

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

**Computertomografische Bestimmung der Lungengewebisdichte
bei Ein-Lungen-Ventilation - eine experimentelle Studie**

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 Franziska Heres
aus Magdeburg
Magdeburg, den 04.04.2012

Dokumentationsblatt

Heres, Franziska:

Computertomografische Bestimmung der Lungengewebsdichte bei Ein-Lungen-Ventilation - eine experimentelle Studie. - 2012. – 66 Bl.: 10 Abb., 9 Tab., 3 Anl.

Klinik für Anaesthesiologie und Intensivtherapie der Medizinischen Fakultät an der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Die Ein-Lungen-Ventilation (ELV) während thoraxchirurgischer Eingriffe setzt die abhängige, beatmete Lunge einer erhöhten mechanischen Belastung aus, welches zu einem Alveolarschaden führen kann. Die Zielsetzung dieser Arbeit war, das mögliche Auftreten des zyklischen Rekrutments und einer Überblähung unter ELV zu untersuchen.

Neun Schweine wurden anästhesiert und ventiliert. An sechs Schweinen wurden eine ELV mit einem Tidalvolumen von $10\text{ml}\cdot\text{kg}^{-1}$ KG durchgeführt. Drei Tiere stellen die Kontrollgruppe dar. Vor, während und nach ELV wurden statische end-expiratorische und end-inspiratorische CT Aufnahmen in der Studien- und Kontrollgruppe angefertigt. Die CT Bilder wurden durch Festlegung von vier funktionellen Lungenkompartimenten – überbläht, normalbelüftet, minderbelüftet und atelektatisch - analysiert.

Die Auswertung der Daten zeigte, dass die abhängigen Lungen während der Zwei-Lungen-Ventilation (ZLV) vor ELV überwiegend minderbelüftete und atelektatische Regionen enthielten und einem signifikanten zyklischen Rekrutment unterlagen. Während der ELV war der Luftgehalt der abhängigen Lunge erhöht und das zyklische Rekrutment vermehrt. Nach der ELV blieb der Luftgehalt erhöht und Atelektasen und minderbelüftete Areale waren reduziert. Die Lungendichteverteilung der nicht-abhängigen Lunge der ELV-Schweine war nach dem kompletten Kollabieren unter ELV nicht verändert. Die ELV führt in diesem Tiermodell unter Verwendung eines Atemzugvolumens von $10\text{ml}\cdot\text{kg}^{-1}$ KG zu einem erheblichen zyklischen Rekrutment. Eine Überblähung des Lungengewebes konnte nicht nachgewiesen werden.

Schlüsselwörter

Computertomografie, Ein-Lungen-Beatmung, Thoraxchirurgie, Ventilationsverteilung, Atelektase, zyklisches Rekrutment, Überblähung, Tierversuch, Tidalvolumen

Die vorliegende Arbeit basiert auf folgender Veröffentlichung:

A. Kozian, T. Schilling, H. Schütze, F. Heres, T. Hachenberg, G. Hedenstierna

Lung computed tomography density distribution in a porcine model of one-lung ventilation

British Journal of Anaesthesia 102 (4): 551–60 (2009)

Inhaltsverzeichnis

Dokumentationsblatt	a
Schlüsselwörter	b
Inhaltsverzeichnis	c
Abkürzungsverzeichnis	e
1. Einleitung	1
2. Material und Methoden	6
2.1. Studiendesign	6
2.2. Versuchstiere	6
2.3. Versuchsablauf	7
2.3.1. Anästhesie	7
2.3.2. Monitoring von Hämodynamik, Ventilation und Gasaustauschwerten	7
2.3.3. Ventilation	8
2.3.4. Thorakotomie	9
2.5. Studienprotokoll	9
2.6. Computertomografie	10
2.7. Bildanalyse	11
2.8. Statistik	13
3. Ergebnisse	14
3.1. Biometrische Daten der Versuchstiere	14
3.2. Hämodynamik	15
3.3. Ventilation	15
3.4. Gasaustausch	15
3.5. Verteilung der Lungendichte in den CT Scans	25
3.5.1. Regionale Dichteverteilung in den nicht- abhängigen Lungen	25
3.5.2. Regionale Dichteverteilung in den abhängigen Lungen	28
3.5.3. Lungendichtehistogramme	31
4. Diskussion	34
4.1. Beatmungsassoziierter Lungenschaden nach Ein-Lungen-Ventilation	34
Barotrauma	34
Volutrauma	35
Atelektrauma	35
Systemische Freisetzung von proinflammatorischen Mediatoren	36

Pulmonalkapilläre Stressinsuffizienz	36
Produktion reaktiver Sauerstoffradikale.....	36
Ischämie- Reperfusionsschaden	37
4.2. Methodendiskussion.....	38
4.3. Ergebnisdiskussion.....	40
4.4. Schlussfolgerungen	44
5. Zusammenfassung.....	45
6. Literaturverzeichnis.....	46
7. Anhang	53
7.1. Formelsammlung.....	53
7.2. Verzeichnis der Tabellen.....	54
7.3. Verzeichnis der Abbildungen.....	55
Danksagung.....	56
Erklärung.....	57
Lebenslauf.....	Fehler! Textmarke nicht definiert.

Abkürzungsverzeichnis

AaDO ₂	alveolo-arterielle Sauerstoffgehaltsdifferenz
AF	Atemfrequenz
AMV	Atemminutenvolumen
ARDS	Adult Respiratory Distress Syndrome, akutes Atemnotsyndrom des Erwachsenen
AZV	Atemzugvolumen
CI	Cardiac Index, Herzindex
CO ₂	Kohlendioxid
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure, kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck
CT	Computertomografie
ELV	Ein-Lungen-Ventilation
etCO ₂	end-expiratorische Kohlendioxidkonzentration
FFP	Fresh Frozen Plasma, gefrorenes Frischplasma
F _i O ₂	inspiratorische Sauerstofffraktion
FRC	funktionelle Residualkapazität
H ₂ O	Wasser
HE	Hounsfield Einheit
Hb	Hämoglobin
HF	Herzfrequenz
Hk	Hämatokrit
HPV	hypoxische pulmonale Vasokonstriktion
HMV	Herzminutenvolumen
I:E	Inspirations:Expirations-Verhältnis
i.v.	intravenös
IPPV	Intermittent Positive Pressure Ventilation, intermittierende Überdruckbeatmung
kg	Kilogramm
KÖF	Körperoberfläche
MAP	Mean Arterial Pressure, mittlerer arterieller Blutdruck
min	Minuten
MPAP	Mean Pulmonary Arterial Pressure, mittlerer pulmonalarterieller Blutdruck
n	Anzahl
NaCl	Natriumchlorid
O ₂	Sauerstoff

p	Druck
$p_a\text{CO}_2$	arterieller Kohlendioxidpartialdruck
$p_A\text{O}_2$	alveolärer Sauerstoffpartialdruck
$p_a\text{O}_2$	arterieller Sauerstoffpartialdruck
PAOP	Pulmonary Artery Occlusion Pressure, pulmonalarterieller Verschlussdruck
$P_{\text{AW mean}}$	mittlerer Atemwegsdruck
$P_{\text{AW peak}}$	Atemwegsspitzenndruck
$P_{\text{AW plateau}}$	Atemwegsplateaudruck
PCV	Pressure Controlled Ventilation, druckkontrollierte Beatmung
PEEP	Positiv End Expiratory Pressure, positiver end-expiratorischer Druck
$p_v\text{CO}_2$	gemischtvenöser Kohlendioxidpartialdruck
$p_v\text{O}_2$	gemischtvenöser Sauerstoffpartialdruck
PVR	Pulmonary Vascular Resistance, pulmonaler Gefäßwiderstand
Q_s/Q_t	intrapulmonaler Shunt
ROI	Region Of Interest, auszuwertende Region
SD	Standardabweichung
SV	Schlagvolumen
SVR	Systemic Vascular Resistance, systemischer Gefäßwiderstand
t	Zeit
V_A/Q	Ventilation-Perfusions-Verhältnis
VALI	Ventilation Associated Lung Injury, beatmungsinduzierter Lungenschaden
VATS	videoassistierte Thorakoskopie
VCV	Volume Controlled Ventilation, volumenkontrollierte Ventilation
V_T	Tidalvolumen
ZLV	Zwei-Lungen-Ventilation
ZVD	zentraler Venendruck
ZVK	zentraler Venenkatheter

1. Einleitung

Thoraxchirurgische Eingriffe erfordern häufig zur Verbesserung der Operationsbedingungen eine seitengetrennte Beatmung. Für spezielle Verfahren, wie der videoassistierten Thorakoskopie (VATS), ist die Ein-Lungen-Ventilation (ELV) sogar zwingend notwendig. Ebenso können einseitige Lungenerkrankungen und Verletzungen eine ELV erfordern. Tabelle 1 gibt eine Übersicht über die Indikationen zur ELV.

Indikation		Begründung
Einseitige pathologische Lungenprozesse	Bronchiektasen	Vermeidung von Sekretübertritt
	Intrapulmonale Abszesse	
	Pleuraempyem	
	Massive Hämoptysen	
	Bronchopleurale Fisteln	Vermeidung von Leckagen
	Tracheobronchiale Verletzungen	
	Traumatische Lungenparenchymzerstörung	Vermeidung von Gasembolien
Mechanische Beatmung bei	Raumfordernden Zysten	Vermeidung einseitiger Überblähung
	Großen Emphysembullae	
Intrathorakale Eingriffe	Videoassistierte Thorakoskopie	Verbesserte Operationsbedingungen
	Lungentransplantation	
	Onkologische intrathorakale Eingriffe	
	Thorakale Aorten Chirurgie	
Diagnostik	Lavage einer Lunge	Schutz und Ventilation der anderen Lunge

Tabelle 1 Indikationen der ELV [1]

Eine Auflistung möglicher intra- und postoperativer Komplikationen der ELV ist in Tabelle 2 dargestellt.

Komplikationen während der Ein-Lungen-Ventilation
Hypoxie Hyperkapnie Erhöhung des pulmonalen Gefäßwiderstandes Akute Rechtsherzbelastung Bildung von Atelektasen Mechanische Schädigung des Lungengewebes hohe Beatmungsdrücke: Barotrauma relativ erhöhte Beatmungsvolumina: Volutrauma
Komplikationen nach der Ein-Lungen-Ventilation
ungenügende Bronchialtoilette mit Atelektasenbildung Pneumonie persistierender Pneumothorax beatmungsassoziierter Lungenschaden Postthoraktomielungenödem

Tabelle 2 Komplikationen während und nach der ELV

Der beatmungsassozierte Lungenschaden imponiert als ein respiratorisches Versagen, das ein bis vier Tage nach dem thoraxchirurgischen Eingriff auftreten kann. Klinisch findet man einen therapierefraktären Abfall der Sauerstoffsättigung des Blutes. Im röntgenologischen Thoraxbild sind diffuse Verschattungen der Lungen sichtbar.

Es wird in einen früh eintretenden, primären Lungenschaden und einen später auftretenden, sekundären Lungenschaden unterschieden. Der sekundären Form, die nach fünf bis zwölf Tagen auftritt, geht eine Komplikation wie Aspiration, Reflux, Pneumonie oder Thrombembolie voraus. Der primäre Lungenschaden manifestiert sich innerhalb der ersten drei postoperativen Tage. Dieser Form konnten keine Auslöser zugeordnet werden, dafür jedoch eine Reihe von Risikofaktoren, die in Tabelle 3 aufgeführt sind.

Präoperative Risikofaktoren
<ul style="list-style-type: none"> - Alter über 60 Jahre - männliches Geschlecht - chronischer Alkoholabusus - aktueller Nikotinkonsum - chronisch obstruktive Lungenerkrankung - bestehende Herzerkrankung - vorausgehende Bestrahlung oder Chemotherapie - verminderte Diffusionskapazität für CO - verbleibende Lungenperfusion von weniger als 55%
Intraoperative Risikofaktoren
<ul style="list-style-type: none"> - Pneumonektomie (rechtsseitig > linksseitig) - hohe intraoperative Beatmungsdrücke - intravenöse Flüssigkeitszufuhr - Ausmaß der Geweberesektion - Dauer der OP - Revisionseingriffe - Gabe von frisch gefrorenem Plasma (FFP) - erhöhte Blutverluste
Postoperative Risikofaktoren
<ul style="list-style-type: none"> - nichtbalancierte Drainage des Pneumonektomie-Hemithorax,

Tabelle 3 Risikofaktoren der ELV [2]

Hinweise, dass die ELV eine wesentliche Rolle bei der Entstehung des Lungenschadens der nicht operierten Lunge spielt, fanden Licker et al. Sie definierten einen „ventilatorischen Überdruckindex“, indem sie die Dauer der ELV mit dem inspiratorischen Plateaudruck über 10cmH₂O multiplizierten. Dieser Index war der stärkste Risikofaktor für die Entwicklung eines Lungenschadens nach Lungenresektionen [3].

Histopathologisch ähnelt das Krankheitsbild dem akuten Lungenschaden (Acute Lung Injury, ALI) und dem akuten Atemnotsyndrom des Erwachsenen (Adult Respiratory Distress Syndrome, ARDS), wenngleich die Ätiologie unterschiedlich ist.

Die Inzidenz des beatmungsassoziierten Lungenschadens wird bis zu 4,2% angegeben; die Mortalität beträgt zwischen 36 und 72,5% [3-6]. Zur Prävention und Behandlung dieser Komplikation sind genaue Kenntnisse in der Pathophysiologie der ELV unabdingbar.

Bei Patienten mit einem ALI und ARDS konnte gezeigt werden, dass die Reduktion des Tidalvolumens (V_T) zu einer Reduktion der systemischen Entzündungsparameter, zu mehr beatmungsfreien Tagen und zur Reduktion der Mortalität geführt hat [7, 8]. Auch bei der Beatmung lungengesunder Patienten wird inzwischen die Anwendung eines verminderten V_T von $6 - 8 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \text{ KG}$ empfohlen [9]. Für die ELV konnten weniger Komplikationen bei Verwendung eines geringeren V_T gezeigt werden [10, 11] Andere Studien fanden keine Reduktion der Entzündungsparameter durch die Verwendung eines verringerten V_T [12]. Allerdings kann eine Beatmung mit zu niedrigem V_T ebenfalls zur Ausbildung eines Lungenschadens führen [13]. Der optimale Beatmungsmodus lässt sich daher nicht allgemein definieren und orientiert sich an den pulmonalen Risikofaktoren und Rahmenbedingungen.

Die Einleitung einer Narkose führt durch die Verminderung des Tonus der Atemmuskulatur und durch das Eigengewicht der Lunge sowie das Gewicht des Mediastinums in der Seitenlage zu einer Reduktion der funktionellen Residualkapazität (FRC). Verstärkend wirkt die Veränderung der Geometrie des Zwerchfells mit Verlagerung der Abdominalorgane in den Thorax. Daher kommt es zum Kollabieren von Alveolen der abhängigen Lungenanteile und Bildung von Atelektasen. Diese werden durch die Seitenlage unter ELV und die Eröffnung des Pleuraraumes mit konsekutivem Verlust der elastischen Rückstellkräfte der Thoraxwand verstärkt. Die zyklische Eröffnung der Alveolen in der Inspiration und deren Kollabieren in der Expiration führt zu Scherstress mit erhöhten transmuralen Drücken im Lungengewebe sowie zur Schädigung der alveolokapillären Einheit. Die Schädigung der Lunge durch diesen Mechanismus wird Atelektrauma genannt [13]. Eine frühere Untersuchung der Arbeitsgruppe an Schweinen, die ein identisches ELV-Protokoll durchlaufen haben, konnte histologisch einen Alveolarschaden der abhängigen Lunge zeigen [14, 15].

Bisher wurde angenommen, dass vor allem die Verwendung sehr hoher V_T unter der ELV zum beatmungsassoziierten Lungenschaden führen [7, 16]. Es gibt wenige morphologische Studien über die ELV, insbesondere ist die regionale Luft- und Gewebeverteilung vor, während und nach der ELV bislang noch nicht untersucht worden. Zur Überprüfung, ob das zyklische Öffnen und Schließen der Alveolen unter ELV auftritt, wurden eine ELV am

Tiermodell durchgeführt und eine Computertomografie (CT) der Lunge vor, während und nach der ELV angefertigt. Mit vorliegender Promotion sollten folgende Nullhypothesen überprüft werden:

Während ELV tritt kein zyklisches Rekrutment der Lunge auf.

ELV führt zu einer regionalen Überdehnung der abhängigen Lunge.

2. Material und Methoden

2.1. Studiendesign

Die vorliegende Studie wurde als kontrollierter, prospektiver Tierversuch in den Jahren 2005 und 2006 im Institut für klinische Physiologie der Medizinischen Fakultät der Universität Uppsala, Schweden (Dr. Dr. med. A. Kozian, Priv.-Doz. Dr. Dr. med. T. Schilling) durchgeführt. Das Versuchsprotokoll wurde von der Tierschutzkommission der Universität Uppsala (Schweden) geprüft und genehmigt. Die Tiere wurden zwei Gruppen zugeordnet, einer ELV-Gruppe (n=6, Gewicht $30,6 \pm 1,4$ kg) und einer Kontrollgruppe (n=3, Gewicht $20,4 \pm 0,5$ kg). Die Tiere der Kontrollgruppe durchliefen ein identisches Studienprotokoll wie die Tiere der ELV-Gruppe, wurden jedoch kontinuierlich einer konventionellen Zwei-Lungen-Ventilation (ZLV) unterzogen (Abb. 1).

Die Analyse der Daten erfolgte in der Klinik für Anaesthesiologie und Intensivtherapie in Zusammenarbeit mit dem Institut für kognitive Neurologie und Demenzforschung der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg A.ö.R.

2.2. Versuchstiere

Verwendung fanden neun männliche oder weibliche juvenile Schweine der Rasse Hamshire, Yorkshire und der schwedischen Landrasse von einem lokalen Züchter. Die Tiere fasteten über Nacht, hatten jedoch Zugang zu Wasser.

Vor jeglichen Maßnahmen an den Schweinen wurde eine ausreichende Narkosetiefe anhand der fehlenden Beugereflexe der Hinterbeine und des fehlenden Kornealreflexes überprüft, wie es im Laborstandard und den Richtlinien der Tierschutzkommission der Universität Uppsala (Schweden) vorgeschrieben ist.

2.3. Versuchsablauf

2.3.1. Anästhesie

Die Einleitung der Narkose erfolgte durch eine intramuskuläre Gabe von $2,2\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ Xylazin (Rompun®, Bayer AG, Leverkusen, Deutschland), $6\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ Tiletamin/ Zolazepam (Zoletil®; Virbac, Carros, Frankreich) und $0,04\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ Atropin (NM Pharma, Stockholm, Schweden). Nach Platzierung in Rückenlage und Katheterisierung beider Ohrvenen mit einem 18G Katheter (Becton Dickinson, Heidelberg, Deutschland) wurde die Trachea mit einem ID 7,0mm Orotrachealtubus mit Cuff (Mallinckrodt, Athlone, Irland) intubiert.

Die Narkose wurde durch die kontinuierliche Gabe von $5\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ Fentanyl (Leptanal®; Janssen-Cilag, AB Schweden), $0,3\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ Pancuronium (Pavulon®; Organon, Oss, Niederlande), $25\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ Ketamin (Ketaminol vet.®; Intervet, Boxmeer, Niederlande) und $3\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ Propofol (Diprivan®; Astra, Södertälje, Schweden) aufrecht erhalten.

Anschließend erfolgte nach medianer Tracheotomie der Austausch des Orotrachealtubus durch einen direkt in der Trachea platzierten Tubus mit Cuff (ID 8,5mm, Mallinckrodt, Athlone, Irland). Den ELV-Tieren wurde ein linksseitiger Bronchusblocker (9,0 French Arndt-Endobronchial Blocker Set, COOK®, Bjaeverskov, Dänemark) unter fiberoptischer Kontrolle (EF-B 14L Xion medical, Berlin, Deutschland) in den linken Hauptbronchus gelegt.

2.3.2. Monitoring von Hämodynamik, Ventilation und Gasaustauschwerten

Die Einführung und Platzierung eines Pulmonalarterienkatheters (PAC, 7,0; Swan-Ganz thermodilution catheter, Baxter, Irvine, USA) und eines einlumigen zentralen Venenkatheters (4,0 French, Becton- Dickinson Critical Care Systems, Singapur) erfolgte über die linke Vena jugularis externa. Somit war es möglich, den pulmonalarteriellen Verschlussdruck zu messen und gemischtvenöse Blutproben zu entnehmen.

Alle Schweine erhielten einen linksseitigen Karotisarterienkatheter für die kontinuierliche arterielle Blutdruckmessung sowie zur arteriellen Blutprobenentnahme (20G; Becton-Dickinson Critical Care Systems, Singapur). Die Blutgasanalysen wurden sofort nach der Blutentnahme mit Standard-Blut-Gas-Elektroden (ABL 500; Radiometer, Kopenhagen, Dänemark) vorgenommen.

Schließlich wurde jedem Tier ein suprapubischer Blasenkateter (Sympakath®; Ruesch AG, St. Gallen, Schweiz) gelegt. Alle Schweine erhielten während der Studie $10\text{--}15\text{ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ isotonische Kochsalzlösung (Fresenius Kabi AB; Halden, Norwegen) um eine Urinmenge von $2\text{--}4\text{ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ beizubehalten und um ein Absinken des arteriellen Blutdrucks oder der Hämoglobinkonzentration zu verhindern. Die Körpertemperatur wurde überwacht und durch Thermokonvektion mittels Wärmematte konstant gehalten.

Folgende kardiopulmonale und respiratorische Daten wurden in rechter Seitenlage zu drei Zeitpunkten erfasst: Herzfrequenz (HF), mittlerer arterieller Blutdruck (MAP), mittlerer pulmonalarterieller Blutdruck (MPAP), zentraler Venendruck (ZVD), pulmonalarterieller Verschlussdruck (PAOP), Atemminutenvolumen (AMV), Atemfrequenz (AF), Tidalvolumen (V_T), Atemwegsspitzenndruck (P_{AWpeak}), Atemwegsplateaudruck ($P_{AWplateau}$), mittlerer Atemwegsdruck (P_{AWmean}), arterieller Sauerstoffpartialdruck (p_aO_2), arterieller Kohlendioxidpartialdruck (p_aCO_2), endexpiratorische Kohlendioxidkonzentration ($etCO_2$), gemischtvenöser Sauerstoffpartialdruck (p_vO_2), gemischtvenöser Kohlendioxidpartialdruck (p_vCO_2).

Anhand von Standardformeln konnten die folgenden Parameter berechnet werden: Herzminutenvolumen (HMV), Herzindex (CI), pulmonaler Gefäßwiderstand (PVR), alveoloarterielle Sauerstoffgehaltsdifferenz ($AaDO_2$), intrapulmonaler Shunt (Q_s/Q_t).

2.3.3. Ventilation

Nach orotrachealer Intubation und nachfolgender Tracheotomie wurden die Schweine unter intermittierender Überdruckbeatmung (IPPV) mit einem Verhältnis von Inspiration zu Expiration von 1:2 beatmet (Servo I; Maquet Critical Care, Solna, Schweden). Die F_iO_2 betrug 0,40 und der PEEP $5\text{cmH}_2\text{O}$.

Gasfluss und Atemwegsdruck wurden am proximalen Ende des Endotrachealtubus mit einem Standardmonitor für Beatmungs- und Hämodynamikmessungen (SC 9000 XL, Siemens AG, Erlangen, Deutschland) bestimmt. Das V_T betrug $10\text{ml}\cdot\text{kg}^{-1}$ KG. Die Atemfrequenz wurde angepasst, um einen arteriellen Kohlendioxidpartialdruck [p_aCO_2] von 40mmHg zu erhalten.

Im Anschluss an das CT I wurde in den ELV-Schweinen der Bronchusblocker unter fiberoptischer Kontrolle für 6 respiratorische Zyklen (30 Sekunden) aufgeblasen. Diese Kontrolle ist notwendig um die Blockerinsuffizienz oder Cuffherniationen zu erkennen.

Während der ELV blieben die Ventilationsparameter unverändert und die abhängige Lunge wurde mit dem V_T von $10\text{ml}\cdot\text{kg}^{-1}$ KG beatmet. Dieses wurde aufgrund der eingestellten inspiratorischen Drucklimitation von $30\text{cmH}_2\text{O}$ nach einer Latenz von fünf bis sieben respiratorischen Zyklen nach Beginn der ELV erreicht. Der Bronchusblocker wurde sofort nach dem CT II entfernt und die nicht-abhängige, linke Lunge durch zwei standardisierte Vitalkapazitätsmanöver mit einem Atemwegsdruck von 30mmHg für 5 Sekunden wieder entfaltet. Nach kompletter Entfaltung der linken Lunge fand wieder eine ZLV statt.

2.3.4. Thorakotomie

Die linksseitige Thorakotomie begann mit einem ca. 10 cm langen Hautschnitt. Nach Präparation der Fettschicht erfolgten die Darstellung der Muskelschichten und der Faszie sowie deren Durchtrennung. Ein Thoraxsperrer hielt den so zwischen zwei Rippen kranial des Zwerchfells eröffneten Thorax offen. Mit der Freilegung und dem Zerschneiden der Pleura wurde der Pleuraraum eröffnet. Das erfolgreiche Kollabieren der linken Lunge konnte durch direkte Inspektion sowie die CT Aufnahmen überprüft werden. Eine manuelle Kompression simulierte eine Operation der linken Lunge. Nach der ELV/ZLV im Anschluss an CT II wurden die Wundränder durch eine lockere Naht adaptiert und nicht vollständig verschlossen. Die Kontrolltiere erhielten keine Thorakotomie und somit keine Seitentrennung der Atemwege durch Bronchusblockerinsufflation unter fiberoptischer Kontrolle.

Im Anschluss an die Experimente wurden die Schweine mittels eines intravenösen Bolus von Kaliumchlorid (150mval) getötet.

2.5. Studienprotokoll

Nach Vorbereitung der Tiere (Anästhesie und Monitoring) und 30 minütiger Stabilisierungsphase wurden die Werte der Hämodynamik, Ventilation und des Gasaustausches für den Zeitpunkt T1 in rechter Seitenlage bestimmt. Anschließend wurde das CT I unter ZLV durchgeführt. Nach 90 Minuten ELV (Studiengruppe) bzw. ZLV (Kontrollgruppe) zum Zeitpunkt T2 und nach 90 Minuten ZLV nach ELV bzw. ZLV zum Zeitpunkt T 3 wurden die Messungen der Vitalparameter und die CT Scans wiederholt (Abb.1).

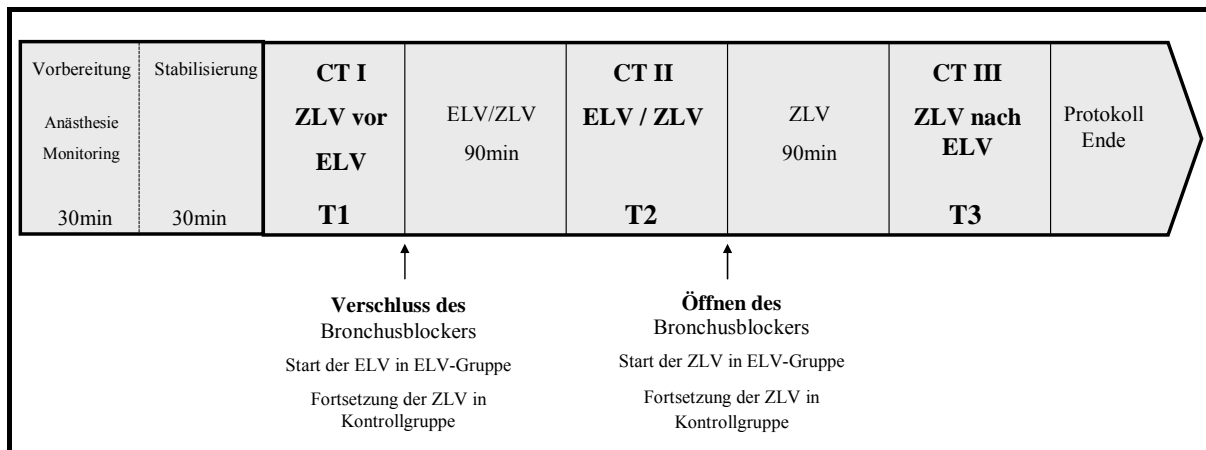


Abbildung 1 Studienablauf

2.6. Computertomografie

Die Computertomografie ist ein bildgebendes Verfahren, welches die Dichteunterschiede des Gewebes nutzt. Die Messung der Dichte erfolgt mit Röntgenstrahlung. Hierzu werden Strahlen bekannter Intensität durch das zu untersuchende Objekt gesendet. Je nach Dichte des Objektes wird ein Strahl in einem Punkt des Gewebes unterschiedlich stark absorbiert. Im Gewebe nimmt die Strahlungsintensität I exponentiell entsprechend der Formel: $I = I(0) e^{-\mu x}$ ab. $I(0)$ ist dabei die Intensität im Gewebe und x die im Gewebe zurückgelegte Distanz. Die Abnahme der Strahlungsintensität wird Verschattungskoeffizient μ genannt. Die Intensität des Strahls, der das Objekt verlässt, wird mit einem Detektor gemessen.

Die Verschattungswerte korrelieren mit der Strahlenabsorption im Gewebe, die von der Dichte, der Kernladungszahl, der Elektronendichte und der Massenelektronendichte abhängig ist [17]. Darüber hinaus nehmen die Strahlungsenergie [18] und die Stärke des Detektors [18] Einfluss auf die Verschattungswerte. Andere Untersuchungen zeigen eine Abhängigkeit von der Position des Objektes [19]. Werden diese Parameter konstant gehalten, so kann man vom Verschattungskoeffizienten μ auf die Dichte des gescannten Stoffes schließen.

Für die zweidimensionale Darstellung des Verschattungskoeffizienten μ auf einem Bildschirm wird für einen kleinen Gewebequader (Voxel) ein Durchschnittswert der bildgebenden Strukturen berechnet und dieser in einer Graustufe ausgedrückt. Für die Zuordnung zu einer Graustufe wird μ mit der Formel $CT = 1000 * (\mu - \mu_{\text{Wasser}} / \mu_{\text{Wasser}})$ in die CT Zahl umgerechnet. Die Einheit dieser Zahl heißt Hounsfield Einheit (HE). Per definitionem ist die

CT Zahl von Wasser 0HE; der Wert für Luft beträgt -1000HE und derjenige für Knochen 1000HE.

Die Spiral CT Untersuchungen der vorliegenden Studie erfolgten an einem Somatom Sensation 16 CT Scanner (Siemens Medical Systems, Erlangen, Deutschland). Unter den folgenden Parametern wurden die transversalen Scans durchgeführt: Spannung 120kV, Strom 100mA, Rotationszeit 0,5 Sekunden, Schichtdicke 5mm, Kollimation 16 x 1,5mm, Scanzeit 7 Sekunden. Die Bilder wurden mit einem Inkrement von 5mm rekonstruiert und ergaben zwischen 43 und 52 Schichten pro Scan abhängig von der Lungengröße. Diese wurde durch ein initiales frontales Thoraxtomogramm definiert.

Alle Scans wurden zuerst in expiratorischem und anschließend in inspiratorischem Atemstillstand aufgenommen. Diese Arbeitsschritte erfolgten standardisiert mit Hilfe der vorhandenen Ventilatorfunktion ohne das Versuchstier vom Ventilationskreislauf zu dekonnectieren. Durch manuelle Ansteuerung schlossen sich die Expirationsventile automatisch nach Applikation des definierten V_T . Das Servo I Gerät hielt das eingebrachte Lungenvolumen bis der Knopfdruck gelöst wurde.

2.7. Bildanalyse

Die Rohdaten im Dicom-Format wurden mittels des Dicom2Analyze-Scripts (V 1.33; Matthew Robson, Ph.D., John Radcliffe Hospital, Headington, Oxford, Großbritannien) in das Analyse™ Format (1995, Biomedical Imaging Resource, Mayo Foundation, Rochester, Minnesota, USA) konvertiert. Dabei wurden die originalen Metadaten und Skalierungsfaktoren (Hounsfield Einheiten, HE) nicht verändert. Die konvertierten Daten wurden zur weiteren Analyse auf einen PC (MAXDATA Notebook ECO 4000 A) mit separat angeschlossenen Bildschirm (EIZO FlexScan S1911, Auflösung: 1280x1024) transferiert.

Die Bildanalyse erfolgte in der Klinik für Anaesthesiologie und Intensivtherapie in Zusammenarbeit mit dem Institut für Kognitive Neurologie und Demenzforschung des Universitätsklinikums Magdeburg A.ö.R.

Zur Bildauswertung wurden mit Hilfe des Programms MRicro (V 1.40; 2005, C. Rorden, Columbia, South Carolina, USA) auszuwertende Regionen (ROIs) festgelegt. Hierzu wurden

in jeder Schicht der statischen end-expiratorischen und end-inspiratorischen Spiral CT Aufnahmen manuell die gesamte linke und rechte Lunge mittels einer Computermaus gekennzeichnet. Dieser Arbeitsschritt fand bei zweifacher Vergrößerung im Lungenfenster mit einem Intensitätsfenster von -600HE und einer Fensterbreite von 1500HE statt. Als Grenze diente die Kontur zwischen Brustkorb und Lungengewebe, bzw. zwischen Mediastinum und Lungengewebe. War die Kontur aufgrund von Atelektasen im Lungenfenster schlecht zu beurteilen, diente der im Mediastinalfenster mit einem Intensitätsfenster von 50HE und einer Fensterbreite von 350HE sichtbare Pleuraspalt als Lungengrenze. Auch die Identifizierung von Gefäßen in der kollabierten oberen Lunge erfolgte in diesem Fenster.

Am Zwerchfell wurden nur die normalbelüfteten Lungenanteile eingeschlossen um Partialvolumeneffekte zu minimieren. Die Vena cava sowie die Trachea und die beiden Hauptbronchien wurden aus der ROI ausgeschlossen.

Die ROIs wurden mit MATLAB (V 7.0; MathWorks Inc., Natick, Massachusetts, USA) Skripten auf die Bilder gelegt, und so die Grauwerte für jeden Voxel gelesen. Die Voxel außerhalb der ROI wurden in der Analyse nicht berücksichtigt. Anhand der Literatur wurden folgende funktionelle Lungenkompartimente festgelegt: Regionen von -1100 bis -900HE wurden als überblähte Lunge definiert [20]. Dichten zwischen -900 und -500HE wurden als normalbelüftete Lunge, und zwischen -500 und -100HE als minderbelüftete Lunge bezeichnet. Zwischen -100 und 100HE wurde die Lunge als atelektatisch angenommen [21]. Durch Auszählen der Voxel im gegebenen Intensitätsintervall wurde die relative Größe von vier Kompartimenten für jede Schicht entlang der longitudinalen Achse berechnet, sowohl relativ zum gesamten Lungenvolumen als auch zur aktuellen Schicht. Die Ergebnisse wurden zusätzlich als Hounsfield-Verteilung der gesamten Lunge aufgezeichnet um die Gesamtheit der Veränderung zu erfassen.

Die verschiedenen Lungengrößen wurden für die schichtweise Analyse normalisiert. Dies erfolgte durch Interpolation (mittels Matlab) der individuellen longitudinalen Verläufe auf eine einheitliche Länge von 100 Punkten. Die Amplitude und Form der Kurven wurde dabei nicht verändert. Auf diese Weise werden alle räumlichen Werte in ihrer relativen Position entlang der räumlichen Achse in Prozent dargestellt.

Die Daten wurden nach der Aufnahmesituation (Nummer der Messung: Ausgangswert, ELV oder ZLV) und Subjekt (ELV/Kontrollen) gruppiert. Mittelwerte und Standardabweichungen wurden für jede Gruppe berechnet.

2.8. Statistik

Die statistische Analyse wurde mittels SPSS (Chicago, IL, USA) durchgeführt. Die Daten wurden mit Hilfe des Shapiro-Wilks W Testes auf Normalverteilung geprüft. Normalverteilte Werte wurden als Mittelwerte \pm Standardabweichung dargestellt und die Daten durch einseitige Varianzanalyse mit Messwiederholungen und post-hoc Bonferroni Korrektur analysiert.

Der für die Studie notwendige Stichprobenumfang wurde auf der Grundlage früherer experimenteller Studien mit vergleichbarer Methodik ermittelt. Die Fallzahlschätzung erfolgte durch eine zweiseitige Poweranalyse mit einem Signifikanzniveau von 5% ($\alpha=0,05$) und einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 80% ($\beta=0,20$). Die biometrische Berechnung ergab, dass mindestens drei Versuchstiere benötigt würden, um einen Unterschied von 35% in der Verteilung der Atelektasen, minderbelüfteten und normalbelüfteten Lungenkompartimenten vor und nach ELV zu zeigen.

Die CT Daten wurden schichtweise mittels zweiseitigem t-Test mit wiederholten Messungen (ANOVA) analysiert und statistisch signifikante Unterschiede bei einem $p<0,05$ angenommen.

3. Ergebnisse

3.1. Biometrische Daten der Versuchstiere

In die vorliegende Studie wurden 9 Schweine eingeschlossen. Die biometrischen Daten der ELV- und Kontrolltiere sind in Tabelle 4 dargestellt.

Biometrische Daten	ELV-Gruppe	Kontrollgruppe
Gewicht [kg]	30,6±1,4	20,4±0,5
KÖF [m ²]	1,0472	0,8436
Alter [Monate]	2	2
Geschlecht [w/m]	2/4	2/1
Dauer ELV [min]	90	0
Dauer ZLV [min]	90	180

Tabelle 4 Biometrische Daten der ELV- und Kontrolltiere, ELV= Ein-Lungen-Ventilation, KÖF=Körperoberfläche

3.2. Hämodynamik

Die hämodynamischen Parameter sind in Tabelle 5 abgebildet (Mittelwerte \pm Standardabweichung). Der zentrale Venendruck [ZVD], der mittlere pulmonalarterielle Blutdruck [MPAP] und der pulmonalarterielle Verschlussdruck [PAOP] waren während der ELV signifikant höher als unter ZLV vor und nach ELV. Die Werte der Herzfrequenz [HF] und des mittleren arteriellen Blutdrucks [MAP] veränderten sich nach 90 Minuten ELV im Vergleich zur ZLV nicht.

Es gab keine signifikanten Unterschiede in den hämodynamischen Daten der Kontrolltiere während des Experiments.

3.3. Ventilation

Die ventilatorischen Parameter sind in Tabelle 6 zusammengefasst (Mittelwerte \pm Standardabweichung). Das Atemminutenvolumen [AMV], die Atemfrequenz [AF] und das Tidalvolumen [V_T] zeigten zwischen der ELV und der ZLV keine signifikanten Unterschiede. Der Atemwegsspitzenruck [P_{AWpeak}], Atemwegsplateaudruck [$P_{AWplateau}$] und der mittlere Atemwegsdruck [P_{awmean}] hingegen erhöhten sich signifikant. Nach der ELV kehrten die Atemwegsdrücke auf Ausgangswerte zurück.

Bei den Kontrolltieren gab es keine signifikanten Unterschiede in den Ventilationsparametern über 180 Minuten ZLV.

3.4. Gasaustausch

Die Daten des Gasaustausches sind in Tabelle 7 dargestellt (Mittelwerte \pm Standardabweichung). Im Vergleich zu den Ausgangsdaten unter ZLV induzierte die ELV eine Erhöhung des intrapulmonalen Shunts [Q_s/Q_t] und der alveolo-arteriellen Sauerstoffdifferenz [$AaDO_2$]. Der arterielle Sauerstoffpartialdruck [p_aO_2] fiel während der ELV. Die end-expiratorische Kohlendioxidkonzentration [$etCO_2$], der gemischtvenöse Sauerstoffpartialdruck [p_vO_2] und der gemischtvenöse Kohlendioxidpartialdruck [p_vCO_2] sowie die Zielgröße der Beatmung, der arterielle Kohlendioxidpartialdruck [p_aCO_2], blieben zu den drei Messzeitpunkten konstant.

Die Parameter des Gasaustausches bei den Kontrolltieren zeigten zu den drei Messzeitpunkten keine Unterschiede.

Variable	[T1] ZLV vor ELV/ZLV [30min]		[T2] ELV [90min]/ZLV [90min]		[T3] ZLV [90min/180min]	
	ELV-Gruppe (n=6)	Kontroll-Gruppe (n=3)	ELV-Gruppe (n=6)	Kontroll-Gruppe (n=3)	ELV-Gruppe (n=6)	Kontroll-Gruppe (n=3)
HF [min^{-1}]	84±9	98±16	86±11	94±18	84±9	96±16
MAP [mmHg]	80±18	70±5	80±20	70±4	80±18	69±9
ZVD [mmHg]	5±1	5±2	8±1 *	5±1 #	6±2	7±1
MPAP [mmHg]	19±3	14±3	22±4 *	16±1 #	20±2	15±3
PAOP [mmHg]	9±1	7±2	12±2 *	7±1 #	10±1	8±1
CI [$\text{l} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$]	3,4 ±0,6	3,0±0,6	3,1±0,8	2,9±0,4	3,2±0,4	3,0±0,8

Tabelle 5

Hämodynamische Daten der ELV-Schweine und Kontrolltiere unter ZLV vor ELV (T1), während ELV/ZLV (nach 90min, T2), während ZLV nach ELV (90min nach ELV/nach 180min ZLV, T3). Gezeigt werden Mittelwerte ± Standardabweichung (*= $p < 0,05$ vs. T1, #= $p < 0,05$ ELV vs. Kontrollen), HF Herzfrequenz, MAP mittlerer arterieller Blutdruckdruck, ZVD zentraler Venendruck, MPAP mittlerer pulmonalarterieller Druck, PAOP pulmonalarterieller Verschlussdruck, CI Herzindex

Variable	[T1] ZLV vor ELV/ZLV [30min]		[T2] ELV [90min]/ZLV [90min]		[T3] ZLV [90min/180min]	
	ELV-Gruppe (n=6)	Kontroll-Gruppe (n=3)	ELV-Gruppe (n=6)	Kontroll-Gruppe (n=3)	ELV-Gruppe (n=6)	Kontroll-Gruppe (n=3)
AMV [$l \cdot \text{min}^{-1}$]	5,9±0,6	5,4±0,9	6,0±0,5	5,5±0,9	5,9±0,6	5,3±1,0
AF [min^{-1}]	19±2,1	21±4,6	19±1,7	21±4,2	19±2,2	21±4,4
V _T [$\text{ml} \cdot \text{kg}^{-1} \text{KG}$]	10	10	10	10	10	10
P _{AW} peak [cmH_2O]	21±2	17±1	27±3 *	18±2#	21±1	18±2
P _{AW} plateau [cmH_2O]	19±2	16±1	25±2 *	16±2#	20±2	17±1
P _{AW} mean [cmH_2O]	7±1	8±0	10±1 *	9±1	9±0	9±1
PEEP [cmH_2O]	4±1	5±1	5±1	5±1	5±1	5±1

Tabelle 6

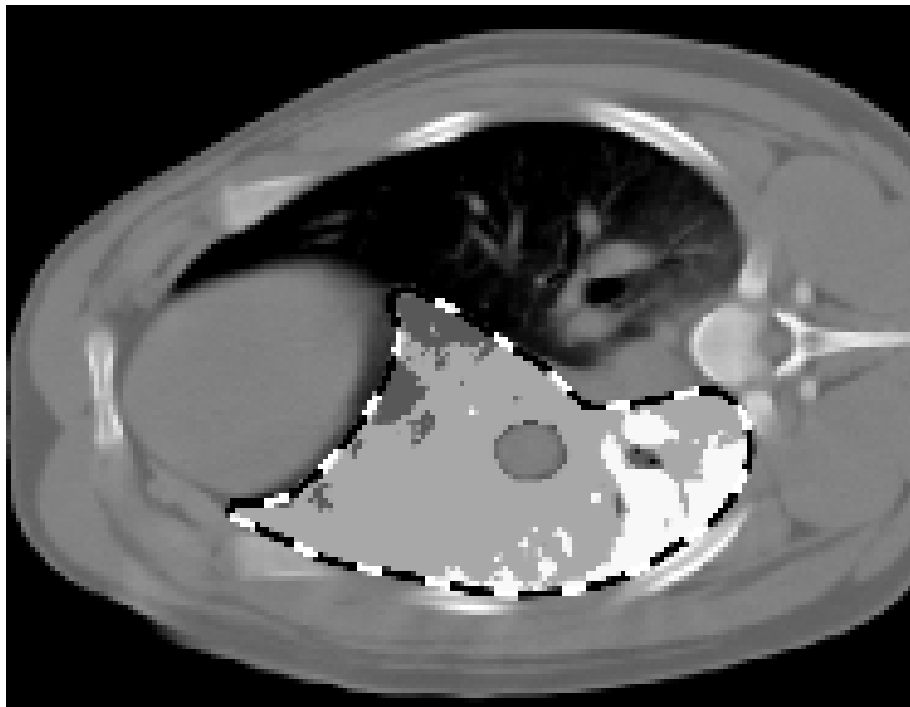
Ventilationsdaten der ELV-Schweine und Kontrolltiere unter ZLV vor ELV (T1), während ELV/ZLV (nach 90min, T2), während ZLV nach ELV (90min nach ELV/nach 180min ZLV, T3). Gezeigt werden Mittelwerte ± Standardabweichung (*=p<0,05 vs. T1, #=p<0,05 ELV vs. Kontrollen), AMV Atemminutenvolumen, AF Atemfrequenz, V_T Tidalvolumen, P_{AW}peak Atemwegsspitzenndruck, P_{AW}plateau Atemwegsplateaudruck, P_{AW}mean mittlerer Atemwegsdruck, PEEP positiver end-expiratorischer Druck

Variable	[T1] ZLV vor ELV/ZLV [30min]		[T2] ELV [90min]/ZLV [90min]		[T3] ZLV [90min/180min]	
	ELV-Gruppe (n=6)	Kontroll-Gruppe (n=3)	ELV-Gruppe (n=6)	Kontroll-Gruppe (n=3)	ELV-Gruppe (n=6)	Kontroll-Gruppe (n=3)
p _a O ₂ [mmHg]	160,35±21	192,97±9,08	108,92±9,67 *	175,72±14,02 #	167,55±23,40	158,62±32,92
p _a CO ₂ [mmHg]	44,32±3,45	43,57±1,50	41,51±3,15	43,21±1,05	43,72±2,70	42,30±3,45
etCO ₂ [mmHg]	40,3±4,0	38,0±1,7	35,1±5,3	39,0±2,6	38,9±4,4	37,7±3,2
p _v O ₂ [mmHg]	39,30±3,75	35,77±6,45	38,47±3,01	37,22±10,27	38,55±3,37	37,95±9,52
p _v CO ₂ [mmHg]	54,30±3,78	47,25±0,90	53,92±4,20	48,15±3,15	53,55±3,00	50,47±6,37
AaDO ₂ [mmHg]	73±20	59±7	116±10 *	68±14	66±24	82±31
Q _s /Q _t [%]	3,5±1,5	2,5±0,9	5,6±2,2 *	3,1±0,8 #	3,2±1,6	3,4±0,6

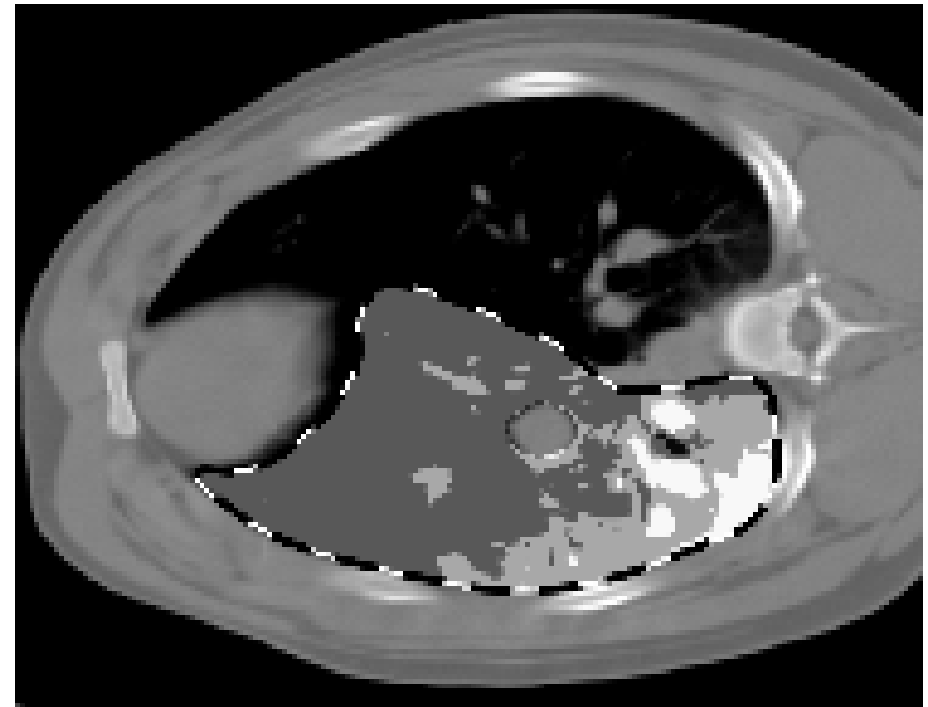
Tabelle 7

Gasaustauschdaten der ELV-Schweine und Kontrolltiere unter ZLV vor ELV (T1), während ELV/ZLV (nach 90min, T2), während ZLV nach ELV (90min nach ELV/nach 180min ZLV, T3). Gezeigt werden Mittelwerte ± Standardabweichung (*=p<0,05 vs. T1, #=p<0,05 ELV vs. Kontrollen), p_aO₂ arterieller Sauerstoffpartialdruck, p_aCO₂ arterieller Kohlendioxidpartialdruck, etCO₂ end-expiratorische Kohlendioxidkonzentration, p_vO₂ gemischtvenöser Sauerstoffpartialdruck, p_vCO₂ gemischtvenöser Kohlendioxidpartialdruck, AaDO₂ Alveolo-arterielle Sauerstoffgehaltsdifferenz, Q_s/Q_t intrapulmonaler Shunt

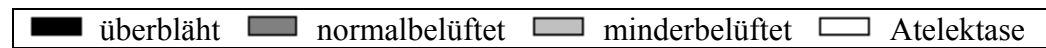
CT I: ZLV vor ELV



Expiration

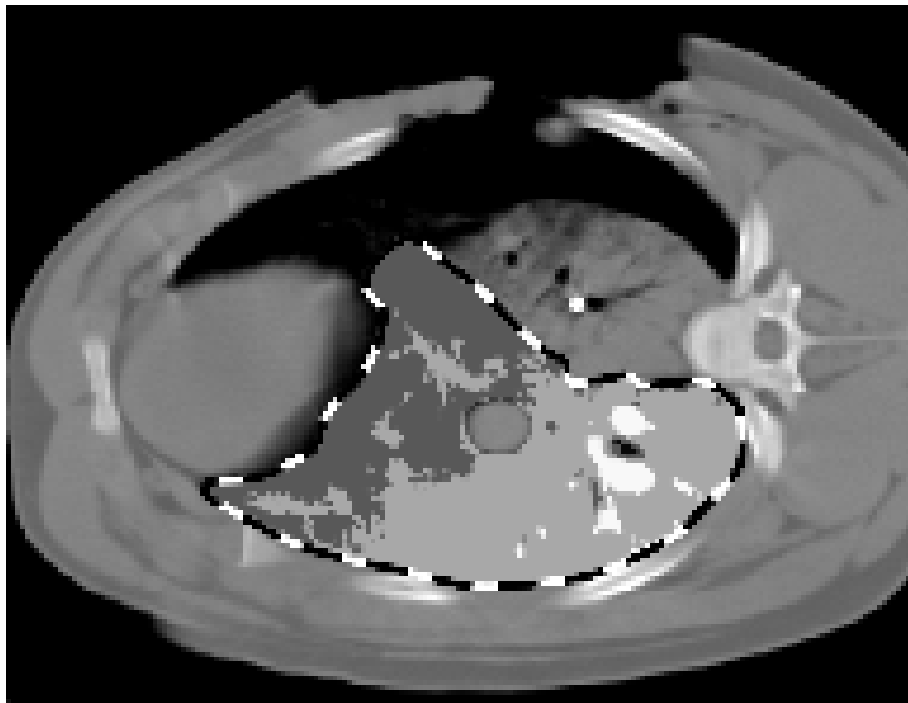


Inspiration

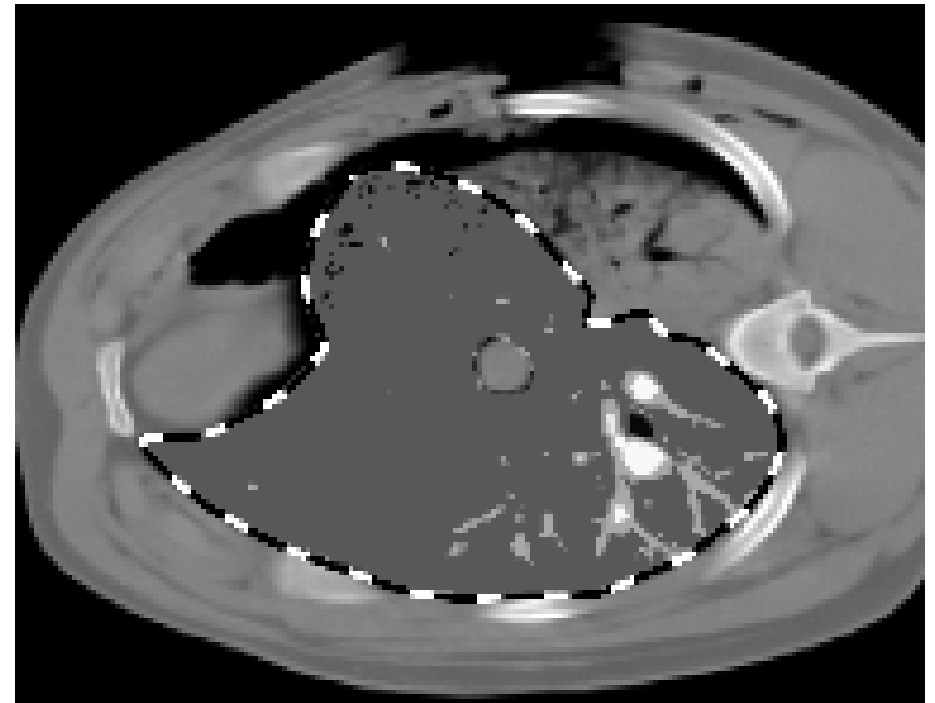
**Abbildung 2**

Repräsentative, juxtadiaphragmatische Lungen CT Bilder (ELV-Schwein Nummer 3). Die Bilder wurden während ZLV vor ELV (CT I) angefertigt. Überblähte (-1000 bis -900HE), normalbelüftete (-900 bis -500HE), minderbelüftete (-500 bis -100HE), und atelektatische (-100 bis 100HE) Lungenregionen wurden durch die Graustufen differenziert.

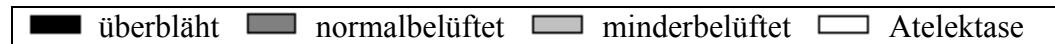
CT II: ELV



Expiration

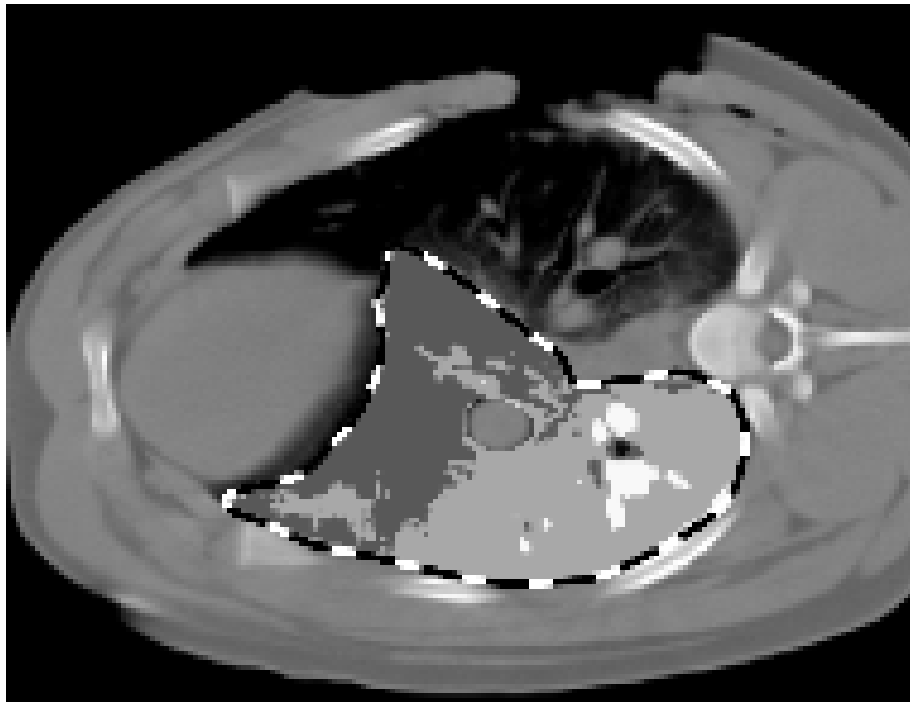


Inspiration

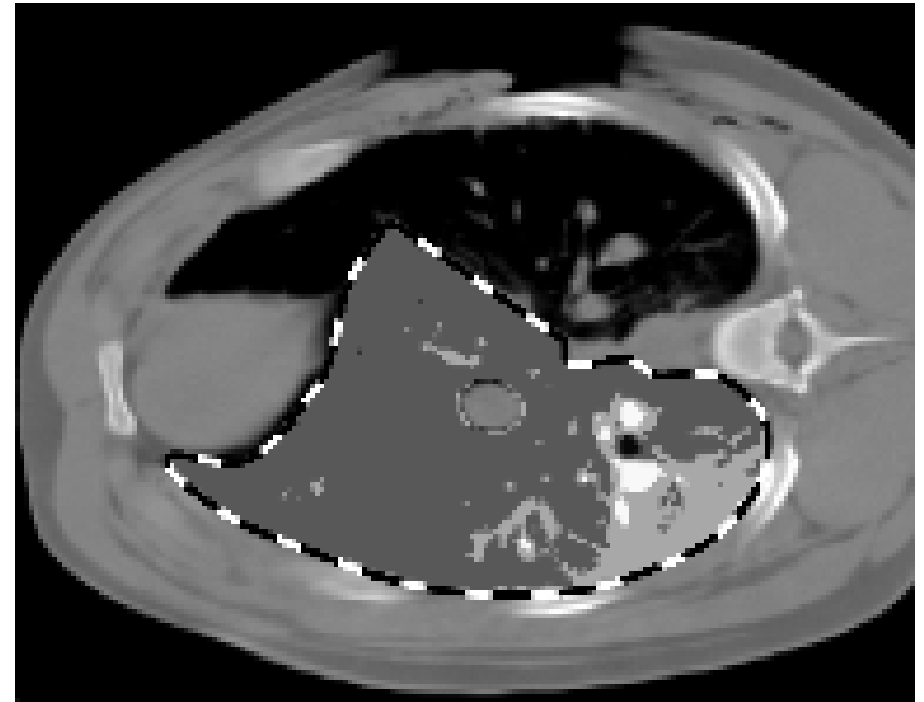
**Abbildung 3**

Repräsentative, juxtadiaphragmatische Lungen CT Bilder (ELV-Schwein Nummer 3). Die Bilder wurden während ELV (CT II) angefertigt. Überblähte (-1000 bis -900HE), normalbelüftete (-900 bis -500HE), minderbelüftete (-500 bis -100HE), und atelektatische (-100 bis 100HE) Lungenregionen wurden durch die Graustufen differenziert.

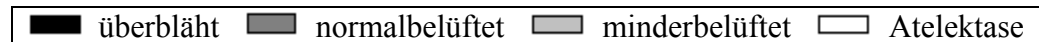
CT III: ZLV nach ELV



Expiration



Inspiration

**Abbildung 4**

Repräsentative, juxtadiaphragmatische Lungen CT Bilder (ELV-Schwein Nummer 3). Die Bilder wurden während ZLV nach ELV (CT III) angefertigt. Überblähte (-1000 bis -900HE), normalbelüftete (-900 bis -500HE), minderbelüftete (-500 bis -100HE), und atelektatische (-100 bis 100HE) Lungenregionen wurden durch die Graustufen differenziert.

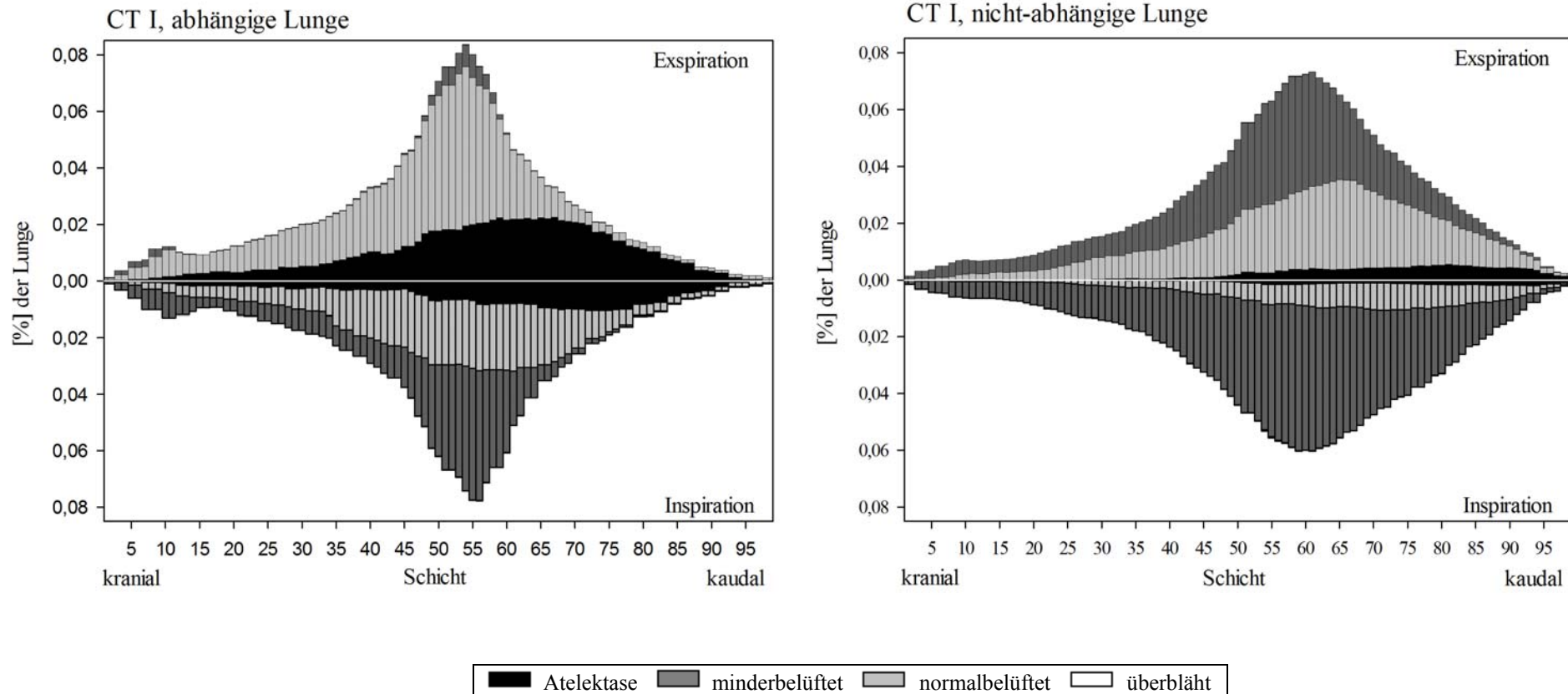


Abbildung 5

Die mittlere, schichtenweise end-expiratorische und end-inspiratorische Lungengewebeverteilung in kranio-kaudaler Richtung nach der Voxeldichte [überbläht (-1000 bis -900HE), normalbelüftet (-900 bis -500HE), minderbelüftet (-500 bis -100HE) und atelektatisch (-100 bis 100HE)] in der abhängigen und nicht-abhängigen Lunge (CT I, ZLV vor ELV).

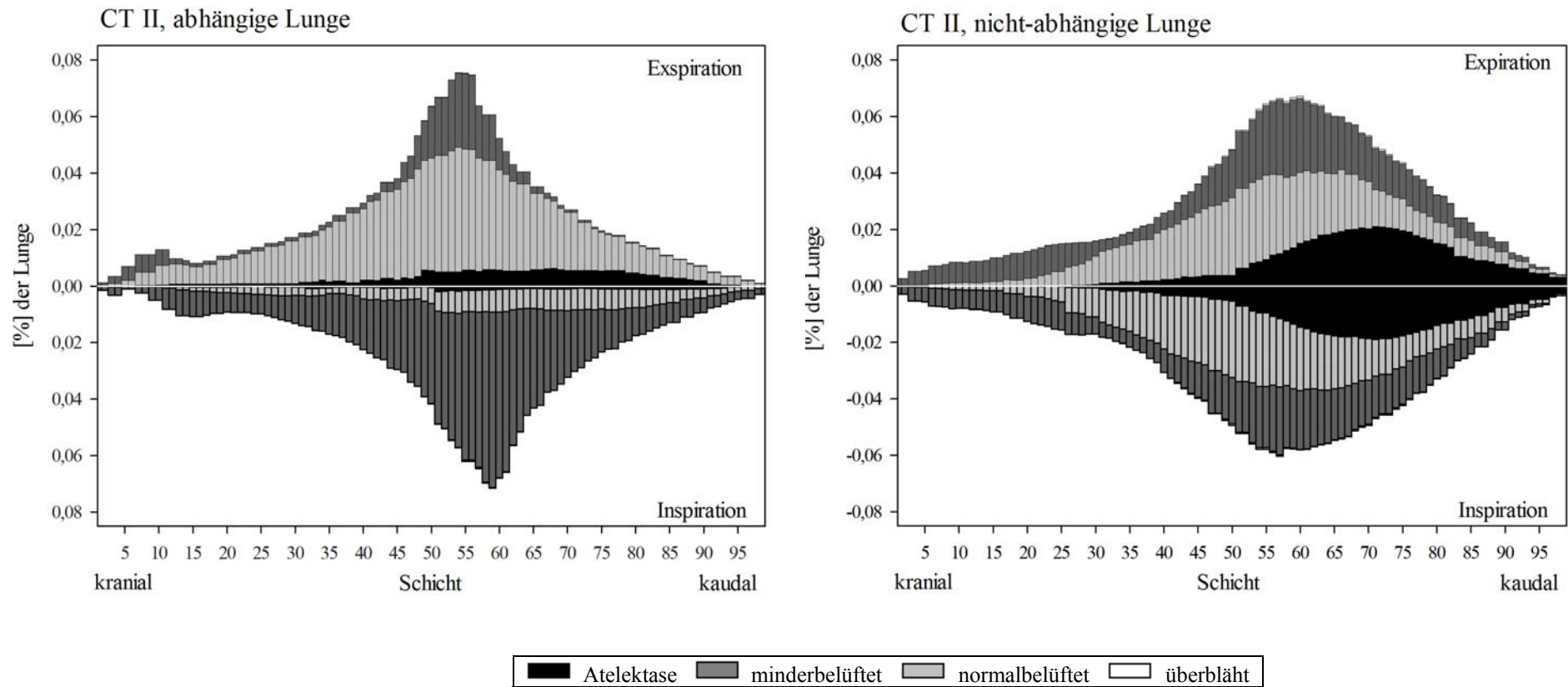


Abbildung 6

Die mittlere, schichtenweise end-expiratorische und end-inspiratorische Lungengewebeverteilung in kranio-kaudaler Richtung nach der Voxeldichte [überbläht (-1000 bis -900HE), normalbelüftet (-900 bis -500HE), minderbelüftet (-500 bis -100HE), und atelektatisch (-100 bis 100HE)] in der abhängigen und nicht-abhängigen Lunge (CT II, ELV).

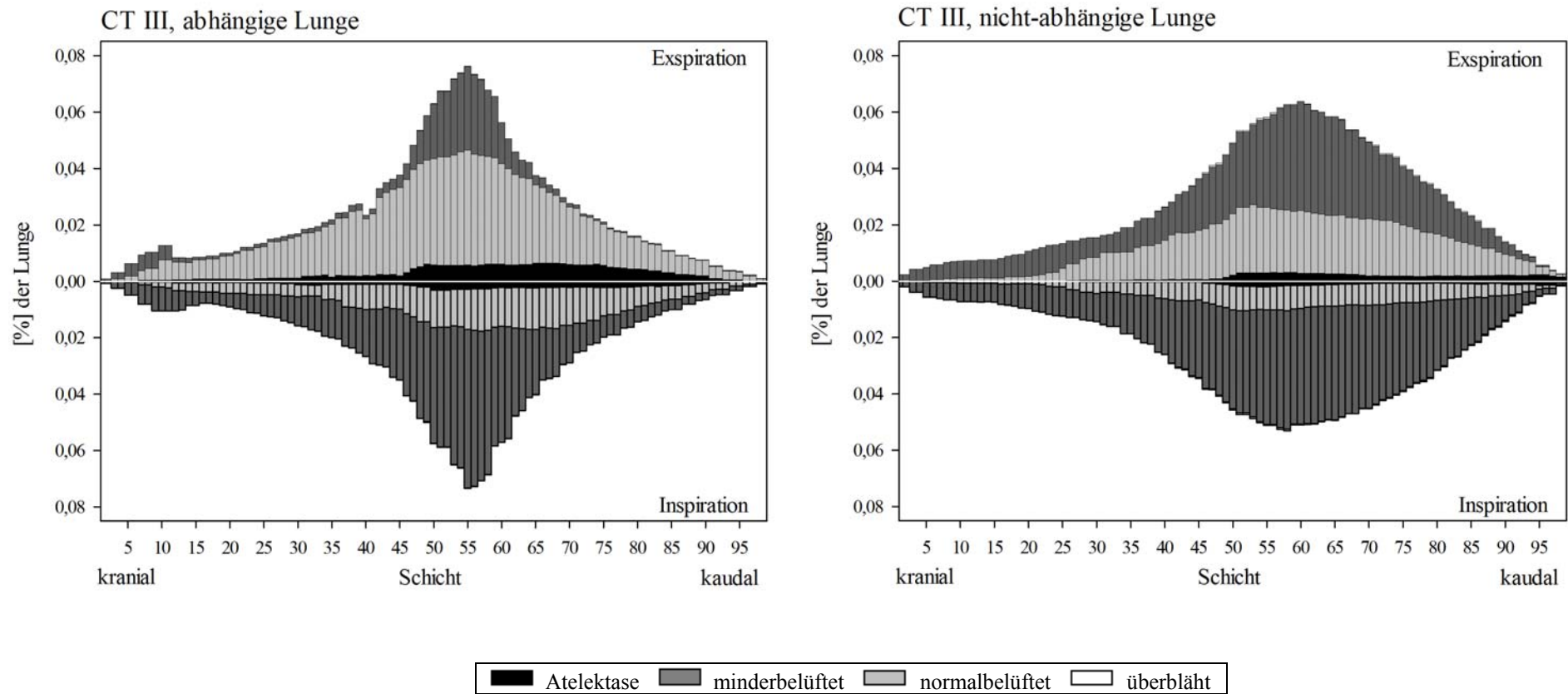


Abbildung 7

Die mittlere, schichtenweise end-expiratorische und end-inspiratorische Lungengewebeverteilung in kranio-kaudaler Richtung nach der Voxeldichte [überbläht (-1000 bis -900HE), normalbelüftet (-900 bis -500HE), minderbelüftet (-500 bis -100HE), und atelektatisch (-100 bis 100HE)] in der abhängigen und nicht-abhängigen Lunge (CT III, ZLV nach ELV).

3.5. Verteilung der Lungendichte in den CT Scans

In den Abbildungen 5 bis 7 ist die Verteilung der Voxel (Größe 1,2894mm³) nach der radiologischen Dichte schichtweise in kranio-kaudaler Richtung präsentiert, Tabellen 8 und 9 geben die Volumina und die relativen Anteile der Lungendichtekompartimente der ELV- und Kontrolltiere wieder. Die Daten werden getrennt nach Inspiration und Expiration in der abhängigen und nicht-abhängigen Lunge dargestellt.

Die Abbildungen 2 bis 4 zeigen repräsentative, juxtadiaphragmatische Lungen CT Bilder der ELV-Gruppe mit Darstellung der eingezeichneten auszuwertenden Regionen (ROIs) vor, während und nach der ELV.

Die normal- und minderbelüfteten Areale befanden sich in den apikalen Lungenregionen (Abb. 5-7). Die Atelektasen lagen überwiegend in den abhängigen und dorsalen Arealen (Abb. 3). Die Daten der Kontrolltiere zeigen, dass die räumliche Verteilung der Belüftung unabhängig von der Dauer des Experimentes war.

3.5.1. Regionale Dichteverteilung in den nicht- abhängigen Lungen

Vor der ELV zeigte das end-expiratorische Dichtespektrum des CT I entlang der kranio-kaudalen Achse eine gleichmäßige Verteilung der normal- und minderbelüfteten Regionen. Durch die Inspiration nahm das Lungenvolumen von 357ml auf 535ml zu (Tab. 8). Die minderbelüfteten Areale nahmen von 45% auf 17% ab, wohingegen sich die normal belüfteten Anteile von 48% auf 80% erhöhten. Atelektasen nahmen nur einen kleinen Anteil von 6% vor allem in kaudalen Lungenabschnitten ein, auch sie waren in Inspiration reduziert. Eine Überblähung war nicht nachweisbar (Abb. 5).

Im CT II war während der ELV in der nicht-abhängigen Lunge die end-inspiratorische und end-expiratorische Dichteverteilung identisch (Abb. 6), was das Fehlen der tidalen Beatmung zeigt. Atelektatisches Lungengewebe nahm in der kollabierten Lunge einen größeren Anteil als vor der ELV ein. Die normal belüfteten Areale waren reduziert. Abbildung 3 zeigt die kollabierete, nicht-abhängige Lunge in Expiration und Inspiration.

Nach Wiederaufnahme der ZLV war die Belüftungsverteilung der nicht-abhängigen Lunge in CT III identisch mit der initialen ZLV Belüftungsverteilung (Abb. 7). Abbildung 4 zeigt die Entfaltung der nicht-abhängigen Lunge nach ELV.

In den Dichtehistogrammen der Kontrolltiere zeigten sich in der nicht-abhängigen Lunge vor der ELV im CT I ebenfalls überwiegend normal- und minderbelüftete Areale. In den Aufnahmen der ZLV 90 Minuten nach ELV/ZLV (CT III) waren keine signifikanten Veränderungen in den definierten Dichtekompartimenten im Vergleich zu den Ausgangswerten festzustellen (Tabelle 8).

	CT I [ZLV vor ELV/ZLV]		CT II [nach 90min ELV/ZLV]		CT III [ZLV, 90min nach ELV/ZLV]	
	ELV- Gruppe	Kontroll- Gruppe	ELV- Gruppe	Kontroll- Gruppe	ELV- Gruppe	Kontroll- Gruppe
Expiration						
Lungenvolumen [%]	357(36) 100	335(32) 100	Kollaps	339(32) 100	394(53) 100	339(44) 100
Atelektase [%]	23(7) 6(2)	10(1) 3(1)	Kollaps	9(2) 3(1)	20(7) 5(1)	9(1) 3(1)
minderbelüftet [%]	161(19) 45(6)	70(4) 21(3)	Kollaps	78(3) 23(3)	159(23) 41(8)	81(12) 24(6)
normal belüftet [%]	173(38) 48(7)	255(36) 76(4)	Kollaps	250(36) 74(4)	213(54) 53(7)	248(50) 73(7)
überbläht [%]	0(0) 0(0)	1(0) 0(0)	Kollaps	0(0) 0(0)	2(1) 1(0)	0(0) 0(0)
Inspiration						
Lungenvolumen [%]	535(49) 100	415(33) 100	Kollaps	428(44) 100	517(80) 100	431(53) 100
Atelektase [%]	17(6) 3(1)	9(1) 2(0)	Kollaps	9(1) 2(0)	14(3) 3(0)	8(3) 2(1)
minderbelüftet [%]	89(12) 17(2)	45(6) 11(2)	Kollaps	48(9) 11(3)	93(14) 18(4)	46(3) 11(2)
normal belüftet [%]	428(43) 80(3)	360(37) 87(2)	Kollaps	371(49) 87(3)	406(83) 78(4)	376(58) 87(3)
überbläht [%]	1(1) 0(0)	1(0) 0(0)	Kollaps	1(0) 0(0)	4(1) 1(0)	1(0) 0(0)

Tabelle 8

Nicht-abhängige Lungen: Volumen der Lungenkompartimente [ml] und relative Anteile [%] bei End-Expiration und End-Inspiration. Daten während ZLV vor ELV und ZLV bei Kontrollen, während ELV/ZLV, und ZLV nach ELV/ZLV in Mittelwerten und Standardabweichung (SD).

3.5.2. Regionale Dichteverteilung in den abhängigen Lungen

Vor der ELV in CT I wurde die end-expiratorische Dichteverteilung der abhängigen Lungen mit 66% von minderbelüfteten Anteilen dominiert (Tab. 9). Weiterhin zeigten sich 29% hauptsächlich dorsal gelegene Atelektasen und nur ein kleiner Teil normalbelüfteter Areale (Abb. 5). Im end-inspiratorischen Zustand hat das Lungenvolumen von 313ml auf 417ml zugenommen. Die Atelektasen sind auf 14%, die minderbelüftete Lungenanteile auf 44% reduziert. Der Anteil normal belüfteter Areale ist verzehnfacht. Abbildung 2 zeigt die abhängige Lunge vor ELV mit überwiegend minderbelüfteten Arealen in der Expiration und überwiegend normal belüfteten Arealen in der Inspiration.

Das Dichtehistogramm des CT II der abhängigen Lungen zeigt, dass diese während der ELV das gesamte V_T aufnahm. Das end-expiratorische Lungenvolumen stieg von 313ml vor der ELV auf 413ml während der ELV, das entspricht 132% des Lungenvolumens unter ZLV. Die Atelektasen reduzierten sich auf 10%. Die normalbelüfteten Areale nahmen auf 19% zu; die minderbelüfteten Areale nahmen ebenfalls zu (71%). End-inspiratorisch nahm der Luftgehalt der Lunge zu. Das Lungenvolumen stieg auf 692ml. Die Atelektasen verminderten sich auf 2%, minderbelüftete Lungenanteile reduzierten sich auf 18%. Die normalbelüfteten Areale stiegen auf 79%. Die Lungenanteile, die dem tidalen Rekrutment unterlagen, nahmen unter ELV zu. Abbildung 3 zeigt die überwiegend minderbelüfteten Areale in der Expiration. Überblähte Lungenareale zwischen -900 und -1000HE waren nicht nachweisbar (Abb. 6, Tab. 9).

Nach Wiederaufnahme der ZLV überwogen end-expiratorisch im CT III minderbelüftete (70%) und normalbelüftete (21% , Abb. 7) Areale. Verglichen mit den Werten vor der ELV (CT I) waren die Atelektasenanteile vermindert und blieben in den abhängigen Lungen lokalisiert. Im inspiratorischen Atemstillstands-CT waren im Vergleich zu den Ausgangswerten (ZLV vor ELV) die Anteile an minderbelüfteten und atelektatischen Arealen reduziert. Die normalbelüfteten Anteile waren vermehrt. Das end-expiratorische Lungenvolumen ist von 313ml vor der ELV auf 404ml nach der ELV gestiegen. Abbildung 4 zeigt eine persistierende Verlagerung der abhängigen Lunge in den nicht-abhängigen Hemithorax.

Das Dichtehistogramm des CT I der abhängigen Lungen in den Kontrolltieren präsentierte überwiegend normal- und minderbelüftete Kompartimente und einen kleineren Anteil an kaudal gelegenen Atelektasen. Die Dichteverteilung nach 90 Minuten ZLV im CT II sowie nach 180 Minuten ZLV in CT III wiesen keine signifikanten Veränderungen auf (Tabelle 9).

	CT I [ZLV vor ELV/ZLV]		CT II [nach 90min ELV/ZLV]		CT III [ZLV, 90min nach ELV/ZLV]	
	ELV- Gruppe	Kontroll- Gruppe	ELV- Gruppe	Kontroll- Gruppe	ELV- Gruppe	Kontroll- Gruppe
Expiration						
Lungenvolumen [%]	313(27) 100	318(27) 100	413(42)* 100	309(21) [#] 100	404(37)* [100]	305(26) [#] 100
Atelektase [%]	92(13) 29(3)	15(4) [#] 5(1)	41(12)* 10(3)	16(4) [#] 5(1)	38(10)* 9(3)	16(3) [#] 5(1)
minderbelüftet [%]	206(15) 66(4)	166(13) 53(8)	294(19)* 71(6)	198(19) [#] 64(8)	280(24)* 70(6)	204(35) [#] 68(14)
normal belüftet [%]	14(7) 4(2)	137(36) [#] 43(8)	78(35)* 19(6)	94(29) 30(8)	86(31)* 21(6)	84(50) 27(14)
überbläht [%]	0(0) 0(0)	0(0) 0(0)	0(0) 0(0)	0(0) 0(0)	0(0) 0(0)	0(0) 0(0)
Inspiration						
Lungenvolumen [%]	417(34) 100	440(42) 100	692(74)* 100	418(29) [#] 100	571(79)* 100	408(37) 100
Atelektase [%]	60(15) 14(4)	12(5) [#] 3(1)	16(4)* 2(1)	12(4) 3(1)	19(6)* 3(1)	12(4) 3(1)
minderbelüftet [%]	184(13) 44(5)	68(15) [#] 16(4)	124(33)* 18(6)	86(23) 21(6)	171(37) 31(9)	93(27) [#] 23(7)
normal belüftet [%]	172(45) 41(9)	359(50) [#] 81(5)	551(96)* 79(7)	320(43) 76(7)	380(98)* 66(10)	301(55) 74(8)
überbläht [%]	1(0) 0(0)	1(0) 0(0)	1(1) 0(0)	1(0) 0(0)	1(0) 0(0)	1(0) 0(0)

Tabelle 9

Abhängige Lungen: Volumen der Lungenkompartimente [ml] und relative Anteile [%] bei End-Expiration und End-Inspiration. Daten während ZLV vor ELV und ZLV bei Kontrollen, während ELV/ZLV, und ZLV nach ELV/ZLV in Mittelwerten und Standardabweichung (SD). *= $p < 0,05$ vs. CT I, ELV-Gruppe; [#]= $p < 0,05$, ELV-Schweine vs. Kontrollen.

3.5.3. Lungendichtehistogramme

Die Dichteverteilung der Voxel in Beziehung zum gesamten Lungenvolumen der ELV-Schweine und der Kontrolltiere in End-Inspiration und End-Expiration ist in den Abbildungen 8 und 9 gezeigt.

In den Kontrolltieren änderte sich die globale Dichteverteilung in der abhängigen Lunge über die Zeit nicht.

Bei den ELV-Tieren zeigte die Dichteverteilung der abhängigen Lunge ein anderes Muster: die expiratorische Dichteverteilung zum Zeitpunkt T1 enthielt einen großen Anteil an sehr dichten Kompartimenten, und unter Inspiration ließ sich eine Verschiebung der gesamten Dichteverteilung zu geringerer Dichte beobachten. Die durch die ELV induzierte Verschiebung der mittleren Dichte der abhängigen Lunge persistierte in der ZLV Periode nach der ELV für mindestens 90 Minuten (T3).

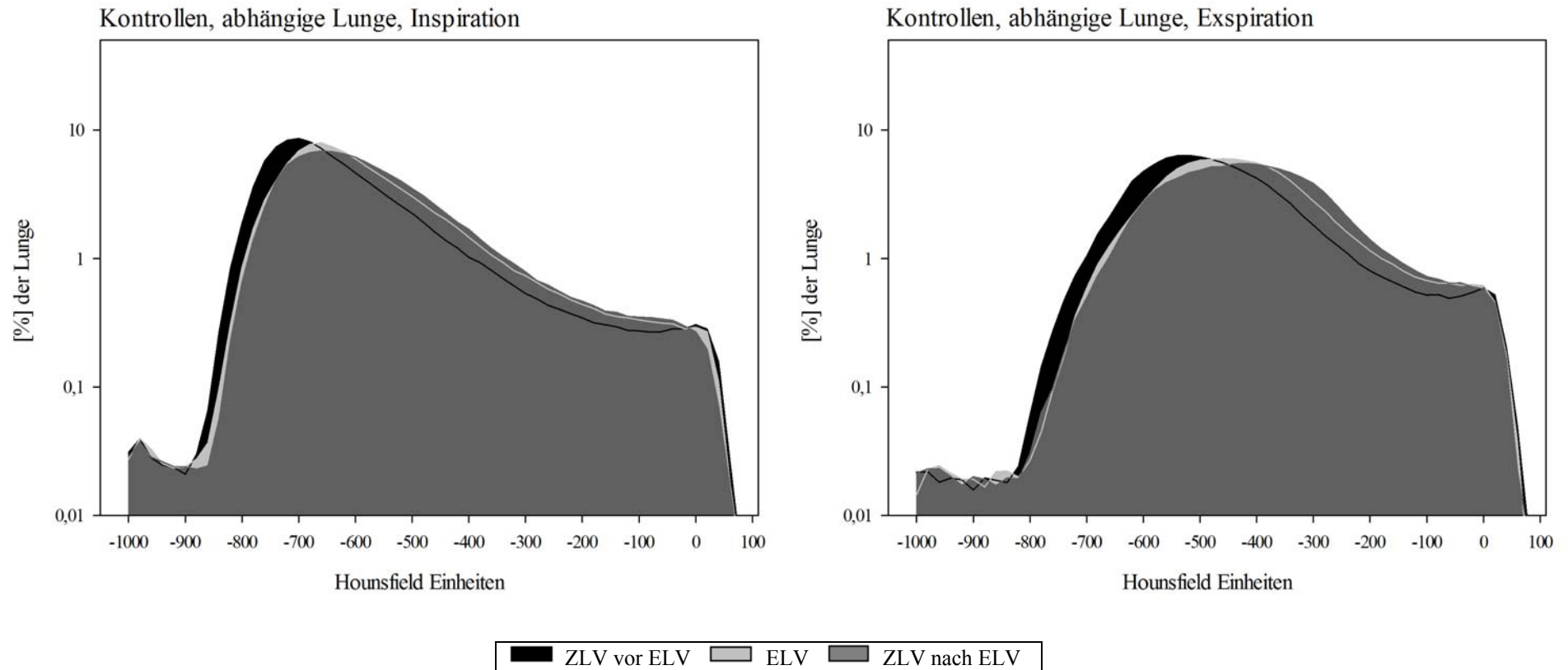


Abbildung 8

Verteilungshistogramm der Lungenvoxel der abhängigen Lunge der Kontrollen [Angaben in mittleren Prozent des end-inspiratorischen und end-expiratorischen Lungenvolumens] bei ZLV vor ELV, während ELV/ZLV bei den Kontrollen und während ZLV nach ELV/ZLV (*= $p < 0,05$ ELV vs. ZLV vor ELV; #= $p < 0,05$ ZLV nach ELV vs. ELV, in der Abbildung keine signifikanten Veränderungen).

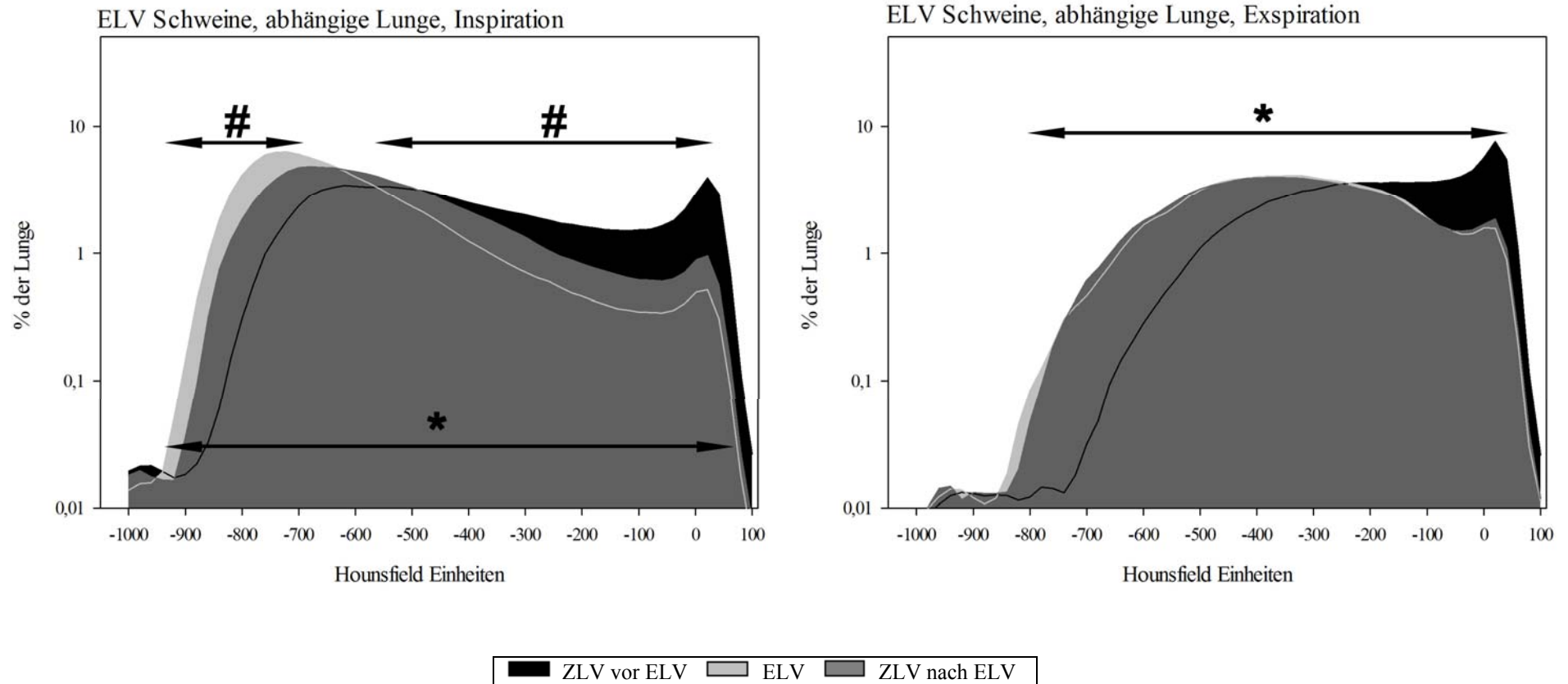


Abbildung 9

Verteilungshistogramm der Lungenvoxel der abhängigen Lunge der ELV-Schweine, [Angaben in mittleren Prozent des end-inspiratorischen und end-expiratorischen Lungenvolumens] bei ZLV vor ELV, während ELV/ZLV und während ZLV nach ELV/ZLV (*= $p < 0,05$ ELV vs. ZLV vor ELV; #= $p < 0,05$ ZLV nach ELV vs. ELV)

4. Diskussion

4.1. Beatmungsassoziierter Lungenschaden nach Ein-Lungen-Ventilation

Die Ein-Lungen-Ventilation (ELV) während thoraxchirurgischer Eingriffe setzt die beatmete, abhängige Lunge einer erhöhten mechanischen Belastung aus und führt zum vermehrten Auftreten eines Alveolarschadens. Verschiedene Pathomechanismen der Beatmung während der ELV kommen ursächlich für die Lungenschädigung in Betracht:

Barotrauma

Bereits 1939 beschrieb Macklin die Auswirkungen hoher Beatmungsdrücke auf die Lunge. Er schildert die Formierung von Luftleckagen entlang der bronchovesikulären Scheide, in deren Folge es zur Ausbildung eines Pneumomediastinums, subkutanen Emphysems, Pneumothorax, Pneumoperikards, Pneumoretroperitoneums, interstitiellen Lungenemphysems oder systemischen Luftembolien kommt [22, 23]. Inspiriert durch eine Untersuchung an Trompetenspielern, deren Lungen mehrmals pro Tag einem Druck über 150cmH₂O unterlagen ohne ein Barotrauma zu entwickeln [24], konnten Studien an verschiedenen Versuchstieren zeigen, dass nicht nur der Beatmungsdruck für die Entwicklung eines Barotraumas verantwortlich ist, sondern auch das Tidalvolumen (V_T) und die damit verbundene Lungendehnung. Diese Studien zeigten, dass durch das Bandagieren des Thorax trotz hoher Beatmungsdrücke die Ausbildung eines Lungenschadens verhindert werden kann [25-27].

Ausschlaggebend für die Schädigung der Lunge ist somit nicht allein der Atemwegsdruck, sondern die Differenz zwischen dem alveolären und pleuralen Druck, der transpulmonale Druck. Eine niedrige Compliance des Thorax wirkt daher protektiv, während bei erhöhter Compliance des Thorax, wie z. B. bei jungen Versuchstieren mit noch elastischem Brustkorb oder bei der ELV, bei der die elastischen Rückstellkräfte der Thoraxwand fehlen, eine erhöhte Vulnerabilität des Lungengewebes gegenüber hohen Beatmungsdrücken vorliegt.

Volutrauma

Nicht der hohe Beatmungsdruck per se, sondern eine starke Dehnung des Lungengewebes durch hohe Tidalvolumina sind also der Auslöser für die Schädigung der Lunge durch die Beatmung [25]. Um diesem Umstand Rechnung zu tragen wurde der Begriff Volutrauma eingeführt. Die Dehnung der Alveolarwände, bestehend aus Gefäßendothelien, der Basalmembran und den Typ-I-Pneumozyten, führt zur erhöhten Permeabilität der Blut-Luft-Schranke. Somit können Plasmaproteine aus den Kapillaren in das Interstitium und die Alveolen übertreten, es kommt zur Bildung eines nichtkardialen Lungenödems, eines Permeabilitätsödems.

Andere Studien zeigten die histomorphologischen Effekte der Beatmung mit hohem V_T : akut ist ein diffuser Alveolarschaden mit der Bildung von hyalinen Membranen, Alveolarblutungen und Einwanderung von neutrophilen Granulozyten sichtbar. Im Verlauf einiger Tage kollabieren die Alveolarräume und die Fibroblasten und Typ-II-Pneumozyten proliferieren. Dies sind Veränderungen, die auch bei einem ARDS auftreten [28]. Atemwegsdrücke von mehr als 30cmH₂O während ELV bei einem Atemzugvolumen von 8-12ml·kg⁻¹ KG zur ausreichenden Oxygenierung des Blutes führen zu erheblichen Gewebstress, während eine Reduktion der Atemzugvolumina den Lungenschaden nach ELV minimiert [10].

Atelektrauma

Das zyklische Öffnen und Kollabieren der Alveolen führt zu einem Scherstress mit erheblich erhöhten transmuralen Drücken im Lungengewebe. Mead et al. beschreiben, dass in der ungleichmäßig belüfteten Lunge bei der Eröffnung kollabierter Areale bei einem transpulmonalen Druck von 30cmH₂O ein Druck von ungefähr 140cmH₂O auf das periatelektatische Gewebe wirkt [29]. Scherkräfte und Dehnung zerstören die bronchoalveoläre Integrität [30, 31] und führen zur Freisetzung von proinflammatorischen Mediatoren [32, 33]. Sie wurden als Schlüsselfaktoren für die Initiierung einer Entzündungsreaktion identifiziert [16, 34, 35]. Eine vor kurzem durchgeführte histologische Auswertung von Lungengewebe aus Schweinen, die ein vergleichbares ELV-Protokoll durchlaufen haben, zeigt die Lungenschäden des zyklischen Rekrutment: ein signifikantes interstitielles und alveoläres Ödem, Mikrohäorrhagien, Neutrophileninfiltration und Lungenüberdehnung [15]. Neben der mechanischen Beeinträchtigung der Lunge wird auch die Funktion des Surfactant gestört, der Austritt von Flüssigkeit in die Alveolen begünstigt [36] und ein hypoxischer Schaden induziert [23].

Systemische Freisetzung von proinflammatorischen Mediatoren

Physikalische Reize wie Dehnung oder Spannung führen zu einer inflammatorischen Antwort der Lunge. Dieser Vorgang wird Biotrauma genannt. Studien zeigen, dass die Ventilation gesunder Lungen zur Vermehrung von pro- und antiinflammatorischen Zytokinen [32] und Einwanderung von Neutrophilen führen kann [37]. Lungen mit vorbestehend gestörter Zytokinbalance sind im Sinne der „multiple hit theory“ besonders empfindlich für die Entwicklung eines beatmungsassoziierten Lungenschadens. Solche Dysbalancen treten nach jeder Art der Lungenresektion [12, 38], Ösophagektomie [39] und bei Patienten mit malignen Erkrankungen auf [40, 41].

Pulmonalkapilläre Stressinsuffizienz

Während der ELV fließen 90% des pulmonalen Blutflusses durch die untere, beatmete Lunge. Dies führt zu der Erhöhung des pulmonalarteriellen Blutdrucks [42] und des pulmonalkapillären Drucks. Die vergrößerten hämodynamischen Scherkräfte können unter Umständen eine mechanische Stressinsuffizienz der Lungenkapillaren verursachen [43].

In einer kürzlich durchgeführten SPECT-Studie mit anschließender histopathologischer Auswertung wurde gezeigt, dass die Umverteilung der Perfusion in die abhängige Lunge bei Schweinen auch nach der ELV bestehen bleibt und den Alveolarschaden verstärkt [15].

Der transmurale Druck und die Inflation der Lunge bewirken eine Dehnung sowohl der Alveolen als auch der direkt benachbarten Kapillaren. Eine dritte Krafteinwirkung wird durch die Oberflächenspannung der Alveolen hervorgerufen. Diese wird mit zunehmendem Radius größer.

Neben der Zunahme des hämodynamischen Scherstress während der ELV kommt es auch zur Zunahme des kapillären Filtrationsdrucks mit konsekutiver Translokation von Flüssigkeit und Proteinen in den interstitiellen Raum und somit zur Ausbildung eines Lungenödems.

Produktion reaktiver Sauerstoffradikale

Die zur Vermeidung der Hypoxämie verwendete hohe inspiratorische Sauerstoffkonzentration kann zu oxidativem Stress und Lungenschäden durch die Bildung von reaktiven Sauerstoffderivaten führen [44, 45]. Dies sind sehr reaktionsfreudige Verbindungen, die die Zellen schädigen, indem sie mit Proteinen, Lipiden oder der DNA reagieren. Die Beeinträchtigung des Endothels und Epithels der alveolokapillären Membran führt zu einer erhöhten Permeabilität mit Ausbildung eines proteinreichen Ödems. Es entsteht das Bild eines akuten Lungenschadens.

Ischämie-Reperfusionsschaden

Während der ELV kollabiert die nicht-abhängige Lunge und die Durchblutung ist stark reduziert. Der Sauerstoffmangel führt lokal zu einer anaeroben Stoffwechsellage, zur Laktazidose und veränderter Enzymkinetik. Längerfristig ist eine Zellzerstörung und Bildung eines interstitiellen Ödems möglich. Nach Wiederbelüftung nimmt die Perfusion zu und eventuell entstandene toxische Metaboliten der nicht-abhängigen Lunge können über den Blutkreislauf in die abhängige Lunge gelangen [46, 47].

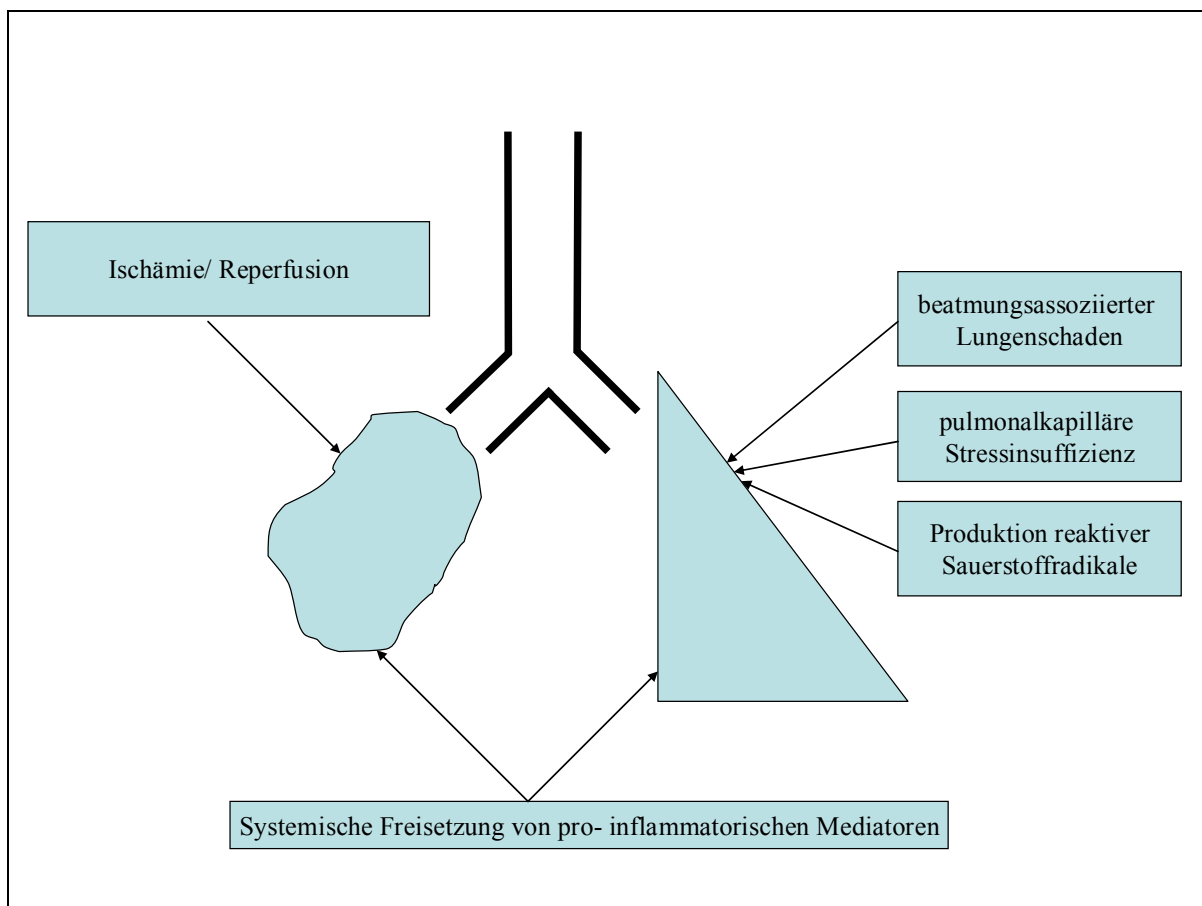


Abbildung 10 Schädigungsmechanismen der ELV [48]

4.2. Methodendiskussion

Die Verwendung eines hohen V_T während der ELV führt zu der Entwicklung eines beatmungsassoziierten Lungenschadens. In früheren Studien konnte jedoch auch die Ausbildung eines Lungenschadens durch ein Atelektrauma der beatmeten, abhängigen Lunge gezeigt werden.

In der vorliegenden Arbeit wird das Auftreten des zyklischen Rekrutments und der Überblähung vor, während und nach ELV durch die Analyse von Computertomografiebildern untersucht.

Zu den Komponenten der Lunge, welche die röntgenologische Dichte beeinflussen, gehören das Alveolargas (-1000HE), das Lungengewebe (50HE) und das Blut (50HE) in den Kapillaren. Allein anhand der Lungendichte kann in der Computertomografie keine eindeutige Aussage über den Dehnungszustand der Lunge getroffen werden [49]. Auch eine Differenzierung zwischen Lungenverdichtung durch Lungenkollaps oder Flüssigkeitsübertritt in die Alveolen ist nicht möglich. Die Kombination der CT Studien mit histologischen Untersuchungen gibt Aufschluss über die genannten Fragen.

Verschiedene Forschergruppen führten Untersuchungen über die Verteilung von Atelektasen und die Belüftung in der Lunge durch. Die computertomografischen Untersuchungen von Gattinoni et al. [50, 51] und Puybasset et al. [52, 53] von Lungen bei ARDS-Patienten führten zu neuen Erkenntnissen in der Pathophysiologie der Erkrankung, die das Beatmungskonzept grundlegend veränderten und zu einer Verringerung der Mortalität führten. Untersuchungen über die Entwicklung von Atelektasen während Narkose und deren Reduktion durch verschiedene Beatmungsparameter wurden von Hedenstierna et. al. durchgeführt [54, 55].

Anhand des Luftgehaltes werden vier Lungenkompartimente definiert, wobei in der Literatur die genaue Lage der Grenzen variiert. Wir legten die Grenzen der Lungenkompartimente nach Gattinoni et al. fest [21] und bezeichnen daher Dichten von -1000 bis -900 HE als überbläht, normalbelüftet von -900 bis -500HE, minderbelüftet von -500 bis -100HE und atelektatisch von -100 bis 100HE [20, 21, 56]. Die als atelektatisch definierten Areale bestehen aus kollabiertem Lungengewebe, Zellablagerungen, Blut, Extrazellulärflüssigkeit und weniger als 10% Luft [50]. Die Dichten der genannten Bestandteile liegen sehr eng beieinander (50HE)

und der Grauwert der Voxel bildet ein Verhältnis der bildgebenden Strukturen, sodass es nicht möglich ist, im CT die Ursache für die Dichtezunahme zu verifizieren.

Das Blut beeinträchtigt die Lungendichte maßgeblich. Dies zeigt zum Beispiel die Verringerung der röntgenologischen Lungendichte bei einem Valsalva-Manöver am Ende der Inspiration [57]. Durch die Zunahme des thorakalen Drucks wird der venöse Rückstrom in den Thorax gemindert und somit der Blutgehalt der Lunge verringert. Obwohl das Gasvolumen konstant bleibt, nimmt hier die Lungendichte im CT zu. Die Zunahme der Perfusion während der ELV kann daher eine Überblähung maskieren.

Eine wichtige Fehlerquelle in der Dichtebestimmung der Lunge durch CT Messungen stellen die Partialvolumeneffekte dar [17]. Die Voxel am Rand der Lunge enthalten sowohl Lungengewebe als auch das umgebende, dichtere Thoraxwandgewebe und erhöhen die mittlere Dichte der randständigen Voxel in den einzelnen Lungenschichten. Am Lungenapex und in den Rezessus, wo die Lungenoberfläche im Verhältnis zum Volumen am größten ist, sind die Partialvolumeneffekte besonders bedeutsam. Sie können durch eine möglichst hohe Auflösung des CT Scanners minimiert werden.

Eine weitere Limitation liegt in den statischen CT Aufnahmen. Das end-expiratorische bzw. end-inspiratorische Atemanhalten verlängert den Atemzyklus. Die Luft kann sich in der Inspiration besser in der Lunge verteilen und auch die Alveolen in peripher liegenden Bereichen der Lunge öffnen. In der Expiration kann die Luft auch aus den kleinen Alveolen strömen. Atelektatische Lungenareale können somit in End-Inspiration unterschätzt und in End-Expiration überschätzt werden [58]. Die Verfälschung der Werte durch statische CT Aufnahmen und Bewegungsartefakte wird durch möglichst kurze Scanzeiten minimiert.

Die Verwendung von Schweinen als experimentelles Modell der menschlichen Lunge ist etabliert [59]. Die Schweinelunge enthält zwei Lungenlappen auf der linken Seite und vier auf der rechten Seite. Dieser zusätzliche Lungenlappen heißt Lobus accessorius pulmonis dextri [60]. Die Ventilation des rechten oberen Lungenlappens unterscheidet sich von der des Menschen, da bei Schweinen über einen Trachealbronchus eine direkte Verbindung zur Trachea besteht. Die Lungenvolumina des Schweines und des Menschen sind vergleichbar, was für respiratorische Studien als vorteilhaft angesehen wird. Das pulmonale Gefäßbett ist ebenfalls dem des Menschen sehr ähnlich. Auch der Feinbau der Atemwege ist, bis auf eine

Ausnahme, vergleichbar: Die Knorpelspannen in der Schweinelunge reichen weiter distal als in der Menschenlunge. Dieses erklärt die geringere Atelektasenbildung der Schweinelunge. Zu den physiologischen Unterschieden der pulmonalen Perfusion zwischen Schweinen und Menschen gehört eine effektivere HPV [61, 62] und somit ein geringerer intrapulmonaler Shunt. Auch in der vorliegenden Untersuchung führen die großen atelektatischen Regionen zu einem vergleichsweise kleinen intrapulmonalen Shunt von nur 3,5%.

Die Anzahl von neun Schweinen für die Untersuchung der Belüftung der Lunge ist repräsentativ, weil die interindividuelle Variabilität klein war. Der Versuchsaufbau entsprach den klinischen Bedingungen. Das fixe Beatmungsprotokoll mit einem V_T von $10 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \text{ KG}$ hingegen entspricht nicht den realen Bedingungen. In der klinischen Praxis werden die Ventilationsparameter der aktuellen Situation angepasst.

Die Kontrolltiere unterlagen keiner Thorakotomie und Manipulation der Lunge. Daher ist ein direkter Vergleich der Daten zwischen den Kontrolltieren und den ELV-Tieren nicht möglich. Die Daten der Kontrolltiere dienen dem Nachweis der Stabilität des experimentellen Modells über die Zeit.

4.3. Ergebnisdiskussion

Die Zielsetzung dieser Arbeit war, das Auftreten der zyklischen Rekrutierung unter ELV zu untersuchen und die Bedeutung der Überblähung zu prüfen. Die Auswertung der CT Daten zeigte große quantitative Unterschiede bezüglich der Menge der atelektatischen Lungenregionen zwischen dem Ende der Inspiration und dem Ende der Expiration in der abhängigen, beatmeten Lunge vor, während und nach ELV. Die Mengenunterschiede atelektatischen Gewebes zwischen Inspiration und Expiration spiegeln ein signifikantes zyklisches Kollabieren in der abhängigen Lunge wider [63, 64]. Dies kann zu einem histologisch sichtbaren Schaden des Lungenparenchyms führen [15, 65]. Eine relevante Überblähung konnte in dieser Studie nicht gezeigt werden.

Die Verteilung des atelektatischen Gewebes dieser Untersuchung deckt sich mit den Angaben in der Literatur. Der Wechsel von der Rücken- in die Seitenlage führt zu einer Reduktion der funktionellen Residualkapazität in der abhängigen Lunge und zu einer Verschiebung des

Beatmungsmaximums in die nicht-abhängige Lunge [58]. Die Atelektasen der dorsalen Regionen beider Lungen verschieben sich innerhalb von 20 Minuten nach Seitenlagerung [55] in die abhängige Lunge [66]. Im Vergleich zu den Kontrolltieren und Ergebnissen anderer Studien liegen bei den ELV-Tieren in der Expiration mehr Lungenareale sehr hoher Dichte mit Werten von bis zu 29% des abhängigen Lungenvolumens vor. Eine Erklärung hierfür könnte die Platzierung und Insufflation des Bronchusblockers unter fiberoptischer Kontrolle bei den ELV-Schweinen sein. Die zwei- bis dreiminütige Manipulation erfolgte an den zur Atmosphäre offenen Atemwegen und könnte unabhängig vom ventilatorischen Stress Effekte auf das Lungenparenchym gehabt haben. Diese Prozedur war jedoch notwendig, um die exakte Lage des Blockers zu verifizieren und respiratorische Komplikationen durch Cuffherniation zu vermeiden. Weiterhin sind die pulmonalen Druckdifferenzen der vorliegenden Studie kleiner als in der Literatur beschrieben [67, 68].

Ein PEEP von 5cmH₂O kann der Bildung von Atelektasen sowie dem zyklischen Öffnen und Schließen der Alveolen entgegenwirken. In der vorliegenden Arbeit war dieser Druck jedoch nicht ausreichend um die Alveolen der abhängigen Lunge offen zu halten. Der Verlust des Muskeltonus, die Verlagerung des Zwerchfells nach kranial und das Gewicht des Herzens [69, 70] führen zur Kompression des abhängigen Lungengewebes. In einer ELV-Studie von Tusman et al. wurde bei Patienten ein PEEP von 20cmH₂O benötigt, um kollabierte Lungenareale zu rekrutieren und offen zu halten [71]. Ein solcher PEEP zur Beseitigung aller Atelektasen erfordert sehr hohe intrapulmonale Drücke und birgt die Gefahr der Überdehnung in den nicht-abhängigen Arealen.

Die Zusammensetzung der Alveolarluft hat einen Einfluss auf die Stabilität der Lunge. Eine Reduktion der inspiratorischen Sauerstoffkonzentration auf 40% kann die Lungen nach einem Rekrutierungsmanöver für einige Zeit vor einem erneuten Kollabieren schützen [72]. Die während der ELV routinemäßig eingesetzte inspiratorische Sauerstoffkonzentration von 100% induziert daher möglicherweise eine erhöhte Atelektasenbildung [73]. Eine inspiratorische Sauerstoffkonzentration von 40%, die in dieser Studie verwendet wurde, war jedoch nicht ausreichend, um das Auftreten von Atelektasen von bis zu 29% des expiratorischen Lungenvolumens zu verhindern.

Die CT Daten zeigten eine normale Belüftung der nicht-abhängigen Lunge in Seitenlage vor der ELV. Die abhängige Lunge hingegen wies einen erheblichen Anteil atelektatischen

Gewebes auf. Dieser Belüftungsgradient von abhängigen zu nicht-abhängigen Lungenregionen ist auch in anderen Studien nachweisbar [55, 66] und entspricht dem Gradienten des Pleuradrucks. In der aufrechten Lunge entsteht er durch die Formunterschiede zwischen Lunge und Thorax [74, 75] und wird von der Gravitationskraft, die auf Herz, Lunge und das Abdomen wirkt, beeinflusst. In der Seitenlage ist die Spannung des Zwerchfells und somit die Übertragung des hydrostatischen Drucks des Abdomens auf die abhängige Lunge maßgeblich für die Größe des Pleuradruckgradienten [74] und damit für die Belüftungsverteilung der Lunge. Während der Muskelrelaxation ist der Pleuradruckgradient erhöht und daher die abhängige Lunge schlechter belüftet.

Während der ELV sind die atelektatischen Lungenareale reduziert. Es kommt gegenüber der Zwei-Lungen-Ventilation (ZLV) end-inspiratorisch zu einer Verminderung und end-expiratorisch zu einer Vermehrung der minderbelüfteten Areale. Der Luftgehalt in der abhängigen Lunge ist erhöht. Atelektatisches Gewebe wurde zu minderbelüftetem Gewebe, und Teile des minderbelüftete Gewebes zu normalbelüftetem Gewebe. Das zyklische Rekrutment ist nicht auf die atelektatischen Regionen beschränkt, einige Autoren schließen die Umwandlung minderbelüfteter in normalbelüftete Lungenareale ein [76]. Somit ist das Lungengewebe, das einem tidalen Rekrutment unterliegt, während der ELV vermehrt.

Obwohl die abhängige Lunge mit dem gesamten V_T von $10\text{ml}\cdot\text{kg}^{-1}\text{KG}$ beatmet wurde und es einen signifikanten Anstieg des Atemwegspitzendrucks und des Atemwegsplateaudrucks gab, zeigen die CT Bilder keinen relevanten Anteil überblähter Lungenareale. Das Fehlen der überblähten Areale ist jedoch nicht zwingend als fehlende Überdehnung während der ELV zu interpretieren. Wie bereits beschrieben, besteht die Möglichkeit, dass die Effekte der Perfusionszunahme die Belüftungs Zunahme im CT maskieren. Es finden sich Hinweise für die Überblähung der Lunge: Die durchschnittliche Dichte der abhängigen Lunge ist während und nach der ELV verringert, ungeachtet der Zunahme der Perfusion während und nach ELV. Auf den CT Bildern nimmt die abhängige Lunge während der ELV fast den gesamten intrathorakalen Raum ein. End-inspiratorisch beträgt das Lungenvolumen 166% des abhängigen Lungenvolumens unter ZLV. Bei Schweinen, die dasselbe ELV-Protokoll durchlaufen haben, konnte histologisch eine Überdehnung gezeigt werden [14, 15]. Eine andere Arbeitsgruppe zeigte in einer CT Studie an Schafen histologisch, dass überdehnte Lungenareale sowohl in atelektatischen als auch den angrenzenden Lungenarealen auftreten. Dieses betraf kleine Areale von 10 bis 30 Alveolen [65]. Das Volumen eines pulmonalen

Acinus bei funktioneller Residualkapazität (FRC) beträgt 16 bis 22mm³. Bei einer CT Schichtdicke von 10mm und einer Bildmatrix von 256x256 hat ein Voxel ein Volumen von 10x1,5x1,5=22,5mm³. In expiratorischer Atemruhelage (FRC) werden daher ca. 2000 Alveolen in einem Voxel dargestellt. Weist ein Acinus keinen Luftgehalt auf, so beträgt sein Volumen ca. 2mm³. In diesem Fall enthält ein Voxel 10 gaslose Acini bzw. 20000 Alveolen [76]. Für den Nachweis einer Überdehnung sowohl der abhängigen als auch der nicht abhängigen Lunge ist die vorliegende Methode daher kritisch zu betrachten.

In der nicht-abhängigen Lunge war 90 Minuten nach der ELV im Vergleich zum CT I kein Unterschied in der Dichteverteilung zu sehen. Das 90 minütige Kollabieren der Lunge, die manuelle Kompression und wiederholten Rekrutierungsmanöver führten bei gleichen Beatmungseinstellungen zu keiner signifikanten Veränderung der Menge und der Verteilung der radiologischen Dichte im CT Bild.

In der abhängigen Lunge dagegen waren im CT III eine Verminderung des Anteils der Atelektasen zugunsten der belüfteten Areale und eine Abnahme der röntgenologischen Dichte zu sehen. Die expiratorische Ruhelage der beatmeten Lunge hatte sich in Richtung Inspiration verschoben; es erfolgte keine Rückkehr zu den Belüftungsverhältnissen vor der ELV, obwohl das gleiche Atemzugvolumen von 10ml·kg⁻¹ KG und die gleiche Atemfrequenz verwendet wurden und keine signifikante Veränderung der Atemwegsdrücke auftraten. Denkbare Mechanismen für das erhöhte Lungenvolumen und den erhöhten Gasgehalt sind möglicherweise verringerte elastische Rückstellkräfte der Lunge, was sich jedoch im CT nicht beweisen lässt.

Die beschriebenen Veränderungen der Hämodynamik, der Ventilation und des Gasaustausches während der ELV waren im Anschluss wieder rückläufig. Sie entsprechen der Pathophysiologie dieser Prozedur und sind mit den Werten anderer Studien vergleichbar [15, 67].

4.4. Schlussfolgerungen

Die Ergebnisse dieser Arbeit konnten zeigen, dass bei der ELV mit einem V_T von $10\text{ml}\cdot\text{kg}^{-1}$ KG ein erhebliches zyklisches Rekrutment auftritt. Eine Überblähung konnte nicht nachgewiesen werden. Die eingangs aufgestellten Nullhypothesen können verworfen werden. Das zyklische Rekrutment ist ein wichtiger Faktor bei der Entwicklung des beatmungsassoziierten Lungenschadens [30, 33, 77]. Zum Erreichen eines bestmöglichen Ergebnisses für den Patienten und zur Reduktion der Komplikationen der ELV ist daher die Minimierung der zyklischen Rekrutierung des Lungengewebes notwendig.

In der Literatur wird zur Reduktion des beatmungsassoziierten Lungenschadens die lungenprotektive Beatmung beschrieben. Das Konzept beinhaltet zur Minimierung des Volutraumas die Reduktion des V_T auf $6\text{ml}\cdot\text{kg}^{-1}$ KG und eine Begrenzung des maximalen Plateau-Atemwegsdruck auf $20\text{cmH}_2\text{O}$. Weiterhin wird zur Verringerung des zyklischen Rekrutments die Verwendung eines PEEP von 5 bis $10\text{cmH}_2\text{O}$ empfohlen, insbesondere bei Patienten ohne auto-PEEP [54, 78-81]. Darüber hinaus verbessern Rekrutierungsmanöver die Belüftung der Lunge und führen so zu einer Reduktion des zyklischen mechanischen Stresses [82].

Möglicherweise ist eine Verringerung des zyklischen Rekrutments während der ELV ebenfalls durch die Reduktion des V_T zu erreichen. In der Literatur wird die Reduktion der Surfactantproduktion durch die Inflation der Lunge auf die totale Lungenkapazität beschrieben [83], was zu einer vermehrten Atelektasenbildung führt. Die Effekte eines kleineren V_T auf das zyklische Rekrutment unter ELV sollten in weiteren Studien untersucht werden.

5. Zusammenfassung

Die ELV während thoraxchirurgischer Eingriffe setzt die abhängige, beatmete Lunge einer erhöhten mechanischen Belastung aus. Histologische Untersuchungen dieser Lunge konnten einen Alveolarschaden der abhängigen Lunge zeigen [14, 15]. Die Zielsetzung dieser Arbeit war, durch die Analyse von CT Daten das Auftreten des zyklischen Rekrutments unter ELV zu untersuchen und die Bedeutung der Überblähung zu prüfen.

Neun Schweine wurden anästhesiert und ventiliert. Die Lungen von sechs Schweinen wurden mittels Bronchusblocker separiert und eine ELV mit einem V_T von $10\text{ml}\cdot\text{kg}^{-1}\text{KG}$ sowie eine Thorakotomie durchgeführt. Drei Tiere stellten die Kontrollgruppe dar, die keiner ELV und keiner Thorakotomie unterzogen wurden. Vor, während und nach ELV wurden statische end-expiratorische und end-inspiratorische CT Bilder in der Studiengruppe angefertigt. In der Kontrollgruppe wurden die Aufnahmen zu korrespondierenden Zeitpunkten erhoben. In den CT Bildern wurden die Lungen als auszuwertende Regionen (ROIs) abgegrenzt. Durch die Festlegung von Dichteintervallen wurden vier Belüftungskompartimente - überbläht, normal belüftet, minderbelüftet und atelektatisch - definiert.

Die abhängigen Lungen enthielten während ZLV vor ELV überwiegend minderbelüftete und atelektatische Regionen und zeigten ein signifikantes tidales Rekrutment. Die Menge der Atelektasen betrug end-expiratorisch 29% und end-inspiratorisch 14% des abhängigen Lungenvolumens. Minderbelüftete Regionen nahmen end-expiratorisch 66% und end-inspiratorisch 44% ein. Die Werte für normal belüftete Regionen waren 4% (Expiration) und 41% (Inspiration). Während der ELV war der Luftgehalt der abhängigen Lunge erhöht, jedoch nahm das tidale Rekrutment ebenfalls zu. Hier waren expiratorisch 10% und inspiratorisch 2% des Lungengewebes atelektatisch, 71% expiratorisch und 18% inspiratorisch minderbelüftet sowie 19% des Lungengewebes unter Expiration und 79% unter Inspiration normal belüftet. Nach der ELV blieb der Luftgehalt vermehrt und Atelektasen und minderbelüftete Areale waren reduziert. Die Lungendichteverteilung der nicht-abhängigen Lunge der ELV-Schweine war nach dem kompletten Kollabieren unter ELV nicht signifikant verändert.

Die ELV mit einem V_T von $10\text{ml}\cdot\text{kg}^{-1}\text{KG}$ führt zu einem erheblichen zyklischen Rekrutment. Die Überblähung von Lungenarealen konnte nicht nachgewiesen werden.

6. Literaturverzeichnis

1. Motsch, J., K. Wiedemann, and J. Roggenbach, [Airway management for one-lung ventilation]. *Anaesthesist*, 2005. **54**(6): p. 601-22; quiz 623-4.
2. Grichnik, K.P. and T.A. D'Amico, Acute lung injury and acute respiratory distress syndrome after pulmonary resection. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*, 2004. **8**(4): p. 317-34.
3. Licker, M., et al., Risk factors for acute lung injury after thoracic surgery for lung cancer. *Anesth Analg*, 2003. **97**(6): p. 1558-65.
4. Kutlu, C.A., et al., Acute lung injury and acute respiratory distress syndrome after pulmonary resection. *Ann Thorac Surg*, 2000. **69**(2): p. 376-80.
5. Ruffini, E., et al., Frequency and mortality of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome after pulmonary resection for bronchogenic carcinoma. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2001. **20**(1): p. 30-6, discussion 36-7.
6. Watanabe, S., et al., Recent results of postoperative mortality for surgical resections in lung cancer. *Ann Thorac Surg*, 2004. **78**(3): p. 999-1002; discussion 1002-3.
7. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med*, 2000. **342**(18): p. 1301-8.
8. Amato, M.B., et al., Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*, 1998. **338**(6): p. 347-54.
9. Schultz, M.J., et al., What tidal volumes should be used in patients without acute lung injury? *Anesthesiology*, 2007. **106**(6): p. 1226-31.
10. Gama de Abreu, M., et al., One-lung ventilation with high tidal volumes and zero positive end-expiratory pressure is injurious in the isolated rabbit lung model. *Anesth Analg*, 2003. **96**(1): p. 220-8.
11. Michelet, P., et al., Protective ventilation influences systemic inflammation after esophagectomy: a randomized controlled study. *Anesthesiology*, 2006. **105**(5): p. 911-9.

12. Wrigge, H., et al., The effects of different ventilatory settings on pulmonary and systemic inflammatory responses during major surgery. *Anesth Analg*, 2004. **98**(3): p. 775-81.
13. D'Angelo, E., et al., Low-volume ventilation causes peripheral airway injury and increased airway resistance in normal rabbits. *J Appl Physiol*, 2002. **92**(3): p. 949-56.
14. Kozian, A., et al., Increased alveolar damage after mechanical ventilation in a porcine model of thoracic surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. **24**(4): p. 617-23.
15. Kozian, A., et al., One-lung ventilation induces hyperperfusion and alveolar damage in the ventilated lung: an experimental study. *Br J Anaesth*, 2008. **100**(4): p. 549-59.
16. International consensus conferences in intensive care medicine: Ventilator-associated Lung Injury in ARDS. This official conference report was cosponsored by the American Thoracic Society, The European Society of Intensive Care Medicine, and The Societe de Reanimation de Langue Francaise, and was approved by the ATS Board of Directors, July 1999. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999. **160**(6): p. 2118-24.
17. Mull, R.T., Mass estimates by computed tomography: physical density from CT numbers. *AJR Am J Roentgenol*, 1984. **143**(5): p. 1101-4.
18. Williams, G., G.M. Bydder, and L. Kreel, The validity and use of computed tomography attenuation values. *Br Med Bull*, 1980. **36**(3): p. 279-87.
19. Levi, C., et al., The unreliability of CT numbers as absolute values. *AJR Am J Roentgenol*, 1982. **139**(3): p. 443-7.
20. Vieira, S.R., et al., A lung computed tomographic assessment of positive end-expiratory pressure-induced lung overdistension. *Am J Respir Crit Care Med*, 1998. **158**(5 Pt 1): p. 1571-7.
21. Gattinoni, L., et al., Relationships between lung computed tomographic density, gas exchange, and PEEP in acute respiratory failure. *Anesthesiology*, 1988. **69**(6): p. 824-32.
22. Macklin, C.C., Transport of air along sheaths of pulmonic blood vessels from alveoli to mediastinum. *Arch Intern Med*, 1939. **64**: p. 913 - 926.
23. Slutsky, A.S., Lung injury caused by mechanical ventilation. *Chest*, 1999. **116**(1 Suppl): p. 9S-15S.

24. Bouhuys, A., Physiology and musical instruments. *Nature*, 1969. **221**(5187): p. 1199-204.
25. Dreyfuss, D., et al., High inflation pressure pulmonary edema. Respective effects of high airway pressure, high tidal volume, and positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis*, 1988. **137**(5): p. 1159-64.
26. Hernandez, L.A., et al., Chest wall restriction limits high airway pressure-induced lung injury in young rabbits. *J Appl Physiol*, 1989. **66**(5): p. 2364-8.
27. Carlton, D.P., et al., Lung overexpansion increases pulmonary microvascular protein permeability in young lambs. *J Appl Physiol*, 1990. **69**(2): p. 577-83.
28. Tsuno, K., et al., Histopathologic pulmonary changes from mechanical ventilation at high peak airway pressures. *Am Rev Respir Dis*, 1991. **143**(5 Pt 1): p. 1115-20.
29. Mead, J., T. Takishima, and D. Leith, Stress distribution in lungs: a model of pulmonary elasticity. *J Appl Physiol*, 1970. **28**(5): p. 596-608.
30. Dreyfuss, D. and G. Saumon, Ventilator-induced lung injury: lessons from experimental studies. *Am J Respir Crit Care Med*, 1998. **157**(1): p. 294-323.
31. Argiras, E.P., et al., High PEEP decreases hyaline membrane formation in surfactant deficient lungs. *Br J Anaesth*, 1987. **59**(10): p. 1278-85.
32. Tremblay, L., et al., Injurious ventilatory strategies increase cytokines and c-fos mRNA expression in an isolated rat lung model. *J Clin Invest*, 1997. **99**(5): p. 944-52.
33. Chu, E.K., T. Whitehead, and A.S. Slutsky, Effects of cyclic opening and closing at low- and high-volume ventilation on bronchoalveolar lavage cytokines. *Crit Care Med*, 2004. **32**(1): p. 168-74.
34. Thomas, R.A., et al., Mechanical stretch has contrasting effects on mediator release from bronchial epithelial cells, with a rho-kinase-dependent component to the mechanotransduction pathway. *Respir Med*, 2006. **100**(9): p. 1588-97.
35. Oudin, S. and J. Pugin, Role of MAP kinase activation in interleukin-8 production by human BEAS-2B bronchial epithelial cells submitted to cyclic stretch. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2002. **27**(1): p. 107-14.
36. Lachmann, B., Open up the lung and keep the lung open. *Intensive Care Med*, 1992. **18**(6): p. 319-21.

37. Kawano, T., et al., Effect of granulocyte depletion in a ventilated surfactant-depleted lung. *J Appl Physiol*, 1987. **62**(1): p. 27-33.
38. Yamada, T., et al., Serum interleukin-6, interleukin-8, hepatocyte growth factor, and nitric oxide changes during thoracic surgery. *World J Surg*, 1998. **22**(8): p. 783-90.
39. Okawa, K., et al., Systemic and pulmonary responses of inflammatory cytokines following esophagectomy. *Nippon Ika Daigaku Zasshi*, 1998. **65**(1): p. 42-9.
40. Atwell, D.M., et al., Balance of proinflammatory and antiinflammatory cytokines at thoracic cancer operation. *Ann Thorac Surg*, 1998. **66**(4): p. 1145-50.
41. Waller, D.A., et al., Pulmonary endothelial permeability changes after major lung resection. *Ann Thorac Surg*, 1996. **61**(5): p. 1435-40.
42. Schilling, T., et al., The pulmonary immune effects of mechanical ventilation in patients undergoing thoracic surgery. *Anesth Analg*, 2005. **101**(4): p. 957-65.
43. West, J.B., Invited review: pulmonary capillary stress failure. *J Appl Physiol*, 2000. **89**(6): p. 2483-9.
44. Lases, E.C., et al., Oxidative stress after lung resection therapy: A pilot study. *Chest*, 2000. **117**(4): p. 999-1003.
45. Williams, E.A., et al., Postoperative lung injury and oxidative damage in patients undergoing pulmonary resection. *Eur Respir J*, 1998. **11**(5): p. 1028-34.
46. Hamvas, A., et al., Inflammation and oxygen free radical formation during pulmonary ischemia-reperfusion injury. *J Appl Physiol*, 1992. **72**(2): p. 621-8.
47. Grace, P.A., Ischaemia-reperfusion injury. *Br J Surg*, 1994. **81**(5): p. 637-47.
48. Baudouin, S.V., Lung injury after thoracotomy. *Br J Anaesth*, 2003. **91**(1): p. 132-42.
49. Hubmayr, R.D., Perspective on lung injury and recruitment: a skeptical look at the opening and collapse story. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002. **165**(12): p. 1647-53.
50. Gattinoni, L., et al., What has computed tomography taught us about the acute respiratory distress syndrome? *Am J Respir Crit Care Med*, 2001. **164**(9): p. 1701-11.

51. Gattinoni, L., et al., Pulmonary computed tomography and adult respiratory distress syndrome. *Swiss Med Wkly*, 2005. **135**(11-12): p. 169-74.
52. Puybasset, L., et al., Regional distribution of gas and tissue in acute respiratory distress syndrome. I. Consequences for lung morphology. CT Scan ARDS Study Group. *Intensive Care Med*, 2000. **26**(7): p. 857-69.
53. Rouby, J.J., Q. Lu, and S. Vieira, Pressure/volume curves and lung computed tomography in acute respiratory distress syndrome. *Eur Respir J Suppl*, 2003. **42**: p. 27s-36s.
54. Klingstedt, C., et al., Ventilation-perfusion relationships and atelectasis formation in the supine and lateral positions during conventional mechanical and differential ventilation. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1990. **34**(6): p. 421-9.
55. Klingstedt, C., et al., The influence of body position and differential ventilation on lung dimensions and atelectasis formation in anaesthetized man. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1990. **34**(4): p. 315-22.
56. Karmrodt, J., et al., Quantification of atelectatic lung volumes in two different porcine models of ARDS. *Br J Anaesth*, 2006. **97**(6): p. 883-95.
57. Rosenblum, L.J., et al., Density patterns in the normal lung as determined by computed tomography. *Radiology*, 1980. **137**(2): p. 409-16.
58. David, M., et al., Analysis of atelectasis, ventilated, and hyperinflated lung during mechanical ventilation by dynamic CT. *Chest*, 2005. **128**(5): p. 3757-70.
59. Rogers, C.S., et al., The porcine lung as a potential model for cystic fibrosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2008. **295**(2): p. L240-63.
60. Wolter, M., Schnittbildanatomie des Rumpfbereiches des Schweines anhand der Magnetresonanztomographie. *Hochschulschriften-Reihe*. 1997, München: Wiss. Verl. Korneli. 141 S.
61. Ferrante, M.A., et al., An evaluation of pulmonary atelectasis and its re-expansion: hyperpolarized ³He MRI in the Yorkshire pig. *Acad Radiol*, 2003. **10**(11): p. 1283-90.
62. Tucker, A., et al., Lung vascular smooth muscle as a determinant of pulmonary hypertension at high altitude. *Am J Physiol*, 1975. **228**(3): p. 762-7.

63. Gattinoni, L., et al., Effects of positive end-expiratory pressure on regional distribution of tidal volume and recruitment in adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*, 1995. **151**(6): p. 1807-14.
64. Puybasset, L., et al., Regional distribution of gas and tissue in acute respiratory distress syndrome. III. Consequences for the effects of positive end-expiratory pressure. CT Scan ARDS Study Group. *Adult Respiratory Distress Syndrome. Intensive Care Med*, 2000. **26**(9): p. 1215-27.
65. Hedenstierna, G., et al., Pulmonary densities during anaesthesia. An experimental study on lung morphology and gas exchange. *Eur Respir J*, 1989. **2**(6): p. 528-35.
66. Brismar, B., et al., Pulmonary densities during anesthesia with muscular relaxation--a proposal of atelectasis. *Anesthesiology*, 1985. **62**(4): p. 422-8.
67. Szegedi, L.L., et al., Airway pressure changes during one-lung ventilation. *Anesth Analg*, 1997. **84**(5): p. 1034-7.
68. McMullen, M.C., et al., Biologically variable ventilation improves oxygenation and respiratory mechanics during one-lung ventilation. *Anesthesiology*, 2006. **105**(1): p. 91-7.
69. Bar-Yishay, E., R.E. Hyatt, and J.R. Rodarte, Effect of heart weight on distribution of lung surface pressures in vertical dogs. *J Appl Physiol*, 1986. **61**(2): p. 712-8.
70. Malbouisson, L.M., et al., Role of the heart in the loss of aeration characterizing lower lobes in acute respiratory distress syndrome. CT Scan ARDS Study Group. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000. **161**(6): p. 2005-12.
71. Tusman, G., et al., Alveolar recruitment strategy increases arterial oxygenation during one-lung ventilation. *Ann Thorac Surg*, 2002. **73**(4): p. 1204-9.
72. Rothen, H.U., et al., Reexpansion of atelectasis during general anaesthesia may have a prolonged effect. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1995. **39**(1): p. 118-25.
73. Rothen, H.U., et al., Influence of gas composition on recurrence of atelectasis after a reexpansion maneuver during general anesthesia. *Anesthesiology*, 1995. **82**(4): p. 832-42.
74. Roussos, C.S., R.R. Martin, and L.A. Engel, Diaphragmatic contraction and the gradient of alveolar expansion in the lateral posture. *J Appl Physiol*, 1977. **43**(1): p. 32-8.

-
75. Rehder, K., A.D. Sessler, and J.R. Rodarte, Regional intrapulmonary gas distribution in awake and anesthetized-paralyzed man. *J Appl Physiol*, 1977. **42**(3): p. 391-402.
 76. Malbouisson, L.M., et al., 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**(6): p. 1444-50.
 77. Marini, J.J., Evolving concepts in the ventilatory management of acute respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med*, 1996. **17**(3): p. 555-75.
 78. Slinger, P.D., et al., Relation of the static compliance curve and positive end-expiratory pressure to oxygenation during one-lung ventilation. *Anesthesiology*, 2001. **95**(5): p. 1096-102.
 79. Rimensberger, P.C., et al., Lung recruitment during small tidal volume ventilation allows minimal positive end-expiratory pressure without augmenting lung injury. *Crit Care Med*, 1999. **27**(9): p. 1940-5.
 80. Neumann, P., et al., Positive end-expiratory pressure prevents atelectasis during general anaesthesia even in the presence of a high inspired oxygen concentration. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1999. **43**(3): p. 295-301.
 81. Wrigge, H., et al., Spontaneous breathing improves lung aeration in oleic acid-induced lung injury. *Anesthesiology*, 2003. **99**(2): p. 376-84.
 82. Halter, J.M., et al., Positive end-expiratory pressure after a recruitment maneuver prevents both alveolar collapse and recruitment/derecruitment. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003. **167**(12): p. 1620-6.
 83. Nicholas, T.E. and H.A. Barr, The release of surfactant in rat lung by brief periods of hyperventilation. *Respir Physiol*, 1983. **52**(1): p. 69-83.

7. Anhang

7.1. Formelsammlung

Alveoloarterielle O ₂ -Druck-Differenz	$AaDO_2 = p_A O_2 - p_a O_2$
Herzindex	$CI = \frac{HZV}{KOF}$
Herzzeitvolumen	$HZV = \frac{k \cdot V_i \cdot (TB - T_i)}{\sigma TB_{(t)dt}}$
intrapulmonaler Shunt	$Q_s / Q_t = \frac{(p_A O_2 - p_a O_2) \cdot 0,003}{(c_a O_2 - c_v O_2) + (p_A O_2 - p_a O_2) \cdot 0,003}$
pulmonaler Gefäßwiderstand	$PVR = \frac{(PAP - PCWP) \cdot 80}{HZV}$
Schlagvolumen des Herzens	$SV = \frac{HZV}{HF}$

7.2. Verzeichnis der Tabellen

Tabelle 1	Indikationen der ELV.....	1
Tabelle 2	Komplikationen während und nach der ELV.....	2
Tabelle 3	Risikofaktoren der ELV.....	3
Tabelle 4	Biometrische Daten der ELV- und Kontrolltiere.....	14
Tabelle 5	Hämodynamische Daten der ELV-Schweine und Kontrolltiere unter ZLV vor ELV (T1), während ELV/ZLV (nach 90min, T2), während ZLV nach ELV (90min nach ELV/nach 180min ZLV, T3).....	16
Tabelle 6	Ventilationsdaten der ELV-Schweine und Kontrolltiere unter ZLV vor ELV (T1), während ELV/ZLV (nach 90min, T2), während ZLV nach ELV (90min nach ELV/nach 180min ZLV, T3).....	17
Tabelle 7	Gasaustauschdaten der ELV-Schweine und Kontrolltiere unter ZLV vor ELV (T1), während ELV/ZLV (nach 90min, T2), während ZLV nach ELV(90min nach ELV/nach 180min ZLV, T3).....	18
Tabelle 8	Nicht-abhängige Lungen: Volumen der Lungenkompartimente [ml] und relative Anteile [%] bei End-Exspiration und End-Inspiration.....	27
Tabelle 9	Nicht-abhängige Lungen: Volumen der Lungenkompartimente [ml] und relative Anteile [%] bei End-Exspiration und End-Inspiration.....	30

7.3. Verzeichnis der Abbildungen

Abbildung 1	Studienablauf.....	10
Abbildung 2	Repräsentative, juxtadiaphragmatische Lungen CT Bilder (CT I).....	19
Abbildung 3	Repräsentative, juxtadiaphragmatische Lungen CT Bilder (CT II).....	20
Abbildung 4	Repräsentative, juxtadiaphragmatische Lungen CT Bilder (CT III).....	21
Abbildung 5	Die mittlere, schichtenweise end-expiratorische und end-inspiratorische Lungengewebeverteilung in kranio-kaudaler Richtung nach der Voxeldichte (CT I).....	22
Abbildung 6	Die mittlere, schichtenweise end-expiratorische und end-inspiratorische Lungengewebeverteilung in kranio-kaudaler Richtung nach der Voxeldichte (CT II).....	23
Abbildung 7	Die mittlere, schichtenweise end-expiratorische und end-inspiratorische Lungengewebeverteilung in kranio-kaudaler Richtung nach der Voxeldichte (CT III).....	24
Abbildung 8	Verteilungshistogramm der Lungenvoxel der abhängigen Lunge der Kontrollen.....	32
Abbildung 9	Verteilungshistogramm der Lungenvoxel der abhängigen Lunge der ELV Schweine.....	33
Abbildung 10	Schädigungsmechanismen der ELV.....	37

Danksagung

Ich möchte mich herzlich bedanken bei Herrn Prof. Dr. med. Dr. Thomas Hachenberg für die freundliche Überlassung des Themas sowie die Unterstützung und Betreuung.

Weiterhin gilt mein Dank Prof. Dr. Göran Hedenstierna für die Möglichkeit der Durchführung der Experimente am Institut für klinische Physiologie der Medizinischen Fakultät der Universität Uppsala in Schweden.

In besonderem Maße gebührt mein Dank Dr. Dr. med. Alf Kozian und Priv.-Doz. Dr. med. Dr. Thomas Schilling, D.E.A.A. für die uneingeschränkte Unterstützung bei der Entstehung der Arbeit.

Mein Dank geht an Dr. rer. nat. Hartmut Schütze für die Unterstützung bei der computergestützten Bearbeitung der CT Bilder.

Ebenso möchte ich den vielen Freunden, die nicht alle genannt werden können, danken.

Nicht zuletzt geht mein Dank an meine Familie, die mich begleitet hat und jederzeit aufmunternde Worte finden konnte.

Erklärung

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

„Computertomografische Bestimmung der Lungengewebisdichte bei Ein-Lungen-Ventilation - eine experimentelle Studie“

an der Klinik für Anaesthesiologie und Intensivtherapie der Otto von Guericke Universität Magdeburg mit Unterstützung durch Professor Dr. med. Dr. Thomas Hachenberg und Dr. Dr. med. Alf Kozian ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Rechte Dritter sind bei der Verfassung der Dissertationsarbeit nicht verletzt worden.

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

Magdeburg, den 04.04.2012

Franziska Heres