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

Untersuchung der klinischen Anwendbarkeit der volumetrischen Kapnometrie bei Hochfrequenz-Oszillationsbeatmung (HFOV) im ARDS-Großtiermodell

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

vorgelegt von

Thomas Christoph Schneidereit

aus Wuppertal

Göttingen 2021

Dekan:	Prof. Dr. Wolfgang Brück
Refererent:	Prof. Dr. Onnen Mörer
Korreferent:	Prof. Dr. Bernhard Danner
Promotor-Vertretung:	Prof. Dr. Thomas Meyer

Tag der mündlichen Prüfung: 29.04.2021

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "Untersuchung der klinischen Anwendbarkeit der volumetrischen Kapnometrie bei Hochfrequenz-Oszillationsbeatmung (HFOV) im ARDS-Großtiermodell" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegeben Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den

.....

(Unterschrift)

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	I
ABBILDUNGS- UND TABELLENVERZEICHNIS	III
1. EINLEITUNG	1
2. GRUNDLAGEN	5
2.1 GRUNDLAGEN DER CO2-ELIMINATION	5
2.2 HOCHFREQUENZ-OSZILLATIONSVENTILATION	8
2.3 KAPNOMETRIE	14
3. MATERIALIEN UND METHODEN	15
3.1 Versuchstiere	15
3.2 VERSUCHSAUFBAU UND DATENAUFZEICHNUNG	15
3.3 VERSUCHSVORBEREITUNGEN	19
3.4 INDUKTION DES LUNGENSCHADENS	21
3.5 Versuchsprotokoll	22
3.6 VERSUCHSENDE	25
3.7 AUSWERTUNGSMETHODEN	25
4. ERGEBNISSE	28
4.1 VERSUCHSTIERE	28
4.2 Volumetrische Kapnometrie	28
4.3 QUANTITÄT UND QUALITÄT DES LUNGENVOLUMENS	32
4.4 LUNGENREKRUTIERUNG	38
4.5 Hämodynamik	40
4.6 BLUTGASE	46
5. DISKUSSION	49
5.1 EINLEITUNG	49
5.2 Volumetrische Kapnometrie	49
5.3 Analyse der Lunge	51
5.4 Hämodynamik	54
5.5 BLUTGASE	54
5.6 KRITISCHE BETRACHTUNG DES VERSUCHSAUFBAUS	56
6. ZUSAMMENFASSUNG	59
7. ANHANG	60
8. LITERATURVERZEICHNIS	63

Abkürzungsverzeichnis

%Air	Anteil an Luft bzw Gas am V _{tot}
AIC	Akaike Information Criterion, Maß für die Anpassungsgüte eines mathematischen Modells
APdia	Diastolischer arterieller Druck
APmean	Mittlerer arterieller Druck
APsys	Systolischer arterieller Druck
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome: Akutes Lungenversagen
BGA	Blutgasanalyse
BL	Baseline
C_aO_2	Arterieller Sauerstoffgehalt
CDP	Continuous Distending Pressure
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
DO ₂	Oxygen Delivery
ELWI	Extravascular Lung Water Index
ETT	Endotrachealtubus
EVLW	Extravascular Lung Water
FiO2	Inspiratorische O ₂ Fraktion
Flow	Gasvolumen pro Zeit
Glu	Glukose
Hb	Hämoglobinkonzentration
HE	Hounsfield-Einheiten
HES	Hydroxyethylstärke
HFOV	Hochfrequenz Oszillationsventilation
HR	Herzfrequenz in Schlägen pro Minute
HZV	Herzzeitvolumen
I/E	Verhältnis der Inspirations- und Exspirationsdauer
IRDS	Infant Respiratory Distress Syndrome
KG	Körpergewicht
Lac	Laktat
mPaw / Paw	(mittlerer) Atemwegsdruck
P _a CO ₂	Kohlenstoffdioxid Partialdruck im arteriellen Blut
PACO ₂	Alveolärer Kohlenstoffdioxidpartialdruck
PaO ₂	Sauerstoff-Partialdruck in einer arteriellen Blutgasprobe
pCO ₂	Kohlenstoffdioxidpartialdruck

PEEP	Positive End Expiratory Pressure
PHC	Permissive Hypercapnia
pO ₂	Sauerstoffpartialdruck
P _{tp}	Transpulmonaler Druck
P _v CO ₂	Kohlenstoffdioxid Partialdruck im venösen Blut
PVPI	Pulmonalvaskulärer Permeabilitätsindex
qCT	Quantitative Computertomographie
Rol	Region of Interest
SaO ₂	Arterielle Sauerstoffsättigung
SD	Standardabweichung
SO ₂	Sauerstoffsättigung des Blutes
SV	Schlagvolumen des Herzens
SVRI	Systemisch vaskulärer Widerstandsindex
SVV	Schlagvolumenvariation
TDCI	Durch Thermodilution bestimmter Herzindex, HZV / m ² Körperoberfläche
TDCO	Durch Thermodilution bestimmtes Herzzeitvolumen
Vinsuff	An der Atmung nicht beteiligte, da atelektatische oder überblähte Lunge
VCO ₂	Volumen des eliminierten Kohlenstoffdioxids pro Zeit (ml/min)
Vsuff	An der Atmung beteiligte, schlecht oder normal belüftete Lunge
V _{non}	Volumen der nicht belüfteten, atelektatischen Lunge
Vnorm	Volumen an normalbelüftetem Lungengewebe
Vover	Volumen der überblähten Lungenanteile
Vpoor	Volumen der schlecht ventilieren Lungenanteile
Vt	Tidalvolumen, das pro Atemzug/-hub bewegte Volumen
V _{tot}	Gesamtlungenvolumen

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildungen:

Abbildung 1	"Three-compartment lung model", aus Workman et al. 1965 ¹	S. 6
Abbildung 2	Patientenkreislauf des SensorMedics 3100B, aus CareFusion 2011a	S. 9
Abbildung 3	Schema der Verbindung HFOV-Gerät-Patient, aus Jensen 1984	S. 9
Abbildung 4	Distales Tidalvolumen zur Frequenz bei maximaler Leistung und 33% Inspirationszeit, einem 7,0 ETT und einer Compliance von 19 ml/mbar, nach CareFusion 2011a	S. 11
Abbildung 5	Ruhedehnungskurve des Atemapparats aus Kunzelmann und Thews 2010, S. 709 ¹	S. 11
Abbildung 6	Aufbau des hämodynamischern und ventilatorischen Monito- rings. Modifiziert nach PULSION Medical Systems AG 2008 ² , CareFusion 2012 und Respironics 2007 ³	S. 17
Abbildung 7	Versuchstier in der Transporteinheit in der ZTE	S. 22
Abbildung 8	Messpunkte nach dem CDP-Stufenschema	S. 22
Abbildung 9	Versuchstier im CT	S. 24
Abbildung 10	VCO ₂ im Versuchsverlauf	S. 28
Abbildung 11	Korrelation zwischen PvCO ₂ und VCO ₂	S. 30
Abbildung 12	Korrelation zwischen Herzindex (HI) und VCO ₂	S. 31
Abbildung 13	Korrelation zwischen VCO2 und ELWI	S. 31
Abbildung 14	Die nicht belüfteten Lungenareale in Prozent	S. 33
Abbildung 15	Die schlecht belüfteten Lungenareale in Prozent	S. 33
Abbildung 16	Die normal belüfteten Lungenareale in Prozent	S. 34
Abbildung 17	Die überblähten Lungenareale in Prozent	S. 34
Abbildung 18	Darstellung der berechneten Lungencompliance	S. 35
Abbildung 19	Gesamtlungenvolumen anhand der CT-Auswertung und des Modells zu den Protokollpunkten	S. 37
Abbildung 20	Korrelation des Gesamtlungenvolumens nach qCT mit dem V _{tot} -Modell	S. 37
Abbildung 21	Die nicht belüfteten Lungenareale in Millilitern	S. 38
Abbildung 22	TDCI im Versuchsverlauf	S. 40
Abbildung 23	Der mittlere arterielle Blutdruck im Versuchsverlauf	S. 41
Abbildung 24	Die Herzfrequenz im Versuchsverlauf	S. 42
Abbildung 25	Das Schlagvolumen im Versuchsverlauf	S. 43
Abbildung 26	PVPI im Versuchsverlauf	S. 44
Abbildung 27	Korrelation zwischen PVPI und ELWI	S. 45

Oxygenierung gemessen am PaO2 im Versuchsverlauf	S. 47
Korrelation zwischen DO2 und CDP	S. 48
Schematische Druck-Volumen-Kurve	S. 51
Variablenarten bei der Beziehung von CDP und VCO2	S. 57
	Oxygenierung gemessen am P _a O ₂ im Versuchsverlauf Korrelation zwischen DO ₂ und CDP Schematische Druck-Volumen-Kurve Variablenarten bei der Beziehung von CDP und VCO ₂

¹ Die Verwendung erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Prof. Oliver Thews

- ² Die Verwendung erfolgt mit freundlicher Genehmigung von ©Pulsion Medical Systems SE (Part of Maquet Getinge Group)
- ³ Die Verwendung erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Philips Respironics
- ⁴ Die Verwendung erfolgt mit freundlicher Genehmigung von CareFusion

Tabellen:

Tabelle 1	Ergebnisse der Korrelationsanalyse zwischen VCO2 und den Lungenvolumina	S. 32
Tabelle 2	Lungencompliance der einzelnen Versuchstiere	S. 35
Tabelle 3	Ergebnisse des gepaarten t-Tests zwischen Modell- und CT- Volumina	S. 36
Tabelle 4	Berechnung der Rekrutierung durch den CDP von 40 mbar	S. 39
Tabelle 5	Gegenüberstellung von PaO2/FiO2 bei ARDS BL und maximal erreichtem Wert	S. 46
Tabelle 6	Ergebnisse der arteriellen Blutgasanalysen.	S. 60
Tabelle 7	Werte zur Berechnung des DO ₂	S. 62

1. Einleitung

Einführung

Rahmen der intensivmedizinischen Therapie von Patienten mit akutem Im Lungenversagen (ARDS) entspricht die lungenprotektive Beatmung dem derzeitigen Standard der Beatmungstherapie (Acute Respiratory Distress Syndrome Network 2000; Pannu und Hubmayr 2015). In zahlreichen Studien konnte eine Reduktion der Mortalität bei ARDS-Patienten durch Anwendung dieser Beatmungsform gezeigt werden (Hickling et al. 1990; Hickling et al. 1994; Needham et al. 2012; Serpa Neto et al. 2012). Um im lungenprotektiven Fenster zu beatmen, müssen zahlreiche Parameter individuell beachtet werden, die bei Abweichung potenziell schädlich sind und zur Aufrechterhaltung und Verstärkung eines ARDS beitragen können. Dazu gehören insbesondere mechanische Parameter, wie Tidalvolumen, Atemfrequenz, das Verhältnis von Inspirations- zu Exspirationszeit, der endexspiratorische, der mittlere und der maximale inspiratorische Druck, die gemeinsam die Krafteinwirkung auf das Lungengewebe bestimmen, jedoch auch die inspiratorische Sauerstoffkonzentration (Gattinoni et al. 2016).

So hat sich eine Beatmung mit niedrigen Tidalvolumina von 6 ml/kg idealem Körpergewicht als vorteilhaft gegenüber einer Beatmung mit höheren Tidalvolumina gezeigt (Acute Respiratory Distress Syndrome Network 2000). Des Weiteren wird die Anwendung eines positiven endexspiratorischen Drucks bei ARDS empfohlen (Bein et al. 2016; Gattinoni und Quintel 2016). Allerdings ist die exakte Höhe des anzuwendenden PEEP-Levels Gegenstand der wissenschaftlichen Diskussion und muss individuell an die Beatmungssituation des Patienten angepasst werden (Amato et al. 2015). Unstrittig ist, dass Patienten mit zunehmendem Schweregrad eines ARDS häufig von einem höheren PEEP-Wert profitieren als Patienten mit einem leichten oder moderaten ARDS (Briel et al. 2010; Gattinoni et al. 2006). Dabei soll bei Vorliegen eines akuten Lungenversagens eine Stabilisierung der Alveolarwand mittels PEEP erreicht werden, um einem Kollaps der Alveolen (Atelektase) vorzubeugen oder eine kollabierte Alveole wieder zu eröffnen. Bei Verzicht auf die Anwendung von PEEP kommt es durch die zunehmende Ausbildung von Atelektasen zu einer Verschlechterung des Gasaustausches. Dies ist durch einen vermehrten intrapulmonalen Shuntmechanismus bedingt. Darunter versteht man den Anteil des pulmonalen Blutflusses, welcher durch nicht-ventilierte Areale ohne Anteil am Lungenabschnitten Gasaustausch stattfindet. In diesen finden somit keine Decarboxylierung und keine Oxygenierung des pulmonalarteriellen Blutes statt. Folge ist ein Anstieg des Kohlendioxidgehalts des systemischen arteriellen Blutes sowie ein Abfall

des Sauerstoffgehalts im systemischen arteriellen Blut (Kunzelmann und Thews 2010). Ein zusätzlicher pathophysiologischer Aspekt bei fehlender Anwendung von PEEP beruht auf der Zunahme des sogenannten Alveolar Cycling. Darunter versteht man den Kollaps von Alveolen in der Exspirationsphase und die erneute Eröffnung der Alveolen in der Inspirationsphase. Dieses Phänomen geht mit erhöhtem mechanischen Stress und einer Induktion einer Inflammation einher und wird mit der Entstehung eines beatmungsinduzierten Lungenschadens (Ventilator-Associated-Lung-Injury, VALI) in Verbindung gebracht (Luecke et al. 2000). Durch Anwendung von PEEP kann das Phänomen des Alveolar Cycling reduziert werden (Kirchner et al. 2005; Wrigge et al. 2005).

Andererseits kann die Anwendung von PEEP zur Erhöhung des oberen und mittleren Beatmungsdrucks führen. welche wiederum mit der Entwicklung eines beatmungsinduzierten Lungenschadens in Verbindung gebracht werden (Barotrauma) (Froese 1997). So kann es durch Anwendung von PEEP durch Erhöhung der mittleren Druckwerte in den Alveolen zu einer Überdehnung (Strain) mit konsekutiver Schädigung der Alveolarstruktur und zur Mechanotransduktion mit Triggerung inflammatorisch wirksamer Signalkaskaden kommen (Neumann 2013). Die inflammatorische Triggerung durch Mechanotransduktion wird auch mit dem Begriff Biotrauma bezeichnet (Tremblay und Slutsky 1998). Ziel einer modernen lungenprotektiven Beatmung ist daher die Vermeidung sowohl von Atelektrauma, Barotrauma und Biotrauma.

Die Hochfrequenz-Oszillationsventilation (HFOV) ist eine Sonderform der Beatmung, die insbesondere in der Neonatologie im Rahmen des Infant Respiratory Distress Syndrome (IRDS) (Bouchut et al. 2004; Clark et al. 1992; Gerstmann et al. 1996; Plavka et al. 1999; Zivanovic et al. 2014) aber auch bei erwachsenen Patienten mit ARDS Verwendung findet (Bollen et al. 2005; David et al. 2003; Mehta et al. 2001; Mehta et al. 2004). Durch die spezielle Mechanik ist diese Beatmungsform potenziell lungenprotektiv.

Zur Durchführung einer HFOV-Beatmung wird ein Beatmungssystem eingesetzt, bei dem mittels eines hohen Atemgasflusses (meist 20-50 l/min) ein kontinuierlicher Atemwegsdruck (*Continuous Positive Airway Pressure*, CPAP) aufgebaut wird. Zusätzlich werden bei der HFOV-Beatmung auf Basis des kontinuierlichen Atemwegsdrucks hochfrequent oszillierende Druckamplituden mit einer Frequenz meist zwischen 5-8 Hz bei erwachsenen Patienten appliziert. Dies ist der wesentliche Unterschied zu einer konventionellen, maschinell unterstützten Spontanatmung mittels CPAP. Eine klassische CPAP-Therapie ist nur durch eine Spontanatemaktivität des Patienten möglich. Hierbei

atmet der Patient selbstständig ein und aus, während durch das Beatmungsgerät ein kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck aufrechterhalten wird. Hierdurch kann insbesondere bei Patienten mit kardiogenem Lungenödem eine Verringerung der Atelektasenbildung und eine Verbesserung des Gasaustausches erreicht werden. Bei einer HFOV-Beatmung ist eine Spontanatemaktivität des Patienten in aller Regel nicht vorhanden und nicht notwendig. Der Gasaustausch erfolgt hier durch die beschriebenen hochfrequenten Druckoszillationen bei Vorliegen eines kontinuierlichen Atemwegsdrucks (CPAP). Die durch die hochfrequente Oszillation erreichten Tidalvolumina verhalten sich zur gewählten Beatmungsfrequenz antiproportional (hohe Frequenz, kleine Tidalvolumina). In der klinischen Praxis werden dabei in der Regel sehr kleine Tidalvolumina deutlich unterhalb des anatomischen Totraums erreicht (Hager et al. 2007).

Basierend auf dem hohen kontinuierlichen Atemgasfluss während der Durchführung einer HFOV, der das Atemminutenvolumen eines Patienten bei konventioneller Beatmung deutlich überschreitet, resultiert eine erhebliche Dilution des Kohlenstoffdioxidgehalts in der Exspirationsluft. Ein weiterer Effekt ist die kontinuierliche CO₂-Elimination während der HFOV, welche sich aufgrund verschiedener physikalischer Ursachen grundsätzlich von der tidalen Elimination während der konventionellen Beatmung unterscheidet und eine zusätzliche Dilution der CO₂-Konzentration über den Zeitverlauf bedingt. Um trotz dieser niedrigen CO₂-Konzentrationen kapnometrische Messungen durchführen zu können, bedarf es besonders empfindlicher Kapnometer.

Aufgabenstellung

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Prüfung der folgenden Hypothesen:

- Volumetrische Kapnometrie lässt sich im Tiermodell unter HFOV durchführen.
- Die gemessene CO₂-Elimination (VCO₂) hängt bei stabilem Herzzeitvolumen vom angewendeten kontinuierlichen Distensionsdruck (CDP) ab.
- Die Lungendehnbarkeit (Compliance) und die zugrunde liegenden Lungenvolumina lassen sich durch ein mathematisches Modell, das neben CDP auch VCO₂ einbezieht, genauer berechnen.

Die volumetrische Kapnometrie wird mit diversen hämodynamischen Messungen, quantitativer Computertomographie, Blutgasanalysen, Pulsoxymetrie, Elektrokardiographie, Temperaturmessung, ventilatorischen Messungen und Berechnungen sowie Bestimmung des transpulmonalen Drucks mittels Ösophagusmanometrie kombiniert. Durch den Vergleich mit den diversen anderen Überwachungsmaßnahmen soll so geprüft werden, ob sie ein geeignetes Maß für die ventilatorische Effizienz ist. Als nicht-invasives Monitoring könnte die volumetrische Kapnometrie somit gegebenenfalls ergänzend zur individuellen Optimierung der Beatmungsparameter bei HFOV-Beatmung verwendet werden. Eine weitere nützliche Anwendung ist das Potenzial der Kapnometrie, durch rasche Veränderungen der Echtzeitdaten, Tubusobstruktionen oder Diskonnektionen sicher zu erkennen.

2. Grundlagen

2.1 Grundlagen der CO₂-Elimination

Physiologische Mechanismen

Endprodukt der zellulären Atmung ist neben Wasser das Gas Kohlenstoffdioxid (CO₂), der physiologisch vollständig oxidierte Kohlenstoff. Dieses Gas ist relativ gut wasser- und blutlöslich, wobei in wässriger Lösung und insbesondere durch die erythrozytäre Carboanhydrase gefördert Kohlensäure entsteht (H₂CO₃). Die Kohlensäure und ihre Salze sind die wichtigsten Transportformen des CO2. Hinzu kommen geringe Mengen physikalisch gelöstes und an die NH2-Gruppen des Hämoglobins gebundenes Gas (sogenanntes Carbamino-Hämoglobin) (Larsen und Ziegenfuss 2009). Neben dem im Blut transportierten CO2 wird das Gas in Geweben des Körpers, wie zum Beispiel der Muskulatur und dem Fettgewebe gespeichert. In seiner Transportform als Kohlensäure dissoziiert es spontan zu Hydrogencarbonaten, Carbonaten und Protonen. Insgesamt gilt Kohlensäure mit dieser Dissoziation als eine mittelstarke Säure (pKs = 3,88). Von großer Bedeutung für die CO₂-Elimination ist vor allem, dass sich durch die oben beschriebenen Reaktionen viel mehr CO₂ im Blut chemisch gelöst transportieren lässt, als es rein physikalisch möglich wäre. Das physikalisch gelöste CO₂ steht mit dem chemisch gelösten CO₂ in einem Gleichgewicht. Dadurch steht der totale CO₂-Gehalt ebenfalls mit dem CO₂-Partialdruck in einem Gleichgewicht (Jelkmann 2010).

Nach dem 1. Fickschen Diffusionsgesetz ist der Strom eines diffundierenden Gases proportional zur Diffusionsleitfähigkeit (K), der Fläche (F) und der Partialdruckdifferenz (ΔP) und antiproportional zur Dicke (d), durch die es diffundieren muss.

$$\dot{M} = K \cdot \frac{F}{d} \cdot \Delta P = K \cdot \frac{F}{d} \cdot \frac{P_{a}CO_{2}}{P_{A}CO_{2}}$$

Formel 1: 1. Ficksches Diffusionsgesetz

- *M*: Diffusionsstrom, pro Zeiteinheit ausgetauschte Stoffmenge
- K: Stoffspezifische Diffusionsleitfähigkeit
- F: Diffusionsfläche, über welcher der Austausch abläuft
- d: Schichtdicke

ΔP: Partialdruckdifferenz zwischen den Schichten

- P_aCO₂: Arterieller Kohlendioxidpartialdruck
- P_ACO₂: Alveolärer Kohlendioxidpartialdruck

Der arterielle CO₂-Partialdruck (P_aCO₂) unter Normoventilation liegt bei circa 40 mmHg (5,3 kPa). Der alveoläre P_ACO₂ korreliert primär mit dem arteriellen P_aCO₂. In den Alveolen kommt es zu einem raschen Angleichen des arteriellen und des alveolären PCO₂ (hohe Diffusionsleitfähigkeit für CO₂). Durch eine kontinuierliche Ventilation wird die Partialdruckdifferenz zwischen pulmonalarterieller Kapillare und Alveole aufrechterhalten und somit eine kontinuierliche CO₂-Elimination durch Diffusion gewährleistet (Kunzelmann und Thews 2010). Wenn sich die Größe der verfügbaren Lungenoberfläche oder die Dicke der Diffusionsschicht durch eine Lungenschädigung verändert, wie es beispielsweise beim ARDS durch Atelektasen oder Lungenödem der Fall ist, kommt es zu einer Reduktion der Diffusionskapazität für CO₂. Die Menge der alveolären CO₂-Diffusion wird durch Veränderungen der pulmonalen Perfusion beeinflusst: Durch eine Steigerung oder Senkung des Herzzeitvolumens steigt oder fällt die Menge des für den Gasaustausch zur Verfügung stehenden CO₂-reichen pulmonalarteriellen Blutes (Boutellier 2010).

Durch intrapulmonale Perfusion in atelektatischen Lungenarealen, in denen kein Gasaustausch stattfinden kann, kommt es zu einem funktionellen Shuntareal (Workman et al. 1965). Hierdurch kommt es in der weiteren Folge zur Retention von CO₂ im Blutkreislauf und damit letztlich zur arteriellen Hyperkapnie (Fletcher et al. 1981; Kunzelmann und Thews 2010).



Abb. 1: "Three-compartment lung model" aus Workmann et al. 1965 illustriert den Einfluss des Perfusions-/Ventilations-Verhältnisses auf den alveolären Shunt und Totraum. "u p, v" steht für nicht-perfundierte, jedoch ventilierte Areale, "u v, p" für nicht-ventilierte, jedoch perfundierte und "v, p" für Areale, die sowohl ventiliert als auch perfundiert werden.

Diese Mechanismen spielen eine wichtige Rolle bei der Entstehung der Hyperkapnie im Rahmen des akuten Lungenversagens (ARDS), bei dem es häufig zur Ausbildung von Shunt durch Atelektasenbildung kommt. Eine Totraumventilation liegt vor, wenn ventilierte Lungenareale nicht perfundiert werden. Klassisches Beispiel ist die Lungen-

arterienembolie, bei der es durch thrombembolische Verlegung der pulmonalarteriellen Verlust der CO₂-Diffusionsfähigkeit Strombahn zu einem im nachfolgenden pulmonalkapillären Stromgebiet kommt. Folge ist ein Anstieg des arteriellen CO₂-Gehalts und eine Abnahme der alveolären CO₂-Elimination. Abbildung 1 zeigt schematisch drei Konstellationen des Perfusions-/Ventilationsverhältnisses. "up, v" ist nicht-perfundiert, jedoch ventiliertes Lungenareal, wie es bei einer Lungenarterienembolie auftritt. "uv. p" ist nicht-ventilierte, jedoch perfundierte Lunge, wie sie bei Atelektase auftritt. Das dritte Areal "v, p" ist sowohl ausreichend ventiliert als auch perfundiert, sodass es suffizient am Gasaustausch teilnehmen kann.

Folgen extensiver Hypo- und Hyperkapnie

Hypo- und Hyperkapnie sind Folgen von Störungen der Homöostase der kardiopulmonalen Funktion. Systemisch bedeutsam sind dabei primär die Veränderungen des pH-Werts und die Veränderungen der CO₂-Konzentrationen. Eine primär respiratorisch durch Hyperventilation verursachte Hypokapnie führt ohne metabolische Kompensation zu einer respiratorischen Alkalose (pH>7,45) und einem verminderten P_aCO₂ (<40 mmHg). Durch den erhöhten pH-Wert kommt es zu Hypokaliämie (durch Kaliumaufnahme in die Zellen) und relativer Hypocalcämie (durch Bindung des Ca²⁺ an anionische Plasmaproteine). Beides führt zu einer Übererregbarkeit von Nerven-, Muskel- und Herzzellen (Lang 2010). Bei weit fortgeschrittener Hyperventilation kommt es zu sogenannten Karpopedalspasmen mit klassischer Pfötchenstellung der Hände und Krampfanfällen (Guaranha et al. 2005). Durch die geringere CO₂-Konzentration verringert sich der Atemantrieb und es kommt zu einer gesteigerten zerebralen Vasokonstriktion bis zu ischämischen Veränderungen (Richter 2010). Eine nicht-kompensierte, primär respiratorisch bedingte Hyperkapnie führt zu einer respiratorischen Azidose (pH<7,35) und einem erhöhten P_aCO₂ (>40 mmHg). Sie kann durch eine verminderte Ventilation, Lungenperfusion oder pulmonale Diffusionskapazität hervorgerufen werden (Lang 2010). Die Dilatation von peripheren und zerebralen Gefäßen ist primär ein Effekt des erhöhten P_aCO₂. So steigt zwar die mögliche O₂-Abgabe vom Blut in periphere Gewebe, allerdings kann es durch zerebrale Vasodilatation zu einer Steigerung des intrakraniellen Drucks kommen (Larsen und Ziegenfuss 2009). Umgekehrt kommt es durch arterielle Hyperkapnie zu einer pulmonalarteriellen Vasokonstriktion mit Erhöhung des pulmonalarteriellen Drucks. Ferner kommt es durch akute Hyperkapnie mit Azidose zu einer Hyperglykämie und Hyperkaliämie (Lang 2010).

2.2 Hochfrequenz-Oszillationsventilation

Die Hochfrequenz-Oszillationsventilation (HFOV) ist eine Form der mechanischen Beatmung. Durch ihre spezielle Funktionsweise erfüllt sie in besonderer Weise die Anforderungen an eine lungenprotektive Beatmung und findet aus diesem Grund ihre Indikation zur Beatmung unreifer Lungen in der Neonatologie sowie bei der Beatmung von Patienten mit ARDS (Bollen et al. 2005; Bouchut et al. 2004; Zivanovic et al. 2014).

Eine weitere Indikation für den Einsatz der HFOV ist der Einsatz als "Rescue"-Verfahren bei schwerster refraktärer Hypoxämie im ARDS, welche mittels konventioneller mechanischer Beatmung nicht mehr beherrschbar ist (Camporota et al. 2013).

Funktionsweise

Die HFOV basiert wie alle modernen mechanischen Beatmungsformen auf dem Prinzip der Überdruckbeatmung. Dabei wird durch Erzeugung eines positiven Druckgradienten zwischen Alveolarraum und Atmosphäre (transpulmonaler Druck, P_{tp}) der Thorax von innen gedehnt (Larsen und Ziegenfuss 2009).

Bei der HFOV wird der P_{tp} über einen kontinuierlichen Gasfluss (Flow) von 30-60 l/min aufgebaut (Chan et al. 2007). Gegen diesen Flow wirken ein Widerstandsventil, die Compliance der Lunge sowie Widerstände in den mechanischen und anatomischen Atemwegen. Abbildung 2 "Patientenkreislauf" des 3100B (aus der Bedienungsanleitung des Herstellers, CareFusion 2011a) und Abbildung 3 (aus der Patentschrift, Jensen 1984) zeigen den Aufbau des mit dem Patienten verbunden Geräteteils fotorealistisch und schematisch: Das Gas fließt über ein den Flow (Gasfluss pro Zeit) regulierendes Ventil (482) durch einen Befeuchter (483), bevor es über eine Schlauchverbindung (484 / *Bias Flow Tube*) den Oszillator erreicht. Dieser bewegt in der gewählten Frequenz, ähnlich wie ein großer Lautsprecher, die Luft in dem exspiratorischen und inspiratorischen Schenkel, sodass die charakteristischen Gastransportformen entstehen.



Abb. 2: SensorMedics 3100B, ein gängiges Beatmungsgeräte für HFOV bei Erwachsenen.



Abb. 3: Schema der Verbindung HFOV-Gerät-Patient; Erklärungen zu den Nummerierungen im Text.

Tidalvolumen und Frequenz bestimmen zusammen das Atemmuster und die Gasmenge, die die Alveolen erreicht. Dabei kommen bei HFOV Atemfrequenzen zwischen 4-15 Hz (240-900 /min⁻¹) zum Einsatz, die von einem Kolben oder einer oszillierenden Membran erzeugt werden (s. o.). Diese Oszillationen dienen dazu, das Gas in Beatmungsgerät, Tubus und Lunge in Schwingungen zu versetzen.

Das vom Oszillator bewegte Tidalvolumen ist sehr gering und liegt meist unterhalb des anatomischen Totraums. Seine Größe ist hierbei proportional zur Oszillationsamplitude (Power) und Inspirationszeit und antiproportional zur Frequenz der Oszillation. Abbildung 4 zeigt die Beziehung von Tidalvolumen und Frequenz bei Verwendung eines 7,0-mm-Endotrachealtubus. Man erkennt deutlich die Abnahme des Tidalvolumens mit steigender Atemfrequenz.

Die alveoläre Ventilation korreliert positiv mit dem Beatmungsdruck, negativ mit dem Atemwegswiderstand sowie positiv mit der Dehnbarkeit (Compliance) der Lunge und des Thorax (Bouchut et al. 2004).

Für die konventionelle Beatmung ergibt sich aus der Ruhedehnungskurve, dass bei hohen oder sehr niedrigen mittleren Atemwegsdrücken eine geringe pulmonale Compliance nachweisbar ist. Die Auswirkungen einer veränderten Compliance auf das Tidalvolumen bei HFOV-Beatmung sind jedoch gering. Eine Veränderung der physiologischen Compliance um eine Zehnerpotenz bewirkt, dass das Tidalvolumen nur um wenige Milliliter steigt beziehungsweise sinkt, sodass andere Variablen, vorrangig Frequenz und Tubusdurchmesser, für das resultierende Tidalvolumen entscheidender sind (Rožánek et al. 2013).

Durch die hohen Frequenzen ist es durch verschiedene physikalische Mechanismen möglich, mit einem Tidalvolumen unterhalb des anatomischen Totraums eine suffiziente Beatmung zu erreichen: Proximale Alveoli können trotz des geringen Tidalvolumens direkt dem Luftstrom ausgesetzt sein (*Bulk Flow*). Dieser Effekt hängt somit, wie das Tidalvolumen, von der Inspirationszeit, Amplitude und Frequenz ab. Als Pendelluft wird der Luftstrom zwischen benachbarten Alveoli bezeichnet. Aufgrund unterschiedlicher Complianceprofile öffnen und schließen sich diese zu unterschiedlichen Druckphasen und zeitlichen Längen.



Abb. 4: Distales Tidalvolumen zur Frequenz bei maximaler Leistung und 33 % Inspirationszeit, einem 7,0 ETT und einer Compliance von 19 ml/mbar.



Abb. 5: Ruhedehnungskurve des Atemapparats aus Kunzelmann und Thews 2010. Mit freundlicher Genehmigung von Prof. Oliver Thews. Die rote sigmoidale Kurve ist die Summe der mechanischen Eigenschaften von Lunge und Thorax.

Aufgrund asymmetrischer Geschwindigkeitsprofile kommt es sowohl zur Durchmischung als auch zu einem allmählichen Luftstrom in tiefere Lungenareale: Wenn der Luftstrom in den Bronchien modellhaft als ein laminarer Strom in einem Zylinder angenommen wird, weist das Strömungsprofil eine parabolische Form auf. Die äußeren Strömungsschichten werden durch Reibung an den Wänden gebremst, wohingegen die zentralen Schichten sich schneller bewegen können und tiefer in die Lungen vordringen. Durch die Herzbewegung kommt es besonders im benachbarten Lungengewebe zu Durchmischungen, die zum Gastransport unter HFOV beitragen können. Besonders in den terminalen Lungenabschnitten, in denen aufgrund ihres sehr hohen Gesamtdurchmessers eine geringe Strömungsgeschwindigkeit vorliegt, spielt Diffusion bei jeder Ventilationsform eine Rolle.

Der Diffusionseffekt wird durch die sogenannte Taylor-Dispersion verstärkt, bei der es zu Durchmischungen zwischen den Luftschichten im *Bulk Flow* und zu daraus folgenden Verwirbelungen und Turbulenzen kommt (Bouchut et al. 2004; Chan et al. 2007; Krishnan und Brower 2000; Pillow 2005).

Indikation ARDS

Die HFOV wird bei therapierefraktärem Lungenversagen mit Hypoxie, insbesondere bei Neugeborenen, aber auch bei Erwachsenen als Beatmungsverfahren angewendet.

Allerdings wurde 2012 in einer großen multizentrischen Studie zur Beatmung mittels HFOV bei ARDS beim Erwachsenen keine Reduktion der Mortalität festgestellt und in einer weiteren multizentrischen Studie sogar eine erhöhte Mortalität konstatiert (Ferguson et al. 2013; Latt et al. 2015).

Das akute Lungenversagen (ARDS – *Acute Respiratory Distress Syndrome*), das als die Endstrecke einer Vielzahl von eigenständigen Krankheiten und nicht als Krankheit an sich betrachtet werden kann, stellt aufgrund seiner hohen Mortalität von durchschnittlich über 50% weiterhin eine intensivmedizinische Herausforderung dar (Quintel 2014).

Die aktuelle Definition des Syndroms, die sogenannte Berlin Definition, beschreibt ARDS anhand von vier Punkten und unterteilt es in drei Schweregrade: Die Akuität ist gegeben, wenn sich das Syndrom innerhalb von einer Woche nach Erkrankung oder Exazerbation einstellt. Die radiologische Bildgebung muss beidseitige Verschattungen, die nicht durch Ergüsse, Lungenkollaps oder Tumoren erklärbar sind, ergeben. Das Lungenödem (als Ursache der Verschattung) darf nicht ausschließlich durch Herzschwäche oder Volumenüberlast erklärbar sein. Der vierte Punkt, der auch den Schweregrad der

Erkrankung festlegt, ist die Oxygenierung in Abhängigkeit vom PEEP, dem positiven endexspiratorischen Druck (*Positive End Expiratory Pressure*). Stets bei einem PEEP von ≥ 5 cm H₂O gemessen, liegt zwischen dem Verhältnis aus arteriellem Sauerstoffpartialdruck zur inspiratorischen Sauerstoffkonzentration, P_aO₂/F_iO₂, bei 300 bis 200 mmHg ein leichtes ARDS, zwischen 200 und 100 ein mittleres/moderates und unter 100 mmHg ein schweres ARDS vor (The ARDS Definition Task Force 2012).

Hauptursache der schweren Hypoxie bei ARDS ist der schwerkraftabhängige, durch erhöhte Lungenpermeabilität entstehende Shunt (Quintel 2014). Dieser Begriff bezeichnet eine pulmonale Verbindung zwischen arteriellem und venösem System, die nicht mit den ventilierten Alveolen in Kontakt steht. Mit dem Shunt kommt es im Körperkreislauf zu einer erhöhten Beimischung nicht-arterialisierten, CO₂-reichen Blutes. Ursache des Shunts beim Lungenversagen ist einerseits Atelektase und anderseits das Lungenödem. Schleim oder ein Bronchospasmus können ebenfalls zu einer stark behinderten Ventilation mit folgendem Shunt führen. In Betrachtung der Blutgase verhält sich Shunt wie Totraumvolumen und vermindert so die Oxygenierung (Hedenstierna und Sandhagen 2006).

Um diesen lebensbedrohlichen Zustand beim ARDS zu verbessern, müssen rekrutierbare Lungenareale möglichst vollständig eröffnet werden und eröffnet bleiben, um mit einer angemessenen Sauerstoffkonzentration ventiliert werden zu können. Dabei darf das Risiko der Überblähung bereits geöffneter Lungenareale nicht außer Betracht gelassen werden. Die Lungen einiger Patienten erweisen sich als nicht rekrutierbar, sodass aggressive Rekrutierungsmanöver tendenziell eher die noch funktionellen Lungenbereiche schädigen würden, anstatt die ventilatorische Effizienz durch Öffnung kollabierter Bereiche zu verbessern (American Thoracic Society 1999; Gattinoni et al. 2006; Grasse et al. 2005; Rouby 2003).

Ein mögliches Rekrutierungsmanöver bei ARDS-Patienten unter HFOV ist das sogenannte 40x40-Verfahren, das in der OSCILLATE-Studie verwendet wurde. Hierbei wird mit F_iO₂ von 100% und ohne "Cuff-Leak" der mPaw innerhalb von 10 Sekunden auf 40 cmH₂O gesteigert. Der mPaw wird innerhalb weiterer 10 Sekunden und die F_iO₂ anschließend wieder auf den Zielwert gesenkt (Ferguson et al. 2013b). Aufgrund der potenziellen Schädlichkeit solcher Verfahren sollte ihre Wirksamkeit, d. h. Öffnung zuvor kollabierter Areale, radiologisch oder anderweitig kontrolliert werden.

2.3 Kapnometrie

Mittels der Kapnometrie wird die CO₂-Menge im Atemgas bestimmt und Rückschluss auf den P_aCO_2 gewonnen. Sie wird häufig durch Kapnographie zu einer Kurve aufbereitet, die zusätzlich Aufschluss über die Beatmung geben kann. Eine übliche Methode zur Messung des CO₂ nutzt die Eigenschaft des Gases zur Absorption von infrarotem Licht. So lässt sich mittels des Lambert-Beerschen Gesetzes durch die gemessene Absorption (A) bei bekanntem Extinktionskoeffizieten (ϵ) und Länge des Strahlengangs (L) die Konzentration (c) des Gases bestimmen (Hieronymi et al. 2011).

$$A = \varepsilon \times L \times c$$

Formel 2: Lambert-Beersches Gesetz als Grundlage der optischen CO₂-Messung

A: Absorption einer Strahlung beim Durchtreten eines Gases

- ε: Stoff- und wellenlängenspezifischer Extinktionskoeffizient
- L: Länge des Strahlenganges
- c: Konzentration des Gases

Die hohen Atemfrequenzen unter HFOV führten bei konventioneller Abtastrate der Kapnometer und Aufzeichnungsgeschwindigkeit der Computer zu Schwierigkeiten bei der Echtzeit-CO₂-Bestimmung.

Verschiedene metabolische, hämodynamische, pulmonale und technische Faktoren haben Einfluss auf die Kapnometrie. Daher sind die wechselseitige Beeinflussung der Faktoren und die Schwierigkeit der Interpretation der Kapnometrie offenkundig. So lassen sich mittels Kapnographie der Erfolg der Intubation sowie eine Fehlintubation oder Diskonnektion erkennen. Für Veränderungen der Kreislaufsituation, wie bei Hyper- oder Hypothermie sowie hämodynamische Änderungen, lassen sich im Kapnogramm in Form einer erhöhten bzw. verminderten CO₂-Elimination unmittelbar Hinweise finden. Stenosen, Obstruktionen sowie Anzeichen einer Lungenembolie oder eines Pneumothorax lassen sich schnellstmöglich und nicht-invasiv erkennen. Unter konventioneller Atmung lassen sich über den Verlauf der Kurve während eines Atemzuges Rückschlüsse auf den Totraum sowie das Ventilations-/Perfusionsverhältnis und den Shunt ziehen (Hieronymi et al. 2011). Unter HFOV lassen sich physiologische Informationen nicht aus dem Verlauf einer exspiratorischen PCO₂-Kurve, sondern nur aus der Konzentration und Menge pro Zeit (volumetrische Kapnometrie) ableiten, sodass die möglichen Störfaktoren differenziert werden müssen, um eine Veränderung sicher zu erkennen.

3. Materialien und Methoden

3.1 Versuchstiere

Die Versuche wurden nach positivem Votum des Tierversuchs-Komitees der Universität Göttingen und Genehmigung des Niedersächsischen Landesamtes für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit durchgeführt (509.42502/01-A-13.01 und 3314.42502-04-013/09). Es wurde angenommen, dass mit fünf Tieren statistisch aussagekräftige Ergebnisse zu erzielen sind. Die Entscheidung fiel auf ausgewachsene Göttinger Minischweine mit einem Gewicht von etwa 40 kg. Drei Tage vor Versuchsbeginn wurden die Tiere aus einem Versuchsgut der Universität Göttingen, auf dem sie bisher lebten, in die Zentrale Tierexperimentellen Einrichtung (ZTE) der Universitätsmedizin Göttingen (UMG) überführt, damit sie sich eingewöhnen konnten und möglichst wenig Stress erfuhren.

3.2 Versuchsaufbau und Datenaufzeichnung

Der Versuchsaufbau verteilte sich auf den Tier-OP in der ZTE und die Untersuchungsräume der Radiologie der UMG. Es wurden eigens für die Großtierversuche konzipierte Transport- und Datenaufzeichnungslösungen verwendet.

Die Versuchsvorbereitung, die ARDS-Induktion und das Versuchsende fanden im Tier-OP statt. Der Operationstisch wurde mittels einer elektrischen Heizdecke aufgewärmt und mit keimarmen, sauberen Decken und Tüchern abgedeckt. Zur Stabilisierung der Position der Tiere wurden die Tiere mittels Fixationsbändern an den Extremitäten am OP-Tisch fixiert. Der transportable Versuchsaufbau beinhaltete den Messturm für das hämodynamische ventilatorische Monitoring sowie einen Messturm zur kapnometrischen und Datenerfassung. Des Weiteren wurde eine Transporteinheit für das Versuchstier und ein konventionelles Beatmungsgerät (AVEA®, CareFusion, San Diego CA, USA) zur Durchführung der konventionellen Beatmung im Tier-OP und im CT vorgehalten. In der Transporteinheit wurden neben dem Tier auch die im CT benötigten Medikamente und Infusionen transportiert.

Für die Durchführung der HFOV wurde ein SensorMedics 3100B Hochfrequenzoszillationsbeatmungsgerät verwendet (Cardinal Health, Dublin, Ohio, USA).

Aufzeichnungsmethoden und Versuchsaufbau des hämodynamischen Monitoring

Da die CO₂-Elimination neben Veränderungen der Beatmungsparameter und der CO₂-Produktion vom CO₂-Transport im Körper abhängt, wurden zusätzlich Veränderungen des Herzzeitvolumens (HZV) erfasst, da diese zu einer veränderten Lungenperfusion und CO₂-Elimination führen.

Neben der kapnometrischen Untersuchung der Exspirationsatemgase wurden Blutgasanalysen zur Bestimmung des arteriellen und gemischt-venösen PCO₂ und PO₂ durchgeführt. Zur Aufzeichnung der erweiterten hämodynamischen Daten wurde ein PiCCOplus System (PULSION Medical Systems, Feldkirchen) verwendet (siehe Abbildung 6). Mit diesem System wurde das HZV kontinuierlich mittels Pulskonturanalyse und in regelmäßigen Abständen mittels transpulmonaler Thermodilution bestimmt (Jansen et al. 2001; PULSION Medical System SE 2013). Der arterielle Katheter wurde in der A. femoralis in Seldinger-Technik eingebracht und fixiert. Über einen zentralvenösen Zugang in der V. jugularis interna wurden die transkardiopulmonale Thermoboli durch Gabe von kalter isotoner Natriumchloridlösung appliziert. Es wurden jeweils drei Messungen des Herzzeitvolumens mittels Thermodilution durchgeführt. Bei Abweichungen der Einzelmessungen um mehr als 10% wurden weitere Messungen durchgeführt, sodass mindestens drei, nicht mehr als 10% voneinander abweichende Einzelmessungen vorlagen. Anschließend wurde der Mittelwert der Messungen bestimmt und in der Datenerfassung gespeichert.

Das verwendete hämodynamische Monitoring erlaubte außerdem die Messung verschiedener hämodynamischer und pulmonaler Parameter:

- Die Schlagvolumen-Variation (SVV), um die Volumenreagibilität der Versuchstiere einzuschätzen,
- der extravaskuläre Lungenwasser-Index (ELWI) zur Einschätzung des induzierten Lungenschadens anhand des entstandenen Ödems,
- der pulmonalvaskuläre Permeabilitätsindex (PVPI), um die Ursache des Ödems abzusichern,
- der systemische vaskuläre Widerstandsindex (SVRI) f
 ür die Nachlast (PULSION Medical Systems SE 2016).



Abb: 6: Aufbau des hämodynamischern und ventilatorischen Monitorings mittels Thermodilution, Pulskonturanalyse, Ösophagusmanometrie, Kapnometrie und Flowmessung. Zur Messung der Hämodynamik wird kaltes Injektat zentralvenös verabreicht, durchquert Herz und Lunge, bis seine Auswirkungen auf die Bluttemperatur arteriell gemessen werden. Gleichzeitig wurden zum ventilatorischen Monitoring Ösophagusdruck, Kohlendioxidpartialdruck und Atemgasflow gemessen.

Die verschiedenen Daten des erweiterten hämodynamischen Monitorings wurden zusammen mit EKG, Sauerstoffsättigung und Körpertemperaturmessung auf einem handelsüblichen Intensivüberwachungsmonitor graphisch dargestellt (Datex Ohmeda AS/3, Datex-Engström Deutschland, Achim) und mit der Software PiCCO-VoLEF Data Acquisition im *.txt Format auf einem Computer gespeichert.

Neben der Bestimmung der Standardparameter des erweiterten hämodynamischen Monitorings erlaubt die Verwendung der transkardiopulmonalen Thermodilution auch die Bestimmung des extravaskulären Lungenwassers (EVLW) sowie des pumonalvaskulären Permeabilitätsindices (PVPI). So konnten intraexperimentell Aussagen über den Grad des experimentell induzierten Lungenödems der Versuchstiere getroffen werden.

Aufbau und Aufzeichnung des ventilatorischen Monitoring

Die Beatmung wurde bis zum Beginn der Messung konventionell durchgeführt (siehe S. 20). Der transpulmonale Druck wurde durch den ösophagealen- und Atemwegsdruck bestimmt. Der ösophageale Drucksensor wurde direkt mit dem AVEA-Beatmungsgerät konnektiert und die gewonnenen Messdaten mittels eines speziell für die Versuchsdurchführung entwickelten Datenaufzeichnungssystem mit einer Abtastrate von 200 Hz aufgezeichnet (BiCore, Firma CareFusion, Tom Leenhoven).

Dieses System zeichnete außerdem die folgenden Parameter während der Durchführung der HFOV auf: Atemgasfluss (Flow), mittlerer Distensionsdruck (CDP) und den Kohlenstoffdioxidpartialdruck im Atemgas des HFOV-Systems (pCO₂). Das Atemgas der HFOV wurde mittels eines elektrisch betriebenen Atemgasbefeuchters auf 100% Luftfeuchtigkeit angereichert (Humidifier MR850, Fisher & Paykel ®, Auckland, New Zealand).

Aufzeichnung des pCO2

Zur Aufzeichnung des PCO₂ wurde ein CO₂-Sensor (Capnostat 5 ®, OEM Respironics, Wallingford, Connecticut, USA) in den exspiratorischen Schenkel des Beatmungssystems eingesetzt und mit dem externen BiCore-Messgerät verbunden.

Laut Herstellerangaben liegt die Auflösung der CO₂-Messung bei pCO₂-Werten < 70 mmHg bei 0,1 mmHg, wobei die Messgenauigkeit im Bereich \leq 40 mmHg um \pm 2 mmHg und 41-70 bei \pm 5% liegt (Respironics 2007). Die Messgenauigkeit wurde bereits von Hartdorff et al. in einem ähnlichen Aufbau unter HFOV statistisch untersucht. Demnach variiert die kapnometrische Berechnung in diesem Aufbau um etwa +/-1,5 mmHg (Hartdorff et al. 2014).

Transporteinheit

Die Transporteinheit, eine vom Medizintechniker der Klinik für Anästhesiologie, Herrn Wilfried Fraatz, konstruierte Einzelanfertigung, dient dem schonenden Transport des Tieres aus dem Tier-OP in den CT-Raum, wobei sie es ermöglicht, dass das Tier mittels der integrierten Transporttrage auf den CT-Tisch gehoben werden kann (Abbildung 8). Im fahrbaren stählernen Unterbau finden Medikamente, Verbrauchsmaterial und technisches Zubehör Platz. Zudem beinhaltet die Transporteinheit einen Infusionsständer, sodass eine störungsfreie Volumensubstitution und Narkose mittels Spritzenpumpe sichergestellt

wurde. Die Transporttrage selbst besteht aus einer Kunststoffwanne und einem Kunststoffunterbau. Sie kann an den hölzernen Griffen stoß- und vibrationsarm sowie ohne die Lagerung des Versuchstiers zu verändern, aus dem stählernen Unterbau gehoben werden. Durch die verwendeten Materialien entstehen im CT keine radiologischen Artefakte.

3.3 Versuchsvorbereitungen

Prämedikation, Anxiolyse und Sedierung

Den Tieren wurde etwa 30 bis 60 Minuten vor Beginn der intramuskulären Analgosedierung 10 bis 20 mg Diazepam in oraler Form (sogenannte Fresskugel) verabreicht. Die Analgosedierung erfolgte im Anschluss mittels Gabe von 2 mg/kg KG Azaperon (Stresnil ®, Firma Janssen, Neuss) und 10 mg/kg KG Ketamin (Firma Inresa, Freiburg i. Br.), welche intramuskulär in den Nacken der Versuchstiere injiziert wurden. Nach erfolgter Sedierung wurden periphere Venenzugänge in das Ohr der Tiere gelegt und weitere 4 bis 8 mg Midazolam (ratiopharm, Ulm) intravenös injiziert.

Anästhesie und Dauerinfusion

Vor Beginn der Intubation wurde den Tieren 200 mg Propofol (B. Braun, Melsungen) und 0,2 mg Fentanyl (Janssen, Neuss) zentralvenös verabreicht, um eine tiefe Allgemeinanästhesie einzuleiten. Es erfolgte dann in Bauchlage die Intubation mit einem 7,0-mm-Endotrachealtubus (ETT). Es erfolgte anschließend die kapnometrische Verifikation der endotrachealen Tubuslage.

Die Anästhesie wurde mittels bis zu 5 Spritzenpumpen (Perfusor secura FT, B. Braun, Melsungen) sichergestellt. Mit ihnen wurde 10 mg/h Midazolam, 800 mg/h Ketamin und bei Bedarf Rocuronium (Esmeron, Essex Pharma, München/ Rocuronium, Inresa, Freiburg i. Br.), Epinephrin und Norepinephrin (Suprarenin und Arterenol, Sanofi, Paris) zentralvenös appliziert.

Während Midazolam und Ketamin im Rahmen der Anästhesie zur Analgosedierung eingesetzt wurden, diente Rocuronium der Relaxation der Atemmuskulatur, um eine unwahrscheinliche, aber eventuell eintretende Spontanatmung trotz tiefer Allgemeinanästhesie zu verhindern. Spontanatmung hätte sowohl zu Störungen bei der Datenaufzeichnung als auch durch die entstehenden Druckschwankungen zu einem Alarm und Anhalten des HFOV-Geräts führen können (CareFusion 2011a). Rocuronium wurde

nur bei den Tieren 02 und 03 eingesetzt (0,5 mg/kg KG /h). Bei den Tieren 04 bis 07 kam es trotz Fehlen des Muskelrelaxans zu keiner Spontanatmung, bei Tier 08 musste der letzte Messpunkt der Atemgase wegen Spontanatmung verworfen werden. Die Katecholamine wurden bei Bedarf zur Regulation der Kreislaufsituation genutzt.

Versuchsvorbereitende Beatmung

Das Beatmungsgerät wurde in einem Modus für volumenkontrollierte Beatmung (CMV) (CareFusion 2011b) mit einer F_iO_2 von 100%, einem Inspirationsdruck von 15 mbar und einem mittels Ösophagealsonde (SmartCath® Ösophagussonde, CareFusion, San Diego CA, USA) gewählten PEEP betrieben (6-10 mbar), sodass der resultierende transpulmonale Druck (P_{tp}) positiv gehalten wurde (Loring et al. 2010). Das Tidalvolumen wurde lungenprotektiv gewählt und lag zwischen 6,0 und 8,0 ml/kg Körpergewicht.

Intensivmedizinische Überwachung

Zur Überwachung der Hämodynamik und der zentralen Drücke wurde den Tieren ein arterieller PiCCO®-Katheter (siehe auch S. 16f), ein zentralvenöser Katheter (mittels Seldinger-Technik) und eine zentralvenöse Schleuse angelegt. Durch Thermodilutionsmessung des Herz-Zeit-Volumens wurden regelmäßige Bestimmungen der erweiterten hämodynamischen Messparameter vorgenommen.

Zur Kreislaufstabilisierung wurde den Tieren über einen mittleren Zeitraum von 9,56 Stunden (SD 2,10) Infusionen (HES, Gelatine- und Ringerlösung) in einer Menge von 2,92 Liter (SD 0,321) verabreicht. Die Volumenreagibilität wurde über die berechnete Schlagvolumenvariation SVV bestimmt (Michels 2011b; PULSION Medical System SE 2013).

In regelmäßigen Abständen und bei den im Versuchsprotokoll angegebenen Messpunkten (vgl. Abbildung 8) wurde den Tieren arterielles und pulmonalarterielles (gemischt-venöses) Blut zur blutgasanalytischen Auswertung entnommen (siehe S. 23).

Zum nicht-invasiven Basismonitoring gehörten EKG-, periphere SpO₂- und Temperatur-Messungen, die in das Datex-System eingespeist und elektronisch aufgezeichnet wurden. Das gesamte Monitoring der Hämodynamik und Beatmung wurde ebenfalls elektronisch erfasst und zur statistischen Auswertung herangezogen.

3.4 Induktion des Lungenschadens

Um ein ARDS zu induzieren, wurde den Tieren, nach einer Vertiefung der Anästhesie mit einer mittleren Fentanyldosis von 400 μ g (300 – 500 μ g), 0,1 molare Salzsäure bilateral in die unteren Luftwege appliziert. Die Wahl fiel auf das Salzsäuremodell, da dieses zu einem stabilen Lungenschaden bei konstanter Hämodynamik führt (Rosenthal et al. 1998).

Dazu wurde die Beatmung kurz unterbrochen und die Säure mit einer Blasenspritze über einen modifizierten Absaugkatheter knapp oberhalb der Carina endotracheal injiziert. Die Länge des Katheters wurde zuvor anhand der Tubuslänge entsprechend gekürzt, um eine endobronchiale Applikation zu vermeiden.

Die Erstdosis von 100 ml 0,1 M HCI-Lösung wurde nach Ablauf von 30 Minuten durch eine Blutgasanalyse (BGA) kontrolliert und nach weiterer Fentanylgabe (\emptyset 200 µg ± 100 µg) bei nicht ausreichendem Schweregrad des Lungenversagens um weitere 50 ml 0,1 M HCI-Lösung ergänzt. Insgesamt wurde den Tieren zwecks Anästhesie/Intubation und ARDS-Induktion im Mittel 700 µg Fentanyl verabreicht (500 – 1.200 µg).

Zielwert des Lungenschadens war ein arterieller Sauerstoffpartialdruck von 100 mmHg oder niedriger bei einer F_iO_2 von 100% und konventioneller Beatmung. Dies entspricht der Definition eines schweren ARDS gemäß der aktuellen Berlin-Definition (The ARDS Definition Task Force 2012).

3.5 Versuchsprotokoll

Gemäß Versuchsprotokoll wurden die Tiere nach erfolgter Versuchsvorbereitung und ARDS-Induktion in einer speziell konzipierten Transporteinheit in die radiologische CT-Untersuchungseinheit transportiert. Im CT-Raum wurden die relevanten Messungen an folgenden Punkten und mittels folgender Geräte und Verfahren durchgeführt.



Abb. 7: Versuchstier in der Transporteinheit in der ZTE. Das noch konventionell beatmete Tier liegt bereits in der Wanne und ist mit einer Wärmedecke und keimarmen Tüchern bedeckt.



Abb. 8: Die Versuchszeitpunkte, zu denen die untersuchten Parameter aufgezeichnet wurden, liegen jeweils am Ende eines Druckniveaus. Nach Erreichen einer stabilen kardipulmonalen Situation wurden Blutgasanalysen und Thermodilution durchgeführt sowie CT-Bilder aufgenommen.

Die Erstellung der CT-Kontrollbilder (Baselineuntersuchung) (siehe S. 24) diente der Bestimmung der Ausgangswerte für die weiteren CT-morphologischen Untersuchungen. Während jeder CT-Untersuchung wurden Standardkreislaufparameter, erweiterte hämodynamische Messparameter und BGA durchgeführt und registriert.

Zu Beginn des Versuchsprotokolls unter HFOV-Beatmung wurde der CDP von 40 mbar nach einem mittleren zeitlichen Abstand von 26:50 Minuten (SD 4:52) um 5 mbar gesenkt und die unten aufgeführten Messungen durchgeführt. Das Intervall zwischen den Punkten wurde mit mindestens 20 Minuten ausreichend lang gewählt, um einen *Steady State* hinsichtlich des kardiopulmonalen Systems auf dem neuen Druckniveau zu erreichen.

Blutgasanalyse

Aus den in der Versuchsvorbereitung (siehe S. 20) gelegten Zugängen wurde sowohl arterielles als auch zentralvenöses Blut mit einer heparinisierten Spritze luftfrei entnommen und einer Blutgasanalyse unterzogen. Hierzu wurde ein Point-of-Care Blutgasanalysegerät genutzt, welches im Tier-OP der ZTE vorgehalten wurde (GEM Premier 3000 ®, Instrumentation Laboratory, Bedford, Massachusetts, USA). Tabelle 6 (siehe Anhang) zeigt die relevanten Ergebnisse der Blutgasanalysen der Messpunkte von BL bis CDP₁₅.

Da für die Sauerstoffversorgung des Gewebes die Menge des transportierten Sauerstoffs (DO₂) wichtiger als der Sauerstoffpartialdruck ist, wurde dieser ebenfalls mit folgender Formel berechnet (Michels 2011a):

 $DO_2 = HZV \times C_aO_2 = TDCO \times S_aO_2 \times 1,34 \times Hb + (P_aO_2 \times 0,003)$

Formel 3, Formel für die Menge des im Blut transportierten Sauerstoffs

DO2: Sauerstoffangebot

HZV: Herzzeitvolumen

C_aO₂: Arterieller Sauerstoffgehalt (ml O₂ pro ml Blut)

TDCO: Mittels Thermodilution bestimmtes Herzzeitvolumen

S_aO₂: Arterielle Sauerstoffsättigung

1,34: Hüfnerzahl, die das maximal gebundene Sauerstoffvolumen pro Gramm Hämoglobin angibt

Hb: Hämoglobinkonzentration

P_aO₂: Arterieller Sauerstoffpartialdruck

0,003: Bunsen-Löslichkeitskoeffizient, der das pro Liter Plasma und Partialdruck physikalisch lösliche Sauerstoffvolumen angibt

Computertomographie

Goldstandard im Sinne der reinen Lungenbelüftung sind die CT-Aufnahmen, da sie eine Quantifizierung der jeweiligen Belüftungsqualitäten erlauben (Caironi und Gattinoni 2007). Mit einem modernen 64-zeiligen Computertomographen (Lightspeed V, General Electric Company, Milwaukee WI, USA) der Abteilung für diagnostische Radiologie wurden von einer erfahrenen medizinisch-technischen Radiologieassistentin zunächst sogenannte Scouts (Übersichtsbilder) bei inspiratorischen und exspiratorischen Haltemanövern erstellt. Anschließend folgten thorakale CT-Scans auf allen Druckniveaus des Versuchsprotokolls. Am CT-Gerät wurden folgende Parameter für die Untersuchungen eingestellt: Schichtdicke 5 mm, Intervall 0,5 mm, 100 MA, 100 kV.



Abb. 9: Versuchstier im CT. Links befindet sich das Fußende mit dem hämodynamischen Monitoring und rechts das Kopfende mit den Beatmungsgeräten.

Thermodilution

Wie auf Seite 16 beschrieben, wurden an jedem Messpunkt nach Erreichen eines *Steady State* mindestens drei aufeinander folgende Thermodilutionen durchgeführt (Michels 2011a). Die Werte wurden sowohl handschriftlich, zur Kontrolle der Kreislaufstabilität als auch digital, zur weiteren Auswertung, festgehalten.

Volumetrische Kapnometrie

Alle Tiere wurden auf identische Weise mittels HFOV beatmet: Beginnend mit einem CDP von 40 mbar, 8 Hz, I:E 0,33 und einem ΔP von 70 mbar, wurde der CDP schrittweise auf 15 mbar, bei ansonsten gleichbleibenden Parametern gesenkt. Die pCO₂-Werte im Exspirationsschenkel sowie der Basisflow wurden mit dem ab Seite 17 beschriebenen Aufbau kontinuierlich gemessen und mit 200 Hz aufgezeichnet, sodass aus den Daten das Volumen an eliminiertem CO₂ (VCO₂) über den gesamten Versuchsablauf aller Tiere berechnet und statistisch verarbeitet werden konnte.

3.6 Versuchsende

Nach Beendigung der Messreihen wurden die Tiere wieder konventionell beatmet und in den Tier-OP der ZTE gefahren. Nachdem die Tiere einen Bolus von 200 µg Fentanyl und 10 mg / kg Ketamin sowie das restliche in den Perfusoren befindliche Midazolam und Ketamin erhalten hatten, wurde unter Monitoring der kardialen Funktion mittels EKG und PiCCO® die Euthanasie der Tiere mittels Gabe einer letalen intravenösen Dosis von 50 mM Kaliumchlorid und Thiopental durchgeführt. Während dieser Phase war die zuständige Tierärztin der ZTE, Frau Dr. med. vet. Verena Reupke, stets vor Ort, um eine korrekte Durchführung der Euthanasie zu gewährleisten.

3.7 Auswertungsmethoden

Datengewinnung

Die Ergebnisse der Blutgasanalyse wurden elektronisch in einer Tabellenkalkulationssoftware gespeichert (Microsoft Excel, Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA). Die Daten des ventilatorischen sowie hämodynamischen Monitoring wurden gespeichert und ebenfalls in die Tabellenkalkulationssoftware importiert. Die Daten der volumetrischen Kapnometrie wurden mit einer speziell für große Datenmengen geeigneten Softwarelösung (DIAdem, National Instruments, Austin, Texas, USA) gewonnen. Dazu wurden aus den kontinuierlich aufgezeichneten Daten einzelne Datenreihen zur weiteren Auswertung ausgewählt. Hierzu wurden zunächst sowohl CDP und pCO₂ graphisch dargestellt als auch die jeweils letzten fünf Minuten der jeweiligen zwanzigminütigen Protokollphase ausgewählt. Von diesen Datenreihen konnten statistische Kenngrößen (Minimum, Maximum, Median, Arithmetischer Mittelwert, 1. und 3. Quartil sowie Standardabweichung) von Flow, pCO2 und CDP bestimmt und zur weiteren Datenverwaltung in Excel übertragen werden.

Die quantitative Auswertung der CT Bilder wurde mit einer dazu von Dr. Peter Hermann (Klinik für Anästhesiologie, UMG) entwickelten Software (MALUNA, Vers. 3.17 ©), durchgeführt. MALUNA (Mannheimer Lungen-Analyse-Tool) ist ein Programm zur quantitativen Analyse der Computertomographie. So erlaubt das Programm eine manuelle und automatische Lungen-CT-Segmentierung und anschließende Analyse der CT-Daten. So kann die Errechnung einzelner Lungenvolumina mit definierten Dichtegraden anhand der Bestimmung der Verteilung sogenannter Hounsfield-Einheiten (Maßeinheit der

radiologischen Dichte, HE) durchgeführt werden (Herrmann et al. 2014).

Die Hounsfield-Einheiten entsprechen einer Skala, die sich auf Referenzwerte von Wasser und Luft bezieht. So hat Wasser den Wert 0 HE, Luft -1000 HE, Weichteile 50 – 350 HE und Knochen 300 – 1500 HE (Buzug 2011). Aus HE-Werten der Bildpixel können so über die Schnittdicke entsprechende Voxel¹ berechnet werden. Anhand der HE wird das Lungengewebe dann in überbläht (V_{over}: -1000 bis -900 HE), normal belüftet (V_{norm}: -900 bis -500 HE), schlecht belüftet (V_{poor}: -500 bis -100 HE) und unbelüftet (V_{non}: -100 bis +100 HE) unterteilt (Gattinoni et al. 2006, Vieira et al. 1998).

Grundlage der quantitativen CT-Analyse ist das zunächst zu bestimmende Lungenareal im CT-Thoraxbild. Dieses Areal ist die sogenannte Region of Interest (ROI). Sie wird durch das Programm MALUNA anhand der CT-Daten automatisch für jede Schnittebene ermittelt (sogenannte Segmentierung des Lungen-CT). Die Software erfasst hierbei mit hoher Reliabilität die normal belüfteten und überblähten Lungenareale. Gering belüftete und atelektatische Lungenareale werden durch manuelle Nachbearbeitung im Falle einer fehlenden Erfassung durch den Algorithmus zusätzlich gekennzeichnet und dadurch ebenfalls erfasst. Im Rahmen der manuellen Nachbearbeitung wurden gegebenenfalls fehlerhaft automatisch markierte Bereiche wie Hohlorgane, Blutgefäße und Bronchialäste/Trachealsegmente exkludiert. Anschließend konnten die so ermittelten ROIs analysiert werden, um die Dichteverteilung der Lungen zu berechnen. Diese Daten wurden zur weiteren statistischen Analyse in die Tabellenkalkulation Excel importiert.

Datenaufbereitung

Zur Aufbereitung der Daten wurde zunächst eine Plausibilitätsprüfung durchgeführt. Zur weiteren statistischen Untersuchung wurden die Daten nachfolgend dem jeweiligen Versuchstier und Protokollpunkt eindeutig zugeordnet, um den statistischen Effekt dieser Kategorien zu überprüfen.

Datenauswertung / Statistische Methoden

Die Berechnungen wurden mit dem Statistikprogramm R durchgeführt (R Core Team 2014). Die Korrelation wurde bei vermuteten linearen Zusammenhängen mittels des Korrelationstests nach Pearson bestimmt (r). Wenn nicht-lineare Zusammenhänge vermutet werden konnten, wurde zusätzlich die Rangkorrelation nach Spearman überprüft

¹ Voxel: Ein zur 3D-Modellierung verwendetes unteilbares Volumenelement. Pendant zum Pixel im 3D-Raum. GNG: http://d-nb.info/gnd/4534766-9, zuletzt geprüft am 30.08.2017.

(ρ). Gruppenvergleiche wurden mit dem Test auf einfaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung (*Repeated Measures Analysis of Variance* - rANOVA) durchgeführt. Die zentrale Tendenz im Vergleich von zwei Messgruppen wurde mit dem zweiseitigen Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test durchgeführt. Ein p-Wert < 0,05 wurde als signifikant (*), \leq 0,01 als sehr signifikant (**) und \leq 0,001 als hoch signifikant bewertet (***). Um das Lungenvolumenmodell (siehe S. 36f) zu berechnen und anzupassen, wurden

sowohl lineare Mixed Models (Bates et al. 2014) als auch Generalized Linear Models verwendet.

4. Ergebnisse

4.1 Versuchstiere

Insgesamt wurden acht weibliche Schweine der Rasse Göttinger Minischwein in den Versuch eingeschlossen (fünf Tiere im Jahr 2013, weitere drei 2014). Da das erste Tier sich nach Induktion des Lungenschadens und vor Beginn des HFOV-Beatmungsprotokolls hämodynamisch sehr instabil zeigte, wurde es von dem Versuch ausgeschlossen und frühzeitig euthanasiert. Eine spätere Untersuchung des Tieres ergab, dass es unter einem ausgeprägten Abszess im Kiefer litt, der zuvor nicht erkannt wurde und zu dem septischen, instabilen Bild beigetragen haben könnte. Um einen ausreichenden Stichprobenumfang zu erhalten, wurde das Studienprotokoll daher um drei weitere Tiere im Jahr 2014 erweitert. Die in den Versuch eingeschlossenen Schweine wogen im Mittel 44,57 kg (SD 6,24 kg) und waren 121,4 cm (SD 6,9 cm) lang.



4.2 Volumetrische Kapnometrie

Abb. 10: VCO₂ im Versuchsverlauf. Der erkennbare leichte Anstieg des eliminierten CO₂-Volumens erreicht nur beim Wechsel von 40 zu 35 mbar statistische Signifikanz.
Das VCO₂ wurde mit der nachfolgenden Formel aus den medianen Messwerten von Flow, pCO₂ und CDP sowie dem barometrischen Druck zum Messzeitpunkt (P) berechnet (zu Aufbau und Aufzeichnung siehe S. 18f.). Dabei wird der dimensionslose Anteil des CO₂ am Gesamtdruck [pCO₂ / (P + CDP)] mit dem Flow multipliziert, um das exspirierte CO₂-Volumen zu errechnen.

$$VCO_2 = \frac{Flow \times pCO_2}{P + CDP}$$

Formel 4: Berechnung des VCO₂

Flow: Gasvolumen pro Zeit, das vom Beatmungsgerät zum Druckaufbau und Verdünnung des Exspirationsgases verwendet wird

pCO₂: Kohlendioxidpartialdruck

P: Atmosphärischer Druck

CDP: Kontinuierlicher Distensionsdruck

Es wurden die Unterschiede zwischen den VCO₂-Werten zu den Messzeitpunkten, zwischen den VCO₂-Werten der Versuchstiere und die Korrelationen mit CDP, pvCO₂, paCO₂, TDCI und ELWI statistisch untersucht.

Beim Vergleich der Werte zu den Messzeitpunkten (kategoriale Variable CDP) findet sich kein statistisch signifikanter Unterschied (p = 0,5), während die Tiere (kategoriale Variable Versuchstier) hochsignifikant voneinander abweichen (p < 0,0001).

Abbildung 10, die die VCO₂-Werte gegen die gemessenen CDP aufträgt, deutet darauf hin, dass bei niedrigeren CDP eine tendenziell höhere CO₂-Elimination möglich war. Die Rangkorrelation erreicht dabei im linearen Korrelationstest nach Pearson Signifikanz (r = -0.355; p = 0.02292).

Da die CO₂-Elimination vom Partialdruck im venösen System abhängig ist (siehe 2.1), konnte erwartet werden, dass sich zwischen VCO₂ und P_vCO₂ eine signifikante Korrelation finden lässt. Wie Abbildung 11 veranschaulicht, konnte eine signifikante Korrelation der venösen CO₂-Konzentration mit der CO₂-Elimination nachgewiesen werden (r = 0,543; 95%-KI: 0,283 - 0,729; p < 0,001).



Abb. 11: Korrelation zwischen pvCO₂ & VCO₂. Mit höherem pvCO₂ waren auch höhere VCO₂ möglich.

Es lässt sich keine Korrelation der VCO₂ mit den arteriellen Blutgaswerten finden: Es gibt keinen statistisch signifikanten Zusammenhang mit den P_aCO_2 -Werten (r = -0,089, p = 0,5786) und ebenso besteht keine Korrelation mit den P_aO_2 Werten (r = -0,043, p = 0,7875).



Abb. 12: Die Korrelation zwischen dem HI (TDCI) und der CO₂-Elimination (VCO2) scheint zwar zu bestehen, erreicht jedoch keine Signifikanz (r = 0,259; 95%-KI: -0,053 - 0,525; p = 0,1021).



Abb. 13: Der Einfluss des Lungenödems auf die VCO₂, abgeschätzt am ELWI, zeigt sich deutlich im statistisch hochsignifikanten Ergebnis des Korrelationstests.

4.3 Quantität und Qualität des Lungenvolumens

Deskriptive Ergebnisse

Abbildung 14 bis 17 veranschaulichen, wie sich der Grad der Lungenbelüftung mit abnehmendem CDP verändert hat. Der Anteil der unbelüfteten Anteile (V_{non}) lag im Median bei Distensionsdrücken 25 bis 40 mbar unter 10%, nahm allerdings bei der weiteren Senkung des Distensionsdrucks auf 20 und 15 mbar exponentiell zu.

Die schlecht belüfteten Lungenareale (V_{poor}) nahmen im Protokollverlauf ein parabelförmiges Verhalten an: Mit abnehmendem Druck von 40 bis 25 mbar stieg der Anteil der schlecht belüfteten Areale zunächst an, fiel jedoch bei der weiteren Reduktion des Distensionsdrucks auf 20 und 15 mbar im Median ab. Der Anteil der normal belüfteten Anteile (V_{norm}) sank mit abnehmendem Distensionsdruck, allerdings sank der Anteil im Bereich zwischen 20 und 15 mbar Distensionsdruck stärker als bei den höheren Druckniveaus. Der Anteil der überblähten Lungenareale (V_{over}) fiel linear mit dem CDP ab. Abbildung 29 zeigt neben den Modellberechnungen (siehe S. 36) das gesamte

Lungenvolumen in Millilitern. Hierbei wird deutlich, dass sich das Gesamtlungenvolumen (V_{tot}) im Bereich 40 bis 30 mbar erst sehr wenig und zwischen 30 und 15 mbar sehr stark verändert hat. Dieses (auch bei V_{non} und V_{norm} beobachtete) Phänomen ist auf die physiologische sigmoidale Druck-Volumenkurve des Thorax zurückzuführen (siehe Abbildung 5). Im Folgenden werden die Berechnungen der Lungencompliance anhand der computertomographisch bestimmten Volumina und des gemessenen Drucks dargestellt.

Zusammenhang mit Lungenvolumina

Die nachfolgende Tabelle zeigt die Ergebnisse der Pearson-Korrelationsanalyse zwischen den Lungenvolumina und dem VCO₂. Es zeigt sich eine signifikante positive Korrelation mit atelektatischen Volumina (V_{non} und V_{poor}) sowie eine signifikante negative Korrelation mit überblähten Volumina (V_{over}).

Pearson-Korrelation VCO ₂ ~ Lungvol.	V _{non}	V _{poor}	V _{norm}	Vover
r	0,544	0,418	-0,101	-0,545
95%-KI	0,288 bis 0,728	0,131 bis 0,641	-0,393 bis 0,209	-0,729 bis -0,289
p-Wert	0,0002	0,0058	0,5251	0,0002





Abb. 14: Die nicht belüfteten Lungenareale (V_{non}) in Prozent. Atelektatischen Anteile haben mit abnehmendem CDP immer weiter zugenommen.



Abb. 15: Die schlecht belüfteten Lungenareale (V_{poor}) in Prozent steigen parabelförmig an, bis sie bei 20 mbar wieder abfallen.



Abb. 16: Die normal belüfteten Lungenareale (V_{norm}) in Prozent haben mit jedem CDP-Schritt stärker abgenommen.



Abb. 17: Die überblähten Lungenareale (V_{over}) in Prozent haben kontinuierlich mit dem Druck abgenommen.

Compliance-Änderung

Die Lungencompliance wird allgemein mit $C = \frac{\Delta V}{\Delta p}$ angegeben, wobei ΔV die Volumenänderung und Δp die Druckänderung angibt. Tabelle 2 gibt die Compliance-Werte für $\Delta V = Vtot_{CDP40} - Vtot_{CDP35}$ bis $\Delta V = Vtot_{CDP20} - Vtot_{CDP15}$ und $\Delta p = CDP_{40} - CDP_{35}$ bis $\Delta p = CDP_{20} - CDP_{15}$ an (jeweilige Maximalwerte grün hervorgehoben), die anhand dieser Formel berechnet wurden. Abbildung 18 stellt sie dar.

_	40-35	35-30	30-25	25-20	20-15
Tier 02	33.79	-0.23	12.29	95.89	43.25
Tier 03	-0.79	11.51	31.73	88.16	81.78
Tier 04	-7.45	12.75	48.61	59.30	101.11
Tier 05	-7.45	11.19	22.82	49.57	63.01
Tier 06	15.93	27.16	65.48	97.85	71.04
Tier 07	2.90	12.89	41.70	79.38	99.40
Tier 08	9.93	9.97	35.65	53.31	7.14
Median	2.90	11.51	35.65	79.38	71.04
Ø	6.69	12.18	36.90	74.78	66.68

Tabelle 2: Lungencompliance im Einzelnen, wobei die individuell höchste Compliance grün markiert ist.



Abb. 18: Die Darstellung der berechneten Lungencompliance verdeutlicht, dass generell eine Tendenz zu höherer Lungencompliance bei abnehmendem CDP vorlag. Bei vier der sieben Tiere fiel die Compliance im Bereich unter 20 mbar erneut ab, sodass der untere Inflektionspunkt offenbar überschritten wurde.

Lungenvolumenmodell

Da physiologisch zwischen Atemwegsdruck und Lungenvolumen kein linearer, sondern ein komplexerer sigmoidaler Zusammenhang besteht, wurden zur mathematischen Beschreibung dieses Zusammenhangs verschiedene Modelle getestet. Die Ausgangsmodelle wurden in Anlehnung an die Form der zunächst dargestellten Kurven entwickelt. Dabei erwies sich Formel 5 gemessen am Akaike Information Criterion als am besten passend (AIC = 532,07)².

$$Vtot_{Modell} = 3762,041079 - \frac{3337,5508}{CDP} + 4,085 \times VCO_2$$

Formel 5, Gesamtlungenvolumen-Modell

Abbildung 19 und 20 stellen das anhand dieses Modells berechnete und das computertomographisch bestimmte Gesamtlungenvolumen gegenüber. Da die Validität des Modells anhand der Abweichungen zu den CT-Volumina der einzelnen Tiere bestimmt werden muss, wurden gepaarte t-Tests zwischen V_{tot} und V_{tot-Modell} der einzelnen Versuchstiere durchgeführt.

Tabelle 3 zeigt die Ergebnisse der Tests und die mittlere Abweichung in Millilitern.

Gepaarter t-Test	Tier 01	Tier 02	Tier 03	Tier 04	Tier 05	Tier 06	Tier 07
p-Wert	0,00155	0,297	0,9415	0,107	0,487	0,1775	0,7847
Mittlere Abweichung [ml]	226,2	-55,6	3,5	-81,0	-56,2	-47,7	13,1

Tabelle 3: Ergebnisse des gepaarten t-Tests zwischen Modell- und CT-Volumina.

Mit Ausnahme von Tier 02 zeigt sich das Modell im Vergleich der Werte geeignet, bei bekanntem CDP und VCO₂ das Gesamtlungenvolumen annähernd zu berechnen. Insgesamt unterschätzt das Modell die Lungenvolumina um 0,9% (geringster Fehler 0,4% [Tier 04], größter Fehler 9,3% [Tier 02]).

Da außer bei Tier 02 sowohl Unter- als auch Überschätzungen gleichen geringen Ausmaßes auftraten, ist der durchschnittliche Fehler geringer als der mediane (0,3%, 0-9%).

 $^{^2}$ Zur Berechnung des Modells wurde der letzte Protokollpunkt von Tier 07 ausgeschlossen, da es trotz ausreichender Narkosetiefe zur Spontanatmung kam, die die Messungen des Atemdrucks, der Lungenvolumina und des VCO₂ stark beeinflusst haben.



Abb. 19: Gesamtlungenvolumen anhand der CT-Auswertung und des Modells zu den Protokollpunkten.



Abb. 20: Korrelation der Gesamtlungenvolumina, die mittels quantitativer CT-Analyse und Computermodell berechnet wurden.

4.4 Lungenrekrutierung

Die vier Qualitäten, in die die Lunge unterteilt wurde (V_{non}, V_{poor}, V_{norm}, V_{over}) können vereinfachend zu zwei Qualitäten zusammengefasst werden: Am Gasaustausch beteiligte, suffiziente Lunge (V_{suff} = V_{norm}) und vom Gasaustausch weitestgehend abgekoppelte, insuffiziente Lunge (V_{insuff} = V_{nor} + V_{poor} + V_{over}). Zur computertomographischen Bewertung der Rekrutierung kann die Abnahme von V_{non} zu Hilfe gezogen werden (Chiumello et al. 2016, Gattinoni et al. 2006).

Abbildung 21 zeigt die sieben Tiere bezüglich des nicht belüfteten Lungenvolumens zu den jeweiligen Protokollpunkten. Die Abnahme bei hohen beziehungsweise Zunahme bei niedrigen Drücken verdeutlicht *Recruitment* beziehungsweise *Derecruitment* im Verlauf des Versuchs.



Abb. 21: Die nicht belüfteten Lungenareale nahmen bei allen Tieren mit abnehmendem CDP zu. Während CDP 15 kam bei Tier 07 es zu Spontanatmung, die ein erneutes *Recruitment* bewirkt haben könnte.

Da ein Rekrutierungsmanöver per definitionem nicht die dauerhafte Erhöhung des Drucks ist, sondern ein relativ kurz anhaltendes Manöver, das zu einer Verbesserung der laufenden Beatmung führen soll, müsste ein Vergleich prä- versus post-Manöver durchgeführt werden. Aus dem durchgeführten Versuch kommt der ARDS-BL-Protokollpunkt unter konventioneller Beatmung dem prä-Manöver-Zeitpunkt gleich. Eine post-Manöver-Messung wurde in dieser Weise nicht durchgeführt. Am besten geeignet erscheint jedoch der jeweils optimale individuelle HFOV-Protokollpunkt, zunächst definiert als Punkt höchsten *Recruitment* beziehungsweise niedrigsten V_{non}.

							V _{suff} /	Max.
Tier	Protokollpunkt	V _{norm} [ml]	V _{over} [ml]	V _{poor} [ml]	V _{non} [ml]	Vinsuff [ml]	Vinsuff	Rekr. [%]
Tier	Post ARDS BL	631,86	102,45	201,27	294,22	597,94	1,06	
01	HFOV 40	1388,35	771,34	429,75	131,5	1332,59	1,04	55,31%
Tier	Post ARDS BL	1016,58	163,95	308,99	187,22	660,16	1,54	
02	HFOV 40	1925,9	747,95	353,82	46,92	1148,69	1,68	74,94%
Tier	Post ARDS BL	847,6	51,05	306,17	341,94	699,16	1,21	
03	HFOV 40	1728,36	548,42	471,89	148,59	1168,9	1,48	56,55%
Tier	Post ARDS BL	803,05	41,23	263,32	422,84	727,39	1,10	
04	HFOV 40	1659,22	739,73	471,23	172,35	1383,31	1,12	59,24%
Tier	Post ARDS BL	710,46	45,34	745,82	549,03	1340,19	0,53	
05	HFOV 40	2320,14	271,67	787,57	102,77	1162,01	2,00	81,28%
Tier	Post ARDS BL	937,32	145,77	338,2	482,07	966,04	0,97	
06	HFOV 40	2050,77	552,5	531,33	210,73	1294,56	1,58	56,29%
Tier	Post ARDS BL	1269,42	273,71	357,77	452,43	1083,91	1,17	
07	HFOV 40	2005,92	518,12	610,43	286,68	1415,23	1,42	36,64%

Tabelle 4, Berechnung der Rekrutierung durch den CDP von 40 mbar.

Tabelle 4 zeigt die zur Berechnung der Rekrutierung verwendeten Volumina. In der ersten Zeile des jeweiligen Tieres sind die ARDS-Baselinewerte eingetragen und in der zweiten die Werte des Protokollpunktes, bei dem die maximale Rekrutierung berechnet wurde. Es kann aufgrund der niedrigen Versuchstierzahl nicht dichotom zwischen Recruitern und Non-Recruitern unterschieden werden.

4.5 Hämodynamik

Herzindex

Nach erwartetem Erreichen eines *Steady State* wurden an jedem Messpunkt mittels Thermodilution diverse hämodynamische Parameter bestimmt (siehe S. 16).

Im Vergleich der Messgruppen hinsichtlich des Herzindex (kategoriale Variable CDP) zeigt sich kein signifikanter Unterschied im Verlauf des Experiments (p = 0,799). Die HZV-Daten der Tiergruppen (kategoriale Variable Versuchstier) unterschieden sich hingegen hoch signifikant (p = 0,0013). Der Korrelationstest zeigt, dass trotz starker Variation des CDP, keine tendenzielle Änderung des HZV auftrat (r = -0,157, p = 0,3266).



Abb. 22: Der Vergleich des thermodilutorischen Herzindex (TDCI) zu den Messpunkten ergibt keinen statistisch signifikanten Unterschied, außer im Vergleich von CDP 20 und 15.

Arterieller Blutdruck

Wie Abbildung 23 zeigt, lag der mittlere arterielle Druck (APmean) insgesamt auf einem niedrigen Niveau. Man erkennt, dass er im Bereich niedrigerer CDP (15 und 20 mbar) tendenziell höher lag. Die statistischen Untersuchungen zeigen im Vergleich des APmean zu den jeweiligen Protokollpunkten (kategoriale Variable CDP) keinen statistisch signifikanten Unterschied (p = 0,98). Für den systolischen (APsys) und diastolischen arteriellen Druck (APdia) zeigen sich statistisch ähnliche Ergebnisse (APsys: p = 0,79, APdia: p = 0,98). Vergleicht man die arteriellen Drücke der Versuchstiere (kategoriale Variable Versuchstier) unterscheiden sich die Werte erneut hochsignifkant (APmean: p < 0,0001; APsys: p = 0,0001; APdia: p < 0,0001).



Abb. 23: Der mittlere arterielle Blutdruck (APmean) zeigte im Vergleich der Messpunkte untereinander keinen signifikanten Unterschied. Dennoch gab es bei einem CDP von 20 und 15 mbar den Trend zu höheren mittleren arteriellen Drücken.

Herzfrequenz

Der in Abbildung 24 erkennbare, trendartige Anstieg der Herzfrequenz von niedrigeren zu höheren CDP verfehlt im Messgruppenvergleich (kategoriale Variable CDP) der einzelnen CDP-Stufen die statistische Signifikanz (p = 0,1135), während in der Korrelationsanalyse ein signifikantes Niveau erreicht wird (r = 0,325, 95%-KI: 0,019 – 0,575, p = 0,038). Die Herzfrequenz im Vergleich der Tiere untereinander (kategoriale Variable Versuchstier) unterschied sich erneut hochsignifikant (p < 0,001).



Abb. 24: Die Herzfrequenz der Versuchstiere unterschied sich zu den Protokollpunkten nur zwischen CDP 20 und 15 statistisch signifikant.

Schlagvolumen

Der Einfluss des Drucks auf das Schlagvolumen (kategoriale Variable CDP) war insgesamt statistisch nicht signifikant (p = 0,44). Auch Tests auf Korrelation erreichten keine Signifikanz (lineare Korrelation: r = -0,14; 95%-KI: -0,43 - 0,18; p = 0,38; Rangkorrelation: ρ = -0,033; p = 0,8366).



Abb. 25: Ein signifikanter Unterschied im SV wurde nur zwischen CDP 35 und 30 berechnet.

Schlagvolumenvariation (SVV) und Systemisch Vaskulärer Widerstandsindex (SVRI)

Der Vergleich der Messgruppen (kategoriale Variable CDP) zeigt keinen signifikanten Unterschied der SVV- oder SVRI-Daten (p = 0,48, p = 0,53), wohingegen sich die Tiere (kategoriale Variable Versuchstier) bezüglich SVV und SVRI hochsignifikant unterschieden (SVV: p < 0,0001; SVRI: p = 0,0001).

Zentralvenöser Druck und globaler enddiastolischer Volumenindex (GEDVI)

Zwischen zentralvenösem Druck und CDP lässt sich ebenfalls kein signifikanter Zusammenhang erkennen (r = 0,067; p = 0,6762). Auch im Messgruppenvergleich unterscheiden sich die Werte nicht signifikant (p = 0,5056), während im Tiervergleich hochsignifikante Unterschiede nachweisbar sind (p = 0,007941). Zur weiteren Bewertung des CDP Einflusses auf die Vorlast wurde die Korrelation mit dem globalen enddiastolischen Volumenindex (GEDVI (ml/m² Körperoberfläche) untersucht. Es konnte eine negative Korrelation von GEDVI und CDP beobachtet werden (r = -0,344, p = 0,02784). Im Messgruppenvergleich zeigt sich jedoch kein signifikanter Einfluss des CDP auf den Index (p = 0,2553), während die Tiere sich untereinander hochsignifikant unterschieden (p = 0,0079).



Abb. 26: Der PVPI stieg bei 25 mbar im Mittel deutlich an. Ein signifikanter Unterschied wurde zwischen CDP 20 und 15 und zwischen CDP 35 und 30 nachgewiesen.

Extravaskulärer Lungenwasser-Index (ELWI) und Pulmonalvaskulärer Permeabilitätsindex (PVPI)

Die ELWI Daten unterschieden sich im Messgruppenvergleich, mit Ausnahme des Vergleichs prä-ARDS versus Baseline (p < 0,0001), nicht signifikant (p = 0,43), während im Tiervergleich ein hochsignifikanter Unterschied festgestellt wurde (p < 0,0001). ELWI und PVPI korrelierten hochsignifikant (r = 0,58; p < 0,0001). Die Analyse der PVPI-Werte ergab analog zu den ELWI-Werten hochsignifikante Unterschiede im interindividuellen Tiervergleich (p < 0,0001). Allerdings ergab sich mit Ausnahme des Vergleichs prä-ARDS versus Baseline (p = 0,0006) kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Messgruppen (p = 0,73).



Abb. 27: Die Korrelation zwischen dem extravaskulären Lungenwasser-Index (ELWI) und dem pulmonalvaskulären Permeabilitätsindex (PVPI) erreicht ein hochsignifikantes Niveau (r = 0,58; p < 0,0001), wobei die Höhe des PVPI ebenfalls für ein Permeabilitäts-Lungenödem spricht.

4.6 Blutgase

Zusammenhang des Distensionsdrucks mit der Oxygenierung und dem Sauerstoffangebot

Wie auf Seite 23 beschrieben, wurde an jedem Messpunkt sowohl arterielles als auch gemischtvenöses Blut zur Analyse entnommen. Tabelle 5 zeigt die wichtigsten Ergebnisse der durchgeführten Analysen. Neben der Kontrolle der ARDS-Induktion wurden während des gesamten Versuchs pH, pCO₂, PO₂, Glukose (Glu), Laktat (Lac) und die Sauerstoffsättigung beobachtet.

Zu Beginn der HFOV (ARDS BL) wurde gemäß Protokoll bei einer F_iO_2 von 100% und konventioneller Beatmung ein P_aO_2 von 100 mmHg angestrebt. Bei vier Tieren lag das P_aO_2/F_iO_2 Verhältnis unter 100 mmHg im Bereich eines schweren und bei drei Tieren lag das Verhältnis von P_aO_2/F_iO_2 im Bereich eines moderaten ARDS (unter 200 mmHg und größer 100 mmHg).

Bei Betrachtung der Entwicklung der PaO₂/FiO₂ im Verlauf der Messungen lässt sich feststellen, dass vier Tiere von der HFOV in Bezug auf die Oxygenierung profitiert haben, während es bei drei Tieren zu einer Verschlechterung kam. Im Mittel war die Oxygenierung über den gesamten Versuch niedrig (Mittelwert 132 mmHg, Median 67 mmHg).

Tier	ARDS Baseline	Max. unter HFOV	CDP bei max. PaO2/FiO2
Tier 01	200	115	20 mbar
Tier 02	83	353	25 mbar
Tier 03	110	81	30 mbar
Tier 04	70	81	20 mbar
Tier 05	100	592	30 mbar
Tier 06	76	110	30 mbar
Tier 07	76	54	30 mbar

 P_aO_2/F_iO_2 bei:

Tabelle 5: Gegenüberstellung von PaO₂/F_iO₂ bei ARDS BL und maximal erreichtem Wert.

Im Vergleich der Werte zu den Protokollpunkten (kategoriale Variable CDP) zeigt sich kein signifikanter Unterschied der P_aO₂-Werte durch die Veränderung des CDP (p = 0,817). Bei der Analyse des Zusammenhangs von CDP und P_aO₂ zeigte sich keine Korrelation (lineare Korrelation: r = 0,131; p = 0,415; Rangkorrelation: ρ = -0,094; p = 0,558). Die höchsten Werte wurden bei moderaten Drücken erreicht.



Abb. 28: Die Oxygenierung gemessen am arteriellen Sauerstoffpartialdruck (PaO₂) zeigt, dass Tier 03 und 06 von hohen Drücken hinsichtlich der Oxygenierung stark profitiert haben. Weil sie damit stark von den anderen Versuchstieren abwichen, musste die y-Achse bei 150 mmHg gespalten werden.

Nach Formel 3 wurde das Sauerstoffangebot (DO₂) berechnet. Die verwendeten Messwerte sind Tabelle 7 im Anhang zu entnehmen. Es konnte eine statistisch signifikante negative Korrelation mit dem CDP nachgewiesen werden, sodass die Menge des verfügbaren Sauerstoffs mit niedrigerem Distensionsdruck zunahm.



Abb. 29: Zwischen CDP und DO₂ besteht eine signifikante negative Korrelation (lineare Korrelation: r = -0,37; p = 0,0174; Rangkorrelation: $\rho = -0,301$; p = 0,056). Somit nahm bei niedrigeren Beatmungsdrücken die für den Organismus verfügbare Sauerstoffmenge zu.

5. Diskussion

5.1 Einleitung

In dieser Arbeit wurden die Auswirkungen unterschiedlicher CDP unter HFOV auf die CO₂-Elimination, Hämodynamik und computertomographisch ermittelte Lungenbelüftung im ARDS-Salzsäuremodell untersucht. Es konnte erstmals gezeigt werden, dass die volumetrische Kapnometrie unter HFOV im Tiermodell einsetzbar ist und als nicht-invasives Monitoring bei dieser Beatmungsform sinnvoll genutzt werden kann.

In einer ex-vivo-Bench-Test-Studie konnte gezeigt werden, dass die technischen Voraussetzungen zur zuverlässigen Durchführung der volumetrischen Kapnometrie unter HFOV-Beatmung gegeben sind (Hartdorff et al. 2014). Diese Studienreihe setzte ein vergleichbares Studiensetting im Großtiermodell um und ergänzte es durch intensivmedizinisches Monitoring sowie computertomographische Aufnahmen und ihre quantitativen Analysen. Das Versuchsprotokoll richtete sich auf den mittleren Distensionsdruck (CDP) als unabhängige Variable, da dieser bei der HFOV neben der Beatmungsfrequenz den größten Einfluss auf die resultierende CO₂-Elimination nimmt.

Bei der Findung des individuell optimalen CDP müssen drei Dinge berücksichtigt werden: Zu hohe Drücke würden zu einem Volu-/Barotrauma führen, zu niedrige zu einem Atelektrauma und gleichzeitig dürfen Oxygenierung und CO₂-Elimination nicht vernachlässigt werden (Frank und Matthay 2003). Idealerweise sollte daher der Druck zwischen dem oberen und unteren Inflektionspunkt der Druck-Volumen-Kurve der Lunge gehalten werden (Dreyfuss und Saumon 1998; Froese 1997; Luecke et al. 2000). Anhand unserer Studiendaten konnten die Möglichkeiten zur Bestimmung des CDP_{opt} anhand von BGAs und der Compliance nachvollzogen werden (Casserly et al. 2013; Goddon et al. 2001).

5.2 Volumetrische Kapnometrie

Kapnometrie ist bei konventioneller Beatmung eine der wichtigsten Monitoringmaßnahmen. Mit ihr lassen sich nicht nur frühzeitig Komplikationen erkennen, sondern auch Beatmungsparameter individuell anpassen. Diese Studie setzte erstmalig volumetrische Kapnometrie unter HFOV in vivo ein, nachdem ein ähnlicher Aufbau den Einsatz im Bench-Test geprüft hatte (Hartdorff et al. 2014).

Wie Abbildung 10 zeigt, konnten wir konstante und plausible VCO2-Messungen

durchführen, die sich mit den Erwartungen anhand der CT-Aufnahmen und Blutgasanalysen decken.

Unter Annahme, dass die CO₂-Produktion über den Verlauf des Versuchs bei den Tieren annähernd konstant blieb, ist die veränderte Elimination auf ein verändertes Ventilations-/Perfusionsverhältnis der Lunge zurückzuführen. Gleichzeitig bedeutet diese Annahme, dass die gemessenen Blutgase ebenfalls eine Funktion der gemessenen CO₂-Elimination sind. Das VCO₂ blieb im Versuch so konstant, dass kein signifikanter Unterschied zwischen den Messpunkten nachgewiesen werden konnte, dennoch aber eine negative Korrelation mit dem CDP. Im experimentellen Verlauf eliminierten die Tiere bei niedrigerem CDP tendenziell mehr CO₂, was sich in den beobachteten paCO₂-Werten ebenfalls widerspiegelte (siehe auch 4.5 und 6.). So lag der mediane paCO₂ bei CDP₄₀ bei 51 mmHg (40-60) und bei CDP₁₅ im Median bei 33 mmHg (24-39).

Mögliche Störfaktoren, die neben der Stellgröße CDP das VCO₂ beeinflussen könnten, sind die Körpertemperatur und eine veränderte Hämodynamik. Die Körpertemperatur variierte im Mittel um 0,6 °C, wobei Tier02 von 35,1 °C auf bis zu 33,2 °C abkühlte. Dennoch sank das VCO₂ nicht ab, sondern stieg mit abnehmendem CDP an.

Veränderungen des HZV hätten ebenfalls das VCO₂ beeinflussen können, jedoch blieb das HZV gemessen am TDCI stabil (siehe 3.4.4), und es konnte keine signifikante Korrelation zwischen TDCI und VCO₂ nachgewiesen werden (Abbildung 12). Somit lässt sich eine Störung durch veränderte Herzleistung weitestgehend ausschließen. Die Veränderungen des VCO₂ sind somit in erster Linie auf pulmonale Effekte zurückzuführen: Durch die Verringerung der atelektatischen Areale (Vnon) verringerte sich auch das funktionale Shuntareal, sodass eine suffizientere CO₂-Elimination möglich wurde (Workmann et al. 1965). Der anfänglich hohe CDP kann jedoch auch über Kompression pulmonalarterieller Gefäße die Lungenperfusion regional beeinflusst haben (Lansdorp et al. 2014), sodass ein abnehmender CDP ebenfalls die Perfusion verbessert haben kann.

Nicht zuletzt hat der CDP über die Veränderung des Lungenvolumens und die Rekrutierung atelektatischer Lungenareale einen Einfluss auf die Ventilation und CO₂-Elimination. Wenn auch eine Untersuchung des Zusammenhanges zwischen VCO₂ und den Lungenvolumina, durch das Studienprotokoll bedingt, statistisch nicht uneingeschränkt korrekt ist (siehe 5.6), sind diese Zusammenhänge trotzdem aus physiologischer Sicht plausibel (siehe 2.1). Besonders hervorzuheben ist die Korrelation von VCO₂ und V_{over} sowie %Air (r = -0,55; p < 0,001 für V_{over} und %Air). Bei Überblähung zeigte sich somit eine verringerte CO₂-Elimination. Diese ist auf eine verringerte Perfusion

50

und ein vergrößertes Totraumvolumen zurückzuführen (Hedenstierna und Sandhagen 2006).

5.3 Analyse der Lunge

Die CT-Aufnahmen stellen neben den BGAs den Standard dar, an dem die getestete volumetrische Kapnometrie gemessen wurde. Quantitative Computertomographie ist bei der Beurteilung von ARDS und der Effizienz der Beatmung eine wichtige, jedoch durch manuelle Auswertungsmethoden zeitlich sehr aufwendige Technik. In dieser Studie wurden etwa 50 Schnittebenen verwendet und eine Kombination von automatischen und manuellen Segmentierungsmethoden eingesetzt, welche eine Zeitersparnis ohne Qualitätsverlust bedeuteten. Es war somit möglich, die Belüftung der Lungen der Versuchstiere computertomographisch zu quantifizieren und die Veränderungen in Abhängigkeit vom CDP zu analysieren (4.3). Aus den CDP und Lungenvolumen ließ sich zudem die Lungencompliance ableiten (S. 35) und ein Computermodell berechnen (S. 36).

Computertomographische Analyse

Das Versuchsprotokoll sah vor, dass mit einem hohen CDP begonnen und dieser stufenweise gesenkt wird (Abbildung 8). Bei Überlegungen zur Beziehung von Druck und Volumen muss daher bedacht werden, dass eher die exspiratorische Druck-Volumen-Kurve zur Anwendung kommt (Hysterese), wobei jede einzelne Hochfrequenz-Oszillation sowohl einen inspiratorischen als auch einen exspiratorischen Anteil mit geringem Ausschlag aufweist.



Abb. 30: Die schematische Druck-Volumen-Kurve verdeutlicht die hysteretischen Eigenschaften der Lunge und die Inflektionspunkte.

Bei der Analyse muss zudem bedacht werden, dass es sich um ARDS-Lungen handelt (Salzsäuremodell), bei denen eine sigmoidale Form der Druck-Volumen-Kurve und deutliche Inflektionspunkte zu finden sind (Luecke et al. 2000). So überrascht es nicht, dass bei den gewählten CDP-Leveln kein linearer, sondern ein komplexerer Zusammenhang mit den Lungenvolumina beobachtet wurde. Das Gesamtlungenvolumen nahm zwar bereits bei Senkung des CDP von 40 auf 35 mbar ab, jedoch deutlich langsamer als im Bereich 20-25 mbar. Besonders deutlich wird dieser Effekt an Abbildung 14, die den Anteil von V_{non}, also der Atelektase zeigt. Während der Anteil atelektatischer Lunge im CDP-Bereich 40-25 mbar im Mittel unter 10% liegt, kommt es bei Senkung auf 20 und 15 mbar zu einer Verdopplung von V_{non}. Die Dynamik weist auch eine erhöhte Lungencompliance hin, die sich auch im Anteil normal belüfteter Lunge, V_{norm} zeigt (Abbildung 16). Hier findet sich im CDP-Bereich 25 und 15 mbar die größte Senkung des normal belüfteten Lungengewebes, während zwischen 40 und 25 mbar dieser Anteil nur sehr langsam abfällt.

Mathematisch überprüft wurde diese Beobachtung (S. 35), indem die Compliance anhand Δp (CDP-Differenz) und ΔV (Gesamtvolumendifferenz) berechnet wurde. Bei 57% der Tiere findet sich die höchste Compliance zwischen 25 und 20 mbar, bei 43% zwischen 20 und 15 mbar. Hier läge demnach der individuelle optimale CDP, bei dem die Lunge noch vor einer verstärkten Atelektase liegt; die durch das Stufenprotokoll geöffnete Lunge, bliebe noch geöffnet (Lachmann 1992). Dieses optimale Fenster (Froese 1997) zeichnet sich einerseits dadurch aus, dass es atraumatisch für die Lunge ist und anderseits ein günstiges Ventilations-Perfusionsverhältnis aufweist (Rimensberger et al. 2000; Zannin et al. 2014). Als Hinweis für eine Verschlechterung der Perfusion kann die Negativierung der Compliance-Werte im CDP-Bereich 40-35 mbar gesehen werden: Dieser Effekt ist darauf zurückzuführen, dass sich das Gesamtlungenvolumen, V_{tot} bei Senkung des CDP von 40 auf 35 mbar bei Tier03, -04 und -05 zugunsten von V_{non} erhöht hat. Hierbei kann es sich um thorakale Gefäße gehandelt haben, die zuvor radiologisch relevant komprimiert wurden.

Lungenvolumenmodell

Dass das Lungenvolumen eine Funktion des transpulmonalen Druckes ist, stellt eine unzweifelhafte physiologische Grundlage (Kunzelmann und Thews 2010). Da es jedoch große interindividuelle Unterschiede bezüglich des Schweregrades der Erkrankung, des physiologischen Lungenvolumens sowie der Compliance gibt, wäre ein Modell, dass nur den Druck verwendet, kaum individuell und damit unbrauchbar. Durch Einbeziehung des VCO₂ werden signifikant passendere und individuellere Schätzungen erreicht, womit es für das Computermodell zu einem brauchbaren nicht-invasiven und Bedside-tauglichen Parameter wird.

Anhand eines Tiermodells mit geringer Fallzahl kann die Validität dieses Modells nicht ausreichend überprüft werden. Es würde eine größere Fallzahl benötigen, um dieses Modell oder eine angepasste Version zu bestätigen. Dennoch ist eine durchschnittliche Fehlergröße von < 1%, ohne die Notwendigkeit einer CT-Aufnahme oder Blutgasanalyse sehr vielversprechend.

Mögliche Erklärung dafür, dass volumetrische Kapnometrie ein Parameter ist, der zu einer individuelleren Betrachtung führt, ist einerseits, dass die eliminierte CO₂-Menge von der CO₂ Produktion abhängt, die wiederrum bei einer stabilen Kreislaufsituation vom (idealen) Körpergewicht abhängt. Je höher die am katabolen Stoffwechsel beteiligte Körpermasse ist, desto höher ist die CO₂ Produktion. Zudem kann die volumetrische Kapnometrie eine Veränderung des Totraumvolumens anzeigen, welches durch Atelektase oder Komprimierung der Pulmonalarterien steigt. So lässt sich vermuten, dass die Bedeutung der volumetrischen Kapnometrie insbesondere in den Bereichen extrem hoher, wie extrem niedriger Drücke wächst.

Ein valides Modell könnte es ermöglichen, unter HFOV den Druckbereich zwischen oberem und unterem Inflektionspunkt zu identifizieren und noch protektiver zu beatmen.

53

5.4 Hämodynamik

Der insgesamt niedrige arterielle Blutdruck der Versuchstiere ist in erster Linie auf die hohe Rechtsherzbelastung zurückzuführen, die durch die hohen Beatmungsdrücke hervorgerufen wurde. So wird es durch die dauerhafte Anwendung von hohen CDP zu Versuchsbeginn zu einer Kompression pulmonaler Gefäße und erhöhten rechtsventrikulären Nachlast gekommen sein. Ebenso führt ein hoher CDP zu einer Kompression von Vena cava und rechtem Vorhof, was zu einer Senkung der Vorlast führen kann (Lansdorp et al. 2014; Vieillard-Baron et al. 2016).

Insbesondere zu Beginn des Studienprotokolls, bei einem Ziel CDP von 40 mbar, war der Einsatz von Katecholaminen bei fast allen Tieren gefordert. Da protokollgemäß nur der Beatmungsdruck variiert werden sollte, wurde so versucht eine möglichst stabile Hämodynamik zu erhalten. Wie die Ergebnisse der Analyse von arteriellem Blutdruck, Herzfrequenz, und Herzzeitvolumen zeigen, ist dieses Vorhaben weitestgehend gelungen, da statistisch kein Zusammenhang gefunden wurde. Diese Ergebnisse lassen einerseits auf konstante Herzzeitvolumens (HZV) während der Versuchsreihe und anderseits auf Unterschiede in der Physiologie der Versuchstiere schließen.

5.5 Blutgase

Um die Aussagekraft der volumetrischen Kapnometrie zur Bestimmung der CO₂-Elimination unter HFOV zu validieren, sind Goldstandards, an denen das Verfahren gemessen werden kann, unbedingt nötig. Die Validierung der CO₂-Elimination erfolgte mittels der Überprüfung der Veränderungen der venösen und arteriellen Blutgasanalysen mit entsprechender Bestimmung des pCO₂.

Kohlenstoffdioxid

Mit abnehmendem Druck konnten sowohl linear sinkende venöse CO₂-Partialdrücke als auch eine steigende CO₂-Elimination beobachtet werden. Wie aus physiologischen Überlegungen plausibel nachvollziehbar, konnte der Zusammenhang von venösem CO₂-Partialdruck und VCO₂ statistisch nachgewiesen werden. Dennoch ist diese statistische Untersuchung in diesem Studienprotokoll nicht uneingeschränkt gültig, da zwei abhängige Variablen betrachtet werden. Sowohl VCO₂ als auch P_vCO₂ sind über weitere Einflussfaktoren, wie den verursachten Lungenschaden, die CO₂-Produktion und die (Rechts-)Herzleistung, zudem von Veränderungen des Beatmungsdrucks abhängig.

54

Tatsächlich muss die reziproke Beziehung (höhere Elimination führt zu niedrigeren Partialdrücken im Blut, höhere Partialdrücke führen zu höherer Elimination) und die möglichen Störfaktoren beachtet werden, damit vom VCO₂ auf P_aCO₂ oder P_vCO₂ Rückschlüsse gezogen werden können.

Oxygenierung und Sauerstoffangebot

Zwischen Beatmungsdruck und Oxygenierung konnte kein allgemeingültiger Zusammenhang festgestellt werden. Obwohl ein definierter Lungenschaden im Bereich einer P_aO₂/F_iO₂ von 100 mmHg bei 100% O₂ eine vergleichbare Baseline ermöglichte, erholten sich die Tiere teilweise spontan, rekrutierten pulmonal unterschiedlich (siehe 3.4) und benötigten aufgrund ihrer individuellen Physis unterschiedliche Beatmungsdrücke. Die CDP-Intervalle zwischen den Messpunkten wurden, da die Ermittlung des Optimums nicht das primäre Studienziel war, relativ groß gewählt. So lässt sich nicht ausschließen, dass individuell bessere Ergebnisse zwischen den gewählten CDP der Messpunkte gelegen haben könnten. In Hinblick darauf, dass bereits bei Drücken von 20 bis 30 mbar das maximale P_aO₂/F_iO₂ Verhältnis erreicht wurde (Tabelle 5), wären Drücke darüber hinaus im Sinne einer verbesserten Oxygenierung nicht zielführend gewesen.

Hinsichtlich des Zusammenhangs von Oxygenierung und Beatmungsdruck lässt sich feststellen, dass sowohl sehr niedrige (unter 20 mbar) als auch sehr hohe Drücke (über 30 mbar) zu einer schlechteren Oxygenierung geführt haben.

Da DO₂ die zur Verfügung stehende Menge betrachtet, ist es wichtiger, sowohl den Einfluss des Beatmungsdruckes auf diesen Parameter als auf P_aO₂ zu untersuchen (Formel 3). In dieser Versuchsreihe konnte gezeigt werden, dass sich die Oxygenierung zwar mit steigendem Druck bessert, die DO₂ jedoch durch das nicht signifikant, jedoch erkennbar niedrigere HZV sinkt (vgl. Abbildung 28 und 29). Diese Beobachtung könnte auf eine Rechtsherzbelastung zurückzuführen sein, wie bereits unter 5.4 diskutiert. Der optimale CDP lässt sich auch anhand der Oxygenierung abschätzen (van Genderingen et al. 2002), wobei die Ergebnisse dieser Studie nahelegen, dass dem HZV bei HFOV eine ebenso wichtige Bedeutung bei der Beurteilung der Sauerstoffversorgung zukommt.

5.6 Kritische Betrachtung des Versuchsaufbaus

Die Implementierung des Monitorings, die ARDS-Induktion und die Stabilisierung des Lungenversagens zur Vermeidung von Spontanremission waren zeitaufwendig, sodass jeder Einzelversuch im Mittel 9:56 Stunden dauerte (SD 2:10). Es ist daher nicht auszuschließen, dass zeitabhängige Effekte zu Störungen geführt haben.

So sank die Körpertemperatur der Tiere während der HFO-Beatmung im CT-Raum trotz forcierter Wärmetherapie (elektrische Wärmedecke und aufgewärmte Infusionen) im Mittel um 0,6 °C, wodurch eine verminderte CO₂-Produktion bedingt gewesen sein könnte. Da das VCO₂ in diesem Versuchsaufbau dennoch negativ mit dem Beatmungsdruck korreliert, kann davon ausgegangen werden, dass der Einfluss dieser leichten, zunehmenden Hypothermie (Median und Mittelwert = 34,3 °C) zu vernachlässigen war. Es wäre möglich gewesen, mit mehreren Versuchsarmen zu arbeiten, bzw. den verwendeten CDP (40 – 15) zu losen. Dies hätte aber verhindert, dass man aufgrund der hysteretischen Eigenschaften der Lunge vergleichbare Verläufe auf der Druck-Volumen-Kurve erreicht hätte. Bei dem verwendeten Protokoll wurde effektiv ein (langandauerndes) Rekrutierungsmanöver durch einen Ausgangsdistensionsdruck von 40 mbar durchgeführt und die Druck-Volumen-Kurve auf dem exspiratorischen Schenkel verfolgt.

Das VCO₂, dessen Messbarkeit und Anwendbarkeit als Parameter der ventilatorischen Effizienz das primäre Versuchsziel darstellt, ist keine direkte Funktion des Atemwegsdrucks oder CDP. Es wird neben der CO₂-Produktion und Körpertemperatur von weiteren Mediator- und Moderatorvariablen beeinflusst und stellt damit die Endstrecke einer komplexen physiologischen Funktion dar. So kommt es insbesondere bei hohem CDP unter HFOV zu einer Beeinflussung der Rechtsherzfunktion (siehe 5.4), die auch bei den großen klinischen Studien OSCAR und OSCILLATTE von Seiten der Autoren eingeräumt wurde (Ferguson et al. 2013a; Young et al. 2013). In dieser Studie kann ebenso von Beeinflussung der Hämodynamik durch den CDP ausgegangen werden, Kontrolle von Volumenstatus, Volumenreagibilität, entsprechender wobei durch Volumensubstitution und Katecholamintherapie die Herzleistung gemessen am TDCI soweit stabilisiert werden konnte, dass der CDP keinen statistisch signifikanten Einfluss auf den Herzindex hatte (siehe S. 40) Es kam nach Beginn der HFOV mit 40 mbar CDP dennoch zu einer deutlichen Abnahme der Herzleistung, da die Tiere zuvor mit moderaten PEEP-Werten konventionell beatmet wurden (siehe S. 20).



Abb. 31: Die Variablenarten bei der Beziehung von CDP und VCO₂ können eingeteilt werden in unabhängige, experimentell beeinflusste Variablen, Moderatorvariablen, die einen vermittelnden Einfluss haben und abhängige Variablen, die primäres Ziel der Studie waren.

Mediiert wird die Auswirkung des angewandten CDP auf die ventilatorische Effizienz von individuellen Faktoren, wie der Körpergröße, dem (idealen) Körpergewicht und der Schwere des vorhandenen Lungenschadens. Die verwendeten Tiere waren hinsichtlich Körperlänge und -gewicht zwar ähnlich (siehe 4.1), jedoch zeigten sich im statistischen Vergleich der Tiere untereinander große Unterschiede in ihrer Physiologie (siehe entsprechende statistische Ergebnisse mit kategorialer Variable Versuchstier).

Bei dem verwendeten HFOV-Gerät, SensorMedics 3100B, wird das Tidalvolumen über die Einstellungen der Frequenz und der Power reguliert (siehe 2.2). Diese Funktionen regeln die Geschwindigkeit und die Auslenkung der oszillierenden Membran, wurden jedoch im Versuch nicht verändert. Die veränderte Variable, der Distensionsdruck, wirft bei Betrachtung der Druck-Volumen-Kurve die Frage auf, ob sich das Tidalvolumen durch die Veränderung der Position auf der Druck-Volumen-Kurve im Verlauf des Experimentes verändert haben könnte. Eine mit abnehmendem Druck steigende Compliance würde das generierte Tidalvolumen erhöhen und so zu einer steigenden CO₂-Elimination führen. Eine Veränderung der Compliance um eine Zehnerpotenz bewirkt jedoch, wie ein Bench-Test mit einem Lungensimulator gezeigt hat, nur ein um wenige Milliliter verändertes Tidalvolumen (Rožánek et al. 2013). Somit kann davon ausgegangen werden, dass der Einfluss der Compliance auf die Veränderung des Tidalvolumens im Versuchsaufbau gering war. Dennoch muss man bei kritischer Betrachtung anmerken, dass eine Bestimmung des Tidalvolumens sinnvoll und beispielsweise mittels Hot-Wire-Anemometrie möglich gewesen wäre (Hager et al. 2006; Scalfaro et al. 2001; Zimova-Herknerova et al. 2006).

57

Das Verhältnis von Inspirations- zu Exspirationszeit, die Beatmungsfrequenz und die Power (Delta P) wurden während des Versuchs bewusst konstant gehalten, um die Anzahl der Einflussfaktoren auf die CO₂-Elimination zu reduzieren. Eine weitere Variierung dieser Parameter und der Auswirkungen dieser Veränderungen auf die CO₂-Elimination war aus zeitlichen und logistischen Gründen im Rahmen dieses Experiments nicht möglich, könnte allerdings in Folgestudien weiter untersucht werden.

6. Zusammenfassung

In dieser Arbeit und den vorausgegangenen Versuchen wurde die Methode der volumetrischen Kapnometrie tierexperimentell auf ihre Anwendbarkeit zur Messung der CO₂-Elimination unter HFOV untersucht. Ex-vivo-Experimente zur Durchführung der volumetrischen Kapnometrie bei HFOV konnten in der Vergangenheit die prinzipielle Eignung der volumetrischen Kapnometrie im Rahmen der HFOV belegen (Hartdorff et al. 2014).

Im Rahmen dieser Studie wurde mittels eines ähnlichen Versuchsaufbaus erstmals die Invivo-Messung der volumetrischen Kapnometrie bei HFOV im ARDS-Großtiermodell untersucht. Es konnte nachgewiesen werden, dass die volumetrische Kapnometrie im ARDS-Großtiermodell anwendbar ist und die gemessene CO₂-Elimination mit der Veränderung von Lungenvolumina (siehe 4.3) und den mittels Blutgasanalyse bestimmten CO₂-Partialdrücken korreliert.

Der Einfluss des Distensionsdrucks auf das HZV konnte durch kreislausstabilisierende Maßnahmen minimiert werden, sodass er auf einem nicht-signifikanten Niveau blieb, muss allerdings im Sinne der erhöhten Rechtsherzbelastung beachtet werden.

Es wurde ein Computermodell entworfen, dass neben dem CDP das VCO₂ umfasst, um so individuelle Mediator- und Moderatorvariablen, die nur mit Aufwand (beispielsweise Rechtsherzkatheter) bestimmt werden können, zu berücksichtigen (Abbildung 31). Aufgrund der geringen Studienpopulation (n = 7) ist davon auszugehen, dass das Modell bei der notwendigen Validierung noch korrigiert werden müsste.

Die volumetrische Kapnometrie könnte in Zukunft dazu beitragen, typische Komplikationen der Methode, wie die unerkannte Entstehung von Pneumothoraces oder Tubusobstruktionen, frühzeitig zu erkennen. Das Potenzial der Methode für die Erkennung dieser pathologischen Ereignisse wurde in der vorliegenden Studie nicht weiter untersucht und sollte in weiteren klinischen und experimentellen Untersuchungen geprüft werden.

Sollte sich die volumetrische Kapnometrie zur frühzeitigen Erkennung schädlicher Komplikationen bewähren, so könnte ein Beitrag zur Anwendungs- und Patientensicherheit geleistet werden.

59

7. Anhang

Tabelle 6, Ergebnisse der arteriellen Blutgasanalysen.

l ier 01 arteriell							
Messpunkt gemessen	BL	HFOV 40	HFOV 35	HFOV 30	HFOV 25	HFOV 20	HFOV 15
рН	7.33	7.45	7.42	7.37	7.36	7.32	7.3
$pCO_2 (mmHa)$	60	40	40	40	37	37	35
$n\Omega_2 (mmHa)$	200	58	60	67	95	115	77
Glu (ma/dl)	134	176	212	206	10/	172	160
	1.04	2.1	213	200	0.0	0.5	100
	1,4	∠, I	4,5	0,0	0,3	9,5	10,5
berechnet	400			~~	07	~~	~ 1
SO ₂ C (%)	100	91	91	92	97	98	94
Tier 02 arteriell							
Messpunkt gemessen	BL	HFOV 40	HFOV 35	HFOV 30	HFOV 25	HFOV 20	HFOV 15
р́Н	7,26	7,26	7,33	7,41	7,51	7,53	7,6
pCO ₂ (mmHa)	61	51	44	36	29	27	24
$pO_2 (mmHq)$	83	134	187	226	353	253	70
Glu (ma/dl)	194	186	170	161	148	122	116
Lac (mmol/l)	66	77	69	64	5.8	5.2	5 1
berechnet	0,0	,,,	0,0	0,-	0,0	0,2	0,1
$SO_{2}C(\%)$	94	99	100	100	100	100	96
0020 (70)	01	00	100	100	100	100	00
Tier 03 arteriell							
Tier 03 arteriell Messpunkt gemessen	BL	HFOV 40	HFOV 35	HFOV 30	HFOV 25	HFOV 20	HFOV 15
Tier 03 arteriell Messpunkt gemessen pH	BL 7.36	HFOV 40 7,3	HFOV 35 7,35	HFOV 30 7,42	HFOV 25 7,46	HFOV 20 7,51	HFOV 15 7.6
Tier 03 arteriell Messpunkt gemessen pH pCO ₂ (mmHa)	BL 7,36 47	HFOV 40 7,3 54	HFOV 35 7,35 47	HFOV 30 7,42 40	HFOV 25 7,46 36	HFOV 20 7,51 30	HFOV 15 7,6 24
Tier 03 arteriell Messpunkt gemessen pH pCO ₂ (mmHg) pO ₂ (mmHg)	BL 7,36 47 110	HFOV 40 7,3 54 59	HFOV 35 7,35 47 64	HFOV 30 7,42 40 81	HFOV 25 7,46 36 80	HFOV 20 7,51 30 65	HFOV 15 7,6 24 66
Tier 03 arteriell Messpunkt gemessen pH pCO ₂ (mmHg) pO ₂ (mmHg) Glu (mg/dl)	BL 7,36 47 110 96	HFOV 40 7,3 54 59 109	HFOV 35 7,35 47 64 108	HFOV 30 7,42 40 81 97	HFOV 25 7,46 36 80 87	HFOV 20 7,51 30 65 90	HFOV 15 7,6 24 66 95
Tier 03 arteriell Messpunkt gemessen pH pCO ₂ (mmHg) pO ₂ (mmHg) Glu (mg/dl) Lac (mmol/l)	BL 7,36 47 110 96 3 1	HFOV 40 7,3 54 59 109 2 9	HFOV 35 7,35 47 64 108 2 8	HFOV 30 7,42 40 81 97 2 8	HFOV 25 7,46 36 80 87 2 8	HFOV 20 7,51 30 65 90 3	HFOV 15 7,6 24 66 95 3,3
Tier 03 arteriell Messpunkt gemessen pH pCO ₂ (mmHg) pO ₂ (mmHg) Glu (mg/dl) Lac (mmol/l) berechnet	BL 7,36 47 110 96 3,1	HFOV 40 7,3 54 59 109 2,9	HFOV 35 7,35 47 64 108 2,8	HFOV 30 7,42 40 81 97 2,8	HFOV 25 7,46 36 80 87 2,8	HFOV 20 7,51 30 65 90 3	HFOV 15 7,6 24 66 95 3,3
Tier 03 arteriell Messpunkt gemessen pH pCO ₂ (mmHg) pO ₂ (mmHg) Glu (mg/dl) Lac (mmol/l) berechnet SO ₂ c (%)	BL 7,36 47 110 96 3,1 98	HFOV 40 7,3 54 59 109 2,9 87	HFOV 35 7,35 47 64 108 2,8 91	HFOV 30 7,42 40 81 97 2,8 96	HFOV 25 7,46 36 80 87 2,8 96	HFOV 20 7,51 30 65 90 3 97	HFOV 15 7,6 24 66 95 3,3 96
Tier 03 arteriell Messpunkt gemessen pH pCO ₂ (mmHg) pO ₂ (mmHg) Glu (mg/dl) Lac (mmol/l) berechnet SO ₂ c (%)	BL 7,36 47 110 96 3,1 98	HFOV 40 7,3 54 59 109 2,9 87	HFOV 35 7,35 47 64 108 2,8 91	HFOV 30 7,42 40 81 97 2,8 96	HFOV 25 7,46 36 80 87 2,8 96	HFOV 20 7,51 30 65 90 3 97	HFOV 15 7,6 24 66 95 3,3 96
Tier 03 arteriell Messpunkt gemessen pH pCO ₂ (mmHg) pO ₂ (mmHg) Glu (mg/dl) Lac (mmol/l) berechnet SO ₂ c (%)	BL 7,36 47 110 96 3,1 98	HFOV 40 7,3 54 59 109 2,9 87	HFOV 35 7,35 47 64 108 2,8 91	HFOV 30 7,42 40 81 97 2,8 96	HFOV 25 7,46 36 80 87 2,8 96	HFOV 20 7,51 30 65 90 3 97	HFOV 15 7,6 24 66 95 3,3 96
Tier 03 arteriell Messpunkt gemessen pH pCO ₂ (mmHg) pO ₂ (mmHg) Glu (mg/dl) Lac (mmol/l) berechnet SO ₂ c (%) Tier 04 arteriell Messpunkt	BL 7,36 47 110 96 3,1 98 BL	HFOV 40 7,3 54 59 109 2,9 87 HFOV 40	HFOV 35 7,35 47 64 108 2,8 91 HFOV 35	HFOV 30 7,42 40 81 97 2,8 96 HFOV 30	HFOV 25 7,46 36 80 87 2,8 96 HFOV 25	HFOV 20 7,51 30 65 90 3 97 HFOV 20	HFOV 15 7,6 24 66 95 3,3 96 HFOV 15
Tier 03 arteriell Messpunkt gemessen pH pCO ₂ (mmHg) pO ₂ (mmHg) Glu (mg/dl) Lac (mmol/l) berechnet SO ₂ c (%) Tier 04 arteriell Messpunkt gemessen	BL 7,36 47 110 96 3,1 98 BL	HFOV 40 7,3 54 59 109 2,9 87 HFOV 40	HFOV 35 7,35 47 64 108 2,8 91 HFOV 35	HFOV 30 7,42 40 81 97 2,8 96 HFOV 30	HFOV 25 7,46 36 80 87 2,8 96 HFOV 25	HFOV 20 7,51 30 65 90 3 97 HFOV 20	HFOV 15 7,6 24 66 95 3,3 96 HFOV 15
Tier 03 arteriell Messpunkt gemessen pH pCO ₂ (mmHg) pO ₂ (mmHg) Glu (mg/dl) Lac (mmol/l) berechnet SO ₂ c (%) Tier 04 arteriell Messpunkt gemessen pH	BL 7,36 47 110 96 3,1 98 BL 7,45	HFOV 40 7,3 54 59 109 2,9 87 HFOV 40 7,27	HFOV 35 7,35 47 64 108 2,8 91 HFOV 35 7,25	HFOV 30 7,42 40 81 97 2,8 96 HFOV 30 7,25	HFOV 25 7,46 36 80 87 2,8 96 HFOV 25 7,27	HFOV 20 7,51 30 65 90 3 97 HFOV 20 7,34	HFOV 15 7,6 24 66 95 3,3 96 HFOV 15 7,45 21
Tier 03 arteriell Messpunkt gemessen pH pCO ₂ (mmHg) pO ₂ (mmHg) Glu (mg/dl) Lac (mmol/l) berechnet SO ₂ c (%) Tier 04 arteriell Messpunkt gemessen pH pCO ₂ (mmHg)	BL 7,36 47 110 96 3,1 98 BL 7,45 38	HFOV 40 7,3 54 59 109 2,9 87 HFOV 40 7,27 58	HFOV 35 7,35 47 64 108 2,8 91 HFOV 35 7,25 58	HFOV 30 7,42 40 81 97 2,8 96 HFOV 30 7,25 57	HFOV 25 7,46 36 80 87 2,8 96 HFOV 25 7,27 50	HFOV 20 7,51 30 65 90 3 97 HFOV 20 7,34 42	HFOV 15 7,6 24 66 95 3,3 96 HFOV 15 7,45 31
Tier 03 arteriell Messpunkt gemessen pH pCO ₂ (mmHg) pO ₂ (mmHg) Glu (mg/dl) Lac (mmol/l) berechnet SO ₂ c (%) Tier 04 arteriell Messpunkt gemessen pH pCO ₂ (mmHg) pO ₂ (mmHg)	BL 7,36 47 110 96 3,1 98 BL 7,45 38 70	HFOV 40 7,3 54 59 109 2,9 87 HFOV 40 7,27 58 28	HFOV 35 7,35 47 64 108 2,8 91 HFOV 35 7,25 58 32	HFOV 30 7,42 40 81 97 2,8 96 HFOV 30 7,25 57 37	HFOV 25 7,46 36 80 87 2,8 96 HFOV 25 7,27 50 56	HFOV 20 7,51 30 65 90 3 97 HFOV 20 7,34 42 81	HFOV 15 7,6 24 66 95 3,3 96 HFOV 15 7,45 31 76
Tier 03 arteriell Messpunkt gemessen pH pCO ₂ (mmHg) Glu (mg/dl) Lac (mmol/l) berechnet SO ₂ c (%) Tier 04 arteriell Messpunkt gemessen pH pCO ₂ (mmHg) pO ₂ (mmHg) Glu (mg/dl)	BL 7,36 47 110 96 3,1 98 BL 7,45 38 70 85	HFOV 40 7,3 54 59 109 2,9 87 HFOV 40 7,27 58 28 112	HFOV 35 7,35 47 64 108 2,8 91 HFOV 35 7,25 58 32 105	HFOV 30 7,42 40 81 97 2,8 96 HFOV 30 7,25 57 37 98	HFOV 25 7,46 36 80 87 2,8 96 HFOV 25 7,27 50 56 99	HFOV 20 7,51 30 65 90 3 97 HFOV 20 7,34 42 81 105	HFOV 15 7,6 24 66 95 3,3 96 HFOV 15 7,45 31 76 104
Tier 03 arteriell Messpunkt gemessen pH pCO ₂ (mmHg) Glu (mg/dl) Lac (mmol/l) berechnet SO ₂ c (%) Tier 04 arteriell Messpunkt gemessen pH pCO ₂ (mmHg) pO ₂ (mmHg) Glu (mg/dl) Lac (mmol/l)	BL 7,36 47 110 96 3,1 98 BL 7,45 38 70 85 1,7	HFOV 40 7,3 54 59 109 2,9 87 HFOV 40 7,27 58 28 112 2,9	HFOV 35 7,35 47 64 108 2,8 91 HFOV 35 7,25 58 32 105 3,5	HFOV 30 7,42 40 81 97 2,8 96 HFOV 30 7,25 57 37 98 4,1	HFOV 25 7,46 36 80 87 2,8 96 HFOV 25 7,27 50 56 99 4,3	HFOV 20 7,51 30 65 90 3 97 HFOV 20 7,34 42 81 105 4,3	HFOV 15 7,6 24 66 95 3,3 96 HFOV 15 7,45 31 76 104 4,1
Tier 03 arteriell Messpunkt gemessen pH pCO ₂ (mmHg) Glu (mg/dl) Lac (mmol/l) berechnet SO ₂ c (%) Tier 04 arteriell Messpunkt gemessen pH pCO ₂ (mmHg) pO ₂ (mmHg) Glu (mg/dl) Lac (mmol/l) berechnet	BL 7,36 47 110 96 3,1 98 BL 7,45 38 70 85 1,7	HFOV 40 7,3 54 59 109 2,9 87 HFOV 40 7,27 58 28 112 2,9	HFOV 35 7,35 47 64 108 2,8 91 HFOV 35 7,25 58 32 105 3,5	HFOV 30 7,42 40 81 97 2,8 96 HFOV 30 7,25 57 37 98 4,1	HFOV 25 7,46 36 80 87 2,8 96 HFOV 25 7,27 50 56 99 4,3	HFOV 20 7,51 30 65 90 3 97 HFOV 20 7,34 42 81 105 4,3	HFOV 15 7,6 24 66 95 3,3 96 HFOV 15 7,45 31 76 104 4,1

Tier 05 arteriell ΒL HFOV 40 HFOV 35 HFOV 30 HFOV 25 HFOV 20 HFOV 15 Messpunkt gemessen 7,34 7,22 7,26 pН 7,21 7,21 7,25 7,21 pCO₂ (mmHg) 37 51 49 45 36 36 39 pO₂ (mmHg) 100 563 548 592 531 92 60 Glu (mg/dl) 85 65 69 79 77 73 72 Lac (mmol/l) 2.8 2.9 2.9 3.5 4.2 4.6 5.6 berechnet SO₂c (%) 97 100 100 100 100 96 84 Tier 06 arteriell Messpunkt ΒL HFOV 40 HFOV 35 HFOV 30 HFOV 25 HFOV 20 HFOV 15 gemessen pН 7,36 7,4 7,38 7,25 7,26 7,32 7,41 pCO₂ (mmHg) 44 60 51 44 39 33 36 pO₂ (mmHg) 76 40 56 110 79 59 43 Glu (mg/dl) 158 181 165 145 154 144 139 Lac (mmol/l) 4.1 4.4 4.3 2.8 3.9 4.3 4.1 berechnet 79 SO₂c (%) 95 65 84 98 95 90 Tier 07 arteriell Messpunkt ΒL HFOV 40 HFOV 35 HFOV 30 HFOV 25 HFOV 20 HFOV 15 gemessen pН 7.43 7.34 7.34 7.31 7,29 7,24 -43 47 pCO₂ (mmHg) 51 50 47 50 _ pO₂ (mmHg) 76 45 53 54 42 28 -220 214 Glu (mg/dl) 142 137 213 196 -Lac (mmol/l) 4.3 5.9 2.8 3.3 7.6 8.9 berechnet 85 84 71 SO₂c (%) 95 78 40 _

Fortsetzung Tabelle 6

Tier	Punkt	TDCO	S _a O ₂	Hüfner	Hb	P_aO_2	DO ₂
Tion 04		4.00	040/	4.04	0.5	50	474 50
Tier 01	HFOV 40	4.06	91%	1.34	9.5	58	471.59
	HFOV 35	4.09	91%	1.34	10.9	60	543.79
	HFOV 30	2.99	92%	1.34	11.6	67	428.71
	HFOV 25	3.36	97%	1.34	12.2	95	533.91
	HFOV 20	2.35	98%	1.34	11.6	115	358.88
	HFOV 15	3.26	94%	1.34	12.6	77	517.50
Tier 02	HFOV 40	3.87	99%	1.34	7.5	134	386.40
	HFOV 35	3.40	100%	1.34	7.8	187	357.40
	HFOV 30	3.08	100%	1.34	8.5	226	352.76
	HFOV 25	2.74	100%	1.34	8.8	353	326.43
	HFOV 20	2.32	100%	1.34	9.5	253	297.46
	HFOV 15	2.64	96%	1.34	9.9	70	336.33
Tier 03	HFOV 40	3.31	87%	1.34	7.5	59	289.63
	HFOV 35	4.98	91%	1.34	6.8	64	413.97
	HFOV 30	3.95	96%	1.34	6.8	81	346.61
	HFOV 25	3.76	96%	1.34	6.8	80	330.10
	HFOV 20	3.47	97%	1.34	7.8	65	352.47
	HFOV 15	3.04	96%	1.34	7.1	66	277.94
Tier 04	HFOV 40	4.31	43%	1.34	9.5	28	236.46
	HFOV 35	4.63	50%	1.34	9.9	32	307.29
	HFOV 30	4.67	60%	1.34	10.2	37	383.58
	HFOV 25	4.81	84%	1.34	9.5	56	514.90
	HFOV 20	5.37	95%	1.34	8.8	81	602.42
	HFOV 15	5.40	96%	1.34	8.8	76	612.56
Tier 05	HFOV 40	1.74	100%	1.34	11.9	563	280.40
	HFOV 35	1.82	100%	1.34	11.9	548	293.21
	HFOV 30	1.62	100%	1.34	12.9	592	282.91
	HFOV 25	1.99	100%	1.34	13.3	531	357.83
	HFOV 20	2.12	96%	1.34	13.3	92	363.30
	HFOV 15	3.42	84%	1.34	13.3	60	512.61
Tier 06	HFOV 40	2.42	65%	1.34	10.2	40	215.29
	HFOV 35	2.64	84%	1.34	9.2	56	273.83
	HEOV 30	2.37	98%	1.34	9.9	110	308.90
	HFOV 25	2.24	95%	1.34	10.2	79	291.39
	HFOV 20	2.83	90%	1.34	11.2	59	382.75
	HEOV 15	2.89	79%	1.34	11.2	43	343.02
Tier 07	HFOV 40	3.69	78%	1.34	7.5	45	289 76
	HEOV 35	3 44	85%	1.34	9.2	53	361.02
	HEOV 30	२.न . २.२२	84%	1 34	10.2	54	382.86
	HFOV 25	3 70	71%	1.04	11.2	۵4 ۵2	202.00 201 33
	HFOV 20	5 32	40%	1.04	11.6	72 29	
	HFOV 15		-10/0	1.34		-	0.00

Tabelle 7, Werte zur Berechnung des DO2

8. Literaturverzeichnis

- Acute Respiratory Distress Syndrome Network (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 <u>342</u>,1301–1308
- 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 <u>372</u>, 747–755
- American Thoracic Society (1999): International Consensus Conferences in Intensive Care Medicine: ventilator-associated lung injury in ARDS. Am J Respir Crit Care Med <u>160</u>, 2118–2124
- Bates D, Maechler M, Bolker B, Walker S, Bojesen Christensen RH, Singmann H, Dai B (2014): Linear mixed-effects models using Eigen and S4. R package version 1.1-7. http://cran.r-project.org/package=lme4
- Bein T, Grasso S, Moerer O, Quintel M, Guerin C, Deja M, Brondani A, Mehta S (2016):
 The standard of care of patients with ARDS: ventilatory settings and rescue therapies for refractory hypoxemia. Intensive Care Med <u>42(5)</u>, 699-711
- Bollen CW, van Well, Gijs Th J, Sherry T, Beale RJ, Shah S, Findlay G, Monchi M, Chiche J, Weiler N, Uiterwaal, Cuno S P M et al. (2005): High frequency oscillatory ventilation compared with conventional mechanical ventilation in adult respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial ISRCTN24242669. Crit Care <u>9</u>, 430-439
- Bouchut J, Godard J, Claris O (2004): High-frequency Oscillatory Ventilation. Anaesthesiology <u>100</u>, 1007–1012
- Boutellier U: Sport- und Arbeitsphysiologie; In: Schmidt RF, Lang F, Heckmann M (Hrsg.): Physiologie des Menschen: mit Pathophysiologie; 31. Auflage, Springer Medizin Verlag. Heidelberg 2010, 854–876

- Briel M, Meade M, Mercat A, Brower RG, Talmor D, Walter SD, Slutsky AS, Pullenayegum E, Zhou Q, Cook D et al. (2010): Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. JAMA <u>303</u>, 865-873
- Buzug TM: Computertomographie (CT); In: Kramme R (Hrsg.): Medizintechnik: Verfahren -Systeme – Informationsverarbeitung. 4. Auflage, Springer, Berlin 2011, 317–338
- Caironi P, Gattinoni L (2007): How to monitor lung recruitment in patients with acute lung injury. Curr Opin Crit Care <u>13</u>, 338–343
- Camporota L, Sherry T, Smith J, Lei K, McLuckie A, Beale R (2013): Physiological predictors of survival during high-frequency oscillatory ventilation in adults with acute respiratory distress syndrome. Crit Care <u>17</u>, R40
- CareFusion (2011a): 3100 B Hochfrequenz-Oszillationsbeatmungsgerät: Bedienungsanleitung. 767164-102 Revision R. http://www.carefusion.com/documents/guides/user-guides/RC_3100B-HFOV_UG_DE.pdf, abgerufen am: 21.08.2016
- CareFusion (2011b): AVEA ® Beatmungssysteme: Bedienungsanleitung. L2786-102 Version L. http://www.carefusion.com/documents/guides/userguides/RC_AVEA_UG_DE.pdf, abgerufen am: 21.08.2016
- CareFusion (2012): Respiratory ventilation products: Critical care. International catalogue. http://www.carefusion.com/Documents/catalogs/RC_Critical-Care-Ventilation-Products_CT_EN.pdf, abgerufen am: 21.08.2016
- Casserly B, Dennis McCool F, Sethi JM, Kawar E, Read R, Levy MM (2013): A Method for Determining Optimal Mean Airway Pressure in High-Frequency Oscillatory Ventilation. Lung <u>191</u>, 69–76
- Chan KP, Stewart TE, Mehta S (2007): High-Frequency Oscillatory Ventilation for Adult Patients With ARDS*. Chest <u>131</u>, 1907-1916
- Chiumello D, Marino A, Brioni M, Cigada I, Menga F, Colombo A, Crimella F, Algieri I, Cressoni M, Carlesso E et al. (2016): Lung Recruitment Assessed by Respiratory Mechanics and Computed Tomography in Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. What Is the Relationship? Am J Respir Crit Care Med <u>193</u>, 1254–1263
- Clark RH, Gerstmann DR, Null DM, deLemos RA (1992): Prospective randomized comparison of high-frequency oscillatory and conventional ventilation in respiratory distress syndrome. Pediatrics <u>89</u>, 5–12
- David M, Weiler N, Heinrichs W, Neumann M, Joost T, Markstaller K, Eberle B (2003): High-frequency oscillatory ventilation in adult acute respiratory distress syndrome. Intensive Care Med <u>29</u>, 1656–1665
- Dreyfuss D, Saumon G (1998): Ventilator-induced lung injury: lessons from experimental studies. Am J Respir Crit Care Med <u>157</u>, 294–323
- Ferguson ND, Cook DJ, Guyatt GH, Mehta S, Hand L, Austin P, Zhou Q, Matte A, Walter SD, Lamontagne F et al. (2013a): High-Frequency Oscillation in Early Acute Respiratory Distress Syndrome. N Engl J Med <u>368</u>, 795–805
- Ferguson ND, Cook DJ, Guyatt GH, Mehta S, Hand L, Austin P, Zhou Q, Matte A, Walter SD, Lamontagne F et al. (2013b): OSCILLATE Trial Protocol: Supplement to Highfrequency oscillation in early acute respiratory distress syndrome. http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1215554/suppl_file/nejmoa1215554 _protocol.pdf, abgerufen am: 08.08.2016
- Fletcher R, Jonson B, Cumming G, Brew J (1981): The concept of deadspace with special reference to the single breath test for carbon dioxide. Br J Anaesth <u>53</u>, 77–88
- Frank JA, Matthay MA (2003): Science review: mechanisms of ventilator-induced injury. Crit Care <u>7</u>, 233–241
- Froese AB (1997): High-frequency oscillatory ventilation for adult respiratory distress syndrome: let's get it right this time! Crit Care Med <u>25</u>, 906–908
- Gattinoni L, Quintel M (2016): How ARDS should be treated. Crit Care 20, 86

- Gattinoni L, Caironi P, Cressoni M, Chiumello D, Ranieri VM, Quintel M (2006): Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome N Engl J Med <u>354</u>, 1775-1786
- Gattinoni L, Tonetti T, Cressoni M, Cadringher P, Hermann P, Moerer O, Protti A, Gotti M, Chiurazzi C, Carlesso E, Chiumello D, Quintel M (2016): Ventilator-related causes of lung injury: the mechanical power. Intensive Care Med <u>42</u>, 1567–1575
- Gerstmann DR, Minton SD, Stoddard RA, Meredith KS, Monaco F, Bertrand JM, Battisti O, Langhendries JP, Francois A, Clark RH (1996): The Provo multicenter early highfrequency oscillatory ventilation trial: improved pulmonary and clinical outcome in respiratory distress syndrome. Pediatrics <u>98</u>, 1044–1057
- Goddon S, Fujino Y, Hromi JM, Kacmarek RM (2001): Optimal mean airway pressure during high-frequency oscillation: predicted by the pressure-volume curve. Anesthesiology <u>94</u>, 862–869
- Guaranha MS, Garzon E, Buchpiguel CA, Tazima S, Yacubian EM, Sakamoto AC:
 Hyperventilation revisited: physiological effects and efficacy on focal seizure activation in the era of video-EEG monitoring. Epilepsia 2005, <u>46</u>, 69-75.
- Hager DN, Fuld M, Kaczka DW, Fessler HE, Brower RG, Simon BA (2006): Four methods of measuring tidal volume during high-frequency oscillatory ventilation. Crit Care Med <u>34</u>, 751–757
- Hager DN, Fessler HE, Kaczka DW, Shanholtz CB, Fuld MK, Simon BA, Brower RG (2007): Tidal volume delivery during high-frequency oscillatory ventilation in adults with acute respiratory distress syndrome. Crit Care Med <u>35</u>, 1522–1529
- Hartdorff CM, van Heerde M, Markhorst DG (2014): Bench test assessment of mainstream capnography during high frequency oscillatory ventilation. J Clin Monit Comput <u>28</u>, 63–66
- Hedenstierna G, Sandhagen B (2006): Assessing dead space. A meaningful variable? Minerva Anestesiol <u>72</u>, 521–528

- Hickling KG, Henderson SJ, Jackson R (1990): Low mortality associated with low volume pressure limited ventilation with permissive hypercapnia in severe adult respiratory distress syndrome. Intensive Care Med <u>16</u>, 372-377
- Hickling KG, Walsh J, Henderson S, Jackson R (1994): Low mortality rate in adult respiratory distress syndrome using low-volume, pressure-limited ventilation with permissive hypercapnia: a prospective study. Crit Care Med <u>22</u>,1568-1578
- Hieronymi U, Kramme R, Kronberg H: Respiratorisches Monitoring und Pulsoxymetrie; In: Kramme R (Hrsg.): Medizintechnik: Verfahren - Systeme - Informationsverarbeitung;
 4. Auflage, Springer Berlin. Berlin 2011, 709–724
- Jansen JR, Schreuder JJ, Punt KD, van den Berg, P C, Alfieri O (2001): Mean cardiac output by thermodilution with a single controlled injection. Crit Care Med <u>29</u>, 1868–1873
- Jelkmann W: Atemgastransport; In: Schmidt RF, Lang F, Heckmann M (Hrsg.): Physiologie des Menschen: mit Pathophysiologie; 31. Auflage, Springer Medizin Verlag. Heidelberg 2010, 740–750
- Jensen RL (Erfinder), SensorMedics Corporation: High frequency ventilator. Europäisches Patentamt EP 0140487 A1. 1. Aug. 1984 https://encrypted.google.com/patents/EP0140487A1?hl=de&cl=zh
- Kirchner EA, Mols G, Hermle G, Muehlschlegel JD, Geiger KK, Guttmann J, Pahl HL (2005): Reduced activation of immunomodulatory transcription factors during positive end-expiratory pressure adjustment based on volume-dependent compliance in isolated perfused rabbit lungs. Br J Anaesth <u>94</u>(4), 530-535
- Krishnan JA, Brower RG (2000): High-frequency ventilation for acute lung injury and ARDS. Chest <u>118</u>, 795–807
- Kunzelmann K, Thews O: Lungenatmung; In: Schmidt RF, Lang F, Heckmann M (Hrsg.):
 Physiologie des Menschen: mit Pathophysiologie; 31. Auflage, Springer Medizin
 Verlag. Heidelberg 2010, 697–723
- Lachmann B (1992): Open up the lung and keep the lung open. Intensive Care Med <u>18</u>, 319–321

- Lang F: Säure-Basen-Haushalt; In: Schmidt RF, Lang F, Heckmann M (Hrsg.): Physiologie des Menschen: mit Pathophysiologie; 31. Auflage, Springer Medizin Verlag. Heidelberg 2010, 751–762
- Lansdorp B, Hofhuizen C, van Lavieren M, van Swieten H, Lemson J, van Putten, Michel J A M, van der Hoeven, Johannes G, Pickkers P (2014): Mechanical ventilationinduced intrathoracic pressure distribution and heart-lung interactions. Crit Care Med <u>42</u>, 1983–1990
- Larsen R, Ziegenfuss T: Beatmung: Grundlagen und Praxis. 4. Auflage; Springer Medizin, Heidelberg 2009
- Loring SH, O'Donnell CR, Behazin N, Malhotra A, Sarge T, Ritz R, Novack V, Talmor D (2010): Esophageal pressures in acute lung injury: do they represent artifact or useful information about transpulmonary pressure, chest wall mechanics, and lung stress? J Appl Physiol (1985) <u>108</u>, 515–522
- Luecke T, Herrmann P, Quintel M (2000): Hochfrequenzoszillationsventilation (HFOV) bei akuter Lungenschädigung und ARDS. Anaesthesist <u>49(11)</u>, 972-980
- Mehta S, Lapinsky SE, Hallett DC, Merker D, Groll RJ, Cooper AB, MacDonald RJ, Stewart TE (2001): Prospective trial of high-frequency oscillation in adults with acute respiratory distress syndrome. Crit Care Med <u>29</u>, 1360–1369
- Mehta S, Granton J, MacDonald RJ, Bowman D, Matte-Martyn A, Bachman T, Smith T, Stewart TE (2004): High-frequency oscillatory ventilation in adults: the Toronto experience. Chest <u>126</u>, 518–527
- Michels G: Hämodynamisches Monitoring; In: Michels G (Hrsg.): Repetitorium Internistische Intensivmedizin; 2. Auflage: Springer Berlin. Berlin 2011a, 35–43
- Michels G: Normwerte Hämodynamik; In: Michels G (Hrsg.): Repetitorium Internistische Intensivmedizin; 2. Auflage: Springer Berlin. Berlin 2011b, 593–596
- Needham DM, Colantuoni E, Mendez-Tellez PA, Dinglas VD, Sevransky JE, Dennison Himmelfarb CR, Desai SV, Shanholtz C, Brower RG, Pronovost PJ (2012): Lung protective mechanical ventilation and two year survival in patients with acute lung injury: prospective cohort study. BMJ <u>344</u>, e2124

- Neumann P: High Frequency Oscillatory Ventilation HFOV. Zitiert nach Inhaltsangabe des Vortrages (gehalten 25.10.2013). International Seminar on Advanced Ventilation Strategies, Göttingen
- Neumann P, Wrigge H, Zinserling J, Hinz J, Maripuu E, Andersson LG, Putensen C, Hedenstierna G (2005): Spontaneous breathing affects the spatial ventilation and perfusion distribution during mechanical ventilatory support. Crit Care Med <u>33</u>, 1090–1095
- Pannu, SR, Hubmayr, RD (2015): Safe mechanical ventilation in patients without acute respiratory distress syndrome (ARDS). Minerva Anestesiol <u>81</u>, 1031-1040
- Pillow JJ (2005): High-frequency oscillatory ventilation: mechanisms of gas exchange and lung mechanics. Crit Care Med <u>33</u>, S135-41
- Plavka R, Kopecky P, Sebron V, Svihovec P, Zlatohlavkova B, Janus V (1999): A prospective randomized comparison of conventional mechanical ventilation and very early high frequency oscillatory ventilation in extremely premature newborns with respiratory distress syndrome. Intensive Care Med <u>25</u>, 68–75
- PULSION Medical Systems AG (Hrsg.) (2008): PiCCOplus Short Setup: MPI812900R02 023 2008; PiCCOplus_ShortSetup.pdf http://www.pulsion.com/index.php?id=7538, abgerufen am: 22.09.2014
- PULSION Medical System SE (2013): PiCCO-Technologie; PiCCO_Brochure_MPI8102DE_R03_low.pdf http://www.pulsion.com/index.php?id=7538, abgerufen am: 13.08.2016
- PULSION Medical Systems SE (2016): Critical Care Parameter. http://www.pulsion.com/deutsch/critical-care/parameter/, abgerufen am: 13.08.2016
- Quintel M: Definition and Origin of ARDS. Zitiert nach Inhaltsangabe des Vortrages (gehalten 11.04.2014). International Seminar on Advanced Ventilation Strategies, Göttingen
- R Core Team (2014): R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. http://www.R-project.org/, abgerufen am 21.08.2016

Respironics (2007): CAPNOSTAT® 5 MAINSTREAM CO2 SENSOR: 21st Century CO2 Technology[™] for mainstream CO2 monitoring in critically ill, intubated patients. 800.243.3444 OPTION 3 03.697.6488. http://www.oem.respironics.com/Downloads/01-1742-4101194-Capnostat.pdf, abgerufen am: 30.08.2017

- Richter DW: Atemregulation; In: Schmidt RF, Lang F, Heckmann M (Hrsg.): Physiologie des Menschen: mit Pathophysiologie; 31. Auflage, Springer Medizin Verlag. Heidelberg 2010, 724–739
- Rimensberger PC, Pache JC, McKerlie C, Frndova H, Cox PN (2000): Lung recruitment and lung volume maintenance: a strategy for improving oxygenation and preventing lung injury during both conventional mechanical ventilation and high-frequency oscillation. Intensive Care Med <u>26</u>, 745–755
- Rosenthal C, Caronia C, Quinn C, Lugo N, Sagy M (1998): A comparison among animal models of acute lung injury. Crit Care Med <u>26</u>, 912–916
- Rouby J (2003): Lung overinflation. The hidden face of alveolar recruitment. Anesthesiology <u>99</u>, 2–4
- Rožánek M, Horakova Z, Padertova B, Rafl J, Roubik K (2013): Tidal Volume Dependence on the Ventilatory Frequency and Alveolar Compliance in HFOV. Biomed Tech (Berl) <u>58</u>, Suppl. 1
- Scalfaro P, Pillow JJ, Sly PD, Cotting J (2001): Reliable tidal volume estimates at the airway opening with an infant monitor during high-frequency oscillatory ventilation. Crit Care Med <u>29</u>, 1925–1930
- Serpa Neto A, Cardoso SO, Manetta JA, Pereira VGM, Espósito DC; Pasqualucci M, Damasceno MCT, Schultz MJ (2012): Association between use of lung-protective ventilation with lower tidal volumes and clinical outcomes among patients without acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis. JAMA <u>308</u>, 1651-1659.
- The ARDS Definition Task Force (2012): Acute Respiratory Distress Syndrome The Berlin Definition The Berlin Definition of ARDS. JAMA <u>307</u>, 2526–2533.

- Tremblay LN, Slutsky AS (1998): Ventilator-induced injury: from barotrauma to biotrauma. Proc Assoc Am Physicians <u>110</u>, 482–488
- van Genderingen HR, van Vught JA, Jansen JRC, Duval, Elisabeth L I M, Markhorst DG, Versprille A (2002): Oxygenation index, an indicator of optimal distending pressure during high-frequency oscillatory ventilation? Intensive Care Med <u>28</u>, 1151–1156
- Vieillard-Baron A, Matthay M, Teboul JL, Bein T, Schultz M, Magder S, Marini JJ (2016): Experts' opinion on management of hemodynamics in ARDS patients: focus on the effects of mechanical ventilation. Intensive Care Med <u>42</u>, 739–749
- Vieira SR, Puybasset L, Richecoeur J, Lu Q, Cluzel P, Gusman PB, Coriat P, Rouby JJ (1998): A lung computed tomographic assessment of positive end-expiratory pressure-induced lung overdistension. Am J Respir Crit Care Med <u>158</u>, 1571–1577
- Workman JM, Penman RW, Bromberger-Barnea B, Permutt S, Riley RL (1965): Alveolar dead space, alveolar shunt, and transpulmonary pressure. J Appl Physiol <u>20</u>, 816– 824
- Wrigge H, Zinserling J, Neumann P, Muders T, Magnusson A, Putensen C, Hedenstierna G (2005): Spontaneous breathing with airway pressure release ventilation favors ventilation in dependent lung regions and counters cyclic alveolar collapse in oleicacid-induced lung injury: a randomized controlled computed tomography trial. Crit Care <u>9</u>, R780-9
- Young D, Lamb SE, Shah S, MacKenzie I, Tunnicliffe W, Lall R, Rowan K, Cuthbertson BH (2013): High-Frequency Oscillation for Acute Respiratory Distress Syndrome. N Engl J Med <u>368</u>, 806–813
- Zannin E, Ventura ML, Dellaca RL, Natile M, Tagliabue P, Perkins EJ, Sourial M, Bhatia R, Dargaville PA, Tingay DG (2014): Optimal mean airway pressure during highfrequency oscillatory ventilation determined by measurement of respiratory system reactance. Pediatr Res <u>75</u>, 493–499
- Zimova-Herknerova M, Plavka R (2006): Expired tidal volumes measured by hot-wire anemometer during high-frequency oscillation in preterm infants. Pediatr Pulmonol <u>41</u>, 428–433

Zivanovic S, Peacock J, Alcazar-Paris M, Lo JW, Lunt A, Marlow N, Calvert S, Greenough A (2014): Late outcomes of a randomized trial of high-frequency oscillation in neonates. N Engl J Med <u>370</u>, 1121–1130

Danksagung

Mein ganz besonderer Dank gilt allen, die zum Gelingen dieser Promotion beigetragen haben:

Herrn Prof. Dr. med. Onnen Mörer, dem Geschäftsfeldleiter der Intensivmedizin der Klinik für Anästhesiologie möchte ich herzlich für die Überlassung des Themas und seine persönliche Unterstützung der Dissertation danken.

Herrn Dr. med. Philipp Klapsing, Oberarzt und Leitender Notarzt am Klinikum Melsungen gilt mein besonderer Dank für die Planung und ausgezeichnete Zusammenarbeit während der Experimente, seine intensive Betreuung und Unterstützung bei der Korrektur.

Frau Claudia Ottersbach möchte ganz herzlich für ihr Engagement und ihre Mitarbeit bei den Experimenten danken und für die ausgezeichnete Atmosphäre bei den Vorbereitungen und Versuchen.

Dr. sc. hum. Dipl.-Ing. Peter Herrmann danke ich für die Einweisung in MALUNA und Überlassung des Programms für dieses Projekt und seine Hilfsbereitschaft in allen technischen Fragen.

Frau Dr. med. vet. Verena Reupke möchte ich für ihre veterinärmediznische Expertise, Hilfe bei den Versuchen und Überwachung des Tierwohls danken.

Frau Dr. Katharina Hirsch vom Institut für Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik der Universität Halle danke ich herzlich für ihre Beratung bei Berechnung des mathematischen Modells. Den Mitarbeitern des Zentrums für Statistik der Universität Göttingen danke ich für die Beratung im Umgang mit R.

CareFusion danke ich für die Bereitstellung von Verbrauchsmaterialien und Aufzeichnungsgeräten.