± 13 / Minute (Ziel: PaCO_2 $\triangleq 35\text{-}45 \text{ mmHg}$)	$1,0 \triangleq 100 \%$

Zusätzlich erhielt jedes Tier eine bronchoalveoläre Lavage (BAL) nachdem der Embolus platziert wurde. Hierzu wurde zunächst ein sog. *Breathhold*-Manöver durchgeführt, indem die Beatmung für 60 Sekunden pausiert wurde und das Tier ein kurzwirksames Muskelrelaxanz erhielt. Im Anschluss erfolgte die BAL mit 500 ml 0,9 % NaCl-Lösung über den endotrachealen Tubus. Nach etwa zehn Sekunden wurde die Spüllösung wieder extrahiert. Im Anschluss begann die Beatmung mit den o. g. Einstellungen. Der zeitliche Ablauf ist in der Tabelle 7 dargestellt (folgende Seite).

2.5.3.2 EIT

Das System der elektrischen Impedanztomographie bestand bei vorliegendem Versuch aus drei Komponenten. Zum ersten aus der Rechereinheit, zweitens aus einem Verbindungskabel inklusive Adapterstück und letztlich aus den eigentlichen Gelelektroden. Die 16 Elektroden wurden zirkulär um den Thorax des Tieres etwa 3 cm cranial der ersten Mamillen angebracht (siehe hierzu auch Abbildung 2, Seite 8). Auf dieser Höhe wurde auch der Embolus in die Lungenarterien eingebracht. Eine Referenzelektrode wurde etwa 10 cm caudo-lateral der restlichen Elektroden angebracht. Als Referenz zu Beginn der EIT-Messung diente das zuvor beschriebene *Breathhold*-Manöver. Dasselbe Verfahren wurde ebenso am Ende des Versuches angewendet. Die Aufzeichnungen waren somit zeitlich eindeutig zuzuordnen. Der Ablauf der EIT-Messungen ist der Tabelle 7 (folgende Seite) zu entnehmen.

Tabelle 7: Ablauf der EIT-Messung und jeweiliger Beatmungsmodus bei Aktion.

Aktion	Beatmungsmodus
1. Aufkleben der EIT-Elektroden	protektiv
2. Elektrodentest	protektiv
3. Relaxierung des Tieres	protektiv
4. EIT-Messungen bei protektiver Ventilation mind. eine Minute	protektiv
5. Start der EIT-Messung Nach zehn Sekunden Start des <i>breathhold</i> durch Diskonnektion der Beatmungseinheit Bolus 5 ml 20 % NaCl und 10 ml Ringer Lösung in ZVK Rekonnektion der Beatmung 50 bis 60 Sekunden nach Start des <i>breathhold</i> Nach fünf bis zehn Beatmungszyklen → Vermerk der EIT Datei	<i>breathhold</i>
6. Ggf. Embolisation mit Gefäßplug	protektiv
7. EIT-Messungen bei protektiver Ventilation mind. eine Minute	protektiv
8. Wie 5.	<i>breathhold</i>
9. Start der EIT-Messung BAL 500 ml Nach fünf bis zehn Beatmungszyklen → Vermerk der EIT Datei.	BAL
10. EIT-Messungen bei normaler Ventilation mind. eine Minute	protektiv
11. Anpassung der VILI-Beatmung	Anpassung
12. Definitive VILI-Beatmung	VILI
13. EIT Baseline Messung für mindestens eine Minute	VILI
14. Anzahl n Messungen kontinuierlich bzw. Vermerk bei jeder stündlichen VILI-Messung	VILI
Letzte Messung n + 1 ; Relaxierung des Tieres	VILI
Letzte Messung n + 2 ; Letzte EIT Bolus Messung vor CT Wie 5.	<i>breathhold</i>
Letzte Messung n + 3 ; Diskonnektion der EIT-Kabel und der Elektroden.	VILI
Transport ins CT und anschließend Euthanasie, kein EIT.	VILI

3 Datenerfassung und Auswertung

Im Verlauf wurde kontinuierlich der Zustand des Tieres überwacht. Hierzu gehörte das Monitoring der Herz-Kreislauffunktion, Beatmungsparameter, Temperatur und die EIT. In 60-minütigen Abständen wurden die Messzeitpunkte definiert, an denen Daten erhoben wurden. Die zu diesen Zeitpunkten (VILI t1h, t2h, t3h etc.) vorgenommenen Messungen wurden ebenfalls in der EIT protokolliert, um eine spätere Zuordnung zu den entsprechenden EIT-Datensätzen und den Messzeitpunkten vornehmen zu können. Eine beispielhafte Darstellung eines Ereignisprotokolls ist im Anhang zu finden (Tabelle A1, Seite 57). Alle Daten wurden während der Versuchsdurchführung protokolliert in Microsoft® Excel® 2016. Eine Übersicht der erhobenen Daten findet sich im Anhang (Tabelle A2, Seite 58). Die EIT-Messung erfolgte kontinuierlich.

Die erhobenen Datensätze der EIT wurden mithilfe eines MATLAB-Programmes, *GUI Cursor* (The MathWorks Inc., Natick, USA) analysiert (Abbildung 10, folgende Seite). Im nächsten Schritt wurde eine *region of interest* (ROI) festgelegt. Die hierbei errechneten Daten stellen als sogenannte *impedance courses* den Verlauf der Impedanzveränderung dar. Zudem konnten aus den endexpiratorischen und endinspiratorischen Werten die jeweiligen Tidalvolumen (EIT-VT) errechnet werden. Ebenso konnte eine Differenzierung der ROI vorgenommen werden, wodurch eine Analyse der rechten und linken Lungenseite separat möglich war (Abbildung 11). Die Daten sind beispielhaft für das Tier 23 im Anhang in der Tabelle A4, Seite 60, dargestellt. Eine statistische Auswertung erfolgte mit STATISTICA® 12.5 (StatSoft Dell Statistica, Tulsa, USA). Siehe hierzu auch die Tabelle A9, Seite 65, für die Arbeitsoberfläche der statistischen Auswertung.

Die Grafiken im Kapitel 4.2 zeigen die absoluten Impedanzveränderungen für die jeweiligen Gruppen. Die absoluten Impedanzveränderungen werden in Ohm*m als Einheit auf der Ordinate aufgetragen. In allen Grafiken werden Boxplots mit Medianen dargestellt. Die Whisker geben die jeweiligen Perzentile mit 5 % Koeffizient der Ergebnisse an.

Die Skalierung der Grafiken wurde einheitlich gewählt, sodass eine bessere Vergleichbarkeit der Grafiken einerseits, aber auch die Darstellung der EELV, EILV und EIT-VT gleichzeitig erfolgen konnte.

Die dargestellten Werte beziehen sich auf die Zeitangabe welche auf der Abszissenachse aufgetragen ist (Zeit [h]; 0,0 – 8,0). Diese werden zum besseren Verständnis im Text als Messpunkte $t_0 - t_8$ aufgeführt.

Bei den Gruppen 2, 3 und 4 kann der Beginn der VILI-Beatmung der Tabelle A7 (Seite 63) entnommen werden. Ebenso für die Gruppe 5 der Zeitpunkt der Embolisation.

Die Verläufe der Impedanzveränderungen wurden ab dem Zeitpunkt der VILI-Beatmung, im Mittel t_1 , bis zum Endmesspunkt t_8 als Geraden berechnet und die Steigungen in $\Delta Ohm * m$ angegeben. Für die Gruppen ohne VILI-Beatmung wurde der Zeitpunkt t_0 ($\cong 0,0$ h) als Startpunkt gewählt.

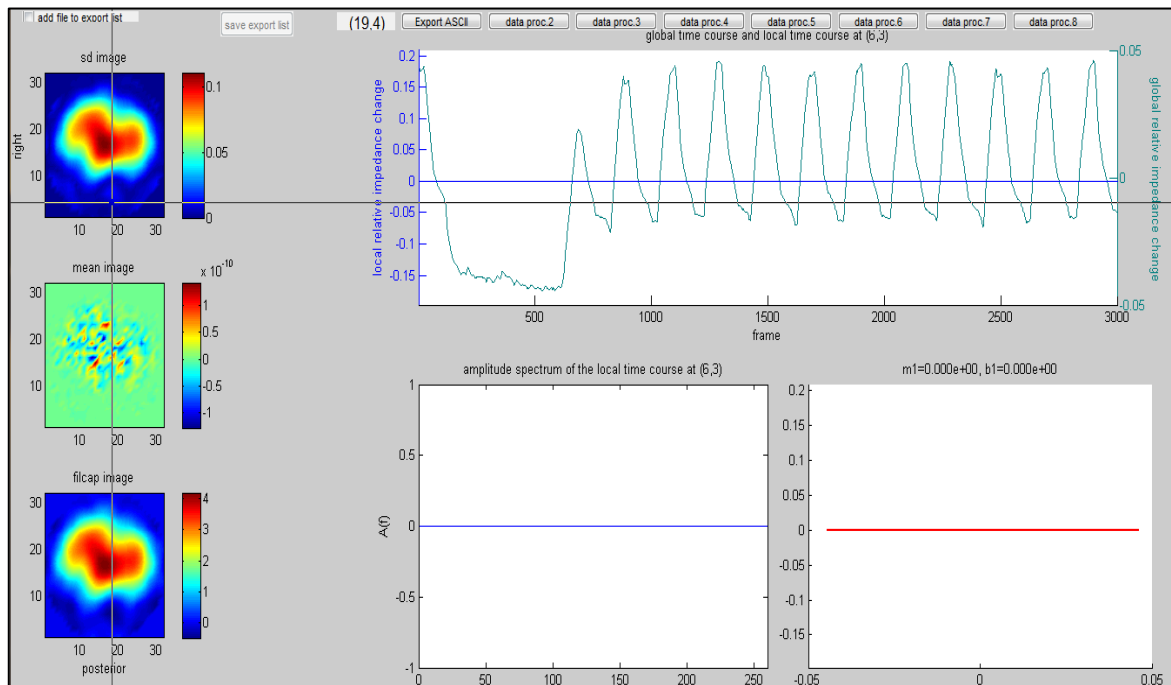


Abbildung 10: GUI Cursor Desktopoberfläche. Lokale Impedanzveränderungen bei Inspiration und Expiration können betrachtet werden.

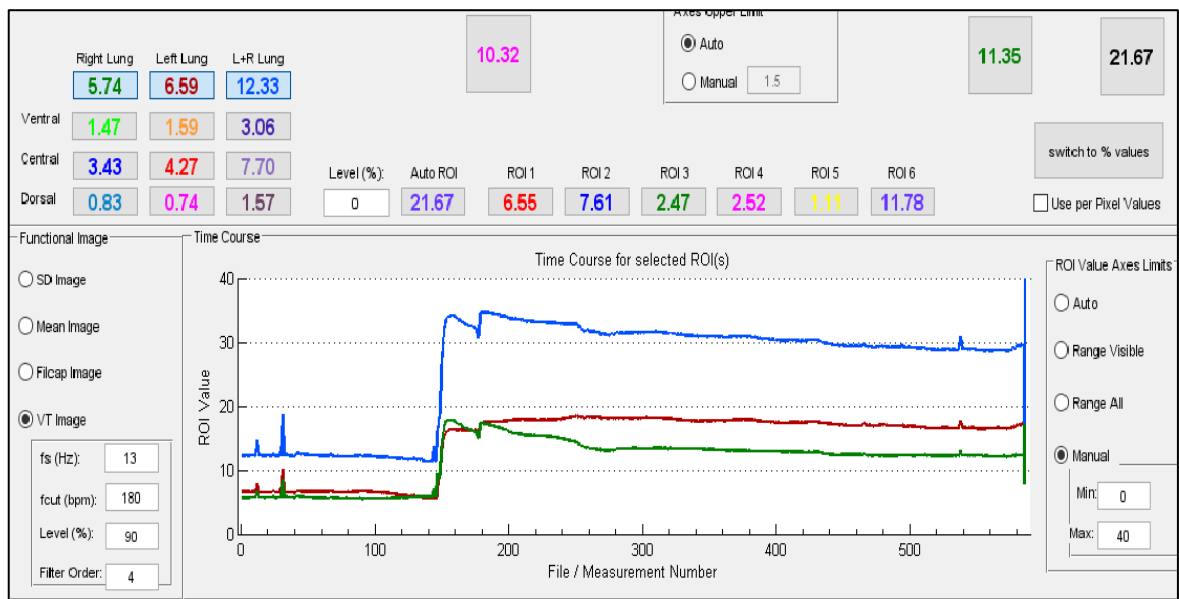


Abbildung 11: Segprof4_wide Desktopoberfläche. Beispielhafte Aufnahme für die Auswertung der ROI und Impedanzverläufe über die Zeit.

3.1 Finalisierung

Zum Ende des Versuchs wurde jedes Tier unter Beatmung in ein CT gebracht und erhielt dort eine Computertomographie der Lunge. Im Anschluss wurde das Tier in den Operationsbereich zurück gebracht und dort durch die zuständige Veterinärin euthanasiert (Pentobarbital ca. 4 g und KCl-Lösung ca. 40 mEq/l).

3.2 Statistik

Zunächst erfolgte eine übergeordnete Einteilung aller Gruppen in die Kontrolle (1), die reine Embolisationsgruppe (2) und eine Gruppe in der alle Tiere mit VILI-Beatmung (3) zusammengeführt waren. Die so erhobenen Daten wurden, ohne die zeitliche Komponente einzubeziehen, zusammengefasst. Dies ermöglichte die Analyse einer großen Anzahl von Messpunkten zwischen den zuvor genannten Gruppen. Für eine statistisch aussagekräftige Analyse der Impedanzverläufe im zeitlichen Verlauf war die Gruppengröße nicht ausreichend. Hierauf wird in der Diskussion der Ergebnisse detailliert eingegangen.

Die Messvariablen der Gruppen 1 und 2 wurden stündlich aufgezeichnet und gemessen. Die Resultate sind die Mediane von acht Messpunkten. Die Werte der VILI-Gruppen wurden ebenfalls stündlich aufgezeichnet. Zusätzlich wurde noch eine Messung nach der Embolisation zwischen der *Baseline* und dem ersten „einstündigen“ Messpunkt erhoben. Die

Ergebnisse dieser Gruppen sind also die Mediane von neun Messzeitpunkten. Die Daten sind, sofern nicht anders angegeben als Mediane mit der jeweiligen Standardabweichung dargestellt.

Vergleiche von kontinuierlich gemessenen Variablen in den drei Hauptgruppen zu jedem Messzeitpunkt erfolgten mit einer einfaktoriellen ANOVA-Analyse und mit dem *Fisher's-least-significant-difference-Test* (*Fisher's-LSD-Test*).

Die Überprüfung der Varianzhomogenität erfolgte durch einen Brown-Forsythe Test.

Ein p-Wert $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant definiert.

Die Analysen wurden durchgeführt mit dem Programm STATISTICA® 12.5.

4 Ergebnisse

4.1 Statistische Analyse

4.1.1 Vergleiche der EELV aller Gruppen ohne zeitliche Komponente

Es wurde eine einfaktorielle ANOVA-Analyse durchgeführt, um zu untersuchen, ob es einen Unterschied in den Verläufen der EELV gibt. Die Messwerte [Ohm*m] wurden für jedes Tier einer Gruppe zu jedem Messzeitpunkt in die entsprechende Hauptgruppe eingeteilt: Kontrolle (n = 30, MW = 1,92, SD = 0,15), Embolisation (n= 30, MW = 1,79, SD = 0,17) und alle VILI (n = 48, MW = 1,72, SD = 0,18).

Die Daten waren für jede Gruppe normalverteilt und Varianzhomogenität war gemäß Brown-Forsythe-Test gegeben ($p > 0,05$, Tabelle 11, Abbildung 12). Die endexpiratorischen Lungenvolumina unterschieden sich signifikant für die Bedingungen der Ventilation zwischen allen Gruppen, $p < 0,005$ (siehe Tabelle 8 und Tabelle 9).

Tabelle 8: Deskriptive Statistik für die EELV, Einheit in [Ohm*m], n = 108

Gruppe	Mittelwert [Ohm*m]	Anzahl (n)	Standardabweichung.
Kontrolle	1,92	30	0,15
Embolisation	1,79	30	0,17
Alle VILI	1,72	48	0,16

Tabelle 9: Univariate Signifikanztests (ANOVA) für Messwerte der EELV. Sigmasbeschränkte Parametrisierung. SQ = Quadratsumme, FG = Freiheitsgrade, MQ = Mittel der Quadrate, F = F-Verteilung, p = Signifikanz

Effekt	SQ	FG	MQ	F	p
Konstante	336,50	1	336,50	13073,48	0,00
Gruppe	0,74	2	0,37	14,31	0,00
Fehler	2,70	105	0,03		

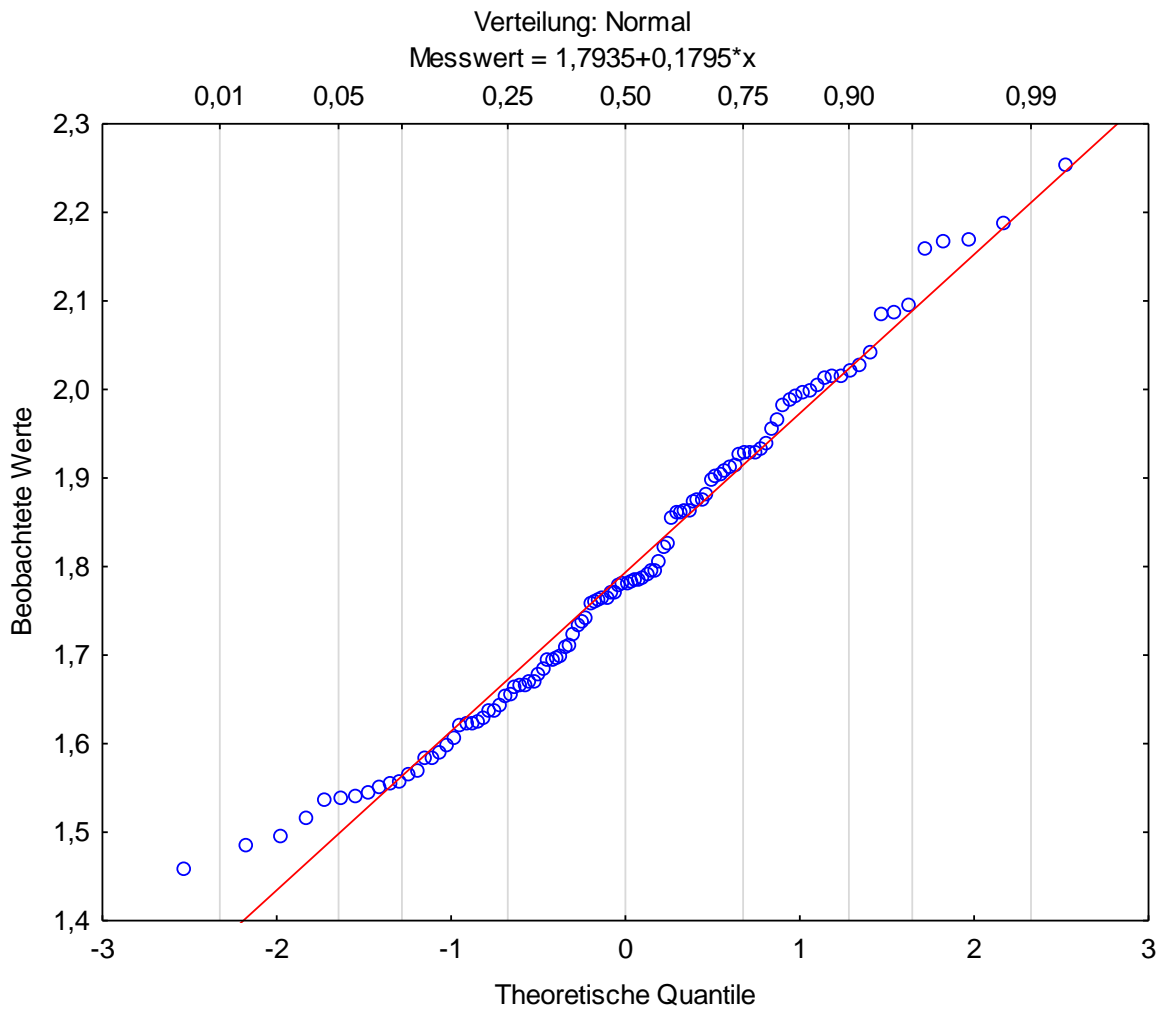


Abbildung 12: Verteilung der EELV aller Gruppen. Anzahl der beobachteten Werte $n = 108$ als blaue Kreise. Die rote Linie markiert die statistische Normalverteilung.

Tabelle 10: *Fisher's*-LSD-Test der Gruppen der EELV. Signifikanzniveau der Gruppen zueinander. Wahrscheinlichkeiten für Post-hoc-Tests Fehler: Mittel der Quadrate (MQ) (zwischen Gruppen) = 0,026, Freiheitsgrade (FG) = 105,00. Mittelwerte unter der Gruppenzuordnung aufgeführt.

	Gruppe	1 ± 1,92	2 ± 1,79	3 ± 1,72
1	Kontrolle		0,003	0,000
2	Embolisation	0,003		0,048
3	Alle VILI	0,000	0,048	

Der *Fisher's-LSD*-Test der drei Gruppen zeigte einen signifikanten Unterschied aller Gruppen zueinander (Tabelle 10). Zwischen der Kontrollgruppe und Embolisation zeigte sich ein Signifikanzniveau von 0,003, sowie zwischen Kontrolle und allen VILI ein Signifikanzniveau von $p < 0,0001$. Die Analyse der Embolisationsgruppe und allen VILI ergab ein Signifikanzniveau von 0,048.

Tabelle 11: Brown-Forsythe-Test auf Varianzhomogenität der EELV der Gruppen. Effekte signifikant für $p > 0,05$ entsprechend der Varianzhomogenität. SQ = Quadratsumme, FG = Freiheitsgrade, MQ = Mittel der Quadrate, F = F-Verteilung, p = Signifikanz

Variable	SQ Effekt	FG Effekt	MQ Effekt	SQ Fehler	FG Fehler	MQ Fehler	F	p
Messwert	0,005	2	0,003	0,84	105	0,01	0,35	0,72

4.1.2 Vergleiche der EIT-VT aller Gruppen ohne zeitliche Komponente

Es wurde ebenfalls eine einfaktorielle ANOVA berechnet, um zu untersuchen, ob es einen Unterschied in den Verläufen der Tidalvolumina gab. Die Messwerte wurden für jedes Tier einer Gruppe zu jedem Messzeitpunkt in die entsprechende Gruppe eingeteilt: Kontrolle (n = 30, MW = 0,17, SD = 0,02), Embolisation (n = 30, MW = 0,15, SD = 0,03) und alle VILI (n = 48, MW = 0,32, SD = 0,09). Sofern nicht anders angegeben sind die erhobenen Messwerte in der Einheit [Ohm*m] erfasst. Die Daten waren für jede Gruppe normalverteilt. Varianzhomogenität war gemäß dem Brown-Forsythe-Test nicht gegeben ($p < 0,05$, Tabelle 15, Abbildung 13). Die EIT-Tidalvolumina unterschieden sich statistisch signifikant für die verschiedenen Bedingungen der Ventilation in der ANOVA Analyse, $p < 0,005$, siehe Tabelle 12 und Tabelle 13 (folgende Seite).

Tabelle 12: Deskriptive Statistik für die EIT-Tidalvolumina aller Gruppen

Gruppe	Mittelwert	Anzahl (n)	Standardabweichung
EIT-VT Kontrolle	0,169	30	0,020
EIT-VT nur Embolisation	0,151	30	0,032
EIT-VT alle VILI	0,316	48	0,098
Alle	0,229	108	0,103

Tabelle 13: Univariate Signifikanztests für EIT-Tidalvolumina. Sigmabeschränkte Parametrisierung Typ VI Dekomposition. SQ = Quadratsumme, FG = Freiheitsgrade, MQ = Mittel der Quadrate, F = F-Verteilung, p = Signifikanz

Effekt	SQ	FG	MQ	F	p
Konstante	4,61	1	4,61	986,73	0,00
Gruppe	0,65	2	0,33	69,92	0,00
Fehler	0,49	105	0,00		

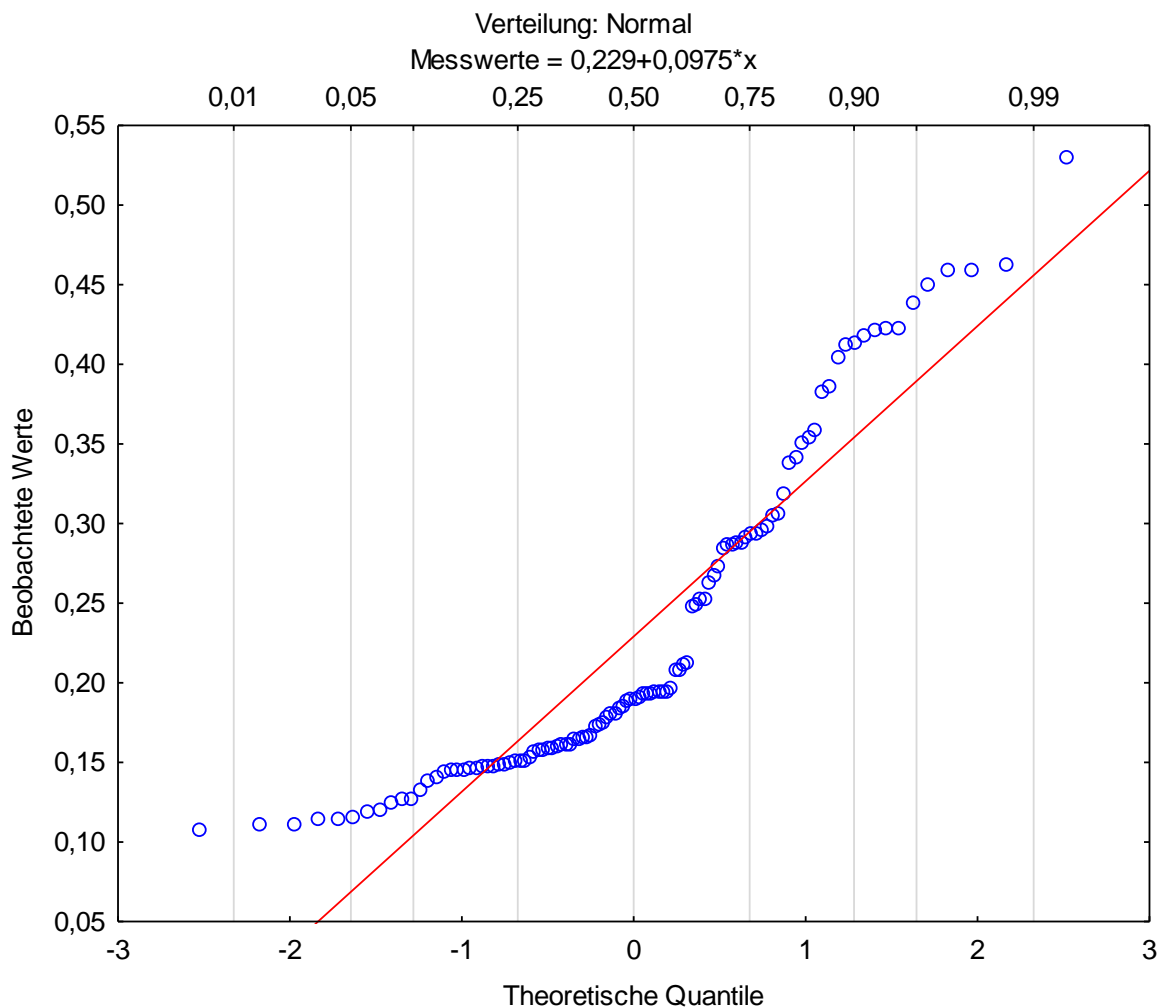


Abbildung 13: Verteilung der EIT-Tidalvolumina aller Gruppen. Anzahl der beobachteten Werte $n = 108$, Werte als blaue Kreise. Die rote Linie markiert die Normalverteilung.

In der LSD-Analyse für die EIT-Tidalvolumina (Tabelle 14, folgende Seite) wird das Signifikanzniveau jeweils für den Vergleich der „EIT-VT alle VILI“ mit den beiden anderen Gruppen erreicht (0,0). Die Ergebnisse für den Vergleich der Kontrollgruppe mit der alleinigen Embolisation sind nicht signifikant (0,32).

Tabelle 14: LSD-Test für EIT-Tidalvolumina aller Gruppen. Wahrscheinlichkeiten für Post-hoc-Tests Fehler: Mittel der Quadrate (zwischen Gruppen) = 0,005, Freiheitsgrade = 105,00. Mittelwerte unter der Gruppenzuordnung angegeben.

	Gruppe	1 ± 0,17	2 ± 0,15	3 ± 0,32
1	EIT-VT Kontrolle		0,32	0,00
2	EIT-VT nur Embolisation	0,32		0,00
3	EIT-VT alle VILI	0,00	0,00	

Tabelle 15: Brown-Forsythe-Test auf Varianzhomogenität der EIT-Tidalvolumina. Effekte signifikant für $p < 0,05$. SQ = Quadratsumme, FG = Freiheitsgrade, MQ = Mittel der Quadrate, F = F-Verteilung, p = Signifikanz

Variable	SQ Effekt	FG Effekt	MQ Effekt	SQ Fehler	FG Fehler	MQ Fehler	F	p
Messwerte	0,09	2	0,04	0,19	105	0,00	24,21	0,00

4.1.3 Zusammenfassung der statistischen Analyse

Hinsichtlich der statistischen Analyse lassen sich die Ergebnisse wie folgt zusammenfassen. Die EELV aller Gruppen unterscheiden sich signifikant im Verlauf. Die EIT-VT der VILI Gruppen erreichen Signifikanzniveau im Vergleich mit den beiden anderen Gruppen. Die EIT-VT der Kontrollgruppe unterscheiden sich nicht signifikant von den Daten der Gruppe mit alleiniger Embolisation. In der Analyse der EELV ist die Varianzhomogenität gegeben und es liegt eine Normalverteilung der Werte vor. Bei Analyse der EIT-VT konnte keine Varianzhomogenität erzielt werden, jedoch sind auch hier die Werte normalverteilt. Eine qualitative Übersicht über alle Ergebnisse, auch der Impedanzveränderungen, ist in Abbildung 24 (Abschnitt 4.3, Seite 46) dargestellt.

4.2 Impedanzveränderungen

Zur Methodik der Datenerfassung und Auswertung siehe Kapitel 3, Seite 22. Die im Detail beschriebenen Zeitpunkte, beispielsweise t_2 , geben die Messzeitpunkte in Stunden auf der Abszissenachse (0,0 – 8,0 h) an. Die Steigungen errechnen sich im Mittel ab dem Zeitpunkt der VILI- Beatmung t_1 bis t_8 und sind in $\Delta Ohm * m$ angegeben. Für die Gruppen ohne VILI- Beatmung wurde der Zeitpunkt t_0 (0,0 h) als Startpunkt gewählt.

Sofern eine VILI-Beatmung erfolgte, ist der Beginn in den Grafiken mit einer vertikalen blauen Linie gekennzeichnet (|).

4.2.1 Absolute Impedanzveränderungen unter Betrachtung der Lungenvolumina

Die absoluten Impedanzveränderungen zeigen jeweils die „Median **EELV**“ oder „Median **EILV**“ mit dem aus der Differenz der beiden resultierenden EIT-Tidalvolumen (EIT-VT) in der Einheit $Ohm*m$.

4.2.2 Kontrollgruppe (1)

Die Kontrollgruppe zeigt in Abbildung 14 (folgende Seite) einen homogenen Impedanzverlauf über die Zeit. Die Steigungen wurden hierbei von t_0 ausgehend gemessen, da es keinen Start einer VILI-Beatmung gab. Für die EELV zeigte sich die Gesamtsteigung mit $-0,048 \Delta Ohm * m$ größer als die der EILV mit $-0,056 \Delta Ohm * m$. Für das EIT-VT ergab sich eine Steigung von $-0,007 \Delta Ohm * m$, was einem nahezu linearen Verlauf entspricht und die geringe Differenzänderung der EELV und EILV zeigt. Die Differenz der EILV zwischen t_0 und t_8 beträgt $0,45 \Delta Ohm * m$. Die EELV Gesamtdifferenz beträgt $0,38 \Delta Ohm * m$.

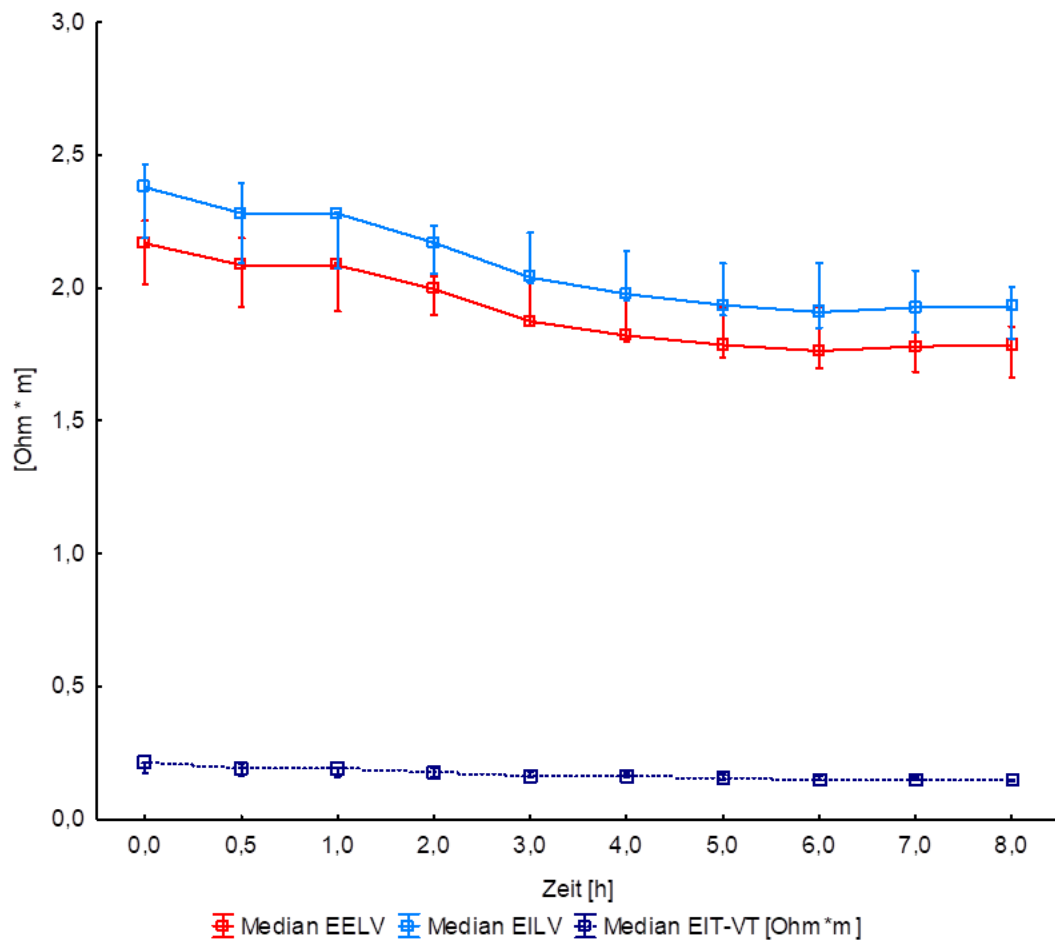


Abbildung 14: Absolute Impedanzveränderungen in der Kontrollgruppe. Gemittelt zum jeweiligen Messzeitpunkt laut Protokoll. Median-Box und Whisker als Perzentilen mit 5 % Koeffizient.

4.2.3 VILI, Lavage, ohne Embolisation (2)

Die absoluten Impedanzveränderungen der Gruppe VILI bei Lavage ohne Embolisation zeigen im Verlauf der EILV in Abbildung 15 zunächst einen schwächeren Abfall bis $t_{0,5}$ ($\Delta t_{0-t_{0,5}} = 0,04 \text{ Ohm} \cdot \text{m}$) als die EELV ($\Delta t_{0-t_{0,5}} = 0,21 \text{ Ohm} \cdot \text{m}$). Zwischen $t_{0,5}$ und t_1 erfolgt dann sowohl von EELV ($\Delta + 0,18 \text{ Ohm} \cdot \text{m}$), als auch von EILV ($\Delta + 0,45 \text{ Ohm} \cdot \text{m}$) ein Anstieg, was in einer sprunghaften Zunahme des VT sichtbar wird $\Delta t_{0-t_1} = 0,37 \text{ Ohm} \cdot \text{m}$. Über die folgenden Messzeitpunkte verlaufen die EELV und EILV nahezu parallel was in einem Abfall des EIT-VT zwischen t_1 ($0,56 \text{ Ohm} \cdot \text{m}$) und t_8 ($0,40 \text{ Ohm} \cdot \text{m}$) resultiert. Über den Zeitraum t_1-t_8 , also nach Beginn der VILI-Beatmung bei $t_{0,59} \text{ h}$ (blaue vertikale Linie), ergibt sich für die EELV eine Steigung von $-0,054 \Delta \text{Ohm} \cdot \text{m}$, für die EILV $-0,087 \Delta \text{Ohm} \cdot \text{m}$ und das EIT-VT $-0,022 \Delta \text{Ohm} \cdot \text{m}$.

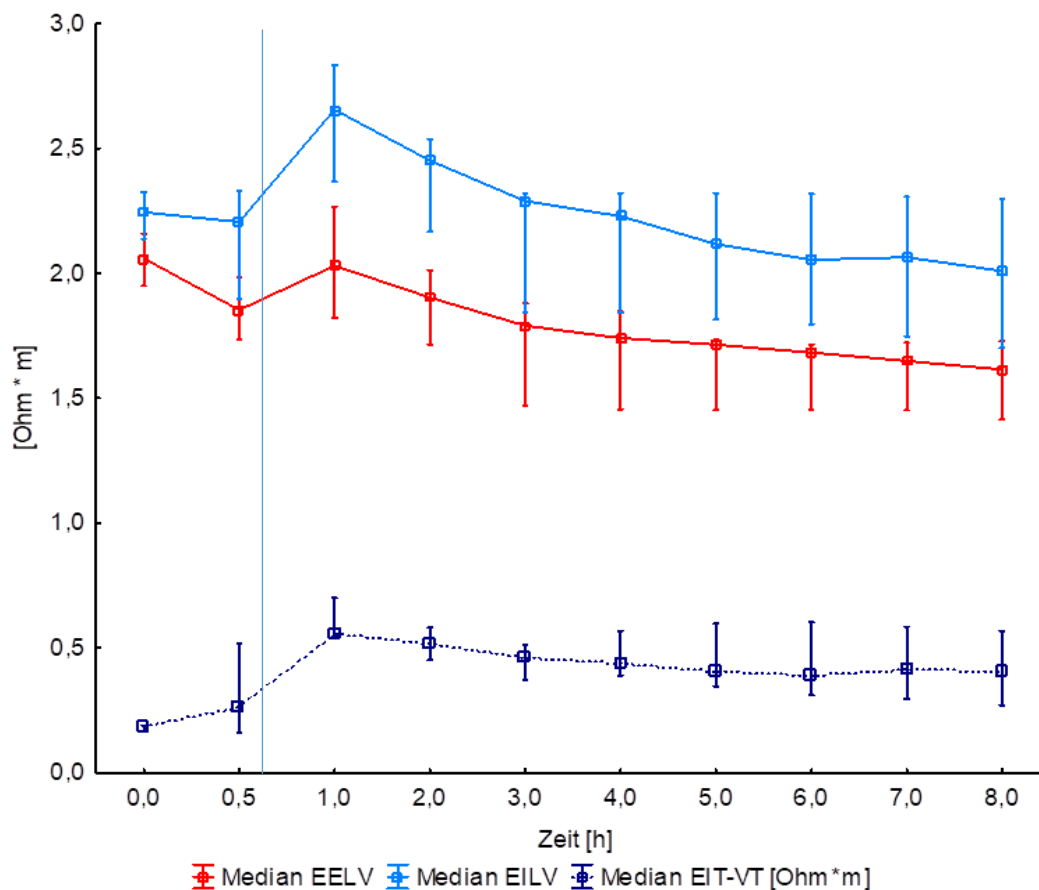


Abbildung 15: Absolute Impedanzveränderungen bei VILI + Lavage – ohne Embolisation. Gemittelt zum jeweiligen Messzeitpunkt laut Protokoll. Median-Box und Whisker als Perzentilen mit 5 % Koeffizient. Die vertikale blaue Linie markiert den Beginn der VILI-Beatmung im Mittel für diese Gruppe.

4.2.4 VILI, Lavage, Embolisation rechts (3)

Die Impedanzverläufe bei VILI, Lavage und Embolisation rechts zeigen zunächst einen Abfall der EELV und der EILV. Diese verlaufen nahezu parallel, was sich am EIT-VT ($t_0 = 0,17 \text{ Ohm} \cdot \text{m}$, $t_1 = 0,16 \text{ Ohm} \cdot \text{m}$) zeigt (Abbildung 16). Nach Beginn der VILI-Beatmung steigen die EILV von $t_1 = 1,87 \text{ Ohm} \cdot \text{m}$ auf $t_2 = 2,3 \text{ Ohm} \cdot \text{m}$ ($\Delta 0,43 \text{ Ohm} \cdot \text{m}$). Die EELV steigen lediglich von $t_1 = 1,67 \text{ Ohm} \cdot \text{m}$ auf $t_2 = 1,82 \text{ Ohm} \cdot \text{m}$ ($\Delta 0,15 \text{ Ohm} \cdot \text{m}$). Dies zeigt der Anstieg des EIT-VT auf $t_2 = 0,45 \text{ Ohm} \cdot \text{m}$. Sowohl die EELV als auch EILV beschreiben im weiteren Verlauf bis t_8 eine Regression, wobei sich EILV und EELV annähern. Das EIT-VT verbleibt nach t_2 auf höheren Werten im Vergleich zu $t_0 - t_1$, und verringert sich von $t_2 = 0,45 \text{ Ohm} \cdot \text{m}$ auf $t_8 = 0,29 \text{ Ohm} \cdot \text{m}$. Die Steigungen $t_2 - t_8$ ergeben für die EELV $-0,04 \Delta \text{Ohm} \cdot \text{m}$, die EILV $-0,07 \Delta \text{Ohm} \cdot \text{m}$ und das EIT-VT $-0,03 \Delta \text{Ohm} \cdot \text{m}$.

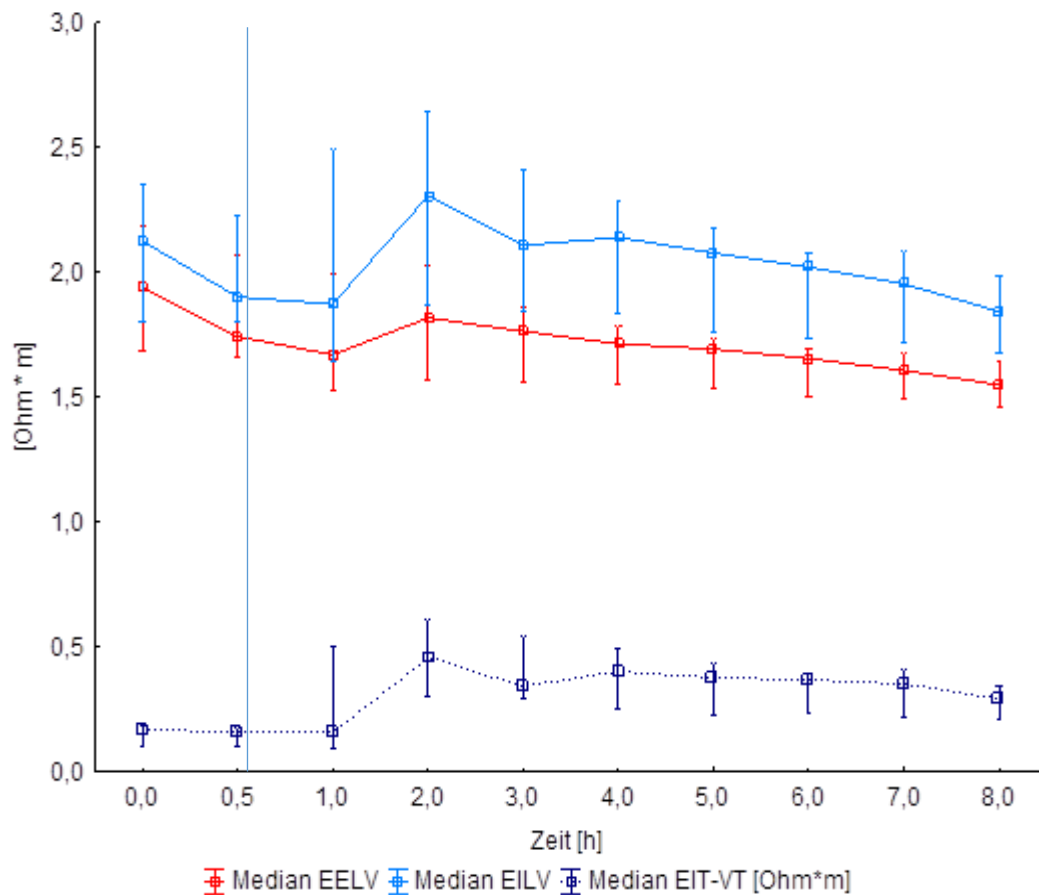


Abbildung 16: Absolute Impedanzveränderungen bei VILI + Lavage + Embolisation rechts. Daten zu den Messzeitpunkten in Stunden [h]. Median-Box und Whisker als Perzentilen mit 5 % Koeffizient. Die vertikale blaue Linie markiert den Beginn der VILI-Beatmung im Mittel für diese Gruppe.

4.2.5 VILI, Lavage, Embolisation links (4)

In Abbildung 17 ist die Impedanzveränderung von EELV und EILV im VILI-Modell mit Lavage und Embolisation des linken Lungenlappens dargestellt. Sowohl EELV als auch EILV fallen bis zum Messpunkt $t_{0,5}$ ab. Im Verlauf bis Messpunkt t_2 , also während des Beginns der VILI-Beatmung bei 1,53 h ($\pm 0,64$ h), steigen die EILV auf 2,12 Ohm*m (t_2) von 2,04 Ohm*m (t_0). Die EELV zeigt einen Anstieg zwischen $t_{0,5}$ und t_1 , von 1,79 Ohm*m auf 1,8 Ohm*m, im weiteren Verlauf fallen die EELV dann ab bis 1,5 Ohm*m bei t_8 . Die EILV nähern sich den EELV zwischen t_2 und t_8 an, sodass das EIT-VT sich ebenfalls seinem Ausgangswert 0,14 Ohm*m annähert. Die Differenz zwischen EILV und EELV ist maximal zum Zeitpunkt t_2 , $EIT-VT = 0,39$ Ohm*m. Im Gesamtverlauf von t_2 - t_8 unter VILI-Beatmung, entspricht die Steigung der EILV $-0,07 \Delta Ohm * m$ und die der EELV $-0,05 \Delta Ohm * m$. Das EIT-VT zeigt über diesen Zeitraum eine Regression von $-0,03 \Delta Ohm * m$.

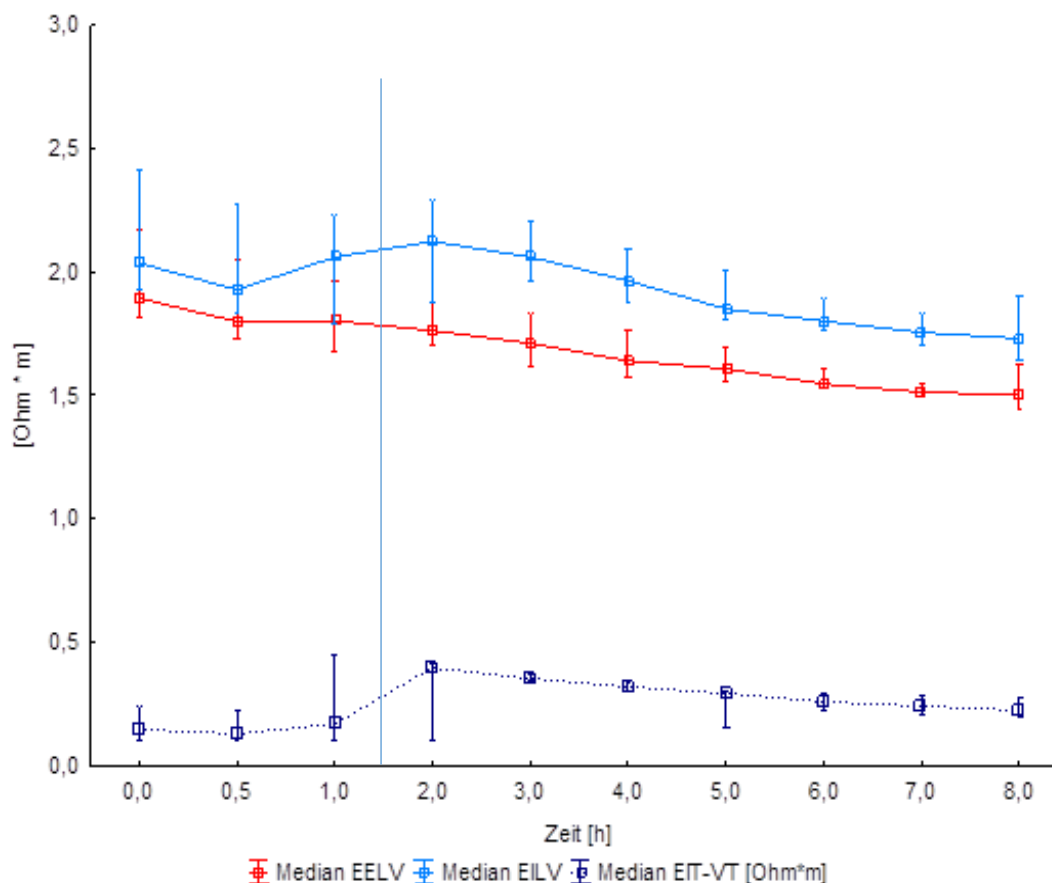


Abbildung 17: Absolute Impedanzveränderungen bei VILI + Lavage + Embolisation links. Daten zu den Messzeitpunkten in Stunden [h]. Median-Box und Whisker als Perzentilen mit 5 % Koeffizient. Die vertikale blaue Linie markiert den Beginn der VILI-Beatmung im Mittel für diese Gruppe.

4.2.6 Protektive Ventilation, Embolisation rechts (5)

Die Abbildung 18 zeigt die absoluten Impedanzveränderungen der Gruppe mit protektiver Ventilation und Embolisation der rechten Lunge. Der konstante Verlauf des EIT-VT mit einem geringen Abfall ($-0,05 \Delta \text{Ohm} * m$) zeigt, dass sich EILV und EELV langsam annähern. Die Steigungen von EELV ($-0,02 \Delta \text{Ohm} * m$) und EILV ($-0,03 \Delta \text{Ohm} * m$) unterscheiden sich in diesem Modell um $-0,67 \Delta \text{Ohm} * m$ über den gesamten Messzeitraum. Die Differenz zwischen EELV und EILV ändert sich von Zeitpunkt t_0 ($0,16 \text{ Ohm} * m$) zu t_8 ($0,12 \text{ Ohm} * m$) um $0,04 \text{ Ohm} * m$. Die EILV fallen stärker ab über die Zeit als die EELV.

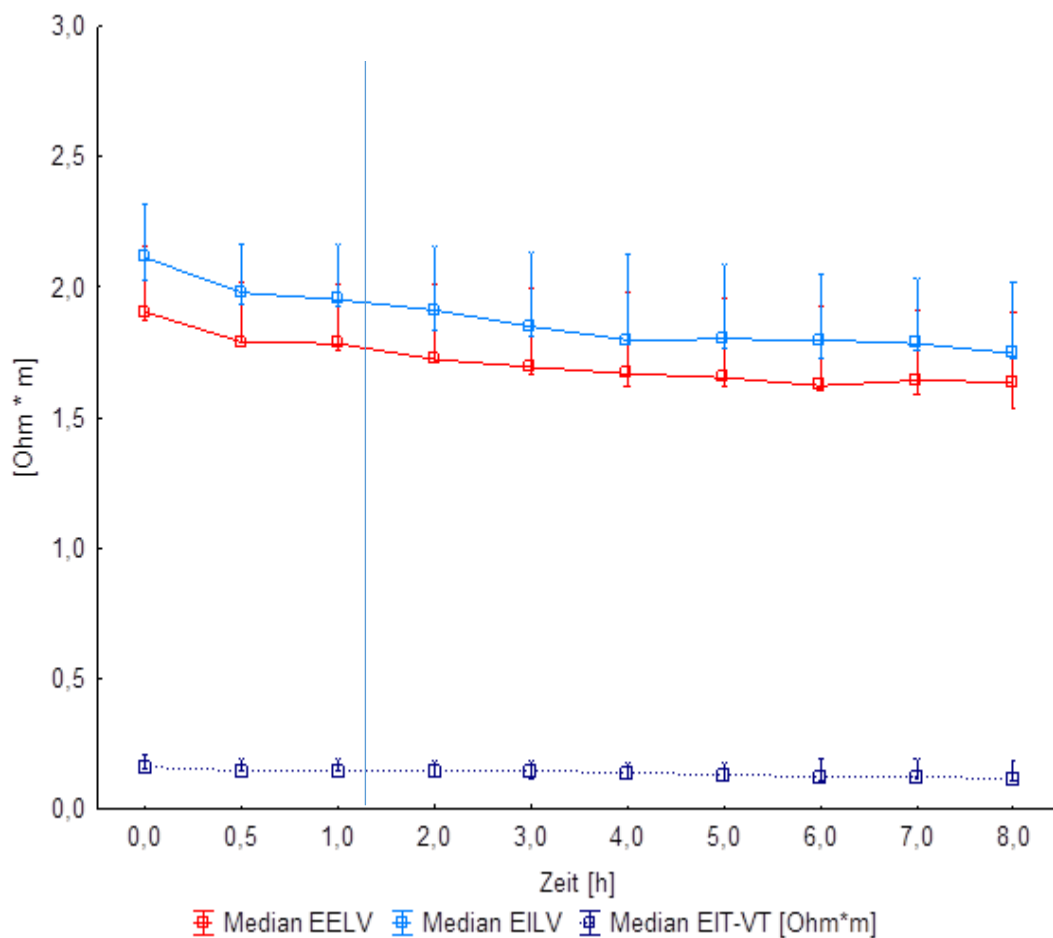


Abbildung 18: Absolute Impedanzveränderungen bei protektiver Ventilation mit Embolisation des rechten Lungenunterlappens. Daten zu den Messzeitpunkten in Stunden [h]. Median-Box und Whisker als Perzentilen mit 5 % Koeffizient. Die vertikale blaue Linie markiert die Embolisation im Mittel für diese Gruppe.

4.2.7 Verläufe der EELV, EILV und EIT-VT

Die Tabelle 16 zeigt die Steigungen der EELV, EILV und EIT-VT für die untersuchten Gruppen in $\Delta Ohm * m$. Hierbei weist die Gruppe mit VILI, Lavage und Embolisation links die steilsten Abfälle auf, was vor allem beim EIT-VT mit einer Steigung von $-0,03 \Delta Ohm * m$, im Vergleich zu den restlichen Gruppen, auffällt. Lediglich die Gruppe VILI, Lavage ohne Embolisation zeigt mit $-0,02 \Delta Ohm * m$ beim EIT-VT ähnlich steile Verläufe. Auffällig ist, dass im direkten Vergleich zwischen den Gruppen VILI, Lavage mit rechter bzw. linker Embolisation die Verhältnisse der Steigungen von EELV und EILV sehr ähnlich sind. Bei der Gruppe mit Embolisation rechts gilt: Steigung **EELV** $-0,04 \Delta Ohm * m < -0,07 \Delta Ohm * m$ **EILV**. Ebenso bei der Embolisation links zeigen sich die Steigungen der **EELV** $-0,05 \Delta Ohm * m < -0,07 \Delta Ohm * m$ **EILV**.

Die Gruppe ohne VILI, ohne Lavage und rechter Embolisation weist im Vergleich mit den anderen Gruppen geringere Abfälle auf. Das EIT-VT fällt insgesamt um lediglich $-0,01 \Delta Ohm * m$ ab. Auch hier sind die EILV mit $-0,03 \Delta Ohm * m$ steiler abfallend als die EELV mit $-0,02 \Delta Ohm * m$. Diese Gruppe zeigt ein ähnliches Verhalten des EIT-VT wie die Kontrollgruppe. Sie beschreibt ebenfalls nur geringe Steigung der EIT-VT über die Zeit ($-0,01 \Delta Ohm * m$).

Tabelle 16: Steigungen der Impedanzverläufe für die EELV, EILV und EIT-VT.

Steigung $\Delta Ohm * m$	Gruppe				
	Kontrolle	VILI, Lavage, ohne Embolisation	VILI, Lavage, Embolisation rechts	VILI, Lavage, Embolisation links	Embolisation rechts
EELV	-0,05	-0,05	-0,04	-0,05	-0,02
EILV	-0,06	-0,09	-0,07	-0,07	-0,03
EIT-VT	-0,01	-0,02	-0,02	-0,03	-0,01

4.2.8 Absolute Impedanzveränderungen differenziert nach Lungenseite

In diesem Kapitel werden die EELV der rechten mit der linken Lunge verglichen, welche als *regions of interest* (ROI) definiert wurden (siehe Methoden). Die EELV **links** sind in den Kurven **rot** dargestellt, die EELV **rechts** sind **blau** aufgetragen.

4.2.9 Kontrollgruppe (1)

Die EELV der Kontrollgruppe sind in Abbildung 19 (folgende Seite) dargestellt. Über den gesamten Messzeitraum dieser Gruppe ist die Impedanz der rechten Lungenseite größer als die der linken Seite. Beide Kurven fallen im Verlauf kontinuierlich ab, wobei die Steigung der EELV links mit $-0,06 \Delta Ohm * m$ steiler ist als die der EELV rechts mit $-0,05 \Delta Ohm * m$.

Die Impedanz der EELV rechts ist zum Zeitpunkt t_0 um $0,14 \text{ Ohm} * m$ größer, im Vergleich zur EELV links (t_0 EELV links = $2,04 \text{ Ohm} * m$; EELV rechts = $2,18 \text{ Ohm} * m$). Die Verläufe nähern sich bis $t_{0,5}$ an auf eine minimale Differenz von $\Delta t_{0,5} = 0,10 \text{ Ohm} * m$. Bis zum Zeitpunkt t_2 divergieren sie jedoch wieder auseinander, wobei die EELV rechts keine Regression beschreibt, EELV links jedoch weiter konstant abfällt. Die Differenz ist zu diesem Zeitpunkt $\Delta t_2 = 0,22 \text{ Ohm} * m$ maximal. Ab t_2 fällt auch die Kurve der EELV rechts ab und zeigt einen nahezu parallelen Verlauf zur EELV links.

Die Impedanzen der Lungenseiten nähern sich zum Messpunkt t_8 an. Die Differenz beträgt $0,18 \Delta Ohm * m$ (t_8 EELV links = $1,59 \text{ Ohm} * m$; EELV rechts = $1,77 \text{ Ohm} * m$). Die Differenzen der EELV links und rechts zu ihren Ausgangswerten sind mit $0,44 \text{ Ohm} * m$ EELV links und $0,41 \text{ Ohm} * m$ EELV rechts ähnlich. Tabelle A11 im Anhang zeigt eine Übersicht über die absoluten Messwerte der EELV der Kontrollgruppe.

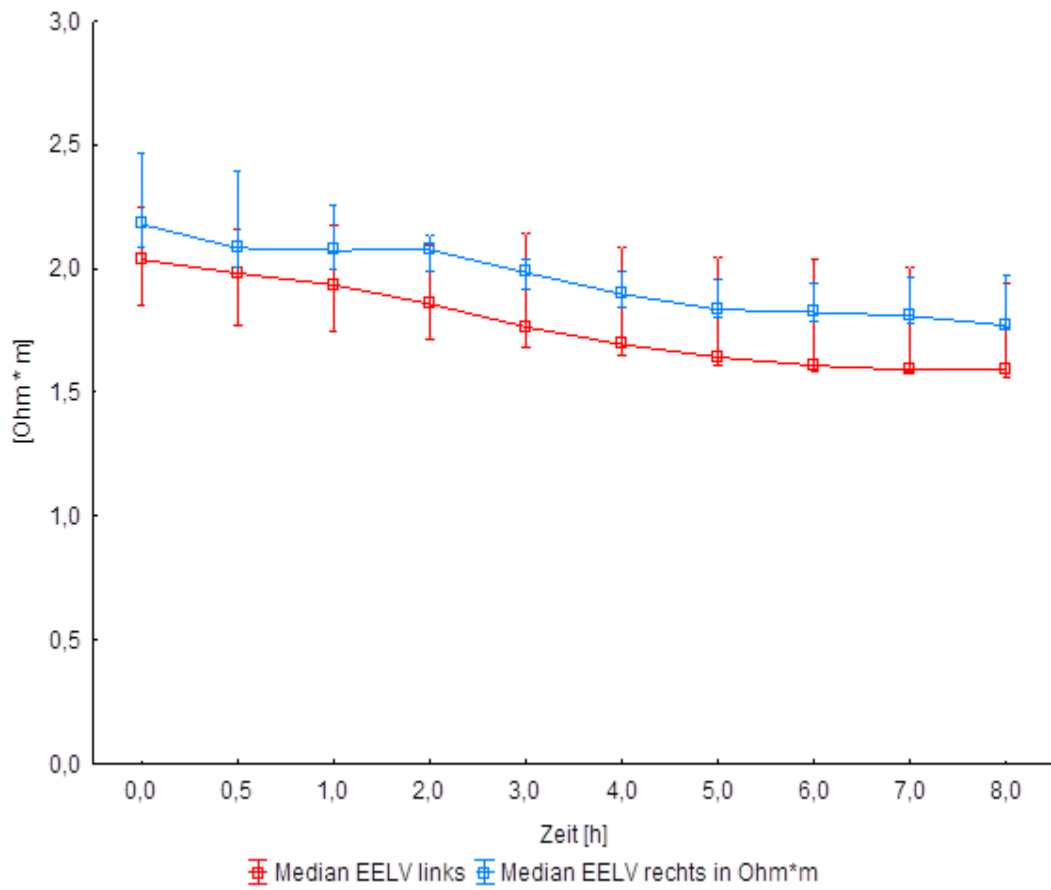


Abbildung 19: Kontrollgruppe. Absolute Impedanzveränderungen der endexpiratorischen Lungenvolumina. Differenzierte Betrachtung von rechter und linker Lungenseite.

4.2.10 VILI, Lavage, ohne Embolisation (2)

In Abbildung 20 sind die Verläufe der EELV links und rechts in $\text{Ohm} \cdot \text{m}$ über den Versuchszeitraum dargestellt. Insgesamt betrachtet verlaufen beide Kurven sehr eng beieinander mit einer Abweichung zwischen $t_{0,5}$ und t_1 . Der mittlere Beginn der VILI-Beatmung in dieser Gruppe liegt bei 0,58 h. Die Impedanz der EELV links ist zwischen $t_{0,5}$ und t_1 größer als die EELV rechts, wechselt aber im weiteren Verlauf. Zu Beginn ist die Impedanz der EELV links mit $2,08 \text{ Ohm} \cdot \text{m}$ um $0,06 \text{ Ohm} \cdot \text{m}$ größer als die EELV rechts mit $2,02 \text{ Ohm} \cdot \text{m}$. Bis $t_{0,5}$ verdoppelt sich die Differenz auf $0,14 \text{ Ohm} \cdot \text{m}$, wobei beide EELV in der absoluten Impedanz abnehmen ($t_{0,5}$ EELV links = $1,92 \text{ Ohm} \cdot \text{m}$; EELV rechts = $1,78 \text{ Ohm} \cdot \text{m}$).

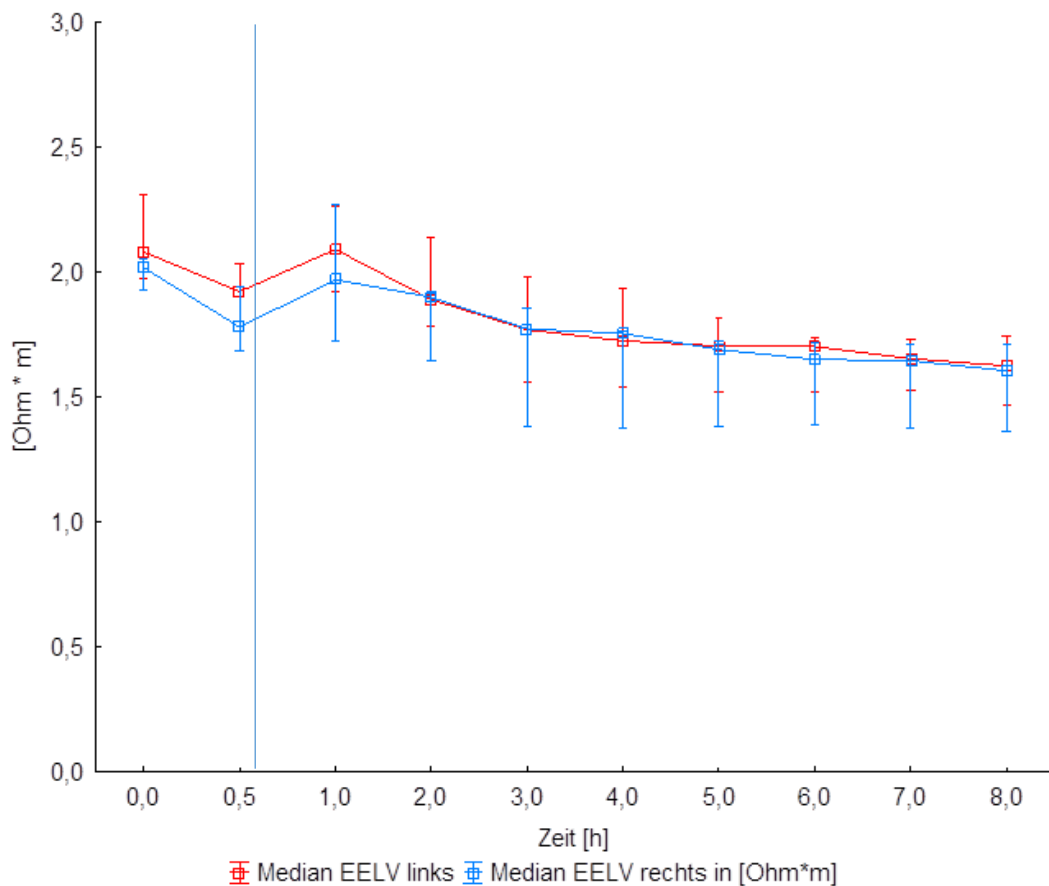


Abbildung 20: VILI + Lavage – ohne Embolisation. Absolute Impedanzveränderungen der endexpiratorischen Lungenvolumina. Differenzierte Betrachtung von rechter und linker Lungenseite. Die vertikale blaue Linie markiert den Beginn der VILI-Beatmung im Mittel für diese Gruppe.

Bei $t_{0,5}$ ist die Differenz zwischen den beiden Seiten im gesamten Verlauf am größten. Bis t_1 verringert sich diese wieder auf ein Δ links – rechts = $0,121 \text{ Ohm} \cdot \text{m}$. Die Kurven steigen

jedoch von $t_{0,5}$ bis t_1 wieder an, und die EELV links erreicht Impedanzen oberhalb der Ursprungswerte (t_1 EELV links = 2,09 Ohm*m; EELV rechts = 1,97 Ohm*m). Zwischen t_1 und t_8 nähern sich beide Kurven an und fallen kontinuierlich in ihrer Impedanz. Die Steigungen zwischen t_1 und t_8 betragen für die EELV links $-0,06 \Delta Ohm * m$ und die EELV rechts $-0,05 \Delta Ohm * m$. Sowohl die EELV links als auch rechts erreichen bei t_8 ihre Minima (t_8 EELV links = 1,624 Ohm*m; EELV rechts = 1,605 Ohm*m; $\Delta = 0,019$ Ohm*m). Eine Übersicht der absoluten Werte für die genannten Zeiträume sind der Tabelle (Seite 66 Anhang) zu entnehmen.

4.2.11 VILI, Lavage, Embolisation rechts (3)

Die Verläufe der Mediane der EELV links und rechts in diesem Modell zeigen einen Abfall der absoluten Impedanzen über den gesamten Messzeitraum (Abbildung 21, folgende Seite). Die Impedanz der rechten Lungenseite ist hierbei stets geringfügig größer als die der linken Seite. Zu Beginn weisen beide Seiten ähnliche Werte auf (t_0 EELV rechts 1,96 Ohm*m; EELV links 1,89 Ohm*m; $\Delta = 0,06$ Ohm*m). Die Werte fallen zunächst und divergieren bis zum Zeitpunkt t_1 auseinander. Die EELV rechts weisen einen weniger steilen Abfall im Vergleich zu den EELV links auf. Nach t_1 beschreiben beide Kurven einen Wendepunkt und steigen bis t_2 wieder an. Der Beginn der VILI-Beatmung liegt in dieser Gruppe bei etwa 0,53 h ($\pm 0,47$ h), entsprechend kurz nach $t_{0,5}$. Die EELV rechts steigen zum Zeitpunkt t_2 auf 1,84 Ohm*m, und die EELV links steigen an auf 1,66 Ohm*m ($\Delta = 0,18$ Ohm*m). Die Differenz zwischen EELV links und rechts wird größer. Beide Kurven beschreiben ab t_2 wieder eine Wende und fallen im Verlauf kontinuierlich ab. Die Differenz zwischen EELV rechts und links wird kleiner im Vergleich zum Zeitpunkt t_2 .

Die Steigungen beider Kurven über den Zeitraum $t_2 - t_8$ zeigen eine deutliche Regression. Die EELV rechts verlaufen mit einer Steigung von $-0,04 \Delta Ohm * m$, ebenso wie die EELV links mit $-0,04 \Delta Ohm * m$ nahezu identisch verlaufen. Dies zeigt auch die Annäherung der absoluten Werte zu t_8 .

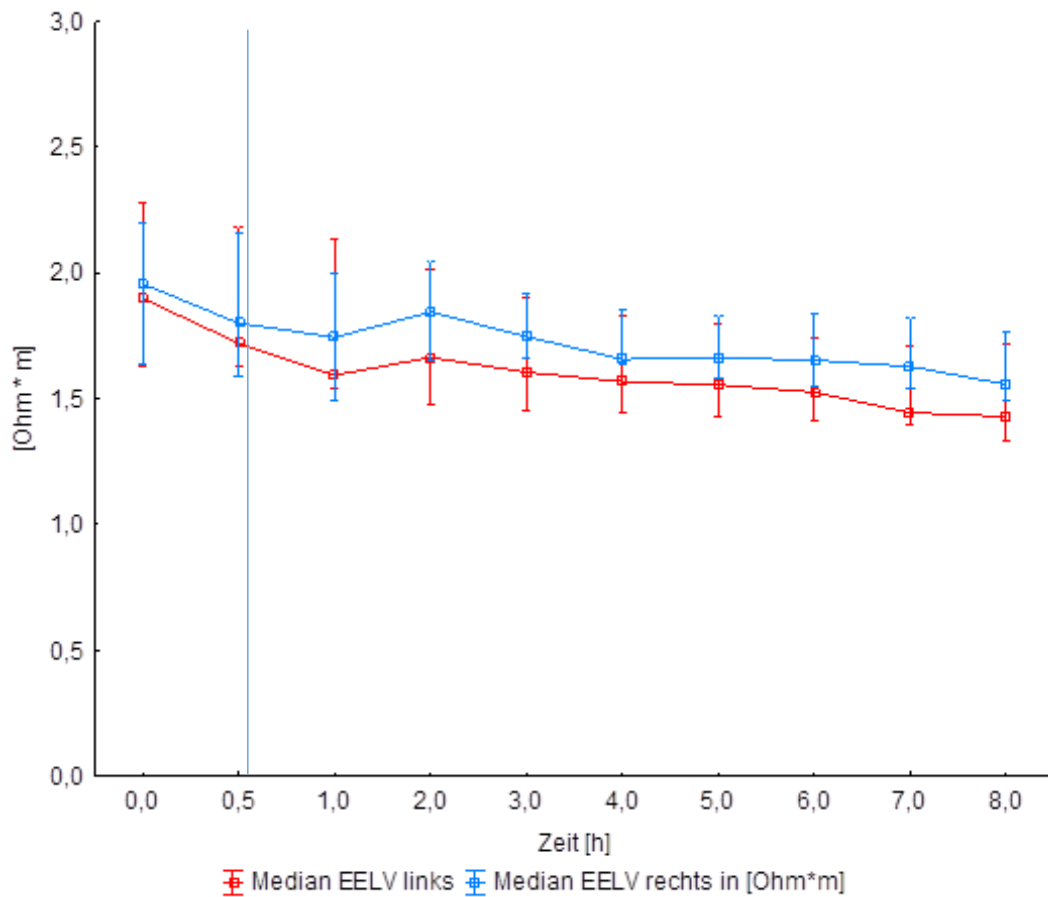


Abbildung 21: VILI + Lavage + Embolisation rechts. Absolute Impedanzveränderungen der endexpiratorischen Lungenvolumina. Differenzierte Betrachtung von rechter und linker Lungenseite. Die vertikale blaue Linie markiert den Beginn der VILI-Beatmung im Mittel für diese Gruppe.

4.2.12 VILI, Lavage, Embolisation links (4)

Sowohl die EELV links als auch die EELV rechts beschreiben in Abbildung 22 (folgende Seite) eine konstante Regression ihrer Impedanzverläufe über den gesamten Messzeitraum. Die EELV rechts verlaufen zwischen t_2 und t_8 mit $-0,05 \Delta Ohm * m$ etwas negativer als die der EELV links mit $-0,04 \Delta Ohm * m$. Beide Lungenseiten starten mit einer Differenz von $0,13 Ohm * m$ zum Zeitpunkt t_0 zueinander (t_0 EELV rechts = $1,84 Ohm * m$; EELV links = $1,97 Ohm * m$). Beide Seiten verlaufen zunächst weitestgehend konstant weiter. Die EELV rechts zeigen jedoch zwischen t_1 und t_2 eine kurze Stagnation und fallen weniger steil ab als im vorherigen und weiteren Verlauf.

Zum Zeitpunkt t_1 weisen die EELV rechts eine Impedanz von $1,69 Ohm * m$ auf und bei t_2 ebenfalls eine Impedanz von $1,69 Ohm * m$ ($\Delta 0,002 Ohm * m$). Bei der letzten Messung t_8

beträgt die Differenz zwischen rechter und linker Seite 0,18 Ohm*m, also 0,05 Ohm*m mehr als noch bei t_0 . Da die EELV rechts etwas steiler abgefallen sind als die EELV links, lässt sich diese Differenz der Impedanzen daraus ableiten. Die EELV rechts weisen zudem zum Zeitpunkt t_8 niedrigere Impedanzen auf als die EELV links.

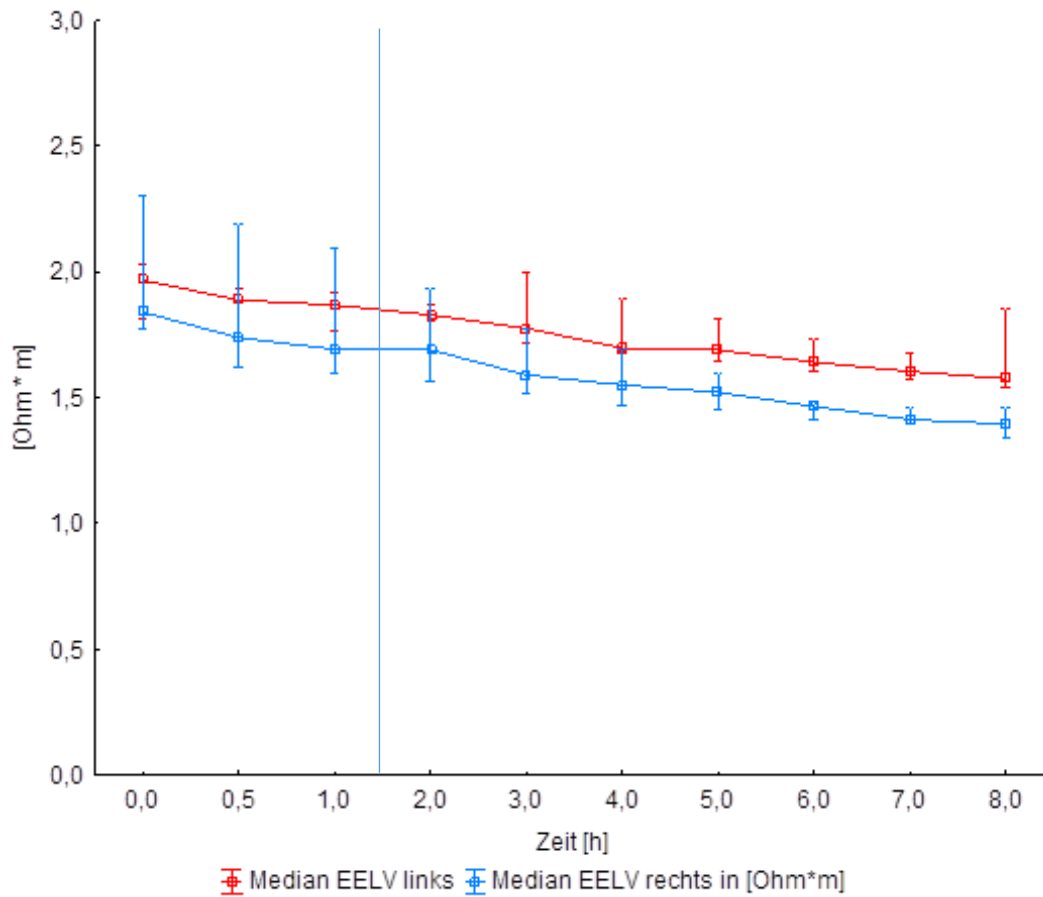


Abbildung 22: VILI + Lavage + Embolisation links. Absolute Impedanzveränderungen der endexpiratorischen Lungenvolumina. Differenzierte Betrachtung von rechter und linker Lungenseite. Die vertikale blaue Linie markiert den Beginn der VILI-Beatmung im Mittel für diese Gruppe.

4.2.13 Protektive Ventilation, Embolisation rechts (5)

Die Abbildung 23 zeigt die Verläufe der rechten bzw. linken ROI. Beide Seiten zeigen zum Zeitpunkt t_0 nahezu die gleichen Impedanzen (Median EELV links $t_0 = 1,99 \text{ Ohm} \cdot \text{m}$, EELV rechts $t_0 = 1,99 \text{ Ohm} \cdot \text{m}$). Die rechte Seite fällt zunächst im Verlauf bis $t_{0,5}$ steiler ab, flacht um den Zeitpunkt der Embolisation bei ca. $1,31 \text{ h}$ ($\pm 0,3 \text{ h}$) leicht ab, um dann bei t_2 wieder ähnliche Werte wie die linke Seite aufzuweisen (EELV links $t_2 = 1,82 \text{ Ohm} \cdot \text{m}$, EELV rechts $t_2 = 1,79 \text{ Ohm} \cdot \text{m}$; Δ links – rechts $t_2 = 0,03 \text{ Ohm} \cdot \text{m}$). Ab t_2 divergieren beide Seiten bis t_8 auseinander, wobei sie bei t_8 die größte Differenz aufweisen (Δ links – rechts $t_8 = 0,16 \text{ Ohm} \cdot \text{m}$, EELV links $t_8 = 1,72 \text{ Ohm} \cdot \text{m}$, EELV rechts $t_8 = 1,56 \text{ Ohm} \cdot \text{m}$). Insgesamt weisen beide Seiten eine Abnahme auf. Die EELV rechts beschreiben einen Abfall von $-0,04 \Delta \text{ Ohm} \cdot \text{m}$ und die EELV links bei $t_1 - t_8 -0,03 \Delta \text{ Ohm} \cdot \text{m}$. Die EELV rechts verlaufen steiler und weisen eine geringere Impedanz auf als die EELV links.

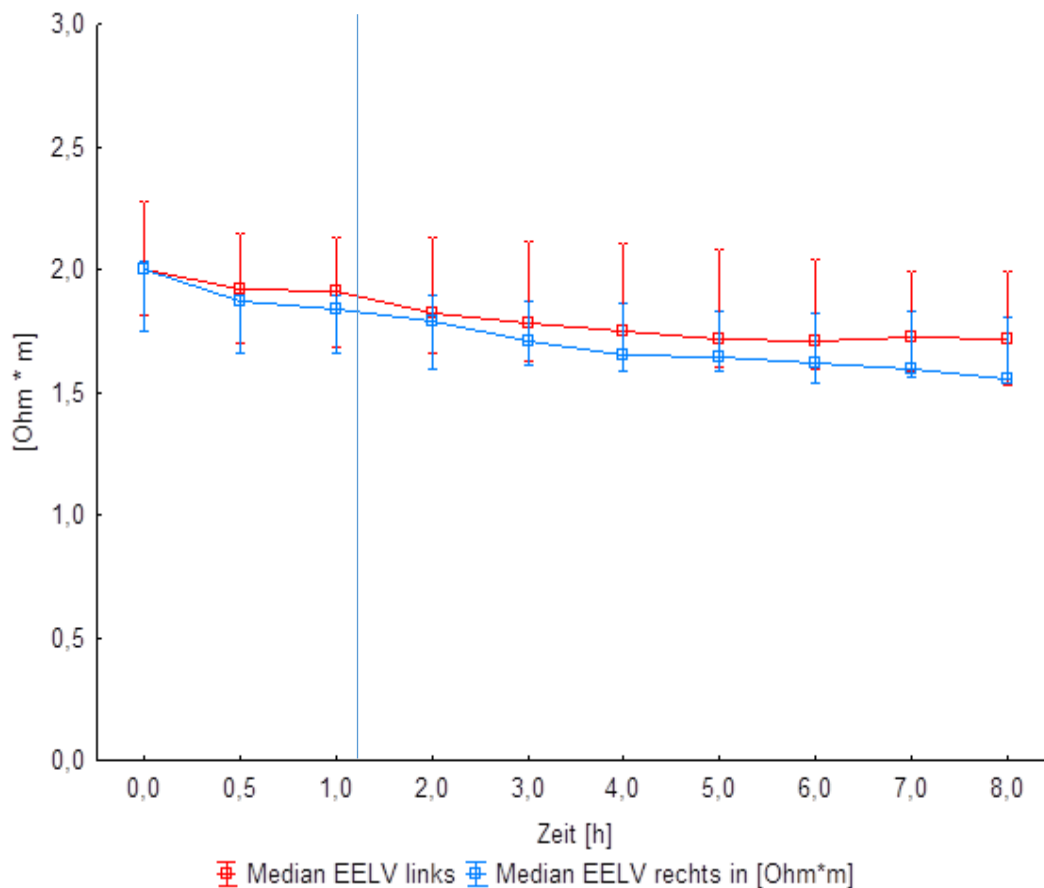


Abbildung 23: Protektive Ventilation mit Embolisation des rechten Lungenunterlappens. Absolute Impedanzveränderungen der endexpiratorischen Lungenvolumina. Differenzierte Betrachtung von rechter und linker Lungenseite. Die vertikale blaue Linie markiert die Embolisation im Mittel für diese Gruppe.

4.2.14 Verläufe der EELV der linken und rechten Lunge

Die Tabelle 17 zeigt die Steigungen der EELV in $\Delta Ohm * m$ für die jeweiligen Lungenseiten. Allen Gruppen ist hier ein Abfall sowohl der rechten als auch der linken EELV gemeinsam. Die minimale Steigung beträgt $-0,03 \Delta Ohm * m$ in der Gruppe ohne VILI, ohne Lavage mit Embolisation rechts. Die maximale Steigung zeigt mit $-0,06 \Delta Ohm * m$ die Gruppe mit VILI, Lavage und ohne Embolisation über der linken Lunge.

Betrachtet man die beiden Gruppen mit jeweils rechtsseitiger Embolisation, fallen bei den EELV etwa gleiche Werte für den Abfall der Impedanzen auf. Die EELV links zeigen bei der Gruppe ohne VILI deutlich geringere Steigungen ($-0,03 \Delta Ohm * m$) im Gegensatz zu der Gruppe mit VILI ($-0,04 \Delta Ohm * m$). Die Differenz der Steigung beträgt hier $0,013 \Delta Ohm * m$, welche den steileren Verlauf der Impedanz in der Gruppe mit VILI und Lavage zeigt.

Die Impedanzen der EELV der Gruppe mit VILI, Lavage und Embolisation der linken Lungenarterie zeigen einen geringfügig steileren Verlauf auf der rechten Lungenseite ($-0,04 \Delta Ohm * m$ links $>$ $-0,05 \Delta Ohm * m$ rechts). Insgesamt fallen die Impedanzen in dieser Gruppe mit bis zu $-0,05 \Delta Ohm * m$ von den Gruppen mit Embolisation am stärksten ab.

Lediglich das Modell mit VILI, Lavage ohne Embolisation fällt sowohl über der linken als auch über der rechten Lunge in den Impedanzen mehr ab (Maximum $-0,06 \Delta Ohm * m$ EELV links). Hier beschreibt die linke Seite der Lunge einen steileren Abfall der Impedanz als die rechte Seite. Dies ist nur in der Kontrollgruppe ebenfalls der Fall.

Die Kontrollgruppe zeigt wie oben genannt mit $-0,06 \Delta Ohm * m$ in dem EELV links einen um $0,01 Ohm * m$ steileren Verlauf als das EELV rechts mit $-0,05 \Delta Ohm * m$.

Tabelle 17: Steigung der Impedanzverläufe für die EELV links und rechts. Angaben in $\Delta Ohm * m$

Steigung [$\Delta Ohm * m$]	Gruppe				
	Kontrolle	VILI, Lavage, ohne Embolisation	VILI, Lavage, Embolisation rechts	VILI, Lavage, Embolisation links	Embolisation rechts
EELV links	-0,06	-0,06	-0,04	-0,04	-0,03
EELV rechts	-0,05	-0,05	-0,04	-0,05	-0,04

4.3 Qualitative Übersicht der Ergebnisse

	1	2	3	4	5
Analyse	Kontrolle	VILI + Lavage, ohne Embolisation	VILI + Lavage + Embolisation rechts	VILI + Lavage + Embolisation links	Nur Embolisation rechts
Impedanzveränderung EELV/EILV & EIT-VT	Leichter Impedanzabfall, EIT-VT kaum Differenz	Initialer Anstieg EELV/EILV und EIT-VT, ab t1 (nach VILI Beginn) konstante Abnahme.	Initial Abnahme EELV/EILV. Post VILI kurzer Anstieg, dann konstanter Abfall bis t8. EIT-VT leicht abnehmend.	Initial Abnahme EELV/EILV. Post VILI leichter Anstieg, dann Abfall bis t8. EIT-VT ab t2 abnehmend.	Konstante, leichte Abnahme EELV/EILV. EIT-VT nahezu linear.
Steigung EELV/EILV & EIT-VT	Durchschnittlicher Abfall LV, EIT-VT minimal.	EILV stärkste Abnahme, EELV durchschnittl., EIT-VT Abnahme	EIT-VT durchschnittl. Abnahme, EILV steiler EELV	Stärkste Abnahme EIT-VT, EILV steiler als EELV	Geringste Abnahme aller Werte
Impedanzverlauf nach Lungenseite (EELV)	Links & rechts konstant, rechts > links	Links = rechts	rechts > links, konstanter Verlauf	links > rechts, konstanter Verlauf	initial re = li, im Verlauf links > rechts
Steigung EELV links & rechts	Abnahme, links > rechts	Abnahme, links > rechts	Abnahme, links = rechts	Abnahme, rechts > links	Abnahme, rechts > links
Statistik EELV Vergleich alle Gruppen, ohne zeitl. Komponente	Signifikant, normalverteilt, Varianzhomogenität	Alle VILI zusammengefasst signifikant, normalverteilt, Varianzhomogenität			Signifikant, normalverteilt, Varianzhomogenität
Statistik EIT-VT Vergleich alle Gruppen, ohne zeitl. Komponente	Keine Signifikanz gegenüber "Nur Embolisation rechts", normalverteilt, keine Varianzhomogenität	Alle VILI zusammengefasst signifikant zu den anderen Gruppen, normalverteilt, keine Varianzhomogenität			Keine Signifikanz gegenüber Kontrolle, normalverteilt, keine Varianzhomogenität

Abbildung 24: Qualitative Übersicht der Ergebnisse. Dargestellt sind die Gruppen und die jeweilige Analyse. Bei den Impedanzverläufen ist angegeben, ob die rechte bzw. linke EELV einen höheren Impedanzwert hat. Die Angabe „links > rechts“ entspricht einem steileren Verlauf der linken Seite.

5 Diskussion

In der Arbeit konnte gezeigt werden, dass durch VILI-Beatmung und Embolisation einer Lungenarterie signifikante Veränderungen der elektrischen Impedanz hervorgerufen werden. Diese Veränderungen sind am ehesten mit Gewebeschädigungen und Umgebungsreaktionen in den betroffenen Arealen zu assoziieren. Ein Augenmerk der Arbeit lag auf der Beantwortung zweier Fragen:

- 1. Welche Aussagen lassen die Impedanzverläufe in der EIT, bei Embolisation eines Lungenlappens und VILI- Beatmung, in Bezug auf pathophysiologische Prozesse des Lungenmodells zu?**

Allen Gruppen ist die Abnahme der elektrischen Impedanz gemein. In Kombination mit VILI-Beatmung weisen die Embolisationsgruppen geringere Impedanzabfälle auf als eine alleinige VILI-Beatmung. Dies kann durch die verringerte Perfusion und konsekutive verringerte Ödembildung in den blockierten Arealen bedingt sein. Die alleinige Embolisation ohne VILI zeigt nur geringe Impedanzabfälle.

Cambiaghi et al. konnten in der CT-Analyse der Modelle zeigen, dass bis auf kleinere atelektatische Veränderungen keine signifikanten Unterschiede zwischen der embolisierten und nichtembolisierten Lungenseite bestehen (Cambiaghi et al. 2017). Die regionale Minderperfusion verursacht demnach nur geringfügige Schäden am Lungengewebe in der betroffenen Region. Gleichzeitig kommt es zu einer Verschiebung des Blutflusses, bei gleichbleibendem Herzzeitvolumen, in die nichtembolisierten Areale. Diese lokale Hyperperfusion geht mit einem erhöhten pulmonalarteriellen Druck einher, der in den betroffenen Regionen zu vermehrter Ödembildung führt (Huet et al. 1985). Dies wird in der EIT als Impedanzabnahme sichtbar.

Die VILI-Beatmung mit Lavage hat auf die Impedanz, entsprechend des o. g. pathophysiologischen Prozesses, einen größeren Einfluss als die arterielle Embolisation eines Lungenlappens. Durch die VILI-Beatmung lassen sich größere Veränderungen hinsichtlich der Impedanz aufzeigen, als es durch die regionale Minderperfusion geschieht. Bedingt ist dies vor allem durch vermehrten Alveolarschaden mit konsekutiver Ödembildung durch die VILI.

Zum Nachweis von bronchoalveolären Ödemen zeigten Trepte et al. in einem ähnlichen Modell, dass die EIT eine geeignete Methode ist, um charakteristische Hinweise auf

Lungenschädigungen, im Sinne von Ödemen, zu liefern (Trepte et al. 2016). In ihrem Modell nutzten sie entweder eine Lavage oder eine Ölsäureapplikation, um künstliche Lungenödeme durch die Destruktion der Epithelien hervorzurufen (ebd.). Auch in ihrer Studie zeigten die Areale mit der ausgeprägtesten Ödembildung die stärksten Veränderungen in der EIT. Eine Kombination von mehreren pathophysiologischen Einflüssen (VILI, BAL etc.), wie in dieser Studie angewandt, lag jedoch nicht vor.

Ab dem Zeitpunkt des Beginns der VILI-Beatmung wird ein größerer Anteil der Lunge während der Inspiration mobilisiert und ventiliert. Hierdurch steigt die EILV in den VILI-Gruppen initial sprunghaft an. Dieser Verlauf bestätigt die in den Grundlagen erläuterten Gründe für Impedanzveränderungen, wie geringere Leitfähigkeit von Luft, eine verlängerte Strombahn und die Verringerung des Leiterquerschnitts (Hahn et al. 1998; Frerichs et al. 2002; Moerer et al. 2011; Frerichs et al. 2017).

Nach Einbringen zweier weiterer Faktoren, BAL und VILI, und den dadurch verbundenen Kapillarschaden, konnten in der CT-Analyse durch Cambiaghi et al. ausgeprägte Ödeme festgestellt werden (Cambiaghi et al. 2017). Diese Ergebnisse korrelieren mit den Beobachtungen in der EIT. Nachdem die kapilläre Permeabilität verändert bzw. beschädigt ist, bedingt jede Änderung im Blutfluss oder in der Ventilation eine Vermehrung von Ödembildung (Esbenshade et al. 1982). Die EIT-Verläufe in dieser Arbeit unterstützen die oben genannten Überlegungen.

2. Welchen Effekt auf die Perfusion und Ventilation, abgebildet durch die Impedanzverläufe, hat die Embolisation der rechten Lunge im Vergleich zur Embolisation der linken Lunge?

Die Gruppen 3 und 4 (VILI + Embolisation) zeigen die Auswirkungen der VILI-Beatmung mit arterieller Embolisation eines Lungenlappens. Hier zeigen jeweils die ROI der Lungenseiten mit Embolisation geringere Impedanzabfälle als die der nichtembolisierten Bereiche. Cambiaghi et al. analysieren die Verhältnisse der endexpiratorischen Widerstände zwischen der linken und rechten Lunge. Hierbei verhalten sich die Verhältnisse der Gruppen 1, 2 und 5 annähernd gleich. Bei den Gruppen 3 und 4 (VILI + Embolisation rechts bzw. links) zeigt sich jedoch ein gegensätzlicher Verlauf.

Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass, wenn die Perfusion im linken Lungenlappen unterbunden wird, diese auch vermehrt ventiliert wird (vgl. physiolog. Euler-Liljestrand-

Mechanismus) (Burrowes et al. 2011)¹. Entsprechend steigt hier die elektrische Impedanz. Gleichzeitig findet in der rechten Lunge mit konsekutiver Impedanzabnahme eine erhöhte Ödembildung statt. Das entsprechend gegensätzliche Verhalten zeigt sich in etwas geringerem Ausmaß bei Blockade in der rechten Lunge (Cambiaghi et al. 2017). Die Lokalisation einer Minderperfusion beeinflusst demnach das Verhältnis der endexpiratorischen Impedanzen von rechter und linker Lunge.

Ferner konnte durch Cambiaghi et al. in der CT-Untersuchung gezeigt werden, dass der absolute Anteil an ödematösem Gewebe in den nichtembolisierten Lungenseiten nahezu identisch war. Da jedoch anatomisch bei Schweinen die rechte Lunge um etwa 30 % größer ist als die linke Lunge, wird nach Embolisation des linken Lungenlappens der pulmonale Blutfluss inhomogen auf die beiden Lungen verteilt (links ein Lappen, rechts drei Lappen). Die rechte Lunge wird einer verstärkten Perfusion ausgesetzt. Die lokale Auswirkung in der rechten Lunge bei Embolisation auf der linken Seite ist durch die anatomische Differenz gravierender (Nakakuki 1994; Cambiaghi et al. 2017). Bei Embolisation der rechten Lunge ist der Blutfluss auf je zwei Lungenlappen (rechts zwei, links zwei) gleichmäßig verteilt, sodass es zu geringeren Belastung der einzelnen Lungenseiten kommt. Die Ödembildung ist entsprechend weniger ausgeprägt. Es kommt zu geringeren Impedanzveränderungen. Dies zeigt sich in den Verläufen der EELV. Das EELV rechts weist bei linksseitiger Embolisation einen steileren Abfall auf als das EELV links.

5.1 Grenzen der Arbeit und methodische Einschränkungen des Modells

Die statistische Auswertung der Ergebnisse wurde in Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische Statistik Göttingen durchgeführt. Zunächst erfolgte die Analyse der Daten, ohne eine zeitliche Komponente einzubeziehen. In der Analyse der Daten wurde deutlich, dass aufgrund der geringen Stichprobengröße von maximal fünf Tieren eine signifikante statistische Analyse der Daten in der zeitlichen Darstellung über acht Stunden nicht möglich war. In der Arbeit wird daher zur Darstellung der Ergebnisse eine Mediankurve mit den entsprechenden Standardabweichungen verwendet. Für eine genauere Analyse sollte zukünftig eine größere Anzahl an Objekten pro Gruppe einbezogen werden.

¹ Vergleiche hierzu auch Abschnitt 1.1.3, Seite 9

Trotz sorgfältiger Positionierung der EIT-Messelektroden besteht bei jedem Tier eine individuelle Anatomie, sodass eine wiederholte identische Positionierung nicht sichergestellt werden kann. Durch die Atemmechanik und die damit verbundene Bewegung des Zwerchfells kann die ROI im Laufe des Versuchs verschoben werden. Hinzu kommen die Effekte wie Recruitment und Derecruitment, welche die Anatomie der Lunge im Verlauf verändern. Das Messergebnis kann von der Lage der Elektroden beeinflusst werden und sollte bei jedem Modell individuell betrachtet werden (Frerichs et al. 1999; Reifferscheid et al. 2011; Karsten et al. 2015 a).

Jegliche Manipulationen am Tier, wie Berührungen oder Messungen, aber auch unbekannte Interferenzen mit elektrischen Geräten können Auswirkungen auf die EIT-Messungen haben und sollten stets in der Analyse berücksichtigt werden. In diesem Modell wurden im jeweiligen Versuchsprotokoll alle Veränderungen dokumentiert, um in der späteren Analyse Auffälligkeiten nachvollziehen zu können. Empfohlen wird die vollständige Bewegungslosigkeit des Modells mit wenig Störquellen in unmittelbarer Umgebung, um eine kontinuierliche und reproduzierbare EIT-Messung durchzuführen (Frerichs et al. 2011; Karsten et al. 2015 a; Vogt et al. 2016).

Eine Schwierigkeit ergab sich in der Reproduktion der Platzierung des Embolus. Trotz Kontrollen mittels Bildwandler (Digitale Subtraktionsangiografie, Seite 19) bedingte unter anderem die Anatomie der einzelnen Tiere, dass eine wiederholte identische Platzierung nicht immer möglich war. Ferner kann es sein, dass Schwankungen des tatsächlich embolisierten Areals durch Kollateralkreisläufe auftreten können, was zu unterschiedlichen Effekten auf die Hämodynamik und auch auf die EIT führen kann. Um eine noch präzisere Platzierung zu erreichen, könnte für zukünftige Modelle ein Kontrastmittel-CT vor dem Versuch sinnvoll sein, um die Bereiche der Embolisation zu quantifizieren und entsprechend individuell die Embolisation durchzuführen. In allen Bereichen des Versuchsaufbaus gilt es zudem zu bedenken, dass Unterschiede in der Durchführung des Protokolls auftreten können, die als menschlicher Fehler Einfluss auf die Ergebnisse nehmen können.

Die Embolisation nur eines Lungenunterlappens kann limitierend auf die Ergebnisse wirken, da der Anteil der minderperfundierte Areale relativ klein ist. In diesem Modell wurde nur ein Lungenlappen embolisiert, um das Risiko einer fulminanten Lungenembolie mit Todesfolge zu reduzieren. Um aussagekräftigere Ergebnisse zu erzielen, könnte die

Embolisation eines größeren, proximaleren Gefäßes nötig sein, um die Effekte auf die Lunge zu verstärken (Cambiaghi et al. 2017).

Des Weiteren ist die Exposition gegenüber der VILI-Beatmung mit etwa 8 Stunden, verglichen zum klinisch beatmeten Patienten, kurz gewählt. Eine Verlängerung des Modells mit einer Versuchszeit von > 24 Stunden VILI-Beatmung entspräche eher dem pathophysiologischen Prozess bei beatmeten Patienten auf einer Intensivstation (Cambiaghi et al. 2017). Eine Versuchsdauer von mehr als 24 Stunden mechanischer Beatmung sollte angestrebt werden, um Prozesse wie Ödembildung und Abnahme der Compliance sicher zu etablieren (Cressoni et al. 2015). Um weitere Aussagen über die Auswirkungen der mechanischen Belastung und die damit verbundenen Schäden an der Lunge treffen zu können, wird von Cressoni et al. und Protti et al. zudem ein noch größeres Tidalvolumen vom Faktor 1,5 – 2, im Vergleich zu dem Tidalvolumen in diesem Modell (20-25 ml/kg KG), empfohlen (Cressoni et al. 2015; Protti et al. 2015).

Das vorliegende Modell konnte eine reproduzierbare Methodik etablieren. Bei einem längeren Versuchsmodell kann eine stündliche Messung der EIT, statt kontinuierlicher, sinnvoll sein, um langfristige Ergebnisse übersichtlicher darzustellen.

5.2 Ausblick

Sowohl die Gruppe 1 (Kontrolle) als auch 5 (nur Embolisation rechts) zeigen über den gesamten Versuchszeitraum einen Abfall in der Impedanz. Ursächlich für diesen Verlauf kann die Wahl der Parameter für die protektive Ventilation sein. Angenommen wurde, dass mit den laut Protokoll festgelegten Werten eine protektive Ventilation gesichert sei. Der PEEP wurde beispielsweise mit 5 cmH₂O gewählt. Die vorliegenden Ergebnisse weisen darauf hin, dass der gewählte PEEP nicht hoch genug für eine protektive Ventilation war. Eine am PEEP orientierte und mit niedrigen Tidalvolumina durchgeführte Ventilation verbessert die Compliance, optimiert die Totraumventilation und minimiert Lungenschäden, im Vergleich zu einer Beatmung, die nur anhand der Oxygenierungsparameter gesteuert wird (Yun et al. 2016; Fichtner et al. 2019; Wu et al. 2019). Eine EIT-basierte Optimierung des PEEP kann nicht nur bei ARDS zu einer verbesserten Ventilation führen, sondern auch bei postoperativ beatmeten Patienten die Lungenfunktion verbessern und ein wichtiger Faktor in der optimalen Einstellung des PEEP bei Patienten mit Lungenschädigungen werden (Karsten et al. 2015b, Nieman et al. 2017, Fichtner et al. 2019). Sichtbar würde dies

in der EIT durch einen konstanten Verlauf der EELV, bzw. einen weniger starken Abfall (Frerichs et al. 2017).

Die Positionierung anhand der Schwerkraft sollte beim Patienten mit ARDS und möglichem Embolus bedacht werden. Insbesondere sollte die laterale Lagerung mit der „gesunden Lunge nach unten“ über längere Zeiträume vermieden werden, da hierdurch bei ARDS-Patienten die Ödembildung begünstigt werden kann (Cambiaghi et al. 2017). Guérin et al. beschreiben für Patienten mit ARDS ein deutlich besseres Outcome nach 90 Tagen, sofern sie frühzeitig in Bauchlage gebracht und beatmet wurden. Die Inzidenz von Herzkreislaufstillständen war zudem niedriger, als in der Vergleichsgruppe in Rückenlage (Guérin et al. 2013). Die Positionierung des beatmeten Patienten spielt demnach eine wichtige Rolle und sollte individuell angepasst werden (Heinrich et al. 2006). Die Effekte auf die Impedanz bei Embolisation der linken Lunge, die anteilmäßig beim Menschen etwa 20 % kleiner ist als die rechte, kann durch Lagerung beeinflusst werden und wurde von Trepte et al. bereits beschrieben (Trepte et al. 2016). Denkbar wäre somit die Untersuchung eines ähnlichen Modells mit Lageänderungen im Vergleich zu Bauchlage oder Rückenlage.

Ein weiterer Ansatz zur Verbesserung der mechanischen Ventilation, könnte die Bestimmung der Lungeninhomogenität sein, um die Verteilung der Kräfte und des Stresses auf das Gewebe zu bestimmen (Mead et al. 1970). Aktuell wird häufig die inspiratorische Phase betrachtet, um die Resistance oder die Druck-, Volumen- oder Krafteinstellungen während der Beatmung anzupassen. Gattinoni et al. empfehlen ebenfalls die Betrachtung des expiratorischen Flusses zur Reduktion bzw. Vermeidung von VILI (Gattinoni et al. 2017).

Die EIT ist als nichtinvasive Methode geeignet, um extravasale Flüssigkeitsansammlungen, wie z. B. Ödemen bei ARDS, auf charakteristische Weise in Echtzeit darzustellen und kann in Zukunft als diagnostisches Mittel eingesetzt werden (Trepte et al. 2016). Im klinischen Alltag wäre dies sinnvoll, um eine kontinuierliche Veränderung, z. B. von Pleuraergüssen, darzustellen, was eine Untersuchung mittels Sonographie ergänzen oder sogar ersetzen könnte. Die klinische Diagnostik von Ödemen kann aus diesem Modell abgeleitet werden, da durch die VILI-Beatmung mit Lavage und Embolus nachweislich ausgeprägte Lungenödeme entstanden sind. Die Korrelation der CT-Ergebnisse von Cambiaghi et al. mit den EIT-Daten bestätigen dies (Cambiaghi et al. 2017).

Fokus der Weiterentwicklung und Forschung zur EIT ist der Nutzen für den klinischen Gebrauch (Adler et al. 2012). Die Zukunft der mechanischen Beatmung bei

intensivmedizinisch behandelten Patienten erfordert ein detaillierteres Wissen der Lungenmechanik bei ARDS und Lungenembolien, sowie die daraus folgenden individuellen Beatmungseinstellungen (Gattinoni et al. 2017). Die EIT bietet dem klinisch tätigen Arzt hierbei einerseits die Vorteile einer kontinuierlichen Monitor-Überwachung mit einer Echtzeit-Bilddarstellung der Lunge, als auch die Verlaufsdokumentation über lange Zeiträume, um Veränderungen zu betrachten.

Derzeit gibt es noch keinen Konsens über eine ideale Methode zur Vermeidung von Recruitment/Derecruitment. Als vielversprechende Option wird die Möglichkeit von atemzugabhängigen Rekrutierungsmanövern (RM) in Kombination mit PEEP-Anpassung in der Expiration angesehen (Nieman et al. 2017). Diese Methode wird von Nieman et al. auch als *personalized airway pressure release ventilation* (PAPRV) bezeichnet (ebd.). Die Optimierung der Beatmung bei mechanisch ventilierten Patienten ist ein wesentlicher Bestandteil der aktuellen EIT-Forschung, u. a. der TREND-Arbeitsgruppe um Frerichs (Frerichs et al. 2017).

Die gezielte Forschung an Ventilationsstörungen, die mit der EIT detektiert werden können, erfordert weitere Studien wie diese, um größere Datensätze zu produzieren, damit die Ergebnisse in den klinischen Gebrauch übernommen werden können. Die EIT könnte zukünftig eine Entscheidungshilfe in der Behandlung liefern. Als sinnvolle Ergänzung zur funktionalen Echtzeit-Darstellung der Lungenmechanik in der EIT erscheint die direkte graphische Aufarbeitung der Impedanzverläufe. Dies könnte, ähnlich einer Blutdruckverlaufskurve, dem Kliniker einen raschen Überblick über die aktuelle und dynamische Verfassung des Patienten geben.

6 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden die Auswirkungen minderperfundierter Lungenareale und Beatmungsschäden auf die elektrische Impedanz von Lungengewebe untersucht. Die elektrische Impedanztomographie (EIT) wurde als Methode zur Darstellung der Impedanzverläufe angewandt. Durch gezielte Embolisation eines Lungenunterlappens im Tiermodell mit nachfolgender *ventilator-induced lung injury* (VILI) und bronchoalveolärer Lavage wurde die Situation eines ARDS (*acute respiratory distress syndrome*) bei beatmeten Patienten simuliert. Die Modelle wurden in Gruppen unterteilt nach Embolisationslokalisation und Beatmungsform. Dies bedeutete entweder eine Embolisation im linken oder rechten Lungenunterlappen, bzw. keine Embolisation, und als Beatmungsform VILI-Beatmung oder protektive Einstellungen.

Kernpunkt der Arbeit war einerseits welche Aussagen die Impedanzverläufe in der EIT, bei Embolisation eines Lungenlappens und VILI-Beatmung, in Bezug auf pathophysiologische Prozesse des Lungenmodells zu lassen. Zweitens wurde untersucht, welchen Effekt auf die Perfusion und Ventilation, abgebildet durch die Impedanzverläufe, die Embolisation der rechten Lunge im Vergleich zur Embolisation der linken Lunge hat.

Die Gruppen wurden über einen Zeitraum von acht Stunden nach Versuchsprotokoll beatmet und die Messwerte der elektrischen Impedanz im zeitlichen Verlauf dargestellt.

Die Ergebnisse zeigen, dass in allen Gruppen die Impedanz über die Zeit abnimmt. Der größte Impedanzabfall ist in der Gruppe mit VILI, Lavage und embolisiertem linken Lungenunterlappen zu beobachten. Die Verläufe der EELV weisen in allen Gruppen auch bei separater Betrachtung der Lungenseiten einen negativen Verlauf auf. Die geringste Abnahme beschreiben die Impedanzverläufe der Gruppe 5 (Protektive Ventilation, Embolisation rechts). Die Gruppen mit VILI-Beatmung weisen die größte Differenz der Impedanz zwischen Versuchsbeginn und Ende auf. Dies zeigt sich auch in dem Verlauf der EIT-Tidalvolumina, welche in den VILI-Gruppen am meisten abfallen. Durch die VILI-Beatmung kommt es initial zur Überblähung der Alveolen mit konsekutiver Erhöhung des elektrischen Widerstandes. Dies ist vor allem bedingt durch eine Verlängerung und gleichzeitige Querschnittsverringerng der elektrischen Strombahn.

Die durch VILI-Beatmung ausgelösten pathophysiologischen Prozesse, wie Ödembildung und Untergang der Zellbarrieren, bedingen letztlich eine Abnahme der elektrischen Widerstände in den untersuchten Arealen.

Der Einfluss der Überblähung auf die Impedanz nimmt im zeitlichen Verlauf wieder ab. Die Impedanzveränderungen werden vor allem durch die schädliche Ventilation, die VILI, beeinflusst und weniger durch die lokale Minderperfusion.

Die alleinige Embolisation (ohne VILI) führt zu weniger Änderungen in Bezug auf die elektrische Impedanz als eine VILI-Beatmung, mit oder ohne Embolisation. Sogar im Vergleich zur Kontrollgruppe sind geringere Impedanzabfälle zu beobachten.

Bei Embolisation der linken Lunge zeigen sich steilere Impedanzverläufe als bei der Embolisation der rechten Seite. Dies ist unabhängig davon, ob die rechte Seite zusätzlich mit VILI-Beatmung und Lavage behandelt wurde. Ebenso verhält es sich bei Betrachtung der EIT-Tidalvolumina. Die Embolisation der linken Lunge geht mit einer stärkeren Abnahme des EIT-Tidalvolumens einher, als es bei der Embolisation der rechten Seite der Fall ist.

Die rechte Lunge scheint, trotz einer anteilmäßig größeren minderperfundierten Fläche, die regionale Minderperfusion besser kompensieren zu können. Durch die Embolisation auf der linken Lungenseite muss der pulmonale Blutfluss vor allem auf die rechten Lungenlappen umverteilt werden (rechts drei Lungenlappen, links einer). Hier kommt es daher zu einer erheblichen Mehrbelastung mit Anstieg des pulmonalarteriellen Blutdruckes. Bei Embolisation der rechten Lunge ist die Verteilung des Blutflusses auf je zwei Lungenlappen (rechts zwei, links zwei) homogen verteilt, sodass es zu geringeren Druckbelastungen der einzelnen Lungenseiten kommt. Durch diesen Mechanismus kommt es zur geringeren Ausprägung von Ödemen bei Embolisation der rechten Lunge, und damit zu geringeren Impedanzveränderungen.

Zusammenfassend lassen sich einige Kernaussagen formulieren. Eine VILI-Beatmung hat einen größeren Einfluss auf die elektrische Impedanz des Lungengewebes im Vergleich zur arteriellen Embolisation. In allen maschinell beatmeten Modellen konnte eine Abnahme der elektrischen Impedanz festgestellt werden. Die Embolisation einer linken Lungenarterie aggraviert pathophysiologische Effekte in der rechten Lunge in größerem Ausmaß, als es die Embolisation einer rechtsseitigen Lungenarterie für die linke Lunge tut. Eine lokale Hyperperfusion bedingt einen pulmonalarteriellen Druckanstieg, der regional zu vermehrter Ödembildung führt. Es kommt zu Unterschieden in der Ausprägung von Ödemen, je nachdem welche Lungenseite per Embolisation minderperfundiert wird. Der Prozess ist mithilfe der EIT qualitativ und quantitativ darstellbar.

Die elektrische Impedanztomographie kann zukünftig eine größere Rolle in der Detektion von Lungenarterienembolien und im *bedside*-Monitoring von intensivmedizinisch beatmeten Patienten spielen. Das System kann genutzt werden, um einerseits die Ventilation in Hinblick auf Recruitment und Derecruitment zu optimieren, und andererseits auch um in kontinuierlichen Messungen Veränderungen am Lungengewebe (z. B. Ödeme) rasch darzustellen. Nicht nur ventilationsbedingte, sondern auch perfusionsabhängige Störungen sind mithilfe der EIT darstellbar. Eine EIT-unterstützte Einstellung des PEEP kann bei ARDS zu einer verbesserten Ventilation führen und bei beatmeten Patienten die Lungenfunktion verbessern. Letztlich kann die EIT ein wichtiger Faktor in der optimalen Einstellung der Beatmung bei Patienten mit Lungenschädigungen werden (Karsten et al. 2015b, Nieman et al. 2017).

7 Anhang

7.1. Ereignisprotokoll

Tabelle A1: Ereignisprotokoll. Beispielhaft dargestellt ist das Versuchsprotokoll des Tieres Nummer 23 mit Zeitpunkt von Ereignissen, die während des Versuches vorkamen. Eine Zuordnung zum entsprechenden EIT-File (File No.) wurde ebenfalls vorgenommen.

Protocol 14.10.2015		Pig 23
Time	Action	File No.
07:58	Start warming	
08:07	placing EIT by Claudia [C] and Elias [E]	
08:19	Pig length 138 cm, EIT placed, all electrodes connected with good signal	
08:20	Start EIT, File 0023_01_001, Normal ventilation, Barbara [B] starts CI Test	1
08:25	Claudia [C] takes BGA samples (Baseline), B stored Data from ventilator	
08:38	Breathhold, 0023_01_018, E/B/C	18
08:47:00 - 08:51	Lavage (NaCl), Pancuronium	27 - 31
08:52	B changes vent. Parameters to VILI (start)	33
08:57	B changed filter	37
09:10	B had to change filter again	51
09:12	Claudia leaves	
09:15	Change filter	55
09:48	CO etc.	87
09:53	Taking blood samples	
10:26	Midazolam perfusor empty/changed	126
10:46	B takes CO	
10:51	C takes BGA samples	
10:58	Verena arrives, parts of the ZTE are cut off energy, no problems in the OP	
11:16	Verena adjusts perfusor, and placed urine catheter	
11:23	Verena leaves	
12:43	B changed ventilation, lower bpm (7, before 9)	
12:51	Taking blood samples	
13:20	Ketamin perfusor switch	
16:37	Preparing for last measurement and CT, warming blanket removed	
17:04	Breathhold	523

7.2. Messdaten

Tabelle A2: Übersicht über computergestützt erhobene Daten. Beispielhaft für Modell 23. Dargestellt sind die *baseline*-Messung, sowie die stündlich erhobenen Daten per PC-Synchronisation. Auf eine Auflistung aller verwendeten Abkürzung wird an dieser Stelle aus Gründen der Übersicht verzichtet. Die erhobenen Daten waren Teil der Studie um Cambiaghi et al. (Cambiaghi et al. 2017).

Datum Tier No. Typ	14.10.2015 23 VILI								
Zeitpunkt Datenerhebung	Baseline	VILI 1	VILI 2	VILI 3	VILI 4	VILI 5	VILI 6	VILI 7	VILI 8
HR [1/min]	53,8	72,8	59,9	68,0	70,6	71,7	72,9	73,1	71,9
MAP [mmHg]	88,4	101,5	93,5	94,3	91,2	86,1	84,0	80,6	78,4
APsys [mmHg]	116,0	129,0	121,3	120,6	116,1	111,0	112,3	108,3	104,8
APdias [mmHg]	70,3	82,3	77,8	79,7	76,6	72,0	70,9	67,9	65,3
PAPmean [mmHg]	22,0	24,8	23,6	24,1	21,4	20,5	22,8	26,5	27,4
PAPmax [mmHg]	27,9	31,7	29,5	29,4	25,0	24,6	27,8	30,0	38,9
PAPmin [mmHg]	15,1	15,0	16,5	18,3	14,9	14,7	17,7	23,0	26,1
CVP [mmHg]	11,0	12,4	12,2	11,7	10,9	10,5	10,5	10,6	10,6
O ₂ SAT [%]	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
PF [1/min]	53,9	73,3	60,6	68,6	71,1	72,1	73,4	73,7	72,3
FiO ₂ [%]	96,0	96,0	96,1	96,1	96,2	96,8	96,9	97,0	97,0
PEEP [cmH ₂ O]	5,0	0,0	1,0	1,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Mean [cmH ₂ O]	10,7	12,5	12,7	15,0	12,8	12,0	12,0	12,0	12,0
Peak [cmH ₂ O]	22,0	40,7	40,7	41,5	40,0	40,0	40,0	39,0	39,0
Plateau [cmH ₂ O]	19,6	34,3	33,8	34,3	32,8	32,8	32,3	32,1	31,9
Rate [bpm]	17,9	8,0	9,1	9,1	7,0	7,1	7,1	7,1	7,0
Te [s]	2,1	4,9	4,3	3,8	4,7	5,2	5,2	5,1	5,1
Ti [s]	1,2	2,6	2,4	2,9	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0
MV [l]	8,5	9,2	11,2	12,7	11,6	10,7	10,7	10,8	11,0
VTe [ml]	0,5	1,1	1,2	1,4	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
VTi [ml]	0,5	1,2	1,3	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
APEEPs [cmH ₂ O]	1,0	1,0	1,0	1,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Ccw [ml/cmH ₂ O]	78,2	91,6	102,5	115,7	118,2	119,2	120,5	122,0	127,5
Cdyn [ml/cmH ₂ O]	28,2	28,2	30,5	34,0	36,3	37,4	37,5	38,4	38,4
Clung [ml/cmH ₂ O]	51,7	52,5	56,6	63,2	70,3	74,5	75,0	76,5	73,6
Cstat [ml/cmH ₂ O]	32,6	33,5	36,8	41,1	44,3	45,7	46,5	46,7	46,9
EtCO ₂ [mmHg]	39,6	31,8	29,9	25,9	25,7	26,5	26,8	27,0	26,8
dPES	7,0	13,2	12,9	12,8	13,0	12,8	13,0	12,2	12,0
PtpPlat [cmH ₂ O]	6,7	19,2	20,1	19,6	19,2	18,9	18,6	18,6	19,4
PtpPEEP [cmH ₂ O]	-4,0	-4,0	-2,0	0,0	-3,0	0,0	-4,0	0,0	-2,0
Rimp [cmH ₂ O/l/s]	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Rlung [cmH ₂ O/l/s]	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Rpeak [cmH ₂ O/l/s]	12,0	10,6	11,4	10,8	10,9	10,6	10,5	10,4	10,7
Rrs [cmH ₂ O/l/s]	6,5	13,4	14,0	12,0	11,7	11,4	11,7	11,6	11,4
Vdana [ml]	142,5	136,7	141,0	132,5	126,9	133,0	133,7	136,0	136,5
Vd ana/Vt [%]	28,7	11,2	11,0	9,0	7,5	8,0	8,0	8,0	8,3
VCO ₂ [ml/min]	289,0	326,3	334,9	346,0	312,3	309,4	315,4	319,9	315,7
VtCO ₂ [ml]	16,5	41,1	37,5	38,5	40,1	42,9	43,4	43,6	43,4
PiccoHR [1/min]	53,4	72,9	60,0	68,0	70,6	71,7	73,0	73,7	72,9
PiccoMAP [mmHg]	88,1	101,2	92,9	93,9	90,9	85,8	83,9	80,4	78,1

Zeitpunkt Datenerhebung	Baseline	VILI 1	VILI 2	VILI 3	VILI 4	VILI 5	VILI 6	VILI 7	VILI 8
PiccoAPsys [mmHg]	117,4	131,8	124,1	124,7	121,1	116,5	118,7	114,6	110,9
PiccoAPdias [mmHg]	68,8	78,9	75,0	76,7	73,9	69,3	68,5	64,5	61,9
dPmax [mmHg/s]	635,2	933,1	640,9	600,2	564,5	569,8	431,5	428,8	435,3
SVV [%]	4,9	16,4	17,2	18,5	17,9	28,8	26,1	28,1	28,9
PPV [%]	7,0	22,2	21,6	25,0	36,5	42,9	39,3	31,2	31,2
CPO [W]	1,0	1,3	0,9	0,9	0,9	0,8	0,9	0,8	0,7
CPI [W/m ²]	0,7	0,9	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,5	0,5
cCO [l/min]	5,4	6,0	4,8	4,4	4,8	4,6	5,1	4,7	4,2
cCI [l/min/m ²]	3,7	4,0	3,2	3,0	3,2	3,1	3,5	3,2	2,8
SV [ml]	101,0	81,6	78,2	64,3	67,7	64,5	70,1	64,0	56,6
SVI [ml/m ²]	67,9	54,9	52,5	43,0	45,5	43,4	47,1	43,1	38,0
SVR [dyn*s*cm ⁵]	1136,9	1182,1	1362,5	1505,9	1316,3	1272,1	1167,0	1153,4	1263,6
SVRI [dyn*s*cm ⁵ *m ²]	1691,3	1758,4	2026,8	2240,0	1958,4	1892,3	1736,2	1716,0	1879,8
COCount	1,0	2,0	3,0	4,0	5,0	6,0	7,0	8,0	9,0
tdCO [l/min]	6,2	6,1	5,4	4,5	4,9	4,9	4,7	5,0	4,8
tdCI [l/min/m ²]	4,2	4,1	3,6	3,0	3,3	3,3	3,2	3,4	3,2
GEDV [ml]	1151,0	1024,0	1114,0	1031,0	1031,0	1104,0	997,0	997,0	963,0
GEDI [ml/m ²]	1026,0	913,0	993,0	919,0	919,0	985,0	889,0	889,0	859,0
EVLW [ml]	594,0	594,0	542,0	836,0	836,0	693,0	710,0	710,0	576,0
ELWI [ml/kg]	18,0	18,0	17,0	26,0	26,0	21,0	22,0	22,0	18,0
PVPI	2,0	2,0	2,0	3,2	3,2	2,4	2,8	2,8	2,3
GEF [%]	37,0	37,0	33,0	24,0	24,0	23,0	25,0	25,0	26,0
CF I [1/min]	0,5	0,5	0,6	0,4	0,4	0,4	0,5	0,5	0,5
Wedge [mmHg]	10,0	12,0	10,0	10,0	12,0	9,0	11,0	10,0	10,0
Tbl [°C] PICCO	36,5	37,5	38,5	38,9	38,9	39,1	39,1	39,2	39,1

Tabelle A3: Liste der während der Versuche manuell aufgezeichneten Messwerte. Die in dieser Arbeit verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Die Messwerte sind Teil der Studie von Cambiaghi et al. (Cambiaghi et al. 2017).

HR [1/min]	HCO ₃ ⁻	BT [°C]	GEM-VEN
PAP SYS [mmHg]	BE	RR [mmHg]	Vd Phy [ml]
PAP DYA [mmHg]	Lactat	FiO ₂ [%]	Vd alv [ml]
CO	Hb	TV [ml]	VA [l/min]
CI	Hkt	PEEP	Vd Phy/ Vt [%]
CVP	K	P/F Ratio	VCO ₂ [ml/min]
SYS Press	Na	I:E RATIO	Paw
DIA Press	Ca	PEAK P	Pes
WEDGE	Glu	PLATEU P	Ptp PEEP
SpO ₂ [%]	SvO ₂	Compliance	Ptp plat
PaCO ₂	Size animal [cm]	pH	Urine Output [ml]
Weight animal [kg]	Lung weight	PaO ₂	

7.3. Messdaten der EIT

Dargestellt sind in der Tabelle A4 die minütlichen Messungen der EIT differenziert für jede Lungenseite. Beispielfhaft ist hier das Tier 23 gewählt. In der ersten Spalte ist die zugeordnete EIT-Datei entsprechend einer Minute. Die Impedanzen der rechten und linken Lunge sind jeweils in der inspiratorischen und der expiratorischen Phase dargestellt. Aus der Berechnung der Differenz dieser beiden Größen ergibt sich das EIT-Tidalvolumen (EIT-VT). Um die Übersicht zu wahren, sind in Tabelle A4 lediglich 25 Messpunkte dargestellt. Die Messungen beim Tier 23 gingen bis zur Datei 523, entsprechend dem Ende des Versuchs.

Tabelle A4: EIT-Messdaten mit expiratorischer und inspiratorischer Impedanz, sowie den aus der Differenz berechneten EIT-Tidalvolumina, differenziert für jede Lungenseite [$\Delta\text{Ohm}\cdot\text{m}$].
Minütliche Messungen bis zum Ende des Versuchs. Beispielfhaft für Tier 23 von Beginn bis Minute 24 der Aufzeichnung. Insgesamt wurden bei Tier 23 somit 523 EIT-Dateien aufgezeichnet.

Tier Nr. 23						
EIT-Datei	Expiratorische Impedanz		Inspiratorische Impedanz		EIT-VT	
	Lunge links	Lunge rechts	Lunge links	Lunge rechts	Δ Links	Δ Rechts
0	0,00	0,00	21,90	22,47	21,90	22,47
1	-0,37	-0,47	21,40	21,89	21,77	22,36
2	-0,76	-1,01	21,01	21,33	21,76	22,34
3	-1,44	-1,65	20,25	20,65	21,70	22,30
4	-1,78	-2,06	19,85	20,20	21,63	22,26
5	-2,09	-2,25	19,57	20,02	21,66	22,27
6	-2,30	-2,47	19,27	19,76	21,57	22,23
7	-2,47	-2,51	19,25	19,82	21,72	22,33
8	-3,05	-2,90	18,40	19,24	21,45	22,14
9	-3,13	-3,02	18,38	19,20	21,51	22,23
11	-4,16	-3,87	17,23	18,23	21,39	22,10
12	-4,33	-3,99	17,04	18,07	21,38	22,07
13	-3,98	-3,89	17,35	18,21	21,33	22,10
14	-3,63	-3,43	18,16	19,09	21,79	22,52
15	-4,98	-4,54	16,39	17,36	21,37	21,90
16	-3,74	-4,08	17,66	18,03	21,39	22,11
18	-10,07	-12,05	10,52	9,72	20,60	21,77
19	-9,94	-11,60	11,09	10,42	21,03	22,01
20	-9,95	-11,33	10,99	10,50	20,94	21,83
21	-10,00	-11,14	10,82	10,61	20,82	21,75
22	-9,99	-10,78	11,32	11,25	21,31	22,03
23	-10,18	-10,71	10,94	11,11	21,12	21,83
24	-10,02	-10,67	11,01	11,18	21,03	21,84

7.4. Gasaustauschdaten und Beatmungsvariablen

Tabelle A5: Gasaustausch und Beatmungsvariablen. Alle Daten als Mittelwert \pm Standardabweichung für die jeweiligen Gruppen. **Gruppe 1:** Kontrolle; **Gruppe 2:** VILI ohne Embolisation; **Gruppe 3:** VILI + Embolisation rechte Lunge; **Gruppe 4:** VILI + Embolisation linke Lunge; **Gruppe 5:** Protektive Ventilation + Embolisation rechts. P/F Ratio = P_aO_2/F_iO_2 ; P_aO_2 = arterieller O_2 -Partialdruck; VT = Tidalvolumen; RR = Atemfrequenz; P_{plat} = Beatmungsplateaudruck; P_{peak} = Beatmungspeakdruck; E_{RS} = Elastance des respiratorischen Systems; E_L = Lungenelastance. Die Daten sind Teil der Studie von Cambiagli et al. (Cambiagli et al. 2017).

	Gruppe					P-Wert (ANOVA)
	1	2	3	4	5	
P/F Ratio	526 \pm 14	530 \pm 84	533 \pm 44	271 \pm 128	598 \pm 20	0,001
PaO ₂ (mmHg)	156 \pm 4	530 \pm 84	533 \pm 44	271 \pm 128	598 \pm 20	<0,001
PaCO ₂ (mmHg)	44 \pm 3	32 \pm 3	38 \pm 5	49 \pm 4	47 \pm 2	<0,001
VT (ml)	526 \pm 14	1447 \pm 120	1190 \pm 122	1147 \pm 161	532 \pm 18	<0,001
RR (respiratory rate)	20 \pm 1	9 \pm 0	10 \pm 2	10 \pm 2	19 \pm 1	<0,001
P _{plat} (cmH ₂ O)	19,0 \pm 0,6	37,7 \pm 2,9	35,0 \pm 5,4	40,9 \pm 2,7	19,5 \pm 2,3	<0,001
P _{peak} (cmH ₂ O)	22,0 \pm 0,8	43,9 \pm 3,2	43,1 \pm 2,4	45,6 \pm 1,6	22,4 \pm 2,6	<0,001
E _{RS} (cmH ₂ O/L)	27,6 \pm 0,6	27,9 \pm 3,9	30,9 \pm 3,1	37,1 \pm 5,9	28,3 \pm 3,7	0,057
E _L (cmH ₂ O/L)	18,9 \pm 1,3	23,3 \pm 6,1	23,5 \pm 7,8	26,7 \pm 9,4	18,8 \pm 1,2	0,35

7.5. Hämodynamische Messvariablen

Tabelle A6: Hämodynamische Messvariablen. Daten als Mittelwert (MW) \pm Standardabweichung. **Gruppe 1** (Kontrolle), **Gruppe 2** (VILI ohne Embolisation), **Gruppe 3** (wie 2 + Embolisation rechter Lungenunterlappen), **Gruppe 4** (wie 2 + Embolisation linker Lungenunterlappen), **Gruppe 5** (wie 1 + Embolisation rechter Lungenunterlappen).

AP = Systemischer arterieller Blutdruck; PAP = Pulmonalarterieller Druck; HR = Herzfrequenz; CO = *cardiac output*; PVR = Peripherer Gefäßwiderstand. Die Daten sind Teil der Studie von Cambiaghi et al. (Cambiaghi et al. 2017).

Variable	Gruppe					p-Wert
	1	2	3	4	5	
MW AP (mmHg)	86 \pm 7	85 \pm 7	85 \pm 17	87 \pm 11	91 \pm 15	0,98
MW PAP (mmHg)	18,9 \pm 1,7	24,9 \pm 2,8	27,5 \pm 4,8	34,7 \pm 2,8	22,1 \pm 5,6	0,004
Wedge Druck (cmH ₂ O)	11,8 \pm 0,2	12,2 \pm 0,9	11,6 \pm 1,0	12,7 \pm 1,0	12,2 \pm 1,1	0,643
HR (/min)	79 \pm 18	70 \pm 14	81 \pm 13	90 \pm 2	66 \pm 4	0,214
CO (l/min)	7,26 \pm 1,87	4,82 \pm 1,39	4,68 \pm 0,63	5,67 \pm 0,54	5,63 \pm 1,87	0,128
PVR (mmHg/l/min)	1,10 \pm 0,18	3,40 \pm 1,50	3,96 \pm 1,78	4,20 \pm 0,75	2,13 \pm 1,49	0,094

7.6. Übersicht aller Gruppen mit Startzeiten der Beatmung

Tabelle A7: Übersicht der Gruppierung. Dargestellt sind die Gruppennummer mit den jeweiligen Tieren, das Datum der Durchführung, der Gruppenname, das Modell, die EIT-Angabe der Lavage mit Zeitpunkt sowie der Start der VILI-Beatmung.

Gruppen #	Tier #	Datum	Gruppe	Aktionen	Lavage Zeitpunkt (EIT Datei)	Start VILI (Zeit/EIT-Datei)	Mittelwert [h]	Stabw. \pm [h]
1	17	09.09.2015	<i>Kontrolle</i>	Protektive Ventilation	–	–	–	–
	19	17.09.2015			–	–		
	22	30.09.2015			–	–		
2	23	14.10.2015	<i>Nur VILI</i>	8h VILI + Lavage, keine Embolisation	08:47 (27-31)	8:52 / 33	0,57	0,02
	25	22.10.2015			08:55 (34-35)	8:56 / 37		
	29	09.12.2015			09:20 (29-30)	9:26 / 35		
	32	05.01.2016			08:31 (29)	8:35 / 34		
3	12	24.06.2015	<i>VILI + Embolisation rechts</i>	8h VILI + Lavage, Embolisation rechter Unterlappen	11:10 (7)	11:15 / 9	0,52	0,47
	13	13.07.2015			11:33 (7)	12:00 / 9		
	14	15.07.2015			10:58 (10-12)	11:02 / 14		
	20	21.09.2015			09:43 (39)	9:45 / 44		
	21	28.09.2015			09:55 (80)	9:57 / 82		
4	16	23.07.2015	<i>VILI + Embolisation links</i>	8h VILI + Lavage, Embolisation linker Unterlappen	10:29 (56)	10:41 / 69	1,53	0,63
	18	14.09.2015			10:12 (42)	10:18 / 47		
	24	19.10.2015			09:41 (102)	9:40 / 104		
	27	23.11.2015			10:32 (147)	10:33 / 148		
5	30	14.12.2015	<i>Nur Embolisation</i>	Protektive Ventilation, Embolisation rechter Unterlappen	–	10:01 / 56	1,3	0,28
	31	16.12.2015			–	9:40 / 100		
	33	12.01.2016			–	9:07 / 80		

7.7. Steigungen der absoluten Impedanzverläufe

Tabelle A8: Die Steigungen der jeweiligen Gruppen für die angegebenen absoluten Messparameter in der EIT. Einheit in Ohm*m. Die Steigungen sind berechnet über den Zeitpunkt t1 bis t8 aus den Medianen. Angaben in Prozent und dezimal gerundet.

Einheit [Ohm*m] \ Gruppe	Kontrolle		Nur Embolisation rechts		VILI + Lavage + Embolisation links		VILI + Lavage + Embolisation rechts		Nur VILI	
	Median	Steigung	Median	Steigung	Median	Steigung	Median	Steigung	Median	Steigung
Median EELV	-0,05	-4,78 %	-0,02	-1,98 %	-0,05	-4,54 %	-0,04	-4,19 %	-0,05	-5,39 %
Median EELV links	-0,06	-5,50 %	-0,02	-2,50 %	-0,04	-4,13 %	-0,04	-3,81 %	-0,06	-5,56 %
Median EELV rechts	-0,05	-4,65 %	-0,04	-3,82 %	-0,05	-4,73 %	-0,04	-3,93 %	-0,05	-5,06 %
Median EILV	-0,06	-5,55 %	-0,03	-2,65 %	-0,07	-6,97 %	-0,06	-6,47 %	-0,09	-8,66 %
Median EILV links	-0,06	-6,21 %	-0,03	-2,85 %	-0,05	-5,05 %	-0,04	-4,41 %	-0,08	-7,70 %
Median EILV rechts	-0,05	-4,94 %	-0,04	-4,20 %	-0,08	-7,80 %	-0,05	-5,29 %	-0,08	-8,26 %
Median EIT-VT	-0,01	-0,70 %	0,00	-0,47 %	-0,03	-2,75 %	-0,02	-1,81 %	-0,02	-2,22 %
Median EIT-VT links	-0,01	-0,62 %	0,00	-0,32 %	-0,01	-1,07 %	-0,01	-0,91 %	-0,02	-2,17 %
Median EIT-VT rechts	-0,01	-0,69 %	-0,01	-0,84 %	-0,04	-3,72 %	-0,02	-1,51 %	-0,02	-2,23 %

7.8. Arbeitsoberfläche Dell Statistica. EIT-Datenanalyse (beispielhaft).

Tabelle A9: Arbeitsoberfläche Dell Statistica. Dargestellt sind die EIT-Analysen zu den Messzeitpunkten und die gemessenen Werte der ROI. Abbildung aus Dell Inc. (2016), Dell Statistica (Software-System für Datenanalyse), Version 13. software.dell.com

	EELV LEFT ventral	EELV LEFT central	EELV LEFT dorsal	EELV RIGHT ventral	EELV RIGHT central	EELV RIGHT dorsal	Mean of VT	VT LEFT ventral
1	-0,00380042128	-0,00220458059	-0,0013612706	-0,00075491196	-0,00220803603	-0,00194076754	0,181005671	0,15323749
2	-0,00549290717	-0,0591628529	-0,0544079875	0,0312217531	-0,0485888677	-0,0991197375	0,175474013	0,141103132
3	-0,089976048	-0,0823210888	-0,106497944	-0,0695956844	-0,152530456	-0,181969078	0,160213038	0,140881848
4	-0,145176316	-0,146403848	-0,233866976	-0,158714248	-0,234490549	-0,284502573	0,147792801	0,136811277
5	-0,209047922	-0,227292345	-0,358234506	-0,259354374	-0,337984581	-0,391247174	0,138474192	0,121731243
6	-0,25386176	-0,297233126	-0,440586581	-0,30604343	-0,399870013	-0,448645313	0,133692665	0,112566402
7	-0,287833502	-0,351897483	-0,491370483	-0,335116252	-0,444424736	-0,47853274	0,132406054	0,106730118
8	-0,311988846	-0,386381542	-0,519209131	-0,360214699	-0,479529905	-0,500209933	0,127588784	0,102354418
9	-0,316566557	-0,41018252	-0,550078549	-0,356092397	-0,47992023	-0,515766103	0,125465877	0,101405008
10	-0,333250851	-0,434171852	-0,574802631	-0,362033296	-0,489175371	-0,528942411	0,123548505	0,0968336143
11	-0,00398422371	-0,00377975863	-0,00114795982	-0,00458151132	-0,00455543489	-0,00218567513	0,196517923	0,182675299
12	-0,0321087112	-0,0955050227	-0,0968220066	-0,0952935607	-0,074126439	-0,0401445014	0,186357358	0,172985986
13	-0,00488933036	-0,075706535	-0,123790627	-0,0948520701	-0,072167853	-0,0692708161	0,181601355	0,17392909
14	-0,036175482	-0,140602304	-0,206016282	-0,081805953	-0,0898010392	-0,0954212725	0,179740114	0,178205949
15	-0,0172316183	-0,0964717981	-0,241861122	-0,135597305	-0,150481034	-0,162660752	0,169520015	0,174240233
16	-0,0311951711	-0,147463631	-0,309050411	-0,179510631	-0,201723756	-0,212476157	0,164054665	0,169531886
17	-0,0159514471	-0,190371495	-0,366471519	-0,200015356	-0,226350409	-0,246625825	0,159019756	0,163234026
18	0,0372071285	-0,20944224	-0,418492907	-0,149744253	-0,220641659	-0,281833135	0,155377606	0,158045484
19	0,0342466736	-0,23453114	-0,462784445	-0,137418134	-0,23674585	-0,320841019	0,149694047	0,155322206
20	-0,0534082932	-0,268843126	-0,492921598	-0,163170035	-0,267719862	-0,351349138	0,144657949	0,157962165
21	0,0191221824	0,0566495927	0,0525383556	0,0357191715	0,0242352135	0,0317520892	0,205887412	0,266332331
22	-0,0581324955	-0,0799496061	-0,0647081445	-0,0845070666	-0,0524498537	-0,0324610109	0,198779691	0,254238031
23	-0,0596523937	-0,09775155	-0,10125843	-0,0875400332	-0,0365219082	-0,0425877544	0,189875658	0,242023519
24	-0,0558612722	-0,141782912	-0,162842742	-0,0641673768	-0,00879611397	-0,0592956612	0,184566915	0,243929713
25	-0,0559768132	-0,198586649	-0,223980552	-0,0974225382	-0,0230452262	-0,0756038245	0,188440815	0,253939449
26	-0,0446128108	-0,279283603	-0,278722147	-0,138360548	-0,0422889237	-0,0927540394	0,18455897	0,234435173
27	0,0301937902	-0,381292422	-0,329438381	-0,143139624	-0,0778542915	-0,115837204	0,179971297	0,20457559
28	0,103485617	-0,465319034	-0,374313053	-0,139630368	-0,103579744	-0,124743475	0,176948323	0,182431905
29	0,213456262	-0,494839061	-0,394322536	-0,0961619288	-0,0864758352	-0,114503344	0,178213182	0,168182178
30	0,279144993	-0,524247722	-0,404212448	-0,0781567027	-0,0795346222	-0,108546803	0,175715841	0,158105107

7.9. Absolute Impedanzen an beispielhaften Zeitpunkten zweier Gruppen

Tabelle A10: Absolute Impedanzen der EELV „VILI + Lavage, ohne Embolisation“. Werte in Ohm*m beispielhaft für die genannten Messzeitpunkte. Absolute Differenz EELV links – rechts.

Zeitpunkt [Ohm*m]	t0	t0,5	t1	t8
EELV links	2,08	1,92	2,09	1,62
EELV rechts	2,02	1,78	1,97	1,61
Δ links – rechts	0,06	0,14	0,12	0,02

Tabelle A11: Absolute Impedanzen der EELV „Kontrollgruppe“ für vier Messzeitpunkte. Werte in Ohm*m. Absolute Differenz links – rechts.

Zeitpunkt [Ohm*m]	t0	t0,5	t2	t8
EELV links	2,04	1,98	1,86	1,59
EELV rechts	2,18	2,08	2,08	1,77
Δ links – rechts	0,14	0,10	0,22	0,18

7.10. Lungenembolie – Diagnosedaten der Krankenhäuser in Deutschland

Tabelle A12: Diagnosedaten der Krankenhäuser in Deutschland mit ICD10 Lungenembolie ab 2000. Region: Deutschland, ICD10: I26 Lungenembolie, Standardbevölkerung Deutschland 2011 (Statistisches Bundesamt 2016).

Region:	Deutschland								
ICD10:	I26 Lungenembolie								
Art der Standardisierung:	Standardbevölkerung Deutschland 2011								
	2000	2005	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Absolute Fallzahl (Behandlungsort der Patienten/-innen)									
insgesamt	36.945	37.540	50.733	50.531	53.466	55.269	54.730	55.924	56.657
männlich	14.833	16.028	22.957	22.944	24.393	25.481	25.367	26.452	27.043
weiblich	22.112	21.512	27.775	27.587	29.073	29.788	29.363	29.472	29.614
Kurzlieger (1 bis 3 Tage)	5.536	3.140	4.182	4.490	5.029	6.012	6.635	7.509	8.171
Stundenfälle	2.167	2.006	2.260	2.244	2.238	2.382	2.301	2.334	2.281
Sterbefälle	7.654	5.941	5.759	5.371	5.376	5.483	5.107	5.178	4.769
Durchschnittliche Verweildauer (in Tagen)	13,3	12,3	10,7	10,2	9,9	9,4	9	8,7	8,4
Die folgenden Fallzahlen wurden ohne Patienten/-innen mit ausländischem/unbekanntem Wohnsitz, Alter, Geschlecht ermittelt.									
Absolute Fallzahl (Wohnsitz der Patienten/-innen)									
insgesamt	36.792	37.422	50.561	50.334	53.269	55.071	54.507	55.704	56.414
männlich	14.762	15.973	22.866	22.838	24.292	25.378	25.250	26.330	26.913
weiblich	22.030	21.449	27.695	27.496	28.977	29.693	29.257	29.374	29.501
Altersspezifische Fallzahl je 100.000 Einwohner									
unter 15 Jahren	0	0	0	0	0	0	0	0	0
15 bis unter 45 Jahre	14	11	15	16	16	16	16	17	16
45 bis unter 65 Jahre	45	38	50	52	54	58	57	59	62
65 Jahre und älter	165	164	203	202	214	216	211	210	208
Altersstandardisierte Fallzahl je 100.000 Einwohner (Basis: Standardbevölkerung Deutschland 2011)"									
insgesamt	53	50	63	63	65	67	65	66	66
männlich	46	45	58	58	61	63	61	63	63
weiblich	59	55	67	67	70	71	69	69	69

Fußnoten									

Die Tabelle wurde am 26.05.2018 09:42 Uhr unter www.gbe-bund.de erstellt.									

8 Literaturverzeichnis

- Adler A, Arnold JH, Bayford R, Borsic A, Brown B, Dixon P, Faes TJC, Frerichs I, Gagnon H, Gärber Y et al. (2009): GREIT: a unified approach to 2D linear EIT reconstruction of lung images. *Physiol Meas* 30, 35–55
- Adler A, Amato MB, Arnold JH, Bayford R, Bodenstein M, Böhm SH, Brown BH, Frerichs I, Stenqvist O, Weiler N et. al. (2012): Whither lung EIT: Where are we, where do we want to go and what do we need to get there? *Physiol Meas* 33, 679
- Bhatia R, Schmölzer GM, Davis PG, Tingay DG (2012): Electrical impedance tomography can rapidly detect small pneumothoraces in surfactant-depleted piglets. *Intensive Care Med* 38, 308–315
- Biehl M, Kashiouris MG, Gajic O (2013): Ventilator-induced lung injury: Minimizing its impact in patients with or at risk for ARDS. *Respir Care* 58, 927–937
- Borges JB, Suarez-Sipmann F, Bohm SH, Tusman G, Melo A, Maripuu E, Sandström M, Park M, Costa ELV, Hedenstierna G et al. (2012): Regional lung perfusion estimated by electrical impedance tomography in a piglet model of lung collapse. *J Appl Physiol* 112, 225–236
- Burrowes KS, Clark AR, Tawhai MH (2011): Blood Flow Redistribution and Ventilation-Perfusion Mismatch During Embolic Pulmonary Arterial Occlusion. *Pulm Circ* 1, 365–376
- Cambiaghi B, Vasques F, Mörer O, Ritter C, Mauri T, Kunze-Szikszay N, Holke K, Collino F, Maiolo G, Rapetti F, **Schulze Kalthoff E** et al. (2017): Effects of regional perfusion block in healthy and injured lungs. *Intensive Care Med Exp* 5, 46
- Carrasco Loza R, Villamizar Rodríguez G, Medel Fernández N (2015): Ventilator-induced lung injury (VILI) in acute respiratory distress syndrome (ARDS): Volutrauma and molecular effects. *Open Respir Med J* 9, 112–119
- Colgrave HF, Brown RF, Cox RA (1979): Ultrastructure of rat lungs following exposure to aerosols of dibenzoxazepine (CR). *Br J Exp Pathol* 60, 130–141
- Costabel U, Guzman J (2001): Bronchoalveolar lavage in interstitial lung disease. *Curr Opin Pulm Med* 7, 255–261
- Cressoni M, Chiurazzi C, Gotti M, Amini M, Brioni M, Algieri I, Cammaroto A, Rovati C, Massari D, di Castiglione CB et al. (2015): Lung inhomogeneities and time course of ventilator-induced mechanical injuries. *Anesthesiology* 123, 618–627
- Dreyfuss D, Saumon G (1998): Ventilator-induced lung injury lessons from experimental studies. *Am J Respir Crit Care Med* 157, 294–323
- Esbenshade AM, Newman JH, Lams PM, Jolles H, Brigham KL (1982): Respiratory failure after endotoxin infusion in sheep: lung mechanics and lung fluid balance. *J Appl Physiol* 53, 967–976

- Fichtner F, Moerer O, Weber-Carstens S, Nothacker M, Kaisers U, Laudi S (2019): Clinical guideline for treating acute respiratory insufficiency with invasive ventilation and extracorporeal membrane oxygenation: Evidence-based recommendations for choosing modes and setting parameters of mechanical ventilation. *Respiration* 98, 357–372
- Frerichs I, Hahn G, Hellige G (1999): Thoracic electrical impedance tomographic measurements during volume controlled ventilation-effects of tidal volume and positive end-expiratory pressure. *IEEE Trans Med Imaging* 18, 764–773
- Frerichs I, Hinz J, Herrmann P, Weisser G, Hahn G, Dudykevych T, Quintel M, Hellige G (2002): Detection of local lung air content by electrical impedance tomography compared with electron beam CT. *J Appl Physiol* 93, 660–666
- Frerichs I, Pulletz S, Elke G, Reifferscheid F, Schädler D, Scholz J, Weiler N (2009): Assessment of changes in distribution of lung perfusion by electrical impedance tomography. *Respiration* 77, 282–291
- Frerichs I, Pulletz S, Elke G, Gawelczyk B, Frerichs A, Weiler N (2011): Patient examinations using electrical impedance tomography - sources of interference in the intensive care unit. *Physiol Meas* 32, 1-10
- Frerichs I, Amato MBP, van Kaam AH, Tingay DG, Zhao Z, Grychtol B, Bodenstein M, Gagnon H, Böhm SH, Teschner E et al. (2017): Chest electrical impedance tomography examination, data analysis, terminology, clinical use and recommendations: Consensus statement of the TRanslational EIT developmeNt stuDy group. *Thorax* 72, 83–93
- Gattinoni L, Tonetti T, Cressoni M, Cadringer P, Herrmann P, Moerer O, Protti A, Gotti M, Chiurazzi C, Carlesso E et al. (2016): Ventilator-related causes of lung injury: The mechanical power. *Intensive Care Med* 42, 1567–1575
- Gattinoni L, Marini JJ, Collino F, Maiolo G, Rapetti F, Tonetti T, Vasques F, Quintel M (2017): The future of mechanical ventilation: Lessons from the present and the past. *Crit Care* 21, 1
- Guérin C, Reignier J, Richard J-C, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, Mercier E, Badet M, Mercat A, Baudin O et al. (2013): Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 368, 2159–2168
- Hahn G, Hartung C, Hellige G: Elektrische Impedanztomographie (EIT) als Methode zur regionalen Beurteilung der Lungenventilation: Entwicklung von Auswertverfahren zur Funktionserfassung und experimentelle Validierung (Funktionsanalyse biologischer Systeme 26). G. Fischer, Stuttgart 1998
- Heinrich S, Schiffmann H, Frerichs A, Klockgether-Radke A, Frerichs I (2006): Body and head position effects on regional lung ventilation in infants: An electrical impedance tomography study. *Intensive Care Med* 32, 1392–1398

- Hinz J, Hahn G, Quintel M (2008): Elektrische Impedanztomographie: Reif für die klinische Routine bei beatmeten Patienten? *Anaesthesist* 57, 61–69
- Hubmayr RD (2002): Perspective on lung injury and recruitment. *Am J Respir Crit Care Med* 165, 1647–1653
- Huet Y, Lemaire F, Brun-Buisson C, Knaus WA, Teisseire B, Payen D, Mathieu D (1985): Hypoxemia in acute pulmonary embolism. *Chest* 88, 829–836
- Karsten J, Stueber T, Voigt N, Teschner E, Heinze H (2015 a): Influence of different electrode belt positions on electrical impedance tomography imaging of regional ventilation: A prospective observational study. *Crit Care* 20, 3
- Karsten J, Grusnick C, Paarmann H, Heringlake M, Heinze H (2015 b): Positive end-expiratory pressure titration at bedside using electrical impedance tomography in post-operative cardiac surgery patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 59, 723–732
- Klöppling-Ketelaars WAA, Havenith M, Maertzdorf WJ, Kuipers IM, Blanco CE (1993): The effect of hypocapnia and mechanical pulmonary stress on lung tissue in newborn lambs. *Neonatology* 64, 254–260
- Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing G-J, Harjola V-P, Huisman MV, Humbert M, Jennings CS, Jiménez D et al. (2020): 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 41, 543–603
- Laffey JG, Engelberts D, Kavanagh BP (2000): Injurious effects of hypocapnic alkalosis in the isolated lung. *Am J Respir Crit Care Med* 162, 399–405
- Lymperopoulos G, Lymperopoulos P, Alikari V, Dafogianni C, Zyga S, Margari N: Applications for electrical impedance tomography (EIT) and electrical properties of the human body. In: Vlamos P (Hrsg.): *GeNeDis 2016. Advances in Experimental Medicine and Biology*. 989. Auflage; Springer, Heidelberg 2017, 109-117
- Mead J, Takishima T, Leith D (1970): Stress distribution in lungs: A model of pulmonary elasticity. *J Appl Physiol* 28, 596–608
- Moerer O, Hahn G, Quintel M (2011): Lung impedance measurements to monitor alveolar ventilation: *Curr Opin Crit Care* 17, 260–267
- Nakakuki S (1994): Bronchial tree, lobular division and blood vessels of the pig lung. *J Vet Med Sci* 56, 685–689
- Nieman GF, Satalin J, Andrews P, Aiash H, Habashi NM, Gatto LA (2017): Personalizing mechanical ventilation according to physiologic parameters to stabilize alveoli and minimize ventilator induced lung injury (VILI). *Intensive Care Med Exp* 5, 8
- Osypka M, Gersing E, Meyer-Waarden K (1993): Komplexe elektrische Impedanztomografie im Frequenzbereich von 10 Hz bis 50 kHz. *Z Med Phys* 3, 124–132

- Protti A, Andreis DT, Milesi M, Iapichino GE, Monti M, Comini B, Pagni P, Melis V, Santini A, Dondossola D et al. (2015): Lung anatomy, energy load, and ventilator-induced lung injury. *Intensive Care Med Exp* 3, 1
- Pulletz S, Elke G, Zick G, Schädler D, Scholz J, Weiler N, Frerichs I (2008): Performance of electrical impedance tomography in detecting regional tidal volumes during one-lung ventilation: EIT during one-lung ventilation. *Acta Anaesthesiol Scand* 52, 1131–1139
- Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, Camporota L, Slutsky AS, Antonelli M, Anzueto A et al. (2012): Acute respiratory distress syndrome: The berlin definition. *JAMA* 307, 2526–2533
- Rankin DWH (2009): CRC handbook of chemistry and physics, 89th edition, edited by David R. Lide. *Crystallogr Rev* 15, 223–224
- Reifferscheid F, Elke G, Pulletz S, Gawelczyk B, Lautenschläger I, Steinfath M, Weiler N, Frerichs I (2011): Regional ventilation distribution determined by electrical impedance tomography: Reproducibility and effects of posture and chest plane: Regional ventilation determined by EIT. *Respirology* 16, 523–531
- Reinhold P, Costabel U, Hamacher J, Theegarten D, Rosenbruch M (2005): Vergleichende Aspekte der broncho-alveolären Lavage bei Mensch und Tier. *Pneumologie* 59, 485–501
- Rezoagli E, Fumagalli R, Bellani G (2017): Definition and epidemiology of acute respiratory distress syndrome. *Ann Transl Med* 5, 282–282
- Riedel M (2001): Acute pulmonary embolism 1: Pathophysiology, clinical presentation, and diagnosis. *Heart* 85, 229–240
- Smit HJ, Noordegraaf AV, Roeleveld RJ, Bronzwaer JGF, Postmus PE, Vries PMJM de, Boonstra A (2002): Epoprostenol-induced pulmonary vasodilatation in patients with pulmonary hypertension measured by electrical impedance tomography. *Physiol Meas* 23, 237
- Statistisches Bundesamt. http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/WS0100/_XWD_FORMPROC?TARGET=&PAGE=_XWD_2&OPINDEX=2&HANDLER=_XWD_CUBE.SETPGS&DATACUBE=_XWD_30&D.001=1000001&D.946=12891&D.011=44302 ; Zugriff am 26.05.2018
- Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD, Leeper KV, Popovich J, Quinn DA, Sos TA et al. (2006): Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 354, 2317–2327
- Strauer PD, Motz W, Cade R: Pathophysiologie und Klinik der Lungenembolie. In: Schaper W, Gottwik MG (Hrsg.): Fortschritte in der Kardiologie (Tagung der Deutschen Gesellschaft für Herz- und Kreislaufforschung 49); Steinkopff 1983, 41–61

- Trepte CJC, Phillips CR, Solà J, Adler A, Haas SA, Rapin M, Böhm SH, Reuter DA (2016): Electrical impedance tomography (EIT) for quantification of pulmonary edema in acute lung injury. *Crit Care* 20, 18
- Vogt B, Mendes L, Chouvarda I, Perantoni E, Kaimakamis E, Becher T, Weiler N, Tsara V, Paiva RP, Maglaveras N et al. (2016): Influence of torso and arm positions on chest examinations by electrical impedance tomography. *Physiol Meas* 37, 904–921
- West JB (2003): Thoughts on the pulmonary blood-gas barrier. *Am J Physiol - Lung Cell Mol Physiol* 285, 501–513
- West JB, Tsukimoto K, Mathieu-Costello O, Prediletto R (1991): Stress failure in pulmonary capillaries. *J Appl Physiol* 70, 1731
- Wu X, Zheng R, Zhuang Z (2019): Effect of transpulmonary pressure-guided positive end-expiratory pressure titration on lung injury in pigs with acute respiratory distress syndrome. *J Clin Monit Comput* 34, 151-159
- Yun L, He H, Möller K, Frerichs I, Liu D, Zhao Z (2016): Assessment of Lung Recruitment by Electrical Impedance Tomography and Oxygenation in ARDS Patients. *Medicine (Baltimore)* 95, 22
- Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol Ç, Fagard R, Ferrari R, et al. (2014): 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) endorsed by the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 35, 3033–3073

Danksagung

An der Ausfertigung der vorliegenden Arbeit haben durch zahlreiche Diskussionen einige Personen einen großen Anteil gehabt. Insbesondere möchte ich mich an dieser Stelle bei Herrn Dr. Günter Hahn, Barbara Cambiaghi der Universität Monza und Herrn Prof. Dr. Onnen Mörer bedanken. Sie haben mir viel Freiraum in der Gestaltung der Arbeit gelassen und dennoch durch die fachlichen Rückmeldungen zu dem Gelingen der Arbeit maßgeblich beigetragen.

Ebenfalls ergeht mein Dank an die wissenschaftlichen Mitarbeiter des Instituts für medizinische Statistik der Universität Göttingen für die Beratung in statistischen Fragen.