

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

# Grenzwerte der Mechanical Power für die Entstehung einer akuten beatmungsinduzierten Lungenschädigung

INAUGURAL-DISSERTATION

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

vorgelegt von

David Jerome Aßmann

aus

Hamburg

Göttingen 2023

Dekan: Prof. Dr. med. W. Brück

### **Betreuungsausschuss**

Betreuer: Prof. Dr. med. M. Quintel

Ko-Betreuer: Prof. Dr. med. S. Andreas

### **Prüfungskommission**

Referent: Prof. Dr. med. M. Quintel

Ko-Referent: Prof. Dr. med. S. Andreas

Datum der mündlichen Prüfung: 20.07.2023

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "Grenzwerte der Mechanical Power für die Entstehung einer akuten, beatmungsinduzierten Lungenschädigung" 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:

Vassalli F, Pasticci I, Romitti F, Duscio E, **Aßmann DJ**, Grünhagen H, Vasques F, Bonifazi M, Busana M, Macrì MM, et al. (2020): Does Iso-mechanical Power Lead to Iso-lung Damage?: An Experimental Study in a Porcine Model. *Anesthesiology* 132, 1126-1137

## Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis .....	IV
Tabellenverzeichnis .....	V
Abkürzungsverzeichnis.....	VI
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>1</b>
1.1 <i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i> (ARDS) .....	1
1.1.1 Diagnosestellung.....	1
1.1.2 Inzidenz und wirtschaftliche Bedeutung.....	3
1.1.3 Prognose und Mortalität.....	4
1.1.4 Therapie des ARDS.....	4
1.2 <i>Ventilator-induced lung injury</i> (VILI) .....	5
1.2.1 Definition.....	5
1.2.2 Stellenwert der mechanischen Beatmung.....	6
1.2.3 Formen der <i>ventilator-induced lung injury</i> .....	6
1.2.4 Hämodynamische Auswirkungen der maschinellen Beatmung.....	8
1.3 Empfehlungen zur lungenprotektiven Beatmung von ARDS- Patienten .....	9
1.4 Physikalische Modelle der Lungenmechanik .....	10
1.4.1 <i>Stress</i> (Spannung).....	10
1.4.2 <i>Strain</i> (Dehnung).....	10
1.5 Respiratorische Mechanik und VILI.....	11
1.6 <i>Mechanical Power</i> .....	13
1.6.1 Hypothese.....	13
1.6.2 Messung und Berechnung der <i>Mechanical Power</i> .....	14
1.6.3 Herleitung der Formel .....	16
1.6.4 Einfluss der Beatmungsparameter auf die <i>Mechanical Power</i> .....	18
1.6.5 Grenzwert der <i>Mechanical Power</i> .....	19
1.7 Fragestellung und Hypothese.....	20
<b>2 Material und Methoden .....</b>	<b>21</b>
2.1 Versuchsprotokoll.....	21
2.1.1 Erklärung zur Zusammenarbeit der Doktoranden.....	22
2.1.2 Versuchsgruppen .....	23
2.1.3 Versuchstiere .....	24
2.2 Prämedikation und Narkose.....	25
2.3 Infusionen und Medikamente .....	26

2.4	Ausschluss- und Abbruchkriterien .....	27
2.5	Notfallinterventionen .....	27
2.6	Monitoring .....	27
2.7	Katheterisierung .....	28
2.8	Messwerte und Messverfahren .....	28
2.8.1	Hämodynamische Parameter .....	28
2.8.2	Gemessene und berechnete Lungenmechanische Parameter .....	29
2.8.3	Blutgasanalysen .....	32
2.9	Messprotokoll .....	33
2.10	Versuchsende und Euthanasie .....	34
2.11	Pathologie und Histologie .....	35
2.12	Statistische Auswertung .....	37
<b>3</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>38</b>
3.1	Baseline-Charakterisierung .....	38
3.1.1	Vergleich der Versuchsgruppen <i>High</i> MP und <i>Low</i> MP .....	38
3.1.2	Vergleich der Untergruppen <i>Low</i> A, B, C .....	40
3.1.3	Vergleich der Untergruppen <i>High</i> A, B, C .....	42
3.2	Lungenschädliche Beatmung nach Studienprotokoll .....	44
3.2.1	Vergleich der Versuchsgruppen <i>High</i> MP und <i>Low</i> MP .....	44
3.2.2	Vergleich der Untergruppen <i>Low</i> A, B, C .....	46
3.2.3	Vergleich der Untergruppen <i>High</i> A, B, C .....	48
3.3	Mortalität und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse .....	50
3.4	Histologische Ergebnisse .....	51
3.4.1	Vergleich der Versuchsgruppen <i>High</i> MP und <i>Low</i> MP: .....	51
3.4.2	Vergleich der Versuchsgruppen <i>Low</i> A, B, C: .....	53
3.4.3	Vergleich der Versuchsgruppen <i>High</i> A, B, C: .....	55
3.5	Lungenmechanische Variablen .....	56
3.6	<i>Lung stress</i> und <i>lung strain</i> .....	58
3.7	Hämodynamik .....	59
3.8	Volumenhaushalt .....	61
3.9	Klinische Parameter zur Beurteilung des Lungenödems .....	63
3.10	Gasaustausch .....	64
3.11	Pathologische Parameter des Lungenödems .....	65
<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>67</b>
4.1	Übersicht über die Ergebnisse .....	67
4.2	Diskussion der Methoden .....	67

4.2.1	Tiermodell.....	67
4.2.2	Definition der beatmungsinduzierten Lungenschädigung.....	68
4.2.3	Modell der beatmungsinduzierten Lungenschädigung .....	68
4.2.4	<i>Mechanical Power</i> zur Quantifizierung einer beatmungsinduzierten Lungenschädigung.....	69
4.3	Baseline-Charakterisierung der Versuchsgruppen.....	70
4.4	Diskussion der Ergebnisse .....	71
4.4.1	Histologische Ergebnisse .....	71
4.4.2	Quantifizierung und Qualifizierung des Lungenödems.....	71
4.4.3	Lungenmechanische Ergebnisse .....	72
4.4.4	Hämodynamische Ergebnisse.....	73
4.4.5	Mortalität und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse.....	73
4.5	Fazit.....	74
4.5.1	<i>Mechanical Power</i> und beatmungsinduzierter Lungenschaden.....	74
4.5.2	Der Faktor Zeit bei der Entwicklung einer VILI .....	75
4.5.2	Ein Grenzwert für die <i>Mechanical Power</i> ?.....	76
4.6	Limitationen der vorliegenden Arbeit.....	78
4.6.1	Sedierung und Infusionsregime .....	78
4.6.2	Verwendung eines „Single hit“-Modells der Lungenschädigung .....	80
4.7	Ausblick.....	81
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>82</b>
<b>6</b>	<b>Anhang.....</b>	<b>84</b>
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>86</b>
	<b>Danksagung.....</b>	<b>95</b>
	<b>Lebenslauf.....</b>	<b>96</b>

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Thoraxröntgenaufnahme eines ARDS-Patienten mit beidseitigen Infiltrationen.	2
Abbildung 2: Druck-Volumen-Schleife des Atemzyklus .....	14
Abbildung 3: Darstellung der Atemarbeit anhand einer Druck-Volumen-Kurve .....	15
Abbildung 4: Schematische Darstellung der Formel für die <i>Mechanical Power</i> im Druck-Volumen- Diagramm .....	17
Abbildung 5: Darstellung des Versuchsaufbaus im tierexperimentellen Operationsaal der Universitätsmedizin Göttingen.....	23
Abbildung 6: Inspiratorische Atempause mit Messung der Parameter P.peak, P.plat1 und P.plat2.....	30
Abbildung 7: Expiratorische Atempause mit Messung des P.exp .....	31
Abbildung 8: Exemplarische Darstellung der entnommenen Lunge von Schwein 34 .....	35
Abbildung 9: Überlebensrate der Versuchstiere über den Versuchszeitraum .....	50
Abbildung 10: Histopathologische Befunde im Vergleich der Versuchsgruppen mit hoher und niedriger <i>Mechanical Power</i> .....	52
Abbildung 11: Exemplarische Darstellung von histologischen Befunden.....	53
Abbildung 12: Histopathologische Befunde im Vergleich der Untergruppen mit niedriger <i>Mechanical Power</i> .....	54
Abbildung 13: Histopathologische Befunde im Vergleich der Untergruppen mit hoher <i>Mechanical Power</i> .....	55
Abbildung 14: Verlauf der Messwerte für lungenmechanische Parameter im Vergleich der Versuchsgruppen .....	57
Abbildung 15: Verlauf der Messwerte für <i>lung strain</i> und <i>lung stress</i> im Vergleich der Versuchsgruppen .....	58
Abbildung 16: Verlauf der Messwerte für hämodynamische Parameter im Vergleich der Versuchsgruppen .....	60
Abbildung 17: Verlauf der Infusionsraten von Adrenalin und Nordadrenalin im Vergleich der Versuchsgruppen .....	61
Abbildung 18: Verlauf der Messwerte für Parameter des Volumenhaushalts im Vergleich der Versuchsgruppen .....	62
Abbildung 19: Verlauf der Messwerte von klinischen Parametern des Lungenödems im Vergleich der Versuchsgruppen .....	63
Abbildung 20: Verlauf der Messwerte für Parameter des Gasaustauschs im Vergleich der Versuchsgruppen.....	65



## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Die Berlin-Definition des <i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i> (ARDS).....	1
Tabelle 2: Pulmonale und extrapulmonale Auslöser des ARDS .....	2
Tabelle 3: Einfluss der Beatmungsparameter auf die errechnete <i>Mechanical Power</i> .....	18
Tabelle 4: Versuchsgruppen und eingestellte Beatmungsparameter .....	24
Tabelle 5: Verwendete Narkosemedikamente .....	25
Tabelle 6: Berechnete lungenmechanische Parameter und verwendete Formeln.....	32
Tabelle 7: Vergleich der Baseline-Parameter zwischen den Versuchsgruppen .....	39
Tabelle 8: Vergleich der Baselineparameter zwischen den Untergruppen <i>Low</i> A, B, C.....	41
Tabelle 9: Vergleich der Baselineparameter zwischen den Untergruppen <i>High</i> A, B, C.....	43
Tabelle 10: Vergleich der Beatmungseinstellungen zwischen den Versuchsgruppen .....	45
Tabelle 11: Vergleich der Beatmungseinstellungen zwischen den Untergruppen <i>Low</i> A, B, C....	47
Tabelle 12: Vergleich der Beatmungseinstellungen zwischen den Untergruppen <i>High</i> A, B, C	49
Tabelle 13: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse im Vergleich der Versuchsgruppen und der Untergruppen .....	51
Tabelle 14: Vergleich von pathologischen endexperimentellen Parametern zwischen den Versuchsgruppen .....	66

## Abkürzungsverzeichnis

Eine Legende der verwendeten Formelzeichen ist im Anhang zu finden.

AF	Atemfrequenz
ALI	<i>acute lung injury</i> , akute Lungenschädigung
AMV	Atemminutenvolumen
ARDS	<i>acute respiratory distress syndrome</i> , akutes Atemnotsyndrom
BGA	Blutgasanalyse
BL	Baselinemessung
CT	Computertomographie
DAD	<i>diffuse alveolar damage</i> , diffuse Alveolarschädigung
$dP$	<i>driving pressure</i> , inspiratorische Druckdifferenz
EKG	Elektrokardiogramm
etCO <sub>2</sub>	Endtidales CO <sub>2</sub>
EVLW	<i>extravascular lung water</i> , extravaskuläres Lungenwasser
FiO <sub>2</sub>	Inspiratorische Sauerstofffraktion
FRC	Funktionelle Residualkapazität
HF	Herzfrequenz
HZV	Herzzeitvolumen
I:E	Verhältnis von Inspirations- zu Expirationszeit
IKG	Ideales Körpergewicht
IL	Interleukin
kgKG	Kilogramm Körpergewicht
MAD	Mittlerer arterieller Druck
MP	<i>Mechanical Power</i> , mechanische Leistung des Beatmungsgerätes
NMBA	<i>neuromuscular blocking agents</i> , Muskelrelaxantien
paO <sub>2</sub>	Arterieller Sauerstoffpartialdruck
PAP	<i>pulmonary arterial pressure</i> , Pulmonalarterieller Druck
Paw	Atemwegsdruck
PBV	Pulmonales Blutvolumen
pCO <sub>2</sub>	Arterieller Kohlendioxidpartialdruck

PCWP	<i>pulmonary capillary wedge pressure</i> , pulmonalkapillärer Verschlussdruck
PEEP	<i>positive endexpiratory pressure</i> , Positiv endexpiratorischer Druck
Pes	Intraösophagealer Druck
Ppl	Transpulmonaler Druck
PVPI	Pulmonalvaskulärer Permeabilitätsindex
SEM	standard error of the mean, Standardfehler
SpO <sub>2</sub>	Pulsoxymetrische Sauerstoffsättigung
T <sub>insp</sub>	Inspirationsdauer
TIVA	Totale intravenöse Anästhesie
TNF	Tumornekrosefaktor
UMG	Universitätsmedizin Göttingen
VILI	<i>ventilator-induced lung injury</i> , beatmungsinduzierte Lungenschädigung
VT	Tidalvolumen
ZEEP	<i>zero endexpiratory pressure</i> , endexpiratorischer Druck = 0
ZTE	Zentrale tierexperimentelle Einrichtung
ZVD	Zentralvenöser Druck
ZVK	Zentraler Venenkatheter

# 1 Einleitung

## 1.1 *Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)*

### 1.1.1 Diagnosestellung

Das *Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)* ist ein potentiell lebensbedrohlicher Zustand des akuten Lungenversagens und geht mit einer hohen Mortalität einher. Es handelt sich dabei um kein eigenständiges Krankheitsbild, sondern einen Symptomkomplex, der sekundär als Folge einer Lungenschädigung auftritt. Die Diagnose wird nach den derzeit gültigen Berlin-Kriterien von 2012 (ARDS Definition Task Force 2012) anhand der in Tabelle 1 dargestellten Befunde gestellt.

**Tabelle 1: Die Berlin-Definition des *Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)***

Zeitlicher Verlauf	Auftreten binnen einer Woche nach auslösendem Ereignis oder neue Verschlechterung der respiratorischen Situation
Bildgebende Befunde	Beidseitige Infiltrationen im Röntgen oder CT der Lunge, welche nicht ausschließlich durch Pleuraergüsse, Rundherde oder Atelektasen erklärbar sind (siehe Abbildung 1)
Genese des Lungenödems	Nicht ausschließlich durch Herzinsuffizienz oder Volumenüberladung erklärbar
Oxygenierungsstörung	Unterteilung in 3 Schweregrade anhand des Oxygenierungsindex ( $paO_2/FiO_2$ ) unter Anwendung eines PEEP von mindestens 5 mmHg
	<i>Mild</i> 200 - 300 mmHg
	<i>Moderate</i> 100 - 200 mmHg
	<i>Severe</i> < 100 mmHg

Legende: CT = Computertomographie,  $paO_2$  = arterieller Sauerstoffpartialdruck,  $FiO_2$  = inspiratorische Sauerstofffraktion, PEEP = positiv endexpiratorischer Druck, nach ARDS Definition Task Force (2012)

Die Auslöser eines ARDS sind vielfältig und lassen sich in pulmonale und extrapulmonale Pathologien unterteilen (ARDS Definition Task Force 2012). Einige Beispiele sind in Tabelle 2 aufgeführt. Zu den häufigsten Auslösern eines ARDS gehören Pneumonie, Sepsis und Schock (Eworuke et al. 2018).



**Abbildung 1: Thoraxröntgenaufnahme eines ARDS-Patienten mit beidseitigen Infiltrationen.** Retikuläre Zeichnungsvermehrung sowie feinfleckige, teils kompakte Infiltrationen in allen Lungenfeldern, sogenannte „white lung“. Bildeigentum James Heilmann, Verwendung unter CC BY-SA 4.0.

**Tabelle 2: Pulmonale und extrapulmonale Auslöser des ARDS**

<b>Pulmonale Auslöser eines ARDS</b>	<b>Extrapulmonale Auslöser eines ARDS</b>
Pneumonie	SIRS/Sepsis
Aspiration	Hämorrhagischer Schock
Inhalationstrauma	Polytraumata
Lungenkontusion	Verbrennungen
Beinahe-Ertrinken	Akute Pankreatitis
Fett- und Fruchtwasserembolien	Vergiftungen

Beispiele für pulmonale und extrapulmonale Ätiologien des ARDS, nach Eworuke et al. 2018.  
 Legende: SIRS = systemisches inflammatorisches Response-Syndrom

Die klinischen Befunde des ARDS sind Folge einer universellen biochemischen Reaktionskaskade, deren Ablauf sich schematisch in drei Phasen unterteilen lässt.

In der primären, exsudativen Phase kommt es zur Zerstörung der epithelialen Barriere zwischen Blut- und Alveolarraum. Durch die resultierende Schrankenstörung tritt ein proteinreiches interstitielles und alveoläres Lungenödem auf. Zusätzlich kommt es zu einer Entzündungsreaktion mit Infiltration von Immunzellen und Sekretion von proinflammatorischen Zytokinen wie Interleukin (IL) 6 und 8 oder dem Tumornekrosefaktor (TNF) Alpha. Diese Inflammation bedingt eine Störung der Synthese und Funktion des Surfactants und führt so direkt und indirekt über die ödembedingte Zunahme des Lungengewichts zu einer Verschlechterung der elastischen Eigenschaften der Lunge. Weiterhin treten Störungen der Blutzirkulation und -gerinnung auf. Es kommt zur Mikrothrombosierung und nachfolgend zu Zirkulationsstörungen. Es resultiert eine schwerwiegende Einschränkung der pulmonalen Diffusion und Perfusion mit schwerer Kompromittierung des Gasaustausches. Das histopathologische Korrelat des ARDS wird als *diffuse alveolar damage* (DAD) bezeichnet (Murray et al. 1988; Högl 2017; Thompson et al. 2017).

Der Übergang in die zweite, proliferative Phase des ARDS erfolgt fließend. Bereits früh im Krankheitsverlauf geschehen Reparatur- und Umbauprozesse durch Proliferation von Alveolozysten Typ II und Fibroblasten. Histopathologisch präsentieren sich hyaline Membranen sowie eine zunehmende reversible Fibrosierung des Lungengewebes (Dos Santos 2008).

Die dritte, fibrotische Phase des ARDS tritt nur bei einem Teil der Patienten auf, es kommt zur Ausbildung einer irreversiblen Lungenfibrose mit persistierender Diffusionsstörung. Das Auftreten dieser Phase ist mit einer längeren Beatmungsdauer, höherer Mortalität und schlechterer Lebensqualität nach Überleben der Erkrankung verbunden (Thille et al. 2013; Thompson et al. 2017).

### **1.1.2 Inzidenz und wirtschaftliche Bedeutung**

Zur Inzidenz des ARDS liegen widersprüchliche und regional stark unterschiedliche Zahlen vor. Die Spannbreite reicht dabei von 10 - 200 Fällen pro 100.000 Einwohner jährlich. Insgesamt erfüllen etwa 10 % aller intensivpflichtigen Patienten und bis zu 20 % der beatmungspflichtigen Intensivpatienten die Diagnosekriterien des ARDS (Bellani et al. 2016; Rezoagli et al. 2017; Eworuke et al. 2018).

Die Behandlungskosten eines ARDS-Patienten belaufen sich auf über 100.000 € (Cheung et al. 2006; Marti et al. 2016). Die überlebenden Patienten zeigen in der längerfristigen Nachsorge

zwar eine weitestgehende Restitution der Lungenfunktion, behalten aber persistierende Einschränkungen ihrer Belastbarkeit im Alltag. Sie leiden zudem häufig an psychosomatischen Komorbiditäten wie Depressionen oder posttraumatischen Belastungsstörungen. Ihre gesundheitsbezogene Lebensqualität ist im Vergleich zur Normalbevölkerung deutlich reduziert (Heridge et al. 2011; Chiumello et al. 2016; Bein et al. 2018). Nahezu die Hälfte der Patienten kann nach der Erkrankung nicht in ihren Beruf zurückkehren (Kamdar et al. 2017).

### **1.1.3 Prognose und Mortalität**

Die Mortalität von ARDS-Patienten ist trotz Verbesserungen in den Bereichen Prävention, Diagnosestellung und Therapie weiterhin hoch und reicht in den unterschiedlichen Studienkollektiven von 27 % bis zu über 50 %. Dabei zeigt sich ein sehr heterogenes Bild mit zahlreichen Einflussfaktoren. So scheint die Sterblichkeit nicht nur vom Schweregrad, sondern auch von der auslösenden Grunderkrankung abhängig zu sein, wobei extrapulmonale Ursachen mit einer besseren Prognose einherzugehen scheinen (Suntharalingam et al. 2001).

Die kumulative Sterblichkeit beträgt 44 %, wobei nach einigen Erfolgen in den 1990er-Jahren zuletzt keine wesentliche weitere Reduktion der Sterblichkeit erzielt werden konnte (Máca et al. 2017). Die Todesursache der meisten Patienten ist dabei nicht die Hypoxie, sondern ein Multiorganversagen (Stapleton et al. 2005; Ketcham et al. 2020).

### **1.1.4 Therapie des ARDS**

Bisher existiert kein kausaler Therapieansatz für das ARDS. Soweit möglich erfolgt die Behandlung der auslösenden Erkrankung, beispielsweise die antibiotische Therapie einer Pneumonie. Aufgrund der ausgeprägten, sauerstoffrefraktären Hypoxie benötigen die meisten ARDS-Patienten eine invasive Beatmung, um den Gasaustausch sicherzustellen. Eine adäquate Beatmungs-therapie stellt derzeit die wichtigste Säule der Therapie dar.

Lässt sich auch mit einer invasiven Beatmung kein ausreichender Gasaustausch sicherstellen, so kommen extrakorporale Lungenersatzverfahren zum Einsatz. Dabei wird das Blut außerhalb des Patienten durch einen Membranoxygenator gepumpt, welcher sowohl Decarboxylierung als auch Oxygenierung übernehmen kann. Die Evidenz zum Benefit dieser Verfahren ist bisher gering, dennoch gilt ihr Einsatz als Ultima Ratio bei konservativem Therapieversagen als klinischer Standard (Fan et al. 2017; Munshi et al. 2019).

Zusätzlich verbessern supportive Maßnahmen die Prognose der Patienten. Dazu gehören eine flache Sedierung, restriktive Volumen- und Transfusionstherapie sowie frühzeitige Mobilisation und Ernährung (Rhodes et al. 2017; Griffiths et al. 2019).

Durch Verbringen der Patienten in Bauchlage über 16 Stunden pro Tag kann die Oxygenierung verbessert werden. Die Leitlinien empfehlen daher den frühzeitigen Einsatz der Lagerungstherapie bei Patienten mit schwerer Oxygenierungsstörung ohne vorliegende Kontraindikationen (Gattinoni et al. 2001; Fan et al. 2017).

Die Verwendung von NMBA (*neuromuscular blocking agents*, Muskelrelaxantien) zur Unterbindung von spontaner Atemaktivität während der ersten 48 Stunden der Beatmungstherapie zeigte in einer großen randomisierten Studie einen Mortalitätsbenefit nach 90 Tagen. Diese Ergebnisse konnten in einer zweiten, großen randomisierten Studie nicht bestätigt werden, so dass der routinemäßige Einsatz von NMBA bei Patienten mit schwerem ARDS nicht empfohlen werden kann (Papazian et al. 2010; National Heart, Lung and Blood Institute PETAL Clinical Trials Network et al. 2019).

Für den Einsatz von inhalativem Stickstoffmonoxid zur Reduktion des pulmonalen Gefäßwiderstandes gibt es keine ausreichende Evidenz. Die Anwendung wird daher nur im Ausnahmefall bei gleichzeitigem Rechtsherzversagen oder als Überbrückung empfohlen (Gebistorf et al. 2016).

Für zahlreiche medikamentöse Therapieansätze, beispielsweise Kortikosteroide, Beta-Mimetika, Surfactant, N-Acetylcystein oder Statine konnte in Studien kein Benefit gezeigt werden. Ihr Einsatz in der ARDS-Therapie wird daher nicht empfohlen (Lewis et al. 2019).

## **1.2 Ventilator-induced lung injury (VILI)**

### **1.2.1 Definition**

Das Wissen, dass die Überdruckbeatmung schädliche Auswirkungen auf die Lunge hat ist ebenso alt wie die Erstbeschreibung des ARDS. 1967 wurden erstmals diffuse alveoläre Infiltrationen und hyaline Membranen in den Lungen von verstorbenen Beatmungspatienten beschrieben (Slutsky und Ranieri 2013). Webb und Tierney demonstrierten 1974 in einem wegweisenden Experiment, dass gesunde Ratten durch aggressive Beatmung mit hohen Spitzendrücken ein schweres Lungenödem entwickeln (Slutsky 2015).

Diese beatmungsinduzierte Lungenschädigung wird heute als *ventilator-induced lung injury* (VILI) bezeichnet, einem Oberbegriff für eine große Bandbreite an pathologischen Befunden. Das Verständnis über Form, Ausmaß und Relevanz der beatmungsinduzierten Lungenschädigung hat sich über die Jahrzehnte konstant weiterentwickelt. Die Bedeutung und der Anteil der



verschiedenen zur Lungenschädigung beitragenden Faktoren sind dabei weiterhin Gegenstand der Forschung (de Prost et al. 2011).

Die gemeinsame Endstrecke aller Schädigungsformen ist die Destruktion der alveolokapillären Membran. Bei hoher Belastung rupturieren Endothelzellen, Alveolozyten und die Basalmembran. Die Folge ist eine Erhöhung der pulmonalvaskulären Permeabilität. Es kommt zur Formation eines proteinreichen interstitiellen Ödems sowie zur lokalen Gerinnungsaktivierung (Gattinoni et al. 2010). Das entstehende Ödem bedingt zusätzlich eine Surfactantauswaschung. Die resultierende Erhöhung der Wandspannung in den Alveolen führt zum Kollaps und zur Atelektasenbildung (Albert 2012). Diese Veränderungen ähneln in vielen Aspekten dem histopathologischen Bild des ARDS.

### **1.2.2 Stellenwert der mechanischen Beatmung**

Die Beatmungstherapie scheint von entscheidender Bedeutung für die Prognose von ARDS-Patienten zu sein. Das *Acute Respiratory Distress Syndrome Network* konnten in einer wegweisenden Studie eine relative Mortalitätsreduktion um 22 % durch die Beatmung mit Tidalvolumina von 6 ml/kg IKG (ideales Körpergewicht) im Vergleich zu einer Beatmung mit 12 ml/kg IKG nachweisen (Acute Respiratory Distress Syndrome Network et al. 2000).

Hierbei zeigt sich das zentrale Dilemma der Intensivtherapie von ARDS-Patienten: Insbesondere bei schweren Verläufen ist ein Überleben ohne Beatmungstherapie häufig nicht möglich. Um in der geschädigten Lunge einen Gasaustausch zu erzeugen, der mit dem Leben vereinbar ist, sind hohe Beatmungsdrücke und Tidalvolumina erforderlich, die wiederum selbst die Lunge schädigen können. Das ARDS und die zum Überleben notwendige Beatmung fusionieren zu einem komplizierten Komplex der Lungenschädigung, bei dem nicht mehr zwischen der Grunderkrankung und dem Einfluss der Beatmung differenziert werden kann. Ihr Einzelbeitrag zur Mortalität ist nicht mehr unterscheidbar (Curley et al. 2016; Vasques et al. 2018).

### **1.2.3 Formen der *ventilator-induced lung injury***

In der gängigen Literatur werden vier verschiedene Aspekte der VILI unterschieden. Das Barotrauma als älteste beschriebene Entität ist dabei die Folge einer Beatmung mit exzessiven Atemwegsdrücken. Die Erstbeschreibung erfolgte 1975 von Bone et al. bei ARDS-Patienten. Die Manifestation erfolgt als Makrotrauma in Form von Pneumothorax, Pneumomediastinum und Hautemphysem sowie als Mikrotrauma mit histologisch nachweisbarer freier Luft im perialveolären Raum (Slutsky und Ranieri 2013).

Das Volutrauma basiert auf einer Beatmung mit hohen Tidalvolumina im Verhältnis zum belüfteten, also vom Gasstrom erreichbaren Lungengewebe. Mit dem Aufkommen der Computertomographie in den 1980er-Jahren entdeckte man, dass das ARDS, anders als zunächst anhand der „weißen Lunge“ im Thoraxröntgen vermutet, keine homogene Veränderung der gesamten Lunge ist. Betroffen sind vor allem die schwerkraftabhängigen Lungenabschnitte, in denen kein Gasaustausch stattfindet. Dahingegen haben endexpiratorisch belüftete Bereiche die nahezu unveränderten elastischen Eigenschaften einer gesunden Lunge. Diese Lungenabschnitte haben bei einem Erwachsenen mit schwerem ARDS ein Gesamtvolumen von etwa 200-500 g, dies entspricht in etwa dem Volumen der Lunge eines fünfjährigen Kindes. Diese Erkenntnis führte zur Postulierung des bildhaften Begriffes der „baby lung“, die durch ein erwachsenenübliches Tidalvolumen massiv überdehnt werden kann (Gattinoni und Pesenti 2005). Diese Überdehnung der elastischen Fasern führt zu einer Verschlechterung der Compliance und vermittelt eine Entzündungsreaktion im Lungengewebe (Curley et al. 2016).

Da Tidalvolumen und Atemwegsdruck über die Compliance unmittelbar miteinander verbunden sind, haben Barotrauma und Volutrauma große Schnittmengen und lassen sich nicht scharf voneinander abgrenzen (Frank und Matthay 2003; Gattinoni et al. 2018).

Das Atelektrauma bezeichnet die Schädigung durch zyklisches Eröffnen und Kollabieren von Lungenabschnitten während der Beatmung. Die dabei auftretenden Scherkräfte induzieren eine schwere Entzündungsreaktion. Das Atelektrauma spielt insbesondere in der vorgeschädigten Lunge eine große Rolle. Hierbei liegen schwer betroffene, atelektatische Lungenabschnitte neben nahezu gesunden Bereichen. Diese Heterogenität führt dazu, dass an den Grenzflächen vielfach stärkere Kräfte als im gesunden Gewebe wirken. Diese Flächen fungieren als sogenannte „stress raiser“, an denen eine starke Gewebereaktion und -schädigung auftritt (Slutsky und Ranieri 2013; Cressoni et al. 2015).

Das Biotrauma dient als Erklärungsansatz für die systemischen Auswirkungen der Beatmungstherapie. Es basiert auf dem Prinzip der Mechanotransduktion, nach welchem mechanische Reize in biochemische Signalkaskaden umgewandelt werden. In den Zellen des Lungengewebes führt die mechanische Einwirkung von Druck und Volumen zur Verformung der Zellen. Dies induziert eine zelluläre und rezeptorvermittelte Entzündungsreaktion. In der Folge kommt es zur Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen wie TNF-alpha oder IL 1 $\beta$ , IL 6 und IL 8 (dos Santos et al. 2005; Curley et al. 2016). Diese Zytokine unterhalten und verstärken nicht nur durch Neutrophileninvasion und Ödembildung die Entzündungsreaktion in der Lunge, sondern wirken systemisch im gesamten Körper. Eine schädigende Beatmung kann so

vermutlich ein Multiorganversagen aggravieren oder sogar auslösen, welches die Haupttodesursache bei ARDS-Patienten darstellt (Slutsky 2005; Koyner und Murray 2010; de Prost et al. 2011).

#### **1.2.4 Häodynamische Auswirkungen der maschinellen Beatmung**

Bei der mechanischen Beatmung unter Verwendung eines positiven endexpiratorischen Drucks (*positive endexpiratory pressure*, PEEP) wird ein kontinuierlicher Überdruck aufrechterhalten und damit der intrathorakale Druck erhöht. Durch die veränderten Druckverhältnisse kommt es zu vielfältigen Auswirkungen auf das Herz- und Gefäßsystem und damit auch auf Organfunktionen. Die häodynamischen Auswirkungen der Beatmung haben daher ebenfalls Einfluss auf die Entwicklung und Entstehung eines Multiorganversagens (Frank und Matthay 2003; Cheifetz 2014).

Durch den positiven Atemwegsdruck kommt es zur Kompression kleiner Gefäße im Lungenkreislauf, die Nachlast des rechten Ventrikels wird erhöht. Gleichzeitig reduziert der verringerte Druckgradient zwischen Thoraxhöhle und Peripherie die diastolische Füllung, so dass die Vorlast reduziert wird. Die Kombination aus Vorlastsenkung und Nachlastserhöhung führt zu einer Abnahme des Herzzeitvolumens. Zusätzlich wird durch den erhöhten intrathorakalen Druck eine direkte Kompression auf das Herz ausgeübt, wodurch die diastolische Füllung weiter vermindert wird. Die Folge des reduzierten kardialen Auswurfs kann eine Verringerung des Blutdrucks mit Minderperfusion und damit ein gesteigerter Bedarf an Volumen und Katecholaminen sein (Cheifetz 2014; Larsen et al. 2018).

Die erniedrigte peripherere Perfusion induziert eine Aktivierung von neurohormonalen Steuerungssystemen wie dem Renin-Angiotensin-Aldosteron-System. Es kommt zu einer vermehrten Wasserretention und einer verminderten Perfusion der Niere. Die Folge kann ein Nierenversagen mit Oligurie und Abfall der glomerulären Filtration sein (Koyner und Murray 2010).

Insbesondere die Beatmung mit hohen PEEP-Werten hat zudem Auswirkungen auf die Perfusion der Leber und des Magen-Darm-Trakts. Durch die Kombination aus reduziertem Herzzeitvolumen und einem verminderten venösen Abfluss kann es zu einer relevanten Reduktion der Organperfusion kommen. Die Folge können Funktionseinschränkungen und Ischämien sein (Beyer et al. 1982).

### 1.3 Empfehlungen zur lungenprotektiven Beatmung von ARDS-Patienten

Basierend auf intensiver Forschungsarbeit mit unterschiedlichen Lungenschädigungsmodellen wurden Empfehlungen für eine lungenschonende Beatmung entwickelt.

Die Beatmung mit niedrigen Tidalvolumina (VT) von maximal 6 ml/kgIKG verfügt über die beste Evidenz und kann daher als klinischer Standard betrachtet werden (Acute Respiratory Distress Syndrome Network et al. 2000; Fan et al. 2017). Einzelne Autoren propagieren sogar die Verwendung noch geringerer Tidalvolumina von bis zu 4 ml/kgIKG (Richard et al. 2019). Zur Erreichung dieses Ziels wird ein mäßiger Anstieg des pCO<sub>2</sub>-Wertes akzeptiert. Dieses Konzept wird als permissive Hyperkapnie bezeichnet (Rhodes et al. 2017).

Zur Verhinderung eines Barotraumas wird derzeit vor allem die Begrenzung des Atemwegsdrucks verwendet. Ein Plateaudruck von 30 cmH<sub>2</sub>O sollte nicht überschritten werden (Rhodes et al. 2017; Griffiths et al. 2019).

Zur Verhinderung des Atelektraumas erfolgt die Beatmung unter Verwendung eines PEEP. Die Verbesserung der Oxygenierung durch Anwendung eines PEEP ist bereits in der Erstbeschreibung des ARDS 1967 enthalten und gut belegt. Ein umstrittenes Konzept der lungenprotektiven Beatmung ist das sogenannte „*open lung*“-Konzept. Hierbei werden atelektatische Lungenabschnitte mit hohem Druck eröffnet und anschließend durch Anwendung hoher PEEP-Werte offengehalten. Dadurch sollen Atelektasen mit ihren Folgen vermindert werden und so die notwendigen Atemwegsspitzen drücke reduziert werden (Lachmann 1992). Andere Autoren dagegen propagieren eine zurückhaltende Verwendung des PEEP, da dieser neben den hämodynamischen Auswirkungen auch zu einer konstanten Dehnung und Überblähung der Lunge führt und nicht alle ARDS-Patienten überhaupt rekrutierbare Lungenareale aufweisen (Gattinoni et al. 2006). Die Höhe des optimalen PEEP ist eine der zentralen ungeklärten Fragen in der Beatmungstherapie von ARDS-Patienten (Santa Cruz et al. 2021).

Ein neuerer Parameter der lungenprotektiven Beatmung ist der *driving pressure* (dP). Dabei handelt es sich um die inspiratorische Druckdifferenz zwischen PEEP und Plateaudruck. Der dP erwies sich in tierexperimentellen Studien und retrospektiven Metaanalysen als bester Prädiktor für Mortalität und Lungenschädigung, besser als das Tidalvolumen oder der Atemwegsdruck allein (Amato et al. 2015; Tonetti et al. 2017). Der dP sollte 15 cmH<sub>2</sub>O nicht überschreiten. Bisher fehlen allerdings prospektive Studien zu diesem Parameter.

## 1.4 Physikalische Modelle der Lungenmechanik

Die Abläufe der Beatmung lassen sich durch physikalische Vorgänge beschreiben: Durch eine einwirkende Kraft – den Gasfluss und die Druckerhöhung – kommt es zu einer Zustands- und Formänderung des respiratorischen Systems.

Zur Modellierung von Atmung und Beatmung greift man auf Konzepte und Begriffe aus den Ingenieurwissenschaften zurück. Die zentralen Größen „Belastung“ und „Verformung“ werden in der Werkstoffkunde als *stress* und *strain* bezeichnet. Übertragen auf die Lunge entsprechen Belastung = Spannung und Verformung = Dehnung.

### 1.4.1 *Stress* (Spannung)

*Stress* ist die auf eine Fläche des Materials einwirkende Zug- oder Druckbelastung. Sie wird als Quotient aus der Kraft  $F$  und der Querschnittsfläche  $A$  berechnet und hat damit dieselbe Maßeinheit wie Druck. Die Kraft, die eine Verformung der Lunge auslöst, ist der transpulmonale Druck ( $P_{pl}$ ), also die Differenz zwischen dem Druck im Alveolarraum ( $P_{aw}$ ) und dem intrapleuralem Druck. Da dieser klinisch nicht gemessen werden kann, wird stattdessen mit hinreichender Genauigkeit der ösophageale Druck ( $P_{es}$ ) verwendet (Akoumianaki et al. 2014). Daraus folgt für die Lungenmechanik *lung stress* = transpulmonaler Druck:

$$stress = \frac{F}{A} \text{ in } N/m^2 \text{ und } lung \text{ stress} = P_{pl} = P_{aw} - P_{es} \text{ (in cmH}_2\text{O)}$$

### 1.4.2 *Strain* (Dehnung)

Die Verformung eines Körpers durch die einwirkende Kraft bezeichnet man als *strain*. Dabei handelt es sich um das Verhältnis zwischen Ausgangszustand und induziertem Zustand. Die Berechnung erfolgt anhand des Abstandes zwischen zwei Punkten in diesem Körper.

Im Ausgangszustand sind diese beiden Punkte im Abstand  $dX_0$  voneinander, unter der einwirkenden Kraft befinden sie sich im Abstand  $dX$  zueinander. Übertragen auf die Lungenmechanik ist *lung strain* die Erhöhung des Lungenvolumens über ihr Ausgangsvolumen. Dabei wird als Ausgangsvolumen die funktionelle Residualkapazität (FRC) verwendet. Dieses wird um das verabreichte Tidalvolumen erhöht. Die Berechnung erfolgt anhand der Formel:

$$strain = \frac{dX - dX_0}{dX_0} \text{ (dimensionslos) und } lung \text{ strain} = \frac{V_t}{FRC}$$

Stress und strain sind über das Elastizitätsmodul  $k$  miteinander verbunden. Ausgedrückt wird dies über die Formel  $stress = k * strain$

Übertragen auf die Lunge entspricht das Elastizitätsmodul der spezifischen Elastance, einem Maß für die Steifigkeit des Lungengewebes. Die spezifische Elastance ist das Verhältnis aus Elastance zum Lungenvolumen, ausgedrückt als:

$$\text{Spezifische Elastance} = \frac{E}{FRC}$$

(Gattinoni et al. 2012; Hubmayr und Kallet 2018; Modesto i Alapont et al. 2019).

## 1.5 Respiratorische Mechanik und VILI

Alle bisher durchgeführten Studien mit antiinflammatorischen Substanzen zur Behandlung des Biotraumas lieferten enttäuschende Ergebnisse. So führten beispielsweise die Anwendung von Neutrophilen-Elastase-Inhibitoren, Prostacyclin, Prostaglandin E1 oder Interferon- $\beta$  zu keinem Benefit für ARDS-Patienten, trotz vielversprechender Ergebnisse der vorangegangenen tierexperimentellen Forschung (Ivaşcu et al. 2019; Ranieri et al. 2020). Bis dato bleibt daher die Beatmungsstrategie der einzige Einflussfaktor mit nachgewiesenem Mortalitätsvorteil bei ARDS-Patienten, weshalb sich ein wichtiger Forschungsschwerpunkt weiterhin auf dem mechanischen Teil der Mechanotransduktion befindet - der respiratorischen Mechanik.

Die derzeitigen Empfehlungen zur lungenschonenden Beatmung basieren auf der isolierten Betrachtung einzelner Beatmungsparameter. Dabei werden interindividuelle physiologische und pathologische Unterschiede ausgeklammert und die komplexen Abläufe bei der Entstehung eines beatmungsinduzierten Lungenschadens vernachlässigt. Die Verwendung von *lung stress* und *lung strain* scheint eine bessere individuelle Beurteilung der Beatmung zu ermöglichen.

So konnten Chiumello et al. (2008) in einer Untersuchung an ARDS-Patienten zeigen, dass ein inspiratorischer Spitzendruck von 30 cmH<sub>2</sub>O – entsprechend den aktuellen Empfehlungen zur lungenschonenden Beatmung – aufgrund von großen Unterschieden in der Elastizität der Thoraxwand einem transpulmonalen Druck (*stress*) zwischen 10 und 28 cmH<sub>2</sub>O entsprechen kann. In der Folge werden einzelne Patienten trotz der scheinbar lungenschonenden Druckbegrenzung durch die Beatmung geschädigt, wohingegen bei anderen Patienten eine weitere Eskalation der Beatmung möglich wäre und eventuell der Wechsel zu einem invasiveren Verfahren vermieden werden könnte.

Die Bedeutung der Partitionierung des Atemwegsdruckes auf Lunge und Thoraxwand für die Schädlichkeit der Beatmung konnte schon 1988 durch Dreyfuss et al. gezeigt werden. Die Beatmung von Ratten mit hohen Spitzendrücken von über 45 cmH<sub>2</sub>O induzierte ein schweres

Lungenödem. Bei Ratten, deren Thorax zuvor mit Gummibändern versteift worden war, führte der gleiche Spitzendruck zu niedrigeren Tidalvolumina und zu einer wesentlich geringer ausgeprägten Lungenschädigung (Beitler et al. 2016).

In der klinischen Forschung und in ARDS-Zentren wird zunehmend der ösophageale Druck als Surrogat für den intrapleurale Druck gemessen. Dadurch kann mit hinreichender Genauigkeit der transpulmonale Druck bestimmt werden. Die Verwendung des transpulmonalen Drucks (*lung stress*) scheint eine individuelle lungenschonende Beatmung zu ermöglichen (Akoumianaki et al. 2014).

Auch das Heranziehen des Idealgewichts zur Berechnung eines lungenschonenden Tidalvolumens scheint nur begrenzt geeignet. Studien an beatmeten Intensivpatienten ergaben, dass die funktionelle Residualkapazität (FRC) als Maß für das Gesamtvolumen der belüfteten Lunge zwar mit zunehmender Schwere des ARDS abnimmt, allerdings keine Korrelation mit Größe, Alter oder Gewicht vorzuliegen scheint. Interessanterweise gilt diese Beobachtung auch für lungengesunde beatmete Patienten (Chiumello et al. 2008).

Untersuchungen im Schweinmodell zeigten, dass eine Beatmung mit einem Tidalvolumen, das annähernd dem Gesamtvolumen der Lunge entspricht (*lung strain* 1,5-2,0) in gesunden Lungen ein Lungenödem induziert. Eine weitere Steigerung des *lung strain* auf Werte über 2,0 führt darüber hinaus zu einer systemischen Entzündungsreaktion mit Organdysfunktion. Die Verwendung des Parameters *lung strain* durch Anpassung des Tidalvolumens an das durch die FRC bestimmte tatsächliche Lungenvolumen scheint daher die Patientensicherheit bei der invasiven Beatmung zu erhöhen (Protti et al. 2011).

Zudem besteht ein Unterschied in den Auswirkungen zwischen statischen und dynamischen Kräften. Wird ein *lung strain* von 2,0 zum Großteil statisch durch die Anwendung eines PEEP appliziert und nur zu einem geringeren Teil dynamisch als Tidalvolumen, so überlebten gesunde Schweine die Beatmung ohne schwerwiegende pulmonale Schädigung (Protti et al. 2013).

Die Parameter Atemfrequenz und Flow (inspiratorischer Gasfluss) fanden in der Erforschung der VILI bisher wenig Beachtung. So finden sich in den offiziellen Leitlinien zur lungenschonenden Beatmung bisher keine Empfehlungen zur Atemfrequenz, sie dient lediglich der Steuerung des arteriellen pCO<sub>2</sub>-Wertes (Gattinoni et al. 2017). Protti et al. zeigten allerdings in einem weiteren Experiment am Schweinmodell, dass eine Beatmung mit identischen Tidalvolumina, Spitzendrücken und Druckdifferenzen in Abhängigkeit von der Atemfrequenz gegenläufige Auswirkungen haben kann.

Erfolgte die Beatmung mit einer hohen Frequenz, war die Inzidenz eines Lungenödems signifikant höher als bei einer Beatmung mit niedriger Frequenz (Protti et al. 2016) bei ansonsten identischen Parametern. Weiterführend bewies ein anderes Experiment derselben Gruppe, dass auch eine starke Zunahme des Flows – und damit der *strain rate* – durch Verkürzung der Inspirationszeit eine Lungenschädigung induzieren kann. Die ansonsten identische Beatmung mit einem reduzierten Flow dagegen löste bei den Versuchstieren keine Lungenschädigung aus (Protti et al. 2016).

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass die exzessive Steigerung jedes einzelnen Beatmungsparameters in experimentellen Studien eine beatmungsinduzierte Lungenschädigung auslösen kann. Diese komplexen Abläufe sind durch die bisherigen Empfehlungen zur lungenschonenden Beatmung unzureichend repräsentiert. Dabei unterstützen zahlreiche Studienergebnisse die Anwendung von ingenieurwissenschaftlichen Konzepten in der Erforschung der beatmungsinduzierten Lungenschädigung (Gattinoni et al. 2016).

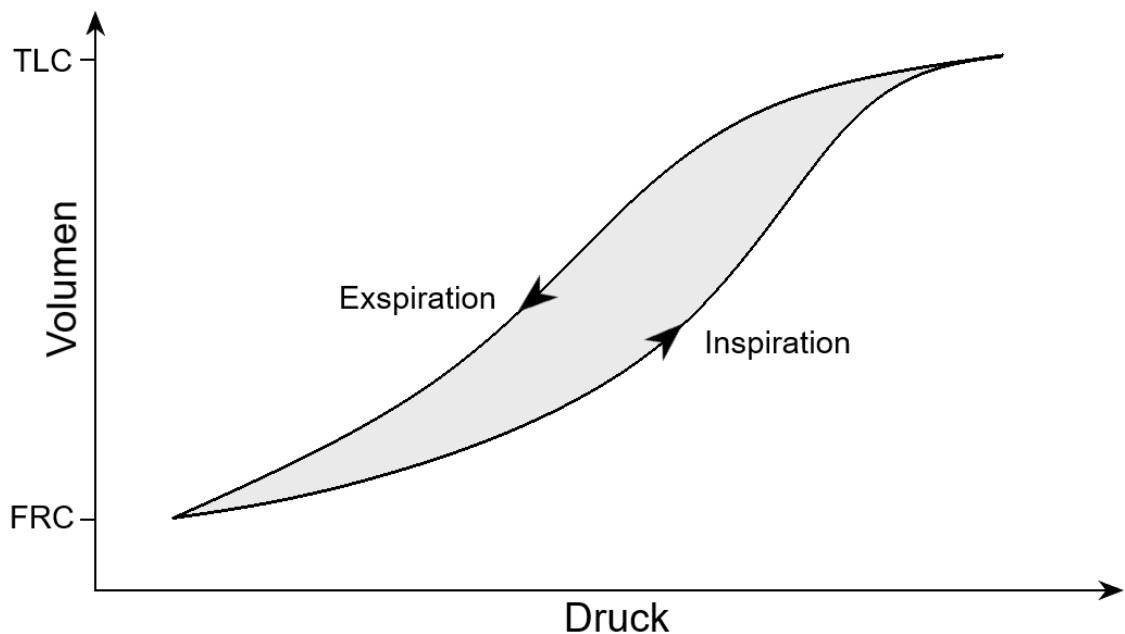
## **1.6 *Mechanical Power***

### **1.6.1 Hypothese**

Basierend auf diesen Erkenntnissen wurde die Theorie der *Mechanical Power* (MP) formuliert. Die grundlegende Hypothese besagt, dass nicht Druck, Volumen oder Frequenz per se schädigend sind, sondern die bei der Beatmung erzeugte Energie, welche durch diese Parameter ausgedrückt wird. In der Beatmung entsprechen Druck = Kraft und Volumen = Weg. Der Ventilator verrichtet also die Arbeit, die notwendig ist, um das Volumen in der Lunge um  $\Delta V$  über ihr Ausgangsvolumen zu erhöhen (Protti et al. 2015).

Physikalisch betrachtet wird zur Inspiration kinetische Energie erzeugt und auf das Lungengewebe übertragen. Dabei erfolgt die Umwandlung in potenzielle Energie durch viskoelastische Verformung. Diese potenzielle Energie wird während der Expiration zurück in kinetische Energie transformiert. Dabei ist während der Inspiration ein höherer Druck erforderlich um ein bestimmtes Volumen in der Lunge zu erreichen als während der Expiration. Ein Teil dieser inspiratorischen Energie geht demnach während des Atemzyklus durch Dissipation verloren, was als Hysterese bezeichnet wird (Gattinoni et al. 2016). Eine schematische Darstellung der Atemschleife mit den unterschiedlichen Druck-Volumen-Beziehungen im inspiratorischen und expiratorischen Schenkel zeigt Abbildung 2.





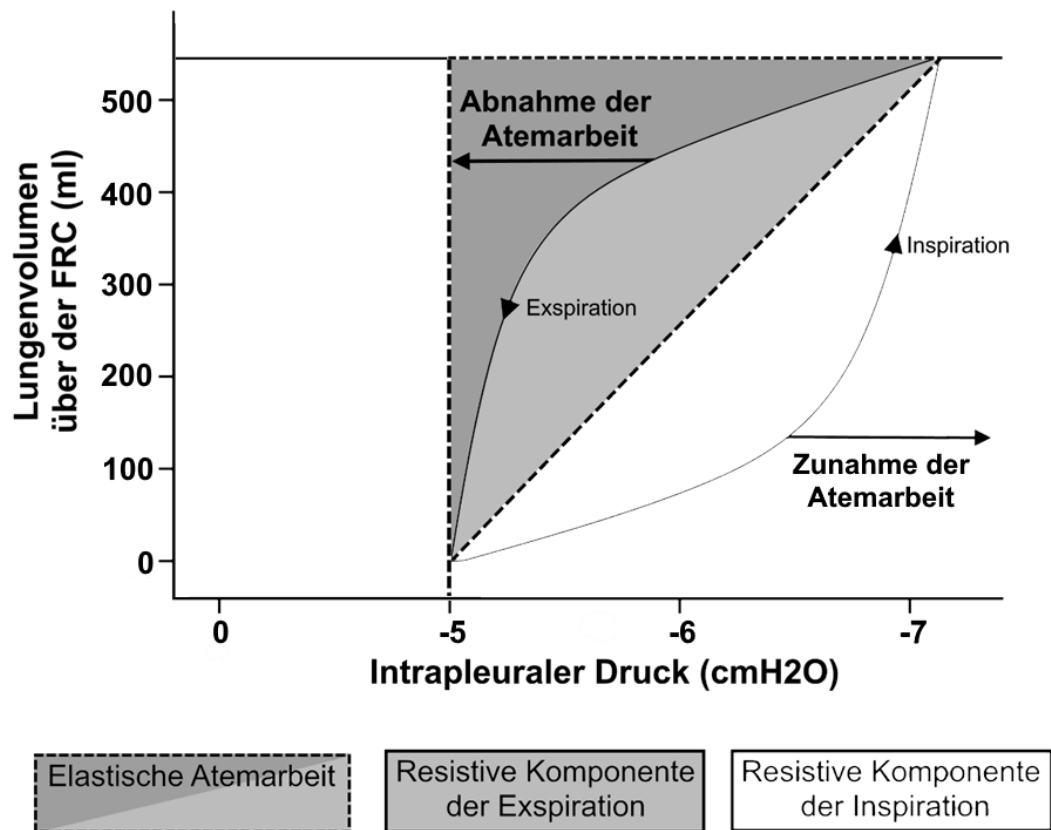
**Abbildung 2: Druck-Volumen-Schleife des Atemzyklus:** Die Inspiration beginnt in der Atemruhelage (FRC) und dauert bis zur vollständigen Inflation der Lunge (TLC), es erfolgt der Übergang in die Expiration. Dabei zeigen inspiratorische und expiratorische Kurve einen divergierenden Verlauf, die Differenz wird als Hysteresis bezeichnet (grau schattierte Fläche). FRC = funktionelle Residualkapazität. TLC = totale Lungenkapazität.

Dabei verfügt die Lunge über eine definierte Kapazität, Energie aufzunehmen und wieder abzugeben. Innerhalb dieser Kapazität erfolgt eine elastische, reversible Verformung der Lunge. Wird diese Kapazität durch die bei der Beatmung einwirkende Energie überschritten, kommt es zur plastischen Verformung der Gewebestruktur und damit zur Lungenschädigung (Tonetti et al. 2017; Modesto i Alapont et al. 2019).

Die Quantifizierung der vom Beatmungsgerät abgegebenen Energie anhand der mechanischen Leistung, der *Mechanical Power*, bietet daher einen unifizierenden Erklärungsansatz für die mechanische Seite der Mechanotransduktion bei der beatmungsinduzierten Lungenschädigung.

### 1.6.2 Messung und Berechnung der *Mechanical Power*

Die MP lässt sich durch Ableitung einer Druck-Volumen-Schleife am Beatmungsgerät messen. Grundlage dieser Berechnungen sind die Erkenntnisse von Otis et al., die beweisen, dass das Integral der Druck-Volumen-Kurve beim spontanatmenden Menschen der geleisteten Atemarbeit entspricht (Otis et al. 1950; Gattinoni et al. 2016). Die Darstellung dieses Integrals zeigt Abb. 3.



**Abbildung 3: Darstellung der Atemarbeit anhand einer Druck-Volumen-Kurve.** FRC = funktionelle Residualkapazität. Abbildung nach Plunkett und Cross (2014) mit freundlicher Genehmigung des Cambridge University Press-Verlags.

Daraus abgeleitet entspricht die abgegebene Energie des Beatmungsgerätes bei mechanischer Beatmung dem Produkt aus Druck und Volumen. Diese Energie kann anhand einer Druck-Volumen-Schleife gemessen werden und damit die gesamte auf die Lunge einwirkende Kraft quantifiziert werden. Die Durchführung einer Druck-Volumen-Schleife ist bei beatmeten Patienten allerdings nicht ohne weiteres möglich. Insbesondere bei Patienten mit schwerem ARDS ist sie zudem gefährlich, da die Beatmung unterbrochen werden muss. Daneben ermöglicht sie nur die Messung der aktuellen MP.

Die Berechnung der MP anhand einer Formel ist der Ableitung aus der Druck-Volumen-Kurve in vielerlei Hinsicht überlegen. Sie ermöglicht neben der gefahrlosen Bestimmung der aktuellen MP vor allem die Berechnung der Auswirkungen durch eine Veränderung der Beatmungsparameter. Zudem ermöglicht sie die retrospektive Auswertung von Studienkollektiven (Gattinoni et al. 2016).

### 1.6.3 Herleitung der Formel

Die Formel der *Mechanical Power* ist aus der Bewegungsgleichung des Gases abgeleitet. Dabei bilden Ventilator und Patient ein geschlossenes System. Um in diesem System einen Gasfluss zu erzeugen, muss ein Druck aufgebracht werden, der den Flusswiderstand sowie die elastischen Widerstände überwindet (Lucangelo et al. 2007). Der Gesamtdruck  $P$  in diesem System lässt sich jederzeit ausdrücken als:

$$P = E * VT + R_{aw} * F + PEEP$$

Dabei lassen sich alle Komponenten dieser Gleichung als Druck exprimieren:

- 1)  $E * VT \Rightarrow$  Elastische Druckkomponente durch Rückstellkräfte der Lunge.

Dabei gilt: *Elastance*  $E = \frac{(\text{driving pressure})}{VT}$

- 2)  $R_{aw} * F \Rightarrow$  resistive Druckkomponente durch Flusswiderstände in den Atemwegen

Dabei gilt: *Resistance*  $R_{aw} = \frac{Paw.peak - Paw.plat}{F}$  (F = Flow in L/s)

- 3) PEEP = Statische Druckkomponente durch Erhöhung der Grundspannung der elastischen Fasern. Durch Anwendung eines PEEP verschiebt sich der Ausgangspunkt der Druck-Volumen-Kurve.

Abgeleitet aus diesen Überlegungen kann die applizierte Energie pro Atemzug berechnet werden, indem die die drei Druckkomponenten (statisch, dynamisch und resistiv) jeweils mit dem applizierten Tidalvolumen (VT) multipliziert werden (Lucangelo et al. 2007; Gattinoni et al. 2016). Daraus folgt:

- 1)  $E * VT * VT * \frac{1}{2}$

- 2)  $R_{aw} * F * VT$

- 3)  $PEEP * VT$

$$\Rightarrow \text{Energie pro Atemzyklus} = E * VT * VT * \frac{1}{2} + R_{aw} * F * VT + PEEP * VT$$

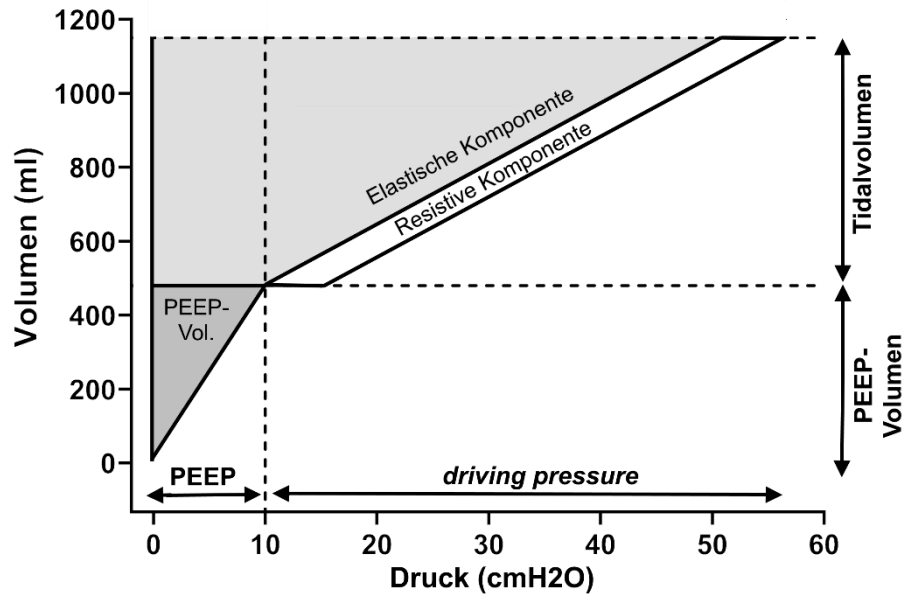
Durch Umstellung und Ausdruck des Flows als Funktion der Inspirationsdauer ( $T_{insp}$ ) folgt:

$$\Rightarrow \text{Energie pro Atemzyklus} = VT^2 * \left( E * \frac{1}{2} + R_{aw} * \frac{1}{T_{insp}} \right) + PEEP * VT$$

Zur besseren Abbildung differenzierter Beatmungseinstellungen wird  $\frac{1}{T_{insp}}$  als Funktion aus Atemfrequenz (AF) und Inspirations-Expirations-Verhältnis (I:E) ausgegeben:

$$\Rightarrow \text{Energie pro Atemzyklus} = VT^2 * \left( E * \frac{1}{2} + AF * \frac{(1+I:E)}{60*I:E} * R_{aw} \right) + VT * PEEP$$

Die anhand dieser Formel berechnete Fläche lässt sich als schematische Darstellung in einem Druck-Volumen-Diagramm darstellen (Abb. 4) (Gattinoni et al. 2016; Collino et al. 2019).



$$\text{Mechanical Power} = \boxed{TV^2 \times [(0,5 \times E)]} + \boxed{AF \times ((1+I:E)/60) \times I:E \times Raw} + \boxed{TV \times PEEP}$$

elastische Komponente
resistive Komponente
PEEP-Volumen

**Abbildung 4: Schematische Darstellung der Formel für die Mechanical Power im Druck-Volumen-Diagramm.** Farbliche Markierung der elastischen, resistiven und statischen Komponenten. PEEP = positiv endexpiratorischer Druck, TV = Tidalvolumen, AF = Atemfrequenz, I:E = Inspirations-Expirations-Verhältnis, Raw = Atemwegwiderstand, *driving pressure* = inspiratorische Druckdifferenz. Abbildung nach Silva et al. (2019), Verwendung unter CC BY-SA 4.0.

Das dunkelgraue Dreieck in Abbildung 4 entspricht der statischen Komponente. Diese Energie muss nur einmalig aufgebracht werden, danach entspricht der Term = 0. Die Anwendung eines PEEP erhöhte die Grundspannung im System und verschiebt den Ausgangspunkt der Druck-Volumen-Kurve, es erhöht sich damit die applizierte Energie pro Atemzug.

Das hellgraue Trapezoid entspricht der dynamischen Komponente, also der Energie, die aufgebracht werden muss, um das Tidalvolumen zu bewegen – dafür ist eine Druckdifferenz (*driving pressure*) zwischen Ruhezustand (PEEP) und Zielzustand (Atemwegplateaudruck) notwendig. Die Gesamtheit aus hell- und dunkelgrauer Fläche umfasst die elastische Energie, bestehend aus einer statischen und der dynamischen Komponente.

Das weiße Parallelogramm umfasst die Resistive Komponente. Dies bezeichnet die Energie, welche notwendig ist, um die Flusswiderstände in Lunge und Atemwegen zu überwinden. Diese

Fläche ist idealisiert und unterscheidet sich nicht zuletzt je nach gewähltem Beatmungsmodus. Die Fläche entspricht  $driving\ pressure * VT$ .

Zur Berücksichtigung der Atemfrequenz wird der gesamte Term mit der AF multipliziert, so erhält man die Leistung des Ventilators in J/min. Um alle Drücke in cmH<sub>2</sub>O und alle Volumina in Liter auszudrücken wird mit dem Umrechnungsfaktor 0,098 multipliziert (Gattinoni et al. 2016; Collino et al. 2019).

Damit lautet die Formel zur Berechnung der *Mechanical Power* (MP) in J/min:

$$MP = 0,098 * AF * [VT^2 * \left( E * \frac{1}{2} + AF * \frac{(1+I:E)}{60*I:E} * R_{aw} \right) + VT * PEEP]$$

In Untersuchungen an 30 gesunden Patienten und 50 ARDS-Patienten wurden die anhand der Formel berechnete MP mit der gemessenen MP anhand der Druck-Volumen-Kurve verglichen, dabei zeigte sich eine weitestgehende Kongruenz der Werte (mittlere Differenz 0,196 J, Streuung  $\pm 1J$ .) (Gattinoni et al. 2016).

#### 1.6.4 Einfluss der Beatmungsparameter auf die *Mechanical Power*

Umfangreiche mathematische Testungen zeigten dabei, dass die Veränderung von Beatmungsparametern unterschiedliche Auswirkungen auf die neue MP haben (Gattinoni et al. 2016). Das Verhältnis zwischen Änderung der einzelnen Parameter und errechneter MP zeigt Tabelle 3.

**Tabelle 3: Einfluss der Beatmungsparameter auf die errechnete *Mechanical Power***

Beatmungsparameter	Beziehung zur <i>Mechanical Power</i>
Tidalvolumen	Faktor x <sup>2</sup>
<i>driving pressure</i>	Faktor x <sup>2</sup>
Flow	Faktor x <sup>2</sup>
PEEP	Linear
Atemfrequenz	Faktor x <sup>1,4</sup>
Elastance	Faktor x <sup>0,5</sup>

Legende: PEEP = positiv endexpiratorischer Druck, *driving pressure* = inspiratorische Druckdifferenz zwischen Plateaudruck und PEEP, Flow = inspiratorischer Gasfluss

Trotz der vielversprechenden Ergebnisse bestehen zahlreiche offene Fragen in Bezug auf die Rolle der MP bei der beatmungsinduzierten Lungenschädigung. Ein wesentlicher Benefit bei

Verwendung der MP anstelle von Tidalvolumen oder *driving pressure* ist die Möglichkeit der Berechnung. So kann prospektiv bestimmt werden, ob eine weitere Eskalation der Beatmung sinnvoll und sicher ist. Die klinische Anwendung wird bisher allerdings insbesondere durch das Fehlen einer einheitlichen Normierung der MP erschwert. Propagiert wird hierzu die Anpassung an das belüftete Lungengewebe, gemessen anhand der individuellen FRC oder CT-Bildern – die sogenannte *Intensity* (Silva et al. 2019). Bisher fehlen aussagekräftige Studien zur Validierung, welche die Translation wesentlich voranbringen würden (Vasques et al. 2018).

Ein weiterer Forschungsansatz ist die Berechnung der inspiratorischen *driving power*, welche die Parameter Tidalvolumen, Atemfrequenz und Elastance abbildet. Durch die sigmoidale Beziehung zwischen PEEP und Elastance könnte so die U-förmige Relation zwischen PEEP und VILI besser abgebildet werden. Tidalvolumen und Elastance sind über den *driving pressure* miteinander verbunden (Huhle et al. 2018; Collino et al. 2019), so dass es sich möglicherweise um eine Weiterentwicklung des *driving pressure* handelt, der sich in retrospektiven Studien als bester Prädiktor für die Mortalität von ARDS-Patienten gezeigt hat (Marini und Jaber 2016).

#### **1.6.5 Grenzwert der *Mechanical Power***

Im zwei Großtierexperimenten wurden Beatmungsschemata mit verschiedenen Einstellungen für Tidalvolumen, Frequenz und PEEP an gesunden Schweinen getestet. In der statistischen Auswertung ergaben sich Hinweise auf einen anatomisch bedingten Grenzwert der MP für die beatmungsinduzierte Lungenschädigung. Die retrospektive Datenanalyse ergab einen Grenzwert der MP von 25 J/min zur Differenzierung zwischen einem milden und einem ausgeprägten beatmungsinduzierten Lungenschaden (Cressoni et al. 2016; Gattinoni et al. 2016; Collino et al. 2019).

Diese Ergebnisse unterstützen die Hypothese, dass ein Grenzwert für die mechanische Kapazität des Lungengewebes existiert. Bei Überschreitung dieses Grenzwertes kommt es zur plastischen Verformung und damit Schädigung der Lungenstruktur. Das eventuelle Vorhandensein eines solchen Grenzwertes wäre von elementarer Bedeutung für die klinische Praxis der Beatmung von ARDS-Patienten. Es ließe sich erstmals der Begriff der sicheren Beatmung definieren und eine Obergrenze für eine individuelle lungenschonende Beatmung festlegen.

Bei einer entsprechenden Normierung und Etablierung der MP ließe sich so vorhersagen, ob eine weitere Eskalation der Beatmung sicher und sinnvoll ist und der Patient lungenschonend zu beatmen ist, oder ob beispielsweise der Wechsel zu einem extrakorporalen Verfahren indiziert ist (Gattinoni et al. 2017).

## 1.7 Fragestellung und Hypothese

Trotz intensiver Forschung in den letzten 40 Jahren ist die Mortalität von ARDS-Patienten weiterhin hoch. Die mechanische Beatmung ist für diese Patienten überlebensnotwendig, gleichzeitig schädigt sie die erkrankte Lunge zusätzlich und scheint die Prognose wesentlich zu beeinflussen. Die Frage nach einer optimalen lungenschonenden Beatmung ist weiterhin ungeklärt. Die Berechnung der *Mechanical Power* könnte in Echtzeit am Patientenbett die Einstellung und Überwachung einer sicheren Beatmungstherapie ermöglichen.

In vorangegangenen Untersuchungen an gesunden Schweinen ergaben sich aus der retrospektiven Datenauswertung Hinweise auf einen anatomischen Grenzwert von 25 J/min für die Entstehung eines beatmungsinduzierten Lungenschadens. Das Tiermodell der Schweinelunge ist in der Beatmungsmedizin etabliert, die Identifikation eines sicheren Grenzwertes im Schwein böte großes Potential zur Translation in die klinische Praxis. Vor diesem Hintergrund wurden in einer prospektiven Untersuchung am Schweinmodell folgende Hypothesen untersucht:

1. Die *Mechanical Power* ist geeignet, das Ausmaß eines beatmungsinduzierten Lungenschadens zu quantifizieren.
2. Es existiert für gesunde Schweine ein Grenzwert der *Mechanical Power*, bei dessen Überschreitung eine beatmungsinduzierte Lungenschädigung auftritt.
3. Die Beatmung gesunder Schweine über 48 Stunden mit einer *Mechanical Power* von 15 J/min führt zu einer lediglich geringen Schädigung des Lungengewebes.
4. Die Beatmung gesunder Schweine über 48 Stunden mit einer *Mechanical Power* von 30 J/min führt zu einer schweren Schädigung des Lungengewebes.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Versuchsprotokoll

Zur Beantwortung der Fragestellung wurde eine prospektive, randomisierte tierexperimentelle Studie mit gesunden Schweinen als Großtiermodell gewählt. Die Versuchstiere wurden ausgewählt, da ihre Physiologie und Anatomie, insbesondere von Lunge und Herz-Kreislauf-System, der menschlichen sehr ähnlich sind und somit gute Voraussetzungen für eine Translation gegeben sind (Swindle et al. 2012). Zudem besteht in der Arbeitsgruppe eine große Erfahrung in tierexperimentellen Studien für diese Spezies und es liegen Ergebnisse aus mehreren vorangegangenen Versuchsserien vor.

Die Durchführung des Tierversuchs wurde durch die zuständige Behörde (LAVES, Niedersächsisches Landesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit) unter der Projektnummer 18/2795 genehmigt.

Die Durchführung der Versuche erfolgte zwischen Juni und November 2018 im Tierversuchssaal der zentralen tierexperimentellen Einrichtung (ZTE) in der Universitätsmedizin Göttingen (UMG). Abbildung 5 zeigt beispielhaft den Versuchsaufbau im Tierversuchssaal. Die Tiere wurden über die gesamte Versuchsdauer in strenger Allgemeinanästhesie gehalten. Nach Narkoseeinleitung erfolgte während der Versuchsvorbereitungen eine lungenschonende Beatmung (Baseline-Beatmung). Nach Abschluss der Vorbereitungen wurden die Ausgangswerte sämtlicher Parameter dokumentiert (Messpunkte Baseline, BL). Nach Vervollständigung der Baseline-Messungen wurde die lungenschädigende Beatmung mit einer *Mechanical Power* gemäß dem Studienprotokoll eingeleitet. Nach Erreichen der Zielwerte wurde die Beatmung nicht mehr verändert und die Versuchsdauer von 48 Stunden begann. Zur Aufrechterhaltung der Homöostase wurden kristalloide Infusionen, Glukose und Elektrolyte zugeführt. Zur Thromboseprophylaxe wurde Heparin, zur Infektionsprophylaxe Amoxicillin verabreicht. Zur Sicherstellung eines ausreichenden Kreislaufs wurden kolloidale Lösungen und Katecholamine verabreicht. Darüber hinaus fanden keine weiteren Interventionen statt. Es erfolgten Messungen nach 30 Minuten und 6 Stunden, anschließend im Abstand von 6 Stunden bis zum Erreichen des Versuchsendes nach 48 Stunden oder dem vorzeitigen Tod des Tieres. Nach Erreichen des letzten Messzeitpunktes wurden die Tiere durch Injektion von Pentobarbital und Kaliumchlorid euthanasiert. Es erfolgte die histopathologische Aufbereitung und Beurteilung von Gewebeproben aus der Lunge sowie die Probenentnahme aus Leber, Nieren und Bauchmuskulatur zur Bestimmung der Feucht- und Trockengewichte.



### **2.1.1 Erklärung zur Zusammenarbeit der Doktoranden**

Ausgehend von derselben Versuchsreihe wurden zwei Dissertationsthemen vergeben, dabei gingen die Doktoranden vollständig eigenständig und unabhängig voneinander ihren Fragestellungen nach. Die Vorbereitung und Durchführung der Versuche, die Erhebung von Messwerten und die Erstellung der Datenbank erfolgten dabei gemeinsam in abwechselnden Schichten. Die hierbei erhobenen Daten wurden in beiden Arbeiten verwendet.

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte vollkommen separat. Der Doktorand David Aßmann analysierte und diskutierte die gewonnenen Daten dabei unter Berücksichtigung der *Mechanical Power*, die Doktorandin Hannah Grünhagen befasste sich mit der Auswertung und Diskussion der Daten im Kontext der untergruppendefinierenden Beatmungsparameter Tidalvolumen, Atemfrequenz und PEEP.

Die Datenauswertung, die Diskussion im Kontext der wissenschaftlichen Erkenntnisse und die Verfassung der Dissertationsschriften erfolgten auf Basis der gemeinsam gewonnenen Daten, aber vollständig unabhängig voneinander, eine Zusammenarbeit über die oben genannte Kooperation hinaus erfolgte nicht.



**Abbildung 5: Darstellung des Versuchsaufbaus im tierexperimentellen Operationssaal der Universitätsmedizin Göttingen.** Bildeigentum Hannah Grünhagen, Verwendung mit freundlicher Genehmigung.

### 2.1.2 Versuchsgruppen

Die Tiere wurden randomisiert auf die zwei Versuchsgruppen (*High* MP und *Low* MP) mit je drei Untergruppen (*High* A, B, C und *Low* A, B, C) aufgeteilt. Die Studie war nicht verblindet. Die Beatmungsparameter wurden zuvor anhand der Gruppenzuteilung festgelegt, wie in Tabelle 4 dargestellt. Die gruppendifinierende Variable (hervorgehoben) und der PEEP wurden konstant gehalten, die übrigen Parameter wurden so angepasst, dass eine MP von 15 J/min in den

*Low*-MP-Gruppen und 30 J/min in den *High*-MP-Gruppen erzielt wurden. Dabei wurden unphysiologische pCO<sub>2</sub>-Werte akzeptiert.

**Tabelle 4: Versuchsgruppen und eingestellte Beatmungsparameter**

Versuchsgruppen	<i>Low Mechanical Power</i> ( <i>Low MP</i> )			<i>High Mechanical Power</i> ( <i>High MP</i> )		
	<i>Low</i> A	<i>Low</i> B	<i>Low</i> C	<i>High</i> A	<i>High</i> B	<i>High</i> C
<b>Tidalvolumen (ml)</b>	<b>2,5 x FRC</b>	250	350	<b>2,5 x FRC</b>	250	350
<b>Atemfrequenz (1/min)</b>	8	<b>40</b>	12	15	<b>40</b>	22
<b>PEEP (cmH<sub>2</sub>O)</b>	5	5	<b>25</b>	5	5	<b>25</b>

Der untergruppendefinierende Beatmungsparameter ist hervorgehoben. PEEP = positiv endexpiratorischer Druck, FRC = funktionelle Residualkapazität. Die kursiven Beatmungsparameter dienen als Orientierungshilfe, die tatsächlichen verwendeten Werte variierten in Abhängigkeit der errechneten *Mechanical Power*.

### 2.1.3 Versuchstiere

Die Versuchsdurchführung erfolgte zwischen Juni und Dezember 2018 an 42 gesunden weiblichen Tieren der Rasse „Deutsches Hausschwein“ mit einem Alter von etwa zwei Monaten und einem Gewicht von 24,2 ± 2 kg. Die Tiere stammten aus dem Versuchsgut „Domäne Rellichausen“ der ZTE, einer Einrichtung der UMG. Ihre Zucht erfolgte spezifisch für tierexperimentelle Zwecke. Das weibliche Geschlecht wurde aufgrund der erleichterten Anlage einer Harnableitung gewählt. Die Unterbringung erfolgte gemäß der europäischen Richtlinie 2010/63/EU in ausreichend dimensionierten Ställen in Einrichtungen der ZTE in Rellichausen und an der UMG. Die Verpflegung und Versorgung erfolgten durch das Personal der ZTE und die verantwortliche Veterinärin.

Es wurden 2-5 Tiere in Boxen mit planbefestigtem Betonboden und Stroheinstreu gehalten, als Beschäftigungsmaterial wurden Bälle angeboten. Die Reinigung von Kot- und Urinplätzen erfolgte täglich, einmal wöchentlich erfolgte eine Grundreinigung mit Erneuerung des

Einstreus. Die Fütterung erfolgt täglich mit einem Mehlfutter, das mit Wasser angemischt wurde (Mischweine-Standarddiät der Firma „Sniff“).

Wasser stand jederzeit zur freien Verfügung. Die Steuerung des Tag-Nacht-Zyklus erfolgte im Lichtrhythmus 12 Stunden hell - 12 Stunden dunkel durch eine Zeitschaltuhr. Am Tage des Versuchsbeginns erfolgte keine Fütterung, Trinkwasser stand ad libitum zur Verfügung.

## 2.2 Prämedikation und Narkose

Die Prämedikation erfolgte als intramuskuläre Injektion, nach Anlage einer Venenverweilkanüle begann die Einleitung einer total intravenösen Anästhesie (TIVA). Die verwendeten Narkosemedikamente sind in Tabelle 5 aufgeführt:

**Tabelle 5: Verwendete Narkosemedikamente**

<b>Medikament und Dosierung</b>	<b>Handelsname und Hersteller</b>
<b>Azaperon 40 mg/ml</b>	Stresnil, Janssen, Neuss
<b>Ketamin 10 %</b>	Ketamin 10 %, Inresa, Freiburg i. Br.
<b>Midazolam 5 mg/ml</b>	Midazolam 5 mg/ml, Rotexmedica, Trittau
<b>Propofol 2 %</b>	Propofol 2 % Fresenius Kabi, Bad Homburg
<b>Sufentanil 50 µg/ml</b>	Sufenta 50 µg/ml, Janssen, Neuss

Zur Vermeidung von zusätzlichem Stress durch einen Transport erfolgte die Prämedikation der Tiere in ihren Stallungen. Zum Einsatz kamen 2 mg/kgKG Azaperon sowie 10 mg/kgKG Ketamin per beidseitiger intramuskulärer Injektion in den Nacken.

Die sedierten Tiere wurden anschließend in den Versuchs-OP verbracht, es erfolgte die Anlage einer Venenverweilkanüle (Vasofix ® safety 22G, B. Braun, Melsungen) in eine Ohrvene. Die Sedierung wurde mit 5-10 mg Midazolam sowie 10 mg Propofol vertieft. Anschließend wurden die Tiere gewaschen, zur Elektrodenanlage rasiert sowie gewogen und vermessen. Danach erfolgte die Positionierung auf dem Versuchstisch in Bauchlage. Nach Anlage des

Überwachungsmonitorings (Solar 8000 Patientenmonitor, GE HealthCare, Buckinghamshire, UK), bestehend aus 4-Pol-Elektrokardiogramm (EKG) und Pulsoxymetrie (SpO<sub>2</sub>) am Schwanzende, wurde mit der Präoxygenierung per Beutel-Masken-Ventilation mit 100 % Sauerstoff begonnen.

Die Einleitung der Narkose erfolgte gewichtsadaptiert mittels 30-50 µg Sufentanil sowie 60-80 mg Propofol. Die Tiere wurden bei erhaltener Spontanatmung endotracheal mittels eines konventionellen Laryngoskops unter Verwendung eines Wisconsin-Spatels mit einem Magill-Endotrachealtubus (Innendurchmesser 6,5-7,5 mm) intubiert. Der Intubationserfolg wurde per Kapnometrie (Avea CVS, Vyair Medical, Höchberg) kontrolliert.

Die Narkose wurde anschließend vertieft und als TIVA durch kontinuierliche Gabe von 5-8 mg/kgKG/h Propofol, 1-2 mg/kgKG/h Midazolam sowie 5-10 µg/kgKG/h Sufentanil per Spritzenpumpe (Perfusor segura ft, B.Braun, Melsungen) fortgeführt.

Die Narkosetiefe wurde fortlaufend durch die Veterinärin kontrolliert. Die Überprüfung erfolgte anhand der klinischen Beurteilung und Kontrolle des Korneal- sowie Zwischenzehenreflexes.

Die Tiere wurden an das Beatmungsgerät (Avea CVS, Vyair Medical, Höchberg) angeschlossen und eine lungenprotektive Beatmung (Baseline-Beatmung) begonnen. Zur Aufrechterhaltung einer physiologischen Körperbluttemperatur von 38-40 °C kam über die gesamte Versuchsdauer eine Heizdecke mit Warmluftgebläse (Mistral Air, The37Company, Amersfoort, Niederlande) zum Einsatz. Die Überwachung der Körperkerntemperatur erfolgte über eine intravasale Temperatursonde.

### **2.3 Infusionen und Medikamente**

Zur Flüssigkeitssubstitution erfolgte die kontinuierliche Gabe einer isotonen Vollelektrolytlösung (Sterofundin ISO, B.Braun, Melsungen) per Infusomaten. Es erfolgte eine Substitution von Kalium und Calcium per infusionem, gesteuert anhand der Blutgasanalyse. Bei Verzicht auf eine enterale Ernährung über die Versuchsdauer erfolgte die intravenöse Substitution von Glukose, angepasst an einen Ziel-Blutzuckerwert von 100-120 mg/dl.

Zur Aufrechterhaltung des Zielwertes für den mittleren arteriellen Drucks (MAD) von 60 mmHg kam primär eine kolloidale Lösung (GelaFundin 4 %, B.Braun Melsungen) zum Einsatz. Die maximale Volumengabe betrug 1500 ml kolloidale Lösung binnen 6 Stunden. Bei persistierender Hypotonie nach Volumengabe wurde Noradrenalin (Arterenol 1 mg/ml, Sanofi,

Frankfurt) kontinuierlich per Perfusor verabreicht. Beim Vorliegen von Hypotension und niedriger kardialer Auswurfleistung wurde die Katecholamintherapie um Adrenalin (Suprarenin 1 mg/ml, Sanofi, Frankfurt) per Perfusor ergänzt.

Zur Infektionsprophylaxe erfolgten Antibiotikagaben von 300 mg Amoxicillin (Hostamox LA 150 mg/ml, MSD, Unterschleißheim) zu Versuchsbeginn und nach 24 Stunden. Zur Thromboseprophylaxe erfolgte eine Heparinisierung mit 5000 IE unfraktioniertem Heparin (Heparin-Natrium 25000 IE, ratiopharm, Ulm), anschließend eine kontinuierliche Gabe von 1000 IE/h per Spritzenpumpe.

## **2.4 Ausschluss- und Abbruchkriterien**

Alle Tiere wurden vor Versuchsbeginn durch eine Tierärztin auf das Vorliegen von Erkrankungen untersucht und für versuchstauglich erklärt. Bei anhaltender, therapierefraktärer Instabilität und/oder Hypoxie erfolgte die Versuchsbeendigung per Euthanasie. Ansonsten waren bei Vorliegen eines Finalversuchs keine Abbruchkriterien vorgesehen.

## **2.5 Notfallinterventionen**

Bei Auftreten eines sonographisch gesicherten Pneumothorax binnen der ersten 12 Stunden des Experiments erfolgte eine Entlastungspunktion zur Prävention eines Spannungspneumothorax.

Bei lebensbedrohlichen Bradykardien von  $<40$  /min erfolgte die Gabe von Atropin (Atropinsulfat 1 mg/ml, B.Braun, Melsungen).

Bei lebensbedrohlichen ventrikulären Tachykardien erfolgte die Gabe von Amiodaron (Cordarex 50 mg/ml, Sanofi, Frankfurt)

## **2.6 Monitoring**

Über die gesamte Versuchsdauer wurde eine Überwachung der Vitalfunktionen nach intensivmedizinischen Standards durchgeführt. Das Monitorsystem (Solar 8000, GE HealthCare, Buckinghamshire, UK) gewährleistete eine kontinuierliche Überwachung von EKG, SpO<sub>2</sub>, invasivem Blutdruck, zentralvenösem Druck sowie pulmonalarteriellen Druck und Bluttemperatur. Die Messung der Drücke erfolgte über einen Druckwandler (TruWave disposable pressure transducer, Edwards Lifesciences, Nyon, Schweiz) auf Herzniveau der Tiere.

## **2.7 Katheterisierung**

Um die Anlage der Katheter zu vereinfachen wurden die Tiere in Rückenlage gedreht und auf dem Tisch fixiert. Bei allen Gefäßzugängen erfolgte die Anlage ultraschallgestützt in Seldinger-Technik.

Zur Verabreichung von Flüssigkeit und Katecholaminen wurde ein dreilumiger zentraler Venenkatheter (ZVK) in die V. jugularis externa (Arrowguard ZVK 5F, Teleflex, Wayne, USA) eingebracht, bevorzugt auf der rechten Seite.

Für die kontinuierliche Blutdruckmessung und das erweiterte hämodynamische Monitoring wurde eine Femoralarterie punktiert und ein 5 F-Messkatheter mit Thermalsonde (A. femoralis PiCCO Katheter 5F 20 cm, Getinge AB, Getinge, Schweden) angelegt.

Zur Gewinnung von gemischtvenösen Blutproben, zur Temperaturüberwachung sowie zum erweiterten hämodynamischen Monitoring wurde über eine 7 F-Schleuse (Arrow Percutaneous Sheath Introducer Set, Arrow Deutschland, Erding), bevorzugt in der linken V. jugularis externa, ein 7 F-Swan-Ganz-Rechtsherzkatheter (Arrow Thermodilution Balloon Catheter, Arrow International, Reading, USA) eingebracht. Das Vorschieben in einen Pulmonalarterienast erfolgte unter EKG- und Druckwandlerkontrolle.

Für die Bilanzierung des Flüssigkeitshaushaltes und zur Urinprobengewinnung wurde die Schweineblase transurethral mit einem 2-3 mm großen Blasenkatheter drainiert. Bei frustranen Anlageversuchen erfolgte ultraschallgestützt eine suprapubische Punktion durch die Bauchdecke.

Zur kontinuierlichen Messung des ösophagealen Drucks sowie zur Magenentlastung wurde ein Ösophaguskatheter (AVEA Ventilator Nasogastric Pressure Monitoring Tube Set 16 FR Adult, CareFusion, Höchberg, Deutschland) platziert.

## **2.8 Messwerte und Messverfahren**

### **2.8.1 Hämodynamische Parameter**

Die diskontinuierliche Messung des Herzzeitvolumens (HZV) erfolgte durch Injektion von gekühlter Infusionslösung (8 °C) in das proximale Lumen des Swan-Ganz-Katheters. Anhand der Temperaturänderung an der Katheterspitze wurde das HZV gemäß der Stewart-Hamilton-Methode bestimmt (Ganz und Swan 1972). Zusätzlich erfolgte mittels des Swan-Ganz-Katheters die kontinuierliche Messung des pulmonalarteriellen Drucks (PAP), des zentralen Venendrucks

(ZVD), des pulmonalarteriellen Verschlussdrucks (*pulmonary capillary wedge pressure*, PCWP) sowie die Entnahme von gemischtvenösen Blutgasanalysen (BGA).

Zur kontinuierlichen Messung des HZV wurde ein PiCCO®-System (*pulse contour cardiac output*) verwendet. Das System besteht aus einem Monitorsystem (PiCCO® PulsioFlex, PULSION, Feldkirchen), einem Injektionsapparat mit Thermalsensor zum Anschluss an den ZVK sowie einem Katheter in der Femoralarterie mit Drucksensor und Thermalsensor.

Die Kalibrierung des Systems erfolgte alle 6 Stunden diskontinuierlich durch Thermodilution nach der Steward-Hamilton-Methode, dabei wurden zeitgleich die Parameter intrathorakales Blutvolumen (ITBV), globales enddiastolisches Volumen (GEDV), pulmonales Blutvolumen (PBW) und extravaskuläres Lungenwasser (EVLW) bestimmt, die eine genauere Beurteilung des Volumenstatus ermöglichten. Aus dem Quotienten von ELVW und PBW errechnet sich der pulmonalvaskuläre Permeabilitätsindex (PVPI). Nach Kalibrierung ermöglichte das System zudem die kontinuierliche Messung des Herzzeitvolumens (pcHZV) durch Pulsconturanalyse (Irlbeck et al. 1995). Weiterhin wurden Schlagvolumen (SV), Schlagvolumenvarianz (SVV), Pulsdruckvarianz (PPV), die Kontraktilität des linken Ventrikels (dPmx) sowie der systemische Gefäßwiderstand (SVR) in Echtzeit berechnet. Zusätzlich diente der arterielle Katheter der invasiven Blutdruckmessung und der Gewinnung von arteriellen BGA.

### **2.8.2 Gemessene und berechnete Lungenmechanische Parameter**

Die Messung des Atemwegdrucks (Paw), des endexpiratorischen Drucks (PEEP) sowie des ösophagealen Drucks (Pes) erfolgte über integrierte Druckwandler im Beatmungsgerät (Avea CVS, Vyaire Medical, Höchberg). Über das geräteeigene Flowmeter wurden zudem der Flow, die Beatmungsvolumina und das Inspirations-Expirations-Verhältnis gemessen. Über ein integriertes Kapnometer wurde im Hauptstromverfahren per Infrarotspektroskopie das endtidale CO<sub>2</sub> (etCO<sub>2</sub>) ermittelt.

Zur Abschätzung des ventilierten Lungenvolumens wurde die funktionelle Residualkapazität bestimmt. Die FRC bezeichnet das Volumen, das am Ende einer normalen Expiration in der Lunge verbleibt. Sie entspricht damit dem Lungenvolumen in Atemruhelage. Das Gesamtvolumen der Lunge (TLC) beträgt bei gesunden Schweinen etwa das 2,5- bis 3-fache der FRC (Protti et al. 2015).

Die Messung der FRC erfolgte mittels der Helium-Dilutionsmethode (Meneely und Kaltreider 1949). Dafür wurde über eine geeichte Spritze ein luftdichter Beatmungsbeutel mit 1000 ml ( $V_i$ ) eines definierten Sauerstoff-Helium-Gemisches befüllt. Anschließend wurde die inspiratorische



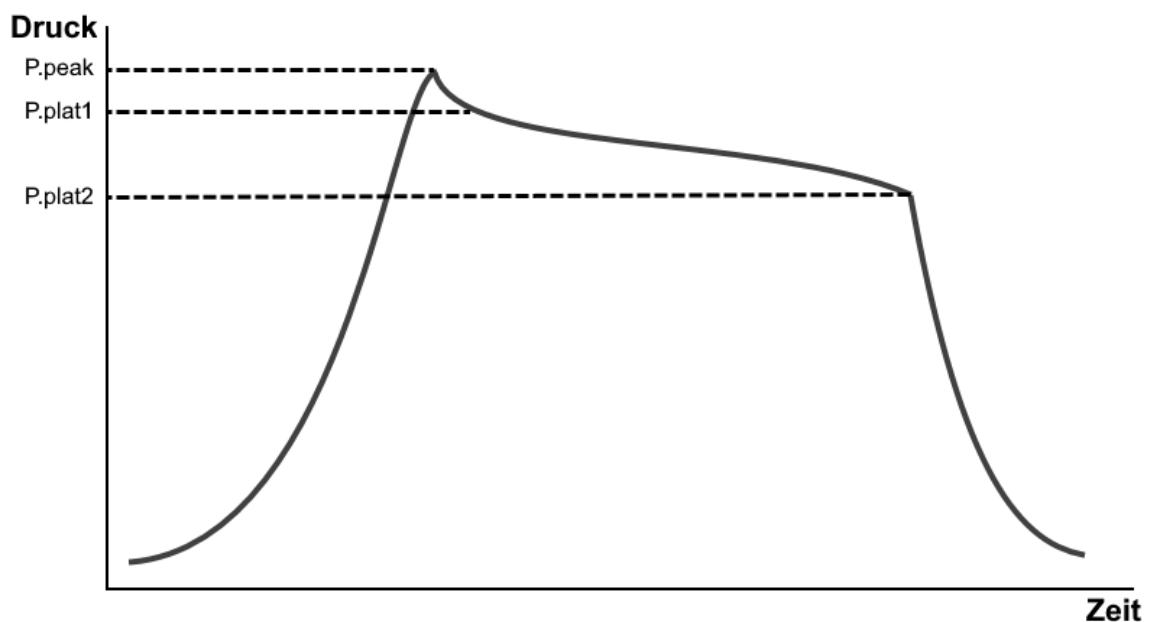
Heliumfraktion ( $He_i$ ) per Heliometer (digital gas analyzer, BtS dive systems) gemessen. Nach Diskonnektion des Versuchstieres vom Beatmungsgerät wurde nach einer Pause von 10 Sekunden der Beatmungsbeutel an den Endotrachealtubus angeschlossen und das Tier mit 15 Hüben manuell über eine Minute beatmet. Danach wurde der Beutel wieder luftdicht verschlossen, diskonnektiert und die expiratorische Heliumfraktion ( $He_e$ ) gemessen.

Aus der Differenz der Heliumfraktionen wurde anschließend die FRC berechnet:

$$FRC = \frac{V_i * (He_i - He_e)}{(He_e)}$$

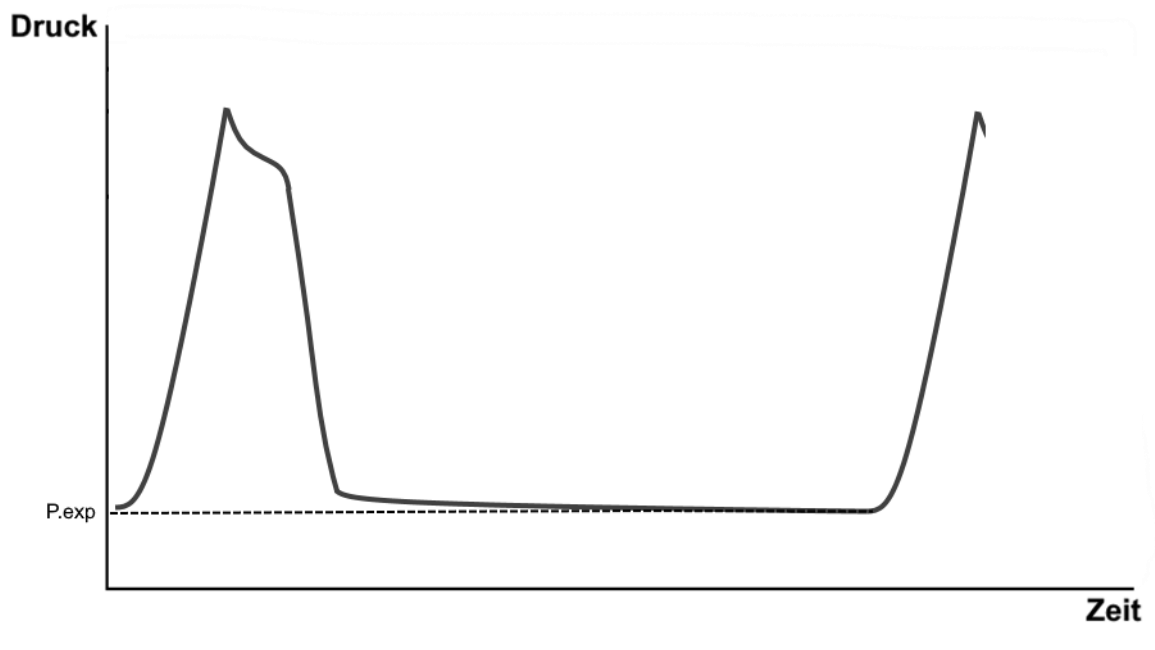
Die Messung erfolgte mit drei Wiederholungen, anschließend wurde der Mittelwert bestimmt.

Zur Messung der Parameter P.peak, P.plat1 und P.plat2, jeweils für den Atemwegsdruck (Paw.peak, Paw.plat) sowie den ösophagealen Druck (Pes.peak, Pes.plat), wurde nach vollständiger Inspiration eine inspiratorische Atempause von 5 Sekunden durchgeführt, wie in Abb. 6 dargestellt. Die Messungen wurden zweimal wiederholt und anschließend der Mittelwert gebildet. Der Plateaudruck wurde als Mittelwert aus P.plat1 und P.plat2 berechnet.



**Abbildung 6: Inspiratorische Atempause mit Messung der Parameter P.peak, P.plat1 und P.plat2.** Die Werte wurde jeweils für den Atemwegsdruck (Paw.peak, Paw.plat1 und Paw.plat2) sowie für den ösophagealen Druck (Pes.peak, Pes.plat1 und Pes.plat2) gleichzeitig bestimmt. Aus P.plat1 und P.plat2 wurde anschließend der Mittelwert bestimmt und für weitere Berechnungen verwendet.

Zur Messung der Parameter  $P_{aw.exp}$  und  $P_{es.exp}$  wurde nach vollständiger Expiration eine expiratorische Atempause von 5 Sekunden durchgeführt, wie in Abbildung 7 dargestellt. Die Messungen wurden zweimal wiederholt und anschließend der Mittelwert gebildet.



**Abbildung 7: Expiratorische Atempause mit Messung des  $P_{exp}$ .** Die Werte wurden jeweils für den Atemwegsdruck ( $P_{aw.exp}$ ) sowie den ösophagealen Druck ( $P_{es.exp}$ ) gleichzeitig bestimmt.

Zur Messung der Parameter  $P_{aw.zeep}$  und  $P_{es.zeep}$  wurde der PEEP auf 0 (*zero endexpiratory pressure*, ZEEP) gestellt und nach vollständiger Expiration eine Atempause von 5 Sekunden durchgeführt. Die Messungen wurden zweimal wiederholt und anschließend der Mittelwert gebildet.

Die aus den gemessenen Parametern berechneten lungenmechanischen Parameter und die dafür verwendeten Formeln sind in Tabelle 6 aufgeführt.

**Tabelle 6: Berechnete lungenmechanische Parameter und verwendete Formeln**

Berechnete lungenmechanische Variable	Verwendete Formel
<i>driving pressure</i> (cmH <sub>2</sub> O)	$P_{aw.plat} - PEEP$
Elastance des respiratorischen Systems (cmH <sub>2</sub> O/L)	$\frac{P_{aw.plat} - PEEP}{VT}$
Compliance des respiratorischen Systems (L/cmH <sub>2</sub> O)	$\frac{1000}{Elastance}$
<i>lung stress</i> (cmH <sub>2</sub> O)	$(P_{aw.plat} - P_{aw.zeep}) - (P_{es.plat} - P_{es.zeep})$
<i>lung strain</i>	$\frac{(VT + V_{release})}{FRC}$
Spezifische Elastance der Lunge (cmH <sub>2</sub> O)	$\frac{lung\ stress}{lung\ strain}$
Atemwegswiderstandsdruck (cmH <sub>2</sub> O)	$P_{aw.peak} - P_{aw.plat}$
<i>Mechanical Power</i> (J/min)	$0,098 * AF * VT * [P_{aw.peak} - (\frac{1}{2} * P_{aw.plat} - PEEP)]$

Legende:  $P_{aw.plat}$  = Atemwegsplateaudruck in cmH<sub>2</sub>O. PEEP = positiv endexpiratorischer Druck in cmH<sub>2</sub>O. VT = Tidalvolumen in ml.  $P_{aw.zeep}$  = Atemwegsdruck ohne PEEP.  $P_{es.plat}$  = ösophagealer Plateaudruck.  $P_{es.zeep}$  = ösophagealer Druck ohne PEEP.  $V_{release}$  = Volumen bei Anlage eines PEEP. FRC = funktionelle Residualkapazität.  $P_{aw.peak}$  = Atemwegsspitzenwert. AF = Atemfrequenz. *Driving pressure* = inspiratorische Druckdifferenz

### 2.8.3 Blutgasanalysen

Die Untersuchung der Blutproben erfolgte mittels eines *Point-of-Care*-Analysegerät (GEM Premier 3000, Werfen diagnostic solutions, München). Dabei wurden eine BGA mit den Parametern Sauerstoffpartialdruck ( $p_{aO_2}$ ), Kohlendioxidpartialdruck ( $p_{CO_2}$ ), Laktat, Bikarbonat, pH-Wert, base excess, Hämoglobin und Sauerstoffsättigung durchgeführt. Daneben erfolgte die Messung der Elektrolyte Natrium, Kalium, Kalzium sowie die Bestimmung des Blutzuckerwertes.

## 2.9 Messprotokoll

Nach erfolgreicher Intubation wurden die Tiere während der Versuchsvorbereitung nach einem lungenprotektiven Baselineschema beatmet. Verwendet wurde ein volumenkontrollierter Modus (VCV) mit einem Tidalvolumen von 6 ml/kgKG, die Beatmungsfrequenz und das I:E-Verhältnis wurden gemäß eines Ziel-etCO<sub>2</sub> von 35-40 mmHg eingestellt. Nach Abschluss aller Vorbereitungen wurde mit der Baseline-Messung begonnen.

Nach Durchführung der Baseline-Messung wurde anhand der randomisierten Gruppenzuteilung mit der lungenschädigenden Beatmung begonnen. Um die Ziel-MP zu erreichen konnten die Beatmungsparameter, mit Ausnahme des gruppendefinierenden Faktors und des PEEP, angepasst werden. Die FiO<sub>2</sub> betrug über die Versuchsdauer unverändert 0,4. Nach Erreichen der gewünschten MP wurde der Versuchsbeginn markiert und die Beatmung bis zur Beendigung des Experiments nicht mehr verändert.

Definierte Messpunkte waren nach 30 Minuten sowie 6 Stunden und dann im 6-Stunden-Rhythmus bis zum Versuchsende oder Tod des Versuchstieres. Die Bestimmung der FRC erfolgte nur zu den Messpunkten BL und nach 12, 24, 36 sowie 48 Stunden.

Der Ablauf der Messungen erfolgte gemäß folgendem Schema:

- Muskelrelaxation mit 10 mg Cisatracurium (5 mg/ml Cisatracurium-hameln, hameln pharma, Hameln)
- Endotracheales Absaugen
- Durchführung eines Recruitment-Manövers über eine Minute im druckkontrollierten Modus (PCV) mit folgenden Parametern:  
Inspiratorisches Druckniveau (P<sub>insp</sub>): 25 cmH<sub>2</sub>O, PEEP: 5 cmH<sub>2</sub>O, T<sub>insp</sub>: 3 sek, Flow: 1 L/sek.
- Wechsel zurück zur Beatmung nach Versuchsprotokoll
- Bestimmung der FRC anhand der Helium-Dilutionsmethode in 3 Wiederholungen (nur Messungen BL, 12, 24, 36 und 48 Stunden)
- Zeitgleiche Abnahme einer arteriellen, venösen und gemischtvenösen BGA
- Berechnung der volumetrischen Kapnometrie anhand der arteriellen BGA-Werte
- Durchführung der Thermodilution mittels Swan-Ganz-Katheter (drei Wiederholungen) und Dokumentation der erweiterten hämodynamischen Parameter
- Kalibrierung des PiCCO®-Systems per Thermodilution (drei Wiederholungen) und Dokumentation der erweiterten hämodynamischen Parameter

- Dokumentation der Parameter des Überwachungsmonitors (EKG, SpO<sub>2</sub>, PAP, ZVD)
- Dokumentation von Einfuhr und Ausfuhr, Berechnung der Flüssigkeitsbilanz
- Messung der Atemwegsmechaniken am Beatmungsgerät:
  1. Zwei inspiratorische Pausen von 5 Sekunden, unterbrochen von mindestens zwei normalen Beatmungshüben, Dokumentation der inspiratorischen Druckparameter
  2. Zwei expiratorische Pausen von 5 Sekunden, unterbrochen von mindestens zwei normalen Beatmungshüben, Dokumentation des expiratorischen Druckparameter
  3. Reduktion des PEEP auf 0 mmHg (ZEEP)
  4. Zwei expiratorische Pausen von 5 Sekunden, unterbrochen von mindestens zwei normalen Beatmungshüben, Dokumentation der expiratorischen Druckparameter bei ZEEP
  5. Aufzeichnung von 2 Druck-Volumen-Kurven im VCV-Modus mit einem Tidalvolumen von  $2,5 * FRC$  und einer Drucklimitierung von 35-40 cmH<sub>2</sub>O
- Beendigung der Messung, Rückkehr zur Beatmung gemäß Versuchsprotokoll

## **2.10 Versuchsende und Euthanasie**

Bei Erreichen des Versuchsendes nach 48 Stunden sowie bei nicht beherrschbarer hämodynamischer Instabilität oder respiratorischer Insuffizienz wurden die Tiere gemäß des genehmigten Tierversuchsantrages euthanasiert.

Die Euthanasie wurde durch Verabreichung einer Überdosis der Narkosedikamente eingeleitet. Dazu wurden die Perfusorspritzen vollständig injiziert. Anschließend erfolgte die zentralvenöse Injektion von 3000 mg Pentobarbital (Euthadorm 300 mg/ml, cp-pharma, Burgdorf) sowie von 40 mmol Kaliumchlorid (Kaliumchlorid 7,45 %, B.Braun, Melsungen) zur Unterbindung von Restaktivität des Herzens.

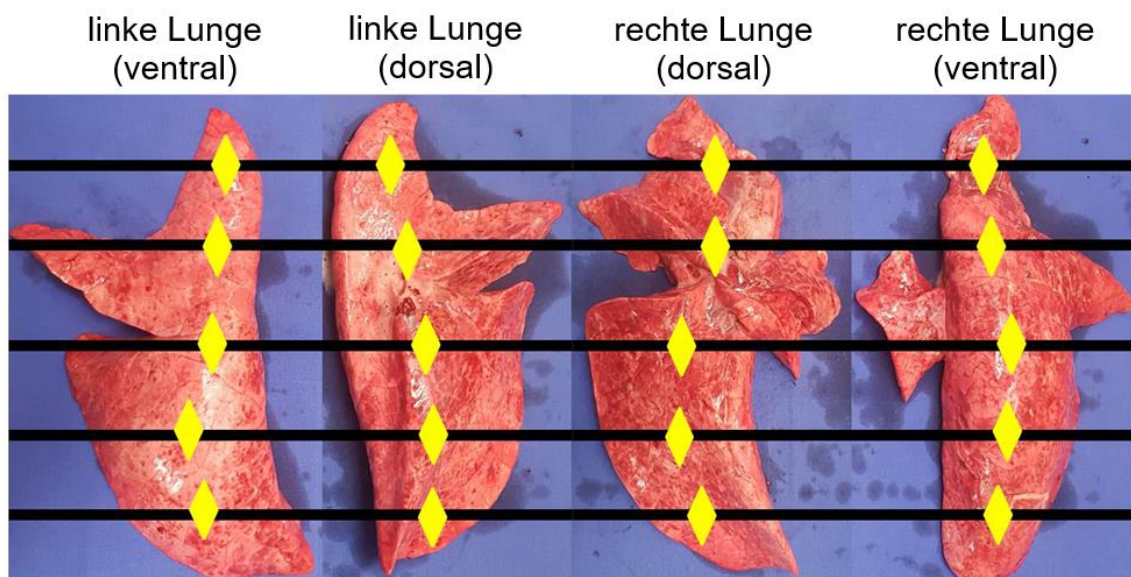
Die Kontrolle der Euthanasie erfolgte durch das Monitoring der Vitalparameter sowie durch eine Untersuchung der zuständigen Veterinärin. Nach erfolgter Euthanasie wurde alle Fremdmaterialien entfernt, das Endgewicht bestimmt und mit der Autopsie begonnen.

## 2.11 Pathologie und Histologie

Der Eröffnung der Thoraxhöhle erfolgte durch eine Clammshell-Thorakotomie, so dass das Herz-Lungen-Paket in toto entnommen werden konnte. Danach wurde auch die Bauchhöhle eröffnet, um Gewebeproben aus Leber, Nieren, Darm und Bauchmuskulatur entnehmen zu können.

Nach erfolgter Präparation wurden Herz und Lungenflügel gewogen, anschließend wurden aus beiden Lungenflügeln je drei repräsentative Gewebeproben von etwa 2 cm<sup>3</sup> aus der basalen, medialen und apikalen Lunge entnommen und unmittelbar auf einer Feinwaage gewogen. Zusätzlich wurden je eine Probe aus der Leber, der Niere, dem Darm und der Bauchmuskulatur entnommen und gewogen. Alle Proben wurden anschließend für 24 Stunden bei 50 °C in einem luftdichten Ofen (Trockenschrank U26, Memmert, Schwabach) getrocknet, danach erneut gewogen und das Feucht-Trocken-Verhältnis berechnet.

Das übrige Lungengewebe wurde zur späteren histologischen Beurteilung in gepufferter Formaldehydlösung (Formalin 4,5 %, pH 7,0-7,4, Chemsolute, Th. Geyer, Renningen) für eine Woche eingelegt. Aus den fixierten Lungen wurden insgesamt 20 Proben entnommen, wie in Abb. 8 dargestellt. Die Proben wurden fixiert, dehydriert, in Xylene gereinigt und in Paraffin eingebettet. Anschließend wurden Scheiben mit einer Dicke von 2 µm mittels Mikrotom zugeschnitten und auf Objektträgern fixiert. Zur histologischen Beurteilung erfolgt eine Färbung mit Hämatoxylin-Eosin.



**Abbildung 8: Exemplarische Darstellung der entnommenen Lunge von Schwein 34 (Untergruppe Low B) von ventral und dorsal: Schematische Darstellung der Probenentnahme. Pro Lungenflügel wurden je 5 Proben aus**

den abhängigen (ventralen) und unabhängigen (dorsalen) Lungenabschnitten entnommen. Die Verwendung der Abbildung erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Wolters Kluwer Health, Inc. (Vassalli et al. 2020).

Die Proben wurden verblindet durch einen Pathologen am Institut für anatomische Pathologie, Ospedale Maggiore di Lodi, Lauden, Italien, unter dem Lichtmikroskop beurteilt. Dazu wurde ein Score von 0 % (nicht vorhanden) bis 100 % (in allen Sichtfeldern vorhanden) verwendet. Die histopathologische Beurteilung erfolgte in Anlehnung an den DAD-Score, welcher in der pathologischen Beurteilung des ARDS etabliert ist (Murray et al. 1988). Folgende Befunde wurden beurteilt:

- Emphysem
- Entzündliches Infiltrat
- Blut im perialveolären oder alveolären Raum
- Alveoläres Ödem
- Septumdilatation und Septumruptur
- Alveolärer Kollaps und Atelektasenbildung
- Pulmonalvenöse Stauung
- Intravaskuläre Thromben
- Hyaline Membranen

## 2.12 Statistische Auswertung

Es erfolgte keine a-priori-Planung zur Gruppengröße und statistischen Power. Die Gruppengröße wurde anhand der langjährigen Erfahrung der Arbeitsgruppe in biometrischer Grundlagenforschung gewählt. Die Aufteilung der Versuchstiere auf die Gruppen erfolgte randomisiert.

Die Untersuchung der gewonnenen Messwerte auf das Vorhandensein einer Normalverteilung erfolgte mit dem Shapiro-Wilk-Test. Unterschiede zwischen den Versuchsgruppen in den kontinuierlich gemessenen Variablen wurden mittels multifaktorieller Varianzanalyse (ANOVA) untersucht. Bei signifikanten Ergebnissen wurden Post-hoc-Analysen mittels Tukey-Tests durchgeführt.

Der Vergleich der Versuchsgruppen bei einzeitig gemessenen Daten (pathologische und histologische Parameter) erfolgte mittels zweiseitigen T-Tests für unabhängige Stichproben. Der Vergleich von Baseline-Messung und endexperimentellen Werten erfolgte mittels T-Test für gepaarte Stichproben. Als endexperimentelle Variablen wurden die Werte der 48-Stunden-Messung bei den überlebenden Schweinen (34 Tiere) sowie die letzten gemessenen Werte der vorzeitig verstorbenen Schweine (8 Tiere) verwendet.

Ein P-Wert von  $< 0,05$  wurde als statistisch signifikant angesehen.

Die Durchführung der statistischen Analysen erfolgte mit der Software „R“, Version 4.0.0 (The R Project for Statistical Computing, verwendete Bibliotheken Rcmdr, emmeans, <https://www.r-project.org/>) sowie GraphPad Prism 8 (GraphPad Software Inc., La Jolla, CA).

Die Angabe der Ergebnisse erfolgte, sofern nicht anders beschrieben, als Mittelwert und Standardabweichung. Die Darstellung in den Diagrammen erfolgte, sofern nicht anders beschrieben, als Mittelwert + Standardfehler (*standard error of the mean*, SEM).



## 3 Ergebnisse

### 3.1 Baseline-Charakterisierung

#### 3.1.1 Vergleich der Versuchsgruppen *High MP* und *Low MP*

Vor Beginn der Versuchsdauer wurden umfangreiche pathologische, lungenmechanische und hämodynamische Parameter an den narkotisierten und beatmeten Tieren bestimmt. Die funktionelle Residualkapazität wurde mittels der Helium-Dilutionsmethode bestimmt. Die hämodynamischen Parameter wurden durch das Monitoringsystem Solar 800 verarbeitet. Die Messung der Herzfrequenz erfolgte mittels Oberflächen-3-Kanal-EKG. Der arterielle Blutdruck wurde durch einen Messkatheter in der A. femoralis gemessen, aus welchem auch die arteriellen Blutgasanalysen gewonnen wurden. HZV, PAP, PCWP und ZVD wurden über einen Swan-Ganz-Rechtsherzkatheter gemessen, die Bestimmung des HZV erfolgte mit der Kälteindikator-Methode. Die lungenmechanischen Parameter wurden am Beatmungsgerät Avea gemessen bzw. aus den gemessenen Werten berechnet. Es zeigte sich für keinen Parameter ein Unterschied zwischen den Versuchsgruppen *High MP* und *Low MP*, so dass ein Gruppenvergleich statthaft war. Die Ergebnisse sind in Tabelle 7 aufgeführt.

Tabelle 7: Vergleich der Baseline-Parameter zwischen den Versuchsgruppen

Versuchsgruppen	<i>High MP</i>	<i>Low MP</i>	Signifikanz
Körpergewicht (kg)	24,4 ± 2,2	23,9 ± 1,6	
Länge (cm)	97 ± 4,3	98,1 ± 4,4	
Thoraxumfang (cm)	61,1 ± 2,4	61,7 ± 2,5	
Funktionelle Residualkapazität (ml)	367,1 ± 49,2	369,8 ± 57,8	
Herzfrequenz (1/min)	100,8 ± 18,1	97,6 ± 17,4	
Mittlerer arterieller Blutdruck (mmHg)	73,9 ± 6	72,8 ± 7,1	
Herzzeitvolumen (L/min)	4,3 ± 0,7	4,0 ± 0,7	
Mittlerer Atemwegsdruck (cmH <sub>2</sub> O)	9,5 ± 1,2	9,2 ± 1,0	
Mittlerer pulmonalarterieller Druck (mmHg)	20,2 ± 4,1	20,1 ± 3,2	
Elastance (cmH <sub>2</sub> O/l)	41,1 ± 7,8	42,2 ± 6,1	
Pulmonalkapillärer Verschlussdruck (mmHg)	9,3 ± 3,1	10 ± 4,1	
Zentralvenöser Druck (mmHg)	6,4 ± 3,3	8,1 ± 3,0	
Arterieller Sauerstoffpartialdruck (mmHg)	225 ± 14,4	232 ± 14,8	
Arterieller Kohlendioxidpartialdruck (mmHg)	43,6 ± 4,3	44,1 ± 4,3	

### 3.1.2 Vergleich der Untergruppen *Low A, B, C*

Die Baseline-Messwerte im Vergleich der drei Untergruppen mit niedriger *Mechanical Power* (15 J/min) sind in Tab. 7 abgebildet. Die Messung erfolgte nach Abschluss der Vorbereitungen an den narkotisierten und beatmeten Tieren. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Höhe des MAD zwischen allen drei Untergruppen. Bei Körpergewicht, Länge, Thoraxumfang, FRC, HZV, Paw.mean, PCWP, Elastance sowie  $p\text{aO}_2$  und  $p\text{CO}_2$  gab es kleine, aber statistisch signifikante Differenzen zwischen den drei Untergruppen, die in Tab. 8 aufgeschlüsselt sind. Diese geringen Differenzen standen einem Gruppenvergleich nicht entgegen.

Tabelle 8: Vergleich der Baselineparameter zwischen den Untergruppen *Low A*, *B*, *C*

Niedrige <i>Mechanical Power</i> ( <i>Low MP</i> , 15 J/min)	<i>Low A</i>	<i>Low B</i>	<i>Low C</i>	Signifi- kantz
Körpergewicht (kg)	24,9 ± 1,8	23,3 ± 1,3	23,6 ± 1,2	†¥
Länge (cm)	97,4 ± 4,6	95,6 ± 3,7	100,3 ± 4,1	‡
Thoraxumfang (cm)	63,3 ± 2,7	59,7 ± 1,7	62 ± 1,2	‡‡
Funktionelle Residualkapazität (ml)	402,9 ± 68,4	357,3 ± 50,6	349,2 ± 33,1	¥
Herzfrequenz (1/min)	97,3 ± 19,7	96,3 ± 18,3	99,1 ± 13,5	
Mittlerer arterieller Blutdruck (mmHg)	68 ± 4,3	78,3 ± 7,7	72,1 ± 4,6	*
Herzzeitvolumen (L/min)	4,4 ± 0,9	3,7 ± 0,4	4 ± 0,4	†
Mittlerer Atemwegsdruck (cmH <sub>2</sub> O)	8,6 ± 9,7	9,6 ± 1,0	9,4 ± 0,9	†¥
Mittlerer pulmonalarterieller Druck (mmHg)	20,6 ± 2,8	21 ± 3,4	18,7 ± 3,0	
Elastance (cmH <sub>2</sub> O/l)	37,1 ± 3,3	43,2 ± 5,3	46,2 ± 5,4	†¥
Pulmonalkapillärer Verschlussdruck (mmHg)	11 ± 4,0	11,3 ± 4,8	7,7 ± 1,9	‡¥
Zentralvenöser Druck (mmHg)	8,9 ± 2,0	9 ± 4,2	6,4 ± 1,3	
Arterieller Sauerstoffpar- tialdruck (mmHg)	238,6 ± 8,5	230,4 ± 18,5	226 ± 12,6	¥
Arterieller Kohlendioxid- Partialdruck (mmHg)	41,9 ± 2,9	46,9 ± 4,4	43,5 ± 3,7	†

† = signifikanter Unterschied zwischen den Untergruppen A und B ( $p < 0,001$ )

¥ = signifikanter Unterschied zwischen den Untergruppen A und C ( $p < 0,001$ )

‡ = signifikanter Unterschied zwischen den Untergruppen B und C ( $p < 0,001$ )

\* = signifikanter Unterschied zwischen den Untergruppen A, B und C ( $p < 0,001$ )

### 3.1.3 Vergleich der Untergruppen *High A, B, C*

Die Baseline-Messwerte im Vergleich der drei Untergruppen mit hoher *Mechanical Power* (30 J/min) sind in Tab. 9 abgebildet. Die Messung erfolgte nach Abschluss der Vorbereitungen an den narkotisierten und beatmeten Tieren. Es zeigte sich für keinen Parameter ein signifikanter Unterschied zwischen den drei Untergruppen, so dass ein Gruppenvergleich statthaft war.

Tabelle 9: Vergleich der Baselineparameter zwischen den Untergruppen *High A*, *B*, *C*

Hohe <i>Mechanical Power</i> ( <i>High MP</i> , 30 J/min)	<i>High A</i>	<i>High B</i>	<i>High C</i>	Signifi- kanz
Körpergewicht (kg)	24,1 ± 1,8	24,7 ± 1,8	24,5 ± 2,8	
Länge (cm)	96,6 ± 3,8	95,3 ± 4,0	99,1 ± 4,3	
Thoraxumfang (cm)	61,3 ± 1,4	61,3 ± 1,6	60,6 ± 3,6	
Funktionelle Residualkapazität (ml)	366,4 ± 59,1	383,2 ± 45,9	351,8 ± 34	
Herzfrequenz (1/min)	98,6 ± 9,9	105,1 ± 22,5	98,7 ± 18,8	
Mittlerer arterieller Blutdruck (mmHg)	76,9 ± 7	71,9 ± 6	72,9 ± 3,4	
Herzzeitvolumen (L/min)	4,3 ± 0,7	4,1 ± 0,8	4,4 ± 0,6	
Mittlerer Atemwegsdruck (cmH <sub>2</sub> O)	9,4 ± 1,2	9,6 ± 1,3	9,6 ± 1,2	
Mittlerer pulmonalarterieller Druck (mmHg)	21,3 ± 3,9	19,7 ± 5,1	19,5 ± 2,2	
Elastance (cmH <sub>2</sub> O/l)	38,7 ± 5,9	41 ± 4,9	43,5 ± 10,6	
Pulmonalkapillärer Verschlussdruck (mmHg)	10,6 ± 4,1	9,3 ± 2,3	7,7 ± 1,2	
Zentralvenöser Druck (mmHg)	6,7 ± 4,0	5,4 ± 2,1	7 ± 3,2	
Arterieller Sauerstoffpar- tialdruck (mmHg)	230,1 ± 13,5	224 ± 11,3	221 ± 16,5	
Arterieller Kohlendioxid- Partialdruck (mmHg)	43,7 ± 3,5	44 ± 5,5	43,1 ± 3,5	

## 3.2 Lungenschädliche Beatmung nach Studienprotokoll

### 3.2.1 Vergleich der Versuchsgruppen *High* MP und *Low* MP

Die MP wurde mit der in der Einleitung beschriebenen Formel aus den Parametern des Beatmungsgeräts berechnet. Mit  $29,1 \pm 2,9$  J/min in der *High*-MP-Gruppe, sowie  $13,8 \pm 1,7$  J/min in der *Low*-MP-Gruppe zu Versuchsbeginn wurde die geplante MP (30 J/min in der *High*-MP-Gruppe sowie 15 J/min in der *Low*-MP-Gruppe) im Wesentlichen erreicht, wobei der Unterschied zwischen den Versuchsgruppen signifikant war ( $p < 0,001$ ). Dabei war das Atemminutenvolumen mit  $6,3 \pm 2,6$  vs.  $10,9 \pm 3,2$  L/min in der *Low*-MP-Gruppe signifikant geringer ( $p < 0,001$ ). Die übrigen Beatmungsparameter Tidalvolumen, Atemfrequenz und PEEP unterschieden sich nicht signifikant zwischen den beiden Versuchsgruppen. Die Ergebnisse sind in Tab. 10 dargestellt.

Tabelle 10: Vergleich der Beatmungseinstellungen zwischen den Versuchsgruppen

Versuchsgruppen	Hohe <i>Mechanical Power</i> ( <i>High MP</i> )	Niedrige <i>Mechanical Power</i> ( <i>Low MP</i> )	Signifi- kantz
<i>Mechanical Power</i> (J/min)	29,1 ± 2,9	13,8 ± 1,7	*
Tidalvolumen (ml/kg)	18,9 ± 9	17,7 ± 9,9	
Atemfrequenz (1/min)	25,7 ± 10,9	19,3 ± 14,7	
Positiv endexpiratorischer Druck (PEEP) (cmH <sub>2</sub> O)	13,4 ± 8,3	11,7 ± 8,3	
<i>Driving pressure</i> (cmH <sub>2</sub> O)	23,4 ± 8,3	21,4 ± 9,3	
Atemminutenvolumen (L/min)	10,9 ± 3,2	6,3 ± 2,6	*
Mittlerer Atemwegsdruck (cmH <sub>2</sub> O)	22,6 ± 10,7	17,3 ± 9,2	
Plateau-Atemwegsdruck (cmH <sub>2</sub> O)	36,7 ± 14,4	33,1 ± 13,6	
Inspiratorischer Gasfluss (Flow) (L/s)	35,2 ± 14,3	26,6 ± 11,8	
Inspirations-Expirations- Verhältnis (I:E)	0,74 ± 2,2	0,59 ± 0,29	
Atemwegswiderstand (cmH <sub>2</sub> O)	4,8 ± 1,5	3,9 ± 2,3	

Legende der verwendeten Signifikanzsymbole:

\* = signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen *High MP* und *Low MP* (p < 0,001)



### 3.2.2 Vergleich der Untergruppen *Low A, B, C*

Zwischen den drei Untergruppen *Low A*, *Low B* und *Low C* der Versuchsgruppe „*Low-MP*“ unterschied sich die berechnete MP zu Versuchsbeginn nicht signifikant ( $13.6 \pm 2.3$  vs.  $14.3 \pm 1.8$  vs.  $13.4 \pm 0.9$  J/min). Sie lag damit jeweils geringfügig unterhalb des Zielwertes von 15 J/min. Bei Tidalvolumen und Atemfrequenz gab es signifikante Unterschiede zwischen allen drei Untergruppen. Aufgrund der unterschiedlichen Beatmungseinstellungen unterschieden sich die Werte für PEEP, Atemminutenvolumen (AMV), *driving pressure*, Paw.mean und Paw.plat sowie Flow signifikant zwischen einzelnen Untergruppen. Die Ergebnisse sind in Tab. 11 dargestellt. Das I:E-Verhältnis und der Atemwegwiderstand unterschieden sich zwischen den Untergruppen nicht.

Tabelle 11: Vergleich der Beatmungseinstellungen zwischen den Untergruppen *Low A*, *B*, *C*

Niedrige <i>Mechanical Power</i> ( <i>Low MP</i> )	<i>Low A</i>	<i>Low B</i>	<i>Low C</i>	Signifi- kanz
<i>Mechanical Power</i> (J/min)	13.6 ± 2.3	14.3 ± 1.8	13.4 ± 0.9	
Tidalvolumen (ml/kg)	33.3 ± 5.2	10.5 ± 1.2	13.6 ± 1.1	*
Atemfrequenz (1/min)	7 ± 1.8	40 ± 0	11 ± 1	*
Positiv endexpiratorischer Druck (PEEP) (cmH <sub>2</sub> O)	4.6 ± 0.5	7.3 ± 0.8	23.2 ± 0.6	‡ ¥
<i>Driving pressure</i> (cmH <sub>2</sub> O)	29.1 ± 6.1	9.4 ± 1.1	25.6 ± 2.4	† ¥
Atemminutenvolumen (L/min)	5.6 ± 0.6	9.7 ± 0.9	3.5 ± 0.3	‡ ¥
Mittlerer Atemwegsdruck (cmH <sub>2</sub> O)	10.1 ± 1.2	11.6 ± 0.8	30.1 ± 1.8	‡ ¥
Plateau-Atemwegsdruck (cmH <sub>2</sub> O)	33.7 ± 5.9	16.6 ± 1.6	48.9 ± 2.7	‡ ¥
Inspiratorischer Gasfluss (Flow) (L/s)	35.3 ± 11.5	31.4 ± 2.9	13 ± 3.5	‡ ¥
Inspirations-Expirations-Verhältnis (I:E)	0.49 ± 0.36	0.67 ± 0.19	0.6 ± 0.33	
Atemwegswiderstand (cmH <sub>2</sub> O)	6.9 ± 3.2	3.5 ± 0.6	3.8 ± 1.7	

Legende der verwendeten Signifikanzsymbole:

† = signifikanter Unterschied zwischen den Untergruppen A und B (p < 0,001)

¥ = signifikanter Unterschied zwischen den Untergruppen A und C (p < 0,001)

‡ = signifikanter Unterschied zwischen den Untergruppen B und C (p < 0,001)

\* = signifikanter Unterschied zwischen den Untergruppen A, B und C (p < 0,001)

### 3.2.3 Vergleich der Untergruppen *High A, B, C*

Zwischen den drei Untergruppen *High A*, *High B* und *High C* der Versuchsgruppe „*High-MP*“ unterschied sich die berechnete MP zu Versuchsbeginn nicht signifikant ( $28 \pm 2.7$  vs.  $30.1 \pm 2.9$  vs.  $29,2 \pm 3.0$  J/min). Damit wurde der Zielwert von 30 J/min weitestgehend erreicht. Aufgrund der unterschiedlichen Beatmungseinstellungen gab es bei Tidalvolumen, Atemfrequenz, PEEP, AMV und Paw.plat signifikante Unterschiede zwischen allen 3 Untergruppen. Die Werte für *driving pressure*, Paw.mean, Flow sowie Resistance unterschieden sich zwischen einzelnen Untergruppen signifikant. Das I:E-Verhältnis unterschied sich zwischen den Untergruppen nicht. Die Ergebnisse sind in Tab. 12 dargestellt.

Tabelle 12: Vergleich der Beatmungseinstellungen zwischen den Untergruppen *High A, B, C*

Hohe <i>Mechanical Power</i> ( <i>High MP</i> )	<i>High A</i>	<i>High B</i>	<i>High C</i>	Signifi- kanz
<i>Mechanical Power</i> (J/min)	28 ± 2.7	30.1 ± 2.9	29.2 ± 3	
Tidalvolumen (ml/kg)	32.2 ± 2.1	14.5 ± 1.4	13.1 ± 1.7	*
Atemfrequenz (1/min)	15 ± 1.8	40.6 ± 1.5	21.6 ± 0.8	*
Endexpiratorischer Druck (PEEP) (cmH <sub>2</sub> O)	5.9 ± 0.6	9.4 ± 1.2	24.8 ± 1	*
<i>Driving pressure</i> (cmH <sub>2</sub> O)	26.1 ± 3.1	13.1 ± 2.5	30.9 ± 5.5	† ¥
Atemminutenvolumen (L/min)	11.5 ± 1.1	14.4 ± 0.8	6.9 ± 0.6	*
Mittlerer Atemwegsdruck (cmH <sub>2</sub> O)	14.9 ± 1.7	15.4 ± 0.8	37.6 ± 3	‡ ¥
Plateau-Atemwegsdruck (cmH <sub>2</sub> O)	32 ± 2.8	22.5 ± 1.8	55.7 ± 5.4	*
Inspiratorischer Gasfluss (Flow) (L/s)	41.6 ± 12.1	46.1 ± 4.8	17.9 ± 3	‡ ¥
Inspirations-Expirations-Ver- hältnis (I:E)	0.68 ± 0.31	0,67 ± 0,06	0.87 ± 0.19	
Atemwegswiderstand (cmH <sub>2</sub> O)	7.2 ± 2	6 ± 0.6	4.3 ± 1.1	‡

Legende der verwendeten Signifikanzsymbole:

† = signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen A und B (p < 0,001)

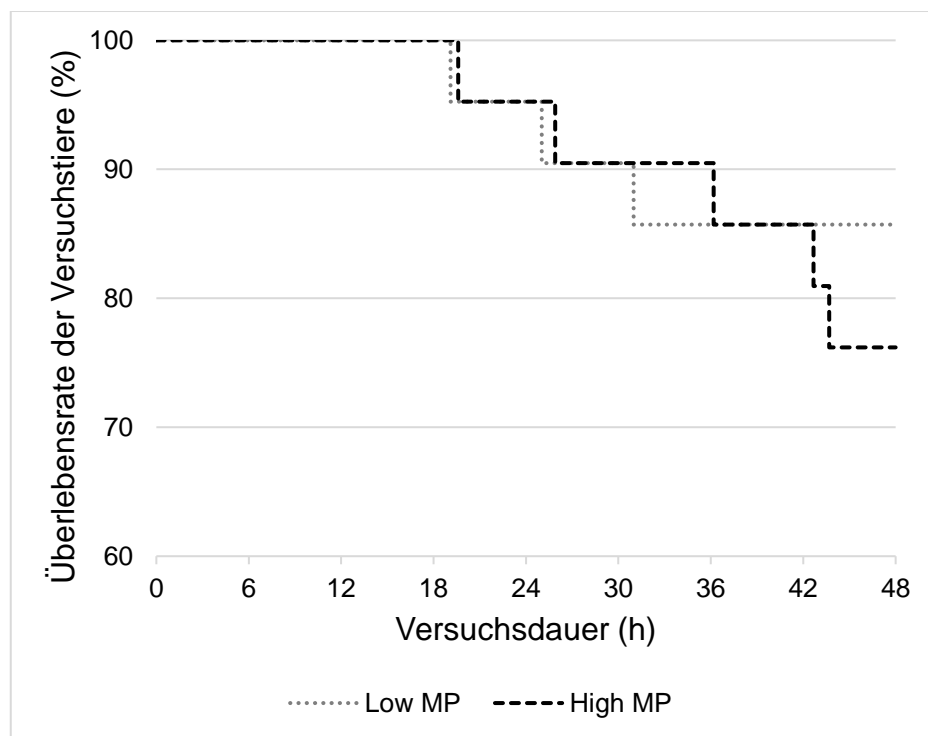
¥ = signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen A und C (p < 0,001)

‡ = signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen B und C (p < 0,001)

\* = signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen A, B und C (p < 0,001)

### 3.3 Mortalität und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Die Beatmung mit einer MP von 30 J/min hatte gegenüber der Beatmung mit 15 J/min keine höhere Mortalitätsrate zu Folge. Auch die Inzidenz von Pneumothoraces als Ausdruck einer schweren Beatmungskomplikation war in beiden Versuchsgruppen annähernd identisch. Insgesamt acht Tiere verstarben vorzeitig, darunter drei Tiere aus der *Low*-MP-Gruppe und 5 Tiere aus der *High*-MP-Gruppe. Bei insgesamt fünf Tieren, davon zwei aus der *Low*-MP-Gruppe und drei aus der *High*-MP-Gruppe, entwickelte sich ein sonographisch gesicherter Pneumothorax. Davon verstarben zwei Tiere an einem Spannungspneumothorax. Bei den sechs weiteren Tieren war die Todesursache eine nicht beherrschbare hämodynamische Instabilität. Die mittlere Überlebensdauer der vorzeitig verstorbenen Tiere betrug 30,4 Stunden (Range 19,1-43,68 Stunden). Die Überlebensrate der Versuchstiere im Verlauf der Versuchsdauer zeigt Abbildung 9.



**Abbildung 9: Überlebensrate der Versuchstiere über den Versuchszeitraum (Kaplan-Meier-Kurve):** Darstellung der Überlebensrate der Versuchstiere in Abhängigkeit von der Zeit. Es verstarben 3 Tiere aus der Low-MP-Gruppe sowie 5 Tiere aus der High-MP-Gruppe vorzeitig ( $p = 0,69$ )

Die Aufteilung auf die Beatmungseinstellungen zeigt einen nicht-signifikanten Trend ( $p = 0,068$ ) hin zu einem erhöhten Mortalitätsrisiko in den Untergruppen mit hohem PEEP (*Low C + High C*) und hohen Beatmungsvolumina (*Low A + High A*). Unter der Beatmung mit hohen Frequenzen (*Low B + High B*) kam es lediglich zu einem Pneumothorax, kein Tier dieser Untergruppe verstarb vorzeitig. Tabelle 13 zeigt die Aufteilung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen.

**Tabelle 13: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse im Vergleich der Versuchsgruppen und der Untergruppen**

Unerwünschte Ereignisse	<i>High</i> MP	<i>Low</i> MP	p-Wert	Hohes VT	Hohe AF	Hoher PEEP	p-Wert
<b>Pneumothorax</b>	2	3	1	1	1	3	0,59
<b>Vorzeitiger Tod des Versuchstieres</b>	3	5	0,69	3	0	5	0,068

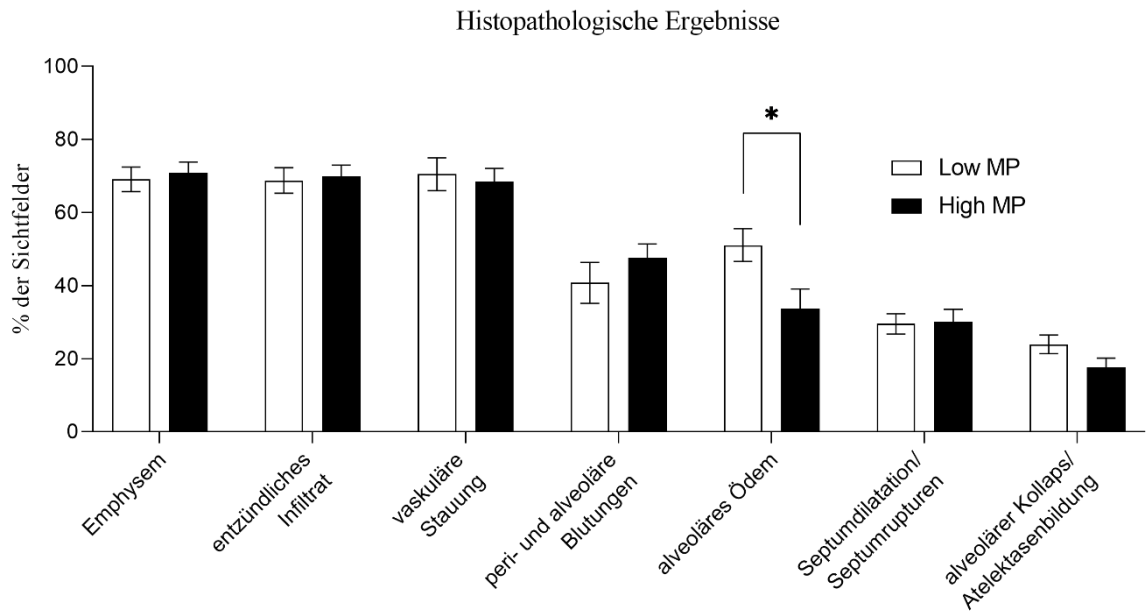
Definition der Abkürzungen: Hohes VT = Gruppen *High* A + *Low* A, Hohe AF = Gruppen *High* B + *Low* B, Hoher PEEP = Gruppen *High* C + *Low* C

### 3.4 Histologische Ergebnisse

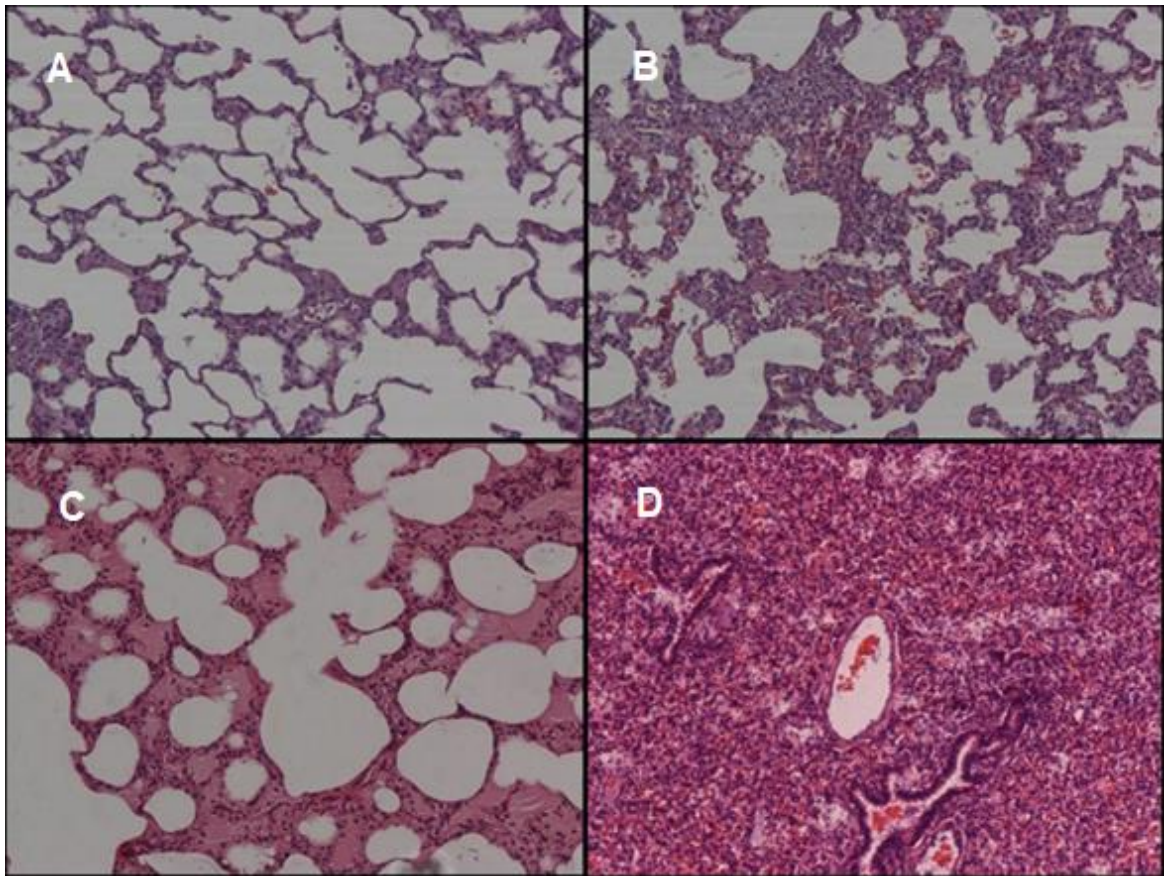
#### 3.4.1 Vergleich der Versuchsgruppen *High* MP und *Low* MP:

Das histologisch qualifizierte Ausmaß des beatmungsinduzierten Lungenschadens war im Vergleich zwischen der Beatmung mit hoher MP von 30 J/min gegenüber einer niedrigeren MP von 15 J/min nahezu identisch. Ein signifikanter Unterschied zeigte sich lediglich beim alveolären Ödem, welches in der *Low*-MP-Gruppe mit  $51,1 \pm 20,5$  % der Sichtfelder signifikant stärker ausgeprägt war als in der *High*-MP-Gruppe mit  $33,8 \pm 23,4$  % der Sichtfelder ( $p < 0,05$ ). Hyaline Membranen und intravaskuläre Thromben waren in keinem Sichtfeld nachweisbar und sind daher nicht weiter abgebildet. Die dominierenden histologischen Veränderungen waren Emphysembildung, entzündliche Infiltration und vaskuläre Stauung, die jeweils in über 60 % der Sichtfelder auftraten.

Der Vergleich der histopathologischen Befunde zwischen den Versuchsgruppen *High*-MP und *Low*-MP ist in Abb. 10 dargestellt. Exemplarische Darstellungen der häufig vorgefundenen histologischen Veränderungen sowie physiologisches Lungengewebe zum Vergleich zeigt Abbildung 11.



**Abbildung 10: Histopathologische Befunde im Vergleich der Versuchsgruppen mit hoher und niedriger *Mechanical Power*.** Darstellung als Mittelwert + SEM. Legende: \* = signifikante Differenz,  $p < 0,05$ . Die Verwendung der Abbildung erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Wolters Kluwer Health, Inc. (Vassalli et al. 2020).

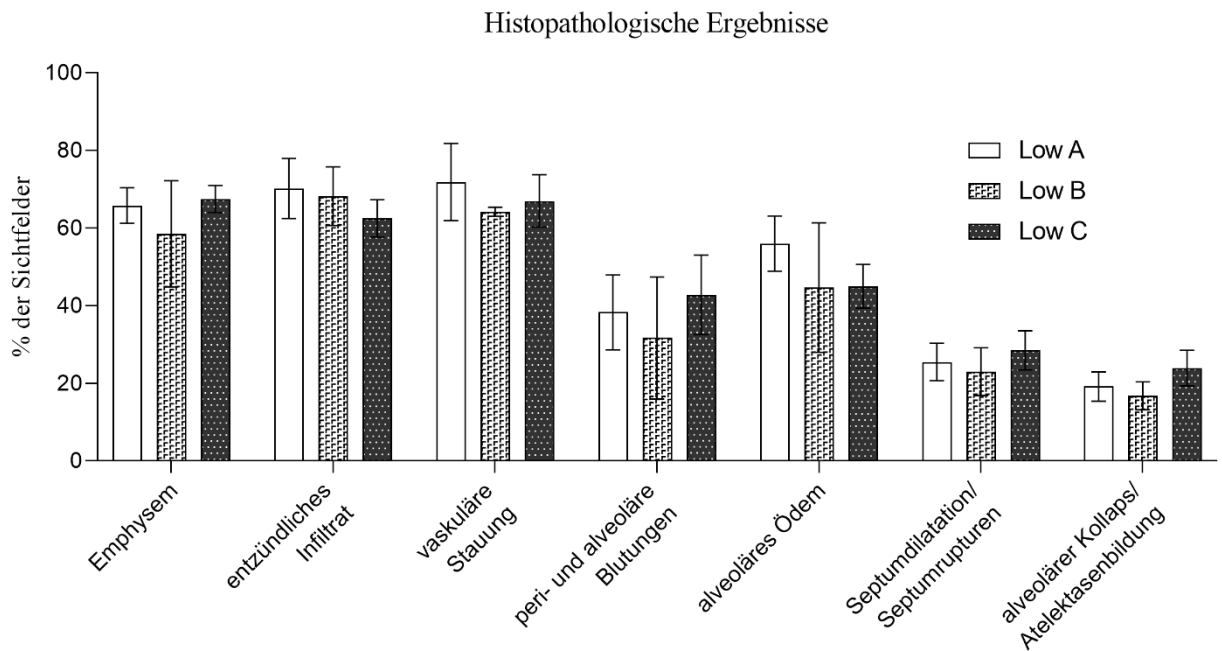


**Abbildung 11: Exemplarische Darstellung von histologischen Befunden.** Legende: A = nahezu normales Lungengewebe. B = Septumrupturen am Übergang zu atelektatischem und konsolidiertem Lungengewebe, C = Emphysem, assoziiert mit alveolarem Ödem, D = kompletter Verlust der physiologischen Lungenstruktur mit Konsolidation, Hyperämie und Blutungen. Abbildung aus Vassalli et al. 2020. Die Verwendung der Abbildung erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Wolters Kluwer Health, Inc. (Vassalli et al. 2020).

### 3.4.2 Vergleich der Versuchsgruppen *Low A, B, C*:

Ob die niedrigere MP von 15 J/min hauptsächlich durch ein hohes Tidalvolumen (*Low A*), eine hohe Atemfrequenz (*Low B*) oder einen hohen PEEP (*Low C*) erzielt wurde, hatte keinen Effekt auf das histologisch qualifizierte Ausmaß der beatmungsinduzierten Lungenschädigung. Die histologischen Score-Werte waren für alle Untergruppen nahezu identisch, es fanden sich keine signifikanten Unterschiede. Hyaline Membranen und intravaskuläre Thromben waren nicht nachweisbar und sind daher nicht weiter abgebildet. Die dominierenden Veränderungen waren Emphysem, entzündliches Infiltrat und vaskuläre Stauung, die jeweils in über 50 % der Sichtfelder nachweisbar waren. Die Ergebnisse sind in Abb. 12 dargestellt.

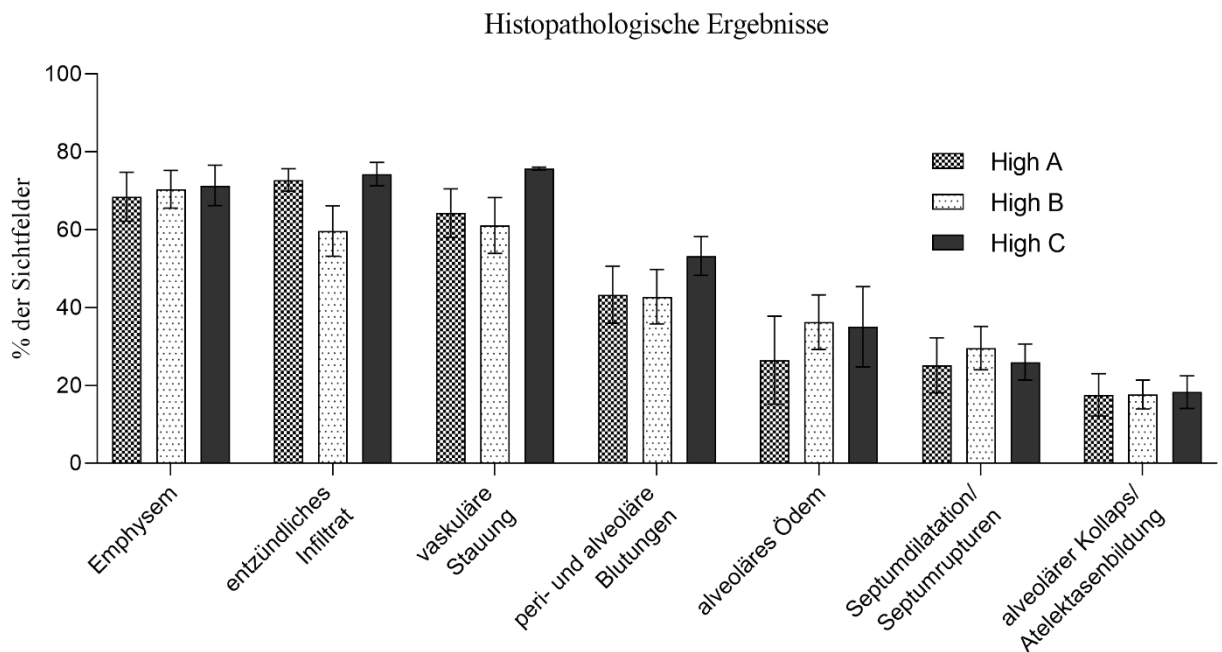




**Abbildung 12: Histopathologische Befunde im Vergleich der Untergruppen mit niedriger *Mechanical Power*.** Darstellung als Mittelwert + SEM. Legende: *Low A* = hohes Tidalvolumen, *Low B* = hohe Atemfrequenz, *Low C* = hoher PEEP. Die Verwendung der Abbildung erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Wolters Kluwer Health, Inc. (Vassalli et al. 2020).

### 3.4.3 Vergleich der Versuchsgruppen *High A, B, C*:

Auch innerhalb der Versuchsgruppe mit hoher MP von 30 J/min hatte die Konstellation der Beatmungsparameter keinen Einfluss auf das histologisch qualifizierte Ausmaß der beatmungsinduzierten Lungenschädigung. Im Vergleich der Untergruppen mit hohen Tidalvolumina (*Low A*), hoher Atemfrequenz (*Low B*) und hohem PEEP (*Low C*) waren die histologischen Score-Werte nahezu identisch, es fanden sich keine signifikanten Unterschiede. Hyaline Membranen und intravaskuläre Thromben waren in keinem Sichtfeld nachweisbar und sind daher nicht weiter abgebildet. Die dominierenden Veränderungen waren Emphysem, entzündliches Infiltrat und vaskuläre Stauung, die je in über 60 % der Sichtfelder nachweisbar waren. Die Ergebnisse sind in Abb. 13 dargestellt.



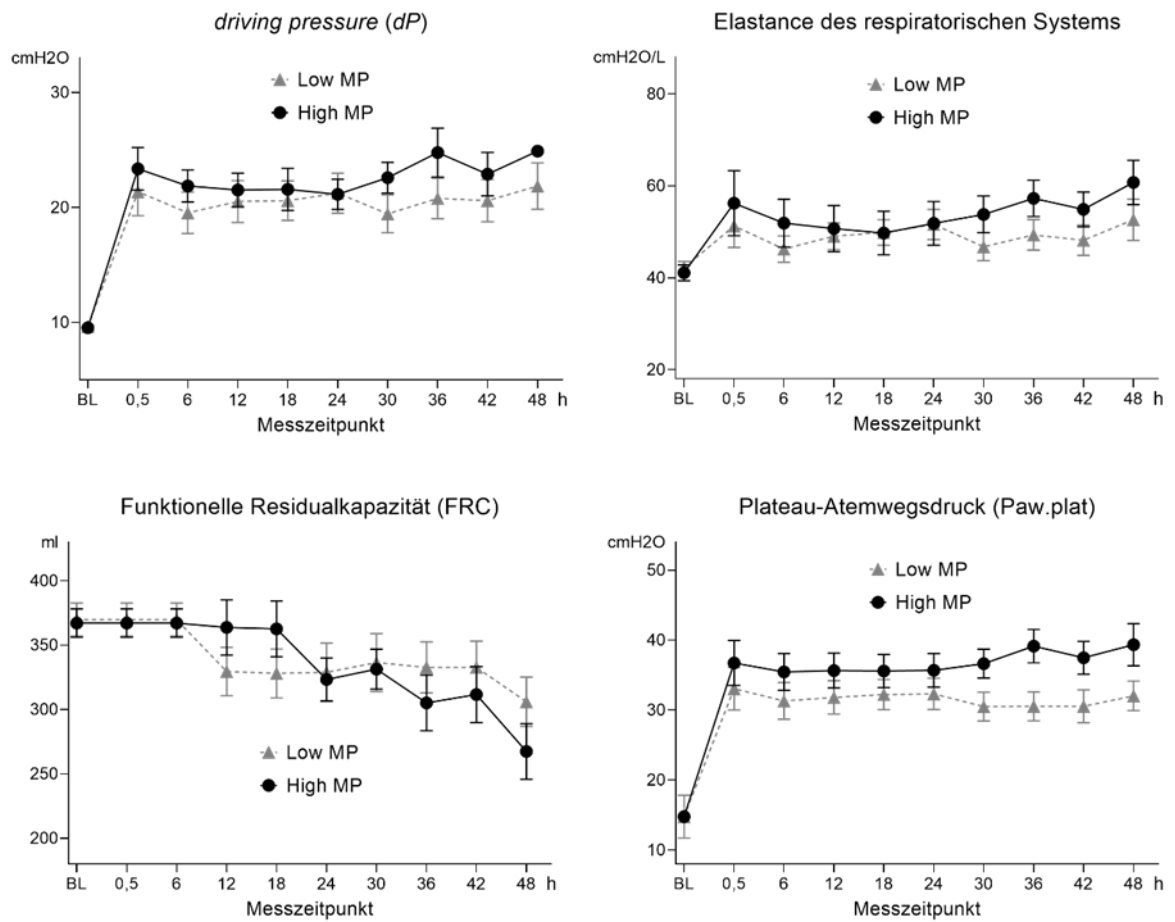
**Abbildung 13: Histopathologische Befunde im Vergleich der Untergruppen mit hoher *Mechanical Power*.** Darstellung als Mittelwert + SEM. Legende: *High A* = hohes Tidalvolumen, *High B* = hohe Atemfrequenz, *High C* = hoher PEEP. Die Verwendung der Abbildung erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Wolters Kluwer Health, Inc. (Vassalli et al. 2020).

### 3.5 Lungenmechanische Variablen

Die lungenmechanischen Parameter *driving pressure* und Plateau-Atemwegsdruck (Paw.plat) wurden durch das Beatmungsgerät Avea gemessen. Die Elastance wurde aus den gemessenen Parametern *driving pressure* und Tidalvolumen berechnet. Die Bestimmung der FRC erfolgte im Intervall von 12 Stunden anhand der Helium-Dilutionsmethode. Die Etablierung der lungen-schädigenden Beatmung führte in beiden Versuchsgruppen zu einer erheblichen mechanischen Belastung, ausgedrückt durch einen sprunghaften Anstieg von dP, Paw.plat und Elastance zum Messpunkt 30 Minuten gegenüber der Baselinemessung.

Im weiteren Versuchsverlauf führte die Beatmung mit einer hohen MP von 30 J/min zu einer geringen, aber signifikanten Verschlechterung der mechanischen Eigenschaften der Lunge, repräsentiert durch einen Anstieg der Elastance. Die Beatmung mit einer niedrigeren MP von 15 J/min hatte dagegen keinen signifikanten Einfluss auf die Elastance. Über den gesamten Versuchsverlauf waren die Werte für Elastance, dP und Paw.plat in der *Highb*-MP-Gruppe signifikant höher ( $p < 0,05$ ). Die Höhe der MP hatte allerdings keinen signifikanten Einfluss auf die Abnahme der FRC. Die Reduktion des belüfteten Lungenvolumens gegenüber der Baselinemessung war in beiden Versuchsgruppen weitestgehend identisch. Den zeitlichen Verlauf der lungenmechanischen Funktionsparameter zeigt Abb. 14.

## Lungenmechanische Parameter

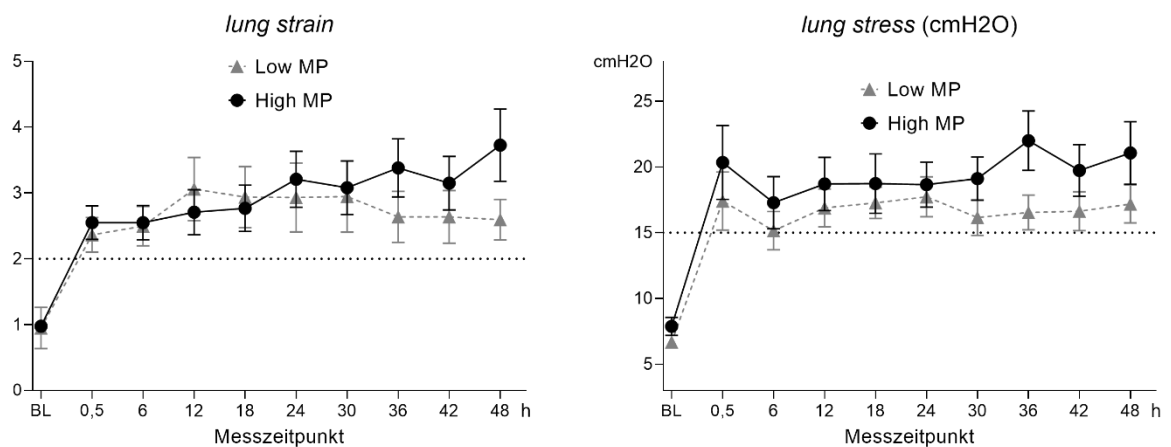


**Abbildung 14: Verlauf der Messwerte für lungenmechanische Parameter im Vergleich der Versuchsgruppen.** Darstellung als Mittelwert + SEM. Legende: BL = Baseline, *driving pressure* = inspiratorische Druckdifferenz. Die Verwendung der Abbildung erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Wolters Kluwer Health, Inc. (Vassalli et al. 2020).

### 3.6 Lung stress und lung strain

Die Bestimmung des globalen *lung strains* erfolgte als dimensionsloser Quotient aus Tidalvolumen und FRC. Dabei wurde jeweils die zuletzt gemessene FRC (Messung alle 12 Stunden) verwendet. Der *lung stress* entspricht annähernd dem transpulmonalen Druck und wurde als Differenz zwischen Atemwegsdruck und intraösophagealem Druck berechnet. Der Atemwegsdruck wurde direkt am Beatmungsgerät Avea abgelesen, der ösophageale Druck wurde mittels einer intraluminalen Drucksonde durch das Beatmungsgerät abgeleitet.

Die Beatmungseinstellungen führten in beiden Versuchsgruppen zu einem signifikanten Anstieg von *lung stress* und *lung strain*. Dabei kam es sowohl bei einer MP von 30 J/min als auch bei einer MP von 15 J/min zu einer Überschreitung der in der Literatur angegebenen Grenzwerte für eine lungenschonende Beatmung von 2,0 bei *lung strain* und 15 cmH<sub>2</sub>O bei *lung stress*. Die Varianzanalyse ergab für *lung stress* signifikant höhere Werte in der *High-MP*-Gruppe ( $p < 0,05$ ). Die Ergebnisse sind in Abb. 15 dargestellt.



**Abbildung 15: Verlauf der Messwerte für *lung strain* und *lung stress* im Vergleich der Versuchsgruppen.** Darstellung als Mittelwert + SEM. Legende: BL = Baseline. Referenzlinie: Grenzwerte für eine lungenschonende Beatmung von 2,0 für *lung strain* und 15 cmH<sub>2</sub>O für *lung stress*

### 3.7 Häodynamik

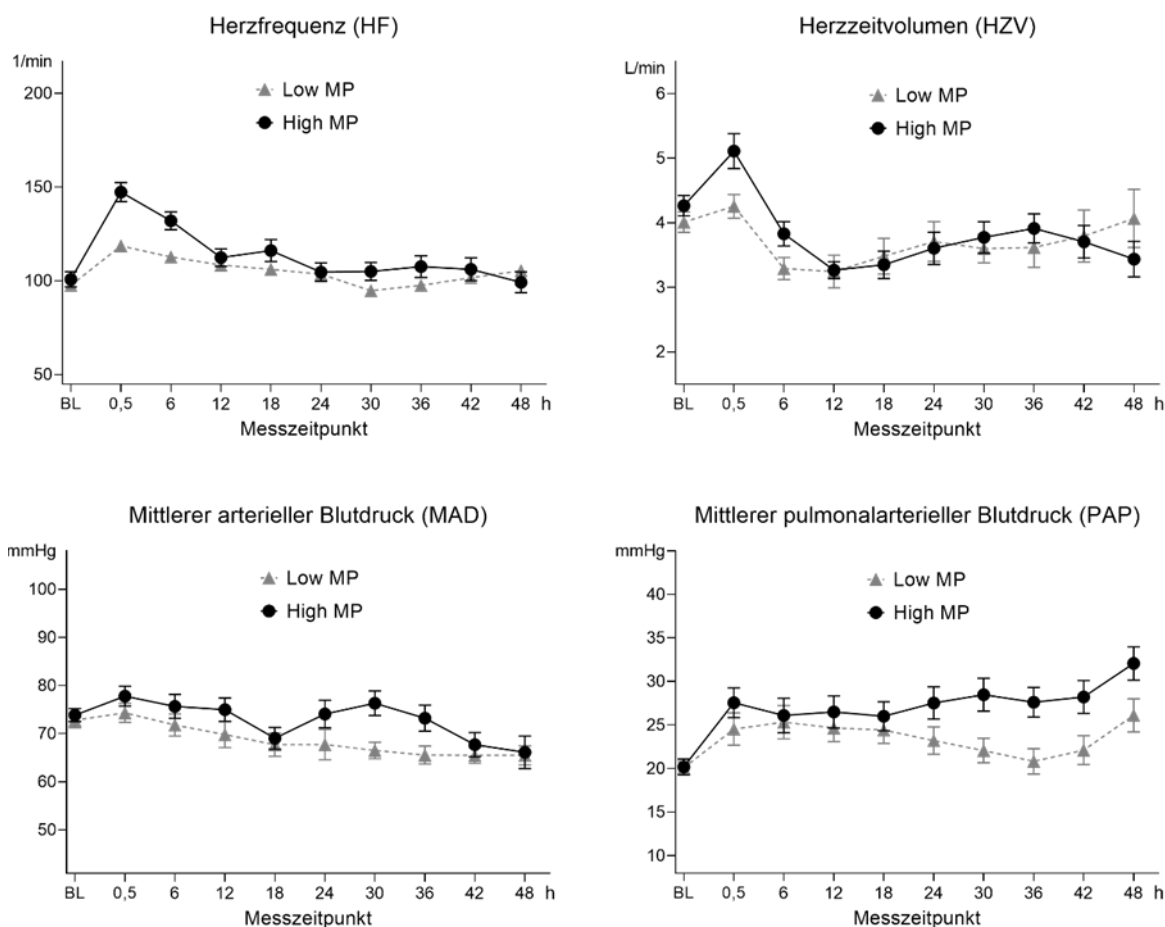
Die Messung der häodynamischen Parameter erfolgte mittels des Monitoringsystems Solar 8000. Die Herzfrequenz wurde anhand eines 4-Pol-EKG bestimmt, der MAD wurde kontinuierlich mittels eines Messkatheters in der A. femoralis gemessen. Zur Bestimmung des PAP wurde ein Swan-Ganz-Rechtsherzkatheter verwendet. Dieser ermöglichte auch die diskontinuierliche Bestimmung des HZV anhand der Kälteindikator-Methode.

Die lungenschädigende Beatmung verursachte starke häodynamische Veränderungen. Der zeitliche Verlauf wichtiger häodynamischer Parameter ist in Abb. 14 dargestellt. Nach Etablierung der lungenschädigenden Beatmung mit hoher und niedriger MP (30 vs. 15 J/min) kam es in beiden Versuchsgruppen zunächst zu einem hyperdynamem Zustand mit Anstieg von HF, HZV und PAP. Im weiteren Verlauf stabilisierte sich die HF auf dem Ausgangsniveau. Das HZV fiel nach 6 Stunden leicht unter das Ausgangsniveau ab und blieb auf diesem Niveau unter Katecholamintherapie stabil. Im weiteren Verlauf ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Versuchsgruppen. Der MAD stabilisierte sich im Versuchsverlauf unter Katecholamintherapie bei beiden Versuchsgruppen etwa auf Höhe des in Narkose gemessenen Baseline-Wertes, welcher bereits deutlich unterhalb des physiologischen Normalwertes lag. Dabei waren die Werte der *Low*-MP-Gruppe geringgradig, aber signifikant niedriger ( $p < 0,05$ ).

Korrespondierend mit den höheren Atemwegsdrücken verursachte die MP von 30 J/min einen signifikant höheren PAP im Vergleich mit der *Low*-MP-Gruppe ( $p < 0,05$ ).

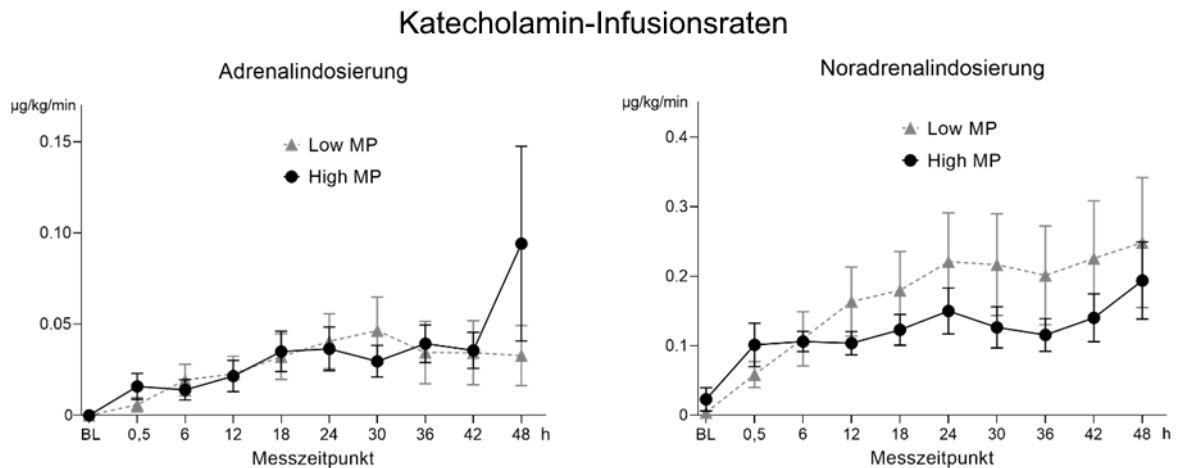
Die häodynamischen Parameter im Versuchsverlauf sind in Abb. 16 dargestellt.

## Hämodynamische Parameter



**Abbildung 16: Verlauf der Messwerte für hämodynamische Parameter im Vergleich der Versuchsgruppen.** Darstellung als Mittelwert + SEM. Legende: BL = Baseline. Die Verwendung der Abbildung erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Wolters Kluwer Health, Inc. (Vassalli et al. 2020).

Zur Kreislaufstabilisierung war bei beiden Versuchsgruppen eine umfangreiche hämodynamische Unterstützung in Form von Volumen- und Katecholamingaben erforderlich. In beiden Versuchsgruppen waren die erforderlichen Katecholamindosierungen im Versuchsverlauf kontinuierlich steigend, sowohl für Noradrenalin als auch Adrenalin. Zur Aufrechterhaltung der geringeren MAD-Werte waren in der *Low*-MP-Gruppe signifikant höhere Infusionsraten für Noradrenalin notwendig ( $p < 0,05$ ). Bei den Adrenalin-Infusionsraten ergab sich kein Unterschied zwischen den Versuchsgruppen. Die Ergebnisse sind in Abb. 17 dargestellt.



**Abbildung 17: Verlauf der Infusionsraten von Adrenalin und Nordadrenalin im Vergleich der Versuchsgruppen.** Darstellung als Mittelwert + SEM. Legende: BL = Baseline. Die Verwendung der Abbildung erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Wolters Kluwer Health, Inc. (Vassalli et al. 2020).

### 3.8 Volumenhaushalt

Die Beurteilung des Volumenhaushalts erfolgte anhand der Messung der Parameter ZVD und PCWP über den Swan-Ganz-Rechtsherzkatheter. Die Bilanz wurde als Differenz aus Einfuhr (Infundierte Medikamente und Infusionen) und Ausfuhr (Urin und Magensondenförderung) berechnet. Der Flüssigkeitsverlust über die Atemwege als Verdunstung sowie Defäkation wurde nicht erfasst. Perspiration ist beim Schwein nicht beschrieben.

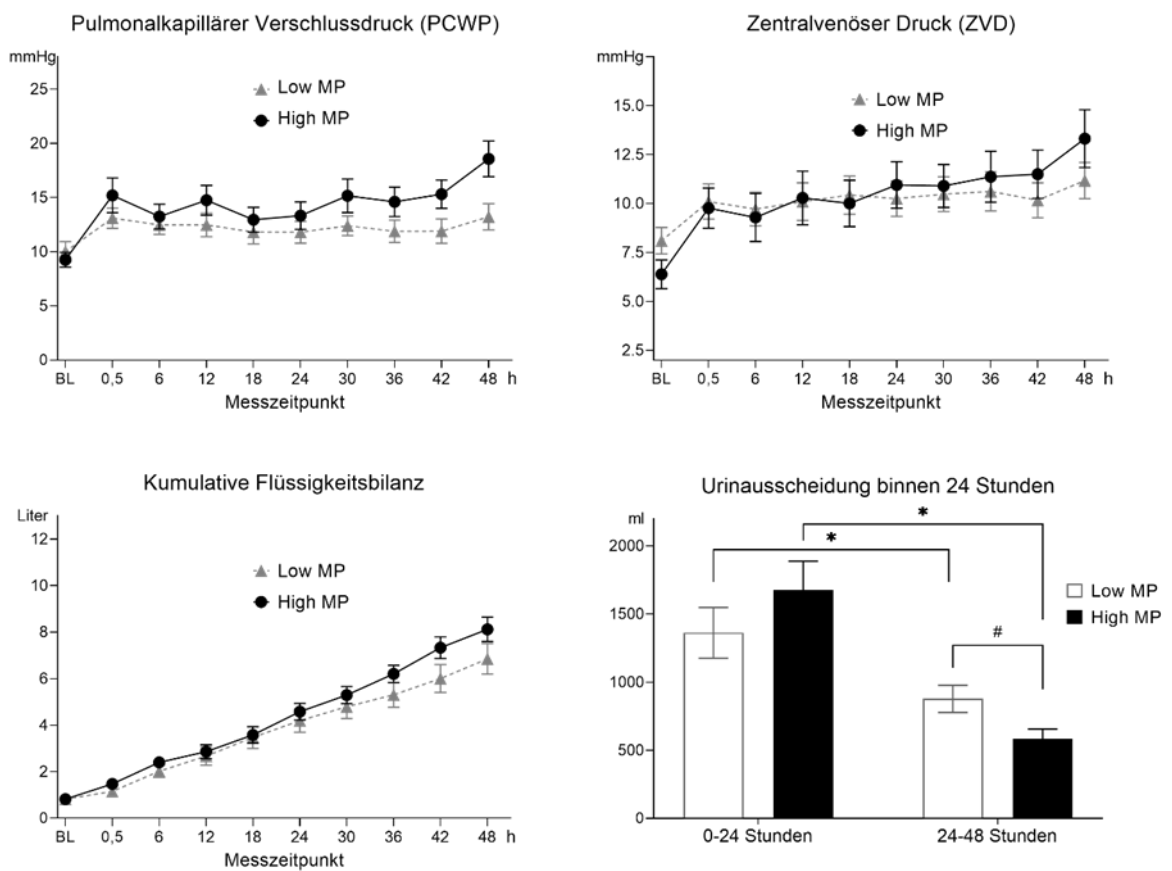
Die Beatmungstherapie erforderte in beiden Versuchsgruppen umfangreiche Volumengaben zur Sicherstellung einer ausreichenden kardialen Vorlast zur Stabilisierung des MAD. Der ZVD als Parameter der rechtsventrikulären Vorlast und der PCWP als Parameter der linksventrikulären Vorlast stiegen nach Beginn der Studienbeatmung in beiden Gruppen signifikant gegenüber den Ausgangswerten an und blieben im weiteren Versuchsverlauf auf diesem Niveau stabil. Während sich beim ZVD kein Unterschied zwischen den Gruppen zeigte, ergab die Varianzanalyse signifikant höhere PCWP-Werte in der *High*-MP-Gruppe ( $p < 0,05$ ), korrelierend mit den höheren Atemwegsdrücken.

Die kumulative Flüssigkeitsbilanz nahm im Versuchsverlauf kontinuierlich zu, wobei die Werte in der *High*-MP-Gruppe signifikant höher waren ( $p < 0,05$ ). Die finale Bilanz zeigt für beide Versuchsgruppen einen erheblichen Flüssigkeitsüberschuss von  $8,1 \pm 2,1$  L in der *High*-MP-Gruppe sowie  $6,9 \pm 2,8$  L in der *Low*-MP-Gruppe an. Gleichzeitig war die Urinausscheidung als Marker der Nierenfunktion bereits in der ersten Versuchshälfte gegenüber der Norm deutlich reduziert, sie betrug in den ersten 24 Stunden  $1362 \pm 834$  ml in der *Low*-MP-Gruppe



und  $1678 + 935$  ml in der *High*-MP-Gruppe, wobei sich kein signifikanter Unterschied zeigte. In der zweiten Versuchshälfte reduzierte sich die Urinausscheidung in beiden Gruppen signifikant ( $p < 0,05$ ) auf  $877 \pm 425$  ml bzw.  $585 \pm 286$  ml. Dabei zeigte sich ein starker Trend zu einer geringeren Urinausscheidung in der *High*-MP-Gruppe ( $p = 0,054$ ). Die Ergebnisse sind in Abb. 18 präsentiert.

### Parameter des Volumenhaushaltes

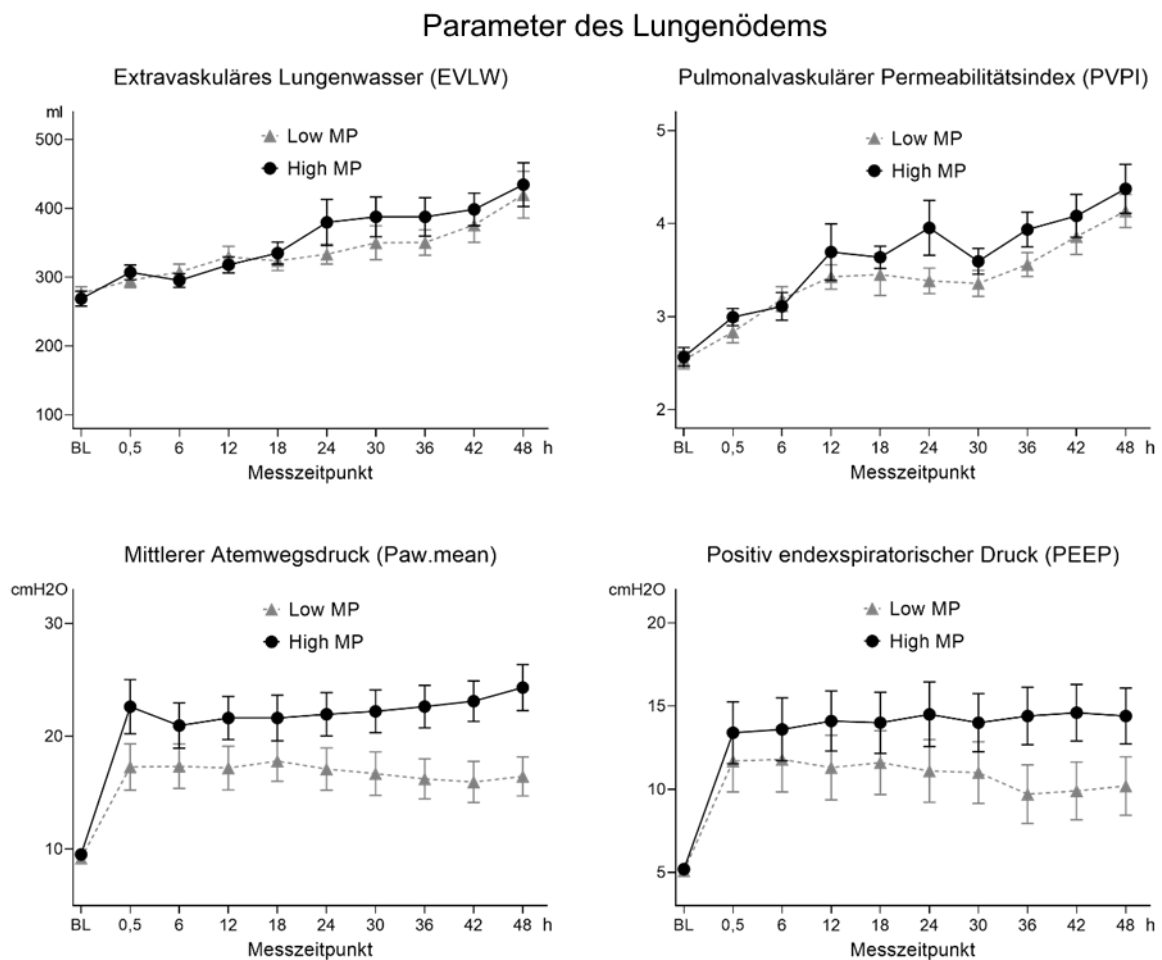


**Abbildung 18: Verlauf der Messwerte für Parameter des Volumenhaushalts im Vergleich der Versuchsgruppen.** Darstellung als Mittelwert + SEM. Legende: BL = Baseline. \* = signifikante Differenz ( $p < 0,05$ ) im Verlauf. # = nicht-signifikanter Trend zwischen den Versuchsgruppen ( $p = 0,054$ ). Die Verwendung der Abbildung erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Wolters Kluwer Health, Inc. (Vassalli et al. 2020).

### 3.9 Klinische Parameter zur Beurteilung des Lungenödems

Zur klinischen Beurteilung des Lungenödems wurden pulmonales Blutvolumen (PBW) und extravaskuläres Lungenwasser (EVLW) mittels PiCCO®-Systems anhand einer Thermodilutionsmessung bestimmt. Zusätzlich wurde der pulmonalvaskuläre Permeabilitätsindex (PVPI) durch das PiCCO®-System als Quotient aus EVLW und PBW berechnet. Der mittlere und endexpiratorische Atemwegsdruck wurde durch das Beatmungsgerät Avea gemessen.

Über den Versuchsverlauf zeigte sich bei beiden Versuchsgruppen die Entwicklung eines permeabilitätsbedingten Lungenödems. Dabei hatte die Höhe der MP keinen Einfluss auf das Ausmaß, quantifiziert anhand des EVLW. Die Permeabilitätssteigerung war allerdings in der *High*-MP-Gruppe signifikant höher ( $p < 0,05$ ). Dagegen waren der mittlere Atemwegsdruck und der PEEP als wichtige Gegenkräfte des transvasalen Volumenaustritts in der *Low*-MP-Gruppe signifikant geringer ( $p < 0,05$ ). Die Ergebnisse sind in Abb. 19 dargestellt.



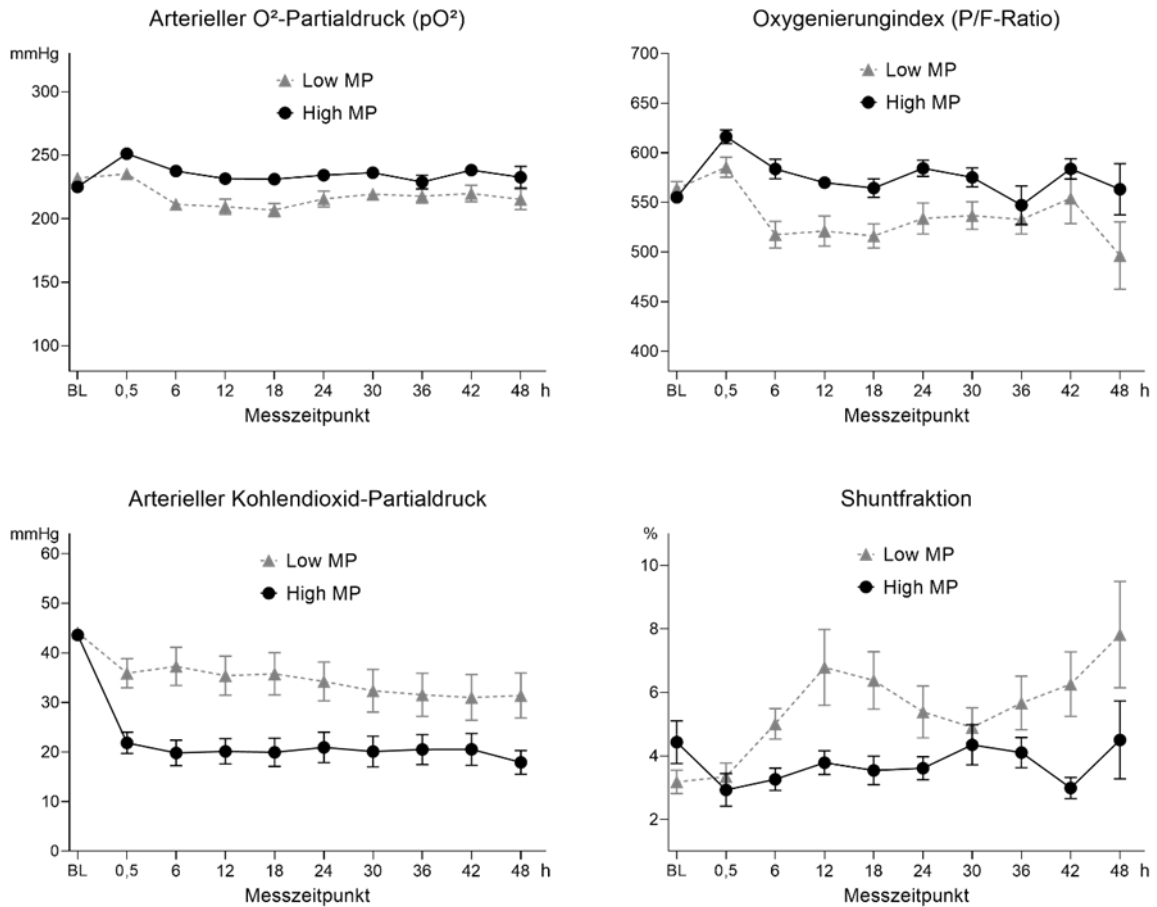
**Abbildung 19: Verlauf der Messwerte von klinischen Parametern des Lungenödems im Vergleich der Versuchsgruppen.** Darstellung als Mittelwert + SEM. Legende: BL = Baseline. Die Verwendung der Abbildung erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Wolters Kluwer Health, Inc. (Vassalli et al. 2020).

### 3.10 Gasaustausch

Zur Quantifizierung des Gasaustausches erfolgte die Bestimmung von arteriellen Blutgasanalysen aus der A. femoralis mittels des BGA-Gerätes GEM Premier 3000. Die inspiratorische Sauerstofffraktion ( $F_{iO_2}$ ) betrug bei allen Versuchstieren konstant 0,4. Der Oxygenierungsindex wurde als Quotient aus arteriellem  $paO_2$  und  $F_{iO_2}$  am Beatmungsgerät berechnet. Die Shuntfraktion wurde anhand von arteriellen und gemischt-venösen Blutgasanalysen aus dem Swan-Ganz-Katheter sowie dem HZV nach dem Fickschen Prinzip berechnet.

Die Beatmung mit hoher MP führte zu signifikant höheren arteriellen  $paO_2$ -Werten und niedrigeren arteriellen  $pCO_2$ -Werten verglichen mit der Beatmung mit niedriger MP ( $p < 0,05$ ), korrelierend mit dem erhöhten AMV. In beiden Gruppen zeigte sich eine Hyperventilation mit einem Abfall der  $pCO_2$ -Werte gegenüber der Baseline-Messung. Dabei zeigte die Varianzanalyse signifikant niedrigere Werte für die *Low*-MP-Gruppe ( $p < 0,05$ ). Der Oxygenierungsindex stieg in beiden Gruppen nach Beginn der Studienprotokoll-Beatmung zunächst an und fiel im Versuchsverlauf dann konstant ab. Eine relevante Oxygenierungsstörung (Oxygenierungsindex  $< 300$ ) trat unabhängig von der Höhe der MP nicht auf. Die Beatmung mit niedriger MP (15 J/min) führt zu einer geringen, aber signifikanten Erhöhung der Shuntfraktion im Versuchsverlauf. In der *High*-Power-Gruppe kam es dagegen zu keiner Veränderung der Shuntfraktion. Die Ergebnisse sind in Abb. 20 dargestellt.

## Parameter des Gasaustausches



**Abbildung 20: Verlauf der Messwerte für Parameter des Gasaustauschs im Vergleich der Versuchsgruppen.** Darstellung als Mittelwert + SEM. Legende: BL = Baseline. Die Verwendung der Abbildung erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Wolters Kluwer Health, Inc. (Vassalli et al. 2020).

### 3.11 Pathologische Parameter des Lungenödems

Unmittelbar nach dem Versuchsende wurden die Tiere obduziert und das Herz-Lungen-Paket entnommen. Die Lungen wurden präpariert und das Feuchtgewicht bestimmt. Zur Bestimmung des Feucht-Trocken-Verhältnisses wurden repräsentative Proben aus dem Lungengewebe sowie den Referenzgeweben Niere, Leber und Bauchmuskulatur entnommen und gewogen. Anschließend wurden die Proben über 24 Stunden in einem Trockenschrank getrocknet, erneut gewogen und der Quotient aus Feucht- und Trockengewicht berechnet.

Die lungenschädigende Beatmung führte unabhängig von der Höhe der MP zur Ausbildung eines Lungenödems mit starker Zunahme des Lungenfeuchtgewichts gegenüber der Norm. Das Feucht-Trocken-Verhältnis unterschied sich dabei zwischen den Versuchsgruppen nicht. Die

Volumeneinlagerung im Lungengewebe war signifikant gegenüber den Referenzgeweben erhöht (jeweils  $p < 0,05$ ). Die Ergebnisse sind in Tabelle 14 dargestellt.

**Tabelle 14: Vergleich von pathologischen endexperimentellen Parametern zwischen den Versuchsgruppen**

	<i>Low MP</i>	<i>High MP</i>	p-Wert
<b>Feucht-Trocken-Verhältnis Lunge</b>	6,7 ± 0,9	7,2 ± 1,3	0,21
<b>Feucht-Trocken-Verhältnis Leber</b>	4,1 ± 0,5	4,1 ± 0,5	0,92
<b>Feucht-Trocken-Verhältnis Niere</b>	5,1 ± 1,2	5,5 ± 0,6	0,14
<b>Feucht-Trocken-Verhältnis Darm</b>	5,7 ± 0,9	5,6 ± 1,2	0,59
<b>Feucht-Trocken-Verhältnis Muskel</b>	3,6 ± 0,7	3,8 ± 0,4	0,25
<b>Lungenfeuchtgewicht (mg)</b>	598 ± 130	635 ± 148	0,33
<b>Gewichtszunahme (kg)</b>	5,3 ± 2,9	6 ± 2,5	0,46

Legende: kgKG = kg Körpergewicht, p-Wert im Vergleich der Versuchsgruppen

## 4 Diskussion

### 4.1 Übersicht über die Ergebnisse

In dieser tierexperimentellen Studie an gesunden Schweinen konnten wir zeigen, dass die *Mechanical Power* zur Quantifizierung eines Lungenschadens prinzipiell geeignet ist. Trotz großer Varianz einzelner Beatmungsparameter wie Tidalvolumen oder *driving pressure* zwischen den Versuchsgruppen und innerhalb der Untergruppen war das histologisch qualifizierte Ausmaß der Lungenschädigung über alle Gruppen hinweg nahezu identisch. Dieses Ergebnis unterstützt die Hypothese, dass die schädlichen Eigenschaften der mechanischen Beatmung wesentlich von der Gesamtheit der einwirkenden Energie und vom Zusammenspiel ihrer Bestandteile abhängt und die isolierte Betrachtung eines einzelnen Parameters unzureichend ist. Eine solche umfassende Abbildung der einwirkenden Energie bietet die Quantifizierung der *Mechanical Power*.

Den aus einer vorangegangenen Studie von Collino et. al (2019) retrospektiv abgeleiteten Grenzwert der *Mechanical Power* von 25 J/min für die Entwicklung einer schwerwiegenden beatmungsinduzierten Lungenschädigung konnten wir in dieser prospektiven Studie überraschenderweise nicht bestätigen. Interessanterweise ergaben sich kaum Unterschiede im Ausmaß der Schädigung zwischen den beiden Versuchsgruppen, trotz erheblich höherer Energietransmission in der *High*-MP-Gruppe. Dies könnte – unter der Annahme, dass bereits bei der *Low*-MP-Gruppe der kritische Schwellenwert für das Auftreten eines fulminanten Lungenschadens überschritten wurde – als indirekter Hinweis auf die Existenz eines solchen Grenzwertes interpretiert werden, nach dessen Überschreitung auch bei einer weiteren Steigerung der Beatmungsenergie die Lungenschädigung nicht weiter relevant zunimmt.

### 4.2 Diskussion der Methoden

#### 4.2.1 Tiermodell

Als Modellorganismus wurden Hausschweine gewählt, da ihre Anatomie und Physiologie der des Menschen sehr ähnlich sind, was die Translation der Ergebnisse in die klinische Praxis erleichtert. Schweine sind ein gut etablierter Modellorganismus in der Erforschung von Beatmung, VILI und ARDS (Matute-Bello et al. 2008; Swindle et al. 2012; Judge et al. 2014). Die gewählte Tiergröße von etwa 20 kg und einem Alter von 3 Monaten (Jungtiere) ist ein Kompromiss zwischen Eignung zur Translation und logistischem Aufwand. Es wurden aus Gründen der

Urinableitung ausschließlich weibliche Schweine gewählt, welche speziell zu Forschungszwecken gezüchtet wurden. Die Versuchsdurchführung erfolgte einheitlich in der für die Tiere physiologischen Bauchlage, der ein großer Benefit bei schwerer Lungenschädigung zugesprochen wird (Langer et al. 1988).

#### **4.2.2 Definition der beatmungsinduzierten Lungenschädigung**

Die Studienlage zum beatmungsinduzierten Lungenschadens weist große Unterschiede im Versuchsdesign auf. Neben der Wahl der Versuchstiere wie Nagetieren, Kaninchen oder Schweinen ist insbesondere die Definition des beatmungsinduzierten Lungenschadens uneinheitlich, was die Vergleichbarkeit der Ergebnisse erschwert. So werden beispielsweise biochemische Marker, radiologische Infiltrationen oder histologische Befunde zur Beurteilung verwendet (Matute-Bello et al. 2011). Wir entschieden uns primär für eine histopathologische Qualifizierung der Lungenschädigung. Verwendet wurde ein Scoring-System, das an die Befunde des *diffuse alveolar damage* bei ARDS-Patienten (Travis et al. 2013) angelehnt ist. Es handelt sich dabei um ein etabliertes Verfahren zur Beurteilung der VILI (Matute-Bello et al. 2011). Um die Auswirkungen der Beatmung auf den Organismus umfassend abzubilden wurden zudem sekundär lungenmechanische Parameter, hämodynamische Parameter, Blutgasanalysen und Feucht-Trocken-Quotienten bestimmt. Weiterhin verwendeten wir die funktionelle Residualkapazität als Surrogat für das belüftete Lungenvolumen, da im Gegensatz zu vorangegangenen Arbeiten unserer Gruppe keine CT-Kapazität zur Verfügung stand. Es erfolgte keine Bestimmung von inflammatorischen Markern im Serum.

#### **4.2.3 Modell der beatmungsinduzierten Lungenschädigung**

Anders als beispielsweise Schmidt et al. (2020) entschieden wir uns für ein „*single hit*“-Modell mit gesunden Tieren und ohne vorherige Induktion einer akuten Lungenschädigung (*acute lung injury*, ALI). Hierbei ist die Beatmungstherapie die einzige Intervention, so können alle auftretenden Veränderungen direkt der mechanischen Beatmung bzw. den supportiven Maßnahmen wie Sedierung oder Infusionstherapie zugeordnet werden.

Darin besteht der Hauptunterschied zu „*second hit*“-Modellen, bei den vorausgehend eine ALI induziert wird, beispielsweise durch Instillation von Ölsäure oder Surfactantauswaschung mittels Kochsalzlösung. Die ALI wird anschließend durch die Beatmung in Form einer VILI aggraviert. Derartige Modelle sind zweifelsohne näher an der klinischen Realität und erfordern eine wesentliche niedrigere und damit realistischere Beatmungsenergie für die Entwicklung einer VILI (Matute-Bello et al. 2008), verhindern aber eine scharfe Unterscheidung zwischen iatrogenen Lungenvorschädigung und beatmungsassoziierter Lungenschädigung. In dieser

Grundlagenarbeit entschieden wir uns daher für ein „*single hit*“-Modell mit klarer Ursache-Wirkungs-Kausalität.

#### **4.2.4 *Mechanical Power* zur Quantifizierung einer beatmungsinduzierten Lungenschädigung**

##### 4.2.4.1 Stellenwert der *Mechanical Power*

Die *Mechanical Power* ist ein junges Konzept zur Quantifizierung der bei der Beatmung auf die Lunge einwirkenden Energie. Im Tiermodell erbrachten vorangehende Studien vielversprechende Ergebnisse für die Eignung als Parameter zur Beurteilung und Prädiktion des beatmungsinduzierten Lungenschadens (Cressoni et al. 2016; Collino et al. 2019). Eine experimentelle Studie zeigte zudem eine Korrelation zwischen Höhe der MP und Markern des Biotraumas auf (Xie et al. 2019). Zusätzlich konnte in mehreren retrospektiven Analysen von Datenbanken mit ARDS-Patienten gezeigt werden, dass die Höhe der MP mit der Mortalität der Patienten korreliert (Serpa Neto et al. 2018; Coppola et al. 2020; Dianti et al. 2021). Die MP war gleichwertig zum *driving pressure* und dem Tidalvolumen in der Prädiktion der Mortalität, allerdings zeigte sich auch keine Überlegenheit. Damit bestehen vielversprechende Hinweise auf eine Relevanz für die klinische Praxis.

Für die Berechnung der MP ist allerdings die Messung des ösophagealen Drucks erforderlich, diese Technik wird bisher nur in wenigen Zentren verwendet. In der Fläche fehlen sowohl das Know-how als auch die technischen Voraussetzungen, wohingegen etablierte Parameter wie Tidalvolumen oder *driving pressure* mit der vorhandenen Technik verwendet werden können.

Die Theorie und die Berechnungsformel der *Mechanical Power* sind nicht unumstritten. Ein wichtiger Kritikpunkt ist die Addition des PEEP zur Gleichung der Atemarbeit. Demnach würde eine Beatmung mit sehr niedrigem oder ohne PEEP zu einer geringeren MP führen und wäre damit formal lungenschonender. Eine derartige Reduktion der MP zur Lungenschonung würde dem Wissen über die protektive Rolle des PEEP aber diametral entgegenstehen. Weiterhin eignet sich die MP nur bei der kontrollierten Beatmung, die Berechnung ist bei assistierter Spontanatmung nicht möglich, was insbesondere in der frühen Phase des ARDS von Nachteil ist (Huhle et al. 2018). Bisher fehlen prospektive Untersuchungen an ARDS-Patienten.

##### 4.2.4.1 Berechnung und Formel der *Mechanical Power*

Die in dieser Arbeit verwendete Quantifizierung der MP entspricht dem Produkt der vom Beatmungsgerät abgegebenen Energie pro Minute, also der mechanischen Leistung. Diese Studie beantwortet daher keine Fragen zur Aufteilung der einwirkenden Energie auf Inspiration und Expiration sowie zur Verteilung auf die Abschnitte des respiratorischen Systems. Beide



Aspekte sind Gegenstand aktueller Forschungen und von elementarer Bedeutung für das Verständnis von beatmungsinduzierter Lungenschädigung (Vasques et al. 2018; Vassalli et al. 2020). So ist es bisher unklar, ob die Gesamtheit der Energie bei der mechanischen Beatmung schädlich ist oder nur die Hysterese-Energie, die zwischen Inspiration und Expiration im Lungengewebe dissipiert. Hieraus ergeben sich weitere Fragen bezüglich der Rolle von statischen und dynamischen Anteilen sowie der Expirationsphase (Vasques et al. 2018; Giosa et al. 2019). Ebenso fehlt bisher eine Normierung der MP auf das beatmete Individuum, beispielsweise anhand des belüfteten Lungenvolumen (*Intensity*), was die Vergleichbarkeit der Ergebnisse verschiedener Studien erschwert (Silva et al. 2019). In dieser Arbeit wurde die Normierung durch in Größe, Gewicht, Alter und Rasse nahezu identische Versuchstiere erzielt.

### 4.3 Baseline-Charakterisierung der Versuchsgruppen

Die Daten der Baseline-Messung wurden nach Abschluss der Vorbereitungen gewonnen. Die Vorbereitungsdauer betrug bis zu 3 Stunden, da sich insbesondere die Urinableitung durch die etwa 2 mm große Harnröhre sowie die Platzierung des Swan-Ganz-Katheters teilweise diffizil gestalteten.

Die gegenüber dem eingestellten Wert erhöhte gemessenen Werte des PEEP in den Untergruppen *Low* B ( $7.3 \pm 0.8$  vs.  $5 \text{ cmH}_2\text{O}$ ) und *High* B ( $9.4 \pm 1.2$  vs.  $5 \text{ cmH}_2\text{O}$ ) sind auf die Entwicklung eines Auto-PEEP zurückzuführen. Es handelt sich um die Folge einer Hyperinflation bei sehr hoher Atemfrequenz, die keine vollständige Expiration ermöglichte. Prinzipiell kann ein erhöhter Auto-PEEP zu hämodynamischer Beeinträchtigung führen (Marini 2011), wir fanden allerdings in den gemessenen hämodynamischen Parametern keinen relevanten Unterschied zwischen den Untergruppen. Zwischen den drei Untergruppen *Low* A, B, C gab es geringgradige, aber statistisch signifikante Abweichungen in mehreren anatomischen und hämodynamischen Parametern. Im gepoolten Vergleich der Versuchsgruppen *Low* MP und *High* MP zeigte sich kein Unterschied in den Baseline-Parametern, so dass der Gruppenvergleich statthaft war.

Die Baselinemessung erfolgte an den narkotisierten Tieren, die Werte stimmen daher nur eingeschränkt mit den in der Literatur beschriebenen Normwerten überein (Hannon et al. 1990). So war das HZV erhöht, der MAD gleichzeitig signifikant geringer. Der  $\text{paO}_2$  war unter Beatmung deutlich erhöht, Herzfrequenz, ZVD und  $\text{pCO}_2$  waren unverändert.

## 4.4 Diskussion der Ergebnisse

### 4.4.1 Histologische Ergebnisse

Die histologische Beurteilung des Lungenschadens anhand eines modifizierten DAD-Scores zeigte trotz stark differierender Beatmungsparameter interessanterweise keine Unterschiede innerhalb der jeweils drei Untergruppen mit identischer MP (*Low* A, B, C und *High* A, B, C). Eine weitergehende Analyse des beatmungsinduzierten Lungenschadens in Abhängigkeit von den gewählten Beatmungsparametern war nicht Bestandteil dieser Arbeit.

Im Vergleich der Versuchsgruppen *Low* MP und *High* MP zeigte sich ebenfalls kein relevanter Unterschied im histologischen Ausmaß des Lungenschadens. Einzig das alveolare Ödem war in der *Low*-MP-Gruppe ausgeprägter, was vermutlich auf den geringeren intraalveolären Druck, repräsentiert durch den  $P_{aw}$ .mean, zurückzuführen ist. Der erhöhte Widerstand durch den alveolaren Druck hat mutmaßlich zu einer Verschiebung zugunsten eines interstitiellen Ödems geführt. Das Lungenfeuchtgewicht als Indikator des globalen Lungenödems mit den Bestandteilen pulmonalvenöser Stauung, interstitiellem und alveolarem Ödem unterschied sich zwischen den Versuchsgruppen dagegen nicht (Vassalli et al. 2020).

### 4.4.2 Quantifizierung und Qualifizierung des Lungenödems

Die Quantifizierung und Qualifizierung des Lungenödems stehen exemplarisch für Schwierigkeiten bei der kausalen Attribution eines beatmungsinduzierten Lungenschadens. Das Lungenödem ist zwar ein wesentlicher Mechanismus von ARDS und VILI, es unterliegt allerdings zahlreichen Einflussfaktoren. Neben der Funktion der alveolokapillären Membran sind dies insbesondere der hydrostatische Druck im Gefäßsystem und der mittlere Atemwegsdruck als Gegenpart auf der alveolären Seite.

In der Pathologie zeigte sich kein Unterschied im Feuchtgewicht der Lungen sowie im Feucht-Trocken-Verhältnis zwischen beiden Versuchsgruppen, so dass in der globalen Betrachtung kein Unterschied im Ausmaß des beatmungsinduzierten Lungenödems in Abhängigkeit von der MP festzustellen war. Mit einem Lungenfeuchtgewicht von  $617 \pm 141$  vs.  $321 \pm 40$  g waren die Lungen der Versuchstiere etwa doppelt so schwer wie bei vergleichbaren gesunden Tieren, was das Ausmaß des Lungenödems veranschaulicht (Collino et al. 2019; Vassalli et al. 2020).

Korrespondierend mit den pathologischen Ergebnissen stieg im Versuchszeitraum auch das EVLW als dynamischer Parameter des Lungenödems signifikant an, wobei sich kein Unterschied zwischen den Versuchsgruppen zeigte. Zur Differenzierung zwischen einem hydrostatischen und einem permeabilitätsbedingten Lungenödem verwendeten wir den PVPI. Der PVPI

ist ein gut validierter Marker für die Barrierefunktion der alveolokapillären Membran. Ein Anstieg zeigt eine Funktionsstörung mit erhöhter pulmonalvaskulärer Permeabilität an (Jozwiak et al. 2015). Der Parameter ist grundsätzlich für die Verwendung im Schweinemodell validiert (Rossi et al. 2006). In unseren Versuchen stieg der PVPI in beiden Versuchsgruppen im Versuchsverlauf konstant an und erreichte Werte deutlich über 3,0. Damit zeigte sich eine relevante pulmonalvaskuläre Permeabilitätssteigerung, ein wesentlicher Pathomechanismus der beatmungsinduzierten Lungenschädigung.

Entgegen der leicht höheren Werte des PVPI zeigte sich in den übrigen Messwerten kein ausgeprägteres Lungenödem in der *High*-MP-Gruppe. Während die pathologischen Parameter und das EVLW in beiden Versuchsgruppen identisch waren, zeigte sich in der Histologie sogar eine geringere Ausprägung des alveolären Ödems. Gegenläufig zum Paw.mean waren PCWP, PAP und Flüssigkeitsbilanz in der *High*-MP-Gruppe höher als in der *Low*-MP-Gruppe, entsprechend einer ausgeprägteren hydrostatischen Komponente. Allerdings kam es über die Versuchsdauer zu keinem relevanten Anstieg dieser Parameter, was gegen eine Volumenüberladung im Lungenkreislauf spricht. Ebenso war das Feucht-Trocken-Verhältnis der Lunge gegenüber den Referenzgeweben aus Muskel, Niere und Leber signifikant erhöht.

Zusammenfassend ist daher primär von einer beatmungsinduzierten Genese des Lungenödems auszugehen, wobei die höhere MP zwar zu einem höheren hydrostatischen Druck im Lungenkreislauf und einer erhöhten pulmonalvaskulären Permeabilität führte, sich im globalen Ausmaß des Lungenödems aber kein Unterschied zwischen den Versuchsgruppen zeigte. Das Lungenödem wurde vermutlich sekundär durch die Volumentherapie aggraviert – es entstand ein selbstverstärkender Kreislauf aus Permeabilitätssteigerung und Volumenzufuhr (Jozwiak et al. 2015), der zu einer erheblichen Flüssigkeitseinlagerung ins Lungengewebe führte.

Weitere Parameter zur Differenzierung zwischen hydrostatischer Genese und Permeabilitätsstörung als Hauptverursacher des Lungenödems, wie beispielsweise der Proteingehalt in einer bronchoalveolären Lavage, wurden nicht erhoben.

#### **4.4.3 Lungenmechanische Ergebnisse**

Die Verlaufskurven der Messwerte für *driving pressure* und Elastance waren gemäß ihrer Abhängigkeit voneinander, verbunden über das Tidalvolumen, in beiden Gruppen weitestgehend identisch (Bugedo et al. 2017). Interessanterweise folgte einem initialen Anstieg nach Beginn der VILI-Beatmung zunächst ein Abfall der Elastance nach 6 Stunden, vereinbar mit einer Adaptation des Lungengewebes an die Belastung. Im weiteren Versuchsverlauf stiegen die Werte dann

konstant an. Korrelierend mit den höheren Werten für *Paw.plat* und *lung stress* in der *High*-MP-Gruppe war auch der *dP* signifikant höher, so dass eine höhere mechanische Belastung in der *High*-MP-Gruppe vorlag. Insgesamt war über die Versuchsdauer keine wesentliche Verschlechterung der elastischen Eigenschaften der Lungen festzustellen.

Die FRC als Surrogat für das Ausmaß der Lungenschädigung nahm über die Versuchsdauer in beiden Gruppen ab, wobei sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ergab. Mit einer Reduktion um 27 % in der *High*-MP-Gruppe bzw. 19,5 % in der *Low*-MP-Gruppe waren die Veränderungen relevant, es kam allerdings nicht zur Ausbildung einer Oxygenierungsstörung. Im Vergleich beträgt die FRC-Reduktion bei ARDS-Induktion mittels Ölsäureinstillation bis zu 60 % (Bikker et al. 2007). Die geringe Zunahme der Shuntfraktion lässt sich mit der Abnahme der funktionellen Residualkapazität erklären.

#### 4.4.4 Hämodynamische Ergebnisse

Der MAD nahm in beiden Gruppen im Versuchsverlauf trotz steigender Infusionsraten und Katecholamintherapie kontinuierlich ab. Dabei waren die Werte in der *Low*-MP-Gruppe signifikant niedriger, wobei der Unterschied gering war (mittlere Differenz  $4,54 \pm 2,79$  mmHg). Die Abnahme des Blutdrucks unter mechanischer Beatmung mit hohen Atemwegsdrücken ist ein gut beschriebenes Phänomen (Mirro et al. 1987; Cheifetz 2014). Dabei war die Beatmung mit niedriger MP mit einer erhöhten Beeinträchtigung des Blutdrucks verbunden. So war der MAD trotz höherer Noradrenalinindosierungen niedriger als in der *High*-MP-Gruppe.

Die Differenz zwischen den Gruppen beruht mutmaßlich auf Unterschieden in der linksventrikulären Vorlast. So waren in der *High*-MP-Gruppe die Parameter *Paw.mean*, PAP, kumulative Flüssigkeitsbilanz sowie PCWP höher, woraus ein höherer linksventrikulärer Auswurf resultiert (Michard 2005). Der erhöhte PAP in der *High*-MP-Gruppe korreliert mit den erhöhten Werten für *Paw.mean* und *Paw.plat*. Das Herzzeitvolumen konnte durch Volumen- und Katecholamintherapie weitestgehend stabil gehalten werden. Insgesamt war die Blutdruckdifferenz zwischen den Versuchsgruppen allerdings gering und ohne klinische Relevanz.

Die differenzierte Betrachtung der einzelnen Beatmungsparameter und ihr Einfluss auf die Hämodynamik, insbesondere die Rolle des PEEP, waren nicht Bestandteil dieser Arbeit und sind Gegenstand aktueller Forschung.

#### 4.4.5 Mortalität und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Anders als erwartet zeigte sich kein signifikanter Mortalitätsunterschied (3 aus 21, 14,3 % in der *Low*-MP-Gruppe vs. 5 aus 21, 23,8 % in der *High*-MP-Gruppe) zwischen den Gruppen mit

hoher und niedriger MP. Die Gesamtmortalität betrug 19 % (8 aus 42 Tieren). Dabei war bei allen Tieren hämodynamisches Versagen todesursächlich, bei zwei Tieren ausgelöst durch einen beatmungsinduzierten Spannungspneumothorax. Relevante Hypoxämien traten nicht auf.

## 4.5 Fazit

### 4.5.1 *Mechanical Power* und beatmungsinduzierter Lungenschaden

Das histopathologische Ausmaß des beatmungsinduzierten Lungenschadens war in den verschiedenen Untergruppen mit identischen MP-Leveln nahezu identisch, trotz großer Differenzen in den Beatmungseinstellungen. Dieses Ergebnis war anhand der bisherigen Erkenntnisse zur VILI nicht zu erwarten.

So variierte beispielsweise innerhalb der drei Untergruppen mit identisch niedrigem MP-Level das Tidalvolumen von 10,5 ml/kgKG bis 33,3 ml/kgKG. Ein Tidalvolumen von 10 ml/kgKG hatte sich in vorangegangenen Studien bei einer Atemfrequenz von 15 /min im Hinblick auf die Ausprägung eines VILI im Untersuchungszeitraum als „sicher“ herausgestellt. Bei einer Beatmung mit einem Tidalvolumen von 33 ml/kg, 50 % der totalen Lungkapazität entsprechend (Protti et al. 2015), konnte demgegenüber mit einer schweren Lungenschädigung gerechnet werden (Vassalli et al. 2020).

Im Kontext einer identischen MP zeigte sich somit keine Korrelation zwischen Tidalvolumen und histologischer Lungenschädigung. Diese Ergebnisse unterstützen somit die Hypothese, dass die MP prinzipiell zur Quantifizierung eines beatmungsinduzierten Lungenschadens geeignet ist. Allerdings überschreitet auch ein Tidalvolumen von 10 ml/kgKG die aktuellen Empfehlungen für eine lungenschonende Beatmung (Griffiths et al. 2019) und induzierte in einer Studie von Fremuth et al. (2014) an Schweinen eine relevante Entzündungsreaktion, wenn auch keine schwerwiegende Lungenschädigung.

Der *driving pressure* variierte in den drei Untergruppen mit hoher MP zwischen 13,1 cmH<sub>2</sub>O und 30,9 cmH<sub>2</sub>O. Ein dP von 13,1 cmH<sub>2</sub>O entspricht gemäß der aktuellen Datenlage den Empfehlungen (Begrenzung des dP auf <15 cmH<sub>2</sub>O) für eine lungenschonende Ventilation (Amato et al. 2015). Ein dP von 30,9 cmH<sub>2</sub>O überschreitet diesen empfohlenen Maximalwert um über 100 %. Dennoch war der histologische Lungenschaden in allen Untergruppen annähernd gleich ausgeprägt. Unsere Ergebnisse zeigen, dass die Steuerung einer lungenschonenden Beatmung allein anhand des isolierten Parameters *driving pressure*, wie von Amato et al propagiert, offensichtliche Limitationen aufweist. Sie unterstützen damit die Argumentation für einen Parameter,

der maschinelle Beatmung möglichst ganzheitlich beschreibt. Die Lungenschädigung entsteht aus der Gesamtheit der Beatmungsparameter und deren Zusammenspiel. Die MP stellt derzeit die einzige Größe dar, die diesem Aspekt Rechnung trägt.

Gegenteilige Ergebnisse erbrachte eine Studie von Moraes et al. (2018), die zeigte, dass bei identischen, niedrigen MP-Leveln die Höhe des Tidalvolumens besser zur Prädiktion des VILI geeignet ist als die MP selbst. Ein direkter Vergleich der Ergebnisse ist aufgrund der methodischen Differenzen schwierig. Die Studie wurde an einem ALI-Modell mit Ratten durchgeführt, die Beobachtungsdauer betrug lediglich zwei Stunden und es trat eine wesentlich mildere Lungenschädigung auf. Diese Ergebnisse sind jedoch angesichts der exzellenten Evidenz für die lungenschonenden Eigenschaften einer Beatmung mit einem geringen Tidalvolumen nicht überraschend und widersprechen nicht den Grundlagen der MP.

Die MP ist eine Maßzahl für die Gesamtheit der auf die Lunge einwirkenden Energie. Es ist wahrscheinlich, dass die einzelnen Beatmungsparameter jeweils eine unterschiedliche individuelle Gewichtung bei der Induktion einer beatmungsinduzierten Lungenschädigung aufweisen. Dabei unterscheidet sich der numerisch-mathematische Anteil der einzelnen Komponenten an der Berechnung der MP von deren biomechanischer, lungenschädigenden Wirkung (Marini und Jaber 2016; Vasques et al. 2018). Es ist möglich, sogar wahrscheinlich, dass die biomechanische Bedeutung des Tidalvolumens bei der Induktion einer VILI größer als die der Atemfrequenz ist. Allerdings konnten Protti et al. (2016) bereits die schädlichen Eigenschaften exzessiver Atemfrequenzen aufzeigen. Die zusätzliche Verwendung der MP als Ergänzung zur Begrenzung des Tidalvolumens auf 6 ml/kgKG würde auch die schädlichen Eigenschaften der übrigen Beatmungsparameter, insbesondere der Atemfrequenz und des PEEP berücksichtigen (Collino et al. 2019; Marini 2019; Vassalli et al. 2020). Bisher fehlen weitere Arbeiten zur individuellen Gewichtung der einzelnen Beatmungsparameter im Kontext eines identischen MP-Levels.

#### **4.5.2 Der Faktor Zeit bei der Entwicklung einer VILI**

Ein wichtiger Aspekt bei der Beurteilung unserer Ergebnisse ist die lange Versuchsdauer von 48 Stunden, welche deutlich über den in vielen vergleichbaren Arbeiten beobachteten Zeitraum von weniger als 12 Stunden liegt (Brederlau et al. 2006; Pastore et al. 2011; Sperber et al. 2013). Insbesondere bei Studien an Kleintieren wie Ratten oder Mäusen beträgt die Beatmungsdauer oft nur wenige Stunden (Caironi et al. 2011). Während solche Versuche mit einem überschaubaren ökonomischen Aufwand zu realisieren sind, erforderten unsere zeitextensiven Versuche einen hohen Einsatz an materiellen und personellen Ressourcen, der nicht allen

Forschungsgruppen möglich ist. Ein ausreichender Beobachtungszeitraum ist allerdings für umfassende und valide Ergebnisse essentiell.

So konnten Lange et al. (2013) in einem ARDS-Modell an Schafen zeigen, dass die maximale Ausprägung der Entzündungsreaktion erst nach 12-18 Stunden manifest wird. In einer Studie mit einem Ölsäure-ALI-Modell an Mäusen zeigte sich die maximale Ausprägung von Entzündungsmarkern sogar erst nach 24 - 64 Stunden (Patel et al. 2012). Hyaline Membranen, einer der zentralen histopathologischen Befunde der VILI, waren in dieser Arbeit in keiner Lungenprobe nachweisbar. In einem Hyperoxie-ALI-Modell an Schweinen waren derartige Veränderungen ebenfalls erst nach 72 Stunden Beatmungsdauer zu beobachten (Gushima et al. 2001).

In der Studie von Moraes et al. (2018) erfolgte die Beurteilung des Lungenschadens bei identischen MP-Leveln nach einer Beatmungsdauer von lediglich zwei Stunden, was angesichts der durchschnittlichen Beatmungsdauer von neun Tagen bei ARDS-Patienten (Parhar et al. 2019) die klinische Relevanz erheblich einschränkt. Hier zeigen sich eindrücklich die Limitationen von Studien zur VILI, die mit kurzen Untersuchungszeiträumen arbeiten und so gegebenenfalls nur ein unvollständiges Bild der Beatmungsauswirkungen vermitteln.

Bei einer Überlebensdauer von 19,1-43,68 Stunden lagen alle vorzeitigen Todesfälle unserer Versuchstiere jenseits der üblichen Versuchsdauer von 6-12 Stunden in vergleichbaren Arbeiten, nur zwei Tiere verstarben in der ersten Versuchshälfte. Dies unterstützt die Annahme, dass die volle Ausprägung der Beatmungsauswirkungen nur bei einer ausreichenden Versuchsdauer zu beobachten ist.

Es erscheint daher wahrscheinlich, dass auch die Beatmung mit 15 J/min über den langen Versuchszeitraum einen fulminanten Lungenschaden mit histologisch identischem Schadensmuster induziert hat, allerdings mit einem langsameren Progress gegenüber der aggressiveren Beatmung mit 30 J/min. Die Beendigung des Experiments mit Gewinnung von histologischen Proben zu einem früheren Zeitpunkt hätte eventuell signifikante Unterschiede zwischen den Versuchsgruppen aufgezeigt (Vassalli et al. 2020). Es wurden keine weiteren Daten, etwa die Bestimmung von inflammatorischen Markern im Serum, erhoben, die diese Annahme stützen könnten.

#### **4.5.2 Ein Grenzwert für die *Mechanical Power*?**

Konträr zu den vorangegangenen Experimenten zeigten sich in unserer Studie im Vergleich zwischen der *High*-MP-Gruppe (30 J/min) und *Low*-MP-Gruppe (15 J/min) im Hinblick auf die untersuchten Parameter kein relevanter Unterschied im Ausmaß der beatmungsinduzierten Lungenschädigung. Zusammenfassend muss daher die Hypothese, dass ein Grenzwert der

*Mechanical Power* von 25 J/min für die Entwicklung eines schwerwiegenden beatmungsassoziierten Lungenschadens existiert, verworfen werden. Damit konnten wir auch die Daten einer vorausgehenden Studie unserer Arbeitsgruppe (Collino et al. 2019) nicht bestätigen, die in einer retrospektiven Datenanalyse diesen möglichen Grenzwert identifiziert hatten.

Während die Beatmung mit einer MP von 30 J/min zum erwarteten fulminanten Lungenschaden führte, induzierte in dieser Arbeit auch die Beatmung mit einer MP von 15 J/min einen nahezu identischen Lungenschaden. Dies widerlegt die Annahme einer ausbleibenden oder geringen Lungenschädigung bei der Verwendung einer MP von 15 J/min.

Ein möglicher Erklärungsansatz ist die retrospektive Berechnung des Grenzwertes aus den Daten der vorangehenden Studien. Dort wurde mittels eines Regressionsmodells die mit dem Median der verschiedenen Schädigungsparameter assoziierte MP berechnet (Collino et al. 2019). Im Spiegel der jetzt vorliegenden Daten scheint der postulierte Grenzwert den Übergang zu einer fatalen Lungenschädigung zu markieren, nicht aber einen Grenzwert für eine „sichere“ Beatmung darzustellen. So lagen die zentralen lungenmechanischen Parameter *lung stress* und *lung strain* auch bei der *Low*-MP-Gruppe im gesamten Versuchsverlauf oberhalb der Zielwerte von 15 cmH<sub>2</sub>O für *lung stress* und 2,0 für *lung strain*, welche sich in vorangegangenen Experimenten als Grenzwerte für eine VILI erwiesen hatten (Chiumello et al. 2008; Protti et al. 2011; Protti et al. 2016). Damit wurden beide Gruppen potenziell lungenschädigend beatmet. Die Bedeutung dieser Grenzwerte im Kontext der *Mechanical Power* ist bisher nicht erforscht.

Unsere Ergebnisse unterstützen dennoch indirekt die Theorie der Existenz eines solchen Grenzwertes. Handelt es sich bei der beatmungsinduzierten Lungenschädigung tatsächlich um einen grenzwertbasierten Prozess, so kommt es bei Überschreitung eines solchen Grenzwertes zum Strukturversagen des Lungengewebes mit Verlust der elastischen Eigenschaften und Induktion einer inflammatorischen Reaktion (Vlahakis und Hubmayr 2005). Im zeitlichen Verlauf entwickelt sich so ein fulminanter Lungenschaden. Wenn dieses Stadium erreicht wird, hat eine weitere Steigerung der einwirkenden Energie oder weitere Verlängerung der Zeit, in der die Lunge mit dieser Energie konfrontiert wird, keinen relevanten zusätzlichen Schaden zur Folge. Neben der Energie, die mit jedem einzelnen Atemzug auf das Lungengewebe übertragen wird, kommt wie bereits diskutiert dem Faktor Zeit – wie lange wirkt diese Energie auf das betroffene Gewebe ein – eine entscheidende Bedeutung zu. Ein definierter MP-Wert mag für einen gewissen Zeitraum vom Gewebe toleriert und durch reparative Prozesse kompensiert werden, führt dann aber schließlich auch zu irreversiblen Veränderungen im Lungengerüst mit Verschlechterung der mechanischen Eigenschaften und Induktion von Entzündungsreaktionen (Cressoni et



al. 2016). Der Verlauf der Messwerte der Elastance unterstützt diese Theorie. So kam es unmittelbar nach Beginn der lungenschädigenden Beatmung (Messzeitpunkt 30 Minuten) zu einem sprunghaften Anstieg, nach 6 und 12 Stunden war die Elastance dagegen abgefallen, um dann im weiteren Versuchsverlauf sukzessive Anzusteigen.

Bei einem gradierten Mechanismus ohne Grenzwert wäre dagegen eine Steigerung der Lungenschädigung bei Erhöhung der einwirkenden Kraft zu erwarten. In unseren Versuchen führte auch die Verdopplung der MP zu keinem relevanten zusätzlichen Lungenschaden. Protti et al. gewannen in ihren Untersuchungen zum *lung strain* ähnliche Erkenntnisse. Bei fortlaufender Steigerung des *lung strains* kam es zu keiner linear oder exponentiell korrelierenden Steigerung der Lungenschädigung, sondern erst nach Überschreitung eines Grenzwertes von 2,0 wurde schlagartig ein Lungenödem manifest (Protti et al. 2011). Da das aus den Ingenieurwissenschaften übertragene Konzept des *lung strain* eine der Grundlagen der MP darstellt, erscheint die Existenz eines solchen Grenzwertes auch für die MP naheliegend.

Offensichtlich liegt auch eine MP von 15 J/min deutlich oberhalb dieses vermuteten Grenzwertes. Frühere Arbeiten von Cressoni et al. zeigten, dass sich bei einer Beatmung mit 8 J/min nur ein mildes Lungenödem entwickelt, wohingegen bei 22 J/min ein fulminantes Lungenödem auftrat (Cressoni et al. 2016). Vermutlich ist ein Grenzwert für die Entwicklung einer relevanten beatmungsinduzierten Lungenschädigung erst deutlich unterhalb von 15 J/min zu erwarten. Dazu sind weiterführende Untersuchungen, insbesondere der Vergleich niedrigerer Level der MP und unter Einbeziehung des Faktors Zeit notwendig.

## **4.6 Limitationen der vorliegenden Arbeit**

### **4.6.1 Sedierung und Infusionsregime**

Aufgrund veränderter veterinärmedizinischer Standards war die Propofoldosierung gegenüber der vorangegangenen Studie von Collino et al. (2019) mit  $10.7 \pm 2$  vs.  $8.2 \pm 3.3$  mg/kg/h signifikant höher (Vassalli et al. 2020). Propofol hat zahlreiche negative Effekte auf das Herz-Kreislauf-System, insbesondere eine periphere Vasodilatation sowie eine negative Inotropie, wodurch ein Blutdruckabfall bedingt wird (Goodchild und Serrao 2015). Die verwendete Dosierung war deutlich höher als in anderen tierexperimentellen Studien mit Schweinen, beispielsweise mit 6 ml/kg bei thoraxchirurgischen Eingriffen (Kozian et al. 2009). Die verwendete Dosierung erzeugte in Untersuchungen am Schwein einen relevanten Blutdruckabfall (Tendillo et al. 1996).

Die hämodynamischen Auswirkungen der Sedierung zeigen sich deutlich im Vergleich der Baselinewerte mit den Normwerten aus der Literatur. Während der Baselinemessung betrug der mittlere Atemwegsdruck während lungenschonender Beatmung lediglich  $9,4 \pm 1,1$  cmH<sub>2</sub>O. Das HZV der Versuchstiere zu diesem Zeitpunkt war signifikant höher ( $170 \pm 28,5$  vs.  $147 \pm 22,4$  ml/kgKG), der MAD gleichzeitig signifikant geringer ( $73,3 \pm 6,6$  vs.  $102 \pm 9,3$  mmHg) als bei gesunden, nicht narkotisierten Hausschweinen (Hannon et al. 1990).

Die anschließende lungenschädigende Beatmung mit hohen Plateau- und Mitteldrücken führte zu einer starken hämodynamischen Beeinträchtigung mit Abfall des MAD. Während die Noradrenalin-Infusionsraten mit der vorangegangenen Studie von Collino et al. vergleichbar sind, wurden in unserer Studie zur Aufrechterhaltung des Ziel-MAD von 60 mmHg signifikant höhere Mengen an kristalloiden und kolloidalen Infusionslösungen verwendet (Vassalli et al. 2020).

Diese Volumenbelastung wurde durch eine akute Niereninsuffizienz mit Reduktion der Urinausscheidung aggraviert. In der zweiten Versuchshälfte betrug die Urinausscheidung über 24 Stunden mit 877 ml (*Low* MP) und 585 ml (*High* MP) weniger als 30 % der Norm (Deding et al. 2006). Laborchemische Parameter der Nierenfunktion wurden in dieser Arbeit nicht bestimmt. Die Volumenbelastung der Tiere schlägt sich in der kumulativen Flüssigkeitsbilanz von + 6,9 l (*Low* MP) und + 8,1 l (*High* MP) und einer mittleren Gewichtszunahme von 5,7 kg nieder, was 23,5 % des Körpergewichts entspricht. Zwar sind ähnlich hohe Flüssigkeitsbilanzen auch in der Intensivmedizin beschrieben (Fülöp et al. 2010), im Vergleich mit der vorangegangenen Studie von Collino et al. ist die durchschnittliche Volumenzufuhr in unserer Arbeit mit  $10.1 \pm 2.3$  vs.  $4.2 \pm 0.9$  l allerdings signifikant höher (Vassalli et al. 2020).

Die FACTT-Studie zeigte bei Verwendung eines restriktives Flüssigkeitsregimes signifikant bessere Lungenfunktionsparameter bei ARDS-Patienten (National Heart, Lung and Blood Institute ARDS Clinical Trials Network 2006), daher wird nach den gültigen Leitlinien ein restriktives Volumenmanagement empfohlen (Griffiths et al. 2019), was in dieser Studie designbedingt nicht umgesetzt wurde. Der lediglich moderate Anstieg der Vorlastparameter ZVD und PCWP zeigt allerdings, dass keine ausgeprägte intravasale Volumenüberladung stattgefunden hat.

Dass großzügige Volumengaben auch im Tiermodell die schädlichen Wirkungen der mechanischen Beatmung aggravierern können zeigten auch Ingelse et al. (2019) an einem ALI-Modell mit Ratten. Die ausgeprägte Volumenzufuhr während der Versuche, in Abweichung von klinischen Standards, kann möglicherweise einen Mediatoreffekt auf das Ausmaß der VILI gehabt haben (Vassalli et al. 2020).

#### 4.6.2 Verwendung eines „Single hit“-Modells der Lungenschädigung

Der Vorteil des von uns gewählten „single hit“-Modells der Lungenschädigung ist die klare Kausalität zwischen Beatmung und Lungenschädigung. Allerdings werden die Effekte häufig stark überskaliert, so zerstörten Webb und Tierney in ihrer Pionierarbeit 1974 die Lungen der gesunden Versuchstiere in nur 20 Minuten (Lex und Uhlig 2017).

Auch in dieser Arbeit war zur Induktion eines messbaren Schadens an den gesunden Lungen eine hohe MP notwendig, welche durch exzessive Steigerung einzelner Beatmungsparameter erzielt wurde (Vassalli et al. 2020). Die verwendete MP übersteigt insbesondere in der *Highb*-MP-Gruppe mit 30 J/min die Werte aus der klinischen Routine (Coppola et al. 2020) deutlich, zumal die spezifische Elastance der Versuchstiere nur halb so groß wie beim Menschen ist (Protti et al. 2011). Die MP bei einer lungenschonenden Beatmung der Schweine nach klinischen Standards beträgt etwa 1-2 J/min. Einzelne Studien mit ARDS-Patienten zeigen allerdings, dass ähnlich hohe Werte von bis 24 J/min im Einzelfall durchaus in der ARDS-Therapie erreicht werden (Coppola et al. 2020).

Die Übertragbarkeit auf die klinische Routine ist aufgrund des verwendeten Modells eingeschränkt. Die Oxygenierung zeigte über den Versuchsverlauf in beiden Gruppen keine wesentlichen Veränderungen. In der *Highb*-MP-Gruppe kam es, bedingt durch die Hyperventilation bei hohem AMV, zu einer Hypokapnie. Eine relevante Einschränkung des Gasaustausches, gekennzeichnet durch einen Oxygenierungsindex von  $< 300$  mmHg, trat in keiner Untergruppe auf. Hierin liegt ein elementarer Unterschied zu „second hit“-Modellen mit iatrogenen Lungenschädigung wie bei Moraes et al. (2018) und auch die Limitation des gewählten Modells, da anders als bei ARDS-Patienten primär Lungenmechanik und Hämodynamik beeinträchtigt werden und die Gasaustauschkapazität zunächst unkompromittiert bleibt (Lex und Uhlig 2017). Die hämodynamische Beeinträchtigung, insbesondere der Tod von sechs Versuchstieren an hämodynamischem Versagen, spiegeln deutlich die Auswirkungen der mechanischen Beatmung mit hoher MP auf den Organismus wider, welche die reine Schädigung des Lungengewebes bei weitem übersteigen.

## 4.7 Ausblick

Die Validation der *Mechanical Power* bei der Beatmung von gesunden Schweinen hätte ein hohes Potential für eine Translation in die klinische Praxis. Die vielversprechenden Ergebnisse retrospektiver Analysen unterstreichen die Relevanz der MP als prognostischen Parameter (Serpa Neto et al. 2018; Coppola et al. 2020).

Zwar konnten wir in dieser Arbeit den als Hypothese postulierten Grenzwert nicht bestätigen, allerdings stützen die Ergebnisse indirekt die biomechanische Betrachtung der Interaktion von Beatmungsgerät und Lunge. Hierauf basiert die Theorie einer strukturell begründeten Belastungsgrenze des Lungengewebes und damit die Rationale der MP. Mit der Identifikation eines ähnlichen Grenzwerts bei Menschen wäre erstmals die Beschreibung eines Fensters der „sicheren Beatmung“ möglich. Durch Berechnung der MP wäre dann bettseitig eine fundierte Aussage möglich, ob ein Patient mit der gewählten Einstellung noch sicher beatmet werden kann. Gegebenenfalls ergibt sich hieraus gleichzeitig die Rationale für eine valide Indikationsstellung zu einem extrakorporalen Lungenersatzverfahren (Gattinoni et al. 2017).

Aus unseren Ergebnissen ergeben sich zahlreiche vielversprechende Ansätze für weitere Forschungsvorhaben, insbesondere zur zeitlichen und räumlichen Aufteilung der Beatmungsenergie sowie zur Bedeutung der einzelnen Beatmungsparameter im Kontext eines identischen Levels der MP (Vassalli et al. 2020).

## 5 Zusammenfassung

Beim *Acute respiratory distress syndrome* (ARDS) handelt es sich um einen lebensbedrohlichen Zustand des Lungenversagens. Trotz intensiver Forschung ist die Mortalität des ARDS weiterhin auf hohem Niveau. Die hierbei häufig lebensnotwendige mechanische Beatmung kann die vorbestehende Lungenschädigung in Form einer beatmungsinduzierten Lungenschädigung (*ventilator-induced lung injury*, VILI) sekundär aggravieren und so zur Mortalität beitragen. Die bisherige Studienlage empfiehlt zur Prävention einer VILI neben der Bauchlagerung die Begrenzung des Tidalvolumens auf 6 ml/kgKG sowie eine Begrenzung des *driving pressures* auf 15 cmH<sub>2</sub>O, andere Beatmungsparameter werden bisher nicht berücksichtigt.

Die Theorie der *Mechanical Power* (MP) bietet, basierend auf ingenieurwissenschaftlichen Konzepten, einen unifizierenden Parameter und quantifiziert das schädliche Potential der Beatmung anhand der vom Beatmungsgerät abgegebenen Energie. Dabei berücksichtigt die Berechnungsformel alle verwendeten Beatmungsparameter. In der retrospektiven Auswertung vorangegangener Experimente hatten sich Hinweise auf einen Grenzwert von 25 J/min für die Entwicklung eines schweren beatmungsinduzierten Lungenschadens ergeben. Ziel dieser Arbeit war die prospektive Untersuchung dieses Grenzwertes an einem Großtiermodell.

Hierzu wurden 42 gesunde Hausschweine mit einem Gewicht von  $24 \pm 2$  kg randomisiert in 2 Versuchsgruppen mit einer MP von 15 J/min sowie 30 J/min aufgeteilt. Jede Versuchsgruppe bestand aus je drei Untergruppen, in denen die identische MP respektive über ein hohes Tidalvolumen, eine hohe Atemfrequenz oder einen hohen PEEP erzielt wurde. Die Tiere wurden über 48 Stunden in Allgemeinanästhesie nach Studienprotokoll beatmet, dabei wurden alle 6 Stunden respiratorische und hämodynamische Parameter bestimmt. Das Ausmaß der Lungenschädigung wurde primär anhand eines histopathologischen Bewertungsschemas der nach Versuchsende entnommenen Lungenproben beurteilt.

Es entwickelte sich durch sowohl die Beatmung mit 15 J/min als auch mit 30 J/min ein schwerer beatmungsinduzierter Lungenschaden, allerdings zeigte sich weder in den histopathologischen, noch in den lungenmechanischen oder hämodynamischen Parametern ein signifikanter Unterschied im Ausmaß zwischen den Versuchsgruppen. Damit konnten wir den Grenzwert von 25 J/min als Schwellenwert überraschenderweise nicht bestätigen.

In dieser Arbeit variierte innerhalb der Untergruppen mit identischer MP das Tidalvolumen von  $10,5 \pm 1,2$  bis  $33,3 \pm 5,2$  ml/kgKG, beim *driving pressure* wurden Werte von  $9,4 \pm 1,1$  bis  $30,9 \pm 5,5$  cmH<sub>2</sub>O erreicht. Interessanterweise war das histologische Ausmaß des

Lungenschadens über alle Untergruppen hinweg nahezu identisch. Damit war in dieser Arbeit die *Mechanical Power* zur Quantifizierung der Lungenschädigung besser geeignet als die etablierten Parameter Tidalvolumen und *driving pressure*. Dieses Ergebnis unterstützt erneut die Hypothese, dass die schädlichen Eigenschaften der mechanischen Beatmung wesentlich von der Gesamtheit der einwirkenden Energie und vom Zusammenspiel ihrer Bestandteile abhängen und die isolierte Betrachtung eines einzelnen Parameters unzureichend ist.

Wesentliche Limitationen dieser Arbeit sind die nicht leitlinienkonforme freizügige Volumensubstitution, welche die Lungenschädigung aggraviert haben könnte, sowie die Verwendung eines „*single hit*“-Modells, welches zur Induktion einer messbaren Lungenschädigung im versuchszeitraum hohe Beatmungsenergien außerhalb der klinischen Routine erforderte.

Da auch die doppelte Höhe der MP zu keinem ausgeprägteren Lungenschaden führte, können die Ergebnisse als indirekter Hinweis auf die Existenz eines biomechanischen Grenzwertes interpretiert werden. Bei Überschreitung dieses bisher undefinierten Grenzwertes tritt ein fulminanter Lungenschaden auf, welcher auch bei einer weiteren Steigerung der Beatmungsenergie nicht relevant zunimmt. Ein solcher Grenzwert liegt vermutlich deutlich unterhalb des verwendeten niedrigen MP-Levels von 15 J/min.

Die Identifikation eines solchen Grenzwertes der MP böte enormes Potential für die Translation in die klinische Praxis, so wäre erstmal die Definition eines Fensters der sicheren Beatmung möglich. Hieraus ließe sich weiterführend die Rationale für den Einsatz von extrakorporalen Lungenersatzverfahren ableiten. Zu diesem Aspekt sind weitere Untersuchungen mit niedrigeren Leveln der Mechanical Power und unter Einbeziehung des Faktors Zeit notwendig.

## 6 Anhang

### Formelzeichensammlung

Formelzeichen	Erläuterung
$F$	Kraft in Newton
$A$	Querschnittsfläche in $m^2$
$P_{pl}$	Transpulmonaler Druck
$P_{aw}$	Atemwegsdruck
$P_{aw.peak}$	Atemwegsspitzenndruck
$P_{aw.plat}$	Atemwegsplateaudruck
$P_{aw.zeep}$	Atemwegsdruck ohne Verwendung eines PEEP ( <i>zero endexpiratory pressure</i> )
$P_{es}$	Ösophagealer Druck
$P_{es.peak}$	Ösophagealer Spitzenndruck
$P_{es.plat}$	Ösophagealer Plateaudruck
$P_{es.zeep}$	Ösophagealer Druck ohne Verwendung eines PEEP ( <i>zero endexpiratory pressure</i> )
$P$	Gesamtdruck im respiratorischen System
$PEEP$	Positiv endexpiratorischer Druck
<i>driving pressure</i>	Inspiratorische Druckdifferenz, berechnet als:

	$P_{aw.plat} - PEEP$
$VT$	Tidalvolumen
	Elastance, berechnet als:
$E$	$\frac{\text{driving pressure}}{VT}$
	Atemwegswiderstand, berechnet als:
$R_{aw}$	$\frac{P_{aw.peak} - P_{aw.plat}}{F}$
$F$	Flow = Gasfluss in L/s
$T_{insp}$	Dauer der Inspirationsphase des Beatmungsgerätes in Sekunden
$AF$	Beatmungsfrequenz
$I:E$	Verhältnis aus Inspirationsphase und Expirationsphase
FRC	Funktionelle Residualkapazität, Lungenvolumen in Atemruhelage
$V_i$	Inspiratorisches Volumen
$He_i$	Inspiratorische Heliumkonzentration
$He_e$	Expiratorische Heliumkonzentration
$V_{release}$	Releasevolumen, das beim Wechsel von <i>PEEP</i> auf <i>ZEEP</i> freigesetzt wird, entspricht dem <i>PEEP</i> -Volumen



## 7 Literaturverzeichnis

- Acute Respiratory Distress Syndrome Network, Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT, Wheeler A (2000): Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 342, 1301-1308
- Akoumianaki E, Maggiore SM, Valenza F, Bellani G, Jubran A, Loring SH, Pelosi P, Talmor D, Grasso S, Chiumello D, et al. (2014): The application of esophageal pressure measurement in patients with respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 189, 520-531
- Albert RK (2012): The Role of Ventilation-induced Surfactant Dysfunction and Atelectasis in Causing Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 185, 702-708
- Amato MBP, Meade MO, Slutsky AS, Brochard L, Costa ELV, Schoenfeld DA, Stewart TE, Briel M, Talmor D, Mercat A, et al. (2015): Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 372, 747-755
- ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, Camporota L, Slutsky AS (2012): Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA* 307, 2526-2533
- Bein T, Weber-Carstens S, Apfelbacher C (2018): Long-term outcome after the acute respiratory distress syndrome: different from general critical illness? *Curr Opin Crit Care* 24, 35-40
- Beitler JR, Malhotra A, Thompson BT (2016): Ventilator-Induced Lung Injury. *Clin Chest Med* 37, 633-646
- Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A, Gattinoni L, van Haren F, Larsson A, McAuley DF, et al. (2016): Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. *JAMA* 315, 788-800
- Beyer J, Beckenlechner P, Messmer K (1982): The influence of PEEP ventilation on organ blood flow and peripheral oxygen delivery. *Intensive Care Med* 8, 75-80
- Bikker I, Miranda DR, Van Bommel J, Bakker J, Gommers D (2007): Functional residual capacity measurement during mechanical ventilation in order to find the optimal positive end-expiratory pressure. *Crit Care* 11, 205
- Brederlau J, Muellenbach R, Kredel M, Greim C, Roewer N (2006): High frequency oscillatory ventilation and prone positioning in a porcine model of lavage-induced acute lung injury. *BMC Anesthesiology* 6, 4
- Bugedo G, Retamal J, Bruhn A (2017): Driving pressure: a marker of severity, a safety limit, or a goal for mechanical ventilation? *Crit Care* 21, 199

- Caironi P, Langer T, Carlesso E, Protti A, Gattinoni L (2011): Time to generate ventilator-induced lung injury among mammals with healthy lungs: a unifying hypothesis. *Intensive Care Med* 37, 1913-1920
- Cheifetz IM (2014): Cardiorespiratory Interactions: The Relationship Between Mechanical Ventilation and Hemodynamics. *Respir Care* 59, 1937-1945
- Cheung AM, Tansey CM, Tomlinson G, Diaz-Granados N, Matté A, Barr A, Mehta S, Mazer CD, Guest CB, Stewart TE, et al. (2006): Two-Year Outcomes, Health Care Use, and Costs of Survivors of Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 174, 538-544
- Chiumello D, Carlesso E, Cadringer P, Caironi P, Valenza F, Polli F, Tallarini F, Cozzi P, Cressoni M, Colombo A, et al. (2008): Lung Stress and Strain during Mechanical Ventilation for Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 178, 346-355
- Chiumello D, Coppola S, Froio S, Gotti M (2016): What's Next After ARDS: Long-Term Outcomes. *Respir Care* 61, 689-699
- Collino F, Rapetti F, Vasques F, Maiolo G, Tonetti T, Romitti F, Niewenhuys J, Behnemann T, Camporota L, Hahn G, et al. (2019): Positive End-expiratory Pressure and Mechanical Power: *Anesthesiology* 130, 119-130
- Coppola S, Caccioppola A, Froio S, Formenti P, De Giorgis V, Galanti V, Consonni D, Chiumello D (2020): Effect of mechanical power on intensive care mortality in ARDS patients. *Crit Care* 24, 246
- 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
- Cressoni M, Gotti M, Chiurazzi C, Massari D, Algieri I, Amini M, Cammaroto A, Brioni M, Montaruli C, Nikolla K, et al. (2016): Mechanical Power and Development of Ventilator-induced Lung Injury: *Anesthesiology* 124, 1100-1108
- Curley GF, Laffey JG, Zhang H, Slutsky AS (2016): Biotrauma and Ventilator-Induced Lung Injury. *Chest* 150, 1109-1117
- de Prost N, Ricard J-D, Saumon G, Dreyfuss D (2011): Ventilator-induced lung injury: historical perspectives and clinical implications. *Ann Intensive Care* 1, 28
- Deding D, Pedersen M, Bjarkam C, Djurhuus J (2006): Urine production rate and bladder function in the normal pig. Posterbeitrag auf der ICS Scientific Podium Poster Session 2006 in Christchurch
- Dianti J, Matelski J, Tisminetzky M, Walkey AJ, Munshi L, Del Sorbo L, Fan E, Costa EL, Hodgson CL, Brochard L, Goligher EC (2020): Comparing the Effects of Tidal Volume, Driving Pressure, and Mechanical Power on Mortality in Trials of Lung-Protective Mechanical Ventilation. *Respir Care* 66, 221-227

- Dos Santos CC (2008): Advances in mechanisms of repair and remodelling in acute lung injury. *Intensive Care Med* 34, 619-630
- Dos Santos CC, Zhang H, Liu M, Slutsky AS (2005): Bench-to-bedside review: Biotrauma and modulation of the innate immune response. *Crit Care* 9, 280-286
- Eworuke E, Major JM, Gilbert McClain LI (2018): National incidence rates for Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) and ARDS cause-specific factors in the United States (2006-2014). *J Crit Care* 47, 192-197
- Fan E, Del Sorbo L, Goligher EC, Hodgson CL, Munshi L, Walkey AJ, Adhikari NKJ, Amato MBP, Branson R, Brower RG, et al. (2017): An Official American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine Clinical Practice Guideline: Mechanical Ventilation in Adult Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 195, 1253-1263
- Frank JA, Matthay MA (2003): Science review: Mechanisms of ventilator-induced injury. *Crit Care* 7, 233-241
- Fremuth J, Kobr J, Pizingerova K, Sasek L, Jehlicka P, Zamboryova J, Hess O, Vrzalova J, Racek J, Tonar Z (2014): Healthy Lung Tissue Response to Mechanical Ventilation in an Experimental Porcine Model. *In Vivo* 28, 803-809
- Fülöp T, Pathak MB, Schmidt DW, Lengvárszky Z, Juncos JP, Lebrun CJ, Brar H, Juncos LA (2010): Volume-Related Weight Gain and Subsequent Mortality in Acute Renal Failure Patients Treated with Continuous Renal Replacement Therapy. *ASAIO J* 56, 333-337
- Ganz W, Swan HJC (1972): Measurement of blood flow by thermodilution. *American Journal of Cardiology* 29, 241-246
- Gattinoni L, Pesenti A (2005): The concept of „baby lung“. *Intensive Care Med* 31, 776-784
- Gattinoni L, Tognoni G, Pesenti A, Taccone P, Mascheroni D, Labarta V, Malacrida R, Di Giulio P, Fumagalli R, Pelosi P, et al. (2001): Effect of Prone Positioning on the Survival of Patients with Acute Respiratory Failure. *N Engl J Med* 345, 568-573
- Gattinoni L, Caironi P, Cressoni M, Chiumello D, Ranieri VM, Quintel M, Russo S, Patroniti N, Cornejo R, Bugeo G (2006): Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 354, 1775-1786
- Gattinoni L, Protti A, Caironi P, Carlesso E (2010): Ventilator-induced lung injury: The anatomical and physiological framework. *Crit Care Med* 38, 539-548
- Gattinoni L, Carlesso E, Caironi P (2012): Stress and strain within the lung. *Curr Opin Crit Care* 18, 42-47
- 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 Medicine* 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. *Critical Care* 21, 183
- Gattinoni L, Quintel M, Marini JJ (2018): Volutrauma and atelectrauma: which is worse? *Critical Care* 22, 264
- Gebistorf F, Karam O, Wetterslev J, Afshari A (2016): Inhaled nitric oxide for acute respiratory distress syndrome (ARDS) in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* CD002787
- Giosa L, Busana M, Pasticci I, Bonifazi M, Macri MM, Romitti F, Vassalli F, Chiumello D, Quintel M, Marini JJ, Gattinoni L (2019): Mechanical power at a glance: a simple surrogate for volume-controlled ventilation. *Intensive Care Med Exp* 7, 61
- Goodchild CS, Serrao JM (2015): Propofol-induced cardiovascular depression: science and art. *Br J Anaesth* 115, 641-642
- Griffiths MJD, McAuley DF, Perkins GD, Barrett N, Blackwood B, Boyle A, Chee N, Connolly B, Dark P, Finney S, et al. (2019): Guidelines on the management of acute respiratory distress syndrome. *BMJ Open Respir Res* 6, e000420
- Gushima Y, Ichikado K, Suga M, Okamoto T, Iyonaga K, Sato K, Miyakawa H, Ando M (2001): Expression of matrix metalloproteinases in pigs with hyperoxia-induced acute lung injury. *Eur Respir J* 18, 827-837
- Hannon JP, Bossone CA, Wade C (1990): Normal physiological values for conscious pigs used in biomedical research. *Lab Anim Sci* 40, 293-298
- Herridge MS, Tansey CM, Matté A, Tomlinson G, Diaz-Granados N, Cooper A, Guest CB, Mazer CD, Mehta S, Stewart TE, et al. (2011): Functional disability 5 years after acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 364, 1293-1304
- Högl S: Pathogenese und Therapie der pulmonalen Inflammationsreaktion bei experimentellem ARDS. Kumulative Habilitationsschrift. Ludwig-Maximilians-Universität München 2017
- Hubmayr RD, Kallet RH (2018): Understanding Pulmonary Stress-Strain Relationships in Severe ARDS and Its Implications for Designing a Safer Approach to Setting the Ventilator. *Respir Care* 63, 219-226
- Huhle R, Serpa Neto A, Schultz MJ, Gama de Abreu M (2018): Is mechanical power the final word on ventilator-induced lung injury?—no. *Ann Transl Med* 6, 394
- Ingelse SA, Juschten J, Maas MAW, Matute-Bello G, Juffermans NP, Woensel JBM van, Bem RA (2019): Fluid restriction reduces pulmonary edema in a model of acute lung injury in mechanically ventilated rats. *PLOS ONE* 14, e0210172
- Irlbeck M, Forst H, Briegel J, Haller M, Peter K (1995): Die kontinuierliche Messung des Herzzeitvolumens mit der Pulskonturanalyse. *Anaesthesist* 44, 493-500

- Ivaşcu R, Torsin L, Morlova D, Stanca A, Neguţu M, Negoită S, Duţu M (2019): Pharmacological therapies for acute respiratory distress syndrome. *Central Eur J Clin Res* 2, 37-47
- Jozwiak M, Teboul J-L, Monnet X (2015): Extravascular lung water in critical care: recent advances and clinical applications. *Ann Intensive Care* 5, 38
- Kamdar BB, Huang M, Dinglas VD, Colantuoni E, von Wachter TM, Hopkins RO, Needham DM, Hudson L, Gundel S, Hough C, et al. (2017): Joblessness and Lost Earnings after Acute Respiratory Distress Syndrome in a 1-Year National Multicenter Study. *Am J Respir Crit Care Med* 196, 1012-1020
- Ketcham SW, Sedhai YR, Miller HC, Bolig TC, Ludwig A, Co I, Claar D, McSparron JI, Prescott HC, Sjoding MW (2020): Causes and characteristics of death in patients with acute hypoxemic respiratory failure and acute respiratory distress syndrome: a retrospective cohort study. *Crit Care* 24, 391
- Koyner JL, Murray PT (2010): Mechanical Ventilation and the Kidney. *Blood Purif* 29, 52-68
- Kozian A, Schilling T, Röcken C, Breitling C, Hachenberg T, Hedenstierna G (2009): Increased Alveolar Damage After Mechanical Ventilation in a Porcine Model of Thoracic Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 24, 617-23
- Lachmann B (1992): Open up the lung and keep the lung open. *Intensive Care Med* 6, 319-321
- Lange M, Cox RA, Traber DL, Hamahata A, Nakano Y, Traber LD, Enkhbaatar P (2013): Time course of early histopathological lung changes in an ovine model of acute lung injury and pulmonary infection. *Exp Lung Res* 39, 201-206
- Langer M, Mascheroni D, Marcolin R, Gattinoni L (1988): The prone position in ARDS patients. A clinical study. *Chest* 94, 103-107
- Larsen R, Ziegenfuß T, Mathes AM: *Beatmung: Indikationen, Techniken, Krankheitsbilder*. 6., vollständig überarbeitete und aktualisierte Auflage; Springer, Berlin 2018
- Lewis SR, Pritchard MW, Thomas CM, Smith AF (2019): Pharmacological agents for adults with acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Sys Rev* 7: CD004477
- Lex D, Uhlig S (2017): One-hit Models of Ventilator-induced Lung Injury: Benign Inflammation versus Inflammation as a By-product. *Anesthesiology* 126, 909-922
- Lucangelo U, Bernabè F, Blanch L (2007): Lung mechanics at the bedside: make it simple: *Curr Opin Crit Care* 13, 64-72
- Máca J, Jor O, Holub M, Sklienka P, Burša F, Burda M, Janout V, Ševčík P (2017): Past and Present ARDS Mortality Rates: A Systematic Review. *Respir Care* 62, 113-122
- Marini JJ (2011): Dynamic Hyperinflation and Auto-Positive End-Expiratory Pressure. *Am J Respir Crit Care Med* 184, 756-762
- Marini JJ, Jaber S (2016): Dynamic predictors of VILI risk: beyond the driving pressure. *Intensive Care Med* 42, 1597-1600

- Marti J, Hall P, Hamilton P, Lamb S, McCabe C, Lall R, Darbyshire J, Young D, Hulme C (2016): One-year resource utilisation, costs and quality of life in patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS): secondary analysis of a randomised controlled trial. *J Intensive Care* 4, 56
- Matute-Bello G, Downey G, Moore BB, Groshong SD, Matthay MA, Slutsky AS, Kuebler WM (2011): An Official American Thoracic Society Workshop Report: Features and Measurements of Experimental Acute Lung Injury in Animals. *Am J Respir Cell Mol Biol* 44, 725-738
- Meneely GR, Kaltreider NL (1949): The volume of the lung determined by helium dilution. Description of the method and comparison with other procedures. *J Clin Invest* 28, 129-139
- Michard F (2005): Changes in Arterial Pressure during Mechanical Ventilation. *Anesthesiology* 103, 419-428
- Mirro R, Busija D, Green R, Leffler C (1987): Relationship between mean airway pressure, cardiac output, and organ blood flow with normal and decreased respiratory compliance. *J Pediatr* 111, 101-106
- Modesto i Alapont V, Aguar Carrascosa M, Medina Villanueva A (2019): Stress, strain and mechanical power: Is material science the answer to prevent ventilator induced lung injury? *Med Intensiva (Engl Ed)* 43, 165-175
- Moraes L, Silva PL, Thompson A, Santos CL, Santos RS, Fernandes MVS, Morales MM, Martins V, Capelozzi VL, de Abreu MG, et al. (2018): Impact of Different Tidal Volume Levels at Low Mechanical Power on Ventilator-Induced Lung Injury in Rats. *Front Physiol* 9, 318
- Munshi L, Walkey A, Goligher E, Pham T, Uleryk EM, Fan E (2019): Venovenous extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med* 7, 163–172
- Murray JF, Matthay MA, Luce JM, Flick MR (1988): An Expanded Definition of the Adult Respiratory Distress Syndrome. *Am Rev Respir Dis* 138, 720-723
- National Heart, Lung and Blood Institute ARDS Clinical Trials Network, Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, Hayden D, deBoisblanc B, Connors AF, Hite RD, Harabin AL (2006): Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med* 354, 2564-2575
- National Heart, Lung and Blood Institute PETAL Clinical Trials Network, Moss M, Huang DT, Brower RG, Ferguson ND, Ginde AA, Gong MN, Grissom CK, Gundel S, Hayden D, et al. (2019): Early Neuromuscular Blockade in the Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med* 380, 1997-2008
- Otis AB, Fenn WO, Rahn H (1950): Mechanics of Breathing in Man. *Journal of Applied Physiology* 2, 592-607

- Papazian L, Forel J-M, Gacouin A, Penot-Ragon C, Perrin G, Loundou A, Jaber S, Arnal J-M, Perez D, Seghboyan J-M, et al. (2010): Neuromuscular Blockers in Early Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med* 363, 1107-1116
- Parhar KKS, Zjadewicz K, Soo A, Sutton A, Zjadewicz M, Doig L, Lam C, Ferland A, Niven DJ, Fiest KM, et al. (2019): Epidemiology, Mechanical Power, and 3-Year Outcomes in Acute Respiratory Distress Syndrome Patients Using Standardized Screening. An Observational Cohort Study. *Ann Am Thorac Soc* 16, 1263-1272
- Pastore CV, Pirrone F, Mazzola S, Rizzi M, Viola M, Sironi G, Albertini M (2011): Mechanical ventilation and volutrauma: study in vivo of a healthy pig model. *Biol Res* 44, 219-227
- Patel BV, Wilson MR, Takata M (2012): Resolution of acute lung injury and inflammation: a translational mouse model. *European Respiratory Journal* 39, 1162-1170
- Plunkett EVE, Cross ME (Hrsg.): Respiratory physiology. In: *Physics, Pharmacology and Physiology for Anaesthetists: Key Concepts for the FRCA*. 2. Auflage; Cambridge University Press, Cambridge 2014, 201-238
- Protti A, Cressoni M, Santini A, Langer T, Mietto C, Febres D, Chierichetti M, Coppola S, Conte G, Gatti S, et al. (2011): Lung Stress and Strain during Mechanical Ventilation: Any Safe Threshold? *Am J Respir Crit Care Med* 183, 1354-1362
- Protti A, Andreis DT, Monti M, Santini A, Sparacino CC, Langer T, Votta E, Gatti S, Lombardi L, Leopardi O, et al. (2013): Lung Stress and Strain During Mechanical Ventilation: Any Difference Between Statics and Dynamics?\*. *Crit Care Med* 41, 1046-1055
- Protti A, Andreis DT, Milesi M, Iapichino GE, Monti M, Comini B, Pugni P, Melis V, Santini A, Dondossola D, et al. (2015): Lung anatomy, energy load, and ventilator-induced lung injury. *Intensive Care Med Exp* 3, 34
- Protti A, Maraffi T, Milesi M, Votta E, Santini A, Pugni P, Andreis DT, Nicosia F, Zannin E, Gatti S, et al. (2016): Role of Strain Rate in the Pathogenesis of Ventilator-Induced Lung Edema. *Crit Care Med* 44, 838-845
- Ranieri VM, Pettilä V, Karvonen MK, Jalkanen J, Nightingale P, Brealey D, Mancebo J, Ferrer R, Mercat A, Patroniti N, et al. (2020): Effect of Intravenous Interferon  $\beta$ -1a on Death and Days Free From Mechanical Ventilation Among Patients With Moderate to Severe Acute Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 323, 725-733
- Rezoagli E, Fumagalli R, Bellani G (2017): Definition and epidemiology of acute respiratory distress syndrome. *Ann Transl Med* 5, 282
- Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, Kumar A, Sevransky JE, Sprung CL, Nunnally ME, et al. (2017): Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Crit Care Med* 45, 486-552
- Richard JC, Marque S, Gros A, Muller M, Prat G, Beduneau G, Quenot JP, Dellamonica J, Taponnier R, Soum E, et al. (2019): Feasibility and safety of ultra-low tidal volume

- ventilation without extracorporeal circulation in moderately severe and severe ARDS patients. *Intensive Care Med* 45, 1590-1598
- Rossi P, Wanecek M, Rudehill A, Konrad D, Weitzberg E, Oldner A (2006): Comparison of a single indicator and gravimetric technique for estimation of extravascular lung water in endotoxemic pigs. *Crit Care Med* 34, 1437-1443
- Santa Cruz R, Villarejo F, Irrazabal C, Ciapponi A (2021): High versus low positive end-expiratory pressure (PEEP) levels for mechanically ventilated adult patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 3, CD009098
- Schmidt J, Wenzel C, Spassov S, Borgmann S, Lin Z, Wollborn J, Weber J, Haberstroh J, Meckel S, Eiden S, et al. (2020): Flow-Controlled Ventilation Attenuates Lung Injury in a Porcine Model of Acute Respiratory Distress Syndrome: A Preclinical Randomized Controlled Study. *Crit Care Med* 48, 241
- Serpa Neto A, Deliberato RO, Johnson AEW, Bos LD, Amorim P, Pereira SM, Cazati DC, Cordioli RL, Correa TD, Pollard TJ, et al. (2018): Mechanical power of ventilation is associated with mortality in critically ill patients: an analysis of patients in two observational cohorts. *Intensive Care Med* 44, 1914-1922
- Silva PL, Ball L, Rocco PRM, Pelosi P (2019): Power to mechanical power to minimize ventilator-induced lung injury? *Intensive Care Med Exp* 7, 38
- Slutsky AS (2005): Ventilator-Induced Lung Injury: From Barotrauma to Biotrauma. *Respir Care* 50, 14
- Slutsky AS, Ranieri VM (2013): Ventilator-Induced Lung Injury. *N Engl J Med* 369, 2126-2136
- Sperber J, Lipcsey M, Larsson A, Larsson A, Sjölin J, Castegren M (2013): Lung Protective Ventilation Induces Immunotolerance and Nitric Oxide Metabolites in Porcine Experimental Postoperative Sepsis. *PLOS ONE* 8, e83182
- Stapleton RD, Wang BM, Hudson LD, Rubenfeld GD, Caldwell ES, Steinberg KP (2005): Causes and timing of death in patients with ARDS. *Chest* 128, 525-532
- Suntharalingam G, Regan K, Keogh BF, Morgan CJ, Evans TW (2001): Influence of direct and indirect etiology on acute outcome and 6-month functional recovery in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 29, 562-566
- Swindle MM, Makin A, Herron AJ, Clubb FJ, Frazier KS (2012): Swine as Models in Biomedical Research and Toxicology Testing. *Vet Pathol* 49, 344-356
- Tendillo FJ, Mascías A, Santos M, de Segura IA, Castillo-Olivares JL (1996): [Cardiorespiratory and analgesic effects of continuous infusion of propofol in swine as experimental animals]. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 43, 126-129
- Thille AW, Esteban A, Fernández-Segoviano P, Rodríguez J-M, Aramburu J-A, Vargas-Errázuriz P, Martín-Pellicer A, Lorente JA, Frutos-Vivar F (2013): Chronology of



- histological lesions in acute respiratory distress syndrome with diffuse alveolar damage: a prospective cohort study of clinical autopsies. *Lancet Respir Med* 1, 395-401
- Thompson BT, Chambers RC, Liu KD (2017): Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med* 377, 562-572
- Tonetti T, Vasques F, Rapetti F, Maiolo G, Collino F, Romitti F, Camporota L, Cressoni M, Cadringer P, Quintel M, Gattinoni L (2017): Driving pressure and mechanical power: new targets for VILI prevention. *Ann Transl Me* 5, 286-286
- Vasques F, Duscio E, Pasticci I, Romitti F, Vassalli F, Quintel M, Gattinoni L (2018): Is the mechanical power the final word on ventilator-induced lung injury?—we are not sure. *Ann Transl Med* 6, 395
- Vassalli F, Pasticci I, Romitti F, Duscio E, Aßmann DJ, Grünhagen H, Vasques F, Bonifazi M, Busana M, Macrì MM, et al. (2020): Does Iso-mechanical Power Lead to Iso-lung Damage?: An Experimental Study in a Porcine Model. *Anesthesiology* 132, 1126-1137
- Vlahakis NE, Hubmayr RD (2005): Cellular stress failure in ventilator-injured lungs. *Am J Respir Crit Care Med* 171, 1328-1342
- Xie Y, Wang Y, Liu K, Li X (2019): Correlation analysis between mechanical power, transforming growth factor- $\beta$ 1, and connective tissue growth factor levels in acute respiratory distress syndrome patients and their clinical significance in pulmonary structural remodeling. *Medicine (Baltimore)* 98, e16531

## **Danksagung**

Ich danke meinem Doktorvater, Prof. Dr. med. Michael Quintel, für die Überlassung dieses spannenden Themas, die Ermöglichung einer experimentellen Doktorarbeit, die Einführung in das wissenschaftliche Arbeiten und Diskutieren sowie die stets schnellen, unterstützenden und konstruktiven Rückmeldungen und Ratschläge zu dieser Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt Mitgliedern der „Colonia“, insbesondere Prof. Dr. Luciano Gattinoni für die inspirierenden Zusammenarbeit sowie Dr. Eleonora Duscio, Dr. Iacopo Pasticci und Dr. Francesco Vassalli sowie allen weiteren Mitgliedern und Helfern der Arbeitsgruppe Akutes Lungenversagen für die geduldige Anleitung, den Teamgeist und die schönen Erfahrungen während der Versuche und darüber hinaus.

Meiner Mitdoktorantin Hannah Grünhagen möchte ich an dieser Stelle für die tolle Zeit und die regelmäßige gegenseitige Motivation zur Vollendung dieser Arbeit danken.

Ein weiterer Dank geht an Dr. Regina Pingel für die lektorische Hilfe beim Abfassen dieser Arbeit.

## **Lebenslauf**

Aus Datenschutzgründen wurde der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Arbeit entfernt.