

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

**Veränderungen von Lungenmorphologie, regionaler Ven-
tilation und Perfusion nach Ein-Lungen-Ventilation -
eine tierexperimentelle Studie**

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

zur Erlangung des akademischen Grades

Dr. med.

(doctor medicinae)

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

vorgelegt von:
aus
Magdeburg,

Christian Breitling
Stuttgart/Bad Cannstatt
24. Juni 2015

Für meine Familie

Inhaltsverzeichnis

Dokumentationsblatt	III
Schlüsselwörter	IV
Abkürzungsverzeichnis	V
Liste der Publikationen	IX

1	Einleitung	1
1.1	Ein-Lungen-Ventilation (ELV)	1
1.2	Komplikationsraten und Epidemiologie von Eingriffen mit ELV	3
1.3	Ventilations-induzierter Lungenschaden (VILI)	3
1.4	Mechanismen der alveolären Schädigung	5
1.4.1	Barotrauma	7
1.4.2	Volutrauma	7
1.4.3	Atelektrauma	8
1.4.4	Biotrauma	8
1.5	Hypoxische Pulmonale Vasokonstriktion (HPV)	8
1.6	Pathomechanismen der ELV	9
2	Ziele und Hypothesen der vorliegenden Arbeit	12
3	Materialien und Methoden	13
3.1	Studiendesign	13
3.2	Anästhesiologisches Management	14
3.2.1	Narkoseführung	14
3.2.2	Atemwegsmanagement und Ventilation	14
3.2.3	Monitoring	15
3.3	Simulation der Operation	17
3.4	Einzelphotonen-Emissionstomographie (SPECT)	17
3.5	Histologische Verarbeitung und Untersuchung	19
3.5.1	Gewinnung der Gewebeproben	19
3.5.2	Verarbeitung der Gewebeproben	20
3.5.3	Histologische Untersuchung der Gewebeproben	20
3.6	Statistik	21
4	Ergebnisse	23
4.1	Versuchstiere	23
4.2	Hämodynamik	23
4.3	Ventilation	24

4.4	Gasaustausch	25
4.5	Verteilung der Ventilation und Perfusion im SPECT	26
4.6	Diffuser Alveolarschaden (DAD)	30
4.6.1	Alveoläres Ödem (AÖ)	30
4.6.2	Interstitielles Ödem (IÖ)	31
4.6.3	Mikrohämorrhagie (MH)	32
4.6.4	Neutrophile Infiltration (NI)	33
4.6.5	Mikroatelektasen (MA)	34
4.6.6	Überblähung (ÜB)	35
5	Diskussion	37
5.1	Kritik der Methode	37
5.1.1	Tiermodell	37
5.1.2	Studienprotokoll	38
5.1.3	Einzelphotonen – Emissionscomputertomographie (SPECT)	40
5.2	Perfusion und Ventilation vor, während und nach der ELV	41
5.2.1	Vor der ELV	41
5.2.2	Während der ELV	43
5.2.3	Nach der ELV	44
5.3	Diffuser Alveolarschaden	46
6	Zusammenfassung und Schlussfolgerungen	57
7	Literaturverzeichnis	59
8	Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen	74
9	Erklärung	76
10	Danksagung	77
11	Lebenslauf	79

Dokumentationsblatt

Bibliographische Daten

Breitling, Christian:

Veränderungen von Lungenmorphologie, regionaler Ventilation und Perfusion nach Ein-Lungen-Ventilation - eine tierexperimentelle Studie (2015)

58 Seiten, 6 Tabellen, 21 Abbildungen, 153 Quellen.

Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit werden die Auswirkungen der Ein-Lungen-Ventilation (ELV) auf die Verteilung der Ventilation und Perfusion sowie die histologische Integrität, im Vergleich mit einer Zwei-Lungen-Ventilation (ZLV), in einem Schweinmodell untersucht.

In der Einzel-Photon-Emissionstomographie (SPECT) ließ sich eine Hyperperfusion in der abhängigen Lunge der ELV-Gruppe nachweisen, die auch nach Beendigung der ELV Bestand hatte.

Die histologischen Untersuchungen zeigten, sowohl bei der ELV als auch bei der ZLV, einen diffusen Alveolarschaden. Die Ausprägung des pulmonalen Schadens war bei der ELV wesentlich höher als bei der ZLV. Die Integrität des Lungengewebes war am schwersten in der beatmeten Lunge der ELV-Gruppe gestört, und übertraf sogar die der nicht ventilierten Lungenseite, welche einer simulierten Operation unterzogen wurde.

Bei den zu definierten Zeitpunkten erhobenen Messwerten ließ sich ein Anstieg der Atemwegsdrücke, des pulmonal-arteriellen Blutdrucks und des pulmonalen Gefäßwiderstandes unter ELV nachweisen. Gleichzeitig kam es zu einem Abfall des Sauerstoffpartialdrucks und des expiratorischen Kohlenstoffdioxids.

Welche Auswirkungen die persistierende Hyperperfusion nach Beendigung der ELV auf den diffusen Alveolarschaden hat, und ob eine Beeinflussung durch eine lungenprotektive Ventilation möglich ist, müssen weitere Forschungen zeigen. Die Ergebnisse der histologischen Untersuchung begründen jedoch die Implementierung lungenschonender Ventilationsmodi.

Schlüsselwörter

alveoläres Ödem
Überblähung
beatmungsinduzierter Lungenschaden
Belastungsinsuffizienz
Blut-Gas-Schranke
Bronchusblocker
diffuse alveolar damage
diffuser Alveolarschaden
Ein-Lungen-Ventilation
Hämodynamik
Hyperperfusion
hypoxisch-pulmonale Vasokonstriktion
interstitielles Ödem
intrapulmonaler Shunt
lungenprotektive Beatmung
Mikroatelektasen
Mikrohämorrhagie
neutrophile Infiltration
pulmonale Perfusion
Score
SPECT
Tiermodell
Ventilation
Zwei-Lungen-Ventilation

Abkürzungsverzeichnis

%	Prozent
°C	Grad Celsius
$\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$	Mikrogramm pro Kilogramm Körpergewicht pro Stunde
μm	Mikrometer
$^{81\text{m}}\text{Kr}$	$^{81\text{m}}$ Krypton
$^{99\text{m}}\text{Tc}$ - MAA	$^{99\text{m}}$ Technetium-markiertes makro-aggregiertes Albumin
AaDO ₂	Alveolo-arterielle O ₂ -Partialdruck-Differenz
ÜB	Überblähung
AF	Atemfrequenz
ALI	Acute Lung Injury, akute Lungenschädigung
AM	Alveolarmakrophagen
AMV	Atemminutenvolumen
AÖ	Alveoläres Ödem
ARDS	Adult Respiratory Distress Syndrome
ARM	alveoläres Rekrutierungsmanöver
AWM	Ausgangswertmessung
C _{dyn}	dynamische Lungencompliance
cm	Zentimeter
cmH ₂ O	Zentimeter Wassersäule
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
CPAP	Continous Positive Airway Pressure
CT	Computertomographie
CXCL8	CXC-Motiv-Chemokin 8 (Interleukin-8)
DAD	Diffuse Alveolar Damage, diffuser Alveolarschaden
DLT	Doppellumentubus
DO ₂	Sauerstoffangebot

$E'CO_2$	expiratorischer Kohlendioxidpartialdruck
ELV	Ein-Lungen-Ventilation
EVLW	Extra Vascular Lung Water, extravaskuläres Lungenwasser
FWHM	Full Width at Half Maximum, Halbwertsbreite
G	Gauge
HF	Herzfrequenz
HFJV	Hochfrequenz-Jet-Ventilation
HPV	hypoxische pulmonale Vasokonstriktion
HZV	Herzzeitvolumen
I:E	Inspiration:Expiration
IL-1	Interleukin-1
IL-6	Interleukin-6
IÖ	interstitielles Ödem
iPEEP	intrinsischer, positiver endexpiratorischer Druck
K	Elastizitätsmodul der Lunge
$l \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$	Liter pro Minute pro Quadratmeter Körperoberfläche
L0	Ruhezustand der Lunge
MA	Mikroatelektasen
MAD	mittlerer arterieller Blutdruck
MBq	Megabecquerel
$\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	Milligramm pro Kilogramm Körpergewicht
MH	Mikrohämorrhagie
min	Minuten
$\text{ml} \cdot \text{kg}^{-1}$	Milliliter pro Kilogramm Körpergewicht
$\text{ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$	Milliliter pro Kilogramm Körpergewicht pro Stunde
mm	Millimeter
mm^2	Quadratmillimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule

mmol	Millimol
MPAD	mittlerer pulmonalarterieller Blutdruck
n	Anzahl der Tiere
NI	Neutrophile Infiltration
nm	Nanometer
NP	neutrophile Granulozyten
O ₂	Sauerstoff
PaCO ₂	arterieller Kohlenstoffdioxid-Partialdruck
PAK	Pulmonalarterienkatheter
PaO ₂	arterieller Sauerstoff-Partialdruck
PAOP	pulmonalarterieller Verschlussdruck
Paw _{mean}	mittlerer Atemwegsdruck
Paw _{peak}	Ventilationsspitzenndruck
PAW _{plateau}	endinspiratorischer Plateaudruck
Paw _{plateau}	inspiratorischer Plateaudruck
PEEP	Positive End Expiratory Pressure, positiver endexpiratorischer Druck
PIM	Makrophagen in der pulmonalen Strombahn
P _{pleu}	Pleuradruck
P _{trans}	transpulmonaler Druck
PvO ₂	gemischt-venöser Sauerstoffpartialdruck
PVR	Pulmonary Vascular Resistance, pulmonal-vaskulärer Widerstand
Qs/Qt	venöse Beimischung, Shunt-Volumen
ROI	Region of Interest
ROS	reaktive Sauerstoffspezies
sCAM	soluble Cell Adhesion Molecule, lösliches Zelladhäsionsmolekül
SD	Standardabweichung
SEM	Standardfehler

SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
SVR	systemischer Gefäßwiderstand
TNF- α	Tumornekrosefaktor α
V/Q	Ventilations-Perfusionsverhältnis
VATS	videoassistierte Thorakoskopie
VILI	Ventilator Induced Lung Injury
VO ₂	Sauerstoffverbrauch
VT	Tidalvolumen
ZVD	zentraler Venendruck
δL	Dehnung der Lunge
$\delta L/L_0$	Strain

Liste der Publikationen

Im Rahmen der wissenschaftlichen Tätigkeit für die vorliegende Dissertation wurden folgende Arbeiten publiziert:

- (I) Kozian, A., Schilling, T., Röcken, C., Breitling, C., Hachenberg, T., Hedenstierna, G.:
Increased Alveolar Damage after Mechanical Ventilation in a Porcine Model of Thoracic Surgery.
J Cardiothorac Vasc Anesth 2010, 24(4): 617-23
- (II) Schilling, T.; Kozian, A.; Breitling, C.; Hedenstierna, G.; Hachenberg, T.:
Diffuse Alveolar Damage after One-Lung Ventilation in a Pig Model of Thoracic Surgery
ATS Annual Meeting 2008, Poster 1119/B109, Toronto, Ontario, Kanada, 16.-21. Mai 2008
- (III) Schilling, T.; Kozian, A.; Breitling, C.; Hedenstierna, G.; Hachenberg, T.:
Diffuse Alveolar Damage after One-Lung Ventilation in a Pig Model of Thoracic Surgery
Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2008 Apr;177: A544.
- (IV) Kozian, A.; Schilling, T.; Breitling, Ch.; Hachenberg, T.; Hedenstierna, G.:
Alveolar Damage Is Increased by One-Lung Ventilation in a Porcine Model of Thoracic Surgery
ASA Annual Meeting 2009, Poster A 1199
New Orleans, LA, USA, 17.-21. Oktober 2009
- (V) Kozian, A.; Schilling, T.; Breitling, Ch.; Hachenberg, T.; Hedenstierna, G.:
Alveolar Damage Is Increased by One-Lung Ventilation in a Porcine Model of Thoracic Surgery
Proceedings of the 2009 Annual Meeting of the American Society Anesthesiologists

1 Einleitung

1.1 Ein-Lungen-Ventilation (ELV)

Die Ein-Lungen-Ventilation (ELV) diene ursprünglich dazu, einen Übertritt von infektiösem Material in die nicht betroffene Lungenhälfte während Thoraxoperationen zu verhindern. Die erste selektive Ventilation einer Lungenhälfte wurde bereits 1932 von Gale und Waters beschrieben [1]. Nach verschiedenen Tubusvariationen war der von Carlens 1949 vorgestellte Doppellumentubus (DLT) mit Carinahaken der Vorläufer moderner Endotrachealtuben für die ELV [2]. Robertshaw entwickelte 1962 einen DLT ohne Carinahaken [3].

Dieser DLT stellt, bis auf wenige Ausnahmen, wie zum Beispiel dem schwierigen Atemweg, das Standardverfahren zur Trennung der Atemwege in der Thoraxanästhesie dar. Die ELV wird heute überwiegend durchgeführt, um für den Operateur optimale Operationsbedingungen zu schaffen, oder um minimalinvasive Verfahren durchführen zu können [4].

Chirurgische Eingriffe mit einer ELV gehören zu den operativen Eingriffen mit mittlerem bis hohem Risiko [5]. Hierzu zählen Lungenresektionen, Ösophagusresektionen und chirurgische Eingriffe an der thorakalen Aorta oder der Wirbelsäule. Die Indikationen für eine ELV sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Tabelle 1. Indikationen für eine ELV, modifiziert nach [4]

Indikation	Ursachen	Ziel
Lebensbedrohliche Erkrankung	<ul style="list-style-type: none"> - auf eine Lungenhälfte beschränkte Abszesse - auf eine Lungenhälfte beschränkte Blutungen - Pleuraempyem - Bronchiektasien 	Vermeidung von Sekretübertritt
Lebensbedrohliche Erkrankung	<ul style="list-style-type: none"> - tracheobronchiale Verletzungen - einseitiges Thoraxtrauma - große bronchopleurale Fisteln 	Leckage und Vermeidung von alveo-system-arteriellen Gasembolien
Maschinelle Ventilation bei	<ul style="list-style-type: none"> - raumfordernden Zysten - großen Emphysembullae 	einseitige Überblähung
Intrathorakale Eingriffe	<ul style="list-style-type: none"> - videoassistierte Thorakoskopie (VATS) - minimal invasive intrathorakale kardiochirurgische Operationen - Lungentransplantation - onkologische intra-thorakale Operationen - onkologische Ösophagusoperationen - thorakale Aorten Chirurgie 	optimierte Operationsbedingungen
Diagnostische intrapulmonale Eingriffe	<ul style="list-style-type: none"> - Lavage einer Lunge 	Schutz und Ventilation der anderen Lunge

1.2 Komplikationsraten und Epidemiologie von Eingriffen mit ELV

Lange Zeit stellten lebensbedrohliche Hypoxämien das Hauptproblem während der ELV dar. Ursächlich hierfür waren zu einem nicht unerheblichen Teil Fehllagen des DLT [6]. Mit den Möglichkeiten der bronchoskopischen Lagekontrolle und durch den technischen Fortschritt der Beatmungsgeräte trat das Problem der Hypoxämie zunehmend in den Hintergrund. Ein relevanter intraoperativer Sättigungsabfall tritt bei 4-10 % der ELV auf [7].

Die Krankenhausmortalität einer Lobektomie liegt bei etwa 2% und die einer Pneumektomie bei bis zu 12%, während pulmonale Komplikationen bei nahezu 40% der Patienten auftreten [5, 8-11].

Infektionen und akute Lungenschädigungen (Acute Lung Injury, ALI), welche in ein ARDS (Adult Respiratory Distress Syndrome, akutes Atemnotsyndrom des Erwachsenen) münden, führen mittlerweile häufiger als kardiale oder operative Komplikationen zum Tod der Patienten [12, 13].

Die Inzidenz des postoperativ auftretenden ARDS beträgt zwischen 2% und 7%, wobei die Sterblichkeit im Vergleich zu Patienten ohne akutes Lungenversagen 12-fach erhöht ist [14, 15]. Der Ventilations-induzierte Lungenschaden (Ventilator Induced Lung Injury, VILI) rückt somit zunehmend in den Mittelpunkt des Interesses.

1.3 Ventilations-induzierter Lungenschaden (VILI)

Dass eine initial gesunde Lunge durch eine invasive Ventilation geschädigt werden kann, zeigten tierexperimentelle Versuche mit hohen Atemhubvolumina [16, 17]. Die durch eine invasive Ventilation verursachte Schädigung wird als VILI bezeichnet [18]. Das histo-pathologische Bild des VILI entspricht dabei dem eines ALI beziehungsweise ARDS [19]. Die bestimmenden Faktoren für ein VILI sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2. Determinanten des VILI [18]

Mechanische Belastung der alveolar-kapillären Membran
<ul style="list-style-type: none"> • Dauer der Ventilation • Invasivität der Ventilation: <ul style="list-style-type: none"> – Tidalvolumen – Funktionelle Residualkapazität und Größe des verfügbaren Lungenvolumens: „Baby Lung“ – PEEP – Endinspiratorisches Lungenvolumen – Inspiratorischer Fluss und Flussprofil • Heterogenität der Lunge: <ul style="list-style-type: none"> – Atelektasen – Konsolidierung von Lungengewebe – Ödeme • Ventilationsfrequenz • Druck im Gefäßsystem
Ursachen für eine Lungenschädigung („First Hit“)
<ul style="list-style-type: none"> • Infektionen/Endotoxine/Sepsis • Gewebeschäden (Trauma/Operationen) • Infusionen/Transfusionen

Nach der Erstbeschreibung 1967 durch Ashbaugh et al [20] wurden 1994 durch die American European Consensus Conference spezifische Kriterien für die Diagnosen ALI und ARDS definiert und publiziert [21]. Die neueste Definition nach einer erneuten Konsensus-Konferenz aus dem Jahre 2011 in Berlin zeigt Tabelle 3 [22].

Obwohl ALI und ARDS Entitäten darstellen, die auf unterschiedlichen Ursachen und schädigenden Mechanismen beruhen, lässt die gemeinsame Pathologie des Lungenschadens und das ähnliche klinische Bild eine Zusammenfassung als ein Krankheitsbild zu [23]. Zur Vereinfachung und um Missverständnisse zu vermeiden, wird in dieser Arbeit einheitlich der Begriff ARDS verwendet.

Tabelle 3. Die Kriterien des akuten Atemnotsyndroms des Erwachsenen (ARDS) nach der Berliner Definition

Mildes ARDS (ehemals ALI)	Moderates ARDS	Schweres ARDS
$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2=201\text{-}300\text{mmHg}^*$	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2=101\text{-}200\text{mmHg}^*$	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2\leq 100\text{mmHg}^*$
<ol style="list-style-type: none"> 1. Auftreten innerhalb von einer Woche nach klinischem Insult/beginnenden Symptomen 2. Bilaterale Infiltrate in posterior-anteriorer Röntgen-Thoraxaufnahme oder in der Computertomographie ohne andere Erklärung für den Befund 3. Respiratorisches Versagen ist nicht durch kardiale Dekompensation oder Hypervolämie bedingt 		

* bei einem PEEP von 5 cmH₂O

1.4 Mechanismen der alveolären Schädigung

Zum Verständnis der pathologischen Mechanismen einer invasiven Beatmung ist die exakte Kenntnis der pulmonalen Histomorphologie unabdingbare Voraussetzung. Sowohl die Stabilität, als auch die Elastizität der Lunge wird durch Bindegewebe gewährleistet. Während Kollagen Typ IV in den Basalmembranen für eine außerordentliche Festigkeit sorgt, ermöglichen elastische Fasern die nötige Verformung des Lungengewebes [24].

Die Kollagen- und elastischen Fasern durchziehen hierbei als axiales und peripheres System die Lunge und bilden das Grundgerüst, welches die Kräfte während eines Atemzyklus auf das Lungengewebe und die Thoraxwand übertragen. Die Endothel- und Alveolarzellen der Lunge sind diesem Lungenskelett aufgelagert und über Integrine mit diesem verbunden [25].

Die Alveolen als entscheidender Abschnitt für den Gasaustausch, nehmen bei mittlerer Atemtiefe in etwa eine Fläche von 145m² ein. Die Alveolen bestehen überwiegend aus Alveolarepithelzellen Typ I, welche flach ausgezogen sind und mit 50-150nm sehr dünn imponieren. Die zahlenmäßig deutlich weniger anzutreffenden Alveolarepithelzellen vom Typ II dienen der Surfactantproduktion und der Neubildung von Typ I-Zellen.

Bereiche, in denen Alveolarepithelzellen Typ I den Kapillaren angelagert sind und mit diesen eine gemeinsame Basalmembran besitzen, bilden die Blut-Gas-Schranke (BGS). Die Fläche der BGS erstreckt sich über ungefähr 120m^2 und ihre durchschnittliche Stärke beträgt $2,2\mu\text{m}$ [26].

Die dominierenden physikalischen Kräfte, welche auf die Lunge einwirken, sind „Stress and Strain“. Druck, der auf eine definierte Fläche des Lungengewebes einwirkt, wird als Stress bezeichnet [27]. Im Falle der mechanischen Ventilation entspricht dies dem endinspiratorischen Plateaudruck ($\text{PAW}_{\text{plateau}}$), abzüglich des Pleuradrucks (P_{pleu}), woraus sich der transpulmonale Druck (P_{trans}) ergibt ($P_{\text{trans}} = \text{PAW}_{\text{plateau}} - P_{\text{pleu}}$).

Wie trotz eines hohen $\text{PAW}_{\text{plateau}}$ ein nahezu normaler P_{trans} ohne pulmonale Schäden möglich ist, kann anhand von Trompetenspielern demonstriert werden. Bei diesen treten während des Spielens auf Ihrem Instrument exzessive positive Atemwegsdrücke von bis zu $150\text{cmH}_2\text{O}$ auf [28]. Durch die Anspannung der Rumpfmuskulatur während des Trompetenspiels, entsteht ein hoher P_{pleu} , welcher einer Überdehnung des Lungengewebes durch den $\text{PAW}_{\text{plateau}}$ entgegenwirkt [19].

Die Dehnung (δL) der Lunge, ausgehend von einem Ruhezustand (L_0), wird als Strain ($\delta L/L_0$) bezeichnet. Bei der Lunge wird hierzu das endexpiratorische Lungenvolumen als Ruhezustand definiert. Stress und Strain sind zwei voneinander abhängige Variablen: $\text{Stress} = K \times \text{Strain}$, wobei K dem Elastizitätsmodul der Lunge entspricht [29, 30]. Die Pathomechanismen der maschinellen Ventilation sind in Abb. 1 dargestellt.

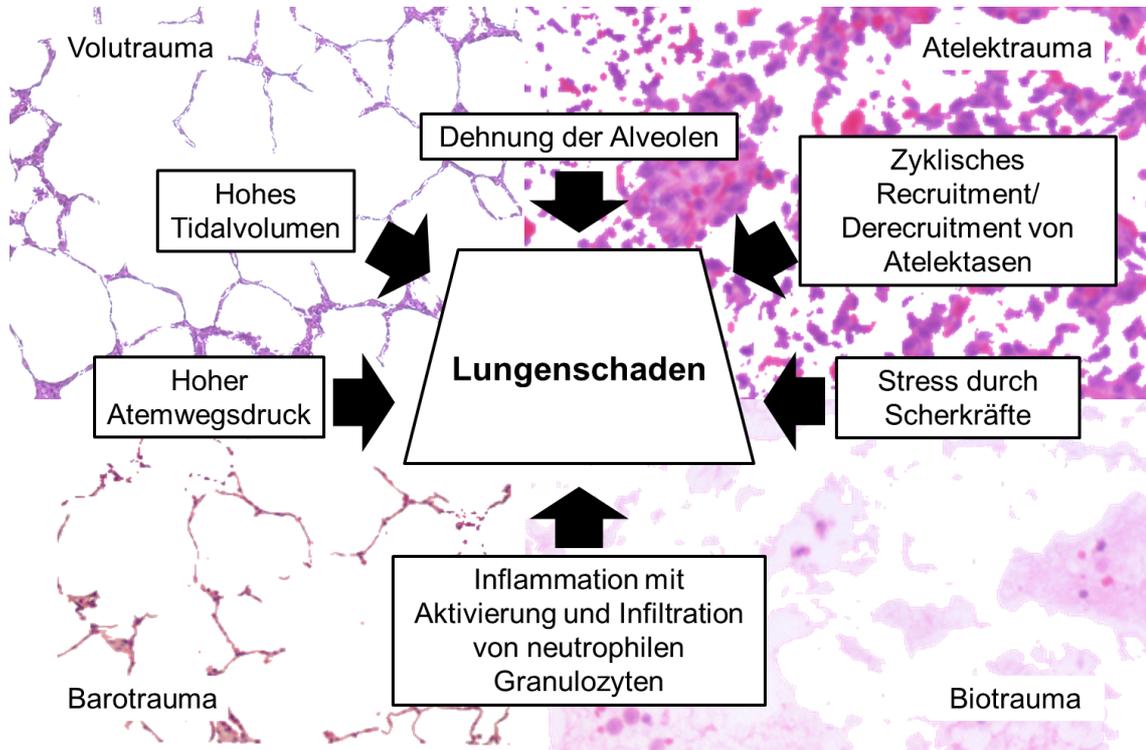


Abbildung 1. Pathologische Faktoren der maschinellen Ventilation [31]

1.4.1 Barotrauma

Das Auftreten struktureller Schädigungen der Lunge durch erhöhte inspiratorische Drücke während einer mechanischen Ventilation wird als Barotrauma bezeichnet.

Ein hoher P_{trans} (= Stress) führt zu einer Überdehnung der Alveolen. Bei weiterer Dehnung treten auch Rupturen des Alveolarepithels auf, bis hin zu makroskopisch sichtbaren Zerreißen des Lungengewebes. Diese präsentieren sich im klinischen Alltag als Pneumothorax, Hautemphysem und Mediastinalemphysem [32, 33].

1.4.2 Volutrauma

Durch zu große Atemhubvolumina kommt es durch die übermäßige Expansion (= Strain) der Alveolen zu Zerreißen des Kapillarendothels, was als Volutrauma bezeichnet wird. Die Folge ist der Übertritt von Flüssigkeit ins Interstitium. Dadurch entsteht eine erhöhte alveolär-kapilläre Permeabilität mit Austritt einer proteinreichen, mit Erythrozyten durchsetzten Flüs-

sigkeit in die Alveolen [34]. Die Ödembildung ist bei gleichem inspiratorischem Plateaudruck direkt vom Tidalvolumen (VT) abhängig. Sie tritt auch bei einer Ventilation mit negativen inspiratorischen Atemwegsdrücken, wie bei der Verwendung einer Eisernen Lunge, auf [35, 36].

1.4.3 Atelektrauma

Das zyklische Öffnen und Schließen kollabierter Lungenbereiche während der Ventilation führt zu einem erhöhten Stress auf die Alveolarwände durch Scherkräfte. Die hierbei entstehenden Schäden des Alveolarepithels werden als Atelektrauma bezeichnet. Je heterogener das umgebende Lungengewebe von Atelektasen und belüfteten Bereichen umgeben ist, desto ausgeprägter der Stress für das Lungengewebe [37]. An den Grenzflächen zwischen sich expandierenden und verdichteten Alveolen, wirkt ein Vielfaches der normalen Kräfte auf die Alveolarwände, was durch Surfactantmangel noch verstärkt wird [38, 39].

1.4.4 Biotrauma

Die intrapulmonale Freisetzung von Entzündungsmediatoren und die Aktivierung von Leukozyten, insbesondere von neutrophilen Granulozyten (NP), führt zur Ausschüttung von Proteasen, Zytokinen, antimikrobiellen Polypeptiden und reaktiven Oxidasen. Die hieraus resultierende Schädigung pulmonaler Strukturen wird als Biotrauma bezeichnet [40].

1.5 Hypoxische Pulmonale Vasokonstriktion (HPV)

Intrathorakale Eingriffe erfordern den partiellen oder kompletten Ausschluss pulmonaler Strukturen von der Ventilation. Das Absinken des Sauerstoffpartialdrucks in den Alveolen (P_{aO_2}), und in geringerem Maße im gemischtvenösen Blut (P_{vO_2}), führt in den betroffenen Lungenabschnitten zu einer Vasokonstriktion und damit zu einer Umverteilung der Perfusion in nicht minderbelüftete Areale. Die hypoxische pulmonale Vasokonstriktion (HPV) sorgt also für „eine adäquate Verteilung der Durchblutung durch

die unterschiedlichen Teile der Lunge in Abhängigkeit von der Effizienz der Oxygenierung“ [41]. Es findet eine Anpassung der örtlichen Perfusion an die örtliche Ventilation statt. Die Zellen der glatten Muskulatur in den Gefäßen der Pulmonalarterien stellen hierbei sowohl den Sensor als auch den Effektor dar [42, 43]. Der genaue Mechanismus der die Konstriktion intrazellulär und extrazellulär auslöst und moduliert unterliegt noch intensiven Forschungsbemühungen [44]. Eine wichtige Rolle spielen dabei Kalzium- und Kaliumkanäle sowie die Endothelzellen der Pulmonalgefäße und die Mitochondrien [45, 46]. Unstrittig ist, dass die HPV sowohl abhängig von dem PaO_2 , als auch dem PvO_2 reguliert wird [47, 48]. Die Reaktion der Gefäße erfolgt hierbei innerhalb von Sekunden und verläuft bei längerer Hypoxie biphasisch [49]. Nach einem schnellen Anstieg der HPV erfolgt eine kurzfristige Vasodilatation, welche dann von einer zunehmenden Vasokonstriktion gefolgt wird, welche ihr Maximum ungefähr nach 3 bis 4 Stunden erreicht [50, 51]. Es scheint aber in der Ausprägung, beziehungsweise dem Verlauf der Reaktion, eine gewisse Variabilität innerhalb der Lunge zu geben [51]. Die Beendigung der HPV bei normalen Sauerstoffpartialdrücken erfolgt zügig innerhalb von Minuten [49]. Allerdings kann nach einer Hypoxie-Zeit von mehr als 1h der pulmonal-vaskuläre Widerstand über Stunden erhöht bleiben [52].

1.6 Pathomechanismen der ELV

Mit dem Beginn der ELV kommt es trotz der HPV zu einer Verstärkung des pulmonalen Rechts-Links-Shunts. Die ELV-induzierte Hypoxämie ist hierbei direkt von der Beimischung nicht-oxygenierten Blutes aus der nicht-ventilierten Lungenhälfte abhängig. Atelektasen und minderbelüftete Bereiche der beatmeten Lunge können die Hypoxämie erheblich aggravieren [7].

Die Hypoxie in der nicht-abhängigen Lunge führt zu einer veränderten Enzymkinetik, einer strukturellen Schädigung der Lunge, einer Störung der Schrankenfunktion des Alveolarepithels mit Ausbildung eines alveolären

Ödems, sowie einer daraus resultierenden Schädigung des Surfactantsystems [53, 54].

Sowohl die Ischämie, als auch die Reperfusion nach Beendigung der ELV erzeugen oxydativen Stress. Die Aktivierung von NP, die mechanische Belastung der Zellen des Lungenparenchyms (Endothel- und Epithelzellen, Fibro- und Myoblasten) durch chirurgische Intervention und Ventilation, sowie eine hohe inspiratorische Sauerstoffkonzentration (F_{iO_2}), führen zur Bildung und Freisetzung von reaktiven Sauerstoffspezies (Reaktive Oxygen Species, ROS) [55-57]. Die Konzentration an pro-inflammatorischen Mediatoren in der beatmeten Lungenhälfte kann hierbei höher als auf der Seite mit dem chirurgischen Trauma sein [11].

Einen Anstieg pro-inflammatorischer Zytokine in der beatmeten und nichtbeatmeten Lunge lässt sich bereits kurz nach Beginn der ELV nachweisen. Die Ausschüttung von Zytokinen und Stickstoffmonoxid (NO) führt zu einer Vasodilatation in der Lunge. Dadurch kommt es, wie in Abbildung 2 dargestellt, zu einer Ausschwemmung pro-inflammatorischer Mediatoren und ROS in den systemischen Kreislauf. Die Menge der ROS und der Entzündungsmediatoren hängt hierbei direkt proportional von der Dauer der ELV ab [11, 56, 57].

Die Aktivierung der HPV, während des passageren Ausschlusses einer Lungenhälfte von der Ventilation, resultiert in einer Hypoperfusion der betroffenen und einer Hyperperfusion der nicht betroffenen Seite [44]. Die Umverteilung der Perfusion durch die HPV in besser ventilierte Bereiche führt zu einer regionalen Hyperperfusion mit Anstieg des pulmonalkapillären Drucks. In der Folge kann es zu einer Stressinsuffizienz der BGS kommen [58].

Die Auswirkungen der ELV auf die Verteilung der Ventilation und der Perfusion wurden bisher mit Blick auf eine mögliche intraoperative Hypoxämie aus diesem Grunde auch während der ELV untersucht. Ob auch nach dem Ende der ELV weiterhin Veränderungen der Perfusion und Ventilation bestehen, war bisher unklar.

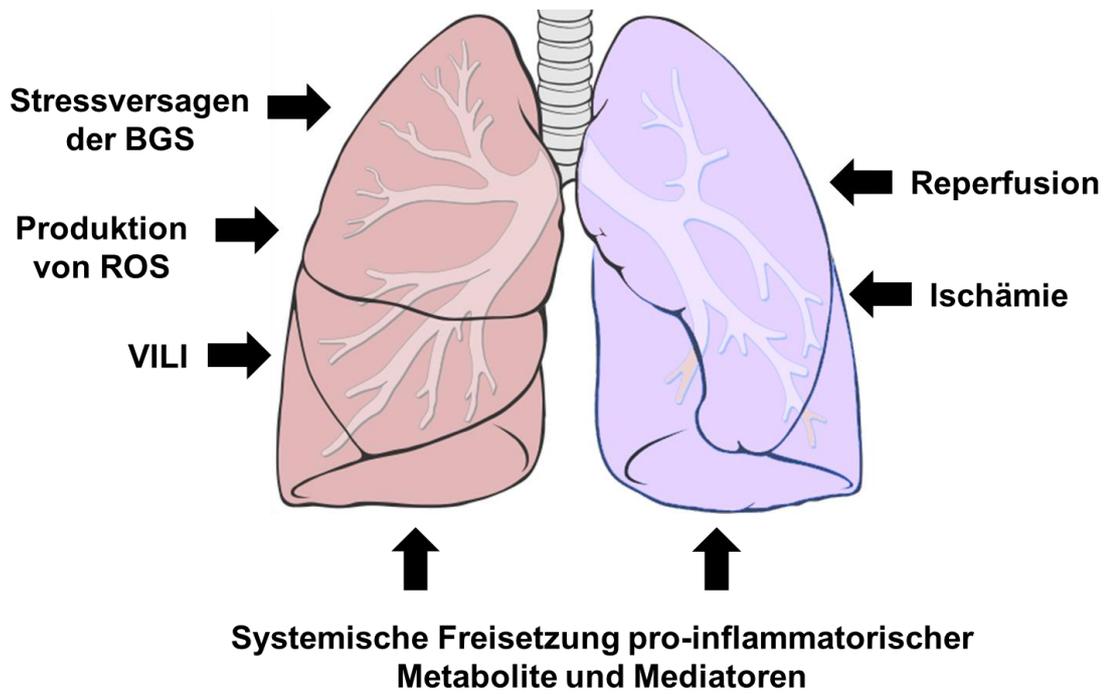


Abbildung 2. Auslöser des akuten Lungenversagens während der Ein-Lungen-Ventilation nach [59]. BGS = Blut-Gas-Schranke, ROS = reaktive Sauerstoffspezies, VILI = Ventilator – induzierter Alveolarschaden

2 Ziele und Hypothesen der vorliegenden Arbeit

Das Anliegen der Studie ist der Nachweis des ventilationsinduzierten pulmonalen Traumas als Folge von mechanischer Ventilation und chirurgischer Intervention in einem experimentellen thoraxchirurgischen Tiermodell. Der durch die Ein-Lungen-Ventilation induzierte alveoläre Schaden kann die postoperative respiratorische Funktion beeinträchtigen und die Rate pulmonaler Komplikationen erhöhen. Ziel der hier vorliegenden Arbeit ist somit die Überprüfung folgender Nullhypothesen:

- (1) Es gibt nach Beendigung der Ein-Lungen-Ventilation keinen Unterschied in der Verteilung der pulmonalen Perfusion und Ventilation im Vergleich zwischen der ELV-Gruppe und der ZLV-Gruppe sowie keinen Unterschied zur Ausgangswertmessung.
- (2) Es gibt keinen Unterschied zwischen den histologisch nachweisbaren Lungenschäden nach einer Ein- Lungen-Ventilation im Vergleich zur Zwei-Lungen-Ventilation.

3 Materialien und Methoden

3.1 Studiendesign

Das Studienprotokoll der vorliegenden tierexperimentellen Studie wurde durch die Tierschutzkommission der Universität Uppsala geprüft und genehmigt. Für die prospektive Studie wurden 11 Schweine der Rasse Yorkshire/Schwedische Landschweine von einem lokalen Züchter bezogen. Die Schweine wurden randomisiert einer Versuchsgruppe (n=7) und einer Kontrollgruppe (n=4) zugeteilt. Das Alter der Tiere betrug 2 Monate, das Gewicht $28,1 \pm 2,9$ kg. Alle Versuchstiere fasteten bei freiem Zugang zu Wasser, ab dem Vorabend des Versuchstages. Der experimentelle Teil der hier vorliegenden Untersuchung wurde am Institut für Klinische Physiologie der Universität Uppsala (Schweden) durch Priv.-Doz. Dr. Dr. med. Alf Kozian und Priv.-Doz. Dr. Dr. med. Thomas Schilling, D.E.A.A. unter der Leitung von Prof. Dr. med. Göran Hedenstierna durchgeführt. Die Analyse der Daten erfolgte in Zusammenarbeit mit dem Institut für Pathologie der Otto-von-Guericke Universität Magdeburg, Prof. Dr. med. Christoph Röcken. Der Untersucher der histologischen Schnitte kannte während der Erstellung des DAD Scores die Gruppenzuordnung nicht (einfache Verblindung).

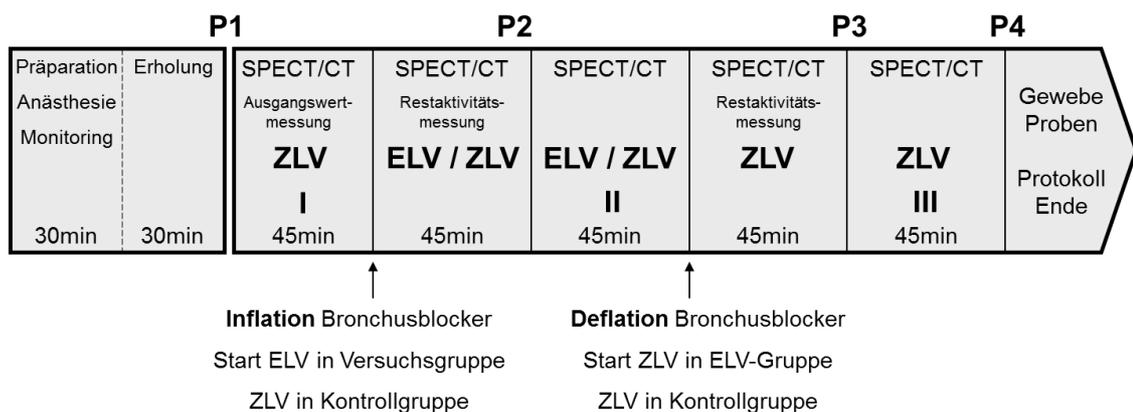


Abbildung 3. Schematischer Ablauf des Versuchs. Beginn mit Anästhesie und Etablierung des Monitorings. Probenentnahmen fanden zu den Zeitpunkten P1-P4 statt. SPECT/CT-Messungen für die Ventilation und Perfusion fanden bei I-III statt, dazwischen wurden SPECT/CT-Messungen zur Restaktivitätsbestimmung durchgeführt. Die Pfeile markieren das Blocken und Entblocken des Bronchusblockers.

3.2 Anästhesiologisches Management

3.2.1 Narkoseführung

Die Tiere erhielten zur Narkoseeinleitung eine intramuskuläre Injektion von Xylazin ($2,2\text{mg}\cdot\text{kgKG}^{-1}$, Rompun®; Bayer, Leverkusen, Deutschland), Tiletamin/Zolazepam ($6\text{mg}\cdot\text{kgKG}^{-1}$, Zoletil®; Virbac, Carros, Frankreich), sowie Atropin ($0,04\text{mg}\cdot\text{kgKG}^{-1}$; NM Pharma, Stockholm, Schweden).

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

Eine ausreichende Narkosetiefe wurde, entsprechend den Standards des Tierlabors, sichergestellt. Kriterien waren das Ausbleiben des Kornealreflexes, der Reflexantwort des Hinterbeins auf einen definierten Reiz und fehlende vegetative Reaktionen auf Manipulationen.

Alle Tiere erhielten $8\text{-}10\text{ml}\cdot\text{kgKG}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ NaCl 0,9% (Fresenius Kabi AB, Halden, Norwegen). Als Zielwert der Flüssigkeitstherapie wurden eine ausreichende Stundendiurese ($2\text{-}4\text{ml}\cdot\text{kgKG}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$), ein stabiler Kreislauf, sowie eine stabile Hämoglobinkonzentration angestrebt.

Der Exitus letalis der Versuchstiere wurde, nach Beendigung aller Messungen und Maßnahmen, durch eine intravenöse Bolusinjektion von 150mmol Kaliumchlorid, herbeigeführt.

3.2.2 Atemwegsmanagement und Ventilation

Die orotracheale Intubation wurde in Rückenlage mit einem blockbaren Endotrachealtubus (ID 7,0mm, Mallinckrodt Medical Ltd.; Athlone, Irland) durchgeführt. Die maschinelle Ventilation erfolgte mit einem Servo I Ventilator (Maquet Critical Care, Solna, Schweden). Das eingestellte VT betrug $10\text{ml}\cdot\text{kgKG}^{-1}$ bei einem positivem endexpiratorischem Druck (Positive End

Expiratory Pressure, PEEP) von 5cmH₂O und einem I:E-Verhältnis von 1:2. Die Atemfrequenz (AF) wurde an einen arteriellen Kohlenstoffdioxid-Partialdruck(PaCO₂) zwischen 40-45mmHg als Zielwert angepasst. Die FiO₂ betrug 0,40 um einen PaO₂>100mmHg zu erreichen. Diese Einstellungen des Respirators wurden, insbesondere das VT, sowohl in der Kontrollgruppe, als auch in der Versuchsgruppe während der ELV, beibehalten.

Der orotracheal platzierte Endotrachealtubus wurde, nach erfolgter medianer Tracheotomie, durch einen tracheal eingeführten blockbaren Endotrachealtubus mit größerem Innendurchmesser (ID 8,5mm, Mallinckrodt Medical Ltd; Athlone, Irland), ersetzt.

Anschließend wurde in der Versuchsgruppe unter bronchoskopischer Sicht (EF-B 14L, Xion Medical, Berlin, Deutschland) ein Endobronchialblocker (9,0 French, Arndt-Endobronchial-Blocker Set, COOK®, Bjaeverskov, Dänemark) im linken Hauptbronchus positioniert und fixiert. Dieser wurde zu Beginn der ELV unter fiberoptischer Kontrolle, bis zum Erreichen einer suffizienten Dichtigkeit geblockt. Zur Beendigung der ELV wurde der Endobronchialblocker entlüftet und komplett entfernt. Danach wurde ein standardisiertes alveoläres Rekrutierungsmanöver (ARM) mit einem konstanten Atemwegsdruck von 40 cmH₂O für 10 Sekunden durchgeführt und die Ventilation mit den vorherigen Einstellungen fortgesetzt.

3.2.3 Monitoring

Zur kontinuierlichen Überwachung der Versuchstiere diente ein Standardmonitor (SC 9000 XL, Siemens, Erlangen, Deutschland).

Nach Präparation des linken Halses wurde ein arterieller Katheter (20 G, Becton-Dickinson Critical Care Systems, Singapur) in der linken Arteria carotis externa, ein zentraler Venenkatheter (4,0 French, Becton-Dickinson Critical Care Systems, Singapur) und ein Pulmonalarterienkatheter (PAK, 7,0 French, Swan-Ganz Thermodilutionskatheter; Baxter, Irvine, USA) in der linken Vena jugularis interna platziert.

Über den arteriellen Katheter wurde der Blutdruck kontinuierlich gemessen und in regelmäßigen Abständen (P1-P4) arterielle Blutproben entnommen.

An den Zeitpunkten P1-P4 wurden ebenfalls gemischtvenöse Blutproben entnommen und der pulmonalarterielle Verschlussdruck (Pulmonary Artery Occlusion Pressure, PAOP), das Herzzeitvolumen (HZV) und der mittlere pulmonalarterielle Blutdruck (MPAD) gemessen. Hierzu wurde der Pulmonalarterienkatheter (PAK) unmittelbar vor jeder Messung erneut in die Pulmonalarterie eingeschwenkt und in Verschlussposition gebracht. Die Neupositionierungen des Ballons erfolgten, um die Lage der Katheterspitze im Bereich des größten Blutflusses sicherzustellen. Durch den typischen Druckkurvenverlauf wurde die korrekte Lage des PAK während der Messungen nachgewiesen. Weiterhin wurden die Herzfrequenz (HF), der mittlere arterielle Blutdruck (MAD), und der zentrale Venendruck (ZVD) kontinuierlich an den Messpunkten P1-P4 registriert.

Die Blut-Gas-Analysen wurden, um Fehlmessungen zu vermeiden, direkt nach der Entnahme mit Standard-Blut-Gas-Elektroden (ABL 500, Radiometer, Kopenhagen, Dänemark) vorgenommen.

Die Atemwegsdrücke Spitzendruck ($P_{aw_{peak}}$), Plateaudruck ($P_{aw_{plateau}}$), Mitteldruck ($P_{aw_{mean}}$), PEEP, die statische (C_{stat}) und dynamische (C_{dyn}) Lungencompliance, das Atemminutenvolumen (AMV), Frischgasfluss sowie die Gaskonzentrationen von Sauerstoff (O_2) und Kohlenstoffdioxid (CO_2) sowohl inspiratorisch, als auch expiratorisch, wurden kontinuierlich mit der integrierten Überwachungseinheit des verwendeten Ventilators gemessen.

Mit Hilfe von Standardformeln konnte der systemische Gefäßwiderstand (SVR), der pulmonale Gefäßwiderstand (PVR), der pulmonalkapilläre Druck, der Herzindex (HI), das Sauerstoffangebot (DO_2), der Sauerstoffverbrauch (VO_2) und die venöse Beimischung (Q_s/Q_t) berechnet werden.

Ein suprapubischer Katheter (Sympakath®; Ruesch AG, St. Gallen, Schweiz) diente zur Messung der Diurese. Die Temperatur wurde am PAK gemessen und durch Thermokonvektion im Normbereich gehalten.

3.3 Simulation der Operation

Nach Abschluss der Vorbereitung und einer 30-minütigen Stabilisierungsphase wurden alle Tiere auf der rechten Seite gelagert. Bei den Versuchstieren erfolgte, nach Verschluss des Bronchusblockers, eine antero-laterale Thorakotomie mit einer Schnittlänge von 10cm.

Die linke Lunge wurde durch einen kranial des Diaphragmas liegenden Zwischenrippenraum dargestellt. Dabei wurde darauf geachtet, das Lungengewebe nicht zu eröffnen oder mittels scharfer Instrumente zu verletzen. Um Platz für die visuelle Kontrolle der kollabierten Lunge und die manuelle 15 minütige Manipulation zu haben, wurde ein Rippenspreizer eingesetzt, welcher nach Beendigung des Eingriffs wieder entfernt wurde. Bei allen thorakotomierten Tieren konnte ein vollständiger Lungenkollaps der linken, nichtabhängigen Lunge beobachtet werden. Am Ende der simulierten Operation wurden die Wundränder mit Hautnähten lose adaptiert.

3.4 Einzelphotonen-Emissionstomographie (SPECT)

Die Einzelphotonen-Emissionstomographie (Single Photon Emission Computed Tomography, SPECT) - und die Computertomographie (CT) - Aufnahmen wurden mit einer SPECT/CT Dual-Head-Gammakamera (Millenium; General Electric Systems, Milwaukee, WI, Vereinigte Staaten von Amerika) und einem Allzweck-Kollimator für mittlere Energiestärken erstellt.

Für die Darstellung des pulmonalen Blutflusses wurde mit ^{99m}Tc-Technetium-markiertes makro-aggregiertes Albumin (^{99m}Tc-MAA, Pulmocis; CISbiointernational, Gif sur Yvette, Frankreich) intravenös verabreicht. Die verabreichte Menge war für beide Gruppen gleich. Die bildliche Darstellung der Ventilation erfolgte durch die kontinuierliche Inhalation

von Kryptongas ($^{81\text{m}}\text{Kr}$), welches mit einem Nuklidgenerator (Rubidium; Mallinkrodt; Niederlande) vor Ort produziert wurde.

Es wurden insgesamt drei SPECT-Messungen durchgeführt. Die erste wurde vorgenommen, um einen Ausgangswert vor der ELV zu ermitteln. Die zweite Messung erfolgte 45 Minuten nach Beginn der ELV, die letzte 45 Minuten nach Beendigung der ELV. In der Kontrollgruppe wurde in der gleichen zeitlichen Abfolge verfahren.

Vor jeder SPECT-Aufnahme wurde die Restaktivität gemessen, um Verfälschungen durch noch vorhandene Strahlung zu vermeiden. Außerdem wurde nach jedem SPECT-Scan eine dynamische Computertomographie mit geringer Auflösung durchgeführt, um die anatomischen Strukturen in ein Verhältnis zu den gewonnenen SPECT-Daten setzen zu können. Die Erfassung der Tracer fand auf zwei verschiedenen Energieniveaus statt, bei 140 (+/-10) keV für $^{99\text{m}}\text{Tc}$, und bei 190 (+/-10) keV für $^{81\text{m}}\text{Kr}$.

Die emittierte Strahlung wurde insgesamt sechzigmal als planare Aufnahme, einer sogenannten Projektion, aufgezeichnet. Jeweils 30 Projektionen pro Kamerakopf wurden erfasst und mit einer Pixelgröße von 4,42 mm² in eine 128 x 128 Matrix übertragen.

Aufgrund der geringen emittierten Strahlung von $^{81\text{m}}\text{Krypton}$ lag die Gesamtdauer einer Projektion bei sechzig Sekunden, die Gesamtdauer der SPECT- und CT- Aufnahmen im Schnitt bei 42 Minuten.

Die Daten wurden mit einer eNTEGRA und danach mit einer Xeleris (Millenium; General Electric Systems) Arbeitsplattform berechnet. Die Rekonstruktion der Daten wurde mit einem iterativen Modell (OSEM, vier Wiederholungen und acht Teilmengen) und einem Post-Rekonstruktions-Filter (Hann-Filter, cut-off 0,85) auf beiden Arbeitsplattformen (eNTEGRA, Xeleris) durchgeführt.

Die berechneten transversalen Schnitte wurden mit einer HERMES Arbeitsplattform (Hermes Medical Solution, Stockholm, Schweden) nachkorrigiert, um eine Verfälschung durch Volumeneffekte und dadurch bedingte überschüssige Strahlung zu verhindern.

Vor Berechnung der Verteilung der Strahlung mit einem speziell geschriebenen Programm (E.M.), wurden 10 % der insgesamt vorhandenen maximalen Strahlung abgezogen.

Anschließend wurden die Lungenhälften in vertikaler Richtung in 41 und in horizontaler Richtung in 49 gleich hohe Schnitte eingeteilt. Nach Identifizierung der Lungengrenzen durch die CT-Aufnahme, konnten diese für die linke und rechte Lunge anhand der Strukturen des Brustkorbs, als auch der mediastinalen Organe, eingezeichnet werden. Diese wurden als sogenannte Region of Interest (ROI) Schnitt für Schnitt mit einer speziellen Software (MRICO Software, V 1.40, 2005, C. Roden) definiert und manuell eingezeichnet. Die ROI konnten nun mit MATLAB (V 7.0, MathWorks Inc.) und SPM-Funktionen (Wellcome Department of Cognitive Neuroscience, University College, London, Vereinigtes Königreich) auf die Bilddaten der SPECT-Messungen transferiert werden. Dabei erhielt jedes Voxel seine entsprechenden $^{81m}\text{Krypton}$ - und $^{99m}\text{Technetium}$ werte. Voxel außerhalb der ROI wurden ignoriert. Dies ermöglichte eine Berechnung und Darstellung der absoluten Ventilation und Perfusion in allen Ebenen.

3.5 Histologische Verarbeitung und Untersuchung

3.5.1 Gewinnung der Gewebeproben

Nach dem Exitus der Versuchstiere wurden die Tiere auf den Rücken gedreht und eine beidseitige laterale Thorakotomie durchgeführt. Die Entnahme der Gewebeproben erfolgte aus den äußeren Rändern des linken und rechten Unterlappens, auf Höhe des größten Lungenquerschnittes. Dabei dienten in jeder Lunge jeweils drei, voneinander unabhängige, repräsentative Bereiche als Entnahmestellen für die Proben. Die Quader hatten eine Kantenlänge von etwa 1cm x 1cm x 0,5cm und wurden sofort in eine neutrale, mit Phosphat gepufferte vierprozentige Formaldehydlösung bei 20°C eingelagert und für 72 Stunden in der Fixation belassen.

3.5.2 Verarbeitung der Gewebeproben

Nach Beendigung der Fixationszeit wurden die Proben mittels eines Einbettautomaten in Paraffin eingebettet. Die Weiterverarbeitung der Paraffinblöcke zu mikroskopischen Schnitten erfolgte mit einem Schlittenmikrotom (Microm HM 400, MICROM International; Walldorf, Deutschland), wobei eine Schichtdicke von 2 μ m, maximal 3 μ m angestrebt wurde. Nach Streckung der Schnitte in einem Warmwasserbad, konnten die fertig geschnittenen Gewebeproben auf Objektträger (Menzel Gläser (76 x 26mm); Braunschweig, Deutschland) gezogen und in einem Wärmeschrank (Binder B 28, BINDER Inc.; Bohemia, USA) bei 60°C für eine Stunde getrocknet werden. Für die Färbung der Schnitte mit Hämatoxylin-Eosin-Färbung (HE) kam ein Färbeautomat zum Einsatz. Zum Abschluss wurden die Schnitte automatisiert mit Deckgläschen (Menzel Gläser (24 x 60mm); Braunschweig, Deutschland) versehen, um die Schnitte vor Umwelteinflüssen zu schützen.

3.5.3 Histologische Untersuchung der Gewebeproben

Die Schnitte wurden mit einem Lichtmikroskop (Model CHK; Olympus, Taiwan) untersucht. Als charakteristische Merkmale des diffusen Alveolarschadens (Diffuse Alveolar Damage, DAD) als Folge des VILI wurden das alveoläre Ödem (AÖ), das interstitielle Ödem (IÖ), Mikrohämmorrhagien (MH), Neutrophile Infiltration (NI), Mikroatelektasen (MA) und Überblähung (ÜB) der Alveolen untersucht [60].

Um das Ausmaß der histologischen Schäden für jeden Parameter zu quantifizieren, wurde ein Bewertungssystem, der DAD-Score, benutzt. Dabei erhielten die Parameter in jedem Gesichtsfeld für die Fläche und den Schweregrad entsprechende Zahlenwerte.

Dem normalen Erscheinungsbild des Gewebes wurde hierbei der Wert 0 zugeordnet. Der Schweregrad 1 entsprach einer leichten, 2 einer mittleren und 3 einer schweren Schädigung der histologischen Integrität.

Analog entsprach eine 1 einer Fläche von ungefähr 25% des Blickfeldes, eine 2 einer Fläche von 25%-50%, eine 3 einer Fläche von 50%-75%, eine 4 einer Fläche von 75% bis nahezu 100% und eine 5 dem gesamten Blickfeld.

Anschließend wurde der Zahlenwert für den schwersten Schaden mit dem Zahlenwert der betroffenen Fläche multipliziert. Aus den sich ergebenden Werten zwischen 0 und 15 wurde der Mittelwert gebildet. Die Summe, gebildet aus den Mittelwerten der einzelnen Merkmale, ergab die DAD-Scores [61].

Um möglichst repräsentative Werte zu erzielen, wurden insgesamt 10 zufällige, sich nicht überlappende Gesichtsfelder pro Schnitt bewertet. Die hierbei verwendeten Vergrößerungen waren $\times 40$, $\times 100$ und $\times 400$. Der Untersucher war in Bezug auf die Lungenhälften sowie die Tiere verblindet.

3.6 Statistik

Für die statistischen Analysen wurde das Computerprogramm Statistical Package for the Social Sciences (SPSS 14.0 für Windows®, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) und für die grafische Darstellung der Daten Sigmaplot, V. 11 (Systat Software Inc., San Jose, USA) verwendet. Mit einer Zufallszahlenliste (Microsoft Excel® 2003, Microsoft Corp., Redmond, USA) erfolgte die Randomisierung der Versuchstiere in die ELV- und ZLV-Gruppe.

Die Abschätzung der Fallzahl wurde mit einem zweiseitigen Testverfahren mit einem Signifikanzniveau von 5 % ($\alpha=0,05$) und einer Wahrscheinlichkeit von 80% ($\beta=0,2$) vorgenommen. Um einen Unterschied in der Durchblutung der Lungenhälften festzustellen, mussten sich mindestens 4 Tiere in der ELV-Gruppe befinden.

Die Daten wurden mit dem Shapiro–Wilk-Test auf Normalverteilung getestet und mit der Levene-Statistik die Homogenität der Varianzen überprüft. Die normalverteilten Daten, zum Beispiel Herzfrequenz (HF), AF oder HZV, wurden als Mittelwert angegeben.

Bei den Variablen des Kreislaufs, der Ventilation und des Gasaustausches wurde die Standardabweichung (SD), bei den SPECT Daten der Standardfehler (SEM) der Mittelwerte mit angegeben.

Bei den normalverteilten Daten wurde eine Varianzanalyse (Analysis of Variance, ANOVA) mit Messwertwiederholung durchgeführt. Das Signifikanzniveau wurde hierbei für jede Gruppe nach der post-hoc Bonferroni-Methode angepasst.

Die SPECT Daten wurden nach Zeit, Lungenhälften und Versuchstier sortiert und in Gruppen eingeteilt. Um Unterschiede zwischen den Lungenhälften sowie zwischen der Versuchs- und der Kontrollgruppe zu ermitteln, wurden zweiseitige t-Tests verwendet.

Nicht normal verteilte Größen wie der DAD-Score wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test analysiert. Die Ergebnisse wurden mittels Sigmaplot als Boxplots (arithmetischer Mittelwert, Medianwert, 25.-75. Perzentile, 5%-95% Konfidenzintervall) visualisiert.

Für alle Tests wurde ein signifikanter Unterschied angenommen, wenn die Überschreitungswahrscheinlichkeit (p-Wert) kleiner als 0,05 war.

4 Ergebnisse

4.1 Versuchstiere

Es wurden für diese Arbeit elf Schweine verwendet. Die Tiere waren 2 Monate alt und wogen im Schnitt $28,1 \pm 2,9$ kg. Es gab bezüglich der biologischen Voraussetzungen und der Dosis an Radioaktivität, welcher die Tiere ausgesetzt wurden, keine Unterschiede zwischen der ELV-Gruppe ($n=7$) und der Kontrollgruppe ($n=4$). Nach der ersten Injektion des ^{99m}Tc -MAA (erster SPECT Scan) betrug die gemessene Radioaktivität $24,7 \pm 2,4$ MBq und stieg von $65,9 \pm 11,5$ MBq (zweiter SPECT Scan) auf $128,1 \pm 16,4$ MBq (dritter SPECT Scan) an.

4.2 Hämodynamik

Die ELV führte zu charakteristischen Veränderungen von mehreren hämodynamischen Variablen. Es konnte nach 45 Minuten ELV, zum Zeitpunkt P2, ein Anstieg des zentralen Venendrucks, des pulmonalarteriellen Verschlussdrucks und des mittleren pulmonalarteriellen Blutdrucks im Vergleich zu den Ausgangswerten beobachtet werden. Diese Werte waren auch gegenüber der Kontrollgruppe signifikant. Nur der PAOP und ZVD blieben bis zum Versuchsende, im Vergleich mit der Ausgangswertmessung, erhöht.

Der HI fiel nach 45 Minuten ELV von ursprünglich $4,5 \pm 0,71 \text{ min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$ auf $3,5 \pm 0,71 \text{ min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$ und die HF von durchschnittlich $111 \pm 17 \text{ min}^{-1}$ auf $98 \pm 20 \text{ min}^{-1}$ ab. Nach Beendigung der ELV und 45 minütiger ZLV kehrten der HI und die HF in den Bereich der ursprünglichen Werte zurück.

In der Kontrollgruppe konnten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der ermittelten Daten während der ZLV und den Ausgangswerten, festgestellt werden. Diese Resultate sind in der Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4. Hämodynamische Daten zu Beginn des Protokolls, während der ELV, nach der ELV und zum Ende des Versuchs. Die Daten sind als Median angegeben (\pm SD) (* $p < 0,05$ gegenüber Ausgangswert, ELV-Gruppe; # $p < 0,05$ ELV-Gruppe gegenüber Kontrollgruppe).

	P1		P2		P3		P4	
	ELV-Gruppe	ZLV-Gruppe	ELV-Gruppe	ZLV-Gruppe	ELV-Gruppe	ZLV-Gruppe	ELV-Gruppe	ZLV-Gruppe
HF (Schläge min^{-1})	111 (17)	104 (4)	98 (20)*	105 (3)	107 (25)	110 (9)	109 (18)	110 (7)
MAD (mmHg)	85 (10)	81 (7)	76 (18)	79 (9)	77 (19)	83 (7)	80 (18)	86 (8)
ZVD (mmHg)	5 (2)	6 (2)	8 (3)*	5 (1)#	8 (3)*	6 (1)	8 (2)*	7 (2)
MPAD (mmHg)	18 (3)	18 (3)	21 (3)*	17 (2)#	20 (3)	19 (2)	21 (3)*	20 (3)
PAOP (mmHg)	8 (2)	8 (2)	13 (4)*	7 (1)#	12 (2)*	9 (2)	11 (3)*	9 (1)
HI ($\text{L} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$)	4,5 (0,7)	4,3 (0,7)	3,5 (0,8)*	4,1 (0,8)	3,9 (1)	4,2 ($\pm 0,8$)	4,3 (0,9)	4,4 (1,2)

P1 = Ausgangswertmessung; P2 = Messung nach 45 min. ELV (90 min. ZLV in Kontrollgruppe); P3 = Messung 45 min. nach ELV (180 min. ZLV in Kontrollgruppe); P4 = Messung 90 min. nach ELV (225 min. ZLV in Kontrollgruppe), ELV = Ein-Lungen-Ventilation; ZLV = Zwei-Lungen-Ventilation, HF = Herzfrequenz; MAD = mittlerer arterieller Blutdruck; ZVD = zentraler Venendruck; MPAD = mittlerer pulmonalarterieller Mitteldruck; PAOP = pulmonalarterieller Verschlussdruck; HI = Herzindex

4.3 Ventilation

Während der ELV änderten sich die Atemwegsdrücke signifikant. Der Paw_{peak} , der $\text{Paw}_{\text{plateau}}$ sowie der Paw_{mean} stiegen mit Beginn der ELV an. Die Erhöhungen der Drücke während der ELV waren sowohl gegenüber den Ausgangsdaten als auch gegenüber der Kontrollgruppe signifikant.

Nach Beendigung der ELV normalisierten sich der Paw_{peak} und der $\text{Paw}_{\text{plateau}}$. Der Paw_{mean} blieb mit $9\text{cmH}_2\text{O}$ bis zum Ende des Versuches signifikant höher als der erste ermittelte Wert mit $5\text{cmH}_2\text{O}$, allerdings betrug der Mittelwert der ZLV-Gruppe am Ende des Versuchs, wie aus Tabelle 5 ersichtlich, ebenfalls $9\text{cmH}_2\text{O}$.

Tabelle 5. Ventilationsparameter zu Beginn des Protokolls, während der ELV, nach der ELV und zum Ende des Versuchs. Die Daten sind als Median angegeben (\pm SD) (* $p < 0,05$ gegenüber Ausgangswert, ELV-Gruppe; # $p < 0,05$ ELV-Gruppe gegenüber Kontrollgruppe).

	P1		P2		P3		P4	
	ELV-Gruppe	ZLV-Gruppe	ELV-Gruppe	ZLV-Gruppe	ELV-Gruppe	ZLV-Gruppe	ELV-Gruppe	ZLV-Gruppe
AMV (Liter min^{-1})	6,5 (1,3)	6,9 (0,7)	7,0 (1,5)	7,0 (0,6)	6,7 (1,4)	7,0 (0,5)	6,2 (1,3)	6,9 (0,6)
AF (min^{-1})	23 (2,7)	24 (2,5)	24 (3,1)	24 (1,7)	23 (3,1)	25 (1,5)	22 (2,8)	24 (1,6)
PAW _{peak} (cm H ₂ O)	19 (3)	19 (1)	27 (3)*	19 (1)#	22 (2)	20 (1)	22 (2)	20 (1)
PAW _{plateau} (cm H ₂ O)	17 (3)	16 (1)	24 (3)*	17 (2)#	20 (2)	17 (2)	21 (2)	18 (2)
PAW _{mean} (cm H ₂ O)	5 (1)	6 (2)	11 (4)*	8 (1)#	10 (2)*	9 (1)	9 (1)*	9 (1)
PEEP (cm H ₂ O)	5 (1)	4 (1)	5 (1)	5 (1)	5 (1)	6 (1)	5 (1)	5 (1)

P1 = Ausgangswertmessung; P2 = Messung nach 45 min. ELV (90 min. ZLV in Kontrollgruppe); P3 = Messung 45 min. nach ELV (180 min. ZLV in Kontrollgruppe); P4 = Messung 90 min. nach ELV (225 min. ZLV in Kontrollgruppe), ELV = Ein-Lungen-Ventilation; ZLV = Zwei-Lungen-Ventilation, AMV = Atemminutenvolumen; AF = Atemfrequenz; PAW_{peak} = Ventilationsspitzendruck; PAW_{plateau} = inspiratorischer Plateaudruck; PAW_{mean} = mittlerer Atemwegsdruck; PEEP = positiver endexpiratorischer Druck

4.4 Gasaustausch

Die während des Versuches gemessenen und berechneten Werte zeigten mehrere wesentliche Veränderungen.

Der PaO₂ sowie der PvO₂ und der expiratorische Kohlendioxidpartialdruck (E'CO₂) fielen 45 Minuten nach Beginn der ELV deutlich gegenüber dem Ausgangswert ab. Für die beiden Sauerstoffpartialdrücke war dies, ebenso wie die Erhöhung des Qs/Qt, im Vergleich mit der Kontrollgruppe signifikant.

Der einzige Parameter, der einschließlich der letzten Messung weiterhin in einem statistisch relevanten Maß erniedrigt blieb, war, wie in Tabelle 6 dargestellt, der PvO₂.

Tabelle 6. Gasaustausch zu Beginn des Protokolls, während der ELV, nach der ELV und zum Ende des Versuchs. Die Daten sind als Median angegeben (\pm SD) (* $p < 0,05$ gegenüber Ausgangswert, ELV-Gruppe; # $p < 0,05$ ELV-Gruppe gegenüber Kontrollgruppe).

	P1		P2		P3		P4	
	ELV-Gruppe	ZLV-Gruppe	ELV-Gruppe	ZLV-Gruppe	ELV-Gruppe	ZLV-Gruppe	ELV-Gruppe	ZLV-Gruppe
PaO ₂ (mmHg)	129 (26)	141 (16)	109 (16)*	151 (19)#	132 (27)	142 (22)	126 (26)	133 (30)
PaCO ₂ (mmHg)	42,9 (3,1)	39,8 (5,4)	39,2 (4,5)	41,3 (3,4)	38,3 (2,4)	39,7 (4,4)	39,7 (2,2)	37,0 (3,0)
E'CO ₂ (mmHg)	40 (4,4)	38,8 (1,8)	35 (3,4)*	39 (1,8)	37 (2,9)	38 (1,8)	38 (3,5)	37 (4,7)
PvO ₂ (mmHg)	43,5 (3,0)	39,5 (4,4)	33,0 (6,8)*	44,5 (5,8)#	35,3 (6,0)*	41,3 (4,1)	37,5 (4,5)*	42,5 (5,8)
PvCO ₂ (mmHg)	51,0 (3,7)	50,0 (7,5)	48,0 (5,2)	51,0 (6,3)	47,2 (3,7)	46,1 (4,8)	48,0 (3,0)	44,8 (4,6)
AaDO ₂ (mmHg)	119 (22)	98 (29)	130 (16)	117 (19)	108 (27)	122 (31)	113 (25)	118 (14)
Qs/Qt (%)	6,3 (1,3)	5,3 (0,7)	7,4 (3,2)	3,1 (2,7)#	5,7 (1,8)	6,1 (2,4)	6,2 (1,6)	5,3 (0,7)

P1 = Ausgangswertmessung; P2 = Messung nach 45 min. ELV (90 min. ZLV in Kontrollgruppe); P3 = Messung 45 min. nach ELV (180 min. ZLV in Kontrollgruppe); P4 = Messung 90 min. nach ELV (225 min. ZLV in Kontrollgruppe), ELV = Ein-Lungen-Ventilation; ZLV = Zwei-Lungen-Ventilation, PaO₂ = arterieller Sauerstoffpartialdruck; PaCO₂ = arterieller Kohlendioxidpartialdruck; E'CO₂ = expiratorischer Kohlendioxidpartialdruck; PvO₂ = gemischt-venöser Sauerstoffpartialdruck; PvCO₂ = gemischt-venöser Kohlendioxidpartialdruck; AaDO₂ = Alveolo-arterielle O₂-Partialdruck-Differenz; Qs/Qt = intrapulmonaler Shunt

4.5 Verteilung der Ventilation und Perfusion im SPECT

Die Verteilung der Durchblutung der linken und rechten Lunge war während der Ausgangswertmessung bei allen Versuchstieren gleich. Es durchströmten 48% des Blutvolumens die obere und 52% die untere Lunge.

Diese Verteilung der Perfusion blieb für die Kontrollgruppe mit der ZLV zu allen Messzeitpunkten unverändert. Der Unterschied in den Messwerten zwischen SPECT I und SPECT III war kleiner als 2%.

Nach dem Beginn der ELV in der Versuchsgruppe zeigte sich eine deutliche Abnahme der Perfusion in der linken Lunge.

In den Abbildungen 4 und 5 ist im Bildabschnitt B, 45 Minuten nach Schluss des Bronchusblockers, nahezu keine Aktivität in der oberen Lunge sichtbar.

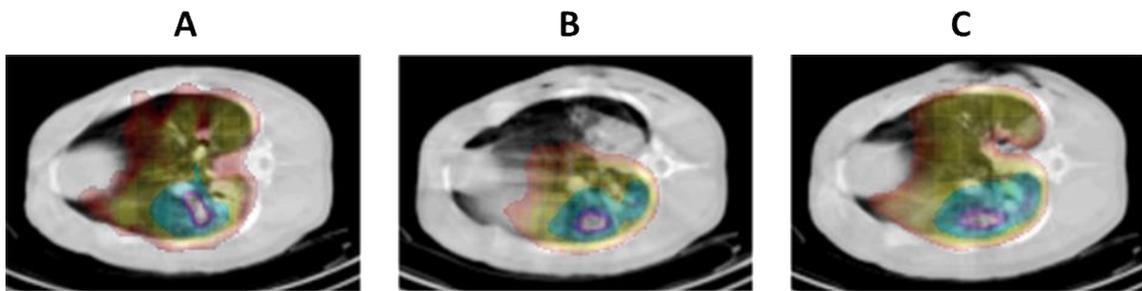


Abbildung 4. Pulmonale Perfusion mit ^{99m}Tc als Ausgangswertmessung (A), während (B) und nach Beendigung der Ein-Lungen-Ventilation (C) in der Transversalebene. Regionen mit hoher Aktivität sind lila, grün und blau, mit niedriger Aktivität gelb und rot

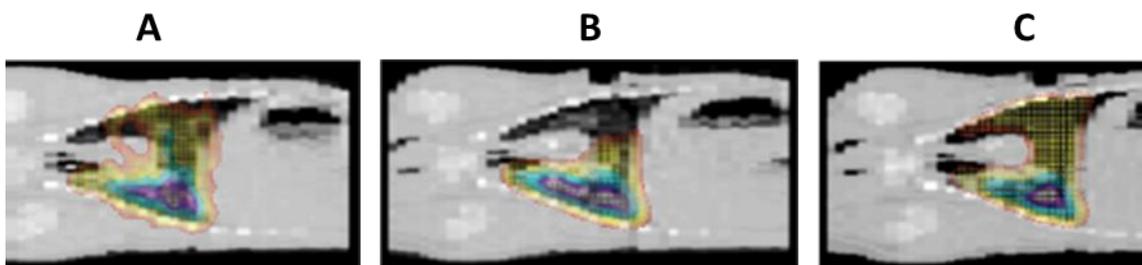


Abbildung 5. Pulmonale Perfusion mit ^{99m}Tc als Ausgangswertmessung (A), während (B) und nach Beendigung der Ein-Lungen-Ventilation (C) in der Sagittalebene. Regionen mit hoher Aktivität sind lila, grün und blau, mit niedriger Aktivität gelb und rot

Wie aus Abbildung 6 ersichtlich, betrug die Restperfusion der nicht-abhängigen Lunge nur noch 10-15 % der Gesamtdurchblutung.

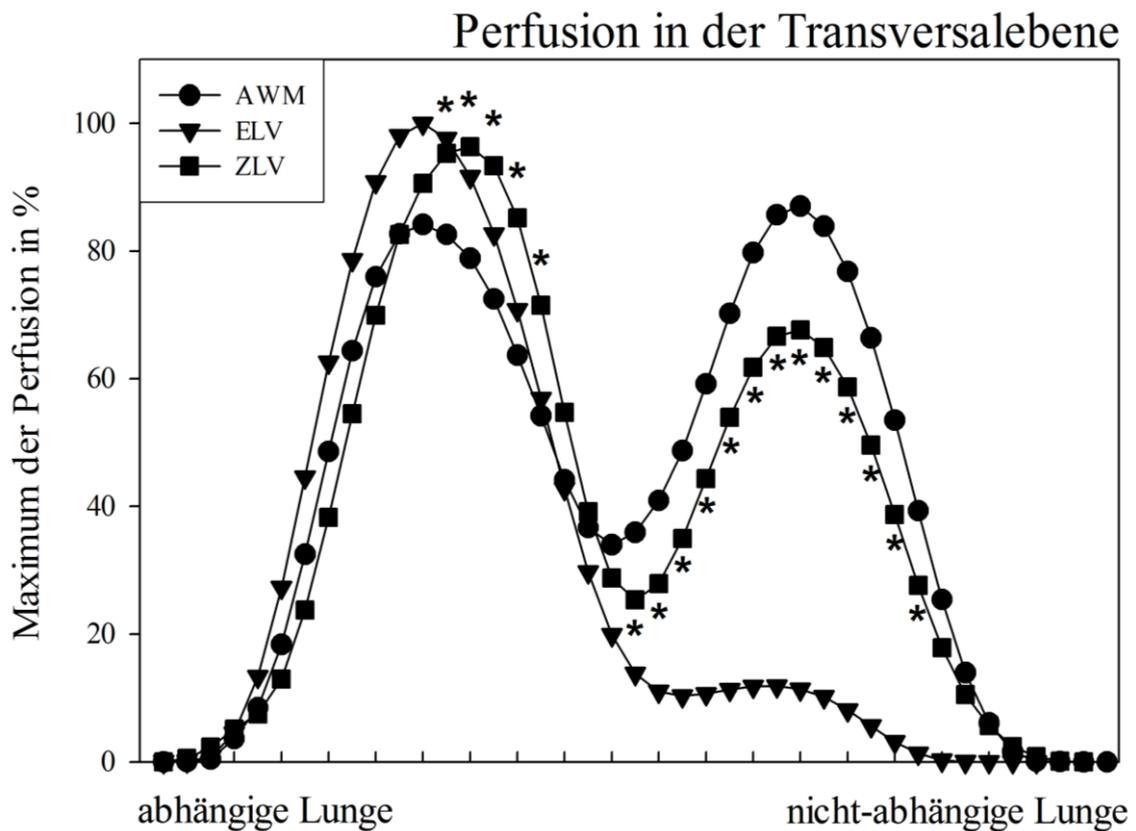


Abbildung 6. Verteilung der Perfusion in der Transversalebene bei den Tieren der ELV-Gruppe. Die Abszisse zeigt den in 20 Abschnitte unterteilten Verlauf der Perfusion von der rechten (abhängigen) Lunge zur linken (nicht-abhängigen) Lunge. Die Ordinate zeigt den Anteil der Perfusion in Prozent des gemessenen Maximums. Die Bereiche, wo sich die Kurve der ZLV nach Beendigung der ELV signifikant von der AWM unterscheiden, sind mit Sternchen (* $p < 0,01$) gekennzeichnet.

Nach Beendigung der ELV verschob sich das Verhältnis der Durchblutung in der Versuchsgruppe zugunsten der abhängigen Lunge. Es durchströmten nun 56,2 % des Blutvolumens die rechte und 43,8% die linke Lungenhälfte. Dies war eine signifikante Zunahme der Durchblutung ($p < 0,0$) in der abhängigen Lunge im Vergleich mit der Ausgangswertmessung (AWM).

Auch die Ventilation verteilte sich zwischen beiden Lungenhälften während der Ausgangswertmessung für alle Tiere im selben Verhältnis. Es durchströmten $67,5 \pm 5,5$ % des Atemzugvolumens die linke und $32,5 \pm 6,7$ % die rechte Lunge. Mit dem Verschluss des Bronchusblockers kam es zu ei-

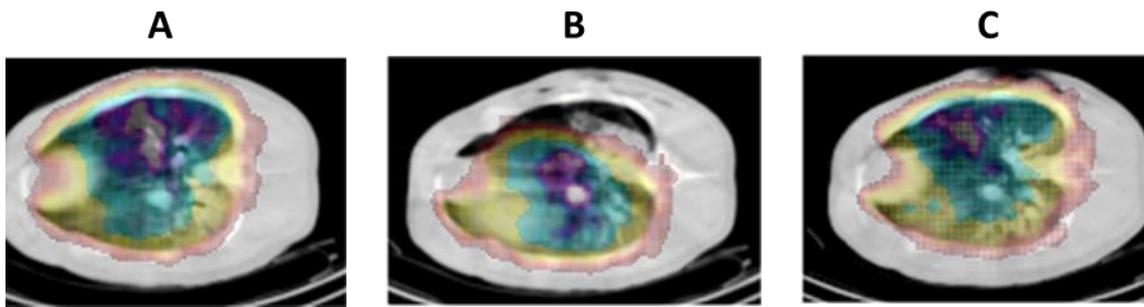


Abbildung 8. Ventilation mit $^{81\text{m}}\text{Kr}$ als Ausgangswertmessung (A), während (B) und nach Beendigung der Ein-Lungen-Ventilation (C) in der Transversalebene. Regionen mit hoher Aktivität sind lila, grün und blau, mit niedriger Aktivität gelb und rot

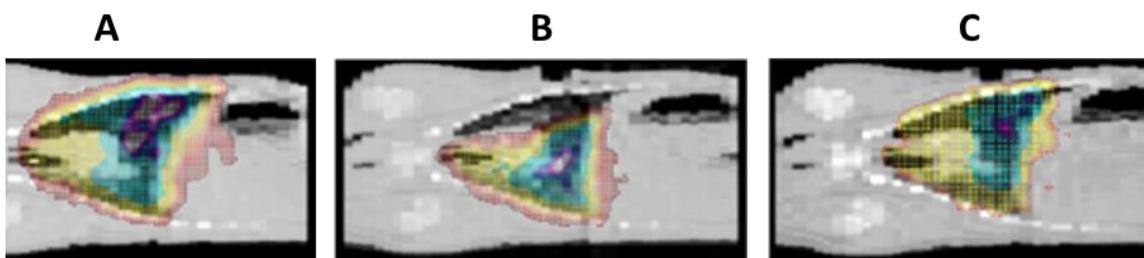


Abbildung 9. Ventilation mit $^{81\text{m}}\text{Kr}$ als Ausgangswertmessung (A), während (B) und nach Beendigung der Ein-Lungen-Ventilation (C) in der Sagittalebene. Regionen mit hoher Aktivität sind lila, grün und blau, mit niedriger Aktivität gelb und rot

Nach Beendigung der ELV kehrte die Verteilung der Ventilation auf die Ausgangswerte zurück. Das Verhältnis blieb jedoch weiterhin zugunsten der rechten Lunge verschoben.

4.6 Diffuser Alveolarschaden (DAD)

4.6.1 Alveoläres Ödem (AÖ)

Die höchsten Werte für das AÖ wies die abhängige rechte Lunge der ELV-Gruppe auf. Diese waren gegenüber den Werten in der linken Lungenhälfte der ELV-Gruppe ebenso signifikant verändert, wie im Vergleich mit beiden Seiten der ZLV-Gruppe ($p < 0,001$).

Die während des Versuchs nicht ventilerte Lungenseite wies zwar insgesamt weniger Areale mit einem alveolaren Ödem auf, als die beatmete Seite, diese waren jedoch immer noch zahlreicher als in der Kontrollgruppe ($p < 0,001$).

Zwischen beiden Lungenhälften in der Kontrollgruppe konnte nach der ZLV kein Unterschied nachgewiesen werden. Die Ergebnisse sind in Abbildung 10 als Boxplots dargestellt.

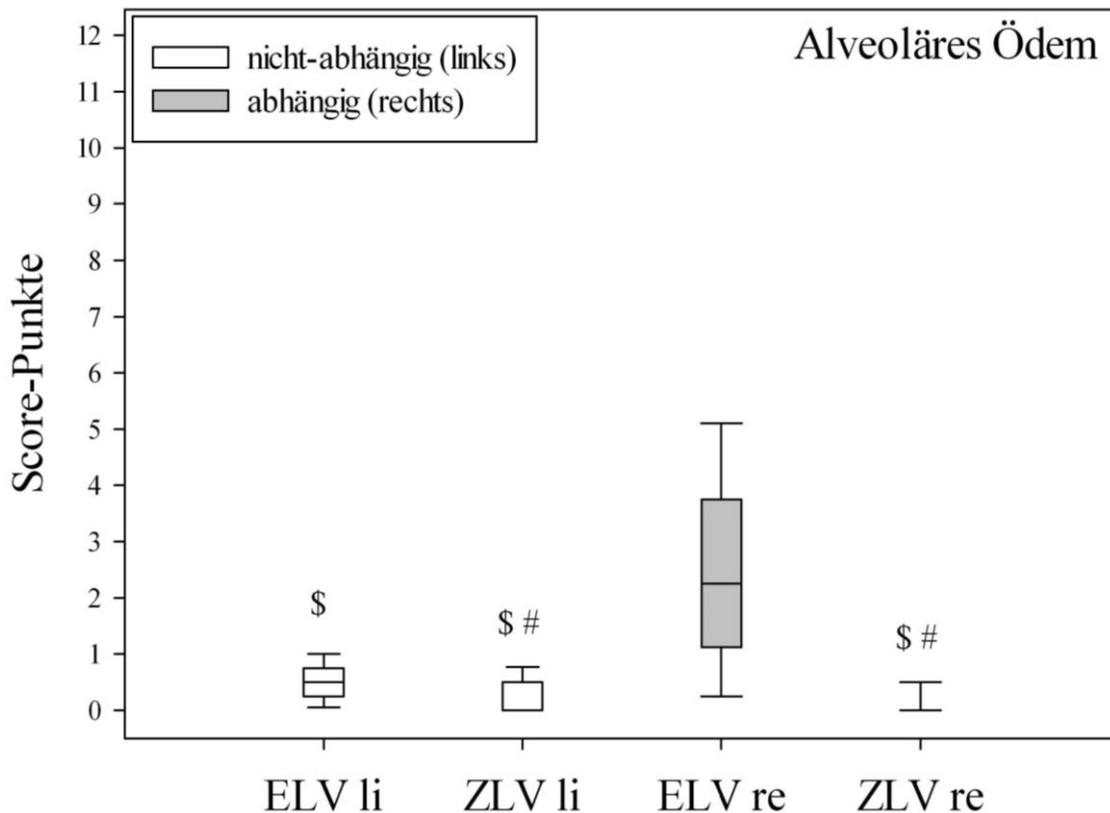


Abbildung 10. Das alveoläre Ödem ist in der abhängigen rechten Lunge der ELV – Gruppe am größten. Der Unterschied ist sowohl für die linke Lungenhälfte der ELV – Gruppe, als auch für beide Lungenhälften der ZLV – Gruppe signifikant ($^{\$}p < 0,001$). Der Score ist für die linke Lunge der ELV – Gruppe im Vergleich mit beiden Seiten der ZLV – Gruppe ebenfalls größer ($^{\#}p < 0,001$).

4.6.2 Interstitielles Ödem (IÖ)

Die beatmete rechte Lunge der ELV-Gruppe wies gegenüber der nicht-abhängigen linken Seite und der Kontrollgruppe statistisch signifikant ($p < 0,001$) die höchsten Werte für das IÖ auf.

Die linke Lunge der Kontrollgruppe zeigte demgegenüber im Vergleich mit den anderen Lungenhälften die geringsten Werte ($p < 0,05$).

Zwischen der rechten Lunge der ZLV-Gruppe und der linken Lunge der ELV-Gruppe gab es, wie aus Abbildung 11 ersichtlich, in Bezug auf das interstitielle Ödem keinen relevanten Unterschied.

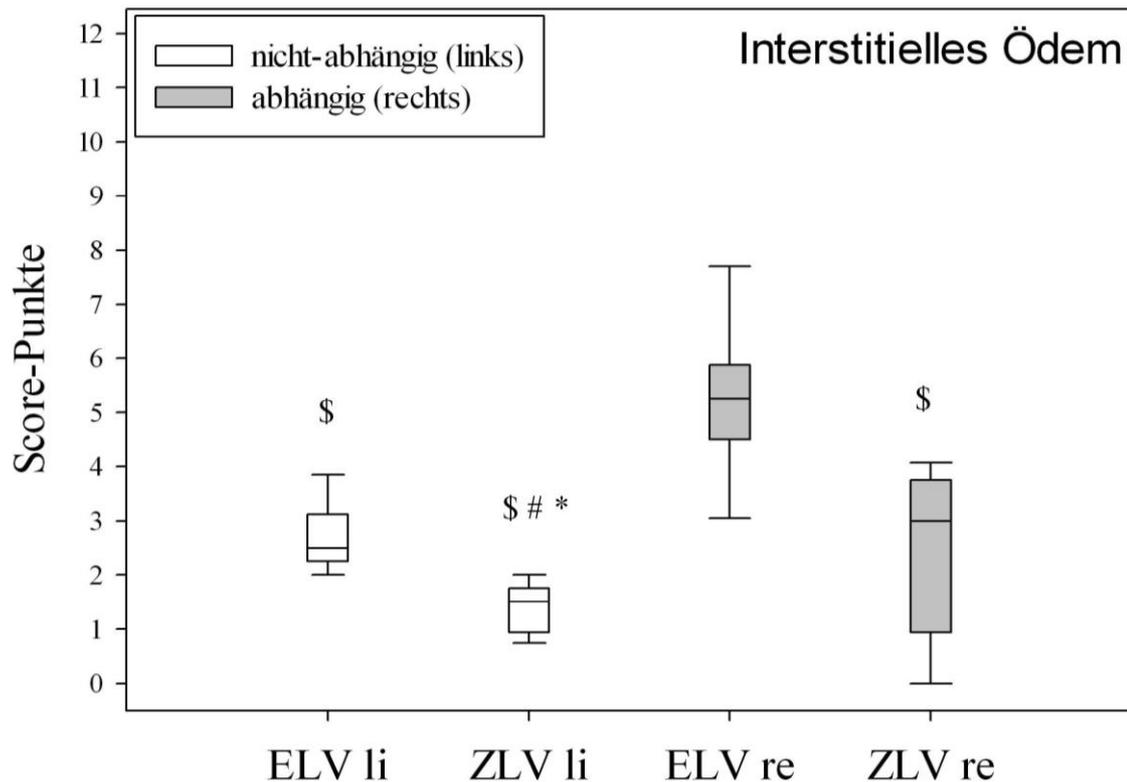


Abbildung 11. Das interstitielle Ödem ist in der abhängigen Lunge der ELV-Gruppe am ausgeprägtesten. Der Unterschied ist sowohl für die linke Lunge der ELV – Gruppe, als auch für beide Lungenhälften der ZLV-Gruppe signifikant ($^{\$}P < 0,001$). Der Score ist für die linke Lunge der ELV-Gruppe im Vergleich mit der linken Seite der ZLV-Gruppe signifikant erhöht ($^{\#}P < 0,05$). Die rechte Lunge der ZLV-Gruppe zeigt gegenüber der linken ebenfalls höhere Werte ($^*P < 0,05$)

4.6.3 Mikrohämorrhagie (MH)

Die rechte Lungenhälfte in der ELV- Gruppe zeigte die höchsten Werte bezüglich der MH. Dabei war die abhängige Lunge der Versuchsgruppe mehr geschädigt als die der nicht-abhängigen Seite und beider Lungenhälften der Kontrollgruppe.

Während die nicht-abhängige Lunge der ELV-Gruppe ebenfalls deutlich mehr Mikrohämorrhagien aufwies als die der Kontrollgruppe, zeigte

sich zwischen den Lungenhälften der ZLV-Gruppe kein wesentlicher Unterschied (Abb. 12).

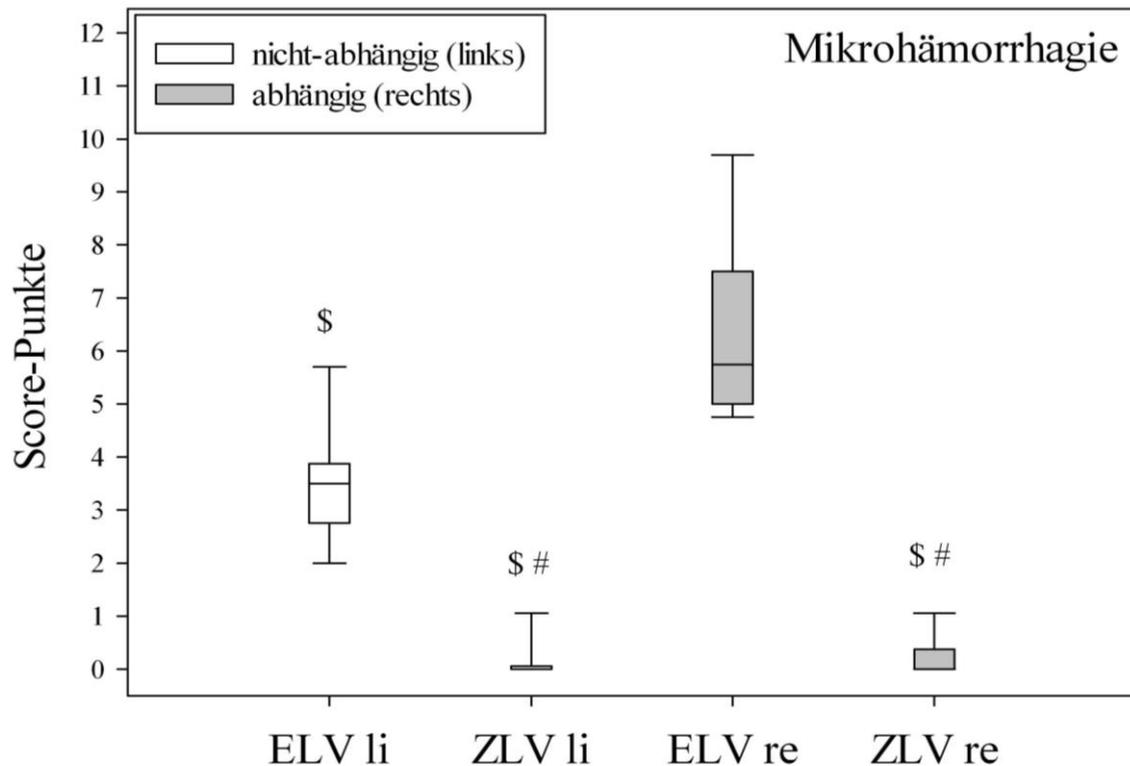


Abbildung 12. Mikrohämorrhagien sind in der abhängigen Lunge der ELV-Gruppe am meisten nachweisbar. Der Unterschied ist sowohl für die linke Lunge der ELV-Gruppe, als auch für beide Lungenhälften der ZLV – Gruppe signifikant ($^{\$}P < 0,001$). Der DAD Score ist für die linke Lunge der ELV – Gruppe im Vergleich mit beiden Seiten der ZLV – Gruppe ebenfalls erhöht ($^{\#}P < 0,05$).

4.6.4 Neutrophile Infiltration (NI)

Die linke Lungenhälfte der ZLV-Gruppe wies im Gruppenvergleich die geringste Zahl neutrophiler Granulozyten auf.

Die linke Seite der ELV-Gruppe und die rechte Seite der ZLV-Gruppe dagegen, unterschieden sich in diesem Parameter nicht wesentlich, waren jedoch gegenüber der linken Lungenhälfte der Kontrollgruppe erhöht.

Die höchsten Werte zeigte, wie in Abbildung 13 ersichtlich, die abhängige Seite der ELV-Gruppe.

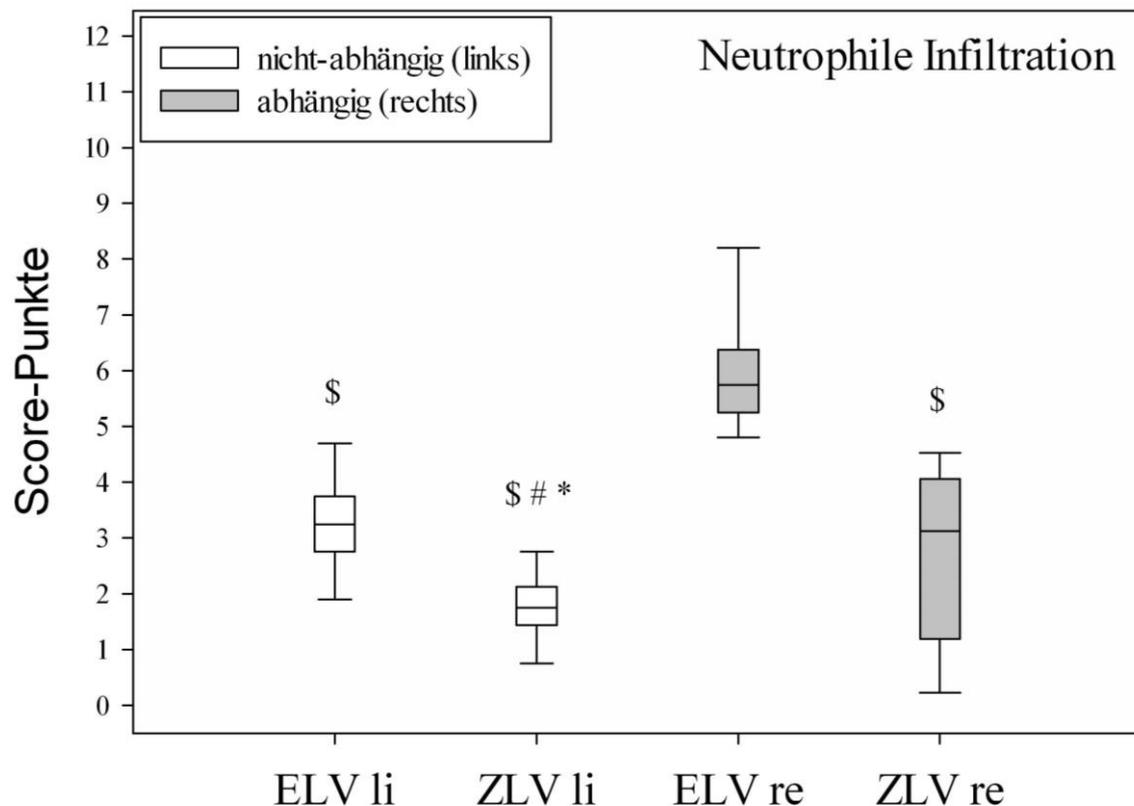


Abbildung 13. Die neutrophile Infiltration ist in der abhängigen Lunge der ELV – Gruppe am höchsten. Der Unterschied ist sowohl für die linke Lunge der ELV – Gruppe, als auch für beide Lungenhälften der ZLV – Gruppe signifikant (^{\$}P<0,001). Der DAD Score ist für die linke Lunge der ELV – Gruppe und der rechten Lunge der ZLV – Gruppe im Vergleich mit der linken Lunge der ZLV – Gruppe ebenfalls erhöht ([#]P<0,05, *P<0,05).

4.6.5 Mikroatelektasen (MA)

In der abhängigen Lungenhälfte der Versuchsgruppe fanden sich hohe Werte für den Score MA. Die Werte für die anderen Lungenhälften waren wesentlich niedriger. Die nicht abhängige linke Seite der ELV-Gruppe wies hierbei signifikant höhere Werte auf, als die gleichseitige Lungenhälfte der ZLV-Gruppe. Zwischen den beiden Lungenhälften der Kontrollgruppe gab es, wie in Abbildung 14 dargestellt, keinen wesentlichen Unterschied.

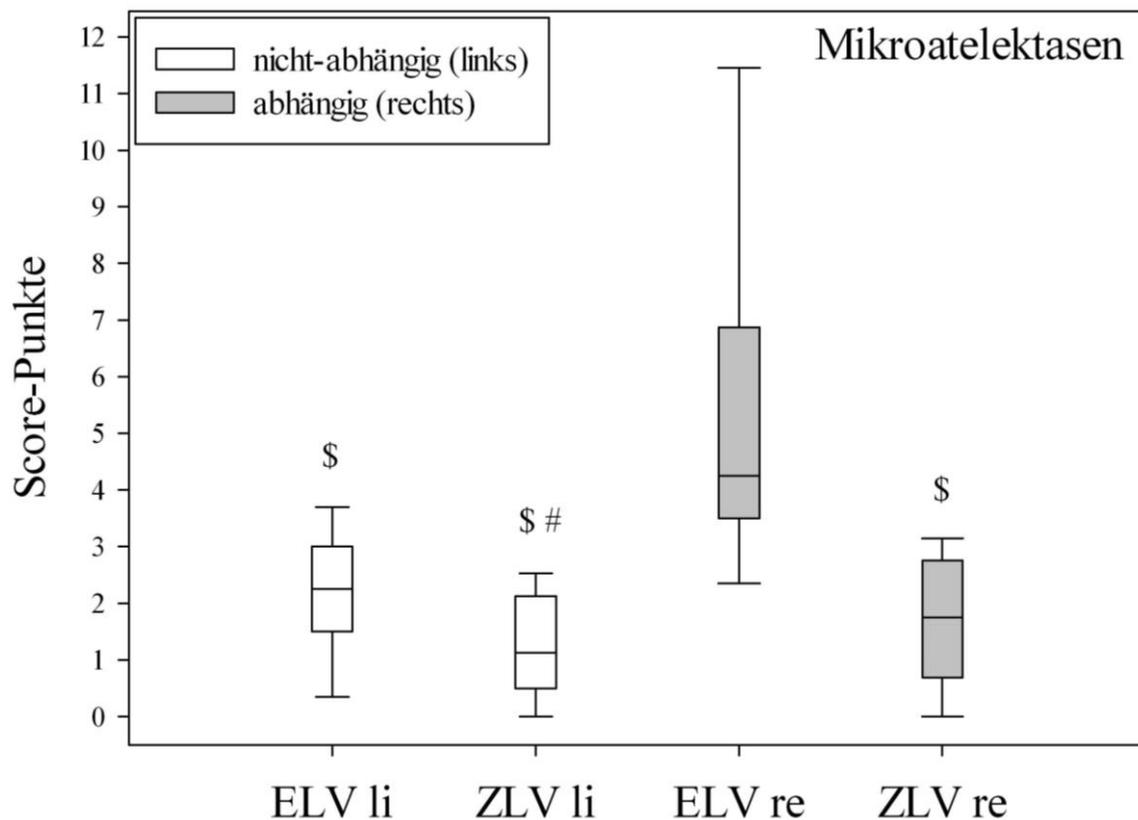


Abbildung 14. Mikroatelektasen sind in der abhängigen Lunge der ELV-Gruppe am stärksten ausgeprägt. Der Unterschied ist sowohl für die linke Lunge der ELV-Gruppe, als auch für beide Lungenhälften der ZLV – Gruppe signifikant (^{\$}P<0,001). Der DAD Score ist für die linke Lunge der ELV – Gruppe im Vergleich mit der linken Seite der ZLV – Gruppe ebenfalls erhöht ([#]P<0,05).

4.6.6 Überblähung (ÜB)

Die Kontrollgruppe zeigte sowohl für die rechte, als auch für die linke Lunge erhöhte Score-Werte für überblähte Bereiche. Dabei gab es keinen wesentlichen Unterschied zwischen beiden Lungenhälften der ZLV-Gruppe.

Die ELV-Gruppe hatte auch keine wesentlichen Seitendifferenzen. Allerdings waren die Werte der Versuchsgruppe, im Vergleich mit den beiden Lungenhälften der Kontrollgruppe, signifikant niedriger. Die Score-Werte mit Signifikanzniveau sind in Abbildung 15 dargestellt.

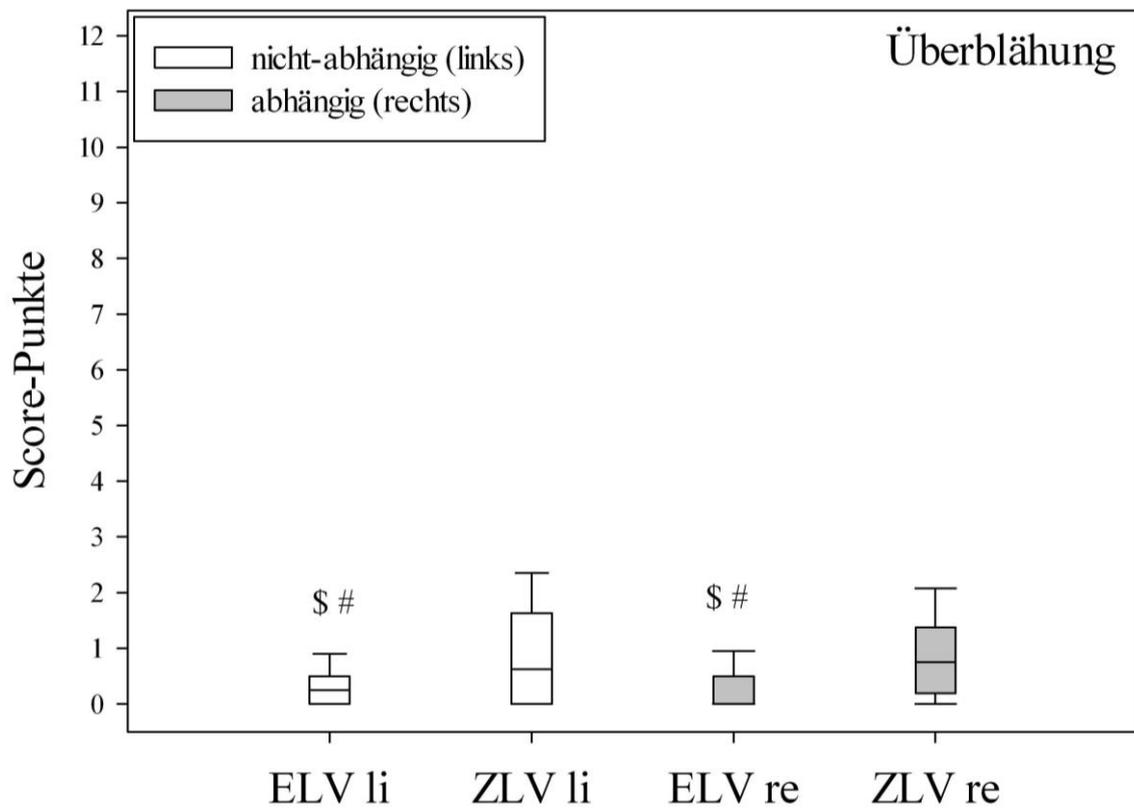


Abbildung 15. Der Parameter „Überblähung“ zeigt in der ZLV – Gruppe die höchsten Werte. Der Unterschied ist sowohl für die linke Lungehälfte ([#]P<0,05), als auch für die rechte Lungehälfte der ELV – Gruppe signifikant (^{\$}P<0,01). Zwischen den Lungehälften der jeweiligen Gruppe gibt es keinen wesentlichen Unterschied.

5 Diskussion

5.1 Kritik der Methode

5.1.1 Tiermodell

Der Mensch und das Hausschwein (*sus scrofa domestica*) weisen sowohl anatomisch als auch im respiratorischen System zahlreiche Überschneidungen auf [62, 63]. Bezüglich der Anatomie und Physiologie von Trachea und Lunge gibt es jedoch einige wichtige Unterschiede.

Die Luftröhre ist mit 15-20cm Länge annähernd doppelt so lang wie die des Menschen. Als Besonderheit zweigt beim Schwein der Bronchus für den rechten Oberlappen direkt aus der Trachea, kranial beider Hauptbronchien, ab. Die rechte Lunge unterteilt sich in 4 Lungenlappen, dem Oberlappen, dem Mittellappen, dem Unterlappen und einem akzessorischen Lappen. Dieser akzessorische Lappen befindet sich zwischen Herzbasis und Diaphragma und umhüllt als Ganzes den unteren Teil der thorakalen Vena cava.

Die linke Lunge besteht aus einem Mittel- und Unterlappen. Der Mittellappen wird durch die Aufteilung der Bronchien in einen oberen und einen unteren Anteil getrennt, wobei der obere Anteil in etwa der Lingula des Lobus superior beim Menschen entspricht [64, 65].

Im Gegensatz zur menschlichen Lunge weisen die Alveolen und Bronchiolen keine Querverbindungen wie die Kohn'schen Poren (intra-alveolär), Martin'schen Kanäle (inter-bronchial) oder die Lambert'schen Kanäle (alveolo-bronchiale) auf. Diese fehlenden Kompensationsmechanismen erhöhen die Wahrscheinlichkeit für alveoläre Belüftungsstörungen [66].

Die Gefäßversorgung mit den Arteriae pulmonales und bronchiales, die durch Anastomosen miteinander verbunden sind, entspricht weitestgehend der des Menschen [67]. Allerdings weisen Schweine eine persistierende linke Vena azygos auf, welche das Blut des interkostalen Systems in den Koronarsinus befördert. Das kardiovaskuläre System ist ebenso wie die Hämodynamik mit dem des Menschen vergleichbar.

Die HPV ist bei Schweinen aufgrund der kräftigen Tunica muscularis sehr ausgeprägt, weshalb sich Schweine als Modelle für die Lungenforschung gut eignen. Im Gegensatz zum humanen respiratorischen System führt die effektive HPV bei Schweinen zu einer deutlich geringeren Beimischung von venösem Blut und einem kleineren intra-pulmonalen Shunt. Dies resultiert in einer besseren Oxygenierung während der ELV. [68-70].

Es gibt allerdings auch Limitationen des hier verwendeten Tiermodells, weswegen sich eine undifferenzierte Übertragung der Ergebnisse auf den Menschen verbietet. Der variable Abgang des rechten Oberlappens aus der Trachea erschwert die Separierung der Atemwege als Voraussetzung für die ELV. Zusätzlich macht der akzessorische Lappen der rechten Lunge die Beurteilung der SPECT-Daten aufwendiger und stellt eine potentielle Fehlerquelle dar.

Problematisch kann auch die vergleichsweise hohe Dichte an Makrophagen in der pulmonalen Strombahn (PIM, Pulmonary Intravascular Macrophages) von Schweinen sein, welche die Empfindlichkeit der Lunge auf inflammatorische Reize erhöhen kann [71, 72].

5.1.2 Studienprotokoll

Der experimentelle Ablauf für diese Studie war so nah wie möglich an eine offene thoraxchirurgische Operation angelehnt. Um die Vergleichbarkeit innerhalb der Gruppen sowie mit anderen Studien zu ermöglichen, wurde ein starres Ventilationsregime mit einem relativ hohen VT von $10\text{ml}\cdot\text{kgKG}^{-1}$ gewählt [73].

Das VT entspricht dabei traditionellen Empfehlungen von $10\text{-}12\text{ml}\cdot\text{kgKG}^{-1}$, um erstens während der ELV die schädlichen Einflüsse der mechanischen Ventilation nachweisen zu können und um zweitens eine intraoperative Hypoxämie zu vermeiden [74].

Das, wie in dieser Arbeit verwendete, hohe Atemhubvolumen von $10\text{ml}\cdot\text{kgKG}^{-1}$ soll hierbei der Wiedereröffnung atelektatischer Bereiche dienen und durch einen intrinsischen PEEP (iPEEP) die Lunge vor Atelektasen

schützen. Die Vermeidung eines extrinsischen PEEP soll eine Umverteilung der Perfusion in die nicht ventilierter Lunge verhindern [7, 74]. Zusätzlich dient das hohe VT der Provokation schädlicher Einflüsse der mechanischen Ventilation, um die negativen Effekte der klassischen Technik visuell darstellen zu können.

Das Infusionsvolumen, ebenso wie demographische, anatomische, medikamenten-, kreislauf- und ventilationsassoziierte Parameter wurden in einem engen Rahmen gehalten, um die Ergebnisse dadurch nicht zu beeinflussen. Auch die Lagerung und Umlagerung der Tiere erfolgte standardisiert, um die Versuchsbedingungen für alle Tiere so identisch wie möglich zu gestalten.

Allerdings war die Simulation der Operation manuell. Dabei wurde zwar die geplante Dauer exakt eingehalten, die Intensivität und die Lokalität waren aber in einem gewissen Rahmen variabel. Die Ergebnisse für die nicht-abhängige Lunge der ELV-Gruppe können somit Schwankungen unterworfen sein. Eine standardisierte Resektion war wegen der SPECT-Untersuchungen und der Gefahr einer unkontrollierten Freisetzung von Radioaktivität nicht durchführbar. Die exakte Reproduktion mehrerer Operationen dürfte im klinischen Alltag ebenso unmöglich sein wie bei dieser Studie.

Eine einschränkende Tatsache ist auch, dass dem Anästhesisten für die Durchführung der Versuche die Gruppenzugehörigkeit bekannt sein musste. Die Kenntnis welcher Gruppe das jeweilige Versuchstier angehörte, könnte einen Einfluss auf die Durchführung und die Ergebnisse gehabt haben. Somit waren nur die histologischen Analysen einfach verblindet.

Der für die histologischen Analysen verwendete DAD-Score ist ein validiertes Verfahren. Die Bewertungskriterien für diese Arbeit orientierten sich an dem von Broccard et al. eingeführten DAD-Score und die histologischen Befunde können zur quantitativen Beurteilung eines VILI herangezogen werden [61, 75].

5.1.3 Einzelphotonen – Emissionscomputertomographie (SPECT)

Die Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie ist aufgrund ihrer guten Verfügbarkeit, ihrer Einsatzmöglichkeiten und der überschaubaren Kosten ein Standardverfahren in der Darstellung physiologischer sowie pathophysiologischer Abläufe in der Lunge [76, 77].

Bei dieser Technik werden Photonen von einer oder mehreren Gamma-Kameras eingefangen, während diese um das zu untersuchende Objekt rotieren [78]. Als Quellen der Photonenstrahlung dienen entweder mit Radionukliden beschichtete oder selbst emittierende Stoffe. Diese können sowohl gasförmig als auch fest oder flüssig sein und werden als Tracer bezeichnet [79].

SPECT bietet gegenüber anderen Verfahren den Vorteil, Ventilation und Perfusion mit mehreren Tracern, wie in dieser Studie ^{99m}Tc und ^{81m}Kr , auf unterschiedlichen Energieniveaus zeitgleich messen zu können. Im Unterschied zu anderen Verfahren sind mehrere aufeinanderfolgende Messungen unter verschiedenen Bedingungen möglich. Zudem ist SPECT eine validierte Methode [77, 79, 80]. Im Gegensatz zu Verfahren wie MIGET (Multiple Inert Gas Elimination Technique) lässt SPECT eine regionale Berechnung und Beurteilung des Ventilations-/Perfusionsverhältnisses zu [78].

Das ^{99m}Tc -markierte, makroaggregierte Albumin hat den entscheidenden Vorteil, die Durchblutung der Lunge reell darzustellen, da die einzelnen Partikel eine Größe von 10-150 μm besitzen. Dadurch reichert sich dieser Tracer im Kapillarbett der Lunge an und sammelt sich nicht nur in größeren Gefäßen [76]. Das in dieser Studie verwendete Kryptongas (^{81m}Kr) eignet sich außerordentlich gut für die Darstellung der regionalen Verteilung der Ventilation. Aufgrund seiner sehr kurzen Halbwertszeit von 13 Sekunden, ist die Konzentration des Gases im Gleichgewichtszustand der Belüftung der Lunge direkt proportional [79].

Es gibt jedoch wichtige Einschränkungen dieses Verfahrens. Zum einen ist die räumliche Auflösung des SPECT-Systems limitiert. Das Auflö-

sungsvermögen wird durch die FWHM (Full Width at Half Maximum, Halbwertsbreite) bestimmt, welche den Abstand zwischen zwei gerade noch zu differenzierenden Punkten beschreibt. Die FWHM beträgt für ein typisches SPECT System 10-20 Millimeter, bei einem CT oder einer Magnetresonanztomographie (MRT) bis zu 0,5 Millimeter. Die Auflösung wird auch durch die verwendeten Tracer, die benutzten Kollimatoren und den Abstand zwischen der Gamma-Kamera und der Strahlenquelle beeinflusst.

Physikalische Effekte, wie der Partialvolumeneffekt durch Überstrahlungen benachbarter Voxel, müssen nachträglich, um Verfälschungen zu vermeiden, korrigiert werden. Außerdem führen die Pulsationen des kardiovaskulären Systems sowie die zyklischen Bewegungen des Thorax durch die relativ lange Aufnahmezeit von 60 Sekunden zu einer zunehmenden Unschärfe [76, 79]. Diese Einschränkungen können zu einer Unter- oder Überschätzung der lokalen Radioaktivität führen.

Problematisch ist auch der sogenannte „Slinky-Effekt“ [81]. Aufgrund der Schwerkraft und des Eigengewichts der Lunge befinden sich infolge der Kompression mehr Alveolen und Kapillaren in den abhängigen Lungenpartien. Diese Verschiebung kann zu einer Überschätzung der Perfusion in diesen Regionen führen. Selbst wenn es zu einer systematischen Überschätzung der Perfusion gekommen sein sollte, wird jedoch immer noch das Verhältnis von Versuchs- zu Kontrollgruppe richtig wiedergegeben. Die relative Hyperperfusion der abhängigen Lunge nach der ELV im Vergleich mit den Ausgangswerten und der Vergleichsgruppe bleibt damit unbeeinflusst.

5.2 Perfusion und Ventilation vor, während und nach der ELV

5.2.1 Vor der ELV

In den SPECT-Aufnahmen ließ sich eine abnehmende Perfusion in Richtung der Peripherie und eine höhere Durchblutung der abhängigen Lunge nachweisen. Hierbei gab es keine Unterschiede zwischen der Versuchs- und Kontrollgruppe.

Der Blutfluss in der Lunge folgt prinzipiell den anatomischen Gegebenheiten durch die Blutgefäße [82]. Dabei fließt jedoch nicht die gleiche Menge an Blut durch jeden Gefäßabschnitt. Es gibt eine Abnahme der Durchblutung von zentral nach peripher, die schwerkraftunabhängig ist. Die Bereiche mit abnehmender Perfusion sind zwiebelschalenartig um die Lungenhili angeordnet [83]. Dies ist durch die Struktur des Gefäßbaumes bedingt. Der Strömungswiderstand steigt hierbei durch die zahlreichen Verästelungen und einer dadurch immer länger werdenden Strecke an [84]. Zusätzlich lässt sich ein unterschiedlicher Strömungsleitwert für verschiedene Lungengefäße nachweisen, wobei die dorsalen Lungenabschnitte einen höheren Volumendurchfluss gestatten und dies unmittelbar mit dem muskulären Aufbau der Gefäße in Zusammenhang zu stehen scheint [85, 86].

Eine abnehmende Perfusion in Richtung der Peripherie ließ sich in den SPECT-Aufnahmen nachweisen. Die bevorzugte Durchblutung der abhängigen im Vergleich mit den nicht-abhängigen Lungen könnte durch die Schwerkraft oder die Seitenlagerung der Tiere bedingt sein. Der Blutfluss der abhängigen Lunge scheint in Linksseitenlage etwas mehr beeinträchtigt zu sein als in Rechtsseitenlage [87]. Allerdings übt die Körperposition ebenso wie die Schwerkraft aufgrund der geringen Höhendifferenz in Seitenlage keinen ausgeprägten Einfluss auf den pulmonalen Blutfluss aus [88-90].

Die Auswirkungen der Schwerkraft auf die Verteilung der Atem Gase in der Lunge sind ebenfalls nur gering [77, 78, 91]. Das inspirierte Volumen verteilt sich heterogen und folgt prinzipiell den strukturellen Gegebenheiten des Bronchialbaums [92, 93]. Im Stehen sind die apikalen Alveolen gedehnt, während sie basal durch das Eigengewicht der Lunge komprimiert werden. Daher befinden sich die Alveolen in den basalen Lungenabschnitten aufgrund der Vordehnung durch das Eigengewicht der Lunge im Vergleich mit den oberen Lungenanteilen auf einem günstigeren Abschnitt der Druck-Volumen Kurve [94]. Allerdings kommt es in Seitenlage aufgrund der Kompression der abhängigen rechten Lunge durch das Herz, das Mediastinum und die obenliegende Lunge zu einem Abfall der Compliance, der funk-

tionalen Residualkapazität und einem Anstieg der Resistance und der Verschlusskapazität. Verstärkt wird dies durch die Fixierung der unteren Thoraxwand und den Druck der abdominalen Organe sowie Atelektasenbildung. Diese Faktoren begünstigen die Ventilation der oberen Lungenhälfte, wie es auch in den SPECT-Aufnahmen aller Versuchstiere zu sehen war [7, 87, 95, 96].

Analog zu den Ergebnissen der SPECT- Untersuchungen unterschieden sich die Atemwegsdrücke ebenso wie die Parameter der Hämodynamik und des Gasaustausches nicht zwischen den Tieren der Versuchs- oder Kontrollgruppe.

5.2.2 Während der ELV

Während der ELV konnte im SPECT in der linken Lunge kein ^{81m}Kr nachgewiesen werden. Dies beweist, zusätzlich zu der visuellen Kontrolle durch die Thorakotomie, die suffiziente Ausschaltung der Ventilation durch den Bronchusblocker in der nichtabhängigen Lunge und die Applikation des gesamten VT in die abhängige Lunge.

Dadurch kam es zu einem deutlichen Anstieg der Atemwegsdrücke wie dem PAW_{peak} , dem $\text{PAW}_{\text{plateau}}$ und dem PAW_{mean} . Der $\text{PAW}_{\text{plateau}}$ kann dabei bei einer ELV um bis zu 42 % und der PAW_{peak} sogar um bis zu 55 % erhöht sein [97].

Die Änderungen der hämodynamischen Parameter sind hauptsächlich auf die erhöhten intrathorakalen Drücke der ventilerten Lunge und die Aktivierung der HPV in der nichtventilerten Lunge sowie in den atelektatischen Bereichen der ventilerten Lunge zurückzuführen [7, 98]. Dadurch kommt es zu einer Beeinträchtigung der Compliance beider Ventrikel und zu einer Verminderung des rechtsventrikulären Schlagvolumens durch die Nachlasterrhöhung. Dies wiederum führt über den nachfolgenden Druckanstieg im rechten Atrium zu einem Anstieg des ZVD und in Abhängigkeit vom intravasalen Volumenstatus zu einem Abfall des HI [99].

Trotz der effektiven HPV bei Schweinen konnte eine Perfusion von 10-15 % des gesamten Blutvolumens in der linken Lunge nachgewiesen werden. Diese Restperfusion von nicht ventilierten Teilen der Lunge, führte durch die Zunahme der intrapulmonalen venösen Beimischung, zu einem Abfall des PaO_2 und PvO_2 [48, 74, 100].

5.2.3 Nach der ELV

Trotz Beendigung der ELV blieben der MPAD, der PAOP, und der ZVD erhöht. Allerdings verzeichnete die ZLV-Gruppe für diese drei Parameter ebenfalls einen kontinuierlichen Anstieg, sodass sich die Werte zum Zeitpunkt P4 in ihrer Höhe nahezu glichen. Dies könnte mit der kontinuierlichen Infusion von NaCl 0,9% in Zusammenhang stehen. Als Zielkriterien für die Infusionstherapie waren eine ausreichende Stundendiurese, stabile Kreislaufverhältnisse, sowie eine stabile Hämoglobinkonzentration definiert worden. Inwieweit dies zu einem Anstieg der Vor- beziehungsweise der Nachlast durch zunehmendes intravasales Volumen führt, wurde nur indirekt und mit geringer Aussagekraft durch den PAOP und ZVD gemessen [101].

Während sich die intrapulmonale Verteilung der Ventilation nach Öffnen des Bronchusblockers und des standardisierten ARM den Ausgangswerten anglich, blieb eine erhöhte Durchblutung der abhängigen Lunge im SPECT bestehen.

Der Mechanismus der zu der Hyperperfusion der abhängigen Lunge bei den Tieren der ELV-Gruppe führt ist hierbei unklar. Die Normalisierung des Herzindex und der Ventilationsparameter zeigte keinen Einfluss auf die Hyperperfusion.

Eine Umverteilung der Perfusion, allein durch weiterhin bestehende Atelektasen in der nicht- abhängigen Lunge, erscheint aufgrund des standardisierten ARM nach Öffnen des Bronchusblockers unwahrscheinlich, da ein ARM effektiv eine ehemals kollabierte Lunge wieder zu eröffnen vermag [7, 96]. Die Ventilation verteilte sich zwischen den Lungenhälften laut

SPECT im gleichen Verhältnis wie vor der ELV. Dies spricht zusätzlich bei nahezu gleichbleibenden Atemwegsdrücken gegen ausgeprägte Atelektasen und einer damit einhergehenden Reduktion des Lungenvolumens.

Die Seitenlagerung als bestimmende Einflussgröße ist ebenso unwahrscheinlich, da die Kontrolltiere über den gesamten Versuchszeitraum keine Zunahme der Durchblutung der unteren Lunge aufwiesen.

Die zyklischen Verformungen während der mechanischen Ventilation üben einen ständigen Reiz auf das Zytoskelett und die Membran der Alveolarzellen aus. Dies führt über Mechanotransduktion zu einer Ausschüttung von Zytokinen [102, 103]. Werden die interzellulären Verbindungen oder die Zellmembranen der Bronchial-, Alveolar- und Gefäßzellen direkt geschädigt, werden im Zytoplasma befindliche Entzündungsmediatoren freigesetzt. Sowohl in der beatmeten, als auch in der nicht beatmeten beziehungsweise operierten Lunge während einer ELV, lassen sich erhöhte Konzentrationen an Entzündungsmediatoren und NO nachweisen.

Hierbei gibt es uneinheitliche Ergebnisse welche Lungenhälfte mehr pro-inflammatorische Zytokine aufweist [11, 104]. Es kann aber tendenziell eine stärkere Immunantwort und verstärkte neutrophile Infiltration in der beatmeten Lunge nachgewiesen werden [105, 106]. Wichtige pro-inflammatorische Zytokine sind der Tumornekrosefaktor TNF- α , Interleukine wie Il-1 und IL-6, sowie Chemokine wie CXCL8 [107]. Diese sind ebenso wie NO potente Vasodilatoren, so dass aus der Entzündungsreaktion eine Umverteilung der Perfusion und eine Hyperperfusion der abhängigen Lunge der ELV-Gruppe resultieren kann [108]. Eine Hyperperfusion kann unabhängig von den Drücken in den pulmonalen Kapillaren zu einer Aggravierung eines VILI führen [109]. Allerdings scheint die Verteilung der Perfusion und eine etwaige Hyperperfusion abhängig vom Zeitpunkt der Schädigung zu sein [110-112]. Inwieweit die im SPECT nachgewiesene Hyperperfusion zur Entwicklung eines DAD und eines ARDS beiträgt, erfordert weitere Untersuchungen.

5.3 Diffuser Alveolarschaden

Der durch Katzenstein et al 1967 geprägte Begriff des diffusen Alveolarschadens weist bereits auf die Tatsache hin, dass neben dem Alveolarepithel auch das Endothel und das Interstitium betroffen sind [60].

Der DAD ist die klassische histologische Manifestation eines ARDS. Der Begriff ARDS wird hierbei von klinisch tätigen Ärzten anhand von Leitlinien definiert. Aus der Sicht des Pathologen liegt eine akute Lungenschädigung vor, wenn definierte Histopathologien vorliegen [113].

Prinzipiell kann man histologisch drei, sich überlappende, Phasen differenzieren. Initial zeigt sich eine akute, exsudative Phase mit gestauten Kapillargefäßen. Sie ist geprägt durch eine diffuse Schädigung der Alveolar- und Endothelzellen mit einem proteinreichen Ödem. Dieses intra-alveoläre Ödem bildet im mikroskopischen Bild eosinophile und durchscheinende, also hyaline Strukturen, die die Alveolarwände auskleiden. Diese hyalinen Membranen bestehen aus zellulären Ablagerungen, Plasmaproteinen wie Immunglobuline, Albumin und Fibrin, sowie teilweise Surfactant. Der Nachweis hyaliner Membrane ist das Kardinalsymptom der exsudativen Phase [114, 115].

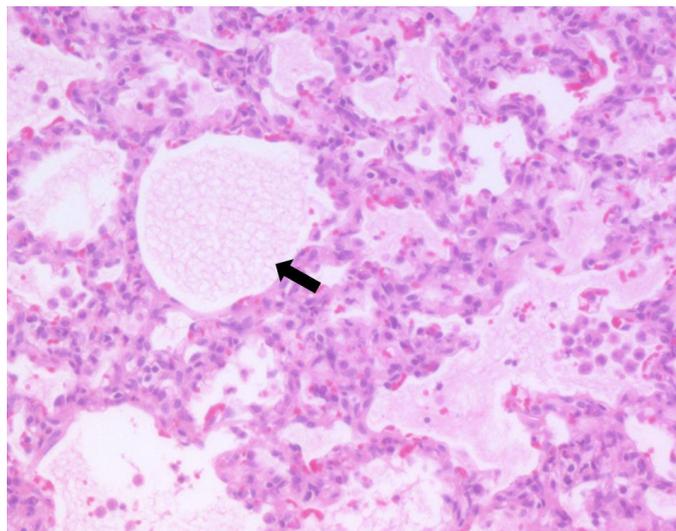


Abbildung 16. Repräsentativer Ausschnitt aus einem histologischen Schnitt eines Versuchstieres dieser Arbeit. Im Bild ist eine mit Exsudat gefüllte Alveole markiert (schwarzer Pfeil). Vergrößerung 100x; Färbung HE

Das Ödem kann hierbei wie in Abbildung 16 ersichtlich, das gesamte Alveolarlumen ausfüllen.

Infolge der endothelialen Schäden kommt es zu einem Übertritt von Erythrozyten in die Alveolen. Das Ausmaß des Übertritts von Erythrozyten in die Alveole ist sehr variabel. Die Bandbreite reicht von vereinzelt Zellen, über größere Ansammlungen wie in Abbildung 17, bis hin zu einem vollständigen Ausfüllen des alveolären Lumens.

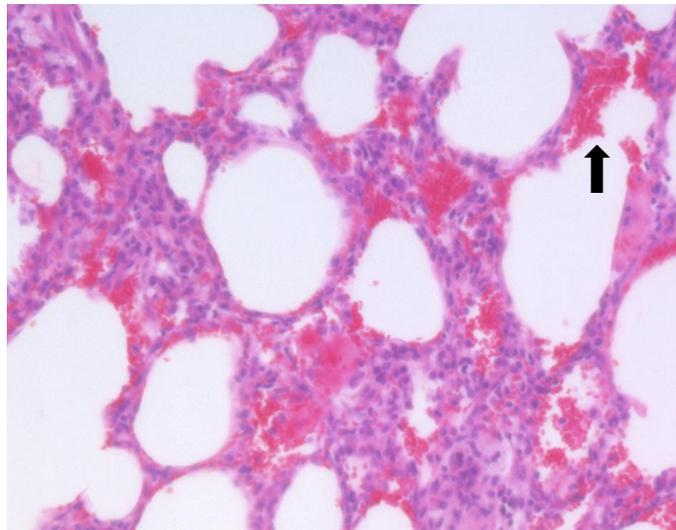


Abbildung 17. Repräsentativer Ausschnitt aus einem histologischen Schnitt eines Versuchstieres dieser Arbeit. Im Bild ist eine mit Erythrozyten gefüllte Alveole markiert (schwarzer Pfeil). Vergrößerung 100x; Färbung HE

Die endothelialen und epithelialen Schäden an der Alveole führen zu einer Ausschüttung von chemotaktischen Zytokinen. Diese sind potente Botenstoffe, welche eine Immigration von NP in die Alveolen induzieren. Eine größere Ansammlung von Granulozyten in einer Alveole ist in Abbildung 18 zu sehen.

Zusätzlich tritt ein interstitielles Ödem auf. Dies führt durch Flüssigkeitsansammlungen zu einer Verdickung der Alveolarsepten. Im Bindegewebe sind, wie in Abbildung 19 dargestellt, vergrößerte Abstände zwischen den Fibroblastenkernen zu sehen.

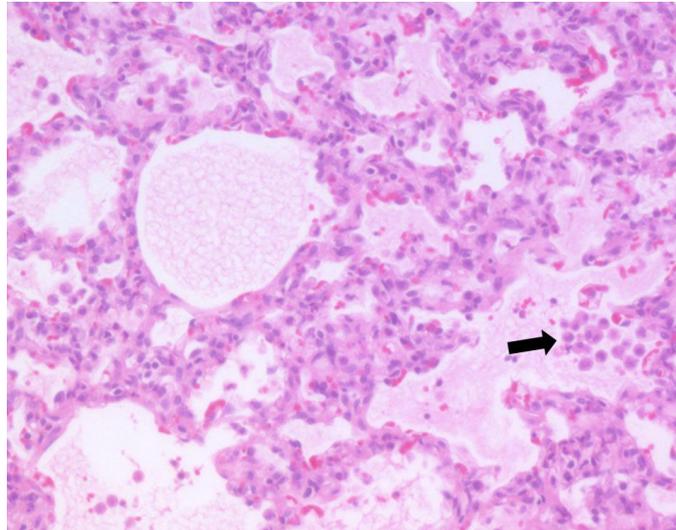


Abbildung 18. Repräsentativer Ausschnitt aus einem histologischen Schnitt eines Versuchstieres dieser Arbeit. Im Bild sind neutrophile Granulozyten in einer Alveole markiert (schwarzer Pfeil). Vergrößerung 100x; Färbung HE

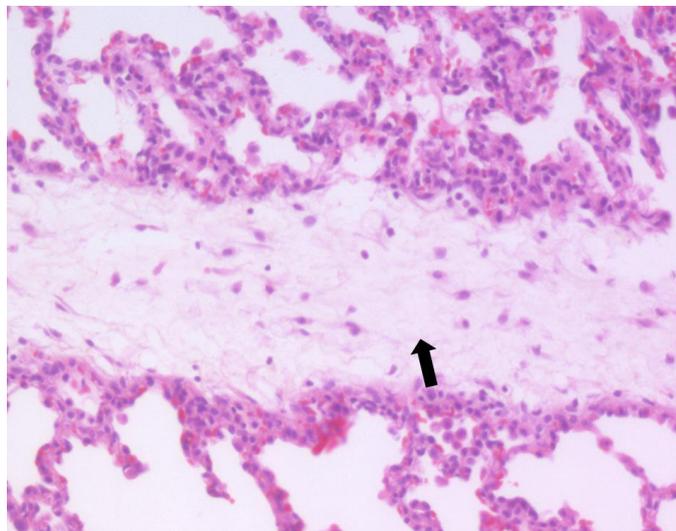


Abbildung 19. Repräsentativer Ausschnitt aus einem histologischen Schnitt eines Versuchstieres dieser Arbeit. Im Bild ist ein durch das Ödem vergrößerter Abstand zwischen den Zellkernen von Fibroblasten markiert (schwarzer Pfeil). Vergrößerung 100x; Färbung HE

Mikroatelektasen können sich aus verschiedenen Gründen bilden, zum Beispiel durch Kompression angrenzender Gewebestrukturen. Die Alveolen sind nur mit wenig oder keiner Luft gefüllt. Auf histologischen Schnitten sieht man Bereiche, wie in Abbildung 20, in denen sich die Alveolarwände berühren.

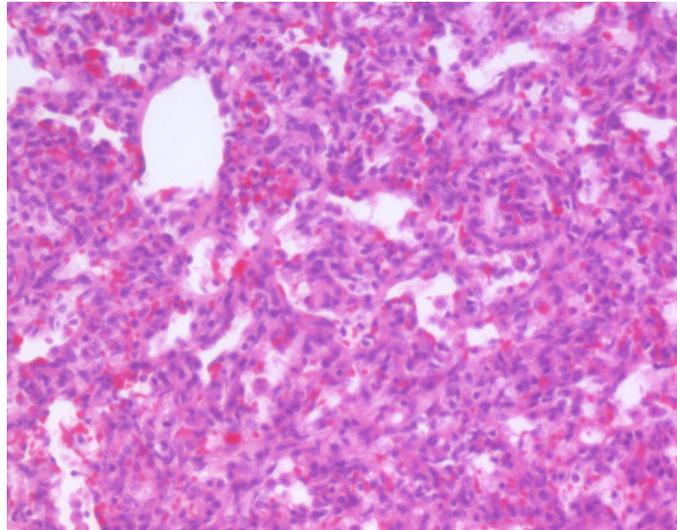


Abbildung 20. Repräsentativer Ausschnitt aus einem histologischen Schnitt eines Versuchstieres dieser Arbeit. Im Bild sind die kollabierten Alveolen in einem nahezu komplett atelektatischen Bereich zu sehen. Vergrößerung 100x; Färbung HE

Durch inadäquate Atemzugvolumina oder andere Ursachen, beispielsweise obstruktive Lungenerkrankungen mit „Air trapping“, kann es zu Überdehnungen der Alveolen kommen.

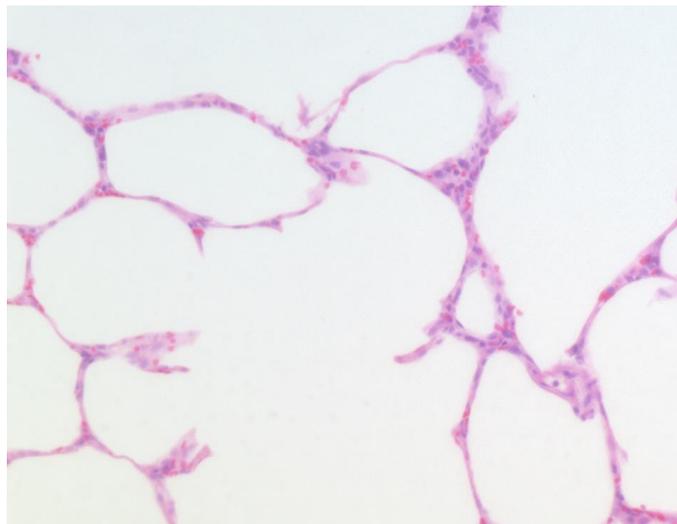


Abbildung 21. Repräsentativer Ausschnitt aus einem histologischen Schnitt eines Versuchstieres dieser Arbeit. Im Bild sind überdehnte Alveolen abgebildet. Vergrößerung 100x; Färbung HE

Es imponieren wie in Abbildung 21 große, dilatiert wirkende Alveolen. Im Extremfall sind auch Zerreißen der Alveolarwände möglich.

Die exsudative Phase tritt innerhalb der ersten 12 bis 24 Stunden beziehungsweise bis zu einer Woche nach einem schädigenden Ereignis auf. Die zweite Phase geht schließlich in eine fibroproliferative Phase über. Die neutrophile Entzündungsreaktion führt im Endstadium zu einer Lungenfibrose [116].

Der kurze Beobachtungszeitraum nach der ELV in dieser Studie ließ nur eine Beurteilung der akuten Veränderungen zu. Die zu erwartenden histopathologischen Veränderungen entsprachen denen der frühen, exsudativen Phase des diffusen Alveolarschadens. Aus diesem Grund wurde aus mehreren, in der Literatur beschriebenen Merkmalen, 6 charakteristische ausgewählt [116, 117]. Der modifizierte DAD-Score ist hierbei ein etabliertes Verfahren um eine quantitative Beurteilung der Größe und der Schwere eines ARDS durch eine mechanische Ventilation durchzuführen [61, 118, 119].

Eine invasive Ventilation kann bereits bei geringen Tidalvolumina und lungenprotektivem Ventilationsregime eine Ausschüttung von Entzündungsmediatoren, eine Alteration des Surfactants und eine Schädigung der Lunge induzieren [11, 120]. Die einzigartige Struktur des pulmonalen Gefäßbettes führt bereits ohne Infektion zu einer hohen Dichte an NP und anderen Abwehrzellen [121, 122]. Die pro-inflammatorischen Zytokine werden unter anderem von den bronchialen und alveolaren Epithelzellen, vom Gefäßendothelium sowie von Alveolarmakrophagen (AM) und NP gebildet. Werden NP nun durch Zytokine aktiviert, kommt es zu einer Immigration und Extravasion der Granulozyten in das umliegende Gewebe und in die Alveolen, was kennzeichnend für ein ARDS ist [120]. Bei einem Vergleich zwischen einem VT von $10 \text{ ml}\cdot\text{kgKG}^{-1}$ und $5 \text{ ml}\cdot\text{kgKG}^{-1}$, konnte in der Gruppe mit dem niedrigeren Tidalvolumen, eine geringere Konzentration an TNF- α und löslichen Zelladhäsionsmolekülen (soluble Cell Adhesion Molecules, sCAMs) nachgewiesen werden [105].

Eine neutrophile Immigration war bei den Lungen der ZLV-Gruppe deutlich geringer nachzuweisen, als in der ELV-Gruppe. Die meisten

neutrophilen Granulozyten wies die beatmete Lungenhälfte der ELV-Gruppe auf, was für eine höhere Belastung der Lunge durch das applizierte VT als durch die Operation spricht. Erhöhte intra-alveoläre Drücke können den pulmonalen Transit von neutrophilen Granulozyten durch Kompression der Kapillaren zusätzlich erschweren, was zu einer Kumulation dieser Zellen führen kann [123].

Die Applikation des gesamten VT in eine Lungenhälfte hatte interessanterweise keine Auswirkungen auf den Parameter Überblähung. Eigentlich wäre auch hier in der beatmeten Lunge der ELV-Gruppe der höchste Wert zu erwarten gewesen, da in dieser der P_{trans} prinzipiell am größten sein müsste. Einerseits durch den höheren Plateaudruck, andererseits durch den fehlenden Gegendruck der kollabierten nicht-abhängigen Lunge. Allerdings zeigten sich auch zwischen den Lungenhälften der ZLV-Gruppe keine Unterschiede. Normalerweise verteilt sich die Ventilation bevorzugt in die nicht-abhängige Lunge, so dass eine Seitendifferenz nicht überraschend wäre. Warum trotzdem ohne relevanten Seitenunterschied zwischen den Lungenhälften die überblähten Areale in der ZLV-Gruppe überwogen, ist unklar. Denkbar wäre eine mangelnde Fixierung der alveolären Überblähung zum Zeitpunkt der Probenentnahme. Die elastischen Retraktionskräfte der Lunge könnten hierbei die entscheidende Rolle spielen und das pathohistologische Bild verfälschen. Dies könnte auch die sehr geringe Ausprägung dieses Parameters erklären.

Als indirektes Zeichen einer Hyperinflation der Lunge kann die Entwicklung eines alveolären und interstitiellen Ödems dienen, sofern hierfür keine anderen Ursachen vorliegen [124]. Durch hohe VT kommt es zu einer erhöhten Durchlässigkeit der Endothelzellen für Elektrolyte wie Natrium und für Proteine. Zusätzlich werden Mechanismen der Ödem-Clearance wie die Natrium-Kalium-ATPase in ihrer Aktivität gehemmt [125]. Ein pulmonales Ödem kann durch die verlängerte Diffusionsstrecke eine Hypoxämie begünstigen und zu einer Abschwächung oder einem Versagen der HPV führen [126]. Im Vergleich mit anderen Geweben besteht im pulmonalen

Interstitium im Normalfall ein wesentlich höherer negativer Druck gegenüber den Kapillaren, was für einen geringen Wassergehalt spricht [127]. Um den flüssigkeitsarmen, für den Gasaustausch optimalen Zustand zu erhalten, ist die Lunge auf ein intaktes Endothel angewiesen, welches den Einstrom von Plasmaproteinen verhindert. Zusätzlich bedarf es einer geringen Compliance des Gewebes, welche durch die spezielle Struktur der Extrazellulärmatrix gewährleistet wird, sowie einer effektiven Flüssigkeitsdrainage durch die pulmonalen Lymphbahnen [128]. Die Lymphdrainage wird durch eine mechanische Ventilation und insbesondere durch PEEP aufgrund der erhöhten intrathorakalen Drücke und des erhöhten zentralvenösen Drucks kompromittiert, was zu einem Anstieg des extravaskulären Lungenwassers (EVLW, Extra Vascular Lung Water) führt [129]. Allerdings bewirkt PEEP durch den konstanten positiven Druck in der Alveole eine Verminderung der kapillären Filtration. Bei gleichbleibender Permeabilität des Endothels kommt es zu einem geringeren Flüssigkeitsübertritt in die Alveolen und dadurch zu einem Schutz des Surfactant [31].

Demgegenüber kommt es durch den PEEP und die erhöhten Atemwegsdrücke während einer mechanischen Ventilation zu einem Anstieg des ZVD, was für einen schlechteren Abfluss der Lymphe in das venöse Gefäßsystem, welcher primär anhand eines Druckgefälles erfolgt, sorgt [130]. Dieser Pathomechanismus könnte mit ursächlich für die höheren DAD-Score-Werte für das interstitielle Ödem im Vergleich mit dem alveolären Ödem sein. Beide Ödem-Formen wiesen in der abhängigen Lunge der ELV-Gruppe die größten betroffenen Areale auf, da diese Lungenhälfte die höchsten Atemwegsdrücke während des Versuchs aufwies. Zusätzlich waren in der ELV-Gruppe sowohl der ZVD, der PAOP als auch der MPAD signifikant höher als in der ZLV-Gruppe, so dass in der ELV-Gruppe von einer gesteigerten kapillären Filtration ausgegangen werden kann und auch die minimal höheren Werte der rechten ELV-Lunge im Vergleich mit der ZLV-Gruppe erklären können. Insgesamt waren die Werte des DAD-Scores für

das alveoläre Ödem im Vergleich mit anderen Parametern wie zum Beispiel der Mikrohämorrhagie nur geringfügig erhöht.

Ein gesteigerter Blutfluss, wie er nach der ELV in der abhängigen Lunge nachgewiesen werden konnte, oder hohe VT können eine Stressinsuffizienz der alveolar-kapillären Basalmembran induzieren [131]. Die Auswirkungen der Hyperperfusion und der Alteration der BGS durch ELV und simulierter Operation könnten ursächlich für die deutlich erhöhten DAD-Score-Werte für die Mikrohämorrhagie bei der ELV-Gruppe sein. Hierbei war die abhängige, hyperperfundierte rechte Lunge deutlich stärker betroffen, als die nicht-abhängige linke Lunge. Dies galt auch für die Verteilung von Atelektasen.

Bereits bei nahezu allen anderen Parametern des DAD-Scores war die rechte Lunge der ELV-Gruppe am schwersten betroffen. Das Vorhandensein einer hohen Dichte von neutrophilen Granulozyten mit entsprechender Entzündungsreaktion und eines interstitiellen sowie alveolären Ödems mit nachfolgender Beeinträchtigung der Surfactantfunktion führt zu einer gesteigerten Kollapsneigung der Alveolen. Das zyklische Rekrutieren und die massiv erhöhten Scherkräfte im Grenzbereich zu normal- oder überbelüfteten Arealen führt wiederum zu einer Ausschüttung inflammatorischer Mediatoren und setzen damit einen *circulus vitiosus* in Gang [132].

Erhöhte Sauerstoffkonzentrationen können trotz der Limitierung der FiO_2 auf 40% eine pulmonale Schädigung verursachen oder Reparaturmechanismen der Lunge hemmen [133]. Auf die Ergebnisse dieser Arbeit, insbesondere auf den direkten Vergleich der Lungenhälften dürfte die FiO_2 keinen Einfluss haben, da beide Gruppen mit der gleichen Sauerstoffkonzentration beatmet wurden.

Für die Interpretation der Ergebnisse sind die Limitationen der histologischen Untersuchungen von großer Bedeutung. Die Gewebeproben wurden bei allen Tieren auf die gleiche Art und Weise entnommen. Auch die Verarbeitung bis zum gefärbten Gewebeschnitt auf dem Objektträger war bei allen Versuchstieren gleich und entsprach dem üblichen Standard für

pathologische Schnitte. Allerdings könnten die Entnahmestellen einen Einfluss auf die Ergebnisse haben. Die Proben wurden aus den äußeren Rändern der Unterlappen entnommen. Für die abhängigen Lungen sind die Entnahmestellen damit nahezu der tiefste Punkt. Es könnte damit einen, wenn auch geringen, Einfluss durch die Schwerkraft auf die Lungenperfusion und damit Parameter wie zum Beispiel die Mikrohämmorrhagie oder alveoläres Ödem geben [88]. Allerdings gibt es in der ZLV-Gruppe, was das Ausmaß von Mikroblutungen betrifft, keinen relevanten Unterschied zwischen der abhängigen und nicht-abhängigen Lunge. In der Versuchsgruppe hingegen fand sich in der unteren Lunge, im Vergleich mit der oberen, ein nahezu doppelt so hoher Wert für die Mikrohämmorrhagie.

Ob ein vorgegebener transpulmonaler Druck zu einem Recruitment von Alveolen führt und wie viele Alveolen eröffnet werden, oder ob es zu regionalen Überblähungen kommt lässt sich nicht vorhersagen und unterliegt großen Schwankungen, die sich auch im histologischen Bild niederschlagen [134]. Des Weiteren ist eine Beeinflussung des DAD-Scores, durch den Atemzyklus und durch das ARM nach Beendigung der ELV, trotz standardisierter Vorgehensweise nicht auszuschließen.

Die durchgeführte 15-minütige Manipulation ist für einen thoraxchirurgischen Eingriff eine kurze Zeitspanne. Sowohl Ausmaß als auch Dauer des Eingriffes sind wesentliche Determinanten einer pulmonalen Schädigung [14]. Die Ergebnisse sind somit nicht absolut auf den klinischen Alltag übertragbar.

Außer der Ventilation und dem Gewebstrauma durch die Operation können Infektionen, eine Hypervolämie, bestehende Gewebeschäden (chronisch oder akut), eine Azidose oder eine pathologische Körpertemperatur ein VILI aggravierend [19, 135]. Weitere, aber wahrscheinlich zweitrangige Einflussgrößen, sind eine respiratorische Azidose, eine hohe Atemfrequenz und die Körpertemperatur [19]. Bis auf vorbestehende Gewebeschäden, die sich mangels Kontrollmöglichkeit vor Beginn des Versuchs einer Beurtei-

lung entziehen, wurden die oben genannten zusätzlichen Einflussfaktoren vermieden.

Unvermeidbar hingegen ist eine Minderperfusion der nicht-abhängigen Lunge. Dies führt während der ELV zu einer Schädigung des Surfactants, was die Vulnerabilität des Lungengewebes für Atelektasen erhöht [136]. Oxydativer Stress durch die gedrosselte Durchblutung und die Reperfusion nach ELV sowie die Aktivierung von NP können das pulmonale Trauma weiter verstärken [55, 57, 137]. Dabei können weitere Organsysteme inklusive der kontralateralen Lungenhälfte indirekt geschädigt werden [138]. Die Effekte auf die Parameter des DAD-Scores scheinen hierbei nicht ausgeprägt zu sein, da die beatmete abhängige Lunge durchweg höhere Werte als die nicht-abhängige Lunge aufwies.

Es gibt gegenwärtig zahlreiche Veröffentlichungen, die einen positiven Effekt einer lungenprotektiven Ventilation auf den postoperativen Verlauf nach einer ELV belegen [139, 140]. Zu dem Konzept der lungenprotektiven Ventilation gehört neben der Reduktion des VT die Anwendung eines PEEP sowie gegebenenfalls wiederholte ARM [96, 139, 141]. Ziel ist es hierbei kollabierte Lungenareale wieder zu eröffnen und offen zu halten, um physiologische Ventilations- und Perfusionsverhältnisse zu generieren [142]. Wiederholte ARM minimieren die atelektatischen Bereiche und führen zu einer verbesserten Oxygenierung [143]. Prinzipiell scheint ein ARM ein geringeres Trauma zu verursachen, als das Vorhandensein einer atelektatischen Lunge [144]. Ein PEEP zwischen 5 cmH₂O, wie er in dieser Arbeit verwendet wurde, und 10cmH₂O, bewirkt eine Zunahme des PaO₂ um bis zu 50 % während einer ELV-induzierten Hypoxämie. Die Verbesserung der Oxygenierung wird durch eine Erhöhung der funktionellen Residualkapazität und des endexpiratorischen Lungenvolumens erreicht [141, 145]. Ein zu hoch gewählter PEEP hingegen hat in Abhängigkeit vom VT eine Überblähung der Lunge zur Folge. Daraus resultiert eine Umverteilung der Perfusion in Gebiete mit schlechterem Ventilations-Perfusionsverhältnis (V/Q), was eine Zunahme des Shuntvolumens und damit eine Abnahme des PaO₂ verur-

sacht [145]. Wie niedrig das VT gewählt werden kann, ohne das Risiko für eine intraoperative Hypoxämie zu erhöhen, ist ebenso wie die Höhe des optimalen PEEP noch Gegenstand von Diskussionen [18, 146]. Neben einem lungenschonenden Ventilationsregime trägt eine reduzierte inspiratorische Sauerstoffkonzentration ebenfalls zur Lungenprotektion bei. Mit einem Fi-O_2 von 1,0 lässt sich ein signifikanter Anstieg des PaO_2 erreichen. Allerdings fördert man gleichzeitig die Entstehung von Resorptionsatelektasen, was wiederum den intrapulmonalen Shunt vergrößert [96]. Zusätzlich führt eine hohe inspiratorische Sauerstoffkonzentration zu oxydativem Stress durch die Bildung von ROS, was das Auftreten eines ARDS begünstigt [11, 57, 147].

Die Ergebnisse der histologischen Untersuchungen sprechen für eine insgesamt deutlich höhere mechanische Belastung durch eine Operation der Lunge auf der einen, und einer ELV auf der anderen Seite. Die Auswirkungen auf die Integrität des Lungengewebes scheinen hierbei vor allem in der beatmeten abhängigen Lunge der ELV-Gruppe deutlich ausgeprägter zu sein. Alle ausgewählten Parameter des diffusen Alveolarschadens waren im Vergleich mit der Seite der simulierten Operation signifikant erhöht.

6 Zusammenfassung und Schlussfolgerungen

Die Wahl eines hohen Atemhubvolumens sowie die Applikation des gesamten Tidalvolumens in nur eine Lungenhälfte (ELV), hinterlassen gravierende Veränderungen im Sinne einer alveolären Schädigung selbst bei gesunden Lungen. Die diffusen alveolären Schädigungen sind in der ELV-Gruppe deutlich höher als in der ZLV-Gruppe. Innerhalb der ELV-Gruppe war die beatmete rechte Lunge schwerer betroffen als die „operierte“ linke Lunge. Neben den bereits bekannten Faktoren einer pulmonalen Schädigung unter ELV wie Atelektasenbildung, zyklische Rekrutierung, Reperfusionsschäden, Stressinsuffizienz der Basalmembran durch Überdehnung des Lungengewebes und Anstieg des MPAD, zeigte sich in der SPECT-Untersuchung eine persistierende Hyperperfusion der abhängigen Lunge als weiterer möglicher Auslöser eines alveolären Schadens.

Der erhöhte Blutfluss nach Beendigung der ELV kann durch eine persistierende Mehrbelastung der Blut-Gas-Schranke als möglicher Trigger für postoperative Komplikationen der Lunge dienen.

Eine gute Oxygenierung kann, mit dem Wissen um das schädliche Potential einer mechanischen Ventilation, nicht das einzige Ziel eines Anästhesisten während einer ELV bleiben. Die gewählte Ventilationsstrategie sollte auf die Vermeidung potentieller Schäden ausgerichtet sein.

Das Atemhubvolumen sollte zur Lungenprotektion so niedrig wie möglich gewählt werden. Aktuell werden Atemhubvolumina zwischen $4\text{-}6\text{ ml}\cdot\text{kgKG}^{-1}$ und die Begrenzung des Spitzendrucks auf $30\text{ cm H}_2\text{O}$ empfohlen [139, 140]. Während eines Druck-kontrollierten Ventilationsmodus treten geringere Atemwegsspitzen drücke als bei einem Volumen-kontrollierten Ventilationsmodus auf, was in Hinblick auf eine Begrenzung des Spitzendrucks vorteilhaft erscheint [148]. Der Nachweis eines relevanten Vorteils bezüglich der Oxygenierung steht noch aus [149]. Positiver end-expiratorischer Druck und regelmäßige ARM sollten routinemäßig zum

Einsatz kommen. Eine mögliche Hyperkapnie sollte toleriert werden und verstärkt die HPV in der nicht abhängigen Lunge [150].

Die Auswirkungen neuerer Verfahren, wie die selektive Insufflation einzelner Segmente oder Lappen der nicht-abhängigen Lunge, der Hochfrequenz-Jet-Ventilation (High-frequency jet ventilation, HFJV) sowohl als ZLV wie auch ELV Variante, sowie Verfahren wie die High-frequency percussive ventilation (HFPV) auf die Perfusion der Lunge und auf den diffusen Alveolarschaden sind noch nicht bekannt [151]. Die computergestützte Variation des VT und der AF scheint sich, durch die Imitation des physiologisch schwankenden Atemzyklus, positiv auf die Lungenfunktion auszuwirken [152]. Eine medikamentöse Beeinflussung des intrapulmonalen Blutflusses unter ELV kann eine Verbesserung der Oxygenierung bewirken und könnte durch eine Reduktion eines pulmonalen Hypertonus eine schützende Wirkung für die Lunge entfalten [153].

Inwieweit eine lungenprotektive Ventilation oder die intraoperative Applikation von kontinuierlichem positivem Atemwegsdruck (Continuous Positive Airway Pressure, CPAP) beziehungsweise HFPV in die kollabierte Lunge, eine Hyperperfusion nach der ELV verhindert, erfordert weitere experimentelle und klinische Untersuchungen.

7 Literaturverzeichnis

1. Gale, J.W. and Waters, R.M. (1932) Closed endobronchial anesthesia in thoracic surgery: preliminary report. *Anesth Analg*, 11(6): 283-88.
2. Carlens, E. (1949) A new flexible double-lumen catheter for bronchspirometry. *J Thorac Surg*, 18(5): 742-6.
3. Robertshaw, F.L. (1962) Low resistance double-lumen endobronchial tubes. *Br J Anaesth*, 34: 576-9.
4. Motsch, J., Wiedemann, K., and Roggenbach, J. (2005) Atemwegsmanagement bei der Ein-Lungen-Ventilation. *Anaesthesist*, 54(6): 601-24.
5. Licker, M.J., Widikker, I., Robert, J., et al. (2006) Operative mortality and respiratory complications after lung resection for cancer: impact of chronic obstructive pulmonary disease and time trends. *Ann Thorac Surg*, 81(5): 1830-7.
6. Pennefather, S.H. and Russell, G.N. (2000) Placement of double lumen tubes--time to shed light on an old problem. *Br J Anaesth*, 84(3): 308-10.
7. Karzai, W. and Schwarzkopf, K. (2009) Hypoxemia during one-lung ventilation: prediction, prevention, and treatment. *Anesthesiology*, 110(6): 1402-11.
8. Boffa, D.J., Allen, M.S., Grab, J.D., et al. (2008) Data from the Society of Thoracic Surgeons General Thoracic Surgery Database: the surgical management of primary lung tumors. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 135(2): 247-54.
9. Goodney, P.P., Lucas, F.L., Stukel, T.A., et al. (2005) Surgeon specialty and operative mortality with lung resection. *Ann Surg*, 241(1): 179-84.
10. Beasley, W.D., Jefferies, M.T., Gilmour, J., et al. (2014) A single surgeon's series of transthoracic oesophageal resections. *Ann R Coll Surg Engl*, 96(2): 151-6.

11. Zingg, U., Forberger, J., Frey, D.M., et al. (2010) Inflammatory response in ventilated left and collapsed right lungs, serum and pleural fluid, in transthoracic esophagectomy for cancer. *Eur Cytokine Netw*, 21(1): 50-7.
12. Memtsoudis, S.G., Besculides, M.C., Zellos, L., et al. (2006) Trends in lung surgery: United States 1988 to 2002. *Chest*, 130(5): 1462-70.
13. Licker, M., Diaper, J., Villiger, Y., et al. (2009) Impact of intraoperative lung-protective interventions in patients undergoing lung cancer surgery. *Crit Care*, 13(2): R41.
14. Alam, N., Park, B.J., Wilton, A., et al. (2007) Incidence and risk factors for lung injury after lung cancer resection. *Ann Thorac Surg*, 84(4): 1085-91.
15. Dulu, A., Pastores, S.M., Park, B., et al. (2006) Prevalence and mortality of acute lung injury and ARDS after lung resection. *Chest*, 130(1): 73-8.
16. Webb, H.H. and Tierney, D.F. (1974) Experimental pulmonary edema due to intermittent positive pressure ventilation with high inflation pressures. Protection by positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis*, 110(5): 556-65.
17. Dreyfuss, D., Basset, G., Soler, P., et al. (1985) Intermittent positive-pressure hyperventilation with high inflation pressures produces pulmonary microvascular injury in rats. *Am Rev Respir Dis*, 132(4): 880-4.
18. Biehl, M., Kashiouris, M.G., and Gajic, O. (2013) Ventilator-induced lung injury: minimizing its impact in patients with or at risk for ARDS. *Respir Care*, 58(6): 927-37.
19. Slutsky, A.S. and Ranieri, V.M. (2013) Ventilator-induced lung injury. *N Engl J Med*, 369(22): 2126-36.
20. Ashbaugh, D.G., Bigelow, D.B., Petty, T.L., et al. (1967) Acute respiratory distress in adults. *Lancet*, 2(7511): 319-23.

21. Bernard, G.R., Artigas, A., Brigham, K.L., et al. (1994) The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med*, 149(3 Pt 1): 818-24.
22. Ranieri, V.M., Rubenfeld, G.D., Thompson, B.T., et al. (2012) Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*, 307(23): 2526-33.
23. Raghavendran, K. and Napolitano, L.M. (2011) ALI and ARDS: challenges and advances. *Crit Care Clin*, 27(3): xiii-xiv.
24. West, J.B. and Mathieu-Costello, O. (1992) Strength of the pulmonary blood-gas barrier. *Respir Physiol*, 88(1-2): 141-8.
25. Gattinoni, L. and Pesenti, A. (2005) The concept of "baby lung". *Intensive Care Med*, 31(6): 776-84.
26. Gehr, P., Bachofen, M., and Weibel, E.R. (1978) The normal human lung: ultrastructure and morphometric estimation of diffusion capacity. *Respir Physiol*, 32(2): 121-40.
27. Gattinoni, L., Carlesso, E., Cadringer, P., et al. (2003) Physical and biological triggers of ventilator-induced lung Injury and its prevention. *Eur Respir J Suppl*, 47: 15s-25s.
28. Bouhuys, A. (1969) Physiology and musical instruments. *Nature*, 221(5187): 1199-204.
29. Chiumello, D., Carlesso, E., Cadringer, P., et al. (2008) Lung stress and strain during mechanical ventilation for acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*, 178(4): 346-55.
30. Gattinoni, L., Protti, A., Caironi, P., et al. (2010) Ventilator-induced lung injury: the anatomical and physiological framework. *Crit Care Med*, 38(10 Suppl): S539-48.
31. Dreyfuss, D. and Saumon, G. (1998) Ventilator-induced lung injury: lessons from experimental studies. *Am J Respir Crit Care Med*, 157(1): 294-323.

32. Pingleton, S.K. (1983) Complications of acute respiratory failure. *Med Clin North Am*, 67(3): 725-46.
33. Cullen, D.J. and Caldera, D.L. (1979) The incidence of ventilator-induced pulmonary barotrauma in critically ill patients. *Anesthesiology*, 50(3): 185-90.
34. West, J.B., Tsukimoto, K., Mathieu-Costello, O., et al. (1991) Stress failure in pulmonary capillaries. *J Appl Physiol*, 70(4): 1731-42.
35. Dreyfuss, D., Soler, P., Basset, G., et al. (1988) High inflation pressure pulmonary edema. Respective effects of high airway pressure, high tidal volume, and positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis*, 137(5): 1159-64.
36. de Prost, N., Ricard, J.D., Saumon, G., et al. (2011) Ventilator-induced lung injury: historical perspectives and clinical implications. *Ann Intensive Care*, 1(1): 28.
37. Bilek, A.M., Dee, K.C., and Gaver, D.P., 3rd (2003) Mechanisms of surface-tension-induced epithelial cell damage in a model of pulmonary airway reopening. *J Appl Physiol (1985)*, 94(2): 770-83.
38. Mead, J., Takishima, T., and Leith, D. (1970) Stress distribution in lungs: A model of pulmonary elasticity. *J Appl Physiol*, 28(5): 596-608.
39. Albert, R.K. (2012) The role of ventilation-induced surfactant dysfunction and atelectasis in causing acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*, 185(7): 702-8.
40. Slutsky, A.S. and Tremblay, L.N. (1998) Multiple system organ failure. Is mechanical ventilation a contributing factor? *Am J Respir Crit Care Med*, 157(6 Pt 1): 1721-5.
41. Euler, U.S.v. and Liljestrand, G. (1946) Observations on the Pulmonary Arterial Blood Pressure in the Cat. *Acta Physiol Scand*, 12(4): 301-20.

42. Murray, T.R., Chen, L., Marshall, B.E., et al. (1990) Hypoxic contraction of cultured pulmonary vascular smooth muscle cells. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 3(5): 457-65.
43. Post, J.M., Hume, J.R., Archer, S.L., et al. (1992) Direct role for potassium channel inhibition in hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Am J Physiol*, 262(4 Pt 1): C882-90.
44. Sylvester, J.T., Shimoda, L.A., Aaronson, P.I., et al. (2012) Hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Physiol Rev*, 92(1): 367-520.
45. Holden, W.E. and McCall, E. (1984) Hypoxia-induced contractions of porcine pulmonary artery strips depend on intact endothelium. *Exp Lung Res*, 7(2): 101-12.
46. Michelakis, E.D., et al., (2012) Diversity in mitochondrial function explains differences in vascular oxygen sensing. *Circ Res*, 90(12): 1307-15.
47. Marshall, C. and Marshall, B. (1983) Site and sensitivity for stimulation of hypoxic pulmonary vasoconstriction. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*, 55(3): 711-6.
48. Benumof, J.L., Pirlo, A.F., Johanson, I., et al. (1981) Interaction of PVO₂ with PAO₂ on hypoxic pulmonary vasoconstriction. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*, 51(4): 871-4.
49. Jensen, K.S., Micco, A.J., Czartolomna, J., et al. (1992) Rapid onset of hypoxic vasoconstriction in isolated lungs. *J Appl Physiol (1985)*, 72(5): 2018-23.
50. De Canniere, D., Stefanidis, C., Halleman, R., et al. (1992) Stimulus-response curves for hypoxic pulmonary vasoconstriction in piglets. *Cardiovasc Res*, 26(10): 944-9.
51. Lamm, W.J.E., Neradilek, B., Polissar, N.L., et al. (2007) Pulmonary response to 3h of hypoxia in prone pigs. *Respir Physiol Neurobiol*, 159(1): 76-84.
52. Talbot, N.P., Balanos, G.M., Dorrington, K.L., et al. (2005) Two temporal components within the human pulmonary vascular response

- to approximately 2 h of isocapnic hypoxia. *J Appl Physiol (1985)*, 98(3): 1125-39.
53. Bouvry, D., Planes, C., Malbert-Colas, L., et al. (2006) Hypoxia-induced cytoskeleton disruption in alveolar epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 35(5): 519-27.
54. Lachmann, B., Eijking, E.P., So, K.L., et al. (1994) In vivo evaluation of the inhibitory capacity of human plasma on exogenous surfactant function. *Intensive Care Med*, 20(1): 6-11.
55. Cheng, Y.J., Chan, K.C., Chien, C.T., et al. (2006) Oxidative stress during 1-lung ventilation. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 132(3): 513-8.
56. Misthos, P., Katsaragakis, S., Milingos, N., et al. (2005) Postresectional pulmonary oxidative stress in lung cancer patients. The role of one-lung ventilation. *Eur J Cardiothorac Surg*, 27(3): 379-83.
57. Chow, C.-W., Herrera Abreu, M.T., Suzuki, T., et al. (2003) Oxidative stress and acute lung injury. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 29(4): 427-31.
58. West, J.B., Tsukimoto, K., Mathieu-Costello, O., et al. (1991) Stress failure in pulmonary capillaries. *J Appl Physiol (1985)*, 70(4): 1731-42.
59. Baudouin, S.V. (2003) Lung injury after thoracotomy. *Br J Anaesth*, 91(1): 132-42.
60. Katzenstein, A.L., Bloor, C.M., and Leibow, A.A. (1976) Diffuse alveolar damage--the role of oxygen, shock, and related factors. A Review. *Am J Pathol*, 85(1): 209-28.
61. Broccard, A.F., Shapiro, R.S., Schmitz, L.L., et al. (1997) Influence of prone position on the extent and distribution of lung injury in a high tidal volume oleic acid model of acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*, 25(1): 16-27.
62. Swindle, M.M., Swine in biomedical research, in *Sourcebook of models for biomedical research*, P.M. Conn, Editor. 2008. p. 233-39.

63. Swindle, M.M. (1998) Comparative anatomy and physiology of the pig. *Scand J Lab Anim Sci*, 25(I): 11-21.
64. Nakakuki, S. (1994) Bronchial tree, lobular division and blood vessels of the pig lung. *J Vet Med Sci*, 56(4): 685-9.
65. Karimi, A., Cobb, J.A., Staples, E.D., et al. Technical pearls for swine lung transplantation. *J Surg Res*, 171(1): e107-11.
66. Robinson, N.E. (1982) Some functional consequences of species differences in lung anatomy. *Adv Vet Sci Comp Med*, 26: 1-33.
67. Dondelinger, R.F., Ghysels, M.P., Brisbois, D., et al. (1998) Relevant radiological anatomy of the pig as a training model in interventional radiology. *Eur Radiol*, 8(7): 1254-73.
68. Hakim, T.S. and Malik, A.B. (1988) Hypoxic vasoconstriction in blood and plasma perfused lungs. *Respir Physiol*, 72(1): 109-21.
69. Peake, M.D., Harabin, A.L., Brennan, N.J., et al. (1981) Steady-state vascular responses to graded hypoxia in isolated lungs of five species. *J Appl Physiol*, 51(5): 1214-9.
70. Sylvester, J.T., Mitzner, W., Ngeow, Y., et al. (1983) Hypoxic constriction of alveolar and extra-alveolar vessels in isolated pig lungs. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*, 54(6): 1660-6.
71. Ohgami, M., Doerschuk, C.M., English, D., et al. (1989) Kinetics of radiolabeled neutrophils in swine. *J Appl Physiol (1985)*, 66(4): 1881-5.
72. Matute-Bello, G., Frevert, C.W., and Martin, T.R. (2008) Animal models of acute lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 295(3): L379-99.
73. Kozian, A., Schilling, T., Rocken, C., et al. (2010) Increased alveolar damage after mechanical ventilation in a porcine model of thoracic surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 24(4): 617-23.
74. Brodsky, J.B. (2001) Approaches to hypoxemia during single-lung ventilation. *Curr Opin Anaesthesiol*, 14(1): 71-6.

75. Stehr, S.N., Knels, L., Weissflog, C., et al. (2008) Effects of IGM-enriched solution on polymorphonuclear neutrophil function, bacterial clearance, and lung histology in endotoxemia. *Shock*, 29(2): 167-72.
76. Hopkins, S.R., Wielputz, M.O., and Kauczor, H.U. Imaging lung perfusion. *J Appl Physiol*, 113(2): 328-39.
77. Petersson, J., Sanchez-Crespo, A., Larsson, S.A., et al. (2007) Physiological imaging of the lung: single-photon-emission computed tomography (SPECT). *J Appl Physiol*, 102(1): 468-76.
78. Petersson, J., Sanchez-Crespo, A., Rohdin, M., et al. (2004) Physiological evaluation of a new quantitative SPECT method measuring regional ventilation and perfusion. *J Appl Physiol*, 96(3): 1127-36.
79. Petersson, J. and Glenny, R.W. Imaging regional PAO₂ and gas exchange. *J Appl Physiol*, 113(2): 340-52.
80. Sanchez-Crespo, A., Petersson, J., Nyren, S., et al. (2002) A novel quantitative dual-isotope method for simultaneous ventilation and perfusion Lung SPET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 29(7): 863-75.
81. Hopkins, S.R., Henderson, A.C., Levin, D.L., et al. (2007) Vertical gradients in regional lung density and perfusion in the supine human lung: the Slinky effect. *J Appl Physiol (1985)*, 103(1): 240-8.
82. Hlastala, M.P. and Glenny, R.W. (1999) Vascular structure determines pulmonary blood flow distribution. *News Physiol Sci*, 14: 182-6.
83. Hakim, T.S., Lisbona, R., and Dean, G.W. (1987) Gravity-independent inequality in pulmonary blood flow in humans. *J Appl Physiol*, 63(3): 1114-21.
84. Burrowes, K.S. and Tawhai, M.H. (2006) Computational predictions of pulmonary blood flow gradients: gravity versus structure. *Respiratory Physiology & Neurobiology*, 154(3): 515-23.

85. Beck, K.C. and Rehder, K. (1986) Differences in regional vascular conductances in isolated dog lungs. *J Appl Physiol*, 61(2): 530-38.
86. Kay, J.M. (1983) Comparative morphologic features of the pulmonary vasculature in mammals. *Am Rev Respir Dis*, 128(2 Pt 2): S53-7.
87. Chang, H., Lai-Fook, S.J., Domino, K.B., et al. (2002) Spatial distribution of ventilation and perfusion in anesthetized dogs in lateral postures. *J Appl Physiol*, 92(2): 745-62.
88. Glenny, R.W., Lamm, W.J., Albert, R.K., et al. (1991) Gravity is a minor determinant of pulmonary blood flow distribution. *J Appl Physiol*, 71(2): 620-9.
89. Glenny, R.W., Bernard, S., Robertson, H.T., et al. (1999) Gravity is an important but secondary determinant of regional pulmonary blood flow in upright primates. *J Appl Physiol*, 86(2): 623-32.
90. Altemeier, W.A., McKinney, S., Krueger, M., et al. (2004) Effect of posture on regional gas exchange in pigs. *J Appl Physiol*, 97(6): 2104-11.
91. Musch, G., Layfield, J.D., Harris, R.S., et al. (2002) Topographical distribution of pulmonary perfusion and ventilation, assessed by PET in supine and prone humans. *J Appl Physiol (1985)*, 93(5): 1841-51.
92. Altemeier, W.A., McKinney, S., and Glenny, R.W. (2000) Fractal nature of regional ventilation distribution. *J Appl Physiol*, 88(5): 1551-7.
93. Robertson, H.T. and Hlastala, M.P. (2006) Microsphere maps of regional blood flow and regional ventilation. *J Appl Physiol*.
94. Glenny, R.W. (2009) Determinants of regional ventilation and blood flow in the lung. *Intensive Care Med*, 35(11): 1833-42.
95. Brismar, B., Hedenstierna, G., Lundquist, H., et al. (1985) Pulmonary densities during anesthesia with muscular relaxation--a proposal of atelectasis. *Anesthesiology*, 62(4): 422-8.

96. Hedenstierna, G. and Edmark, L. (2010) Mechanisms of atelectasis in the perioperative period. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 24(2): 157-69.
97. Szegedi, L.L., Bardoczky, G.I., Engelman, E.E., et al. (1997) Airway pressure changes during one-lung ventilation. *Anesth Analg*, 84(5): 1034-7.
98. Bindslev, L., Jolin, A., Hedenstierna, G., et al. (1985) Hypoxic pulmonary vasoconstriction in the human lung: effect of repeated hypoxic challenges during anesthesia. *Anesthesiology*, 62(5): 621-5.
99. Pinsky, M.R. (2005) Cardiovascular issues in respiratory care. *Chest*, 128(5 suppl 2): 592S-97S.
100. Schwarzkopf, K., Schreiber, T., Preussler, N.P., et al. (2003) Lung perfusion, shunt fraction, and oxygenation during one-lung ventilation in pigs: the effects of desflurane, isoflurane, and propofol. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 17(1): 73-5.
101. Kumar, A., Anel, R., Bunnell, E., et al. (2004) Pulmonary artery occlusion pressure and central venous pressure fail to predict ventricular filling volume, cardiac performance, or the response to volume infusion in normal subjects. *Crit Care Med*, 32(3): 691-9.
102. Tremblay, L., Valenza, F., Ribeiro, S.P., et al. (1997) Injurious ventilatory strategies increase cytokines and c-fos m-RNA expression in an isolated rat lung model. *J Clin Invest*, 99(5): 944-52.
103. Vlahakis, N.E. and Hubmayr, R.D. (2003) Response of alveolar cells to mechanical stress. *Curr Opin Crit Care*, 9(1): 2-8.
104. Cree, R.T., Warnell, I., Staunton, M., et al. (2004) Alveolar and plasma concentrations of interleukin-8 and vascular endothelial growth factor following oesophagectomy. *Anaesthesia*, 59(9): 867-71.
105. Schilling, T., Kozian, A., Huth, C., et al. (2005) The pulmonary immune effects of mechanical ventilation in patients undergoing thoracic surgery. *Anesth Analg*, 101(4): 957-65.

106. Schilling, T., Kretzschmar, M., Hachenberg, T., et al. (2013) The immune response to one-lung-ventilation is not affected by repeated alveolar recruitment manoeuvres in pigs. *Minerva Anesthesiol*, 79(6): 590-603.
107. Halbertsma, F.J., Vaneker, M., Scheffer, G.J., et al. (2005) Cytokines and biotrauma in ventilator-induced lung injury: a critical review of the literature. *Neth J Med*, 63(10): 382-92.
108. Draisma, A., Dorresteyn, M.J., Bouw, M.P., et al. (2010) The role of cytokines and inducible nitric oxide synthase in endotoxemia-induced endothelial dysfunction. *J Cardiovasc Pharmacol*, 55(6): 595-600.
109. Lopez-Aguilar, J., Piacentini, E., Villagra, A., et al. (2006) Contributions of vascular flow and pulmonary capillary pressure to ventilator-induced lung injury. *Crit Care Med*, 34(4): 1106-12.
110. Pelosi, P. and de Abreu, M.G. (2015) Acute respiratory distress syndrome: we can't miss regional lung perfusion! *BMC Anesthesiol*, 15: 35.
111. Richter, T., Bergmann, R., Knels, L., et al. (2013) Pulmonary blood flow increases in damaged regions directly after acid aspiration in rats. *Anesthesiology*, 119(4): 890-900.
112. Richter, T., Bergmann, R., Musch, G., et al. (2015) Reduced pulmonary blood flow in regions of injury 2 hours after acid aspiration in rats. *BMC Anesthesiol*, 15: 36.
113. Beasley, M.B. (2010) The pathologist's approach to acute lung injury. *Arch Pathol Lab Med*, 134(5): 719-27.
114. Dreyfuss, D., Soler, P., and Saumon, G. (1992) Spontaneous resolution of pulmonary edema caused by short periods of cyclic overinflation. *J Appl Physiol*, 72(6): 2081-9.
115. Mendez, J.L. and Hubmayr, R.D. (2005) New insights into the pathology of acute respiratory failure. *Curr Opin Crit Care*, 11(1): 29-36.

116. Tomashefski, J.F., Jr. (2000) Pulmonary pathology of acute respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med*, 21(3): 435-66.
117. Gama de Abreu, Quelhas, A., Spieth, P., et al. (2006) Comparative effects of vaporized perfluorohexane and partial liquid ventilation in oleic acid- induced lung injury. *Anesthesiology*, 104(2): 278-89.
118. Yokoyama, T., Tomiguchi, S., Nishi, J., et al. (2001) Hyperoxia-induced acute lung injury using a pig model: correlation between MR imaging and histologic results. *Radiat Med*, 19(3): 131-43.
119. Heuer, J.F., Pelosi, P., Hermann, P., et al. (2011) Acute effects of intracranial hypertension and ARDS on pulmonary and neuronal damage: a randomized experimental study in pigs. *Intensive Care Med*, 37(7): 1182-91.
120. Veldhuizen, R.A., Slutsky, A.S., Joseph, M., et al. (2001) Effects of mechanical ventilation of isolated mouse lungs on surfactant and inflammatory cytokines. *Eur Respir J*, 17(3): 488-94.
121. Burns, A.R., Smith, C.W., and Walker, D.C. (2003) Unique structural features that influence neutrophil emigration into the lung. *Physiol Rev*, 83(2): 309-36.
122. Doerschuk, C.M., Downey, G.P., Doherty, D.E., et al. (1990) Leukocyte and platelet margination within microvasculature of rabbit lungs. *J Appl Physiol (1985)*, 68(5): 1956-61.
123. Markos, J., Doerschuk, C.M., English, D., et al. (1993) Effect of positive end-expiratory pressure on leukocyte transit in rabbit lungs. *J Appl Physiol (1985)*, 74(6): 2627-33.
124. Dreyfuss, D. and Saumon, G. (1993) Role of tidal volume, FRC, and end-inspiratory volume in the development of pulmonary edema following mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis*, 148(5): 1194-203.
125. Lecuona, E., Saldias, F., Comellas, A., et al. (1999) Ventilator-associated lung injury decreases lung ability to clear edema in rats. *Am J Respir Crit Care Med*, 159(2): 603-9.

126. Schuster, D.P., Anderson, C., Kozlowski, J., et al. (2002) Regional pulmonary perfusion in patients with acute pulmonary edema. *J Nucl Med*, 43(7): 863-70.
127. Miserocchi, G., Negrini, D., and Gonano, C. (1990) Direct measurement of interstitial pulmonary pressure in in situ lung with intact pleural space. *J Appl Physiol (1985)*, 69(6): 2168-74.
128. Negrini, D., Passi, A., De Luca, G., et al. (1998) Proteoglycan involvement during development of lesional pulmonary edema. *Am J Physiol*, 274(2 Pt 1): L203-11.
129. Maybauer, D.M., Talke, P.O., Westphal, M., et al. (2006) Positive end-expiratory pressure ventilation increases extravascular lung water due to a decrease in lung lymph flow. *Anaesth Intensive Care*, 34(3): 329-33.
130. Stewart, R.H., Quick, C.M., Zawieja, D.C., et al. (2006) Pulmonary air embolization inhibits lung lymph flow by increasing lymphatic outflow pressure. *Lymphat Res Biol*, 4(1): 18-22.
131. West, J.B., Thoughts on the pulmonary blood-gas barrier. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, Vol. 285. 2003. L501-L13.
132. D'Angelo, E., Pecchiari, M., and Gentile, G. (2007) Dependence of lung injury on surface tension during low-volume ventilation in normal open-chest rabbits. *J Appl Physiol (1985)*, 102(1): 174-82.
133. Budinger, G.R. and Mutlu, G.M. (2013) Balancing the risks and benefits of oxygen therapy in critically ill adults. *Chest*, 143(4): 1151-62.
134. Escolar, J.D. and Escolar, A. (2004) Lung hysteresis: A morphological view. *Histol Histopathol*, 19(1): 159-66.
135. Wrigge, H., Uhlig, U., Zinserling, J., et al. (2004) The effects of different ventilatory settings on pulmonary and systemic inflammatory responses during major surgery. *Anesth Analg*, 98(3): 775-81, table of contents.

136. Wirtz, H. and Schmidt, M. (1992) Ventilation and secretion of pulmonary surfactant. *Clin Investig*, 70(1): 3-13.
137. Della Rocca, G. and Coccia, C. (2013) Acute lung injury in thoracic surgery. *Curr Opin Anaesthesiol*, 26(1): 40-6.
138. Watanabe, A., Kawaharada, N., Kusajima, K., et al. (1996) Contralateral lung injury associated with single-lung ischemia-reperfusion injury. *Ann Thorac Surg*, 62(6): 1644-9.
139. Fernandez-Perez, E.R., Keegan, M.T., Brown, D.R., et al. (2006) Intraoperative tidal volume as a risk factor for respiratory failure after pneumonectomy. *Anesthesiology*, 105(1): 14-8.
140. Yang, M., Ahn, H.J., Kim, K., et al. (2011) Does a protective ventilation strategy reduce the risk of pulmonary complications after lung cancer surgery?: a randomized controlled trial. *Chest*, 139(3): 530-7.
141. Michelet, P., Roch, A., Brousse, D., et al. (2005) Effects of PEEP on oxygenation and respiratory mechanics during one-lung ventilation. *Br J Anaesth*, 95(2): 267-73.
142. Lachmann, B. (1992) Open up the lung and keep the lung open. *Intensive Care Med*, 18(6): 319-21.
143. Unzueta, C., Tusman, G., Suarez-Sipmann, F., et al. (2012) Alveolar recruitment improves ventilation during thoracic surgery: a randomized controlled trial. *Br J Anaesth*, 108(3): 517-24.
144. Bond, D.M. and Froese, A.B. (1993) Volume recruitment maneuvers are less deleterious than persistent low lung volumes in the atelectasis-prone rabbit lung during high-frequency oscillation. *Crit Care Med*, 21(3): 402-12.
145. Slinger, P.D., Kruger, M., McRae, K., et al. (2001) Relation of the static compliance curve and positive end-expiratory pressure to oxygenation during one-lung ventilation. *Anesthesiology*, 95(5): 1096-102.

146. Yun du, G., Han, J.I., Kim, D.Y., et al. (2014) Is small tidal volume with low positive end expiratory pressure during one-lung ventilation an effective ventilation method for endoscopic thoracic surgery? *Korean J Anesthesiol*, 67(5): 329-33.
147. Williams, E.A., Quinlan, G.J., Goldstraw, P., et al. (1998) Postoperative lung injury and oxidative damage in patients undergoing pulmonary resection. *Eur Respir J*, 11(5): 1028-34.
148. Unzueta, M.C., Casas, J.I., and Moral, M.V. (2007) Pressure-controlled versus volume-controlled ventilation during one-lung ventilation for thoracic surgery. *Anesth Analg*, 104(5): 1029-33.
149. Montes, F.R., Pardo, D.F., Charris, H., et al. (2010) Comparison of two protective lung ventilatory regimes on oxygenation during one-lung ventilation: a randomized controlled trial. *J Cardiothorac Surg*, 5: 99.
150. Balanos, G.M., Talbot, N.P., Dorrington, K.L., et al. (2003) Human pulmonary vascular response to 4 h of hypercapnia and hypocapnia measured using doppler echocardiography. *J Appl Physiol (1985)*, 94(4): 1543-51.
151. Ishikawa, S. and Lohser, J. (2011) One-lung ventilation and arterial oxygenation. *Curr Opin Anaesthesiol*, 24(1): 24-31.
152. McMullen, M.C., Girling, L.G., Graham, M.R., et al. (2006) Biologically variable ventilation improves oxygenation and respiratory mechanics during one-lung ventilation. *Anesthesiology*, 105(1): 91-7.
153. Raghunathan, K., Connelly, N.R., Robbins, L.D., et al. (2010) Inhaled epoprostenol during one-lung ventilation. *Ann Thorac Surg*, 89(3): 981-3.

8 Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen

Tabellen

Tabelle 1	Indikationen für die Ein-Lungen-Ventilation
Tabelle 2	Determinanten des Ventilations-induzierten Lungenschadens
Tabelle 3	Kriterien des akuten Atemnotsyndroms des Erwachsenen (ARDS) nach der Berliner Definition
Tabelle 4	Hämodynamische Daten zu Beginn des Protokolls, während der ELV, nach der ELV und zum Ende des Versuchs
Tabelle 5	Ventilationsparameter zu Beginn des Protokolls, während der ELV, nach der ELV und zum Ende des Versuchs
Tabelle 6	Gasaustausch zu Beginn des Protokolls, während der ELV, nach der ELV und zum Ende des Versuchs

Abbildungen

Abbildung 1	Pathologische Faktoren der maschinellen Ventilation
Abbildung 2	Auslöser des akuten Lungenversagens während der Ein-Lungen-Ventilation
Abbildung 3	Schematischer Ablauf des Versuchs
Abbildung 4	Pulmonale Perfusion mit ^{99m}TC in der Transversalebene
Abbildung 5	Pulmonale Perfusion mit ^{99m}TC in der Sagittalebene
Abbildung 6	Verteilung der Perfusion in der Transversalebene
Abbildung 7	Verteilung der Ventilation in der Transversalebene
Abbildung 8	Ventilation mit ^{81m}Kr vor, während und nach der ELV in der Transversalebene

Abbildung 9	Ventilation mit ^{81m}Kr vor, während und nach der ELV in der Sagittalebene
Abbildung 10	DAD-Score für den Parameter Alveoläres Ödem
Abbildung 11	DAD-Score für den Parameter Interstitielles Ödem
Abbildung 12	DAD-Score für den Parameter Mikrohämorrhagie
Abbildung 13	DAD-Score für den Parameter Neutrophile Infiltration
Abbildung 14	DAD-Score für den Parameter Mikroatelektasen
Abbildung 15	DAD-Score für den Parameter Alveoläre Überblähung
Abbildung 16	Repräsentativer Ausschnitt aus einem histologischen Schnitt, mit Exsudat gefüllte Alveole
Abbildung 17	Repräsentativer Ausschnitt aus einem histologischen Schnitt, mit Erythrozyten gefüllte Alveole
Abbildung 18	Repräsentativer Ausschnitt aus einem histologischen Schnitt, neutrophile Granulozyten in einer Alveole
Abbildung 19	Repräsentativer Ausschnitt aus einem histologischen Schnitt, interstitielles Ödem
Abbildung 20	Repräsentativer Ausschnitt aus einem histologischen Schnitt, kollabierte Alveolen in einem komplett atelektatischen Bereich
Abbildung 21	Repräsentativer Ausschnitt aus einem histologischen Schnitt, überdehnte Alveolen

9 Erklärung

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

„Tierexperimentelle Untersuchung histologischer Veränderungen und pulmonaler Perfusionsverteilung nach Ein-Lungen-Ventilation“

in der Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg (Direktor: Prof. Dr. med. Dr. Thomas Hachenberg) mit Unterstützung durch Priv.-Doz. Dr. Dr. med. Alf Kozian und Priv.-Doz. Dr. Dr. med. Thomas Schilling D.E.A.A. ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

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

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

Magdeburg, 24. Juni 2015

Christian Breitling

10 Danksagung

Die vorliegende Dissertationsschrift war nur durch die Mitarbeit und Hilfe von Vorgesetzten, Kollegen, Mitarbeitern und meiner Familie möglich. All denen, die mich in den letzten Jahren bei meinem Vorhaben unterstützt haben, gilt mein allerherzlichster Dank. Im Einzelnen möchte ich mich bedanken bei:

Herrn *Priv.-Doz. Dr. Dr. med. Alf Kozian*, meinem Mentor und Motivator, für das Überlassen des Themas. Ich bekam jede erdenkliche Unterstützung und Förderung, um diese Arbeit zu einem erfolgreichen Abschluss zu bringen. An dieser Stelle muss ebenfalls unbedingt Herr *Priv.-Doz. Dr. Dr. med. Thomas Schilling D.E.A.A.*, erwähnt werden. Durch die offene und sachbezogene, aber auch freundschaftliche Diskussionskultur, sowie die uneingeschränkte Hilfe dieser Beiden, erhielt ich beste Voraussetzungen für ein motiviertes und erfolgreiches Arbeiten. Nur durch die erfolgreiche Planung und Realisierung der Experimente war eine Beteiligung an Publikationen möglich. Zusätzlich zu der wissenschaftlichen Arbeit führten Sie mich unter großartiger persönlicher sowie fachlicher Kompetenz und Geduld in die Kardioanästhesie ein. In den Famulaturen und meinem anästhesiologischen Tertial des praktischen Jahres, welches ich in der Herz-Thorax-Chirurgie verbringen durfte, bekam ich eine breite Basis der Physiologie und Pathophysiologie des Herz-Kreislauf-Systems, sowie praktische anästhesiologische Fertigkeiten vermittelt.

Herrn *Professor Dr. med. Dr. Thomas Hachenberg*, Direktor der Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg. Als konstruktiver Kritiker und durch seine umfassenden Kenntnisse der wissenschaftlichen Literatur forderte und förderte er mit entscheidenden Denkanstößen die Verfassung dieser Dissertationsschrift. Für die Geschwindigkeit, in der Verbesserungsvorschläge und persönliche Termine durch die oben genannten realisiert wurden, bin ich zutiefst dankbar.

Herrn *Professor Dr. med. Dr. Göran Hedenstierna*, Direktor der Abteilung für Klinische Physiologie der Universität Uppsala, Schweden, für die Überlassung der Daten der SPECT-Messungen und der histologischen Präparate, ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Herrn *Prof. Dr. med. Christoph Röcken*, Direktor des Instituts für Pathologie der Universität Kiel, unter dessen kompetenter Anleitung die Analysen der histologischen Schnitte erfolgte. Zusätzlich gewährte er mir Zugang zu seinem Labor unter Bereitstellung aller notwendigen Ressourcen, was eine Bearbeitung der Lungenpräparate, auch für andere Arbeiten, erst möglich machte.

Frau *Sandra Krüger, MTA*, Institut für Pathologie, Campus Charité Mitte, Rudolf-Virchow-Haus, die mir geduldig das Schneiden, Färben und die weitere Verarbeitung des Lungengewebes vermittelte. Sie leistete mir unschätzbare Hilfe, ohne die immunhistochemische und histologische Untersuchungen des Lungengewebes nicht gelungen wären.

Mein Dank gilt Herrn *Dr. med. Giselher Pfau* und allen Kollegen des Bereichs Herz- und Thoraxanästhesie, die mir sofern dies möglich war, Freiräume für meine wissenschaftliche Arbeit gaben und mich in meiner anästhesiologischen Ausbildung unterstützten.

Herrn *Priv.-Doz. Dr. med. Uwe Ebmeyer*, der sowohl beruflich, als auch auf der Endstrecke dieser Promotion, vieles möglich gemacht hat.

Ohne die bedingungslose Unterstützung meiner Eltern, meiner Schwester und insbesondere meiner Frau, hätte ich diese Dissertation nicht verfassen können. Der liebevolle Rückhalt, die Geduld und das Verständnis meiner Frau Daniela sowie meiner Töchter Lina und Luise waren stetiger Antrieb und Quelle der Inspiration.

Christian Breitling

Magdeburg, den 24. Juni 2015

11 Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name	Christian Breitling
Geburtsdatum	31.08.1979
Geburtsort	Stuttgart/Bad Cannstatt
Familienstand	verheiratet
Kinder	Lina Sophie Breitling Luise Ida Breitling

Schul Ausbildung:

Grundschule	1986 – 1990 Burgfeldschule Sachsenheim
Gymnasium	1990 – 1999 Ellentalgymnasien Bietigheim- Bissingen

Zivildienst:

02.11.1999 – 30.09.2000	Zivildienst beim ASB Ludwigsburg, Abteilung Rettungs- dienst
15.11.1999 – 12.02.2000	Ausbildung zum Rettungssanitäter

Berufsausbildung:

09.10.2000 – 15.05.2002	Ausbildung zum Rettungsassistenten
15.05.2002	Anerkennung zum staatlich examinierten Rettungs- assistenten

Hochschulbildung:

08.10.2002 Beginn des Studiums der Humanmedizin an der
Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

10.09.2004 Physikum

19.11.2008 Staatsexamen an der Otto-von-Guericke- Univer
sität Magdeburg

Approbation: 01.12.2008

Berufliche Tätigkeit:

15.05.2002 – 08.10.2002 Hauptamtlicher Rettungsassistent beim ASB
Ludwigsburg

Seit 01.01.2009 Assistenzarzt der Klinik für Anästhesiologie und
Intensivmedizin der Otto-von- Guericke-
Universität Magdeburg

Christian Breitling

Magdeburg, 24. Juni 2015