

Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie

Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus

TU Dresden

Direktorin: Prof. Dr. med. T. Koch

**Der Sauerstoffverbrauch der Lunge ($VO_{2\text{pulm}}$) bei Patienten mit
Acute Lung Injury (ALI) und Acute Respiratory Distress Syndrome
(ARDS) unter mechanischer Beatmung und PEEP-Variation, gemessen als
 VO_2 -Differenz zwischen indirekter Kalorimetrie und Berechnung über das
inverse Fick'sche Prinzip.**

Inauguraldissertation

zur Erlangung eines doctor medicinae (Dr. med.)

der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus

der Technischen Universität Dresden

vorgelegt von

Katrin Fritzsche

aus Zwickau

Dresden 2007

1. Gutachten: Prof. Dr. med. M. Ragaller

2. Gutachten: Prof. Dr. med. G. Höffken

Tag der mündlichen Prüfung (Verteidigung): 27. November 2007

gez.: Prof. Dr. med. G. Wozel
Vorsitzender der Promotionskommission

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	3
1. Einleitung	1
2. Theoretische Grundlagen	5
2.1. Physiologie der Lunge.....	5
2.2. Akutes Lungenversagen	8
2.2.1. Definition und Diagnosekriterien.....	8
2.2.2. Epidemiologie	10
2.2.3. Ätiologie.....	11
2.2.4. Pathophysiologische Prozesse und klinisch, radiologisches Korrelat.....	12
2.2.5. Atelektasen	15
2.2.6. Therapieansätze bei ALI und ARDS.....	16
2.3. Bestimmung des pulmonalen Sauerstoffverbrauchs	19
3. Material und Methodik.....	22
3.1. Studienkriterien	22
3.2. Patienten	24
3.3. Allgemeine Messmethodik.....	25
3.3.1. Monitoring und Untersuchungen	25
3.4. Spezielle Messmethodik.....	26
3.4.1. Thermodilution und inverses Fick'sches Prinzip	26
3.4.2. Indirekte Kalorimetrie	28
3.4.3. Transpulmonaler Rechts-Links-Shunt.....	31
3.4.4. Grundlagen der Messung des pulmonal-kapillären Blutflusses (PCBF)	32
3.5. Standardbehandlung	35
3.5.1. Analgosedierung.....	35
3.5.2. Lagerung.....	35
3.5.3. Beatmung	36
3.5.4. Hämodynamik	37
3.5.5. Renale Funktion	37
3.5.6. Ernährung und Stoffwechsel	37
3.5.7. Volumentherapie	37
3.5.8. Infektiologie	38
3.6. Studienprotokoll und -durchführung.....	38
3.6.1. Überblick.....	38
3.6.2. Durchführung der Messungen.....	40
3.7. Datenerfassung	41
3.8. Statistische Analyse.....	42
3.8.1. Fallzahlplanung	42
3.8.2. Statistische Methoden	43
4. Ergebnisse	44
4.1. Allgemeine Ergebnisse.....	44
4.1.1. Effekte des Rekrutierungsmanövers auf kardiorespiratorische Variablen.....	44
4.2. Spezielle Ergebnisse.....	47
4.2.1. Hauptzielgrößen (Gesamtkollektiv)	47
4.3. Subgruppenanalyse.....	51
4.3.1. Acute Lung Injury versus Acute Respiratory Distress Syndrome	51
4.3.2. Responder versus Nonresponder nach dem Rekrutierungsmanöver.....	55
4.4. Einzeldarstellung der Parameterverläufe	58
4.5. Studienteilnehmer mit einem Anstieg des VO_{2pulm}	62

5. Diskussion	65
5.1. Effekte des Rekrutierungsmanövers auf kardiorespiratorische Variablen	65
5.2. Messung des pulmonalen Sauerstoffverbrauchs	68
5.3. Messungen der pulmonalen Hämodynamik (PCBF, Qs/Qt)	71
5.4. Zeitlicher Verlauf der Parameter	72
5.5. Acute Lung Injury versus Acute Respiratory Distress Syndrome	74
5.6. Responder versus Nonresponder	75
5.7. Studienteilnehmer mit einem Anstieg des VO_{2pulm}	76
5.8. Limitierung der Ergebnisse	77
5.9. Klinische Bedeutung der Ergebnisse in Bezug auf die Anwendbarkeit von Rekrutierungsmanövern bei Patienten mit akutem Lungenversagen	79
5.10. Ausblick zum pulmonalen Sauerstoffverbrauch	82
6. Zusammenfassung	84
Literaturverzeichnis	86
Anhang	94
Abkürzungsverzeichnis	97
Danksagung	100
Thesen	101

1. Einleitung

Das akute Lungenversagen stellt ein Krankheitsbild mit einer akut auftretenden respiratorischen Insuffizienz eines Patienten dar, wobei die unterschiedlichsten Noxen eine relativ uniforme Antwort der Lunge hervorrufen können [1]. Abhängig vom Schweregrad der Ausprägung kann hierbei in das Acute Lung Injury (ALI) und das Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) unterschieden werden. Obwohl in den letzten Jahren Fortschritte in der Behandlungsstrategie aufgrund neuer Forschungsergebnisse zu verzeichnen waren, wird die Mortalität des Krankheitsbildes in der Literatur immer noch mit ca. 30 bis 60 % angegeben [2-5]. Zum bisherigen Zeitpunkt bilden die Therapie der Grundkrankheit, die Beatmungstherapie und supportive Maßnahmen bei der Behandlung des ARDS die Eckpfeiler intensivmedizinischer Anstrengungen. Eine spezifische bzw. kausale Therapie des Syndroms steht leider nicht zur Verfügung. Im Vordergrund der symptomatischen Therapieansätze steht eine differenzierte Beatmungstherapie zur Überwindung der akuten Hypoxie des Patienten. Die Beatmung als solche kann auch unerwünschte Wirkungen, wie z.B. hämodynamische Instabilität, hervorrufen bzw. einen Auslöser oder aggressiven Faktor für die Entwicklung eines ALI/ARDS darstellen [6]. Ein nicht unerheblicher Anteil der oben genannten ARDS-Mortalität wird diesem sogenannten „ventilator-assoziierten lung injury“ (VALI) zugeschrieben. Um die Lunge vor beatmungsinduzierten Schäden zu schützen, wurde das Konzept der „protektiven Beatmung“ entwickelt. Ziel dieser möglichst lungenschonenden Beatmung sind bei Aufrechterhaltung einer adäquaten Oxygenierung und Toleranz einer verminderten CO₂-Eliminierung die Verhinderung von weiteren zusätzlichen durch Beatmung induzierten Lungenschädigungen [7]. Unter einer „protektiven Beatmung“ versteht man die Anwendung niedriger Atemzugvolumina ($V_T \sim 6 \text{ ml/kgKG}$), Limitierung des Spitzendrucks ($< 30 \text{ cmH}_2\text{O}$), Verwendung eines entsprechenden positiv endexpiratorischen Drucks (PEEP) und permissive Hyperkapnie im Beatmungsregime. Die Publikation der ARDS-Network Study zeigte eine deutliche Senkung der Mortalität im Studienarm der protektiven Beatmungsstrategie (31 %) gegenüber der konventionellen Beatmung (39,8 %) [8].

Bei Patienten mit einem akuten Lungenversagen ist die Lunge in der Initialphase, hervorgerufen durch eine Permeabilitätsstörung des Alveolarendothels, durch die Exsudation von Plasma in die Alveolen gekennzeichnet, wodurch intraalveolär ein eiweißreiches Ödem entsteht [7]. Die Folgen sind eine Inaktivierung des Oberflächenspannungs-reduzierenden Surfactant und entsprechende Atelektasenbildung, vor allem in den abhängigen, dorsobasalen Arealen eines auf dem Rücken liegenden Patienten. Durch den Mechanismus der hypoxischen

1. EINLEITUNG

Vasokonstriktion (HPV-Reaktion) sinkt lokal die pulmonale Perfusion in den atelektatischen Bezirken ab, respektive steigt der pulmonalarterielle Druck an. Jedoch erlischt die Durchblutung von Atelektasen nicht vollständig, so dass gemischtvenöses Blut ohne Oxygenierung zum linken Herzen fließt und zur Ausbildung des transpulmonalen Shunts beiträgt. Die Aufsummierung der Ventilations-Perfusions-Mismatches atelektatischer Areale mündet klinisch in einer kritischen Hypoxie mit den entsprechenden Auswirkungen auf den gesamten Organismus [9;10].

Besonders die Alveolen der atelektatischen Lungenabschnitte können nicht mehr an der physiologischen Ventilation und somit am pulmonalen Sauerstoffverbrauch (VO_{2pulm}) teilnehmen. Aufgrund der dadurch entstehenden lokalen Hypoxie ist jedoch auch mit erheblichen pathologischen Veränderungen auf den Stoffwechsel des Alveolarepithels, dessen Integrität und Funktion zu rechnen. Durch die Minderversorgung atelektatischer Bezirke mit Sauerstoff und nutritiven Blutfluss ist zu vermuten, dass es in diesen Arealen zu einer zusätzlichen Schädigung kommt und das Krankheitsbild weiter unterhalten werden kann.

Um sowohl die lokale als auch die globale Hypoxie der Patienten mit akutem Lungenversagen zu beseitigen, wurden verschiedene therapeutische Interventionen entwickelt, um atelektatische Lungenareale wiederzubelüften. Durch Wiedereröffnung von atelektatischen Alveolen können sowohl die lokale Hypoxie und die damit verbundenen induzierten Störungen, wie z.B. die hypoxische pulmonale Vasokonstriktion und die Anhäufung von anaeroben Stoffwechselprodukten beseitigt werden, wie auch die systemische Hypoxie vermindert werden [9].

Um atelektatische Lungenareale wieder dem Gasaustausch zuzuführen, können sogenannte „Rekrutierungsmanöver“ durchgeführt werden. Durch kurzfristige Spitzendruckerhöhung werden Atelektasen wiedereröffnet (open up the lung) und durch einen entsprechenden PEEP offengehalten (keep open the lung) [11]. Dabei übersteigt der inspiratorische Plateaudruck den Alveolenöffnungsdruck und der PEEP liegt über dem Alveolenverschlussdruck [11]. Diese sogenannten „High-Pressure Rekrutierungsmanöver“ können aber auch Risiken wie schwere kardiozirkulatorische Instabilität, Volu- und Barotraumata und sogar eine Verschlechterung der Oxygenierung hervorrufen [12-15]. Einen möglichen Fortschritt zeigt die Arbeit von Odenstedt et al. auf. Hier wurden die konventionellen Manöver einem „Slow Lower Pressure Rekrutment Manöver“ (SLRM: Erhöhung des PEEP über einen längeren Zeitraum) in Bezug auf kardiorespiratorische Parameter gegenübergestellt. Die Verbesserung der Oxygenierung war ausgeprägter und nachhaltiger bei geringeren kardiozirkulatorischen Veränderungen bei SLRM im Vergleich zu den konventionellen Manövern. Bei diesem

Konzept wurde außerdem eine signifikant nachhaltige Steigerung der Compliance in den dorsalen Arealen und Rekrutierung von Alveolen festgestellt [16].

Beim schweren Lungenversagen mit ausgeprägten dorsobasalen Atelektasen führen Rekrutierungsmanöver üblicherweise zu einer Verbesserung der arteriellen Oxygenierung. Ob diese Veränderung der Beatmung ebenfalls einen günstigen Einfluss auf das Lungenparenchym selbst und eine Verbesserung des aeroben Stoffwechsels der Lunge herbeiführen können, ist bis zum heutigen Zeitpunkt nur unzureichend untersucht.

Die vorliegende Arbeit hat es sich im Rahmen einer klinisch prospektiven Studie zum Ziel gestellt, den Effekt eines definierten Rekrutierungsmanövers (PEEP/PEAK-Erhöhung um 10 cmH₂O) auf die alveoläre Sauerstoffutilisation insbesondere den pulmonalen Sauerstoffverbrauch (VO_{2pulm}) zu untersuchen. Der pulmonale Sauerstoffverbrauch wurde als Differenz zwischen dem Sauerstoffverbrauch des gesamten Körpers, gemessen über die indirekte Kalorimetrie (VO_{2cal}), und dem über das inverse Fick'sche Prinzip errechneten Sauerstoffverbrauch (VO_{2Fick}) bestimmt [17]. Aufgrund der Hypothese, dass die Intervention zu einer Steigerung der Anzahl ventilierter Lungenareale und konsekutiven Abnahme der Atelektasen bei ARDS-Patienten führt, könnte vermehrt Sauerstoff in vorher atelektatische Alveolen antransportiert und in den Alveolarzellen verbraucht werden. Ist das von uns durchgeführte Rekrutierungsmanöver in der Lage, vorher verschlossene Lungenareale wieder zu belüften und damit den Sauerstoffverbrauch dieser Lungenareale zu verändern? Nachdem vorher atelektatische Alveolen wieder am Gasaustausch teilnehmen, folgt aufgrund der physiologischen Gefäßregulation der Lunge eine Verbesserung der pulmonalen Perfusion und Abnahme des transpulmonalen Shunts (Q_s/Q_t). Zur Messung der Perfusion im belüfteten Anteil der Lunge wurde der Parameter des pulmonal-kapillären Blutflusses (PCBF) genutzt, welcher über die Methode der partiellen CO₂-Rückatmung ermittelt wurde. Mit Hilfe der Formel nach BERGGREN konnte der transpulmonale Shunt berechnet werden.

Die Druckerhöhung im Thorax durch das Manöver kann, wie oben schon erwähnt, den venösen Rückstrom erheblich beeinträchtigen und zu einer Verminderung des Herzzeitvolumens (HZV) führen. Inwieweit das Rekrutierungsmanöver die Hämodynamik der ARDS-Patienten beeinflusst, sollte in Anbetracht der klinischen Anwendbarkeit ebenfalls näher beleuchtet werden.

Es ergeben sich folgende Fragestellungen im Detail:

Fragestellungen:

1. Welchen Einfluss hat das definierte Rekrutierungsmanöver (PEEP/PEAK-Erhöhung um 10 cmH₂O) auf die alveoläre Sauerstoffutilisation, insbesondere auf den pulmonalen Sauerstoffverbrauch unter der Annahme, dass eine Rekrutierung von atelektatischen Alveolen stattgefunden hat?
2. Spiegelt sich eine Ventilationsverbesserung ebenfalls in der pulmonalen Hämodynamik wider?
3. Welche systemischen hämodynamischen Veränderungen treten während und nach der Intervention auf? Lässt sich das Manöver klinisch durchführen und wie sollte es überwacht werden?
4. Welche therapeutischen oder pathophysiologischen Konsequenzen lassen sich aus den Ergebnissen ableiten?

2. Theoretische Grundlagen

2.1. Physiologie der Lunge

Die Lunge mit ihren kleinsten anatomischen Einheiten, den Alveolen, ist für den Gasaustausch des Körpers mit der Umgebung verantwortlich. Zentrale Bedeutung kommt hierbei der alveolo-kapillären Einheit zu, die aus dem Surfactant, der Alveolarzelle, dem Interstitium und dem Endothel der kapillären Strombahn besteht. Für einen funktionierenden Gasaustausch sind drei Komponenten von essentieller Bedeutung: die Ventilation, die Diffusion und die Perfusion (Abb.2.1., [18]). Störungen können auf jeder Ebene des Gasaustauschs einzeln oder auch kombiniert vorliegen.

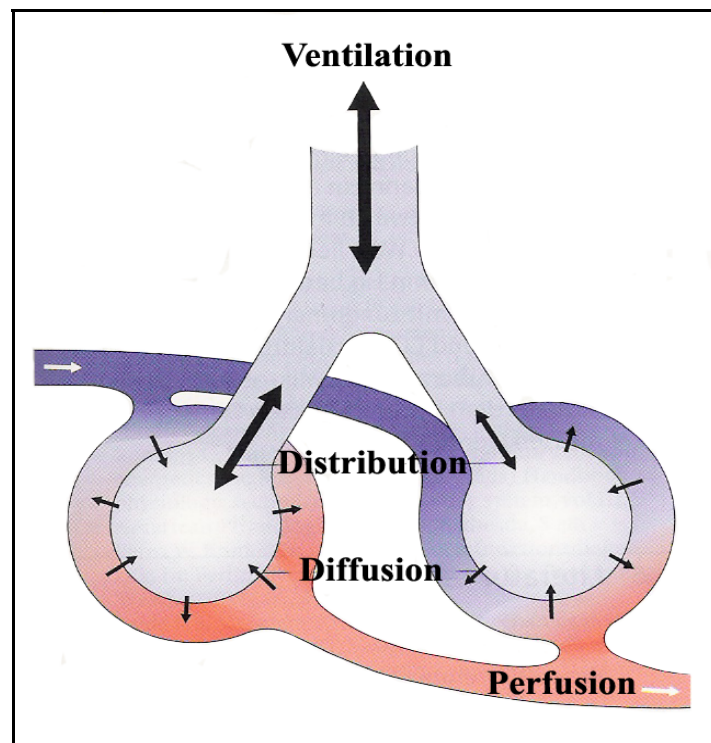


Abb.2.1. Die alveolo-kapilläre Einheit mit den Komponenten des Gasaustauschs (modifiziert nach [19]):

Die Ventilation, die Verteilung (Distribution), die Diffusion des Atemgases und die Perfusion.

Der An- und Abtransport des Atemgases von der Atmosphäre zu den Alveolen wird als Ventilation bezeichnet. Eine verminderte Ventilation (Hypoventilation) kann bis hin zum vollständigen Erliegen gestört sein und die Bildung von Atelektasen begünstigen (siehe Kapitel 2.2.5.). Bei dem Vorgang der Diffusion tritt Sauerstoff aus den Alveolen in die Blutkapillaren und Kohlendioxid aus diesen in die Alveolen entsprechend der Konzentrationsgradienten über. Die Funktion der alveolo-kapillären Einheit ist von der Diffusionsfläche, der Diffusionsstrecke und der Kontaktzeit der Erythrozyten mit der

2. THEORETISCHE GRUNDLAGEN

Membran abhängig. Wird die Diffusionsstrecke z.B. durch die Ansammlung von Ödemflüssigkeit beim akuten Lungenversagen verlängert, kann es zu einer Diffusionsstörung kommen. Das sauerstoffreiche, kohlendioxidarme Blut aus den kleinsten Alveolarkapillaren wird schließlich über die pulmonalen Venen dem Systemkreislauf zugeführt und kann dem Stoffwechsel der Zellen in den peripheren Organen zur Verfügung gestellt werden. Auch auf der Ebene der Perfusion können Störungen vorliegen, die, wie z.B. bei einer Lungenarterienembolie oder beim Schock, die pulmonale Durchblutung erheblich einschränken können [20].

Jede Zelle des Körpers, auch die Alveolarzelle, benötigt für die Aufrechterhaltung ihrer Struktur und jeweiligen Funktionen Energie, welche durch den oxidativen Abbau von Nährstoffsubstraten bereitgestellt wird. Durch die Anwesenheit von Sauerstoff (aerobe Bedingungen) werden in den Zellen vor allem Glukose und Fett verstoffwechselt. Da die meisten Gewebe neben dem physikalisch gelösten Sauerstoff keine weiteren O₂-Reserven haben, kommt es unter hypoxischen (anaeroben) Bedingungen zur Verminderung des oxidativen Stoffwechsels und durch die anaerobe Glykolyse zur Bildung von Laktat, welches nachfolgend sowohl im Gewebe als auch im Blut eine metabolische Azidose hervorrufen und verstärken kann [17;19].

Der Sauerstoffbedarf eines Gewebes wird vom jeweiligen Funktionszustand der Zellen bestimmt. Eine Leistungssteigerung führt zu einer Zunahme des Energieumsatzes und Erhöhung des Sauerstoffbedarfs [17]. Organe mit ausgesprochen hohem Sauerstoffbedarf im Ruhezustand sind das Gehirn, die Leber oder die Niere. Bei Aktivität des menschlichen Körpers kann der Anteil der Skelettmuskulatur am Gesamtbedarf jedoch erheblich ansteigen. Eine Verminderung des Metabolismus durch Erkrankungen wie die Hypothyreose, durch Narkose bzw. Sedierung oder Hypothermie führt zu einer Reduktion des Gesamtsauerstoffverbrauchs, was therapeutisch bei speziellen Krankheitsbildern oder Behandlungskonzepten (z.B. Hypothermie nach Reanimation) ausgenutzt wird [17]. Mit Hilfe der Sauerstoffutilisation, welche als Verhältnis von Sauerstoffverbrauch zu -angebot definiert ist, kann der Umsatz von Sauerstoff im Gewebe quantifiziert werden [19].

Obwohl die Lunge im Gegensatz zu den metabolisch hoch aktiven Organen wie Niere, Leber, Herz oder Gehirn zu denen mit niedrigem eigenen Energiebedarf zählt, muss sie auch selbst mit Sauerstoff und Nährstoffen zum Erhalt der Gewebekontinuität und Funktionsbereitschaft versorgt werden. Der Hauptanteil des zur Verfügung stehenden Sauerstoffs wird für die oxydative Phosphorylierung zur Produktion von Energiephosphaten in den Mitochondrien (Atmungskette) benötigt [17]. Weiterhin verbraucht das Cytochrom P 450 Sauerstoff für den oxidativen Metabolismus der Lunge, welcher eine wichtige Rolle bei der Biotransformation

2. THEORETISCHE GRUNDLAGEN

von Medikamenten, Metabolismus von Steroiden und Detoxifikation von inhalierten Noxen spielt [21]. Obwohl der pulmonale Sauerstoffverbrauch hauptsächlich an parenchymatöse Strukturen gebunden ist, wird zusätzlich Sauerstoff zur Bildung von Radikalen in polymorphkernigen Zellen und Makrophagen benötigt [21]. Ein Anstieg des pulmonalen Sauerstoffverbrauchs bei Patienten mit Pneumonie wird insbesondere auf diesen Pathomechanismus bzw. die Aktivierung der sauerstoffabhängigen Stoffwechselprozesse im infizierten Gewebe zurückgeführt [22]. Das metabolisch aktivste Gewebe des pulmonalen Zellverbands ist das Endothel, welchem große Bedeutung bei der Synthese, Biotransformation und Inaktivierung von vasoaktiven Hormonen (z.B. Serotonin, Noradrenalin, Bradykinin) zukommt [23]. Die enzymatische Synthese von Stickstoffmonoxid (NO), einem potenten Vasodilatator der pulmonalen Strombahn, aus L-Arginin ist ebenfalls ein sauerstoffabhängiger Schritt. Eine Verringerung des Sauerstoffangebots führt zu einer reduzierten NO-Produktion und nachfolgend zur Vasokonstriktion im entsprechend hypoventilierten Lungenareal (HPV-Reaktion) [21]. Des Weiteren zählen die Bildung von proteolytischen Fermenten, Surfactant und Prostaglandinen bzw. Leukotrienen (Cyclooxygenase, Lipoxygenase) zu sauerstoffverbrauchenden Stoffwechselprozessen der Lunge [21;23].

Es existieren insgesamt drei Quellen für die Versorgung der Lunge mit Sauerstoff: die Alveolarluft, das gemischtvenöse Blut und der bronchoarterielle Kreislauf. Der Bronchialkreislauf als sogenannte Vasa Privata dient mit einem Betrag von weniger als 1 % vom Herzzeitvolumen der nutritiven Versorgung des Organs. Die Trachea, die Bronchien, die terminalen Bronchiolen und die Pleura werden mit Blut über die Rami Bronchiales aus der Aorta und 3. Interkostalarterie versorgt. Die venöse Drainage erfolgt über die Vena Azygos in den rechten Vorhof bzw. über die pulmonale Zirkulation in den linken Vorhof und trägt somit zum physiologischen Rechts-Links-Shunt bei. Das Sauerstoffangebot an das Alveolarepithel im Speziellen wird durch die alveoläre Ventilation und die inspiratorische Fraktion von O₂ (FiO₂) bestimmt. D.h. der physikalisch gelöste Sauerstoff beim Gasaustausch diffundiert entlang des Konzentrationsgefälles über die alveolo-kapilläre Membran durch die zu ernährende Alveolarzelle, welche sich zur Deckung des Eigenbedarfs Sauerstoff abzweigt [24]. Dieser Mechanismus wird durch die Tatsache unterstützt, dass bei Lungentransplantationen durch Unterbindung der bronchialen Zirkulation keine Störungen des Gasaustauschs, wohl aber Heilungsstörungen der tracheobronchialen Anastomose auftreten [25]. Man geht davon aus, dass die Sauerstoffversorgung des Alveolarepithels

hauptsächlich über die Alveolarluft realisiert wird, hingegen die Bronchiolen, Pleura, etc. über den Bronchialkreislauf mit Sauerstoff versorgt werden [24].

2.2. Akutes Lungenversagen

2.2.1. Definition und Diagnosekriterien

Das akute Lungenversagen stellt einen polyätiologischen Symptomenkomplex dar, der eine uniforme Reaktion der Lunge auf unterschiedliche Noxen beschreibt und mit einer Letalität von ca. 30 bis 60 % je nach Studie einhergeht [1;26]. Es ist ein Zustand der akuten respiratorischen Insuffizienz, der mit im Röntgen-Thorax sichtbaren diffusen, bilateralen Infiltrationen, einer sauerstoffrefraktären Hypoxämie und einer reduzierten Compliance der Lunge vergesellschaftet ist [2;5;11;27]. Die Diagnose wird hierbei klinisch aufgrund charakteristischer Veränderung des Gasaustauschs und der radiologischen Auffälligkeiten gestellt. Per definitionem sind chronisch pulmonale Erkrankungen sowie eine kardiale Genese durch erhöhten linksatrialen Druck als Ursache der respiratorischen Insuffizienz auszuschließen. Jedoch kann es auch bei diesen speziellen Krankheitsbildern zur zusätzlichen Entwicklung eines ARDS kommen.

Erstmals wurde das ARDS 1967 als Adult Respiratory Distress Syndrome von Ashbaugh et al. als Gegenstück zum IRDS, dem Infant Respiratory Distress Syndrome der Frühgeborenen beschrieben. In dieser Publikation fasste Ashbaugh die essentiellen Merkmale der schweren Dyspnoe, therapierefraktären Hypoxie, verminderten Lungencompliance und diffusen, alveolären Infiltraten im Röntgenthorax sehr gut zusammen [27]. Später erfolgte die Umbenennung vom Adult zum Acute Respiratory Distress Syndrome [28].

Um den Schweregrad dieses Krankheitsbildes präziser zu klassifizieren, wurde von Murray et al. im Jahre 1988 das erste Scoring System für das akute Lungenversagen veröffentlicht (Tab.2.1.). Der sogenannte Lung Injury Score (LIS) oder auch Murray-Score zieht zur Berechnung die radiologischen Veränderungen in den einzelnen Lungenquadranten im Röntgenthoraxbild, den Oxygenierungsindex nach Horowitz, den erforderlichen PEEP und die Compliance heran [29].

2. THEORETISCHE GRUNDLAGEN

Tab. 2.1. „Lung Injury Score“ (LIS) nach Murray [29]		
Röntgen-Thorax	keine alveoläre Verschattung	0
	alveoläre Verschattung in einem Quadranten	1
	alveoläre Verschattung in zwei Quadranten	2
	alveoläre Verschattung in drei Quadranten	3
	alveoläre Verschattung in vier Quadranten	4
Oxygenierungsindex nach Horowitz (OI)	$paO_2/FiO_2 > 300$ mmHg	0
	paO_2/FiO_2 225 - 299 mmHg	1
	paO_2/FiO_2 175 - 224 mmHg	2
	paO_2/FiO_2 100 - 174 mmHg	3
	$paO_2/FiO_2 < 100$ mmHg	4
PEEP	< 5 cmH ₂ O	0
	6 - 8 cmH ₂ O	1
	9 - 11 cmH ₂ O	2
	12 - 14 cmH ₂ O	3
	> 15 cmH ₂ O	4
Compliance des respiratorischen Systems (=AZV/PEAK-PEEP)	80 ml/cmH ₂ O	0
	60 - 79 ml/cmH ₂ O	1
	40 - 59 ml/cmH ₂ O	2
	20 - 39 ml/cmH ₂ O	3
	> 19 ml/cmH ₂ O	4
Die einzelnen ermittelten Werte werden addiert und durch die Anzahl der verwendeten klinischen Komponenten dividiert. Das Ergebnis gibt den Grad der Lungenschädigung wie folgt an:		
Score $< 0,1$	= keine Lungenschädigung	
Score 0,1 - 2,5	= mäßige bis mittelschwere Lungenschädigung (ALI)	
Score $> 2,5$	= schwere Lungenschädigung (ARDS)	

2. THEORETISCHE GRUNDLAGEN

Das American-European Consensus Committee (AECC) erarbeitete 1994 Diagnosekriterien für das akute Lungenversagen, die zu einer Standardisierung der Diagnosestellung geführt haben [2;26;28]. Ein weiterer Vorteil der neuen Consensus-Definition besteht in der Berücksichtigung des Schweregrads des Krankheitsbildes [28]. Anhand des Oxygenierungsindex nach Horowitz (OI) wird hierbei zwischen einem ALI, Acute Lung Injury ($\text{paO}_2/\text{FiO}_2 < 300 \text{ mmHg}$) und einem ARDS, Acute Respiratory Distress Syndrome ($\text{paO}_2/\text{FiO}_2 < 200 \text{ mmHg}$) unterschieden (Tab.2.2.und 2.3.).

Tab.2.2. Diagnosekriterien des ALI

- 1 Plötzliches Auftreten/ Auslösendes Ereignis
- 2 Oxygenierungsindex nach Horowitz: $\text{paO}_2/\text{FiO}_2 < 300 \text{ mmHg}$
- 3 Bilaterale, diffuse pulmonale Infiltrate im Röntgen-Thorax (Schmetterlingsform)
- 4 Ausschluss kardialer Genese ($\text{PAWP} \leq 18 \text{ mmHg}$) und chronisch pulmonaler Erkrankung

Tab.2.3. Diagnosekriterien des ARDS

- 1 Plötzliches Auftreten/ Auslösendes Ereignis
- 2 Oxygenierungsindex nach Horowitz: $\text{paO}_2/\text{FiO}_2 < 200 \text{ mmHg}$
- 3 Bilaterale, diffuse pulmonale Infiltrate im Röntgen-Thorax (Schmetterlingsform)
- 4 Ausschluss kardialer Genese ($\text{PAWP} \leq 18 \text{ mmHg}$) und chronisch pulmonaler Erkrankung

In Kombination mit dem LIS ist die Diagnose ALI/ARDS einfach, rasch und vergleichbar zu stellen.

2.2.2. Epidemiologie

Die Inzidenz des akuten Lungenversagens wird mit 15-34/100 000 Einwohner/Jahr angegeben [30-32]. Die Häufigkeit eines ALI auf Intensivstation beträgt z.B. in Brasilien 3,8 %, wovon 2,3 % der Patienten ein ARDS aufwiesen [33]. In der europäischen ALIVE-Studie wurden bei einer Stichprobe von 6522 Patienten ein Lungenversagen in 7,1 % der Fälle registriert, wobei ein Drittel auf das ALI und 2 Drittel auf das ARDS entfielen [4]. Nach 3 Tagen wurde die Hälfte der ALI-Patienten dem ARDS zugeordnet, was auf einen möglichen Stadienübergang der Erkrankung (Progredienz) hinweist [4].

In der Literatur wird die Mortalität eines akuten Lungenversagens abhängig von der Ätiologie meist zwischen 40 und 60 % angegeben [5;33]. Ursächlich geht die Mehrzahl der Todesfälle auf die Krankheitsbilder Sepsis und Multiorganversagen (MOV) zurück, wobei die Mortalität mit jeder hinzukommenden Organdysfunktion deutlich ansteigt [2;5;34;35]. Das Sterberisiko bis zur Entlassung ist bei Sepsispatienten am höchsten (43 %), gefolgt von Patienten mit

Pneumonie (36 %), Aspiration (37 %), anderen Risikofaktoren (35 %) und Trauma (11 %) [36]. Zwischen einem initialen ALI oder ARDS konnte bezüglich der Mortalität bisher kein Unterschied aufgezeigt werden [30;37;38]. Die ALIVE-Studie konnte in einem 2 Monats-Follow-up die Mortalität eines ALI mit 49,4 % und die eines ARDS mit 57,9 % angeben, wobei eine Assoziation mit dem Alter, der Immuninkompetenz, dem SAPS II-Score, der Organdysfunktionen und pH-Werten unter 7,3 bestand [4].

Milberg und Abel et al. stellten eine Senkung der Mortalität auf ungefähr 30 % im Vergleich zu den Jahren Mitte 1980 bis 1990 fest, welche möglicherweise Folge eines intensiveren Patientenmonitorings, einer Verbesserung der supportiven Therapie, eines potenteren Antibiotikaeinsatzes, etc. sein könnte [3;7;39]. Das ARDS infolge eines Polytraumas ist heutzutage insbesondere durch eine aggressivere präklinische Schocktherapie, verbessertes Schockraummanagement und Damage Control Surgery seltener geworden [40].

2.2.3. Ätiologie

Das Lungenversagen stellt eine uniforme Reaktion des Lungenparenchyms auf unterschiedlichste Noxen dar, die in direkte und indirekte unterteilt werden können (Tab.2.4.). Zu den häufigsten Auslösern unter den direkten Faktoren gehören die Pneumonie bzw. die Aspiration, unter den indirekten die Sepsis bzw. schwere Traumata mit hämodynamischer Instabilität und Transfusionsnotwendigkeit [2;36;41].

Tab.2.4. Ätiologie des akuten Lungenversagens (modifiziert nach [2])	
Direkte pulmonale Schädigung	Indirekte pulmonale Schädigung
Pneumonie	Sepsis, Multiorganversagen
Aspiration	Massivtransfusion
Beinahe-Ertrinken	Polytrauma, Schock
Beatmung: Volu-/Baro-/Bio-/Atelektrauma, Hypoxämie, Hyperoxie (VALI)	Verbrennungen
Lungenkontusion	Pankreatitis, Mesenterialischämie
Lungenarterienembolie	Große chirurgische Eingriffe (Thorax- bzw. Oberbaucheingriffe, extrakorporale Zirkulation)
Inhalationstrauma (Rauch-, Nitrosegas)	Noxen: Paraquat, Heroin, Barbiturate, organische Phosphate
	Hämolyse
	Neurogenes Lungenödem bei erhöhtem intrakraniellen Druck

In einer aktuellen, epidemiologischen Studie konnte sogar ein Zusammenhang zwischen der submassiven Gabe von Erythrozytenkonzentraten und der Entwicklung eines ARDS sowie deren Mortalität nachgewiesen werden [41]. Obwohl die Beatmung bei Patienten mit akutem Lungenversagen lebensrettenden Charakter aufweist, kann diese selbst zusätzliche Schäden am Lungenparenchym induzieren bzw. eine weitere Verschlechterung des Krankheitsbildes hervorrufen. Dem Baro-, Volu-, Bio- und Atelektrauma kommt bei der Entwicklung eines VALI besondere Bedeutung zu (siehe Kapitel 2.2.6.2., [42]). Für die Ausbildung eines ARDS können demnach mehrere Faktoren verantwortlich sein, wobei es zu einer zusätzlichen Schädigung oder Stimulation nach vorausgegangener Schädigungsphase („second hit“) kommen kann [5].

2.2.4. Pathophysiologische Prozesse und klinisch, radiologisches Korrelat

In der initialen Phase des akuten Lungenversagens wird das alveoläre Epithel durch die oben genannten Noxen geschädigt und konsekutiv die Permeabilität der alveolo-kapillären Schranke gestört, so dass sich ein proteinreiches Niederdrucklungenödem mit primär interstitieller, später auch intraalveolärer Manifestation (exsudative Phase) ausbildet [2;7]. Durch eine Vielzahl von klinischen bzw. experimentellen Studien konnte eine komplexe Interaktion zwischen zahlreichen humoralen und zellulären Faktoren gesichert werden, die zu den charakteristischen Veränderungen beim ARDS führen (Abb.2.2.). Aufgrund der Zerstörung des Surfactant durch Plasmaproteine, der Inhibition der Surfactantsynthese, der Ausbildung von hyalinen Membranen sowie der Apoptose von Typ 2-Pneumozyten wird die alveoläre Stabilität durch Erhöhung der Oberflächenspannung vermindert, so dass die Entstehung von Mikroatelektasen begünstigt wird [11]. Die durch die Atelektase mögliche lokale Hypoxie kann zu erheblichen pathologischen Veränderungen im Stoffwechsel der Alveolarzellen, deren Integrität und Funktion führen (siehe Kapitel 2.1., 2.2.5.). Da sich das Gewicht des Lungengewebes beim ARDS mehr als verdoppelt, führt die Erhöhung des hydrostatischen Drucks (Superimposed Pressure) von ventral nach dorsal beim liegenden Patienten insbesondere zum Kollaps der dorsobasalen Areale. Publikationen von Pelosi et al. konnten diesen Sachverhalt durch die Verminderung der Gas/Gewebs-Quotienten in den abhängigen Arealen veranschaulichen [43-45]. Des Weiteren ist das Ausmaß der Atelektasen in der Regel von der Schwere der Erkrankung, der Ödemformation und der Herz- bzw. Thoraxform abhängig [43].

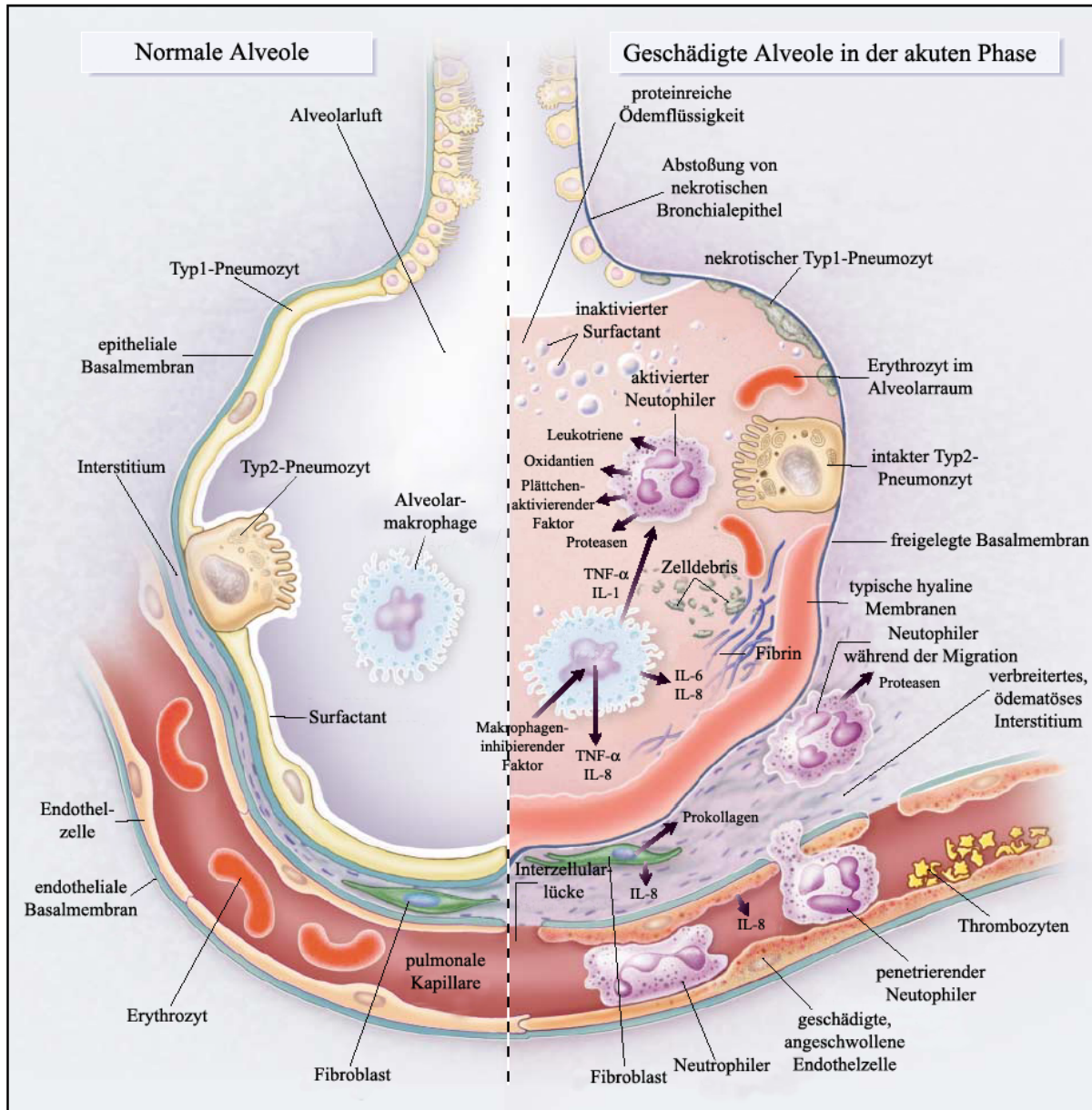


Abb. 2.2. Gegenüberstellung einer normalen versus einer geschädigten Alveole im akuten Stadium des Lungenversagens (modifiziert nach [2])

Die akute Phase ist durch die Schädigung der Typ 1-Pneumozyten mit nachfolgender Nekrose und Gewebsdemarkierung gekennzeichnet, so dass die epitheliale Basalmembran freigelegt wird. Die vorhandenen Alveolarmakrophagen säubern den zellulären Debris und sezernieren Zytokine, vor allem $TNF-\alpha$, welches chemotaktisch wirkt und die neutrophilen Leukozyten aktiviert. Diese adhäreren am geschädigten Endothel, penetrieren, migrieren über das Interstitium in den Alveolarraum und sezernieren dort ihrerseits ebenfalls inflammatorische Zytokine. Durch die Permeabilitätsstörung der alveolar-kapillären Schranke kommt es zur Exsudation von proteinreicher Flüssigkeit, welche zur Inaktivierung des Surfactants führt, die Oberflächenspannung erhöht und zur Mikroatektasenbildung beiträgt. Eine Ausbildung von hyalinen Membranen auf der freiliegenden Basalmembran ist ebenfalls ein typisches Charakteristikum der akuten Phase. Das von den Makrophagen produzierte Interleukin-1(IL-1) stimuliert die Produktion von extrazellulärer Matrix durch die Fibroblasten. Neben den inflammatorischen Zytokinen spielen aber auch zahlreiche antiinflammatorische Faktoren bei der Pathogenese des ARDS eine Rolle.

2. THEORETISCHE GRUNDLAGEN

Im Gegensatz zur Ventilation ist die Perfusion gerade in den basalen Arealen am Besten, was insgesamt zu einer erheblichen Störung des Ventilations-Perfusions-Verhältnisses führt, welche den erhöhten transpulmonalen Shunt und die O₂-refraktäre Hypoxie bedingen [44]. Als physiologische Gegenregulation führt der Mechanismus der hypoxischen Vasokonstriktion (HPV-Reaktion oder Euler Liljestrand-Mechanismus) zu einer Verminderung der pulmonalen Perfusion in atelektatischen Bezirken und zu einem Anstieg des pulmonalarteriellen Drucks [43]. Klinisch manifestiert sich die akute Phase durch den plötzlichen Beginn der respiratorischen Insuffizienz mit Zyanose und Tachypnoe. Blutgasanalytisch handelt es sich zunächst um eine respiratorische Partialinsuffizienz, die dann im Verlauf zur Globalinsuffizienz mit nachfolgender Beatmungsnötigkeit fortschreitet. Trotz der erheblichen Dyspnoe wird meist initial ein normaler Auskultationsbefund erhoben, später hingegen dominieren diffuse Rasselgeräusche [46]. Radiologisch sind erst nach ca. 12 bis 24 Stunden fleckige, asymmetrische Verschattungen über allen Quadranten sichtbar, die nicht von einem kardiogenen Lungenödem zu unterscheiden sind [46]. In der Computertomographie (CT) zeigen sich das alveoläre Ödem, die Atelektasen bzw. die Konsolidierungsabschnitte überwiegend in den abhängigen Lungenarealen. Die Menge an nichtbelüfteten Arealen in der Computertomographie korreliert mit dem Ausmaß der Hypoxämie und des transpulmonalen Shunts [47].

Nach 5 bis 7 Tagen wird das alveoläre Exsudat durch Fibroblasten organisiert und es beginnt die sogenannte proliferativ-fibrosierende Spätphase bzw. fibrosierende Alveolitis, die in den Endzustand der irreversiblen Lungenfibrose mit konsekutivem Umbau pulmonaler Gefäße und Entwicklung emphysematöser Areale übergeht [7]. Klinisch persistieren die Probleme der arteriellen Hypoxämie und verminderten Compliance. Als Folge des pulmonalen Gefäßumbaus dominieren jetzt pulmonale Hypertonie mit zunehmender Rechtsherzinsuffizienz das klinische Bild [48]. In 10 - 13 % der Fälle kann es bedingt durch die charakteristischen Veränderungen des Lungenparenchyms zur Ausbildung eines Pneumothorax kommen [48;49]. Computertomographisch sind diffuse interstitielle Verdichtungen und subpleurale Zysten bzw. Bullae sowohl in abhängigen als auch in nicht abhängigen Arealen sichtbar [47].

In einigen Fällen kommt es zur Überwindung der akuten Phase und zur Restitution, die schon wenige Stunden nach Intubation und Beatmung beginnen kann. Eine Wiederherstellung der alveolo-kapillären Einheit findet durch Beseitigung der Ödemflüssigkeit (Lymphdrainage) und Reepithelisation ausgehend von den Typ 2-Pneumozyten statt [2;7]. Klinisch äußert sich die Restitution durch die Verbesserung der Hypoxämie und Compliance. Schon 6 Monate nach Krankenhausentlassung normalisierten sich die Lungenvolumina und spirometrischen

Messungen bei Überlebenden, wohingegen die Diffusionskapazität auch nach 12 Monaten verringert war [50]. Ebenso bildeten sich die radiologischen Veränderungen meist innerhalb eines Jahres zurück [2;46]. Insbesondere nach schwerem ARDS und langer Beatmungsdauer können Residuen wie Beeinträchtigungen bei körperlicher Tätigkeit und leichte Obstruktion/Restriktion zurückbleiben [5].

2.2.5. Atelektasen

Eine Atelektase ist als fehlende Belüftung von kollabierten Alveolen definiert [20]. Bei einer Dystelektase (Minderbelüftung) handelt es sich lediglich um eine Verminderung der Ventilation in diesen Arealen. Dabei steigt die Gewebedichte (z.B. messbar im CT) in den atelektatischen Lungenabschnitten durch die relative Verschiebung von Luft zu Gewebe deutlich an [44]. Als mögliche Ursachen kommen z.B. Kompression von außen, Obstruktion der zuführenden Luftwege, alveoläres Ödem oder Surfactantmangel in Frage. Ohne die Oberflächenspannung reduzierende und damit Alveolen stabilisierende Wirkung von Surfactant würden Alveolen zum Kollabieren tendieren, da ausgeprägte Anziehungskräfte an jeder Gas-/Flüssigkeitsphase wirksam werden (IRDS-Pathogenese) [19].

Unter physiologischen Bedingungen diffundiert das in der Alveole eingeschlossene Gasvolumen entsprechend der Konzentrationsgradienten in die Kapillaren bis die Unterschiede vollständig ausgeglichen sind. D.h. die Sauerstoff- und Kohlendioxidpartialdrücke in der Alveole entsprechen denen im gemischtvenösen Blut. Der intraalveoläre Stickstoffgehalt von ca. 80 % verhindert das Kollabieren der Alveole. Jedoch bei Beatmung mit erhöhtem FiO_2 und gleichzeitiger Hypoxämie kommt es durch die verstärkte Resorption des Gasvolumens zum Kollaps der Alveole (Resorptionsatelektase) [9;10;20]. Wie oben schon erwähnt, verursacht die alveoläre Hypoxie ($pAO_2 < 60$ mmHg) eine reflektorische Einschränkung der Perfusion im atelektatischen Areal durch Vasokonstriktion (HPV-Reaktion). Dadurch wird das gemischtvenöse Blut sinnvollerweise von schlecht in besser belüftete Lungenareale umverteilt. Diese Einschränkung der Perfusion in atelektatischen Lungenabschnitten ist jedoch nicht 100 %ig, so dass weiterhin desoxygeniertes Blut ohne Beteiligung am Gasaustausch in den Systemkreislauf fließt und zum transpulmonalen Shunt beiträgt (siehe Kapitel 3.4.3., [51]).

Aufgrund der fehlenden Ventilation wird das Sauerstoffangebot für die Alveolarzellen selbst stark eingeschränkt, so dass durch die anaerobe Glykolyse Laktat produziert wird, welches von den Alveolarzellen nicht verstoffwechselt werden kann, aber sowohl die lokale als auch die globale Azidose verstärkt. Hierbei konnte von Kellum et al. festgestellt werden, dass der

transpulmonale Laktatgradient bei Patienten mit ALI signifikant erhöht ist und positiv mit dem Lung Injury Score korreliert [52]. Diese genannten Umstellungen des Zellstoffwechsels sind zunächst reversibel, können jedoch bei länger andauernder Hypoxie zum irreversiblen Zelltod führen.

Wir nehmen an, dass der pulmonale Sauerstoffverbrauch aufgrund der oben beschriebenen, pathophysiologischen Prozesse in nicht ventilierten Lungenarealen stark beeinträchtigt ist und zur Schädigung der Alveolarzellen beitragen kann. Um insbesondere die Sauerstoffutilisation der atelektatischen Bezirke zu verbessern, haben wir ein definiertes Rekrutierungsmanöver (PEEP/PEAK + 10 cmH₂O) zur Wiederbelüftung von Alveolen durchgeführt. Die damit verbundene Zuführung von Sauerstoff in diese Lungenareale führt zur Wiederaufnahme des aeroben Stoffwechsels. Folglich würde der pulmonale Sauerstoffverbrauch nach einem Rekrutierungsmanöver ansteigen. Die Verbesserung der Ventilation führt zur konsekutiven Zunahme der Perfusion, so dass der transpulmonale Shunt reduziert wird. Die Hypothese der Arbeit ist: Inwieweit kann ein Rekrutierungsmanöver mit einer PEEP/PEAK-Erhöhung um 10 cm H₂O den Sauerstoffverbrauch der Lunge verbessern und wie werden die systemischen Parameter des Sauerstoffmetabolismus beeinflusst?

2.2.6. Therapieansätze bei ALI und ARDS

2.2.6.1. Kausale Therapie

Nach Identifizierung des auslösenden Ereignisses sollte beim ARDS eine adäquate Therapie der Grunderkrankung erfolgen, wie z.B. eine adäquate Volumentherapie und Stabilisierung von Frakturen beim Polytrauma, Behandlung einer Pneumonie oder chirurgische Herdsanierung und Antibiotikatherapie bei der Sepsis. Der Erfolg der symptomatischen Maßnahmen und das Überleben hängen maßgeblich von der kausalen Therapiestrategie ab.

2.2.6.2. Beatmungstherapie

Unabhängig von der kausalen Therapie liegt das Hauptaugenmerk beim akuten Lungenversagen in der Wiederherstellung einer adäquaten Oxygenierung mittels Beatmung und Minimierung der lebensbedrohlichen Hypoxämie [7;43]. Hierbei sollten nicht normwertige Blutgasanalysen das Ziel der Beatmungsstrategie sein, sondern durch atraumatische Ventilation eine zusätzliche Schädigung des Lungenparenchyms vermieden werden [6]. Obwohl es sich beim ARDS um einen diffusen Lungenschaden handelt, besteht vor allem für die gut ventilerten, ventralen Areale die Gefahr der Überdehnung

(Overdistention) durch Anwendung zu hoher Beatmungsdrücke oder –volumina [5;11]. Dieses Volu- bzw. Barotrauma kann zur Entstehung eines „ventilator-assoziierten lung injury“ führen. Ebenso können zyklisches Wiedereröffnen von Alveolen (Atelektrauma), Scherstress zwischen belüfteten und unbelüfteten Lungenarealen und dadurch hervorgerufene Mediatorenfreisetzung (Biotrauma) zur Ausbildung eines VALI beitragen [42].

Aus diesen Erkenntnissen definieren sich die Grundsätze der „protektiven Beatmung“ beim ARDS wie folgt:

- Schutz von gesunden Lungenarealen (Überdehnung)
- Vermeidung von O₂-Toxizität
- Rekrutierung von infiltrierten, atelektatischen Arealen
- Vermeidung von Totraumventilation und
- frühzeitige Spontanatmung.

Entgegen der konventionellen Beatmungsstrategie sind die Bestandteile der lungenprotektiven Beatmung: niedrigere Atemzugvolumina (~ 6 ml/kgKG), Spitzendrucklimitierung (< 30 cmH₂O), Anwendung eines adäquaten PEEP und permissive Hyperkapnie. Für die protektive Beatmung konnten sowohl eine reduzierte pulmonale als auch systemische Zytokinantwort nachgewiesen werden [2;8;53]. Die Arbeitsgruppe von Hickling und Amato et al. fanden erste Hinweise für die protektive Strategie bezüglich harter Endpunkte (Mortalität) [34;54-58]. In der 2000 veröffentlichten Multicenterstudie des ARDS-Network mit 861 Patienten konnte eine signifikante Reduktion der Mortalität (31 % versus 39,8 %) in der Studiengruppe mit der protektiven Beatmungsstrategie (AZV ~ 6 ml/kgKG, Spitzendruck < 30 cmH₂O) gegenüber der konventionellen Ventilation mit 12 ml/kgKG festgestellt werden [8]. Der Alveolarkollaps, der durch die Beatmung mit niedrigen Atemzugvolumina entsteht, kann durch die gleichzeitige Anwendung eines entsprechend hohen PEEP vermindert werden [59]. Die möglicherweise durch kleine Beatmungsdruckamplituden auftretende Hypoventilation wird nach der Konzeption der permissiven Hyperkapnie toleriert oder ggf. durch Steigerung der Atemfrequenz kompensiert [11].

Die Anwendung von PEEP im Beatmungsregime ist eine übliche Methode zur Verbesserung der Oxygenierung beim ARDS, so dass der FiO₂ reduziert und O₂-Toxizität vermieden werden kann [2;43;60]. PEEP sollte den endexpiratorischen Kollaps und den zyklischen Wiederverschluss von Alveolen verhindern, die Wiedereröffnung stabilisieren und der Mikroatektasenbildung entgegenwirken (Abb.2.3., [5;43;45;61]). Konsolidierte, atelektatische Areale liegen zwischen gesunden Lungenarealen, d.h. Regionen mit unterschiedlichen Druck-Volumen-Kurven sind den gleichen Spitzen- und PEEP-Drücken ausgesetzt [5]. Dadurch entsteht vermehrter Scherstress zwischen hypo- und hyperventilierten

Lungenarealen, die ein Acute Lung Injury selbst auslösen bzw. verschlimmern können [7;15]. Durch die Anwendung von positiv endexpiratorischem Druck kann die Ventilation homogenisiert und die Scherkräfte zwischen den Alveolarwänden minimiert werden [42;47]. In einer post hoc-Analyse der Daten von Amato et al. konnte bei der Anwendung eines PEEP größer 12 cmH₂O im Gegensatz zu geringeren Werten eine signifikante Verbesserung des Überlebens, insbesondere für die Gruppe PEEP > 16 cmH₂O, festgestellt werden [54;62].

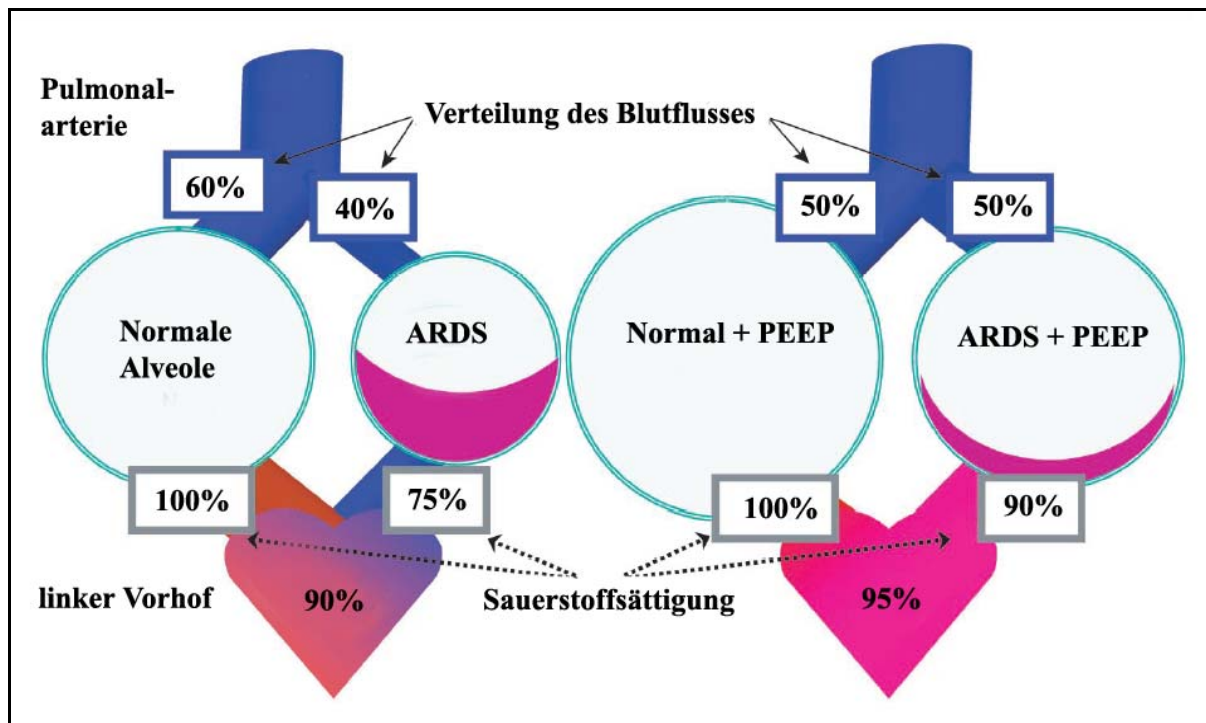


Abb.2.3. Auswirkung von PEEP auf die Alveole bei Patienten mit ARDS (modifiziert nach [5])

Beim ARDS führen die oben erläuterten Pathomechanismen, insbesondere das ausgeprägte alveoläre, proteinreiche Ödem, zur Destabilisierung von Alveolen und Atelektasenbildung. Aufgrund des erhöhten transpulmonalen Rechts-Links-Shunts wird die Oxygenierung des gesamten Körpers erheblich beeinträchtigt ($SaO_2 = 90\%$). PEEP stabilisiert die vom Kollaps bedrohten Alveolen insbesondere am Ende der Expiration. Eine Verbesserung der Oxygenierung ($SaO_2 = 95\%$) aufgrund einer verstärkten pulmonalen Durchblutung und eines reduzierten transpulmonalen Shunts sind die Folgen.

Um atelektatische Lungenareale wieder dem Gasaustausch zuzuführen, können in der klinischen Routine Rekrutierungsmanöver angewendet werden. Durch kurzfristige Spitzendruckerhöhung werden atelektatische Lungenareale wiedereröffnet (open up the lung) und durch einen entsprechenden PEEP offengehalten (keep open the lung) [11]. Hierfür wird ein inspiratorischer Plateaudruck, der über dem Alveolenöffnungsdruck liegt, und ein adäquater PEEP über dem Alveolenverschlussdruck appliziert [11]. Auf der anderen Seite besitzt ein hoher PEEP selbst das Potential für eine Rekrutierung von Alveolen über die Zeit [63;64]. Weitere Methoden der Wiederbelüftung von Alveolen sind die Anwendung von intermittierender Seufzerbeatmung oder die Bauchlage insbesondere als Rescue-Therapieoption zur Überwindung hypoxischer Krisen [62]. Der Erfolg der Rekrutierung ist

abhängig von der zugrunde liegenden Erkrankung, der Dauer des ARDS und der Methodik des Rekrutierungsmanövers [15;62]. Insbesondere bei frühen Krankheitsstadien (< 72 Stunden), beim extrapulmonalen ARDS und hoher Elastizität des Thorax konnten durch ein entsprechendes Rekrutierungsmanöver eine Verbesserung des Gasaustauschs erzielt werden [15].

Nachteilig bei der Anwendung von positiv endexpiratorischem Druck ist die Verminderung des venösen Rückstroms zum Herzen und damit die Reduktion des Herzzeitvolumens. Dieser Effekt ist insbesondere bei Patienten ohne Flüssigkeitsüberladung bzw. mit Volumenmangel beschrieben [65]. Weitere unerwünschte Wirkungen von PEEP bzw. eines Rekrutierungsmanövers sind die Reduktion des cerebralen Blutflusses und die Barotraumagefahr [15]. Der optimale PEEP beschreibt einen Zustand, bei dem endexpiratorisch die wenigsten Atelektasen bei Minimierung von Überdehnung und hämodynamischen Auswirkungen auftreten [43].

2.3. Bestimmung des pulmonalen Sauerstoffverbrauchs

Der Sauerstoffverbrauch (VO_2) des Organismus ist definiert als die pro Minute aufgenommene O_2 -Menge und kann bei intubierten, maschinell beatmeten Patienten mittels zwei verschiedener Methoden bestimmt werden [66]. Zum einen kann der VO_2 des gesamten Organismus mit der indirekten Kalorimetrie gemessen, zum anderen über das inverse Fick'sche Prinzip unter Verwendung der Thermodilutionsmethode berechnet werden [17]. Die zugrundeliegenden Methoden und Algorithmen beider Messverfahren werden in Kapitel 3.4. der Dissertation ausführlich dargestellt, so dass an dieser Stelle darauf verzichtet wird.

Beim direkten Vergleich fanden viele Autoren eine Differenz zwischen beiden Verfahren der Sauerstoffverbrauchsermittlung. Der über das inverse Fick'sche Prinzip errechnete Sauerstoffverbrauch ergab tendenziell niedrigere Absolutwerte als der kalorimetrisch bestimmte Sauerstoffverbrauch [66-69]. Nachdem schon 1970 beide Methoden im Rahmen einer tierexperimentellen Studie bei granulomatöser Lungenerkrankung genutzt wurden, versuchte Light et al. 1988 den pulmonalen Anteil am Gesamtsauerstoffverbrauch zu erhöhen, indem er bei den Versuchstieren eine Pneumonie induzierte [70;71]. Es gelang ihm, einen signifikant höheren VO_{2pulm} in der Pneumoniegruppe nachzuweisen, da sich hierbei der Unterschied zwischen beiden Verfahren noch deutlicher herauskristallisierte [70]. In der 2000 von Epstein et al. publizierten prospektiven Studie mit 38 beatmeten, polytraumatisierten Patienten konnte ebenfalls der Unterschied zwischen Kalorimetrie und invasiver Bestimmung des Sauerstoffverbrauchs sicher festgestellt werden [66].

2. THEORETISCHE GRUNDLAGEN

Die Ursache für den existierenden Unterschied zwischen beiden Methoden wurde in der Sauerstoffgehaltsdifferenz zwischen dem arteriellen und gemischt-venösen Blut bei der Berechnung des inversen Fick'schen Prinzips gesehen, da diese den Sauerstoffverbrauch des Lungengewebes und des Bronchialbaums vernachlässigt (Abb.2.4., [67]).

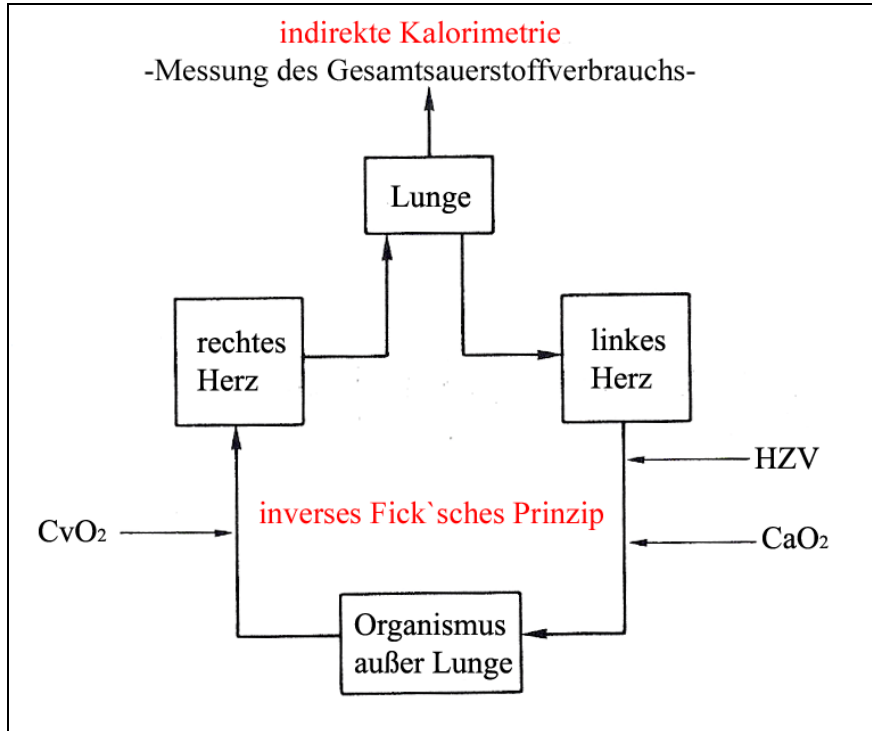


Abb.2.4. Methoden der Sauerstoffverbrauchsmessung (modifiziert nach [17])

Das inverse Fick'sche Prinzip nutzt für die Berechnung des Sauerstoffverbrauchs die Parameter HZV, CaO_2 und CvO_2 , die jedoch den pulmonalen Sauerstoffverbrauch nicht berücksichtigen (siehe Kapitel 3.4.1.). In der Abbildung wird deutlich, dass die Messung des VO_2 mittels indirekter Kalorimetrie den Sauerstoffverbrauch des gesamten Körpers, einschließlich des pulmonalen Anteils, erfasst.

Folglich wird angenommen, dass der Sauerstoffverbrauch der Lunge (VO_{2pulm}) als methodenbedingte Differenz zwischen dem kalorimetrisch gemessenen Sauerstoffverbrauch (VO_{2cal}) und dem über das inverse Fick'sche Prinzip berechneten Sauerstoffverbrauch (VO_{2Fick}) beschrieben werden kann (Formel 2.1.,[17]).

$VO_{2pulm} = VO_{2cal} - VO_{2Fick}$	VO_{2pulm} = pulmonaler Sauerstoffverbrauch VO_{2cal} = VO_2 mittels indirekter Kalorimetrie VO_{2Fick} = VO_2 mittels inversen Fick'schen Prinzips
---------------------------------------	---

Formel 2.1.

2. THEORETISCHE GRUNDLAGEN

Beim gesunden Menschen stellt der pulmonale Sauerstoffverbrauch einen relativ geringen Anteil von ca. 6 % am Sauerstoffverbrauch des gesamten Körpers dar, der unter pathologischen Bedingungen, wie z.B. einer Pneumonie, deutlich ansteigen, aber auch durch die pathophysiologischen Prozesse in den Alveolen (Atelektasen) beeinträchtigt werden kann [24;70]. Um der Hauptaufgabe Gasaustausch für den Gesamtorganismus nachzukommen und die Integrität der Lunge zu gewährleisten, finden verschiedene spezielle, sauerstoff- und energieverbrauchende Aufgaben, wie z.B. die Verteilung von Atemluft und Blut, die Herstellung von Surfactant, die bronchiale Clearance, etc. in der Lunge statt (siehe Kapitel 2.1., [21]).

Eine direkte Messung des pulmonalen Sauerstoffverbrauchs ist lediglich unter totaler extrakorporalen Perfusion im Sinne einer Operation mit kardiopulmonalem Bypass (CPB) möglich, da hierbei die Lunge vom pulmonalarteriellen Blutfluss separiert wird. Loer et al. ermittelte 1997 den pulmonalen Sauerstoffverbrauch lungengesunder Patienten unter CPB-Bedingungen mit ca. 11 ml/min, was etwa 6 % des Gesamtkörperverbrauchs entspricht [24]. Jedoch wurde dieser Betrag unter hypothermen Bedingungen und in tiefer Narkose ermittelt, so dass möglicherweise der VO_{2pulm} bei lungengesunden, normothermen und analgosedierten Patienten einen höheren Anteil am Gesamtsauerstoffverbrauch darstellt.

Unter klinischen Bedingungen auf der Intensivstation kann der pulmonale Sauerstoffverbrauch lediglich als Differenz zwischen indirekter Kalorimetrie und inversen Fick'schen Prinzip bei intubierten, maschinell beatmeten Patienten bestimmt werden. Insbesondere bei akuten Lungenerkrankungen wie ALI und ARDS könnte der Bestimmung dieser Größe besondere Bedeutung zukommen, um möglicherweise Rückschlüsse auf den Stoffwechselzustand des Alveolarepithels zu ziehen. Die grundlegende Hypothese der vorliegenden Arbeit lautet: Führt ein definiertes Rekrutierungsmanöver (PEEP/PEAK + 10 cmH₂O) zur Wiederbelüftung von atelektatischen Lungenarealen und kann dieser lokale Benefit für den Stoffwechsel des Epithels mit der Bestimmung des pulmonalen Sauerstoffverbrauchs nachgewiesen werden?

3. Material und Methodik

3.1. Studienkriterien

Patienten der Intensivstation der Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie des Uniklinikums Dresden, welche die Diagnose eines mäßigen bis schweren Lungenversagens aufwiesen, nahmen an der klinisch-prospektiven Studie zur Messung des pulmonalen Sauerstoffverbrauchs während eines Rekrutierungsmanövers teil. Hierbei wurden für die Diagnosestellung die oben angeführten Consensus-Kriterien zugrundegelegt und der Schweregrad des Lungenversagens mittels Lung Injury Score nach Murray bestimmt (Tab. 2.1.- 2.3.). Die Patienten mit einem ALI oder ARDS wurden in konsekutiver Reihenfolge hinsichtlich der Ein- und Ausschlusskriterien gescreent und konnten bei Erfüllung dieser in die Studie aufgenommen werden. Zu den Einschlusskriterien gehörten neben Intubation und kontrollierter Beatmung ein erweitertes hämodynamisches Monitoring mittels invasiver Blutdruckmessung und Pulmonalarterienkatheter (Tab.3.1.). Die genannten Messkatheter wurden grundsätzlich aus klinischer Indikation initiiert und nicht erst zu Studienzwecken angebracht. Ein Votum der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät TU Dresden (EK 123082003) lag vor.

Tab.3.1. Einschlusskriterien

1. Diagnose eines ALI bzw. ARDS laut Consensus-Kriterien (Tab.2.2.und 2.3.)
2. Intubation und kontrollierte Beatmung
3. Arterielle Blutdruckmessung und Pulmonalarterienkatheter

Die Patienten konnten nicht eingeschlossen werden, wenn eines der folgenden Ausschlusskriterien zutraf (Tab.3.2.):

Tab. 3.2. Ausschlusskriterien

1. Hämodynamische Instabilität
2. Intrakranieller Druck (ICP) > 15 mmHg
3. $\text{FiO}_2 > 0,6$
4. Schwere chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)
5. Bronchopleurale Fistel
6. Hepatopathien mit Child's Grade C
7. Schwangerschaft
8. Temperatur > 38,5 °C

3. MATERIAL UND METHODIK

Vor Messbeginn wurde insbesondere auf den Volumenstatus des einzelnen Patienten geachtet, da eine PEEP/PEAK-Steigerung um 10 cmH₂O aufgrund der Behinderung des venösen Rückstroms unter hypovolämischen Bedingungen zum Blutdruck- und HZV-Abfall führen konnte. Für die Messung des PCBF mittels partieller CO₂-Rückatmung waren kontrollierte Beatmungsbedingungen notwendig, die in seltenen Fällen durch zusätzliche Hypnosevertiefung und ggf. Relaxierung erreicht wurden (Tab.3.3.).

Tab. 3.3. Ausgangsbedingungen vor Messbeginn

1. Normovolämie
2. Kontrollierte Beatmung

Das Messprotokoll wurde aus Sicherheitsüberlegungen vorzeitig abgebrochen werden, wenn nach dem Manöver eine hämodynamische Instabilität im Sinne eines HZV-Abfalls von > 30 % bzw. eines Abfalls des mittleren arteriellen Drucks (MAP) von > 20 % oder ein Herzfrequenzanstieg von > 30 % auftrat. Auch ein Anstieg des intrakraniellen Drucks (ICP) > 15 mmHg durch die Intervention führte zum sofortigen Abbruch der Messung (Tab.3.4).

Tab.3.4. Abbruchkriterien

1. Abfall des HZV > 30%
2. Abfall des MAP > 20%
3. Anstieg der Herzfrequenz > 30 %
4. Anstieg des ICP > 15 mmHg

3.2. Patienten

Obwohl die Patienten der anästhesiologischen Intensivstation über 4 Jahre (von 03/2002 bis 07/2005) auf mögliche Studienpatienten gescreent wurden, konnte die Mehrzahl der Patienten von Studienbeginn bis 10/2003 an der Studie teilnehmen. Von insgesamt 17 hinsichtlich der Studienkriterien überprüften Patienten wiesen 16 ein mäßiges bis schweres Lungenversagen auf. In einem Fall konnten die Consensus-Kriterien nicht bestätigt werden, so dass die Diagnose nicht gestellt werden konnte. Bei zwei der eingeschlossenen Patienten führten Gerätedefekte zum Abbruch der Studiendurchführung. Diese Fehler bestanden zum einen in der fehlenden Aspiration von gemischt-venösem Blut über den Pulmonalarterienkatheter, zum anderen in einer falschen Messung des Sauerstoffverbrauchs durch ein defektes Kalorimeter. Hämodynamische Instabilität führte in einem Fall zum Ausschluss eines ARDS-Patienten. Somit konnten von initial 17 Patienten 13 in die vorliegende Studie eingeschlossen und die Messung anhand des Studienprotokolls korrekt und vollständig durchgeführt werden. Tabelle 3.5. gibt einen Überblick über die Charakteristika der gemessenen Studienteilnehmer.

Tab. 3.5. Allgemeine Charakterisierung der Patienten									
ID	Alter	Geschlecht	Größe	P.B.W.	Grundkrankheit	ARDS/ALI	LIS	APACHE II	SAPS II
1	69	w	166	58	Mesenterialinfarkt	ALI	2	22	39
2	71	m	160	57	Schwere Sepsis	ALI	2	26	41
3	50	w	160	52	Schwere Sepsis	ARDS	3,25	31	60
					Aspirationspneumonie				
4	50	m	170	66	Schwere Sepsis	ARDS	2,5	36	64
5	72	m	188	82	Pneumonie	ARDS	2,25	24	62
6	63	w	160	52	Pneumonie	ARDS	3,25	21	49
7	65	m	170	66	Nekrotisierende Pankreatitis	ARDS	2,25	31	65
8	17	m	175	71	Bronchopneumonie	ARDS	3,25	17	31
9	69	w	165	57	Schwere Sepsis	ALI	1,5	25	45
					Aspirationspneumonie				
10	74	m	180	75	Schwere Sepsis	ARDS	2,75	16	51
					Fournier Gangrän				
11	57	m	170	66	Schwere Sepsis	ALI	2	19	39
12	24	m	190	84	Süßwasseraspiration	ARDS	3	15	32
13	51	m	180	75	Akute Pankreatitis	ARDS	2,75	28	48

Erläuterungen zu Tab.3.5.:

ID = Identifikationsnummer, Alter in Jahren, m = männlich, w = weiblich, Größe in cm, Gewicht als P.B.W. = Predicted Body Weight in kg [72]:

■ weiblich: $P.B.W. = 45,5 + 0,91 * (Größe(cm) - 152,4)$

■ männlich: $P.B.W. = 50 + 0,91 * (Größe(cm) - 152,4)$

Unterscheidung in ALI/ARDS anhand den oben unter Tab. 2.2. und 2.3. genannten Kriterien, LIS = Lung Injury Score (siehe Tab. 2.1.), APACHE II = Acute Physiology And Chronic Health Evaluation, SAPS II = Simplified Acute Physiology Score ([73])

3.3. Allgemeine Messmethodik

3.3.1. Monitoring und Untersuchungen

Sämtliche Standardparameter des Monitorings wurden mit dem Intensivmonitor (CMS Monitoring System, Philips Medizinsysteme Böblingen GmbH, Deutschland) dargestellt und berechnet. Das Elektrokardiogramm (EKG) wurde über ein 3-Pol EKG-Kabel kontinuierlich abgeleitet und meist die Ableitung II nach Einthoven zur Angabe der Herzfrequenz dargestellt. Die Oxygenierung des Hämoglobins wurde mittels Pulsoxymetrie bestimmt und als Sauerstoffsättigung in % am Monitor abgebildet. Der arterielle Blutdruck wurde kontinuierlich in der Arteria Radialis invasiv gemessen. Dazu wurde ein Druckwandlersystem von Medex Medical[®] (Rossendale Lancashire, Großbritannien) verwendet. Die Druckkurve, der systolische (p_{sys}), der diastolische (p_{dia}) und der mittlere arterielle Druck (MAP) in mmHg waren in der Standardanzeige des Monitors enthalten. Alle Patienten verfügten über einen meist 3-lumigen, zentralen Venenkatheter (ZVK, Blue Flex Tip[®], ARROW International, Reading, USA), der über die üblichen Zugangswege via Vena Subclavia, Anonyma oder Jugularis Interna platziert wurde. Der ZVK wurde sowohl zur zentralvenösen Applizierung von Medikamenten und Infusionen als auch zur Messung des zentralvenösen Drucks (ZVD) genutzt, welcher über den Druckwandler des arteriellen Systems bestimmt wurde. Mittels des über eine 8 F Schleuse (Percutaneous Sheath Introducer Set[®], ARROW International, Reading, USA) in eine zentrale Vene eingebrachten Pulmonalarterienkatheters (Opticath[®] 7,5 F, Hospira, Lake Forrest, USA) konnte über das distale Lumen der pulmonalarterielle Druck (PAP) kontinuierlich analog zum arteriellen Drucksystem gemessen werden (siehe auch Abb.3.1.). Diskontinuierlich wurde durch Aufblasen des Verschlussballons des PAK mit Luft der pulmonalkapilläre Verschlussdruck oder Wedgedruck (PAWP) gemessen, der dem linksatrialen Druck entspricht und somit indirekt Aussagen über die linksventrikuläre Vorlast und damit über die myokardiale Pumpfunktion ermöglicht. Das Herzzeitvolumen wurde diskontinuierlich mittels der unten ausgeführten Thermodilutionsmethode ermittelt (siehe Kapitel 3.4.1.). Arterielle und gemischt-venöse Blutgasanalysen (BGA) zur Überprüfung der Oxygenierung und Ventilation wurden routinemäßig alle 4 bis 6 Stunden aus den jeweiligen Kathetern entnommen und am Radiometer ABL 625[®] (Kopenhagen, Dänemark) temperaturkorrigiert analysiert. Die Ausscheidung wurde in den meisten Fällen über einen transurethral gelegten Blasenkateter (Latex-Foley-Katheter[®], Tyco/Healthcare, Gosport, Großbritannien) bzw. in einem Fall auch über einen suprapubischen Katheter als Stundenurinportionen in ml überwacht. Bei den Patienten wurde aller 24 Stunden eine Röntgenaufnahme des Thorax angefertigt, so dass die betroffenen Lungenquadranten für die

Errechnung des LIS aktuell bestimmt werden konnten. Außerdem wurde täglich klinische Chemie des venösen Blutes und Mikrobiologie sämtlicher Sekrete veranlasst.

3.4. Spezielle Messmethodik

3.4.1. Thermodilution und inverses Fick'sches Prinzip

Mit Hilfe der Thermodilutionsmethode kann das Herzzeitvolumen (HZV) eines Patienten invasiv bestimmt werden. Das Herzzeitvolumen bzw. Cardiac Output (CO) ist die Blutmenge in Litern, welche der rechte bzw. der linke Ventrikel in einer Minute auswirft [74]. Für die HZV-Messung mittels Thermodilutionsmethode kann ein Pulmonalarterienkatheter (PAK) nach SWAN-GANZ oder PiCCO-Katheter verwendet werden (Abb.3.1., [75]).

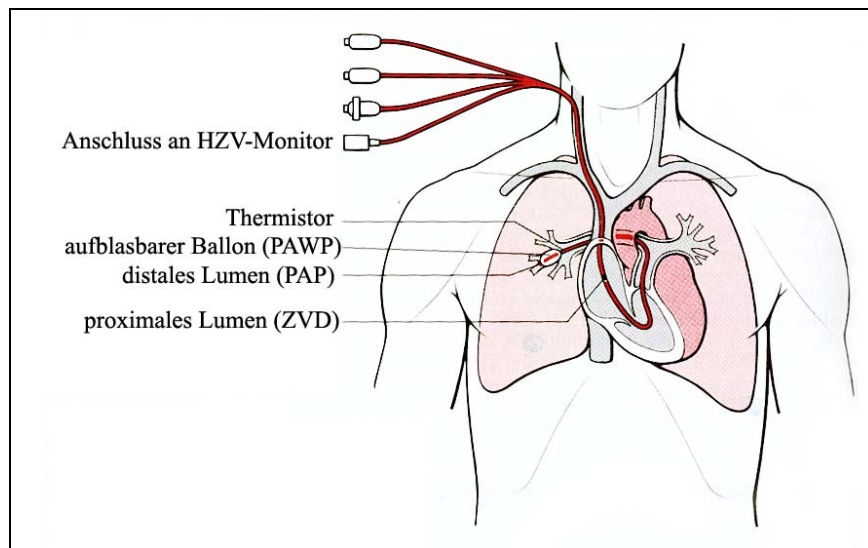


Abb.3.1. Pulmonalarterienkatheter nach Swan-Ganz (modifiziert nach [76])

Der PAK wird über eine, hier in die Vena Jugularis Interna inserierte, Schleuse in den venösen Kreislauf eingeschwenkt. Er passiert bei diesem Vorgang den rechten Vorhof, den rechten Ventrikel und erreicht die pulmonalarteriellen Strombahn. Das proximale Lumen des PAK liegt meist im rechten Vorhof, wodurch eine Messung des ZVD möglich ist. Am distalen Ende des Katheters befindet sich der aufblasbare Ballon zur Messung des Wedge-Drucks (PAWP), das distale Lumen zur Bestimmung des pulmonalarteriellen Drucks und der Thermistor, der die Temperaturänderungen eines Kältebolus zur Messung des HZV, registriert.

Im Wesentlichen besteht das Prinzip der HZV-Bestimmung in der Detektion einer Temperaturänderung des Blutflusses in der Pulmonalarterie, welche durch die Injektion einer kalten Flüssigkeit in den rechten Vorhof über das proximale Lumen des Katheters hervorgerufen wird. Mittels des Thermistors in der Pulmonalarterie wird die Änderung der Bluttemperatur über die Zeit gemessen, welche dem Blutfluss des rechten Ventrikels und somit dem Herzzeitvolumen proportional ist. Je höher der Blutfluss pro Zeiteinheit, desto

3. MATERIAL UND METHODIK

größer ist die Verdünnung des Kältebolus im Sinne einer Erwärmung. Die Berechnung erfolgt über die Stewart-Hamilton-Indikatordilutionsformel:

$HZV = \frac{V(T_B - T_I) \times k}{\int \Delta T dt}$	<p>HZV = Herzzeitvolumen in l/min V = Volumen des Injektats TB = Bluttemperatur TI = Injektattemperatur k = Eichfaktor $\int \Delta T dt$ = Fläche unter der Thermodilutionskurve</p>
--	---

Formel 3.1.

In der vorliegenden Studie wurde der Kältebolus mit 4 °C kalter, isotoner Kochsalzlösung realisiert. Die Injektionen von 10 ml über den proximalen Schenkel des PAK erfolgten zufällig über den Atemzyklus verteilt. Nach der einzelnen Applikation errechnete die HZV-Einheit des Monitors auf Grundlage der oben genannten Formel das aktuelle Herzzeitvolumen des Patienten. Insgesamt wurden vier Messungen pro Messzeitpunkt durchgeführt und daraus ein Mittelwert gebildet.

Die Reproduzierbarkeit der Thermodilutionsmethode kann durch die Variabilität der Injektattemperatur, der Bluttemperatur, des Injektatvolumens, der Injektionsgeschwindigkeit, etc. eingeschränkt werden [69].

Mit der Messung des Herzzeitvolumens und der Abnahme gemischt-venöser sowie arterieller Blutgasanalysen kann über das inverse Fick'sche Prinzip der Sauerstoffverbrauch (VO_{2Fick}) des Körpers invasiv wie folgt bestimmt werden [77]:

$VO_{2Fick} = HZV \times C_{a-v}DO_2 \times 10$	<p>VO_{2Fick} = Sauerstoffverbrauch über das inverse Fick'sche Prinzip in ml/min HZV = Herzzeitvolumen in l/min $C_{a-v}DO_2$ = Sauerstoffgehaltsdifferenz in ml O₂/dl</p>
---	---

Formel 3.2.

3. MATERIAL UND METHODIK

Die Sauerstoffgehaltsdifferenz ($C_{a-v}DO_2$) erhält man durch die Differenz zwischen arterieller (CaO_2) und gemischt-venöser Sauerstoffgehaltskonzentration (CvO_2)[77]:

$C_{a-v}DO_2 = CaO_2 - CvO_2$ $CaO_2 = (Hb \times 1,34) \times SaO_2 + (paO_2 \times 0,0031)$ $CvO_2 = (Hb \times 1,34) \times SvO_2 + (pvO_2 \times 0,0031)$	CaO_2 = Arterieller Sauerstoffgehalt in ml O ₂ /dl CvO_2 = Gemischt-venöser Sauerstoffgehalt in ml O ₂ /dl Hb = Hämoglobin in g/dl 1,34 = Hüfner'sche Zahl (1g Hb kann 1,34 ml O ₂ binden) SaO_2 = Arterielle Sauerstoffsättigung SvO_2 = Gemischt-venöse Sauerstoffsättigung paO_2 = Arterieller Sauerstoffpartialdruck in mmHg pvO_2 = Gemischt-venöser Sauerstoffpartialdruck in mmHg 0,0031 = Bunsen-Löslichkeitskoeffizient
---	---

Formel 3.3.

Bei der Durchführung der Blutgasanalysen wurden vor der Abnahme jeweils 5 ml Blut aus dem Katheter mit einer Spritze aspiriert und verworfen, und anschließend die BGA in eine 2 ml fassende, heparinisierte Spritze entnommen, luftleer vorbereitet und sofort am Radiometer ABL System 625[®] (Kopenhagen, Dänemark) unter Korrektur von FiO_2 und Temperatur analysiert. Die Ergebnisse der BGA wurden auf einem Ausdruck zusammengefasst und standen für die Berechnung zur Verfügung.

3.4.2. Indirekte Kalorimetrie

Die Methode der indirekten Kalorimetrie kann zur Bestimmung des Sauerstoffverbrauchs (VO_{2Cal}), der Kohlendioxidproduktion (VCO_2) und zur Berechnung des Respiratorischen Quotienten (RQ) auch bei Intensivpatienten erfolgreich und noninvasiv eingesetzt werden [78;79]. Im Rahmen dieser Studie wurde das Gerät Deltatrac TM II, MBM-200[®] (Datex-Ohmeda, Bremen, Deutschland) genutzt, welches methodisch nach dem Luftverdünnungsprinzip arbeitet. Die vom Respirator kommende expiratorische Luft des Patienten wird zunächst in die 4 l große Mischkammer des Kalorimeters geleitet, in dieser entsteht eine homogene Verteilung der expiratorischen O₂-(F_EO_2) und CO₂-Konzentrationen (F_ECO_2). Durch die Verdünnung der expiratorischen Luft in der Mischkammer mit einer definierten Menge an Raumluft resultiert ein konstanter Flow, in dem die CO₂-Konzentration gemessen wird (Abb.3.2., [79]).

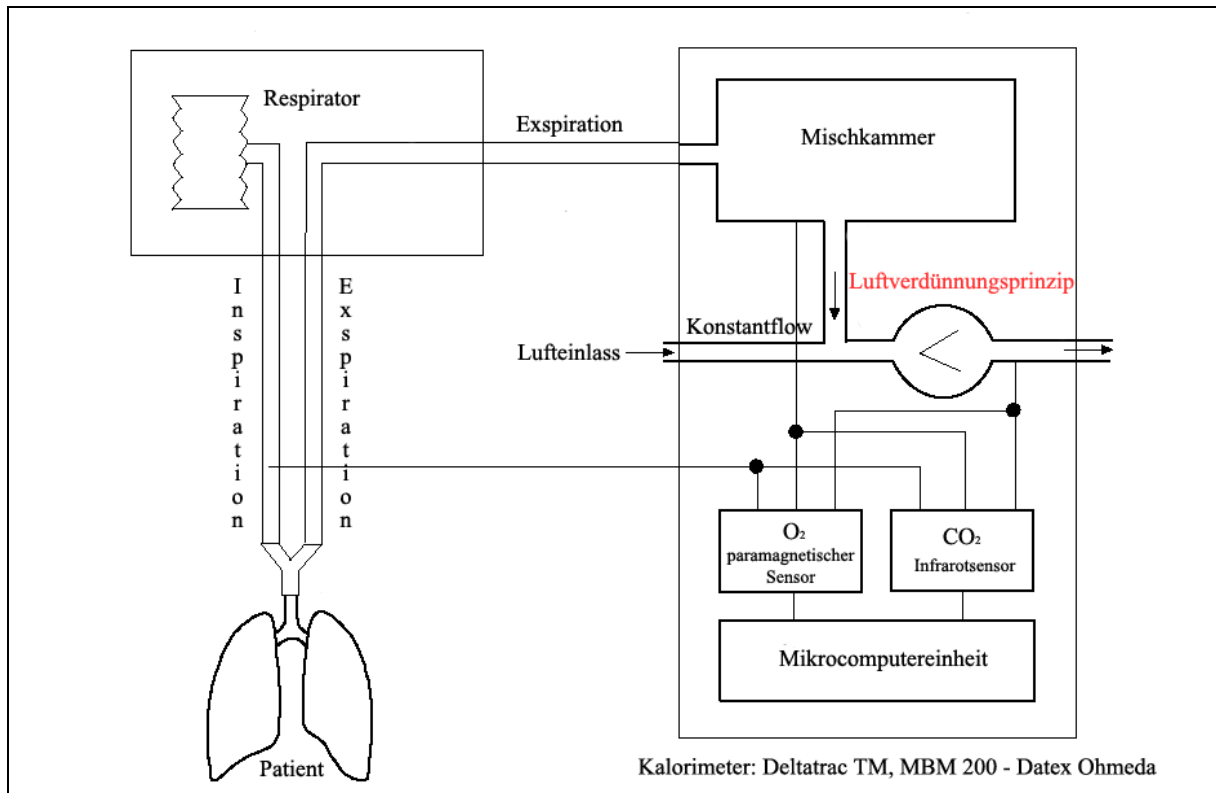


Abb.3.2. Schematischer Aufbau des Kalorimeters und dessen Integration ins Beatmungssystem (modifiziert nach [80])

Die Abbildung besteht aus drei Komponenten: Patient, Respirator und Kalorimeter. Es wird der schematische Aufbau des Kalorimeters sowie die entsprechenden Interaktionen im Beatmungssystem aufgezeigt. Die expiratorische Luft des Patienten wird über das Beatmungsgerät weiter in die Mischkammer des Kalorimeters geleitet, in der eine homogene Verteilung der expiratorischen O_2 -($F_{E}O_2$) und CO_2 -Konzentrationen ($F_{E}CO_2$) entsteht und die jeweilige Messung erfolgt. Durch die Anwendung des Luftverdünnungsprinzips kann die CO_2 -Konzentration im Konstantflow mittels Infrarotsensor detektiert werden. Ein paramagnetischer O_2 -Sensor dient der Bestimmung der Sauerstoffkonzentrationen. Mittels der unten genannten Algorithmen berechnet nun die Mikrocomputereinheit die Daten für den Sauerstoffverbrauch, die Kohlendioxidproduktion und den Respiratorischen Quotienten.

Die CO_2 -Produktion des Patienten wird nach folgender Formel berechnet [69;79]:

$V_{CO_2} = Q \times F_{E}^{*} CO_2$	V_{CO_2} = CO_2 -Produktion in ml/min Q = Flow in l/min $F_{E}^{*} CO_2$ = CO_2 -Konzentration im Konstantflow
--------------------------------------	--

Formel 3.4.

Über die Bestimmung der in- und expiratorischen Sauerstoffkonzentration, die mittels eines paramagnetischen Sensors und der Kohlendioxidkonzentration, die über einen Infrarotsensor gemessen werden, kann der RQ unter Berücksichtigung der Haldan'schen Formel berechnet werden (Formel 3.5., [69;79]). Über die Definition des Respiratorischen Quotienten ist dann die Berechnung des Sauerstoffverbrauchs (VO_{2Cal}) möglich (Formel 3.6):

3. MATERIAL UND METHODIK

$RQ = \frac{VO_2}{VCO_2} = \frac{(1 - F_iO_2)}{(F_eO_2 - F_iO_2)}$	RQ = Respiratorischer Quotient VO ₂ = Sauerstoffverbrauch in ml/min FiO ₂ = Inspiratorische Fraktion an O ₂ FeO ₂ = Exspiratorische Fraktion an O ₂
$VO_{2Cal} = \frac{VCO_2}{RQ}$	VO ₂ mittels indirekter Kalorimetrie (VO ₂ Cal)

Formel 3.5. und 3.6.

Wie oben schon ausgeführt, spiegelt der über die indirekte Kalorimetrie ermittelte VO₂Cal im Gegensatz zum inversen Fick'schen Prinzip den Sauerstoffverbrauch des gesamten Organismus wider, d.h. der pulmonale Anteil des Sauerstoffverbrauchs ist hierbei eingeschlossen (siehe Kapitel 2.3.).

Die indirekte Kalorimetrie weist eine gute Reproduzierbarkeit auf, die aber z.B. durch Feuchtigkeitseffekte, Benutzung von inhalativen Anästhetika und anderen Fremdgasen beeinträchtigt werden kann [69;78]. Des Weiteren wird die Genauigkeit der Messwerte bei der Anwendung von inspiratorischen Sauerstoffkonzentrationen größer 0,6 durch Limitation der Haldan'schen Transformation eingeschränkt [79].

In der Studiendurchführung wurde das Kalorimeter wie folgt bedient: Vor Inbetriebnahme wurde das Flow-Einstellrad an die Konstitution des Patienten (normale erwachsene Person, übergewichtiger Erwachsener) angepasst. Der für das Kalorimeter vorgesehene Gasprobenschlauch wurde mit dem Probeneinlass verbunden und die notwendige Kalibrierung mit dem entsprechenden Kalibriergas eingeleitet. Nachdem dieser Arbeitsschritt erfolgreich beendet wurde, konnten die Patientendaten wie Geburtsdatum, Geschlecht, Gewicht, etc. eingegeben und die Dauereinstellungen des Geräts (Beatmungsmodus, Artefaktermittlung, Mittelwertberechnung) überprüft werden. Die Aufwärmphase des Kalorimeters beträgt durchschnittlich 30 min; danach konnte dieses mit dem Beatmungsgerät des Patienten konnektiert werden. Der inspiratorische Gasprobenschlauch des Kalorimeters wurde mit dem Schlauchstutzen der Wasserfalle, der Expirationsauslass des Respirators mit dem Mischkammereinlass des Deltatrac[®] verbunden und entsprechend der Bedienungsanleitung die Einstellungen bis zum unmittelbaren Start der Messung vorgenommen. Das Display des Monitors zeigte die Verläufe für die Kohlendioxidelimination und den Sauerstoffverbrauch während der aktiven Messung an. Nach Beendigung der Messphase wurde ein Kurzreport gedruckt, welcher den durchschnittlichen Sauerstoffverbrauch, die Kohlendioxidelimination und den RQ über den Zeitraum des Messzeitpunkts von jeweils 15 min beinhaltete.

3.4.3. Transpulmonaler Rechts-Links-Shunt

Alveoläre Ventilation bezeichnet das Gasvolumen, welches in Kontakt mit perfundierten Alveolen kommt und somit zum Gasaustausch beiträgt. Wird die Perfusion atelektatischer Lungenabschnitte durch die HPV-Reaktion nicht reduziert, fließt desoxygeniertes Blut ohne Beteiligung am Gasaustausch vom rechten Ventrikel durch die Lunge zum linken Vorhof wie durch einen Kurzschluss (Abb.3.3., [51]). Diesen pathophysiologischen Prozess nennt man transpulmonalen Rechts-Links-Shunt, der als Verhältnis von geshuntetem (Q_s) zu totalem Herzzeitvolumen (Q_t) definiert wird und normalerweise 3 - 5 % bei gesunden Patienten beträgt.

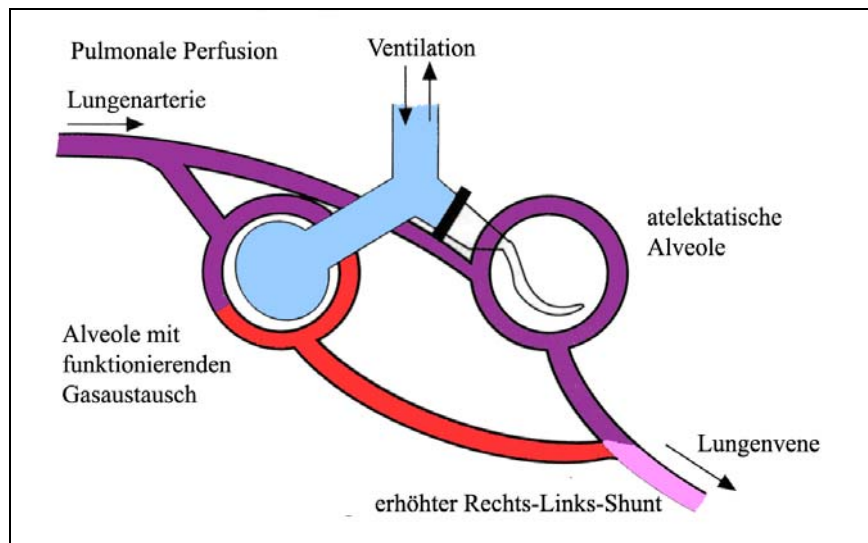


Abb.3.3. Transpulmonaler Rechts-Links-Shunt (modifiziert nach [51])

Eine Beeinträchtigung des Ventilations-Perfusions-Verhältnisses liegt vor, wenn nicht ventilerte Alveolen weiterhin uneingeschränkt perfundiert werden. Hierbei unterbleibt die Oxygenierung des desoxygenierten, gemischtvenösen Bluts und führt somit zur Ausbildung des transpulmonalen Rechts-Links-Shunts.

Die Berechnung des transpulmonalen Shunts erfolgt mittels der Formel nach BERGGREN [51]:

$\frac{Q_s}{Q_t} = \frac{C_cO_2 - C_aO_2}{C_cO_2 - C_vO_2}$	<p>Q_s/Q_t = Geshuntetes HZV/Totales HZV als Absolutwert</p> <p>CaO_2 = $(Hb \times 1,34) \times SaO_2 + (paO_2 \times 0,0031)$</p> <p>$CvO_2$ = $(Hb \times 1,34) \times SvO_2 + (pvO_2 \times 0,0031)$</p> <p>$CcO_2$ = $(Hb \times 1,34) \times SaO_2 + (pAO_2 \times 0,0031)$</p>
---	--

Formel 3.7.

Der kapilläre Sauerstoffgehalt (CcO_2) der Gleichung ist beim Patienten nicht direkt zugänglich und kann nur unter experimentellen Bedingungen bestimmt werden. Durch die Gleichsetzung mit dem alveolären Sauerstoffpartialdruck ($PcO_2 = PAO_2$) kann der CcO_2 über die Alveolargasgleichung berechnet, zur Ermittlung des pulmonal-kapillären

Sauerstoffgehalts genutzt und somit die Formel nach BERGGREN vervollständigt werden [51].

$PAO_2 = (P_{atm} - P_{H_2O}) \times F_iO_2 - \frac{p_aCO_2}{RQ}$	<p>PAO₂ = Alveolärer Sauerstoffpartialdruck</p> <p>P_{atm} = Atmosphärischer Druck (760 mmHg)</p> <p>PH₂O = Wasserdampfdruck bei Körpertemperatur von 37 °C (47 mmHg)</p> <p>FiO₂ = Inspiratorische Sauerstofffraktion</p> <p>PaCO₂ = Arterieller Kohlendioxidpartialdruck</p> <p>RQ = Respiratorischer Quotient</p>
---	--

Formel 3.8.

Jede einzelne atelektatische Alveole trägt zur Erhöhung des transpulmonalen Rechts-Links-Shunts bei. Insbesondere beim akuten Lungenversagen tritt eine Summation der Mikroatelektasen vor allem in den dorsobasalen Kompartimenten der Lunge auf. Hierbei kommt es aufgrund der oben genannten pathophysiologischen Prozesse (alveoläres Ödem, Superimposed Pressure, etc.) zum Kollaps und Konsolidierung der Alveolen in diesen Lungenabschnitten. Obwohl die pulmonale Zirkulation durch die HPV-Reaktion zum Teil reduziert wird, bildet sich dennoch ein O₂-refraktärer Rechts-Links-Shunt aus [10].

3.4.4. Grundlagen der Messung des pulmonal-kapillären Blutflusses (PCBF)

Der pulmonal-kapilläre Blutfluss (PCBF) stellt den nicht geschunteten Anteil des Herzzeitvolumens eines Patienten dar, der am Gasaustausch in der Lunge beteiligt ist [81;82]:

$PCBF = HZV - Shunt$

Formel 3.9.

Bei gesunden Patienten mit vollständig entfalteter Lunge entspricht der PCBF im Prinzip dem HZV. Hingegen bei Patienten mit ALI/ARDS kann das CO₂ in der ausgeatmeten Luft nur aus belüfteten Lungenarealen entstammen, atelektatische Abschnitte werden bei der PCBF-Messung nicht berücksichtigt. Somit können Veränderungen der Ventilations-Perfusions-Verhältnisse mit dem Monitoring des Parameters PCBF erfasst werden [81]. Zur Bestimmung des pulmonal-kapillären Blutflusses wurde der Monitor David® (MedServ GmbH, Leipzig, Deutschland) genutzt, welcher in enger Zusammenarbeit mit der Abteilung für Anästhesiologie der TU Dresden (PD Dr. med. Marcelo Gama de Abreu) entwickelt wurde (Abb.3.4.).

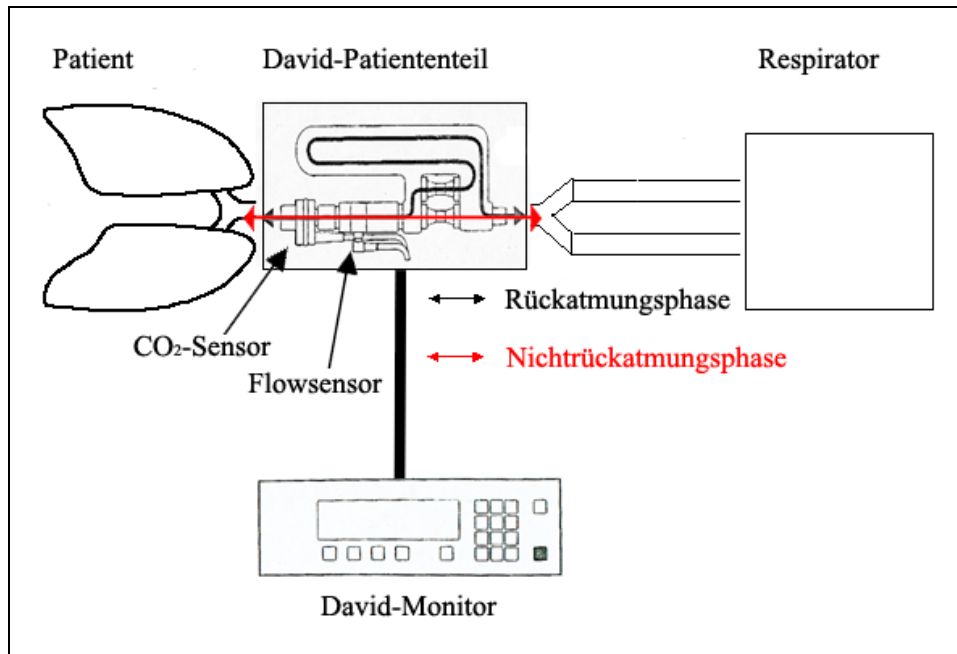


Abb. 3.4. Schematischer Aufbau des David® und Integration ins Beatmungssystem

Das Gerät besteht aus zwei Teilen: einem Patiententeil, das man im Beatmungssystem zwischen Y-Stück und Endotrachealtubus schaltet, und einem Monitor zur Einstellung, Kalibrierung und Anzeige des PCBF. Im Patiententeil sind CO₂- und Flow-Sensoren, ein Magnetventil sowie ein vergrößerter Totraum integriert. Die Umschaltung von der Beatmung mit minimalem Totraum (30 ml) zum erweiterten Totraum (230 ml) wird durch das Magnetventil gesteuert. Zur Messung des endexpiratorischen CO₂-Partialdrucks ($p_{ET}CO_2$) nutzen die Sensoren das Infrarotabsorptions- und das Hitzedrahtprinzip für die Bestimmung der Kohlendioxidelimination (VCO_2) [83].

Die Messung des PCBF erfolgt noninvasiv und basiert auf der partiellen CO₂-Rückatmungsmethode. Hierbei können drei Zeitabschnitte der Messung unterschieden werden: die Nichtrückatmungsphase (NR), die Rückatmungsphase (R) und die Erholungsphase (E). Zunächst werden in der ca. 1-minütigen Nichtrückatmungsphase die Kohlendioxidelimination (VCO_2) und der endtidale CO₂-Partialdruck ($p_{ET}CO_2$) bestimmt. Nachdem das Magnetventil im Patiententeil automatisch für 30 Sekunden einen Totraum von 200 ml hinzuschaltet, beginnt die Rückatmungsphase und der Patient wird nun mit dem vergrößerten Totraum (230 ml) beatmet. Dadurch reduziert sich die Kohlendioxidelimination und erhöht sich der endtidale CO₂-Partialdruck. In der sich anschließenden Erholungsphase kommt es zur Normalisierung der VCO_2 und $p_{ET}CO_2$ -Werte (Abb.3.5., [83]).

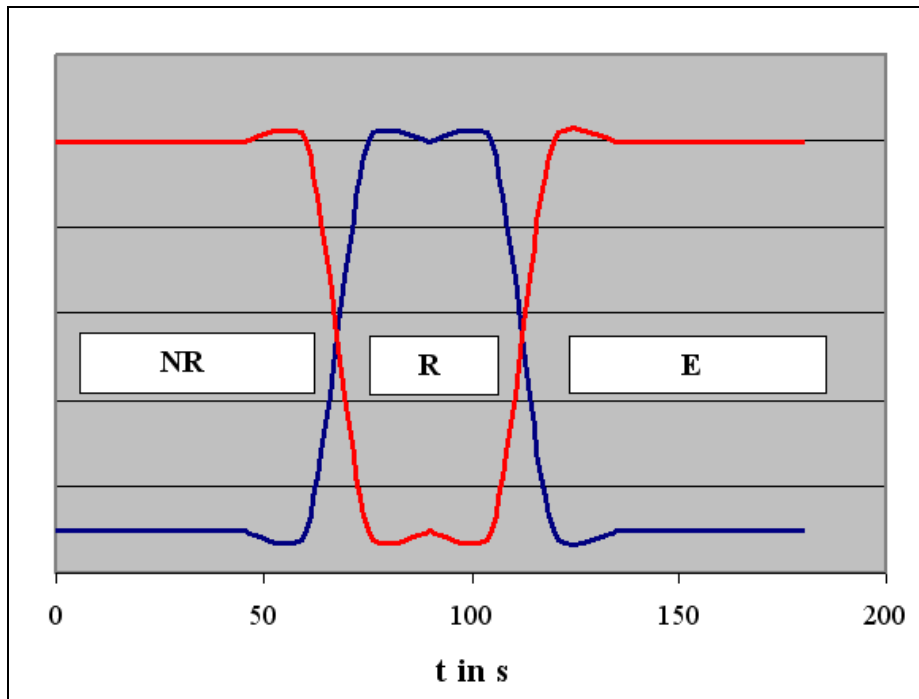


Abb.3.5. Schematischer Verlauf des endtidalen CO_2 -Partialdrucks (p_{ETCO_2}) und der Kohlendioxidelimination (V_{CO_2}) während eines PCBF-Messzyklus

Die Nichtrückatmungsphase dient der Messung von p_{ETCO_2} und V_{CO_2} unter Ausgangsbedingungen. Nach der Zuschaltung des erweiterten Totraums steigt die endtidale CO_2 -Konzentration (blau) an, gleichzeitig vermindert sich die Kohlendioxidelimination (rot). In Erholungsphase normalisieren sich die Messwerte auf das Ausgangsniveau. Diese Graphik soll lediglich den Verlauf beider Parameter über die Zeit während der PCBF-Messung verdeutlichen, weshalb aufgrund des Darstellungsproblems bei maßstabsgetreuer Abbildung auf eine Einteilung der Ordinate verzichtet wurde.

Legende: endtidaler CO_2 -Partialdruck (p_{ETCO_2}), Kohlendioxidelimination (V_{CO_2}), NR = Nichtrückatmungsphase, R = Rückatmungsphase, E = Erholungsphase

Aus den ermittelten Ergebnissen der Nichtrückatmungs- und der Rückatmungsphase wird der PCBF über den Monitor mittels folgender Formel berechnet [83]:

$PCBF = \frac{(V_{\text{CO}_2\text{NR}} - V_{\text{CO}_2\text{R}})}{c(p_{\text{ETCO}_2\text{R}}) - c(p_{\text{ETCO}_2\text{NR}})}$	PCBF	= Pulmonal-kapillärer Blutfluss
	$V_{\text{CO}_2\text{NR}}$	= Kohlendioxidelimination in der Nichtrückatmungsphase (NR)
	$V_{\text{CO}_2\text{R}}$	= Kohlendioxidelimination in der Rückatmungsphase (R)
	$c(p_{\text{ETCO}_2\text{R}})$	= CO_2 -Gehalt im Blut beim jeweiligen p_{ETCO_2} in der Rückatmungsphase (R)
	$c(p_{\text{ETCO}_2\text{NR}})$	= CO_2 -Gehalt im Blut beim jeweiligen p_{ETCO_2} in der Nichtrückatmungsphase (NR)

Formel 3.9.

In der vorliegenden Studie konnte der PCBF-Monitor David[®] nach einer 5-minütigen Aufwärmungs- und Kalibrierungsphase wie oben beschrieben eingesetzt werden. Pro Messzeitpunkt wurde der PCBF zweimal bestimmt und ein Mittelwert gebildet.

Da die Genauigkeit der PCBF-Messung von der Stabilität der Kohlendioxidelimination abhängig ist, wurde die Messung unter kontrollierten Beatmungsbedingungen durchgeführt [83;84]. Die Wiederholungsgenauigkeit des einzelnen Messwerts bei Verwendung der PCBF-Methode mittels David[®] liegt bei $\pm 10 \%$ [83]. Für eine genaue Darstellung der mathematischen Algorithmen sei auf die entsprechende Literatur verwiesen [81-84].

3.5. Standardbehandlung

3.5.1. Analgosedierung

Alle Patienten erhielten zur Toleranz der Beatmung eine kontinuierliche Analgosedierung mit Midazolam (Midazolam-ratiopharm[®], Merckle, Blaubeuren, Deutschland) oder Disoprivan (Propofol[®], Fresenius Kabi Austria GmbH, Graz, Österreich). Die Analgesie wurde durch die Opioide Fentanyl (Fentanyl[®]-Janssen, Janssen-Cilag GmbH, Neuss, Deutschland) oder Sufentanil (Janssen-Cilag GmbH, Neuss, Deutschland) sichergestellt. Zwei Studienteilnehmer mit akutem Lungenversagen wurden initial aufgrund neurochirurgischer Pathologien (Subduralhämatom und Subarachnoidalblutung) intensivpflichtig und erhielten zum Standardmonitoring des intrakraniellen Drucks eine externe Ventrikeldrainage (EVD, Codman[®], Johnson & Johnson Company, Raynham, USA). Da eine Steigerung der Beatmungsdrücke im Rahmen von Rekrutierungsmanövern zu einer Erhöhung des ICP führen können, wurden diese Patienten unter kontinuierlicher Überwachung des Hirndrucks gemessen. Jedoch konnte zu keinem Zeitpunkt der Studiendurchführung ein erhöhter intrakranieller Druck festgestellt werden.

3.5.2. Lagerung

Bei der Durchführung der Studienmessungen wurden die Patienten in speziellen Intensivbetten auf dem Rücken mit leicht erhöhtem Oberkörper (ca. 30°) gelagert. Die Bauchlagerung als eine weitere Rekrutierungsmaßnahme im Rahmen der Rescue-Therapie zur Überbrückung akuter Hypoxiephasen musste bei unseren Studienteilnehmern nicht angewendet werden [85].

3.5.3. Beatmung

Zum Studienzeitpunkt waren alle Patienten orotracheal intubiert und wurden mit den auf der Intensivstation vorhandenen Respiratoren Servo Ventilator 300 A[®] (Siemens-Elema, Lund, Schweden), Ventilator System 7200[®] (Puritan Bennett, Pleasanton, USA) und Evita 4[®] (Dräger medical Deutschland GmbH, Lübeck, Deutschland) druckkontrolliert beatmet. Für die Respiratoreinstellungen galten die oben angeführten Prinzipien der lungenprotektiven Beatmungsstrategie: niedriges Atemzugvolumen von ~ 6 ml/kgKG, Spitzendrucklimitierung (< 30 cmH₂O), Anwendung eines entsprechenden PEEP und permissive Hyperkapnie (siehe Kapitel 2.2.6.2.). Tab.3.6. zeigt eine Zusammenfassung der respiratorischen Parameter unter Ausgangsbedingungen (siehe auch Tabellenanhang).

Tab. 3.6. Durchschnittliche respiratorische Parameter und Ergebnisse der Blutgasanalyse unter Ausgangsbedingungen			
AZV	555 ± 62 ml	PaO ₂	11,23 ± 2,07 kPa
AF	18 ± 5 /min	SaO ₂	94,88 ± 2,71 %
PEEP	10 ± 2 cmH ₂ O	paCO ₂	5,80 ± 0,76 kPa
PEAK	30 ± 5 cmH ₂ O	pH	7,41 ± 0,07
F _i O ₂	0,49 ± 0,08	BE	2,57 ± 4,07 mmol/l
Compliance	28,94 ± 8,3 ml/cmH ₂ O	HCO ₃ ⁻	26,77 ± 3,63 mmol/l
OI	178,16 ± 53,47 mmHg	PvO ₂	4,59 ± 0,49 kPa
LIS	2,52 ± 0,57	SvO ₂	64,33 ± 6,64 %

Entsprechend der lungenprotektiven Strategie wurde das durchschnittlich niedrige Atemzugvolumen von 555 +/- 62 ml durch die höhere Atemfrequenz von 18 +/- 5 /min zur Sicherung eines entsprechenden Atemminutenvolumens ausgeglichen. Die im Mittel niedrige Compliance, der schlechte Oxygenierungsindex und der hohe LIS gehören zu den typischen Charakteristika bei Patienten mit Lungenversagen. Die Zusammenstellung der blutgasanalytischen Parameter zeigt, dass die kritisch Kranken unter Ausgangsbedingungen suffizient oxygeniert als auch ventiliert wurden (Tab.3.6., Tabellenanhang). Die Parameter wurden mit den in der klinischen Routine üblichen Abkürzungen dargestellt, die im Anhang der Dissertation mittels Abkürzungsverzeichnis übersichtlich zusammengefasst wurden.

In zwei Fällen wurden die Patienten nach Hypnosevertiefung mit zusätzlichen Boli von Rocoronium (Esmeron[®], N.V. Organon, B H Oss, Niederlande) oder Atracurium (Tracium[®], Delta Select, Dreieich, Deutschland) muskelrelaxiert, um kontrollierte Beatmungsbedingungen zu erreichen und Störungen der Messungen durch Spontanatmungsversuche zu vermeiden.

3.5.4. Hämodynamik

Die Patienten erhielten anhand des erweiterten hämodynamischen Monitorings eine differenzierte Kreislauftherapie. Zur Aufrechthaltung eines adäquaten Perfusionsdrucks war bei allen Studienteilnehmern Noradrenalin (Arterenol[®], Aventis Pharma Deutschland GmbH, Frankfurt am Main, Deutschland) erforderlich. Zusätzlich benötigten 45 % der Patienten zur Steigerung der kardialen Auswurfleistung Dobutamin (Dobutrex[®], Lilly, Indianapolis, USA). Über die Hälfte der Teilnehmer boten intermittierend eine absolute Arrhythmie, bei den anderen konnte ein stabiler Sinusrhythmus festgestellt werden. Patienten mit septischen Schock erhielten kontinuierlich Hydrocortison (Rotexmedica, Trittau, Deutschland) substituiert [86-88].

3.5.5. Renale Funktion

Die Diurese der Patienten wurde bei zu niedrigen Stundenurinportionen mit dem Schleifendiuretikum Furosemid (Lasix[®], Aventis Pharma Deutschland GmbH, Frankfurt am Main, Deutschland) entweder durch Bolusgabe oder durch kontinuierliche Applikation über einen Perfusor unterstützt. Im Rahmen des Multiorganversagens wurde in 4 Fällen die Indikation zum Nierenersatzverfahren mittels kontinuierlicher venovenöser Hämofiltration (CVVH, BM 11A[®], Baxter, Deerfield, USA) gestellt.

3.5.6. Ernährung und Stoffwechsel

Die Patienten wurden in 70 % der Fälle enteral via nasal gelegter Magensonde mit der Standardsondennahrung Fresubin[®] (Fresenius Kabi, Bad Homburg, Deutschland) ernährt. Bei Kontraindikationen wie Stressulkusblutung oder biliodigestiver Anastomose wurde eine parenterale Ernährung durchgeführt. Über 60 % der Studienteilnehmer benötigten im Rahmen des Postaggressionsstoffwechsels eine intravenöse Substitution von Insulin.

3.5.7. Volumentherapie

Eine kontinuierliche Flüssigkeitszufuhr von Elektrolyten in Form von Vollelektrolytlösung (E 153[®], Serumwerk Bernburg AG, Bernburg, Deutschland) wurde entsprechend des Grundbedarfs durchgeführt. Bei Volumendefiziten wurde in den meisten Fällen Hydroxyethylstärke 6 % (HAES-steril[®] (200 kDa/0,5) oder Voluven-freeflex[®] (130 kDa/0,4)) und 10 % (HAES-steril[®](200 kDa/0,5), Fresenius Kabi, Bad Homburg, Deutschland) verwendet. Ein eventueller Volumenmangel sollte vor Beginn der Messung ausgeglichen

werden, um zum Zeitpunkt des Rekrutierungsmanövers relativ normovoläme Bedingungen zu erreichen.

3.5.8. Infektiologie

Initial erhielten alle Patienten eine kalkulierte Antibiotikatherapie entsprechend des erwarteten Erregerspektrums, welche nach Erhalt des Antibiogramms der mikrobiologischen Kulturen gezielt modifiziert wurde.

3.6. Studienprotokoll und -durchführung

3.6.1. Überblick

Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der TU Dresden genehmigt (EK 123082003). Entsprechend der Studienkriterien wurden die Patienten der Intensivstation gescreent und bei Erfüllung derselben in die Studie aufgenommen (siehe Kapitel 3.1.). Zunächst wurden unter Ausgangsbedingungen im Messzeitpunkt 1 die Hauptzielparameter pulmonaler Sauerstoffverbrauch (VO_{2pulm}), pulmonal-kapillärer Blutfluss (PCBF), transpulmonaler Shunt (Qs/Qt) und alle anderen Nebenzielparameter bestimmt. Danach wurde das Rekrutierungsmanöver durchgeführt, welches aus der Erhöhung des bestehenden PEEP und PEAK um 10 cmH₂O unter druckkontrollierten Bedingungen bestand. Anschließend wurden die Zielparameter erneut nach 15 und 60 min evaluiert (Tab.3.7.).

Tab.3.7. Definition der Messzeitpunkte	
Messzeitpunkt 1	Baseline (Ausgangsbedingungen)
Messzeitpunkt 2	15 min nach dem Rekrutierungsmanöver
Messzeitpunkt 3	60 min nach dem Rekrutierungsmanöver

Zur Verdeutlichung der einzelnen Messzeitpunkte und der jeweiligen Zeitintervalle dient Abbildung 3.6..

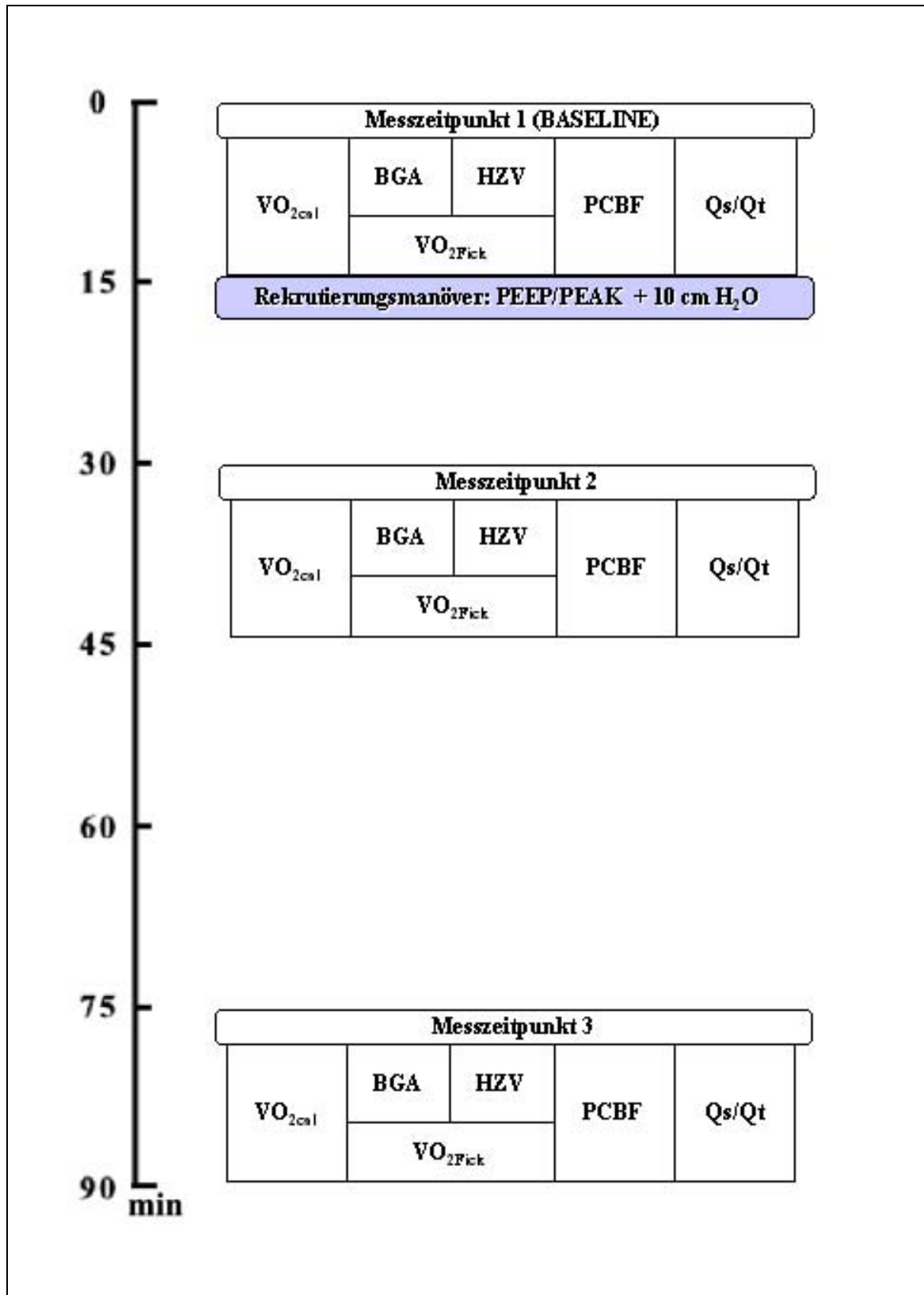


Abb.3.6. Graphische Darstellung des Studienprotokolls entlang der Zeitachse

Das Studienprotokoll beinhaltet 3 Messzeitpunkte, an denen die Hauptzielparameter VO_2 , PCBF und Qs/Qt erfasst werden. Der Sauerstoffverbrauch wird mittels indirekter Kalorimetrie (VO_{2cal}) sowie inversen Fick'schen Prinzips (VO_{2Fick}) gemessen, um aus deren Differenz den pulmonalen VO_2 zu ermitteln. Nach der Messung der Parameter unter Ausgangsbedingungen (baseline) wird das Rekrutierungsmanöver (PEEP/PEAK + 10 cmH₂O) durchgeführt und die Messzeitpunkte nach 15 und 60 min wiederholt.

3.6.2. Durchführung der Messungen

Zunächst wurde anhand der vorgesehenen Datenblätter überprüft, ob der Patient die Studienkriterien erfüllte und das Ausmaß des Lungenversagens anhand des Lung Injury Scores (LIS) verifiziert (Formular 1-2: siehe Kapitel 3.7., Anhang). Entsprechend den Anforderungen des Protokolls, wurden alle technischen Voraussetzungen für die Durchführung der Messung realisiert. Wie oben angeführt, wurde zur Standardisierung der Bedingungen vor Messbeginn auf eine ausreichende Analgosedierung und einen adäquaten Hydratationszustand der Studienteilnehmer geachtet. Die Messungen bei den kritisch kranken Patienten wurden von mir im Beisein eines erfahrenen Intensivmediziners durchgeführt.

Zu Beginn wurden die Respiratoreinstellungen und die Beatmungsparameter mittels Formular 3 dokumentiert (siehe Kapitel 3.7., Anhang). Die kalorimetrische Messung mit dem Deltatrac[®] wurde gestartet und zeitgleich Blutgasanalysen jeweils aus der Arteria Radialis und der Arteria Pulmonalis entnommen, die sofort am Radiometer ABL System 625[®] (Kopenhagen, Dänemark) analysiert wurden. Die Messung des Herzzeitvolumens mittels Thermodilutionsmethode wurde zur Reduktion der Varianz viermal pro Messzeitpunkt durchgeführt (siehe Kapitel 3.4.1.). Des Weiteren wurden die aktuellen Parameter der Hämodynamik wie ZVD, PAWP, PAP, MAP, HF und Schlagvolumen (SV) gemessen und dokumentiert. Gegen Ende des Zeitpunkts wurde das Kalorimeter gestoppt und der Kurzreport ausgedruckt, welcher den durchschnittlichen, kalorimetrisch ermittelten Sauerstoffverbrauch (VO_{2Cal}) über die Messperiode beinhaltete. Schließlich wurde der Messzeitpunkt mit der zweimaligen PCBF-Bestimmung mittels DAVID[®] beendet (siehe Kapitel 3.4.4.). Alle gemessenen Parameter wurden in einem speziell für diese Studie entwickelten Excel-Datenblatt eingetragen, wobei mit Hilfe der hinterlegten, oben genannten Formeln alle weiteren Größen unter Berücksichtigung der Maßeinheiten berechnet wurden (siehe Kapitel 3.7., Abb.3.7.).

Nach Ermittlung der Hauptzielparameter unter Ausgangsbedingungen wurde das Rekrutierungsmanöver durch die Erhöhung des PEEP/PEAK um 10 cmH₂O durchgeführt. Um das Atemzugvolumen, welches bei dem druckkontrollierten Beatmungsmodus durch den Druckunterschied zwischen PEEP und PEAK generiert wird, konstant zu halten, wurde gleichzeitig zur PEEP-Variation der Spitzendruck um 10 cmH₂O erhöht. Nach einer Stabilisierungsphase von 15 min wurden die Zielparameter des zweiten Messzeitpunkts analog zum ersten Messzeitpunkt bestimmt. Eine Stunde nach der Intervention fand der 3. Messzeitpunkt statt.

Das durchgeführte Rekrutierungsmanöver verbesserte in der Regel den Gasaustausch und die Oxygenierungssituation des Patienten durch die Rekrutierung von Alveolen. Nach der Untersuchung wurde der positiv endexpiratorische Druck der Studienteilnehmer auf ein Niveau eingestellt, bei dem die Verbesserung erhalten blieb, dies aber mit dem niedrigst möglichen PEEP erreicht wurde.

3.7. Datenerfassung

Um die Datenerfassung und Dokumentation zu standardisieren, wurden die Formulare 1 bis 4 entworfen und bei jedem Patienten eingesetzt (Tab.3.8., Anhang).

Tab. 3.8. Übersicht der Formulare	
Formular 1	Einschlusskriterien
Formular 2	Lung Injury Score (LIS)
Formular 3	Beatmungsparameter
Formular 4	Algorithmus der Messung

Die übersichtliche Zusammenstellung und automatische Berechnung der Hauptzielparameter erfolgte aufgrund der oben genannten Formeln und Algorithmen mit einem selbst programmierten Excel-Datenblatt pro Studienteilnehmer (Abb.3.7.).

3. MATERIAL UND METHODIK

	A	B	C	D
1	Parameter	Messzeitpunkt 1	Messzeitpunkt 2	Messzeitpunkt 3
2				
3	HZV (l/min)	7,99	6,85	7,15
4	Hba (mmol/l)	5,10	5,05	5,05
5	Hba (g/dl)	8,22	8,14	8,14
6	SaO2	0,94	0,98	0,98
7	paO2 (kPa)	12,77	24,09	28,27
8	paO2 (mmHg)	96,02	181,13	212,56
9	Hbv (mmol/l)	5,05	5,05	5,05
10	Hbv (g/dl)	8,14	8,14	8,14
11	SvO2	0,62	0,69	0,74
12	pvO2 (kPa)	4,62	5,20	5,68
13	pvO2 (mmHg)	34,74	39,10	42,71
14	CaO2	10,61	11,26	11,39
15	CvO2	6,86	7,69	8,15
16	Ca-vDO2	3,75	3,57	3,25
17	VO2 Fick	29,98	24,45	23,21
18	VO2 Fick (ml/min)	299,83	244,49	232,13
19	VO2 cal (ml/min)	325,00	325,00	360,00
20	VO2 pulm (ml/min)	25,17	80,51	127,87
21	PCBF (l/min)	4,70	5,50	6,40
22	DO2 (ml/min)	848,07	771,07	814,54
23	paO2/FiO2 (kPa)	21,28	40,15	47,12
24	paO2/FiO2 (mmHg)	160,03	301,88	354,26
25	paCO2 (kPa)	5,03	4,92	4,78
26	paCO2 (mmHg)	37,78	36,99	35,94
27	RQ	0,58	0,58	0,58
28	FiO2	0,60	0,60	0,60
29	pAO2=pcO2 (mmHg)	362,66	364,02	365,83
30	ccO2	12,13	12,03	12,04
31	Qs/Qt	0,29	0,18	0,17
32				
33				
34				

Abb.3.7. Screenshot aus der Excel-Datei Patientenauswertung

Die Abbildung zeigt exemplarisch einen Screenshot der Excel-Datenbank für den Patienten mit der Identifikationsnummer 3. Die gemessenen Parameter werden eingetragen und sofort in internationale Einheiten (z.B. Hb, Partialdrücke) umgerechnet, schließlich erfolgt die Berechnung der Hauptzielparameter mit den hinterlegten Formeln für jeden Messzeitpunkt automatisch.

3.8. Statistische Analyse

3.8.1. Fallzahlplanung

Im Vorfeld wurde mit Frau Dr. rer. nat. B. Wiedemann, Mitarbeiterin am Institut für Biomathematik und Statistik der TU Dresden, eine Fallzahlplanung durchgeführt. Hierbei wurde ein zu erwartender Unterschied zwischen dem VO_{2pulm} vor und nach dem Rekrutierungsmanöver von 20 % angenommen. Unter Zuhilfenahme des statistischen Programms „nQuery Advisor“ des Instituts wurde eine Fallzahl von 12 bis 15 Patienten

errechnet. Die Grundlage der Berechnungen bildeten die Ergebnisse des ersten Patienten, da in der entsprechenden Literatur keine Daten zum Studienvorhaben verfügbar waren.

3.8.2. Statistische Methoden

Alle statistischen Berechnungen wurden mit dem Statistikprogramm SPSS 10.0 realisiert, in dem sämtliche Daten und Ergebnisse der Messung in einem Datenblatt zusammengestellt wurden.

Die Auswertung der Hauptzielparameter erfolgte mittels gepaarter t-Tests, um zu prüfen, ob ein signifikanter Unterschied zwischen dem pulmonalen Sauerstoffverbrauch, PCBF und Shunt vor und nach dem Rekrutierungsmanöver bestand. Zur Bestimmung des Unterschieds wurden die gepaarten t-Tests zwischen Messzeitpunkt 1 gegen 2 (MP 1/2) und Messzeitpunkt 1 gegen 3 (MP 1/3) angewendet. Im Anschluss wurde das Signifikanzniveau mittels α -Adjustierung nach Bonferroni korrigiert, da durch die Versuchsanordnung multiples Testen erforderlich war (Tab.3.9., [89]). Analog diesem Vorgehen erfolgte auch die Prüfung der anderen Variablen auf signifikante Unterschiede.

Tab.3.9. α -Adjustierung der Signifikanzniveaus nach Bonferroni

Signifikanzniveau	p – Wert ohne Bonferroni-Adjustierung	Adjustierung nach Bonferroni
*	$p < 0,05$	$p < 0,025$
**	$p < 0,01$	$p < 0,005$
***	$p < 0,001$	$p < 0,0005$

In Tab.3.9. werden die üblichen Standard-p-Werte den adjustierten p-Werten gegenübergestellt, die in der Statistik für die vorliegende Dissertation aufgrund der Studienanordnung verwendet wurden. Der p-Wert (Überschreitungswahrscheinlichkeit oder Irrtumswahrscheinlichkeit) gibt die Wahrscheinlichkeit eines Fehlers der 1. Art an, also die Wahrscheinlichkeit, eine gültige Nullhypothese zu verwerfen, wenn man die Nullhypothese aufgrund der beobachteten Daten ablehnt [90].

Um auszuschließen, dass die Ergebnisse durch konstitutionelle Faktoren wie Alter, Geschlecht, etc. im Sinne abhängiger Variablen beeinflusst werden, sind sogenannte Kovarianzanalysen durchgeführt wurden.

4. Ergebnisse

In diesem Abschnitt der Dissertation werden die Ergebnisse übersichtlich im Tabellenformat zusammengefasst. Hierbei werden die in der klinischen Routine üblichen Standardabkürzungen der jeweiligen Parameter verwendet, die auch im Abkürzungsverzeichnis des Anhangs aufgelistet sind. Die Abkürzung MP 1/2 gibt den adjustierten p-Wert für den Unterschied zwischen den Messwerten des Zeitpunkts 1 und 2 eines Parameters an. Analog wird die Abkürzung MP 1/3 für den adjustierten p-Wert zwischen Messzeitpunkt 1 und 3 genutzt (siehe Kapitel 3.8.2.). Die Auswertung jeder Übersicht erfolgt im vorangehenden Text, so dass zur Redundanzvermeidung auf eine Legende am Fuß der Tabelle verzichtet wird.

Zur Veranschaulichung der Ergebnisse wird einheitlich die Darstellung mittels sogenannter Fehlerbalken verwendet, welche mit dem Statistikprogramm SPSS 10.0 erstellt wurden. Die entsprechende Interpretation wird bei den ersten Anwendungen (siehe Kapitel 4.2.1.1.) ausführlich beschrieben, so dass im Folgenden auf weitere Erläuterungen zur Darstellungsform verzichtet wird.

4.1. Allgemeine Ergebnisse

4.1.1. Effekte des Rekrutierungsmanövers auf kardiorespiratorische Variablen

4.1.1.1. Respiratorische Parameter

Nach der Intervention ist eine signifikante Steigerung des Atemzugvolumens von 555 +/- 62 ml unter Ausgangsbedingungen auf 584 +/- 60 ml nach 15 min zu verzeichnen. Obwohl sich die Veränderung auch in den deskriptiven Daten des 3. Messzeitpunkts (Anstieg auf 587 +/- 70 ml) widerspiegelt, ist dieser Unterschied jedoch nicht statistisch relevant. Da die Atemfrequenz während der Studienmessung konstant gehalten wurde, steigt demzufolge das Atemminutenvolumen signifikant von 9,87 +/- 3,04 l/min auf 10,52 +/- 3,12 l/min nach 15 min und 10,58 +/- 3,26 l/min nach einer Stunde an. Entsprechend den Consensus-Richtlinien wurden die Patienten vor der Studienintervention lungenprotektiv mit einem hohen PEEP von durchschnittlich 9,62 +/- 2,43 cmH₂O und einem Spitzendruck von 29,15 +/- 4,20 cmH₂O im Mittel beatmet. Da das Rekrutierungsmanöver durch eine PEEP/PEAK-Erhöhung um 10 cmH₂O bei gleichbleibendem Atemzugvolumen während druckkontrollierter Beatmungsbedingungen realisiert wurde, verändern sich die jeweiligen Drücke im Mittel um 10 cmH₂O (Tab.4.1.).

4. ERGEBNISSE

Das Manöver führt zu einer deutlichen Verbesserung der Oxygenierung, welche durch den signifikanten Anstieg des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks, des Sauerstoffgehalts, der Sauerstoffsättigung und der Oxygenierungsindices nach 15 min sowie nach 60 min zum Ausdruck gebracht wird. Der arterielle CO₂-Partialdruck hingegen zeigt keine Veränderung durch das Rekrutierungsmanöver (Tab.4.1.).

Tab.4.1. Beatmungsparameter während des Rekrutierungsmanövers

Parameter	1. Messzeitpunkt	2. Messzeitpunkt	3. Messzeitpunkt	MP 1/2	MP 1/3
AZV (ml)	555 ± 62	584 ± 60	587 ± 70	0,018*	0,043
AMV (l/min)	9,87 ± 3,04	10,52 ± 3,12	10,58 ± 3,26	0,015*	0,023*
PEEP (cmH ₂ O)	9,62 ± 2,43	19,62 ± 2,43	19,62 ± 2,43	(1)	(1)
PEAK (cmH ₂ O)	29,15 ± 4,20	39,15 ± 4,20	39,15 ± 4,20	(1)	(1)
paCO ₂ (kPa)	5,86 ± 0,80	5,92 ± 0,90	5,84 ± 1,06	0,688	0,926
SaO ₂	0,95 ± 0,02	0,97 ± 0,02	0,97 ± 0,01	0,004**	0,003**
paO ₂ (kPa)	11,79 ± 1,93	17,72 ± 6,17	19,74 ± 7,45	0,009*	0,004**
SvO ₂	0,65 ± 0,06	0,66 ± 0,06	0,67 ± 0,07	0,111	0,041
pvO ₂ (kPa)	4,69 ± 0,54	4,80 ± 0,57	4,93 ± 0,67	0,625	0,153
CaO ₂ (ml/dl)	12,11 ± 2,31	12,57 ± 2,50	12,70 ± 2,47	0,015*	0,008*
CvO ₂ (ml/dl)	8,21 ± 2,10	8,31 ± 2,00	8,54 ± 1,96	0,340	0,069
Ca-vDO ₂ (ml/dl)	3,90 ± 0,96	4,26 ± 1,05	4,16 ± 1,13	0,033	0,157
paO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	186,36 ± 51,49	271,99 ± 75,95	303,16 ± 97,04	0,003**	0,001**

(1) Die Intervention bestand in der Erhöhung des bestehenden PEEP und PEAK um 10 cmH₂O (Rekrutierungsmanöver), so dass in diesem Fall keine gepaarten t-Tests durchgeführt wurden. Jedoch wurden die entsprechenden Mittelwerte und Standardabweichungen der Parameter in die tabellarische Beschreibung der Beatmung zur Vollständigkeit integriert.

4.1.1.2. Hämodynamik und Sauerstoffangebot

Unter den hämodynamischen Parametern verändert sich lediglich das Herzzeitvolumen zwischen Messzeitpunkt 1 und 2 durch das Rekrutierungsmanöver signifikant. Das HZV vermindert sich von 7,38 +/- 2,68 l/min unter Ausgangsbedingungen nach 15 min auf 6,61 +/- 2,18 l/min, was eine durchschnittliche Reduktion des Cardiac Output von ca. 12 % darstellt. Die Behinderung des venösen Rückstroms durch den erhöhten Beatmungsdruck im Thorax spiegelt sich jedoch nicht im Parameter ZVD, als Marker für die rechtsventrikuläre Vorlast, wider. Trotz Verminderung des Herzzeitvolumens kommt es zu keinem signifikanten Blutdruckabfall oder reflektorischen Anstieg der Herzfrequenz durch das Rekrutierungsmanöver. Auch in der pulmonalen Strombahn sind keine signifikanten Druckunterschiede festzustellen (Tab.4.2.).

4. ERGEBNISSE

Durch die Intervention wird das Sauerstoffangebot an den Körper um ca. 60 ml/min reduziert. Die DO₂ sinkt signifikant von 861 +/- 217 ml/min unter Ausgangsbedingungen auf 798 +/- 186 nach 15 min, respektive auf 799 +/- 193 ml/min nach 60 min (Tab.4.2.).

Tab.4.2. Hämodynamik während des Rekrutierungsmanövers

Parameter	1. Messzeitpunkt	2. Messzeitpunkt	3. Messzeitpunkt	MP 1/2	MP 1/3
HZV (l/min)	7,38 ± 2,68	6,61 ± 2,18	6,54 ± 2,14	0,024*	0,025
HF (/min)	92 ± 18	92 ± 20	91 ± 23	0,728	0,683
MAP (mmHg)	90 ± 15	93 ± 12	98 ± 22	0,188	0,069
p sys (mmHg)	138 ± 24	139 ± 16	145 ± 24	0,769	0,229
p dia (mmHg)	65 ± 15	70 ± 14	75 ± 23	0,080	0,030
PAP mean (mmHg)	36 ± 9	36 ± 9	35 ± 6	0,596	0,939
PAP sys (mmHg)	53 ± 16	52 ± 15	50 ± 11	0,765	0,375
PAP dia (mmHg)	27 ± 7	28 ± 7	28 ± 5	0,233	0,559
PAWP (mmHg)	21 ± 6	22 ± 7	22 ± 5	0,099	0,156
ZVD (mmHg)	15 ± 5	17 ± 4	17 ± 4	0,033	0,042
DO ₂ (ml/min)	861 ± 217	798 ± 186	799 ± 193	0,024*	0,014*

4.2. Spezielle Ergebnisse

4.2.1. Hauptzielgrößen (Gesamtkollektiv)

4.2.1.1. Sauerstoffverbrauch

Der über das inverse Fick'sche Prinzip bestimmte Sauerstoffverbrauch sinkt durchschnittlich von baseline 273,13 +/- 64,01 ml/min auf 267,05 +/- 59,38 ml/min nach 15 min und 254,85 +/- 51,97 ml/min nach 60 min. Dieser deskriptiv ermittelte Unterschied erweist sich jedoch nicht statistisch signifikant. Im Gegensatz dazu zeigt der über die indirekte Kalorimetrie gemessene Sauerstoffverbrauch im Mittel keine Veränderung über die Zeit. Unter Ausgangsbedingungen kann ein durchschnittlicher VO_{2Cal} von 283,23 +/- 53,26 ml/min, nach 15 min von 278,46 +/- 59,49 ml/min und nach 60 min von 283,54 +/- 70,90 ml/min festgestellt werden. Wie oben unter Kapitel 2.3. ausgeführt, ergibt sich der pulmonale Sauerstoffverbrauch aus der Differenz zwischen dem kalorimetrisch bestimmten und dem über das inverse Fick'sche Prinzip errechneten Sauerstoffverbrauch. In dieser Untersuchung steigt der pulmonale Sauerstoffverbrauch deskriptiv von baseline 10,1 +/- 30,59 ml/min über 11,42 +/- 27,42 ml/min nach 15 min, respektive auf 28,69 +/- 56,75 ml/min nach 60 min an. Auch dieser Unterschied zeigt keine statistische Relevanz. Eine Verbesserung des pulmonalen Sauerstoffverbrauchs durch das definierte Rekrutierungsmanöver von PEEP/PEAK + 10 cm H₂O kann für die gesamte Studienpopulation nicht nachgewiesen werden (Tab.4.3., Abb.4.1.).

Tab 4.3. Sauerstoffverbrauch während des Rekrutierungsmanövers

Parameter	1. Messzeitpunkt	2. Messzeitpunkt	3. Messzeitpunkt	MP 1/2	MP 1/3
$VO_{2\text{ Fick}}$ (ml/min)	273,13 ± 64,01	267,05 ± 59,38	254,85 ± 51,97	0,269	0,076
$VO_{2\text{ Cal}}$ (ml/min)	283,23 ± 53,26	278,46 ± 59,49	283,54 ± 70,90	0,355	0,969
$VO_{2\text{ pulm}}$ (ml/min)	10,1 ± 30,59	11,42 ± 27,42	28,69 ± 56,75	0,862	0,249

4. ERGEBNISSE

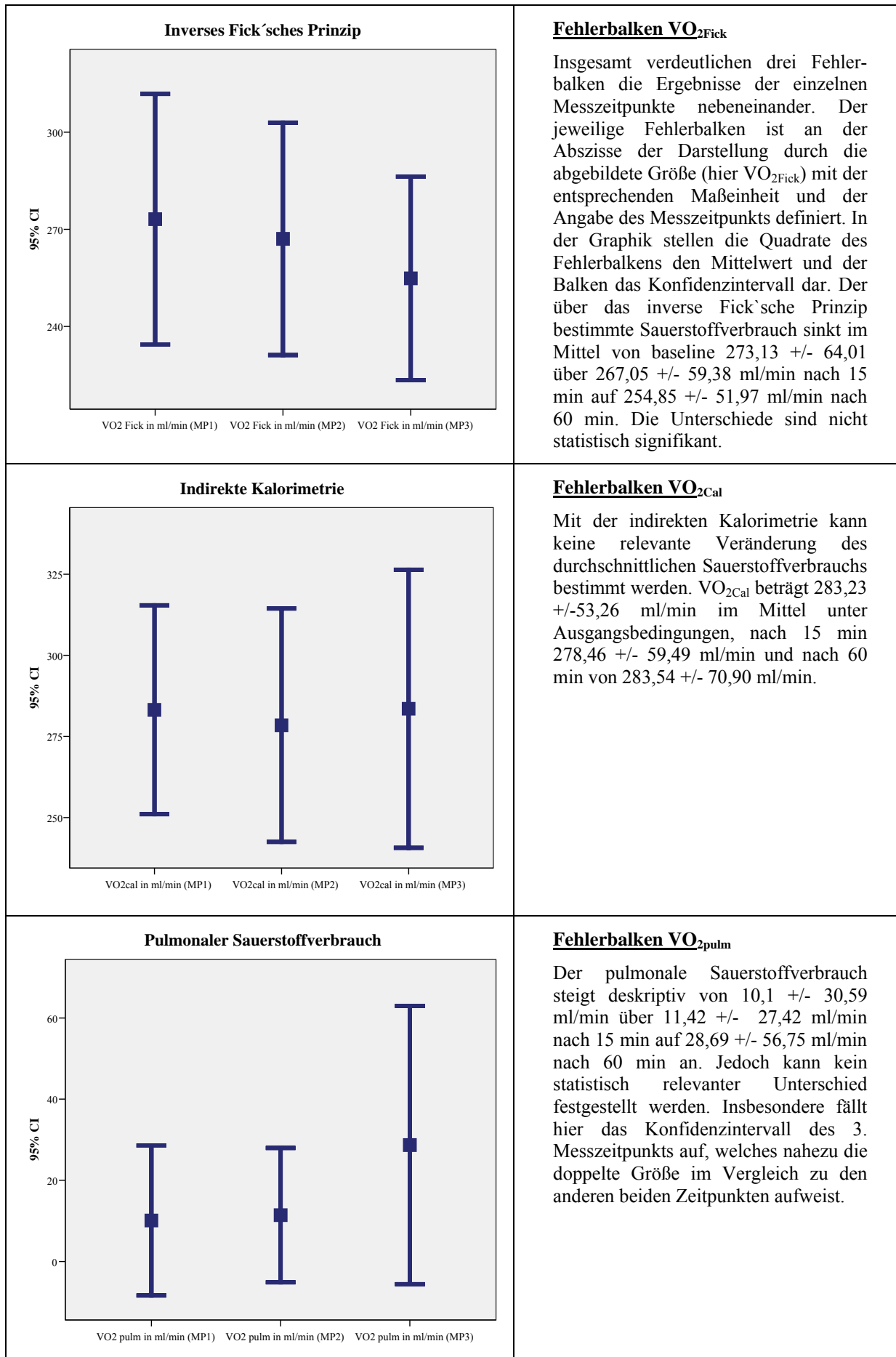


Abb.4.1. Ergebnisdarstellung des Sauerstoffverbrauchs mittels Fehlerbalken

4. ERGEBNISSE

4.2.1.2. Pulmonale Perfusion

Der pulmonal-kapilläre Blutfluss zeigt einen signifikanten Anstieg von 4,44 +/- 1,15 l/min unter Ausgangsbedingungen schon 15 min nach dem Rekrutierungsmanöver auf 5,4 +/- 1,68 l/min und nach 60 min auf 5,12 +/- 1,67 l/min. Diese Verbesserung des PCBF wird von einer signifikanten Reduktion des transpulmonalen Shunts von 0,24 +/- 0,08 auf 0,16 +/- 0,07 sowohl nach 15 als auch nach 60 min begleitet. Demzufolge sind die Veränderungen der durchgeführten Intervention bezüglich der pulmonalen Perfusion durch einen signifikanten Anstieg des PCBF und Reduktion des transpulmonalen Shunts schon 15 min nach dem Manöver gekennzeichnet und bleiben für dessen Dauer von 60 min nachweisbar (Tab.4.4., Abb.4.2.)

Tab.4.4. Pulmonale Perfusion während des Rekrutierungsmanövers

Parameter	1. Messzeitpunkt	2. Messzeitpunkt	3. Messzeitpunkt	MP 1/2	MP 1/3
PCBF (l/min)	4,44 ± 1,15	5,4 ± 1,68	5,12 ± 1,67	0,003**	0,008*
Qs/Qt	0,24 ± 0,08	0,16 ± 0,07	0,16 ± 0,07	0,003**	0,002**

4. ERGEBNISSE

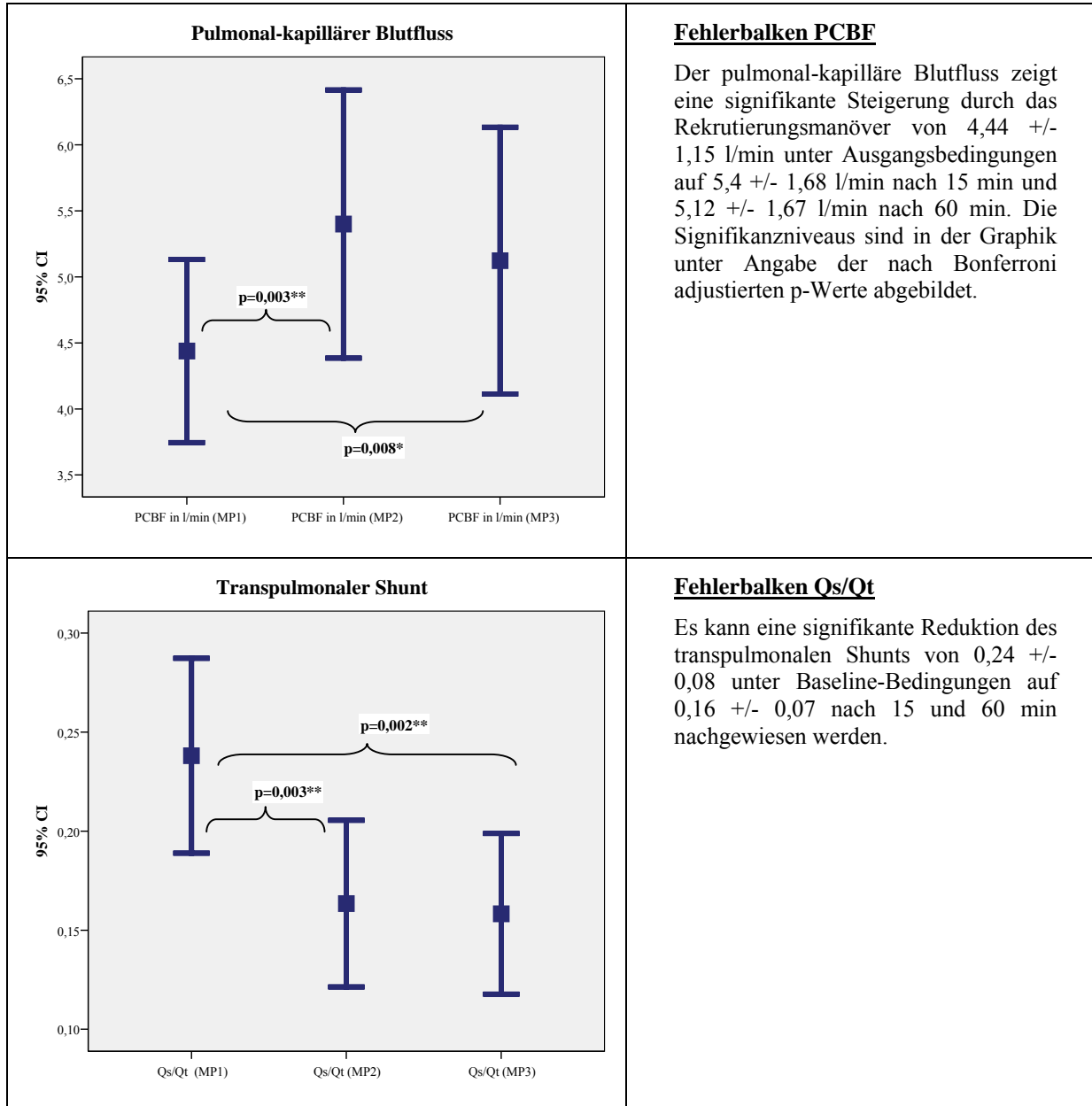


Abb.4.2. Ergebnisdarstellung der pulmonalen Perfusion mittels Fehlerbalken

4.3. Subgruppenanalyse

4.3.1. Acute Lung Injury versus Acute Respiratory Distress Syndrome

Die jeweilige Zuordnung der Patienten zur ALI- bzw. ARDS-Subgruppe erfolgte entsprechend den oben genannten Consensus-Kriterien (Tab.2.2. und 2.3.).

In Abbildung 4.3. ist die prozentuale Verteilung der Patienten anhand des Lung Injury Scores dargestellt. Die Graphik zeigt einen zweigipfligen Verlauf, wobei der erste Häufigkeitspeak bei einem LIS von 2 dem ALI und der zweite bei einem LIS von 3,25 dem schweren ARDS entspricht.

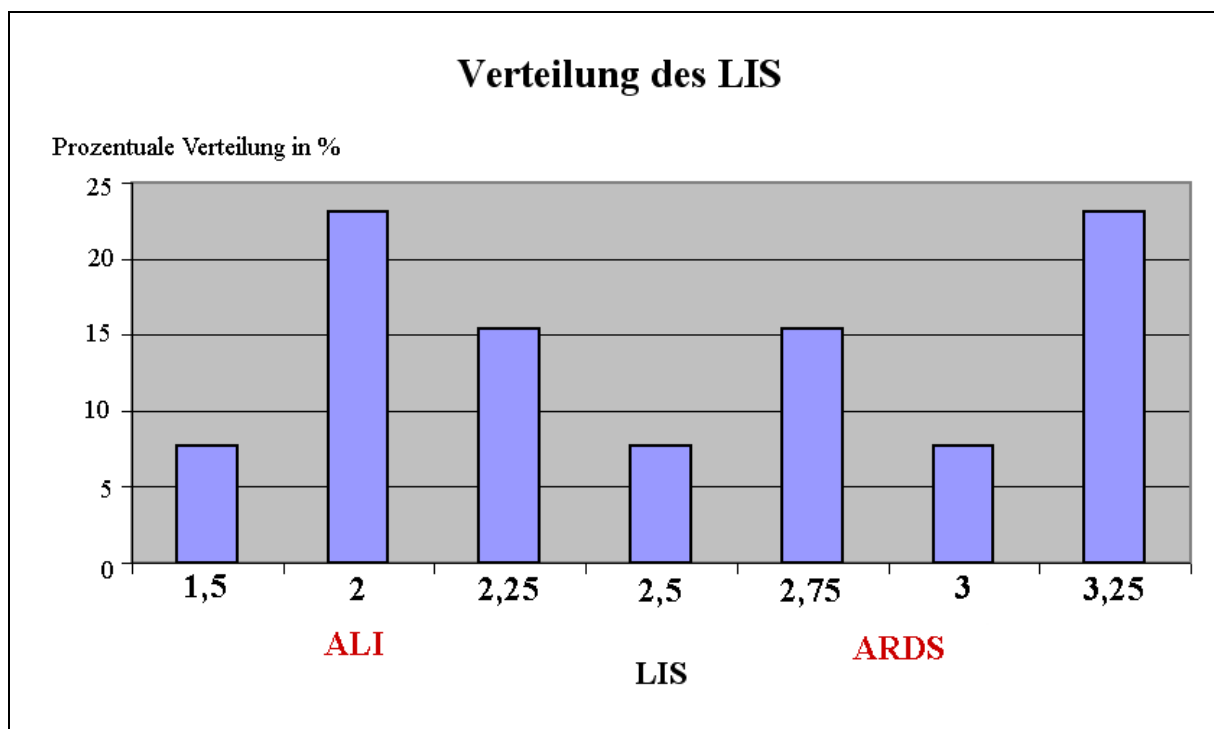


Abb.4.3. Verteilung des Lung Injury Scores (LIS)

Die Graphik gibt die prozentuale Häufigkeit des ermittelten Lung Injury Scores in der untersuchten Patientenpopulation (13 Studienteilnehmer) an. Entsprechend der Einteilung nach Murray wird ein LIS-Wert größer 2,5 dem ARDS zugeordnet. Es können zwei Häufigkeitsgipfel unterschieden werden; der erste befindet sich im ALI-Stadium, der zweite im ARDS-Stadium.

Nach Anwendung der Consensus-Definition konnten der ALI-Subgruppe insgesamt 4 Studienteilnehmer mit den Identifikationsnummern 1, 2, 9 und 11 zugewiesen werden. Bei Patienten mit Acute Lung Injury kann bezüglich der Hauptzielparameter (VO_{2Fick} , VO_{2Cal} oder VO_{2pulm}) keine statistisch relevante Veränderung zwischen den einzelnen Messzeitpunkten festgestellt werden. Obwohl unter rein deskriptiven Gesichtspunkten der PCBF im Mittel ansteigt und der transpulmonale Shunt reduziert wird, kann auch in diesem Fall kein signifikanter Unterschied bestimmt werden (Tab.4.5.). Bis auf eine signifikante Steigerung

4. ERGEBNISSE

der arteriellen Sauerstoffsättigung 15 min nach dem Rekrutierungsmanöver sind keine weiteren statistischen Unterschiede in der ALI-Subgruppe nachzuweisen. Eine Zusammenstellung der Ergebnisse für die Patienten mit ALI ist in Tab.4.5. abgebildet.

Tab. 4.5. Acute Lung Injury – Subgruppe					
Parameter	1. Messzeitpunkt	2. Messzeitpunkt	3. Messzeitpunkt	MP 1/2	MP 1/3
VO _{2 Fick} (ml/min)	242,55 ± 58,90	238,66 ± 50,83	238,44 ± 37,70	0,603	0,778
VO _{2 Cal} (ml/min)	242,75 ± 44,40	243,25 ± 41,16	240,25 ± 45,07	0,895	0,656
VO _{2 pulm} (ml/min)	0,20 ± 15,81	4,59 ± 12,21	1,86 ± 19,44	0,521	0,928
PCBF (l/min)	4,78 ± 0,94	5,65 ± 1,71	5,15 ± 1,05	0,136	0,376
Qs/Qt	0,15 ± 0,03	0,12 ± 0,03	0,12 ± 0,05	0,037	0,137
HZV (l/min)	5,37 ± 0,89	5,35 ± 1,14	5,14 ± 1,00	0,951	0,092
DO ₂ (ml/min)	663,17 ± 69,11	662,54 ± 45,83	654,65 ± 68,21	0,981	0,357
AVZ (ml)	591 ± 47	596 ± 44	605 ± 74	0,812	0,732
AMV (l/min)	7,79 ± 1,16	7,84 ± 0,96	7,92 ± 0,79	0,871	0,814
SaO ₂	0,97 ± 0,006	0,98 ± 0,003	0,98 ± 0,004	0,023*	0,085
paO ₂ (kPa)	13,68 ± 1,39	16,87 ± 0,81	18,52 ± 3,47	0,027	0,073
paO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	244,58 ± 38,90	301,50 ± 37,19	334,27 ± 87,34	0,032	0,08

Unter den Studienteilnehmern befanden sich 9 ARDS-Patienten mit den Identifikationsnummern 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12 und 13. Entsprechend der Consensus-Definition weisen diese Patienten unter Ausgangsbedingungen einen durchschnittlich niedrigeren Oxygenierungsindex mit 160,48 +/- 31,01 mmHg im Vergleich zur ALI-Subgruppe mit 244,58 +/- 38,90 mmHg auf. Des Weiteren sind ein im Mittel geringerer PCBF und ein ausgeprägter transpulmonaler Shunt unter Baseline-Bedingungen typische Kennzeichen für das ARDS-Stadium (Tab. 4.6.).

Analog zu den Ergebnissen der Gesamtpopulation ist bei der deskriptiven Betrachtung der Daten für die ARDS-Subgruppe eine Verminderung des berechneten Sauerstoffverbrauchs bei konstanten VO_{2Cal} und folglich eine Erhöhung des pulmonalen Sauerstoffverbrauchs festzustellen. Jedoch sind auch diese Unterschiede nicht statistisch relevant (Tab.4.6.).

Im Gegensatz zur ALI-Gruppe steigt der PCBF bei Patienten mit ARDS signifikant 15 min nach dem Rekrutierungsmanöver an und parallel dazu reduziert sich der transpulmonale Shunt signifikant. Diese Veränderungen der pulmonalen Hämodynamik werden von statistisch relevanten Verbesserungen der Oxygenierung (Anstieg der arteriellen Sauerstoffsättigung, des arteriellen Sauerstoffgehalts und der Oxygenierungsindices) sowie

4. ERGEBNISSE

der Atemmechanik (Steigerung von Atemzug- und Atemminutenvolumen) begleitet. Auch bei ARDS-Patienten ist durch die Intervention eine signifikante Reduktion des Herzzeitvolumens und des Sauerstoffangebots an den Körper zu verzeichnen. Im Nachfolgenden sind die Ergebnisse der ARDS-Gruppe tabellarisch zusammengestellt (Tab. 4.6.).

Tab. 4.6. Acute Respiratory Distress Syndrome - Subgruppe					
Parameter	1. Messzeitpunkt	2. Messzeitpunkt	3. Messzeitpunkt	MP 1/2	MP 1/3
VO _{2 Fick} (ml/min)	286,72 ± 64,57	279,66 ± 61,14	262,14 ± 57,66	0,356	0,076
VO _{2 Cal} (ml/min)	301,22 ± 48,29	294,11 ± 61,46	301,22 ± 48,29	0,339	0,894
VO _{2 pulm} (ml/min)	14,51 ± 35,20	14,45 ± 32,22	40,63 ± 64,56	0,996	0,249
PCBF (l/min)	4,29 ± 1,25	5,29 ± 1,76	5,11 ± 1,94	0,019*	0,015*
Qs/Qt	0,28 ± 0,07	0,18 ± 0,07	0,18 ± 0,07	0,008*	0,006*
HZV (l/min)	8,28 ± 2,75	7,17 ± 2,35	7,16 ± 2,26	0,018*	0,038
DO ₂ (ml/min)	948,52 ± 201,97	858,21 ± 194,21	863,62 ± 197,49	0,016*	0,015*
AZV (ml)	539 ± 64	579 ± 68	579 ± 70	0,009*	0,014*
AMV (l/min)	10,80 ± 3,20	11,72 ± 3,0	11,77 ± 3,25	0,010*	0,013*
SaO ₂	0,95 ± 0,02	0,97 ± 0,02	0,97 ± 0,02	0,010*	0,006*
paO ₂ (kPa)	10,66 ± 1,52	18,10 ± 7,50	20,27 ± 8,81	0,028	0,017*
paO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	160,48 ± 31,01	258,87 ± 86,63	289,34 ± 102,79	0,018*	0,010*

Abbildung 4.4. verdeutlicht die eben ausgeführten Unterschiede zwischen der ALI- und der ARDS-Subgruppe bezüglich der Ergebnisse und greift hierbei auf die schon oben genutzte statistische Darstellung mittels Fehlerbalken zurück. Auf die exakten Zahlenwerte der Ergebnisse wird zugunsten der Übersichtlichkeit der Graphik verzichtet. Es wird an dieser Stelle auf die Tabellen 4.5. und 4.6. verwiesen.

4. ERGEBNISSE

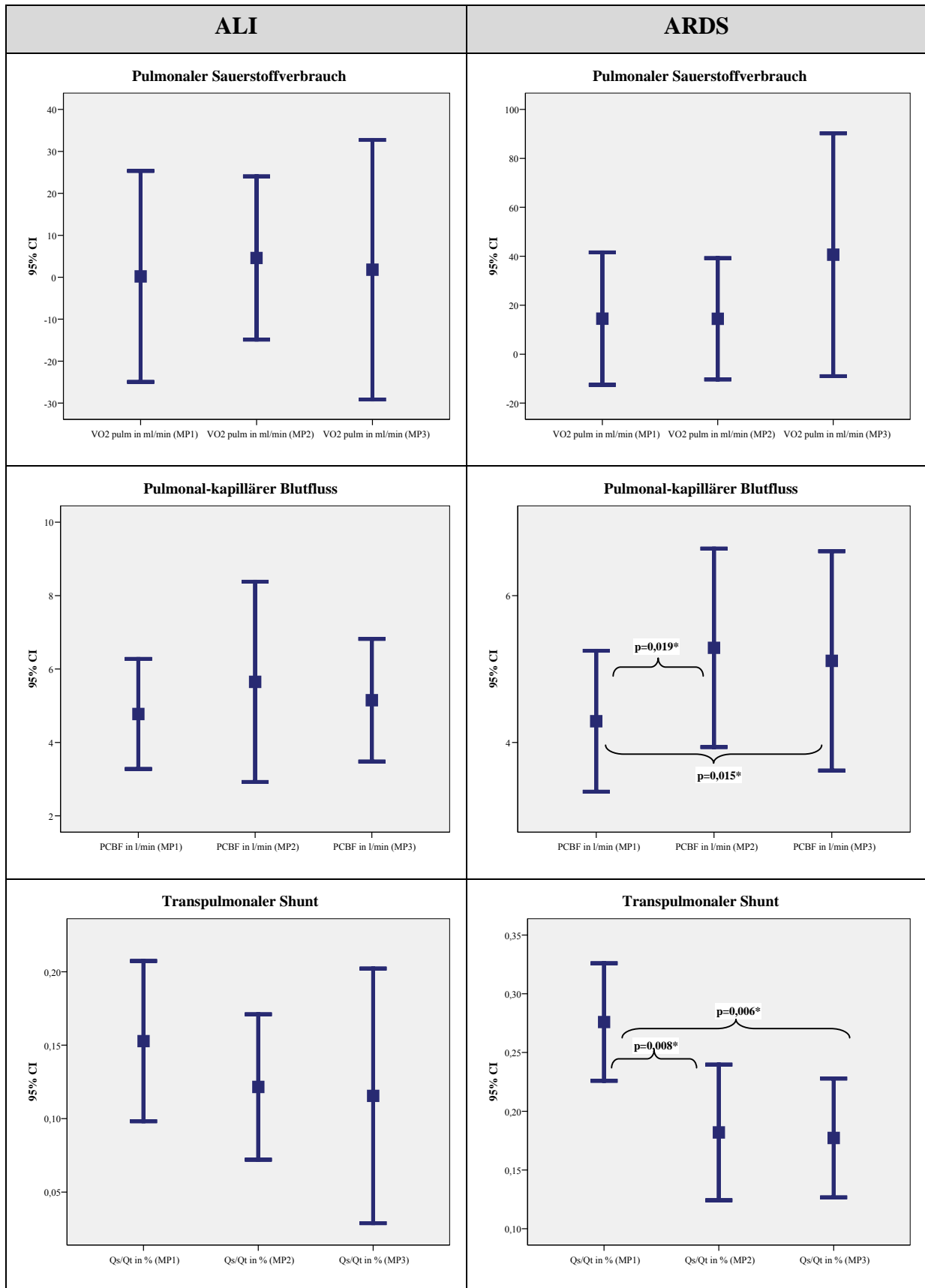


Abb.4.4. Gegenüberstellung der Ergebnisse der ALI-/ARDS-Subgruppe (Fehlerbalken)

Im Gegensatz zu der ALI-Gruppe kommt es bei Patienten mit ARDS durch das Rekrutierungsmanöver schon nach 15 min zu einer signifikanten Steigerung der pulmonalen Durchblutung (PCBF) sowie Reduktion des transpulmonalen Shunts. Weder bei Patienten mit ALI noch ARDS kann eine Verbesserung des pulmonalen Sauerstoffverbrauchs aufgezeigt werden.

4. ERGEBNISSE

4.3.2. Responder versus Nonresponder nach dem Rekrutierungsmanöver

In der Literatur werden ARDS-Patienten als Responder auf ein durchgeführtes Rekrutierungsmanöver bezeichnet, wenn es nach der Intervention zu einer Steigerung der Oxygenierungsindices (paO_2/FiO_2) um mindestens 20 % kommt [12;13]. Demzufolge ist ein Nonresponder ein Studienpatient, dessen Oxygenierungsindex nach dem Manöver um weniger als 20 % ansteigt. Die Studienteilnehmer 1, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 und 13 können der Respondergruppe und die Patienten 2, 4 und 12 werden der Nonrespondergruppe zugeordnet. In der deskriptiven Betrachtung der Hauptzielparameter für die Respondergruppe fallen eine Reduktion des VO_{2Fick} , ein leichter Anstieg des VO_{2Cal} und des pulmonalen Sauerstoffverbrauchs nach der Intervention auf. Jedoch kann kein statistisch relevanter Unterschied festgestellt werden. Die Responder reagieren auf das Rekrutierungsmanöver mit einer statistisch signifikanten Steigerung des pulmonal-kapillären Blutflusses und Reduktion des transpulmonalen Shunts nach 15 und 60 min. Die Oxygenierung der Responder verbessert sich signifikant, was in dem Anstieg von SaO_2 , paO_2 , CaO_2 und paO_2/FiO_2 nach der Intervention zum Ausdruck kommt. Diese signifikanten Veränderungen der pulmonalen Hämodynamik und Oxygenierung werden analog zur ARDS-Subgruppe von statistisch relevanten Veränderungen der Atemmechanik in Bezug auf Atemzugvolumen und –minutenvolumen begleitet (Tab.4.7.).

Tab. 4.7. Responder - Subgruppe (Anstieg $paO_2/FiO_2 > 20\%$)					
Parameter	1. Messzeitpunkt	2. Messzeitpunkt	3. Messzeitpunkt	MP 1/2	MP 1/3
$VO_{2 Fick}$ (ml/min)	272,62 ± 72,70	266,04 ± 66,40	250,45 ± 55,83	0,359	0,095
$VO_{2 Cal}$ (ml/min)	282,90 ± 56,27	279,90 ± 65,93	287,10 ± 79,48	0,628	0,673
$VO_{2 pulm}$ (ml/min)	10,28 ± 33,20	13,86 ± 30,27	36,65 ± 62,66	0,698	0,197
PCBF (l/min)	4,50 ± 1,13	5,54 ± 1,44	5,26 ± 1,70	0,006*	0,020*
Qs/Qt	0,23 ± 0,09	0,14 ± 0,04	0,13 ± 0,05	0,004**	0,002**
HZV (l/min)	7,36 ± 3,04	6,43 ± 2,41	6,33 ± 2,33	0,035	0,034
DO_2 (ml/min)	853,00 ± 241,87	781,28 ± 201,76	785,15 ± 216,31	0,048	0,033
AZV (ml)	555 ± 69	590 ± 67	598 ± 74	0,021*	0,032
AMV (l/min)	9,47 ± 2,60	10,21 ± 2,82	10,37 ± 3,03	0,024*	0,025
SaO_2	0,95 ± 0,02	0,98 ± 0,01	0,98 ± 0,01	0,004**	0,003**
paO_2 (kPa)	11,82 ± 2,00	19,09 ± 6,2	21,83 ± 7,18	0,012*	0,004**
CaO_2 (ml/dl)	12,16 ± 2,59	12,78 ± 2,77	12,93 ± 2,70	0,007*	0,003**
paO_2/FiO_2 (mmHg)	191,89 ± 54,25	296,48 ± 61,07	339,10 ± 75,89	0,005*	0,001**

4. ERGEBNISSE

In der Nonrespondergruppe können weder statistisch signifikante Unterschiede der Hauptzielparameter noch der Nebenzielparameter zwischen den einzelnen Messzeitpunkten festgestellt werden. Deskriptiv zeigt der Sauerstoffverbrauch beider Methoden eine Reduktion über die Zeit, folglich sinkt auch der pulmonale Anteil durch das Rekrutierungsmanöver ab. Im Gegensatz zur Respondergruppe lässt sich insbesondere keine Verbesserung der pulmonalen Perfusion bzw. der Oxygenierungsparameter durch das Manöver detektieren (Tab.4.8.).

Tab. 4.8. Nonresponder - Subgruppe (Anstieg $paO_2/FiO_2 < 20\%$)

Parameter	1. Messzeitpunkt	2. Messzeitpunkt	3. Messzeitpunkt	MP 1/2	MP 1/3
VO_2 Fick (ml/min)	274,82 ± 28,17	270,40 ± 36,00	269,53 ± 41,98	0,431	0,582
VO_2 Cal (ml/min)	284,33 ± 52,60	273,67 ± 40,38	271,67 ± 38,18	0,356	0,296
VO_2 pulm (ml/min)	9,51 ± 25,57	3,27 ± 16,06	2,13 ± 16,84	0,685	0,709
PCBF (l/min)	4,23 ± 1,46	4,95 ± 2,68	4,67 ± 1,84	0,419	0,253
Qs/Qt	0,25 ± 0,08	0,24 ± 0,10	0,24 ± 0,06	0,263	0,281
HZV (l/min)	7,46 ± 1,17	7,24 ± 1,23	7,21 ± 1,45	0,041	0,472
DO_2 (ml/min)	886,45 ± 136,11	853,76 ± 133,32	846,55 ± 92,50	0,030	0,309
AZV (ml)	555 ± 41	563 ± 23	550 ± 40	0,646	0,465
AMV (l/min)	11,20 ± 4,65	11,56 ± 4,51	11,31 ± 4,62	0,517	0,659
SaO ₂	0,95 ± 0,025	0,96 ± 0,029	0,96 ± 0,020	0,451	0,458
paO ₂ (kPa)	11,69 ± 2,10	13,17 ± 3,80	12,75 ± 2,45	0,282	0,036
CaO ₂ (ml/dl)	11,94 ± 1,35	11,88 ± 1,46	11,92 ± 1,67	0,703	0,966
paO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	167,92 ± 44,76	190,36 ± 69,53	183,36 ± 51,03	0,275	0,052

Analog zur vorangehenden Subgruppenanalyse ALI/ARDS stellt die Abbildung 4.5. die Ergebnisse der Responder- und Nonrespondergruppe graphisch einander gegenüber.

4. ERGEBNISSE

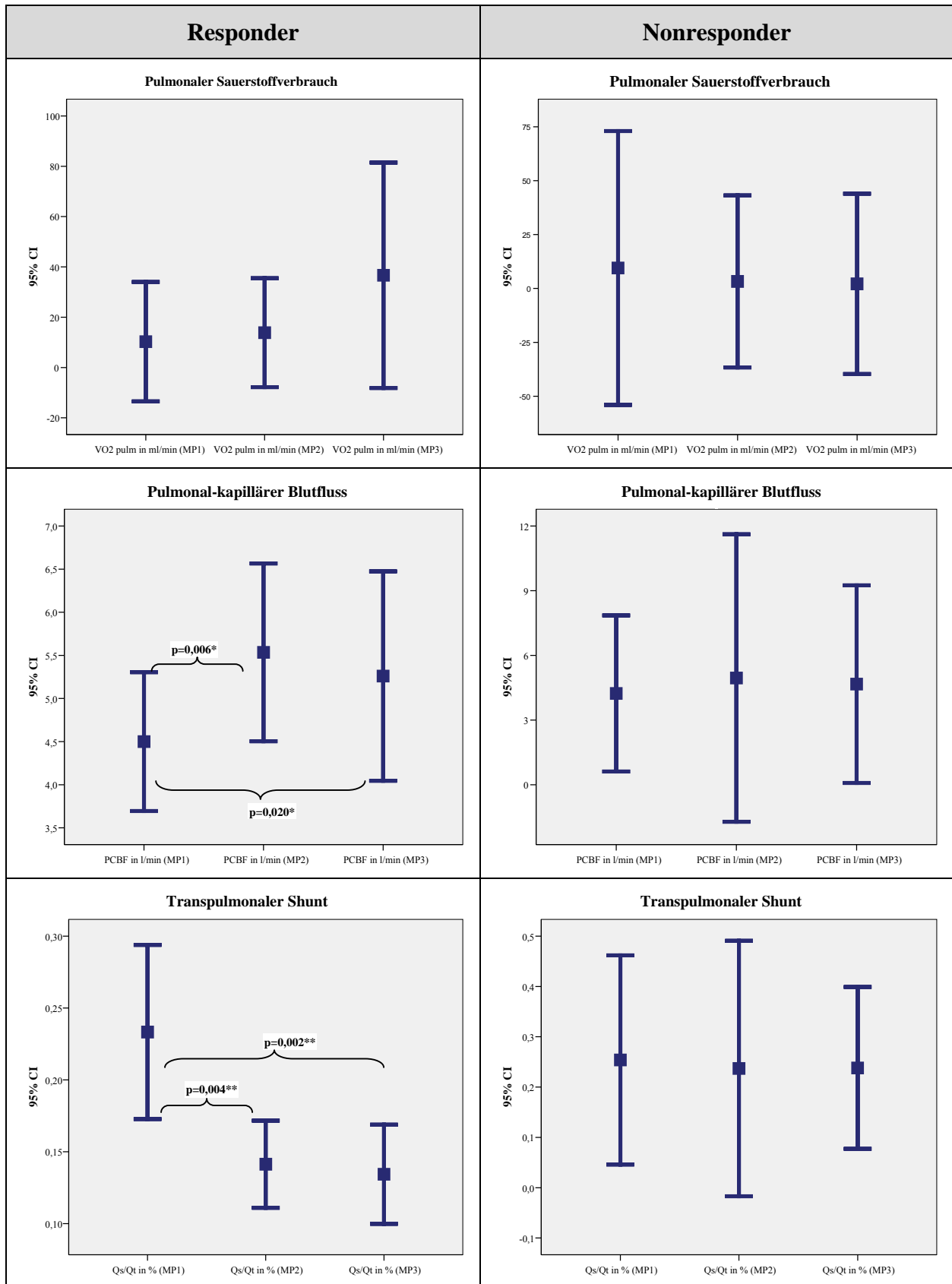


Abb.4.5. Gegenüberstellung der Ergebnisse der Responder- /Nonresponder-Gruppe (Fehlerbalken)

Im Gegensatz zu den Nonrespondern reagieren die Responder auf das Rekrutierungsmanöver mit einer signifikanten Steigerung des PCBF und Reduktion des transpulmonalen Shunts schon nach 15 min. Auch bei dieser Subgruppenanalyse kann kein statistisch relevanter Unterschied bezüglich des VO_{2pulm} festgestellt werden.

4.4. Einzeldarstellung der Parameterverläufe

Die oben dargestellten Ergebnisse der Hauptzielparameter mit den zum Teil beträchtlichen Standardabweichungen (z.B. für VO_{2pulm}) liefern Hinweise darauf, dass die untersuchte Patientenpopulation keineswegs homogen auf das durchgeführte Rekrutierungsmanöver reagiert. Zu einer Verbesserung der pulmonalen Perfusion (PCBF) und konsekutiven Reduktion des transpulmonalen Shunts kommt es insbesondere bei Patienten mit ARDS und bei Respondern. Wohingegen Patienten mit ALI oder Nonresponder diesbezüglich keine statistisch signifikanten Unterschiede aufweisen.

Aus diesem Grund werden in Abbildung 4.6.- 4.8. die Hauptzielparameter für jeden einzelnen Studienpatienten im Zeitverlauf dargestellt. Obwohl bei der Gesamtanalyse bezüglich des Sauerstoffverbrauchs keinerlei statistisch relevante Unterschiede festgestellt werden, fallen bei der Betrachtung der Einzeldarstellung Patienten ins Auge, die zum Teil mit einem erheblichen Anstieg des pulmonalen Sauerstoffverbrauchs auf die Intervention reagieren. Insbesondere bei den Patienten 2, 3, 6, 7, 11 und 13 steigt der pulmonale Sauerstoffverbrauch nach dem Rekrutierungsmanöver an. Diese Veränderung wird von einer parallelen Steigerung des PCBF und Reduktion des transpulmonalen Shunts bei den jeweiligen Studienteilnehmern begleitet (Abb.4.6.- 4.8.).

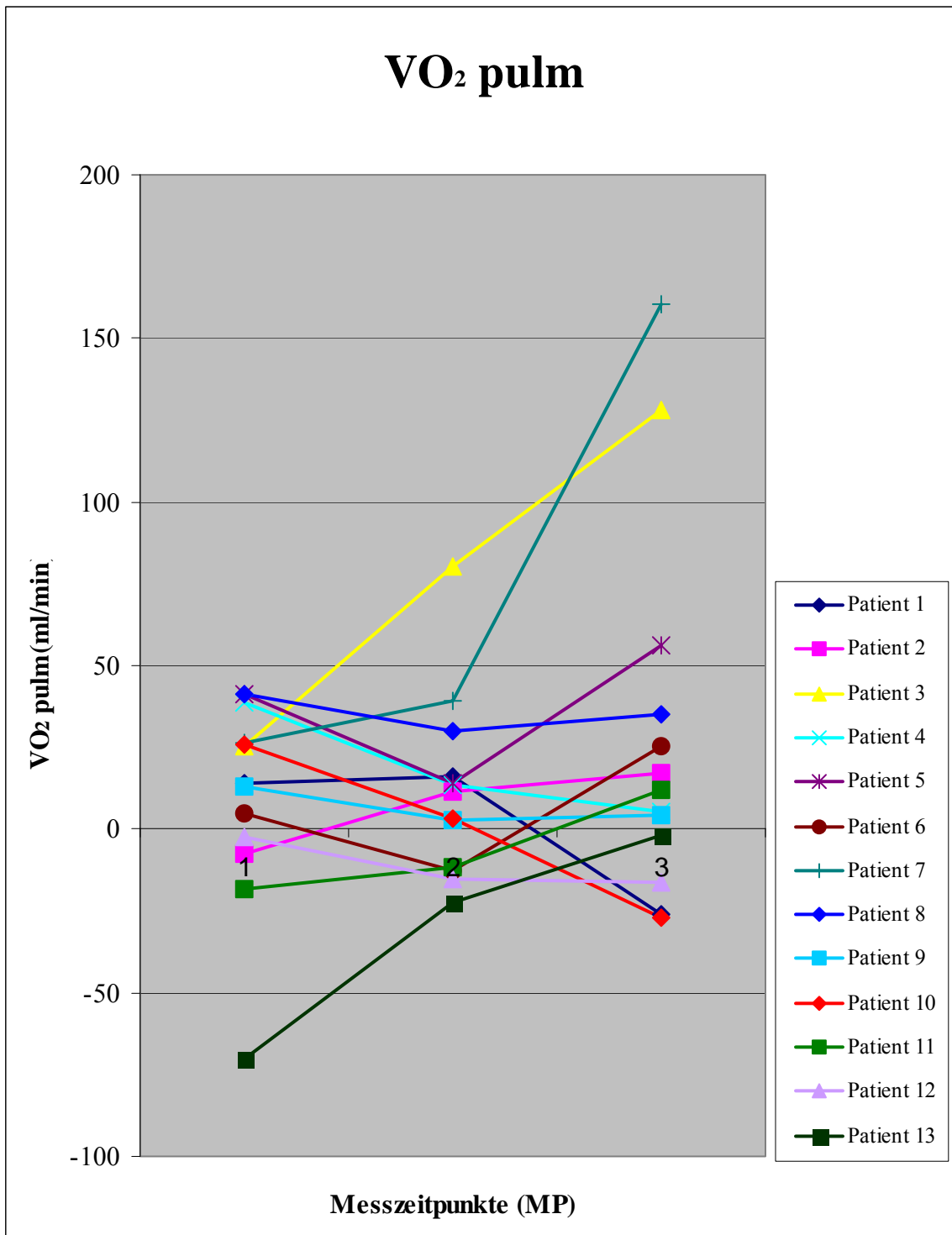


Abb.4.6. Einzeldarstellung der Parameterverläufe für den VO₂pulm

Die Graphik zeigt den Verlauf des pulmonalen Sauerstoffverbrauchs der 13 Patienten über die drei festgelegten Messzeitpunkte (MP). Um eine entsprechende Unterscheidung und Zuordnung zwischen den Darstellungen zu ermöglichen, ist die Kurve des jeweiligen Studienteilnehmers in jeder Abbildung mit derselben Farbe codiert. Der pulmonale Sauerstoffverbrauch steigt nach dem Rekrutierungsmanöver insbesondere bei den Patienten 2, 3, 6, 7, 11 und 13 an. Diese Veränderung wird von einem parallelen Anstieg des PCBF und Reduktion des transpulmonalen Shunts bei den jeweiligen Patienten begleitet (vergleiche Abb. 4.7. und 4.8.). Die Patienten 1, 4, 8, 9, 10 und 12 hingegen zeigen eine Reduktion des VO₂pulm während des Rekrutierungsmanövers. Bei einigen Studienteilnehmern fallen unter Ausgangsbedingungen negative Messwerte für den pulmonalen Sauerstoffverbrauch auf. Insbesondere Patient 13 zeigt einen auffällig negativen Verlauf des VO₂pulm. Der Sauerstoffverbrauch steigt von -69,96 ml/min unter Ausgangsbedingungen 15 min nach dem Rekrutierungsmanöver auf -22,29 ml/min und nach 60 min auf -2,09 ml/min an.

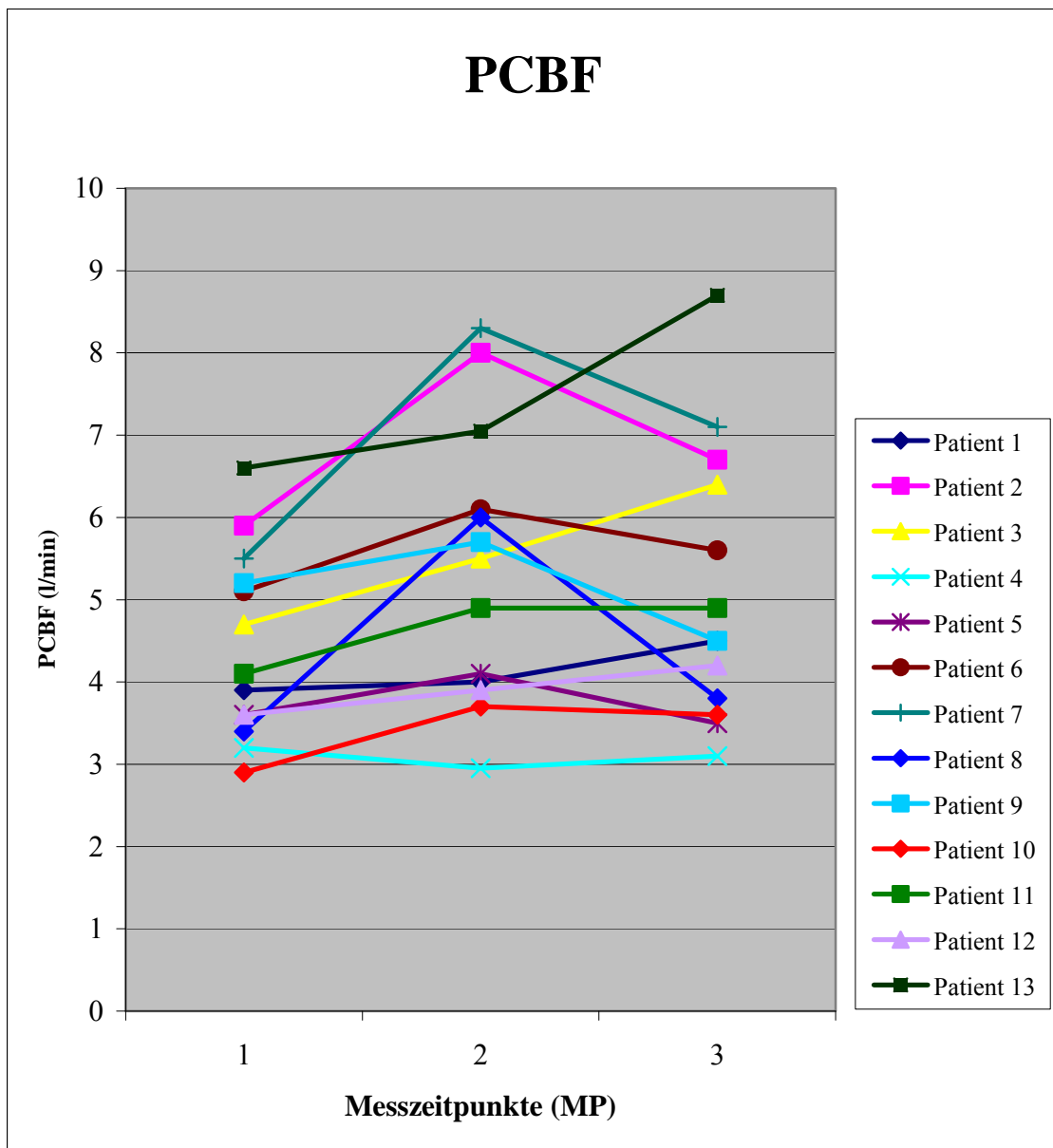


Abb 4.7. Einzeldarstellung der Parameterverläufe für den pulmonal-kapillären Blutfluss (PCBF)

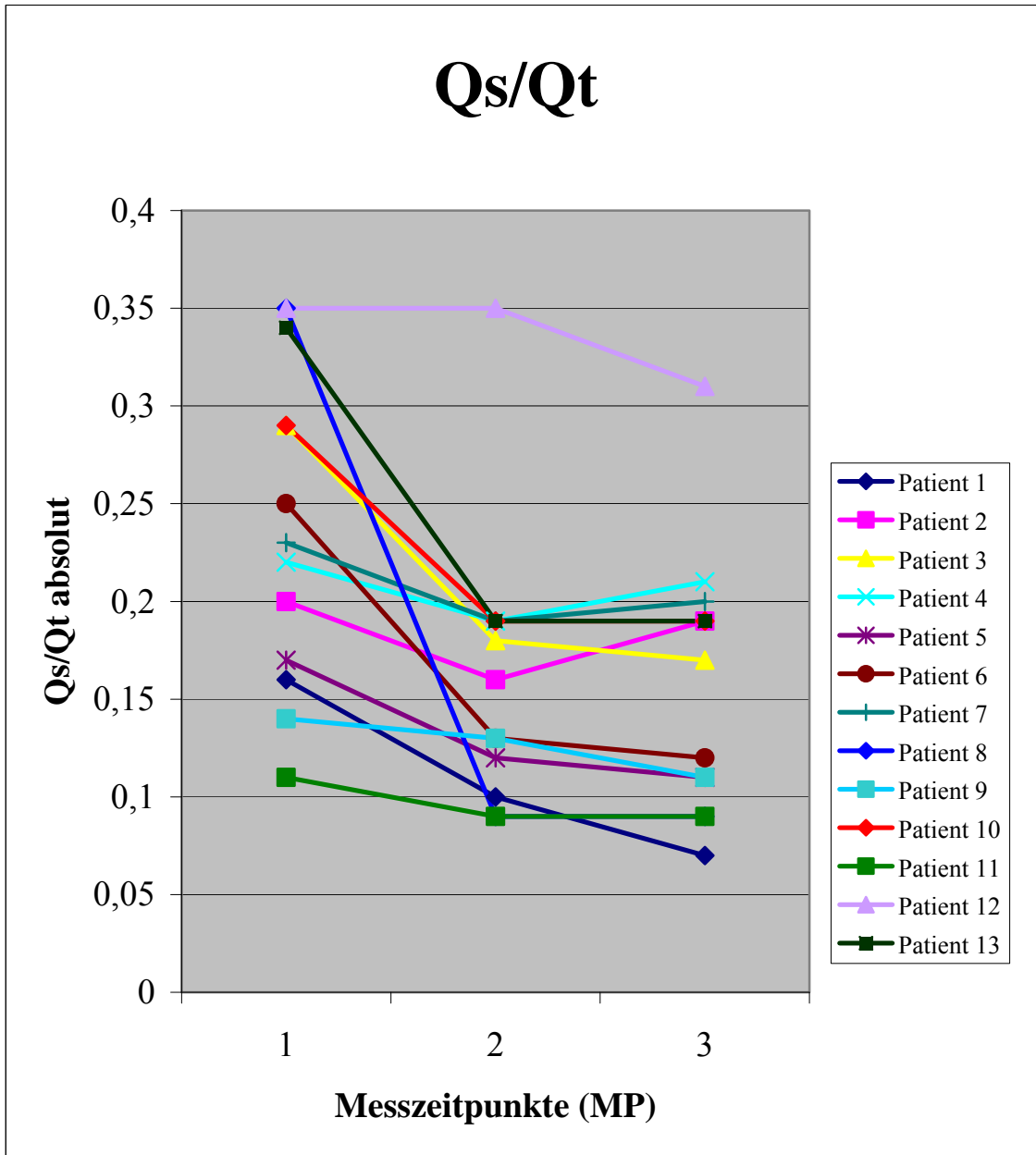


Abb. 4.8. Einzeldarstellung der Parameterverläufe für den transpulmonalen Shunt (Qs/Qt)

4. ERGEBNISSE

4.5. Studienteilnehmer mit einem Anstieg des VO_{2pulm}

Die eben dargestellten Einzelverläufe zeigen eine deutliche Steigerung des pulmonalen Sauerstoffverbrauchs durch das Rekrutierungsmanöver nach 60 min für die Studienteilnehmer mit den Identifikationsnummern 2, 3, 6, 7, 11 und 13. In diesem Kapitel wird aus den genannten Patienten eine neue Subgruppe geformt, welche als Grundlage für die folgenden Betrachtungen genutzt wird. Demographisch besteht diese Gruppe zu zwei Drittel aus ARDS- und einem Drittel ALI-Patienten. In über 80 % der Fälle handelt es sich um Responder, welche eine Steigerung des $paO_2/FiO_2 > 20$ % nach dem Rekrutierungsmanöver geboten haben.

Die statistische Analyse kann den signifikanten Anstieg des VO_{2pulm} unter Ausgangsbedingungen von $-6,61 \pm 35,69$ ml/min auf $56,85 \pm 69,04$ ml/min 60 min nach Manöver bestätigen. Außerdem werden ein deskriptiver Anstieg des durchschnittlichen VO_{2cal} von etwa 20 ml/min und eine signifikante Reduktion des VO_{2Fick} um ca. 40 ml/min verzeichnet. Der pulmonal-kapilläre Blutfluss verbessert sich signifikant von baseline $5,32 \pm 0,89$ l/min auf $6,64 \pm 1,37$ l/min nach 15 min, respektive $6,57 \pm 1,31$ l/min nach 60 min. Diese Steigerung wird von einer signifikanten Reduktion des transpulmonalen Shunts nach 15 min begleitet (Tab.4.9.).

Tab. 4.9. Subgruppe: Anstieg VO_{2pulm}					
Parameter	1. Messzeitpunkt	2. Messzeitpunkt	3. Messzeitpunkt	MP 1/2	MP 1/3
$VO_{2 Fick}$ (ml/min)	$311,78 \pm 64,58$	$295,66 \pm 68,54$	$268,14 \pm 67,23$	0,117	0,005*
$VO_{2 Cal}$ (ml/min)	$305,17 \pm 50,23$	$309,67 \pm 65,49$	$325,00 \pm 77,41$	0,604	0,163
$VO_{2 pulm}$ (ml/min)	$-6,61 \pm 35,69$	$14,01 \pm 39,40$	$56,85 \pm 69,04$	0,121	0,021*
PCBF (l/min)	$5,32 \pm 0,89$	$6,64 \pm 1,37$	$6,57 \pm 1,31$	0,017*	0,005*
Qs/Qt	$0,24 \pm 0,08$	$0,16 \pm 0,04$	$0,16 \pm 0,04$	0,015*	0,038
HZV (l/min)	$8,51 \pm 3,43$	$7,45 \pm 2,46$	$7,33 \pm 2,29$	0,112	0,132
DO_2 (ml/min)	$896,98 \pm 255,65$	$840,79 \pm 226,69$	$839,75 \pm 219,24$	0,129	0,16
AZV (ml)	560 ± 68	590 ± 42	595 ± 55	0,226	0,268
AMV (l/min)	$10,33 \pm 2,98$	$11,15 \pm 3,22$	$11,33 \pm 3,63$	0,138	0,138
SaO ₂	$0,95 \pm 0,02$	$0,98 \pm 0,01$	$0,98 \pm 0,01$	0,021*	0,022*
paO ₂ (kPa)	$11,98 \pm 1,33$	$18,23 \pm 3,51$	$19,91 \pm 5,36$	0,010*	0,020*
paO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	$182,82 \pm 33,80$	$274,14 \pm 35,98$	$298,10 \pm 59,70$	0,006*	0,014*

4. ERGEBNISSE

Obwohl keine statistisch relevanten Unterschiede bezüglich der Atemmechanik (AZV, AMV) auftreten, verbessert sich die Oxygenierung (SaO₂, paO₂ und Oxygenierungsindex) 15 und 60 min nach dem Rekrutierungsmanöver in dieser Untergruppe signifikant (Tab.4.9).

Die Hauptzielparameter werden auch für die übrigen Studienteilnehmer ohne Anstieg des pulmonalen Sauerstoffverbrauchs (ID 1, 4, 5, 8, 9, 10 und 12) statistisch analysiert. Hierbei können eine signifikante Reduktion des VO_{2pulm} von baseline 24,43 +/- 17,05 ml/min auf 9,20 +/- 14,05 ml/min nach 15 min sowie eine signifikante Reduktion des kalorimetrisch bestimmten Sauerstoffverbrauchs von 264,43 +/- 51,74 ml/min auf 248,00 +/- 43,21 ml/min nach 60 min ermittelt werden. Statistisch relevante Unterschiede bezüglich der pulmonalen Hämodynamik, der Oxygenierung, des Herzzeitvolumens oder der Sauerstoffaufnahme werden nicht detektiert. Lediglich eine signifikante Steigerung des AZV durch die Intervention nach 15 min kann festgestellt werden (Tab.4.10.).

Tab.4.10. Subgruppe: kein Anstieg des VO_{2pulm}					
Parameter	1. Messzeitpunkt	2. Messzeitpunkt	3. Messzeitpunkt	MP 1/2	MP 1/3
VO _{2 Fick} (ml/min)	240,00 ± 44,09	242,52 ± 40,22	243,45 ± 36,16	0,623	0,741
VO _{2 Cal} (ml/min)	264,43 ± 51,74	251,71 ± 41,24	248,00 ± 43,21	0,033	0,010*
VO _{2 pulm} (ml/min)	24,43 ± 17,05	9,20 ± 14,05	4,55 ± 31,55	0,008*	0,064
PCBF (l/min)	3,69 ± 0,74	4,34 ± 1,10	3,89 ± 0,53	0,112	0,345
Qs/Qt	0,24 ± 0,09	0,17 ± 0,09	0,16 ± 0,09	0,086	0,039
HZV (l/min)	6,42 ± 1,49	5,89 ± 1,77	5,85 ± 1,90	0,14	0,078
DO ₂ (ml/min)	829,65 ± 193,53	761,33 ± 150,95	764,66 ± 177,18	0,129	0,067
AZV (ml)	551 ± 62	579 ± 75	581 ± 84	0,024*	0,076
AMV (l/min)	9,48 ± 3,28	9,98 ± 3,17	9,94 ± 3,03	0,039	0,029
SaO ₂	0,96 ± 0,02	0,97 ± 0,02	0,97 ± 0,02	0,108	0,079
paO ₂ (kPa)	11,63 ± 2,44	17,28 ± 8,08	19,59 ± 9,33	0,15	0,083
paO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	189,39 ± 65,78	270,15 ± 102,23	307,50 ± 125,77	0,104	0,049

Die graphische Gegenüberstellung der wichtigsten, statistisch relevanten Unterschiede in den beiden Subgruppen erfolgt in Abbildung 4.9.

4. ERGEBNISSE

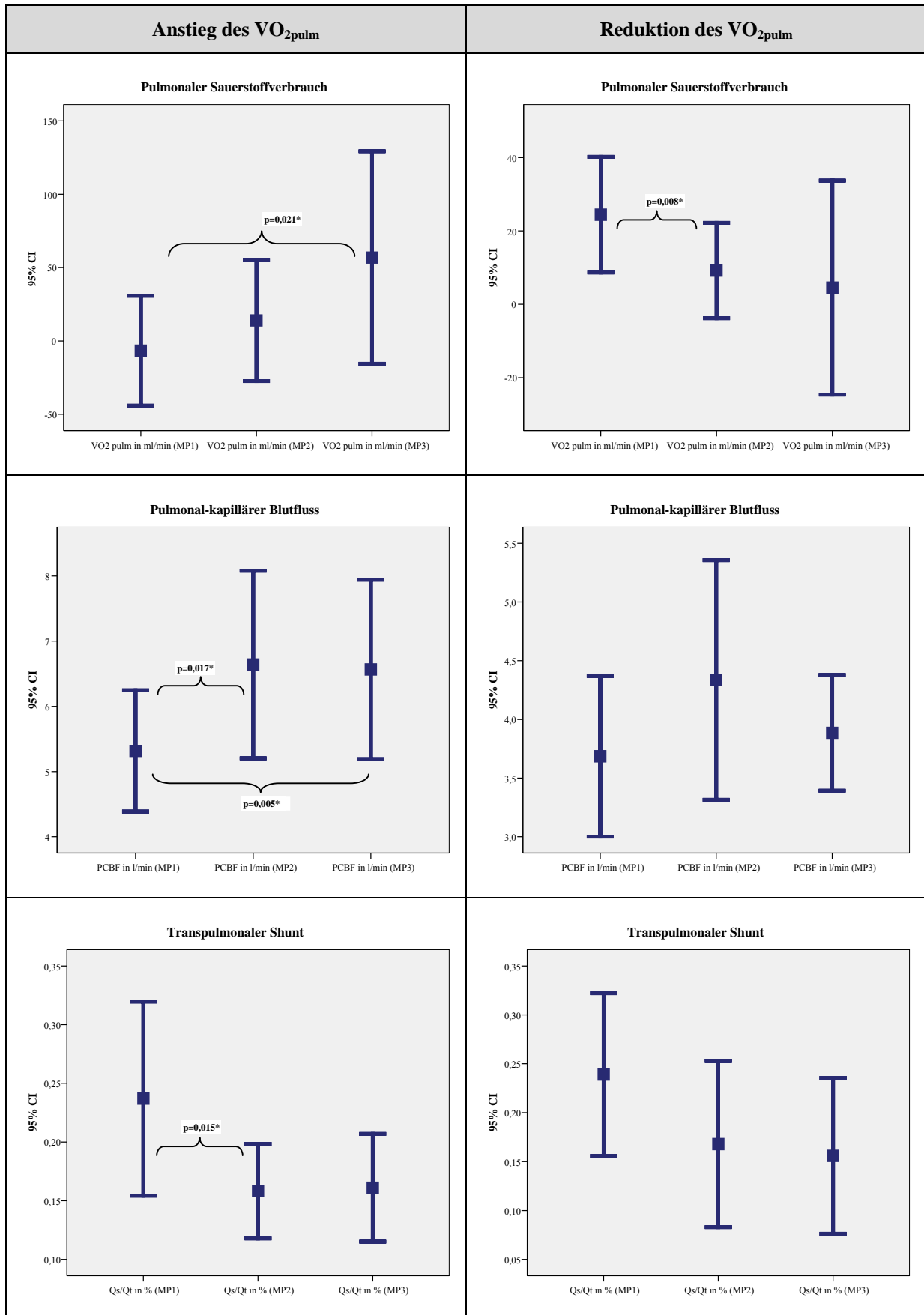


Abb.4.9. Ergebnisse der Subgruppenanalyse: VO_{2pulm} -Anstieg versus VO_{2pulm} -Reduktion (Fehlerbalken)

In der Subgruppe mit einem signifikanten Anstieg des VO_{2pulm} auf das Rekrutierungsmanöver kommt es im Gegensatz zu den übrigen Studienteilnehmern (signifikante Reduktion von VO_{2pulm}) zu einem signifikanten Anstieg des PCBF und Reduktion des Qs/Qt.

5. Diskussion

5.1. Effekte des Rekrutierungsmanövers auf kardiorespiratorische Variablen

Die signifikante Steigerung des Atemzug- bzw. –minutenvolumens durch das Rekrutierungsmanöver impliziert eine Wiederbelüftung von vorher atelektatischen Alveolen. Unter druckkontrollierten Bedingungen kann eine Steigerung des AZV bei gleichbleibender Druckamplitude nur durch eine Complianceänderung der Lunge z.B. durch Wiederbelüftung von Atelektasen hervorgerufen werden. Die Tatsache der stattgefundenen Rekrutierung, also der Zunahme von am Gasaustausch teilnehmenden Alveolen, wird außerdem durch die gleichzeitige Verbesserung der Oxygenierungsparameter unterstützt. Schon 15 min nach der Intervention sind die Veränderungen der Atemmechanik und Oxygenierung nachweisbar und bleiben für die Dauer des Manövers bestehen. Im Gegensatz zu den konventionellen „High-Pressure–Manövern“ ist die Verbesserung der Oxygenierung bei den „Slow Lower Pressure Rekrutment-Manövern“ (z.B. PEEP-Erhöhung) ausgeprägter und nachhaltiger, da bei den konventionellen schlecht oxygeniertes Blut in der Körperperipherie gespeichert wird und folglich schrittweise zur Verschlechterung des paO_2 führt [16].

Bei erfolgreicher Wiederbelüftung von Alveolen durch ein Rekrutierungsmanöver wird der arterielle Kohlendioxidpartialdruck deutlich reduziert, da über eine vergrößerte Gasaustauschfläche vermehrt CO_2 abgeatmet werden kann [16]. Eine Applikation von zu hohen Beatmungsdrücken kann jedoch zur Überdehnung (Overdistention) von Alveolen insbesondere in den ventralen Lungenarealen und damit zum Anstieg des paCO_2 während der Intervention führen. Der einwirkende Druck hat die Kompression der Alveolarkapillaren, entsprechende Umverteilung des Blutes in atelektatische Bezirke und die Steigerung der Totraumventilation zur Folge. In unserer Untersuchung verändert sich der arterielle Kohlendioxidpartialdruck durch das Rekrutierungsmanöver nicht. Möglicherweise kommen die eben genannten gegensätzlichen Faktoren zur Wirkung, d.h. die Gasaustauschfläche steigt aufgrund der Rekrutierung von Alveolen an, aber die Verbesserung wird gleichzeitig durch zunehmende Totraumventilation ausgeglichen. Des Weiteren könnte die signifikante HZV-Reduktion von 12 % durch die Intervention einen entscheidenden Einfluss auf die Elimination von CO_2 haben, da eine Verminderung des HZV die Kohlendioxidelimination wesentlich stärker beeinträchtigt als die Oxygenierung. Eine Reduktion des HZV führt einerseits zur verstärkten CO_2 -Extraktion aus dem Gewebe und Akkumulation im venösen Kreislauf, andererseits durch den reduzierten pulmonalen Blutfluss zur Beeinträchtigung der Kohlendioxidelimination. Eine Arbeit von Shibutani et al. konnte eine lineare Korrelation

5. DISKUSSION

zwischen dem prozentualen Abfall des endtidalen CO₂ bzw. der CO₂-Elimination und dem prozentualen Abfall des Herzzeitvolumens zeigen [91]. Möglicherweise kann das Zusammenwirken der genannten pathophysiologischen Mechanismen die ausbleibende Reduktion des paCO₂ trotz Rekrutierung von Alveolen während unseres Manöver erklären.

Entsprechend der lungenprotektiven Grundsätze wurden die Patienten vor dem Rekrutierungsmanöver mit niedrigen Tidalvolumina (~ 6 ml/kgKG), adäquat hohen PEEP und einer Spitzendrucklimitierung von 30 cmH₂O beatmet. Da die Intervention durch eine PEEP/PEAK-Erhöhung um 10 cmH₂O bei gleichbleibendem Atemzugvolumen während druckkontrollierter Beatmungsbedingungen realisiert wurde, verändern sich der durchschnittliche PEEP auf 19,62 +/-2,43 cmH₂O und der PEAK auf 39,15 +/- 4,20 cmH₂O im Mittel (siehe Kapitel 4.1.1.1.). Würde man den Spitzendruck nicht gleichzeitig um denselben Betrag erhöhen, resultiert daraus zwingend eine Verminderung des Atemzugvolumens mit entsprechenden Veränderungen der alveolären Ventilation selbst. In sehr seltenen Fällen wurde deshalb ein Spitzendruck von 40 cmH₂O toleriert, was jedoch kritisch beurteilt werden sollte. In der ARDS Consensus Conference von 1998 wurden Rekrutierungsmanöver indiziert, die dem alveolären „Derekrutment“, welches durch die Ventilation mit niedrigen Tidalvolumina hervorgerufen wird, entgegenwirken sollen [7]. D.h. die Anwendung von niedrigen Atemzugvolumina kann die Ausbildung von Atelektasen fördern. Daher wird geschlossen, dass die lungenprotektive Beatmung zwar die Gefahr von Volu- und Barotrauma reduziert, aber möglicherweise zu Atelektrauma und Biotraumata beiträgt. Demzufolge sollte das Offenhalten von Alveolen sowie das Wiedereröffnen kollabierter Alveolen in das protektive Beatmungskonzept integriert werden. Bei der Anwendung von „Slow Lower Pressure Rekrutment Manövern“ wird ein niedriger Beatmungsdruck, aber ein erhöhter PEEP über längere Zeit appliziert und kann infolgedessen bei fehlenden Druckspitzen als lungenprotektiver eingestuft werden [16]. Das hier verwendete Protokoll kann dem „Slow Lower Pressure Rekrutment Manöver“ zuordnet werden, da das Druckniveau der Ausgangswerte lediglich um 10 cmH₂O erhöht und über einen Zeitraum von 75 min angewendet wurde. Es ist daher nicht davon auszugehen, dass das Manöver zu erheblichen pulmonalen Schäden im Sinne eines VALI geführt hat. Außerdem ist bei keinem Studienteilnehmer während bzw. nach dem Manöver ein Barotrauma (Pneumothorax) aufgetreten.

Während die Oxygenierung und die Ventilation positiv verändert werden, kommt es durch das Rekrutierungsmanöver zu einer negativen Beeinflussung der Hämodynamik [14;16;92]. In der vorliegenden Studie vermindert sich das Herzzeitvolumen durch die Intervention signifikant. Ursächlich ist die Behinderung des venösen Rückstroms zum Herzen durch den

positiven Druckanstieg im Thorax, welcher die Vorlast reduziert und den kardialen Auswurf beeinträchtigt. Während unseres Rekrutierungsmanövers führt die 12 %ige Reduktion des HZV jedoch nicht zu einer Verminderung des mittleren arteriellen Drucks bzw. zu einer reflektorischen Tachykardie. Außerdem wurden die vorher definierten Abbruchkriterien der Hämodynamik bezüglich HZV, HF und MAP bei keinem Patienten erfüllt (siehe Tab.3.4.). In der Arbeit von Oldenstedt et al. konnte gezeigt werden, dass „Slow Lower Pressure Rekrutment-Manöver“ zu geringeren hämodynamischen Nebenwirkungen führen als die konventionellen „High-Pressure Rekrutment-Manöver“ [16]. Grasso et al. stellte insbesondere bei Nonrespondern eine HZV-Reduktion während eines Rekrutierungsmanövers (40 cmH₂O über 40 s) von durchschnittlich 40 % fest, was aufgrund der Behinderung des venösen Rückstroms eine signifikante Schlagvolumenreduktion um ca. 50 % nach sich zog [12].

Durch die Intervention wird trotz Verbesserung der Oxygenierung das Sauerstoffangebot an den Körper um ca. 60 ml/min reduziert. In die Formel zur Berechnung der DO₂ gehen das Herzzeitvolumen und der arterielle Sauerstoffgehalt ein. Hierbei kann eine Reduktion des HZV um 12 % nicht durch die gleichzeitige Verbesserung des Sauerstoffgehalts um 5 % ausgeglichen werden, was zur deutlichen Verminderung des Sauerstoffangebots führt. Jedoch liegt ein durchschnittliches Sauerstoffangebot von ca. 800 ml/min weit im Normalbereich, so dass die Reduktion der DO₂ durch das Rekrutierungsmanöver für das Sauerstoffangebot der einzelnen Zelle keine Relevanz haben sollte. Obwohl das Sauerstoffangebot an den Körper vermindert wird, sollte die Intervention durch die Wiedereröffnung von Atelektasen das Angebot von Sauerstoff an die Alveolarzellen selbst verbessern.

Die Anwendung von hohen Beatmungsdrücken im Rahmen von Rekrutierungsmanövern kann sich ebenfalls in einer Veränderung der pulmonalarteriellen Druckverhältnisse widerspiegeln. Bei den ARDS-Patienten von Villagra et al. zeigte sich während des Manövers eine Erhöhung des pulmonalarteriellen Drucks [13]. Diesen Effekt können wir mit unseren Ergebnissen nicht bestätigen. Der pulmonal-arterielle Mitteldruck veränderte sich während der Intervention nicht signifikant. Spekulativ könnte die Erhöhung des PAP durch Steigerung des intrathorakalen Drucks (Rekrutierungsmanöver) mit der gleichzeitigen Verminderung des PAP durch Aufhebung der HPV-Reaktion in Folge von Wiederbelüftung atelektatischer Alveolen ausgeglichen werden.

Um auf die Fragestellung 3 der Dissertation zurückzukommen, scheinen in Anbetracht der klinischen Durchführbarkeit unsere Ergebnisse (12 versus 40 %ige HZV-Reduktion) die Anwendung von „Slow Lower Pressure Rekrutment-Manövern“ zu befürworten und implizieren eine gewisse therapeutische Sicherheit. Obwohl die Intervention von PEEP/PEAK

+ 10 cmH₂O zu einer signifikanten HZV-Reduktion führt, werden diese Veränderungen nicht für den Systemkreislauf im Sinne eines Blutdruckabfalls oder reflektorischen Tachykardie wirksam. Um auf entsprechende Beeinträchtigungen adäquat therapeutisch reagieren zu können, sind eine engmaschige Überwachung der Hämodynamik (invasiv kontinuierliches Monitoring, eventuell ergänzende HZV-Messungen) bzw. der Beatmungsparameter sowie ein stabilisierter Volumenhaushalt des Patienten unabdingbare Voraussetzungen für die Durchführung von Rekrutierungsmanövern.

5.2. Messung des pulmonalen Sauerstoffverbrauchs

Wie oben ausgeführt, wird der pulmonale Sauerstoffverbrauch im vorliegenden Studienansatz als Differenz zwischen dem über das inverse Fick'sche Prinzip errechneten und dem mittels indirekter Kalorimetrie gemessenen Sauerstoffverbrauch bestimmt.

Die Ergebnisse zeigen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Messzeitpunkten bezüglich des inversen Fick'schen Prinzips, der Kalorimetrie und folglich des pulmonalen Sauerstoffverbrauchs. Obwohl eine Rekrutierung von Alveolen stattgefunden hat, kann für die untersuchte Gesamtpopulation keine signifikante Veränderung des $VO_{2\text{pulm}}$ durch das Rekrutierungsmanöver nachgewiesen werden. Der deskriptiv festgestellte Anstieg des pulmonalen Sauerstoffverbrauchs resultiert aus der Reduktion des VO_2 , gemessen über das inverse Fick'sche Prinzip, bei konstantem kalorimetrisch ermittelten Sauerstoffverbrauch. Da dieser Anstieg jedoch keine statistische Bedeutung gewinnt, kann lediglich von einer Tendenz ausgegangen werden. Analog zum Sauerstoffangebot ist die deskriptive Reduktion des inversen Fick'schen Prinzips durch das Rekrutierungsmanöver auf die signifikante Verminderung des HZV, welches für die Berechnung des $VO_{2\text{Fick}}$ entscheidenden Einfluss hat, zurückzuführen (siehe Formel 3.2.).

Bei Betrachtung der ermittelten Standardabweichungen des pulmonalen Sauerstoffverbrauchs fällt auf, dass diese einen erheblichen Betrag aufweisen und den dazugehörigen Mittelwert um einiges übersteigen. Da sich die Fallzahlberechnung aufgrund mangelnder Daten in der Literatur auf die Standardabweichung der ersten Messungen stützte, kann dieses Vorgehen zur Unterschätzung der notwendigen Studienteilnehmeranzahl geführt haben. D.h. die untersuchte Population von 13 Patienten mit ALI oder ARDS ist zu klein, um Aussagen bezüglich des pulmonalen Sauerstoffverbrauchs während des durchgeführten Rekrutierungsmanövers treffen zu können. Eine erneute Fallzahlabstschätzung mit den an der Gesamtpopulation erhobenen Daten ergab eine Patientenzahl von etwa 3500 um einen 20 %igen Unterschied im Sauerstoffverbrauch der Lunge während des Rekrutierungsmanövers

5. DISKUSSION

zu detektieren. Die Untersuchung einer so hohen Fallzahl ist jedoch in einer monozentrischen Studie nicht in einem zumutbaren Zeitraum durchzuführen. Des Weiteren impliziert die erhebliche Standardabweichung inhomogene, möglicherweise sogar gegensätzliche Reaktionen auf die Intervention, wie im Ergebnisteil unter Kapitel 4.4. und 4.5. anschaulich gezeigt werden kann (siehe Abb.4.6. - 4.8.).

Der pulmonale Anteil am Sauerstoffverbrauch des gesamten Körpers ist im Gegensatz zu anderen Organen wie z.B. Herz und Gehirn relativ gering [19]. Loer et al. ermittelte den pulmonalen Sauerstoffverbrauch lungengesunder Patienten unter kardiopulmonalem Bypass mit etwa 6 % des Gesamtkörperverbrauchs [24]. In vivo wird der Sauerstoffverbrauch der Lunge als Differenz zwischen dem über das inverse Fick'sche Prinzip errechneten und dem mittels indirekter Kalorimetrie gemessenen Sauerstoffverbrauch bestimmt (siehe Kapitel 2.3.). Theoretisch erscheint dieser Ansatz plausibel, jedoch ist die praktische Umsetzung am Patientenbett technisch aufwendig und birgt einige methodische Probleme und Messfehler. Die Genauigkeit der Messverfahren kann die Erfassung der methodenbedingten Differenz zum Teil erheblich beeinträchtigen [67]. In der Literatur wird insbesondere eine schlechte Reproduzierbarkeit der Daten für das inverse Fick'sche Prinzip beschrieben [69;93]. Keinanen et al. konnte den Variationskoeffizienten für die indirekte Kalorimetrie mit 5,2 +/- 3 %, für die Thermodilutionsmethode mit 8 +/- 3 %, für die Hämoglobinbestimmung mit 2 +/- 2 %, respektive für die Ca-vDO₂ mit 5 +/- 4 % , für die SaO₂ mit 0,3 +/- 0,3 % und für die SvO₂ mit 2 +/- 1 % bestimmen [67]. Da alle genannten Größen mit ihrer dazugehörigen Messungenauigkeit in die Berechnung des pulmonalen Sauerstoffverbrauchs eingehen, ist mit einer entsprechenden Aufsummierung der Standardabweichungen bei der Endgröße VO_{2p} zu rechnen. Demzufolge würde der Gesamtvariationskoeffizient des pulmonalen Sauerstoffverbrauchs in der angeführten Studie von Keinanen et al. etwa 22 % entsprechen.

Diese Messungenauigkeiten insbesondere für die einzelnen Bestandteile des inversen Fick'schen Prinzips erklären möglicherweise die Negativität mancher Messwerte für den VO_{2p}. D.h. in der oben genannten Studie von Keinanen et al. verteilen sich 17 der 22 Prozent des Gesamtvariationskoeffizienten auf das inverse Fick'sche Prinzip. Wird der VO_{2Fick} zufällig 17 % zu hoch und gleichzeitig der VO_{2Cal} 5 % zu niedrig bestimmt, können die Ergebnisse für den pulmonale Sauerstoffverbrauch schließlich negativ werden.

Möglicherweise ist die Zunahme des pulmonalen Sauerstoffverbrauchs als Rekrutierungserfolg nicht messbar, da dieser Effekt durch ein vermindertes Sauerstoffangebot ausgelöscht wird. Die Abbildung 5.1. zeigt den direkten Zusammenhang zwischen Sauerstoffverbrauch und Sauerstoffangebot. Eine Reduktion des Angebotes aufgrund einer eingeschränkten Perfusion wird durch Steigerung der Sauerstoffextraktionsrate kompensiert,

5. DISKUSSION

um den O_2 -Verbrauch des Gewebes konstant zu halten. Bei gesunden Patienten mit intakter Mikrozirkulation liegt der kritische DO_2 -Wert bei ca. 300 ml/min/m^2 , d.h. bei diesem Grenzwert findet die maximal mögliche Extraktion von Sauerstoff aus dem Blut statt. Wird diese kritische DO_2 unterschritten, besteht direkte Abhängigkeit des Sauerstoffverbrauchs vom Angebot („flussabhängiger“ VO_2) und das Gewebe muss auf anaerobe Stoffwechselprozesse umstellen. Oberhalb des kritischen DO_2 -Werts ist der O_2 -Verbrauch unabhängig vom Angebot („flussunabhängiger“ VO_2). Jedoch bei kritisch Kranken mit gestörter Mikrozirkulation (z.B. Sepsis oder ARDS) verschiebt sich diese Grenze nach oben, so dass bei Werten größer 300 ml/min/m^2 auch noch eine direkte Abhängigkeit des O_2 -Verbrauchs vom Angebot bestehen kann (Abb.5.1., [17;77]).

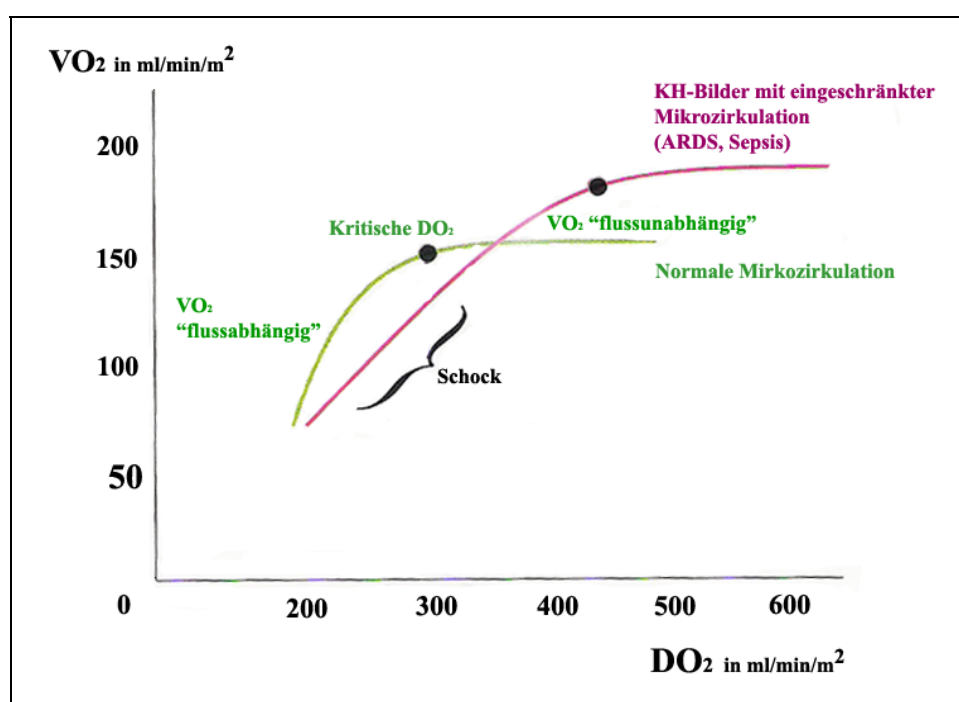


Abb.5.1. Beziehung zwischen VO_2 und DO_2 bei normaler und eingeschränkter Mikrozirkulation (modifiziert nach [77])

Unter normalen Bedingungen ist der Sauerstoffverbrauch oberhalb einer kritischen DO_2 unabhängig vom Sauerstoffangebot („flussunabhängig“), unterhalb wird er direkt „flussabhängig“, d.h. der VO_2 wird entsprechend eingeschränkt und der anaerobe Stoffwechsel beginnt. Bei Krankheitsbildern mit eingeschränkter Mikrozirkulation wird die Kurve verschoben und das kritische Sauerstoffangebot liegt bei höheren Absolutwerten.

Das durchschnittliche Sauerstoffangebot der Studienpatienten unter Ausgangsbedingungen beträgt $861 \pm 217 \text{ ml/min}$ und wird durch das Rekrutierungsmanöver um ca. 60 ml/min reduziert. Obwohl eine signifikante Verminderung des Sauerstoffangebots vorliegt, befinden sich die DO_2 -Werte von etwa 800 ml/min weit im horizontalen Kurvenverlauf der Abbildung und es besteht daher keine Abhängigkeit des Sauerstoffverbrauchs vom Angebot. Demzufolge

kann der Effekt der reduzierten DO_2 in Bezug auf den pulmonalen Sauerstoffverbrauch vernachlässigt werden.

Eventuell ist die Menge an wiederbelüfteter Gasaustauschfläche zu gering, um einen messbaren Effekt des Rekrutierungsmanövers auf den pulmonalen Sauerstoffverbrauch zu erzielen. Laut Loer et al. beträgt der $\text{VO}_{2\text{pulm}}$ etwa 6 % vom Gesamtkörperverbrauch [24]. Berechnet man 6 % des baseline über die indirekte Kalorimetrie ermittelten Gesamtsauerstoffverbrauchs (Messzeitpunkt 1 = ca. 280 ml/min), dann ergibt sich ein Idealwert von etwa 16,8 ml/min für den pulmonalen Sauerstoffverbrauch. Der gemessene Betrag des $\text{VO}_{2\text{pulm}}$ von $10,1 \pm 30,59$ ml/min stellt somit einen Anteil von ~ 60 % des Idealwerts dar. Aufgrund der signifikanten Steigerung des PCBF von 13 % und signifikanten Reduktion des Shunts um 33 % kann die wiederhergestellte Gasaustauschfläche auf ca. 10 – 30 % geschätzt werden. Folglich müsste es zu einem Anstieg des pulmonalen Sauerstoffverbrauchs von umgerechnet 2 bis 5 ml/min durch das Rekrutierungsmanöver kommen. Im Rahmen klinischer Studien scheint diese geringe Steigerung des $\text{VO}_{2\text{pulm}}$ aufgrund der oben angeführten Ungenauigkeiten der Messmethoden nicht erfassbar zu sein.

Obwohl eine deutliche Rekrutierung von atelektatischen Alveolen durch die definierte Intervention (PEEP/PEAK-Erhöhung um 10 cmH₂O) stattgefunden hat, können wir leider keine Verbesserung der alveolären Sauerstoffutilisation, insbesondere des pulmonalen Sauerstoffverbrauchs während des Rekrutierungsmanövers für die untersuchte Gesamtpopulation feststellen. Hierbei wird wahrscheinlich der Rekrutierungsbenefit für das Alveolarepithel von systematischen Fehlern (Messungenauigkeiten der einzelnen Methoden) sowie der interindividuellen Variabilität ausgeglichen.

5.3. Messungen der pulmonalen Hämodynamik (PCBF, Q_s/Q_t)

Entsprechend den pathophysiologischen Grundsätzen lässt der signifikante Anstieg des pulmonal-kapillären Blutflusses um 13 % und die gleichzeitige Reduktion des transpulmonalen Shunts um 33 % durch das Rekrutierungsmanöver auf eine Steigerung der am Gasaustausch teilnehmenden alveolokapillären Einheiten schließen. Die Wiederbelüftung von vorher atelektatischen Alveolen führt zur Reperfusion dieser Bezirke und Oxygenierung des gemischtvenösen Bluts, welches nun vermehrt arterialisiert zum linken Herzen fließt und folglich die Gesamtoxygenierung des Körpers verbessert (Anstieg von paO_2 , SaO_2 und CaO_2). Die Messung des PCBF erfolgt im Gegensatz zur Bestimmung des transpulmonalen Shunts noninvasiv und der Erfolg des von uns durchgeführten Rekrutierungsmanövers wird zuverlässig detektiert, so dass das Risiko-Nutzen-Verhältnis beider Verfahren sorgfältig

gegeneinander abzuwägen ist. In der 2002 von Gama de Abreu et al. veröffentlichten Arbeit wurde die Genauigkeit des PCBF-Monitors für ein bedside PEEP-Trial zur Rekrutierung bei ARDS-Patienten geprüft. Schon 10 min nach durchgeführter PEEP-Variation konnte die Veränderung des PCBF korrekt gemessen werden [94]. Daraus kann für die vorliegende Arbeit geschlussfolgert werden, dass der 2. Messzeitpunkt (15 min nach dem Rekrutierungsmanöver) zur Detektion einer Veränderung im Gasaustausch durchaus im Steadystate nach Intervention liegt.

Das von Gama de Abreu et al. untersuchte Patientengut reagierte in der Mehrzahl der Fälle auf die PEEP-Erhöhung von 6 cmH₂O mit einem Anstieg des PCBF, so dass auch hier von einer Rekrutierung der Gasaustauschfläche auszugehen ist. Dagegen zeigte ein Drittel der ARDS-Patienten eine Verminderung des PCBF [94]. Jedoch wurde das Manöver durch die Reduktion des PEEP um 3 cmH₂O und anschließende Steigerung um 6 cmH₂O durchgeführt, so dass möglicherweise durch die initiale Reduktion des positiv endexpiratorischen Drucks Alveolen kollabierten, die durch die minimale Steigerung des PEEP um 6 cmH₂O nicht wiederzueröffnen waren. Die genannte Variabilität der Reaktionen auf ein Rekrutierungsmanöver impliziert, dass das Potential zur Wiederbelüftung von Alveolen bei Patienten mit akutem Lungenversagen unterschiedlich groß sein kann. Die Ergebnisse einer aktuellen Arbeit von Gattinoni et al. unterstützen diese Aussage [95].

Der sauerstoffrefraktäre, transpulmonale Shunt bei Patienten mit ALI/ARDS stellt das Hauptproblem kritischer Oxygenierungssituationen dar. Durch das definierte Rekrutierungsmanöver in unserer Untersuchung kann eine signifikante Reduktion des Shunts um 33 % und Steigerung des PCBF um 13 % erreicht werden, was kausal auf eine Verbesserung der Ventilation (Wiederbelüftung von Alveolen) zurückzuführen ist. Die pulmonale Perfusion wird somit nach Aufhebung der HPV-Reaktion sekundär gesteigert und es kommt zur Verbesserung des Ventilations-Perfusions-Verhältnisses. D.h. ein wie von uns durchgeführtes „Slow Lower Pressure“ Rekrutierungsmanöver kann einen entscheidenden Anteil zur Verbesserung der Hypoxie kritischer Oxygenierungssituationen beim akuten Lungenversagen leisten.

5.4. Zeitlicher Verlauf der Parameter

Die Mehrzahl der gemessenen Hauptzielparameter verändert sich zum 2. Messzeitpunkt statistisch relevant (15 min nach dem Rekrutierungsmanöver). Die signifikante Steigerung der beatmungsmechanischen Parameter (AZV und AMV), der Oxygenierung (paO₂, SaO₂, CaO₂ und paO₂/FiO₂), des PCBF und die signifikante Reduktion des transpulmonalen Shunts schon

5. DISKUSSION

15 min nach dem Manöver implizieren eine erfolgreiche Wiederbelüftung von Alveolen. Zur Veranschaulichung der zeitlichen Dynamik sowie der prozentualen Veränderung der einzelnen Parameter im Vergleich zum Ausgangswert dient Abbildung 5.2. Auch die unerwünschten Effekte des erhöhten Beatmungsdrucks, wie reduziertes HZV und verminderte DO_2 , können nach 15 und 60 min nachgewiesen werden.

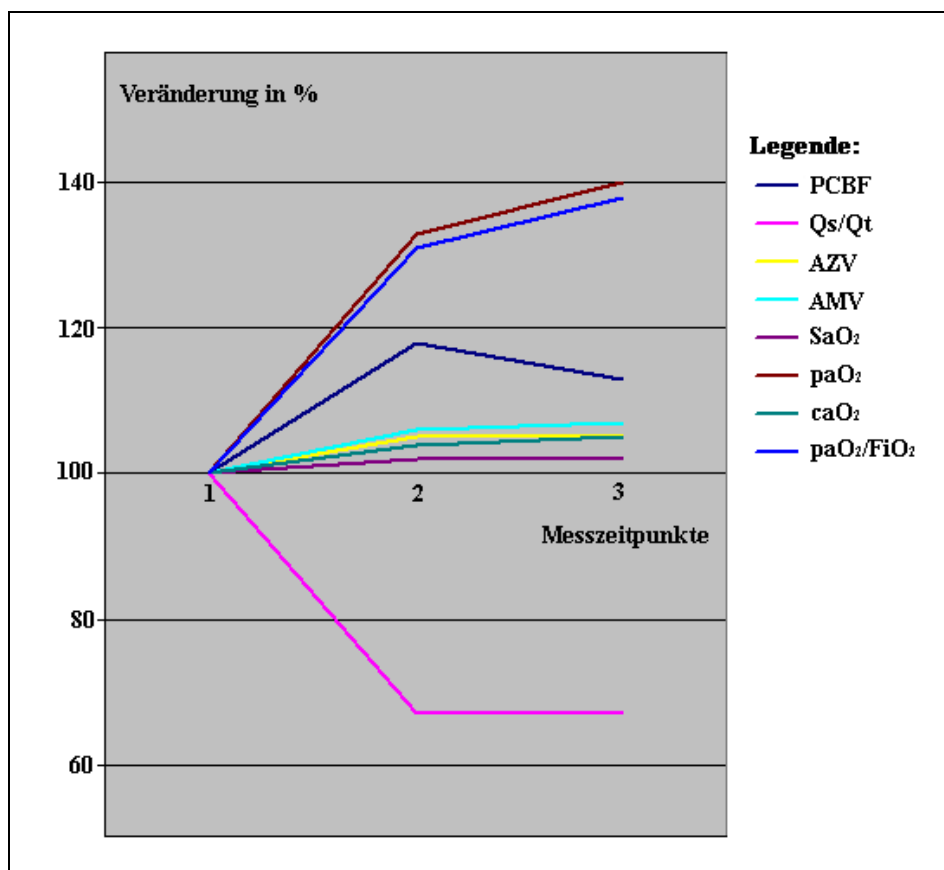


Abb.5.2. Verlauf der signifikanten Parameter während des Rekrutierungsmanövers

Die farbig-codierten Parameter sind über die drei Messzeitpunkte im prozentualen Verhältnis zum durchschnittlichen Ausgangswert abgebildet, wobei dieser 100 % entspricht. In der Graphik ist die entgegengesetzte Veränderung von PCBF und transpulmonalen Shunt sehr eindrucksvoll schon nach 15 min dargestellt. Die signifikanten Verbesserungen von paO_2 und $\text{paO}_2/\text{FiO}_2$ sind prozentual ausgeprägter als die des AZV, AMV, SaO_2 und CaO_2 .

Dagegen zeigt der pulmonale Sauerstoffverbrauch in der speziellen Subgruppenanalyse (siehe Kapitel 4.5.) erst 60 min nach dem Rekrutierungsmanöver einen signifikanten Anstieg, so dass Veränderungen der Sauerstoffutilisation nach längerer Wirkdauer der Beatmungsvariationen deutlich werden. Demzufolge scheint die Zeitdauer des Rekrutierungsmanövers von 15 min für die Wiederbelüftung von Alveolen völlig auszureichen. Um jedoch die Auswirkungen von rekrutierten Alveolen auf metabolische Parameter wie den pulmonalen Sauerstoffverbrauch zu untersuchen, sollte die Länge der Messperiode mindestens 60 min betragen.

5.5. Acute Lung Injury versus Acute Respiratory Distress Syndrome

Im Gegensatz zur ALI-Subgruppe kommt es bei Patienten mit ARDS durch das Rekrutierungsmanöver zu einer signifikanten Steigerung der pulmonalen Durchblutung (PCBF) sowie Reduktion des transpulmonalen Shunts schon nach 15 min. Auch die signifikante Steigerung des AZV, des AMV, der Oxygenierungsparameter sowie des Hypoxieindices 15 min nach der PEEP/PEAK-Variation lassen den Schluss zu, dass bei Patienten mit ARDS eine deutliche Rekrutierung von atelektatischen Alveolen durch das Manöver stattgefunden hat.

Das Krankheitsstadium des ARDS wird per definitionem vom ALI lediglich durch den Oxygenierungsindex unterschieden. Bei ARDS-Patienten liegt der paO_2/FiO_2 -Index definitionsgemäß unter 200 mmHg, d.h. der transpulmonale Sauerstofftransport ist erheblich eingeschränkt. Daher ist anzunehmen, dass das ARDS die schwerste Ausprägung eines Kontinuums der Lungenschädigung darstellt, und folglich auch alle anderen pathophysiologischen Veränderungen beim ARDS am schwersten ausgebildet sind. Bei Patienten mit ARDS ist der Anteil atelektatischer Lungenareale größer und die zur Verfügung stehende Gasaustauschfläche geringer, was in unserer Untersuchung durch den zum Ausgangspunkt niedrigeren PCBF (4,29 +/- 1,25 versus 4,78 +/- 0,94 l/min) und höheren transpulmonalen Shunt (0,28 +/- 0,07 versus 0,15 +/- 0,03) der ARDS-Studienteilnehmer belegt wird. Demzufolge ist das Rekrutierungspotential aufgrund des höheren Atelektasenanteils durch die gleichen Rekrutierungskräfte bei Patienten mit ARDS entsprechend größer. In einer aktuellen Studie von Gattinoni et al. konnte festgestellt werden, dass das Potential zur Wiederbelüftung von Atelektasen bei Patienten mit akutem Lungenversagen erheblich variieren kann. Gattinoni et al. bestimmte mit Hilfe der Computertomographie den Anteil von potentiell rekrutierbarem Lungengewebe durch ein Rekrutierungsmanöver (PEAK = 45 cmH₂O). Insbesondere zeigte sich, dass das potentiell rekrutierbare Lungenvolumen eng mit der Schwere der Erkrankung korreliert. Patienten mit einem hohen Anteil von potentiell rekrutierbarem Lungenvolumen weisen charakteristischerweise ein signifikant höheres Lungengewicht, einen höheren Anteil nichtbelüfteter und niedrigeren Anteil belüfteter Areale, einen niedrigeren Hypoxieindex, höhere $paCO_2$ -Werte, eine niedrigere Compliance sowie einen höheren transpulmonalen Shunt als die Gruppe mit einem geringem Anteil an potentiell rekrutierbarem Lungenvolumen auf. In der gesunden Vergleichsgruppe konnte durch die Intervention kein potentiell

rekrutierbares Volumen festgestellt werden [95]. Die 2006 publizierte Studie unterstützt somit unsere Ergebnisse bezüglich der ALI/ARDS-Subgruppenanalyse.

Trotz der erfolgreichen Rekrutierung von Alveolen bei ARDS-Patienten kann in Bezug auf den pulmonalen Sauerstoffverbrauch kein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen werden. Jedoch ist eine Tendenz des steigenden pulmonalen Sauerstoffverbrauchs nach PEEP/PEAK-Variation ersichtlich, wobei dieser Effekt am ehesten auf den reduzierten VO_{2Fick} und das erniedrigte HZV zurückzuführen ist. Der Hypoxieindex verbessert sich bei den ARDS-Patienten signifikant von 160,48 +/- 31,01 mmHg unter Ausgangsbedingungen auf 258,87 +/- 86,63 mmHg nach 15 min und 289,34 +/- 102,79 mmHg nach 60 min. Entsprechend den Consensus-Kriterien werden mit dem Rekrutierungsmanöver ARDS-Patienten definitionsgemäß in das ALI-Stadium überführt. Auch die einzelnen Bestandteile des Lung Injury Scores, wie der applizierte PEEP, die Compliance sowie der Hypoxieindex, werden durch das Manöver verändert. Da keine Röntgenaufnahme der Lunge nach der Rekrutierung angefertigt wurde, kann der LIS nach der Intervention leider nicht berechnet werden.

Die oben genannten Ergebnisse werden durch die Tatsache eingeschränkt, dass die Gruppe der Patienten mit einem Acute Lung Injury nur aus vier Studienteilnehmern besteht. Dadurch könnte ein eventuell vorhandener Unterschied bezüglich der Hauptzielparameter durch die geringe Fallzahl übersehen werden. Obwohl wir keine statistisch relevanten Ergebnisse in der ALI-Gruppe detektieren können, ist nicht auszuschließen, dass in einer Studie mit höherer Patientenzahl eventuell Unterschiede festgestellt werden (β -Fehler).

In der vorliegenden Arbeit sind die signifikanten Veränderungen der pulmonalen Perfusion, der Ventilationsparameter und damit auch die erfolgreiche Rekrutierung atelektatischer Alveolen lediglich für die Patienten mit ARDS nachweisbar, da das Acute Respiratory Distress Syndrome aufgrund der Schwere der Erkrankung einen weitaus höheren Atelektasenanteil und gemäß Gattinoni et al. ein höheres potentiell rekrutierbares Lungenvolumen aufweist.

5.6. Responder versus Nonresponder

Die Definition eines „Rekrutment“-Responders wurde erfüllt, wenn nach dem Manöver der Oxygenierungsindex einen Anstieg von $> 20\%$ zeigt [13]. In der Respondergruppe kann eine signifikante Steigerung des Indices von 191,89 +/- 54,25 mmHg unter Ausgangsbedingungen auf 296,48 +/- 61,07 mmHg nach 15 min, und respektive 339,10 +/- 75,89 mmHg nach 60 min erreicht werden. Der Begriff „Responder“ impliziert eine positive Reaktion auf das

durchgeführte Rekrutierungsmanöver im Sinne einer Oxygenierungsverbesserung aufgrund einer erfolgreichen Wiederbelüftung von Alveolen. Im Gegensatz zu den Nonrespondern zeigen Responder analog der ARDS-Subgruppe eine signifikante Steigerung des PCBF, eine Verbesserung der Oxygenierung und Atemmechanik sowie eine Reduktion des transpulmonalen Shunts schon 15 min nach dem Manöver, was auch in diesem Fall einer Rekrutierung von atelektatischen Lungenarealen entspricht. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie sind konkordant mit der Untersuchung von Villagra et al., bei der Responder einen signifikanten Anstieg der Compliance und Reduktion des transpulmonalen Shunts durch das Rekrutierungsmanöver aufweisen [13]. Grasso et al. konnte aufzeigen, dass insbesondere die Patienten im frühen ARDS-Stadium mit einer signifikanten Verbesserung der Oxygenierung und Zunahme der Tidalvolumina aufgrund unbeeinträchtigter Thoraxelastizität-Eigenschaften auf ein Rekrutierungsmanöver im Sinne eines Responders reagieren [12]. Trotz erfolgreicher Wiederbelüftung von Alveolen können bei vorhandener Tendenz des ansteigenden VO_{2pulm} keine statistisch relevanten Unterschiede in der Subgruppenanalyse der Responder festgestellt werden.

Obwohl die Ergebnisse ähnlich wie in der ALI-Gruppe durch die sehr geringe Gruppenstärke in ihrer Aussage limitiert werden und man möglicherweise einen Fehler der 2. Art begehen könnte, sind in der Nonresponder-Gruppe keine signifikanten Veränderungen nach dem Rekrutierungsmanöver zu verzeichnen. Entweder ist der Anteil an Atelektasen in der Lunge relativ geringfügig, diese sind schon vollständig rekrutiert oder es hat bereits eine fibroproliferative Konsolidierung eingesetzt. Möglicherweise lassen sich die Nonresponder in unserer Studie mit den Patienten von Gattinoni et al., die einen geringen Anteil an potentiell rekrutierbarem Lungengewebe aufweisen, vergleichen [95]. Ein entsprechendes Rekrutierungsmanöver sollte insbesondere bei dieser Subgruppe mit niedrigem rekrutierbarem Lungenvolumen gegenüber den Risiken von weiteren beatmungsinduzierten Schäden sorgfältig abgewogen werden [95].

5.7. Studienteilnehmer mit einem Anstieg des VO_{2pulm}

In der Gruppe der Studienteilnehmer, die einen Anstieg des VO_{2pulm} im Einzelkurvenverlauf zeigen, kommt es zu einer signifikanten Steigerung des pulmonalen Sauerstoffverbrauchs nach 60 min, obwohl die erfolgreiche Wiederbelüftung atelektatischer Alveolen durch die statistisch relevanten Veränderungen von PCBF, Shunt und Oxygenierung schon nach 15 min nachweisbar ist. Diese Ergebnisse implizieren, dass sich die Sauerstoffutilisation in wiederbelüfteten Alveolen erst verzögert verbessert. Die deskriptive Erhöhung des

5. DISKUSSION

Gesamtsauerstoffverbrauchs (VO_{2cal}) um ca. 20 ml/min durch das Rekrutierungsmanöver scheint die Tatsache zu unterstützen, dass bei gleichbleibender Versuchsanordnung und -bedingungen (z.B. Sedierungstiefe) die Intervention den pulmonalen Anteil am Gesamtverbrauch beeinflusst. Trotz der eindrucksvollen Verbesserung der Oxygenierung, treten jedoch keine signifikanten Unterschiede der atemmechanischen Parameter auf, obwohl diese unter rein deskriptiven Gesichtspunkten nachweisbar sind.

Da die Subgruppe bei der näheren Analyse zur Mehrzahl aus ARDS (2 Drittel) und Responder-Patienten (80 %) besteht, kann aufgrund des besonders ausgeprägten Rekrutierungspotentials bei diesen Patienten ein signifikanter Anstieg des pulmonalen Sauerstoffverbrauchs festgestellt werden. Hingegen in der Subgruppe der übrigen Studienteilnehmer tritt sogar eine signifikante Reduktion des VO_{2pulm} bei deskriptiver Verminderung des Gesamtsauerstoffverbrauchs auf. Hierbei lässt das Fehlen von Rekrutierungs-typischen Veränderungen der pulmonalen Perfusion auf die ausbleibende Wiederbelüftung von Alveolen durch das Manöver schließen. Ohne die vorangehende Rekrutierung der alveolokapillären Einheiten kann der Sauerstoffantransport für das Epithel nicht verbessert und dadurch der pulmonale Sauerstoffverbrauchs nicht gesteigert werden.

Auch in dieser Subgruppenanalyse wird die Aussagekraft der Ergebnisse aufgrund der kleinen Fallzahl und der systematischen Messfehler von VO_{2pulm} geschmälert.

5.8. Limitierung der Ergebnisse

Ein wesentlicher Kritikpunkt bei der Betrachtung der Ergebnisse ist die Fallzahl von 13 Patienten mit akutem Lungenversagen. Obwohl die Patienten der anästhesiologischen Intensivstation über einen Zeitraum von 03/2002 bis 07/2005 auf mögliche Studienteilnehmer gescreent wurden, konnte die Mehrzahl der Patienten von Studienbeginn bis 10/2003 an der Untersuchung teilnehmen. Aufgrund mangelnder Studienpatienten mit ALI oder ARDS wurde 07/2005 die Studie beendet. Zeitgleich kam es zu einem deutlichen Rückgang der Patienten mit liegendem Pulmonalarterienkatheter, welcher für die Messung des HZV, der Entnahme gemischt-venöser Blutgasanalysen und somit für die Errechnung des Sauerstoffverbrauchs über das inverse Fick'sche Prinzip für das Studienkonzept unersetzbar ist. Obwohl der Wedgedruck das vierte Kriterium der AECC-Definition darstellt, wurde die Indikation zur Anlage eines Pulmonalarterienkatheters aufgrund neuer Erkenntnisse strenger gestellt und durch weniger invasive Methoden (PiCCO-Katheter bzw. transoesophageale Echokardiographie) ersetzt [46;96]. Darüber hinaus ist allgemein ein deutlicher Rückgang der Patienten mit ALI und ARDS auf Intensivstationen zu beobachten. Dies ist möglicherweise

5. DISKUSSION

auf eine bessere Versorgung der Patienten in der präintensivmedizinischen Phase, protektive Beatmungsstrategien, gezielte Behandlung der Grunderkrankung oder ähnliches zurückzuführen.

Die initiale Fallzahlberechnung stützte sich auf die erhobene Standardabweichung der ersten Patienten, da der Literatur leider keine Daten für diese spezielle Hypothese zu entnehmen waren. Die Standardabweichung der Größe VO_{2pulm} ist bei den vorliegenden Ergebnissen erheblich größer als die der ersten Patienten, so dass die a priori Fallzahlberechnung zu einer Unterschätzung der Studienteilnehmer geführt hat. Eine erneute Fallzahlabeschätzung mit den an der Gesamtpopulation erhobenen Daten ergab eine Patientenzahl von etwa 3500, um einen 20 %igen Unterschied im Sauerstoffverbrauch der Lunge durch das Rekrutierungsmanöver zu detektieren (siehe Kapitel 5.2.).

Ein weiterer Selektionsbias könnte durch das definierte Ausschlusskriterium FiO_2 von größer 0,6 entstehen. Aufgrund der Tatsache, dass Sauerstoff in hohen Konzentrationen die Lunge selbst schädigen und zur Ausbildung eines VALI führen kann, wird bei ARDS-Patienten zur Aufrechterhaltung einer adäquaten Oxygenierung ein möglichst niedriger FiO_2 angestrebt. Ein angewendeter FiO_2 von größer 0,6 im Beatmungsregime, lässt auf eine schwere hypoxische Situation eines kritisch kranken ARDS-Patienten schließen. Die Grenze von 0,6 musste aus methodischen Gründen gewählt werden, da das Kalorimeter bei der Anwendung von höheren FiO_2 ungenaue Messergebnisse liefert [69;78]. Obwohl kein potentieller Studienteilnehmer aufgrund dieses Kriteriums explizit ausgeschlossen wurde, ist es unter Umständen trotzdem zu einem Ausschluss der schwerwiegendsten Krankheitsstadien mit hohen FiO_2 und PEEP gekommen. Die Abbildung 4.3. im Ergebnisteil zeigt jedoch, dass etwa 23 % der untersuchten Patienten einen LIS von 3,25 aufweisen und einem schweren ARDS zugeordnet werden können (siehe Kapitel 4.3.1.).

Um den Erfolg eines Rekrutierungsmanövers zu quantifizieren bzw. belüftete und nichtbelüftete Lungenareale im Thorax zu lokalisieren, wird die Computertomographie bei der Durchführung wissenschaftlicher Arbeiten mittlerweile als Standardmethode genutzt [47]. Hierbei wird lediglich eine Zunahme der Ventilation in vorher nichtbelüfteten Lungenabschnitten durch das Manöver in der CT- Aufnahme des Thorax festgestellt. Ob der Verbesserung der Ventilation auch eine Steigerung der Perfusion folgt, kann in der Bildgebung nicht sicher unterschieden werden. Der Nachweis der erfolgreichen Wiederbelüftung von Alveolen stützt sich in unserer Studie auf die signifikanten Veränderungen von Oxygenierung, Atemmechanik, vor allem PCBF und transpulmonalen Shunt. Der Einsatz der Computertomographie zum Nachweis der Rekrutierung sollte immer kritisch gegenüber den potentiellen Risiken wie Transport von kritisch Kranken, zusätzliche

Strahlendosis für den Patienten, massiver materieller Aufwand mit erheblichen Kosten, etc. abgewogen werden [47]. In unserer Versuchsanordnung müsste man den Patienten mit dem Respirator, dem ins Beatmungssystem integrierte Kalorimeter und PCBF-Monitor, der Standard-Transportüberwachung, Perfusoren, etc. ins CT transportieren. Neben den üblichen Risiken beim Transport von intensivpflichtigen Patienten wäre die Gefahr der versehentlichen Diskonnektion der Geräte erheblich und damit die durchgeführten Messungen ungültig. Aus den eben erläuterten Gründen wurde bei der von uns durchgeführten Studie zum pulmonalen Sauerstoffverbrauch mit klinischer Bedside-Versuchsanordnung auf den Einsatz der Computertomographie zum Nachweis der Rekrutierung verzichtet.

5.9. Klinische Bedeutung der Ergebnisse in Bezug auf die Anwendbarkeit von Rekrutierungsmanövern bei Patienten mit akutem Lungenversagen

Obwohl die Beatmung als solche die einzig lebensrettende Therapieoption kritischer Oxygenierungssituationen beim ARDS darstellt, kann diese auch beatmungsassoziierte Lungenschäden hervorrufen (VALI). Seit die ARDS-Network-Study einen Überlebensvorteil für die Anwendung niedriger Atemzugvolumina ($V_T \sim 6\text{ml/kgKG}$) und Beatmungsdrücke $< 30\text{ cmH}_2\text{O}$ zeigte, wird die „protektive Beatmungsstrategie“ in der klinischen Routine eingesetzt. Einerseits führt das Krankheitsbild ARDS selbst zu Atelektasen, andererseits können aber auch zu niedrige Tidalvolumina zusätzlich zur verstärkten Ausbildung von Atelektasen in den dorsobasalen Lungenarealen beitragen [15]. Die Anwendung von ausreichend hohem PEEP zur Verhinderung des Alveolarkollaps und die Wiederöffnung von atelektatischen Alveolen durch Rekrutierungsmanöver erscheinen theoretisch sinnvoll. Unter einem idealen Rekrutierungsmanöver versteht man maximale Rekrutierung von Alveolen bei minimalen hämodynamischen Auswirkungen. Trotz des erheblichen Wissenszuwachses und neuer Erkenntnisse gibt es derzeit kein ideales Rekrutierungsmanöver und es besteht weiterhin Klärungsbedarf bezüglich des Durchführungszeitpunktes, den optimalen Drücken, der Dauer, des PEEP-Niveaus nach dem Manöver, etc. [15;62].

Der Erfolg eines Rekrutierungsmanövers äußert sich klinisch in einer Verbesserung von Oxygenierung, Compliance und PCBF sowie Reduktion des transpulmonalen Shunts. Eine weitere Möglichkeit die Wiederbelüftung von Alveolen nachzuweisen, sind computertomographische Verfahren bzw. die funktionelle elektrische Impedanztomographie (EIT) [62;97]. Jedoch sollte der Erfolg von Rekrutierungsmanövern bei kritisch Kranken bettseitig messbar sein. Um Veränderungen der pulmonalen Hämodynamik nach den Manövern zu detektieren, kann der PCBF mit der Methode der partiellen CO_2 -Rückatmung klinisch einfach, schnell und noninvasiv gemessen werden. Zur Bestimmung des

5. DISKUSSION

transpulmonalen Shunts hingegen ist die Abnahme gemischtvenöser Blutgasanalysen via Pulmonalarterienkatheter für die Berechnung nach BERGGREN notwendig.

In einer Studie des ARDS-Network zu Rekrutierungsmanövern konnte gezeigt werden, dass das Potential einer Rekrutierungs-induzierten Verbesserung des Gasaustauschs bei ARDS-Patienten mit vorbestehendem hohem PEEP eingeschränkt ist [98]. Obwohl die Studienteilnehmer unserer Studie unter Ausgangsbedingungen entsprechend der protektiven Strategie mit niedrigen Tidalvolumina und adäquat hohem PEEP beatmet wurden, kann durch die Verbesserung von Gasaustausch und pulmonaler Hämodynamik dennoch eine Wiederbelüftung von Alveolen nachgewiesen werden.

Eine 2001 von Gattinoni et al. publizierte Arbeit zeigte die Rekrutierung von Alveolen als Funktion des applizierten Beatmungsdrucks beim Ölsäure induzierten ARDS im Tierexperiment. Der sigmoidale Kurvenverlauf gleicht der üblichen Druck-Volumen-Kurve der Beatmung (Abb. 5.3., [47]).

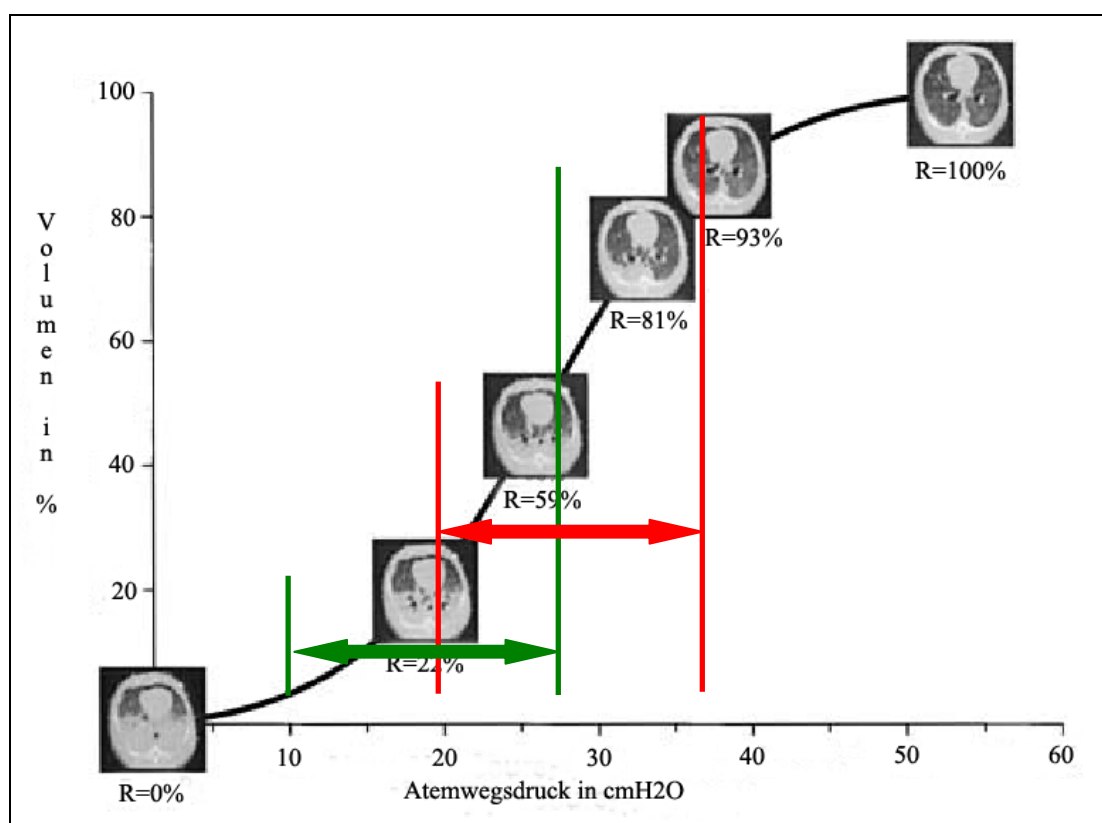


Abb. 5.3. Rekrutierungspotential in Abhängigkeit vom Atemwegsdruck (modifiziert nach [47])

Die Darstellung zeigt die aufgetretene Rekrutierung von Alveolen (R, in Prozent) als Funktion des applizierten Atemwegsdrucks in einem tierexperimentellen ARDS-Modell von Gattinoni et al [47]. Hypothetisch wird in grüner Farbe die durchschnittliche Druckamplitude zwischen PEEP und PEAk der Studienteilnehmer unter Ausgangsbedingungen eingezeichnet. Analog dazu die Druckveränderungen durch das Rekrutierungsmanöver in roter Codierung. Durch das Manöver kommt es zu einer Verschiebung auf den steilen Anteil des Kurvenverlaufs, so dass durch die applizierte Druckänderung eine Rekrutierung von ca. 93 % möglich sein könnte.

5. DISKUSSION

Wenn man nun einen hypothetischen Vergleich durchführt, indem die von uns verwendeten Druckamplituden in die Graphik eintragen werden, wird die Amplitude durch das Rekrutierungsmanöver auf der sigmoidalen Kurve deutlich in den steilen Abschnitt verlagert und somit sollte theoretisch eine Rekrutierung von ca. 93 % möglich sein (Abb.5.3). Diese Abbildung lässt möglicherweise weitere Spekulationen zu, die jedoch vor dem Hintergrund des Tierexperiments von Gattinoni et al. nicht unkritisch auf den ARDS-Patienten zu übertragen sind.

Die Darstellung zeigt außerdem, dass einerseits die atelektatischen Alveolen durch die Spitzendruckerhöhung eröffnet werden und andererseits durch den PEEP am Ende der Expiration stabilisiert werden. Die Rekrutierung von Alveolen während unseres Manövers ist wahrscheinlich ein gemeinsamer Effekt von zeitgleicher PEEP- und PEAK-Erhöhung um 10 cmH₂O. Eine alleinige Steigerung des PEEP hätte bei druckkontrollierter Beatmung eine Atemzugvolumenreduktion zur Folge mit entsprechenden Veränderungen der alveolären Ventilation und der zu untersuchenden Sauerstoffutilisation (VO_{2p}) selbst. Auch unter volumenkontrollierten Bedingungen würde nach PEEP-Titration ein höherer Beatmungsdruck aufgebracht werden, um das vorgegebene Tidalvolumen zu applizieren. Bei der Anwendung eines PEEP von ca. 15 bis 20 cmH₂O werden die meisten pulmonalen Einheiten bei ARDS-Patienten offengehalten und können an der Ventilation teilnehmen [47]. Cereda et al. konnte zeigen, dass im Gegensatz zu einem PEEP-Niveau von 5 - 10 cmH₂O bei der Beatmung mit einem PEEP von 15 cmH₂O kein Complianceverlust auftritt und alveoläres „Derekrutment“ während der Beatmung mit niedrigen Tidalvolumina verhindert wird [92]. Nach „High-Pressure“-Manövern besteht innerhalb kurzer Zeit wieder die Notwendigkeit einer erneuten Rekrutierung, wenn der PEEP nach der Intervention zu niedrig gewählt wurde. In 40 % der Fälle mussten die ARDS-Patienten der Studiengruppe von Lapinsky et al. innerhalb von 4 Stunden nach einem Manöver aufgrund einer kritischen Oxygenierung erneut rekrutiert werden. Ätiologisch ließ sich dieser Sachverhalt auf einen zu geringen PEEP nach erfolgreicher Wiederbelüftung zurückführen [14]. Ein kontinuierlich hoher PEEP trägt jedoch nicht nur zur endexpiratorischen Stabilisierung von Alveolen bei, sondern besitzt selbst das Potential zur Rekrutierung. In der Untersuchung von Foti et al. wurde eine signifikant ausgeprägtere Oxygenierungsverbesserung und Shuntreduktion durch kontinuierlich hohen PEEP erreicht, als durch ein kurzfristiges Rekrutierungsmanöver mit hohem PEEP bzw. niedrigen PEEP. Die signifikante Steigerung der FRC und des endexpiratorischen Lungenvolumens durch hohen PEEP bzw. nach dem Manöver implizierte eine Wiederbelüftung von Alveolen [63]. Um Rückschlüsse in unserer eigenen Studie auf Effekte

der einzelnen Bestandteile des Rekrutierungsmanövers (PEEP, PEAK) zu ziehen, sind weiterführende Untersuchungen für diese gezielte Fragestellung notwendig.

Wie oben ausgeführt, können die Rekrutierungsmanöver prinzipiell laut Odenstedt et al. in zwei verschiedene Kategorien unterschieden werden: konventionelle „High-Pressure“- und moderne „Slow Lower Pressure Rekrutment Manöver“. Bei der Anwendung von SLRM-Manövern wird im Gegensatz zu den konventionellen ein niedriger Beatmungsdruck über längere Zeit appliziert und infolgedessen weniger hämodynamische Auswirkungen auftreten [16]. Das in der vorliegenden Studie durchgeführte Manöver (PEEP/PEAK-Erhöhung von 10 cm H₂O) gleicht vom Charakter eher dem „Slow Lower Pressure Rekrutment Manöver“. Eine Wiederbelüftung von Alveolen konnte anhand der signifikanten Rekrutierungsassoziierten Veränderungen (Steigerung der pulmonalen Perfusion, Oxygenierung und Atemmechanik sowie Reduktion des transpulmonalen Shunts) sicher nachgewiesen werden. In Anbetracht der Durchführbarkeit unter klinischen Bedingungen ist das definierte Manöver durchaus bei entsprechendem Monitoring in der Lage schon nach 15 min Atelektasen bei minimalen hämodynamischen Nebenwirkungen wiederzubelüften. Die Dauer des RM-Manövers wurde lediglich zur Detektion von Veränderungen des pulmonalen Sauerstoffverbrauchs auf eine Stunde festgelegt. Eine Zeitdauer von 15 min scheint in der klinischen Routine für die Wiederbelüftung von Alveolen mittels „Slow Lower Pressure Manöver“ völlig auszureichen. Obwohl sicherlich der Bedarf nach weiterführenden Studien zum pulmonalen Sauerstoffmetabolismus besteht, spricht ebenfalls die Subgruppenanalyse zum pulmonalen Sauerstoffverbrauch (Anstieg des VO_{2p} nach 60 min) für die längere Anwendungsdauer von Rekrutierungsmanövern.

5.10. Ausblick zum pulmonalen Sauerstoffverbrauch

Da lediglich in der Subgruppenanalyse ein signifikanter Anstieg des pulmonalen Sauerstoffverbrauchs nach 60 min durch das Rekrutierungsmanöver detektiert werden konnte, ist die vorliegende Studie nur als Pilotstudie anzusehen. Eine Fortführung der Untersuchungen zum pulmonalen Sauerstoffverbrauch könnte einen wichtigen Beitrag zum pathophysiologischen Verständnis einer differenzierten Beatmungstherapie des akuten Lungenversagens leisten. Aufgrund der mangelnden Anzahl von Studienteilnehmern mit ARDS und dem sinkenden klinischen Einsatz des Pulmonalarterienkatheters zur Überwachung der Hämodynamik ist eine Weiterführung der Studie nur tierexperimentell vorstellbar. Der zwingende Bedarf eines Pulmonalarterienkatheters für die Entnahme gemischt-venöser Blutgasanalysen zur Errechnung des inversen Fick'schen Prinzips und

5. DISKUSSION

damit des pulmonalen Sauerstoffverbrauchs würden sich folglich realisieren lassen. Ein weiterer Vorteil für die Fortführung mittels tierexperimenteller Versuchsanordnung wäre eine Standardisierung bezüglich des Messablaufs in der akuten Phase des ARDS sowie die Anwendung von aufwendigen und invasiven Untersuchungsmethoden wie Computertomographie, Positronenemissionstomographie oder Impedanztomographie. Diesbezüglich wäre eine Kombination mit dem Studienansatz von Gattinoni et al. vorstellbar [95]. Nach der computertomographischen Feststellung von hohen Anteilen potentiell rekrutierbarer Lungenabschnitte könnte ein „Slow Lower Pressure Recruitment Manöver“ durchgeführt und abermals der Sauerstoffverbrauch der Lunge bestimmt werden. Möglicherweise würde dieses Herausfiltern von Nonrespondern die erhebliche Varianz des VO_{2pulm} begrenzen.

6. Zusammenfassung

Die vorliegende wissenschaftliche Arbeit beschäftigt sich im Rahmen einer klinisch-prospektiven Studie an 13 Patienten mit den Effekten eines definierten Rekrutierungsmanövers (PEEP/PEAK + 10 cmH₂O) auf den Gasaustausch, die pulmonale Sauerstoffutilisation, die Atemmechanik sowie die pulmonale Hämodynamik bei akutem Lungenversagen.

Die signifikante Steigerung des pulmonal-kapillären Blutflusses und die konsekutive Reduktion des transpulmonalen Shunts schon 15 min nach der Intervention impliziert eine Aufhebung der HPV-Reaktion durch einen Anstieg der an der Ventilation teilnehmenden alveolokapillären Einheiten, was einer Rekrutierung von vorher atelektatischen Lungenabschnitten entspricht. Die Veränderungen der pulmonalen Hämodynamik werden von statistisch relevanten Verbesserungen der Oxygenierung sowie der Atemmechanik begleitet. Insbesondere bei ARDS-Patienten und Respondern können die genannten Rekrutierungs-assoziierten Veränderungen nachgewiesen werden, wohingegen die Patienten mit ALI oder Nonresponder keinerlei statistische Unterschiede während der Intervention zeigen und demzufolge auch keine relevante Wiederbelüftung von atelektatischen Lungenarealen stattgefunden hat. Die Veränderungen in den speziellen Subgruppenanalysen werden durch die aktuellen Ergebnisse der Arbeit von Gattinoni et al. unterstützt, in der potentiell rekrutierbares Lungenvolumen, insbesondere bei den schweren Krankheitsstadien des akuten Lungenversagen, nachgewiesen wurde [95]. Trotz erfolgreicher Wiederbelüftung von Alveolen kann eine Verbesserung des pulmonalen Sauerstoffverbrauchs durch das Rekrutierungsmanöver für die gesamte Studienpopulation nicht festgestellt werden. Jedoch ist in der Subgruppenanalyse ein signifikanter Anstieg des pulmonalen Sauerstoffverbrauchs nach 60 min zu verzeichnen, der ebenfalls mit Rekrutierungs-assoziierten Veränderungen der pulmonalen Hämodynamik einhergeht. D.h. die Sauerstoffutilisation in den wiederbelüfteten Alveolen steigt erst verzögert nach Rekrutierung an. Die bekannten negativen Auswirkungen eines Rekrutierungsmanövers auf die Hämodynamik können auch in unserer Studie bestätigt werden. Eine leichte Reduktion des HZV ohne systemisch wirksamen Blutdruckabfall oder Herzfrequenzanstieg wird detektiert.

Obwohl eine Veränderung des pulmonalen Sauerstoffverbrauchs durch ein Rekrutierungsmanöver für den einzelnen Patienten wahrscheinlich wenig klinische Bedeutung besitzt, tragen diese Resultate zum pathophysiologischen Grundverständnis von Rekrutierungsmanövern bei. Die vorliegenden Ergebnisse sowie die Arbeit von Odenstedt et al. sprechen für die Anwendung der „Slow Lower Pressure Rekrutment Manöver“ in der

6. ZUSAMMENFASSUNG

klinischen Routine [16]. Da die Beatmung für das Krankheitsbild ARDS sowohl lebensrettendes Potential als auch erhebliche unerwünschte Wirkungen induzieren kann, ist eine Weiterentwicklung und die Modifikation bekannter Beatmungsstrategien bzw. Untersuchung von pathophysiologischen Zusammenhängen weiterhin von größtem wissenschaftlichen Interesse.

Literaturverzeichnis

1. Schulte am Esch J, Kochs E, Bause H: Grundlagen der Intensivmedizin/ Respiratorische Insuffizienz/ ARDS. Hrsg: Schulte am Esch J, Kochs E, Bause H: Anästhesie und Intensivmedizin. 2., korrigierte Auflage, MLP Duale Reihe, Stuttgart, Georg Thieme Verlag, 2002; S. 313-476.
2. Ware LB, Matthay MA. The Acute Respiratory Distress Syndrome. N Engl J Med 2000; 342: S. 1334-1349.
3. Milberg JA, Davis DR, Steinberg KP, Hudson LD. Improved survival of patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS): 1983-1993. JAMA 1995; 273: S. 306-309.
4. Brun-Buisson C, Minelli C, Bertolini G *et al.* Epidemiology and outcome of acute lung injury in European intensive care units. Results from the ALIVE study. Intensive Care Med 2004; 30: S. 51-61.
5. Piantadosi CA, Schwartz DA. The Acute Respiratory Distress Syndrome. Ann Intern Med 2004; 141: S. 460-470.
6. Koch T and Ragaller MJR. Pathophysiologic mechanism of ventilator-associated lung injury. Proceedings of the 1st Dresden Postgraduate Course on Mechanical Ventilation, 2000; S.1-7.
7. Artigas A, Bernard GR, Carlet J *et al.* The American-European Consensus Conference on ARDS, Part 2. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157: S. 1332-1347.
8. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 2000; 342: S. 1301-1308.
9. Nunn JF: Pulmonary collapse and atelectasis. Hrsg: Nunn JF: Applied respiratory physiology. 4., überarbeitete Auflage, London-Boston: Butterworth-Heinemann, 1993; S. 494-500.
10. Calzia E, Radermacher P. Klinische Bedeutung von Ventilations-Perfusionsbeziehungen. Intensivmed 1999; 36: S. I/9-I/12.
11. Oczenski W, Werba A, Andel H: Beatmungsregime bei verschiedenen Krankheitsbildern/ ARDS. Hrsg: Oczenski W, Werba A, Andel H: Atmen-Atemhilfen, Atemphysiologie und Beatmungstechnik. 5., aktualisierte Auflage, Berlin-Wien: Blackwell Wissenschafts-Verlag, 2001; S. 290-326.
12. Grasso S, Macia L, Turco MD *et al.* Effects of Recruiting Maneuvers in Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome Ventilated with Protective Ventilatory Strategy. Anesthesiology 2002; 96: S. 795-802.

-
13. Villagra A, Ochagavia A, Vatua S *et al.* Recruitment Maneuvers during Lung Protective Ventilation in Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: S. 165-170.
 14. Lapinsky SE, Aubin M, Mehta S, Boiteau P, Slutsky AS. Safety and efficacy of a substained inflation for alveolar recruitment in adults with respiratory failure. *Intensive Care Med* 1999; 25: S. 1297-1301.
 15. Lapinsky SE, Metha S. Bench to bedside review: Recruitment and recruiting maneuvers. *Crit Care* 2005; 9: S. 60-65.
 16. Odenstedt H, Lindgren S, Olegard C *et al.* Slow moderate pressure recruitment maneuver minimizes negative circulatory and lung mechanic side effects: evaluation of recruitment maneuvers using electric impedance tomography. *Intensive Care Med* 2005; 31: S. 1706-1714.
 17. Nunn JF: Oxygen. Hrsg: Nunn JF: *Applied respiratory physiology*. 4., überarbeitete Auflage, London-Boston: Butterworth-Heinemann, 1993; S. 247-305.
 18. Oczenski W, Werba A, Andel H: Gasaustausch. Hrsg: Oczenski W, Werba A, Andel H: *Atmen-Atemhilfen, Atemphysiologie und Beatmungstechnik*. 5., aktualisierte Auflage, Berlin-Wien: Blackwell Wissenschafts-Verlag, 2001; S. 35-38.
 19. Thews G: Atmung. Hrsg: Schmidt RF, Thews G: *Physiologie des Menschen*. 27. Auflage, Berlin-Heidelberg-New York: Springer-Verlag, 1997; S. 565-636.
 20. Silbernagel S, Lang F: Atmung, Säure-Basen-Haushalt. Hrsg: Silbernagel S, Lang F: *Taschenatlas der Pathophysiologie*. 1. Auflage, Stuttgart-New York: Georg Thieme Verlag, 1998; S. 66-91.
 21. Nunn JF: Non respiratory functions of the lung. Hrsg: Nunn JF: *Applied respiratory physiology*. 4., überarbeitete Auflage, London-Boston: Butterworth-Heinemann, 1993; S. 306-317.
 22. Jolliet P, Thorens JB, Nicod L, Pichard C, Kyle U, Chevrolet JC. Relationship between pulmonary oxygen consumption, lung inflammation and calculated venous admixture in patients with acute lung injury. *Intensive Care Med* 1996; 22: S. 277-285.
 23. Said SI. Metabolic functions of the pulmonary circulation. *Circulation Research* 1982; 50: S. 325-333.
 24. Loer SA, Scheeren TW, Tarnow J. How much oxygen does the human lung consume? *Anesthesiology* 1997; 86: S. 532-537.
 25. Date H, Trulock EP, Arcidi JM, Sundaresan S, Cooper JD, Patterson A. Improved airway healing after lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110: S.1424-1433.

-
26. Atabai K, Matthay MA. The pulmonary physician in critical care: Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome: Definitions and epidemiology. *Thorax* 2002; 57: S. 452-458.
 27. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 1967; 2: 319-323.
 28. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: S. 818-24.
 29. Murray JF, Matthay MA, Luce JM, Flick MR. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: S. 720-723.
 30. Luhr OR, Antonsen K, Karlsson M, et al. Incidence and mortality after acute respiratory failure and acute respiratory distress syndrome in Sweden, Denmark and Iceland. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: S. 1849-1861.
 31. Frutos-Vivar F, Nin N, Esteban A. Epidemiology of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Curr Opin Crit Care* 2004; 10: S. 1-6.
 32. Antonsen K, Wetterslev J, Bonde J. Incidence, severity and mortality of acute respiratory failure in Denmark. *Ugeskr Laeger* 2000; 162: S. 2876-2881.
 33. Fialkow L, Vieira SR, Fernandes AK, Silva DR, Bozzetti MC. Acute lung injury and acute respiratory distress syndrome at the intensive care unit of a general university hospital in Brazil. An epidemiological study using the American-European Consensus Criteria. *Intensive Care Med* 2002; 28: S. 1644-1648.
 34. Hickling KG, Walsh J, Henderson S, Jackson R. Low mortality rate in adult respiratory distress syndrome using low-volume, pressure-limited ventilation with permissive hypercapnia: a prospective study. *Crit Care Med* 1994; 22: S. 1568-1578.
 35. Ferring M, Vincent JL. Is outcome from ARDS related to the severity of respiratory failure? *Eur Respir J* 1997; 10: S. 1297-1300.
 36. Eisner MD, Thompson T, Hudson LD *et al.* Efficacy of low tidal volume ventilation in patients with different clinical risk factors for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: S. 231-236.
 37. Doyle RL, Szaflarski N, Modin GW, Wiener-Kronish JP, Matthay MA. Identification of patients with acute lung injury: predictors of mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: S. 1818-1824.
 38. Zilberberg MD, Epstein SK. Acute lung injury in the medical ICU: comorbid conditions, age, etiology and hospital outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: S.1159-1164.

-
39. Abel SJC, Finney SJ, Brett SJ, Keogh BF, Morgan CJ, Evans TW. Reduced mortality in association with the acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Thorax* 1998; 53: S. 292-294.
 40. Pape HC, Hildebrand F, Pertschy S *et al.* Changes in the Management of Femoral Shaft Fractures in Polytrauma Patients: From Early Total Care to Damage Control Orthopedic Surgery. *J Trauma* 2002; 53: S. 452-462.
 41. Gong MN, Thompson BT, Williams P, Pothier L, Boyce PD, Christiani DC. Clinical predictors and mortality in acute respiratory distress syndrome: potential role of red cell transfusion. *Crit Care Med* 2005; 33: S. 1191-1198.
 42. Dreyfuss D, Saumon G. Ventilator-induced Lung Injury-Lessons from Experimental Studies. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: S. 294-323.
 43. Gattinoni L, Chiumello D, Pelosi P, and Vagginelli F. Gas exchange in ARDS patients. *Euroanaesthesia* 2003, European Society of Anaesthesiologists. Glasgow, 2003; S.199-203.
 44. Pelosi P, D'Andrea L, Vitale, G, Pesenti A, Gattinoni L. Vertical gradient of regional lung inflation in adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: S. 8-13.
 45. Gattinoni L, D'Andrea L, Pelosi P, Vitale G, Pesenti A, Fumagalli R. Regional effects and mechanism of endexpiratory pressure in early adult respiratory distress syndrome. *JAMA* 1993; 269: S. 2122-2127.
 46. Udobi KF, Childs E, Touijer K. Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am Fam Physician* 2003; 67: S. 315-322.
 47. Gattinoni L, Caironi P, Pelosi P, Goodman LR. What Has Computed Tomography Taught Us about the Acute Respiratory Distress Syndrome? *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: S. 1701-1711.
 48. Gattinoni L, Bombino M, Pelosi P *et al.* Lung structure and function in different stages of severe adult respiratory distress syndrome. *JAMA* 1994; 271: S. 1772-1779.
 49. Weg JG, Anzueto A, Balk RA, et al. The relation of pneumothorax and other air leaks to mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1998; 6: S. 338-341.
 50. Herridge MS, Cheung AM, Tansey CM *et al.* One-year outcomes in survivors of the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2003; 348: S. 683-693.
 51. Oczenski W, Werba A, Andel H: Intrapulmonaler Rechts-Links-Shunt/ Physiologie des Respirationstraktes. Hrsg: Oczenski W, Werba A, Andel H: *Atmen-Atemhilfen, Atemphysiologie und Beatmungstechnik*. 5., aktualisierte Auflage, Berlin-Wien: Blackwell Wissenschafts-Verlag, 2001; S. 59-65.

-
52. Kellum JA, Kramer DJ, Lee K, Mankad S, Bellomo R, Pinsky MR. Release of Lactate by the Lung in Acute Lung Injury. *Chest* 1997; 111: S. 1301-1305.
 53. Ranieri M, Suter PM, Tortorella C *et al.* Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 282: S. 54-61.
 54. Amato MB, Barbas CSV, Medeiros DM, *et al.* Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1998; 338: S. 347-354.
 55. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM *et al.* Beneficial effects of the "open lung approach" with low distending pressures in acute respiratory distress syndrome. A prospective randomized study on mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: S. 1835-1846.
 56. Brochard L, Roudot-Thoraval F, Roupie E *et al.* Tidal volume reduction for prevention of ventilator-induced lung injury in acute respiratory distress syndrome. The Multicenter Trial Group on Tidal Volume reduction in ARDS. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: S. 1831-1838.
 57. Brower RG, Shanholtz CB, Fessler HE *et al.* Prospective, randomized, controlled clinical trial comparing traditional versus reduced tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome patients. *Crit Care Med* 1999; 27: S. 1492-1498.
 58. Stewart TE, Meade MO, Cook DJ *et al.* Evaluation of a ventilation strategy to prevent barotrauma in patients at high risk for acute respiratory distress syndrome. Pressure- and Volume-Limited Ventilation Strategy Group. *N Engl J Med* 1998; 338: S. 355-361.
 59. Ranieri M, Mascia L, Fiore T, Bruno F, Brienza A, Giuliani R. Cardiorespiratory effects of positive end-expiratory pressure during progressive tidal volume reduction (permissive hypercapnia) in patients with acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology* 1995; 83: S. 710-720.
 60. The ARDS Clinical Trials Network. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2004; 351: S. 327-36.
 61. Gattinoni L, Presenti A, Bombino M, *et al.* Relationships between lung computed tomographic density, gas exchange and PEEP in acute respiratory failure. *Anesthesiology* 1988; 69: S. 824-832.
 62. Barbas CS. Lung recruitment maneuvers in acute respiratory distress syndrome and facilitating resolution. *Crit Care Med* 2003; 31: S. 265-271.

-
63. Foti G, Cereda M, Sparacino ME, De Marci L, Villa F, Pesenti A. Effects of periodic lung recruitment maneuvers on gas exchange and respiratory mechanics in mechanically ventilated acute respiratory distress syndrome (ARDS) patients. *Intensive Care Med* 2000; 26: S.501-507.
 64. Slutsky AS, Hudson LD. PEEP or No PEEP - Lung Recruitment May Be the Solution. *N Engl J Med* 2006; 354: S. 1839-1841.
 65. Becker HF, Jerrentrup A. Beatmungstherapie bei akuter respiratorischer Insuffizienz-gegenwärtiger Stand. *Internist* 2001; 42: S. 342-348.
 66. Epstein CD, Peerless JR, Martin JE, Malangoni MA. Comparison of methods of measurements of oxygen consumption in mechanically ventilated patients with multiple trauma: the Fick method versus indirect calorimetry. *Crit Care Med* 2000; 28: S.1363-1369.
 67. Keinanen O, Takala J. Calculated versus measured oxygen consumption during and after cardiac surgery. Is it possible to estimate lung oxygen consumption? *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41: S. 803-809.
 68. Behrendt W, Weiland C, Kalff J, Giani G. Continuous measurement of oxygen uptake. Evaluation of the Engström metabolic computer and clinical experiences. *Acta Anaesthesiol Scand* 1987; 31: S. 10-14.
 69. Bizouarn P, Soulard D, Blanloeil Y, Guillet A, Goarin Y. Oxygen consumption after cardiac surgery - a comparison between calculation by Fick's principle and measurement by indirect calorimetry. *Intensive Care Med* 1991; 18: S. 206-209.
 70. Light RB. Intrapulmonary oxygen consumption in experimental pneumococcal pneumonia. *J Appl Physiol* 1988; 64: S. 2490-2495.
 71. Caldwell PRB, Echeverri M, Kilcoyne M, Fritts HW. Observations on a model of proliferative lung disease. Description of pulmonary gas exchange and comparison of Fick and dye cardiac outputs. *J Clin Invest* 1970; 49: S. 1311-1315.
 72. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H *et al.* Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32: S. 858-874.
 73. S.F.A.R.: Scoring systems for ICU and surgical patients. www.sfar.org zur Berechnung des SAPS II und APACHE II, Letztes Update: 2005.
 74. Antoni H: Mechanik der Herzaktion. Hrsg: Schmidt RF, Thews G: *Physiologie des Menschen*. 27. Auflage. Berlin-Heidelberg-New York: Springer-Verlag, 1997; S. 448-471.
 75. Abdulla W: Monitoring. Hrsg: Abdulla W, *Praxisbuch: Interdisziplinäre Intensivmedizin*. 2. Auflage, München - Jena: Urban & Fischer Verlag GmbH & Co. KG, 2001; S. 119-128.

-
76. Schulte am Esch J, Kochs E, Bause H: Allgemeinanästhesie/ Allgemeine Voraussetzungen/ Gefäßzugänge. Hrsg: Schulte am Esch J, Kochs E, Bause H: Anästhesie und Intensivmedizin. 2., korrigierte Auflage, MLP Duale Reihe, Stuttgart, Georg Thieme Verlag, 2002; S. 68-184.
 77. Oczenski W, Werba A, Andel H: Physiologie des Respirationstraktes/ Sauerstofftransport im Blut. Hrsg: Oczenski W, Werba A, Andel H: Atmen-Atemhilfen, Atemphysiologie und Beatmungstechnik. 5., aktualisierte Auflage Berlin-Wien: Blackwell Wissenschafts-Verlag, 2001; S. 70-78.
 78. Bracco D, Chioloro R, Pasche O, Revelly JP. Failure in measuring gas exchange in the ICU. Chest 1995; 107: S.1406-1410.
 79. Hoyer Bremen: Deltatrac TM II, MBM 200. Gebrauchsanweisung. 1995; S. 1/1-10/1
 80. Takala J.: Appliguide - Gas exchange and indirect calorimetry. Gebrauchsanweisung. Datex Ohmeda, 2000.
 81. Gama de Abreu M, Quintel M, Ragaller M, Albrecht DM. Partial carbon dioxide rebreathing: A reliable technique for noninvasive measurement of nonshunted pulmonary capillary blood flow. Crit Care Med 1997; 25: S. 675-683.
 82. Gama de Abreu M, Geiger S, Ragaller M, Winkler T, Rasche S, von Waldenfels A, and Albrecht DM. Is the partial CO₂ Rebreathing technique a useful tool for trending pulmonary blood flow during adjustments of PEEP. Crit Care Med 26[1 Suppl], A 106. 1998.
 83. MedServ GmbH: David - Monitor für die pulmonale Perfusion. Gebrauchsanweisung. 1998; S.1-37.
 84. Gama de Abreu M, Melo MFV, Giannella-Neto A. Pulmonary capillary blood flow by partial CO₂ rebreathing: importance of the regularity of respiratory pattern. Clinical Physiology 2000; 20: S. 388-398.
 85. Gattinoni L, Tognoni G, Pesenti A *et al.* Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure. N Engl J Med 2001; 345: S. 568-573.
 86. Deutsche Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG) und Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI). Diagnose und Therapie der Sepsis. Anästhesiologie & Intensivmedizin 2006; 47: S. 157-179.
 87. Annane D, Sebille V, Charpentier C *et al.* Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. JAMA 2002; 288: S. 862-871.
 88. Keh D. Hämodynamische und immunmodulatorische Effekte von niedrig dosierten Hydrocortison im septischen Schock. Habilitation. Humboldt-Universität Berlin. 2004.

-
89. Koch R. Adjustieren beim multiplen Testen. Hrsg: Medizinische Informatik und Biometrie: Kompendium Medizinische Biometrie/Biomathematik für Medizin- und Public-Health-Studenten. Dresden: 2001; S.12.
 90. Koch R. Verteilung von Zufallszahlen und Maßzahlen der Verteilung. Hrsg: Medizinische Informatik und Biometrie: Kompendium Medizinische Biometrie/Biomathematik für Medizin- und Public-Health-Studenten. 2001; S. 4-5.
 91. Shibutani K, Muraoka M, Shirasaki S, Kubal K, Sanchala VT, Gupte P. Do changes in endtidal pCO₂ quantitatively reflect changes in cardiac output? *Anaest Analg* 1994; 79: S. 829-833.
 92. Cereda M, Foti G, Musch G, Sparacino ME, Pesenti A. Positive end-expiratory pressure prevents the loss of respiratory compliance during low tidal volume ventilation in acute lung injury patients. *Chest* 1996; 109: S. 480-485.
 93. Weyland A, Weyland W, Sydow M, Weyland C Kettler D. Inverse fick`s principle in comparison to measurements of oxygen consumption in respiratory gases. Does intrapulmonary oxygen uptake account for differences shown by different system methods? *Anaesthesist* 1994; 43: S. 658-666.
 94. Gama de Abreu M, Geiger S, Winkler T *et al.* Evaluation of a new device for noninvasive measurement of nonshunted pulmonary capillary blood flow in patients with acute lung injury. *Intensive Care Med* 2002; 28: S. 318-323.
 95. Gattinoni L, Caironi P, Cressoni M *et al.* Lung Recruitment in Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med* 2006; 354: S. 1775-1786.
 96. The National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network. Pulmonary-Artery versus Central Venous Catheter to Guide Treatment of Acute Lung Injury. *N Engl J Med* 2006; 354: S. 2213-2224.
 97. Frerichs I, Schiffmann H, Hahn G, Dudykevych T, Just A, Hellige G. Funktionelle elektrische Impedanztomographie - Eine Methode zur bettseitigen Überwachung der Lungenfunktion. *Intensivmedizin & Notfallmedizin* 2005; 42: S. 66-73.
 98. The ARDS Clinical Trials Network, et al. Effects of recruitment maneuvers in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome ventilated with high positive end-expiratory pressure. *Crit Care Med* 2003; 31: S. 2592-2597.

Anhang

Tabellenanhang

Beatmungsparameter und Blutgasanalysen der Patienten unter Ausgangsbedingungen								
ID	LIS	AZV in ml	AF /min	PEEP in cmH ₂ O	PEAK in cmH ₂ O	FiO ₂	Compliance in ml/cmH ₂ O	OI in mmHg
1	2	620	10	8	26	0,4	34,44	241,17
2	2	564	14	8	29	0,5	26,86	207,52
3	3,25	526	18	12	41	0,6	18,14	106,52
4	2,5	590	28	8	35	0,5	21,85	179,40
5	2,25	626	15	10	24	0,5	44,71	182,41
6	3,25	471	16	12	30	0,5	24,79	148,57
7	2,25	640	22	8	38	0,5	21,33	183,31
8	3,25	488	17	12	30	0,6	27,11	106,14
9	1,5	540	15	5	26	0,4	25,71	280,08
10	2,75	480	18	10	30	0,4	26,66	182,33
11	2	640	14	8	22	0,4	45,71	234,21
12	3	510	18	14	31	0,6	30,00	116,92
13	2,75	521	27	10	28	0,5	28,94	147,52

Hämodynamik der Patienten unter Ausgangsbedingungen						
ID	HZV in l/min	HF /min	MAP in mmHg	PAP _{mean} in mmHg	PAWP in mmHg	ZVD in mmHg
1	4,16	105	107	41	26	20
2	6,22	89	73	30	18	13
3	7,99	108	93	47	22	19
4	8,54	99	97	39	19	15
5	5,36	81	82	27	21	17
6	6,63	72	95	37	21	10
7	10,4	99	79	57	31	24
8	6,22	89	97	31	14	8
9	5,8	78	112	35	29	18
10	7,23	75	86	37	16	13
11	5,31	125	107	31	23	15
12	7,62	66	78	29	20	16
13	14,5	116	60	22	7	7

Blutgasanalysen der Patienten unter Ausgangsbedingungen

ID	PaO ₂ in kPa	SaO ₂ in %	PaCO ₂ in kPa	pH	BE in mmol/l	HCO ₃ ⁻ in mmol/l	PvO ₂ in kPa	SvO ₂ in %	Hb in mmol/l	Temp. in °C
1	12,83	96,9	4,74	7,472	2,6	26,7	4,54	66,6	7,5	37,7
2	13,80	97,2	5,67	7,443	4,5	28,5	4,83	66,6	5,6	37,5
3	8,50	90,2	5,21	7,324	-5,3	19,9	4,34	57,9	5,1	35,8
4	11,93	96,2	6,05	7,334	-1,8	22,9	4,69	64,7	4,9	37,0
5	12,13	96,9	5,13	7,420	0,6	25,0	3,86	57,4	5,9	36,7
6	9,88	94,8	5,84	7,444	5,4	29,3	4,42	62,4	5,0	36,8
7	12,19	96,6	6,5	7,300	-2,5	22,3	4,74	67,0	5,1	36,0
8	8,47	93,1	5,27	7,449	3,3	27,2	4,86	72,8	8,1	37,0
9	14,9	97,9	5,24	7,482	5,7	29,6	4,17	68,9	4,5	36,1
10	9,70	94,5	6,31	7,442	7,1	30,9	5,10	75,2	6,3	36,8
11	12,46	96,8	5,34	7,483	6,1	30,0	3,72	51,2	5,9	38,0
12	9,33	92,7	7,29	7,402	7,7	31,4	5,07	66,7	6,6	36,8
13	9,81	89,7	6,84	7,321	0,0	24,3	5,38	58,9	4,4	39,2

Übersicht wichtiger Parameter

Variable	Abkürzung	Einheit	gemessen mit
Sauerstoffverbrauch (indirekte Kalorimetrie)	VO ₂ Cal	ml/min (STPD)	Deltatrac TM II, MBM-200®
Herzzeitvolumen	HZV	l/min	Thermodilutionskatheter
Hämoglobin	Hb	g/dl Umrechnung in mmol/l 1 g/dl = 0,6207 mmol/l	ABL System 625®
O ₂ -Sättigung im arteriellen Blut	SaO ₂	%	ABL System 625®
O ₂ -Sättigung im gemischt-venösen Blut	SvO ₂	%	ABL System 625®
O ₂ -Partialdruck im arteriellen Blut	PaO ₂	kPa Umrechnung für Berechnung in mmHg 1 mmHg = 0,133 kPa	ABL System 625®
O ₂ -Partialdruck im gemischt-venösen Blut	PvO ₂	kPa Umrechnung für Berechnung in mmHg 1 mmHg = 0,133 kPa	ABL System 625®
Sauerstoffbindungskapazität= Hüfner'sche Zahl		1,34 ml O ₂ /g Hb	
Sauerstoffgehalt im arteriellen Blut	CaO ₂	ml O ₂ /100ml Blut	errechnet (Formel 3.3)
Sauerstoffgehalt im gemischt-venösen Blut	CvO ₂	ml O ₂ /100 ml Blut	errechnet (Formel 3.3)
Sauerstoffverbrauch (Fick'sches Prinzip)	VO ₂ Fick	ml/min	VO ₂ = HZV x C _{a-v} DO ₂ x 10
Sauerstoffverbrauch der Lunge	VO ₂ pulm	ml/min	VO ₂ pulm = VO ₂ Cal - VO ₂ Fick
Pulmonal-kapillärer Blutfluss	PCBF	l/min	DAVID®

Formular 1

Prüfung der Einschlusskriterien

Patientennr.:
Datum:
Uhrzeit:

Einschlusskriterien

- Intubation und mechanische Beatmung
- Pulmonalarterienkatheter und arterielle Blutdruckmessung
- Kriterien eines **Acute Lung Injury (ALI) oder Acute Respiratory Distress Syndrom (ARDS)**

Definition der ALI/ARDS nach American-European Consensus Conference:

- akuter Beginn
- $paO_2/FiO_2 < 300$ mmHg bei ALI, < 200 mmHg beim ARDS
- bilaterale Infiltrate im Röntgenbild des Thorax
- kein klinischer Beweis eines erhöhten linksatrialen Drucks (PAWP ≤ 18 mmHg)

Ausschlusskriterien

- hämodynamische Instabilität
- ICP > 15 mmHg
- $FiO_2 > 0,6$
- schwere COPD
- bronchopleurale Fistel
- Lebererkrankungen mit Child's Grade C
- Schwangerschaft
- Temperatur $> 38,5^\circ C$

Formular 3

Beatmungsparameter

Patientennr.:
Datum:
Uhrzeit:

Parameter	vor 1. Messzeitpunkt	vor 2. Messzeitpunkt	vor 3. Messzeitpunkt
Beatmungsform			
Hilfsdruck			
Druckbegrenzung			
I:E			
FiO ₂			
AZV spontan			
AZV Respirator			
AMV spontan			
AMV Respirator			
AF spontan			
AF Respirator			
PEAK			
PEEP			
SpO ₂			

Formular 2

Lung Injury Score (LIS)

Patientennr.:
Datum:
Uhrzeit:

1. Röntgen-Thorax Übersichtsaufnahme

0 = keine alveoläre Verschattung
1 = alveoläre Verschattung in einem Quadranten
2 = alveoläre Verschattung in zwei Quadranten
3 = alveoläre Verschattung in drei Quadranten
4 = alveoläre Verschattung in vier Quadranten

2. Hypoxämie

0 = $paO_2/FiO_2 > 300$ mmHg
1 = paO_2/FiO_2 225-299 mmHg
2 = paO_2/FiO_2 175-224 mmHg
3 = paO_2/FiO_2 100-174 mmHg
4 = $paO_2/FiO_2 < 100$ mmHg

3. PEEP

0 = < 5 cm H₂O
1 = 6-8 cm H₂O
2 = 9-11 cm H₂O
3 = 12-14 cm H₂O
4 = > 15 cm H₂O

4. Compliance des respiratorischen Systems (=AZV/PEAK-PEEP)

0 = > 80 ml/cm H₂O
1 = 60-79 ml/cm H₂O
2 = 40-59 ml/cm H₂O
3 = 20-39 ml/cm H₂O
4 = > 19 ml/cm H₂O

LIS=.....

Die einzelnen ermittelten Werte werden zusammengezählt und durch die Anzahl der verwendeten klinischen Komponenten geteilt. Der ermittelte Score gibt dann den Grad der Lungenschädigung wie folgt an:

Score 0 = keine Lungenschädigung
Score 0,1-2,5 = mäßige bis mittelschwere Lungenschädigung
Score $> 2,5$ = schwere Lungenschädigung (ARDS)

Formular 4

Algorithmus der Messung

Patientennr.:
Datum:
Uhrzeit:

1. Messzeitpunkt: Dauer 15 min

- LIS, Beatmungsparameter aufnehmen
- Deltatrac starten
- 2 x BGA aus Arterie und Pulmonalis⁴
- 4 x HZV bestimmen - Mittelwert berechnen:.....l/min
- 13. Minute: Deltatrac – STOP - Kurzreport drucken - Löschen gleicher Patient
- 2 x PCBF messen und Mittelwert berechnen..... l/min

Rekrutierungsmanöver: PEEP und PEAK um 10 cmH₂O erhöhen

2. Messzeitpunkt: 15 min nach dem Rekrutierungsmanöver, Dauer 15 min

- Beatmungsparameter aufnehmen
- Deltatrac starten
- 2 x BGA aus Arterie und Pulmonalis
- 4 x HZV bestimmen - Mittelwert berechnen:.....l/min
- 13. Minute: Deltatrac – STOP - Kurzreport drucken – Löschen gleicher Patient
- 2 x PCBF messen und Mittelwert berechnen.....l/min

3. Messzeitpunkt: 60 min nach dem Rekrutierungsmanöver, Dauer 15 min

- Beatmungsparameter aufnehmen
- Deltatrac starten
- 2 x BGA aus Arterie und Pulmonalis
- 4 x HZV bestimmen - Mittelwert berechnen:.....l/min
- 13. Minute: Deltatrac – STOP - Kurzreport drucken – Löschen gleicher Patient
- 2 x PCBF messen und Mittelwert berechnen :.....l/min

Abkürzungsverzeichnis

AECC	American European Consensus Conference
AF	Atemfrequenz
ALI	Acute Lung Injury
AMV	Atemminutenvolumen
APACHE II	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
AZV	Atemzugvolumen
BE	Base Excess, Basenüberschuss
BGA	Blutgasanalyse
caO ₂	Arterieller Sauerstoffgehalt
Ca-vDO ₂	Arterio-venöse Sauerstoffgehaltsdifferenz
ccO ₂	Kapillärer Sauerstoffgehalt
CI	Konfidenzintervall
CO	Cardiac Output, Herzzeitvolumen (HZV)
CO ₂	Kohlendioxid
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CPB	Kardiopulmonaler Bypass
CT	Computertomographie
cvO ₂	Gemischt-venöser Sauerstoffgehalt
CVVH	Kontinuierliche venovenöse Hämofiltration
DAC	Deutscher Anästhesiekongress
DO ₂	Sauerstoffangebot
E	Erholungsphase während des PCBF-Messzyklus
EIT	Elektrische Impedanztomographie
EK	Registrierungsnummer für das Ethikvotum
ESICM	European Society of Intensive Care Medicine
EKG	Elektrokardiogramm
EVD	Externe Ventrikeldrainage
F	French, Maßeinheit
FiO ₂	Inspiratorische Sauerstofffraktion
HAES	Hydroxyethylstärke

Hb	Hämoglobin
HCO ₃ ⁻	Bikarbonatkonzentration
HF	Herzfrequenz
HPM	High Pressure Rekrutment Manöver
HPV	Hypoxisch Pulmonale Vasokonstriktion
HZV	Herzzeitvolumen, Cardiac Output
I:E	Inspirations-Expirations-Verhältnis
ICP	Intrakranieller Druck
ID	Identifikationsnummer
IL	Interleukine
IRDS	Infant Respiratory Distress Syndrom
LIS	Lung Injury Score
M	Männlich
MAP	Mittlerer Arterieller Druck
MOV	Multiorganversagen
MP	Messzeitpunkt
MP 1/2	Adjustierte p-Wert für den Unterschied zwischen Messzeitpunkt 1 und 2
MP 1/3	Adjustierte p-Wert für den Unterschied zwischen Messzeitpunkt 1 und 3
NO	Stickstoffmonoxid
NR	Nichtrückatmungsphase während PCBF-Messzyklus
O ₂	Sauerstoff
OI	Oxygenierungsindex, Hypoxieindex nach Horowitz, paO ₂ /FiO ₂
p	Irrtumswahrscheinlichkeit in der Teststatistik
PaCO ₂	Arterieller Kohlendioxidpartialdruck
PAK	Pulmonalarterienkatheter
pAO ₂	Alveoläre Sauerstoffpartialdruck
paO ₂	Arterieller Sauerstoffpartialdruck
PaO ₂ /FiO ₂	Oxygenierungsindex (OI), Hypoxieindex nach Horowitz
PAP	Pulmonalarterieller Druck
PAP _{mean}	Mittlerer pulmonalarterieller Druck
PAP _{sys}	Systolischer pulmonalarterieller Druck
PAP _{dia}	Diastolischer pulmonalarterieller Druck
PAWP	Wedgedruck, pulmonal-kapilläre Verschlussdruck

P.B.W.	Predicted Body Weight, Formel zur Abschätzung des Körpergewichts
PCBF	Pulmonary Capillary Blood Flow, pulmonal-kapilläre Blutfluss
PEAK	Spitzendruck
PEEP	Positiv Endexpiratory Pressure
$p_{ET}CO_2$	Endexpiratorischer CO_2 -Partialdruck
p_{dia}	Diastolischer Blutdruck
pH	pH-Wert
p_{sys}	Systolischer Blutdruck
p_{vO_2}	Gemischt-venöser Sauerstoffpartialdruck
Q_s/Q_t	Transpulmonaler Shunt
R	Rückatmungsphase während PCBF-Messzyklus
RQ	Respiratorischer Quotient
SaO_2	Arterielle Sauerstoffsättigung
SAPS II	New Simplified Acute Physiology Score
SLRM	Slow Lower Pressure Rekrutment Manöver
SpO_2	Pulsoxymetrisch bestimmte Sauerstoffsättigung
STPD	Standard Temperature Pressure Dry
SV	Schlagvolumen
SvO_2	Gemischt-venöse Sauerstoffsättigung
TNF- α	Tumornekrosefaktor α
VALI	Ventilator-assoziierten Lung Injury
VCO_2	Kohlendioxidelimination
VO_2	Sauerstoffverbrauch
VO_{2Cal}	Kalorimetrisch gemessener Sauerstoffverbrauch
VO_{2Fick}	Sauerstoffverbrauch mittels inversen Fick'schen Prinzips
VO_{2pulm}	Pulmonaler Sauerstoffverbrauch
V_T	Tidalvolumen, Atemzugvolumen (AZV)
W	Weiblich
ZVD	Zentraler Venendruck
ZVK	Zentraler Venenkatheter

Danksagung

Besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. med. M. Ragaller, dem stellvertretenden Leiter der Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie sowie der anästhesiologischen Intensivstation der Uniklinik Dresden, für die Bereitstellung des vorliegenden Dissertationsthemas zum akuten Lungenversagen. Seine fördernde Unterstützung der wissenschaftlichen Arbeit, kontinuierliche Beratung und Betreuung sowie seine konstruktive Kritik waren für die Erstellung der Doktorarbeit von unschätzbarem Wert. Insbesondere für die Initiative zur Veröffentlichung der ersten Ergebnisse im Rahmen von Posterpräsentationen vor nationalem und internationalem Publikum (ESICM Berlin 2004, DAC München 2005) bin ich ihm sehr dankbar.

Herrn PD Dr. med. H. J. Theilen möchte ich für die grundlegenden Überlegungen und den intensiven Gedankenaustausch zu diesem wissenschaftlichen Thema danken. Ohne seine Unterstützung beim Screening der Intensivstation nach möglichen Studienteilnehmern, sein Engagement und seine Mitarbeit bei der praktischen Durchführung des Studienprotokolls wäre die Dissertation nicht möglich gewesen. Wichtige Anregungen und wertvolle Hinweise zur PCBF-Methode erhielt ich von Herrn PD Dr. med. M. Gama de Abreu, der den Monitor zur Messung des PCBF mittels der partiellen CO₂-Rückatmungsmethode im Wesentlichen entwickelt hat.

An dieser Stelle möchte ich ebenso dem Pflegepersonal, den Stationsärzten sowie den technischen Mitarbeitern der anästhesiologischen Intensivstation der Universitätsklinik Dresden für deren Verständnis und klinische Kooperation bei der praktischen Umsetzung der klinischen Studie danken.

Thesen

1. Die signifikante Steigerung des pulmonal-kapillären Blutflusses und die konsekutive Reduktion des transpulmonalen Shunts bei Patienten mit akuten Lungenversagen 15 min nach dem Rekrutierungsmanöver (PEEP/PEAK + 10 cmH₂O) impliziert eine erfolgreiche Wiederbelüftung von atelektatischen Lungenabschnitten.
2. Der Rekrutierungserfolg kann bedside mit der partiellen CO₂-Rückatmungsmethode zur Messung des PCBF einfach, schnell und noninvasiv mit ausreichender Genauigkeit bestimmt werden.
3. Neben dem gesteigerten PCBF zählen zu den Rekrutierungs-assoziierten Effekten statistisch relevante Verbesserungen von Oxygenierung und Atemmechanik.
4. Die bekannten negativen Auswirkungen eines Rekrutierungsmanövers auf die Hämodynamik konnten auch in der vorliegenden Studie durch die leichte Reduktion des HZV bestätigt werden.
5. In Übereinstimmung mit der Arbeit von Gattinoni et al. kommt es im Gegensatz zum Acute Lung Injury beim ARDS durch das Manöver zu signifikanten Rekrutierungs-induzierten Veränderungen.
6. Responder, die auf das Rekrutierungsmanöver mit einem Anstieg des $\text{paO}_2/\text{FiO}_2 > 20 \%$ reagieren, zeigen im Gegensatz zu den Nonrespondern statistisch relevante Unterschiede, die auf eine Wiederbelüftung von Alveolen schließen lassen.
7. Obwohl eine Rekrutierung von Alveolen schon nach 15 min stattgefunden hat, kann eine Verbesserung des pulmonalen Sauerstoffverbrauchs für die gesamte Studienpopulation nicht nachgewiesen werden.
8. Hingegen in der Subgruppenanalyse (Anstieg des $\text{VO}_{2\text{pulm}}$ nach Intervention) wird 60 min nach dem Rekrutierungsmanöver ein signifikanter Anstieg des $\text{VO}_{2\text{pulm}}$ bei erfolgreicher Wiederbelüftung festgestellt.
9. Obwohl die prognostische Bedeutung einer pulmonalen Sauerstoffverbrauchsveränderung durch die Intervention für den einzelnen Patienten eher fraglich ist, kann dieser Zusammenhang wesentlich zum pathophysiologischen Grundverständnis von Rekrutierungsmanövern und weiterführenden Untersuchungen beitragen.

10. Die vorliegenden Ergebnisse sowie die Arbeit von Odenstedt et al. scheinen die zukünftige Anwendung der modernen „Slow Lower Pressure Rekrutment Manöver“ in der klinischen Routine zu befürworten.

Eidesstattliche Erklärung

Diese Arbeit wurde von mir selbständig verfasst. Es wurden keine anderen Hilfsmittel als die angegebenen Quellen benutzt. Die Dissertation wurde unter wissenschaftlicher Betreuung von Herrn Prof. Dr. med. M. Ragaller an der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin der Universitätsklinik Dresden angefertigt. Sie ist weder in dieser noch in ähnlicher Form an anderer Stelle zum Zwecke eines Promotions- oder anderen Prüfungsverfahrens eingereicht worden.

Katrin Fritzsche

Dresden 2007