

**Gewichte morphologisch und funktional normaler Lungen von maschinell  
beatmeten Traumapatienten**

Dissertation  
zur Erlangung des akademischen Grades  
Dr. med.

an der Medizinischen Fakultät  
der Universität Leipzig

eingereicht von:  
Till Heine  
25.06.1982/Freiburg im Breisgau

angefertigt an/in:  
Universität Leipzig/Klinik für Unfall-, Wiederherstellungs- und Plastische Chirurgie;

Betreuer:  
Prof. Dr. med. Christoph Josten  
Dr. med. Andreas Reske

Beschluss über die Verleihung des Doktorgrades vom: 23.08.2011

# Inhaltsverzeichnis

<b>Bibliografische Beschreibung</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>4</b>
<b>Einleitung</b>	<b>6</b>
<i>Gewichtsbestimmungen in der Medizin</i>	6
<i>Quantitative Computertomographie (qCT): Volumen- und Massebestimmung</i>	7
<i>Klinische Anwendung von Analysen des Lungengewichtes</i>	9
<i>Zielsetzung</i>	11
<b>Patienten und Methoden</b>	<b>12</b>
<i>Maschinell beatmete Patienten (maschinell B.)</i>	12
<i>Spontan atmende Patienten (spontan A.)</i>	14
<i>CT-Untersuchung</i>	14
<i>Quantitative CT-Analyse: Segmentierung der CT-Bilder</i>	15
<i>Validierung der Methodik</i>	18
<i>Auswertung der ROI</i>	18
<i>Statistische Analyse</i>	19
<b>Ergebnisse</b>	<b>21</b>
<i>Demographische Daten</i>	21
<i>Ergebnisse der Lungengewichtsanalyse</i>	25
<i>Ergebnisse der Validierung</i>	28
<b>Diskussion</b>	<b>30</b>
<b>Ausblick</b>	<b>40</b>
<b>Zusammenfassung / Abstract</b>	<b>41</b>
<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>46</b>
<b>Anlagen</b>	<b>53</b>

# Bibliografische Beschreibung:

Heine, Till

## Gewichte morphologisch und funktional normaler Lungen von maschinell beatmeten Traumapatienten

Universität Leipzig, Dissertation, 55 Seiten, 87 Literaturangaben, 10 Abbildungen, 4 Tabellen

### Referat

Das Lungengewicht kann mithilfe quantitativer densitometrischer Analysen von Computertomographien (CT) berechnet werden. Insbesondere bei einem akuten Lungenversagen (ALI) kann eine Aussage über das Lungengewicht helfen, die Ätiologie zu klären. So ist die Abgrenzung eines Lungenödems, welches eine Lungengewichtszunahme zur Folge hat, von einer Atelektase, bei der ein gleichbleibendes Lungengewicht erwartet wird, möglich. Bisher wurden bei ALI-Patienten ermittelte Lungengewichte mit denen von gesunden, spontan atmenden Patienten verglichen. Die Überlegung, dass jedoch bereits Faktoren wie positiver endexpiratorischer Druck (PEEP) während einer maschinellen Beatmung oder intravenöse Volumenzufuhr das Lungengewicht beeinflussen könnten, führte zur Arbeitshypothese dieser Studie.

Mithilfe einer densitometrischen Analyse der CT-Schnittbilder konnte das Lungengewicht von 44 maschinell beatmeten Traumapatienten (*maschinell B.*) und 31 spontan atmenden Patienten (*spontan A.*) ermittelt werden. Demografische Daten, Beatmungsparameter und Vitalparameter wurden ebenfalls dokumentiert.

Die *maschinell B.* unterschieden sich, bis auf die Geschlechterverteilung, nicht in demografischen Gesichtspunkten von den *spontan A.* *Maschinell B.* wurden zum Zeitpunkt der CT mit einem PEEP von 10 cmH<sub>2</sub>O beatmet. Der PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> der *maschinell B.* war  $550 \pm 74$  mmHg. *Maschinell B.* erhielten bis zum Zeitpunkt der CT mehr intravenöse Flüssigkeit ( $p = 0,02$ ). Ein Lungengewicht von  $873 \pm 124$  g Standardabweichung (SD) wurde für die *maschinell B.*, ein Lungengewicht von  $866 \pm 169$  g SD wurde für die *spontan A.* ermittelt.

Die in dieser Arbeit ermittelten Lungengewichte unterscheiden sich nicht signifikant von in der Vergangenheit publizierten Lungengewichten spontan atmender, gesunder Patienten. Die ermittelten Normalwerte für Lungengewichte lungengesunder Traumapatienten können als Referenzwerte zur Beurteilung von Lungenläsionen, insbesondere der großen Gruppe der traumaassoziierten akuten Lungenversagen, dienen.

## Abkürzungsverzeichnis

A	Fläche
AIS	Abbreviated Injury Scale
ALI	Acute Lung Injury (akutes Lungenversagen)
BMI	Body Mass Index
cm	Zentimeter
cm <sup>3</sup>	Kubikzentimeter
cmH <sub>2</sub> O	Zentimeter Wassersäule
CT	Computertomographie
d	Distanz/Abstand
D	Dichte
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine
FB	Fensterbreite
FiO <sub>2</sub>	inspiratorische Sauerstofffraktion
FL	Fensterlage
g	Gramm
H <sub>2</sub> O	Wasser
HU	Hounsfield Unit
IQR	interquartile range
ISS	Injury Severity Score
k	Konstante
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
kV	Kilovolt
l	Liter
M	Masse
mA	Milliampere
maschinell B.	maschinell beatmete Patienten
min	Minute
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mm <sup>3</sup>	Kubikmillimeter
mmHg	Millimeter einer Quecksilbersäule

mmol	Millimol
N	Fallzahl
PaO <sub>2</sub>	arterieller Sauerstoffpartialdruck
PEEP	positive end-expiratory pressure (positiver endexpiratorischer Druck)
Pixel	Bildelement
qCT	quantitative Computertomographie
ROI	Region of Interest (im CT-Bild markierter Bereich)
r <sup>2</sup>	Bestimmtheitsmaß (Aussage über die Stärke der Korrelation)
SD	Standardabweichung
sec	Sekunde
spontan A.	spontan atmende Patienten
Voxel	Volumenelement im CT-Bild
μ	Schwächungskoeffizient
Δ	Unterschied/Differenz

## **Einleitung**

Die Hauptaufgabe der Lunge ist die Vermittlung des Gasaustausches zwischen Blut und Atemluft. Die Exposition zu Schadstoffen in Form von Gasen, Stäuben oder Mikroorganismen macht sie anfällig für pathologische Läsionen. Zusätzlich kann sie von metabolischen Störungen (Störung im Surfactantmetabolismus) und funktionellen Störungen (Hypo-, Hyperventilation) betroffen sein (Riede und Costabel 1999).

Alle Läsionen führen kurz- oder/und langfristig zu strukturellen Veränderungen der Lunge. Eine Gewichtsveränderung des Lungengewebes kann die Konsequenz sein. Die quantitative computertomographische Analyse (qCT) bietet eine gute Methode zur Beurteilung von Volumen, Masse und Dichte der gesamten Lunge oder auch einzelner Teilbereiche (Mull 1984; Gattinoni et al. 1988; Borges et al. 2006) und kann daher bei der Abgrenzung verschiedener Ursachen von pulmonalen Läsionen helfen.

### ***Gewichtsbestimmungen in der Medizin***

Bereits in alten Lehrbüchern der Anatomie (Krause 1843) und Lehrbüchern der Physiologie (Valentin 1847) wird das spezifische Gewicht eines Organs oder auch des gesamten Körpers als mögliches Maß der jeweiligen Wertigkeit bzw. der Zusammensetzung des gewogenen Gewebes beschrieben.

Mit unterschiedlicher Methodik wurden immer wieder wissenschaftliche Gewichtsbestimmungen verschiedenster Organe durchgeführt (Josef 1906). Schon zur Wende zum 20. Jahrhundert wurden erste Gewichtsanalysen der Lunge schriftlich festgehalten. Mühlman schreibt in seinen Untersuchungen: „Wenn das Emphysem ein Produkt atrophischer Prozesse darstellt, müsste etwas schwinden und das Gewicht verkleinert sein [...]“ (Mühlmann 1901). Mühlmanns postmortale Untersuchung des Lungengewichtes von 48 Patienten ist eine erste Annäherung. Der Autor ist sich seines unselektierten Patientenkollektivs und der verschiedensten Einflüsse auf das Lungengewicht sowohl in vivo als auch ex vivo durchaus bewusst (de la Grandmaison et al. 2001).

Zum Beispiel führt ein Pumpversagen des Herzens zu einer Blutstauung in der Lunge und kann ebenso wie Tumorerkrankungen oder Fibrosen das Lungengewicht erhöhen. Genauso könnte ein Volumenmangelschock zu erheblichen Blutvolumenverschiebungen und damit verbundenen Lungengewichtsverminderungen führen. Beschrieben ist das postmortale Lungenödem, das bedingt durch eine erhöhte Permeabilität der alveolärkapillären Membran

und der verringerten Transportfähigkeit der Lymphgefäße für eine Gewichtszunahme der Lunge verantwortlich gemacht wird (Riede und Costabel 1999).

In der Weiterentwicklung der Gewichtsbestimmung von Organen wird sowohl zunehmend die Methodik verbessert als auch ein immer besser definiertes Patientengut in die Untersuchungen eingeschlossen.

Otfried Günther schreibt 1948: „Ich führte meine Bestimmungen des spezifischen Gewichtes der einzelnen Organe mit der hydrostatischen Waage aus, wog die betreffenden Organstücke also zunächst in Luft, dann in Wasser.“ Am Ende seiner Ausführungen kommt er zum Schluss: „Es wird gezeigt, dass pathologisch veränderte Organe sehr häufig ein von der Norm abweichendes spezifisches Gewicht haben. In einigen Fällen erlaubt das spezifische Gewicht sogar Rückschlüsse auf den Grad der Schädigung“ (Günther 1948).

In den frühen Siebzigerjahren veröffentlichte Whimster eine große pathologische Untersuchung über das Lungengewicht einer jamaikanischen und weißen Population (Whimster 1971; Whimster und Macfarlane 1974). 2001 beschreibt de la Grandmaison Lungenautopsiegewichte, ermittelt an einer kaukasoiden Population mit Tod durch Verletzung und kurzer Überlebensdauer von weniger als einer Stunde (de la Grandmaison et al. 2001).

Für klinisch-diagnostische Zwecke ist die Gewichtsbestimmung post mortem jedoch ungeeignet, sodass das Hauptaugenmerk zunehmend auf Bestimmungen am lebenden Patienten gelegt wurde, um ein klinisch relevantes, für die Behandlung des Patienten nützlich Ergebnis zu erzielen. Bereits Anfang der Achtzigerjahre zeigte sich der Nutzen der CT-Analyse insbesondere beim akuten Lungenversagen (Gattinoni et al. 1986).

### ***Quantitative Computertomographie (qCT): Volumen- und Massebestimmung***

Die computertomographische Untersuchung basiert auf dem Grundprinzip, dass bei der Rotation eines Röntgenstrahlers in einer Ebene senkrecht zur Körperachse mithilfe eines oder mehrerer Detektoren die Schwächung der Röntgenstrahlung im durchstrahlten Körperquerschnitt gemessen wird (Bunde und Feist 1986). Zur visuellen Darstellung der Strukturen wird die Schwächung der radioaktiven Strahlung durch das Gewebe bestimmt und einer Graustufe zugeordnet. Praktisch bedeutet dies: Je größer die Absorption, desto weniger radioaktive Strahlung trifft auf den Detektor, desto heller ist die Graustufe im Bild.

Da der Röntgenstrahler und der Detektor um den Patienten rotieren, wird von jeder untersuchten Schicht eine Projektion aus unterschiedlichen Richtungen erzeugt. Überlagerungsfreie Schnittbilder durch den menschlichen Körper können so berechnet werden. Diese Schnittbilder durch den Körper bestehen aus einzelnen Bildpunkten (Pixel), wobei jedem Pixel die entsprechende Graustufe der berechneten radioaktiven Schwächung (Schwächungskoeffizient:  $\mu$ ) zugeordnet wird.

Bedingt durch die Dicke der einzelnen Schichtaufnahmen repräsentiert der Pixel jedoch einen dreidimensionalen Volumenbaustein, das Voxel. Die Graustufe des jeweils sichtbaren Pixels entspricht somit dem Schwächungskoeffizienten  $\mu$  eines Voxels des gescannten Gewebes. Auf einem beispielhaften CT-Schnittbild mit Pixeln der Größe  $1,5 \times 1,5$  mm und einer Dicke der einzelnen Schichtbilder von 10 mm wäre das Volumen eines Voxels  $22,5 \text{ mm}^3$ .

Um nun die Masse berechnen zu können, muss noch die Dichte (D) des Voxels bestimmt werden. Hierfür spielt der Schwächungskoeffizient eine entscheidende Rolle.

Durch die Verwendung unterschiedlicher CT-Scanner mit unterschiedlichen Scanparameter hat sich zur besseren Vergleichbarkeit eine Übertragung der Schwächungskoeffizienten auf eine dimensionslose Skala durchgesetzt (Hounsfield 1973). Der für jeden Voxel detektierte lineare Schwächungskoeffizient wird in Beziehung zum Schwächungswert von Wasser gesetzt (Mull 1984). Die dimensionslose Einheit dieser ganzen CT-Zahlen ist die Hounsfield Unit (HU). Konkret bedeutet dies: Wasser besitzt den Wert 0 HU, Luft  $-1000$  HU und Knochen 1000 HU.

Der Schwächungskoeffizient bzw. die HU sind zwar keine direkte Funktion von Dichte oder Volumen (Phelps et al. 1975; Koehler et al. 1979), dennoch herrscht ein nahezu linearer Zusammenhang und die CT ist eine gute Methode zur Dichtebestimmung (Rosenblum et al. 1980).

Zahlreiche Arbeiten haben die Validität der Densitometrie und der Volumetrie der Lunge mithilfe der Computertomographie bereits beschrieben (Wegener et al. 1978; Brenner et al. 1982; Hedlund et al. 1983; Vock und Salzmann 1986; Wollmer et al. 1986; Mitzner et al. 2001), sodass die Methode als fest etabliert anzusehen ist.

Anhand der HU lässt sich die Dichte (D) eines beliebigen Gewebes nach Gleichung 1 berechnen:



$$D_{\text{Gewebe}} = \frac{CT_{\text{Luft}} - CT_{\text{Gewebe}}}{CT_{\text{Luft}} - CT_{\text{Wasser}}} \times D_{\text{Wasser}}$$

**Gleichung 1:** Gleichung zur Berechnung der Dichte mithilfe der CT-Zahlen (Hyde et al. 1989).  $D_{\text{Gewebe}}$  entspricht der Dichte des Gewebes in  $\text{g}/\text{cm}^3$ .  $CT_{\text{Luft}}$ ,  $CT_{\text{Wasser}}$ ,  $CT_{\text{Gewebe}}$  entsprechen den CT-Zahlen in HU von Luft, Wasser, Gewebe.  $D_{\text{Wasser}}$  bezeichnet die Dichte von Wasser.

Solcher qCT-Analysen kann man sich letztendlich bedienen um nicht ausschließlich von einer subjektiven, visuellen Beurteilung des Bildes abhängig zu sein. Hierbei wird das Voxel als Volumenbaustein und der Schwächungskoeffizient als Parameter für die Dichte des untersuchten Gewebes benutzt.

Zusammenfassend können mittels der qCT Informationen über die Dichte, das Volumen und damit auch über die Masse bzw. das Gewicht eines untersuchten Gewebes gewonnen werden. In dieser Arbeit wird ausschließlich Lungengewebe anhand der Methode untersucht.

### ***Klinischen Anwendung von Analysen des Lungengewichtes***

Das akute Lungenversagen (ALI) ist eine schwere Erkrankung der Lunge. Für die Entstehung der Lungenschädigung können nicht nur pulmonale, sondern oft andere, völlig unterschiedliche Erkrankungen verantwortlich sein. Fünfundsiebzig Prozent aller ALI-Fälle gehen hierbei aus einem Polytrauma, einer Pneumonie, Sepsis oder Aspiration hervor (Bernard et al. 1994). Die Ätiologie des Krankheitsbildes ist heterogen.

Die Diagnose ALI wird anhand der einheitlichen Definition der Amerikanisch-Europäischen Konsensus-Konferenz (Bernard et al. 1994) gestellt. Diese Definition orientiert sich maßgeblich an der Pathophysiologie des ALI, bei dem es zum Versagen des Gasaustausches, zur Entwicklung eines Lungenödems, zu Belüftungsstörungen, zu Störungen des Ventilations-Perfusions-Verhältnisses und zu intrapulmonalen Shunts kommt (Ware und Matthay 2000). Zum Beispiel ist eine insuffiziente Oxygenierung des Blutes, ausgedrückt als arterieller Sauerstoffpartialdruck ( $\text{PaO}_2$ ) im Verhältnis zur inspiratorischen Sauerstofffraktion ( $\text{FiO}_2$ ), ein Kriterium zur Diagnosestellung. Die Ätiologie der Oxygenierungsstörung (ein Lungenödem oder eine Lungenatelektase) wird nicht explizit berücksichtigt.

Bei Patienten mit indirekter Lungenschädigung (durch Polytrauma oder Sepsis) ist jedoch gerade ein Lungenödem oder ein Alveolarkollaps vorherrschend (Gattinoni et al. 1998). Das Ödem wie die Atelektase führen zu Oxygenierungsstörungen, sollten jedoch unterschiedlich behandelt werden. Bei einer ödematösen Lungengewebsveränderung ist das Primärziel die Lungenprotektion, z.B. lungenprotektive Beatmung, im Gegensatz zu einer atelektatischen

Lunge, bei der versucht werden kann, die kollabierten Lungenareale wieder zu belüften, z.B. mit kurzzeitig hohen Beatmungsdrücken (Schreiter et al. 2004). Rouby, Viera sowie Kamrod bestätigen einen günstigen Einfluss durch einen positiven Beatmungsdruck auf intrapulmonale Shunts, hervorgehend aus einer Atelektase (Vieira et al. 1998; Rouby et al. 2003; Karmrodt et al. 2006).

Da das Lungenödem flüssigkeitsgefüllte Lungenareale und die Atelektase leere, kollabierte Lungenareale beschreibt, erscheint ein unterschiedliches Gewicht logisch und die Gewichtsbestimmung des Lungengewebes bietet eine gute Methode zur Differenzierung.

Noch existiert keine einheitliche Definition, um die oben genannten Entitäten mittels der quantitativen Computertomographie (qCT) zu diagnostizieren (Reske und Seiwerts 2009). Dass die Ermittlung der Lungenmasse mittels qCT es ermöglicht, zwischen einer atelektatischen und ödematösen Lunge zu unterscheiden, ist bereits beschrieben (Puybasset et al. 2000; Gattinoni et al. 2001; Patroniti et al. 2005), hat bisher aber keinen klinischen Einsatz gefunden.

Voraussetzung, um die Analyse des Lungengewichtes mit in die klinische Entscheidungsfindung einzubeziehen, ist jedoch eine einheitliche Definition und ein valider Referenzbereich für das normale Lungengewicht.

In allen bisherigen Arbeiten zu pathologischen Lungengewichten, die mit qCT ermittelt wurden, wurden qCT-Analysen diagnostischer CTs spontan atmender Patienten als Vergleichswerte herangezogen (Puybasset et al. 2000; Gattinoni et al. 2006). Ein Referenzbereich von maschinell beatmeten Patienten ist bisher jedoch nicht verfügbar. Theoretisch kann sich das Lungengewicht eines spontan atmenden Patienten von dem eines beatmeten, kritisch kranken Patienten unterscheiden. Diese Differenzen könnten entstehen durch unterschiedliche intravenöse Volumenbelastung, unterschiedliche Gasverteilung innerhalb der Lunge oder unterschiedliche intrathorakale Drücke. Da bei akutem Lungenversagen praktisch alle Patienten eine Infusionstherapie erhalten, ist es wichtig, diese Volumenbelastung in einer Referenzgruppe zu dokumentieren, und Effekte auf das normale Lungengewicht zu analysieren.

In der vorliegenden Arbeit ergab sich die Möglichkeit, Traumapatienten mit morphologisch und funktionell gesunden Lungen mittels qCT zu untersuchen. Da bei Traumapatienten im Rahmen der Schockraum-Diagnostik routinemäßig CT-Untersuchungen durchgeführt werden (Huber-Wagner et al. 2009), konnte eine Patientengruppe untersucht werden, die sowohl unter dem Einfluss einer maschinellen Beatmung stand als auch eine intravenöse Volumentherapie erhalten hatte (entsprechend: *maschinell B.*). Weiterhin konnte eine Gruppe spontan atmender

Traumapatienten, welche ebenfalls eine Volumentherapie erhalten hatte (*entsprechend: spontan A.*), untersucht werden.

### **Zielsetzung**

Das Ziel dieser Studie war die Etablierung eines Referenzbereiches für Lungengewichte bei maschinell beatmeten Patienten mit funktionell und morphologisch gesunden Lungen. Ein solcher Referenzbereich ist Voraussetzung zur Bestimmung von pathologischen Lungengewichten, anhand derer es möglich ist, Atelektasen von Ödemen abzugrenzen und somit spezifische Therapien anzuwenden.

Es sollte ein Kollektiv maschinell beatmeter Traumapatienten mit dem von spontan atmenden Traumapatienten verglichen werden. Auf diese Weise sollten Lungengewichtsveränderungen, die mit einer maschinellen Beatmung assoziiert waren, identifiziert werden.

## **Patienten und Methoden**

Die vorliegende Arbeit wurde als retrospektive Analyse von prospektiv erhobenen und dokumentierten Daten in der Klinik für Unfall-, Wiederherstellungs- und Plastische Chirurgie im Universitätsklinikum Leipzig erstellt. Die Auswertung der CT- und Patientendaten wurde von der Ethikkommission der Universität Leipzig genehmigt. Die Auswertung der schon vorhandenen CT-Bilder machte keine weiteren Untersuchungen der Patienten notwendig. Alle physiologischen und demografischen Daten wurden mithilfe der verfügbaren Dokumentationssysteme (SAP, COPRA, MagicWeb, Krankenakte, Notarztprotokoll) erhoben.

### ***Maschinell beatmete Patienten (maschinell B.)***

Das untersuchte Kollektiv umfasst Patienten, die in dem Zeitraum von April 2004 bis Oktober 2007 über die zentrale Notfallaufnahme in das Universitätsklinikum Leipzig eingewiesen wurden. Alle beatmeten Patienten wurden durch den Notarzt oder den erstbehandelnden Arzt als „Polytrauma“ eingestuft.

Jeder als „Polytrauma“ eingestufte Patient durchläuft ein standardisiertes Behandlungsschema im Schockraum der zentralen Notaufnahme des Universitätsklinikums Leipzig. Hierbei kommen klinische Algorithmen zum Einsatz. Ein Ganzkörper-CT mit Kontrastmittel (120 ml Bolus, intravenös mit einer Flussgeschwindigkeit von 3 ml/sec und einer Verzögerung von 28 bis 35 sec, Iopamidol, Schering AG, Berlin, Deutschland) als zentrale diagnostische Maßnahme ist Bestandteil der Behandlung eines Polytraumapatienten. Die initiale druckkontrollierte Beatmung (Oxylog 3000, Dräger, Lübeck, Deutschland) während der primären Behandlung und der CT ist ebenfalls standardisiert (Schreiter et al. 2004). Es werden folgende Beatmungseinstellungen verwendet:

- Tidalvolumen von 6–8 ml/kg Körpergewicht (KG), das KG wird nach Broca (siehe unten) abgeschätzt
- Atemfrequenz von 20/min
- Verhältnis Inspiration/Expiration 1:1
- PEEP von 10 cmH<sub>2</sub>O
- FiO<sub>2</sub> von 1,0

Nur in Ausnahmen, wenn zum Beispiel eine Beatmung mit höherem PEEP vorangegangen war, wurde von diesen Algorithmen abgewichen. Die genauen Beatmungsparameter sind im Ergebnisteil dargestellt.

Es wurden diejenigen Polytraumapatienten für die Studie herangezogen, die funktionell und morphologisch eine gesunde, nicht traumatisierte Lunge zeigten. Patienten mit signifikanten Pneumothoraces, Hämatothoraces, Pleuraergüssen oder auffälligen Atemartefakten wurden nicht in die Analyse eingeschlossen. Geringe basale Dystelektasen wurden als nicht relevant für die Gewichtsbestimmung eingestuft und galten nicht als Ausschlusskriterium.

Die Beurteilung der Lungen bezüglich der normalen Morphologie wurde unabhängig von je einem Radiologen und zwei Intensivmedizinern vorgenommen. Von allen beatmeten Patienten wurden folgende Werte analysiert:

- individuelle Beatmungsparameter
- Volumengabe bis zur CT: prähospitaler Volumengabe durch den Notarzt oder den erstbehandelnden Arzt im Fall von Verlegungen bis zum Zeitpunkt der CT-Aufnahme
- Zeitpunkt des Unfalls, der Krankenhausübernahme und der CT-Aufnahme
- persönliche Daten: Alter, Größe, Gewicht, Geschlecht, Raucherstatus
- klinische Daten: initialer systolischer Blutdruck und Basenüberschuss, Horovitz-Quotient ( $PaO_2 / FiO_2$ ), Injury Severity Score (ISS), Abbreviated Injury Scale (AIS)
- errechnete Daten: Body Mass Index (BMI), KG nach Broca, Predicted Body Weight (siehe unten),  $\Delta$  Unfallzeit/Schockraumzeit,  $\Delta$  Unfallzeit/CT-Zeit,  $\Delta$  Schockraumzeit/CT-Zeit

Der Basenüberschuss wurde von der im Schockraum entnommenen arteriellen Blutgasanalyse übernommen. Der Horovitz-Quotient berechnet entsprechend der Formel  $PaO_2 / FiO_2$  entsprach in dieser Arbeit, bei einer Beatmung mit  $FiO_2$  von 1,0, dem  $PaO_2$ . Hierdurch konnte die Klassifizierung „funktionell normal“ vorgenommen werden.

Der ISS wurde anhand von Diagnosen, radiologischen Befunden, Aufnahmeuntersuchungen und Intensivstationsdokumenten ermittelt. Die Punkteverteilung der einzelnen anatomischen AIS-Regionen, wie Kopf, Gesichtsschädel, Thorax, Abdomen, Extremitäten, wurden für jeden Patienten so ermittelt, dass die Summe der Quadrate der AIS-Regionen mit den drei höchsten Punktzahlen den ISS bilden (MacKenzie 1984).

Der BMI wurde nach der Formel  $Körpergewicht \text{ in kg} / (Körpergröße \text{ in m})^2$ , das KG nach Broca nach der Formel  $Körpergröße \text{ in cm} - 100$  berechnet. Das Predicted Body Weight wurde nach folgenden Formeln berechnet: für Männer:  $50 + 0,91 \times (Körpergröße - 152,4)$  und für Frauen:  $45,5 + 0,91 \times (Körpergröße - 152,4)$ .

## **Spontan atmende Patienten (spontan A.)**

Als Vergleichsgruppe mit spontan atmenden Patienten (*spontan A.*) wurde ein Kollektiv ausgewählt, das im Rahmen einer notfallmäßigen Behandlung nach Traume ein CT aus diagnostischen Gründen erhielt. Es wurden nur Patienten eingeschlossen, die routinemäßig eine Kontrastmittel-CT erhielten. Retrospektiv musste CT-morphologisch eine unauffällige Lunge ohne Belüftungsstörungen oder Verletzungen vorliegen. Von den *spontan A.* wurden folgende Werte analysiert:

- Volumengabe bis zum Zeitpunkt der CT-Aufnahme
- persönliche Daten: Alter, Größe, Gewicht, Geschlecht, Raucherstatus
- klinische Daten: ISS, AIS
- errechnete Daten: BMI, Broca-Index, Predicted Body Weight

## **CT-Untersuchung**

Die CT-Aufnahmen wurden entweder unter fortlaufender maschineller Beatmung (bei *maschinell B.*) oder nach Aufforderung des Patienten zu einer endinspiratorischen Atempause (bei *spontan A.*) durchgeführt.

Je nach Verfügbarkeit kamen zwei CT-Scanner zum Einsatz. Zum einen ein Somatom Volume Zoom (Siemens, Erlangen, Deutschland) und ein Philips MX8000 IDT 16 (Philips Medical Systems). Technische Daten der CT-Untersuchungen fasst Tabelle 1 zusammen:

	Filter	Schichtdicke	Kollimation	Röhrenspannung	Röhrenstromstärke
Somatom Volume Zoom	B60f	10 mm	4 × 2,5mm	120 kV	165 mA
Philips MX8000 IDT 16	B	5 mm	16 × 1,5mm	120 kV	180 mA

**Tabelle 1:** Zur Anwendung gekommene CT-Scanner und Scanparameter in dieser Studie.

Die Röhrenspannung wurde gegebenenfalls nach Habitus des Patienten und durch Ermessen des behandelnden Radiologen angepasst. Die Tabelle listet die routinemäßig verwendeten Einstellungen auf. Zehn Patienten wichen, aus oben genannten Gründen, von diesen Einstellungen ab.

## **Quantitative CT-Analyse: Segmentierung der CT-Bilder**

Um die einzelnen CT-Schnittbilder quantitativ auszuwerten, ist nach der Bildrekonstruktion eine genaue Definition des zu untersuchenden Gewebes notwendig. Hierfür wird am Computer jedes CT-Schnittbild segmentiert. Bei der Segmentierung erfolgt eine Abgrenzung des Lungengewebes von den umliegenden Strukturen. Die so entstehende Region of Interest (ROI) kann an einem Computer mit der Software Osiris 4. (Universität Genf, Schweiz) bearbeitet werden. Basierend auf unterschiedlichen Dichtewerten der Gewebe und der damit verbundenen HU kann das betreffende Bild prinzipiell auf zwei Wegen segmentiert werden.

### Manuelle Segmentierung:

Die Lungengrenzen werden auf den Computerbildern manuell eingezeichnet. Hierfür stehen dem Untersucher unterschiedliche Darstellungen zur Verfügung, die durch die beiden Parameter Fensterlage (FL) und Fensterbreite (FB) definiert werden. Die Fensterlage wird hierbei so gewählt, dass sie ungefähr dem mittleren CT-Wert (in HU) des untersuchten Gewebes entspricht. Die Fensterbreite (FB) gibt den Bereich an, der abweichend von der Fensterlage dargestellt werden soll. Die limitierte Graustufenwahrnehmung des menschlichen Auges macht es notwendig, die Kontraste durch diese „Fensterung“ zu erhöhen. Für die Betrachtung der Lunge wurde in der vorliegenden Arbeit standardisiert eine Fensterung im Bereich von FL -350 HU/FB 1300 HU verwendet. Durch den kleineren Bereich, in dem die HU auf Graustufen transformiert werden, ist eine genauere Beurteilung des Gewebes möglich. Zusätzlich kann der Betrachter die schwarz-weiße Farbskala mit Hilfe der Software in eine farbige Skala konvertieren.

### Automatische Segmentierung:

Die Lungengrenzen werden von einem Computerprogramm automatisch detektiert. Hierzu wird ein bestimmter Bereich von HU-Grenzwerten angegeben, bis zu dem alle Voxel in eine ROI eingeschlossen werden. In dem vorliegenden Fall -500 bis -1000 HU. Da die gesunde Lunge aus über 90 % normal belüftetem Gewebe besteht, wurde -500 HU als obere Grenze festgelegt, um sicher Lungenparenchym angezeigt zu bekommen. Es werden nun alle Voxel in diesem Bereich (siehe unten) angezeigt. Setzt man nun innerhalb des Lungengewebes einen sogenannten Seed, konstruiert das Computerprogramm automatisch eine ROI entlang der Lungengrenzen.

Diese Methode ist nur bedingt anwendbar, da sie anatomische Kenntnisse und Unregelmäßigkeiten, wie zum Beispiel Gefäße, kleinere Belüftungsstörungen wie

Dystelektasen, nicht berücksichtigt und als Folge die Lunge nicht immer korrekt einzugrenzen vermag.

In der vorliegenden Arbeit wurde semiautomatisch segmentiert. Um eine anatomisch korrekte Abgrenzung der Lungenhili und der Lungengrenzen zu gewährleisten, wurde jedes, zuerst automatisch segmentierte, Schnittbild manuell nachbearbeitet.

Dabei geht man wie folgt vor: Das zu bearbeitende Bild wird mithilfe der Osirissoftware im DICOM-Format angezeigt. Das Bild erscheint in der Größe 200 % (zum Bearbeiten wird das Bild auf 400 % vergrößert). Über die Menüauswahl Display → Adjust Colors können in dem Fenster Intensity die FL- und FB-Werte festgelegt werden (siehe oben, dass für diese Arbeit festgelegte Fenster). Bei schwierig auszugrenzenden Lungengrenzen können FL und FB zur besseren Beurteilung jederzeit nachträglich variiert werden.

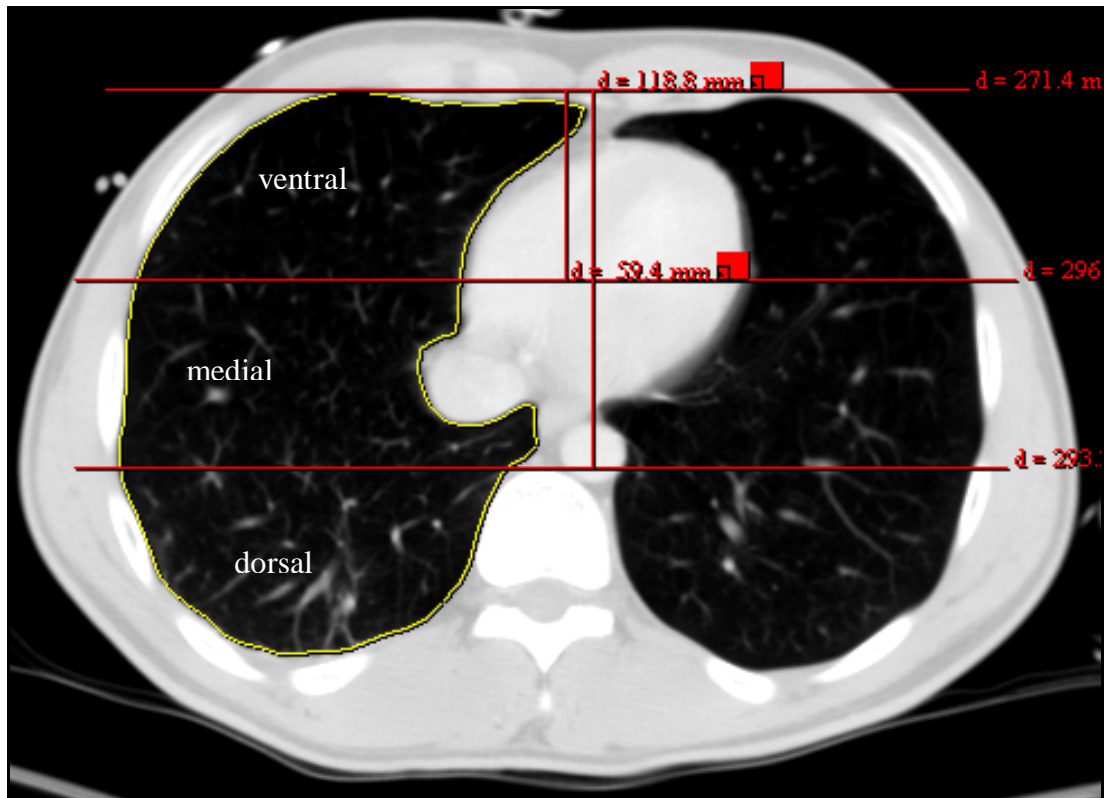
Mithilfe des Tools Polygon-ROI kann eine ROI eingezeichnet werden. Die Orientierungspunkte werden durch Anklicken mit der linken Maustaste festgelegt. Es muss darauf geachtet werden, dass geschlossene ROIs entstehen. Dazu muss die Linienführung wieder am Startpunkt enden. Für diese Arbeit wurden alle Bilder CT-Serie, d.h. jedes Schnittbild, auf dem Lungengewebe zu sehen war, segmentiert.

Die ROI wird entlang der internen Rippenbegrenzung, der externen Mediastinumbegrenzung und entlang des Profils des Zwerchfells eingezeichnet. Die großen Bronchien und Pulmonalgefäße im Hilusbereich werden aus der ROI ausgeschlossen. Als Regel gilt, dass die Gefäße und Bronchien entlang der ersten Aufzweigung segmentiert werden und alle distal der Aufzweigung gelegenen Strukturen mit in die ROI eingeschlossen werden (siehe Abbildung 2).

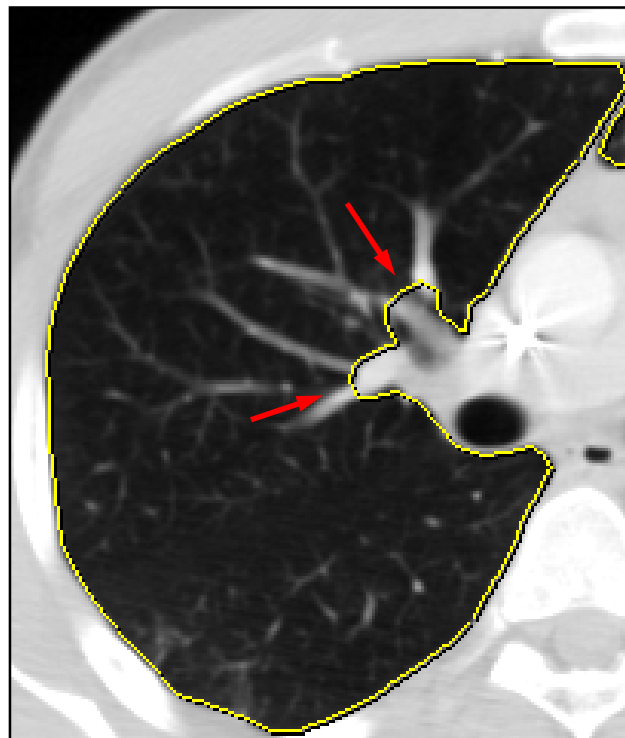
Wenn die Lunge kleinere beatmungsbedingte, basale Dystelektasen aufwies, wurde mithilfe verschiedener Fenster (FL, FB) und anatomischer Kenntnisse die Lungengrenze eingezeichnet. Abschließend wurde jedes segmentierte CT-Bild von einem Betreuer dieser Arbeit überprüft und gegebenenfalls berichtigt.

In einem zweiten Arbeitsschritt wird in jedem CT-Schnittbild der segmentierte Bereich in drei weitere Unter-ROIs (ventral, medial, dorsal) eingeteilt. Eine horizontale Hilfslinie an der Vorderkante der Wirbelsäule markiert die dorsale ROI. Eine weitere Hilfslinie markiert die Mitte zwischen der dorsalen Hilfslinie und einer Parallelen an der ventralsten Ausdehnung der Lunge. Es entstehen so die mediale und ventrale ROI (siehe Abbildung 1).





**Abbildung 1:** Das Bild zeigt ein CT-Schnittbild der Lunge. Der rechte Lungenbereich ist bereits segmentiert und aufgeteilt in die drei Unter-ROIs ventral, medial, dorsal.



**Abbildung 2:** Das Bild zeigt segmentiertes Lungengewebe. Bronchien und Gefäße werden ab der ersten, im Bild sichtbaren, Teilung dem Parenchym zugeordnet.

## **Validierung der Methodik**

Eine automatische Kalibration der verwendeten CT-Scanner anhand von Luft und des herstellereigenen Phantoms erfolgte täglich/wöchentlich.

Bei 17 Patienten wurde zusätzlich eine Wasserflasche zur Validierung der radiologischen Dichte- und Massebestimmung mittels CT auf dem Untersuchungstisch platziert. Mithilfe der Osiris-Software wurde eine ovale Fläche in der Abbildung der Wasserflasche definiert (ROI-Test). Es wurde jeweils ein Schnittbild segmentiert. Die Masse des „in“ der Wasserflasche definierten ROI-Tests wurde auf zwei unterschiedliche Weisen bestimmt. Die Fläche des ROI-Test wurde mittels der Software Osiris ermittelt. Anschließend wurde diese Fläche mit der Schichtdicke der Aufnahmen und der spezifischen Dichte von Wasser multipliziert ( $M_{\text{berechnet}}$ ).

$$M_{\text{berechnet}} = A_{\text{ROI-Test}} \times \text{Schichtdicke} \times 1$$

**Gleichung 2:** Gleichung zur Errechnung der Masse der ROI-Test.  $M_{\text{berechnet}}$  entspricht der Masse der ROI-Test in g,  $A_{\text{ROI-Test}}$  der Fläche der in der Wasserflasche platzierten ROI in  $\text{cm}^2$ . Die Schichtdicke der einzelnen CT-Aufnahmen ist in cm angegeben, die Zahl 1 entspricht der Dichte von Wasser in  $\text{g}/\text{cm}^3$ .

Der zweite Weg zur Ermittlung der Masse des ROI-Test ( $M_{\text{Voxel-by-Voxel}}$ ) erfolgte über die Auswertung jedes einzelnen Voxels in der ROI-Test und deren Summation mittels der Software LUVA (siehe Abschnitt: Auswertung ROI).

## **Auswertung der ROI**

Das in der Arbeitsgruppe des Betreuers entwickelte Programm LUVA dient zur Auswertung der segmentierten CT-Schnitte. Das Programm ist in der Lage, jedes einzelne Voxel und die dazugehörige HU in einer ROI zu erfassen. Die so gewonnenen Informationen über Volumen und Dichte des Gewebes wertet das Programm aus.

Die Lungenmasse (Berechnung der Dichte siehe Einleitung) wird anhand der folgenden Gleichungen durch das Programm berechnet:

$$\text{Masse} = \text{Dichte} \times \text{Volumen}$$

**Gleichung 3:** Gleichung zur Errechnung des Lungengewichtes.

$$M_{Voxel} = \left(1 - \frac{CT_{Voxel}}{-1000}\right) \times V_{Voxel}$$

**Gleichung 4:** Zusammenfassung der Gleichungen 1 und 3 zur Berechnung der Masse eines jeden einzelnen Voxels (in Anlehnung an Gattinoni et al. 2006).  $M_{Voxel}$  entspricht der Masse des zu berechnenden Voxels in g,  $CT_{Voxel}$  der jeweiligen spezifischen HU und  $V_{Voxel}$  ist das Volumen des Voxels in  $mm^3$ .

Zur Ermittlung der Gesamtmasse der Lunge werden alle  $M_{Voxel}$ , die Lungenparenchym aufweisen, addiert, d.h. im vorliegenden Fall dieser Arbeit, alle Voxel innerhalb einer ROI. Zur Errechnung des Gesamtlungenvolumens wird analog verfahren in dem alle  $V_{Voxel}$ , die Lungenparenchym enthalten addiert werden.

Es wurde jedes Schnittbild analysiert und nach Stand der Literatur (Gattinoni et al. 2001; Borges et al. 2006) eine Aufteilung des Belüftungsgrades, basierend auf dem Gas-Gewebe-Verhältnis, vorgenommen. Unter der Annahme, dass jeder Lungenbereich aus einer Mischung aus Gewebe (mit einer Dichte gleich  $1 \text{ g/cm}^3$  (Coxson et al. 1995)) und Gas besteht, lässt sich eine prozentuale Verteilung dieser Bestandteile errechnen. Ein Wert von  $-700 \text{ HU}$  entspricht somit 70 % Gasanteil und 30 % Gewebe. Es wurde folgende Einteilungen verwendet:

Nicht belüftetes Lungengewebe: +100 HU bis  $-100 \text{ HU}$   
 Schwach belüftetes Lungengewebe:  $-101 \text{ HU}$  bis  $-500 \text{ HU}$   
 Normal belüftetes Lungengewebe:  $-501 \text{ HU}$  bis  $-900 \text{ HU}$   
 Überblähtes Lungengewebe:  $-901 \text{ HU}$  bis  $-1000 \text{ HU}$

Zur Ermittlung des gesamten Lungengewichtes/-volumens wurden alle Voxel im Bereich von  $+100 \text{ HU}$  bis  $-1000 \text{ HU}$  einbezogen.

## **Statistische Analyse**

Die Ergebnisse, soweit eine Normalverteilung vorliegt, sind als Mittelwert mit dem 95 %-Konfidenzintervall (KI) oder der Standardabweichung (SD) angegeben. Im Fall eines direkten Vergleiches mit anderen Werten ist zur besseren Darstellung des Signifikanzniveaus das Konfidenzintervall gewählt worden. War die Intention den Mittelwert sowie die Streuung um diesen Wert hervorzuheben, wurde die Standardabweichung gewählt. Ergebnisse, die keiner Normalverteilung entsprechen, sind als Median mit dem Inter-Quartile-Range (IQR) angegeben. Eine Normalverteilung wurde anhand von Histogrammen und dem D'Agostino & Pearson Omnibus Normality Test überprüft.

Der Vergleich von zwei Gruppen wurde, abhängig von der Verteilung, mit dem ungepaarten t-Test oder dem Mann-Whitney-u-Test vorgenommen. Um die Daten von vorangegangenen

Studien (Whimster und Macfarlane 1974; Puybasset et al. 2000; de la Grandmaison et al. 2001; Gattinoni et al. 2006) mit denen der vorliegenden Arbeit zu vergleichen, wurde der ANOVA-Test benutzt.

Für die Validierung der Massenbestimmung der ROI-Test mittels der zwei Auswertungsmethoden (Berechnung/LUVA) wurde der Bland-Altman-Plot verwendet (Bland und Altman 1986).

Lineare Korrelationsanalysen wurden durchgeführt, um Lungenvolumen und Lungengewicht mit Körpergröße oder Körpergewicht in Zusammenhang zu bringen.

Ein statistisch signifikanter Unterschied wurde bei einem Wert von  $p < 0,05$  angenommen. Alle Analysen wurden mit SPSS 11.0 (SPSS GmbH, München, Deutschland) und GraphPadPrism Computer Software (GraphPad Software Inc., San Diego, California, USA) durchgeführt.

# Ergebnisse

## Demografische Daten

In die vorliegende Arbeit wurden 75 Patienten einbezogen. Die Patienten sind in zwei Gruppen eingeteilt: 44 intubierte, maschinell beatmete Patienten und 31 spontan atmende Patienten.

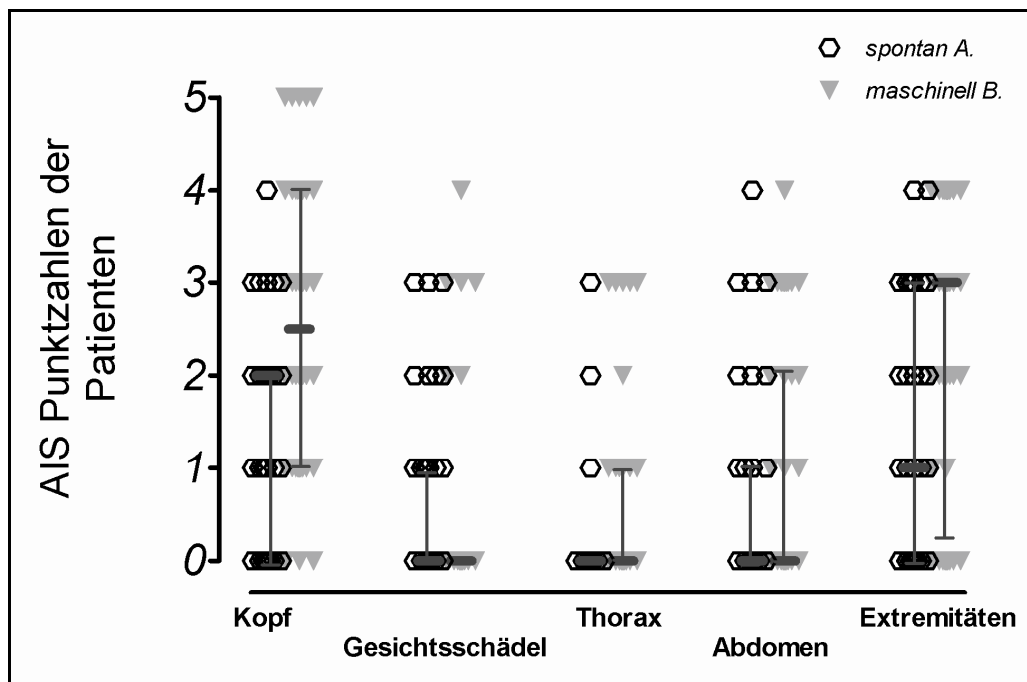
Tabelle 2 listet die Patientenmerkmale auf. Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Patientengruppen.

	<b>Beatmete Patienten</b> (N = 44)	<b>Spontan atmende Patienten</b> (N = 31)	<b>p-Wert</b>
<b>Geschlecht (weiblich/ männlich)</b>	<b>6/38</b>	<b>12/19</b>	<i>0,01</i>
<b>Alter (Jahre)</b>	<b>28 (21–45)</b>	<b>32 (22–44)</b>	<i>0,8</i>
<b>Gewicht (kg)</b>	<b>75,9 ± 9,9</b>	<b>71,3 ± 14,9</b>	<i>0,12</i>
<b>Größe (cm)</b>	<b>177,1 ± 7,6</b>	<b>173,6 ± 10,6</b>	<i>0,11</i>
<b>BMI</b>	<b>24,1 ± 2,6</b>	<b>23,5 ± 4,1</b>	<i>0,43</i>
<b>Körpergewicht nach Broca (kg)</b>	<b>77,1 ± 1,2</b>	<b>73,6 ± 2</b>	<i>0,1</i>
<b>Predicted Body Weight/ Frauen (kg)</b>	<b>61,3 ± 5,2</b>	<b>58 ± 9</b>	<i>0,43</i>
<b>Predicted Body Weight/ Männer (kg)</b>	<b>74 ± 6,5</b>	<b>74,2 ± 7</b>	<i>0,9</i>
<b>Raucher/Nichtraucher/ unbekannter Status</b>	<b>20/21/ 3</b>	<b>17/14/ 0</b>	<i>0,6</i>

**Tabelle 2:** Demografische Daten der in dieser Arbeit untersuchten Patientengruppen. Angegeben ist der Mittelwert mit ± Standardabweichung (SD) im Falle einer Normalverteilung, das Alter der Patienten war nicht normal Verteilt weswegen der Median mit dem Inter Quartile Range angegeben ist. Bei insgesamt drei Patienten war der Raucherstatus anhand der klinischen Dokumentation nicht nachvollziehbar. Die Körpergröße eines Patienten war nicht dokumentiert, bei einem Körpergewicht nahe dem mittleren Durchschnittsgewicht wurde der Patient mit der Gruppendurchschnittskörpergröße in die Statistik aufgenommen. N = Fallzahl.

## Injury Severity Score

*Maschinell B.* waren mit einem ISS von  $21 \pm 9$  signifikant schwerer verletzt als *spontan A.* mit einem ISS von  $11 \pm 7$  ( $p < 0,0001$ ). Die AIS im Bereich Thorax ist bei beiden Gruppen erwartungsgemäß auf niedrigem Niveau mit einem Median von 0. Die AIS-Werte im Bereich des Thorax unterscheiden sich nicht ( $p = 0,11$ ).



**Abbildung 3:** AIS-Punktzahlen beider Patientengruppen, dargestellt im Scatter Plot einschließlich Median und 95% Konfidenzintervall, x-Achse: Körperteilbereich der AIS, y-Achse: ermittelter AIS-Wert

## Prähospitale Volumengabe

*Maschinell B.* haben während der prähospitalen Rettung und Versorgung im Schockraum bis zum Zeitpunkt der CT im Median 1000 ml (IQR 500–1625) Infusion bekommen, *spontan A.* im Median 1000 ml (IQR 500–1000). Die Infusionsvolumen unterscheiden sich trotz der im Median gleich ermittelten Infusionsmenge signifikant ( $p = 0,02$ ) mit einer erhöhten Volumenbelastung bei den *maschinell B.*

In der differenzierten Betrachtung der Volumenersatztherapie erhielten *maschinell B.* im Mittel 842 ml kristalloide Infusionen und 451 ml kolloidale Infusionen, *spontan A.* dagegen 636 ml kristalloide und 179 ml kolloidale Infusionsflüssigkeiten.

Bei drei Patienten konnte aus der vorhandenen Dokumentation die Volumengabe nicht nachvollzogen werden.

## Vitalparameter und weitere Daten

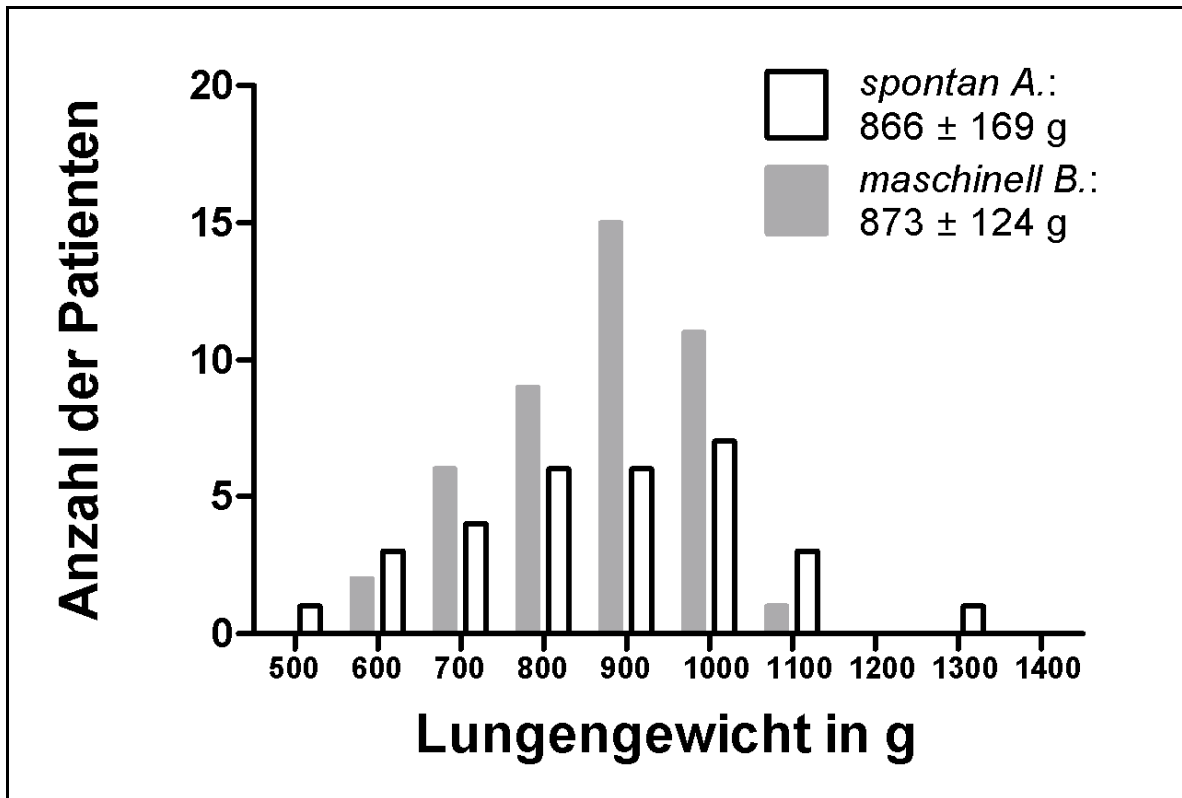
Anhand der Notarztprotokolle und der klinikinternen Dokumentation wurden die Zeitintervalle ( $\Delta$ ) zwischen dem Unfallgeschehen (wurde mit Alarmierungszeit gleichgesetzt) und der Übernahme in den Schockraum bis zur CT-Untersuchung erfasst (siehe Tabelle 3). Weiterhin konnte zum Zeitpunkt der Krankenhausübernahme eine mittlerer systolischer Blutdruck von  $120 \pm 26$  mmHg, ein mittlerer Basenüberschuss von  $-2,0 \pm 4,2$  mmol/l und ein  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  Quotient ( $\text{FiO}_2 = 1$ ) von  $550 \pm 74$  ermittelt werden. *Maschinell B.* hatten hierbei einen höheren Dokumentationsgrad aufgrund der intensiveren medizinischen Betreuung und Dokumentation.

	$\Delta$ Unfall-Schockraum	$\Delta$ Schockraum-CT	$\Delta$ Unfall-CT
<b>Zeit (min)</b>	<b>80</b> (50–95)	<b>22</b> (18–29)	<b>102</b> (74–124)

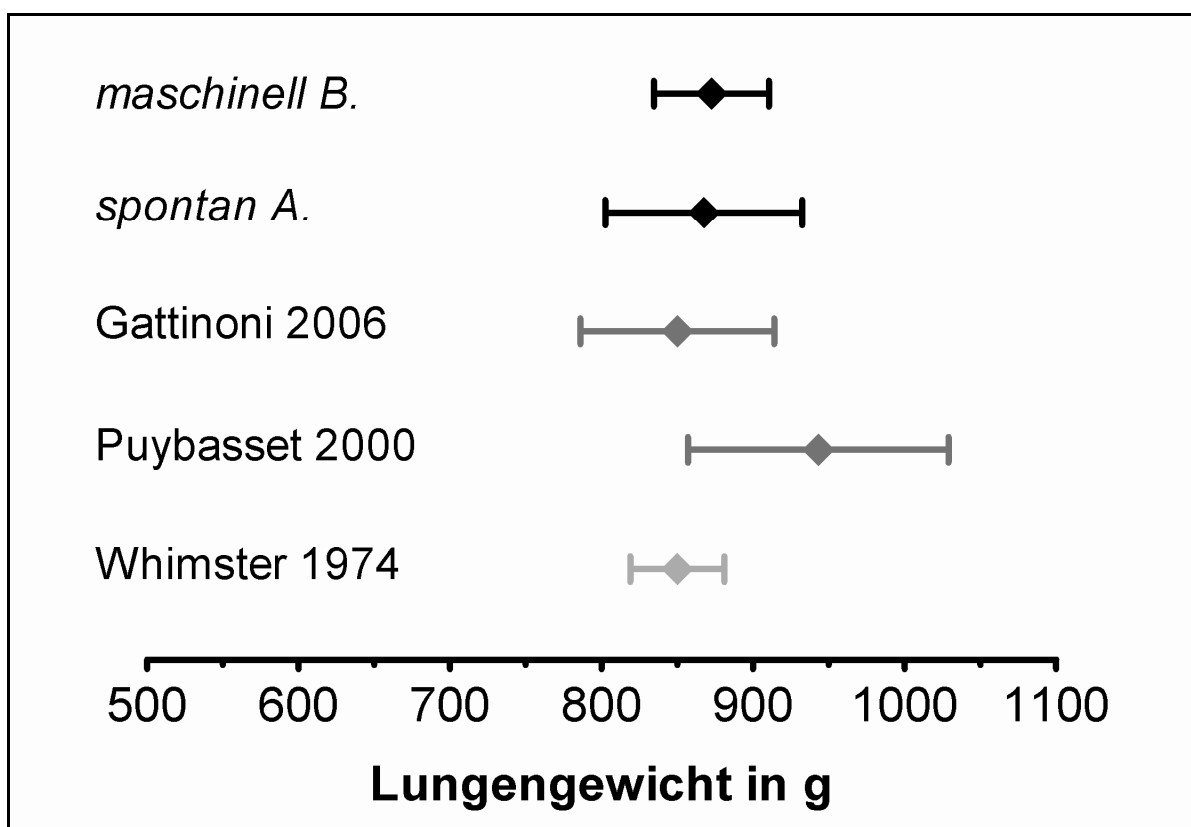
**Tabelle 3:** Zeitintervalle ( $\Delta$ ) in Minuten von Unfallgeschehen bis zur Schockraumübernahme, bis zur CT-Untersuchung. Angegeben ist der Median mit IQR.

## Tatsächliche Beatmungsparameter

Die Beatmung erfolgte mit der Intention eines standardisierten Schockraumalgorithmus gemäß der im Methodikteil beschriebenen Parameter. Beim PEEP zeigten sich zwei Ausnahmen, diese wurden mit 8 bzw. 12 cmH<sub>2</sub>O beatmet, das Zieltidalvolumen von 6–8 ml/kg KG wurde mit einem IQR 5,2–7,4 ml/kg KG erreicht. Drei Patienten wurden, vom Standard abweichend, in einem Verhältnis von 1:2 beatmet, und ein Patient in einem Verhältnis von 2:1.



**Abbildung 4:** Lungengewichte in g, dargestellt im Histogramm. Die Angaben in der Legende entsprechen dem Mittelwert mit SD der Lungengewichte.



**Abbildung 5:** Darstellung von Lungengewichten dieser Arbeit im Vergleich zu Lungengewichten anderer Arbeiten. Die Klammern geben den Mittelwert  $\pm$  95%-Konfidenzintervall an. Gattinoni und Puybasset: CT-basierte *in vivo* Lungengewichtsanalysen, Whimster: Autopsiegewichte.



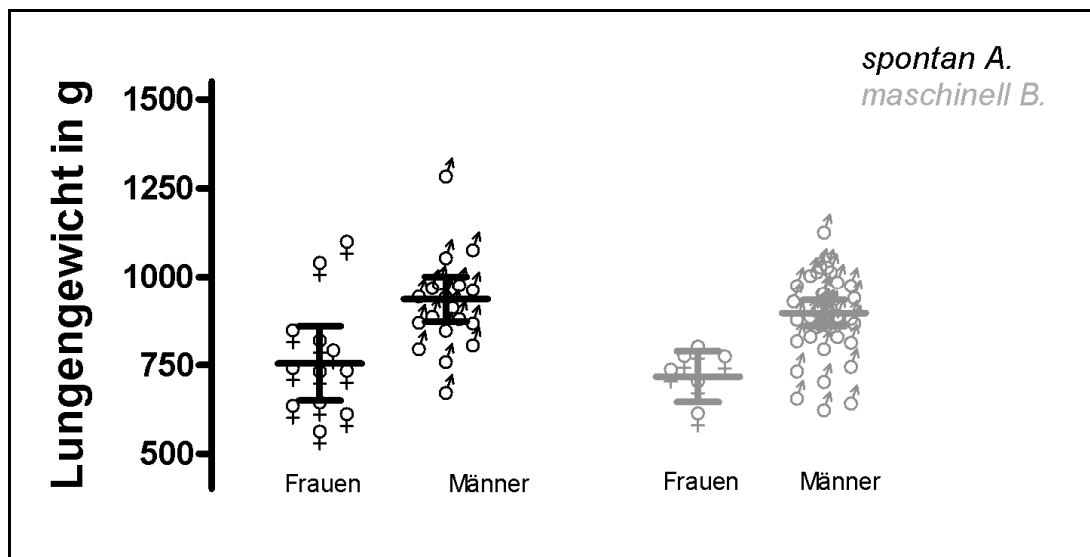
## Ergebnisse der Lungengewichtsanalyse

Für die *maschinell B.* ergab sich ein mittleres Lungengewicht von  $873 \pm 124$  g, für die *spontan A.* eines von  $866 \pm 169$  g.

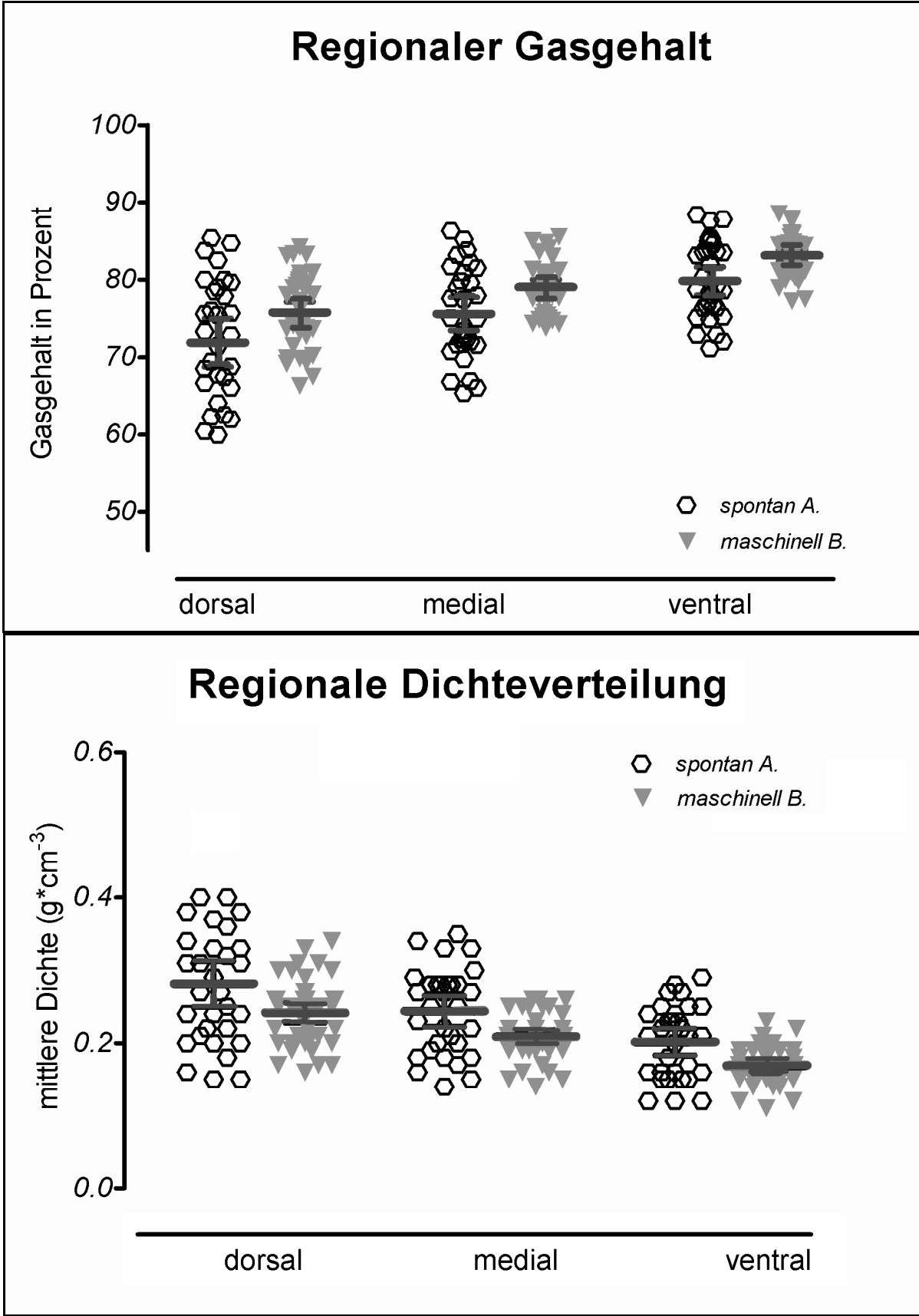
Das mittlere Lungengewicht aufgeteilt nach Raucherstatus ergab für beide Patientengruppen (Raucher/Nichtraucher) keinen signifikanten Unterschied: *spontan A.*:  $p = 0,79$ ; *maschinell B.*:  $p = 0,05$ . Abbildung 5 zeigt die ermittelten Lungengewichte dieser Arbeit im Vergleich zu Werten, die in anderen Studien ermittelt wurden. Gattinoni ermittelte eine mittlere Lungenmasse von  $850 \pm 201$  g (Gattinoni et al. 2006), Puybasset eine mittlere Lungenmasse von  $943 \pm 143$  g (Puybasset et al. 2000). In den durch Autopsie ermittelten Werten beschreibt Whimster ein mittleres Lungengewicht von  $850 \pm 186$  g (Whimster und Macfarlane 1974).

## Lungenmassen geschlechtsspezifisch

Innerhalb einer Gruppe (*spontan A.*, *maschinell B.*) weisen die geschlechterspezifischen Lungengewichte signifikante Unterschiede auf ( $p < 0,05$ ). Für *maschinell B.* ergibt sich ein mittlerer Unterschied zwischen den Geschlechtern von  $180 \pm 48$  g, für die *spontan A.* von  $182 \pm 53$  g. Die Lungenmassen der *spontan A.* unterscheiden sich nicht signifikant von denen der *maschinell B.* ( $p = 0,6$  für beatmet weiblich vs. spontan atmend weiblich,  $p = 0,2$  für beatmet männlich vs. spontan atmend männlich).



**Abbildung 6:** Lungengewicht in g nach Geschlecht aufgeteilt. Die Klammern zeigen den Mittelwert mit dem 95%igen Konfidenzintervall.



**Abbildung 7/8:** Prozentualer Gasanteil und mittlere Dichtewerte in  $\text{g}/\text{cm}^3$  der regionalen ROI (dorsal, medial, ventral). Ausgewertet sind alle CT-Schnittbilder der *spontan A.* und *maschinell B.* auf denen Lungengewebe sichtbar war. Angezeigt wird der Mittelwert mit dem 95 %-Konfidenzintervall.

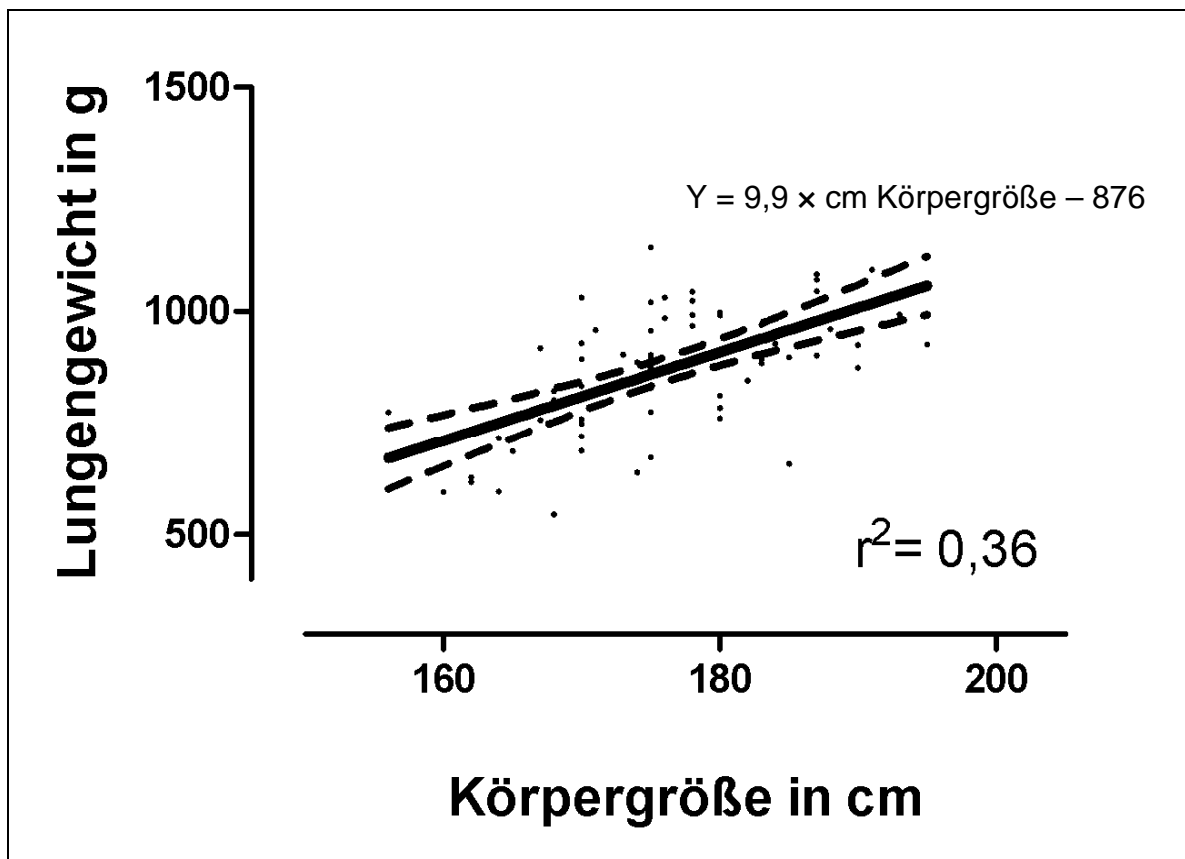
## Regionale Lungenanalyse

Es ergibt sich ein signifikanter Unterschied (*spontan A. vs. maschinell B.*) des regionalen Gasgehaltes in Prozent für alle Bereiche: ventral ( $p = 0,0003$ ), medial ( $p = 0,0014$ ), dorsal ( $p = 0,0123$ ). Im Mittel haben die *maschinell B.* einen um 4 % erhöhten Gasanteil in allen Lungenkompartimenten.

	Beatmete Patienten	Spontan atmende Patienten	p-Wert
Masse gesamt in g	<b>888</b> (767–969) 873 ± 124	<b>883</b> (724–985) 866 ± 169	0,85
Masse in g (Frauen)	<b>738</b> (664–765) n.n.	<b>720</b> (620–824) 755 ± 164	0,6
Masse in g (Männer)	<b>899</b> (843–975) 897 ± 113	<b>928</b> (863–993) 937 ± 134	0,2
Masse nicht belüftet in %	<b>1,3</b> (0,7–2,3) n.n.	<b>1,3</b> (0,9–2) n.n.	0,6
Masse schlecht belüftet in %	<b>6,6</b> (5,5–9,7) n.n.	<b>8,9</b> (7,2–17) n.n.	0,0003
Masse normal belüftet in %	<b>88</b> (83,6–91,1) n.n.	<b>84,6</b> (79,3–87,4) n.n.	0,0075
Volumen gesamt in ml	<b>4279</b> (3714–4716) 4280 ± 809	<b>3195</b> (2670–4918) 3787 ± 1460	0,06
Volumen in ml (Frauen)	<b>3498</b> (2957–3948) n.n.	<b>2779</b> (KI 2526–3878) 3125 ± 1089	0,25
Volumen in ml (Männer)	<b>4455</b> (3826–4784) 4419 ± 745	<b>3363</b> (2979–6121) n.n.	0,0007

**Tabelle 4:** Lungenvolumina in ml und Lungengewichte in g. Die Massen der unterschiedlich belüfteten Kompartimente sind als Prozent der totalen Lungenmasse angegeben. Zum Zwecke der besseren Vergleichbarkeit sind alle Werte als Median mit IQR angegeben. Liegt eine Normalverteilung vor ist der Mittelwert mit Standardabweichung ebenfalls angegeben. n.n. = nicht Normalverteilt

## Korrelation der Lungenmasse mit Körpergewicht/Körpergröße



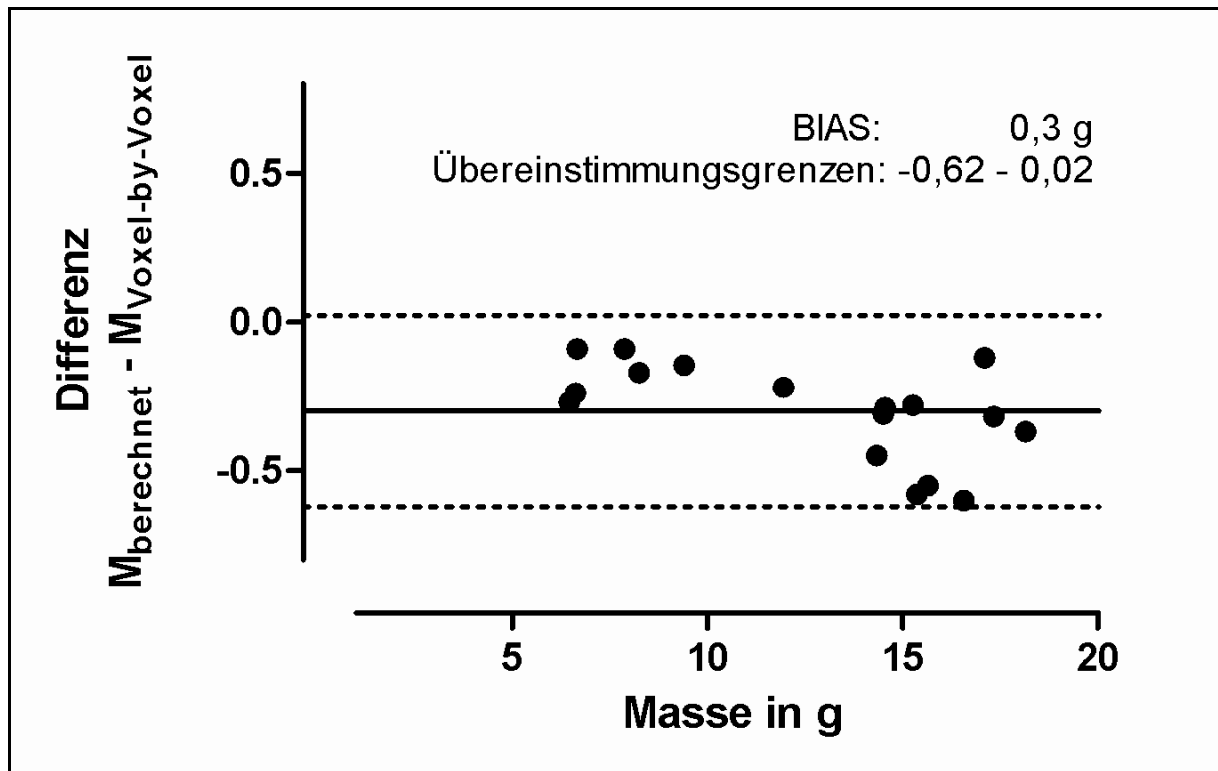
**Abbildung 9:** Regressionsanalyse des Lungengewichtes vs. Körpergröße: Dargestellt ist die Regressionsgrade im 95%-Konfidenzintervall (gestrichelte Linien).

Die Regressionsanalyse ergab eine lineare Korrelation mit  $r^2 = 0,36$  für die Körpergröße. Die Korrelation mit dem Körpergewicht ergab einen Korrelationskoeffizienten von  $r^2 = 0,14$ . Die Gleichung der Regressionsgeraden für die Masse der Lunge in Gramm in Bezug auf die Körpergröße hat folgende Parameter: Steigung ist gleich  $9,9 \pm 1,6$  und einem y-Achsenabschnitt von  $-876 \pm 277$ .

Bei signifikantem Unterschied zwischen beiden Geschlechtern erfolgte eine Adjustierung. Diese verbesserte die Korrelation mit einem signifikanten Unterschied ( $\Delta r^2 = 0,05$ ,  $p = 0,02$ ). Die Adjustierung auf das Alter oder eine Gruppenzugehörigkeit (*spontan A. vs. maschinell B.*) erbrachte keinen signifikanten Unterschied ( $p = 0,65$ ,  $p = 0,14$ ).

### **Ergebnisse der Validierung**

Die Ermittlung der Masse mittels der zwei Methoden Voxelauswertung innerhalb einer ROI ( $M_{\text{Voxel-by-Voxel}}$ ) vs. berechnete Masse ( $M_{\text{berechnet}}$ ) ergab in der Bland-Altman-Analyse einen BIAS von 0,3 g ( $-0,62$ – $0,02$  Übereinstimmungsintervall).



**Abbildung 10:** Vergleich der zwei Methoden ( $M_{\text{berechnet}}$  vs.  $M_{\text{Voxel-by-voxel}}$ ) zur Berechnung der Masse dargestellt im Bland-Altman-Plot. Gestrichelte Linien = Übereinstimmungsintervall.

Die Methode der Voxelauszählung ergibt durchschnittlich eine leicht erhöhte Masse woraus sich ein Korrekturfaktor von 0,97 berechnen lässt. Auf die Gesamtmasse der Lunge angewendet, ergibt sich ein mittleres Lungengewicht von  $843 \pm 142$  g. Es besteht ein mittlerer Unterschied zu den Lungenmassen ohne angewendeten Korrekturfaktor von 20 g, dies entspricht einer Abweichung von 2,3 %.

## Diskussion

In der vorliegenden Arbeit war es möglich, CT-Daten von Patienten, die im Rahmen des Polytraumamanagements ein Thorax-CT erhalten hatten, zu ermitteln und hieraus Gewicht und Volumen der Lunge zu bestimmen. Es wurde ein Referenzbereich für Lungengewichte maschinell beatmeter, lungengesunder Traumatpatienten ermittelt. Eine Beeinflussung des Lungengewichtes durch eine maschinelle Beatmung oder einer intravenösen Volumensubstitution konnte anhand der spontan atmenden Vergleichsgruppe ausgeschlossen werden. Abbildung 4 zeigt die Normalverteilung der ermittelten Lungengewichte. Die Werte sind symmetrisch angeordnet und nähern sich nach  $\pm$  unendlich asymptotisch der x-Achse gemäß einer Gauß'schen Normalverteilung. Das mittlere Lungengewicht von beatmeten Patienten mit intravenöser Volumentherapie ( $866 \pm 169$  g) kann somit als Referenzbereich gelten, und zum Vergleich von Lungengewichten, ebenfalls beatmeter Patienten, herangezogen werden.

Zum jetzigen Zeitpunkt wurden pathologisch angenommene Lungengewichte beatmeter ALI-Patienten mit denen spontan atmender Patienten verglichen (Puybasset et al. 2000; Patroniti et al. 2005; Gattinoni et al. 2006). Als Referenz dienten entweder diagnostische Thorax-CTs oder CTs freiwilliger, gesunder Probanden. Es ist jedoch theoretisch problematisch, Lungengewichte von schwer verletzten Patienten, die unter dem Einfluss einer PEEP-Beatmung und zum Teil unter einer erheblichen Volumenbelastung durch Infusionslösungen und daraus eventuell resultierenden Ödemen stehen, mit spontan atmenden Patienten zu vergleichen. Die Vermutung, dass Effekte wie PEEP-Beatmung oder iatrogene Volumenzufuhr das Lungengewicht beeinflussen, führte zur Arbeitshypothese dieser Studie.

In der Literatur gibt es hierzu differierende Angaben. Slutsky beschreibt zum Beispiel eine Verminderung des pulmonalen Blutvolumens infolge einer PEEP-Beatmung (Slutsky 1983), auch Shapiro beschreibt einen verminderten Rückstrom des venösen Blutes zum Herzen sowie ein vermindertes Herzzeitvolumen unter dem Einfluss eines gesteigerten intrathorakalen Drucks durch Überdruckbeatmung (Shapiro et al. 1984). Im Gegensatz zu der Hypothese dieser Arbeit konnte kein Unterschied zwischen den Lungengewichten maschinell beatmeter und spontan atmender Patienten nachgewiesen werden.

Hedlund beschreibt eine Dichteveränderung der Lunge, abhängig von einer Volumenbelastung des Kreislaufs. Bei einer Volumensubstitutionsstudie an Hunden nahm die Dichte im CT nach zügiger Infusion von 1000 ml Elektrolytlösung um 25 % zu (Hedlund et al. 1981). Im Gegensatz hierzu beschreibt de Freitas ein weitgehend konstantes Blutvolumen

der Lunge unter intravenöser Volumenbelastung an 26 Patienten (De Freitas et al. 1965). Die Beobachtung de Freitas scheint auch in dieser Arbeit bestätigt zu werden. So konnte kein signifikanter Einfluss einer moderaten Volumensubstitution auf das Lungengewicht nachgewiesen werden. Ein Einfluss von exzessiver Volumentherapie, wie sie gelegentlich bei polytraumatisierten Patienten benötigt wird, ist anhand der Daten dieser Arbeit nicht auszuschließen. Zusammenfassend hatten ein moderat erhöhter PEEP bei den *maschinell B.* und eine moderate Volumenzufuhr, wie sie bei beiden Patientengruppen stattgefunden hat, keinen oder einen nur sehr geringen Effekt auf das Lungengewicht. Ein signifikanter Unterschied konnte zwischen den Lungengewichten von *maschinell B.*, *spontan A.* und denen vorangegangener Studien nicht nachgewiesen werden (Abbildung 5).

Die in dieser Arbeit hinzugezogene Vergleichsgruppe der *spontan A.* mit der dokumentierten Volumenzufuhr ist wichtig, um einen sich neutralisierenden Effekt von Lungengewichtsabnahme durch erhöhten intrathorakalen Druck und der resultierenden Abnahme des pulmonalen Blutvolumens und Gewichtszunahme durch Volumenzufuhr in der beatmeten Gruppe auszuschließen.

Die geringen Unterschiede zu den durch eine Autopsie ermittelten Lungengewichten sind wahrscheinlich auf postmortale Veränderungen zurückzuführen. Besonders das postmortale Lungenödem entsprechend einer terminal pulmonalen Blutstauungen kann in der postmortalen Gewichtsanalyse zu falsch hohen Lungengewichten führen (de la Grandmaison et al. 2001). Weiterhin sind Krankenhausobduktionen aufgrund der vielfältigen anatomischen Läsionen hervorgerufen durch verschiedenste Krankheiten und der oft langen Krankheitsverläufe nicht als normal einzustufen (Chirachariyavej et al. 2006). Sie können abweichen von plötzlich erkrankten Traumapatienten ohne vorbeschriebene Thorax- oder Lungenverletzung und bieten keinen adäquaten Referenzwert.

Die nicht signifikanten Abweichungen beider Methoden bestätigen das CT als gute In-vivo-Methode zur Gewichtsbestimmung. Dennoch sollte der in dieser Arbeit ermittelte Referenzwert nur zum Vergleich von Werten verwendet werden, mithilfe der gleichen Methodik ermittelt wurden.

## **Lungenmasse**

Eine Lungengewichtsbestimmung ist hilfreich, um verschiedene Ursachen einer Oxygenierungsstörungen voneinander abzugrenzen. Insbesondere in Kombination mit der Lokalisation einer Belüftungsstörung können so Aussagen über verschiedene Entitäten gemacht werden. So lässt sich zum Beispiel ein Ödem (erhöhtes Lungengewicht) von einer Atelektase (normales Lungengewicht) abgrenzen (Gattinoni et al. 2001; Gattinoni et al. 2006). Im Rahmen eines akuten Lungenversagens wurden so Lungengewichte  $> 1500$  g ermittelt (Patroniti et al. 2005). Es ist jedoch notwendig, die erhöhten und pathologischen Lungengewichte zu definieren und zu standardisieren. Dazu sollen die in dieser Studie ermittelten Referenzwerte gesunder Lungen dienen, insbesondere für die große Gruppe der traumaassoziierten Lungenversagen.

Die Bedeutung der qCT für das Verständnis der Pathophysiologie des akuten Lungenversagens ist offensichtlich. Aufgrund der höheren Spezifität und Sensitivität der CT gegenüber einer Thorax-Röntgenaufnahme (Lissner 1986) sowie der breiten Verfügbarkeit ist die CT eine probate Untersuchungsmethode. Als Basis der Gewichtsbestimmung mittels der qCT dienen die Densitometrie und die Volumetrie.

In dieser Studie wurden zwei spezielle Softwares (Osiris, LUVA) benutzt, um das Lungengewicht und -volumen zu untersuchen. Die Methode der Massebestimmung mittels CT und der Voxelauswertung wurde verifiziert. Es trat ein Unterschied zwischen der errechneten physikalischen Masse und der mittels einzelner Voxelauswertung ermittelten Masse auf. In den Arbeiten von Gattinoni und Puybasset sind pathologische Lungengewichte der ALI-Patienten von über 1200 g angegeben (Puybasset et al. 2000; Gattinoni et al. 2006). Bei einem Lungennormalgewicht von 873 g ist ein möglicher Unterschied von 20 g jedoch nicht entscheidend in der klinischen Beurteilung und Einteilung des Lungengewichtes. Weiterhin entspricht der Unterschied etwa 2 %, was der normalen Streuung bei der Gewichtsbestimmung mittels qCT entspricht (Zaporozhan et al. 2004; Gattinoni et al. 2006).

Unterschiede zwischen verschiedenen CT-Scannern sind gering. In einem Vergleich von sechs verschiedenen Scannern wurde gezeigt, dass eine gute Übereinstimmung der HU für Wasser und Lungengewebe besteht und es möglich ist, die Ergebnisse unterschiedlicher Scanner zu verwenden (Kemerink et al. 1995). Unterschiedliche Scanprotokolle und Röntgenstrahldosen hingegen können die Dichte und die Beurteilung von überblähten Bereichen beeinflussen (Yuan et al. 2007). Zur guten Vergleichbarkeit sollten also einheitliche und standardisierte Scanprotokolle verwendet werden (Gierada et al. 2001; Stoel und Stolk 2004).



## **Quantifizierung der Lungenmasse/Lungenbelüftung**

Aufgrund des inhomogenen Schädigungsmusters bei einem akuten Lungenversagen hat sich in den letzten Jahren ein Nutzen der Beurteilung von verschiedenen Belüftungszuständen der Lunge gezeigt (Gattinoni et al. 2001; Markstaller et al. 2001; Albaiceta et al. 2004; Grasso et al. 2004; Gattinoni et al. 2006). Die im Methodikteil beschriebene Einteilung mithilfe von HU-Bereichen hat sich weitgehend durchgesetzt (Gattinoni et al. 2001). Der Vorteil einer solchen Einteilung ist offensichtlich. Die Effekte der Beatmung auf die Lunge während einer maschinellen Beatmung können auf diese Weise genau quantifiziert werden. Zum Beispiel ist es möglich, mit Angaben über verschieden stark belüftete Lungenkompartimente nach einem Rekrutierungsmanöver mittels CT die Wiederbelüftung schlecht oder gar nicht belüfteter Areale zu beurteilen (Borges et al. 2006; Caironi et al. 2008).

In vorangegangenen Studien werden folgende Anteile der unterschiedlichen Kompartimente für gesunde Lungen beschrieben: 92 % sind normal belüftetes Gewebe, 7 % sind schlecht belüftetes Lungengewebe und < 1 % der Lunge wird als gar nicht oder überbelüftet beschrieben (Vieira et al. 1998; Puybasset et al. 2000). Letztere (gar nicht oder überbelüftet Lungenareale) entsprechen Voxel mit der HU von -901 bis -1000 und 100 bis -100 und umfassen hauptsächlich Blutgefäße bzw. Bronchien. In einer Vergleichsstudie von Asthmapatienten und gesunden Patienten weisen gesunde Patienten einen überblähten Anteil von 3,6 % im apikalen Lungenbereich und einen Anteil von 6,3 % im kaudalen Lungenbereich auf. Diese Studie wertet allerdings nur drei repräsentative Schnittbilder aus und definiert die überblähten Bereiche mit < -950 HU (Mitsunobu et al. 2003) so dass ein Vergleich an dieser Stelle nicht sinnvoll erscheint.

Die in den oben genannten Arbeiten beschriebenen Werte stimmen mit denen dieser Studie überein. Anzumerken ist, dass sich gar nicht belüftete Lungenkompartimente in den Gruppen *spontan A.* und *maschinell B.* nicht signifikant unterscheiden. Schlecht belüftete Bereiche unterscheiden sich mit einem höheren Anteil bei den *spontan A.* Diese Beobachtung zwischen nicht beatmeten und beatmeten Patienten könnte ein Hinweis darauf sein, dass eine Beatmung mit niedrigen Beatmungsdrücken und -volumina nur zur geringen oder gar keinen Überblähungen der normal belüfteten Areale führt. Die schlecht belüfteten Areale scheinen, zu Gunsten der normal belüfteten Areale, reduziert zu werden durch die maschinelle Beatmung.

Kritisch zu bemerken ist, dass bei den Angaben zu den jeweiligen Belüftungskompartimenten noch kein endgültiger Standard in der gegenwärtigen Literatur etabliert ist. Vor einem Vergleich mit Daten anderer Studien sollte immer genau die Methodik beachtet werden (siehe Diskussion Methodik).

In dieser Arbeit wurde eine weitere Einteilung der Lunge vorgenommen. Unabhängig vom Belüftungsgrad wurde die Lunge in einen ventralen, medialen und dorsalen Bereich eingeteilt. Die Einteilung orientierte sich hierbei an anatomischen Markierungen (siehe Methodik). Ein signifikanter Unterschied in den Belüftungsgraden der jeweiligen Regionen (ventral, medial, dorsal) konnte zwischen *maschinell B.* und *spontan A.* nicht gezeigt werden. Jedoch ist in allen Bereichen eine Tendenz zu einem um circa 4 % höheren Luftanteil bei den beatmeten Patienten zu beobachten. Zusammen betrachtet mit der geringeren Streuung der Konfidenzintervalle deutet dies auf eine bessere und homogenere Belüftung bei den beatmeten Patienten hin.

Ein physiologischer ventro-dorsaler Dichtegradient (Drummond 1998; Gattinoni et al. 2001) kann anhand der zunehmenden Dichte nach dorsal bei beiden Gruppen (*spontan A.*, *maschinell B.*) bestätigt werden. Wobei auch hier der geringere ventro-dorsale Gradient bei den beatmeten Patienten liegt. Es scheint, dass eine mäßige Überdruckbeatmung entgegen der gravitationsbedingten dorsalen Umverteilung des liegenden, immobilisierten Patienten einen günstigen Effekt auf die Lungenbelüftung hat (Amato et al. 1998; Verbrugge et al. 2007). Weiterhin könnte dieses Ergebnis zu der Beobachtung bei ALI-Patienten passen, bei denen in liegender Position eine alveoläre Rekrutierung unter PEEP-Beatmung vornehmlich in den nicht abhängigen (in diesem Fall der ventrale Anteil) und kranialen Regionen beobachtet wurde (Puybasset et al. 1998; Puybasset et al. 2000).

## **Volumetrie**

Die Volumetrie mittels CT ist ein akkurates Verfahren sowohl zur Bestimmung des pulmonalen Gas- wie auch des Gesamtvolumens (Clausen 1997). Es gibt vielfältige Testungen zur Validität der CT-basierten Volumetrie in Tierstudien (Wandtke et al. 1986), an isolierten Lungen (Malbouisson et al. 2001), gesunden und pathologischen Lungen (Denison et al. 1986). Es ist eine Methode, die völlig ohne Tracergas auskommt. Unabhängig von belüfteten, zu den Atemwegen offen stehenden Arealen können Aussagen über das Lungenvolumen getroffen werden. Die Tatsache, dass das Lungenvolumen unabhängig vom Belüftungszustand bewertet werden kann, ist ein großer Vorteil der CT. Trotz der

gelegentlichen schwierigen Segmentierung entlang randständiger Strukturen mit gleicher Dichte ist die CT hierbei zuverlässig.

Die Beurteilung von nicht belüfteten Lungenarealen bei einem akuten Lungenversagen ist von besonderer Bedeutung, da gerade die nicht belüfteten Lungenareale, die noch eine intakte Perfusion aufweisen, für eine Hypoxie verantwortlich sein können.

In der vorliegenden Arbeit besteht kein Unterschied zwischen den Lungenvolumina der beatmeten und spontan atmenden Patienten. Aufgrund des observationellen Studiendesigns konnte jedoch keine standardisierte Atemlage der Patienten gewährleistet werden. Auf der einen Seite wurden *maschinell B.* unter fortlaufender maschineller Beatmung gescannt auf der anderen Seite wurden die *spontan A.* zu einer endinspiratorischen Atempause aufgefordert. Jedoch war die Compliance der *spontan A.* nicht objektivierbar. Auf eine weitere Darstellung der Volumina wurde deswegen verzichtet.

Die Volumen gesunder Lungen, ermittelt anhand anderer Verfahren als mittels CT, waren im Durchschnitt größer (Wanger et al. 2005; Glauser und Wilson 1977; Overland et al. 1981; Gonzalez Mangado et al. 1986). Bei plethysmografischen Methoden oder Gasverdünnungsmethoden wird der Patient im Gegensatz zur CT (waagerechte Position während der Untersuchung) in sitzender Position untersucht. Ein geringeres Lungenvolumen in liegender Position ist erwartungsgemäß. Durch eine kraniale Verlagerung der Lunge, besonders bei adipösen und neurologisch kranken Patienten, kann dieser Effekt starke Unterschiede bewirken (Ibanez et al. 1983).

### ***Korrelationen zu Körpergröße/Körpergewicht***

In anderen Arbeiten wurde wiederholt versucht, Lungendimensionen mit patientenspezifischen Größen (Körpergewicht, -größe) zu korrelieren (Gevenois et al. 1996; Pelosi et al. 1998). Wie schon andere Publikationen (Quanjer et al. 1993; Anonymous 2000) zeigt auch die vorliegende Arbeit die beste Korrelation zwischen Lungengewicht und Körpergröße. Da die Diameter des Thorax einen limitierenden Faktor für das Lungenvolumen darstellen und die Lungenmasse sich aus Volumen  $\times$  Dichte berechnet, scheint diese Korrelation plausibel. Die mäßige Korrelation mit  $r^2 = 0,36$  ist jedoch nicht ausreichend, um die Körpergröße zur Abschätzung des Lungengewichtes heranzuziehen. Die interindividuelle Varianz ist groß, sie ist zum Beispiel durch den in Abbildung 9 sichtbaren Ausreißer (Lungengewicht 1300) illustriert. Der betreffende Patient ist weder überdurchschnittlich groß noch überdurchschnittlich schwer. Eine vermehrte intravenöse Volumentherapie konnte bei

diesen Patienten ebenfalls nicht gezeigt werden. Bei dem Patienten ist eine Flüssigkeitstherapie von 1000 ml kristalloider Infusion dokumentiert.

Bei Lungengewichten im asymptotischen Bereich der Gauß'schen Normalverteilung scheinen also andere Faktoren entscheidend zu sein. Zum Beispiel könnten Ansammlungen von Gefäßen (mit vermehrter Aufnahme von Kontrastmittel) oder eventuelle strukturelle Lungenerkrankungen hierfür verantwortlich sein.

## **Methodik**

Wie bereits erwähnt bestehen Unterschiede bei der Auswertung der qCT zur Beurteilung der Lunge.

Insbesondere in den überblähten Bereichen gibt es voneinander abweichende Definitionen der Grenzwerte (-900 bis -960 HU, (Miniati et al. 1995; Mitsunobu et al. 2001). Unterschiedliche Scanprotokolle, Kalibrierungen der CT-Geräte oder unterschiedliche Atemlagen sollten ebenfalls zu modifizierten Grenzwerten insbesondere in den Bereichen < -900 HU führen (Reske et al. 2008). Ein weiteres Beispiel ist, dass bei geringeren Schichtdicken die HU-Grenze für überblähte Areale angepasst werden sollte (Vieira et al. 1998) da ansonsten eine Fehlbeurteilung häufig vorkommt.

Zusätzlich werden häufig die Belüftungsgrade, insbesondere überblähte Bereiche, als Volumen bzw. Prozent des Lungengesamtvolumens angegeben, was bedeutet, dass das Volumen eines Voxels mit der Anzahl der als überbläht zählenden Voxel (z. B. < -900) multipliziert wird. Basierend auf der Annahme, dass sich Lungengewebe aus einer Mischung aus Gas und Gewebe zusammensetzt, stellt das Volumen also einen Bereich mit > 90 % Gas dar. Problematisch wird diese Annahme, wenn sich strahlendichte Elemente im oder nahe am überblähten Bereich befinden und die mittlere HU nach oben verschieben. So könnte zum Beispiel ein interstitielles Ödem überblähte Voxel bzw. Alveolarbezirke maskieren.

Auch bei der Berechnung der Masse sind Unterschiede zu vorangegangenen Studien zu beachten. Von besonderer Bedeutung ist die Unterscheidung von Lungengewicht und Gewebevolumen (Caironi et al. 2006). So schließt das Gewebevolumen sowohl das Lungenparenchym als auch den Gasanteil ein, der die betreffenden Alveolen des Gewebes ausfüllt. Die Folge ist eine mögliche Fehleinschätzung. Zum Beispiel gleicht die Masse eines kleinen Volumens mit hoher Dichte der eines großen Volumens mit niedriger Dichte. Das heißt, mit Gas gefülltes Lungengewebe kann sich im Volumen unterscheiden bei eigentlich gleichbleibender Parenchymmasse. Ohne Kenntnis der echten Menge an Lungengewebe kann

es so zu einer Fehleinschätzung der Belüftung kommen. Folglich ist die Berechnung des reinen Lungengewichtes die beste Möglichkeit, um eine genaue funktionelle Beurteilung der Lunge zu treffen (Caironi et al. 2006). Puybasset untersucht Lungen-CTs auf der Basis von Gewebenvolumen (Puybasset et al. 2000). In der Arbeit wird jedes CT-Schnittbild im Bereich -1200 bis 200 HU untersucht, wobei in einem Auswertungsverfahren jeweils zusammenhängende Bereiche mit einer Abweichung von 5,7 HU herangezogen werden, sodass am Ende pro CT-Schnittbild 256 Kompartimente in Form von Gewebenvolumen entstehen, die addiert werden. Um eine möglichst genaue Analyse durchzuführen ist es jedoch erforderlich möglichst kleine gut definierte Areale gesondert zu untersuchen. Aus diesem Grund wurde in der vorliegenden Arbeit, im Gegensatz zur Studie von Puybasset, jeder einzelne Voxel als eigenständiges Volumen berechnet und ausschließlich die Masse angegeben.

In vorangegangenen Arbeiten (Puybasset et al. 2000) werden ebenfalls häufig alle Pixel mit einer  $HU > 0$  einer Masse von  $1 \text{ g/cm}^3$  gleichgesetzt. Strahlendichte Strukturen wie Arterien, Arteriolen, Venen, Bronchien und Lymphgefäße werden aus der Berechnung der Masse herausgenommen und es kann zur Unterschätzung der wahren Masse kommen. Besonders betroffen sind hierbei die schlecht oder gar nicht belüfteten Lungenbereiche.

Weiterhin sei erwähnt, dass die CT-gestützte quantitative Analyse der Lunge zu methodenspezifischen Messwertunterschieden führen kann.

Zum einen können Teil- oder Partialvolumenartefakte auftreten. Dies sind ungleiche Dichteverteilungen innerhalb eines Voxels. So stellt sich jeder Voxel als „black box“ dar, das heißt, es ist nicht klar, welches Element innerhalb des Voxels verantwortlich ist für die Schwächung der Röntgenstrahlung (Gattinoni et al. 2001). Es kann ein kleiner Volumenanteil des Voxels mit hoher Röntgenstrahlabsorption den übrigen Volumenanteil des Voxels verfälschen. Ein möglichst kleines Voxelvolumen minimiert diesen Messfehler. Die Effekte entstehen besonders an Gewebekanten bzw. an der Lungengewebsgrenze zum umgebenden Gewebe, insbesondere am Apex und posterior zum Diaphragma an der Basis (Fromson und Denison 1988). Die Teil- oder Partialvolumenartefakte sind durch dünnere Schichten und kleinere Voxelvolumen zu minimieren, was wiederum mit einer erhöhten Strahlenbelastung einhergeht.

Weitere CT-spezifische Artefakte sind die Aufhärtingsartefakte. Die Strahlung, die von der Röntgenröhre ausgeht, besitzt keine einheitliche Energie, sondern folgt einer spektralen Verteilung. Es wird die durch ein Objekt hindurchgehende energiereiche Strahlung weniger geschwächt als die energiearme Strahlung (Friedmann und Promper 1982). So entsteht mit

zunehmender Schichtdicke eine Energieverschiebung zugunsten der härteren Röntgenstrahlung. Bei der Durchstrahlung eines Körpers kann so im Zentrum des Körpers eine geringere Dichte vorgetäuscht werden. Man bezeichnet diesen Effekt als „Aufhärtung“. Um diese Artefakte weitgehend auszuschließen, wurden alle CT-Aufnahmen bei annähernd gleicher Strahlenenergie durchgeführt (vgl. Methodik). Bei den meisten CT-Geräten wird zusätzlich eine rechnerische Korrektur der Projektionswerte vorgenommen.

Bewegungsartefakte sind bei allen Strukturen möglich, welche die Position während einer CT-Aufnahme verändern können (z.B. Darm, Herz, Muskel, Lunge). Bei Lungenaufnahmen kann nicht immer gewährleistet werden, dass die komplette Aufnahme in einer Atempause vollständig zu Ende geführt wird. Sie gelten deswegen als anfällig für diese Artefakte. Wichtig bei dieser möglichen Fehlerquelle ist das Erkennen der meist strichartigen, verwaschenen oder auch Mehrfachkonturen.

Wie auch bei der erschwerten Abgrenzung des Lungengewebes von angrenzenden Strukturen machen Artefakte eine manuelle Segmentierung notwendig. Ein standardisiertes Segmentierungsfenster wurde bei der manuellen Segmentierung benutzt. Indem ein definierter Farbumschlag als Lungengrenze festgelegt wurde und durch die mehrfache Beurteilung erfahrener Mitarbeiter, wurden Artefakte bestmöglich minimiert. Die Wiederholbarkeit der manuellen Segmentierung durch unterschiedliche Untersucher wurde analysiert (Gattinoni et al. 2006) und mit einer Abweichung innerhalb 2 % angegeben. Eine klinische Relevanz ist hierbei nicht zu erwarten.

Letztlich sind noch Streustrahlenartefakte zu erwähnen. Sie haben für Objekte, die direkt im Strahlengang liegen, keine Bedeutung, jedoch einen umso bedeutenderen Effekt für Detektorelemente außerhalb des direkten Strahlengangs. Objekte neben stark strahlenabsorbierenden Geweben, wie Leber oder Schulter, sind deren Streustrahlen ausgesetzt. Diese Streustrahlung trägt zu einem gewissen Anteil zum Gesamtsignal bei und kann somit zu Messverfälschungen führen. Dieser Effekt kann nur schwer korrigiert werden (Buzug 2007).

### ***Kritische Überlegungen***

Rosenblum ermittelte einen mittleren HU-Wert ( $-754 \pm 53$  HU) der gesamten Lunge von spontan atmenden, nicht lungenkranken Patienten (Rosenblum et al. 1980). Die dort angewandte Methode entspricht der in dieser Arbeit verwendeten, wobei zu beachten ist, dass durch Rosenblum et al. nur drei Schnittbilder (über dem Diaphragma, in Höhe der Carina und auf Höhe des Sternoclaviculargelenks) ausgewertet wurden. Lu zeigte jedoch, dass bei

maschinell beatmeten Patienten diese Methode regelmäßig zu Über- oder Unterbewertungen der alveolären Belüftung führt (Lu et al. 2001). Insbesondere das inhomogene Verteilungsmuster der Belüftungsstörungen bei einer ALI, welches nur schwer mit drei Schnittbildern abzubilden ist, ist hierbei ein Problem. Im Gegensatz hierzu steht nun die Strahlenbelastung durch vielschichtige CT-Aufnahmen.

Trotz moderner CT-Geräte mit geringer werdender Strahlenbelastung und zunehmender Verkürzung der Untersuchungszeit ist die Strahlendosis bei einer Thorax-CT erheblich. Um das Lungengewicht in den Behandlungsprozess und das Monitoring eines Patienten mit einzuschließen, sind insbesondere bei schweren Krankheitsverläufen, regelmäßige Verlaufskontrollen notwendig. So stellen mehrmalige Lungen-CTs eine große Strahlenbelastung und auch einen relevanten Kostenfaktor dar. Auch der logistische Aufwand der CT-Untersuchung, einschließlich Transport und Personal, und das damit verbundene Risiko von Komplikationen ist erheblich. Da zum jetzigen Zeitpunkt jedoch keine Untersuchungsmethode die CT an Sensitivität und Spezifität im Management des akuten Lungenversagens übertrifft, sollte die CT in das Behandlungskonzept eines Lungenversagens eingeschlossen werden (Caironi et al. 2008).

Um eine vermehrte Strahlenexposition des Patienten zu vermeiden, sind einzelne repräsentative CT-Schnittbilder eine Möglichkeit, diese zu verringern. Nach aktuellem Stand der Literatur sind hierzu zehn Schnittbilder nötig um eine qualitativ zuverlässige Auswertung der Lunge zu ermöglichen (Reske et al. 2010). Mit Reduzierung der Schnittbilder kann letztlich nicht nur die Strahlenbelastung minimiert werden sondern auch eine Arbeitszeitreduzierung bei der Auswertung der CT-Bilder. Die Arbeitszeit kann ein weiterer limitierender Faktor in der klinischen Anwendung der qCT bilden, da bei der quantitativen Auswertung der CT-Schnittbilder die Segmentierung, als zeitaufwendiges Verfahren im Vordergrund steht. Eine vollautomatische Segmentierung ist wegen Abgrenzungsschwierigkeiten des Lungengewebes (besonders bei den nicht belüfteten Bereichen, die sich kaum von der Thoraxwand unterscheiden, und bei den Lungengrenzen im Bereich des Hilus) sowie aufgrund von Artefakten nur bedingt möglich. Die manuelle Segmentierung ist wiederum ein zeitaufwendiges Verfahren. So müssen zum Beispiel bei einer CT mit der Schichtdicke von 5 mm und einer Thoraxausdehnung von 300 mm 60 einzelne Schnittbilder segmentiert werden. Eine verbesserte Software, die anatomische Vorlagen benutzt, um eine verbesserte Erkennung der Lungenstrukturen zu ermöglichen, wäre eine Lösung. Wie schon beschrieben, können auch hier repräsentative Schnittbilder den Zeitaufwand der Bearbeitung erheblich verringern.

Alle Patienten in dieser Studie haben Kontrastmittel erhalten. Ein Einfluss des Kontrastmittels auf das Lungengewicht ist nicht auszuschließen (Bouhemad et al. 2003). Die theoretische Zunahme der mittleren Lungendichte und damit des Gewichtes könnte somit eine Gewichtsreduktion durch PEEP maskieren. Die hier ermittelten Referenzwerte sollten nur mit Patienten verglichen werden, die ebenfalls Kontrastmittel erhalten haben, was zweifelsfrei für die Mehrzahl diagnostischer CTs gilt (Puybasset et al. 1998; Vieira et al. 1999; Puybasset et al. 2000; Schreiter et al. 2004).

Bei der Anwendung der in der vorliegenden Studie ermittelten Referenzwerte ist weiterhin zu beachten: Patienten mit ALI oder anderen schweren Erkrankungen (z. B. septischem Schock) sind häufig mit noch höheren Beatmungsdrücken ventilert und erhalten oft ein Vielfaches der Menge an Infusionen als in dieser Studie dokumentiert ist. Mögliche Auswirkungen einer extremen Volumenbelastung und stark erhöhter Beatmungsdrücke auf die gesunde Lunge sind nicht erfasst.

Weiterhin herrscht in den Referenzgruppen ein Ungleichgewicht der Geschlechter. Bei getrennter Betrachtung bedarf es sicherlich einer größeren Fallzahl weiblicher Patienten, die bei den Traumapatienten weniger stark repräsentiert sind.

## **Ausblick**

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass sich die Lungengewichte maschinell beatmeter Traumapatienten mit gesunder Lunge nicht signifikant von denen spontan atmender Patienten mit gesunder Lunge unterscheiden. Der Einfluss von maschineller Beatmung mit moderatem PEEP und Tidalvolumen scheint gering.

Die in dieser Arbeit ermittelten Normalwerte für Lungengewichte lungengesunder Traumapatienten können als Referenzbereich zur Beurteilung von Lungenläsionen etabliert werden. Insbesondere der großen Gruppe der traumaassoziierten akuten Lungenversagen dienen die Werte als Referenz.

Das Lungengewicht ist ein Wert, der die visuelle Beurteilung von CT-Bildern unterstützen kann. Erhöhte Lungengewichte infolge eines Ödems oder gleichbleibende Lungengewichte während eines Alveolarkollapses können so in die Diagnostik und Prognoseeinschätzung einfließen.

Weiterführende Ziele sollten sein, die Gewichtsanalyse in die klinische Routine einzuführen, indem sie schneller und effizienter durchführbar wird, und die Strahlenbelastung für den Patienten so gering wie möglich zu halten.



# Zusammenfassung der Arbeit

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades Dr. med.

Titel:

## **Gewichte morphologisch und funktional normaler Lungen von maschinell beatmeten Traumapatienten**

eingereicht von:

Till Heine

25.06.1982/Freiburg im Breisgau

angefertigt an/in:

Universität Leipzig/Klinik für Unfall-, Wiederherstellungs- und Plastische Chirurgie;

Betreuer:

Prof. Dr. med. Christoph Josten

Dr. med. Andreas Reske

Das Lungengewicht kann mithilfe densitometrischer Analysen von computertomographischen Bildern in vivo berechnet werden. Insbesondere bei einem akuten Lungenversagen kann eine Aussage über das Lungengewicht helfen, die Ätiologie zu klären, und eine wichtige Entscheidungshilfe in der Therapie geben.

Gemäß der Amerikanisch-Europäischen Konsensus-Konferenz sind für die Diagnose eines akuten Lungenversagens die Schwere der Oxygenierungsstörung, der akute Beginn pulmonaler, radiologisch sichtbarer Infiltrate und der pulmonal-arterielle Verschlussdruck zum Ausschluss einer Linksherzinsuffizienz maßgeblich. Die Abgrenzung einer Flüssigkeitsansammlung innerhalb der Lunge (Lungenödem) von kollabierten Lungenarealen (Atelektase), die beide mit einer Einschränkung der Oxygenierung und radiologisch sichtbaren Verschattungen einhergehen, ist, anhand der Definition, nicht möglich. Für das therapeutische Vorgehen bei einer Oxygenierungsstörung ist es jedoch wichtig, die Ätiologie dieser zu kennen. So ist zum Beispiel bei einem Patienten mit einer Oxygenierungsstörung, pulmonaler Verschattung und einem gleichbleibenden Lungengewicht eine Atelektase die wahrscheinlichste Erklärung. Diesen Patienten würde man maschinell beatmen mit dem Primärziel, kollabierte Lungenareale mit hohen Beatmungsdrücken zu rekrutieren. Im Gegensatz dazu wird bei einem Lungenödem, bei dem durch Flüssigkeitsansammlung eine

Zunahme des Lungengewichtes die Folge ist, eine andere Therapiestrategie angewandt. Es gilt ein lungenprotektives Vorgehen mit moderaten Beatmungsdrücken.

Eine Unterscheidung von Lungenödem und Atelektase ist anhand der Lungenmasse, ermittelt durch quantitative Computertomographie, möglich. Durch die Bestimmung des Lungengewichtes kann also eine wertvolle Information über die Ätiologie eines Lungenversagens gewonnen werden, die zur Therapieoptimierung beiträgt.

Bisher wurden pathologisch ermittelte Lungengewichte mit denen von gesunden, spontan atmenden Patienten verglichen. Einflüsse, unter denen jeder beatmete Traumatpatient steht, wie maschinelle Beatmung oder Flüssigkeitssubstitution, sind hierbei nicht berücksichtigt. Es besteht somit aktuell keine adäquate Referenzgruppe zur Beurteilung pathologischer Lungengewichte beatmeter Traumatpatienten.

Die Vermutung, dass Effekte wie positiver endexpiratorischer Druck während einer Beatmung (PEEP-Beatmung) oder intravenöse Volumenzufuhr das Lungengewicht beeinflussen können, führte zur Arbeitshypothese dieser Studie.

Mithilfe der quantitativen Computertomographie (qCT) konnten die Lungengewichte von 44 maschinell beatmeten Traumatpatienten (*maschinell B.*) und 31 spontan atmenden Patienten (*spontan A.*) ermittelt werden. Da ein nahezu linearer Zusammenhang zwischen der Schwächung von Röntgenstrahlen und der Dichte des bestrahlten Körpers besteht, kann Letztere gut ermittelt werden. Das noch notwendige Volumen zur Gewichtsbestimmung wurde aus dem Abstand der einzelnen CT-Schichtaufnahmen und der planimetrisch vermessenen Lunge berechnet.

Einbezogen wurden Patienten, die im Rahmen des Polytraumamanagements im Schockraum der zentralen Notaufnahme des Universitätsklinikums Leipzig eine CT erhalten hatten. Es musste funktionell sowie morphologisch eine gesunde Lunge vorliegen. Demografische Daten, Beatmungsparameter und Vitalparameter wurden aus den klinikinternen Dokumentationsverfahren entnommen.

Die *maschinell B.* unterscheiden sich bis auf die Geschlechterverteilung (signifikant mehr Männer in der Gruppe der *maschinell B.*) nicht in demografischen Gesichtspunkten von den *spontan A.* Bei den *maschinell B.* war ein PEEP zum Zeitpunkt der CT von 10 cmH<sub>2</sub>O dokumentiert. Der PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> war 550 ± 74 mmHg. *Maschinell B.* erhielten bis zur CT signifikant mehr intravenöse Infusion (p = 0,02). Ein Lungengewicht von 873 ± 124 g Standardabweichung (SD) konnte für die *maschinell B.*, ein Lungengewicht von 866 ± 169 g SD für die *spontan A.* ermittelt werden. Anhand der Dichtebestimmung von Wasser wurde die

in dieser Arbeit angewandte Methodik validiert. Hierbei konnte eine Abweichung von 2 % gezeigt werden.

Die in dieser Arbeit ermittelten Lungengewichte unterscheiden sich nicht signifikant von Lungengewichten spontan atmender, gesunder Patienten (vgl. Gattinoni 2006, Puybasset 2000). Ein moderat erhöhter PEEP sowie eine moderate Flüssigkeitssubstitution scheinen keinen Einfluss auf das Lungengewicht zu haben.

In Zusammenschau können die ermittelten Normalwerte für Lungengewichte lungengesunder Traumapatienten als Vergleichswerte zur Beurteilung von Lungenläsionen, insbesondere der großen Gruppe der traumaassoziierten akuten Lungenversagen, dienen. Mit der Etablierung dieses Referenzwertes ist es möglich, pathologische Lungengewichte zu identifizieren. Es kann auf diese Weise eine Beurteilung von Lungengewebe vorgenommen und zum Beispiel verschiedene Ätiologien einer posttraumatischen Oxygenierungsstörung (Lungenödem vs. Atelektase) identifiziert werden. Diese Differenzierung kann, zusätzlich zu den etablierten diagnostischen Kriterien eines akuten Lungenversagens, positive Konsequenzen im therapeutischen Vorgehen haben.

## **Abstract**

### **Lung weights of morphological and functional normal lungs in ventilated trauma patients**

The assessment of the lung weight in vivo is possible with the quantitative computer tomography (qCT) analysis. Especially in acute lung injury (ALI) the knowledge of the lung weight can help to identify the etiology of lung-dysfunction. The current definition of ALI is orientating on parameters such as impaired oxygenation or radiological opacifications. With this definition a heterogeneous group is captured. There might be dysfunction of the lung due to atelectasis or due to edema, both leading to impaired oxygenation. For the clinician it is important to differentiate between atelectasis and edema. For example, in patients with edematous lungs the clinician is focusing on prevention of secondary lung injury whereas in atelectasis the clinician is targeting a more aggressive treatment.

The method of qCT has the potential to differentiate atelectasis from edema and could thus provide valuable information for managing trauma patients fulfilling commonly used criteria for ALI.

So far a reference value for normal lung weights in ventilated patients is not available. In recent studies the lung weights of ALI-Patients were compared to healthy spontaneous breathing patients. Effects of a positive end expiratory pressure ventilation (PEEP) or possible influence of intravenous fluid substitution were ignored. The aim of this work was define a reference value of normal lung-weights in ventilated trauma patients. To reveal possible effects of PEEP or intravenous fluid substitution on the lung weight we provided a comparison group of spontaneous breathing trauma patients.

In this prospective observational study CTs of trauma patients with normal lungs who underwent emergency CT were selected and two subgroups formed for spontaneous breathing (n = 31) and mechanically ventilated patients (n = 44). The decision whether a lung was normal was based on independent reviewers of the CT images. The arterial partial pressure of oxygen to fraction of inspired oxygen ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ) had to be greater than 400mmHg.

Demographic data, ventilation and clinical parameters of each patient were obtained from the patient data management system.

In demographic data mechanically ventilated patients did not differ from the spontaneous breathing patients (only significant variation in sex, with a higher male proportion in the ventilated group). Mechanically ventilated patients were ventilated with PEEP of 10 mmHg at

the time of the CT acquisition. The PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratio was 550 ± 74 mmHg. Mechanically ventilated patients received significant more intravenous fluid substitution (p = 0.02). The lung weight in mechanically ventilated patients was 873 ± 124 g Standard deviation (SD), in spontaneous breathing patients 866 ± 169 g SD.

The validity of our method was reviewed by placing a water filled plastic bottle next to the thorax. The mass was calculated in two ways: by quantitative computed tomography and by the volumetric mass density of water. A deviation of 2% could be shown

Our results suggest that lung weights of mechanically ventilated patients with normal lungs do not differ from those of other with normal lungs (Gattinoni 2006, Puybasset 2000). In conclusion, a moderate PEEP neither a moderate intravenous fluid substitution do not affect the lung weight.

The lung weights assessed in this work can be used as reference values, especially, for the group of the trauma-associated ALI. With these results it is possible to identify pathological lung weights. Furthermore it gives a tool in identifying the etiology of ALI and therefore it helps the clinician in making the right therapeutic decisions.

## Literaturverzeichnis

1. Albaiceta, G. M., F. Taboada, et al. (2004). "Tomographic study of the inflection points of the pressure-volume curve in acute lung injury." Am J Respir Crit Care Med **170**(10): 1066-72.
2. Amato, M. B., C. S. Barbas, et al. (1998). "Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome." N Engl J Med **338**(6): 347-54.
3. Anonymous (2000). "Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network." N Engl J Med **342**(18): 1301-8.
4. Bernard, G. R., A. Artigas, 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.
5. Bland, J. M. and D. G. Altman (1986). "Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement." Lancet **1**(8476): 307-10.
6. Borges, J. B., V. N. Okamoto, et al. (2006). "Reversibility of lung collapse and hypoxemia in early acute respiratory distress syndrome." Am J Respir Crit Care Med **174**(3): 268-78.
7. Bouhemad, B., J. Richecoeur, et al. (2003). "Effects of contrast material on computed tomographic measurements of lung volumes in patients with acute lung injury." Crit Care **7**(1): 63-71.
8. Brenner, D. E., N. O. Whitley, et al. (1982). "Volume determinations in computed tomography." Jama **247**(9): 1299-302.
9. Bunde, E. and H. Feist (1986). Bilderzeugung - Radiologische Verfahren der Bilderzeugung. Radiologie I. J. Lissner. Stuttgart, Ferdinand Enke Verlag: 55-58.
10. Buzug, T. M. (2007). Computertomographie (CT). Medizintechnik. R. Kramme. Berlin Heidelberg, Springer. **B II**: 249-270.
11. Caironi, P., E. Carlesso, et al. (2006). "Radiological imaging in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome." Semin Respir Crit Care Med **27**(4): 404-15.
12. Caironi, P., T. Langer, et al. (2008). "Acute lung injury/acute respiratory distress syndrome pathophysiology: what we have learned from computed tomography scanning." Curr Opin Crit Care **14**(1): 64-9.

13. Chirachariyavej, T., K. Ouyswat, et al. (2006). "Normal internal organ weight of Thai adults correlated to body length and body weight." J Med Assoc Thai **89**(10): 1702-12.
14. Clausen, J. (1997). "Measurement of absolute lung volumes by imaging techniques." Eur Respir J **10**(10): 2427-31.
15. Coxson, H. O., J. R. Mayo, et al. (1995). "Measurement of lung expansion with computed tomography and comparison with quantitative histology." J Appl Physiol **79**(5): 1525-30.
16. De Freitas, F. M., E. Z. Faraco, et al. (1965). "Behavior of Normal Pulmonary Circulation During Changes of Total Blood Volume in Man." J Clin Invest **44**: 366-78.
17. de la Grandmaison, G. L., I. Clairand, et al. (2001). "Organ weight in 684 adult autopsies: new tables for a Caucasoid population." Forensic Sci Int **119**(2): 149-54.
18. Denison, D. M., M. D. Morgan, et al. (1986). "Estimation of regional gas and tissue volumes of the lung in supine man using computed tomography." Thorax **41**(8): 620-8.
19. Drummond, G. B. (1998). "Computed tomography and pulmonary measurements." Br J Anaesth **80**(5): 665-71.
20. Friedmann, G. and C. Promper (1982). "CT examination of the spine and the spinal canal." Eur J Radiol **2**(1): 60-5.
21. Fromson, B. H. and D. M. Denison (1988). "Quantitative features in the computed tomography of healthy lungs." Thorax **43**(2): 120-6.
22. Gattinoni, L., P. Caironi, et al. (2006). "Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome." N Engl J Med **354**(17): 1775-86.
23. Gattinoni, L., P. Caironi, et al. (2001). "What has computed tomography taught us about the acute respiratory distress syndrome?" Am J Respir Crit Care Med **164**(9): 1701-11.
24. Gattinoni, L., P. Caironi, et al. (2006). "The role of CT-scan studies for the diagnosis and therapy of acute respiratory distress syndrome." Clin Chest Med **27**(4): 559-70; abstract vii.
25. Gattinoni, L., P. Pelosi, et al. (1998). "Acute respiratory distress syndrome caused by pulmonary and extrapulmonary disease. Different syndromes?" Am J Respir Crit Care Med **158**(1): 3-11.

26. Gattinoni, L., A. Pesenti, et al. (1988). "Relationships between lung computed tomographic density, gas exchange, and PEEP in acute respiratory failure." Anesthesiology **69**(6): 824-32.
27. Gattinoni, L., A. Presenti, et al. (1986). "Adult respiratory distress syndrome profiles by computed tomography." J Thorac Imaging **1**(3): 25-30.
28. Gevenois, P. A., P. Scillia, et al. (1996). "The effects of age, sex, lung size, and hyperinflation on CT lung densitometry." AJR Am J Roentgenol **167**(5): 1169-73.
29. Gierada, D. S., R. D. Yusen, et al. (2001). "Repeatability of quantitative CT indexes of emphysema in patients evaluated for lung volume reduction surgery." Radiology **220**(2): 448-54.
30. Glauser, G. L. and A. F. Wilson (1977). "Pulmonary parenchymal tissue volume in normal subjects. The effect of age and sex." Chest **72**(2): 207-12.
31. Gonzalez Mangado, N., J. A. Barbera Mir, et al. (1986). "Pulmonary parenchymal tissue volume and pulmonary capillary blood flow in normal subjects." Respiration **50**(1): 9-17.
32. Grasso, S., P. Terragni, et al. (2004). "Airway pressure-time curve profile (stress index) detects tidal recruitment/hyperinflation in experimental acute lung injury." Crit Care Med **32**(4): 1018-27.
33. Günther, O. (1948). "Über das spezifische Gewicht des Menschen." Virchows Archiv **316**(1-2): 193-204.
34. Hedlund, L. W., D. P. Jones, et al. (1981). "A computed tomographic study of the dog lung during hemorrhagic shock and after resuscitation." Invest Radiol **16**(6): 466-72.
35. Hedlund, L. W., P. Vock, et al. (1983). "Computed tomography of the lung. Densitometric studies." Radiol Clin North Am **21**(4): 775-88.
36. Hounsfield, G. N. (1973). "Computerized transverse axial scanning (tomography). 1. Description of system." Br J Radiol **46**(552): 1016-22.
37. Huber-Wagner, S., R. Lefering, et al. (2009). "Effect of whole-body CT during trauma resuscitation on survival: a retrospective, multicentre study." Lancet **373**(9673): 1455-61.
38. Hyde, R. W., J. C. Wandtke, et al. (1989). "Lung weight in vivo measured with computed tomography and rebreathing of soluble gases." J Appl Physiol **67**(1): 166-73.



39. Ibanez, J., J. M. Raurich, et al. (1983). "Measurement of functional residual capacity during mechanical ventilation. Comparison of a computerized open nitrogen washout method with a closed helium dilution method." Intensive Care Med **9**(2): 91-3.
40. Josef, W. (1906). "Das Volumen und spezifische Gewicht des menschlichen Körpers, insoweit er aus festen und flüssigen Stoffen besteht, also unter Ausschluss der variablen Körperluft." Pflügers Archiv European Journal of Physiology **115**(11-12).
41. Karmrodt, J., C. Bletz, et al. (2006). "Quantification of atelectatic lung volumes in two different porcine models of ARDS." Br J Anaesth **97**(6): 883-95.
42. Kemerink, G. J., R. J. Lamers, et al. (1995). "Scanner conformity in CT densitometry of the lungs." Radiology **197**(3): 749-52.
43. Koehler, P. R., R. E. Anderson, et al. (1979). "The effect of computed tomography viewer controls on anatomical measurements." Radiology **130**(1): 189-94.
44. Krause, C. (1843). Handbuch der menschlichen Anatomie. Hannover.
45. Lissner, J. (1986). Radiologie I. Stuttgart, Ferdinand Enke Verlag.
46. Lu, Q., L. M. Malbouisson, et al. (2001). "Assessment of PEEP-induced reopening of collapsed lung regions in acute lung injury: are one or three CT sections representative of the entire lung?" Intensive Care Med **27**(9): 1504-10.
47. MacKenzie, E. J. (1984). "Injury severity scales: overview and directions for future research." Am J Emerg Med **2**(6): 537-49.
48. Malbouisson, L. M., F. Preteux, et al. (2001). "Validation of a software designed for computed tomographic (CT) measurement of lung water." Intensive Care Med **27**(3): 602-8.
49. Markstaller, K., B. Eberle, et al. (2001). "Temporal dynamics of lung aeration determined by dynamic CT in a porcine model of ARDS." Br J Anaesth **87**(3): 459-68.
50. Miniati, M., E. Filippi, et al. (1995). "Radiologic evaluation of emphysema in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Chest radiography versus high resolution computed tomography." Am J Respir Crit Care Med **151**(5): 1359-67.
51. Mitsunobu, F., K. Ashida, et al. (2003). "Decreased computed tomographic lung density during exacerbation of asthma." Eur Respir J **22**(1): 106-12.
52. Mitsunobu, F., T. Mifune, et al. (2001). "Influence of age and disease severity on high resolution CT lung densitometry in asthma." Thorax **56**(11): 851-6.
53. Mitzner, W., R. Brown, et al. (2001). "In vivo measurement of lung volumes in mice." Physiol Genomics **4**(3): 215-21.

54. Mühlmann, M. (1901). "Ueber das Gewicht einiger menschlicher Organe " Virchows Archiv **163**(1): 75-83.
55. Mull, R. T. (1984). "Mass estimates by computed tomography: physical density from CT numbers." AJR Am J Roentgenol **143**(5): 1101-4.
56. Overland, E. S., R. N. Gupta, et al. (1981). "Measurement of pulmonary tissue volume and blood flow in persons with normal and edematous lungs." J Appl Physiol **51**(6): 1375-83.
57. Patroniti, N., G. Bellani, et al. (2005). "Measurement of pulmonary edema in patients with acute respiratory distress syndrome." Crit Care Med **33**(11): 2547-54.
58. Pelosi, P., M. Croci, et al. (1998). "The effects of body mass on lung volumes, respiratory mechanics, and gas exchange during general anesthesia." Anesth Analg **87**(3): 654-60.
59. Phelps, M. E., M. H. Gado, et al. (1975). "Correlation of effective atomic number and electron density with attenuation coefficients measured with polychromatic x rays." Radiology **117**(3 Pt 1): 585-8.
60. Puybasset, L., P. Cluzel, et al. (1998). "A computed tomography scan assessment of regional lung volume in acute lung injury. The CT Scan ARDS Study Group." Am J Respir Crit Care Med **158**(5 Pt 1): 1644-55.
61. Puybasset, L., P. Cluzel, et al. (2000). "Regional distribution of gas and tissue in acute respiratory distress syndrome. I. Consequences for lung morphology. CT Scan ARDS Study Group." Intensive Care Med **26**(7): 857-69.
62. Puybasset, L., P. Gusman, et al. (2000). "Regional distribution of gas and tissue in acute respiratory distress syndrome. III. Consequences for the effects of positive end-expiratory pressure. CT Scan ARDS Study Group. Adult Respiratory Distress Syndrome." Intensive Care Med **26**(9): 1215-27.
63. Quanjer, P. H., G. J. Tammeling, et al. (1993). "Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society." Eur Respir J Suppl **16**: 5-40.
64. Reske, A. W., H. Busse, et al. (2008). "Image reconstruction affects computer tomographic assessment of lung hyperinflation." Intensive Care Med **34**(11): 2044-53.
65. Reske, A. W., A. P. Reske, et al. (2010). "Extrapolation from ten sections can make CT-based quantification of lung aeration more practicable." Intensive Care Med **36**(11): 1836-44.

66. Reske, A. W. and M. Seiwerts (2009). "[Qualitative and quantitative CT analysis of acute pulmonary failure.]." Radiologe.
67. Riede, U.-N. and U. Costabel (1999). Lunge. Allgemeine und spezielle Pathologie. R. Ursus-Nikolaus and S. Hans-Echart. Freiburg, Thieme. **4**: 615-658.
68. Rosenblum, L. J., R. A. Mauceri, et al. (1980). "Density patterns in the normal lung as determined by computed tomography." Radiology **137**(2): 409-16.
69. Rouby, J. J., L. Puybasset, et al. (2003). "Acute respiratory distress syndrome: lessons from computed tomography of the whole lung." Crit Care Med **31**(4 Suppl): S285-95.
70. Schreiter, D., A. Reske, et al. (2004). "Alveolar recruitment in combination with sufficient positive end-expiratory pressure increases oxygenation and lung aeration in patients with severe chest trauma." Crit Care Med **32**(4): 968-75.
71. Shapiro, B. A., R. D. Cane, et al. (1984). "Positive end-expiratory pressure therapy in adults with special reference to acute lung injury: a review of the literature and suggested clinical correlations." Crit Care Med **12**(2): 127-41.
72. Slutsky, R. A. (1983). "Reduction in pulmonary blood volume during positive end-expiratory pressure." J Surg Res **35**(3): 181-7.
73. Stoel, B. C. and J. Stolk (2004). "Optimization and standardization of lung densitometry in the assessment of pulmonary emphysema." Invest Radiol **39**(11): 681-8.
74. Valentin, G. (1847). Lehrbuch der Physiologie des Menschen. Braunschweig.
75. Verbrugge, S. J., B. Lachmann, et al. (2007). "Lung protective ventilatory strategies in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: from experimental findings to clinical application." Clin Physiol Funct Imaging **27**(2): 67-90.
76. Vieira, S. R., L. Puybasset, et al. (1999). "A scanographic assessment of pulmonary morphology in acute lung injury. Significance of the lower inflection point detected on the lung pressure-volume curve." Am J Respir Crit Care Med **159**(5 Pt 1): 1612-23.
77. Vieira, S. R., L. Puybasset, et al. (1998). "A lung computed tomographic assessment of positive end-expiratory pressure-induced lung overdistension." Am J Respir Crit Care Med **158**(5 Pt 1): 1571-7.
78. Vock, P. and C. Salzmann (1986). "Comparison of computed tomographic lung density with haemodynamic data of the pulmonary circulation." Clin Radiol **37**(5): 459-64.
79. Wandtke, J. C., R. W. Hyde, et al. (1986). "Measurement of lung gas volume and regional density by computed tomography in dogs." Invest Radiol **21**(2): 108-17.

80. Wanger, J., J. L. Clausen, et al. (2005). "Standardisation of the measurement of lung volumes." Eur Respir J **26**(3): 511-22.
81. Ware, L. B. and M. A. Matthay (2000). "The acute respiratory distress syndrome." N Engl J Med **342**(18): 1334-49.
82. Wegener, O. H., P. Koeppe, et al. (1978). "Measurement of lung density by computed tomography." J Comput Assist Tomogr **2**(3): 263-73.
83. Whimster, W. F. (1971). "Normal lung weights in Jamaicans." Am Rev Respir Dis **103**(1): 85-90.
84. Whimster, W. F. and A. J. Macfarlane (1974). "Normal lung weights in a white population." Am Rev Respir Dis **110**(4): 478-83.
85. Wollmer, P., U. Albrechtsson, et al. (1986). "Measurement of pulmonary density by means of X-ray computerized tomography. Relation to pulmonary mechanics in normal subjects." Chest **90**(3): 387-91.
86. Yuan, R., J. R. Mayo, et al. (2007). "The effects of radiation dose and CT manufacturer on measurements of lung densitometry." Chest **132**(2): 617-23.
87. Zaporozhan, J., S. Ley, et al. (2004). "Functional analysis in single-lung transplant recipients: a comparative study of high-resolution CT, 3He-MRI, and pulmonary function tests." Chest **125**(1): 173-81.

