

Aus der Universitätsklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie
der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. Thomas Hachenberg

**„Auswirkungen der Einlungenventilation auf Lungenhistologie,
Hämodynamik und Beatmung – Untersuchungen am Schweinmodell“**

D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von Jörg Michael Kugler

aus Schorndorf

Magdeburg 2011

für meine Eltern

Dokumentationsblatt

Bibliographische Beschreibung

Kugler, Jörg Michael:

Auswirkungen der Einlungenventilation auf Lungenhistologie, Hämodynamik und Beatmung – Untersuchungen am Schweinemodell. – 2011. – 84 Bl.: 34 Abb., 3 Tab.

In der vorliegenden Arbeit wurde an einem Schweinemodell die Auswirkung der Einlungenventilation (ELV) auf die pulmonale Histomorphologie, auf Hämodynamik sowie beatmungsassoziierte Parameter im Vergleich zur Zweilungenventilation (ZLV) untersucht. Zusätzlich wurden die verschiedenen Einflüsse zweier Narkotika (Propofol und Desfluran) auf die ELV miteinander verglichen.

In den Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass beide Beatmungsformen zu pulmonalen Schäden führen, die ELV jedoch stärker als die ZLV. Zwischen den verschiedenen Narkoseformen in den ELV-Gruppen wurden keine Unterschiede festgestellt. Auch konnten in den ELV-Gruppen keine Unterschiede zwischen der beatmeten Lunge und der nicht-beatmeten Lunge gefunden werden, welche einer manuellen Manipulation unterzogen wurde.

Die erhobenen Hämodynamik- und Beatmungsdaten zeigten einen Anstieg der Atemwegsdrücke, des mittleren pulmonalarteriellen Blutdrucks, des pulmonalen Gefäßwiderstands und des intrapulmonalen Shunts, während die Compliance abnahm.

Es ist folglich notwendig, lungenprotektive Beatmungsmodi anzuwenden, um insbesondere bei ELV die pulmonale Schädigung so gering wie möglich zu halten.

Schlüsselwörter

alveoläres Ödem

Atelektasen

beatmungsinduzierter Lungenschaden

Belastungsinsuffizienz

Blut-Gas-Schranke

Blutungen

Bronchusblocker

diffuse alveolar damage

diffuser Alveolarschaden

Einlungenventilation

Hämodynamik

hypoxisch-pulmonale Vasokonstriktion

interstitielles Ödem

intrapulmonaler Shunt

lungenprotektive Beatmung

neutrophile Infiltration

Schweine

Score

Überblähung

Zweilungenventilation

Inhaltsverzeichnis

Dokumentationsblatt	I
Schlüsselwörter.....	II
Inhaltsverzeichnis.....	III
Abkürzungsverzeichnis.....	VI

1 Einleitung.....	1
1.1 Beatmungsparameter.....	1
1.2 Pathophysiologische Veränderungen unter kontrollierter Beatmung....	2
1.3 Einlungenventilation (ELV).....	2
1.3.1 Indikationen zur Einlungenbeatmung.....	2
1.3.2 Technische Möglichkeiten der Atemwegstrennung.....	3
1.3.3 Hypoxisch-pulmonale Vasokonstriktion.....	6
1.4 Beatmungsinduzierter Lungenschaden.....	6
1.4.1 Aufbau der Blut-Gas-Schranke.....	7
1.4.2 Oberflächenspannung und Surfactant.....	7
1.5 Zielstellung und Hypothesen.....	8
2 Material und Methoden.....	10
2.1 Studiendesign.....	10
2.2 Gruppeneinteilung.....	10
2.3 Perioperatives Management.....	10
2.3.1 Anästhesiologisches Management.....	10
2.3.1.1 Allgemeinanästhesie.....	10
2.3.1.2 Beatmung.....	11
2.3.1.3 Zugänge und Monitoring.....	11
2.3.2 Studienprotokoll.....	12
2.3.2.1 Ventilation.....	13
2.3.2.2 Hämodynamische und beatmungsassoziierte Messungen.....	14
2.3.2.3 Chirurgisches Vorgehen.....	15
2.3.2.4 Versuchsende.....	16
2.4 Gewebeproben.....	17

2.5 Bewertung des beatmungsinduzierten Lungenschadens.....	17
2.6 Statistik.....	18
3 Ergebnisse.....	20
3.1 Versuchstiere.....	20
3.2 Anästhesiologische Daten.....	20
3.3 Ventilation und Gasaustausch.....	21
3.4 Histologische Analysen der Lungenproben.....	24
3.4.1 Alveoläres Ödem.....	25
3.4.2 Interstitielles Ödem.....	27
3.4.3 Blutung.....	29
3.4.4 Neutrophile Infiltration.....	31
3.4.5 Mikroatelektasen.....	32
3.4.6 Alveoläre Überblähung.....	34
3.4.7 DAD-Score.....	35
3.5 Hämodynamik.....	37
4 Diskussion.....	41
4.1 Methodik.....	41
4.2 Diffuse Alveolar Damage / Diffuser Alveolarschaden.....	42
4.3 Beatmungsinduzierte Lungenschäden.....	43
4.3.1 Generelle Ätiologie und Pathophysiologie.....	43
4.3.1.1 Belastungsinsuffizienz der BGS.....	43
4.3.1.2 Inflammatorische Prozesse.....	45
4.3.2 Vergleich der Beatmungsformen.....	46
4.3.3 Unterschiede zwischen den Entnahmepositionen.....	48
4.3.4 Unterschiede zwischen den Narkoseformen.....	50
4.4 Hämodynamik und Ventilation.....	52
4.5 Lungenprotektive Beatmung.....	52
4.6 Beatmungsstrategie bei ELV.....	53
4.7 Kritik der Methodik und Limitationen.....	54
4.8 Schlussfolgerung.....	55
5 Zusammenfassung.....	57
6 Literaturverzeichnis.....	58

7 Anhang.....	67
7.1 Formelsammlung.....	67
7.2 Tabellen- und Abbildungsverzeichnis.....	68
8 Danksagung.....	70

Abkürzungsverzeichnis

Δp	Druckdifferenz
Δp_{pul}	intrapulmonale Druckdifferenz
ΔV	Volumendifferenz
$\int T_B(t) dt$	Flächenintegral der Temperaturänderung nach Kältebolus
®	eingetragenes Warenzeichen
°C	Grad Celcius
μm	Mikrometer
a	arteriell
Abb.	Abbildung
AF	Atemfrequenz
ALI	acute lung injury, akute Lungenverletzung
AMV	Atemminutenvolumen
ANOVA	analysis of variance
ARDS	acute respiratory distress syndrome, akutes Lungenversagen
ASA	American Society of Anesthesiologists
BAL	bronchoalveoläre Lavage
BGS	Blut-Gas-Schranke
bzw.	beziehungsweise
C	Compliance
$c_a\text{O}_2$	arterielle Sauerstoffkonzentration
$c_c\text{O}_2$	kapilläre Sauerstoffkonzentration an belüfteten Alveolen
$c_{\text{gv}}\text{O}_2$	gemischtvenöse Sauerstoffkonzentration
CI	Cardiac Index, Herzindex
cm	Zentimeter
cmH_2O	Zentimeter Wassersäule
COPD	chronic obstructive pulmonary disease, chronisch obstruktive Lungenkrankheit
CPAP	continuous positive airway pressure, kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck
CT	Computertomographie
d.h.	das heißt
DAD	diffuse alveolar damage, diffuser Alveolarschaden

DLT	Doppellumentubus
dyn	10^{-5} Newton
ELV	Einlungenventilation
etCO ₂	endexpiratorischer Kohlendioxidpartialdruck
FEV1	forcierte expiratorische Einsekundenkapazität
FiO ₂	inspiratorische Sauerstoffkonzentration
FRC	funktionelle Residualkapazität
G	Gauge
ggf.	gegebenenfalls
h	Stunde
H&E	Hämatoxylin und Eosin
H ₀	Nullhypothese
Hb	Hämoglobinkonzentration
HF	Herzfrequenz
HPV	hypoxisch-pulmonale Vasokonstriktion
HZV	Herzzeitvolumen
I	intermediär
I:E	Inspirations-/Expirationsverhältnis
ID	Innendurchmesser
IL	Interleukin
IPPV	intermittent positive pressure ventilation, Beatmung mit intermittierendem positiven Druck
k	Konstante
kg	Kilogramm
kgKG	Kilogramm Körpergewicht
KÖF	Körperoberfläche
L	links
m	Meter
MAC	minimale alveoläre Konzentration
MAP	mittlerer arterieller Blutdruck
min	Minute
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule

MPAP	mittlerer pulmonalarterieller Blutdruck
mval	Milliäquivalent
P	peripher
p	Wahrscheinlichkeit
P ₂₅ -P ₇₅	Interquartilabstand
Pa	perikapillärer Blutdruck
p _a CO ₂	arterieller Kohlendioxidpartialdruck
PAK	Pulmonalarterienkatheter
p _A O ₂	alveolärer Sauerstoffpartialdruck
p _a O ₂	arterieller Sauerstoffpartialdruck
PAP	pulmonalarterieller Blutdruck
P _{AW} mean	mittlerer Atemwegsdruck
P _{AW} peak	Atemwegsspitzenndruck
pCO ₂	Kohlendioxidpartialdruck
PCP	perikapillärer Blutdruck
PCWP	pulmonary capillary wedge pressure, pulmonalkapillärer Verschlussdruck
PEEP	positive endexpiratory pressure, positiver endexpiratorischer Druck
p _{gv} O ₂	gemischtvenöser Sauerstoffpartialdruck
pO ₂	Sauerstoffpartialdruck
Ppa	arterieller pulmonaler Blutdruck
Ppv	pulmonaler venöser Blutdruck
PVC	Polyvinylchlorid
p _v CO ₂	venöser Kohlendioxidpartialdruck
p _v O ₂	venöser Sauerstoffpartialdruck
PVP	pulmonaler venöser Blutdruck
PVR	pulmonaler Gefäßwiderstand
Q _s /Q _t	intrapulmonaler Shunt
R	rechts
s	Sekunde
S _a O ₂	arterielle Sauerstoffsättigung
S _{gv} O ₂	gemischtvenöse Sauerstoffsättigung
SO ₂	Sauerstoffsättigung
SpA	Spontanatmung

SV	Schlagvolumen
S _v O ₂	venöse Sauerstoffsättigung
T1	Zeitpunkt 1
T2	Zeitpunkt 2
T3	Zeitpunkt 3
Tab.	Tabelle
T _B	Bluttemperatur vor der Injektion
T _i	Injektionstemperatur
TIVA	total intravenöse Anästhesie
TNF- α	Tumor-Nekrose-Faktor alpha
v	venös
V _i	Injektionsvolumen
VILI	ventilator-induced lung injury, beatmungsinduzierter Lungenschaden
vs.	versus
V _T	Atemzugvolumen
Z	zentral
ZLV	Zweilungenventilation
ZVD	zentralvenöser Blutdruck
ZVK	zentralvenöser Katheter

1 Einleitung

Die kontrollierte mechanische Beatmung wird bei Patienten angewandt, deren Spontanatmung ausgefallen oder insuffizient ist. Ursächlich hierfür sind neben möglichen neurologischen Erkrankungen, Intoxikationen oder Verletzungen auch die Medikamente, die zur Allgemeinanästhesie bei chirurgischen Eingriffen eingesetzt werden. Narkotika und Opiode können in entsprechender Dosierung zur Atemdepression führen und somit eine Übernahme der Atemfunktion von außen erforderlich machen. Werden zudem Muskelrelaxantien eingesetzt, ist eine kontrollierte Beatmung zwingend notwendig. Dabei kommt es während der Beatmung zu allgemeinen Veränderungen der Hämodynamik und des pulmonalen Gasaustausches, deren Kenntnisse wichtig sind, um einerseits die Homöostase aller wichtigen Organfunktionen sicherzustellen und andererseits bestmögliche Operationsbedingungen zu gewährleisten.

1.1 Beatmungsparameter

Als wesentliche einzustellende Parameter der kontrollierten Beatmung gelten das Atemzugvolumen (V_T), die Atemfrequenz (AF), das Inspirations-/Expirationsverhältnis (I:E) sowie die inspiratorische Sauerstoffkonzentration (F_{iO_2}). Das Atemzugvolumen beträgt $6-10\text{ml}\cdot\text{kgKG}^{-1}$. Unter Berücksichtigung einer Atemfrequenz von $8-12\cdot\text{min}^{-1}$ errechnet sich somit ein Atemminutenvolumen (AMV) von ca. $80\text{ml}\cdot\text{kgKG}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$.

Die Ventilationsgrößen am Beatmungsgerät sind dabei so einzustellen, dass eine Oxyhämoglobinsättigung von mehr als 90% und ein endexpiratorischer Kohlendioxidpartialdruck ($etCO_2$) von 35-40mmHg erreicht werden. Sind Blutgasanalysen möglich, können damit der arterielle Sauerstoffpartialdruck (p_aO_2) und der arterielle Kohlendioxidpartialdruck (p_aCO_2) direkt gemessen werden. Die F_{iO_2} sollte nicht zu hoch gewählt werden, da hohe Sauerstoffkonzentrationen auch selbst toxisch für die Lunge sein können [1].

1.2 Pathophysiologische Veränderungen unter kontrollierter Beatmung

Im Gegensatz zur Spontanatmung, bei der durch Erweiterung des intrathorakalen Volumens ein Unterdruck entsteht, basiert die maschinelle Beatmung auf der Applikation eines Überdruckes in den Thorax. Dies hat zahlreiche Veränderungen der Hämodynamik und der Atemmechanik zur Folge:

- Bildung von Atelektasen in den abhängigen Lungenabschnitten durch Verschluss der terminalen Luftwege („airway closure“)
- Anstieg des alveoloarteriellen Druckgradienten
- Anstieg des intrapulmonalen Rechts-Links-Shunts
- Zunahme der Totraumventilation
- Verminderung des venösen Rückstromes durch Erhöhung des intrathorakalen Drucks
- Erhöhter intraabdomineller Druck durch Überdruckbeatmung und Tiefertreten des Zwerchfells
- Abnahme des renalen Blutflusses und Reduktion der Urinproduktion

1.3 Einlungenventilation (ELV)

Die mechanische Ventilation ist in der Regel eine Zweilungenbeatmung (ZLV), d.h. es werden beide Lungen gleichzeitig beatmet. Nur in wenigen Fällen gibt es spezielle Indikationen, bei denen nur eine Lunge ventiliert wird und somit am Gasaustausch teilnimmt.

1.3.1 Indikationen zur Einlungenbeatmung

Die Trennung der Atemwege und die damit verbundene seitengetrennte Ventilation dient bei lungen- und thoraxchirurgischen Eingriffen der Verbesserung der Operationsbedingungen. Die nicht-abhängige, operierte Lunge kollabiert unter der ELV und wird damit ruhiggestellt, um dem Operateur optimale Arbeitsbedingungen zu ermöglichen. Der Gasaustausch erfolgt in dieser Situation nur über die beatmete, abhängige Lunge. Als Beispiele für derartige Eingriffe seien Lungenresektionen und intrathorakale ösophageale oder aortale Operationen genannt.

Weitere Indikationen zur Lungenseparation sind Situationen, bei denen pathologische Prozesse auf eine Lunge beschränkt bleiben und nicht über die Atemwege auf die andere Lunge übergreifen sollen. Dies ist bei intrapulmonalen Abszessen, Empyemen oder Hämoptysen der Fall, da hier der Übertritt von infektiösem Material oder Blut von einer Lungenseite auf die andere verhindert werden soll. Bei großen bronchopleuralen Fisteln oder Lungenparenchymverletzungen ist die ELV sinnvoll, da hier aufgrund von Leckageverlusten eine normale ZLV nur schwer durchführbar ist.

1.3.2 Technische Möglichkeiten der Atemwegstrennung

Für eine Trennung der Atemwege existieren verschiedene Möglichkeiten. Die einfachste Option ist die selektive Intubation eines Hauptbronchus mit einem Endotrachealtubus. Da dies jedoch nur zu einer unzureichenden Entlüftung der nicht-beatmeten Lunge führt, ist diese Methode nicht Mittel der Wahl.

Eine Seitentrennung ist auch durch einen Bronchusblocker möglich. Das Prinzip beruht darauf, dass ein Ballonkatheter den zu blockierenden Haupt- oder Lappenbronchus verschließt. Der Katheter kann dabei sowohl durch als auch neben einem bereits liegenden Endotrachealtubus vorgeschoben werden. Aufgrund der Intubation mit einem konventionellen Tubus ist ein postoperativer Tubuswechsel nicht notwendig.

Das heute am weitesten verbreitete Verfahren ist die Intubation mit einem Doppellumentubus (DLT). Je nachdem, welche Lunge beatmet werden soll, stehen sowohl links- als auch rechtsseitige DLT zur Verfügung. Da die korrekte Lage des Tubus wesentlich leichter mit linksgeführten DLT erreicht werden kann, werden diese häufiger für die ELV verwendet. Nur für Resektionen nahe dem linken Hauptbronchus sind sie nicht geeignet. Bei Verwendung eines rechtsseitigen DLT besteht die Gefahr, dass der Abgang des rechten Oberlappenbronchus durch den Cuff des Tubus mit verschlossen wird. Bronchoskopische Lagekontrollen sind somit bei allen Methoden obligat.

	Vorteile	Nachteile
Bronchusblocker	<ul style="list-style-type: none"> • Intubation mit konventionellem Tubus möglich • Kein postoperativer Tubuswechsel notwendig • Blockung einzelner Lungensegmente möglich 	<ul style="list-style-type: none"> • Obligatorische fiberoptische Kontrolle • Relativ hohes Dislokationsrisiko • Erschwerte Absaugung • Verzögerter Lungenkollaps • Nur für linke Lunge empfohlen • Reduktion des verfügbaren Tubuslumens • Obstruktion der Trachea bei Dislokation
Doppellumentubus	<ul style="list-style-type: none"> • Verbesserte Bronchoskopiemöglichkeit • Geringer Beatmungswiderstand • Schnelle Lungendeflation • Endobronchiale Absaugung gut möglich • Kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck (continuous positive airway pressure, CPAP) und positiver end-expiratorischer Druck (positive end-expiratory pressure, PEEP) möglich • Sequenzieller Kollaps beider Lungen möglich • Zugriff auf beide Lungen immer möglich 	<ul style="list-style-type: none"> • Obligatorische fiberoptische Kontrolle • Bei stenosierenden Prozessen (Trachealstenosen, Verlagerungen, vaskularisierte endotracheale Tumore) ungeeignet • Schwierige Intubation • Postoperative Umintubation empfohlen

Tab. 1: Vor- und Nachteile von Bronchusblocker und Doppellumentubus
Nach [2] in Modifikation

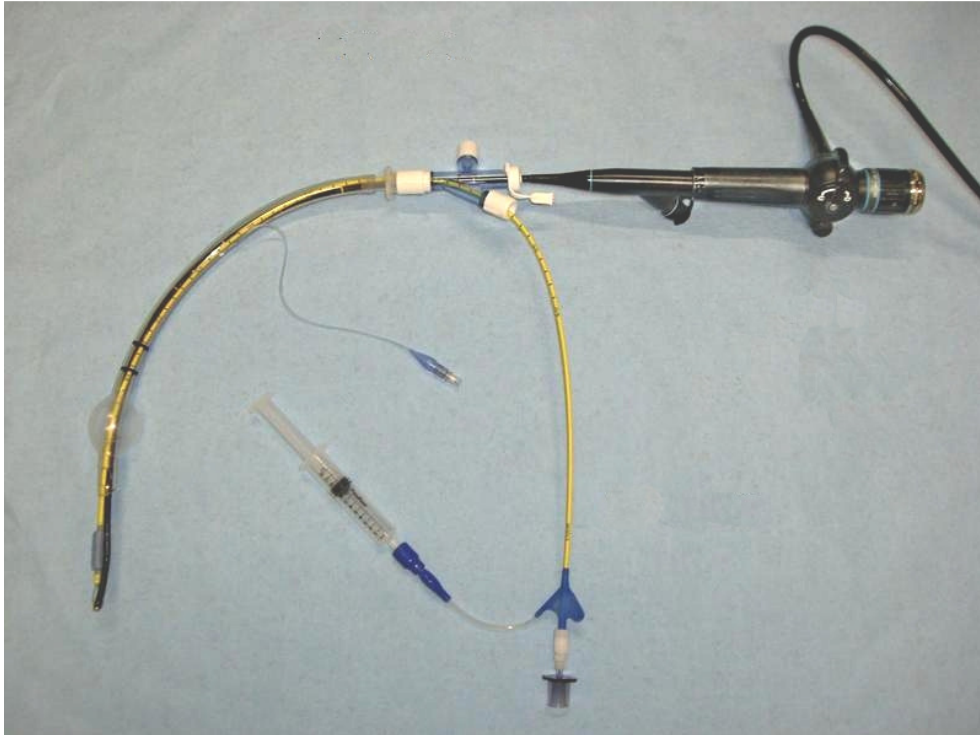


Abb. 1: **Bronchusblocker nach Arndt**
Der Bronchusblocker (gelb) wurde mit einem Bronchoskop durch einen Endotrachealtubus nach Magill geführt. Am Ende des Bronchusblockers ist dessen blauer Cuff zu erkennen.

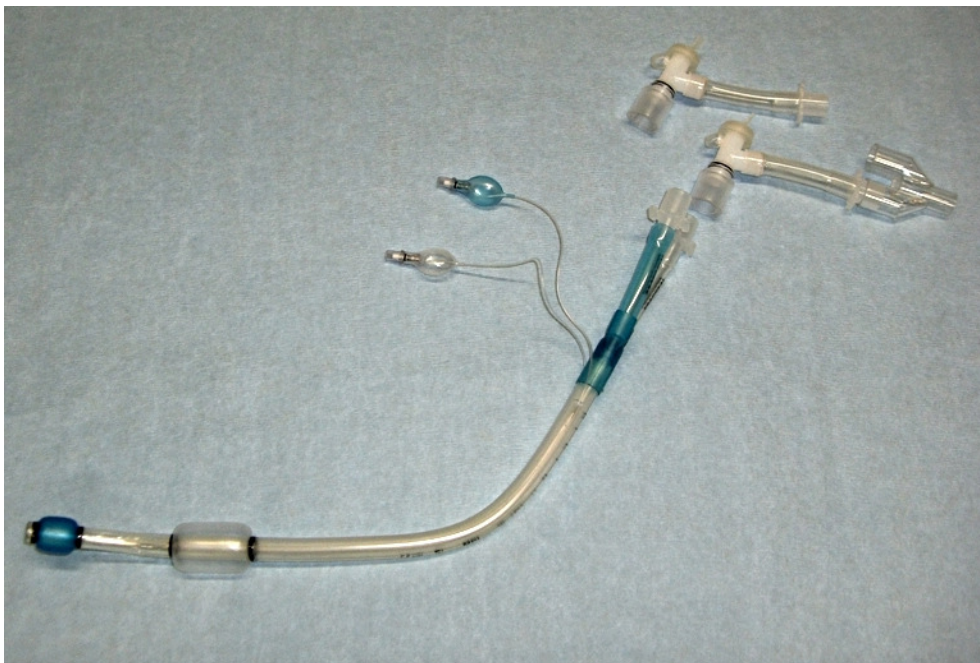


Abb. 2: **Doppellumentubus nach Robertshaw**
Zu erkennen sind die beiden getrennten Lumina für die Beatmung. Der bronchiale Anschluss, dessen Cuff sowie der Anschluss zum Blocken des Cuffs sind in blau eingefärbt, die zum trachealen Lumen gehörenden Anteile sind transparent.

1.3.3 Hypoxisch-pulmonale Vasokonstriktion

Im Gegensatz zum systemischen Kreislauf stellt eine Hypoxie in der Lungenstrombahn einen starken vasokonstriktiven Reiz dar. Da unter ELV eine Lunge von der Beatmung ausgenommen ist und somit nicht mehr an der Oxygenierung des Blutes teilnimmt, ist dieser Effekt bei der ELV besonders ausgeprägt. Ausgehend von einer gleichverteilten Durchblutung beider Lungen von je 50% des Blutflusses des kleinen Kreislaufs reduziert sich die Durchblutung der nicht-ventilierten Lunge unter ELV auf etwa 20-35% [3]. Damit nimmt die Durchblutung der ventilierten Lunge in gleichem Maße zu, was den Gasaustausch verbessert. Die HPV (Euler-Liljestrand-Reflex) führt somit zu einer Umverteilung des pulmonalen Blutflusses zugunsten von Alveolarbereichen mit normalem alveolärem Sauerstoffpartialdruck. Damit verbessert sich das Ventilations-Perfusionsverhältnis und der intrapulmonale Rechts-Links-Shunt nimmt ab. Die HPV wird zu 80% über die alveolären ($p_{A}O_2$) und zu 20% über die gemischt-venösen ($p_{v}O_2$) Sauerstoffpartialdrücke gesteuert [4]. Die Effizienz der HPV zur Erhöhung des $p_{a}O_2$ ist am größten, wenn zwischen 30% und 70% der Lunge hypoxisch sind. Die HPV hat ihr Maximum bei einem $p_{A}O_2$ von 30mmHg (entsprechend einer Sauerstoffkonzentration von 4% in der Atemluft) [5].

1.4 Beatmungsinduzierter Lungenschaden

Die kontrollierte Beatmung ist in vielen Situationen eine notwendige Maßnahme. Allerdings sind bei Anwendung einer kontrollierten Beatmung auch negative Aspekte zu berücksichtigen. So werden dadurch in den Lungen Schäden hervorgerufen, die unter dem Begriff „beatmungsinduzierter Lungenschaden“ (ventilator induced lung injury, VILI) zusammengefasst werden [6].

Die entstehenden Schäden reichen hierbei von Veränderungen in der Genexpression und intrazellulären Veränderungen von Protein-Phosphorylierungskaskaden [7] bis hin zu makroskopisch erkennbaren Kontinuitätsunterbrechungen in den Atemwegen. Anatomisch wichtige Leitstrukturen sind hierfür die Blut-Gas-Schranke und das Surfactant.

1.4.1 Aufbau der Blut-Gas-Schranke

Der Austausch von Atemgasen in der Lunge erfordert eine spezielle anatomische Struktur, die für einen suffizienten Gasaustausch zwischen Atemluft und Blut sorgt, gleichzeitig aber den Austausch von Flüssigkeit und gelösten Substanzen zwischen Blut und Alveolen unterbindet. Diese Struktur wird als Blut-Gas-Schranke (BGS) bezeichnet. Mikroskopische Untersuchungen zeigen, dass die BGS aus drei kontinuierlichen Einzelschichten aufgebaut ist [8;9]. Diese Schichten sind im Einzelnen das kapilläre Endothel, das alveoläre Epithel sowie die gemeinsame Basalmembran der beiden Zellschichten [10], wobei die wesentliche Einheit für die Stabilität der BGS die Basalmembranschicht ist [11]. Die mechanische Stabilität beruht auf dem Vorkommen von Kollagen Typ IV (Triple-Helix-Struktur), welches in einer Art Maschendrahtgeflecht angeordnet ist [12].

1.4.2 Oberflächenspannung und Surfactant

Die innere Oberfläche der Alveolen ist von einem Flüssigkeitsfilm bedeckt. Wie an jeder Grenzfläche zwischen einer Gas- und Flüssigkeitsphase sind daher auch in den Alveolen Anziehungskräfte wirksam, die die Tendenz haben, die Oberfläche zu verkleinern. Diese Oberflächenspannung in den Alveolen ist maßgeblich dafür verantwortlich, dass die Lunge das Bestreben hat, sich zusammenzuziehen. Nach dem Gesetz von Laplace nimmt bei gleicher Wandspannung der Innendruck mit abnehmendem Alveolenradius zu. Am Beginn der Expiration müsste also in den etwas kleineren Alveolen ein höherer Druck als in den größeren Alveolen herrschen. Da die Alveolen miteinander in Verbindung stehen, würde ein Druckausgleich und damit eine Umverteilung der Gasvolumina zugunsten der großen Alveolen erfolgen. Atelektasenbildung und Überblähung einzelner Lungenabschnitte wären die Folge.

Die Oberflächenspannung der Alveolen ist jedoch etwa zehnmal kleiner, als dies für die wässrige Grenzschicht theoretisch zu erwarten wäre. Dies erklärt sich dadurch, dass der Flüssigkeitsfilm Substanzen enthält, welche die Oberflächenspannung herabsetzen. Die oberflächenaktiven Substanzen, die Detergentien ähnlich sind, werden als Surfactant (***surface active agent***) bezeichnet. Es handelt sich hierbei um ein Gemisch aus Proteinen und Lipiden,

welches von Alveolarepithelien Typ II produziert wird. Mit Abnahme des Alveolarradius nimmt die Oberflächenspannung in kleineren Alveolen stärker ab, da die Surfactantmoleküle dichter zusammenrücken und damit einen stärker spannungsmindernden Effekt ausüben. Die intrapulmonale Luftumverteilung wird dadurch verhindert [13].

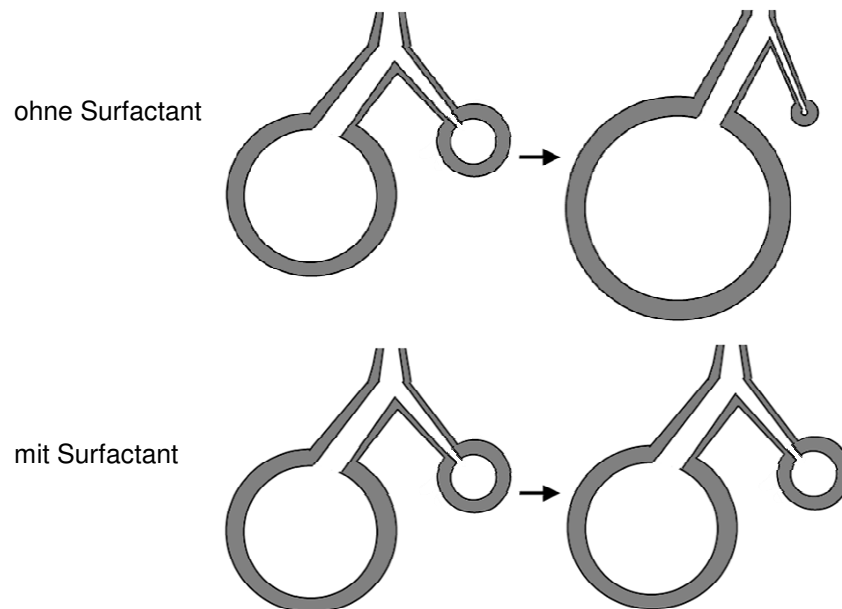


Abb. 3: *Wirkung des Surfactant*
Ohne Surfactant kommt es zur Luftumverteilung mit Überblähung und Atelektasenbildung, mit Surfactant wird dieser Mechanismus unterbunden.

1.5 Zielstellung und Hypothesen

Ein Ziel der vorliegenden Arbeit war es, das Ausmaß und die Ausdehnung des VILI bei Schweinen zu untersuchen, die einem thoraxchirurgischen Eingriff unter ELV unterzogen wurden. Dabei sollten die Ergebnisse histologischer Analysen sowie hämodynamische und beatmungsassoziierte Parameter mit denen von Schweinen verglichen werden, bei denen entweder beide Lungen beatmet wurden oder die unter Spontanatmung belassen wurden. Es konnte in früheren Studien bereits gezeigt werden, dass durch die ELV ein größerer VILI zu erwarten ist als durch die ZLV. In dieser Arbeit wurden die durch ZLV und ELV entstandenen Lungenschäden quantitativ, d.h. mit Hilfe eines Scores, unter einheitlichen Versuchsbedingungen erfasst und miteinander verglichen. Damit sollte die Frage geklärt werden, welcher Anteil am VILI durch ELV isoliert auf die Tatsache, dass

nur eine Lunge beatmet wurde, und welcher Anteil auf die Beatmung an sich zurückzuführen ist.

Als zweites Ziel der Arbeit wurde der Einfluss zweier Narkoseverfahren (Propofol vs. Desfluran) auf den VILI, die Hämodynamik und den Gasaustausch unter ELV untersucht. Damit sollte eine womöglich protektive Narkoseform gefunden werden, die das Ausmaß des VILI bei ELV begrenzt.

In der vorliegenden Arbeit wurden somit folgende Nullhypothesen (H_0) überprüft:

- ZLV und ELV führen im Vergleich zur Spontanatmung nicht zu unterschiedlichen histologisch nachweisbaren Lungenschäden.
- Die histologische Untersuchung der während der ELV beatmeten Lunge führt im Vergleich zur chirurgisch-manipulierten, nicht-beatmeten Lunge zu keinen unterschiedlichen Ergebnissen bezüglich einer möglichen Lungenschädigung.
- Die ELV führt im Vergleich zur ZLV zu keinen Unterschieden in hämodynamischen und beatmungsassoziierten Parametern.
- Die pulmonale Histomorphologie, Hämodynamik und die erhobenen Beatmungsparameter unterscheiden sich nicht zwischen den beiden Narkoseverfahren (Propofol vs. Desfluran).

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Die vorliegende tierexperimentelle Studie wurde an 21 Schweinen (männlich n=10, weiblich n=11) der Rasse Yorkshire/Schwedische Landschweine durchgeführt. Das Alter der Tiere betrug $2,4 \pm 0,5$ Monate, das Gewicht $27,5 \pm 1,7$ kg. Dem Studienprotokoll wurde durch die Tierschutzkommission der Universität Uppsala, Schweden zugestimmt. Alle Schweine fasteten ab dem Vorabend des Experimenttages, wobei Wasser ad libitum zur Verfügung stand.

2.2 Gruppeneinteilung

Die Versuchstiere wurden randomisiert in eine Kontroll- und drei Interventionsgruppen eingeteilt:

Gruppe 1 (n=3): Schweine in Spontanatmung (SpA)

Gruppe 2 (n=6): Schweine mit Zweilungenbeatmung,
TIVA mit Propofol

Gruppe 3 (n=6): Schweine mit Einlungenbeatmung,
TIVA mit Propofol

Gruppe 4 (n=6): Schweine mit Einlungenbeatmung,
Balancierte Anästhesie mit Desfluran

Die Zufallszahlen für die Zuweisung in die Gruppen wurden mittels des Computerprogramms EXCEL[®] 2002 (Microsoft Corporation, USA) erzeugt.

2.3 Perioperatives Management

2.3.1 Anästhesiologisches Management

2.3.1.1 Allgemeinanästhesie

Die Narkose wurde durch eine intramuskuläre Injektion von Xylazin ($2,2 \text{ mg} \cdot \text{kgKG}^{-1}$, Rompun[®]; Bayer, Leverkusen, Deutschland),

Tiletamin/Zolazepam ($6\text{mg}\cdot\text{kgKG}^{-1}$, Zoletil®; Virbac, Carros, Frankreich) und Atropin ($0,04\text{mg}\cdot\text{kgKG}^{-1}$, NM Pharma, Stockholm, Schweden) eingeleitet.

In Gruppe 1 wurden alle Tiere unmittelbar nach Narkoseeinleitung und Verlust des Kornealreflexes durch eine intravenöse Bolusinjektion von 150mval Kaliumchlorid getötet.

Bei den Tieren der Gruppen 2 und 3 wurde zur Aufrechterhaltung der Narkose kontinuierlich intravenös Fentanyl (Leptanal®; Janssen-Cilag AB, Schweden), Pancuronium (Pavulon®; Organon, Oss, Niederlande) und Propofol (Diprivan®; Astra, Södertälje, Schweden) verabreicht. Gruppe 4 erhielt eine balancierte Anästhesie mit 1 MAC Desfluran sowie kontinuierlicher Infusion von Fentanyl und Pancuronium.

2.3.1.2 Beatmung

Nach orotrachealer Intubation (ID 7,0mm; Mallinckrodt Medical Ltd., Athlone, Irland) wurden die Tiere maschinell (Maquet KION, Solna, Schweden) mit intermittierendem positivem Druck (intermittent positive pressure ventilation, IPPV) mit einem V_T von $10\text{ml}\cdot\text{kgKG}^{-1}$ und einem PEEP von $5\text{cmH}_2\text{O}$ bei einem I:E-Verhältnis von 1:2 beatmet. Die FiO_2 lag bei 0,40, um einen arteriellen Sauerstoffpartialdruck von $p_a\text{O}_2 > 100\text{mmHg}$ zu erreichen. Die Beatmungsfrequenz wurde so angepasst, dass ein $p_a\text{CO}_2$ von 40mmHg erreicht wurde.

Im Verlauf wurde der Orotrachealtubus nach medianer Tracheotomie durch einen blockbaren Endotrachealtubus (ID 9,0mm; Mallinckrodt Medical Ltd., Athlone, Irland) ersetzt. Unter fiberoptischer bronchoskopischer Sicht (EF-B 14L; Xion medical, Berlin, Deutschland) wurde ein Bronchusblocker (9,0French; William Cook, Dänemark) in den linken Hauptbronchus eingeführt.

Die Beatmungsparameter blieben sowohl in den beiden ELV-Gruppen (Gruppe 3 und Gruppe 4) als auch in der ZLV-Gruppe (Gruppe 2) während des Versuchsablaufs unverändert.

2.3.1.3 Zugänge und Monitoring

In die linke Vena jugularis externa wurde ein einlumiger zentralvenöser Katheter (20G; Becton-Dickinson Critical Care Systems, Singapur) (ZVK) in Seldinger-

Technik eingeführt und bis kurz vor den rechten Herzvorhof geschoben. Zusätzlich wurde ein Pulmonalarterienkatheter (7,0French; Swan-Ganz thermodilution catheter; Baxter, Irvine, USA) (PAK) zur Herz-Zeit-Volumenmessung sowie zur Gewinnung gemischt-venösen Blutes eingeschwenkt. Der Ballon des PAK wurde in Wedge-Position gebracht. Die Lage des PAK wurde vor jeder Messung durch das charakteristische Aussehen der Druckkurve überprüft und gegebenenfalls angepasst.

Jedes Schwein erhielt in die linke Arteria carotis externa einen arteriellen Katheter (20G; Becton-Dickinson Critical Care Systems, Singapur), um eine kontinuierliche arterielle Blutdruckmessung sowie die Gewinnung arteriellen Blutes zu ermöglichen.

Außerdem wurde nach Inzision im mittleren Abdomen und Präparation der Harnblase ein suprapubischer Urinkatheter (Sympakath®; Ruesch AG, St.Gallen, Schweiz) gelegt, um die Urinausfuhr messen zu können.

Während des Experiments erhielten alle Schweine intravenös $10\text{-}15\text{ml}\cdot\text{kgKG}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ einer isotonischen Kochsalzlösung (Fresenius Kabi AB, Halden, Norwegen), um die Urinausfuhr bei $2\text{-}4\text{ml}\cdot\text{kgKG}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$, den arteriellen Blutdruck und die Hämoglobinkonzentration konstant zu halten. Die Körpertemperatur wurde kontinuierlich durch den Thermistor des PAK gemessen und mittels Thermokonvektion aufrecht erhalten.

Gasfluss, Atemwegsdrücke sowie Atemgas- und Desflurankonzentration wurden am proximalen Ende des Endotrachealtubus mit einem Standardmonitor zur Messung von Beatmungs- und Hämodynamikparametern (SC 9000 XL; Siemens, Erlangen, Deutschland) gemessen. Die Blutgasanalysen wurden unmittelbar nach der Gewinnung des Blutes mit Standard-Blutgaselektroden (ABL 500; Radiometer, Kopenhagen, Dänemark) durchgeführt.

2.3.2 Studienprotokoll

Bei den Schweinen der ZLV-Gruppe wurden über den gesamten Versuchszeitraum beide Lungen ventiliert. Bei den beiden ELV-Gruppen wurde im Versuchsverlauf nur die rechte Lunge beatmet und die linke Thoraxhälfte eröffnet,

um einen thoraxchirurgischen Eingriff zu simulieren. Alle Tiere wurden auf der rechten, abhängigen Seite gelagert.

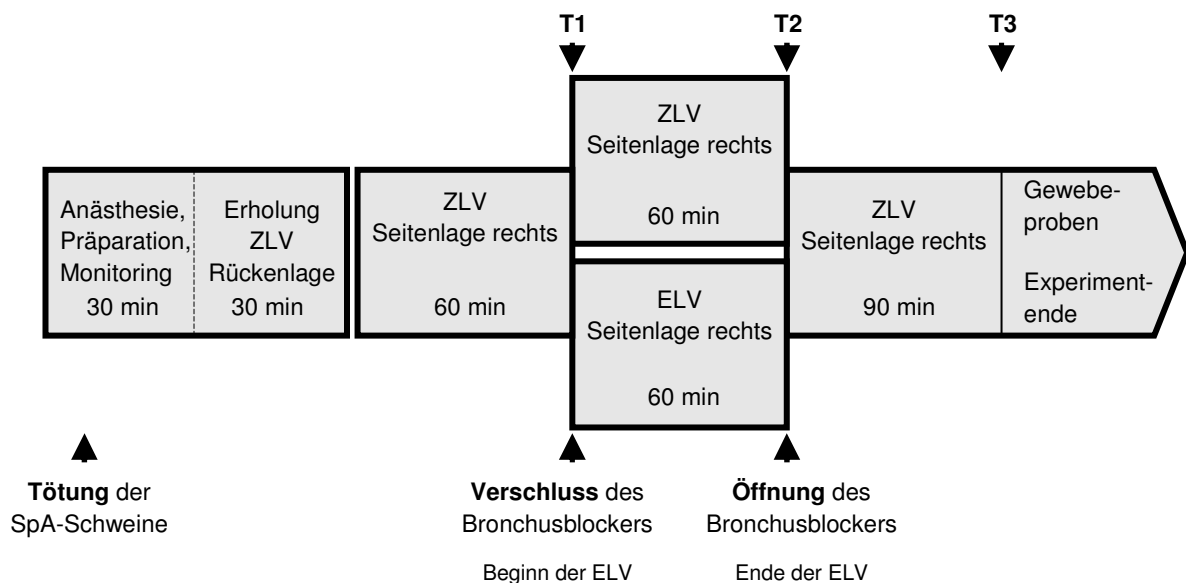


Abb. 4: **Zeitlicher Ablauf der Studie**

SpA = Spontanatmung, ZLV = Zweilungenbeatmung,

ELV = Einlungenbeatmung

T1 = Zeitpunkt präoperativ, Seitenlage, 60 min ZLV

T2 = Zeitpunkt intraoperativ, Seitenlage

Gruppe 2: 60 min ZLV; Gruppe 3 und 4: 60 min ELV

T3 = Zeitpunkt postoperativ, Seitenlage, 90 min ZLV

2.3.2.1 Ventilation

Nach Beendigung der anästhesiologischen Vorbereitungen schloss sich für alle Tiere eine 30-minütige Erholungsphase an, in der beide Lungen beatmet wurden. Anschließend wurden die Tiere auf deren rechte Seite gelagert und es wurden für weitere 60 Minuten beide Lungen in Seitenlage ventiliert. Der anschließende Ablauf unterschied sich zwischen den ELV- und ZLV-Gruppen.

Bei den Schweinen der beiden ELV-Gruppen (Gruppe 3, Gruppe 4) wurde die Beatmung der linken, nicht-abhängigen Lunge durch Verschluss des Bronchusblockers unterbrochen und es wurde für 60 Minuten nur die rechte, abhängige Lunge beatmet. Initial nach Beginn der ELV wurde eine 10cm lange, links-laterale Thorakotomie in typischer Position durchgeführt. Der linksseitige Lungenkollaps wurde durch direkte Inspektion der linken Lunge gesichert. Dies war bei allen Tieren der ELV-Gruppen der Fall.

Am Ende der ELV-Phase wurde der Bronchusblocker wieder entlüftet und es wurde eine ZLV für 90 Minuten durchgeführt.

In der ZLV-Gruppe 2 wurde nach Ende der Erholungsphase für 210 Minuten eine ZLV in Seitenlage durchgeführt, sodass sich die Gesamtbeatmungsdauer bei allen drei Gruppen gleich. In dieser Gruppe wurde der Thorax nicht eröffnet.



Abb. 5: *Schwein in Rechtsseitenlage während der Einlungenventilation*
Neben Bronchusblocker und Endotrachealtubus sind der Swan-Ganz-Pulmonalarterienkatheter, der ZVK sowie der arterielle Zugang zu erkennen.

2.3.2.2 Hämodynamische und beatmungsassoziierte Messungen

Durch Nutzung der verschiedenen Gefäßzugänge sowie des Standardmonitorings konnten die Herzfrequenz, die systemischen arteriellen Blutdrücke (systolisch, diastolisch, Mitteldruck), der pulmonalarterielle Mitteldruck (MPAP) sowie der zentralvenöse Blutdruck (ZVD) kontinuierlich gemessen werden.

Die Kälteindilutionstechnik des Swan-Ganz-Pulmonalarterienkatheters ermöglichte weiterhin die zeitweilige Bestimmung des Herz-Zeit-Volumens. Aus diesem konnte dann der pulmonale Gefäßwiderstand (PVR) und der Cardiac Index (CI) berechnet

werden. Wenn der Ballon des Pulmonalarterienkatheters in Wedge-Position aufgeblasen wurde, wurde der pulmonalarterielle Verschlussdruck (PCWP) erfasst. Dieser entspricht unter physiologischen Bedingungen dem Druck im linken Vorhof und bei geöffneter Mitralklappe dem enddiastolischen Druck im linken Ventrikel. Damit waren mit dieser Methode Messungen der Drücke im linken Herzen möglich.

In den arteriellen (a) und gemischt-venösen (v) Blutproben wurden jeweils der Sauerstoffpartialdruck (pO_2), der Kohlendioxidpartialdruck (pCO_2) und die Sauerstoffsättigung (SO_2) gemessen. Aus diesen konnte dann wiederum die intrapulmonale Shuntfraktion (Q_s/Q_t) berechnet werden.

Das Ventilationsmonitoring beinhaltete das AMV, die AF sowie die Messung von Atemwegspitzendruck (P_{AWpeak}), Atemwegsmitteldruck (P_{AWmean}) und $etCO_2$. Die Compliance wurde berechnet.

Kardiopulmonale Daten wurden zu drei Zeitpunkten erhoben:

T1: am Ende der ersten ZLV-Phase (nach 90 Minuten Gesamtbeatmungsdauer)

T2: am Ende der zweiten ZLV-Phase der Gruppe 2 bzw. am Ende der ELV-Phase der Gruppen 3 und 4 (nach 150 Minuten Gesamtbeatmungsdauer)

T3: am Ende der terminalen ZLV-Phase (nach 240 Minuten Gesamtbeatmungsdauer)

2.3.2.3 Chirurgisches Vorgehen

Für die linksseitige Thorakotomie nach Beginn der ELV wurde die laterale Thoraxwand auf einer Länge von 10cm inzidiert. Das subkutane Fettgewebe, die Muskelfaszien und die Muskelschicht wurden identifiziert und durchtrennt. Der Thorax wurde zwischen zwei Rippen kranial des Diaphragmas auf einer Spannweite von 10cm eröffnet und durch einen Retraktor offen gehalten. Die Pleura parietalis wurde durchtrennt und der Lungenkollaps beobachtet.

Um einen chirurgischen Eingriff an der linken kollabierten Lunge zu simulieren, wurde diese während der gesamten Periode der ELV in Intervallen von fünf Minuten für eine Dauer von drei Minuten manuell gequetscht. Eine direkte Berührung mit Instrumenten oder eine Inzision in das Lungengewebe, was ein Luftleck verursachen könnte, wurden strikt vermieden.

Nach Beendigung der ELV wurde der Thorax mit einer muskulären Naht und einer Hautnaht verschlossen.

2.3.2.4 Versuchsende

Am Ende des Experiments wurden die Schweine durch eine intravenöse Bolusinjektion von 150mval Kaliumchlorid getötet. Danach erfolgte eine mediane Sternotomie und beide Lungen wurden entnommen. An der Stelle des größten Durchmessers der rechten und linken unteren Lungenlappen wurde jeweils aus der Peripherie, der Mitte und dem Zentrum eine ca. 2 x 1 x 1cm große Gewebeprobe entnommen.



Abb. 6: *Linke (L) und rechte (R) Lunge nach Pneumektomie*

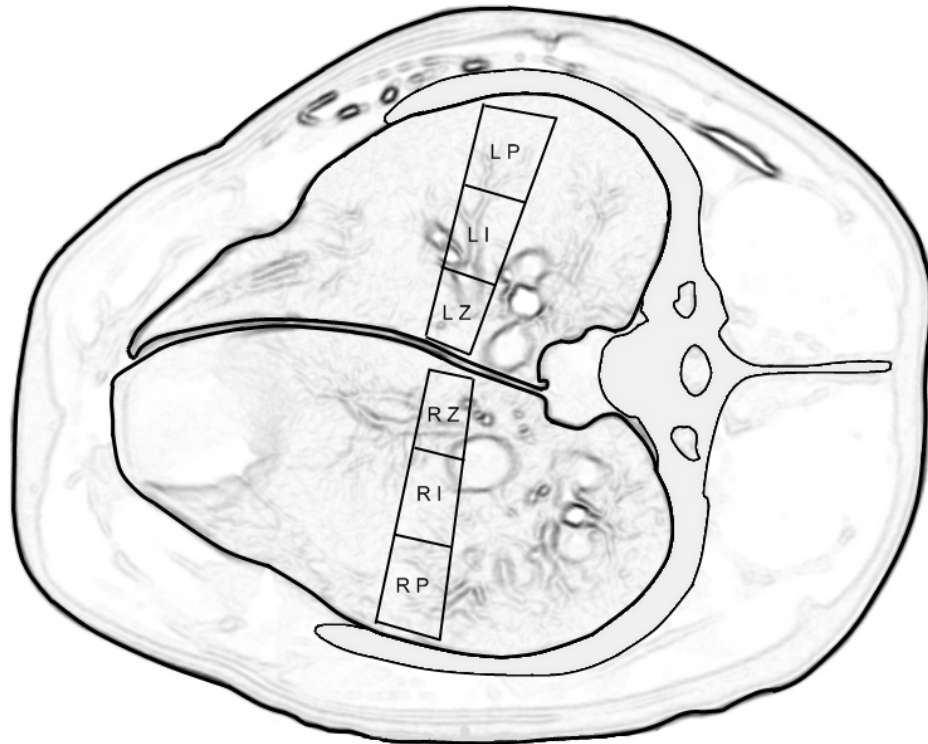


Abb. 7: *Schematische Darstellung eines Schnittbildes durch einen Schweinethorax in Rechtsseitenlage*
Aus dem rechten (R) und linken (L) unteren Lungenlappen wurden jeweils peripher (P), intermediär (I) und zentral (Z) Gewebeproben entnommen.

2.4 Gewebeproben

Für die histologischen Untersuchungen wurden die gewonnenen Gewebeproben sofort in 4%igem phosphatgepuffertem Formaldehyd (Formalin; Apoteket AB, Göteborg, Schweden) bei 20°C für mindestens 72 Stunden fixiert. Anschließend wurden diese in Paraffin eingebettet, in 2 bis 3µm dicke Schichten geschnitten und für die lichtmikroskopische Untersuchung mit Hämatoxylin und Eosin (H&E) [14] gefärbt.

2.5 Bewertung des beatmungsinduzierten Lungenschadens

Die gewonnenen Lungenschnitte wurden randomisiert und verblindet ausgewertet. Die Untersuchungen erfolgten lichtmikroskopisch (ZEISS Axioskop 20; Carl Zeiss, Jena, Deutschland) in Vergrößerungen von 40x, 100x, 200x und 400x. Die Bewertung wurde an Hand eines Scores in den folgenden sechs, für den VILI typischen pathomorphologischen Schadensmerkmalen durchgeführt:

- Alveoläres Ödem
- Interstitielles Ödem
- Blutungen
- Neutrophile Infiltration
- Mikroatelektasen
- Alveoläre Überblähungen

Vier isolierte, nicht-überlappende Blickfelder der verschiedenen Schnitte wurden getrennt betrachtet. Zur Beurteilung wurde ein Score verwendet, mit dem der Schweregrad und das räumliche Ausmaß des Schadens bewertet wurde. Der Schweregrad der Schädigung wurde dabei in ganzen Zahlen zwischen 0 und 3 ausgedrückt, wobei 0 dem Fehlen jeglicher Schadenszeichen, 1 leichten, 2 mittleren und 3 schweren Schäden in der entsprechenden Kategorie entspricht. Die räumliche Ausdehnung des Schadens wurde in ganzen Zahlen von 0 bis 5 erfasst, wobei 0 dem Fehlen jeglicher Schadenszeichen entspricht, 1 einem Ausmaß von weniger als 25% des Blickfeldes, 2 einem Ausmaß von 25% bis 50%, 3 einem Ausmaß von 51% bis 75%, 4 einem Ausmaß von 76% bis 99% und 5 einem Ausmaß von 100%. Die Werte für Schwere und Ausdehnung wurden jeweils für jedes Blickfeld bestimmt und anschließend miteinander multipliziert, sodass sich in jeder Kategorie ein Wert von 0 bis 15 Punkten ergab.

Für jeden Schnitt wurden die Resultate der vier Blickfelder arithmetisch gemittelt, der berechnete Mittelwert wurde als Ergebnis für den jeweiligen Schnitt betrachtet. Der Wert für den Diffuse Alveolar Damage (DAD)-Score wurde berechnet, indem die Werte aller sechs Kategorien summiert wurden.

Die Ergebnisse der SpA-Schweine dienten hierbei als Referenzwerte, um eine Bezugsgröße zum physiologischen Zustand von Schweinelungen in Spontanatmung zu haben. Dies ermöglichte zusätzlich zum Vergleich der verschiedenen Beatmungsformen untereinander auch die absolute Einschätzung des Schadensausmaßes durch die unterschiedlichen Beatmungsmodi.

2.6 Statistik

Die statistischen Auswertungen wurden mittels des Statistical Package for the Social Sciences (SPSS 15.0 für Windows®, SPSS Inc., Chicago, USA) durchgeführt. Powerkalkulationen unter Nutzung eines zweiseitigen Designs bei

einem Signifikanzniveau von 5% ($\alpha=0,05$) und einer Wahrscheinlichkeit von 80% ($\beta=0,80$), einen Unterschied im DAD-Score zwischen ELV- und ZLV-Schweinen zu finden, ergaben, dass eine Mindestzahl von drei Schweinen pro Gruppe für die Studie nötig ist.

Die Prüfung auf das Vorhandensein einer Normalverteilung erfolgte mit einem Kolmogorov-Smirnov-Test und der Signifikanzkorrektur nach Lilliefors. Die Prüfung auf Homogenität der Varianzen wurde mittels Levene Statistik durchgeführt. Die Ergebnisse sind im Falle einer Normalverteilung (Schweinedaten, Medikamentendosierungen, Beatmungsvariablen, Hämodynamikparameter) als Mittelwert \pm Standardabweichung und im Falle einer Nicht-Normalverteilung (histologische Analysen) als Median und Interquartilabstand (P25-P75) dargestellt. Für die normalverteilten Hämodynamik- und Beatmungsparameter sowie die Medikamentendosierungen wurde die „Zeit-Gruppen-Interaktion“ mittels analysis of variance (ANOVA) mit Messwiederholung untersucht, wobei der Faktor „Zeit“ drei Stufen und der Faktor „Gruppen“ ebenfalls drei Stufen umfasste. Zur Überprüfung der Sphärizität wurde der Mauchly-Test durchgeführt. Bei Abweichungen von der Sphärizität erfolgte eine Korrektur nach Greenhouse-Geisser. Signifikanzen der „Zeit-Gruppen-Interaktion“ signalisierten einen unterschiedlichen Zeitverlauf der jeweiligen Parameter der drei Gruppen. Außerdem wurde für jede Gruppe isoliert eine Varianzanalyse mit Messwiederholung und post hoc Bonferroni-Korrektur durchgeführt. Signifikante Zeiteffekte zeigten eine Veränderung der Werte im Versuchsablauf an.

Nicht-normalverteilte Parameter wurden mittels eines Mann-Whitney-U-Tests analysiert.

Ein p-Wert $< 0,05$ wurde für alle statistischen Prozesse als signifikant erachtet.

3 Ergebnisse

3.1 Versuchstiere

Gruppe	Anzahl n (männlich / weiblich)	Alter [Monate]	Gewicht [kg]	Körperoberfläche [m ²]
SpA	n=3 (1 / 2)	2,00±0,00	28,00±0,87	0,98±0,01
ZLV	n=6 (2 / 4)	2,33±0,52	27,75±0,99	0,98±0,02
ELV Propofol	n=6 (4 / 2)	2,67±0,52	27,25±1,60	0,97±0,03
ELV Desfluran	n=6 (3 / 3)	2,50±0,55	27,17±2,64	0,97±0,04

Tab. 2: *Tierabhängige Daten (Mittelwert ± Standardabweichung)*
 SpA = Spontanatmung, ZLV = Zweilungenbeatmung,
 ELV = Einlungenbeatmung

Das verwendete Studienkollektiv bestand aus 21 Versuchstieren. Hinsichtlich der Kriterien Geschlecht, Alter, Gewicht und Körperoberfläche konnten zwischen den vier Gruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

3.2 Anästhesiologische Daten

Die Tiere der Gruppe 1 wurden unmittelbar nach Narkoseinduktion getötet.

Die Allgemeinanästhesie wurde in Gruppe 4 als balancierte Anästhesie mit Desfluran und in den Gruppen 2 und 3 als TIVA mittels Propofol durchgeführt. Alle Schweine der drei Gruppen erhielten Fentanyl als Analgetikum und Pancuronium als Muskelrelaxans.

Zwischen den Gruppen konnten in den Medikamentendosierungen keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

Gruppe	ZLV	ELV Propofol	ELV Desfluran
Fentanyl [$\mu\text{g}\cdot\text{kgKG}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$]	0,38 \pm 0,10	0,35 \pm 0,07	0,36 \pm 0,04
Pancuronium [$\text{mg}\cdot\text{kgKG}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$]	0,25 \pm 0,00	0,25 \pm 0,00	0,25 \pm 0,00
Propofol [$\text{mg}\cdot\text{kgKG}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$]	6,3 \pm 0,4	6,1 \pm 0,5	---
Desfluran [Volumen-%]	---	---	6,2 \pm 0,2

Tab. 3: *Dosierung der Narkosedikation (Mittelwert \pm Standardabweichung)*
 ZLV = Zweilungenbeatmung, ELV = Einlungenbeatmung

3.3 Ventilation und Gasaustausch

In der ZLV-Gruppe zeigte sich für keinen der erhobenen Parameter eine signifikante Veränderung zwischen den drei Messzeitpunkten.

Die Parameter AMV, AF, PEEP und etCO_2 blieben auch in den beiden ELV-Gruppen über die Zeit gleich. Zwischen den drei Gruppen konnten bei diesen Variablen keine Unterschiede nachgewiesen werden.

Die Compliance zeigte ebenfalls keine Unterschiede zwischen den Gruppen (Abb. 8). Innerhalb der Gruppen 3 und 4 kam es jedoch während der ELV zu einem signifikanten Abfall. Nach Beendigung der ELV stieg die Compliance in beiden Gruppen zum Zeitpunkt T3 wieder auf das Ausgangsniveau an.

Der Verlauf der Atemwegsdrücke P_{AWpeak} und P_{AWmean} (Abb. 9a, Abb. 9b) unterschied sich zwischen den beiden ELV-Gruppen und der ZLV-Gruppe. Innerhalb der ELV-Gruppen stiegen beide Parameter während der ELV signifikant, um während der anschließenden ZLV wieder auf ihr ursprüngliches Level abzufallen.

Zwischen beiden ELV-Gruppen konnten keine Unterschiede in den erhobenen Parameter nachgewiesen werden.

Der p_{aO_2} fiel in allen Gruppen im Verlauf gering ab. Der Abfall war jedoch in keiner der drei Gruppen signifikant. Auch zwischen den drei Gruppen unterschied sich der Zeitverlauf nicht.

Die gemessenen Werte für $p_a\text{CO}_2$, $S_a\text{O}_2$, $p_v\text{O}_2$, $p_v\text{CO}_2$ und $S_v\text{O}_2$ blieben über die Versuchszeit auf gleichem Niveau. Es kam zu keinen nachweisbaren Veränderungen in den ELV-Gruppen während der ELV. Zwar zeigten sich während der ELV in den Gruppen 3 und 4 niedrigere Werte für $p_a\text{O}_2$ und erhöhte Werte für $p_a\text{CO}_2$, diese waren jedoch nicht signifikant different zur ZLV.

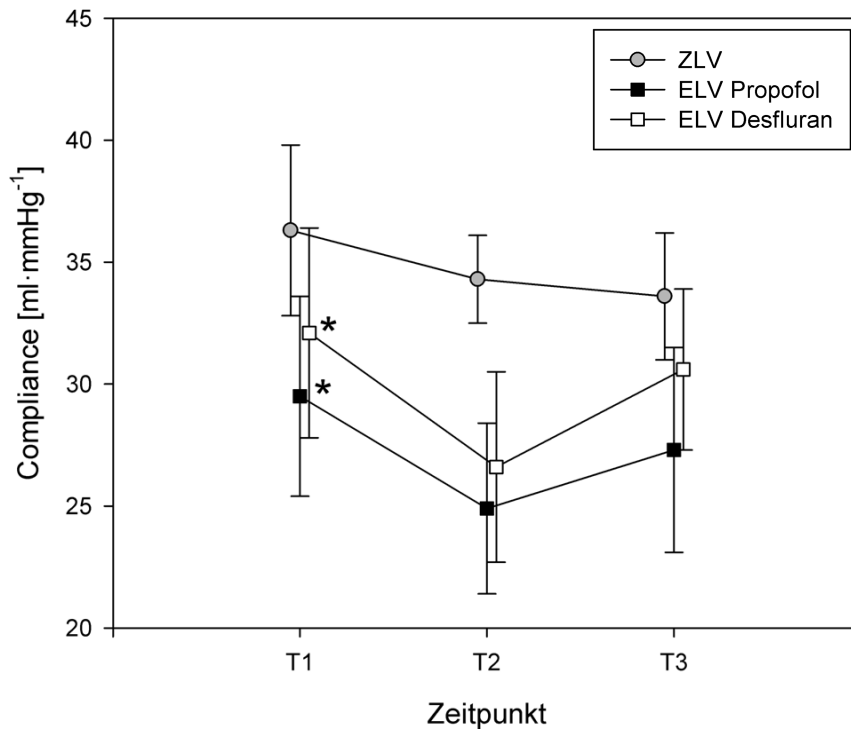
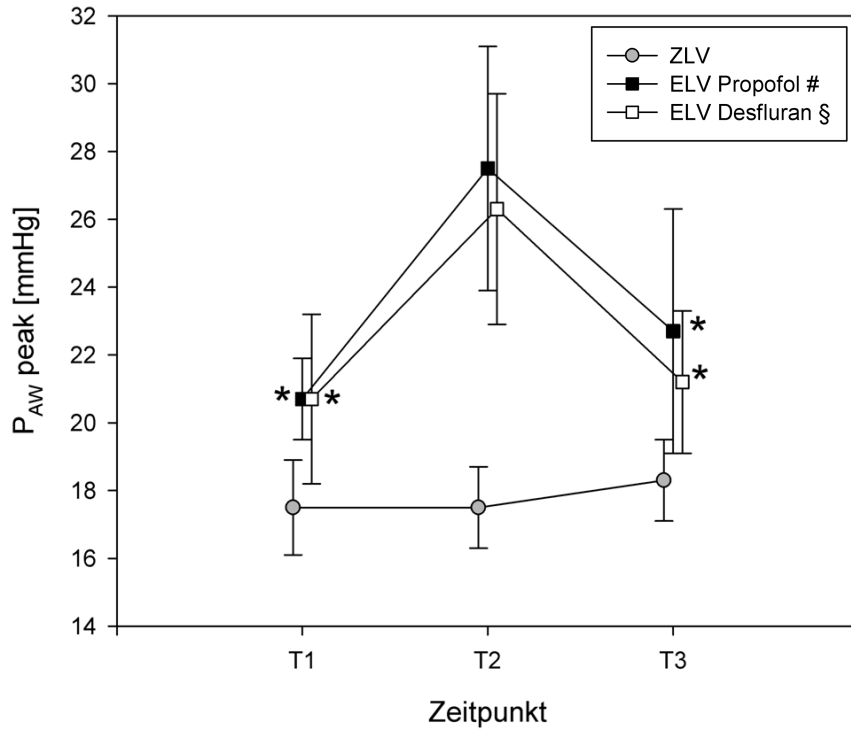
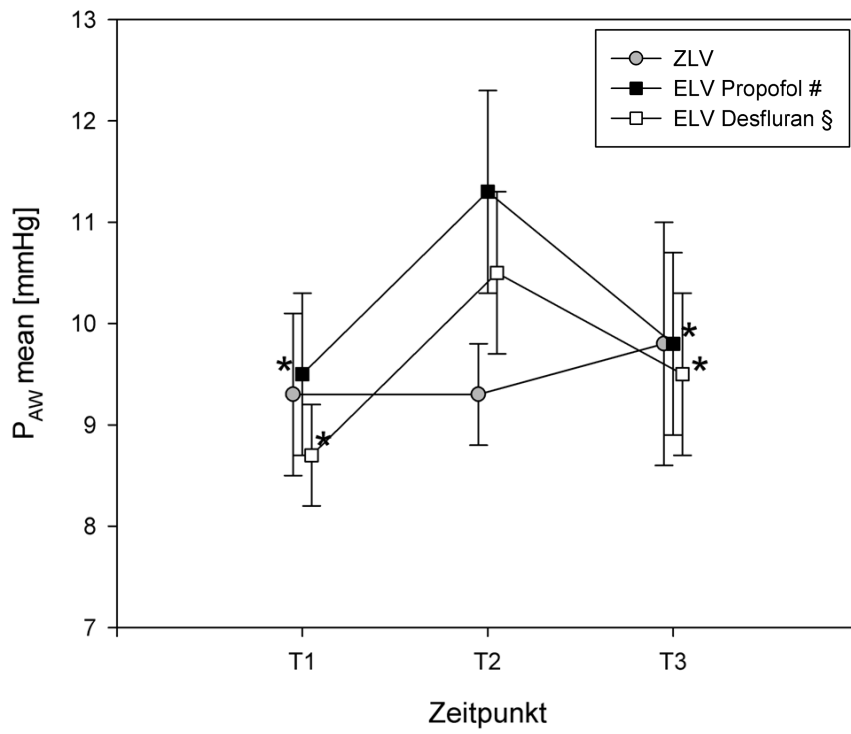


Abb. 8: **Compliance (Mittelwert \pm Standardabweichung)**
 * = $p < 0,05$ innerhalb der Gruppen vs. T2;
 ZLV = Zweilungenbeatmung, ELV = Einlungenbeatmung
 T1 = Zeitpunkt präoperativ, Seitenlage, 60 min ZLV
 T2 = Zeitpunkt intraoperativ, Seitenlage
 Gruppe 2: 60 min ZLV; Gruppe 3 und 4: 60 min ELV
 T3 = Zeitpunkt postoperativ, Seitenlage, 90 min ZLV

a



b



ck (P_{AWmean})

vs. ELV Desfluran
ing

ELV

3.4 Histologische Analysen der Lungenproben

Die bestimmten Merkmale sind im Folgenden einzeln aufgelistet. Abbildung 10 zeigt einen beispielhaften Ausschnitt aus einer Lunge eines SpA-Schweines. In den Abbildungen 11, 14, 17, 19, 21 und 23 wurden zur übersichtlicheren Darstellung die Ergebnisse für die periphere, intermediäre und zentrale Entnahmestelle in einer Gruppe zusammengefasst.

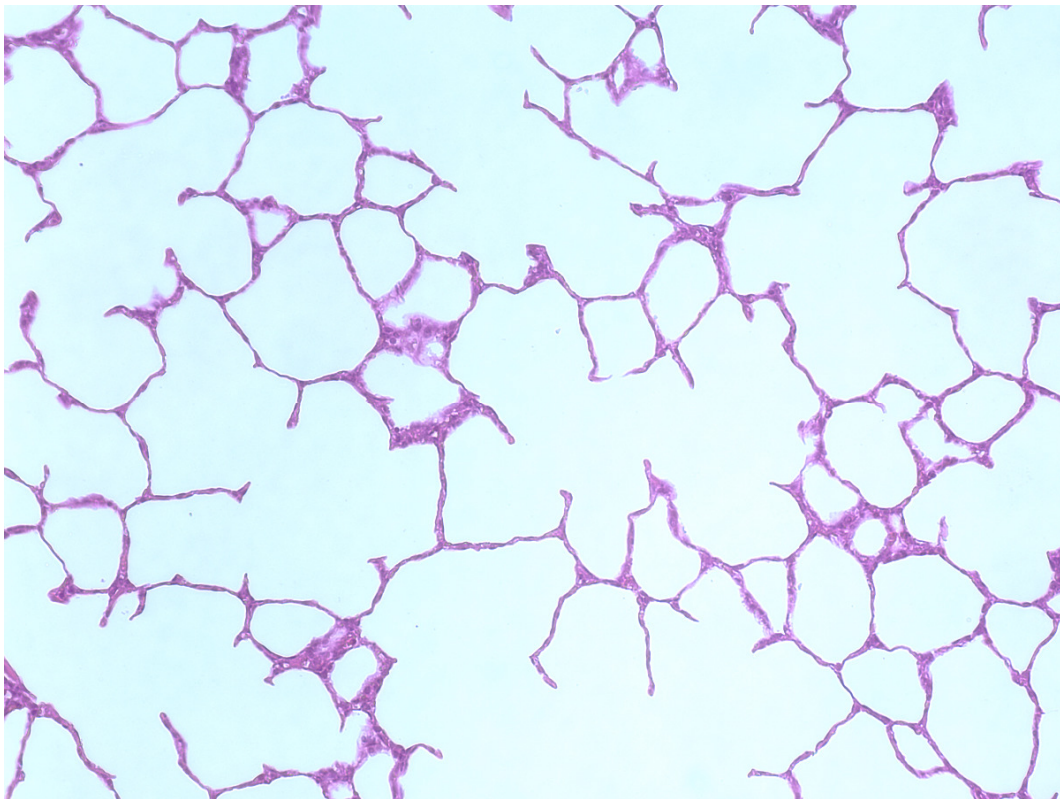


Abb. 10: *Ausschnitt aus einer Lunge eines Schweines in Spontanatmung
Normalbefund; Vergrößerung 100x, H&E-Färbung*

3.4.1 Alveoläres Ödem

In der SpA-Gruppe konnten geringe Schäden festgestellt werden. Das Ausmaß war hierbei vergleichbar mit der ZLV-Gruppe. In beiden Gruppen konnten weder Unterschiede zwischen der rechten und linken Lunge noch Unterschiede zwischen den drei verschiedenen Entnahmepositionen festgestellt werden.

Die ELV führte im Vergleich zur ZLV und zur SpA zur signifikanten Zunahme des Schadenumfangs sowohl in der abhängigen als auch in der nicht-abhängigen Lunge. Auch hier waren die Schäden in beiden Lungen vergleichbar. Ebenso konnten keine Unterschiede zwischen den beiden Narkoseformen erhoben werden. Bei der ELV-Gruppe 4 zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen der zentralen und peripheren Entnahmeposition in der abhängigen Lunge. Dies ist in Abbildung 12 wiedergegeben.

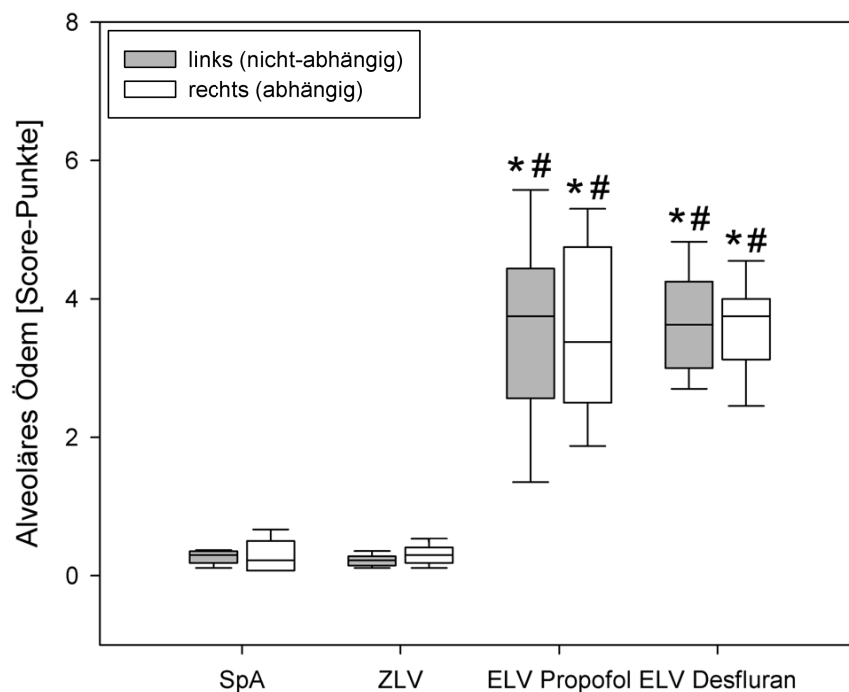


Abb. 11:

**Score-Punkte in der Kategorie alveoläres Ödem
(Median und Interquartilabstand [P_{25} - P_{75}])**

* = $p < 0,05$: SpA vs. ZLV bzw. ELV Propofol bzw. ELV Desfluran;

= $p < 0,05$: ZLV vs. ELV Desfluran bzw. ELV Propofol;

SpA = Spontanatmung, ZLV = Zweilungenbeatmung,

ELV = Einlungenbeatmung

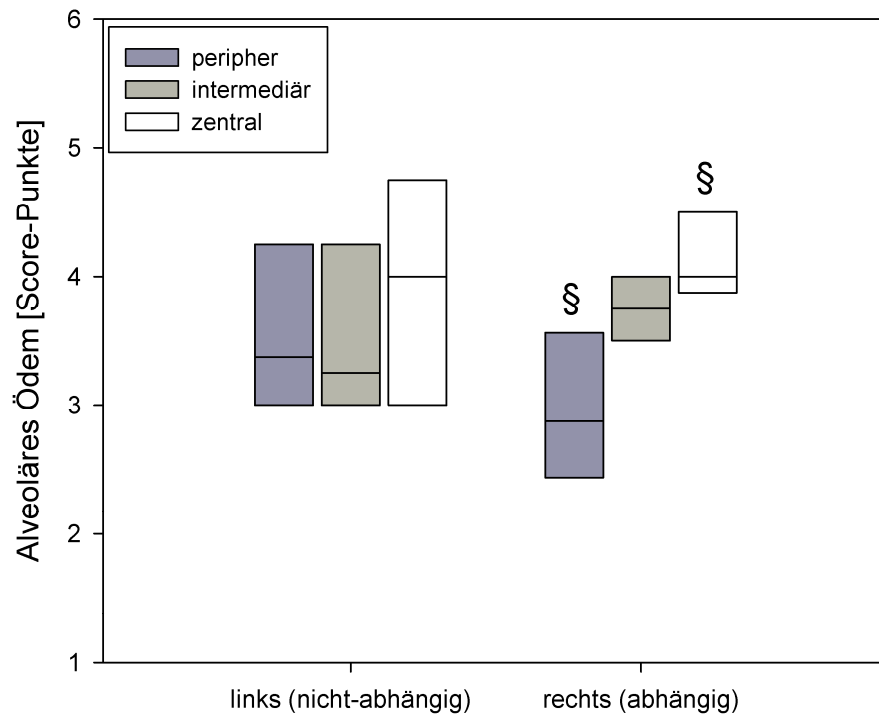


Abb. 12: **Score-Punkte in der Kategorie alveoläres Ödem der ELV-Gruppe 4, aufgeschlüsselt nach Seite und Entnahmestort (Median und Interquartilabstand [P₂₅-P₇₅])**
 § = $p < 0,05$: peripher vs. zentral

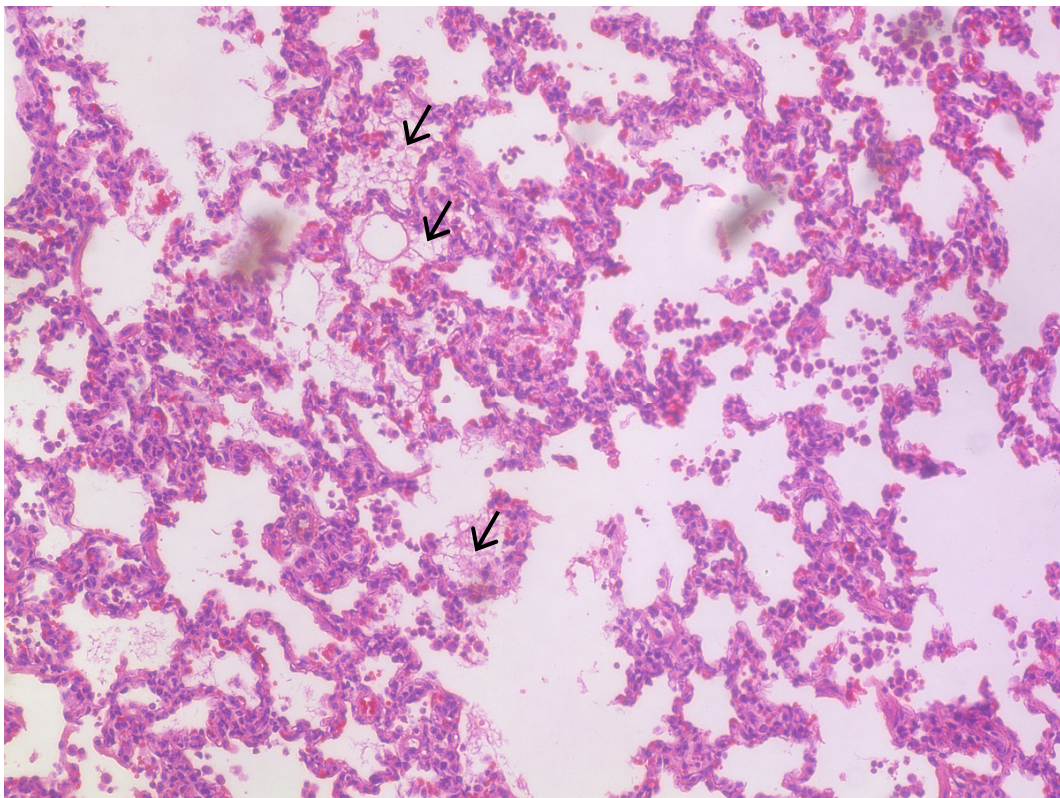


Abb. 13: **Ausschnitt aus einer Lunge eines Schweines der ELV-Gruppe 4 Alveoläres Ödem Grad 2 (←); Vergrößerung 100x, H&E-Färbung**

3.4.2 Interstitielles Ödem

Bei den SpA-Schweinen zeigten sich in beiden Lungen geringe Schäden. Im Vergleich hierzu nahmen diese bei der ZLV signifikant zu. Sowohl in der linken als auch in der rechten Lunge wurden deutlich höhere Schadenspunkte registriert, wobei sich diese zwischen den beiden Lungen nicht unterschieden.

In den Lungen der ELV-Schweine wurde ein noch größeres Schadensausmaß festgestellt. Die Werte für beide ELV-Narkoseformen unterschieden sich sowohl von der SpA-Gruppe als auch von der ZLV-Gruppe. Zwischen der abhängigen und nicht-abhängigen Lunge konnte in keiner der vier Gruppen ein Unterschied festgestellt werden. Auch innerhalb der jeweiligen Lungen zeigte sich zwischen den Entnahmeorten eine überwiegend gleiche Bewertung. Nur in der ELV-Gruppe 4 konnte in der rechten, abhängigen Lunge ein Unterschied zwischen der peripheren und zentralen Entnahmestelle erhoben werden (Abb. 15).

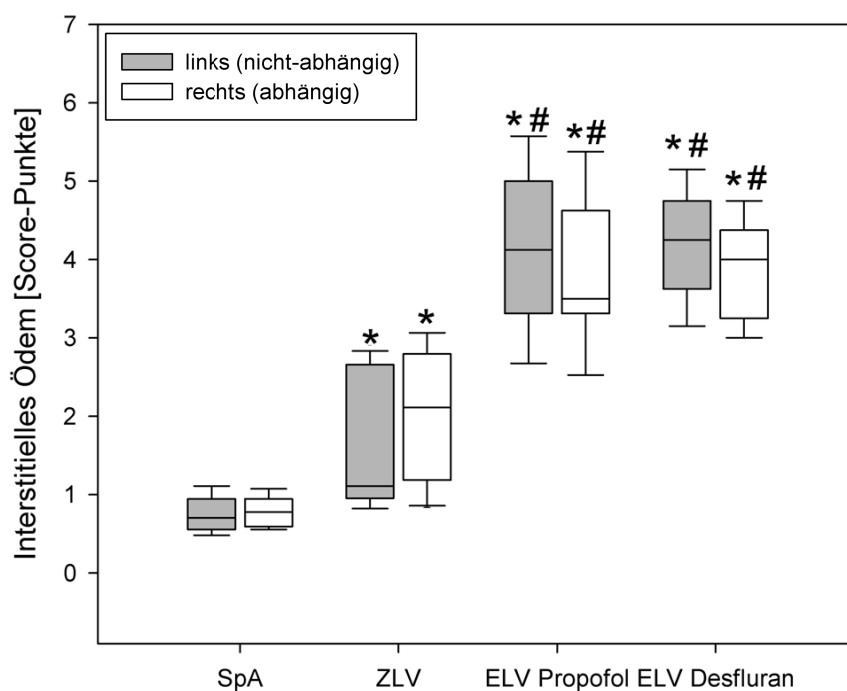


Abb. 14: **Score-Punkte in der Kategorie interstitielles Ödem (Median und Interquartilabstand [P_{25} - P_{75}])**

* = $p < 0,05$: SpA vs. ZLV bzw. ELV Propofol bzw. ELV Desfluran;

= $p < 0,05$: ZLV vs. ELV Desfluran bzw. ELV Propofol;

SpA = Spontanatmung, ZLV = Zweilungenbeatmung,

ELV = Einlungenbeatmung

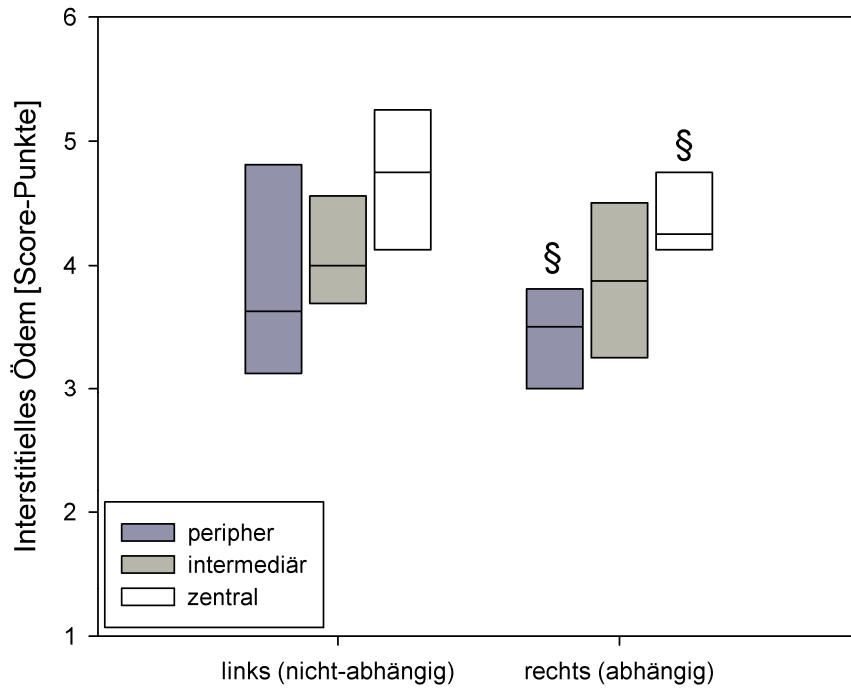


Abb. 15: **Score-Punkte in der Kategorie interstitielles Ödem der ELV-Gruppe 4, aufgeschlüsselt nach Seite und Entnahmestort (Median und Interquartilabstand [P_{25} - P_{75}])**
 § = $p < 0,05$: peripher vs. zentral

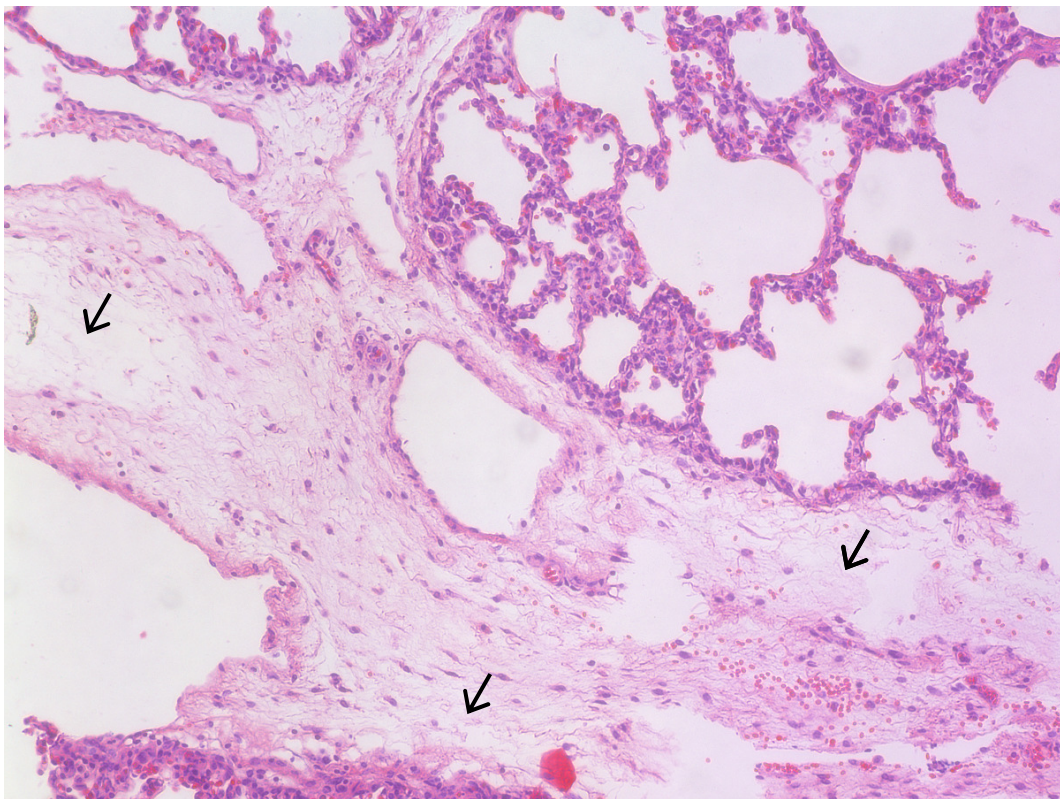


Abb. 16: **Ausschnitt aus einer Lunge eines Schweines der ELV-Gruppe 4 Interstitielles Ödem Grad 2 (←); Vergrößerung 100x, H&E-Färbung**

3.4.3 Blutung

In der SpA-Gruppe und der ZLV-Gruppe konnten geringe, in ihrem Ausmaß miteinander vergleichbare Schäden erkannt werden. Die beiden ELV-Gruppen zeigten im Vergleich hierzu eine signifikante Zunahme der Blutungen. Dabei konnte zwischen den beiden ELV-Gruppen wieder kein Unterschied nachgewiesen werden. Auch gab es in den jeweiligen Gruppen keine Unterschiede zwischen den beiden Lungen und keine Unterschiede zwischen den drei Entnahmeorten.

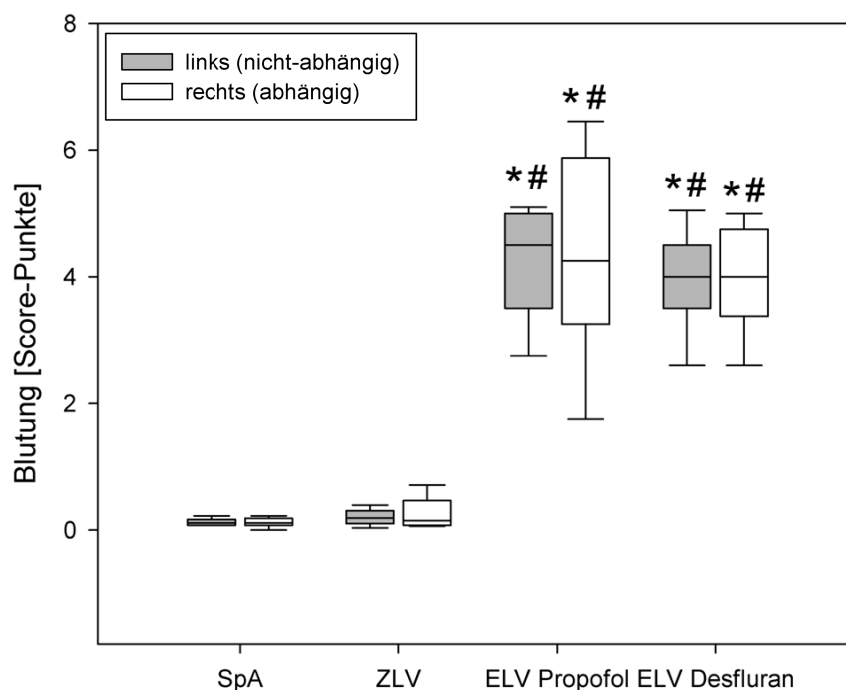


Abb. 17:

Score-Punkte in der Kategorie Blutung

(Median und Interquartilabstand [P_{25} - P_{75}])

* = $p < 0,05$: SpA vs. ZLV bzw. ELV Propofol bzw. ELV Desfluran;

= $p < 0,05$: ZLV vs. ELV Desfluran bzw. ELV Propofol;

SpA = Spontanatmung, ZLV = Zweilungenbeatmung,

ELV = Einlungenbeatmung

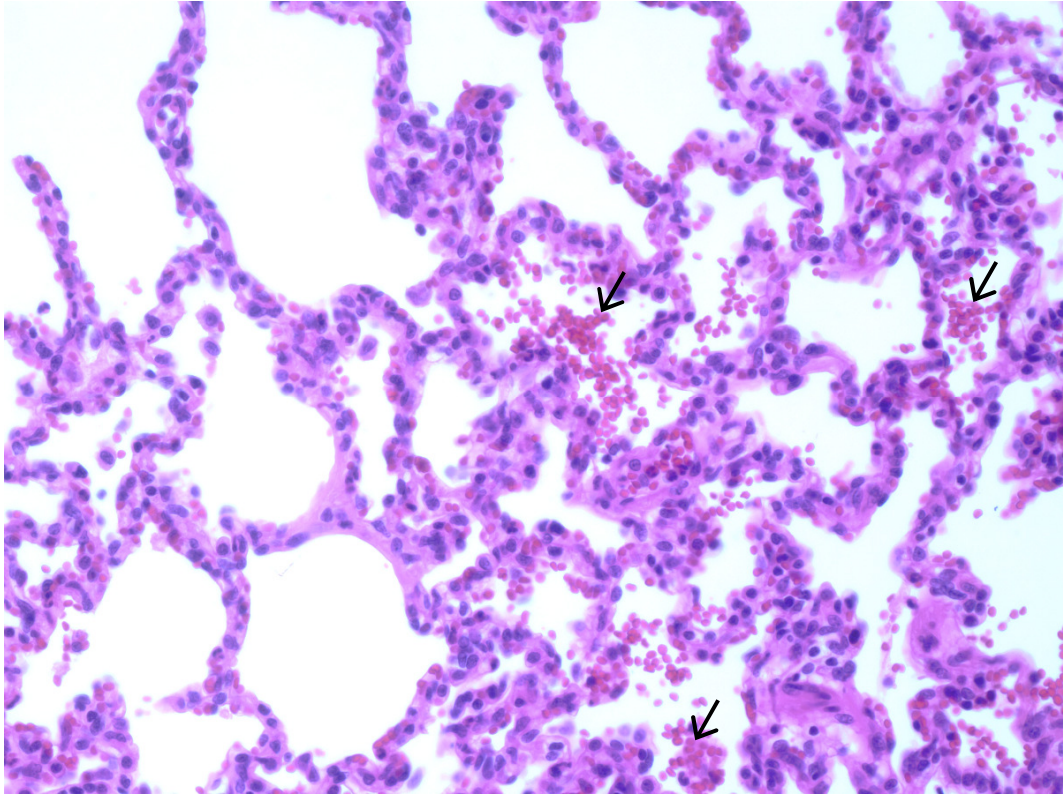


Abb. 18: *Ausschnitt aus einer Lunge eines Schweines der ELV-Gruppe 4
Blutung Grad 2 (←); Vergrößerung 200x, H&E-Färbung*

3.4.4 Neutrophile Infiltration

Bei den Schweinen der ZLV-Gruppe war die neutrophile Infiltration signifikant ausgeprägter als bei den spontanatmenden Tieren. Unter der ELV nahm diese noch weiter zu, ohne dass sich hierbei Differenzen zwischen den beiden ELV-Gruppen ergaben. Innerhalb der jeweiligen Lungen sowie zwischen der rechten und linken Lunge waren keine Unterschiede feststellbar.

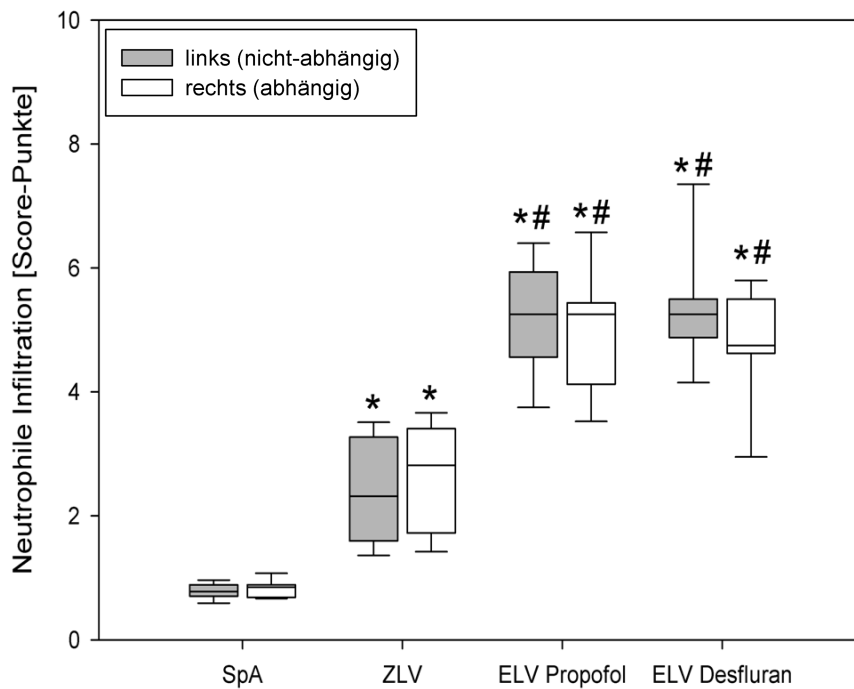


Abb. 19: **Score-Punkte in der Kategorie neutrophile Infiltration (Median und Interquartilabstand [P_{25} - P_{75}])**

* = $p < 0,05$: SpA vs. ZLV bzw. ELV Propofol bzw. ELV Desfluran;
 # = $p < 0,05$: ZLV vs. ELV Desfluran bzw. ELV Propofol;
 SpA = Spontanatmung, ZLV = Zweilungenbeatmung,
 ELV = Einlungenbeatmung

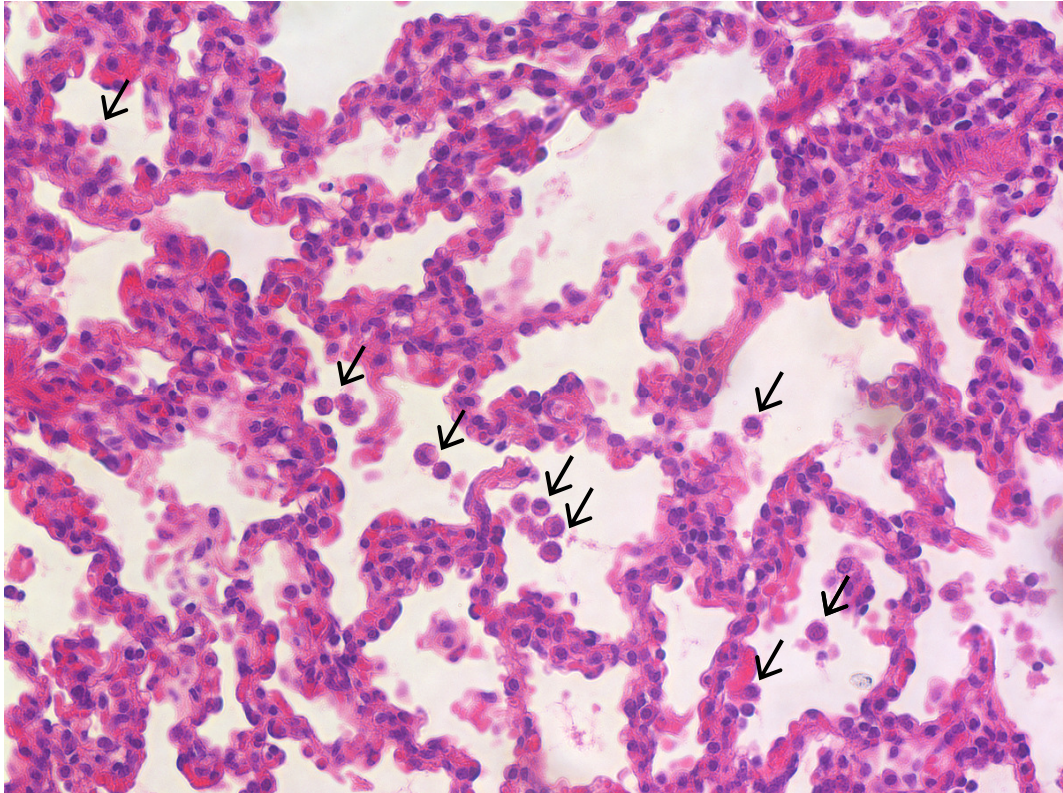


Abb. 20: *Ausschnitt aus einer Lunge eines Schweines der ELV-Gruppe 4*
Neutrophile Infiltration Grad 2 (←); Vergrößerung 200x, H&E-Färbung

3.4.5 Mikroatelektasen

In der ZLV-Gruppe wurden in beiden Lungen höhere Werte für Mikroatelektasen erhoben als in der SpA-Gruppe, welche nur geringe Schadenspunkte erhielt. Die ELV-Gruppen unterschieden sich ebenfalls signifikant von den SpA-Schweinen, im Vergleich zu den ZLV-Schweinen konnten jedoch nur für die linken, nicht-abhängigen Lungen signifikante Differenzen erhoben werden. Innerhalb der einzelnen Gruppen gab es keine Unterschiede zwischen abhängiger und nicht-abhängiger Lunge, auch innerhalb der einzelnen Lungen waren die Schäden ähnlich verteilt.

Die Gruppen 3 und 4 unterschieden sich im Schadensausmaß nicht.

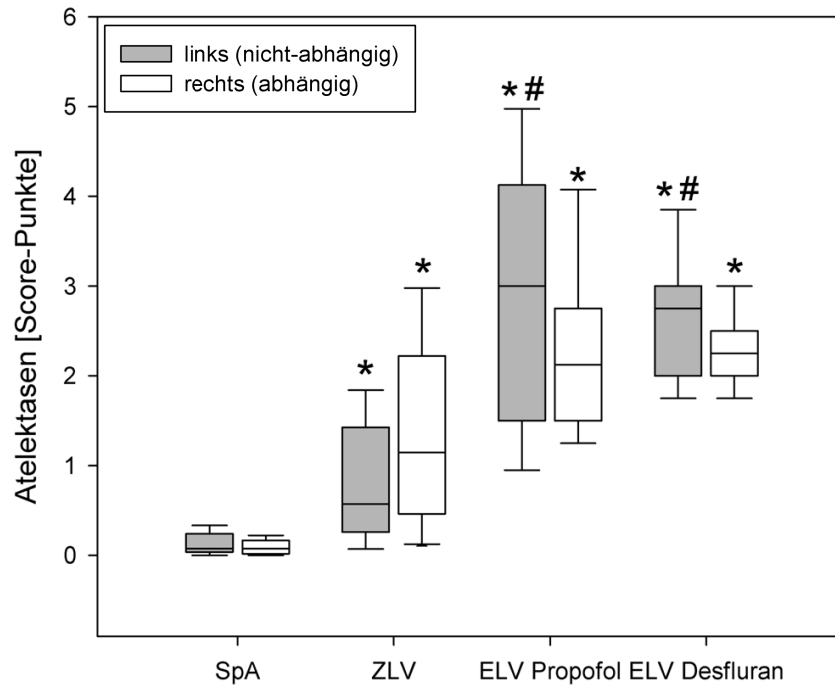


Abb. 21: **Score-Punkte in der Kategorie Mikroatelektasen (Median und Interquartilabstand [P₂₅-P₇₅])**
 * = $p < 0,05$: SpA vs. ZLV bzw. ELV Propofol bzw. ELV Desfluran;
 # = $p < 0,05$: ZLV vs. ELV Desfluran bzw. ELV Propofol;
 SpA = Spontanatmung, ZLV = Zweilungenbeatmung, ELV = Einlungenbeatmung

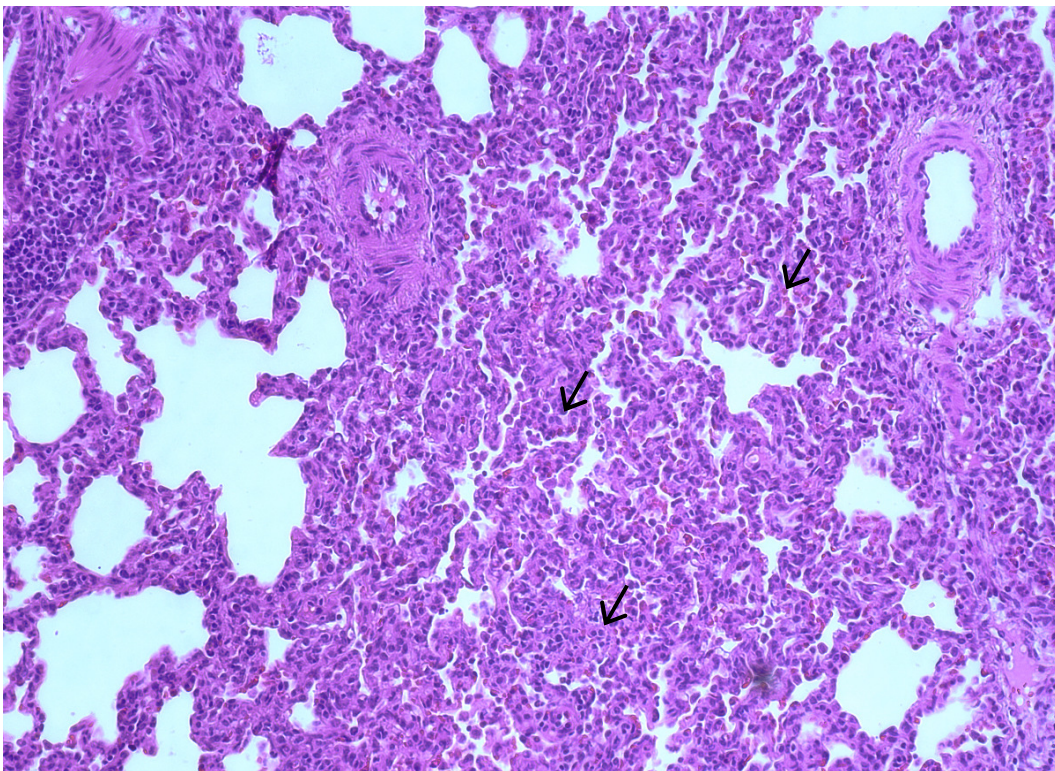


Abb. 22: **Ausschnitt aus einer Lunge eines Schweines der ELV-Gruppe 4**
 Mikroatelektasen Grad 2 (←); Vergrößerung 100x, H&E-Färbung

3.4.6 Alveoläre Überblähung

In der Kategorie alveoläre Überblähung konnten für die spontanatmenden und die zweilungenventilierten Tiere vergleichbare Werte festgestellt werden. Beide Gruppen zeigten sich jedoch signifikant different zu beiden ELV-Gruppen. In den Gruppen 3 und 4 waren die Schwere und Verteilung der alveolären Überblähung miteinander vergleichbar.

In keiner der vier Gruppen zeigten sich Unterschiede zwischen der rechten und der linken Lunge. Innerhalb der jeweiligen Lungen konnten auch keine Unterschiede zwischen den peripheren, intermediären und zentralen Entnahmestellen gefunden werden.

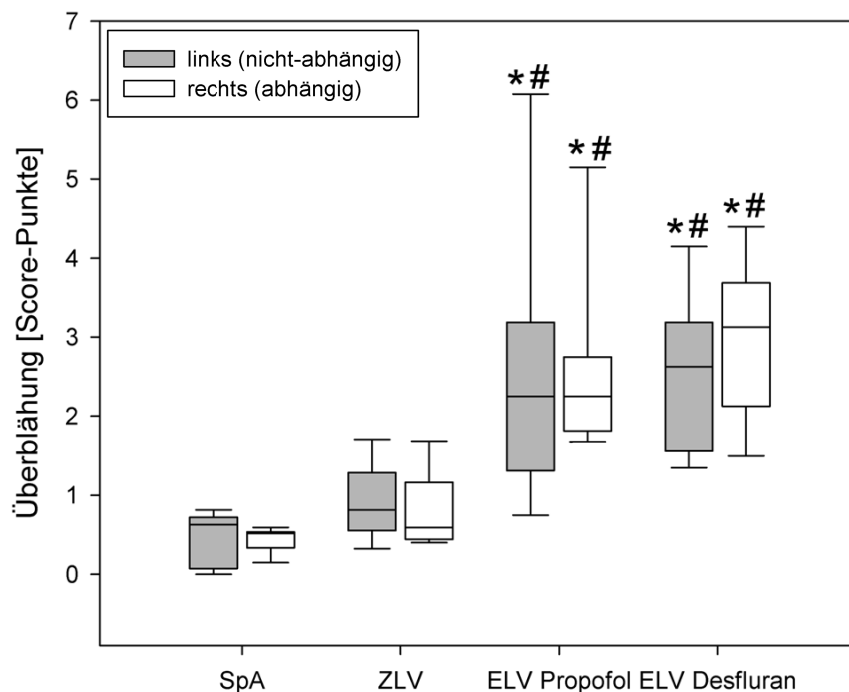


Abb. 23: **Score-Punkte in der Kategorie alveoläre Überblähung (Median und Interquartilabstand [P₂₅-P₇₅])**

* = $p < 0,05$: SpA vs. ZLV bzw. ELV Propofol bzw. ELV Desfluran;

= $p < 0,05$: ZLV vs. ELV Desfluran bzw. ELV Propofol;

SpA = Spontanatmung, ZLV = Zweilungenbeatmung,

ELV = Einlungenbeatmung

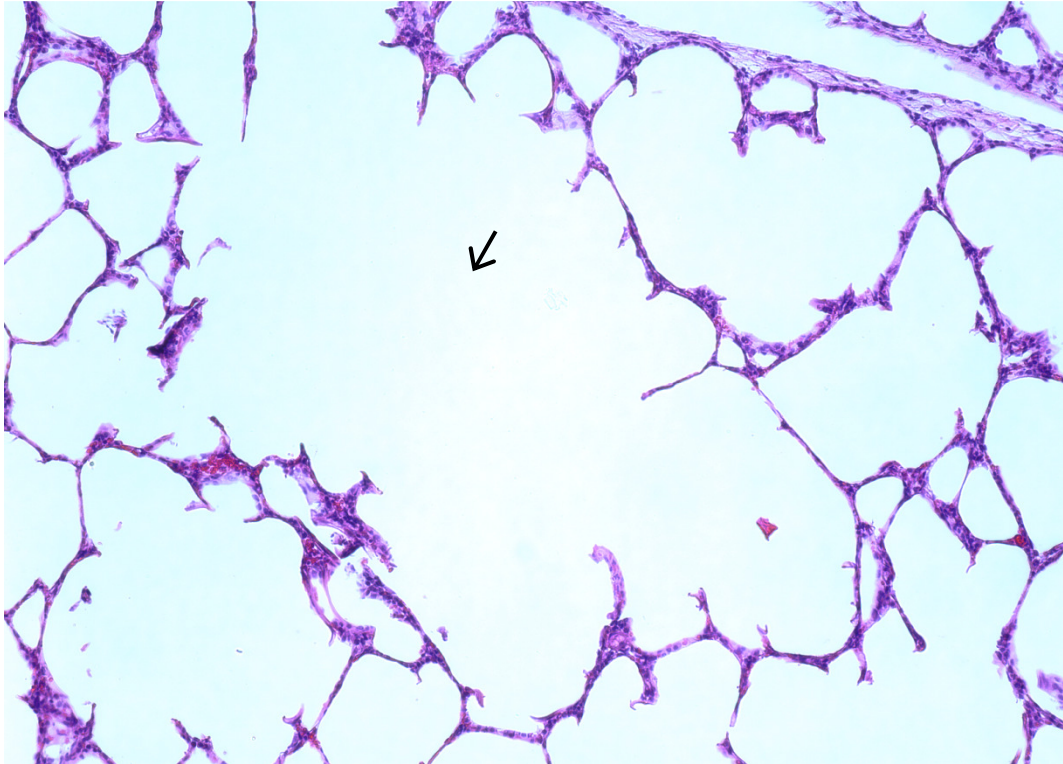


Abb. 24: *Ausschnitt aus einer Lunge eines Schweines der ELV-Gruppe 4*
Alveoläre Überblähung Grad 3 (←); Vergrößerung 100x, H&E-Färbung

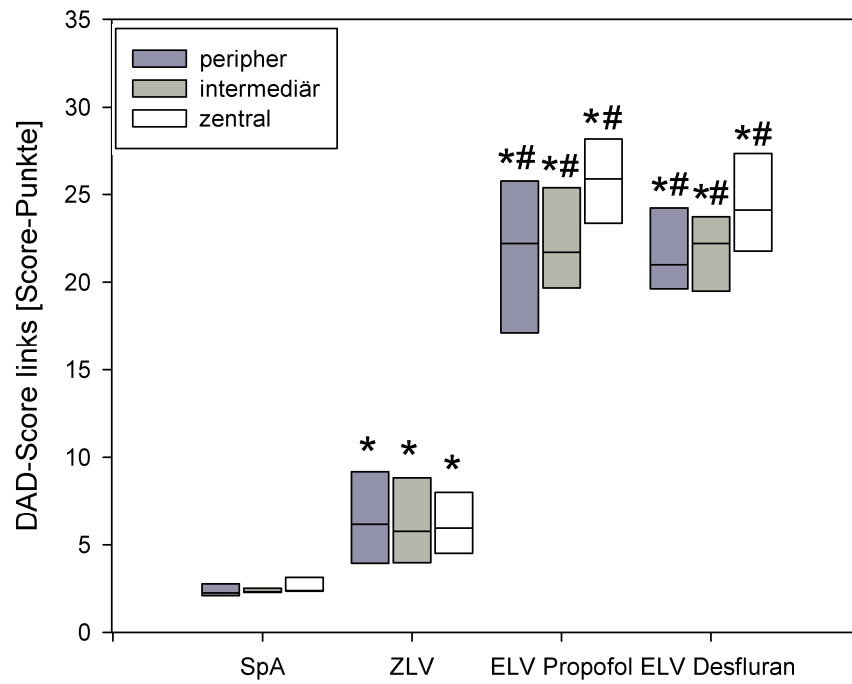
3.4.7 DAD-Score

Die Werte des DAD-Scores nahmen von den Schweinen der SpA-Gruppe über die ZLV-Gruppe zu den ELV-Gruppen signifikant zu. Dabei konnten jedoch weder Unterschiede zwischen der linken und rechten Lunge noch zwischen den unterschiedlichen Entnahmeorten erhoben werden.

Die Narkoseform hatte auf die erhobenen Werte der ELV-Schweine keinen Einfluss.

Die Abbildungen 25 a, b stellen die errechneten Werte getrennt für die linke und rechte Seite in jeder Entnahmeposition dar.

a



b

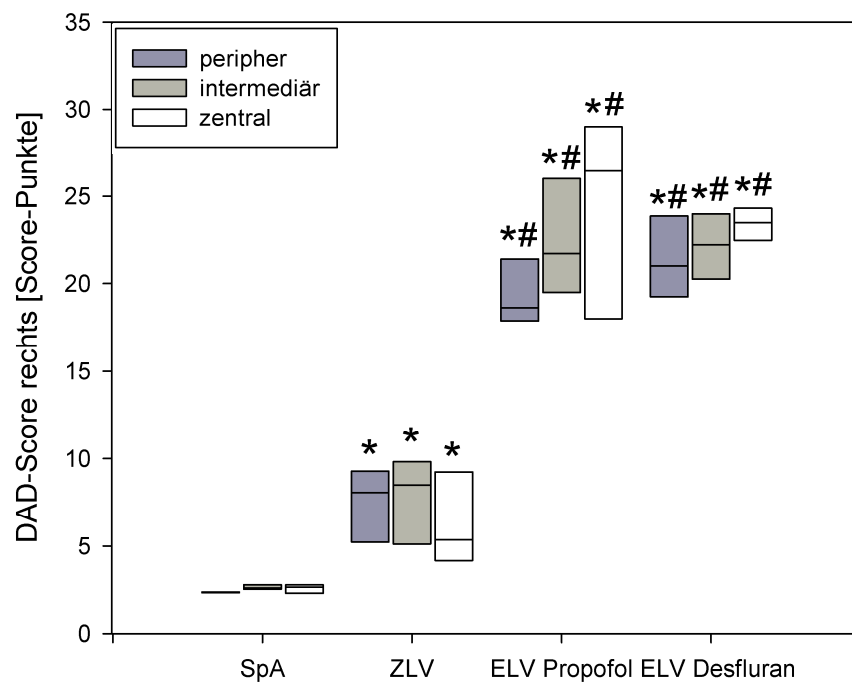


Abb. 25 a, b: DAD-Score der verschiedenen Entnahmepositionen für die linke und rechte Lunge (Median und Interquartilabstand [P_{25} - P_{75}])

* = $p < 0,05$: SpA vs. ZLV bzw. ELV Propofol bzw. ELV Desfluran;

= $p < 0,05$: ZLV vs. ELV Desfluran bzw. ELV Propofol;

SpA = Spontanatmung, ZLV = Zweilungenbeatmung,

ELV = Einlungenbeatmung

3.5 Hämodynamik

In der ZLV-Gruppe zeigten sich im Zeitverlauf bei keinem der bestimmten Parameter Veränderungen; die HF, der CI und der ZVD blieben auch in den beiden ELV-Gruppen während des Untersuchungszeitraumes auf vergleichbarem Niveau. Bei diesen drei Parametern ergaben sich weder Unterschiede zwischen den drei Gruppen noch signifikante Veränderungen während der ELV. Zwar fiel die HF in allen Gruppen im Zeitverlauf, dies war jedoch weder zwischen den Gruppen noch innerhalb der einzelnen Gruppen signifikant.

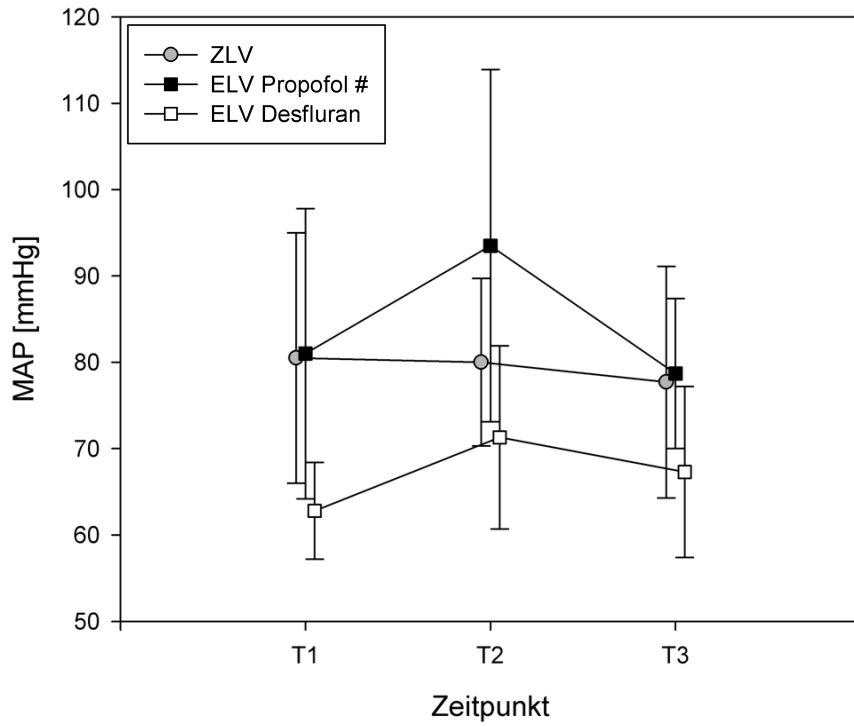
In den Gruppen 3 und 4 stiegen der mittlere arterielle Blutdruck (MAP) und der MPAP unter ELV an (Abb. 26a, Abb. 26b). Nach Beendigung der ELV fiel der MAP wieder auf Ausgangsniveau ab, der MPAP hingegen blieb in Gruppe 3 auch unter ZLV auf dem Level der ELV-Werte bzw. stieg in Gruppe 4 weiter nicht signifikant an. Der Zeitverlauf unterschied sich jedoch in beiden Gruppen nicht von dem in der ZLV-Gruppe.

Ähnliche Ergebnisse konnten beim PCWP und beim PVR erhoben werden (Abb. 27a, Abb. 27b). Auch hier kam es unter der ELV zu einem Anstieg; unter der anschließenden ZLV blieben die Werte auf dem Niveau der ELV bzw. stiegen weiter nicht signifikant an.

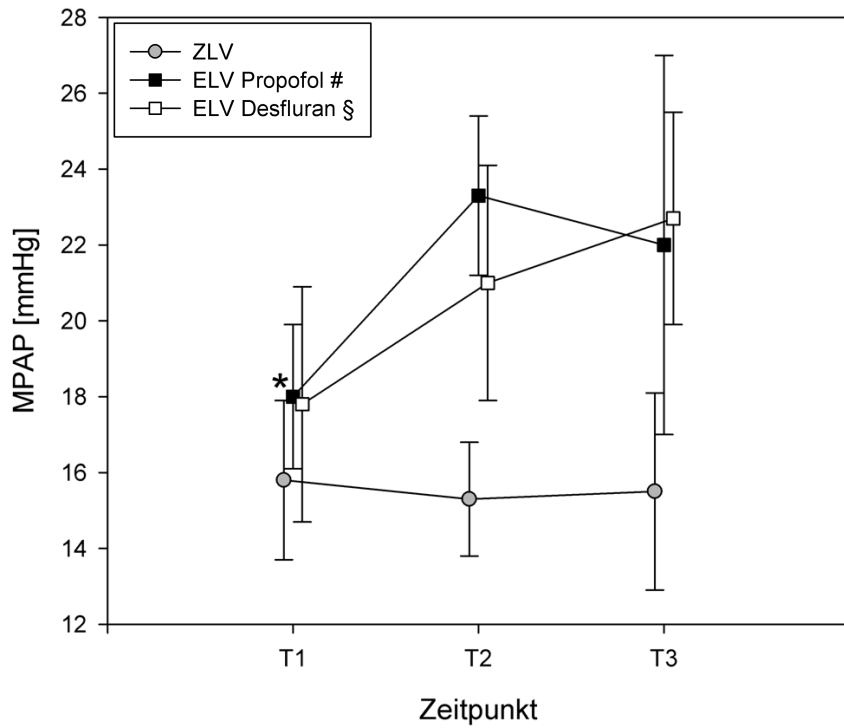
Der intrapulmonale Rechts-Links-Shunt (Q_s/Q_t) zeigte in den Gruppen 3 und 4 einen signifikanten Anstieg unter ELV, um unter der folgenden ZLV wieder auf Ausgangsniveau abzufallen (Abb. 28).

Zwischen den beiden ELV-Gruppen konnte bei keinem der bestimmten Parameter ein Unterschied festgestellt werden.

a



b

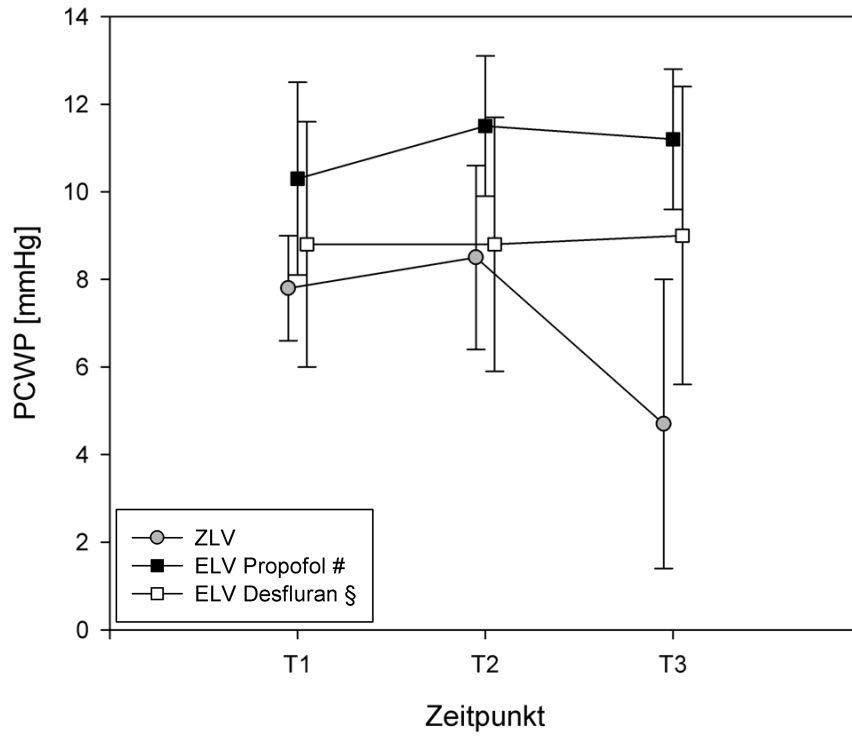


pulmonalarterieller
ng)

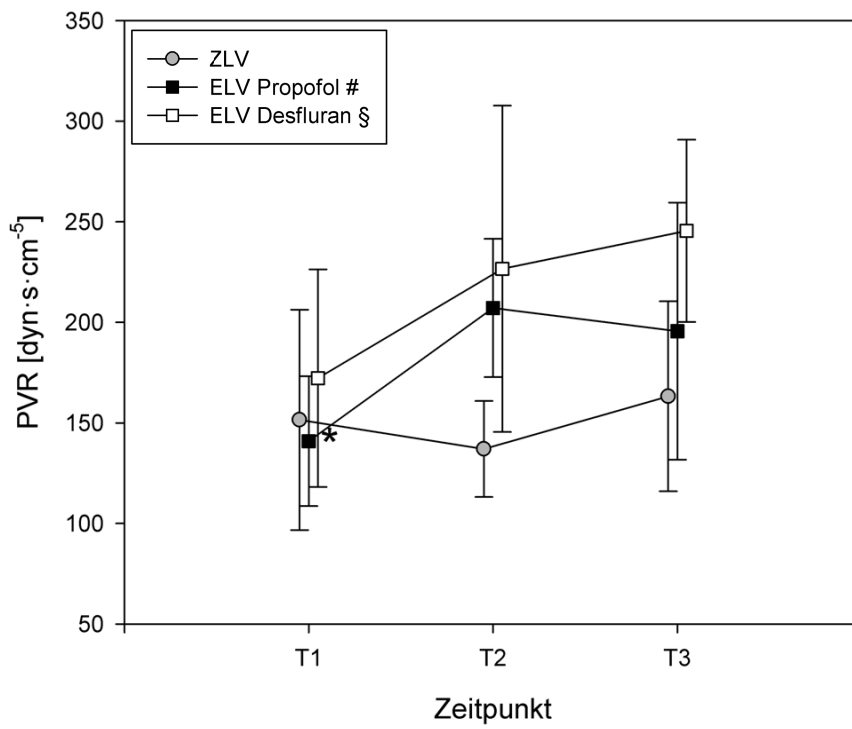
s. ELV Desfluran
ng

ELV

a



b



**pulmonaler
eichung)**

vs. ELV Desfluran
ng

ELV

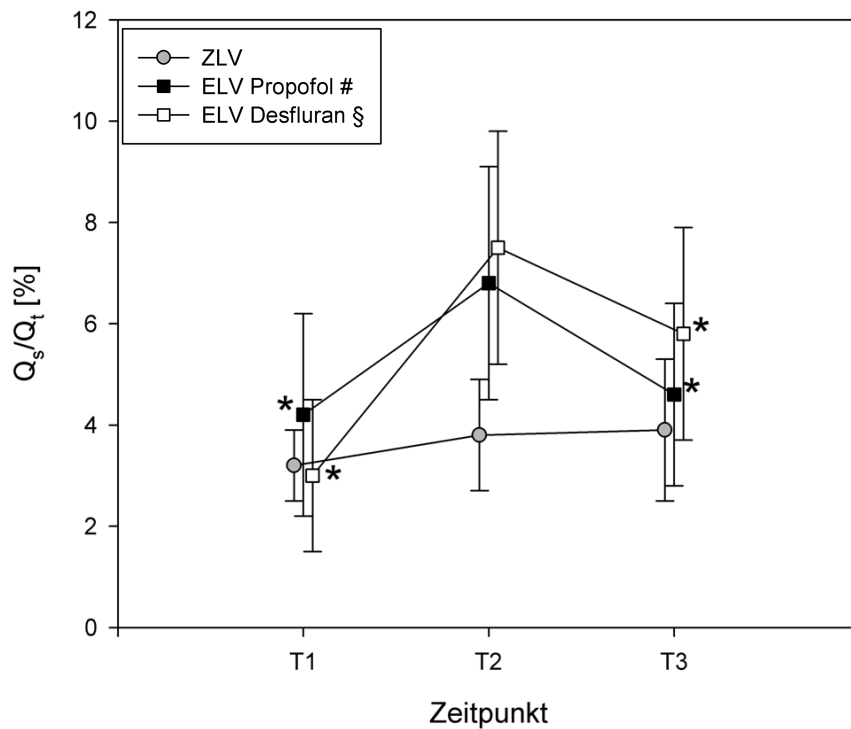


Abb. 28: **Intrapulmonale Shuntfraction (Q_s/Q_t)**
(Mittelwert \pm Standardabweichung)
 * = $p < 0,05$ innerhalb der Gruppen vs. T2;
 # = $p < 0,05$ ZLV vs. ELV Propofol; § = $p < 0,05$ ZLV vs. ELV Desfluran
 ZLV = Zweilungenbeatmung, ELV = Einlungenbeatmung
 T1 = Zeitpunkt präoperativ, Seitenlage, 60 min ZLV
 T2 = Zeitpunkt intraoperativ, Seitenlage
 Gruppe 2: 60 min ZLV; Gruppe 3 und 4: 60 min ELV
 T3 = Zeitpunkt postoperativ, Seitenlage, 90 min ZLV

4 Diskussion

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war die Bestimmung von histomorphologischen Korrelaten des VILI sowie die Erfassung von Veränderungen in der Hämodynamik und von beatmungsassoziierten Parametern während ZLV und ELV. Es wurde untersucht, ob die unterschiedlichen Beatmungsformen zu Veränderungen in den erhobenen Daten führen.

Es konnte gezeigt werden, dass sowohl die ZLV als auch die ELV im Vergleich zur SpA in den histologischen Analysen von Schweinelungen zu einem ausgedehnteren Lungenschaden führen. Dabei zeigte die ELV in allen sechs Schadenskategorien signifikante Unterschiede zur SpA, die ZLV nur in den Kategorien interstitielles Ödem, neutrophile Infiltration und Atelektasen. Zwischen ZLV und ELV wurden ebenfalls in allen sechs Kategorien Unterschiede nachgewiesen.

4.1 Methodik

Schweine wurden in den letzten Jahrzehnten in zunehmendem Maße als Versuchstiere für die biomedizinische Forschung genutzt. Dies liegt vor allem an der guten Verfügbarkeit der Versuchstiere sowie an den zum menschlichen Organismus vergleichbaren anatomischen und physiologischen Charakteristika [15;16], welche sie zu einem gut geeigneten Modell für die allgemeine Physiologie von Säugetieren und insbesondere für menschliche Krankheiten machen. Dabei wurden im Laufe der Zeit zahlreiche technische Verfahrensanleitungen zur Analyse und Untersuchung der einzelnen Organsysteme entwickelt [17].

Das Schweineherz ist anatomisch vergleichbar mit dem menschlichen Herzen mit der Ausnahme, dass bei Schweinen die linke Vena azygos persistiert, welche das Blut des interkostalen Systems in den Koronarsinus drainiert. Das Koronarsystem ist in Anatomie und Funktion mit dem von 90% der menschlichen Bevölkerung vergleichbar [18], ebenso ähnelt die Hämodynamik der des Menschen [19].

Schweinelungen bestehen aus einem apikalen, mittleren und diaphragmalen Lappen mit einem zusätzlichen Lappen in der rechten Lunge. Die Aufteilung des Bronchialbaumes ist dabei ähnlich wie die bei anderen Säugetieren. Funktionelle Studien der Atemwege ebenso wie Untersuchungen zur neurochemischen

Anatomie und der Arbeitsweise der glatten Muskulatur zeigen die Eignung von Schweinelungen als Modell für das „Acute Respiratory Distress Syndrome“ (ARDS) sowie Asthma bronchiale [17].

Zur Beurteilung des VILI wurden in dieser Arbeit histologische Analysen der Lungen durchgeführt. Dieses Vorgehen ist eine etablierte Methode, um die pulmonalen Folgen der Beatmung beurteilen zu können. Broccard et al. führten bereits 1997 ein Bewertungssystem ein, das die Kriterien alveoläres und interstitielles Ödem, Blutungen und neutrophile Infiltrate zur Beurteilung von beatmungsinduzierten Lungenschäden heranzog [20]. Dieser Score wurde im Laufe der Zeit weiter modifiziert und in zahlreichen anderen Arbeiten verwendet [21-25]. Er erlaubt die quantitative Einschätzung sowohl der Ausdehnung als auch der Schwere histologischer Merkmale des VILI und wurde somit auch in dieser Arbeit als Grundlage für die Bewertung der Lungenproben herangezogen.

Um die Beeinflussung der Ergebnisse durch anatomische, demographische, medikamenten- und beatmungsassoziierte Variablen auszuschließen, wurde darauf geachtet, dass sich diese Parameter zwischen den einzelnen Versuchsgruppen nicht unterscheiden. Um allein die Art der Ventilation (SpA vs. ZLV vs. ELV) als zu untersuchende Einflussgröße sicherzustellen, wurden die beatmeten Tiere alle in Seitenlage gelagert. So konnten einheitliche Versuchsbedingungen sichergestellt werden.

4.2 Diffuse Alveolar Damage / Diffuser Alveolarschaden

Der Begriff des „Diffuse Alveolar Damage“ wurde etabliert, um die histologischen Gegebenheiten des nicht-kardiogenen Lungenschadens zu beschreiben [26;27]. Neben dem ARDS und der „Acute Lung Injury“ (ALI) als Folge von Pneumonie, Sepsis, Drogenmissbrauch, Inhalationstrauma oder anderen schädlichen Einflüssen auf die Lunge [28-30] wird er auch beim VILI beobachtet. Das histopathologische Erscheinungsbild des DAD ist nicht konstant, sondern lässt sich für gewöhnlich in drei sich überlappende Phasen einteilen. Die akute exsudative Phase manifestiert sich in Form pulmonaler Ödeme. Durch die Eiweißablagerungen in den Alveolen als Folge der Ödeme bilden sich in der anschließenden subakut proliferativen Phase sogenannte „hyaline Membranen“,

welche einen Wachstumsreiz für Fibroblasten darstellen. Im fortgeschrittenen Stadium, der chronisch fibrosierenden Phase, kommt es schließlich zu proliferativen Veränderungen der alveolären und interstitiellen Zelllinien und zu einer zunehmenden Fibrosierung der Lunge [31-33]. Der mikroskopische Aspekt des VILI unterscheidet sich dabei nicht vom DAD, welcher bei ARDS beobachtet werden kann [6].

4.3 Beatmungsinduzierte Lungenschäden

4.3.1 Generelle Ätiologie und Pathophysiologie

Ein Ergebnis dieser Arbeit ist, dass Beatmung, gleichgültig ob ZLV oder ELV, zu einer Lungenschädigung führt. Als Mechanismen werden vier unterschiedliche Hypothesen diskutiert, die jedoch *in vivo* kaum voneinander zu trennen sind:

- Beim Volutrauma geht man von einer Schädigung der Alveolen durch ungleichmäßige Entfaltung und Überblähung der Lunge aus, hervorgerufen durch zu große Tidalvolumina [34].
- Die Theorie des Barotraumas geht von Strukturschäden in den Atemwegen und Alveolen durch zu hohe Beatmungsdrücke aus [35].
- Das Atelektrauma basiert darauf, dass wiederholtes Öffnen und Schließen kollabierter Lungenbereiche das Alveolarepithel schädigt [36;37].
- Das Biotrauma sieht die Ursachen in lokalen und systemischen Entzündungsreaktionen, die von neutrophilen Infiltraten und Freisetzung proinflammatorischer Zytokine begleitet werden. Mechanosensible Systeme in den Zellen sollen hierbei durch die maschinelle Ventilation aktiviert werden [38;39].

Dieser beatmungsinduzierte Lungenschaden ist im Tierexperiment auch bei vorher gesunden Lungen nachweisbar und somit auf die Beatmung an sich zurückzuführen [40].

4.3.1.1 Belastungsinsuffizienz der BGS

Eine wesentliche Ursache des VILI liegt in der Belastungsinsuffizienz der BGS infolge auftretender Scherkräfte, die gehäuft bei hohen Beatmungsvolumina und

Beatmungsdrücken auftreten. So konnte gezeigt werden, dass eine Zunahme des Atemwegsdruckes von 5 auf 20cmH₂O in Kaninchenlungen zu einer signifikanten Zunahme der Bruchstellen in den Kapillarwänden führt [41]. Dieser Mechanismus kann das Auftreten von Lungenparenchymschäden während einer mechanischen Ventilation mit hohen Atemwegsspitzenrücken oder hohen Atemzugvolumina erklären [42-44]. Das zyklische Öffnen und Schließen der Alveolen führt in Alveolarepithelzellen Typ II zur Verletzung der Plasmamembran und zum Zelltod, wobei das Ausmaß mit der Dauer, der Frequenz und der Amplitude der zyklischen Deformation ansteigt. Der größte Anteil des Zellschadens entsteht dabei innerhalb von 5 Minuten. Dass nicht allein die Spannung der Zellen, sondern insbesondere die zyklische Applikation eine entscheidende Rolle spielt, konnte von Tschumperlin et al. gezeigt werden. Wurden Zellen einer basalen tonischen Spannung ausgesetzt und auf diese eine zyklische Spannung geringer Amplitude überlagert, so konnte bei diesen Zellen eine geringere Zahl von Membranunterbrechungen gefunden werden als bei Zellen, die einer Spannung großer Amplitude ohne basalem Grundtonus ausgesetzt wurden. Die Atemwegsspitzenrücke unterschieden sich in beiden Zelllinien nicht [45].

Amato et al. konnten in einer Studie mit 53 Patienten zeigen, dass eine Begrenzung des V_T auf 6ml·kgKG⁻¹ und des Plateaudruckes auf maximal 20cmH₂O über dem PEEP-Niveau im Vergleich zur konventionellen Beatmung mit 12ml·kgKG⁻¹ zu verminderter Mortalität, verbesserter Entwöhnung von der Beatmung und niedrigerer Inzidenz von Barotraumata führt [46]. Diese Ergebnisse konnten in einer Multicenterstudie des „Acute Respiratory Distress Syndrome Network“ mit 861 Patienten mit einer protektiven Beatmungsstrategie reproduziert werden. Ein V_T von 6ml·kgKG⁻¹ mit einem maximalen Beatmungsdruck von 30cmH₂O führte im Vergleich zu einer konventionellen Beatmung mit $V_T=12\text{ml}\cdot\text{kgKG}^{-1}$ und einem maximalen Beatmungsdruck von 50cmH₂O bei Patienten mit ARDS zu einer signifikanten Senkung der Mortalität. Gleichzeitig fanden sich geringere IL-6-Werte im Serum als Marker für eine systemische Entzündungsreaktion [47].

Die Zerreißung der Endothel- und Epithelschicht und die damit verbundene Zerstörung der BGS führt dazu, dass die Basalmembran freigelegt wird, was wiederum zur Leukozytenaktivierung und Thrombenbildung führt. Gleichzeitig kommt es zum Übertritt von Flüssigkeit in die Basalmembran mit der Ausbildung

eines interstitiellen Ödems [48;49], was wiederum den Gasaustausch durch Verlängerung der Diffusionsstrecke erschwert. Der Eflux von Flüssigkeit in die Alveolen führt zu alveolären Ödemen und fördert das Kollabieren der Atemwege. Der Verlust von Lungenvolumen führt dann wiederum zur Heterogenität der Lunge und damit zu größerer Überdehnung der verbleibenden Lungenabschnitte [50]. Da mit dem Flüssigkeitseinstrom in die Alveolen auch Proteine und Erythrozyten in die Alveolen übertreten, wird die Funktion des Surfactant beeinträchtigt [51]. Die Herabsetzung der Oberflächenspannung in den Alveolen ist vermindert. Dadurch entsteht ein *circulus vitiosus*: Die alveolären Ödeme führen zur Lungenüberdehnung und damit zu erhöhten Scherkräften, welche wiederum erneut die Ödembildung unterhalten [52].

4.3.1.2 Inflammatorische Prozesse

Ein weiterer wichtiger Faktor ist eine durch die Beatmung induzierte Entzündungsreaktion in der Lunge. So führt eine Beatmung mit hohen Tidalvolumina zu erhöhten Konzentrationen proinflammatorischer Zytokine in der bronchoalveolären Lavage (BAL) [53]. Hohe Tidalvolumina und ein niedriges PEEP-Niveau induzieren die Freisetzung proinflammatorischer Zytokine sowohl in die Atemwege als auch ins Blut, sowie den Einstrom neutrophiler Granulozyten in die Lunge und die Aktivierung von Makrophagen [54]. Bei Mäusen konnte nach Beatmung mit einem V_T von $8\text{ml}\cdot\text{kgKG}^{-1}$ ein erhöhter alveolärer Granulozyteneinstrom nachgewiesen werden [55]. Dieser Einstrom wird durch Freisetzung von IL-8 aus pulmonalen Endothelzellen vermittelt [56], da IL-8 das wichtigste Chemokin für neutrophile Granulozyten ist [57;58].

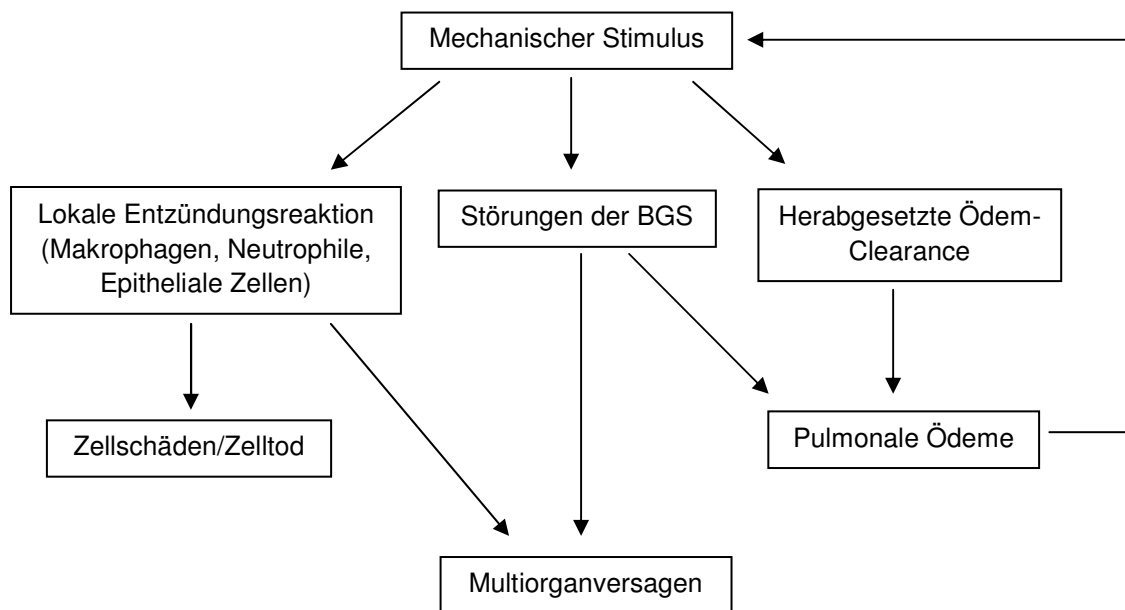


Abb. 29: *Potenzielle Schädigungsmechanismen des VILI*
Nach [59] in Modifikation

4.3.2 Vergleich der Beatmungsformen

Bei den Schweinen der SpA-Gruppe konnten in allen Kategorien bereits geringe Schäden festgestellt werden. Da diese jedoch keiner Atemwegsmanipulation unterzogen wurden, ist anzunehmen, dass die erhobenen Werte nicht als pathologisch, sondern eher als Normalzustand zu betrachten sind. Es ist auch nicht auszuschließen, dass die beobachteten Schäden erst im Rahmen der Probengewinnung und histologischen Aufarbeitung entstanden sind. In diesem Fall würde sich dieser Fehler ebenfalls in den Proben der ZLV- und ELV-Gruppen widerspiegeln. Insofern hätten die Bewertungen für die ZLV- und ELV-Schweine um diese Werte korrigiert werden können, um den Zustand der Lungen der SpA-Schweine als neuen Nullpunkt zu generieren. Dies hätte jedoch die statistischen Analysen beeinflusst und insbesondere die Vergleiche der ZLV- und ELV-Gruppen mit der SpA-Gruppe erschwert.

Die Schweine der ZLV-Gruppe unterschieden sich in den drei Kategorien interstitielles Ödem, neutrophile Infiltration und Atelektasen von den SpA-Schweinen. Damit waren Teilaspekte des VILI nachweisbar. Von der Pathogenese ausgehend kommt es beim VILI zunächst zur Ausbildung eines interstitiellen Ödems, welches auch gefunden werden konnte. Die Integrität der

Alveolarepithelien wurde durch die ZLV offenbar nicht in einem nachweisbaren Ausmaß beeinflusst, da hier kaum alveoläre Ödeme gefunden werden konnten. Die Zahl der neutrophilen Granulozyten als frühes Zeichen einer unspezifischen Entzündungsreaktion [60] war bei den ZLV-Schweinen erhöht. Die Aktivierung neutrophiler Granulozyten beinhaltet Polarisation, Lokomotion, Adhärenz, Phagozytose und anti-mikrobielle Aktivität gefolgt vom sogenannten „Respiratory Burst“, einer Produktion reaktiver Sauerstoffspezies mit zytotoxischen Eigenschaften [61]. Die Bedeutung der Entzündungsreaktion bei der Ausbildung beatmungsinduzierter Lungenschäden konnte tierexperimentell gezeigt werden. Kaninchen, aus deren Lungen das Surfactant ausgewaschen wurde und die einer mechanischen Beatmung unterzogen wurden, zeigten bei vorheriger Behandlung mit anti-TNF- α -Antikörpern und IL-1-Rezeptorantagonisten ein geringeres Ausmaß von Lungenschäden in der histologischen Analyse [62]. Die Vorbehandlung mit IL-1-Rezeptorantagonisten führt auch zu einer reduzierten endothelialen Albuminpermeabilität und zu einer reduzierten Infiltration durch neutrophile Granulozyten [63]. Der Grad des Leukozyteneinstroms in die Lungen von Patienten mit ARDS spiegelt dabei das Ausmaß des Lungenschadens wieder [64].

Die histologischen Analysen der Lungen der ELV-Schweine zeigten in allen sechs Kategorien ein signifikant größeres Schadensausmaß als die der ZLV- und der SpA-Schweine. Die Notwendigkeit der Atemwegstrennung zur chirurgischen Intervention führt dazu, dass das gesamte Atemzugvolumen in nur eine (abhängige) Lunge appliziert wird und die kontralaterale Lunge von der Ventilation ausgeschlossen wird. Durch das erhöhte Tidalvolumen und den damit verbundenen erhöhten Atemwegsdrücken verstärkt sich der VILI in der beatmeten Lunge. Dies ist mit erhöhten Konzentrationen proinflammatorischer Zytokine sowohl alveolär [65] als auch systemisch im Blut [66] verbunden. Das Volu- bzw. Barotrauma kann somit als eine Ursache für die im Vergleich zur ZLV- und SpA-Gruppe mehrfach erhöhten Scorewerte angesehen werden [35;43].

In einer CT-gestützten Untersuchung der regionalen pulmonalen Gas- und Gewebeverteilung während ELV konnte gezeigt werden, dass das zyklische Öffnen und Schließen kollabierter Lungenareale während der ELV im Vergleich zu einer Kontrollgruppe in ZLV zunimmt [67]. Die dadurch vermehrt auftretenden alveolären Scherkräfte können als weiterer Schädigungsfaktor angesehen werden.

Die Manipulation der nicht-abhängigen Lunge führte ebenfalls zu einem deutlichen Schaden. Zwischen der abhängigen und der nicht-abhängigen Lunge waren keine Unterschiede im Schadensausmaß nachweisbar. Dies legt die Vermutung nahe, dass die ELV in vergleichbarem Ausmaß schädigend wirkt wie periodische Manipulation und zeitweiliger völliger Kollaps einer Lunge. Da die Gewebeproben erst nach einer anschließenden Phase mit ZLV gewonnen wurden, konnten möglicherweise größere Unterschiede zwischen abhängiger und nicht-abhängiger Lunge am Ende der ELV nicht mehr nachgewiesen werden, da ein Rekrutment einer kollabierten Lunge weniger schädlich ist als persistierende Atelektasen [68]. Zusätzlich findet aufgrund der HPV auch erst nach Beendigung der ELV wieder eine regelrechte Perfusion statt. Neben den Schäden durch das chirurgische Trauma ist die nicht-abhängige Lunge auch durch einen Reventilations-/Reperfusionsschaden gefährdet [69].

4.3.3 Unterschiede zwischen den Entnahmepositionen

In den Gruppen 1, 2 und 3 waren die Schäden innerhalb der Lungen bei allen Merkmalen gleichmäßig verteilt. Einzig für die abhängige Lunge der Gruppe 4 konnte gezeigt werden, dass die alveolären und interstitiellen Ödeme in den zentralen Entnahmepositionen ausgeprägter sind als in den peripheren Lungenabschnitten.

Bereits nach Narkoseinduktion kommt es bevorzugt in den am meisten abhängigen Lungenregionen zur Atelektasenbildung [67;70]. Nach Seitenlagerung führt die mechanische Kompression durch das Mediastinum zu einer vermehrten Reduktion der FRC in der abhängigen Lunge, was die Atelektasenbildung verstärkt. Gleichzeitig kommt es zu einer gravitationsbedingten Zunahme der Perfusion in der unten liegenden, abhängigen Lunge. Da im Lungenkreislauf geringere Drücke herrschen als im Körperkreislauf, hat die Schwerkraft hier einen größeren Einfluss auf die Blutverteilung.

Das klassische Modell nach West [71] beschreibt in aufrechter Position drei Lungenbereiche, in denen die arteriellen (PAP), perikapillären (PCP) und venösen Blutdrücke (PVP) miteinander verglichen werden. In den Lungenspitzen liegt der arterielle Druck unter dem alveolären Druck. Die Kapillaren werden dort komprimiert und sie kollabieren. In den basalen Abschnitten liegt der arterielle

Blutdruck aufgrund des hydrostatischen Drucks über dem alveolären Druck. Die Kapillaren sind offen und durchblutet, der intrapulmonale Blutfluss nimmt somit von oben nach unten zu.

In den am weitesten basal gelegenen Abschnitten kommt der Blutfluss jedoch zum Stillstand. Hier werden die extraalveolären Kapillaren durch den interstitiellen Druck komprimiert und die Alveolen durch den Druck der Lunge atelektatisch.

Vom nicht-abhängigen zum abhängigen Teil der Lunge werden folgende Zonen unterschieden (Abb. 30):

- Zone 1: $PCP > PAP > PVP$
- Zone 2: $PAP > PCP > PVP$
- Zone 3: $PAP > PVP > PCP$

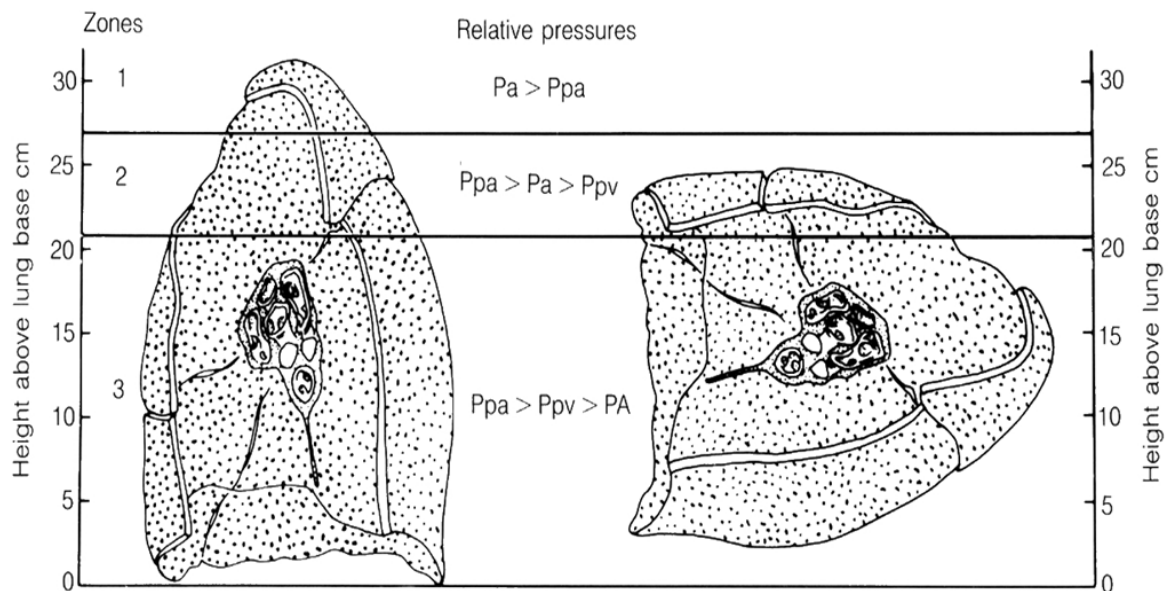


Abb. 30: **West-Zonen (nach [71])**

$Pa = PA = PCP =$ perikapillärer Blutdruck

$Ppa = PAP =$ arterieller pulmonaler Blutdruck

$Ppv = PVP =$ venöser pulmonaler Blutdruck

Demnach sollten in der nicht-abhängigen Lunge zentral mehr Atelektasen als peripher gefunden werden und in der abhängigen Lunge peripher mehr Atelektasen als zentral. Dies konnte in dieser Arbeit jedoch bei keiner der drei beatmeten Gruppen festgestellt werden. Die Verteilung der Atelektasen war unabhängig von der Schwerkraft. Möglicherweise waren die schwerkraftbedingten Auswirkungen auf die Atelektasenbildung in dieser Studie im Vergleich zu den beatmungsbedingten so gering, dass die Folgen nicht feststellbar waren.

Die Seitenlagerung führt auch zu einer Verschiebung der Ventilation zugunsten nicht-abhängiger Lungenbereiche [72]. Überblähte Lungenabschnitte wären demnach in der nicht-abhängigen Lunge vermehrt in den peripheren und in der abhängigen Lunge in den zentralen Regionen zu erwarten gewesen. Dieser Mechanismus mag die signifikanten Unterschiede in der abhängigen Lunge der Gruppe 4 zwischen der peripheren und zentralen Entnahmeposition für die alveolären und interstitiellen Ödeme erklären. Eine Überblähung der zentralen Abschnitte kann zur Schädigung der kapillären und alveolären Epithelien und damit zur Ödembildung geführt haben. Da jedoch zwischen peripheren und zentralen Abschnitten keine Unterschiede im Ausmaß der Überblähung gefunden wurden, ist anzunehmen, dass sich die Folgen einer Überblähung in Form von Ödemen schon ausbilden, bevor sich eine alveoläre Überblähung in mikroskopisch erkennbarer Form in der Lungenstruktur fixiert.

Alle anderen Merkmale des DAD-Scores waren über die Lunge diffus verteilt. Dies war auch bei den Schweinen der Gruppen 3 und 4 feststellbar. Dies steht jedoch im Gegensatz zu unterschiedlichen regionalen Veränderungen der Perfusion [22] und des zyklischen Rekrutments [67] während der ELV. In anderen Arbeiten konnte hingegen gezeigt werden, dass das zyklische Kollabieren und Wiedereröffnen der Alveolen nicht nur ausschließlich auf schlecht belüftete Lungenareale begrenzt ist [73], sondern sich auch in den Randbereichen von Lungenregionen unterschiedlicher Dichte feststellen lässt [74]. Da sich solche Areale in der gesamten Lunge finden lassen, lässt sich damit die diffuse Verteilung der DAD-Merkmale in den Lungen erklären.

4.3.4 Unterschiede zwischen den Narkoseformen

Propofol ist ein intravenös zu verabreichendes Hypnotikum, das aufgrund seiner kurzen Plasmahalbwertszeit und der relativ geringen Kumulation als gut steuerbar gilt.

Propofol zeigt positive Effekte auf inflammatorische Prozesse. So reduziert sich die Polarisation neutrophiler Granulozyten in klinischen Dosierungen um 50% [75], die Chemotaxis wird vermindert [76] und der Respiratory-Burst wird gehemmt [77]. Bei Kaninchen konnten die Folgen eines Endotoxin-induzierten akuten Lungenversagens durch Gabe hoher Dosen Propofol ($15\text{mg}\cdot\text{kgKG}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$)

gemindert werden, was unter anderem auf eine Abschwächung des Leukozyteneinstromes in die Lungen zurückgeführt wurde [78]. Ebenso zeigt Propofol einen positiven Einfluss auf Ischämie-Reperfusionsschäden [79] und reduziert die Bildung reaktiver Sauerstoffspezies am Ende der ELV [80].

Desfluran ist ein Inhalationsanästhetikum aus der Gruppe der Flurane. Es hat eine gute hypnotische sowie analgetische und muskelrelaxierende Wirkung. Es zeichnet sich durch schnelles An- und Abfluten und damit gute Steuerbarkeit sowie eine gute Kreislaufstabilität aus und wird in speziellen Verdampfern der Atemluft beigemischt.

Desfluran führt über die Inhibition der Bildung von Adhäsionsmolekülen [81] zu einer ebenfalls reduzierten Entzündungsreaktion. Bei Patienten, die sich einem thoraxchirurgischen Eingriff unterzogen, fanden sich unter Desflurannarkose in der abhängigen Lunge zwei Stunden postoperativ weniger neutrophile Granulozyten und weniger proinflammatorische Zytokine in der BAL als unter Propofol als Anästhetikum [82]. Für Sevofluran als weiteren Vertreter der inhalativen Anästhetika wurde ebenfalls gezeigt, dass im Vergleich zu Propofol der Anstieg proinflammatorischer Zytokine unter ELV geringer ausfällt, was mit einem besseren klinischen postoperativen Outcome verbunden war [83].

In der vorliegenden Untersuchung konnten im Gegensatz dazu keine Unterschiede zwischen Propofol und Desfluran sowohl im DAD-Score als auch in den Beatmungs- und Hämodynamikparametern nachgewiesen werden. In den Studien von Schilling et al. [82] und De Conno et al. [83] wurden als Probanden Patienten herangezogen, die präoperativ eine Einschätzung des Allgemeinstatus nach der American Society of Anesthesiologists (ASA) von ASA I-III erhielten und die aufgrund einer strukturellen oder malignen Lungenerkrankung operiert wurden. Dementsprechend waren diese Probanden im Gegensatz zu den in dieser Arbeit verwendeten Schweinen nicht lungengesund und hatten zusätzlich noch weitere Nebenerkrankungen. Es ist somit möglich, dass die Unterschiede zwischen den beiden Narkoseformen bei gesunden Patienten bzw. Versuchstieren nicht zum Tragen kommen, da gesunde Lungen die Einflüsse der ELV soweit kompensieren, dass sich die protektive Wirkung von inhalativen Anästhetika erst bei vorgeschädigten Lungen auswirken kann. Dies zeigt sich auch daran, dass zwischen den Gruppen 3 und 4 keine Unterschiede in den Beatmungsparametern

insbesondere in den Beatmungsdrücken gefunden wurden. Die positiven Effekte auf die Atemmechanik des Desflurans [84] kamen unter diesen Versuchsbedingungen offenbar nicht zum Tragen.

Durch den kurzen postoperativen Beobachtungszeitraum wurden auch nur die frühen inflammatorischen Auswirkungen der ELV erfasst. Ob die unterschiedlichen Narkoseformen über eine längere postoperative Periode doch zu verschiedenen Effekten geführt hätten, lässt sich mit den erhobenen Daten nicht beantworten.

4.4 Hämodynamik und Ventilation

Unter ELV kam es zu einem Anstieg von Atemwegsspitzen- und -mitteldruck sowie zu einer Abnahme der Compliance. Dies lässt sich dadurch erklären, dass das Tidalvolumen im Vergleich zur ZLV unverändert blieb, jedoch nur in das halbe Lungenvolumen appliziert wurde. Die dadurch hervorgerufene Störung des venösen Rückflusses zum Herzen hätte eine Erhöhung des ZVD während der ELV erwarten lassen. Dies war in dieser Untersuchung jedoch nicht festzustellen. Offenbar waren die Auswirkungen auf das zentralvenöse System so gering, dass sie in den erfolgten Messungen nicht zum Tragen gekommen sind.

Die erhöhten Atemwegsdrücke führten zu einer Zunahme des pulmonalen Gefäßwiderstandes und des mittleren pulmonalarteriellen Blutdrucks und somit zu einer Abnahme der Perfusion. Zwar wurde in den Gruppen 3 und 4 durch die HPV die Durchblutung zugunsten der abhängigen Lunge umgeleitet, dennoch kam es zu einer deutlichen Zunahme des intrapulmonalen Shunts Q_s/Q_t . Nach Beendigung der ELV fiel die Shuntfraktion wieder auf das Ausgangsniveau ab.

Diese Veränderungen sind vergleichbar mit den Ergebnissen anderer Studien [22;65].

4.5 Lungenprotektive Beatmung

Zur Vermeidung von Lungenschäden durch maschinelle Ventilation hat sich das Konzept durchgesetzt, möglichst kleine Tidalvolumina mit niedrigen Peak- und Plateaudrücken zu wählen. Damit sollen Volutraumata und Barotraumata vermieden werden. Dieser protektive Effekt lässt sich vor allem beim Vergleich von sehr hohen mit sehr niedrigen Beatmungsdrücken nachweisen.

Als weiterer Faktor für die Entstehung beatmungsinduzierter Lungenschäden spielt neben hohen Beatmungsdrücken und hohen Tidalvolumina auch das endexpiratorische Lungenvolumen eine wichtige Rolle. Endexpiratorisch kollabierte Alveolen werden während der Inspiration wiedereröffnet. Dabei wirken Scherkräfte auf die Alveolarwände, die bei langer Beatmungsdauer zu Strukturschäden führen [6;20]. Werden die Alveolen durch Applikation eines adäquaten PEEP am Ende der Expiration offengehalten, können diese Scherkräfte vermieden werden [85]. Tierexperimentell konnte nachgewiesen werden, dass es beim induzierten akuten Lungenversagen durch Verwendung eines $PEEP > 0 \text{ cmH}_2\text{O}$ im Vergleich zu $PEEP = 0 \text{ cmH}_2\text{O}$ zu einer Reduktion des Lungenödems kommt [35]. Des Weiteren kommt es zu einer Verbesserung des Gasaustausches [86], zu einer geringeren Schädigung der Alveolarepithelien [87] und zu einer verminderten Auswaschung von Surfactant [88]. Zusätzlich können Inhomogenitäten in der regionalen Verteilung des VILI ausgeglichen und das Schädigungsausmaß generell vermindert werden [89]. Die positiven Effekte des PEEP kommen insbesondere bei hohen inspiratorischen Drücken zur Geltung [90].

4.6 Beatmungsstrategie bei ELV

Die druckkontrollierte Beatmung bietet gegenüber der volumenkontrollierten Beatmung den Vorteil, dass bei gleichem applizierten Volumen Atemwegsspitzen drücke reduziert werden. Es wurde jedoch gezeigt, dass diese Reduktion vorwiegend im Beatmungskreisteil des Narkosegerätes und weniger im Bronchialsystem der abhängigen Lunge stattfindet. Eine eindeutige Überlegenheit einer Beatmungsform unter ELV ist damit bislang nicht bewiesen [91].

Zur Rekrutierung von Alveolen werden hohe V_T von $10\text{-}12 \text{ ml} \cdot \text{kgKG}^{-1}$ empfohlen [92]. Das AMV sollte so adaptiert werden, dass eine Normokapnie erreicht wird, wobei sich der endexpiratorische Kohlendioxidpartialdruck aufgrund des gestörten Ventilations- und Perfusionsverhältnisses nur als ein unzuverlässiger Parameter zur Abschätzung des $p_a\text{CO}_2$ darstellt [93]. Bei vorgeschädigten Lungen (COPD, Emphysem) ist zur Vermeidung von Baro- und Volutraumata ggf. das V_T und die Atemfrequenz weiter zu reduzieren und die entstehende Hyperkapnie zu

tolerieren, auch wenn dies zu einer Vasokonstriktion in der ventilierten Lunge führt [94;95].

Die Applikation eines PEEP ist mit Vor- und Nachteilen verbunden. Zwar wird die Atelektasenbildung vermieden und eine normale FRC aufrechterhalten, eine Überblähung kann jedoch zur Kompression kleiner Lungengefäße führen und den Rechts-Links-Shunt durch Blutumverteilung in die nicht-ventilierte Lunge verstärken. Besonders Patienten mit präoperativ reduzierter forcierter expiratorischer Einsekundenkapazität (FEV₁) und erhöhter FRC sind durch Applikation eines PEEP gefährdet [96;97], da sich bei dieser Gruppe intraoperativ ein Auto-PEEP entwickeln kann und der externe PEEP die Hyperinflation mit den damit verbundenen negativen Folgen verstärken kann [94;98]. Eine individuelle Abwägung ist bei jedem Patienten deswegen von Nöten.

4.7 Kritik der Methodik und Limitationen

Der Beobachtungszeitraum endete nach der terminalen Zweilungenbeatmung. Somit beinhalten die histologischen Analysen nur die initialen Veränderungen in den Lungen. Die Auswirkungen postoperativer, zytokinvermittelter Entzündungs- und Reparaturreaktionen konnten damit nicht beobachtet werden. Die Beobachtung langfristiger Auswirkungen, die sich auch klinisch als bedeutsamer zeigen könnten, waren auch nicht die primäre Intention der Untersuchungen, da hier nur die unmittelbaren Unterschiede zwischen den Beatmungsformen von Interesse waren. Die Frage, ob sich die gefundenen Unterschiede, insbesondere die deutlich schädigendere Wirkung der ELV, auch auf die postoperative Morbidität und Mortalität auswirken, bleibt weiteren Studien überlassen.

Eine weitere Einschränkung dieser Studie ist die fixe Einstellung des V_T auf $10\text{ml}\cdot\text{kgKG}^{-1}$. Die Methodik orientierte sich jedoch an derjeniger anderer Arbeiten [22], um ähnliche Versuchsbedingungen zu erhalten und die Ergebnisse besser mit anderen Studien vergleichen zu können.

Der kleine Stichprobenumfang führte möglicherweise dazu, dass Unterschiede in der regionalen Schadensverteilung und der Einfluss der verschiedenen Narkoseformen unter ELV nicht erkannt werden konnten. Zusätzlich war nur eine einfache Verblindung gegeben. Zwar wurden die histologischen Analysen in

Unkenntnis der Gruppenzugehörigkeit durchgeführt, dem Anästhesisten musste aber bei der Durchführung des Experimentes bekannt sein, welcher Gruppe das aktuelle Schwein angehört. Es ist nicht auszuschließen, dass dies die Durchführung des Experimentes und die Ergebnisse beeinflusst hat.

Außerdem war die Art der manuellen Manipulation der nicht-abhängigen Lunge während der ELV willkürlich gewählt und nur schwer standardisierbar. Somit konnten die nicht-abhängigen Lungen nur einer ähnlichen, nicht jedoch einer völlig identischen Prozedur unterzogen werden, was jedoch auch dem klinischen Alltag ähnelt.

4.8 Schlussfolgerung

Beatmungsinduzierte Lungenschäden lassen sich bereits bei der ZLV nachweisen. Dies konnte durch Vergleich mit Lungen von spontanatmenden Schweinen belegt werden. Kommt es während der Beatmung zu einer Phase der ELV bzw. der chirurgischen Manipulation an einer Lunge, verstärken sich die Schäden in allen sechs erfassten Schadenskategorien signifikant. Die Analyse der Lungenproben ergab weiter, dass sich die abhängige und die nicht-abhängige Lunge im Schadensausmaß nicht unterscheiden. Somit wirken sich chirurgische Maßnahmen in vergleichbarer Art und Weise auf die pulmonale Histomorphologie aus wie die ELV. Dies legt nahe, dass die ELV genauso schädlich ist wie eine Phase zeitweiligen völligen Lungenkollaps mit manueller Manipulation. Bei längerer Beatmungsdauer [99] als auch bei anderen Maßnahmen an den nicht-abhängigen Lungen könnten sich jedoch Unterschiede zwischen den Auswirkungen der Beatmung und des operativen Eingriffs ergeben. Dies würde den Erkenntnissen von Padley et al. entsprechen, welche mittels CT die Lungen von Patienten untersuchten, die nach Lobektomie ein ARDS entwickelten. Von neun Patienten fanden sich dabei bei acht erhöhte Dichtewerte in der beatmeten und nur bei einem Patienten in der operierten Lunge [100]. Es konnte jedoch deutlich gezeigt werden, dass die chirurgischen Einflüsse auf die Lungen auch zu erheblichen Schäden führen. Dabei hängt das Ausmaß von der Invasivität [101], der Ausdehnung und der Lokalisation der chirurgischen Maßnahmen ab [102].

Neben den Folgen der mechanischen Ventilation kommt es zusätzlich noch zu einem Reexpansions-/Reperfusionsschaden, wobei sich mehrere Faktoren im

Sinne einer Multiple-Hit-Hypothese zumindest additiv auf die Lunge auswirken [103]. Auf einen initialen Insult [104], welcher die Lungen für weitere Schäden empfindlicher macht, folgen weitere Einflüsse, die lokale und systemische Entzündungs- und Schädigungsprozesse aufrechterhalten [39].

Der Vergleich von Desfluran mit Propofol als Narkotikum bei ELV ergab, dass weder in den histologischen Analysen noch in beatmungsassoziierten oder hämodynamischen Parametern Unterschiede gezeigt werden konnten. Mit den hier gefundenen Resultaten lässt sich somit für den klinischen Alltag keine Empfehlung für ein Narkotikum bei ELV aussprechen.

Als Konsequenz aus diesen Ergebnissen lässt sich feststellen, dass es notwendig ist, lungenprotektive Beatmungsstrategien insbesondere bei ELV anzuwenden und weiter zu optimieren. Möglicherweise bieten in Zukunft andere Beatmungsverfahren wie die Hochfrequenz-Jet-Ventilation Alternativen zur konventionellen ELV [105].

5 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden die unterschiedlichen Auswirkungen der Zweilungenventilation (ZLV) und der Einlungenventilation (ELV) auf die pulmonale Histomorphologie, Hämodynamik und beatmungsassoziierte Parameter miteinander verglichen. Zusätzlich wurde der Einfluss zweier Narkotika (Propofol vs. Desfluran) auf die ELV untersucht. Hierzu wurde bei sechs Schweinen eine ZLV sowie bei zwölf Schweinen eine ELV durchgeführt. Die Schweine der ZLV-Gruppe erhielten Propofol als Narkotikum, bei den Schweinen der ELV-Gruppe erhielten sechs Propofol und sechs Desfluran. Um die pulmonalen Folgen der Beatmung besser einordnen zu können, wurden drei Schweine, die in Spontanatmung (SpA) belassen wurden, als Referenzgruppe für die histologischen Analysen der Lungen herangezogen.

In den Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass die ZLV und die ELV zu pulmonalen Schäden führen. Dazu wurde der DAD-Score verwendet, der die Schadensmerkmale alveoläres Ödem, interstitielles Ödem, Blutungen, neutrophile Infiltration, Atelektasen und Überblähungen umfasst. Die ZLV unterschied sich dabei in drei der bestimmten sechs Kategorien von der SpA. Die beiden ELV-Gruppen unterschieden sich in allen Merkmalen sowohl von der SpA-Gruppe als auch von der ZLV-Gruppe. Zwischen den beiden unterschiedlichen Narkoseformen in den ELV-Gruppen wurden keine Unterschiede festgestellt. Die während der ELV beatmete, abhängige Lunge unterschied sich ebenfalls nicht von der nicht-beatmeten, nicht-abhängigen Lunge, welche einer manuellen Manipulation unterzogen wurde.

Die erhobenen Hämodynamik- und Beatmungsdaten zeigten unter ELV einen Anstieg der Atemwegsdrücke, des mittleren pulmonalarteriellen Blutdrucks, des pulmonalen Gefäßwiderstands und des intrapulmonalen Shunts, während die Compliance abnahm.

Damit lässt sich feststellen, dass die ELV zu einem erheblichen Lungenschaden führt, der sich jedoch im Schadensausmaß nicht von dem einer Manipulation einer nicht-beatmeten Lunge unterscheidet. Es ist folglich notwendig, lungenprotektive Beatmungsmodi anzuwenden, um insbesondere bei ELV die pulmonale Schädigung so gering wie möglich zu halten.

6 Literaturverzeichnis

- [1] Register SD, Downs JB, Stock MC, Kirby RR: Is 50% oxygen harmful? *Crit Care Med* 1987;15:598-601.
- [2] Motsch J, Wiedemann K, Roggenbach J: Atemwegsmanagement bei der Ein-Lungen-Ventilation. *Anaesthesist* 2005;54:601-622.
- [3] Hambraeus-Jonzon K, Bindsvlev L, Mellgard AJ, Hedenstierna G: Hypoxic pulmonary vasoconstriction in human lungs. A stimulus-response study. *Anesthesiology* 1997;86:308-315.
- [4] Naeije R, Brimiouille S: Physiology in medicine: importance of hypoxic pulmonary vasoconstriction in maintaining arterial oxygenation during acute respiratory failure. *Crit Care* 2001;5:67-71.
- [5] Marshall BE, Clarke WR, Costarino AT, Chen L, Miller F, Marshall C: The dose-response relationship for hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Respir Physiol* 1994;96:231-247.
- [6] Dreyfuss D, Saumon G: Ventilator-induced lung injury: lessons from experimental studies. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:294-323.
- [7] Held HD, Boettcher S, Hamann L, Uhlig S: Ventilation-induced chemokine and cytokine release is associated with activation of nuclear factor-kappaB and is blocked by steroids. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:711-716.
- [8] Costello ML, Mathieu-Costello O, West JB: Stress failure of alveolar epithelial cells studied by scanning electron microscopy. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:1446-1455.
- [9] Gehr P, Bachofen M, Weibel ER: The normal human lung: ultrastructure and morphometric estimation of diffusion capacity. *Respir Physiol* 1978;32:121-140.
- [10] Vaccaro CA, Brody JS: Structural features of alveolar wall basement membrane in the adult rat lung. *J Cell Biol* 1981;91:427-437.
- [11] Tsukimoto K, Mathieu-Costello O, Prediletto R, Elliott AR, West JB: Ultrastructural appearances of pulmonary capillaries at high transmural pressures. *J Appl Physiol* 1991;71:573-582.
- [12] West JB: Thoughts on the pulmonary blood-gas barrier. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2003;285:L501-L513.
- [13] Thews G, Thews O: Atmung; in Schmidt RF, Lang F, Thews G (eds): *Physiologie des Menschen*. Heidelberg, Springer, 2005.
- [14] Mulisch M, Welsch W: Färbungen; in Mulisch M, Welsch W (eds): *Romeis - Mikroskopische Technik*. Heidelberg, Spektrum Akademischer Verlag, 2010.

- [15] Swindle MM, Horneffer PJ, Gardner TJ, Gott VL, Hall TS, Stuart RS, Baumgartner WA, Borkon AM, Galloway E, Reitz BA: Anatomic and anesthetic considerations in experimental cardiopulmonary surgery in swine. *Lab Anim Sci* 1986;36:357-361.
- [16] Swindle MM, Smith AC, Hepburn BJ: Swine as models in experimental surgery. *J Invest Surg* 1988;1:65-79.
- [17] Swindle MM: *Swine in the Laboratory: Surgery, Anesthesia, Imaging, and Experimental Techniques*. Boca Raton, CRC Press, 2007.
- [18] Bloor CM, White FC, Roth D.M.: The pig as a model of myocardial ischemia and gradual coronary artery occlusion; in Swindle M.M. (ed): *Swine as Models in Biomedical Research*. Ames, Iowa State University Press, 1992.
- [19] Smith AC, Spinale FG, Swindle MM: Cardiac function and morphology of Hanford miniature swine and Yucatan miniature and micro swine. *Lab Anim Sci* 1990;40:47-50.
- [20] Broccard AF, Shapiro RS, Schmitz LL, Ravenscraft SA, Marini JJ: Influence of prone position on the extent and distribution of lung injury in a high tidal volume oleic acid model of acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1997;25:16-27.
- [21] de Abreu MG, Quelhas AD, Spieth P, Brauer G, Knels L, Kasper M, Pino AV, Bleyl JU, Hubler M, Bozza F, Salluh J, Kuhlisch E, Giannella-Neto A, Koch T: Comparative effects of vaporized perfluorohexane and partial liquid ventilation in oleic acid-induced lung injury. *Anesthesiology* 2006;104:278-289.
- [22] Kozian A, Schilling T, Freden F, Maripuu E, Rocken C, Strang C, Hachenberg T, Hedenstierna G: One-lung ventilation induces hyperperfusion and alveolar damage in the ventilated lung: an experimental study. *Br J Anaesth* 2008;100:549-559.
- [23] Quintel M, Heine M, Hirschl RB, Tillmanns R, Wessendorf V: Effects of partial liquid ventilation on lung injury in a model of acute respiratory failure: a histologic and morphometric analysis. *Crit Care Med* 1998;26:833-843.
- [24] Spieth PM, Carvalho AR, Pelosi P, Hoehn C, Meissner C, Kasper M, Hubler M, von NM, Dassow C, Barrenschee M, Uhlig S, Koch T, de Abreu MG: Variable tidal volumes improve lung protective ventilation strategies in experimental lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 15-4-2009;179:684-693.
- [25] Stehr SN, Knels L, Weissflog C, Schober J, Haufe D, Lupp A, Koch T, Heller AR: Effects of IGM-enriched solution on polymorphonuclear neutrophil function, bacterial clearance, and lung histology in endotoxemia. *Shock* 2008;29:167-172.
- [26] Blennerhassett JB: Shock lung and diffuse alveolar damage pathological and pathogenetic considerations. *Pathology* 1985;17:239-247.

- [27] Katzenstein AL, Askin FB: Diffuse alveolar damage; in Bennington JL (ed): Surgical Pathology of Non-neoplastic Lung Disease. Philadelphia, WB Saunders, 1982.
- [28] American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med* 15-1-2002;165:277-304.
- [29] Bouros D, Nicholson AC, Polychronopoulos V, du Bois RM: Acute interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 2000;15:412-418.
- [30] Vourlekis JS, Brown KK, Cool CD, Young DA, Cherniack RM, King TE, Schwarz MI: Acute interstitial pneumonitis. Case series and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2000;79:369-378.
- [31] Fukuda Y, Ishizaki M, Masuda Y, Kimura G, Kawanami O, Masugi Y: The role of intraalveolar fibrosis in the process of pulmonary structural remodeling in patients with diffuse alveolar damage. *Am J Pathol* 1987;126:171-182.
- [32] Katzenstein AL, Bloor CM, Leibow AA: Diffuse alveolar damage--the role of oxygen, shock, and related factors. A review. *Am J Pathol* 1976;85:209-228.
- [33] Tomashefski JF, Jr.: Pulmonary pathology of the adult respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med* 1990;11:593-619.
- [34] Egan EA: Effect of lung inflation on alveolar permeability to solutes. *Ciba Found Symp* 1976;101-114.
- [35] Webb HH, Tierney DF: Experimental pulmonary edema due to intermittent positive pressure ventilation with high inflation pressures. Protection by positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis* 1974;110:556-565.
- [36] Muscedere JG, Mullen JB, Gan K, Slutsky AS: Tidal ventilation at low airway pressures can augment lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:1327-1334.
- [37] Slutsky AS: Lung injury caused by mechanical ventilation. *Chest* 1999;116:9S-15S.
- [38] Tremblay LN, Slutsky AS: Ventilator-induced injury: from barotrauma to biotrauma. *Proc Assoc Am Physicians* 1998;110:482-488.
- [39] Uhlig S: Ventilation-induced lung injury and mechanotransduction: stretching it too far? *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002;282:L892-L896.

- [40] Wolthuis EK, Vlaar AP, Choi G, Roelofs JJ, Juffermans NP, Schultz MJ: Mechanical ventilation using non-injurious ventilation settings causes lung injury in the absence of pre-existing lung injury in healthy mice. *Crit Care* 2009;13:R1.
- [41] Elliott AR, Fu Z, Tsukimoto K, Prediletto R, Mathieu-Costello O, West JB: Short-term reversibility of ultrastructural changes in pulmonary capillaries caused by stress failure. *J Appl Physiol* 1992;73:1150-1158.
- [42] Kolobow T, Moretti MP, Fumagalli R, Mascheroni D, Prato P, Chen V, Joris M: Severe impairment in lung function induced by high peak airway pressure during mechanical ventilation. An experimental study. *Am Rev Respir Dis* 1987;135:312-315.
- [43] Parker JC, Townsley MI, Rippe B, Taylor AE, Thigpen J: Increased microvascular permeability in dog lungs due to high peak airway pressures. *J Appl Physiol* 1984;57:1809-1816.
- [44] Parker JC, Breen EC, West JB: High vascular and airway pressures increase interstitial protein mRNA expression in isolated rat lungs. *J Appl Physiol* 1997;83:1697-1705.
- [45] Tschumperlin DJ, Oswari J, Margulies AS: Deformation-induced injury of alveolar epithelial cells. Effect of frequency, duration, and amplitude. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:357-362.
- [46] Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GP, Lorenzi-Filho G, Kairalla RA, Deheinzelin D, Munoz C, Oliveira R, Takagaki TY, Carvalho CR: Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 5-2-1998;338:347-354.
- [47] Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med* 4-5-2000;342:1301-1308.
- [48] Maron MB: Analysis of airway fluid protein concentration in neurogenic pulmonary edema. *J Appl Physiol* 1987;62:470-476.
- [49] van der Zee H, Malik AB, Lee BC, Hakim TS: Lung fluid and protein exchange during intracranial hypertension and role of sympathetic mechanisms. *J Appl Physiol* 1980;48:273-280.
- [50] Veldhuizen RA, Welk B, Harbottle R, Hearn S, Nag K, Petersen N, Possmayer F: Mechanical ventilation of isolated rat lungs changes the structure and biophysical properties of surfactant. *J Appl Physiol* 2002;92:1169-1175.
- [51] Veldhuizen RA, Tremblay LN, Govindarajan A, van Rozendaal BA, Haagsman HP, Slutsky AS: Pulmonary surfactant is altered during mechanical ventilation of isolated rat lung. *Crit Care Med* 2000;28:2545-2551.

- [52] Dreyfuss D, Martin-Lefevre L, Saumon G: Hyperinflation-induced lung injury during alveolar flooding in rats: effect of perfluorocarbon instillation. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1752-1757.
- [53] Ranieri VM, Suter PM, Tortorella C, De TR, Dayer JM, Brienza A, Bruno F, Slutsky AS: Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 7-7-1999;282:54-61.
- [54] Imanaka H, Shimaoka M, Matsuura N, Nishimura M, Ohta N, Kiyono H: Ventilator-induced lung injury is associated with neutrophil infiltration, macrophage activation, and TGF-beta 1 mRNA upregulation in rat lungs. *Anesth Analg* 2001;92:428-436.
- [55] Vaneker M, Halbertsma FJ, van EJ, Netea MG, Dijkman HB, Snijdelaar DG, Joosten LA, van der Hoeven JG, Scheffer GJ: Mechanical ventilation in healthy mice induces reversible pulmonary and systemic cytokine elevation with preserved alveolar integrity: an in vivo model using clinical relevant ventilation settings. *Anesthesiology* 2007;107:419-426.
- [56] Iwaki M, Ito S, Morioka M, Iwata S, Numaguchi Y, Ishii M, Kondo M, Kume H, Naruse K, Sokabe M, Hasegawa Y: Mechanical stretch enhances IL-8 production in pulmonary microvascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 20-11-2009;389:531-536.
- [57] Goodman RB, Strieter RM, Martin DP, Steinberg KP, Milberg JA, Maunder RJ, Kunkel SL, Walz A, Hudson LD, Martin TR: Inflammatory cytokines in patients with persistence of the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:602-611.
- [58] Puneet P, Moochhala S, Bhatia M: Chemokines in acute respiratory distress syndrome. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2005;288:L3-15.
- [59] Frank JA, Matthay MA: Science review: mechanisms of ventilator-induced injury. *Crit Care* 2003;7:233-241.
- [60] Choudhury S, Wilson MR, Goddard ME, O'Dea KP, Takata M: Mechanisms of early pulmonary neutrophil sequestration in ventilator-induced lung injury in mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2004;287:L902-L910.
- [61] McBride WT, Armstrong MA, McBride SJ: Immunomodulation: an important concept in modern anaesthesia. *Anaesthesia* 1996;51:465-473.
- [62] Imai Y, Kawano T, Iwamoto S, Nakagawa S, Takata M, Miyasaka K: Intratracheal anti-tumor necrosis factor-alpha antibody attenuates ventilator-induced lung injury in rabbits. *J Appl Physiol* 1999;87:510-515.
- [63] Narimanbekov IO, Rozycki HJ: Effect of IL-1 blockade on inflammatory manifestations of acute ventilator-induced lung injury in a rabbit model. *Exp Lung Res* 1995;21:239-254.

- [64] Sugiura M, McCulloch PR, Wren S, Dawson RH, Froese AB: Ventilator pattern influences neutrophil influx and activation in atelectasis-prone rabbit lung. *J Appl Physiol* 1994;77:1355-1365.
- [65] Schilling T, Kozian A, Huth C, Buhling F, Kretzschmar M, Welte T, Hachenberg T: The pulmonary immune effects of mechanical ventilation in patients undergoing thoracic surgery. *Anesth Analg* 2005;101:957-65, table.
- [66] von Bethmann AN, Brasch F, Nusing R, Vogt K, Volk HD, Muller KM, Wendel A, Uhlig S: Hyperventilation induces release of cytokines from perfused mouse lung. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:263-272.
- [67] Kozian A, Schilling T, Schutze H, Heres F, Hachenberg T, Hedenstierna G: Lung computed tomography density distribution in a porcine model of one-lung ventilation. *Br J Anaesth* 2009;102:551-560.
- [68] Bond DM, Froese AB: Volume recruitment maneuvers are less deleterious than persistent low lung volumes in the atelectasis-prone rabbit lung during high-frequency oscillation. *Crit Care Med* 1993;21:402-412.
- [69] Heerdt PM, Lane P, Pan BY, Schaefer U, Crabtree M, Hong R, Singer AA, Levi R, Park BJ: Nitrosative stress and myocardial sarcoplasmic endoreticular calcium adenosine triphosphatase subtype 2a activity after lung resection in swine. *Anesthesiology* 2007;107:954-962.
- [70] Klingstedt C, Hedenstierna G, Baehrendtz S, Lundqvist H, Strandberg A, Tokics L, Brismar B: Ventilation-perfusion relationships and atelectasis formation in the supine and lateral positions during conventional mechanical and differential ventilation. *Acta Anaesthesiol Scand* 1990;34:421-429.
- [71] West JB: State of the art: ventilation-perfusion relationships. *Am Rev Respir Dis* 1977;116:919-943.
- [72] Klingstedt C, Hedenstierna G, Lundquist H, Strandberg A, Tokics L, Brismar B: The influence of body position and differential ventilation on lung dimensions and atelectasis formation in anaesthetized man. *Acta Anaesthesiol Scand* 1990;34:315-322.
- [73] Malbouisson LM, Muller JC, Constantin JM, Lu Q, Puybasset L, Rouby JJ: Computed tomography assessment of positive end-expiratory pressure-induced alveolar recruitment in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1444-1450.
- [74] Marini JJ: Recruitment maneuvers to achieve an "open lung"--whether and how? *Crit Care Med* 2001;29:1647-1648.
- [75] O'Donnell NG, McSharry CP, Wilkinson PC, Asbury AJ: Comparison of the inhibitory effect of propofol, thiopentone and midazolam on neutrophil polarization in vitro in the presence or absence of human serum albumin. *Br J Anaesth* 1992;69:70-74.

- [76] Jensen AG, Dahlgren C, Eintrei C: Propofol decreases random and chemotactic stimulated locomotion of human neutrophils in vitro. *Br J Anaesth* 1993;70:99-100.
- [77] Heller A, Heller S, Blecken S, Urbaschek R, Koch T: Effects of intravenous anesthetics on bacterial elimination in human blood in vitro. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998;42:518-526.
- [78] Takao Y, Mikawa K, Nishina K, Obara H: Attenuation of acute lung injury with propofol in endotoxemia. *Anesth Analg* 2005;100:810-6, table.
- [79] Ebel D, Schlack W, Comfere T, Preckel B, Thamer V: Effect of propofol on reperfusion injury after regional ischaemia in the isolated rat heart. *Br J Anaesth* 1999;83:903-908.
- [80] Huang CH, Wang YP, Wu PY, Chien CT, Cheng YJ: Propofol infusion shortens and attenuates oxidative stress during one lung ventilation. *Acta Anaesthesiol Taiwan* 2008;46:160-165.
- [81] Biao Z, Zhanggang X, Hao J, Changhong M, Jing C: The in vitro effect of desflurane preconditioning on endothelial adhesion molecules and mRNA expression. *Anesth Analg* 2005;100:1007-1013.
- [82] Schilling T, Kozian A, Kretzschmar M, Huth C, Welte T, Buhling F, Hedenstierna G, Hachenberg T: Effects of propofol and desflurane anaesthesia on the alveolar inflammatory response to one-lung ventilation. *Br J Anaesth* 2007;99:368-375.
- [83] de Conno E, Steurer MP, Wittlinger M, Zalunardo MP, Weder W, Schneiter D, Schimmer RC, Klaghofer R, Neff TA, Schmid ER, Spahn DR, Z'graggen BR, Urner M, Beck-Schimmer B: Anesthetic-induced improvement of the inflammatory response to one-lung ventilation. *Anesthesiology* 2009;110:1316-1326.
- [84] Dikmen Y, Eminoglu E, Salihoglu Z, Demiroglu S: Pulmonary mechanics during isoflurane, sevoflurane and desflurane anaesthesia. *Anaesthesia* 2003;58:745-748.
- [85] Pelosi P, D'Andrea L, Vitale G, Pesenti A, Gattinoni L: Vertical gradient of regional lung inflation in adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:8-13.
- [86] Waters CM, Chang JY, Glucksberg MR, DePaola N, Grotberg JB: Mechanical forces alter growth factor release by pleural mesothelial cells. *Am J Physiol* 1997;272:L552-L557.
- [87] Corbridge TC, Wood LD, Crawford GP, Chudoba MJ, Yanos J, Sznajder JI: Adverse effects of large tidal volume and low PEEP in canine acid aspiration. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:311-315.

- [88] Lachmann B, Jonson B, Lindroth M, Robertson B: Modes of artificial ventilation in severe respiratory distress syndrome. Lung function and morphology in rabbits after wash-out of alveolar surfactant. *Crit Care Med* 1982;10:724-732.
- [89] Sinclair SE, Chi E, Lin HI, Altemeier WA: Positive end-expiratory pressure alters the severity and spatial heterogeneity of ventilator-induced lung injury: an argument for cyclical airway collapse. *J Crit Care* 2009;24:206-211.
- [90] Meier T, Lange A, Papenberg H, Ziemann M, Fentrop C, Uhlig U, Schmucker P, Uhlig S, Stamme C: Pulmonary cytokine responses during mechanical ventilation of noninjured lungs with and without end-expiratory pressure. *Anesth Analg* 2008;107:1265-1275.
- [91] Roze H, Lafargue M, Batoz H, Picat MQ, Perez P, Ouattara A, Janvier G: Pressure-controlled ventilation and intrabronchial pressure during one-lung ventilation. *Br J Anaesth* 2010;105:377-381.
- [92] Brodsky JB, Fitzmaurice B: Modern anesthetic techniques for thoracic operations. *World J Surg* 2001;25:162-166.
- [93] Grichnik KP: Advances in the management of one-lung ventilation; in Slinger PD (ed): *Progress in Thoracic Anesthesia*. Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins, 2004.
- [94] Slinger PD, Hickey DR: The interaction between applied PEEP and auto-PEEP during one-lung ventilation. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1998;12:133-136.
- [95] Tschernko EM: Anesthesia considerations for lung volume reduction surgery. *Anesthesiol Clin North America* 2001;19:591-609.
- [96] Bardoczky GI, Yernault JC, Engelman EE, Velghe CE, Cappello M, Hollander AA: Intrinsic positive end-expiratory pressure during one-lung ventilation for thoracic surgery. The influence of preoperative pulmonary function. *Chest* 1996;110:180-184.
- [97] Yokota K, Toriumi T, Sari A, Endou S, Mihira M: Auto-positive end-expiratory pressure during one-lung ventilation using a double-lumen endobronchial tube. *Anesth Analg* 1996;82:1007-1010.
- [98] Slinger PD, Kruger M, McRae K, Winton T: Relation of the static compliance curve and positive end-expiratory pressure to oxygenation during one-lung ventilation. *Anesthesiology* 2001;95:1096-1102.
- [99] Tekinbas C, Ulusoy H, Yulug E, Erol MM, Alver A, Yenilmez E, Geze S, Topbas M: One-lung ventilation: for how long? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;134:405-410.
- [100] Padley SP, Jordan SJ, Goldstraw P, Wells AU, Hansell DM: Asymmetric ARDS following pulmonary resection: CT findings initial observations. *Radiology* 2002;223:468-473.

- [101] Whitson BA, D'Cunha J, Andrade RS, Kelly RF, Groth SS, Wu B, Miller JS, Kratzke RA, Maddaus MA: Thoracoscopic versus thoracotomy approaches to lobectomy: differential impairment of cellular immunity. *Ann Thorac Surg* 2008;86:1735-1744.
- [102] Kutlu CA, Williams EA, Evans TW, Pastorino U, Goldstraw P: Acute lung injury and acute respiratory distress syndrome after pulmonary resection. *Ann Thorac Surg* 2000;69:376-380.
- [103] Pavord ID, Birring SS, Berry M, Green RH, Brightling CE, Wardlaw AJ: Multiple inflammatory hits and the pathogenesis of severe airway disease. *Eur Respir J* 2006;27:884-888.
- [104] Schulman AM, Claridge JA, Ghezel-Ayagh A, Johnson O, III, Young JS: Differential local and systemic tumor necrosis factor-alpha responses to a second hit of lipopolysaccharide after hemorrhagic shock. *J Trauma* 2003;55:298-307.
- [105] Mislerek H, Knapik P, Swanevelder J, Wyatt R, Misiolek M: Comparison of double-lung jet ventilation and one-lung ventilation for thoracotomy. *Eur J Anaesthesiol* 2008;25:15-21.

7 Anhang

7.1 Formelsammlung

arterielle Sauerstoffkonzentration	$c_a O_2 = p_a O_2 \cdot 0,003 + Hb \cdot 1,34 \cdot S_a O_2$
Compliance	$C = \frac{\Delta V}{\Delta p_{pul}}$
Gaspartialdruck	$\Delta p = \text{Volumenanteil (\%)} \cdot 760 \text{mmHg}$
gemischtvenöse Sauerstoffkonzentration	$c_{gv} O_2 = p_{gv} O_2 \cdot 0,003 + Hb \cdot 1,34 \cdot S_{gv} O_2$
Herzindex	$CI = \frac{HZV}{KÖF}$
Herzzeitvolumen	$HZV = \frac{k \cdot V_i \cdot (T_B - T_i)}{\int T_B(t) dt}$
intrapulmonaler Shunt	$Q_s/Q_t = \frac{c_c O_2 - c_a O_2}{c_c O_2 - c_{gv} O_2}$
kapilläre Sauerstoffkonzentration an belüfteten Alveolen	$c_c O_2 = (FiO_2 \cdot 713 - p_a CO_2 \cdot 1,25) \cdot 0,003 + Hb \cdot 1,34$
pulmonaler Gefäßwiderstand	$PVR = \frac{(PAP - PCWP) \cdot 80}{HZV}$
Schlagvolumen des Herzens	$SV = \frac{HZV}{HF}$

7.2 Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Tab. 1:	Vor- und Nachteile von Bronchusblocker und Doppellumentubus.....	4
Tab. 2:	Tierabhängige Daten.....	20
Tab. 3:	Dosierung der Narkosemedikation.....	21
Abb. 1:	Bronchusblocker nach Arndt.....	5
Abb. 2:	Doppellumentubus nach Robertshaw.....	5
Abb. 3:	Wirkung des Surfactant.....	8
Abb. 4:	Zeitlicher Ablauf der Studie.....	13
Abb. 5:	Schwein in Rechtsseitenlage während der Einlungenventilation.....	14
Abb. 6:	Linke (L) und rechte (R) Lunge nach Pneumektomie.....	16
Abb. 7:	Schematische Darstellung eines Schnittbildes durch einen Schweinethorax in Rechtsseitenlage.....	17
Abb. 8:	Compliance.....	22
Abb. 9a:	Beatmungsspitzendruck (P_{AWpeak}).....	23
Abb. 9b:	Beatmungsmitteldruck (P_{AWmean}).....	23
Abb. 10:	Ausschnitt aus einer Lunge eines Schweines in Spontanatmung.....	24
Abb. 11:	Score-Punkte in der Kategorie alveoläres Ödem.....	25
Abb. 12:	Score-Punkte in der Kategorie alveoläres Ödem der ELV-Gruppe 4, aufgeschlüsselt nach Seite und Entnahmeort	26
Abb. 13:	Ausschnitt aus einer Lunge eines Schweines der ELV-Gruppe 4.....	26
Abb. 14:	Score-Punkte in der Kategorie interstitielles Ödem.....	27
Abb. 15:	Score-Punkte in der Kategorie interstitielles Ödem der ELV-Gruppe 4, aufgeschlüsselt nach Seite und Entnahmeort	28
Abb. 16:	Ausschnitt aus einer Lunge eines Schweines der ELV-Gruppe 4.....	28
Abb. 17:	Score-Punkte in der Kategorie Blutung.....	29
Abb. 18:	Ausschnitt aus einer Lunge eines Schweines der ELV-Gruppe 4.....	30
Abb. 19:	Score-Punkte in der Kategorie neutrophile Infiltration.....	31
Abb. 20:	Ausschnitt aus einer Lunge eines Schweines der ELV-Gruppe 4.....	32
Abb. 21:	Score-Punkte in der Kategorie Mikroatelektasen.....	33
Abb. 22:	Ausschnitt aus einer Lunge eines Schweines der ELV-Gruppe 4.....	33
Abb. 23:	Score-Punkte in der Kategorie alveoläre Überblähung.....	34

Abb. 24: Ausschnitt aus einer Lunge eines Schweines der ELV-Gruppe 4.....	35
Abb. 25a: DAD-Score der verschiedenen Entnahmepositionen für die linke Lunge.....	36
Abb. 25b: DAD-Score der verschiedenen Entnahmepositionen für die rechte Lunge.....	36
Abb. 26a: Mittlerer arterieller Blutdruck (MAP).....	38
Abb. 26b: Mittlerer pulmonalarterieller Blutdruck (MPAP).....	38
Abb. 27a: Pulmonalkapillärer Verschlussdruck (PCWP).....	39
Abb. 27b: Pulmonaler Gefäßwiderstand (PVR).....	39
Abb. 28: Intrapulmonale Shuntfraktion (Q_s/Q_t).....	40
Abb. 29: Potentielle Schädigungsmechanismen des VILI.....	46
Abb. 30: West-Zonen.....	49

8 Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Professor Dr. med. Dr. Thomas Hachenberg für die Überlassung des interessanten Themas der Anästhesiologie sowie die Unterstützung bei der Bearbeitung der Promotion.

Herrn Prof. Dr. Hedenstierna (Department of Clinical Physiology, University of Uppsala, Schweden) danke ich für die Überlassung der experimentellen Daten und der Lungenproben, deren histologische Auswertung ich in Kooperation mit dem Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Magdeburg, vornehmen durfte.

In besonderem Maße gebührt mein Dank Herrn Dr. med. Dr. Alf Kozian sowie Herrn Dr. med. Dr. Thomas Schilling, D.E.A.A. für ihre fördernde Betreuung, regen Gedankenaustausch sowie zahlreiche Anregungen und produktive Kritik.

Ebenso möchte ich den vielen Freunden danken, die jederzeit ein offenes Ohr für mich hatten.

Nicht zuletzt geht mein Dank an meine Familie, die mich begleitet und tatkräftig unterstützt hat.

Erklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke Universität Magdeburg zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

„Auswirkungen der Einlungenventilation auf Lungenhistologie, Hämodynamik und Beatmung – Untersuchungen am Schweinemodell“

an der Universitätsklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg,

mit Unterstützung durch Herrn Professor Dr. med. Dr. Thomas Hachenberg sowie Herrn Dr. med. Dr. Alf Kozian

ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, den 10. Januar 2011

Jörg Kugler

Lebenslauf

PERSÖNLICHE DATEN

Name: Jörg Michael Kugler
Geburtsdatum/-ort: 25. Dezember 1981, Schorndorf
Anschrift: Heidestraße 8, 39112 Magdeburg
Familienstand: ledig
Staatsangehörigkeit: deutsch

SCHULAUSBILDUNG

09/1988 - 08/1992 Grund- und Hauptschule Welzheim
09/1992 - 06/2001 Limes-Gymnasium Welzheim

ZIVILDIENTST

07/2001 - 04/2002 Deutsches Rotes Kreuz, Kreisverband Rems-Murr e.V.
Rettungsdienst

HOCHSCHULAUFBILDUNG

10/2002 - 09/2003 Universität Ulm
Studiengang: Mathematik Diplom
10/2003 - 11/2009 Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
Studiengang: Humanmedizin
Erstes Staatsexamen: Herbst 2005
Zweites Staatsexamen: Herbst 2009
Approbation: 26.11.2009

BERUFSLAUFBAHN

Seit 01/2010

Assistenzarzt

Universitätsklinik für Anästhesiologie und
Intensivtherapie

Otto-von-Guericke Universität Magdeburg

Magdeburg, den 10. Januar 2011

Jörg Kugler