Aus der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Closed-Loop Beatmung im ARDS
–
Vergleich von zwei automatisierten Beatmungsprotokollen basierend auf ARDS Network und Open-Lung-Approach in einem ARDS Modell

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Onno Tjarks

aus Bremerhaven

Datum der Promotion: 05.03.2021

Vorwort

Teile der Ergebnisse in der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in:
Schwaiberger et al. (2018), Pomprapa et al. (2015), Pomprapa et al. (2014a) und Pomprapa et al. (2014b) (vgl. die Publikationsliste und ausführliche Anteilserklärung auf S.99 und das Literaturverzeichnis auf S.83)
Die bereits veröffentlichten Daten der genannten Publikationen werden in dieser Arbeit einbezogen und zum Vergleich zweier Therapiegruppen in Kontext zueinander gesetzt.

Die vorliegende Arbeit entstand in einem Projekt, das aus einer Forschungskooperation des Philips Lehrstuhl für Medizinische Informationstechnik (MedIT) am Helmholtz-Institut für Biomedizinische Technik an der Fakultät für Elektrotechnik und Informationstechnik der RWTH Aachen und der Arbeitsgruppe Angewandte Physiologie in der Anästhesie und Intensivmedizin der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin an der Charité – Universitätsmedizin Berlin hervorging.

Inhaltsverzeichnis

Vorwort i
Inhaltsverzeichnis I
Tabellenverzeichnis V
Abbildungsverzeichnis VII
Abkürzungen IX
Abstrakt XI
Abstract XIII
1 Einleitung 1
1.1 Hintergrund der Studie 1
1.2 Anatomische und physiologische Grundlagen der Atmung 1
1.2.1 Alveoläre Oberflächenspannung und Surfactant 2
1.2.2 Physiologische Eigenschaften der Lunge 3
1.2.3 Oxygenierung und Decarboxylierung 4
1.2.4 Methoden für mechanische Beatmung 4
1.3 ARDS – das schwere akute Lungenversagen 6
1.3.1 Definition des akuten Lungenversagens 6
1.3.2 Epidemiologie und Relevanz des ARDS 7
1.3.3 Risikofaktoren für ARDS 7
1.4 Pathophysiologie des ARDS 8
1.4.1 Verschiedene Alveolenpopulationen und Multiple Hits - Hypothese 8
1.4.2 Direkte und indirekte Lungenschäden / Extra- und intrapulmonales ARDS 9
1.4.3 Inflammation und Biotrauma 10
1.4.4 Atelektasen und Shuntvolumen 10
1.4.5 Overdistention, Scherkräfte und Infiltrate 11
1.5 Strategien in der ARDS Therapie 12

1.5.1 Mechanische Beatmung von Patienten mit ARDS 12
1.5.2 Positiver endexspiratorischer Druck - PEEP 12
1.5.3 Hämodynamische Effekte der PEEP Beatmung 15
1.5.4 Low-Tidal-Volume Beatmung 15
1.5.5 Permissive Hyperkapnie und Atemfrequenz 17
1.5.6 Alveoläres Rekruitment 17
1.5.7 Beatmungsdruckamplitude – Driving Pressure 19
1.5.8 Lagerungstherapie im ARDS 21
1.5.9 Extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) 22
1.6 Closed-Loop Beatmung und Anwendungsoptionen 23
1.7 Fragestellungen 24
2 Methodik 25
2.1 Rahmenbedingungen für Experimente mit Großtieren 25
2.1.1 Genehmigungen für Tierversuche 25
2.1.2 Tierexperimentelle Grundsätze 25
2.1.3 Versuchstierhaltung 26
2.2 Ventilab – die Systemsteuerung für automatisierte, protokollbasierte Beatmung 26
2.2.1 Erhobene Parameter und Messzeitpunkte 28
2.3 Versuchsprotokolle und Studiendesign 28
2.3.1 Implementierung des ARDS Network Protokoll 29
2.3.2 Implementierung des Open-Lung-Approach 31
2.4 Versuchsablauf und -durchführung 34
2.4.1 Narkoseeinleitung, Monitoring und Präparation 35
2.4.2 Initiale Beatmung 36
2.4.3 Bronchoalveoläre Lavage zur Surfactantdepletion und Protokollstart . 37
2.4.4 Diskonnektion der Beatmung nach 2 h Versuchslaufzeit 37
2.4.5 Versuchsende und Sektion 38

2.5 Messmethoden 38
2.5.1 Endtidales Kohlendioxid 38
2.5.2 Blutgasanalyse 39
2.5.3 Intraarterielle Messung des Blutdrucks und der Sauerstoffsättigung 40
2.5.4 Pulmonalarterielle Blutdruckmessung 40
2.5.5 Funktionelle Elektrische Impedanztomographie (fEIT) 41
2.6 Automatisierte Katecholamingabe 43
2.7 Aufbereitung der Daten und statistische Analyse 44
3 Ergebnisse 47
3.1 Basis-Charakteristika der Versuchsgruppen 47
3.2 Änderung der Blutgase, Beatmungs- und Hämodynamik-Parameter nach Induktion eines Lungenschadens durch bronchoalveoläre Lavage 48
3.3 Blutgase, Beatmungs- und Hämodynamikparameter während Closed-Loop ARDSNet und OLA Beatmung 49
3.4 Diskonnektion und Änderung der Beatmungsparameter nach Derekruitment 56
3.5 Änderung des ventro-dorsalen Ventilationsverhältnisses im EIT 57
3.6 Weitere Ergebnisse 59
3.7 Komplikationen während der Versuche 61
4 Diskussion 63
4.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse 63
4.2 Diskussion der Messergebnisse 63
4.2.1 Vergleichbarkeit der Versuchsgruppen 63
4.2.2 Low-Tidal-Volume Beatmung, Rekruitment und Driving Pressure 64
4.2.3 Atemfrequenz und Regulation des $PaCO_2$ 67
4.2.4 EIT und dorsoventrales Ventilationsverhältnis 69
4.2.5 Intraarterielle Messung der Sauerstoffsättigung 70
4.2.6 Sauerstofffraktion der Einatemluft 70

4.3 Limitationen und Vorteile der verwendeten Methoden und des Versuchsdesigns 71
4.3.1 Übertragbarkeit und Ersatz der Tierversuchsmodelle 71
4.3.2 Vorteile und Grenzen des Surfactant-Auswaschmodells der Lunge 72
4.3.3 Bedeutung eines schnellen Therapiebeginns 73
4.3.4 Risiken bei Anwendung von Rekruitmentmanövern 74
4.3.5 Monitoring der Hämodynamik 76
4.3.6 Automatisierte Katecholamingabe 77
4.4 Weiterentwicklung der Closed-Loop Beatmungsprotokolle 78
4.4.1 Implementierung weiterer ARDS Network Empfehlungen im Closed-Loop System 78
4.4.2 Optimierung der Intervalle für die Reduktion von PIP und PEEP 78
4.4.3 Nutzung eines Closed-Loop Beatmungssystems am Menschen und Patientensicherheit 79
Ausblick 80
4.5 Schlussfolgerung 81
5 Literaturverzeichnis 83
Eidesstattliche Versicherung 95
Lebenslauf 97
Publikationsliste und ausführliche Anteilserklärung 99
Danksagung 103
A Anhang 105
A.I Geräte, Material, Medikamente und Software 105
A.II Tabellen 107

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ursachen für ARDS 8
Tabelle 2: Lineare lower PEEP- / higher F_IO_2-Tabelle 30
Tabelle 3: Gewichtsadaptierte Narkoseeinleitung für Schweine 35
Tabelle 4: F_IO_2 - Einstellungen im Verlauf 50
Tabelle 5: Beatmungsspitzendruck (PIP) 52
Tabelle 6: PIP, PEEP und Driving Pressure 107
Tabelle 7: P_{Mean}, V_T und V_T / kgKG 108
Tabelle 8: PaO_2/F_IO_2-Index, PaO_2 und $PaCO_2$ 109
Tabelle 9: F_IO_2, pH und AF 110
Tabelle 10: Herzfrequenz, MAP und PAP 111
Tabelle 11: Dynamische Compliance und Compliance des respiratorischen Systems 112
Tabelle 12: EIT Region of Interest (ROI) 1, 2, 3 und Quotient von ROI 1 zu ROI 3 113
Tabelle 13: Körpergewicht, Anzahl der durchgeführten Lavagen, Gesamtdosis von kristalloiden und kolloidalen Flüssigkeiten und Diurese 114

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Flowkurven verschiedener Beatmungsmodi 5
Abbildung 2: Beatmungskurven ohne und mit PEEP 13
Abbildung 3: Schematische Druck-Volumen-Kurve, gesunde und kranke Lunge 14
Abbildung 4: Beatmungsdruckkurven bei PCV und VCV 20
Abbildung 5: Lunge und Thorax im Längsschnitt 22
Abbildung 6: Ventilab, Informationsfluss 27
Abbildung 7: Versuchsablauf 29
Abbildung 8: Ablauf der Phasen des Open-Lung-Approach Protokolls 32
Abbildung 9: Position des EIT-Elektrodengürtels 41
Abbildung 10: Schematischer Querschnitt durch den Thorax eines Schweines 41
Abbildung 11: Beispiele für CT- und fEIT-Schnittbilder 43
Abbildung 12: Verlauf des PaO_2/F_IO_2-Quotienten 49
Abbildung 13: $PaCO_2$ und pH-Werte 50
Abbildung 14: Atemfrequenz 51
Abbildung 15: Verlauf des Tidalvolumen / kgKG 52
Abbildung 16: Verlauf des positiven endexspiratorischen Drucks (PEEP) 53
Abbildung 17: Verlauf des Driving Pressure 54
Abbildung 18: Herzfrequenz und arterieller Mitteldruck 55
Abbildung 19: Pulmonalarterieller Druck 55
Abbildung 20: Beispiel der Beatmungsparameter während Diskonnektion 56
Abbildung 21: EIT Regions of Interest 1-3 und Quotient EIT ventral / dorsal 58
Abbildung 22: Beziehung von ROI ventral/dorsal zum PaO_2/F_IO_2-Quotient 59
Abbildung 23: Lungen nach ARDSNet Beatmung 60
Abbildung 24: Lungen nach OLA Beatmung 60

Abkürzungen

ARDS	Adult Respiratory Distress Syndrome / Akutes Lungenversagen
ANOVA	Analysis Of Variance / Varianzanalyse
BGA	Blutgasanalyse
C_{Dyn}	Dynamische Compliance
cmH_2O	Zentimeter Wassersäule
C_{RS}	Compliance des respiratorischen Systems
C_{Stat}	Statische Compliance
EIT	Elektrische Impedanztomographie
EKG	Elektrokardiogramm
F_IO_2	Inspirative Sauerstofffraktion
Hb	Hämoglobin
kgKG	Kilogramm Körpergewicht
LIP	Lower Inflection Point / Unterer Inflektionspunkt
MAP	Mean arterial pressure / Mittlerer arterieller Druck
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
$PaCO_2$	Arterieller Kohlendioxidpartialdruck
PaO_2	Arterieller Sauerstoffpartialdruck
PAP	Pulmonary Artery Pressure / Pulmonalarterieller Druck
PCV	Pressure Control Ventilation / Druckkontrollierte Beatmung
PBW	Predicted Body Weight / Vorausgesagtes ideales Körpergewicht
PEEP	Positive Endexpiratory Pressure / Positiver endexspiratorischer Druck
P_{Insp}	Inspiratory Pressure / Inspirationsdruck
PIP	Peak Inspiratory Pressure / Inspiratorischer Spitzendruck
P_{Mean}	Mean Airway Pressure / Mittlerer Atemwegsdruck
P_{Plat}	Plateaudruck
RCT	Randomized Controlled Trial / Randomisierte kontrollierte Studie
SpO_2	Pulsoxymetrie
SaO_2	Intraarterielle Sauerstoffsättigung
UIP	Upper Inflection Point / Oberer Inflektionspunkt
VCV	Volume Control Ventilation / Volumenkontrollierte Beatmung
V_T	Tidalvolumen

Abstrakt

Hintergrund:

Die erfolgreiche Beatmung von Patienten mit Adult Respiratory Distress Syndrome (ARDS) erfordert individuell und dynamisch anpassungsfähige Beatmungsstrategien. Es besteht Diskurs über Effektivität und Risiken der Beatmung mit Low-Tidal-Volume (4 - 6 ml/kgKG Tidalvolumen) gegenüber Open-Lung Strategien, die auf alveolärer Rekrutierung (Wiedereröffnung) basieren, und deren jeweilige Rolle in der Therapie des ARDS. Die Weiterentwicklungen in der Automatisierungstechnik ermöglichen selbstregulierende Closed-Loop Feedback Beatmungssysteme. Diese könnten den bisher verwendeten manuellen Protokolleinstellungen überlegen sein. Hier werden Unterschiede zwischen einem Open-Lung und einem ARDS Network Closed-Loop Protokoll im Tierversuch mit adoleszenten Schweinen untersucht.

Methoden:

Ein Low-Tidal-Volume Beatmungsprotokoll und eine Rekrutierungsstrategie nach dem Open-Lung-Approach (OLA) wurden als Closed-Loop System implementiert. Dieses wurde mit einem bereits etablierten Closed-Loop System basierend auf der Low-Tidal-Volume Strategie des ARDS Network Protokolls (ARDSNet) verglichen. Durch bronchoalveoläre Lavage wurden 16 adoleszente Schweine surfactantdepletiert und entweder nach dem Open-Lung Beatmungsprotokoll oder nach dem ARDS Network Protokoll 6 Stunden lang beatmet. Nach zwei Stunden erfolgten eine Diskonnektion und Unterbrechung der Beatmung für 20 Sekunden. Beide Protokolle wurden in Hinblick auf Änderungen von Blutgaswerten, Beatmungsparametern, Vitalparametern und Einhaltung der Grenzwerte verglichen.

Ergebnisse:

Der PaO_2/F_IO_2-Index war mit dem Open-Lung-Approach Protokoll nach 1 h bereits 385 ± 13 mmHg (MW ± SEM) gegenüber 155 ± 18 mmHg (MW ± SEM) in der ARDS Network Protokoll Gruppe. Die Differenz blieb über 6 Stunden stabil unter Senkung der F_IO_2 auf 0,25 und 0,41. Das Tidalvolumen blieb während der Beatmung in beiden Gruppen unter 6 ml/kgKG und wurde mit dem OLA Protokoll nur während der Rekruitmentmanöver überstiegen. Der Driving Pressure war nach 1 h Beatmung 7-9 cmH_2O mit OLA Protokoll bzw. 16-13 cmH_2O in der ARDSNet Protokoll. Der Anteil dorsaler Ventilation in abhängigen Lungenregionen war mit OLA Protokoll höher.

Schlussfolgerung:

Beide getesteten Systeme konnten bei neu aufgetretenem ARDS dynamisch auf Änderungen der beatmeten Lunge reagieren. Die für PEEP und max. P_{Insp} gesetzten Grenzwerte wurden von beiden automatisierten Protokollen präzise eingehalten. Die Ergebnisse zeigen, dass die Beatmung mit einem automatisierten Closed-Loop Open-Lung-Approach Protokoll möglich ist und in einem ARDS Modell mit Surfactantdepletion zu einem verbesserten Gasaustausch und verbesserter Volumenverteilung führt als durch Beatmung mit einem Closed-Loop ARDS-Network Protokoll. Weitere Tests sind vor dem klinischen Einsatz des Systems nötig.

Schlüsselwörter:

ARDS, Closed-Loop Beatmung, Open-Lung-Approach, ARDS Network Protokoll, Rekruitmentmanöver, porcines Tiermodell, PEEP

Abstract

Background:

The successful ventilation of ARDS patients requires individually and dynamically adjustable strategies. In the therapy of ARDS there is an ongoing discussion about the effectiveness and the risks associated with low-tidal-volume ventilation (4 - 6 ml/kgKG tidal volume) compared to open-lung strategies, which are based on alveolar recruitment (reopening). Recent developments in automatization allow for the use of self-regulating closed-loop feedback ventilation systems. They promise to be an improvement on manual protocol settings widely used today. Here, an open-lung closed-loop ventilation protocol and an ARDS Network closed-loop ventilation protocol are compared using an ARDS model in adolescent pigs.

Methods:

A low-tidal-volume ventilation protocol with a recruitment strategy according to the open-lung-approach was implemented as a closed-loop-system. This was compared with an established closed-loop system based on the low-tidal-volume strategy of the ARDS Network. Bronchoalveolar lavage for surfactant depletion was performed in 16 adolescent pigs. They then were ventilated for 6 hours with either the open-lung or the ARDS Network protocol. After 2 hours the ventilation was disconnected for 20 seconds before reconnection. Changes of blood gases, ventilation parameters, vital parameters and the compliance with set limits were compared between the two protocols.

Results:

The PaO_2/F_IO_2-Index was 385 ± 13 mmHg (MW ± SEM) in the open-lung-approach (OLA) therapy group after 1 h versus 155 ± 18 mmHg (MW ± SEM) in the ARDS Network (ARDSNet) protocol group. The difference was stable for 6 hours while F_IO_2 was reduced to 0.25 and 0.41. Tidal volume during ventilation stayed below 6 ml/kgKG throughout the ventilation in both groups and was only exceeded with OLA protocol during recruitment maneuvers. The driving pressure was 7-9 cmH_2O with OLA and 16-13 cmH_2O with the ARDSNet protocol respectively after 1 h of ventilation. Dorsal ventilation in dependent lung regions was increased with the OLA protocol.

Conclusion:

Both closed-loop ventilation systems provided effective ventilation in the onset of ARDS. They reacted dynamically to changes of ventilated lungs. Both protocols observed set limits for PEEP and max. P_{Insp} precisely. Results showed that ventilation with an automated closed-loop open-lung-approach protocol is feasible in the

described surfactant depletion ARDS model. It resulted in an improved pulmonary gas exchange and beneficial distribution of ventilation in comparison with ventilation using a closed-loop ARDS Network protocol. Further tests are needed before clinical use of the system.

Keywords:
ARDS, closed-loop ventilation, open-lung-approach, ARDS Network protocol, recruitment maneuver, porcine animal model, PEEP

1 Einleitung

1.1 Hintergrund der Studie

In dieser Arbeit wird die Effektivität von zwei Beatmungsprotokollen verglichen, die für die Beatmung von Patienten mit schwerem adulten Lungenversagen (ARDS) relevant sind. Die Protokolle werden als Closed-Loop Systeme implementiert. Sie regulieren anhand von Rückkopplungssignalen aus physiologischen Messparametern automatisch Beatmungsparameter innerhalb für die Lungengesundheit wichtiger, enger Toleranzgrenzen.

In Vorarbeiten der Arbeitsgruppe Lungenversagen des Forschungsbereichs Experimentelle Anästhesie an der Charité – Universitätsmedizin Berlin wurde eine solche Closed-Loop Implementierung des ARDS Network Protokolls mit einem Fokus auf Beatmung mit niedrigen Atemhubvolumina (Tidalvolumen, V_T) etabliert (Pomprapa et al., 2015, The NIH NHLBI ARDS Clinical Network, 1999). In der vorliegenden Arbeit wird ein neues Closed-Loop System mit Open-Lung Beatmungsprotokoll basierend auf alveolärer Rekrutierung implementiert und die Umsetzbarkeit an einem Tiermodell (adoleszentes Schwein) getestet. Die Effekte der neuen Open-Lung Closed-Loop Implementierung auf Beatmungs- und Vitalparameter wurden mit denen des etablierten Protokolls verglichen.

Zum besseren Verständnis von Beatmung und den erhobenen Messparametern werden im Folgenden zunächst die physiologischen Zusammenhänge der Atmung, die Relevanz und Pathologie des ARDS sowie Beatmungsstrategien im ARDS vorgestellt.

1.2 Anatomische und physiologische Grundlagen der Atmung

Der Gasaustausch in der Lunge geschieht an der Oberfläche der Membranen der Alveolen und ist für den funktionierenden Metabolismus unerlässlich.

Die Rhythmizität, Frequenz und Intensität der Spontanatmung entstehen im zentralnervösen Atemzentrum, dessen Impulse über retikulospinale Bahnen, respiratorische Motoneurone des Rückenmarks und entlang des Nervus phrenicus zur muskulären Endplatte des Zwerchfells geleitet werden (Schmidt et al., 2011). Die Atmung wird durch die aktuelle metabolische Situation des Organismus moduliert. Das Zwerchfell und die Atemhilfsmuskeln erzeugen die nötige Kraft für die Inspiration. Die Exspiration wird von Rückstellkräften des Lungengerüstes angetrieben.

Die Atemluft durchströmt Nase oder Mund, dann den Kehlkopf und die Luftröhre (obere Atemwege). In den unteren Atemwegen lassen sich 23 Ebenen von sich verzweigenden Bronchien unterscheiden. Die ersten 16 Ebenen sind luftleitende Elemente und erst die Bronchioli respiratorii der Ebenen 17 - 23 nehmen am Gasaustausch teil. An die Bronchioli schließen sich die Alveolen (Lungenbläschen) an, deren Wände sich aus Bindegewebe, einem Kapillarnetz und dem Oberflächenepithel zusammensetzen. Kollagenfasern, retikuläre Fasern und elastische Fasern tragen maßgeblich zur Struktur der makroskopischen Lunge bei. Die Oberfläche der Lungenalveolen wird zu ca. 90 % von Pneumozyten Typ l und zu ca. 7 % von den größeren Pneumozyten Typ ll gebildet (vgl. Larsen et al., 2018).

1.2.1 Alveoläre Oberflächenspannung und Surfactant

Surfactant bezeichnet ein hauptsächlich von Typ II Pneumozyten produziertes und sezerniertes Gemisch aus speziellen Proteinen (10 %), Phospholipiden und Cholesterinestern (90 %), welches als monomolekulare Schicht auf einem Flüssigkeitsfilm die Oberfläche der Alveolen überzieht, die Oberflächenspannung der Alveolen senkt und damit eine Öffnung der Alveolen bei physiologischen Atemwegsdrücken möglich macht (Nkadi et al., 2009, Akella und Deshpande, 2013). Unter physiologischen Bedingungen sind die Resorption und Produktion im Gleichgewicht. In den vergangenen Jahren wurde bekannt, dass SP-A und SP-D Proteine des Surfactants auch eine opsonierende Funktion in der Immunabwehr haben (Kishore et al., 2005).

Der nötige statische Öffnungsdruck einer Alveole ist abhängig von deren Radius und Oberflächenspannung und lässt sich nach dem Laplace-Gesetz beschreiben:

$$P = 2\gamma/r$$

hier: P = statischer Öffnungsdruck, y = Oberflächenspannung der alveolären Grenzfläche, r = Radius

Der Öffnungsdruck einer (sphärischen) Alveole ist demnach bei einem kleineren Radius, wie am Ende der Exspiration, höher. Ist Surfactant vorhanden, rücken die Moleküle während der Verkleinerung des Radius in der Exspiration dichter zusammen und die Oberflächenspannung nimmt ab. Bei Fehlen oder Inaktivierung des Surfactants wirkt eine starke Adhärenz der benachbarten Alveolarmembranen zueinander und es kommt in peripheren Alveolen zum Alveolarkollaps.

Dies ist klinisch bei absolutem Surfactantmangel (Neonaten) oder relativem Surfactantmangel (z. B. Inaktivierung bei Rauchgasintoxikation) zu beobachten.

1.2.2 Physiologische Eigenschaften der Lunge

Um ein definiertes Volumen entlang eines Druckgefälles in die Lunge zu transportieren, muss sowohl die Resistance als auch die Elastance des gesamten respiratorischen Systems überwunden werden (nach Larsen et al., 2018).

$$P_{gesamt} = P_{resistance} + P_{elastance}$$

Die Resistance gibt an, welche Druckänderung für einen bestimmten Luftfluss in den Atemwegen nötig ist.

$$R = \frac{\Delta p\ (mbar)}{\Delta F\ (l/min)}$$

Die Resistance ist der Quotient aus Druckänderung (Δp mbar) und Flow in den Atemwegen (ΔF l/min).

Die Resistance ist z. B. vom Durchmesser des Atemwegs abhängig. Bei einem kleineren Durchmesser ist ein höherer Druck für den gleichen Flow nötig (Laplace-Gesetz s.o.).

Die Compliance ist ein Begriff für die Dehnbarkeit der Lunge, d. h. für die Volumenänderung der Lunge in Abhängigkeit vom wirkenden Druck. Eine normale statische Compliance bei intubierten, lungengesunden Patienten liegt zwischen 50–70 ml/mbar (Oczenski et al., 2008).

Die Compliance ist nicht linear und abhängig vom Füllvolumen der Lunge, von Thoraxrestriktionen und der Surfactantwirkung. Sie kann statisch oder dynamisch während maschineller Beatmung gemessen werden.

Die statische Compliance wird während einer inspirativen Pause, d. h. einer No-Flow Phase für 3-5 s (Sekunden) am relaxierten Patienten gemessen, um die resistiven Komponenten der Atemwege und die Muskeleigenaktivität auszuschalten.

Es gilt dann:

$$Cstat = \frac{\text{Exspiratorisches Atemhubvolumen } \Delta V\ (ml)}{\text{Plateaudruck} - \text{PEEP}_{\text{total}}\ \Delta p\ (mbar)}$$

Statische Compliance (Cstat) ist der Quotient des exspiratorischen Tidalvolumens (V_T) und der Differenz des Plateaudrucks (P_{Plat}) und des PEEP. C = Compliance, ΔV = Änderung des Volumens, Δp = Änderung des Atemwegdrucks

Ohne statische Bedingungen (No-Flow) oder bei Beatmungsverfahren ohne eine Plateauphase kann lediglich die dynamische Compliance (C_{Dyn}) aus der Differenz des positiv endexspiratorischen Drucks (PEEP) und dem Spitzendruck (P_{Insp}) anstelle des

Plateaudrucks berechnet werden. Die dynamische Compliance erfasst neben elastischen Kräften auch resistive Komponenten (Strömungswiderstände).
Die Elastance ist der Umkehrwert der Compliance.
Die verschiedenen Lungenregionen füllen und leeren sich während eines Atemzugs unterschiedlich schnell. Die Zeitkonstanten der Regionen sind abhängig von der momentanen lokalen Resistance und Compliance und können sich bei pathologischen Änderungen verändern und inhomogener werden. Steigt beispielsweise die Resistance eines Lungenareals, wird das Füllen und Leeren langsamer.

1.2.3 Oxygenierung und Decarboxylierung

Der Transport von Sauerstoff im Blut geschieht an Hämoglobin gebunden und physikalisch gelöst. Beide Mechanismen sind abhängig vom Sauerstoffangebot in der Atemluft. Während Hämoglobin eine maximale Bindungskapazität hat, die u. a. nach Temperatur, pH und pCO_2 variiert, ist für die physikalische Löslichkeit vor allem der O_2 Partialdruck der Inspirationsluft entscheidend. Wenn die F_IO_2 (Fraktion des inspiratorischen Sauerstoffs) auf über 0,209 (Atmosphärischer Sauerstoff auf Meereshöhe) erhöht wird, dann steigt der O_2 Partialdruck in der gesunden Lunge an.
Die Decarboxylierung hängt unter physiologischen Bedingungen vor allem von der Ventilation der respiratorischen Areale ab. Durch die Ventilation sinkt die alveoläre CO_2 Konzentration ($PACO_2$) und der Gasaustausch vom pulmonalvenösen Blut in die Alveole kann entlang des Konzentrationsgradienten stattfinden.

1.2.4 Methoden für mechanische Beatmung

Bei der heute üblichen mechanischen Beatmung kommt ausschließlich Überdruckbeatmung zum Einsatz. Die Druckverhältnisse werden dabei im Vergleich zur Spontanatmung umgekehrt. Man unterscheidet die gebräuchlichsten Beatmungsmethoden an den Kontrollgrößen Volumen und Druck. Druckkontrollierte (PCV, Pressure Control Ventilation) oder druckunterstützende Beatmung (PSV, Pressure Support Ventilation) ist durch konstanten Druck und einen dezelerierenden Fluss der Atemluft (Flow) entlang des erzeugten Druckgradienten charakterisiert. Dagegen wird bei der volumenkontrollierten Beatmung (VCV, Volume Control Ventilation) ein definiertes Zielvolumen innerhalb eines Inspirationsintervalls mit konstantem Flow appliziert (Abbildung 1). Zu einem sinusförmigen Flow kommt es

z. B. bei Spontanatmung oder unter CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) (nach Oczenski et al., 2008).

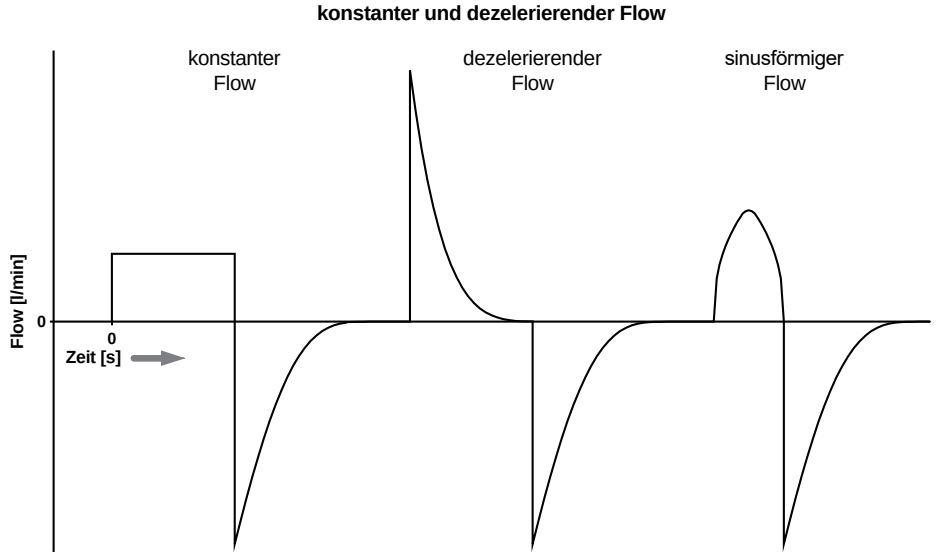


Abbildung 1: Schematische Flowkurven verschiedener Beatmungsmodi

Die Abbildung zeigt beispielhaft Beatmungsmodi mit unterschiedlichem Gasflussverhalten: konstanter Flow während volumenkontrollierter Beatmung (a), dezelerierender Flow während druckkontrollierter Beatmung (b), sinusförmiger Flow z. B. bei Spontanatmung bzw. CPAP (c) (nach Oczenski et al., 2008).

Durch Fortschritte der Beatmungstechnik sind Überschneidungen der Beatmungsformen durch Kombinationen von Volumengarantie und Drucklimitierung entstanden.

Ein weiterer Aspekt mechanischer Beatmung ist die Synchronität zwischen Patient und Beatmungsgerät. Die frühe Förderung der Spontanatmung ist wichtig für das Outcome der Patienten. Wird die Sedierung eines Patienten reduziert – z. B. im Rahmen eines Daily-Wakeup Trials – so kommt es häufig zu ungleichmäßigen Atemanstrengungen solange vollständige Spontanatmung noch nicht möglich ist. Viele klassische Beatmungsmodi nutzen noch eine feste Frequenz und berücksichtigen die eigenen, zeitversetzten Atemanstrengungen des Patienten unzureichend.

1.3 ARDS – das schwere akute Lungenversagen

1.3.1 Definition des akuten Lungenversagens

Als differenzierte Erstbeschreibung des akuten Lungenversagens (Acute Lung Injury, ALI) gilt die Veröffentlichung von Ashbaugh, Bigelow, Petty und Levine (Ashbaugh et al., 1967).
1994 entstand eine überarbeitete Definition des ARDS mit der Veröffentlichung der Ergebnisse der American-European-Consensus Conference (AECC) (Bernard et al., 1994), die zwischen dem akuten Lungenschaden (Acute Lung Injury) und dem schweren Lungenversagen (ARDS) unterschied.

Die Berlin-Definition des ARDS von 2012 präzisierte die bis dahin geltende Definition. Danach liegt ein ARDS vor bei

- einem Beginn des Lungenversagens innerhalb einer Woche,
- radiologischem Nachweis bilateraler Infiltrate, die nicht vollständig durch Ergüsse, Atelektasen oder Rundherde erklärbar sind,
- Vorliegen eines respiratorischen Versagens, welches nicht durch Herzinsuffizienz oder Hyperhydratation zu erklären ist (The ARDS Definition Task Force et al., 2012).

Dazu teilt sie das Lungenversagen in drei neue Schweregrade ein, die nun auch das ALI mit einschließen. Eine Oxygenierungsstörung ist bei einem PEEP ≥ 5 cmH_2O nun definiert als

mild : PaO_2 / F_IO_2 = 201 - 300 mmHg
moderat : PaO_2 / F_IO_2 = 101 - 200 mmHg
schwer : $PaO_2 / F_IO_2 \leq$ 100 mmHg,

wenn der Patient einen der angegebenen Bereiche des Oxygenierungsindex (PaO_2/F_IO_2) nach Horovitz aufweist (Horovitz et al., 1974).
Diese aktuelle Definition soll die Literatur und Studie zum Thema Lungenversagen vereinheitlichen helfen. Kritik erhielt die Definition da sie die erforderliche Invasivität der Beatmung, die zum Erreichen eines PaO_2/F_IO_2-Quotienten genutzt wird, nicht berücksichtigt. Ein Teil der für diese Arbeit verwendeten Literatur ist vor 2012 entstanden. Nicht alle Quellen berücksichtigen bereits diese neuere Definition, so dass in einigen zitierten Studien zum Beispiel Studiengruppen mit den unterschiedlichen Begriffen ALI oder mild ARDS klassifiziert werden.

1.3.2 Epidemiologie und Relevanz des ARDS

Eine aktuelle internationale multizentrische Studie (LUNG SAFE, 2016) gibt die Prävalenz von ARDS bei der Aufnahme von ITS-Patienten mit 10,4 % an. Dabei entfielen 30 % der Fälle auf mildes ARDS, 46,5 % auf moderates ARDS und 23,4 % auf schweres ARDS (Bellani et al., 2016). Die meisten großen Studien der letzten 20 Jahre mit europäischen Studienkollektiven geben eine Inzidenz für ARDS zwischen 6,3 und 10,1 Fälle / 100.000 Einwohner / Jahr an (Villar et al., 2011, Sigurdsson et al., 2013, Villar et al., 2016, Bellani et al., 2016).

Die Krankenhausletalität des ARDS verbesserte sich seit den 80er Jahren von damals ca. 50 % auf inzwischen rund 40 % im Jahr 2016 (mild ARDS 34,9 %, severe ARDS 46,1 %) (Bellani et al., 2016). Sie stagniert in den letzten Jahren (Sigurdsson et al., 2013). Die Versorgung in universitären Kliniken gegenüber den außeruniversitären Kliniken scheint ein Überlebensvorteil zu sein (Letalität 39 % zu 58 %) (Raymondos et al., 2017).

Als eine der wenigen verfügbaren Langzeitstudien zum Überleben nach ARDS fanden Needham et al. eine 2-Jahres-Letalität von 64 %. Dabei waren ein jüngeres Alter, geringere Krankheitsschwere, weniger Komorbiditäten, weniger Organdysfunktion und Einhaltung von Low-Tidal-Volume Beatmung in der Gruppe der 2-Jahres-Überlebenden festgestellt worden (Needham et al., 2012).

Das Multi-Organversagen ist mit 45,8 % die häufigste Todesursache bei ARDS Patienten (Villar et al., 2011).

1.3.3 Risikofaktoren für ARDS

Die Angaben für die häufigsten Ursachen, Auslöser und Risikofaktoren für ARDS unterscheiden sich bei verschiedenen Autoren (Tabelle 1). Eine der aktuellsten Quellen ist eine Auswertung der LUNG-SAFE Studie, in der das Risiko für das Auftreten eines ARDS durch Pneumonie mit 59 %, durch extrapulmonale Sepsis mit 16 %, durch Aspiration mit 14,2 % und durch nichtkardiogenen Schock mit 7,5 % angegeben wird (Bellani et al., 2016). Die Untersuchung aus dem Jahr 2014 beinhaltet eine erhöhte Rate an H1N1- und anderen Pneumonien im Vergleich zu anderen Autoren.

Villar et al. geben Auslöser und Risiko für Pneumonie mit 42,3 %, Sepsis mit 31,4 % Trauma 9,4 % und Aspiration mit 8,2 % an (Villar et al., 2011).

In der epidemiologischen Auswertung von Entlassungsdaten in den USA wurde bei 30 % der Sepsis-Fälle ein ARDS diagnostiziert (Rubenfeld, 2003).
Auch Sigurdsson et al. finden Pneumonie, Sepsis und postoperative Komplikationen als Auslöser des ARDS (Sigurdsson et al., 2013).

Tabelle 1: Ursachen für ARDS

ARDS Risikofaktoren in %	**Bellani et al.** *(2016) n=3022*	**Villar et al.** *(2011) n=255*	**Sigurdsson et al.** *(2013) n=435*
Pneumonie	59,0	42,3	29,0
Extrapulmonale Sepsis	16,0		
Sepsis		31,4	29,0
Postoperativ			20,0
Aspiration / Ertrinken	14,3	8,2	10,0
Nichtkardiogener Schock	7,5		2,0
Trauma	4,2	9,4	10,0
Bluttransfusion	3,9		4,0
Pankreatitis		4,7	3,0
Intoxikation / Medikamente	1,9	1,6	5,0
Inhalationstrauma	2,3		
sonstige Ursachen	2,7	2,3	8,0

Anmerkung: Ursachen und Auslöser für das Auftreten von ARDS in exemplarischen, epidemiologischen Studien (Bellani et al., 2016, Villar et al., 2011, Sigurdsson et al., 2013)

1.4 Pathophysiologie des ARDS

1.4.1 Verschiedene Alveolenpopulationen und Multiple Hits - Hypothese

Die Inhomogenität der Lunge in der fortschreitenden ARDS-Erkrankung durch Entzündung, Ödembildung und Atelektase kann in bildgebenden Verfahren dargestellt und gemessen werden, bzw. tierexperimentell oder postmortal bestätigt werden. Lungen von Patienten mit ARDS weisen eine geänderte Dynamik auf. Ihre Resistance nimmt zu, ihre Compliance nimmt ab, die Zeitkonstanten sind verlängert.

In einem Editorial entwickelt J.H. Arnold eine Hypothese über drei Alveolenpopulationen mit differenten Eigenschaften während mechanischer Beatmung. Eine Gruppe von Alveolen sei vor allem kollabiert, atelektatisch und bilde konsolidierte Areale – hauptsächlich in (schwerkraft-) abhängigen Regionen. Eine zweite Gruppe habe offene, nur leicht verletzte Lungenanteile. Die dritte Gruppe von Alveolen unter Beatmung werde aus Gewebe an den Grenzen zwischen den Arealen

1 und 2 gebildet und stelle die Alveolen mit dem größten Potential für einen Schaden durch zyklisches Re- und Derekruitment dar (Arnold, 2000).

Eine weitere Modellvorstellung für die Krankheitsentwicklung im ARDS ist die „Second-Hit“-Hypothese. Dabei ist der Erste Treffer („First Hit“) das Initialereignis wie eine Aspiration oder der Beginn einer Pneumonie. Der sekundäre Schaden („Second Hit“) tritt dadurch auf, dass eine vorgeschädigte Lunge anfälliger für weiteren Schaden ist, z. B. durch den mechanischen Stress von Beatmung mit hohem Tidalvolumen, bestimmte Medikamente oder beispielsweise inflammatorische Einflüsse.
Ein dritter Faktor, der zu dem Modell ergänzt werden könnte, ist die pulmonale Inhomogenität und Konsolidierung mit Fibrosierung des Gewebes.

1.4.2 Direkte und indirekte Lungenschäden / Extra- und intrapulmonales ARDS

Auf zellulärer Ebene lassen sich ARDS Ursachen unterscheiden, die zu einer endothelialen (z. B. Sepsis) oder einer epithelialen Schädigung (z. B. Pneumonie) führen (Wiener-Kronish et al., 1991). Durch Verletzung des Alveolarepithels und durch Exsudation von proteinreicher Flüssigkeit in die Alveolen kommt es zur Störung bzw. Inaktivierung der Surfactantfunktion (Matute-Bello et al., 2008, Greene et al., 1999). Auch die Resorption von alveolärer Flüssigkeit ist gestört (Modelska et al., 1999). Durch Ödembildung bei einer Schrankenstörung am Endothel kommt es zu einer Änderung der lokalen Lungencompliance und einer Störung der Oxygenierung durch eine Erhöhung der Diffusionsstrecke.

Die Autoren der AECC-Definition schlugen vor, Risikokategorien für das Auftreten von ARDS auch über die Ursachen der Krankheits-Genese zu bewerten und teilten dazu ARDS Risikogruppen nach direktem (intrapulmonalem) und indirektem (extrapulmonalem) ARDS ein (Bernard et al., 1994, Rocco, 2008).
Intrapulmonales/direktes ARDS lässt sich danach auf Ursachen mit direkter Wirkung am Lungenparenchym zurückführen. In der Folge einer Aspiration von Magensaft kommt es zum Beispiel zur lokalen Inflammation an Alveolen und kleinen luftführenden Gefäßen, die eine Gasaustauschstörung hervorruft.
Extrapulmonales/indirektes ARDS hat einen Krankheitsfokus außerhalb der Lunge. Die Ursachen können eine primär extrapulmonale Sepsis, schwere Verletzungen

abseits des Thorax, Massentransfusions-Komplikationen oder Ähnliches sein. Metabolite und Entzündungsmediatoren werden dabei mit dem Blut in die Lunge transportiert. Sie aktivieren lokal proinflammatorische Zellen und setzen Entzündungskaskaden in Gang (Hecker et al., 2012, Lucas et al., 2009). In beiden Fällen wird durch die Inflammation die lokale Zellfunktion gestört, was sich z. B. in einer reduzierten Surfactantproduktion zeigt.

1.4.3 Inflammation und Biotrauma

Die frühe Phase des ARDS ist durch die Einwanderung von Leukozyten aus der Blutstrombahn in die Alveolen gekennzeichnet nach deren Aktivierung durch Makrophagen, Alveolarepithel und Gefäßendothel. Mediatoren wie Tumornekrosefaktor TNFα, Interleukine IL-1β und IL-8 werden anschließend aus Leukozyten freigesetzt. Durch die lokalen Reaktionen von Makrophagen, Alveolarepithel und Gefäßendothel auf Pathogene oder mechanische Reizung (z. B. durch Overdistention) werden regional Inflammationsmediatoren und Zytokine freigesetzt. Diese Moleküle disseminieren über den Blutstrom und können auch Entzündungsreaktionen in entfernten Organsystemen hervorrufen. Man spricht dabei vom Remote Organ Failure oder Organ Crosstalk (Quilez et al., 2012).

Proteinreiche Flüssigkeit sammelt sich in der exsudativen Phase, wie in Abschnitt 1.4.2 beschrieben, als interstitielles und alveoläres Lungenödem und bildet ein Milieu, in dem unter Einfluss der Zytokine, Sauerstoffderivate und anderer Mediatoren Proteasen und neutrophile Granulozyten aktiviert werden und damit der fibrotische Umbau beginnt (Bitterman, 1992, Marshall et al., 1998). Mit der Dauer der Funktionsstörung der Lunge steigt das Risiko für das Entstehen bzw. das Ausmaß der Fibrosierung des Lungengerüsts.

1.4.4 Atelektasen und Shuntvolumen

Infolge von Atelektasen kommt es in den betroffenen Lungenarealen zu einer geringeren O_2-Aufnahme. Die physiologische Reaktion auf eine relative regionale Hypoxie der Lunge ist eine Vasokonstriktion der pulmonalarteriellen Gefäße (Euler und Liljestrand, 1946). Dadurch ist der Blutfluss in dem betroffenen Areal reduziert. Bei gleichem Gesamtfluss nimmt dadurch der Blutfluss in relativ besser belüfteten Arealen

zu, jedoch auch in kollateralen Blutgefäßen. Man spricht von einem intrapulmonalen Rechts-links-Shunt, bei dem ein Teil des Blutes, das durch die Lunge fließt, nicht mehr am Gasaustausch teilnimmt. So kommt es zu einem Missverhältnis von Ventilation und Perfusion.

1.4.5 Overdistention, Scherkräfte und Infiltrate

Beatmungsassoziierte Parenchymschäden (Ventilator Induced Lung Injury – VILI) können in pathologisch veränderten Lungen bereits bei geringeren Beatmungsdrücken auftreten bzw. „normale“ Beatmungsdrücke können bereits Schäden verursachen. Lungeninfiltrate ändern die Mechanik der Lunge und erleichtern Alveolarkollaps, wodurch die Compliance sinkt, also die Dehnung der Lunge höhere Kraft erfordert. Extravasale Flüssigkeit folgt der Schwerkraft und sammelt sich unten – d. h. in Rückenlage dorsal. Man spricht von (schwerkraft-) abhängigen und unabhängigen Arealen.

Ein dorsaler Alveolarkollaps führt zu vermehrter, ventraler Ventilation. Die ungleichmäßige Verteilung der Ventilation besteht sowohl zwischen zentralen und peripheren Regionen als auch zwischen ventral und dorsal. Um einmal kollabierte alveolären Areale wiederzueröffnen ist ein hoher Öffnungsdruck von etwa 55 cmH_2O erforderlich (Oczenski et al., 2008).

Legt man einen Beatmungsdruck an eine inhomogen belüftete Lunge an, so verteilen sich Luftvolumen und resultierender Druck antiproportional zum Widerstand auf geöffnete und teilkollabierte Lungenareale. Die offenen Alveolen nehmen anteilig ein größeres Volumen auf. Dies resultiert in einer höheren Druckbelastung und Scherkraft auf das Gewebe und kann zu Überblähung (Overdistension) der noch freien Areale führen (Cressoni et al., 2016). Es ist überdies bekannt, dass an den Grenzen von kollabierten zu entfalteten Alveolen im ARDS etwa 2-3 mal höhere Scherkräfte auf die Alveolarwände wirken als in einer gesunden homogen belüfteten adulten Lunge (Mead et al., 1970, Hecker et al., 2012).

Ist der PEEP niedriger als der alveoläre Öffnungsdruck, werden die Alveolen mit jeder Beatmung geöffnet und es kommt zur Repetitive Alveolar Collapse and Expansion (RACE). Zusammen mit einer erhöhten Atemfrequenz begünstigt dies eine Parenchymschädigung (Nieman et al., 2017).

Im schweren ARDS kann durch die beschriebenen Mechanismen eine sog. Multikompartment-Lunge entstehen, in der die Lungenkompartimente unterschiedliche

Druck-Volumen-Beziehungen und Zeitkonstanten für die Ventilation haben (Oczenski et al., 2008). Dies lässt sich an ARDS Patienten und im Modell beobachten (Pulletz et al., 2012a, Kallet und Katz, 2003, Markstaller et al., 2001).

1.5 Strategien in der ARDS Therapie

Die zeitgemäße Therapie von Krankheit mit vorgeschädigter Lunge wie im ARDS erfordert ein multimodales Konzept, das verschiedene Komponenten vereint. Dazu zählen unter anderem die Einstellung der mechanischen Beatmung mit einer engen Kontrolle von Tidalvolumen, PEEP, ΔP und gegebenenfalls einer permissiven Hyperkapnie sowie gleichzeitig die Lagerung des Patienten, Infektsuche/sanierung, Volumentherapie, Ernährung, Delirtherapie sowie die Behandlung weiterer von Sepsis oder Grunderkrankung betroffener Organsysteme. Auf Grundlage eines besseren Verständnisses der Pathomechanismen des ARDS werden in der Fachliteratur verschiedene Beatmungskonzepte diskutiert, die bisweilen unterschiedliche Behandlungsziele anstreben.
Die vorliegende Arbeit konzentriert sich auf Varianten der mechanischen Beatmung.

1.5.1 Mechanische Beatmung von Patienten mit ARDS

Bei der Beatmung von Patienten mit ARDS werden viele Konzepte in Einklang gebracht und dem jeweiligen Patienten und seinem individuellen Krankheitsverlauf angepasst. Im Folgenden sollen einige der Therapieprinzipien kurz vorgestellt werden und dabei insbesondere auf die Low-Tidal-Volume Beatmung, die Anwendung von PEEP, den Driving Pressure und das alveoläre Rekruitmentmanöver als Strategien in der mechanischen Beatmung von ARDS Patienten eingegangen werden.
Auf europäischen Intensivstationen werden ARDS Patienten seit vielen Jahren zum weit überwiegenden Teil mit Variationen von druckkontrollierter Beatmung beatmet. Dem Einsatz von 82 % druckkontrollierten Beatmungsmodi stehen etwa 5 % volumenkontrollierte Modi gegenüber (Raymondos et al., 2017).

1.5.2 Positiver endexspiratorischer Druck - PEEP

Mit den meisten Beatmungsmodi kann ein positives endexspiratorisches Druckniveau (PEEP) kombiniert werden (Abbildung 2). Der PEEP und ein dazu proportionales

Volumen bleiben durch ein Ventil am Exspirationsschenkel des Beatmungssystems in den Atemwegen über das Ende der Ausatmung hinaus bestehen. In moderaten Druckbereichen ist die funktionelle Residualkapazität unter Wirkung des PEEP erhöht. Er wirkt dann als Gegenkraft zur Elastance der Lunge.

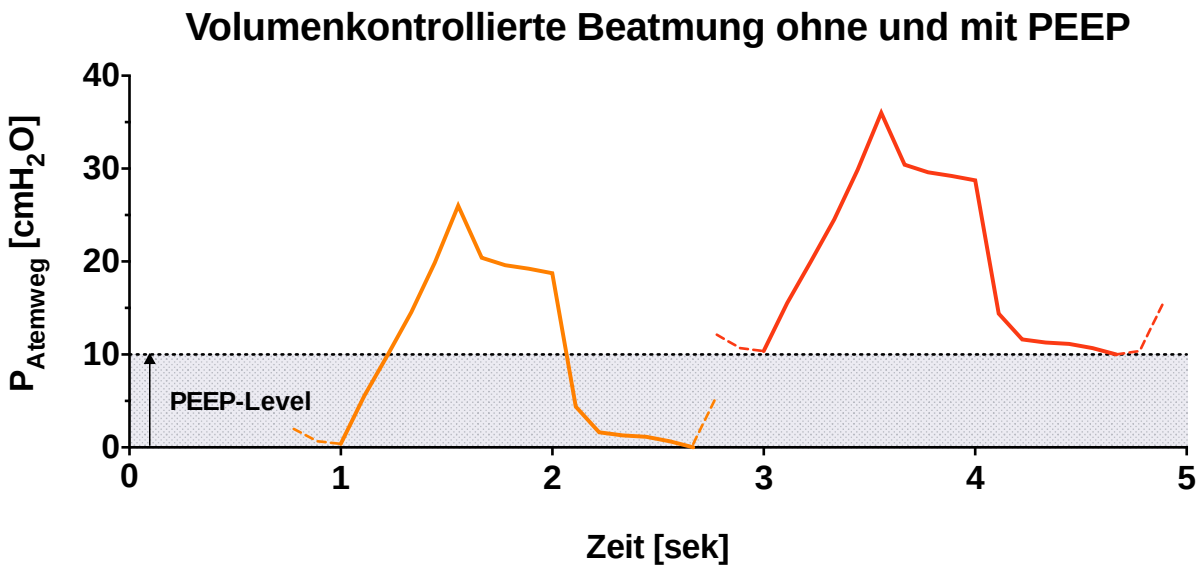


Abbildung 2: Beatmungskurven ohne und mit PEEP

Dargestellt ist ein Druck-Zeit-Diagramm mit zwei Beispielen für Druckkurvenverläufe bei Beatmung ohne PEEP (positiv endexspiratorischer Druck; links) und mit einem PEEP von 10 cmH_2O (rechts).

Oberhalb eines individuellen PEEP kommt es während der Exspiration nicht mehr zu einem Kollaps der Alveolen. Dieses Niveau wird als Open-Lung PEEP bezeichnet.
Die statische Druck-Volumen-Beziehung ändert sich abhängig vom Dehnungszustand des respiratorischen Systems (Lunge und Thorax), bzw. vom applizierten Volumen über der funktionellen Residualkapazität (FRC). Das heißt eine Vordehnung entlang der Hysteresekurve der Lunge durch einen PEEP senkt die Compliance der Lunge. Für die Inspiration oberhalb des PEEP ist dann weniger Kraft für ein bestimmtes Volumen nötig (vgl. Larsen et al., 2018, S.274).

Bestimmt man mit einer aufsteigenden Reihe von appliziertem Volumen (inspiratorisch) den Druck im respiratorischen System, so erhält man eine typische sigmoidale Kurve, die zwei markante Punkte mit Änderungen der Steigung zeigt – einen oberen (Upper Inflection Point = UIP) und einen unteren Inflektionspunkt (Lower Inflection Point = LIP) (Abbildung 3). Diese Punkte entsprechen mathematisch zwar

nicht den Wendepunkten (Inflection Points) der Druck-Volumen-Kurven, sie werden aber im Sprachgebrauch so betitelt.

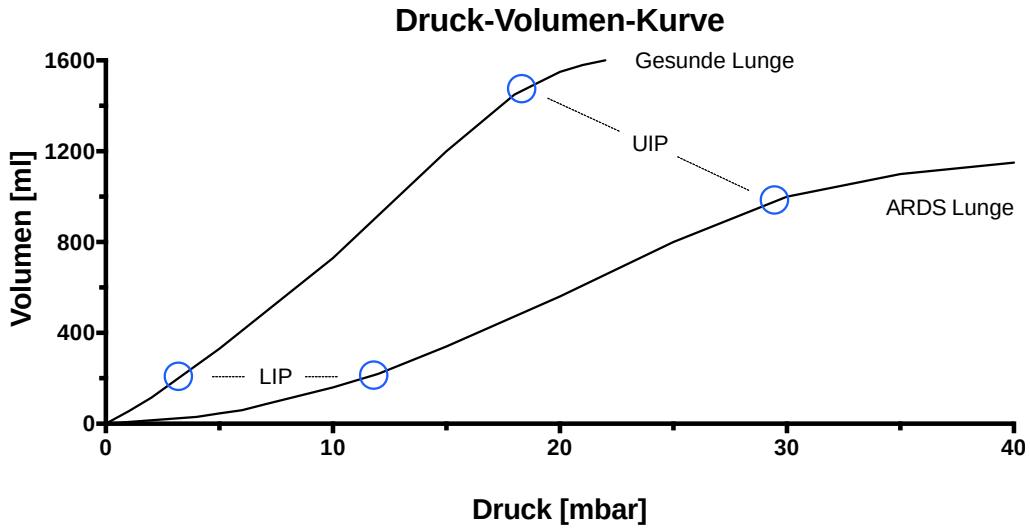


Abbildung 3: Schematische Druck-Volumen-Kurve, gesunde und kranke Lunge
Schematische Darstellung der inspirativen Schenkel von Druck-Volumen-Kurven bei physiologisch gesunder Lunge und bei surfactantdepletierter, ARDS erkrankter Lunge: auf der Abszisse ist das applizierte Volumen zusätzlich zur funktionellen Residualkapazität (FRC) abgetragen. Die Kreismarkierungen kennzeichnen die Regionen der oberen Inflektionspunkte (UIP) bzw. der unteren Inflektionspunkte (LIP) der jeweiligen Druck-Volumen-Kurven (nach Larsen et al., 2018).

Bleiben die Eigenschaften des Systems gleich, dann ergibt sich auf der Kurve ein steiler Abschnitt zwischen den Inflektionspunkten, in welchem die nötige Kraft pro appliziertem Volumen geringer ist. Die korrespondierende Kraft der Region um den unteren Inflektionspunkt entspricht etwa dem Eröffnungsdruck von kollabierten Lungenarealen. In der Region des oberen Inflektionspunkts auf der individuellen Druck-Volumen-Kurve liegt der Druckbereich, in dem es zunehmend zur Überdehnung des Lungengewebes kommt.
Im ARDS nimmt die Elastance zu, die Compliance nimmt ab und die Druck-Volumen-Kurve der Lunge wird flacher (rechte Kurve in Abbildung 3). Wenn das Tidalvolumen konstant bleiben soll, ist also mehr Kraft pro Volumen nötig.
Um das Risiko eines Schadens durch zyklischen Alveolarkollaps und Wiedereröffnung zu reduzieren, wird ein PEEP oberhalb des Lower Inflection Points gewählt (Open-Lung PEEP). Damit dabei die auf das Lungengewebe einwirkenden Kräfte aus der mechanischen Beatmung so gering wie möglich bleiben, wird versucht, einen „Least-

PEEP“ möglichst dicht oberhalb des Lower Inflection Point zu wählen, ohne einen Alveolarkollaps zu riskieren (vgl. Larsen et al., 2018, S. 450).

1.5.3 Hämodynamische Effekte der PEEP Beatmung

Die Änderung des intrathorakalen Drucks durch die Anwendung von PEEP hat einen Einfluss auf den zentralvenösen Blutstrom. Eine Erhöhung des intrathorakalen Drucks über die normalen 2-6 mmHg bewirkt eine Drucksteigerung in der V. cava sup. und inf. Es kommt zum Rückstau in die zuführenden venösen Gefäße wie V. jug. und V. porta. Dies führt zu einem reduzierten Rückstrom zum rechten Vorhof und somit einer reduzierten Füllung und Vorlast und konsekutiv einer verringerten rechtskardialen Auswurfleistung (Frank-Starling-Mechanismus).

Auch der Druck auf die A. pulmonalis und insbesondere auf die nachfolgenden Lungengefäße als Teile des thorakalen Kompartiments ist erhöht. Es steigt darin der Widerstand und so die Nachlast des rechten Ventrikels. Dieser Effekt setzt sich zum linken Vorhof fort und führt über den beschriebenen Mechanismus ebenfalls zu einer Reduktion des linksventrikulären Schlagvolumens (Viquerat et al., 1983). Den führenden Effekt auf die verringerte linksventrikuläre Auswurfleistung führten Jardin et al. auf die Links-Verlagerung des Ventrikelseptums und das damit verbundene geringere LV-Füllvolumen zurück (Jardin et al., 1991). Insbesondere kurzzeitige Änderungen können schlecht kompensiert werden.

Beim gesunden Erwachsenen ist der systolische pulmonalarterielle Druck (PAP) 15-25 mmHg (Schmidt et al., 2011). Im schweren ARDS kann jedoch ein aus respiratorischer Sicht sinnvolles PEEP-Niveau ebenfalls 25 mmHg betragen.

Der spontanatmende Mensch erhöht durch die Bewegung des Zwerchfells in der Inspiration den intraabdominellen Druck und befördert damit einen Teil des Blutes aus der V. cava abdominalis in den Thorax. Dieser Mechanismus ist während mechanischer Druckbeatmung deutlich geringer.

1.5.4 Low-Tidal-Volume Beatmung

Der Low-Tidal-Volume Beatmung liegt die pathophysiologische Erkenntnis zugrunde, dass die funktionelle Residualkapazität bei Patienten mit ARDS abnimmt und vorgeschädigte Lungen, wie sie sich im Lungenversagen und auch schon in den Vorstufen finden, empfindlicher auf hohe Beatmungsdrücke reagieren als gesunde

adulte Lungen (Dreyfuss et al., 1988, Gattinoni et al., 1987). Im ausgeprägten ARDS steht für die Beatmung in tolerablen Grenzen nur noch ein Lungenvolumen zur Verfügung wie es beispielsweise bei Kleinkindern physiologisch ist (Gattinoni und Pesenti, 1987). Mit dem sogenannten „Baby-Lung“-Konzept versucht man durch angepasste, niedrige Atemzugvolumina den mechanischen Stress auf das Gewebe zu verringern.
Um bei der individuellen Einstellung der Beatmung den Einfluss der Körpermasse und des Lebensstils zu minimieren ohne die Lunge zu vermessen, bezieht man sich beim erwachsenen Menschen unabhängig vom tatsächlichen Körpergewicht auf das vorhergesagte Körpergewicht (Predicted Body Weight, PBW) oder das ideale Körpergewicht (Ideales KG) (The ARDS Network et al., 2000, Larsen et al., 2018).
Ein wichtiger Meilenstein für die ARDS Beatmung waren die Ergebnisse der ARMA Studie, in der 861 Patienten zwischen 1996 - 1999 prospektiv in 2 Gruppen randomisiert wurden (The ARDS Network et al., 2000). Verglichen wurden unter anderem die Krankenhausmortalität und die beatmungsfreien Tage nach 28 Tagen, wenn die Patienten volumenkontrollierte Beatmung mit 12 ml/kgKG V_T (mit P_{Plat} 45 - 50 cmH_2O) oder 6 ml/kgKG V_T (mit 25 - 30 cmH_2O P_{Plat}) bezogen auf ihr ideales Körpergewicht erhalten hatten. Es konnte ein deutlicher Überlebensvorteil, eine Reduktion der Beatmungszeit und eine geringere Multiorgandysfunktion gezeigt und in nachfolgenden Studien bestätigt werden. In der ARDS Therapie ist die Low-Tidal-Volume Beatmung seither fester Bestandteil der Beatmungsregime.

In den folgenden Jahren führten mehrere Arbeitsgruppen Vergleiche von unterschiedlichen PEEP Niveaus unter Einhaltung von Low-Tidal-Volume Beatmung durch. Villar et. al. veröffentlichten Versuche, in denen ein Überlebensvorteil bei der Beatmung mit High PEEP / Low-Tidal-Volume mit 7 ml/kgKG und mittlerem PEEP von 13 cmH_2O gegenüber der Kontrolle mit V_T 10 ml/kgKG und PEEP 10 cmH_2O gezeigt werden konnte (Villar et al., 2006). Brower et. al. verglichen High vs. Low PEEP im ARDS und konnten in ihrem Ansatz den protektiven Effekt der Low-Tidal-Volume Beatmung mit 6 ml/kgKG bestätigen. Sie konnten jedoch keinen signifikanten Unterschied zwischen einem PEEP von 8 zu 13 cmH_2O feststellen (Brower et al., 2004).

Größere randomisierte kontrollierte Studien (RCTs), die Unterschiede im Outcome zwischen 8, 6 und 4 ml/kgKG V_T vergleichen, sind derzeit nicht in Aussicht (Jaswal et al., 2014). Einzelne Studien mit kleinen Versuchsgruppen von ca. 10 Patienten konnten die Machbarkeit von Ultra-Low V_T mit 4 ml/kg zeigen (Retamal et al., 2013). Andere Autoren nahmen zur Stabilisierung der Blutgase extrakorporale Verfahren zu Hilfe (Parrilla et al., 2015). Ergebnisse solcher Studien könnten die Beatmungsziele zukünftig weiter präzisieren. Sie benötigen allerdings Bestätigung in größeren RCTs.

1.5.5 Permissive Hyperkapnie und Atemfrequenz

Mit dem Low-Tidal-Volume Ansatz im Fokus der Therapie kann in einigen Situationen mit dem erzielten Tidalvolumen keine ausreichende Decarboxylierung erreicht werden. Wird der $PaCO_2$ oberhalb der Normwerte 35-45 mmHg zu Gunsten einer lungenprotektiven Beatmung toleriert, spricht man von permissiver Hyperkapnie. Wie in Abschnitt 1.4.5 dargelegt, kann Overdistension durch ein zu großes Tidalvolumen das Entstehen von VILI begünstigen. Somit kann die permissive Hyperkapnie eine sinnvolle Strategie sein, um das Risiko für ein Baro- oder Volumentrauma zu reduzieren. Folgen von Hyperkapnie sind die Azidose, ein Anstieg des pulmonalarteriellen Widerstands und eine Zunahme des Hirndrucks in Folge einer zerebralen Vasodilatation mit Perfusionssteigerung, was bei der individuellen Risikoabwägung gegen das Risiko von VILI berücksichtigt werden muss. Soll ein hohes Tidalvolumen und ein hoher Beatmungsdruck vermieden werden, ist ein verbleibender Freiheitsgrad der mechanischen Beatmung die Atemfrequenz. Ist das Tidalvolumen oberhalb der Totraumventilation eingestellt, so kann eine höhere Atemfrequenz die CO_2-Elimination steigern.

1.5.6 Alveoläres Rekruitment

Um bereits kollabierte Alveolen wieder zu eröffnen ist ein hoher Beatmungsdruck notwendig. Um den Widerstand der Oberflächenspannung zwischen alveolärer Membran mit dem im ARDS veränderten Flüssigkeitsfilm und der Luft zu überwinden, muss ein Eröffnungsdruck von ca. 50 cmH_2O in die Lunge appliziert werden. Anschließend soll mit einem adäquaten PEEP von z. B. 20 cmH_2O ein erneutes Kollabieren der Alveolen verhindert werden.

Kontroversen bestehen darüber, mit welchem Regime geschädigte Lungen geöffnet werden sollten und ob bereits kollabierte Alveolen durch nur kurzzeitiges Rekrutieren zusammen mit PEEP-Niveaus knapp oberhalb des Öffnungsdrucks effektiv rekrutiert werden.

Lichtwarck-Aschoff et al. verglichen nach bronchoalveolärer Lavage bei PEEP von 16 cmH_2O und alveolärem Rekruitment mit 55 cmH_2O 5 verschiedene druckkontrollierte Beatmungsmodi und Einstellungen, die einen Intrinsic-PEEP über 5-10 min erzeugten. Sie zeigten, dass nach einer solchen Intervention die Beatmung mit einer geringeren Druckamplitude (16-23 cmH_2O über PEEP 16) für gute Oxygenierung (PaO_2 > 300 mmHg) genügte im Vergleich zu Modi mit reduziertem PEEP (Lichtwarck-Aschoff et al., 1992).

Kondensiert wurden diese Komponenten zum Open-Lung-Management von Lachmann. Unter einem „Lachmann-Manöver“ versteht man heute die Applikation von 45-60 cmH_2O pulmonalem Druck über einen Tubus bei einem relaxierten Patienten für 10-30 s und anschließend das Zurückfallen auf einen angepassten PEEP von 16-23 cmH_2O für 10 min (Lachmann, 1992).

Neben der beschriebenen Sustained Inflation Rekrutierung - gehaltene Inspiration mit erhöhtem P_{Insp} für bis zu 60 s und der Einsatz von adjustiertem PEEP - sind verschiedene Variationen von Rekruitmentstrategien in Studien erprobt und beschrieben worden. Dazu zählen Seufzer-Atmung, konsekutive Beatmungen mit erhöhtem P_{Plat} oder einer ansteigenden PEEP- und PIP-Reihe, und die Beatmung mit variablen Tidalvolumina zwischen einzelnen Atemzügen (Rocco et al., 2010, Cavalcanti et al., 2017).

Ein Rekruitmentmanöver birgt das Risiko eines Pneumothoraxes und kurzzeitiger kardialer Dekompensation (siehe auch Abschnitt 4.3.4). Allerdings begünstigt eine Rekrutierung insbesondere der dorsalen, abhängigen Lungenregionen und eine Stabilisierung der geöffneten Alveolen ein ausgeglichenes ventro-dorsales Ventilationsverhältnis, größere Gasaustauschfläche und durch höheren hydrostatischen Druck in den betroffenen Regionen auch eine verringerte Transsudation und Ödembildung.

In der Literatur der vergangenen Jahre werden verschiedene Methoden diskutiert, wie ein Rekruitment am schonendsten und effektivsten durchgeführt werden kann.

Odenstedt et al. testeten im porcinen Versuch langsame Rekruitmentmanöver über 15 min mit 15 cmH_2O und fanden ein gleichwertiges Ergebnis verglichen mit konventionellen Rekruitmentmanövern sowohl im Gasaustausch als auch in der regionalen Verteilung der Ventilation nach Rekruitmentmanövern (Odenstedt et al., 2005, Bein, 2005).
Das Studiendesign der durchgeführten und hier vorgestellten Arbeit ähnelt bewusst der Veröffentlichung von Spieth et al. aus dem Jahre 2011. Auch sie verglichen das ARDSNetwork Protokoll direkt mit einem Protokoll nach Open-Lung-Approach in einem Versuch an juvenilen Schweinen. Sie konnten bei der Open-Lung Gruppe einen höheren Atemwegsmitteldruck mit verbesserter Oxygenierung und verringertem pulmonalen Shuntvolumen nachweisen (Spieth et al., 2011).
Kacmarek et al. finden in ihrer relativ kleinen (n = 99/101) multizentrischen klinischen Studie von 2015 einen Trend für besseres Überleben mit Open-Lung-Approach vs. ARDSNet sowie eine geringere Rate an Hypoxämie als Todesursache. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede der Komplikationsraten (Kacmarek et al., 2016).

In Tierversuchen konnte eine Verbesserung des Gasaustausches und der regionalen Ventilationsverteilung durch Rekruitmentmanöver im Vergleich zu konventioneller Beatmung gezeigt werden. Es existieren verschiedene Methoden für die Durchführung von Rekruitmentmanövern. Eine universelle Überlegenheit einer Methode ist bisher nicht belegt.
Bei Patienten mit ARDS können OLA Beatmungsstrategien in einigen Studien Überlebensvorteile ohne erhöhte Komplikationsraten zeigen. Der klinische Einsatz von Rekruitmentmanövern wird aufgrund der heterogenen Ätiologien des ARDS und dem unterschiedlichen Ansprechverhalten der behandelten Lungen und der assoziierten Risiken weiterhin kontrovers diskutiert.

1.5.7 Beatmungsdruckamplitude – Driving Pressure

Der Driving Pressure wurde als wichtiger Parameter identifiziert, dessen Verminderung zu einem verbesserten Überleben führte, wenn ansonsten die Prinzipien der Low-Tidal-Volume Beatmung eingehalten wurden (Amato et al., 2015).
Der Driving Pressure (effektiver Beatmungsdruck) ist das Verhältnis von Tidalvolumen zur Compliance des respiratorischen Systems (V_T / C_{RS}). Dies entspricht der Differenz

aus endinspiratorischem Atemwegsdruck bzw. Plateaudruck und endexspiratorischem Atemwegsdruck (P_{Plat} - PEEP).
Während druckkontrollierter Beatmung (PCV) bleibt das Druckniveau nach Anstieg auf den Zieldruck konstant und ohne Druckspitze bis zur Exspiration, so dass P_{Insp} oder P_{Max} mit P_{Plat} gleichgesetzt werden kann (s. linke Kurve in Abbildung 4).

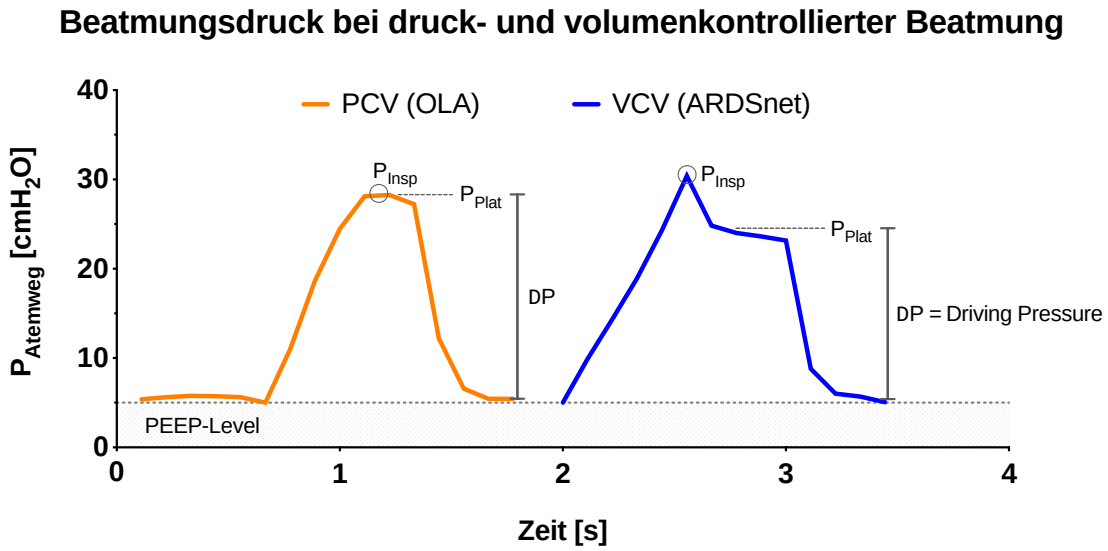


Abbildung 4: Beatmungsdruckkurven bei PCV und VCV
Druck-Zeit-Diagramm mit exemplarischen Druckkurven von druckkontrollierter Beatmung (PCV) und volumenkontrollierter Beatmung (VCV); P_{Insp} = Beatmungsspitzendruck, P_{Plat} = Plateaudruck, ΔP = Driving Pressure

Bei volumenkontrollierter Beatmung (VCV) kommt es zu Beginn der Inspiration häufig zu einer Druckspitze über Plateaudruck (s. rechte Kurve in Abbildung 4). Auch hier wird mit P_{Plat} und nicht mit P_{Insp} gerechnet.

Es gilt: $\Delta p = \frac{V_T}{C_{RS}}$

da $C_{RS} = \frac{V_T}{(P_{Insp} - PEEP)}$ ist, gilt $\Delta p = \frac{V_T \times P_{Insp} - PEEP}{V_T}$ → $\Delta p = P_{Insp} - PEEP$

Die Compliance des respiratorischen Systems variiert mit der ARDS Krankheitsschwere. Davon abhängig ändert sich also V_T bei definiertem ΔP.

Amato et. al. veröffentlichten 2015 eine Sekundäranalyse von Humanversuchsstudien, bei denen mit höheren als traditionellen PEEP-Werten beatmet wurde, um Alveolen offen zu halten und zyklischen Alveolarkollaps und Wiedereröffnung zu verhindern. Für

Responder, also Patienten bei denen ein höherer PEEP die arterielle Blutoxygenierung verbesserte, konnte ein verbessertes Überleben gezeigt werden. Dabei wurde die Verminderung des Driving Pressure unter Einhaltung der Low-Tidal-Volume Beatmung als ein Faktor identifiziert, der mit einer höheren Überlebenswahrscheinlichkeit assoziiert war. Ein „sicherer Bereich“ kann jedoch derzeit nicht definiert werden. Er ist immer abhängig von der Pathologie der individuellen Lunge und dem entstehenden transpulmonalen Druck.

Auch in der 2018 veröffentlichten Subgruppenanalyse der VENTILA-Studie findet sich ein Trend zu besserem Überleben bei einem niedrigeren mittleren Driving Pressure von 15 gegenüber 17 cmH_2O. Dabei wurde auch ein relativ höherer PEEP (11,7 zu 9,7 cmH_2O) angewendet (Raymondos et al., 2017).

Die Amplitude der zyklischen Alveolarwanddehnung scheint innerhalb bestimmter Grenzen für das Überleben wichtiger zu sein als der absolute Beatmungsdruck.

1.5.8 Lagerungstherapie im ARDS

Schwerkranke, sedierte Patienten ohne eigenen Bewegungsantrieb liegen in der Regel auf dem Rücken. Zur Förderung der Hautdurchblutung und Dekubitusprophylaxe werden Patienten im Wechsel seitengelagert, mikrogelagert und die Auflagefläche wird mit modernen Luftkammermatratzen variiert.

Wie in Abschnitt 1.4.5 beschrieben sammelt sich extravasale Flüssigkeit in Rückenlage in den dorsalen abhängigen Lungenregionen. Durch die lange kranio-kaudale Ausdehnung der Lunge liegt ein großer Teil des Lungenvolumens dorsal (Abbildung 5). Ödem in den abhängigen Regionen führt durch die dorsale Flüssigkeitsverteilung zu vermehrt ventraler Ventilation und zu einer Zunahme des Lungengewichts.

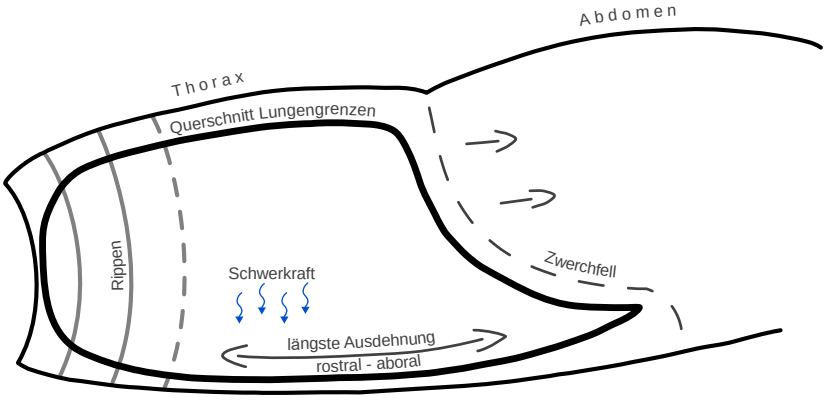


Abbildung 5: Lunge und Thorax im Längsschnitt

Die schematische Darstellung eines Längsschnitts durch den Thorax in Rückenlage zeigt die lange dorsale Ausdehnung der Lunge beim Schwein und Menschen und den Schwerkraftgradienten.

Durch intermittierende Bauchlagerungen können abhängige Regionen entlastet und die Ventilation stabilisiert werden. Es konnte ein Überlebensvorteil bei Patienten mit ausgeprägter Hypoxie in einem schweren ARDS (PaO_2/F_IO_2 < 100 mmHg) durch Bauchlagerung gezeigt werden, nicht aber für Patienten mit PaO_2/F_IO_2 ≥ 100 mmHg (Sud et al., 2010, Gattinoni et al., 2010).

Für die Kombination von Bauchlagerungen mit einer Low-Tidal-Volume Beatmung konnte in einer Metaanalyse eine verbesserte 60-Tage-Mortalität (Beitler et al., 2014) bzw. 90-Tage-Mortalität gezeigt werden (Guerin et al., 2013).

1.5.9 Extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO)

Eine wichtige Ergänzung der Ventilation in der Therapie des schweren ARDS ist die extrakorporale Membranoxygenierung als Reserveverfahren. Bei der ECMO wird dem Körper Blut aus Arterie oder Vene entnommen und in einem geschlossenen System über eine semipermeable Membran geleitet, an der Sauerstoff zugeführt und CO_2 eliminiert wird. Das Blut wird veno-venös gepumpt – ähnlich einer Herz-Lungen-Maschine – oder passiv arterio-venös mit systemischem Blutdruck zurückgeleitet.

Trotz vitaler Risiken wie Infektion, Thrombembolie oder Hämorrhagie kann durch den extrakorporalen Gasaustausch eine Phase des schweren ARDS überbrückt werden. Dies erlaubt eine Beatmung mit Low-Tidal-Volume während der ECMO-Therapie.

1.6 Closed-Loop Beatmung und Anwendungsoptionen

Eine Closed-Loop verwendet Informationen aus dem Feedback eines erzeugten Prozesses (Input) und passt Steuergrößen je nach Größe der Abweichung des Feedbacks vom erwarteten Messwert automatisiert an (Output) (nach Chatburn, 2004). Die zu treffende Anpassung ist im System als Regel hinterlegt oder erfolgt diskret entlang einer Skala innerhalb definierter Grenzen. Als Schaltsignal für den nächsten Kontrollzyklus der Loop kann z. B. ein zeitliches Intervall oder die Über-/ Unterschreitung eines Grenzwertes dienen.

Closed-Loop Systeme könnten bei entstehenden Versorgungslücken ergänzend eingesetzt werden.
Die Änderungen der Inflammation, der Verteilung von Ödem und Infiltrat führen zu einer hohen Dynamik des ARDS mit wechselnden Anforderungen an die Beatmung. Verzögerungen im Therapieablauf führen jedoch zu einer Konsolidierung des Lungenversagens und nachfolgend verlängertem Weaning und ITS Aufenthalt (Pronovost et al., 2002). Die Anforderungen an Mitarbeiter auf Intensivstationen werden vielfältiger und die Morbidität der Patienten steigt.
Etwa 42 % aller Intensivpatienten deutschlandweit sind beatmungspflichtig (Moerer et al., 2007). Eine Steigerung der Fallzahlen und eine damit verbundene Kostensteigerung wird erwartet (Cox et al., 2007, Zilberberg und Shorr, 2008). Dabei machen die Personalkosten rund 56 % der Kosten einer Intensivstation aus (Moerer et al., 2007). Die demographische Entwicklung lässt einen relativen Engpass qualifizierter Beatmungsspezialisten erwarten, obwohl bekannt ist, dass bei niedrigerer (qualifizierter) Personaldichte die Mortalität der Intensivpatienten auf einer Station höher ist und das Risiko für längere Verweildauern steigt (Angus, 2000, Gershengorn et al., 2017, Neuraz et al., 2015, Pronovost et al., 2002).

Bestehende automatisierte Beatmungssysteme (hier Intellivent®) können Zielgrenzen von Beatmungsparametern besser gewährleisten als konventionelle Beatmung (optimale Beatmung in 12 % vs. 89,5 % der Zeit) (Lellouche et al., 2013). Bei bestehenden automatisierten Weaning-Systemen (Smartcare/PS®; ASV) sind weniger Interventionen nötig als bei konventioneller Beatmung (148 vs. 5 über 5 h) und auch die Anzahl der Alarme kann reduziert werden (Schädler et al., 2012, Petter et al., 2003).

Bei steigenden Anforderungen, steigendem Patientenaufkommen mit höherer Morbidität und Personalengpässen können Closed-Loop Systeme die Versorgung möglicherweise sinnvoll ergänzen und den Behandlern mehr Aufmerksamkeit für andere Therapieaspekte ermöglichen.

1.7 Fragestellungen

Das Krankheitsbild des ARDS hat eine Vielzahl möglicher Ursachen. Unterschiedliche Pathomechanismen wirken zusammen und machen die Therapie komplex. Die Mortalitätsrate der Patienten stagniert seit einigen Jahren um 40 %.

Die Einhaltung von bewährten Beatmungsstrategien wie Low-Tidal-Volume, adäquatem PEEP und begrenztem Driving Pressure gelten aktuell als protektive Variablen der Beatmung von Patienten mit ARDS. Nicht eindeutig sind jedoch die Studien zu Nutzen und Risiken verschiedener Strategien von alveolärem Rekruitment.

Der Einsatz von automatisierten Beatmungssystemen könnte zu einer Verbesserung der Therapie von Patienten im ARDS durch konsequente Umsetzung aktueller Erkenntnisse über Beatmung führen, die Mortalität senken und zukünftig helfen Ressourcen der Gesundheitsysteme zu schonen.

Diese Arbeit soll ein Beatmungsprotokoll, welches eine Rekruitmentstrategie mit Low-Tidal-Volume Beatmung und adäquaten PEEP-Einstellungen kombiniert, im Labor zur Anwendung bringen.

Die Untersuchung soll zunächst feststellen, ob mit diesem Open-Lung basierten Protokoll eine automatisierte Closed-Loop Beatmung möglich ist.

Das automatisierte Closed-Loop Open-Lung Protokoll soll direkt mit einem bereits etablierten automatisierten Closed-Loop ARDS Network Protokoll verglichen werden.

Dazu wird ein lavageinduziertes ARDS Tiermodell gewählt.

Die Untersuchung fokussiert auf Unterschiede in der Wiederherstellung physiologischer Oxygenierung und Decarboxylierung nach Alveolarkollaps durch Surfactant-Depletion.

Anhand dieser Faktoren soll untersucht werden, ob automatisierte Rekrutierungsmanöver mit adäquatem PEEP zum Öffnen der Alveolen und zu einem verbesserten Gasaustausch gegenüber protokollbasierter Low-Tidal-Volume Beatmung führen.

Schließlich sollen die automatisierten Protokolle sollen auf sichere Durchführbarkeit hin überprüft werden.

2 Methodik

2.1 Rahmenbedingungen für Experimente mit Großtieren

2.1.1 Genehmigungen für Tierversuche

Für die durchgeführten Versuche an Großtieren in dieser Arbeit liegen die erforderlichen Genehmigungen des Landesamtes für Gesundheit und Soziales, Berlin (LaGeSo) vor. Die Versuchstiere sind den Anträgen mit den Registriernummern G0151/10 und G0145/12 zugeordnet.

2.1.2 Tierexperimentelle Grundsätze

Das Leben aller Lebewesen ist ein hohes Gut, das respektvollen Umgang bedingt.
Bereits 1959 fassten William M. S. Russell und Rex L. Burch Prinzipien für ethisch vertretbare Abwägungen beim Einsatz von Tierversuchen zusammen. Sie führen insbesondere drei Prinzipien an. Die Berücksichtigung von „RRR“, Replacement, Reduction und Refinement (Ersatz, Verringerung, Verfeinerung), soll zur Verbesserung des Umgangs mit Versuchstieren und deren Einsatz in der Forschung führen (Russell und Burch, 1959).

Komplexe pathophysiologische Reaktionen lassen sich derzeit nur bedingt simulieren und Kreislauf- und Ventilationsinteraktionen nur annäherungsweise betrachten.
Das et al. veröffentlichten 2017 eine Computersimulationsstudie zu hämodynamischer Reaktion auf Rekruitmentmanöver (Das et al., 2017). Die Arbeitsgruppe versucht mit zunehmendem Erfolg auch valide Simulationen in Korrelation mit klinischen und experimentellen Daten herzustellen.
Da der hier vorgestellte Versuch einen vitalen Organismus mit allen dazugehörigen Interaktionen erfordert, ist ein vollständiger Ersatz für den Test am Tier zum Zeitpunkt der Versuche nicht möglich (Replacement).

Eine Einschätzung der notwendigen Fallzahl bzw. Power, um signifikante Ergebnisse und valide Aussagen zu ermöglichen, wurde während der Versuchsplanung vorgenommen und im Laufe des Projekts überprüft (Reduction). Bei 2 Tieren musste der Versuch vorzeitig abgebrochen werden. Trotz gewohntem Vorgehen mit aller gegebenen Vorsicht und Überwachung verstarben die Tiere bereits vor Zuordnung in

die Versuchsgruppen. Insgesamt 7 Tiere konnten für die Auswertung aufgrund von Komplikationen nicht herangezogen werden (Abschnitt 3.7). Am Ende wurde in dem berichteten Projekt eine Versuchsreihe mit 8 Tieren je Versuchsgruppe durchgeführt. Die Erfahrungen aus Vorversuchen und anderen Versuchsreihen mit dem verwendeten Surfactant-Auswaschmodell kamen zur Anwendung und sind unter anderem in einer Videoanleitung veröffentlicht worden (Russ et al., 2016).
Die Einführung einer automatisierten Katecholamingabe während dieser Versuchsreihe dient zukünftigen gezielten Untersuchungen als Vorversuch (Refinement).

2.1.3 Versuchstierhaltung

Die Versuche wurden mit männlichen und weiblichen Tieren der Rasse „Deutsches Hausschwein“ durchgeführt. Die Lieferung der Tiere erfolgte 7-9 Tage vor dem ersten Versuchstag, um eine Akklimatisation der Tiere an die lokale Stallhaltung zu ermöglichen. Eine Gruppenhaltung mit 4-7 Tieren pro Versuchswoche erfolgte in Stallungen mit Strohbestreu auf Fliesenboden. Der einwandfreie Gesundheitszustand der Tiere war in den Begleitdokumenten dokumentiert und wurde in der Untersuchung durch die tierschutzbeauftragten Tierärzte vor Ort bei Ankunft und in der Regel am 2. Tag des Aufenthaltes bestätigt.
Das Körpergewicht aller Tiere wurde jeweils nach der Lieferung, am Vortag des Versuches und nach Sedierung mit Hilfe einer transportablen Viehwaage bestimmt. Zwischen Lieferung und Versuchstag legten die Tiere weiter an Gewicht zu. Am Versuchstag wogen sie zwischen 19,6 und 31,4 kg.

2.2 Ventilab – die Systemsteuerung für automatisierte, protokollbasierte Beatmung

Für die durchgeführten Versuche wurden die eingesetzten Beatmungs- und Messgeräte mit einem Panel-PC (PPC-154T, Advantech Co.) vernetzt.
Informationseingang erhält der Panel-PC über ein asynchrones RS232-Interface mit einem Abtastintervall von 100ms von dem Patientenmonitor (Sirecust 960®, Siemens), dem Beatmungsgerät (Servo Ventilator 300®, Siemens), von einem Kapnographiegerät mit Pulsoxymetrie (CO_2SMO+®) sowie einem intravasalen Katheter-Spektrophotometer (CeVox®) (vergl. Pomprapa et al., 2014a). Ergänzt

werden die Messungen durch eine Elektrische Impedanztomographie (EIT, GOE MF II®, Dräger AG).

Eine angepasste Steuersoftware nimmt entsprechend dem jeweilig gestarteten Beatmungsprotokoll Anpassungen der Parameter am Beatmungsgerät vor. Für die graphische Programmierung der Steuersoftware und die Protokoll-Implementierung wurde die Software LabVIEW® 7.1 und fuzzyTECH® 5.4 eingesetzt.
Das Steuerprogramm reagiert auf Änderungen der gemessenen Beatmungsparameter (Tidalvolumen, Atemwegsdruck) und Gasaustauschparameter (SaO_2, $EtCO_2$) und passt die Ziel-Parameter V_T oder P_{Insp}, PEEP, Atemfrequenz (RR), I:E-Verhältnis und F_IO_2 an. Die Ziel-Parameter werden an das Beatmungsgerät (Servo 300 Ventilator®) weitergegeben.
Neben der handschriftlichen Narkosedokumentation wurden die 69 vom Ventilab erfassten Parameter mit einer Abtastrate von 8-9 pro Sekunde gespeichert.

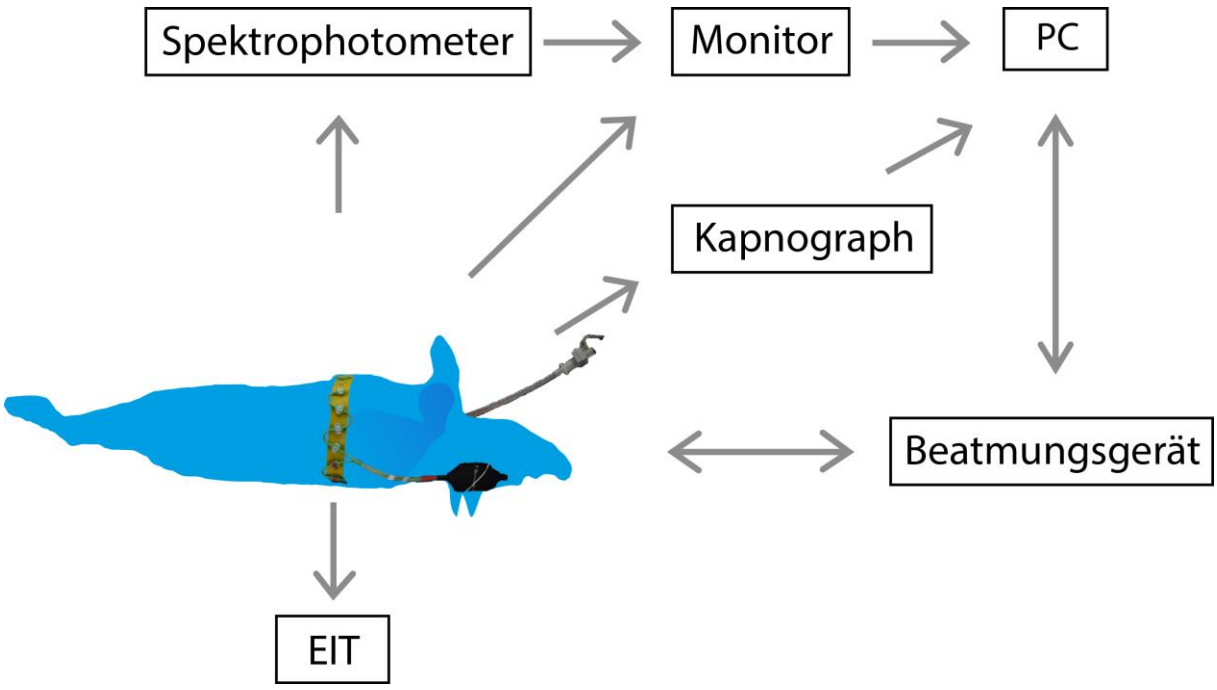


Abbildung 6: Ventilab, Informationsfluss
Schematische Darstellung des Informationsflusses im Experimentalsetting (nach Pomprapa et al., 2015).

Weitere Ausführungen zur technischen Umsetzung der Algorithmen und Protokolle für die Adjustierung der Beatmungsparameter sind Gegenstand von weiteren Veröffentlichungen der Arbeitsgruppe und können u. a. in den folgenden Quellen

nachgelesen werden (Pomprapa, 2015, Pomprapa et al., 2015, Pomprapa et al., 2014a).

2.2.1 Erhobene Parameter und Messzeitpunkte

Als Baselinemessung vor Induktion des Lungenschadens wurden jeweils bei einer F_IO_2 von 1,0, und F_IO_2 0,25 Blutgasanalysen erhoben. Die weiteren Messzeitpunkte der Blutgasparameter sind: 0:00 (bei Protokollstart) und anschließend 0:15, 0:30, 1:00, 1:30, 2:00, 2:30, 3:00, 3:30, 4:00, 4:30, 5:00, 5:30 und 6:00 Stunden nach Versuchsbeginn.

EKG, Blutdruck, pulmonalarterieller Druck, SpO_2, SaO_2, Temperatur sowie Beatmungsparameter und $etCO_2$ wurden kontinuierlich aus dem Patienten-Monitor, dem O_2-Sättigungsmonitor und dem Beatmungsgerät ausgelesen, über ein Computer-Interface erfasst und protokolliert (siehe auch Abschnitt 2.2). Gleichzeitig wurde ein Narkoseprotokoll auf Papier angefertigt, auf dem die Kreislaufparameter alle 5 min und die Beatmungsparameter alle 15 min eingetragen wurden.

Die Diurese wurde bilanziert und bei Anurie > 60 min Furosemid (20 mg i.v.) gegeben. Grundinfusionen (Sterofundin, B.Braun) wurden kontinuierlich mit 10 ml/kg/h gegeben. Um den mittleren arteriellen Druck (MAP) im Zielbereich zwischen 75 und 100 mmHg zu halten, wurde bei MAP < 75 mmHg kontinuierlich Noradrenalin i.v. appliziert.

2.3 Versuchsprotokolle und Studiendesign

Für die Beatmung bei Patienten mit ARDS werden verschiedene Ansätze der Beatmung verfolgt (Abschnitt 1.5.1, ff.). In den Versuchen zur vorliegenden Arbeit sollte getestet werden, ob Ziele von Beatmungsstrategien wie Low-Tidal-Volume Ventilation, adäquater PEEP ohne alveolären Kollaps, begrenzter Driving Pressure in einer Software implementiert und mit nur minimaler menschlicher Intervention umgesetzt werden können. Zusätzlich werden zwei Strategien verglichen, die einen unterschiedlichen Schwerpunkt in der Beatmung setzen.

Die zum Zeitpunkt der Studie am häufigsten eingesetzten Beatmungsprotokolle basieren auf dem Studienprotokoll der Alveoli-Studie (Brower et al., 2004).

Der Fokus dieses Protokolls liegt in der Einhaltung einer Low-Tidal-Volume Beatmung von ≤ 6 ml/kgPBW, einem Plateaudruck ≤ 30 cmH_2O und einer stufenweisen Anpassung von PEEP und F_IO_2, wenn die Oxygenierungsziele erreicht wurden. Die

Machbarkeit dieses Protokolls und eine erfolgreiche Beatmungstherapie konnte in Vorversuchen gezeigt werden und ist bereits veröffentlicht (Pomprapa et al., 2014a).
Das zweite Protokoll basiert auf dem Open-Lung-Approach und hat einen Fokus auf vollständig rekrutierte Alveolen, was mit Hilfe von Rekruitmentmanövern erreicht werden soll. Ebenfalls ist es neben den Rekruitmentmanövern auf eine enge Einhaltung von Low-Tidal-Volume Beatmung mit $V_T \leq 6$ ml/kgPBW und optimiertem PEEP eingerichtet.
Beide Protokolle wurden tierexperimentell an 16 Schweinen über 6 Stunden getestet.
Der gewählte Versuchsaufbau mit einer alveolären Surfactantdepletions-Lavage modelliert am ehesten eine Aspiration oder frühe Pneumonie mit zügigen Änderungen der Beatmungsmechanik und zunächst guter Reversiblität des Oxygenierungs- und Decarboxylierungsdefizits (Ballard-Croft et al., 2012, Lachmann et al., 1980).

In beiden Versuchsprotokollen ist nach 2 Stunden Versuchszeit eine Diskonnektion des Beatmungssystems vom Versuchstier vorgesehen, um zu untersuchen, ob die implementierten Protokolle eine Wiederherstellung des Gasaustausches erreichen können und dabei auch mit Störungen umgehen können. Ein exemplarischer Ablauf ist in Abbildung 7 dargestellt.

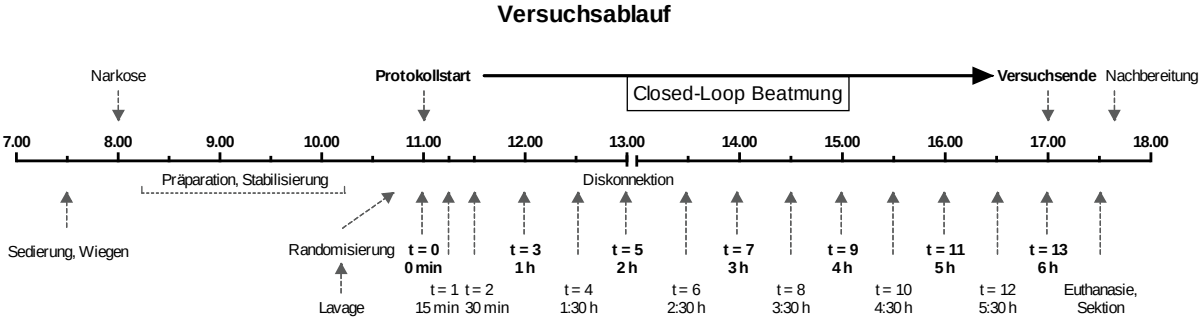


Abbildung 7: Versuchsablauf
Exemplarischer Ablauf eines Versuchstages mit Messzeitpunkten

2.3.1 Implementierung des ARDS Network Protokoll

Entsprechend dem Studienprotokoll der Alveoli-Studie wurde die lineare lower PEEP-/ higher F_IO_2 – Tabelle als Grundlage für die Implementierung des ARDSNet Protokolls genutzt (Brower et al., 2004). Im Anhang der Publikation des ARDS Netzwerks werden dort die in Tabelle 2 dargestellten Kombinationen aus PEEP und F_IO_2 vorgeschlagen,

die gewählt werden können, wenn das Oxygenierungsziel von PaO_2 55 - 80 mmHg oder SpO_2 88 - 95 % über- bzw. unterschritten wird.

Tabelle 2: Lineare lower PEEP- / higher F_IO_2-Tabelle

F_IO_2	0,3	0,4	0,4	0,5	0,5	0,6	0,7	0,7	0,7	0,8	0,9	0,9	0,9	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
PEEP	5	5	8	8	10	10	10	12	14	14	14	16	18	18	19	20	21	22	23	24

Anmerkung: Tabelle nach ARMA / ALVEOLI Studie. Vorgeschlagene Kombinationen aus F_IO_2 und PEEP [cmH_2O] (nach The ARDS Network et al., 2000, The NIH NHLBI ARDS Clinical Network, 2004)

Protokoll:

Das Körpergewicht der Tiere wird im Programm hinterlegt und daraus ein Ziel-V_T von 6 ml/kgKG errechnet. Im Beatmungsgerät werden der volumenkontrollierte Beatmungsmodus und im Versuchsprogramm die Plateaudruck-Grenze auf < 30 cmH_2O eingestellt. Die volumenkontrollierte Beatmung wird mit PEEP 14 / F_IO_2 0,7 gestartet, dem mittleren Paar der Tabelle 2. Es folgt eine Wartepause von 30 s bis zur ersten Messung.

Effekte der Änderungen von Beatmungseinstellungen (PIP, PEEP, F_IO_2) können mit einer Verzögerung von ca. 7 s an der invasiven SaO_2-Messung in der A. carotis detektiert werden. Es wird daher eine Latenz von 30 s als Messintervall vor der erneuten Bestimmung der SaO_2 gewählt, um nach der vorausgegangenen Einstellungsänderung einen Steady-State zu erreichen und dennoch eine zügige Anpassung der Parameter zu gewährleisten.

Ist SaO_2 > 95 %, wird ein niedrigeres PEEP / F_IO_2-Paar gewählt (Tabelle 2). Ist SaO_2 < 88 %, wird die nächstgrößere Stufe gewählt.

Eine Plateaudruckmessung erfolgt alle 10 min. Dazu wird in 5 aufeinanderfolgenden Beatmungen der Druck während einer inspiratorischen Pause von 0,5 s gemessen und die 5 gemessenen Werte gemittelt.

Das Tidalvolumen wird nach folgenden Regeln angepasst:

- Wenn der Plateaudruck > 30 cmH_2O ist, verringere Ziel-V_T ml/kgKG um 1 ml/kgKG und warte auf nächste Messung nach 10 min.
- Wiederhole bis Minimum von 4 ml/kgKG erreicht ist.
- Wenn P_{Plat} < 25 cmH_2O und V_T < 6 ml/kgKG, dann erhöhe um 1 ml/kgKG bis P_{Plat} > 25 cmH_2O oder V_T = 6 ml/kgKG erreicht ist.

Um hohe Beatmungsdrücke zu vermeiden, wird ein reduziertes Tidalvolumen akzeptiert. Das I:E Verhältnis ist auf 1:2 eingestellt. Angestrebt wird ein Ziel-pH-Wert zwischen 7,30 und 7,45. Zum Einhalten des Ziel-pH-Werts wird die Atemfrequenz und

ggf. das Tidalvolumen adjustiert. Alle 30 min wird in BGAs der pH und $PaCO_2$ bestimmt und am Panel-PC in das Versuchsprogramm eingegeben. Als initiales Minutenvolumenziel wird 4 l/min eingestellt und die benötigte Atemfrequenz für ein V_T von 6 ml/kgKG errechnet mit einer oberen Grenze von 35 /min.
Dazu wird die folgende Formel verwendet:

$$\mathrm{AF_{Start}} = \frac{4000\ \mathrm{ml/min\ Minutenvolumen}}{\mathrm{Körpergewicht\ Subjekt\ (kg)} * \ 6\ \frac{\mathrm{ml}}{\mathrm{kgKG}}\ \mathrm{Tidalvolumen}}$$

Beispiel: Bei einem Körpergewicht von 30 kg ergibt sich eine Atemfrequenz von 22,2 /min.

Die Atemfrequenz wird in Abhängigkeit von pH-Wert und $PaCO_2$ in der BGA reguliert. Die Einstellungen der Atemfrequenz erfolgen nach folgenden Regeln:

- Wenn der pH zwischen 7,15 und 7,30 ist, erhöhe AF um 5 /min bis maximal 35 /min.
- Keine weitere Frequenzerhöhung, wenn $PaCO_2$ unter 25 mmHg.
- Wenn der pH < 7,15 ist, setze AF auf 35 /min.
- Bleibt der pH < 7,15 und ist AF bereits 35 /min, erhöhe V_T um 1 ml/kgKG bis maximal 8 ml/kgKG.
- Ist der pH > 7,45, reduziere AF um 5 /min.

Die maximale Atemfrequenz von 35 /min berücksichtigt die obere Grenze des ALVEOLI Studienprotokolls (The NIH NHLBI ARDS Clinical Network, 2004).
Eine Begrenzung der Atemfrequenz bei einem $PaCO_2$ unter 25 mmHg soll eine weitere Hyperventilation bei metabolischer Azidose verhindern.
Bei ausgeschöpfter AF-Reserve und pH < 7,15 wird ein höheres Tidalvolumen als Rettungsmanöver akzeptiert.

2.3.2 Implementierung des Open-Lung-Approach

Die Implementierung des Protokolls nach den Prinzipien der Open-Lung Beatmung orientiert sich an der Darstellung des Algorithmus für das OLA Protokoll nach Pomprapa et. al. und soll im Folgenden näher ausgeführt werden (Pomprapa et al., 2015).

Die Anpassung von ΔP als Reaktion auf eine Abweichung des applizierten V_T erfolgt in einem regelbasierten Fuzzy-Controller mit einer hinterlegten Schaltregel-Tabelle. Gleiches gilt für die Atemfrequenz bei Änderung des $etCO_2$. Eine Über- oder Unterschreitung des gewählten Schwellenwerts für die Inputvariable (V_T bzw. $etCO_2$) wird in eine stufenweise Einstellung der Outputvariable (ΔP bzw. AF) übersetzt.
Das Protokoll ist unterteilt in vier Phasen. Wird ein neuer Patient verbunden, laufen die Phasen zunächst von 1 - 4 hintereinander ab. Später kann in unterschiedlichen Situationen zwischen den Phasen gesprungen werden.

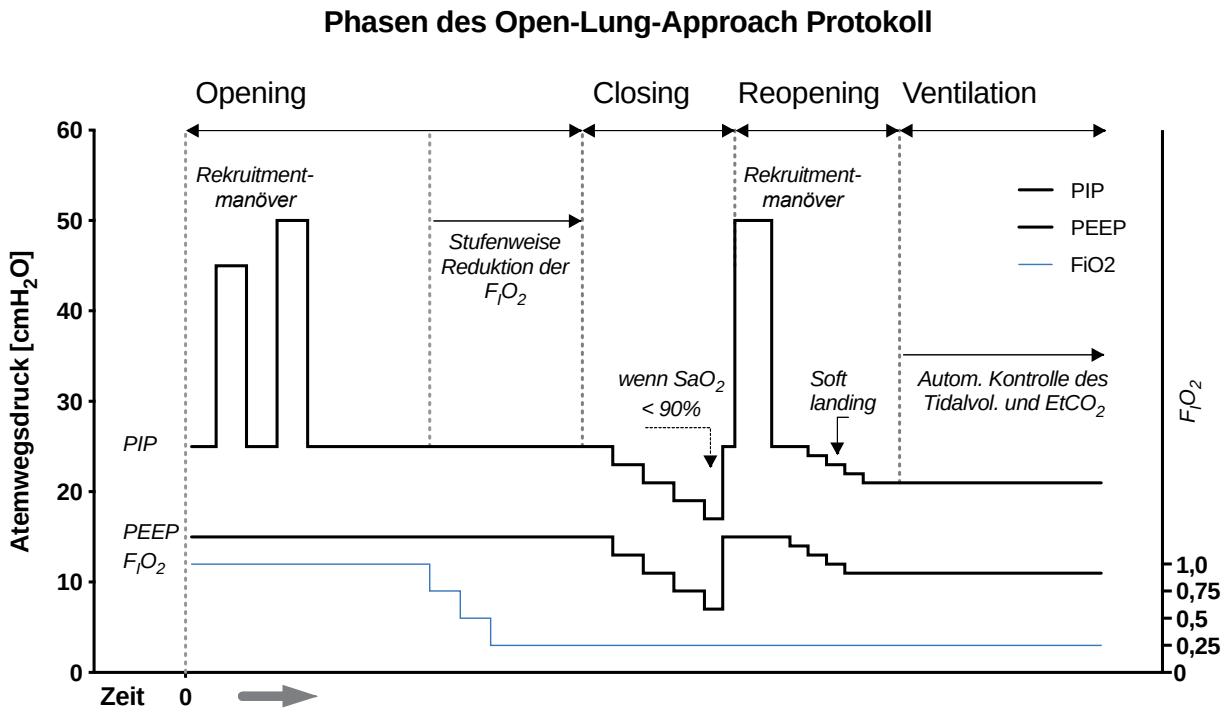


Abbildung 8: Ablauf der Phasen des Open-Lung-Approach Protokolls
Schematisch dargestellt sind der Verlauf von PIP (Peak Inspiratory Pressure), PEEP (Positive end-expiratory Pressure) und F_IO_2 (Anteil des O_2 am Inspirationsvolumen) in den Phasen des OLA Protokolls. Die F_IO_2 ist auf der rechten Ordinatenachse abgetragen (Grafik nach Pomprapa et al., 2015).

1) Opening-Phase

Als Grundeinstellung für die Öffnungsphase wird die F_IO_2 auf 1,0, der PEEP auf 15 cmH_2O und die AF auf 40 /min bei I:E 1:1 gestellt.
Ein erstes Öffnungsmanöver (PIP_{open}) wird mit 45 cmH_2O für 3 Atemzüge ausgeführt. Der P_{Insp} wird auf 25 cmH_2O (ΔP = 10 cmH_2O), PEEP 15 cmH_2O gestellt.
Nach 30 s wird die SaO_2 ausgelesen. Ist sie > 95 %, wird die Beatmung fortgesetzt und der Status als Lung Open gespeichert. Ist die $SaO_2 \leq 95$ %, erfolgen 3 Atemzüge

über einem PEEP von 15 + 2 cmH_2O ($PEEP_{open}$) und einem anschließenden Öffnungsmanöver mit 45 + 5 cmH_2O (PIP_{open}) für weitere 3 Atemzüge.
Nach einem weiteren Warteintervall von 30 s erfolgt eine erneute Intervention mit einem um 2 cmH_2O gesteigerten PEEP bis zu maximal 24 cmH_2O und einem um 5 cmH_2O erhöhten PIP_{open} in den Stufen 50, 55 und 60 cmH_2O.
Ein Spitzenbeatmungsdruck von 60 cmH_2O und ein maximaler PEEP von 24 cmH_2O wurden in diesen Versuchen als Sicherheitsgrenze gesetzt.
Bleibt nach 90 s die $SaO_2 > 95$ %, wird die F_IO_2 schrittweise reduziert, zunächst auf 0,7 und mit einer Latenz von 90 s und bei stabilem $SaO_2 > 95$ % auf 0,4 und dann auf 0,25 gesenkt.
Fällt unter der Beatmung mit F_IO_2 von 0,25 die SaO_2 auf unter 95 %, erfolgt wiederum ein Rekrutierungsmanöver nach oben genanntem Schema und anschließender Latenz von 30 s.
Ist ein Steady-State für 90 s ohne Sättigungsabfall erreicht, so werden die Parameter PIP_{open} und $PEEP_{open}$ in der Software als funktionierende Rekruitment-Einstellung für das Individuum hinterlegt.

2) Closing-Phase

In der Closing-Phase soll der niedrigste notwendige PEEP vor dem Einsetzen von Derekruitment herausgefunden werden. Dies ist sinnvoll, damit nach der Opening-Phase möglichst schnell von einer möglicherweise verbesserten Lungendynamik profitiert und das Druckniveau reduziert werden kann, um negative Effekte der Überdruckbeatmung zu vermeiden.
Dazu wird der PEEP schrittweise um 1 cmH_2O reduziert und das V_T mit einem regelbasierten Fuzzy-Controller bei 6 ml/kgKG stabilisiert. Die einzelnen Stufen werden für 30 s gehalten und die SaO_2 gemessen.
Sobald SaO_2 unter 90 % fällt, wird die aktuelle Parameterkombination als PIP_{close} und $PEEP_{close}$ festgehalten.
Es wird in dieser Closing-Phase also ein Alveolarkollaps provoziert und anschließend mit der Wiedereröffnungs-Phase begonnen.

3) Reopening-Phase

Die kollabierten Alveolen aus der Closing-Phase sollen nun erneut rekrutiert werden. Dazu wird für drei Atemzüge mit $PEEP_{open}$ und ΔP = 10 cmH_2O beatmet. Es folgt die eigentliche Rekrutierung mit PIP_{open} und $PEEP_{open}$ für drei weitere Atemzüge.
Anschließend wird in der sogenannten sanften Landung („soft-landing“) vom Druckniveau $PEEP_{open}$ und ΔP = 10 cmH_2O stufenweise bis auf $PEEP_{close}$ + 2 und PIP_{close} + 2 cmH_2O abgesenkt.
So soll der PEEP so gering wie möglich gehalten werden, bzw. nur so hoch wie es zum Offenhalten der Alveolen nötig ist. Während des verzögerten Absenkens soll ausreichend Zeit gelassen werden, um den beginnenden Kollaps zu erfassen und ein Kollabieren durch plötzliche Druckniveauänderungen zu verhindern.
Eine deutliche Änderung der SaO_2 ist nach ca. 7 s valide im zentralarteriellen Blutstrom zu messen (siehe auch Abbildung 20).

4) Ventilations-Phase
In der Ventilations-Phase hält die Automatik das V_T bei 6 ml/kgKG durch Regulation des PIP und stabilisiert das $etCO_2$ bei 35 mmHg durch Regulation der Atemfrequenz.
Halbstündliche BGAs werden zum Kalibrieren der CO_2 Messung aus der Ausatemluft genutzt.
Die Beatmung enthält Stufen zur Reduktion des PEEP. Jede Stunde wird der PEEP um 1 cmH_2O reduziert bis ein zum hypothetischen Weaning geeigneter unterer Wert von 8 cmH_2O erreicht ist.
Fällt die SaO_2 während der Ventilations-Phase auf $\leq$ 95 %, so erfolgt ein automatisches Rekruitmentmanöver mit einer Landung auf einen um 2 cmH_2O erhöhten PEEP im Vergleich zum Ausgangswert. Nach 60 min erfolgt dann ein erneuter Versuch der PEEP Reduktion.

2.4 Versuchsablauf und -durchführung

Im Nachfolgenden soll der Versuchsablauf dargestellt und das experimentelle Setup beschrieben werden. Anschließend werden die bronchoalveoläre Lavage zur Surfactantdepletion, die Closed-Loop protokollbasierte Beatmungsphase und die erhobenen Messwerte beschrieben. Eine ausführliche Geräteliste befindet sich im Anhang.

2.4.1 Narkoseeinleitung, Monitoring und Präparation

Die Medikamente zur Sedierung wurden bereits im Stall in die nuchale Muskulatur appliziert und die Tiere anschließend bis zum Eintritt der Manipulationstoleranz beobachtet. Die Dosierung erfolgte adaptiert an das Körpergewicht mit einer Mischung aus Ketamin (Ursotamin®) [~30 mg/kgKG], Azaperon (Stresnil®) [120 mg], Xylazin (Rompun®) [~4 mg/kgKG] und Atropin [1 mg] nach dem üblichen Standard der Forschungseinrichtungen für Experimentelle Medizin (FEM), Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow, Berlin (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Gewichtsadaptierte Narkoseeinleitung für Schweine

Körpergewicht [kg]	Ketamin (Ursotamin 10 %) 100 mg/ml	Xylazin (Rompun 2 %) 20 mg/ml	Azaperon (Stresnil) 40 mg/ml	Atropin (1 %) 1 mg/ml
20	6,6 ml	4,3 ml	3 ml	1 ml
22	7,0 ml	4,5 ml	3 ml	1 ml
25	7,6 ml	4,8 ml	3 ml	1 ml
27	8,0 ml	5,0 ml	3 ml	1 ml
30	8,6 ml	5,3 ml	3 ml	1 ml
32	9,0 ml	5,5 ml	3 ml	1 ml
35	9,6 ml	5,8 ml	3 ml	1 ml

Anmerkung: Tabelle nach SOP „Narkoseeinleitung“ für Schweine, Dosierungen nach Körpergewicht, Forschungseinrichtungen für Experimentelle Medizin (FEM), Charité – Universitätsmedizin *Berlin, Campus Virchow, Berlin, Stand Januar 2014*

Anschließend erfolgte eine erneute Gewichtskontrolle auf einer transportablen Viehwaage und die Anlage eines peripher-venösen Zugangs an einer Ohrvene. Vor Präparation wurde eine Pulsoxymetrie an Ohr und Schwanz des Tieres gemessen. Die Sedierung wurde mit fraktionierter Gabe von Propofol und Fentanyl vertieft und die Narkose im weiteren Versuchsverlauf kontinuierlich mit Thiopental, Fentanyl und Pancuronium aufrechterhalten.

Nach Narkoseeinleitung erfolgte eine Maskenbeatmung mit einer konusförmigen Maske für Schweine und Schafe bei einer F_IO_2 von 0,7 - 1,0. Eine Gummimanschette um den Rüssel sorgt dabei für eine relative Dichtigkeit. War die SpO_2 > 96 %, wurde das Tier in Rückenlage auf einer Wärmematte bei 37 °C fixiert. Nach Lokalanästhesie mit Lidocain 2 % folgte ein medianer Hals-Schnitt, die stumpfe Präparation und direkte tracheale Intubation mit einem Magill-Tubus (9 mm ID).

Die arterielle Katheterisierung der A. carotis erfolgte mittels chirurgischer Präparation und einem 3-lumigen zentralen Venenkatheter (ZVK). Dessen Lumen wurden für die Blutdruckmessung, zur Entnahme von Blutgasanalysen und über den distalen Schenkel zur kontinuierlichen Messung der intraarteriellen Sauerstoffsättigung mit einem CeVox-Katheter verwendet.
Über einen medioclaviculären Schnitt erfolgten die stumpfe Präparation der V. jugularis und venöse Punktionen, um eine Schleuse mit einem Pulmonalarterien-Katheter (PAK) sowie einen 3- bzw. 5-lumigen ZVK einzubringen. Die Einlage des Swan-Ganz-Katheters erfolgte unter visueller Kontrolle am Monitor bis zur typischen Änderung der pulmonalarteriellen Druckkurve in Wedgeposition. Der Katheter wurde entblockt, 3 cm zurückgezogen und fixiert (Swan et al., 1970).
Zur Flüssigkeitsbilanzierung während des Versuchs wurde ein suprapubischer Blasenkatheter per Laparotomie angelegt und die Präparation damit abgeschlossen.

2.4.2 Initiale Beatmung

Nach Maskenbeatmung und Tracheotomie wurde die Beatmung im Modus IPPV (Intermittent Positive Pressure Ventilation) mit einem PEEP von 5 cmH_2O durchgeführt (Dräger Evita XL®).
Der PIP wurde zwischen 10 und 15 cmH_2O so gewählt, dass ein Tidalvolumen von 6 ml/kgKG erreicht wurde. Die Atemfrequenz wurde justiert, um Normokapnie mit 35-45 cmH_2O endtidalem CO_2 zu erreichen (abgelesen am Cosmo). Das I/E-Verhältnis war auf 1:2 eingestellt. Bei Wechsel des Beatmungsgeräts (auf Servo 300 Ventilator) wurden die Beatmungseinstellungen übernommen und die Inspirationszeit auf 25 % mit einer Pause von 10 % des Beatmungszyklus eingestellt.

Nach abgeschlossenen Vorbereitungen und Präparationen bei F_IO_2 von 1,0 wurde die Beatmung für 15 min auf eine F_IO_2 von 0,25 eingestellt. Dann erfolgten die Baseline-Blutentnahmen für Blutgasanalysen sowie Serumproben.
Anschließend wurde die F_IO_2 wieder auf 1,0 erhöht und eine BGA entnommen. Wiesen die Tiere einen suffizienten PaO_2/F_IO_2-Quotienten von > 450 mmHg auf, wurde mit der bronchioalveolären Lavage begonnen.

2.4.3 Bronchoalveoläre Lavage zur Surfactantdepletion und Protokollstart

Im Ablauf des Versuchs folgte nun die Induktion des künstlichen Lungenschadens mittels bronchoalveolärer Lavage, einem vielfach erprobten ARDS Modell.
Dies kann eine Gasaustauschstörung herstellen, die in ihrer Ausprägung sowie der Lungenmechanik und Hämodynamik vergleichbar mit dem Zustand beim ARDS ist (Lachmann et al., 1980, Hilgendorff et al., 2008, Russ et al., 2016). Unmittelbar nach der Lavage kommt es zu einer Hypoxie mit Vergrößerung der alveoloarteriellen O_2-Partialdruckdifferenz (Matute-Bello et al., 2008).
Die bronchoalveoläre Lavage erfolgte mit 1,5 l - 1,8 l auf 37 °C vorgewärmter 0,9 % NaCl-lsg. Dazu wurde der Tubus (Tracheostoma) von der Beatmung diskonnektiert und über einen 1 m Spiralschlauch mit einem 2 l fassenden Reservoir verbunden und die Atemwege gespült. Zügiges Ein- und Ausleiten der Lösung verhinderte eine akute Rechtsherzdekompensation. Beim passiven Ausleiten verblieben ca. 100 - 150 ml Flüssigkeit in der Lunge.
Die Rekonnektion der Beatmung mit F_IO_2 1,0 und eine 5 minütige Stabilisierungsphase folgten. Blieb die $SpO_2 \geq 90$ %, erfolgte eine weitere Lavage, deren Effekt nach 15 min mit einer BGA kontrolliert wurde. Solange der $PaO_2 > 100$ mmHg war, erfolgte eine weitere Lavage.
Die Startbedingung war ein $PaO_2 < 100$ mmHg in der BGA unter einer F_IO_2 1,0.
War diese erfüllt, erfolgte die Randomisierung durch Auslosung zu den Versuchsgruppen – ARDSNet oder OLA – mit jeweils 8 Tieren.
Die Beatmung nach dem gewählten Beatmungsalgorithmus wurde 2 min nach Randomisierung begonnen und für 6 Stunden fortgesetzt.

2.4.4 Diskonnektion der Beatmung nach 2 h Versuchslaufzeit

Zwei Stunden nach Beginn des automatisierten Beatmungsprotokolls erfolgte in beiden Protokollen eine geplante Diskonnektion des Beatmungsschlauchs für 20 s.
Es kommt dabei zu einem Verlust des PEEP und einem erwarteten alveolären Derekruitment. Die Diskonnektion soll Komplikationen des klinischen Alltags simulieren, wo übliche nötige Manipulationen an Beatmungsschläuchen auf der Intensivstation wie z. B. Beseitigung von Sekret im Tubus, akzidentielle Diskonnektion bei Transporten oder Lagerung, Filterwechsel oder ähnliche Tätigkeiten vorkommen können.

Im ARDSNet Protokoll wurde die Beatmung wie vor der Diskonnektion fortgesetzt und ggf. die F_IO_2 an einen SaO_2-Verlust angepasst. Im Open-Lung-Approach Protokoll erfolgte ein Rekruitmentmanöver bei einer SpO_2 < 95 % und eine Anpassung von PEEP und PIP auf den letzten $PEEP_{open}$ + 2 mmHg ohne Änderung der F_IO_2.

2.4.5 Versuchsende und Sektion

Nach Ende aller erforderlichen Aufzeichnungen von Vitalparametern und Laborentnahmen über 6 Stunden Messzeitraum wurde das Versuchstier nach einer Bolusgabe von Fentanyl (200-400 µg) und Thiopental (200-300 mg) euthanasiert. Nach 10 min wurden 20 ml einer 7,45 %igen Kaliumchlorid-Lösung gegeben und anschließend die Katecholamin- und Volumenzufuhr beendet. Nach Versterben der Tiere, angezeigt durch einen Kreislaufstillstand länger als 20 min, wurden in einer Sektion die Blutgefäße von Lunge, Herz und Leber geklemmt und abgesetzt.
Lunge und Herz wurden zusammen und einzeln gewogen.

2.5 Messmethoden

2.5.1 Endtidales Kohlendioxid

Bei der Hauptstrommessung wird an einer patientennahen Küvette mittels Infrarot-Spektroskopie die Absorption von infrarotem Licht durch CO_2-Moleküle im endtidalen Ausatemgas gemessen und daraus mit einer Latenz von ca. 0,25 Sekunden die Konzentration von CO_2 errechnet. In die Berechnung fließt die verwendete Wellenlänge, die Entfernung von Lichtquelle zum Sensor bzw. die Schichtdicke und ein substanzabhängiger Extinktionskoeffizient ein.

Lambert-Beer Gesetz bezogen auf Lichtabsorption:

$$\mathrm{E}_\lambda = log_{10}\left(\frac{I_0}{I_1}\right) = \varepsilon_\lambda \cdot c \cdot d \qquad \text{umgestellt:} \quad I_{gemessen} = I_0 \cdot e^{-l \cdot \epsilon^* [C(\lambda)]}$$

I : Intensität des eingestrahlten Lichts; I_0 : Intensität des transmittierten Lichts;

ε_λ : dekadischer Extinktionskoeffizient, materialabhängig; E_λ : Extinktion; λ : Wellenlänge;

c : Stoffkonzentration; d : Schichtdicke

Ein Nachteil der $EtCO_2$ Messung im Hauptstromverfahren ist die Anfälligkeit für Verunreinigungen mit Sekret und Schaumbildung im Beatmungsschlauchsystem und vor den optischen Sensoren. Dies kann zu einem Komplettausfall der validen $EtCO_2$-Messung führen. Ein Vorteil der Hauptstrommessung gegenüber einem Nebenstromverfahren ist die kürzere Latenz der Messung, da die Transportstrecke der Luftproben über die Messleitung entfällt.

2.5.2 Blutgasanalyse

Zur Untersuchung der Blutgasparameter wurden drei Geräte der Fa. Radiometer (Kopenhagen, Dänemark) verwendet: *ABL 700*®, *ABL 5*®, *OSM 3 – Hemoximeter*®. Mit dem ABL 700 wurde jeweils zu Versuchsbeginn und zu Versuchsende eine Blutgasanalyse erhoben. Für die Verlaufsmessung wurde das im Funktionsumfang eingeschränkte ABL 5 verwendet. Zur Kalibrierung der CeVox-Messsonde wurden die HbO_2-Sättigung und der Hb-Wert mit dem für Schweineblut kalibrierten OSM3-Hemoximeter bestimmt.

pH-Wert: Die Anwesenheit von Protonen (H^+) als Dissoziationsprodukt saurer Verbindungen ändert das Potential an einer Glasmembran des Sensors gegenüber einer Puffer-Lösung auf der Gegenseite. Das Potential zwischen beiden Seiten der Glasmembran wird mit einem Voltmeter gegen eine Referenzelektrode gemessen und in den pH-Wert umgerechnet.

pCO_2: Das CO_2 wird an einer semipermeablen Membran zu Kohlensäure hydratisiert. H^+-Ionen aus der Dissoziation der Kohlensäure in ihrer Gleichgewichtsreaktion ändern den pH-Wert und erzeugen so ein Potential über einer Glasmembran, was mit einem Voltmeter gemessen wird. Aus der Potentialänderung, Nernst-Gleichung und Gleichgewichtskonstanten von dissoziierter Kohlensäure und CO_2 wird wiederum die Konzentration des CO_2 bestimmt.

pO_2: Ein Teil des Sauerstoffs aus der Messprobe wird im ABL 700 an einer Elektrode mit konstanter Spannung in einer Elektrolytlösung vollständig reduziert. Verbleibendes O_2 wird partiell zu H_2O_2 reduziert. Der entstehende Strom aus der Reduktion des H_2O_2 an einer Silber-Kathode wird amperometrisch gemessen.

Elektrolyte werden durch ionenselektive Membranen in die Nähe der Messelektroden gelassen und dann das entstehende Potential über eine Membran zu einer Referenzlösung mit bekannter Konzentration des Ions gemessen.

Hb: Im OSM3-Hemoximeter werden Erythrozyten mit Ultraschall (Vibrationen bei 40 kHz) hämolysiert. Die Absorption in der Probe wird anschließend photometrisch bei 6 Wellenlängen zwischen 535 und 670 nm bestimmt und die Hb-Konzentration und Hb-Sättigung errechnet (vgl. Lambert-Beer Gesetz in Abschnitt 2.5.1).

2.5.3 Intraarterielle Messung des Blutdrucks und der Sauerstoffsättigung

Die kontinuierliche Messung des Blutdrucks und der aus der Pulsdruckkurve abgeleiteten Herzfrequenz erfolgte über einen Schenkel eines intraarteriell einliegenden ZVK in der rechten A. carotis mit einem 1-Punkt kalibrierten Druckaufnehmer (Xtrans®), dessen Signale am Sirecust Monitor eingelesen und an den Panel-PC übertragen wurden.

Mittels eines fiberoptischen CeVox-Katheters in der rechten A. carotis wurde die intraarterielle Sauerstoffsättigung kontinuierlich spektrophotometrisch gemessen. Bei dieser Methode wird aus einer LED über eine fiberoptische Faser rotes bis infrarotes Licht mit Wellenlängen von 660, 805 und 880 nm ins Blutgefäß eingestrahlt und das reflektierte Licht über eine zweite, parallel liegende Faser zu einem optischen Detektor zurückgeleitet (Baulig et al., 2008). Aus der Differenz des eingestrahlten und des reflektierten Lichts bei verschiedenen Wellenlängen wird die Sättigung des vorbeifließenden Blutes berechnet (Chan et al., 2013). Die Verteilung von pulmonalem Gasgemisch zu zentralarteriellem Stromgebiet erfolgt verzögert. Mit einer Latenz von ca. 10-15 s sind Änderungen der Ventilation messbar.

2.5.4 Pulmonalarterielle Blutdruckmessung

Eine pulmonalarterielle Druckmessung wurde über eine Schleuse an der rechten V. jugularis interna etabliert. Unter kontinuierlicher Druckableitung wurde ein Thermodilutionskatheter mit dem Blutstrom nach der von Swan und Ganz beschriebenen Methode bis in Wedge-Position in einem Ast der Pulmonalarterie

platziert und der pulmonalarterielle Druck wurde nach Entblocken und Zurückziehen des Katheters kontinuierlich aufgezeichnet (Swan et al., 1970).

2.5.5 Funktionelle Elektrische Impedanztomographie (fEIT)

Die funktionelle Elektrische Impedanztomographie (fEIT) bzw. Impedanzpneumographie ist eine nichtinvasive Methode zur kardiopulmonalen Überwachung über extrathorakalen Elektroden. Während des Atemzyklus führen Gewebeverlagerungen durch Zirkulation und Atmung zu einer Änderung des lokalen elektrischen Widerstands (Ω) (vgl. Larsen, 2012). Auch interstitielle Ödeme oder Temperaturänderungen beeinflussen die Leitfähigkeit von Gewebe (Muders et al., 2010, Pulletz et al., 2012b).

Das EIT-System (GOE MF II EIT-System®, Dräger AG, Lübeck) besteht aus einer zentralen Verarbeitungseinheit, einem Silikongürtel mit 16 Elektroden für Strominjektionen und Spannungsmessungen und einem PC für Steuerung und Visualisierung. Die Elektroden am Messgürtel werden mit EKG-Kontakt-Gel versehen und umgeben die Brust des Patienten in gleichmäßigem Abstand voneinander entlang des 6. Intercostalraums (Abbildung 9).

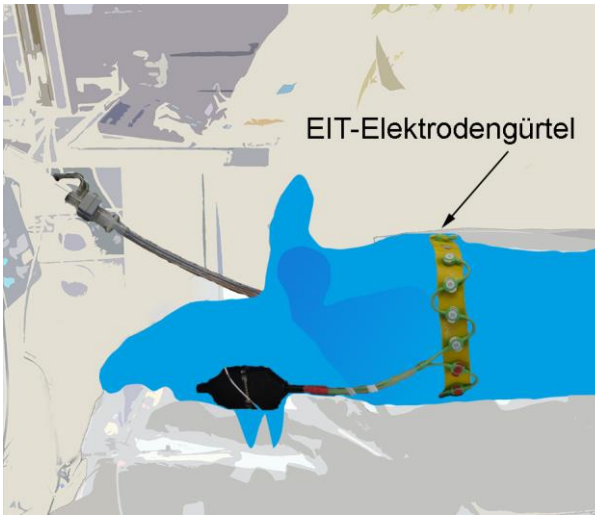


Abbildung 9: Position des EIT-Elektrodengürtels

Der Elektroden-Messgürtel umgibt die Brust entlang des 6. Intercostalraums.

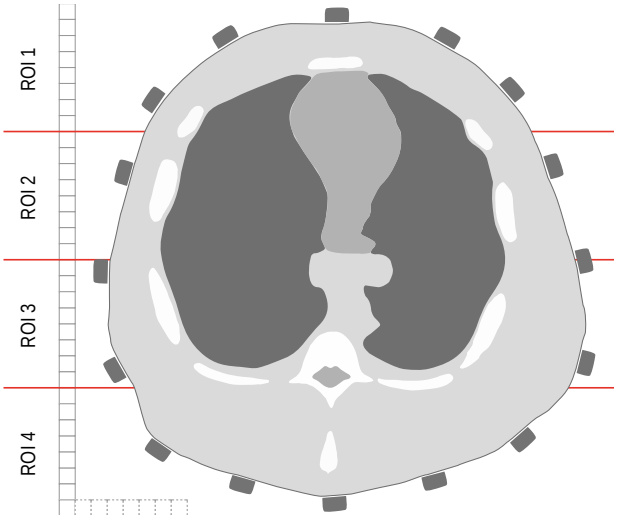


Abbildung 10: Schematischer Querschnitt durch den Thorax eines Schweines

Der schematischen Querschnitt des Thorax zeigt 16 zirkulär angeordnete EIT-Elektroden und die Zonen ROI 1-4. Die Lunge liegt beim Schwein weiter ventral als beim Menschen.

Während eines Messzyklus wird ein Strom von 5 mA mit 50 kHz im Uhrzeigersinn zwischen den jeweils benachbarten Paaren der 16 Elektroden abgegeben und zeitgleich die Spannung an den 13 übrigen Elektrodenpaaren gemessen.
Mit einem Algorithmus wird für jeden Zyklus ein Schnittbild mit 32 x 32 (1024) Pixeln errechnet (Barber und Seagar, 1987). Das fEIT zeigt Informationen über die elektrische Impedanz des Thorax in Echtzeit (13 Frames pro Sekunde) und kumulative, QRS-synchrone Messdaten über einen definierten Zeitraum (z. B. 1 min). Durch QRS-Synchronisierung wird der Einfluss des intrathorakalen Blutvolumens auf die Messgenauigkeit verringert.

Die EIT-Bilder werden in vier verschiedene Zonen, sogenannte Regions of Interest (ROI), eingeteilt und von kaudal betrachtet. Von ventral nach dorsal entsprechen sie den Pixeln 1-8 (ROI 1, ventral), 8-16 (ROI 2, medial), 17-24 (ROI 3, dorsal) und 25-32 (ROI 4) des EIT Bildes (Abbildung 10). Die spezielle Anatomie des Schweins mit einem medial gelegenen Herzen und relativ langen Dornfortsätzen führt im Vergleich zum Menschen zu einem weiter ventral gelegenen Respirationsapparat in Rückenlage. Da in der vierten Zone des Querschnitts keine Lungenanteile liegen, sondern hauptsächlich Wirbelsäule und Muskulatur, kann ihre Auswertung vernachlässigt werden.

In Abbildung 11 ist in jeweils einem CT-Schnittbild und einem fEIT-Bild die Verteilung der Ventilation (ventral/dorsal) bei einem PEEP von 0 einem PEEP von 20 mbar gegenübergestellt. Die Lunge im linken Bild bei PEEP = 0 weist eine deutlich höhere in Hounsfield-Einheiten gemessene Inhomogenität auf als die Lunge bei PEEP = 20 (Leonhardt und Lachmann, 2012).

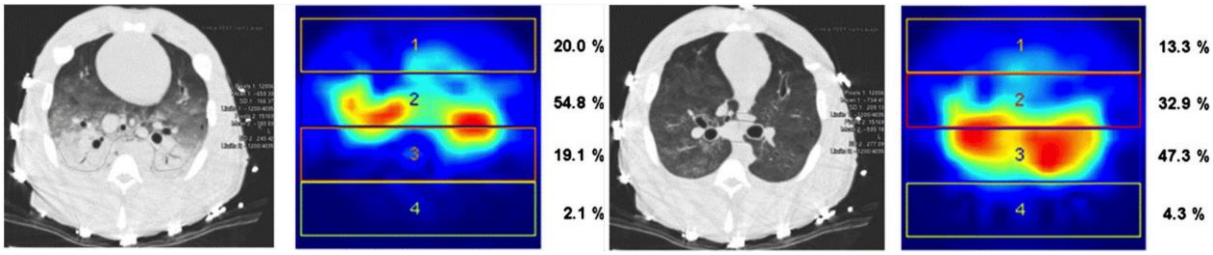


Abbildung 11: Beispiele für CT- und fEIT-Schnittbilder

CT-Schnittbilder eines Schweins bei PEEP = 0 mbar (links) und bei PEEP = 20 mbar (rechts) mit den korrespondierenden fEIT-Bildern (aus Leonhardt und Lachmann, 2012 mit Genehmigung von Springer Nature und Prof. Leonhardt). Im linken CT-Bild fallen die helleren atelektatischen basalen Areale und die Verlagerung der Ventilation nach ventral im fEIT auf. Dagegen liegt im rechten fEIT-Bild der Ventilationsschwerpunkt in der ROI 3 weiter dorsal.

Die EIT-Messung ist von einer guten elektrischen Ableitung am Thorax abhängig. Offene Hautwunden im Bereich des Elektrodengürtels können bei thoraxchirurgischen Patienten, Traumapatienten oder nach Bauchlagerung von ARDS Patienten auftreten und sind eine Kontraindikation für die Anlage der EIT-Gürtel. Hautulzerationen können auch durch den Druck des Messgürtels entstehen. Die Personal- und Untersucherunabhängigkeit und die Möglichkeit kontinuierlicher Überwachung machen das EIT dennoch zu einem interessanten Instrument.

2.6 Automatisierte Katecholamingabe

Im Rahmen der Versuche wurde eine automatisierte Steuerung einer Noradrenalin-Perfusorpumpe getestet. Bei den Versuchen AN 7 und 8 sowie OLA 4 bis 8 wurde die Perfusorsteuerung (Perfusor compact S, B. Braun Melsungen, Germany) angeschlossen und die Dosierung von Noradrenalin (20 µg/ml) mit einem Modul des Closed-Loop Systems gesteuert. Ein solches System könnte in zukünftige Closed-Loop Systeme integriert werden um passagere Blutdruckschwankungen während Rekruitmentmanövern zu kompensieren.

Als Zielgröße für die Anpassung der Laufrate wurde der mittlere, systolische Arteriendruck gewählt und die Laufrate nach folgenden, im Modul hinterlegten Regeln reguliert:

Ist die Inputgröße $MAP_{sys} \leq 80$ mmHg, erhöht das Programm die Laufrate des Perfusors um 1 ml/h (0,02 µg/min). Steigt der MAP_{sys} auf ≥ 100 mmHg, wird die Laufrate um 1 ml/h reduziert. Die Latenz beträgt wenige Sekunden.

Die Grundinfusion von kristalloider Lösung wurde mit 10 ml/kg/h beibehalten.

2.7 Aufbereitung der Daten und statistische Analyse

Die digitalen Rohdaten wurden mit der Unix-Shell (bash 3.2) zusammengefügt, vor der Auswertung mit Microsoft Excel® (Microsoft Excel für Mac 2011, Version 14) und SPSS® (Version 21) aufbereitet und Ausreißer ausgeschlossen. Die statistische Auswertung der erhobenen Messwerte erfolgte mit R-Studio (Version 0.99.879 mit R Version 3.2.1.) mit dem Package „nparLD“ für die nichtparametrische Analyse von longitudinalen Daten (Noguchi et al., 2012). Die graphischen Darstellungen der Daten wurde mit Prism® 6.0 erstellt (GraphPad Software Inc., La Jolla, CA, USA).

Die zentrale Hypothese (H_1) der vorliegenden Untersuchung lautet, dass es einen messbaren Unterschied zwischen den Therapieeffekten (u. a. Oxygenierung, Decarboxylierung, Verteilung des Tidalvolumens) des Open-Lung-Approach und des ARDSNet Protokolls gibt. Die Alternativhypothese (H_0) lautet, dass kein Unterschied zwischen den Versuchsgruppen messbar ist.
Als Signifikanzniveau α wurde 0,05 festgelegt. Eine Normalverteilung der beobachteten Variablen und Subjekteigenschaften konnte für die Auswertung aufgrund der Varianz und der Versuchsgruppengröße (n = 16; (8 / 8) nicht angenommen werden.
Nominalskalierte, individuelle Variablen (z. B. Geschlecht) wurden mit einem exakten Test nach Fisher zur Überprüfung der Ungleichheit der zentralen Tendenz der Versuchsgruppen (d. h. der Nullhypothese) analysiert. Verhältnisskalierte, kontinuierliche Variablen wie das Körpergewicht wurden mit einem Mann-Whitney U-Test (Wilcoxon) auf Gruppenunterschiede untersucht.
Auf wiederholte Messungen verhältnisskalierter Variablen wie Atemwegsdruck, Tidalvolumen und Blutdruck wurde eine nichtparametrische ANOVA für Messwiederholungen von longitudinalen Daten angewendet (nach Brunner et al., 2002, Noguchi et al., 2012). Analysiert wurde dabei die Differenz zwischen den Versuchsgruppen bezogen auf Gruppenzugehörigkeit (Therapie) unter Einbeziehung der Varianz sowie Änderungen über den zeitlichen Verlauf und die Interaktion aus Zeit und Therapie.
Für den Vergleich zweier Messzeitpunkte innerhalb der Gruppen wurde ein zweiseitiger, gepaarter T-Test und für den Vergleich einzelner Messzeitpunkte zwischen den Gruppen wurde ein zweiseitiger, ungepaarter T-Test eingesetzt.

Sofern nicht besonders gekennzeichnet, werden im Text und in den verwendeten Abbildungen das arithmetische Mittel (Mittelwert) und der Standardfehler des Mittelwertes (MW ± SEM) der Gruppen angegeben.

3 Ergebnisse

Eine Übersicht der erhobenen Messwerte ist im Anhang in Tabelle 6 bis Tabelle 13 zu finden.

3.1 Basis-Charakteristika der Versuchsgruppen

Das mittlere Körpergewicht der ausgewählten Tiere unterschied sich in der Analyse mit einem Mann-Whitney U-Test nicht signifikant zwischen den Versuchsgruppen (ARDSNet: 29,1 ± 1,5 kg; OLA: 27,2 ± 1,4 kg; p = 0,83; Tabelle 13).
Die Auswahl des Geschlechts war aufgrund von Lieferbeschränkungen nicht einheitlich (10 männlich, 6 weiblich). Die Tiere verteilten sich auf die ARDSNet Protokollgruppe (f = 5, m = 3) und OLA Protokollgruppe (f = 1, m = 7). Der Unterschied der Geschlechtsverteilung zwischen den Versuchsgruppen war in der Analyse mit einem exakten Fisher Test nicht signifikant (p = 0,11).

Es ergab sich kein Hinweis für Gasaustauschstörungen der Tiere während der Baseline-Beatmung. Nach der Tracheotomie wurde die maximale Sauerstoffaufnahme bei F_IO_2 1,0 getestet. Dabei unterschied sich das PaO_2/F_IO_2-Verhältnis nicht signifikant zwischen den Gruppen (ARDSNet: 613 ± 16 mmHg; OLA: 565 ± 10 mmHg; Tabelle 8). Auch der $PaCO_2$ war vergleichbar während dieser Baseline Messung (ARDSNet: 43 ± 3 mmHg; OLA: 45 ± 1 mmHg; Tabelle 8). Die arteriellen pH-Werte (berechnet aus der mittleren H+-Ionen Konzentration im arteriellen Blut) lagen am Ende der Baseline-Beatmung nahe beieinander mit 7,480 mit dem ARDSNet Protokoll und 7,481 mit dem OLA Protokoll (Tabelle 9).

Während der Baseline-Beatmung waren die mittleren Tidalvolumen in beiden Gruppen gleich: ARDSNet: 6,1 ± 0,1 ml/kgKG; OLA: 6,1 ± 0,1 ml/kgKG (Tabelle 7).
Über den gemessenen PEEP Werten von 5,8 ± 0,3 cmH_2O (ARDSNet) und 6,1 ± 0,4 cmH_2O (OLA) lagen die resultierenden Inspirationsspitzendrücke bei 15 ± 0 cmH_2O (ARDSNet) und bei 15 ± 0,3 cmH_2O (OLA) in der Baseline-Messung (Tabelle 6).
Die Dynamische Compliance (C_{Dyn}) lag nach der Baseline-Phase bei Behandlung mit dem ARDSNet Protokoll bei 18 ± 1 ml/cmH_2O und in den Tieren mit dem OLA Protokoll bei 20 ± 1,5 ml/cmH_2O (Tabelle 11).

Die Herzfrequenz (ARDSNet: 103 ± 9 /min; OLA: 90 ± 5 /min; Tabelle 10) und der MAP (92 ± 3 mmHg für ARDSNet und 88 ± 6 mmHg für OLA; Tabelle 10) während der Baseline-Beatmung unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Gruppen. Für den PAP liegen bei Baseline aufgrund von Messfehlern nur n = 2 bzw. 1 Messwerte vor, die erwartungsgemäß normwertig sind (ARDSNet: 23 mmHg (n = 2); OLA: 18 mmHg (n = 1); Tabelle 10).
Insgesamt wurden 7 Tiere aus unterschiedlichen Gründen von der Analyse ausgeschlossen (siehe Abschnitt 3.7).

3.2 Änderung der Blutgase, Beatmungs- und Hämodynamik-Parameter nach Induktion eines Lungenschadens durch bronchoalveoläre Lavage

Die Startbedingung war ein PaO_2 < 100 mmHg bei F_IO_2 1,0 15 min nach der letzten Lavage, was im Mittel nach 3 Lavagen erreicht wurde. Nach der anschließenden Randomisierung waren der Therapiegruppe mit OLA Protokoll Tiere mit einer höheren mittleren Anzahl der Lavagen zugeordnet worden (ARDSNet: n = 2,5; OLA: n = 3,8 Lavagen; *p* = 0,02; Tabelle 13).
Zum Zeitpunkt t = 0, unmittelbar vor dem Start des automatisierten Beatmungsprotokolls, war das PaO_2/F_IO_2-Verhältnis in beiden Gruppen gegenüber der Baseline-Messung vor der Lavage signifikant reduziert (ARDSNet: 62 ± 5 mmHg; OLA: 60 ± 3 mmHg; Tabelle 8). Der $PaCO_2$ stieg auf 59 ± 3 mmHg (ARDSNet) und auf 68 ± 4 mmHg (OLA) zum Zeitpunkt t = 0.
Der arterielle pH-Wert war an t = 0 bei 7,32 (ARDSNet) und 7,27 (OLA) (Tabelle 9).
Der Inspirationsspitzendruck (PIP) stieg mit dem ARDSNet Protokoll auf 23 ± 3 cmH_2O und mit dem OLA Protokoll auf 29 ± 3 cmH_2O an, während der gemessene PEEP vor Protokollstart leicht stieg (ARDSNet: 6 ± 1 cmH2O und OLA: 7 ± 2 cmH_2O; Tabelle 6).
Das Tidalvolumen war nach der Induktion des Lungenschadens 6,5 ± 0,5 ml/kgKG (ARDSNet) und 5,7 ± 0,2 ml/kgKG (OLA). Es zeigte sich eine Abnahme der dynamischen Compliance auf 11,2 ± 1,6 (ARDSNet) und 8,3 ± 1,4 (OLA) (Tabelle 7).
An t = 0 betrug die Herzfrequenz 100 ± 12 bpm (ARDSNet) und 100 ± 12 bpm (OLA), der mittlere arterielle Druck (MAP) betrug 80 ± 6 mmHg mit dem ARDSNet Protokoll und 96 ± 5 mmHg mit dem OLA Protokoll (Tabelle 10).

3.3 Blutgase, Beatmungs- und Hämodynamikparameter während Closed-Loop ARDSNet und OLA Beatmung

Nach dem Protokollstart mit automatisierter, mechanischer Beatmung verbesserte sich die Oxygenierung des arteriellen Blutes und der PaO_2 stieg über 30 Minuten von 63 auf 70 mmHg (ARDSNet) bzw. von 60 auf 81 mmHg (OLA) (Tabelle 8).

Das PaO_2/F_IO_2-Verhältnis stieg nach einer Stunde Closed-Loop Beatmung unter strikter Einhaltung der Regeln des ARDS Network Protokolls 155 ± 18 mmHg (Anstieg $p < 0{,}001$). Im Kontrast dazu konnte ein PaO_2/F_IO_2-Verhältnis von 385 ± 13 mmHg nach einer Stunde mechanischer Closed-Loop Beatmung nach dem Open-Lung-Approach Protokoll erreicht werden (Anstieg $p < 0{,}001$; Tabelle 8). Die Änderungen sind über den Versuchsverlauf sowohl zwischen den Versuchsgruppen als auch im zeitlichen Verlauf signifikant. Über den Verlauf des Experiments blieb die Größenordnung dieser Unterschiede in beiden Gruppen konstant.

Das PaO_2/F_IO_2-Verhältnis stieg über weitere 5 Stunden von 155 auf 175 ± 22 mmHg bei den Tieren mit dem ARDSNet Protokoll an und stieg bei den Tieren mit dem OLA Protokoll von 385 auf 440 ± 13 mmHg (Abbildung 12).

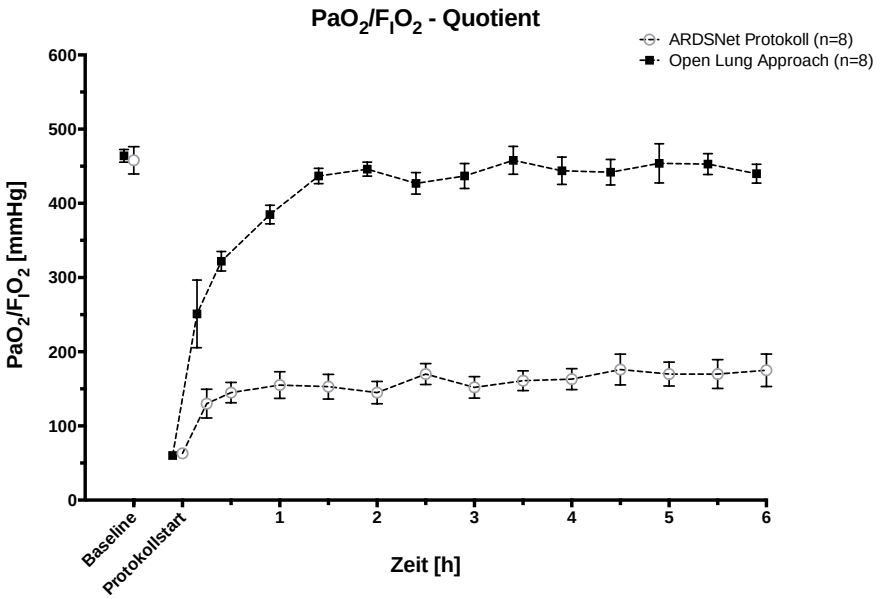


Abbildung 12: Verlauf des PaO_2/F_IO_2-Quotienten

PaO_2/F_IO_2-Quotient (Horovitz-Index), Baseline-Messung vor bronchoalveolärer Lavage und von Protokollstart bis Versuchsende; die Werte sind Mittelwert ± Standardfehler.

Die F_IO_2 wurde bei stabiler SaO_2 entsprechend den Protokollvorgaben gesenkt. Beide Gruppen starteten mit einer F_IO_2 von 1,0 vor der Lavage (Tabelle 4).

In der ARDSNet Protokoll Gruppe wurde nach einer Stunde eine mittlere F_IO_2 von 0,5 und nach 6 Stunden 0,43 erreicht. In der OLA Protokoll Gruppe konnte die F_IO_2 bereits 30 Minuten nach Protokollstart auf 0,25 gesenkt werden und blieb über den weiteren Verlauf unverändert.

Tabelle 4: F_IO_2 - Einstellungen im Verlauf

F_IO_2

	Baseline	00:00	00:15	00:30	01:00	02:00	03:00	04:00	05:00	06:00
ARDSNet (n=8)	0,21	1,0	0,61	0,50	0,50	0,50	0,45	0,41	0,41	0,43
OLA (n=8)	0,22	1,0	0,46	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25

Die Tabelle zeigt die F_IO_2-Mittelwerte der Versuchsgruppen im zeitlichen Verlauf. Gruppeneffekt: p = < 0,05; Zeiteffekt: p = < 0,05; Interaktionseffekt: p = < 0,05

Nach einer Stunde war der arterielle $PaCO_2$ mit dem ARDSNet Protokoll auf 71 ± 4 mmHg gestiegen und mit dem OLA Protokoll auf 43 ± 3 mmHg gesunken (Abbildung 13a).

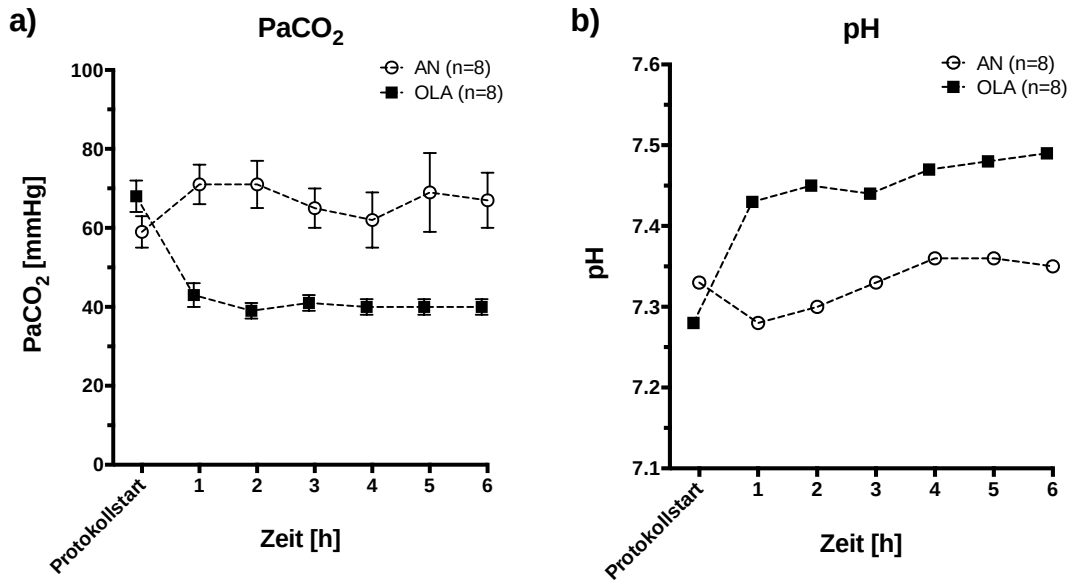
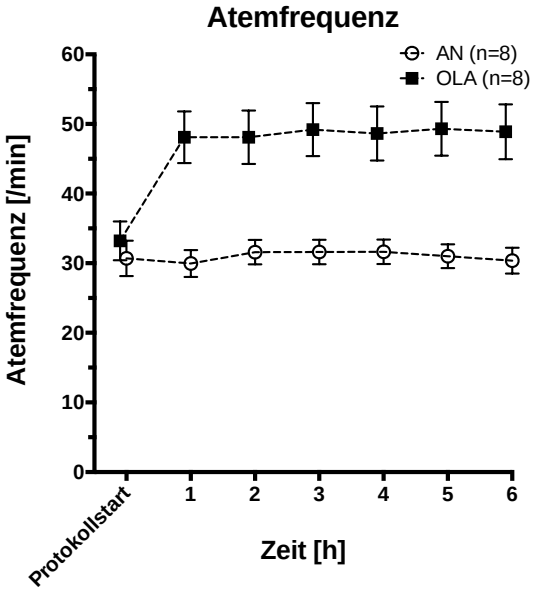


Abbildung 13: $PaCO_2$ und pH-Werte

Verlaufsdarstellung von $PaCO_2$ (a, links) und pH-Werten (b, rechts) über den Versuchszeitraum: abgebildet sind Mittelwerte ± Standardfehler des $PaCO_2$ (a) und Mittelwerte der pH-Werte (b). Die abgebildeten pH-Werte sind Mittelwerte des negativ dekadischen Logarithmus der H^+-Ionen Konzentration beider Versuchsgruppen.



Die Atemfrequenz wurde dafür durch das OLA Protokoll auf 48 ± 3 /min angehoben. Entsprechend den Protokollvorgaben (< 30 /min) blieb die Atemfrequenz mit dem ARDSNet Protokoll bei 30 ± 2 /min (Abbildung 14).

Abbildung 14: Atemfrequenz
Verlaufsdarstellung der Atemfrequenz im Vergleich zwischen den Versuchsgruppen: abgebildet sind Mittelwerte ± Standardfehler der Atemfrequenz.

Im weiteren Verlauf des Versuchs lagen die Mittelwerte des $PaCO_2$ zwischen 63-72 mmHg (ARDSNet) und damit höher als die normwertigen 39-42 mmHg (OLA).
In Einklang mit den Ergebnissen des $PaCO_2$ betrug der arterielle pH-Wert nach einer Stunde mechanischer Beatmung mit dem ARDSNet Protokoll 7,27 und mit dem OLA Protokoll 7,42. Bis zum Versuchsende stieg der pHa-Mittelwert über 5 Stunden auf 7,35 (ARDSNet) und auf 7,48 (OLA) (Abbildung 13b).

Unmittelbar zu Beginn des Versuchs waren die gemessenen Tidalvolumina 6,1 ± 0,5 ml/kgKG (ARDSNet) und 5,8 ± 0,1 ml/kgKG (OLA) (Abbildung 15). Das mittlere Tidalvolumen blieb nach einer Stunde Closed-Loop Beatmung mit dem OLA Protokoll stabil bei 5,8 ± 0,1 ml/kgKG (OLA) und fiel mit dem ARDSNet Protokoll auf 5,1 ± 0,4 ml/kgKG (ARDSNet). Am Ende des Experiments waren die Tidalvolumina im Mittel 5,5 ± 0,2 ml/kgKG (ARDSNet) und 5,9 ± 0,1 ml/kgKG (OLA).
Hierbei ist zu beachten, dass es ein Ziel des implementierten ARDSNet Algorithmus ist, das V_T zwischen 4-6 ml/kgKG halten. Das OLA Protokoll versucht das Tidalvolumen eng an 6 ml/kgKG zu halten. Somit sind die Zielvorgaben in beiden Gruppen eingehalten worden.
In der statistischen Analyse ist der Gruppeneffekt signifikant (Gruppe $p = 0,01$), Zeit- und Interaktionseffekt erreichen das Signifikanzniveau jedoch nicht (Zeit $p = 0,13$; Interaktion $p = 0,18$).

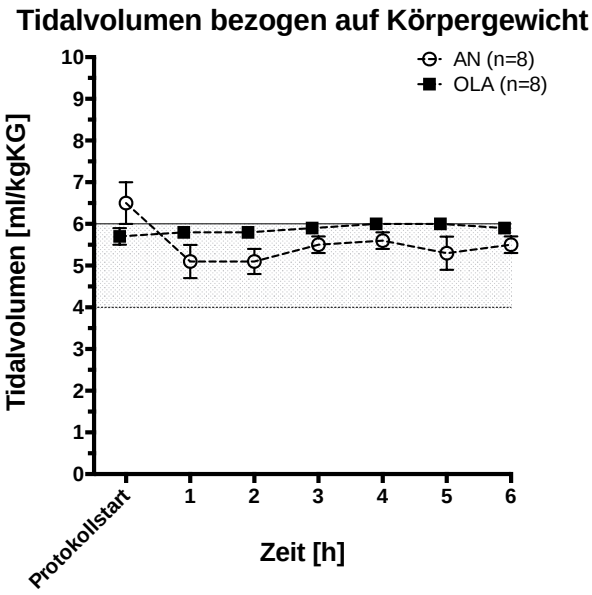


Abbildung 15: Verlauf des Tidalvolumen / kgKG

Tidalvolumen [ml] der Versuchsgruppen bezogen auf das Körpergewicht [kgKG] im Versuchszeitraum, Werte sind Mittelwert ± Standardfehler. Der Toleranz-Bereich des Closed-Loop ARDSNet Protokoll ist grau hinterlegt. Gruppeneffekt: p = < 0,05.

Um das Tidalvolumen zu applizieren, war nach einer Stunde Versuchszeit mit dem ARDSNet Protokoll ein PIP von 25 ± 2 cmH_2O (bei einem P_{plat} von 23 ± 2 cmH_2O) und ein PIP von 26 ± 1 cmH_2O mit dem OLA Protokoll nötig.

Der P_{Plat} konnte auf 20 ± 2 cmH_2O bei einem PIP von 23 ± 2 cmH_2O mit dem ARDSNet Protokoll und mit dem OLA Protokoll auf einen PIP von 22 ± 2 cmH_2O bis zum Versuchsende reduziert werden.

Der PIP unterschied sich über den Versuchszeitraum nicht signifikant zwischen den Versuchsgruppen (p = 0,69) oder in der Gruppe/Zeit-Interaktion (p = 0,14). Der PIP änderte sich jedoch über den Versuchszeitraum (p = 0,02) und normalisierte sich in beiden Gruppen zum Versuchsende (Tabelle 5).

Tabelle 5: Beatmungsspitzendruck (PIP)

PIP [cmH_2O]

Messzeitpunkt	00:00 h		01:00 h		04:00 h		06:00 h		stat. Signifikanzeffekte	
	n	MW	SEM	MW	SEM	MW	SEM	MW	SEM	Gruppe	p = 0,69
ARDSNet	8	22,7	3,4	25,1	2,0	22,7	2,1	23,2	2,1	Zeit	p = 0,02
OLA	8	28,8	2,6	25,8	1,3	25,5	1,3	22,1	1,2	Interaktion	p = 0,14

Anmerkung: Statistische Auswertung ohne Baseline ab Protokollstart über 14 Messzeitpunkte: die Tabelle zeigt die F_IO_2-Mittelwerte der Versuchsgruppen im zeitlichen Verlauf.

Wie durch die Auswahl der Beatmungsprotokolle zu erwarten war, unterschieden sich die PEEP-Werte deutlich zwischen beiden Protokollen. Eine Stunde nach dem Beginn der Closed-Loop Beatmung betrug der PEEP 8 ± 2 cmH_2O (ARDSNet) und 18 ± 1 cmH_2O bei den nach OLA Algorithmus beatmeten Schweinen. Diese Differenz

des PEEP-Niveaus blieb über den gesamten Verlauf des Experiments signifikant. Die PEEP-Werte lagen am Ende des Experiments bei 7 ± 1 cmH_2O (ARDSNet) und bei 15 ± 1 cmH_2O (OLA).

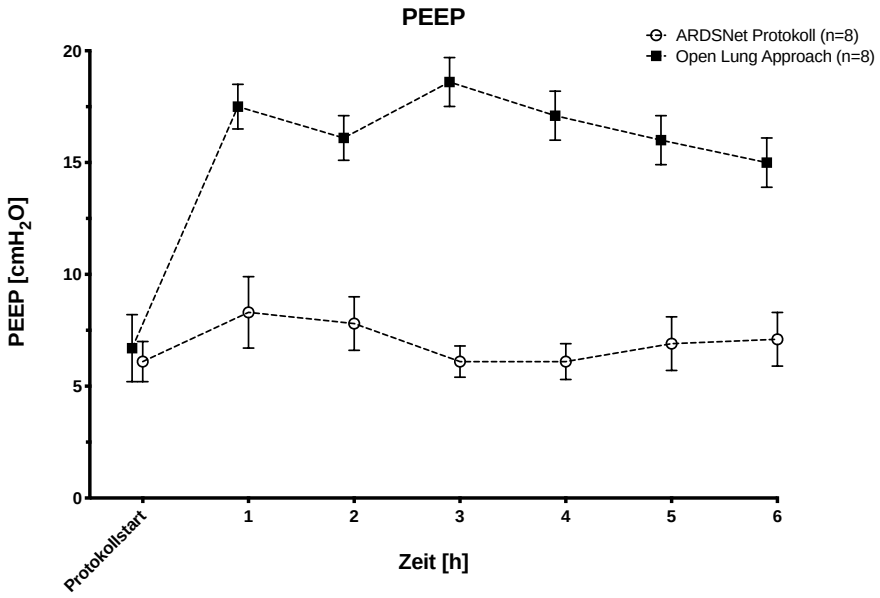


Abbildung 16: Verlauf des positiven endexspiratorischen Drucks (PEEP)

Dargestellt ist der positive endexspiratorische Druck (PEEP) in cmH_2O und dessen Änderung von der Baseline-Messung bei Protokollstart bis zum Versuchsende. Werte sind Mittelwert ± Standardfehler. Gruppenunterschied p = < 0,01, Zeiteffekt p = < 0,01, Interaktionseffekt p = < 0,01.

Der applizierte Driving Pressure (∆P) als resultierender Wert aus den beschriebenen PEEP-, P_{Plat}-, bzw. PIP-Werten unterschied sich zwischen den beiden Protokollen im Zeitverlauf der Gruppen und im Interaktionseffekt (jeweils p = < 0,01). Trotz des höheren Driving Pressure am Zeitpunkt t = 0 mit dem OLA Protokoll von 22 ± 3 cmH_2O gegenüber 17 ± 2 cmH_2O (ARDSNet) betrug ∆P schon nach einer Stunde Beatmung mit OLA Protokoll 8 ± 1 cmH_2O und war damit niedriger im Vergleich zum ARDSNet Protokoll 15 ± 1 cmH_2O (Abbildung 17). Der Driving Pressure blieb im Verlauf konsistent um 45 % niedriger mit dem OLA Protokoll bis zum Ende des Experiments mit 7 ± 1 cmH_2O (OLA) und 13 ± 2 cmH_2O (ARDSNet).

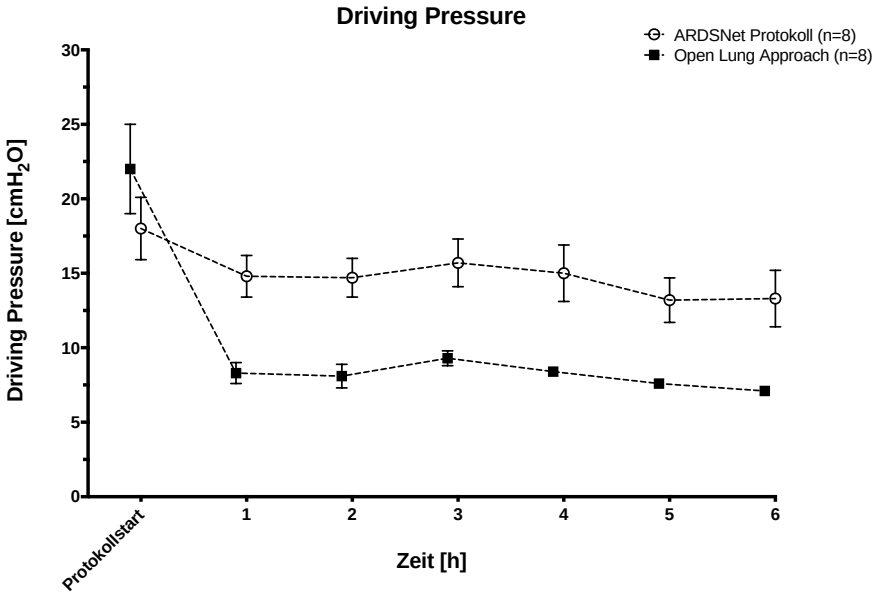


Abbildung 17: Verlauf des Driving Pressure

Driving Pressure (ΔP) als Differenz von Beatmungsspitzendruck (OLA) bzw. Plateaudruck (ARDSNet) und PEEP im zeitlichen Verlauf von Baseline-Messung bei Protokollstart bis Versuchsende: abgebildet sind Mittelwert ± Standardfehler der Versuchsgruppen. Gruppeneffekt: p = < 0,01; Zeiteffekt: p = < 0,01; Interaktionseffekt: p = < 0,01

Die Herzfrequenz und der mittlere arterielle Druck unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Versuchsgruppen. Die Herzfrequenz stieg in beiden Gruppen von t = 0 bis Versuchsende von 100 /min auf 130 ± 18 /min (ARDSNet) bzw. auf 145 ± 16 /min (OLA) an (Änderung t = 0 zu t = 13 p = < 0,01) (Abbildung 18 a und b).

Der MAP blieb mit dem ARDSNet Protokoll während der Versuchszeit um 80 mmHg unter Noradrenalintherapie und fiel mit dem OLA Protokoll von 96 an t = 0 auf 79 mmHg bei Versuchsende (Tabelle 10).

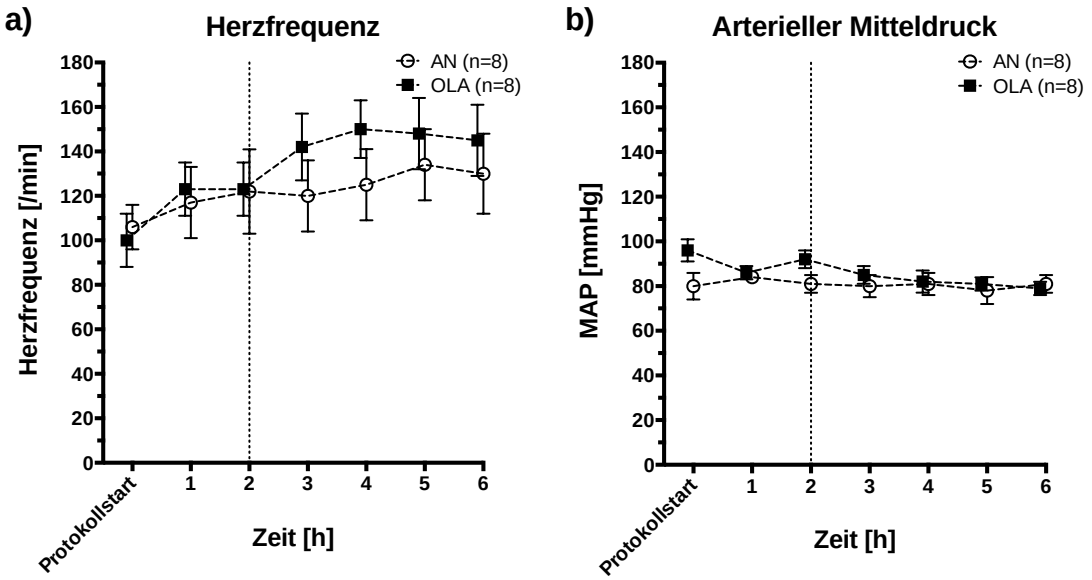


Abbildung 18: Herzfrequenz und arterieller Mitteldruck

Die Abbildung 16a) zeigt die Herzfrequenz und die Abbildung 16b) den arteriellen Mitteldruck im zeitlichen Verlauf von Baseline-Messung bei Protokollstart bis Versuchsende. Abgebildet sind Mittelwert ± Standardfehler der Versuchsgruppen; Änderung der Herzfrequenz über Zeit: p = < 0,01.

Der pulmonalarterielle Druck hat fehlende Messwerte in beiden Gruppen durch ein inkonsistentes Signal. Er stieg in beiden Gruppen von normwertigen 23 bzw. 18 (n = 3) bei Baseline auf 38 ± 5 mmHg (ARDSNet; n = 5) und 39 ± 3 mmHg (OLA; n = 7). Nach 2 Stunden sank er auf 32 ± 4 mmHg (ARDSNet; n = 8) und 33 ± 2 mmHg (OLA; n = 8) und stieg zum Versuchsende leicht an auf 36 ± 5 mmHg (ARDSNet; n = 5) und 34 ± 3 mmHg (OLA; n = 8).

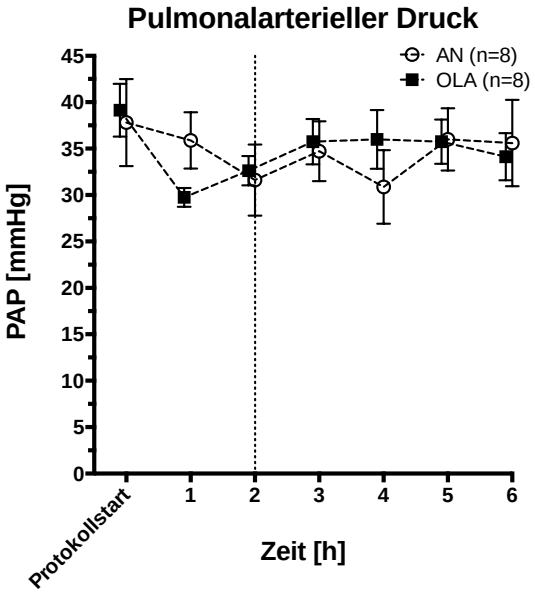


Abbildung 19: Pulmonalarterieller Druck

Verlauf des pulmonalarteriellen Drucks (PAP) im Vergleich der Versuchsgruppen: abgebildet sind Mittelwert ± Standardfehler.

3.4 Diskonnektion und Änderung der Beatmungsparameter nach Derekruitment

Nach 2 Stunden Versuchsdauer erfolgte die Diskonnektion des Beatmungssystems. Exemplarisch wird der Verlauf von SaO_2, SpO_2, PIP und PEEP während der Diskonnektion in einem Versuch mit OLA Protokoll in Abbildung 20 dargestellt.
Die SaO_2 fällt bis auf 75 % und reagiert früher auf Änderungen der O_2-Zufuhr. Die SpO_2 fällt auf bis zu 51 % und die Erholung geschieht um ca. 1 min verzögert.

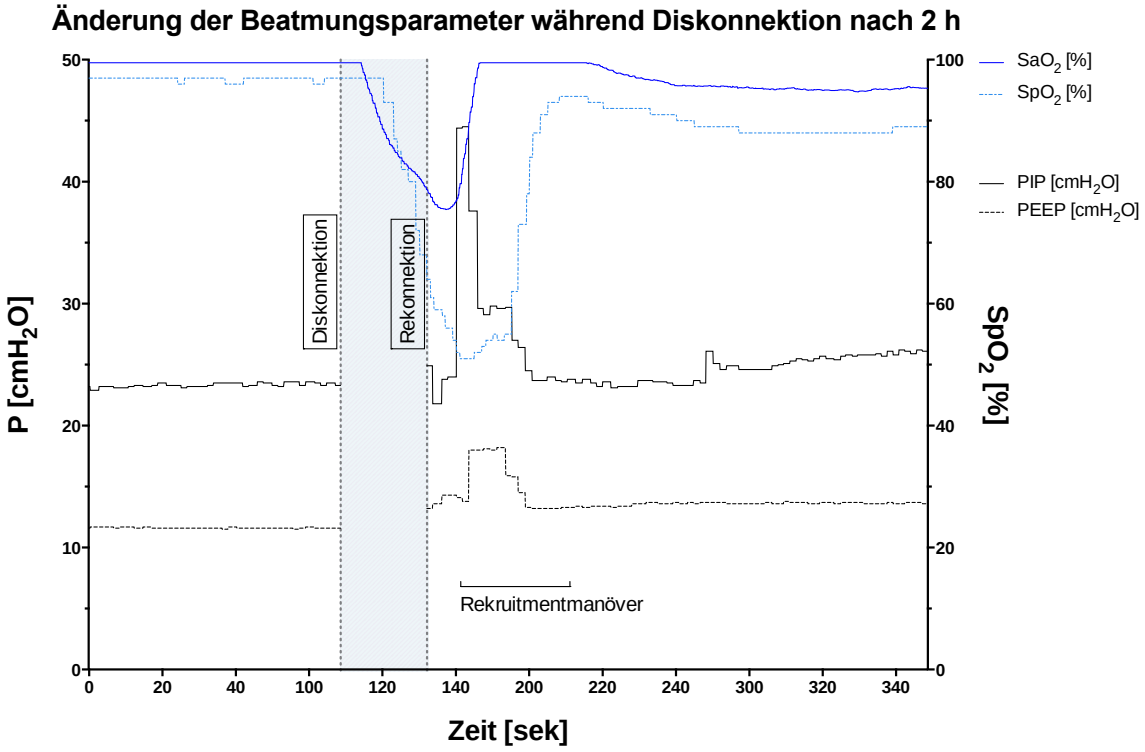


Abbildung 20: Beispiel der Beatmungsparameter während Diskonnektion
Beispiel der Änderungen von arterieller Sauerstoffsättigung (SaO_2), peripherer Sauerstoffsättigung (SpO_2), Beatmungsspitzendruck (PIP) und positivem endexspiratorischem Druck (PEEP) während der Diskonnektion des Beatmungssystems und dem folgenden Rekruitmentmanöver (Druckspitze PIP) im Open-Lung-Approach Protokoll vom 08.04.2014.

Ein Anstieg des Beatmungsspitzendrucks von 24 ± 1 auf 28,1 ± 1 cmH_2O (OLA) ist nur in der Open-Lung Gruppe nach 2:30 h zu verzeichnen. Der Anstieg ist als Reaktion des OLA Algorithmus auf einen Abfall der Sauerstoffsättigung im Anschluss an die Diskonnektion nach 2 h und das nachfolgende Derekruitment / Rekruitment erklärbar. Mit dem ARDSNet Protokoll blieb der PIP vor und nach der Diskonnektion nahezu gleich bei 25-26 cmH_2O.

Herzfrequenz und arterieller Mitteldruck normalisierten sich innerhalb von 5 Minuten nach der Rekonnektion zunächst auf vorherige Werte. Innerhalb der folgenden Stunde stieg die mittlere Herzfrequenz mit dem OLA Protokoll von 123 /min auf 138 /min an, während sie mit dem ARDSNet Protokoll bei 120 /min stabil blieb.

3.5 Änderung des ventro-dorsalen Ventilationsverhältnisses im EIT

Mit dem EIT wird ein Querschnitt des Thorax abgebildet (Abschnitt 2.5.5). Der Querschnitt wird in drei 3 Zonen aufgeteilt, sog. Regions of Interest (ROI), und die prozentuale Verteilung des Tidalvolumens auf die ventralen (ROI 1), medialen (ROI 2) und dorsalen (ROI 3) Lungenareale angegeben. Die Verlaufskurven der EIT Messungen werden in Abbildung 21 gezeigt. Die Messwerte für die ROIs werden in der Tabelle 12 im Anhang gezeigt.

Der Mittelwert des Anteils der Ventilation in der ROI 1 war mit dem ARDSNet Protokoll vor Lavage 12 %, stieg zwischenzeitlich auf 14 % und war bei Versuchsende 12 %. Mit dem OLA Protokoll war er 13 % vor Lavage, nach Protokollstart 14 % und fiel bis zum Versuchsende auf 11 % (Abbildung 21a).

Der Ausgangs-Mittelwert in ROI 2 aller Tiere bei Baseline-Messung war 50 %. In der ROI 2 stieg der Median der Ventilationsverteilung mit dem ARDSNet Protokoll über den Versuchsverlauf von 55 % nach Lavage auf 58 %, während mit dem OLA Protokoll die Ventilation in der ROI 2 von 51 % auf 44 % unter den Ausgangswert fiel (Abbildung 21b).

Der Anteil der Ventilation in den abhängigen dorsalen Lungenregionen (ROI 3) sank mit dem ARDSNet Protokoll von 38 % in der Baseline-Messung auf 32 % nach Lavage und weiter auf 30 % nach 6 h Versuchsdauer. Dagegen fiel der Anteil in ROI 3 mit dem OLA Protokoll von 36 % auf 27 % nach Lavage und stieg zum Versuchsende auf 38 % (Abbildung 21c).

Eine Verlagerung der Ventilation zeigte auch die $ROI_{v/d}$, einem Quotienten, der aus der ventralen ROI 1 und der dorsalen ROI 3 gebildet wird, und damit das Verhältnis von ventraler zu dorsaler Belüftung abbildet.

$$ROI_{v/d} = \frac{ROI_1}{ROI_3}$$

Der Mittelwert des $ROI_{v/d}$ änderte sich während der Versuche von 0,33 auf 0,4 (ARDSNet) und von 0,39 über 0,61 unmittelbar nach der Lavage auf 0,32 (OLA)

(Abbildung 21d). Ein kleinerer Wert spricht für eine Verlagerung der Ventilation in die abhängigen, dorsalen Lungenareale.

Der Quotient aus ventralem zu dorsalem Ventilationsverhältnis, $ROI_{v/d}$, kann als Verlaufsparameter für die Bildung oder Öffnung von atelektatischen Lungenregionen verwendet werden.

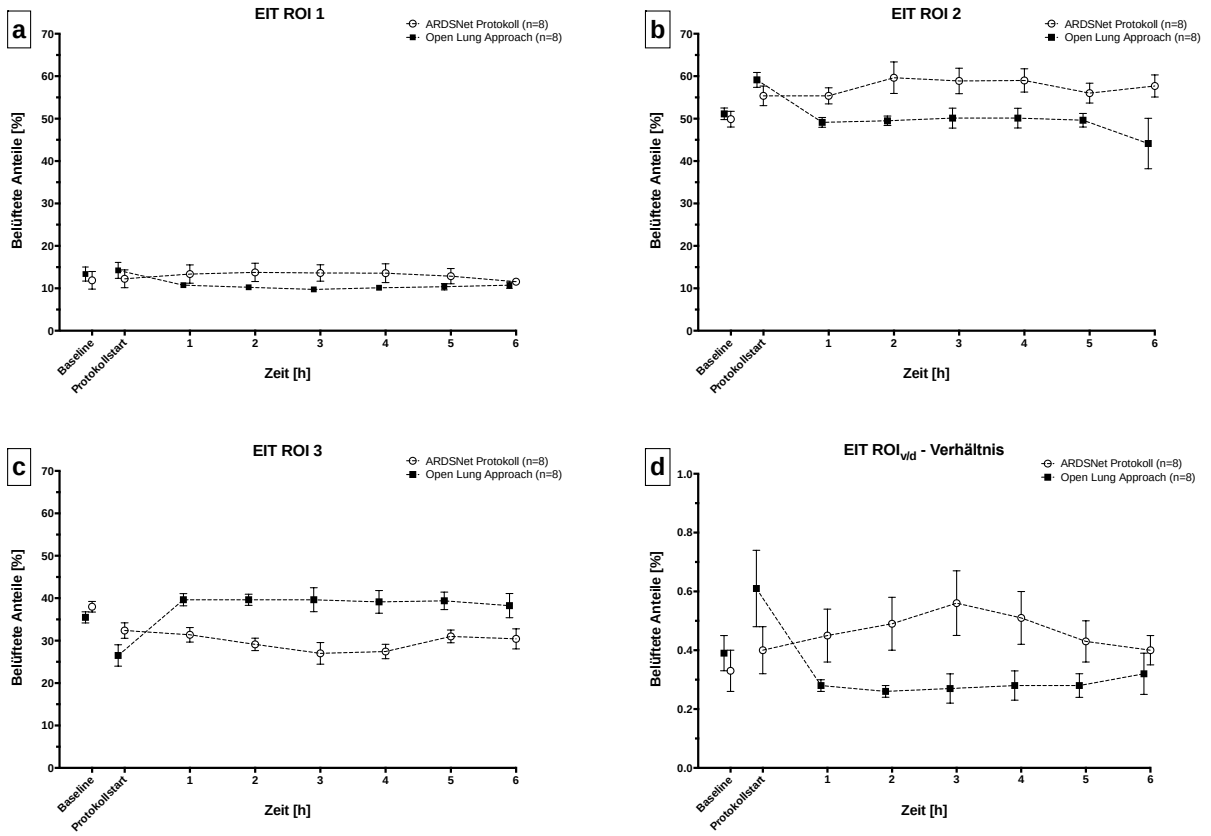


Abbildung 21: EIT Regions of Interest 1-3 und Quotient EIT ventral / dorsal

Dargestellt sind Anteile an der Beatmung (%) in den ROIs (Regions of Interest) des EIT in den Zonen a) 1 (ventral), b) 2 (median), und c) 3 (dorsal) mit der Änderung über die Zeit. In d) ist das Verhältnis der Ventilation von ROI 1 zu 3 (ventrale zu dorsale Region of Interest) des EIT im Vergleich der Versuchsgruppen dargestellt. Die gezeigten Werte sind Mittelwerte ± Standardfehler.

Der Verlauf des ventro-dorsalen Ventilationsverhältnisses und die Beziehung zum PaO_2/F_IO_2-Quotienten sind in Abbildung 22 dargestellt. Über 6 Stunden nahm der Anteil dorsaler Ventilation mit dem OLA Protokoll zu, was sich in einem kleineren $ROI_{v/d}$ - Verhältnis zeigte, während er mit dem ARDSNet Protokoll nahezu gleich blieb. Parallel nahm das PaO_2/F_IO_2 mit dem OLA Protokoll signifikant von 60 auf 440 mmHg zu und verbesserte sich mit dem ARDSNet Protokoll über 6 Stunden nur von 62 auf 175 mmHg.

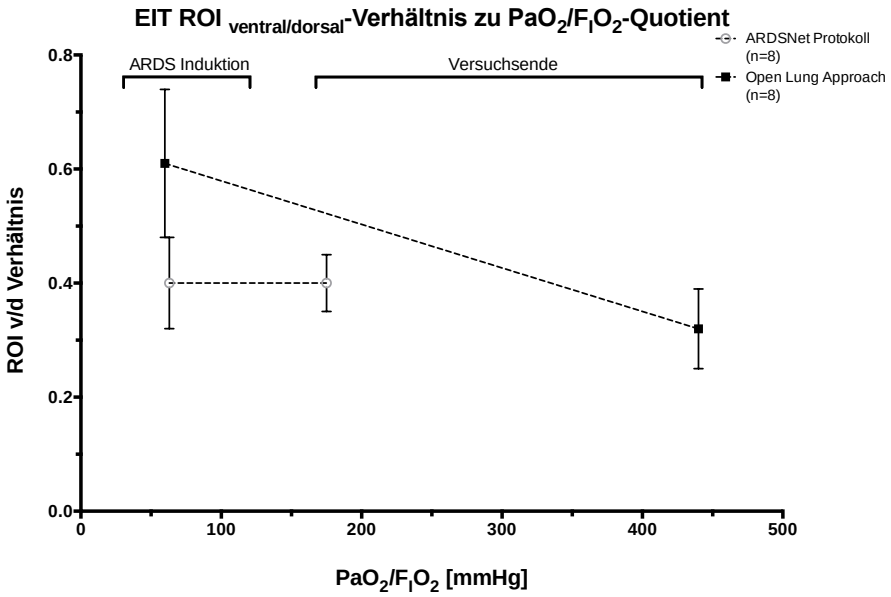


Abbildung 22: Beziehung von ROI ventral/dorsal zum PaO_2/F_IO_2-Quotient

Dargestellt ist der Quotient der regionalen Belüftung von ROI ventral/dorsal in Beziehung zum PaO_2/F_IO_2-Quotient (Horovitz-Index) und die Änderung der Beziehung vom Protokollstart zum Versuchsende. Ein kleineres ROI v/d Verhältnis entspricht mehr dorsaler Ventilation. Abgebildet sind Mittelwerte der Faktoren ± Standardfehler der Versuchsgruppen nach Lavage und am Versuchsende.

3.6 Weitere Ergebnisse

Das postmortale Lungengewicht wurde nach der Sektion mit geklemmter Luft- und Blutversorgung gemessen und unterschied sich im Mittel deutlich. In der Versuchsgruppe mit dem ARDSNet Protokoll war das Gewicht 602 ± 41 g und mit dem OLA Protokoll 423 ± 25 g (p = 0,001).

Die Abbildung 23 zeigt die entnommenen Lungen zweier Tiere der ARDSNet Protokollgruppe mit ausgedehnten, farblich dunkleren, atelektatischen Zonen. Abbildung 24 zeigt die Lungen zweier Tiere nach Beatmung mit dem OLA Protokoll an denen weniger makroskopische Atelektase, an der lateralen Oberfläche jedoch vereinzelte Bullae erkennbar sind.

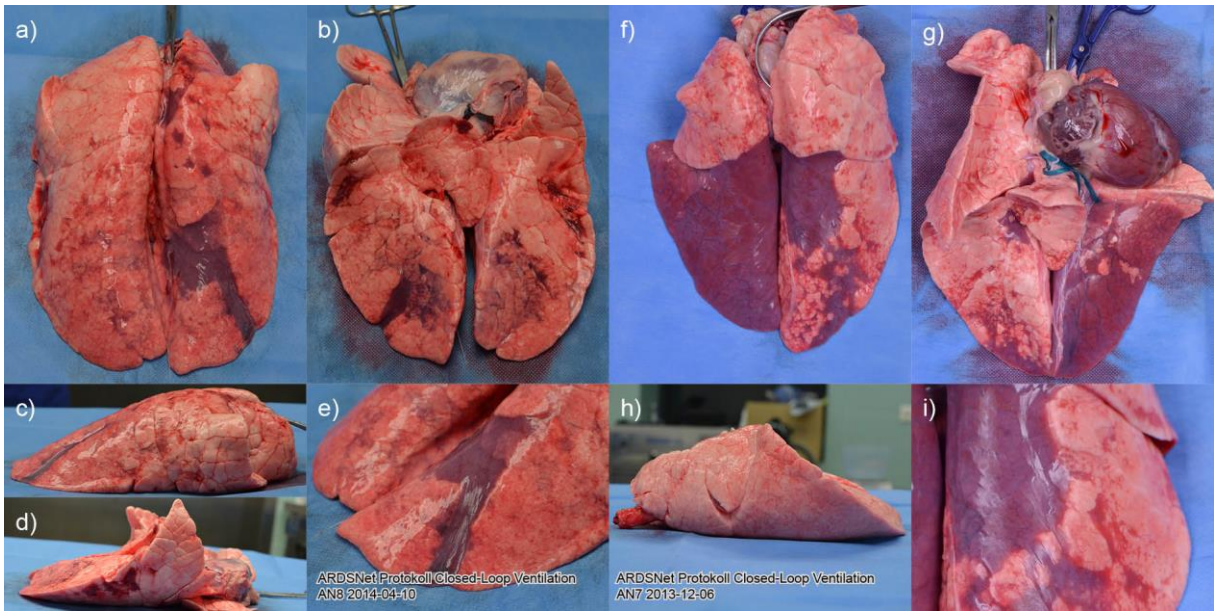


Abbildung 23: Lungen nach ARDSNet Beatmung

Die Abbildung zeigt exemplarisch zwei verschiedene Lungen nach 6 Stunden Beatmung mit dem ARDSNet Protokoll Beatmung: a-e) ID AN8, f-i) ID AN7. Beide Lungen zeigen dunkle, atelektatische Areale (a und f) in den dorsalen Zonen.

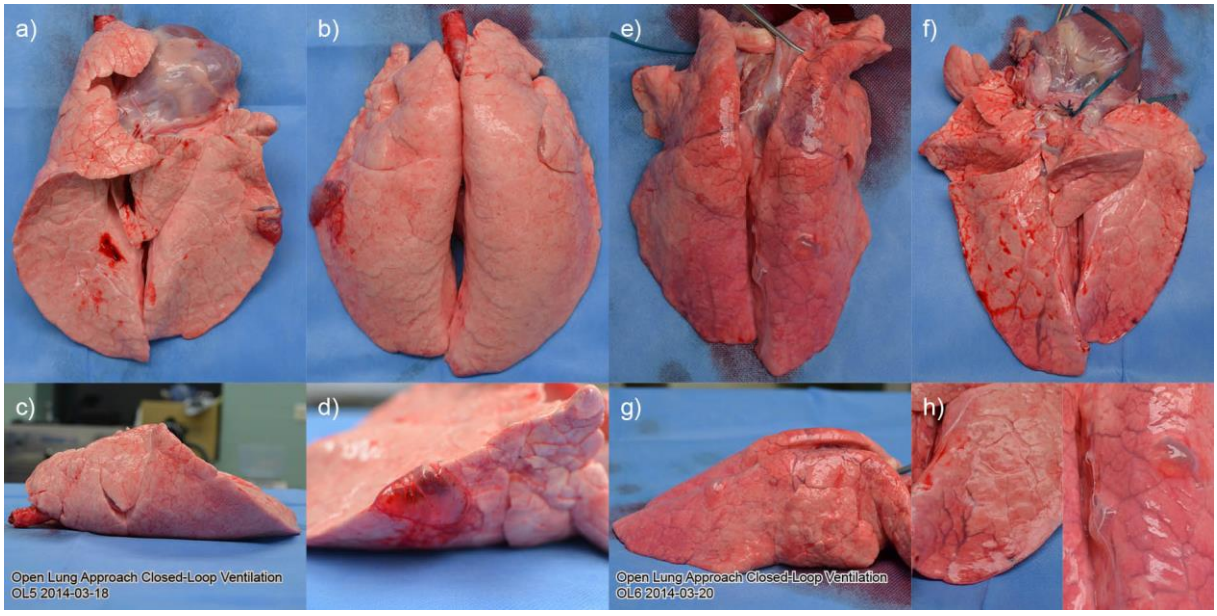


Abbildung 24: Lungen nach OLA Beatmung

Die Abbildung zeigt exemplarisch zwei verschiedene Lungen nach 6 Stunden Beatmung mit dem Open-Lung-Approach Protokoll: a-d) ID OL5, e-h) ID OL6. Beide Lungen zeigen äußere Bullae und weitgehend homogen belüftetes Gewebe. Dorsal sind in e) atelektatischen Regionen als leichte Verdunkelungen sichtbar.

Eine Analyse der molekularen Marker der Immunantwort in Serum und Gewebeproben wie IL-8, IL-1ß und TNF-α war im Nachgang zu den Experimenten aufgrund einer unterbrochenen Kühlkette nicht mehr möglich.

3.7 Komplikationen während der Versuche

Insgesamt wurden 7 Tiere von der Analyse ausgeschlossen.

Zwei Tiere entwickelten einen Pneumothorax (AN5-2013-10-01 und OL3-2013-11-28). Ein Tier entwickelte einen serösen Pleuraerguss (AN6-2013-10-04). Zwei Tiere zeigten hämodynamisch instabile und therapieresistente Herzrhythmusstörungen (OL3-2013-11-28 und OL10-2014-03-21). Zwei weitere Tiere wurden nach der Lavage hämodynamisch instabil. Die genaue Ursache blieb unklar. Sie ließ sich aber durch die zeitliche Dynamik am ehesten auf einen zu hohen pulmonalarteriellen Widerstand zurückführen (AN10-2014-04-11 und OL11-2014-04-07).

Ein Tier erlitt nach der bronchoalveolären Lavage noch vor der Gruppenzuordnung einen Bronchospasmus, der trotz medikamentöser Maßnahmen nicht durchbrochen werden konnte (CLx-2013-11-29).

Bei einem Tier kam es durch Eingabe fehlerhafter Werte zu einem Systemabsturz nach 30 min. Die Regeln des OLA Protokolls für 3 h manuell am Beatmungsgerät umgesetzt. Bei Verdacht auf ein thromboembolisches Ereignis mit Kreislaufinstabilität nach 3:45 h musste der Versuch schließlich abgebrochen werden (OL7-2014-03-17).

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse

Die Untersuchung der Anwendung zweier mechanischer automatisierter Closed-Loop Feedback Beatmungsprotokolle an surfactant-depletierten Schweinen mit akutem Lungenversagen lässt folgende Haupterkenntnisse zu:

i) Beide Beatmungsprotokolle, die in einem Closed-Loop Feedback Algorithmus die Regeln des ARDS Networks bzw. eines Open-Lung-Approaches verwenden, sind in einem Modell des lavageinduzierten Lungenschadens systemstabil anwendbar.

ii) beide Protokolle ermöglichen somit eine vollautomatisierte, lungenprotektive Beatmung.

iii) Die Anwendung des Open-Lung Protokolls führte gegenüber dem ARDSNet Protokoll zu geringerer Beatmungsinvasivität (geringerer Driving Pressure), verminderter dorsaler Atelektasenbildung und einem verbesserten Gasaustausch (bessere Oxygenierung und Dekarboxylierung).

4.2 Diskussion der Messergebnisse

4.2.1 Vergleichbarkeit der Versuchsgruppen

Die Versuchsgruppen unterschieden sich in mehreren Basis-Charakteristika. Ein relevanter Einfluss der Unterschiede auf die Ergebnisse wurde jedoch nicht gefunden. Nach der Induktion des Lungenschadens und vor Protokollstart (t = 0) unterschied sich der PaO_2/F_IO_2-Quotient nicht zwischen den Protokollgruppen. Beide Gruppen erfüllten ein Kriterium für ein schweres ARDS mit $PaO_2/F_IO_2 \leq 100$ mmHg.

Das Geschlecht der Tiere ist durch Besonderheiten beim Bestellprozess trotz zufälliger Versuchsgruppenzuordnung ungleich auf die Versuchsgruppen verteilt (ARDSNet f = 5 / m = 3; OLA f = 1 / m = 7). Dies kann relevant sein, da höhere Östrogenlevel von weiblichen, neugeborenen Säugetieren die Surfactant-Produktion begünstigen. Der Effekt lässt bis in die Adoleszenz nach (Patrone et al., 2003, Ballard, 1989). Ein Unterschied von weiblichen und männlichen Tieren war mit Hinsicht auf ihren Krankheitsgrad und Therapieerfolg jedoch nicht zu erkennen.

Das mittlere Körpergewicht unterscheidet sich in der statistischen Auswertung nicht signifikant zwischen den Versuchsgruppen (p = 0,83).

4.2.2 Low-Tidal-Volume Beatmung, Rekruitment und Driving Pressure

In der ARDS Network Studie konnte gezeigt werden, dass trotz geringerer Oxygenierung in den ersten 24 Stunden der ARDS Therapie die Adhärenz zu Low-Tidal-Volume zu einem besseren Überleben führt (The ARDS Network et al., 2000). Dies zeigte die Bedeutung der Low-Tidal-Volume Beatmung im Vergleich zu den inzwischen anachronistisch erscheinenden 12 ml/kgKG und relativierte die Rolle der Oxygenierung als wichtigsten Faktor für das Überleben. Meade et al. verglichen zwei Gruppen mit einem V_T von 8,4 ml/kgKG und begrenztem Plateaudruck, davon eine Open-Lung Variante inklusive Rekruitmentmanövern und Beatmung nach PEEP / F_IO_2 - Tabelle ähnlich dem hier verwendeten ARDSNet Protokoll. Sie konnten eine leichte, aber nicht signifikante Reduktion der Mortalität und von hypoxieassoziierten Komplikationen messen (Meade et al., 2008).

In der Studienpopulation der Lung Safe Studie konnte gezeigt werden, dass entgegen derzeitigen Therapieempfehlungen mehr als ein Drittel der untersuchten ARDS Patienten in der klinischen Behandlung Tidalvolumina über 8 ml/kgKG PBW erhielten, das ausgewählte PEEP-Niveau über das Spektrum der ARDS Schweregrade konstant niedrig war und dass Hypoxämie vornehmlich durch Steigerung der F_IO_2 behandelt wurde (Bellani et al., 2016).

Ein Qualitätsziel der ARDS Therapie ist die Low-Tidal-Volume Beatmung, welche ein zentrales Merkmal der Konzeption der getesteten Closed-Loop Protokolle war.

Mit den hier verwendeten Closed-Loop Algorithmen konnte das vorgegebene Ziel von $\leq$ 6 ml/kgKG Tidalvolumen in beiden Versuchsgruppen eingehalten werden (Abbildung 15) und eine verbesserte Oxygenierung bei einer $F_IO_2 < 0{,}45$ erreicht werden. Die Darstellung und Auswertung berücksichtigt allerdings nicht die geplanten Überschreitungen von 6 ml/kgKG der Open-Lung-Approach Gruppe während der Rekruitmentmanöver.

Das postmortale Lungengewicht war nach Beatmung mit dem ARDSNet Protokoll merklich schwerer als mit dem OLA Protokoll ($p = 0{,}001$). Dies wird auf einen höheren interstitiellen Flüssigkeitsanteil zurückgeführt. Der aus einem erhöhten PEEP resultierende höhere Atemwegsmitteldruck mit dem OLA Protokoll reduziert den hydrostatischen Gradienten vom Gefäß zum Parenchym (Ware und Matthay, 2005, Matthay et al., 2002). Der höhere Anteil von atelektatischem Lungengewebe mit einem hohen Flüssigkeitsanteil der Lunge nach Beatmung dem ARDSNet Protokoll ist auch

makroskopisch an den Organen in Abbildung 23 im Vergleich zu Abbildung 24 (OLA) zu erkennen.

Die Anwendung von PEEP und Rekruitmentmanövern reduziert Atelektasen und verbessert die Oxygenierung und Decarboxylierung Patienten im ARDS (Foti et al., 2000, Kacmarek et al., 2016).
Solche Ergebnisse konnten auch in ARDS Tierstudien gezeigt werden (Lim et al., 2004). Die Gesamtmortalität konnte damit in der klinischen „Lung Open Ventilation"-Studie nicht verringert werden (Meade et al., 2008). Sekundär-Analysen dieser Daten zeigen, dass für Patienten mit positiver PaO_2-Anstieg auf PEEP-Erhöhung eine Verbesserung der Mortalität vorausgesagt werden konnte (Goligher et al., 2014).
Für die Umsetzung des ARDS Network Protokolls wurde die vielfach klinisch eingesetzte lineare lower PEEP / higher F_IO_2 - Tabelle aus der ARMA / ALVEOLI Studie verwendet (Tabelle 2). Durch die Vorauswahl der lower PEEP / higher F_IO_2 statt der higher PEEP / lower F_IO_2 - Tabelle, blieb der PEEP mit dem ARDSNet Protokoll niedriger als mit dem OLA Protokoll. Dies führte in Kombination mit dem reduzierten Plateaudruck gegenüber OLA zu einem niedrigeren Atemwegsmitteldruck.

Ein niedriger Driving Pressure zwischen 13 - 16 cmH_2O ist assoziiert mit geringeren Barotraumata und mit verbesserter Mortalität. In einer Metaanalyse von RCTs über mechanische Beatmung von ARDS Patienten konnten Amato et. al. feststellen, dass gewählte PEEP-Niveaus nur dann zu einer Reduktion der Mortalität führten, wenn sie mit einem reduzierten Driving Pressure einhergingen (Amato et al., 2015). Bei der Anwendung von lungenprotektiver Beatmung mit V_T < 7 ml/kgKG und Plateaudruck < 30 cmH_2O konnte bei einem Driving Pressure unterhalb von 13 cmH_2O eine Reduktion der Mortalität und oberhalb von 16 cmH_2O ein erhöhtes Risiko für Barotrauma gezeigt werden (Amato et al., 2015). Eine erhöhte Mortalität bei Beatmung mit höherem Driving Pressure konnte auch in einer weiteren Analyse gezeigt werden (Bellani et al., 2016). Amato et al. erwarteten Verbesserung des Outcomes, wenn die Beatmungseinstellungen nicht allein auf das PBW bezogen, sondern auf die Compliance des respiratorischen Systems skaliert werden, sie also den Driving Pressure berücksichtigen.

In beiden Protokollgruppen wurde nach der Stabilisierungsphase konstant ein günstiges ΔP unter 16 cmH_2O eingehalten (siehe Abbildung 17). Aufgrund der signifikant höheren, gewählten PEEP-Level im OLA Protokoll war das ΔP mit 10 cmH_2O nochmals geringer als im ARDSNet Protokoll.
Durch die Titrierung von PIP und PEEP in der Closing-Phase des OLA Protokolls ist die Beatmung besser an die aktuelle Compliance des respiratorischen Systems angepasst als mit dem ARDSNet Protokoll. Durch diese Anpassung und durch größere dorsale Rekrutierung (Abschnitt 4.2.4) kann mit dem OLA Protokoll mit einem niedrigeren Driving Pressure bei vergleichbarem Tidalvolumen und Spitzendruck lungenschonender beatmet werden.

Für die Berechnung des Driving Pressure wurde in der Gruppe mit dem OLA Protokoll (PCV) der Peak Inspiratory Pressure (PIP) für die Berechnung verwendet ($\Delta P = PIP - PEEP$).
In der ARDSNet Protokollgruppe (VCV) wurde dagegen der Plateaudruck während einer 0,5 s inspirativen Pause statisch gemessen und über 5 Atemzüge gemittelt, wie in Abschnitt 2.3.1 beschrieben. Hier wurde der Driving Pressure nach der Formel $\Delta P = P_{Plat} - PEEP$ berechnet. Das moderate PIP-Niveau unterscheidet sich nicht signifikant zwischen den Versuchsgruppen (ARDSNet: 24 cmH_2O und OLA: 25 cmH_2O; $p = 0{,}68$), es sinkt aber in beiden Gruppen signifikant vom Protokollstart bis zum Versuchsende ($p = 0{,}01$) bei gebessertem Gasaustausch. Das Plateaudruckniveau liegt dem ARDSNet Protokoll mit 22 cmH_2O nur leicht darunter.

Aktuelle Qualitätsziele der ARDS Therapie wie die Low-Tidal-Volume Beatmung mit $V_T \leq 6$ ml/kgKG und niedrigem Driving Pressure unter 16 bzw. 10 cmH_2O wurden während der Closed-Loop Beatmung eingehalten. Die Konzeption wurde also erfolgreich umgesetzt und erfüllt formal aktuelle Ansprüche an Beatmungsdrucksteuerung in der Beatmung von ARDS Patienten.

Das in der vorliegenden Untersuchung gewählte Studiendesign ähnelt bewusst dem Versuchsaufbau von Spieth et al. aus dem Jahre 2011, in dem eine Variante des ARDS Network Protokolls direkt mit einem Protokoll nach Open-Lung-Approach in einem Versuch an juvenilen Schweinen verglichen wurde (Spieth et al., 2011).

Auch in den vorliegenden Versuchen führte der Einsatz eines Open-Lung Protokolls zu einem vergleichsweise höheren PaO_2/F_IO_2-Verhältnis sowie einem geringeren Driving Pressure im Vergleich mit konventionellen Low-Tidal-Volume Konzepten und bestätigt damit die Ergebnisse von Spieth et al. und Kacmarek et al. (Spieth et al., 2011, Kacmarek et al., 2016). Die klinische Pilotstudie mit n = 99 vs. 101 Patienten von Kacmarek et al. wurde nach Durchführung der vorgestellten Versuche veröffentlicht. Auch hier konnte eine deutliche Verbesserung des PaO_2/F_IO_2-Quotienten mit der OLA Strategie gezeigt werden.
Wichtiges Unterscheidungsmerkmal zwischen der manuellen Protokoll-Implementierung von Spieth et al., Kacmarek et al. und der vorliegenden Arbeit ist die Umsetzung der beiden Versuchsprotokolle in einem automatisierten, protokollbasierten Closed-Loop System, was den Versuchsablauf unabhängiger von der Manipulation durch die Untersucher machen kann.

Mehrere Komponenten der Low-Tidal-Volume Beatmung erfüllt das OLA Closed-Loop System gut, ein adäquater PEEP wird eingestellt und ein reduzierter Driving Pressure wird erreicht. Es ist mit Blick auf die Ergebnisse von Kacmarek et al. zu erwarten, dass das Protokoll auch in einem klinischen Setting diese Vorteile zeigen wird.
Die Studienlage ist allerdings nach wie vor unklar bezüglich der Frage, ob eine isolierte Verbesserung der Oxygenierung das Outcome von Patienten verbessern kann (Fan et al., 2008).

4.2.3 Atemfrequenz und Regulation des $PaCO_2$

Die eingestellte Atemfrequenz unterscheidet sich zwischen den Versuchsgruppen (Abbildung 14). Die effizientere Decarboxylierung des arteriellen Blutes mit dem OLA Protokoll, ein niedrigerer arterieller $PaCO_2$ und korrespondierende höhere pH_a-Werte, gegenüber dem ARDSNet Protokoll sind vor allem auf die höhere Atemfrequenz zurückzuführen (Abbildung 13).

Die Steuerparameter für die Einstellung der Atemfrequenz unterscheiden sich zwischen den Protokollen. Die Inputvariable für die Regulation der Atemfrequenz im ARDSNet Protokoll ist der pH-Wert aus der BGA, während sich die Steuerung der AF im OLA nach gemessenen $etCO_2$-Werten richtet (Abschnitte 2.3.1 und 2.3.2).

Nachteil des pH-Werts als Steuerungsparameter ist, dass der arterielle pH-Wert von vielen Faktoren beeinflusst wird. Kombinierte respiratorisch-metabolische Azidosen durch veränderten Stoffwechsel bei ARDS und Sepsis Patienten sind häufig.
Auch die verwendete Implementierung des OLA Protokolls hat Limitationen für die CO_2-Kontrolle bei der Anwendung an ARDS Patienten. Der Zusammenhang von arteriellem $PaCO_2$ und endexspiratorischem $etCO_2$ ist in kritisch kranken ARDS Patienten nicht konstant. Er ist u. a. abhängig von Ventilation, dem Totraum und Shuntvolumen der Lunge, welches vom Herz-Zeitvolumen beeinflusst wird (Petersson und Glenny, 2014).

Die Atemfrequenz ist der einzige Freiheitsgrad beider Protokolle für eine Antwort auf eine Änderung der CO_2-Produktion ($\dot{V}CO_2$), da Tidalvolumen, Driving Pressure und PEEP im Versuchsprotokoll durch regelbasierte Steuerung festgelegt sind.
Das ARDSNet Protokoll verwendet eine permissive Hyperkapnie-Strategie. Es begrenzt die Atemfrequenz auf 35 /min, um das Risiko von VILI durch zyklische Wiedereröffnung zu reduzieren, und toleriert dafür $PaCO_2$-Werte über 45 mmHg.
Das zyklische Öffnen und Schließen von Alveolen führt zu starken Scherkräften im Lungengewebe. Dieser Effekt ist an den Grenzen von betroffenen Lungenarealen am größten (Abschnitt 1.4.5). Cressoni et. al. setzten diese Faktoren in Bezug zur Atemfrequenz, verdeutlichten deren Einfluss auf die bei Beatmung wirkende mechanische Energie und konnten eine Grenze für die Entstehung von VILI in Schweinen nachweisen (Cressoni et al., 2016). Es ist also davon auszugehen, dass eine höhere Atemfrequenz durch häufigere Wiederholungen zu größeren Parenchymschäden führen kann, solange die Lunge nicht homogen ventiliert ist.
Es sind weitere Untersuchungen nötig, um eine Aussage darüber treffen zu können, ob die Nachteile, die durch eine hypothetische zusätzliche Gewebeschädigung aufgrund einer höheren Atemfrequenz mit OLA Protokoll entstehen könnten, durch die Vorteile einer besseren Kompensation des $PaCO_2$ ausgeglichen werden können. Oder ob durch bessere Öffnung der Lunge und einen geringeren Driving Pressure Scherkräfte reduziert und der Effekt eines Parenchymschadens mit dem OLA Protokoll geringer wird.

4.2.4 EIT und dorsoventrales Ventilationsverhältnis

Die Verbesserung der Oxygenierung mit dem OLA Protokoll könnte vor allem auf den größeren Anteil dorsaler Ventilation, also rekrutierter abhängiger Lungenareale zurückzuführen sein. Dies legt auch die Analyse der in Abbildung 22 gezeigten Quotienten aus ventralem zu dorsalem Ventilationsverhältnis, $ROI_{v/d}$ im Verhältnis zum PaO_2/F_IO_2-Quotienten nahe. Der größere Anteil dorsaler Ventilation bei Beatmung mit dem OLA Protokoll ging mit einer signifikanten Verbesserung des PaO_2/F_IO_2-Quotienten einher. Unter dem gleichbleibenden $ROI_{v/d}$ mit dem ARDSNet Protokoll verbesserte sich der PaO_2/F_IO_2 über 6 Stunden weniger.
Auch in der Auswertung der EIT-Messwerte in den einzelnen ROIs zeigt sich mit dem OLA Protokoll eine relative Zunahme des Ventilationsanteils der abhängigen dorsalen Lungenareale (ROI 3) und eine relative anteilige Abnahme in ventralen Lungenarealen (ROI 1) im Vergleich zum ARDSNet Protokoll (Abschnitt 3.5).
Da die Lunge dorsal eine größere kraniokaudale Ausdehnung hat als ventral (Abbildung 5) liegt in der ROI 3 ein größeres verfügbares Lungenvolumen bzw. Gasaustauschfläche vor. Durch stärkere Rekrutierung der abhängigen Lungenanteile mit OLA Protokoll steigt das funktionelle Lungenvolumen und ermöglicht, dass ein definiertes Tidalvolumen mit einem geringeren Driving Pressure bewegt werden kann. Sinkt der nötige Driving Pressure und PIP, so nimmt die auf die Gewebewände wirkende Energie, der lokale Strain, in den unabhängigen Regionen ab.

Mit dem ARDSNet Protokoll nahm die dorsale Ventilation in ROI 3 nach Lavage im Versuchsverlauf ab, in ROI 2 und 1 dagegen zu. Der größere Anteil der Ventilation bei Beatmung mit dem ARDSNet Protokoll verteilte sich auf die medialen Areale (ROI 2). In ROI 2 erfolgte am Versuchsende mit 58 % der Ventilation gegenüber der Baseline mit 50 %, was ein Hinweis auf Overdistention sein kann.
Die in der graphischen Auswertung bei Versuchsbeginn sichtbaren Unterschiede des ventro-dorsalen Verhältnisses im EIT zwischen den Gruppen können nicht eindeutig erklärt werden (Abbildung 21d und Abbildung 23). Sie sind am ehesten auf individuelle Unterschiede der Lavage zurückzuführen.
Die Messergebnisse sprechen bei den untersuchten Schweinen dafür, dass die Überwachung mit einer fEIT Hinweise über den Erfolg oder Misserfolg einer Beatmungsstrategie wie von Rekruitmentmanövern geben kann und auch als Verlaufsparameter nützlich ist. Sie kann dabei durch Erfassung und Visualisierung

einer Verschiebung der anteiligen Ventilation sowohl Hinweise auf Derekruitment als auch auf ventrale Überdehnung geben.

4.2.5 Intraarterielle Messung der Sauerstoffsättigung

Mit der kontinuierlichen intravasalen, reflektionsspektrometrischen SaO_2-Messung steht eine reaktionsschnelle Messmethode zur Verfügung, die es erlaubt, bei Änderungen der Oxygenierung prompt die Beatmung anzupassen.
In der Literatur finden sich allerdings Hinweise, dass die verwendete CeVox-Sonde die intraarteriell gemessene Sauerstoffsättigung im Vergleich zu einer arteriellen Blutprobe mit einem Blutgasanalysator unterschätzt (Baulig et al., 2008). Eine deutliche Änderung der SaO_2 ist mit der CeVox-Sonde nach ca. 7 Sekunden valide im zentralarteriellen Blutstrom zu messen. Diese Latenz findet sich auch in den vorliegenden Rohdaten wieder (vgl. auch Abbildung 20: Beispiel der Beatmungsparameter während DiskonnektionAbbildung 20 nach Diskonnektion). Im Versuchsprotokoll wurden PIP und PEEP um ein stabiles Signal zu gewährleisten mit einer Latenz von 30 s angepasst, bis die Ziel-SaO_2 erreicht war. Schnelle Änderungen der Beatmung können sich durch Beeinflussung der rechtsventrikulären Funktion und Änderungen der systemischen Organperfusion auf den pulmonalarteriellen und systolischen Blutdruck auswirken (Viquerat et al., 1983, Vieillard-Baron et al., 2016).

4.2.6 Sauerstofffraktion der Einatemluft

Eine fixe F_IO_2 von 0,25 im Verlauf des Versuchs soll in der Open-Lung Gruppe den Einfluss der F_IO_2 auf die Oxygenierung minimieren und den Effekt der mechanischen Beatmung auf den Gasaustausch betonen.
Um eine Normoxie im Blut bei einem Defizit des Gasaustausches zu erreichen, kann die F_IO_2 erhöht werden, um das Risiko für neurokognitive Schädigungen durch Hypoxie zu reduzieren. Bei hoher F_IO_2 (> 0,6) steigen jedoch die toxischen Effekte elementaren Sauerstoffs auf die Lunge potenziert durch eine bestehende Inflammation (Mikkelsen et al., 2014, Aggarwal und Brower, 2014, Griffith et al., 1992, Turrens, 2003). Hyperoxie in ventilierten Arealen könnte die hypoxische pulmonale Vasokonstriktion inhibieren und durch mehr Shunt Perfusion in der Lunge den Gasaustausch weiter verschlechtern (Silva et al., 2018). Die F_IO_2 sollte in der Langzeitbeatmung von ARDS Patienten zur Erhaltung der Normoxie so eingestellt

werden, dass ein Exzess vermieden wird (Chu et al., 2018). Eine Hyperoxie kann dosisabhängig die Mortalität im ARDS verschlechtern (Aggarwal et al., 2018). Eine schadlose Sauerstoffdosis konnte bisher nicht ermittelt werden.
Das getestete Closed-Loop ARDS Network Protokoll nutzt die lineare lower PEEP / higher F_IO_2 - Tabelle aus der ARMA / ALVEOLI Studie. Eine dadurch relativ höher eingestellte F_IO_2 in der verwendeten lower PEEP / higher F_IO_2 - Tabelle kann eine Hypoxämie durch Alveolarkollaps und einen zyklischen Alveolarkollaps kaschieren. Durch unerkannte zyklische Eröffnung kann dann die Entstehung von VILI begünstigt werden. Anstelle der in diesem Versuch verwendeten lower PEEP / higher F_IO_2-Tabelle könnte die lower F_IO_2 / higher PEEP-Tabelle verwendet werden um diesen Effekt zu minimieren.

Im Algorithmus des OLA ist bereits in der Opening Phase (Phase 1) eine progressive Reduktion der F_IO_2 auf 0,25 der Inspirationsluft vorgesehen. Bei Menschen wird unter Ruhebedingungen eine mittlere Ausschöpfung von 5-6 % O_2 aus der Inspirationsluft angenommen. Die F_IO_2 von 0,25 ist oberhalb von Raumluft (0,21) so gewählt, dass eine suffiziente Oxygenierung durch adäquate mechanische Beatmung ohne einen Exzess von Sauerstoff demonstriert werden kann.

4.3 Limitationen und Vorteile der verwendeten Methoden und des Versuchsdesigns

4.3.1 Übertragbarkeit und Ersatz der Tierversuchsmodelle

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse von Tierversuchen direkt auf den Menschen ist immer eingeschränkt. In Bezug auf die Beatmungsphysiologie sind Untersuchungen an größeren Säugetieren, wie hier am Schwein, eine gängige Näherung.
Es gibt inzwischen erste Computersimulationsmodelle des ARDS, die es ermöglichen, gleichzeitig eine Vielzahl unterschiedlicher Lungenareale mit jeweils eigenen Parametern zu simulieren (Das et al., 2017). Die berichtete Simulation lässt sich modular erweitern und kann neben Ventilation und Änderungen des respiratorischen Systems auch Herzfunktion und Änderungen in den großen und kleinen Blutgefäßen betrachten. Als Besonderheit stellen die Autoren heraus, dass ein Grad an Zufall und Varianz in die Modelle eingerechnet wird.
Problematisch ist in der Modellierung die Unsicherheit über Details von bislang unaufgeklärten Kopplungen physiologischer Prozesse und Mechanismen, die ein

Modell und die Simulation entsprechend nicht erfassen kann. Die Näherung von auch komplexen Fragestellungen an klinische Beobachtungen erfordert einen bislang noch nicht erreichten Grad an Genauigkeit. Werden die Modelle in den kommenden Jahren feiner und präziser, ist es denkbar, in einigen Jahren auf einen großen Teil von tierexperimentellen Studien verzichten zu können.

4.3.2 Vorteile und Grenzen des Surfactant-Auswaschmodells der Lunge

Die bronchoalveoläre Lavage stellt eine von mehreren etablierten Methoden zur Induktion eines Lungenversagens dar. Weitere Methoden sind die Instillation von Ölsäure, Bakterienlösung (z. B. E. coli), Säureaspiration oder Endotoxininfusion (Matute-Bello et al., 2008). Im Vergleich zu lokaler Ölsäureinfusion, Salzsäureinstillation oder E. coli Endotoxininfusion ist die Surfactantdepletions-Lavage die Methode mit den für das durchgeführte Experiment günstigsten Eigenschaften und einem vergleichsweise geringen Effekt auf Kreislaufparameter (Rosenthal et al., 1998).

Um die Durchführbarkeit einer vollautomatisierten Closed-Loop Open-Lung Beatmungsstrategie zu testen und sie direkt mit dem zuvor etablierten Closed-Loop Protokoll nach dem ARDS Network Studienprotokoll zu vergleichen, wurde ein Lavage induziertes Lungenschadensmodell genutzt (Lachmann et al., 1980, Russ et al., 2016). In der hier durchgeführten Methode wird das Surfactant aus den Alveolen mobilisiert und depletiert. Die Regeneration einer physiologischen Konzentration des Surfactant-Gemisches über der alveolären Membran durch zelluläre Produktion dauert viele Stunden und wird von vielen Faktoren wie Beatmungsdruck und durch beginnende Inflammation gehemmt (Mason und Voelker, 1998, Nkadi et al., 2009). Durch die Depletion entfällt der Turnover und es ist eine Neusynthese der Surfactant-Bestandteile nötig.

„Anders als bei Neugeborenen ist bei Erwachsenen eine Surfactantdepletion normalerweise eine Folge und keine primäre Ursache des Lungenversagens“ (Matute-Bello et al., 2008).

Die Surfactant-Auswaschmethode ermöglicht im Vergleich zu anderen Modellen nach einer kurzen Konsolidierungsphase eine schnelle und gute Rekrutierbarkeit der Lunge. Kritisch kann angemerkt werden, dass der verursachte Schaden bei zügiger Therapie zu Beginn prinzipiell reversibel ist, die Surfactantdepletion jedoch auch zu einer schnellen Derekrutierung führt, wenn eine inadäquate Beatmung angewandt wird (Imai

et al., 2001, Matute-Bello et al., 2008). Dies ist auch in der Auswertung der vorliegenden Daten sichtbar, insbesondere in dem getesteten OLA Protokoll.
Ein epithelialer Schaden ist beim Lavagemodell besonders wahrscheinlich, wenn eine Phase mit lungenschädigender Beatmung, also z. B. ohne PEEP und mit hohem Beatmungsdruck, folgt.

Klinische Patienten mit schwerem ARDS bei konsolidierter Pneumonie weisen eine schlechtere Rekrutierbarkeit auf als die kurzzeitige Sufactant-Lavage im Versuch, was die direkte Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Klinik einschränkt.
Während es bei der akuten Aspiration von Magenflüssigkeit oder dem Süßwasserertrinken zu akuter Surfactant-Inaktivierung kommt, entstehen bei anderen ARDS Auslösern wie der Pneumonie oder Rauchgasinhalation stärkere Schädigungen der alveolären Membran, was die Konsolidierung begünstigt.
Auf eine Konsolidierungsphase der Entzündung nach Lavage wurde in diesem Setting verzichtet, da sie für eine Demonstration der Umsetzbarkeit der Beatmungsalgorithmen verzichtbar ist. Zugleich sollte der Vorteil einer schnellen automatischen Intervention verdeutlicht werden.
In zukünftigen Analysen könnten Entzündungsparameter wie IL-8, IL-1ß und TNF-α Aufschluss über eine okkulte Inflammation durch die Intervention geben und einen zusätzlichen Vergleich zwischen den Beatmungsprotokollen ermöglichen.
Weiterhin kann das Lavagemodell in Folgestudien mit längerer Laufzeit für größere Schädigungen der alveolären Membran, wenn erforderlich, um ein Barotrauma ergänzt werden.

4.3.3 Bedeutung eines schnellen Therapiebeginns

Rekruitmentmanöver haben eine höhere Effektivität kurz nach dem Beginn eines ARDS als im späteren Verlauf nach Tagen.
Eine lokale Entzündungsreaktion setzt bei Patienten mit ARDS bereits im Laufe von Stunden ein und Prozesse, die eine Lungenfibrose begünstigen, lassen sich bereits nach einem Tag nachweisen (Marshall et al., 2000).
In einer Studie von Grasso et al. von 2002 wurde die Effektivität von Rekruitmentmanövern bei zwei Patientengruppen verglichen. Die Einteilung der mit Low-V_T beatmeten Patienten in Responder und Non-Responder erfolgte, je nach dem, ob sie auf ein Rekruitmentmanöver mit einem SaO_2-Anstieg reagierten.

Die Gruppe der Non-Responder war bei dem initialen Rekruitmentmanöver im Schnitt bereits 7 Tage mit Low-V_T beatmet worden, die Responder erst einen Tag (Grasso et al., 2002).
Die Rekrutierbarkeit von erkrankten Lungen nimmt demnach mit der Konsolidierung über die Zeit ab. Ein früher Einsatz einer optimalen, individuell angepassten Beatmung ist daher wichtig. Hier bietet die vorgestellte automatische Closed-Loop Beatmung potentielle Vorteile gegenüber konventionellen nicht-automatisierten Beatmungsprotokollen. Die Beatmung kann unmittelbar nach Intubation begonnen werden und adaptiert sich im Verlauf fortlaufend selbstständig an Änderungen der Compliance, des Gasaustausches und des Metabolismus.

4.3.4 Risiken bei Anwendung von Rekruitmentmanövern

In der Literatur werden verschiedene Komplikationen von Rekruitmentmanövern genannt. Hierzu zählen das Barotrauma – häufig in Form eines Pneumothorax, die kurzzeitige Kreislaufdepression mit Abfall der kardialen Pumpfunktion, des Blutdrucks und der Herzfrequenz sowie die sekundären Schäden anderer Organe durch Änderungen von Perfusion und intrathorakalem Druck.
Das Barotrauma ist als plötzliches und gegebenenfalls dramatisches Ereignis eine besonders gefürchtete Komplikation des Rekruitmentmanövers. Trotz der klinischen Rationale, dass eine plötzliche, hohe Druckamplitude die Integrität von Alveolen beeinträchtigen kann, ist die Studienlage hierzu nicht eindeutig.
In einer randomisierten kontrollierten Studie mit 983 Patienten fanden Meade et al. keinen signifikanten Unterschied für das Auftreten von Pneumothoraces zwischen ihren Interventionsgruppen (RM 3,6 % vs. Kontrolle 3,7 %) (Meade et al., 2008).
Auch ein aktuelleres systematisches Review von RCTs, der die mechanische Beatmung mit und ohne Rekruitmentmanöver verglich, konnte keine Unterschiede im Risiko für das Auftreten von Barotrauma feststellen (Hodgson et al., 2016).
Bei Hodgson ist die RCT von Cavalcanti et. al (n = 501/509) noch nicht einbezogen. In dieser Untersuchung wurde eine höhere Sterblichkeit für Beatmung einem Rekruitmentregime mit dekrementeller PEEP Titrierung gegenüber Low-Tidal-Volume nach ARDSNet festgestellt (55,3% vs. 49,3%; Hazard Ratio 1,20). Es traten geringere Raten an Barotraumata und therapiebedürftigen Pneumothoraces auf (Cavalcanti et al., 2017).

Studienprotokolle, die Rekruitmentmanöver verwenden, beinhalten häufig weitere Aspekte von Open-Lung Beatmung wie erhöhten PEEP, so dass die Effekte der Maßnahmen z. B. auf die Mortalität teilweise nicht eindeutig getrennt werden können.

Eine weitere Komplikationsquelle während Rekruitmentmanöver ist der Einfluss auf die kardiale Auswurfleistung. Grasso et al. beschrieben eine Reduktion des Cardiac Output von 20-30 % und 19 % des MAP bei Rekruitmentmanöver-Non-Respondern und einen deutlich geringeren Effekt bei Respondern, die im Schnitt erst kürzere Zeit beatmet wurden (Grasso et al., 2002). Eine Reduktion der (bi-)ventrikuläre Auswurfleistung um 14 % konnten Viquerat et al. auch bei der Beamtung mit hohem PEEP (12 cmH_2O) feststellen (Viquerat et al., 1983). Während der Rekruitmentmanöver sinkt auch der Cardiac output. Dieser steigt in der Studie nach 10 s dauernden Rekruitmentmanövern mit 40 cmH_2O innerhalb 1 min auf 90 % und nach 20 s Rekruitmentmanövern in etwa 1,5 min auf 90 % des Ausgangswertes (Nielsen et al., 2005).

Durch Minderperfusion während Rekruitment und PEEP-Anwendung können theoretisch auch Schädigungen an entfernten Organsystemen der Patienten auftreten. Dies wurde in Studien anhand von Perfusionsmessungen der gastrointestinalen (GI) Mukosa und der cerebralen O_2-Ausschöpfung untersucht. Ein kurzzeitig durchgeführtes Rekruitmentmanöver ist für die Perfusion des GI-Trakts weniger problematisch als die längere Anwendung von hohem PEEP (Claesson et al., 2003, Lehtipalo et al., 2003).
Bei Patienten mit intrakraniellen Verletzungen und sekundären Lungenschäden wiesen Bein et al. während der Anwendung von Rekruitmentmanövern einen passageren Anstieg des intrakraniellen Drucks (ICP) und nach dem Rekruitmentmanöver für 10 Minuten eine Verschlechterung der zerebralen Perfusion nach (Bein et al., 2002).

Möglicherweise können Rekrutierungsmanöver über einen längeren Zeitraum aus zwei Gründen sinnvoll sein. Erstens können durch eine langsamere Änderung der intrathorakalen Druckverhältnisse die Kompensationsmechanismen des kardiovaskulären Systems greifen. Zweitens könnte die Rekrutierung effektiver sein.

In einem Rekruitment-Modell an adulten Ratten konnten Albert et. al zeigen, dass ein Großteil der Rekrutierung in den ersten 2 Sekunden geschieht, sich weitere Areale jedoch noch bis Sekunde 40 des Manövers öffnen (Albert et al., 2009). Odenstedt et al. schlagen ebenfalls eine langsamere Variante von Rekruitmentmanövern vor und argumentieren dafür mit der geringeren Kreislaufdepression (Odenstedt et al., 2005). Dagegen spricht die höhere Sterblichkeit im ART-Trial von Cavalcanti et al., wo der PIP in drei Stufen (40/45/50 cmH_2O) über jeweils 1 Minute gesteigert wurde (Cavalcanti et al., 2017).

Sichere Obergrenzen für alveoläres Rekruitment sind bisher nicht bekannt. Die Anwendung von Rekrutierung erfordert eine kritische, individuelle Bewertung des Patienten. So sollten auch die im OLA Versuchsprotokoll hinterlegten Obergrenzen für Rekruitmentmanöver von 60-70 cmH_2O nur nach einer genauen Risikoeinschätzung verwendet werden.

Für weitere Untersuchungen erscheint eine Variante des OLA mit geringerer Druckamplitude und mehreren aufeinanderfolgenden endinspiratorischen Pausen eine sinnvolle Kontrollgruppe zu sein.

4.3.5 Monitoring der Hämodynamik

Untersuchungen zu Änderungen der Hämodynamik unter OLA und Beatmung mit erhöhtem PEEP sind in den vergangenen Jahren bereits durch verschiedene Autoren veröffentlicht worden (Gernoth et al., 2009, Nielsen et al., 2005, Nielsen et al., 2006, Jardin, 2005). Dabei wurden transiente Effekte auf Cardiac Index, Herzfrequenz oder arteriellen Mitteldruck, Volumenbelastung und eine reduzierte Auswurfleistung während der Beatmung mit einem Open-Lung Protokoll gezeigt (Gernoth et al., 2009). Nielsen et al. wiesen 2006 in Zusammenhang mit Rekruitmentmanövern auf den Stellenwert eines ausgeglichenen intravasalen Volumenstatus für die schnelle Rekompensation des Cardiac output und des arteriellen Mitteldrucks hin (Nielsen et al., 2006).

Die hier vorgestellten Daten weisen auf eine vergleichbare Situation auch in diesem Experiment hin. Größere Schwankungen des PAP oder des MAP lassen sich nur in den 5-10 Minuten nach Rekruitmentmanövern beobachten und zeigen sich statistisch über den Versuchszeitraum nicht als signifikante Änderungen.

Die pulmonalarterielle Druckmessung war aus technischen Gründen nur bei 3 Tieren schon zum Versuchsbeginn einsatzbereit. Diese Druckmessung wurde bei den restlichen Tieren jeweils im Versuchsverlauf etabliert.

4.3.6 Automatisierte Katecholamingabe

Eine adäquate Regulation der Hämodynamik ist bei Patienten mit schwerem akuten Lungenversagen und/oder Sepsis wichtig und wird im Sepsis-Bundle der Surviving Sepsis Campaign gefordert (Levy et al., 2018). Die Gabe von Noradrenalin und ggf. weiteren Vasopressoren zur Steuerung des mittleren arteriellen Blutdrucks (MAP > 65 mmHg) durch Anpassung der Nachlast ist in den meisten Fällen unerlässlich (Vieillard-Baron et al., 2016). Eine automatisierte Katecholamingabe kann die Closed-Loop Beatmung sinnvoll ergänzen, wenn sie einen ausgeglichenen Volumenstatus und Messfehler berücksichtigt. Messfehler wie gedämpfte Kurvenableitungen oder Ausfall von arterieller Druckableitung bei intravasaler Blutdruckmessung sind nicht selten. Die Messwerte müssen daher regelmäßig auf Plausibilität überprüft und Messfehler ausgeschlossen werden, um eine Anpassung aufgrund falscher Daten zu vermeiden.

Im Rahmen der Versuchsreihe wurde als Pilotierung eine Perfusorpumpe (Perfusor compact S, B. Braun Melsungen, Germany) mit Noradrenalin (20 µg/ml) mit dem Ventilab verbunden und über eine Programmkomponente des Closed-Loop Systems gesteuert. Dies betrifft die Versuche AN 7,8 und 9 und OL 4, 5, 6, 8, 9, 12 und 13. Der kontinuierlich aufgezeichnete mittlere arterielle Blutdruck wurde überwacht und die Perfusorlaufrate geändert, wenn er 85 mmHg unterschritt oder 105 mmHg überschritt. Bei sinkendem MAP zeigte sich am ersten Versuchstag eine Schwachstelle der Automatik, die ohne Latenz das Noradrenalin auf eine unnötig hohe Laufrate steigerte, was durch Anpassung der Programmierung behoben werden konnte.

Nach der Testung und Revision der Komplikationen ist eine solche automatisierte Gabe vielversprechend. Sie sollte aber zunächst nur in eng definierten Grenzen erfolgen. Eine automatische Kontrolle und Validierung von Pulskurve und Blutdruck, wie sie nötig ist um die Katecholamin-Dosierung sicher mit einem Closed-Loop System steuern zu können, steht bislang noch nicht zu Verfügung.

4.4 Weiterentwicklung der Closed-Loop Beatmungsprotokolle

4.4.1 Implementierung weiterer ARDS Network Empfehlungen im Closed-Loop System

Eine in den getesteten Beatmungsprotokollen nicht umgesetzte Regel des ARMA / ALVEOLI Studienprotokolls besagt auch bei P_{Plat} < 30 ml/kgKG im Falle von Asynchronität oder insuffizienter Ausatemzeit ein V_T bis 7/8 ml/kgKG zu tolerieren. Auf die Implementierung der Regel wurde verzichtet, weil eine konsequente Adhärenz zum Ziel-V_T von 6 ml/kgKG durch die Closed-Loop Systeme gezeigt werden sollte. Eine Asynchronität war außerdem bei tief sedierten und relaxierten Schweinen nicht zu erwarten. Eine Ergänzung des Protokolls um Kompensationsmechanismen bei Asynchronität während der Beatmung in der Weaning-Phase erscheint sinnvoll.

4.4.2 Optimierung der Intervalle für die Reduktion von PIP und PEEP

Welche Stabilisierungsdauer nach einer Reduktion von PIP und PEEP eingehalten werden muss, bis ein Derekruitment auf gleichbleibendem Druckniveau nicht mehr unmittelbar zu erwarten ist, bedarf weiterer Untersuchung. Ein zu schnelles Reduzieren des PEEP kann zu Derekruitment von belüfteten Lungenarealen führen. Dies kann durch ein erhöhtes Rechts-links-Shuntvolumen mit V/P-Mismatch zu Hypoxämie führen. Die Protokolle der Alveoli-Studie empfehlen eine Anpassung von V_T alle ≤ 2 Stunden bis 6 ml/kgKG erreicht sind und eine Kontrolle des Plateaudrucks mind. alle 4 Stunden (Brower et al., 2004).

Nach Protokollende einiger OLA Versuche lag das PEEP-Niveau über 12 cmH_2O. Der PEEP wurde abwärts titriert bis SaO_2 unter 95 % fiel. Dabei zeigte sich, dass der PEEP am Protokollende teilweise höher eingestellt war als nötig um einen Alveolarkollaps zu verhindern. Die Beatmung und die Vitalparameter blieben bis zur nächsten Reduktionsstufe stabil. Beides spricht dafür, dass eine schnellere Reduktion des PEEP möglich sein könnte. Um die Intervalle zu optimieren wären längere Folgeversuche erforderlich. Zügigere Reduktion von PIP und PEEP als alle 60 min insbesondere im initialen Krankheitsgeschehen könnte sich dann als möglich und nützlich herausstellen.

4.4.3 Nutzung eines Closed-Loop Beatmungssystems am Menschen und Patientensicherheit

Der Bedarf im Falle von kritischen Ereignissen eine schnelle Rückmeldung vom Beatmungssystem an das Behandlungsteam zu erhalten bestätigte sich in den Versuchen.

Hochautomatisierte Systeme können und müssen Rückfallebenen beinhalten, falls Messparameter nicht mehr zur Verfügung stehen oder die Güte der ermittelten Messwerte nicht mehr sichergestellt ist. Eine automatische Übernahme unvalidierter Messwerte zwischen Systemen bietet das Risiko, dass auch fehlerhafte Messwerte ungeprüft weitergegeben werden. Bei der Auswahl der Messmethoden muss auch deren Stabilität bedacht werden.

Ein Beispiel ist die Anfälligkeit einer etCO_2 Messung im Hauptstromverfahren für Verunreinigungen und Schaumbildung bei Lungenödem im Beatmungsschlauchsystem. Diese fällt bei einem Nebenstromverfahren geringer aus. Messwerte wie pH und Hb aus Blutgasanalyse-Geräten wurden im Versuchsaufbau aufgrund fehlender Schnittstellen manuell abgelesen und ins Versuchsprogramm eingetragen. Dabei wurden die Messwerte auf Plausibilität bewertet und validiert. Eine automatische Übernahme validierter Messwerte aus einer Schnittstelle eines Labor- oder Krankenhausinformationssystems im zukünftigen Klinikeinsatz ist denkbar und wäre nützlich.

Auch in anderen medizinischen Anwendungsgebieten wird die Anwendung von Closed-Loop Systemen erprobt. Im Einsatz unter Studienbedingungen konnte eine Closed-Loop Insulinpumpe kürzlich die Dauer des täglichen Blutzuckerprofils im optimalen Bereich um 10 % erhöhen (Tauschmann et al., 2018).

Die Sicherheit von medizinischen Geräten inklusive der Schnittstellen zwischen Geräten und Krankenhausinformationssystem, die Verschlüsselung der Kommunikation und Ausschluss von Manipulation ist in den letzten Jahren weiter ins Bewusstsein von Produzenten und in den Fokus von IT-Sicherheitsexperten gelangt und wird in den kommenden Jahren ein wichtiges Thema bleiben.

Ausblick

Es wird erwartet, dass das Patientenaufkommen und die Behandlungszahlen in der Intensivmedizin insgesamt weiter zunehmen. Gleichzeitig greifen vielerorts zunehmend ökonomische Beschränkungen und knappe Personalkapazitäten. Dies lässt eine weitere Verschärfung der Engpässe in den kommenden Jahren erwarten.
Die Krankenhausmortalität von ARDS Patienten liegt weiterhin über 40 %.
Die Wahrscheinlichkeit, dass ein ARDS durch einen Kliniker erkannt und eine Therapie eingeleitet wird, verbessert sich bei einem höheren Patienten-Pflegekraft-Verhältnis, als auch mit einem höheren Patienten-Arzt-Verhältnis (Bellani et al., 2016). Auch das klinische Outcome kritisch kranker Patienten wird signifikant von den Einsatzmustern der Ärzte beeinflusst (Pronovost et al., 2002).
Automatisierte Systeme halten in immer mehr Bereichen des Lebens Einzug.
Autos, Flugsysteme, Verkehrsüberwachung, Überwachung der Versorgungsnetze und Börsenhandel gehören zu den Systemen, denen zunehmende Autonomie zugetraut wird. „Autopilot“ Funktionen bei weitgehend selbstfahrenden Autos ohne einen Fahrer mit Interventionsmöglichkeit sind in greifbarer Reichweite.
Die getesteten Closed-Loop Beatmungsprotokolle können die Diagnostik und Klassifizierung des ARDS nicht ersetzen, sie können jedoch prompt intervenieren, wenn sich eine Änderung der Oxygenierung zeigt.
Der Zunahme von Technisierung im Patientenumfeld sollte eine Integration der verschiedenen Systeme folgen. Dazu müssen künftige Systeme in der Lage sein, Instabilität und Fehler – in diesem Falle von Beatmung – zu erkennen und adäquat zu reagieren.
Eine Priorisierung der Meldung relevanter Informationen von medizinischen Geräten ist dabei unerlässlich. Stellt z. B. ein Beatmungsgerät Parameter außerhalb der definierten Grenzen wie ein zu großes Tidalvolumen oder Asynchronität zwischen Patient und Gerät fest, könnte es nach 10 min ohne Intervention bzw. Quittierung durch Menschen eine Komplikationsmeldung an Therapeuten versenden und selbsttätig in einen adäquaten Beatmungsmodus wechseln.

Die Integration von Freiheitsgraden, die zunehmende Spontanatmung zulassen und unterstützen können, wird für Patienten mit zunehmender Vigilanz am Übergang zum Beatmungsweaning ein entscheidender Baustein in künftigen Closed-Loop Feedback Beatmungssystemen sein. Dabei wird nachzuweisen sein, ob die Systeme unter

Spontanatmung weiterhin die Einhaltung von Low-Tidal-Volume, Driving Pressure und niedrigen transpulmonalen Drücken gewährleisten können.
Teilautonomes Weaning, das mit täglichen gesetzten Beatmungszielen den Patienten in seinen Wachphasen im Tagesverlauf herausfordert, ist ein weiteres denkbares Ziel der Implementierung von Closed-Loop Beatmungssystemen und könnte eine Brückenlösung sein.
Solche teilautonomen Systeme können hilfreiche Ergänzungen in der Therapie von schwerkranken Menschen sein und die Helfer ein Stück weit entlasten, um Raum für mehr zwischenmenschliche Interaktion zu schaffen.

4.5 Schlussfolgerung

Optimierte lungenprotektive Beatmung ist eine unverzichtbare Therapie für Patienten mit schwerem adulten Lungenversagen (ARDS).
Ein aktueller Forschungsgegenstand zu diesem Thema ist der Einsatz konsequenter Low-Tidal-Volume Beatmung, ihre Ergänzung um intermittierende Rekruitmentmanöver und angepasste PEEP-Level (Open-Lung) und deren Auswirkungen auf den Krankheitsverlauf.
Gegenstand dieser Arbeit ist ein Vergleich der Beatmung mit einem automatisierten Closed-Loop Open-Lung Protokoll und mit einem automatisierten Closed-Loop Low-Tidal-Volume ARDSNet Protokoll. Beide Protokolle konnten an Schweinen mit induziertem Lungenversagen eine vollautomatisierte lungenprotektive Beatmung über 6 Stunden durchführen.
Die Ergebnisse zeigen, dass die Anwendung des Closed-Loop Open-Lung Protokolls gegenüber dem in Voruntersuchungen der Arbeitsgruppe bereits pilotierten Closed-Loop ARDSNet Protokoll zu einem höheren PaO_2/F_IO_2-Quotienten, einer höheren Dekarboxylierung, einem geringerem Driving Pressure und einer erhöhten dorsalen Ventilation führt.
Das Closed-Loop Open-Lung Protokoll kombiniert Low-Tidal-Volume Beatmung mit automatisierten Rekruitmentmanövern. Es zeigte sich in diesem porcinen Versuch als erfolgreiches Instrument bei neu aufgetretenem ARDS und war dem Closed-Loop ARDS Network Protokoll überlegen.
Ob die gemessenen Unterschiede zwischen den Closed-Loop Protokollen einen Einfluss auf das Outcome von Patienten haben und ob sie über einen längeren Zeitraum fortbestehen bedarf längerfristiger Versuche und einer klinischen Studie.

5 Literaturverzeichnis

1. Schwaiberger D, Pickerodt PA, Pomprapa A, Tjarks O, Kork F, Boemke W, Francis RCE, Leonhardt S, Lachmann B. Closed-loop mechanical ventilation for lung injury: a novel physiological-feedback mode following the principles of the open lung concept. J Clin Monit Comput 2018;32**:**493-502, doi: 10.1007/s10877-017-0040-0.

2. Pomprapa A, Muanghong D, Köny M, Leonhardt S, Pickerodt P, Tjarks O, Schwaiberger D, Lachmann B. Artificial intelligence for closed-loop ventilation therapy with hemodynamic control using the open lung concept. Int Jnl of Intel Comp & Cyber 2015;8**:**50-68, doi: 10.1108/ijicc-05-2014-0025.

3. Pomprapa A, Schwaiberger D, Pickerodt P, Tjarks O, Lachmann B, Leonhardt S. Automatic protective ventilation using the ARDSNet protocol with the additional monitoring of electrical impedance tomography. Crit Care 2014a;18**:**R128, doi: 10.1186/cc13937.

4. Pomprapa A, Muanghong D, Köny M, Leonhardt S, Pickerodt P, Tjarks O, Schwaiberger D, Lachmann B 2014b. Computerized ventilation-perfusion therapy using state-of-the-art Open Lung Management. *Russian German Conference - Poster.*

5. The NIH NHLBI ARDS Clinical Network. Assessment of Low tidal Volume and elevated End-expiratory volume to Obviate Lung Injury (ALVEOLI) Prospective, Randomized, Multi-Center Trial of Higher End-expiratory Lung Volume/Lower FiO2 versus Lower End-expiratory Lung Volume/ Higher FiO2 Ventilation in Acute Lung Injury and Acute Respiratory Distress Syndrome. 1999.

6. Schmidt RF, Lang F, Heckmann M. Physiologie des Menschen. 31. Auflage. Heidelberg, Germany, Springer Medizin Verlag Heidelberg, 2011, doi: 10.1007/978-3-642-01651-6.

7. Larsen R, Ziegenfuß T, Mathes A. Beatmung. 6. Auflage. Berlin, Germany, Springer-Verlag GmbH Deutschland, 2018.

8. Nkadi PO, Merritt TA, Pillers DA. An overview of pulmonary surfactant in the neonate: genetics, metabolism, and the role of surfactant in health and disease. Mol Genet Metab 2009;97**:**95-101, doi: 10.1016/j.ymgme.2009.01.015.

9. Akella A, Deshpande SB. Pulmonary surfactants and their role in pathophysiology of lung disorders. Indian J Exp Biol 2013;51**:**5-22.

10. Kishore U, Bernal A, Kamran M, Saxena S, Singh M, Sarma P, Madan T, T C. Surfactant proteins SP-A and SP-D in human health and disease. Arch Immunol Ther Exp 2005;53**:**399–417.

11. Oczenski W, Andel H, Werba A. Atmen – Atemhilfen. 8. Auflage. Stuttgart, Germany, Georg Thieme Verlag KG, 2008, doi: 10.1055/b-002-21532.

12. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute Respiratory Distress in Adults. Lancet 1967;290**:**319-323, doi: 10.1016/s0140-6736(67)90168-7.

13. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, Lamy M, Legall JR, Morris A, Spragg R. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. Am J Respir Crit Care Med 1994;149**:**818-24, doi: 10.1164/ajrccm.149.3.7509706.

14. The ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, Camporota L, Slutsky AS. Acute respiratory distress syndrome: The Berlin Definition. JAMA 2012;307**:**2526-33, doi: 10.1001/jama.2012.5669.

15. Horovitz JH, Carrico CJ, Shires GT. Pulmonary response to major injury. Arch Surg 1974;108**:**349-55, doi: 10.1001/archsurg.1974.01350270079014.

16. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A, Gattinoni L, van Haren F, Larsson A, McAuley DF, Ranieri M, Rubenfeld G, Thompson BT, Wrigge H, Slutsky AS, Pesenti A, Investigators LS, Group ET. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. JAMA 2016;315**:**788-800, doi: 10.1001/jama.2016.0291.

17. Villar J, Blanco J, Anon JM, Santos-Bouza A, Blanch L, Ambros A, Gandia F, Carriedo D, Mosteiro F, Basaldua S, Fernandez RL, Kacmarek RM, Network A. The ALIEN study: incidence and outcome of acute respiratory distress syndrome in the era of lung protective ventilation. Intensive Care Med 2011;37**:**1932-41, doi: 10.1007/s00134-011-2380-4.

18. Sigurdsson MI, Sigvaldason K, Gunnarsson TS, Moller A, Sigurdsson GH. Acute respiratory distress syndrome: nationwide changes in incidence, treatment and mortality over 23 years. Acta Anaesthesiol Scand 2013;57**:**37-45, doi: 10.1111/aas.12001.

19. Villar J, Blanco J, Kacmarek RM. Current incidence and outcome of the acute respiratory distress syndrome. Curr Opin Crit Care 2016;22**:**1-6, doi: 10.1097/MCC.0000000000000266.

20. Raymondos K, Dirks T, Quintel M, Molitoris U, Ahrens J, Dieck T, Johanning K, Henzler D, Rossaint R, Putensen C, Wrigge H, Wittich R, Ragaller M, Bein T, Beiderlinden M, Sanmann M, Rabe C, Schlechtweg J, Holler M, Frutos-Vivar F, Esteban A, Hecker H, Rosseau S, von Dossow V, Spies C, Welte T, Piepenbrock S, Weber-Carstens S. Outcome of acute respiratory distress syndrome in university and non-university hospitals in Germany. Crit Care 2017;21**:**122, doi: 10.1186/s13054-017-1687-0.

21. Needham DM, Colantuoni E, Mendez-Tellez PA, Dinglas VD, Sevransky JE, Dennison Himmelfarb CR, Desai SV, Shanholtz C, Brower RG, Pronovost PJ. Lung protective mechanical ventilation and two year survival in patients with acute lung injury: prospective cohort study. BMJ 2012;344**:**e2124, doi: 10.1136/bmj.e2124.

22. Rubenfeld GD. Epidemiology of acute lung injury. Crit Care Med 2003;31**:**S276-84, doi: 10.1097/01.CCM.0000057904.62683.2B.

23. Arnold JH. High-frequency oscillatory ventilation and partial liquid ventilation: liquid breathing to a different beat (frequency). Crit Care Med 2000;28**:**2660-2.

24. Wiener-Kronish JP, Albertine KH, Matthay MA. Differential responses of the endothelial and epithelial barriers of the lung in sheep to Escherichia coli endotoxin. J Clin Invest 1991;88**:**864-75, doi: 10.1172/JCI115388.

25. Matute-Bello G, Frevert CW, Martin TR. Animal models of acute lung injury. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2008;295**:**L379-99, doi: 10.1152/ajplung.00010.2008.

26. Greene KE, Wright JR, Steinberg KP, Ruzinski JT, Caldwell E, Wong WB, Hull W, Whitsett JA, Akino T, Kuroki Y, Nagae H, Hudson LD, Martin TR. Serial changes in surfactant-associated proteins in lung and serum before and after onset of ARDS. Am J Respir Crit Care Med 1999;160**:**1843-50, doi: 10.1164/ajrccm.160.6.9901117.

27. Modelska K, Pittet JF, Folkesson HG, Courtney Broaddus V, Matthay MA. Acid-induced lung injury. Protective effect of anti-interleukin-8 pretreatment on alveolar epithelial barrier function in rabbits. Am J Respir Crit Care Med 1999;160**:**1450-6, doi: 10.1164/ajrccm.160.5.9901096.

28. Rocco PR. Pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome: myth or reality? Curr Opin Crit Care 2008;14**:**50-5, doi: 10.1097/MCC.0b013e3282f2405b.

29. Hecker M, Weigand MA, Mayer K. Akute respiratorische Insuffizienz. Internist (Berl) 2012;53**:**557-66, doi: 10.1007/s00108-012-3018-5.

30. Lucas R, Verin AD, Black SM, Catravas JD. Regulators of endothelial and epithelial barrier integrity and function in acute lung injury. Biochem Pharmacol 2009;77**:**1763-72, doi: 10.1016/j.bcp.2009.01.014.

31. Quilez ME, Lopez-Aguilar J, Blanch L. Organ crosstalk during acute lung injury, acute respiratory distress syndrome, and mechanical ventilation. Curr Opin Crit Care 2012;18**:**23-8, doi: 10.1097/MCC.0b013e32834ef3ea.

32. Bitterman PB. Pathogenesis of fibrosis in acute lung injury. Am J Med 1992;92**:**39S-43S, doi: 10.1016/0002-9343(92)90606-C.

33. Marshall R, Bellingan G, Laurent G. The acute respiratory distress syndrome: fibrosis in the fast lane. Thorax 1998;53**:**815-7, doi: 10.1136/thx.53.10.815.

34. Euler USv, Liljestrand G. Observations on the Pulmonary Arterial Blood Pressure in the Cat. Acta Physiol Scand 1946;12**:**301-320, doi: 10.1111/j.1748-1716.1946.tb00389.x.

35. Cressoni M, Gotti M, Chiurazzi C, Massari D, Algieri I, Amini M, Cammaroto A, Brioni M, Montaruli C, Nikolla K, Guanziroli M, Dondossola D, Gatti S, Valerio V, Vergani GL, Pugni P, Cadringher P, Gagliano N, Gattinoni L. Mechanical Power and Development of Ventilator-induced Lung Injury. Anesthesiology 2016;124**:**1100-8, doi: 10.1097/ALN.0000000000001056.

36. Mead J, Takishima T, Leith D. Stress distribution in lungs: a model of pulmonary elasticity. J Appl Physiol (1985) 1970;28**:**596-608, doi: 10.1152/jappl.1970.28.5.596.

37. Nieman GF, Satalin J, Andrews P, Aiash H, Habashi NM, Gatto LA. Personalizing mechanical ventilation according to physiologic parameters to stabilize alveoli and minimize ventilator induced lung injury (VILI). Intensive Care Med Exp 2017;5**:**8, doi: 10.1186/s40635-017-0121-x.

38. Pulletz S, Adler A, Kott M, Elke G, Gawelczyk B, Schadler D, Zick G, Weiler N, Frerichs I. Regional lung opening and closing pressures in patients with acute lung injury. J Crit Care 2012a;27**:**323 e11-8, doi: 10.1016/j.jcrc.2011.09.002.

39. Kallet RH, Katz JA. Respiratory system mechanics in acute respiratory distress syndrome. Respir Care Clin N Am 2003;9**:**297-319.

40. Markstaller K, Eberle B, Kauczor HU, Scholz A, Bink A, Thelen M, Heinrichs W, Weiler N. Temporal dynamics of lung aeration determined by dynamic CT in a porcine model of ARDS. Br J Anaesth 2001;87**:**459-68, doi: 10.1093/bja/87.3.459.

41. Viquerat CE, Righetti A, Suter PM. Biventricular Volumes and Function in Patients with Adult Respiratory Distress Syndrome Ventilated with PEEP. Chest 1983;83**:**509-514, doi: 10.1378/chest.83.3.509.

42. Jardin F, Brun-Ney D, Hardy A, Aegerter P, Beauchet A, Bourdarias J-P. Combined Thermodilution and Two-Dimensional Echocardiographic Evaluation of Right Ventricular Function during Respiratory Support with PEEP. Chest 1991;99**:**162-168, doi: 10.1378/chest.99.1.162.

43. Dreyfuss D, Soler P, Basset G, Saumon G. High inflation pressure pulmonary edema. Respective effects of high airway pressure, high tidal volume, and positive end-expiratory pressure. Am Rev Respir Dis 1988;137**:**1159-64, doi: 10.1164/ajrccm/137.5.1159.

44. Gattinoni L, Pesenti A, Avalli L, Rossi F, Bombino M. Pressure-volume curve of total respiratory system in acute respiratory failure. Computed tomographic scan study. Am Rev Respir Dis 1987;136**:**730-6, doi: 10.1164/ajrccm/136.3.730.

45. Gattinoni L, Pesenti A. ARDS: The non-homogeneous lung: Facts and hypothesis. Intensive Crit Care Dig 1987;6**:**1-4.

46. The ARDS Network, Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT, Wheeler A. 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**:**1301-8, doi: 10.1056/NEJM200005043421801.

47. Villar J, Kacmarek RM, Perez-Mendez L, Aguirre-Jaime A. A high positive end-expiratory pressure, low tidal volume ventilatory strategy improves outcome in persistent acute respiratory distress syndrome: a randomized, controlled trial. Crit Care Med 2006;34**:**1311-8, doi: 10.1097/01.CCM.0000215598.84885.01.

48. Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, Matthay MA, Morris A, Ancukiewicz M, Schoenfeld D, Thompson BT, National Heart, Lung, and Blood Institute, 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**:**327-36, doi: 10.1056/NEJMoa032193.

49. Jaswal DS, Leung JM, Sun J, Cui X, Li Y, Kern S, Welsh J, Natanson C, Eichacker PQ. Tidal Volume and Plateau Pressure Use for Acute Lung Injury From 2000 to Present: A Systematic Literature Review. Crit Care Med 2014, doi: 10.1097/CCM.0000000000000504.

50. Retamal J, Libuy J, Jiménez M, Delgado M, Besa C, Bugedo G, Bruhn A. Preliminary study of ventilation with 4 ml/kg tidal volume in acute respiratory distress syndrome: feasibility and effects on cyclic recruitment - derecruitment and hyperinflation. Crit Care 2013;17**:**R16, doi: 10.1186/cc12487.

51. Parrilla FJ, Bergesio L, Aguirre-Bermeo H, Suarez JC, López P, Morán I, Mancebo J. Ultra-Low Tidal Volumes and Extracorporeal Carbon Dioxide Removal (Hemolung® Ras) in Ards Patients. A Clinical Feasibility Study. Intensive Care Med Exp 2015;3, doi: 10.1186/2197-425x-3-s1-a7.

52. Lichtwarck-Aschoff M, Nielsen JB, Sjöstrand UH, Edgren EL. An experimental randomized study of five different ventilatory modes in a piglet model of severe respiratory distress. Intensive Care Med 1992;18**:**339-347, doi: 10.1007/bf01694362.

53. Lachmann B. Open up the lung and keep the lung open. Intensive Care Med 1992;18**:**319-21, doi: 10.1007/bf01694358.

54. Rocco PR, Pelosi P, de Abreu MG. Pros and cons of recruitment maneuvers in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. Expert Rev Respir Med 2010;4**:**479-89, doi: 10.1586/ers.10.43.

55. Cavalcanti AB, Suzumura EA, Laranjeira LN, Paisani DM, Damiani LP, Guimaraes HP, Romano ER, Regenga MM, Taniguchi LNT, Teixeira C, Pinheiro de Oliveira R, Machado FR, Diaz-Quijano FA, Filho MSA, Maia IS, Caser EB, Filho WO, Borges MC, Martins PA, Matsui M, Ospina-Tascon GA, Giancursi TS, Giraldo-Ramirez ND, Vieira SRR, Assef M, Hasan MS, Szczeklik W, Rios F, Amato MBP, Berwanger O, Ribeiro de Carvalho CR, Writing Group for the Alveolar Recruitment for Acute Respiratory Distress Syndrome Trial I. Effect of Lung Recruitment and Titrated Positive End-Expiratory Pressure (PEEP) vs Low PEEP on Mortality in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Clinical Trial. JAMA 2017;318**:**1335-1345, doi: 10.1001/jama.2017.14171.

56. Odenstedt H, Lindgren S, Olegard C, Erlandsson K, Lethvall S, Aneman A, Stenqvist O, Lundin S. 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**:**1706-14, doi: 10.1007/s00134-005-2799-6.

57. Bein T. Open up the lung, but smooth and gentle, please! Intensive Care Med 2005;31:1603-1604, doi: 10.1007/s00134-005-2799-6.

58. Spieth PM, Guldner A, Carvalho AR, Kasper M, Pelosi P, Uhlig S, Koch T, Gama de Abreu M. Open lung approach vs acute respiratory distress syndrome network ventilation in experimental acute lung injury. Br J Anaesth 2011;107:388-97, doi: 10.1093/bja/aer144.

59. Kacmarek RM, Villar J, Sulemanji D, Montiel R, Ferrando C, Blanco J, Koh Y, Soler JA, Martinez D, Hernandez M, Tucci M, Borges JB, Lubillo S, Santos A, Araujo JB, Amato MB, Suarez-Sipmann F, Open Lung Approach Network. Open Lung Approach for the Acute Respiratory Distress Syndrome: A Pilot, Randomized Controlled Trial. Crit Care Med 2016;44:32-42, doi: 10.1097/CCM.0000000000001383.

60. Amato MB, Meade MO, Slutsky AS, Brochard L, Costa EL, Schoenfeld DA, Stewart TE, Briel M, Talmor D, Mercat A, Richard JC, Carvalho CR, Brower RG. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 2015;372:747-55, doi: 10.1056/NEJMsa1410639.

61. Sud S, Friedrich JO, Taccone P. Prone ventilation reduces mortality in patients with acute respiratory failure and severe hypoxemia: systematic review and meta-analysis. Intensive Care Med 2010;36:585–599, doi: 10.1007/s00134-009-1748-1.

62. Gattinoni L, Carlesso E, Taccone P, Polli F, Guerin C, Mancebo J. Prone positioning improves survival in severe ARDS: a pathophysiologic review and individual patient meta-analysis. Minerva Anestesiol 2010;76:448-54.

63. Beitler JR, Shaefi S, Montesi SB, Devlin A, Loring SH, Talmor D, Malhotra A. Prone positioning reduces mortality from acute respiratory distress syndrome in the low tidal volume era: a meta-analysis. Intensive Care Med 2014;40:332-41, doi: 10.1007/s00134-013-3194-3.

64. Guerin C, Reignier J, Richard JC, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, Mercier E, Badet M, Mercat A, Baudin O, Clavel M, Chatellier D, Jaber S, Rosselli S, Mancebo J, Sirodot M, Hilbert G, Bengler C, Richecoeur J, Gainnier M, Bayle F, Bourdin G, Leray V, Girard R, Baboi L, Ayzac L, Group PS. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 2013;368:2159-68, doi: 10.1056/NEJMoa1214103.

65. Chatburn RL. Computer control of mechanical ventilation. Respir Care 2004;49:507-17.

66. Pronovost PJ, Angus DC, Dorman T, Robinson KA, Dremsizov TT, Young TL. Physician staffing patterns and clinical outcomes in critically ill patients: a systematic review. JAMA 2002;288:2151-62.

67. Moerer O, Plock E, Mgbor U, Schmid A, Schneider H, Wischnewsky MB, Burchardi H. A German national prevalence study on the cost of intensive care: an evaluation from 51 intensive care units. Crit Care 2007;11:R69, doi: 10.1186/cc5952.

68. Cox CE, Carson SS, Govert JA, Chelluri L, Sanders GD. An economic evaluation of prolonged mechanical ventilation. Crit Care Med 2007;35**:**1918-27, doi: 10.1097/01.CCM.0000275391.35834.10.

69. Zilberberg MD, Shorr AF. Prolonged acute mechanical ventilation and hospital bed utilization in 2020 in the United States: implications for budgets, plant and personnel planning. BMC Health Serv Res 2008;8**:**242, doi: 10.1186/1472-6963-8-242.

70. Angus DC. Current and Projected Workforce Requirements for Care of the Critically Ill and Patients With Pulmonary Disease. JAMA 2000;284**:**2762, doi: 10.1001/jama.284.21.2762.

71. Gershengorn HB, Harrison DA, Garland A, Wilcox ME, Rowan KM, Wunsch H. Association of Intensive Care Unit Patient-to-Intensivist Ratios With Hospital Mortality. JAMA Intern Med 2017;177**:**388-396, doi: 10.1001/jamainternmed.2016.8457.

72. Neuraz A, Guerin C, Payet C, Polazzi S, Aubrun F, Dailler F, Lehot JJ, Piriou V, Neidecker J, Rimmele T, Schott AM, Duclos A. Patient Mortality Is Associated With Staff Resources and Workload in the ICU: A Multicenter Observational Study. Crit Care Med 2015;43**:**1587-94, doi: 10.1097/ccm.0000000000001015.

73. Lellouche F, Bouchard PA, Simard S, L'Her E, Wysocki M. Evaluation of fully automated ventilation: a randomized controlled study in post-cardiac surgery patients. Intensive Care Med 2013;39**:**463-71, doi: 10.1007/s00134-012-2799-2.

74. Schädler D, Engel C, Elke G, Pulletz S, Haake N, Frerichs I, Zick G, Scholz J, Weiler N. Automatic control of pressure support for ventilator weaning in surgical intensive care patients. Am J Respir Crit Care Med 2012;185**:**637-44, doi: 10.1164/rccm.201106-1127OC.

75. Petter AH, Chioléro RL, Cassina T, Chassot P-G, Müller XM, Revelly J-P. Automatic “Respirator/Weaning” with Adaptive Support Ventilation: The Effect on Duration of Endotracheal Intubation and Patient Management. Anesth Analg 2003;97**:**1743-1750, doi: 10.1213/01.Ane.0000086728.36285.Be.

76. Russell WM, Burch RL. The principles of humane experimental technique. 1. Auflage. London, Methuen, 1959.

77. Das A, Haque M, Chikhani M, Cole O, Wang W, Hardman JG, Bates DG. Hemodynamic effects of lung recruitment maneuvers in acute respiratory distress syndrome. BMC Pulm Med 2017;17**:**34, doi: 10.1186/s12890-017-0369-7.

78. Russ M, Kronfeldt S, Boemke W, Busch T, Francis RC, Pickerodt PA. Lavage-induced Surfactant Depletion in Pigs As a Model of the Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS). J Vis Exp 2016, doi: 10.3791/53610.

79. Pomprapa A. Automatic Control of Artificial Ventilation Therapy. Aachen, Shaker Verlag GmbH, 2015:188.

80. Ballard-Croft C, Wang D, Sumpter LR, Zhou X, Zwischenberger JB. Large-animal models of acute respiratory distress syndrome. Ann Thorac Surg 2012;93**:**1331-9, doi: 10.1016/j.athoracsur.2011.06.107.

81. Lachmann B, Robertson B, Vogel J. In Vivo Lung Lavage as an Experimental Model of the Respiratory Distress Syndrome. Acta Anaesthesiol Scand 1980;24**:**231-236, doi: 10.1111/j.1399-6576.1980.tb01541.x.

82. The NIH NHLBI ARDS Clinical Network. The National Institute of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute ARDS Clinical Trials Network - Mechanical Ventilation Protocol Summary [Online]. Verfügbar: http: //www .ardsnet.org/files/ventilator_protocol_2008-07.pdf (letzter Zugriff: 2013/09/15, 12:15).

83. Swan HJ, Ganz W, Forrester J, Marcus H, Diamond G, Chonette D. Catheterization of the Heart in Man with Use of a Flow-Directed Balloon-Tipped Catheter. N Engl J Med 1970;283**:**447-51, doi: 10.1056/NEJM197008272830902.

84. Hilgendorff A, Aslan E, Schaible T, Gortner L, Baehner T, Ebsen M, Kreuder J, Ruppert C, Guenther A, Reiss I. Surfactant replacement and open lung concept – Comparison of two treatment strategies in an experimental model of neonatal ARDS. BMC Pulm Med 2008;8**:**10, doi: 10.1186/1471-2466-8-10.

85. Baulig W, Dullenkopf A, Hasenclever P, Schmid ER, Weiss M. In vitro evaluation of the CeVOX continuous central venous oxygenation monitoring system. Anaesthesia 2008;63**:**412-7, doi: 10.1111/j.1365-2044.2007.05376.x.

86. Chan ED, Chan MM, Chan MM. Pulse oximetry: understanding its basic principles facilitates appreciation of its limitations. Respir Med 2013;107**:**789-99, doi: 10.1016/j.rmed.2013.02.004.

87. Larsen R. Anästhesie und Intensivmedizin in Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie. 8. Auflage. Berlin u. Heidelberg, Germany, Springer-Verlag, 2012, doi: 10.1007/978-3-642-21021-1.

88. Muders T, Luepschen H, Putensen C. Impedance tomography as a new monitoring technique. Curr Opin Crit Care 2010;16**:**269-75, doi: 10.1097/MCC.0b013e3283390cbf.

89. Pulletz S, Kott M, Elke G, Schadler D, Vogt B, Weiler N, Frerichs I. Dynamics of regional lung aeration determined by electrical impedance tomography in patients with acute respiratory distress syndrome. Multidiscip Respir Med 2012b;7**:**44, doi: 10.1186/2049-6958-7-44.

90. Barber DC, Seagar AD. Fast reconstruction of resistance images. Clin Phys Physiol Meas 1987;8**:**47-54, doi: 10.1088/0143-0815/8/4A/006.

91. Leonhardt S, Lachmann B. Electrical impedance tomography: the holy grail of ventilation and perfusion monitoring? Intensive Care Med 2012, doi: 10.1007/s00134-012-2684-z.

92. Noguchi K, Gel YR, Brunner E, Konietschke F. nparLD: An R Software Package for the Nonparametric Analysis of Longitudinal Data in Factorial Experiments. J Stat Softw 2012;50**:**1-23, doi: 10.18637/jss.v050.i12.

93. Brunner E, Domhof S, Langer F. Nonparametric analysis of longitudinal data in factorial experiments. New York, NY, Wiley, 2002.

94. Patrone C, Cassel TN, Pettersson K, Piao YS, Cheng G, Ciana P, Maggi A, Warner M, Gustafsson JA, Nord M. Regulation of Postnatal Lung Development and Homeostasis by Estrogen Receptor beta. Mol Cell Biol 2003;23**:**8542-52, doi: 10.1128/mcb.23.23.8542-8552.2003.

95. Ballard PL. Hormonal regulation of pulmonary surfactant. Endocr Rev 1989;10**:**165-81, doi: 10.1210/edrv-10-2-165.

96. Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, Slutsky AS, Arabi YM, Cooper DJ, Davies AR, Hand LE, Zhou Q, Thabane L, Austin P, Lapinsky S, Baxter A, Russell J, Skrobik Y, Ronco JJ, Stewart TE, Lung Open Ventilation Study Investigators. Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. JAMA 2008;299**:**637-45, doi: 10.1001/jama.299.6.637.

97. Ware LB, Matthay MA. Clinical practice. Acute pulmonary edema. N Engl J Med 2005;353**:**2788-2796, doi: 10.1056/NEJMcp052699.

98. Matthay MA, Folkesson HG, Clerici C. Lung epithelial fluid transport and the resolution of pulmonary edema. Physiol Rev 2002;82**:**569-600, doi: 10.1152/physrev.00003.2002.

99. Foti G, Cereda M, Sparacino ME, De Marchi 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**:**501-507, doi: 10.1007/s001340051196.

100. Lim SC, Adams AB, Simonson DA, Dries DJ, Broccard AF, Hotchkiss JR, Marini JJ. Intercomparison of recruitment maneuver efficacy in three models of acute lung injury. Crit Care Med 2004;32**:**2371-7, doi: 10.1097/01.ccm.0000147445.73344.3a.

101. Goligher EC, Kavanagh BP, Rubenfeld GD, Adhikari NK, Pinto R, Fan E, Brochard LJ, Granton JT, Mercat A, Marie Richard JC, Chretien JM, Jones GL, Cook DJ, Stewart TE, Slutsky AS, Meade MO, Ferguson ND. Oxygenation response to positive end-expiratory pressure predicts mortality in acute respiratory distress syndrome. A secondary analysis of the LOVS and ExPress trials. Am J Respir Crit Care Med 2014;190**:**70-6, doi: 10.1164/rccm.201404-0688OC.

102. Fan E, Wilcox ME, Brower RG, Stewart TE, Mehta S, Lapinsky SE, Meade MO, Ferguson ND. Recruitment maneuvers for acute lung injury: a systematic review. Am J Respir Crit Care Med 2008;178**:**1156-63, doi: 10.1164/rccm.200802-335OC.

103. Petersson J, Glenny RW. Gas exchange and ventilation-perfusion relationships in the lung. Eur Respir J 2014;44**:**1023-41, doi: 10.1183/09031936.00037014.

104. Vieillard-Baron A, Matthay M, Teboul JL, Bein T, Schultz M, Magder S, Marini JJ. Experts' opinion on management of hemodynamics in ARDS patients: focus on the effects of mechanical ventilation. Intensive Care Med 2016;42**:**739-749, doi: 10.1007/s00134-016-4326-3.

105. Mikkelsen ME, Anderson B, Christie JD, Hopkins RO, Lanken PN. Can we optimize long-term outcomes in acute respiratory distress syndrome by targeting normoxemia? Ann Am Thorac Soc 2014;11**:**613-8, doi: 10.1513/AnnalsATS.201401-001PS.

106. Aggarwal NR, Brower RG. Targeting normoxemia in acute respiratory distress syndrome may cause worse short-term outcomes because of oxygen toxicity. Ann Am Thorac Soc 2014;11**:**1449-53, doi: 10.1513/AnnalsATS.201407-297PS.

107. Griffith DE, Garcia JG, James HL, Callahan KS, Iriana S, Holiday D. Hyperoxic exposure in humans. Effects of 50 percent oxygen on alveolar macrophage leukotriene B4 synthesis. Chest 1992;101**:**392-7, doi: 10.1378/chest.101.2.392.

108. Turrens JF. Mitochondrial formation of reactive oxygen species. J Physiol 2003;552**:**335-44, doi: 10.1113/jphysiol.2003.049478.

109. Silva PL, Pelosi P, Rocco PRM. Supplemental oxygen or something else? J Thorac Dis 2018;10**:**S3211-S3214, doi: 10.21037/jtd.2018.08.06.

110. Chu DK, Kim LHY, Young PJ, Zamiri N, Almenawer SA, Jaeschke R, Szczeklik W, Schünemann HJ, Neary JD, Alhazzani W. Mortality and morbidity in acutely ill adults treated with liberal versus conservative oxygen therapy (IOTA): a systematic review and meta-analysis. The Lancet 2018;391**:**1693-1705, doi: 10.1016/S0140-6736(18)30479-3.

111. Aggarwal NR, Brower RG, Hager DN, Thompson BT, Netzer G, Shanholtz C, Lagakos A, Checkley W, National Institutes of Health Acute Respiratory Distress Syndrome Network I. Oxygen Exposure Resulting in Arterial Oxygen Tensions Above the Protocol Goal Was Associated With Worse Clinical Outcomes in Acute Respiratory Distress Syndrome. Crit Care Med 2018;46**:**517-524, doi: 10.1097/CCM.0000000000002886.

112. Rosenthal C, Caronia C, Quinn C, Lugo N, Sagy M. A comparison among animal models of acute lung injury. Crit Care Med 1998;26**:**912-6.

113. Mason RJ, Voelker DR. Regulatory mechanisms of surfactant secretion. Biochim Biophys Acta 1998;1408**:**226-40, doi: 10.1016/S0925-4439(98)00070-2.

114. Imai Y, Nakagawa S, Ito Y, Kawano T, Slutsky AS, Miyasaka K. Comparison of lung protection strategies using conventional and high-frequency oscillatory ventilation. J Appl Physiol (1985) 2001;91**:**1836-1844, doi: 10.1152/jappl.2001.91.4.1836.

115. Marshall RP, Bellingan G, Webb S, Puddicombe A, Goldsack N, McAnulty RJ, Laurent GJ. Fibroproliferation occurs early in the acute respiratory distress syndrome and impacts on outcome. Am J Respir Crit Care Med 2000;162**:**1783-8, doi: 10.1164/ajrccm.162.5.2001061.

116. Grasso S, Mascia L, Del Turco M, Malacarne P, Giunta F, Brochard L, Slutsky AS, Marco Ranieri V. Effects of recruiting maneuvers in patients with acute respiratory distress syndrome ventilated with protective ventilatory strategy. Anesthesiology 2002;96, doi: 10.1097/00000542-200204000-00005.

117. Hodgson C, Goligher EC, Young ME, Keating JL, Holland AE, Romero L, Bradley SJ, Tuxen D. Recruitment manoeuvres for adults with acute respiratory distress syndrome receiving mechanical ventilation. Cochrane Database Syst Rev 2016;11**:**Cd006667, doi: 10.1002/14651858.CD006667.pub3.

118. Nielsen J, Ostergaard M, Kjaergaard J, Tingleff J, Berthelsen PG, Nygard E, Larsson A. Lung recruitment maneuver depresses central hemodynamics in patients following cardiac surgery. Intensive Care Med 2005;31, doi: 10.1007/s00134-005-2732-z.

119. Claesson J, Lehtipalo S, Winso O. Do lung recruitment maneuvers decrease gastric mucosal perfusion? Intensive Care Med 2003;29**:**1314-21, doi: 10.1007/s00134-003-1830-z.

120. Lehtipalo S, Biber B, Frojse R, Arnerlov C, Johansson G, Winso O. Effects of dopexamine and positive end-expiratory pressure on intestinal blood flow and oxygenation: the perfusion pressure perspective. Chest 2003;124**:**688-98.

121. Bein T, Kuhr LP, Bele S, Ploner F, Keyl C, Taeger K. Lung recruitment maneuver in patients with cerebral injury: effects on intracranial pressure and cerebral metabolism. Intensive Care Med 2002;28**:**554-8, doi: 10.1007/s00134-002-1273-y.

122. Albert SP, DiRocco J, Allen GB, Bates JH, Lafollette R, Kubiak BD, Fischer J, Maroney S, Nieman GF. The role of time and pressure on alveolar recruitment. J Appl Physiol (1985) 2009;106**:**757-65, doi: 10.1152/japplphysiol.90735.2008.

123. Gernoth C, Wagner G, Pelosi P, Luecke T. Respiratory and haemodynamic changes during decremental open lung positive end-expiratory pressure titration in patients with acute respiratory distress syndrome. Crit Care 2009;13**:**R59, doi: 10.1186/cc7786.

124. Nielsen J, Nilsson M, Freden F, Hultman J, Alstrom U, Kjaergaard J, Hedenstierna G, Larsson A. Central hemodynamics during lung recruitment maneuvers at hypovolemia, normovolemia and hypervolemia. A study by echocardiography and continuous pulmonary artery flow measurements in lung-injured pigs. Intensive Care Med 2006;32**:**585-94, doi: 10.1007/s00134-006-0082-0.

125. Jardin F. Acute leftward septal shift by lung recruitment maneuver. Intensive Care Med 2005;31**:**1148-9, doi: 10.1007/s00134-005-2733-y.

126. Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 update. Intensive Care Med 2018;44**:**925-928, doi: 10.1007/s00134-018-5085-0.

127. Tauschmann M, Thabit H, Bally L, Allen JM, Hartnell S, Wilinska ME, Ruan Y, Sibayan J, Kollman C, Cheng P, Beck RW, Acerini CL, Evans ML, Dunger DB, Elleri D, Campbell F, Bergenstal RM, Criego A, Shah VN, Leelarathna L, Hovorka R, Alvarado B, Ashanti C, Baggott J, Balakrishnan K, Barber N, Bath L, Beasley S, Beatson C, Borgman S, Bradshaw S, Bugielski B, Carlson AB, Collett E, Curtis J, Demmitt J, Donahue D, Exall J, Forshaw R, Hayes J, Heath S, Hellmann A, Huegel V, Hyatt J, James L, Joseph H, Joshee P, Konerza W, Lum J, Madden M, Martens T, McCarthy C, McDonald M, Mikityuk V, Miles H, Miller D, Mubita W, Murphy C, Olson B, Pad R, Patibandla N, Riding K, Shaju A, Thomas LA, Thomson J, White D, Yau S, Yong J. Closed-loop insulin delivery in suboptimally controlled type 1 diabetes: a multicentre, 12-week randomised trial. Lancet 2018, doi: 10.1016/s0140-6736(18)31947-0.

Eidesstattliche Versicherung

Ich, Onno Tjarks, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:
„Closed-Loop Beatmung im ARDS – Vergleich von zwei automatisierten Beatmungsprotokollen basierend auf ARDS Network und Open-Lung-Approach in einem ARDS Modell“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.
Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Erstbetreuer angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.og) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.

Datum Unterschrift

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikationsliste und ausführliche Anteilserklärung

Onno Tjarks hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Es liegen drei Publikationen vor, an deren Veröffentlichung ich beteiligt war und bei denen teilweise Daten von denselben Versuchstieren wie für diese Monographie erhoben wurden. Im Folgenden lege ich meine Beteiligung in der Erhebung, Auswertung, Verwendung und Publikation der Daten dar.

Publikation 1: *Anake Pomprapa, David Schwaiberger, Philipp Pickerodt, Onno Tjarks, Burkhard Lachmann und Steffen Leonhardt.*
Automatic protective ventilation using the ARDSNet protocol with the additional monitoring of electrical impedance tomography. Critical Care, 2014, 18(3): R128. doi: 10.1186/cc13937

Die Datenerhebung für 6 der 7 Versuche erfolgte durch mich und Dr. Ing. Pomprapa.
An der Erstellung des Manuskripts, insbesondere am Methodenteil und Ergebnisteil, sowie am Revisionsprozess habe ich mitgewirkt.
Der Artikel berichtet Messwerte von Beatmungsdruckparametern (PIP, PEEP, F_IO_2, V_T, AF) Blutgasanalysen (u. a. paO_2, $paCO_2$, pH) und Ventilationsverteilung (EIT) von 7 Versuchstieren. Die Daten von 5 dieser Tiere werden in dieser Monographie als Bestandteil der ARDS Network Protokollgruppe (n = 8) berichtet und einem zweiten Protokoll gegenübergestellt.

Publikation 2: *Anake Pomprapa, Danita Muanghong, Marcus Köny, Steffen Leonhardt, Philipp Pickerodt, Onno Tjarks, David Schwaiberger, Burkhard Lachmann.*
Artificial intelligence for closed-loop ventilation therapy with hemodynamic control using the open lung concept. International Journal of Intelligent Computing and Cybernetics, 2015; 8(1): 50-68. doi: 10.1108/IJICC-05-2014-0025

Die in diesem Artikel vorgestellten Daten wurden bei einem Tier erhoben, dass auch Teil der Open-Lung-Approach Gruppe (ID: O7) in dieser Monographie ist. Die Datenerhebung erfolgte durch Dr. Ing. Pomprapa und mich.
Die Abbildung 2 in der Publikation 2 von Dr. Ing. Pomprapa war die Vorlage zu der von mir erstellten Abbildung 8 in dieser Arbeit. Die Abbildung 1 in diesem Artikel gab die Idee zu der von mir erstellten Abbildung 6 in dieser Arbeit.
Ich war an der Erstellung des Manuskripts sowie am Revisionsprozess beteiligt.

Publikation 3: *David Schwaiberger, Philipp A. Pickerodt, Anake Pomprapa, Onno Tjarks, Felix Kork, Willehad Boemke, Roland C. E. Francis, Steffen Leonhardt, Burkhard Lachmann.*
Closed-loop mechanical ventilation for lung injury: a novel physiological-feedback mode following the principles of the open lung concept. Journal of Clinical Monitoring and Computing, 2017; 32(3) :493-502. doi: 10.1007/s10877-017-0040-0

Für diesen Artikel habe ich die Abbildungen 2 a-c, 3 a-d und 4 erstellt. Sie basieren auf der von mir und Dr. Ing. Pomprapa durchgeführten Datenerhebung, meiner Datenaufbereitung sowie der von Dr. med. Felix Kork und mir durchgeführten statistischen Auswertung.
Aus meiner statistischen Auswertung der Daten ist die Tabelle 1 entstanden.
Bei der Erstellung des Manuskripts habe ich insbesondere am Methoden- und Ergebnisteil und am Revisionsprozess mitgewirkt.
Der Artikel berichtet Messwerte von Beatmungsdruckparametern (PIP, PEEP, F_IO_2, V_T, AF) Blutgasanalysen (u. a. paO_2, $paCO_2$, pH) und Ventilationsverteilung (EIT), die in dieser Monographie als Open-Lung-Approach Protokollgruppe einem zweiten Protokoll gegenübergestellt werden.

Alle in dieser Arbeit präsentierten Daten wurden von mir oder unter meiner Beteiligung erhoben, mit Ausnahme der Daten von 3 der 16 Versuchstiere in der ARDS Network-Versuchsgruppe deren Daten im Rahmen der Pilotierungen bereits vor meiner Beteiligung an dem Projekt vorlagen. Während der Durchführung und Auswertung der Experimente und der Erstellung der Promotion wurde ich von Dr. med. David Schwaiberger und Prof. Dr. med. Roland C. E. Francis betreut.
Die Projektplanung und Antragstellung geschah auf Initiative von Dr. med. David Schwaiberger, Prof. Dr. Burkhard Lachmann und Dr. med. Philipp Pickerodt der Arbeitsgruppe Angewandte Physiologie in Anästhesie und Intensivmedizin (Leitung Prof. Dr. med. Roland C. E. Francis) der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin an der Charité – Universitätsmedizin Berlin.
Die Zusammenarbeit erfolgte mit Prof. Dr.-Ing. Dr. med. Steffen Leonhardt und Dr.-Ing. Anake Pomprapa vom Lehrstuhl für Medizinische Informationstechnik (MedIT) des Helmholtz-Institut für Biomedizinische Technik und der Fakultät für Elektrotechnik und Informationstechnik der RWTH Aachen.

Die Versuchsdurchführung erfolgte unter der Aufsicht von Prof. Dr. Lachmann und Dr. med. Pickerodt. Neben mir waren an der Versuchsdurchführung Henrik Steinkraus, Cand. Med. Philipp Lother, Cand. Med. Sebastian Kronfeldt und Birgit Brandt beteiligt. Digitale, automatisiert dokumentierte Daten wurden jeweils von Dr. Ing. Pomprapa bereitgestellt.
Die Aufbereitung aller Daten zur Auswertung für diese Monographie erfolgte durch mich.
Die statistische Auswertung erfolgte durch mich, wobei ich auf die Beratung durch Dr. med. Felix Kork und Dr. phil. Alexandra Schmitterer zurückgreifen konnte.

Alle Abbildungen und Tabellen in dieser Monographie wurden von mir erstellt. Eine Ausnahme bildet die Abbildung 11 für deren Nutzung im Rahmen der Dissertation mir eine Genehmigung von Springer Nature und dem Autoren Prof. Leonhardt vorliegt.
Verweise auf Vorlagen für die von mir erstellten Abbildungen 1, 3, 6 und 8, sowie der Tabellen 2, 3 sind in der Bild- / Tabellenunterschrift angegeben.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

Unterschrift des Doktoranden

Danksagung

Danken möchte ich zuerst meiner Partnerin Dr. phil. Alexandra Schmitterer für ihre ununterbrochene Unterstützung, Motivation und ihren Weitblick.

Ich möchte mich bei Dr. med. David Schwaiberger und Prof. Dr. Burkhard Lachmann für die Überlassung des Themas und bei Prof. Dr. med. Roland C. E. Francis und Dr. med. David Schwaiberger für die geduldige Betreuung dieser Arbeit bedanken.
Bedanken möchte ich mich bei Dr.-Ing. Anake Pomprapa und Prof. Dr.-Ing. Dr. med. Steffen Leonhardt vom MedIT-Lehrstuhl der RWTH Aachen für die technische Expertise bei der Umsetzung und die gelungene partnerschaftliche Zusammenarbeit bei der Durchführung.

Besonderer Dank gilt Dr. med. Philipp Pickerodt für viel Rat und Tat bei der Durchführung der Versuche, aber auch Henrik Steinkraus, den cand. Med. Philipp Lother und Sebastian Kronfeldt sowie Birgit Brandt. Außerdem möchte ich den MitarbeiterInnen der Charité-FEM für die großartige und liebevolle Betreuung der Versuchstiere danken.

Mein Dank für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung gilt Dr. med. Felix Kork und Dr. phil. Alexandra Schmitterer, die bei statistischen Fragen und Problemen mit R-Programmierung geholfen haben.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei meinen Eltern Gisela und Thomas Tjarks bedanken für die Neugier und Wissenslust, die sie mir mitgegeben haben, und dafür immer ein offenes Ohr zu haben.

A Anhang

A.I Geräte, Material, Medikamente und Software

Listen der im Versuch verwendeten Geräte, Materialien, Medikamente und Software.

Geräteliste

Panel PC	PPC-154T; Advantech Co., Ltd., Taipei, Taiwan
Monitor	Sirecust 960; Siemens AG, München, Deutschland
Beatmungsgerät	Servo 300 Ventilator; Siemens / Maquet Critical Care AB, Sweden)
Beatmungsgerät	Evita XL; Dräger Medical Deutschland GmbH, Lübeck, Deutschland
Kapnographie	CO_2SMO+ 8100; Philips Respironics, Best, Niederlande
Spektrophotometrie Katheter	CeVox; Pulsion Medical Systems SE, Deutschland
Elektrischer Impedanz Tomograph (EIT)	GOE MF II; Dräger AG, Deutschland
Druckaufnehmer	Xtrans®; CODAN Critical Care GmbH, Lensahn, Germany
Druckwandler	ICU-Lab Pressure Box; KleisTEK Advanced Electronic Systems, Bari, Italien
Perfusorpumpe	Perfusor compact S; B. Braun Melsungen, Deutschland

Medizinisches Material

Flexüle	Vasofix Braunüle, 20G, B. Braun Melsungen AG, Melsungen
Zentraler Venenkatheter (ZVK)	3-Lumen (7,5 Fr) bzw. 5-Lumen (9,5 Fr) ZVK, Vygon, Aachen
Schleuse	9 F, E.D., Edwards Lifesciences, Irvine, USA
Swan-Ganz Thermodilutions-Katheter	5F / 1,67mm, E.D., Edwards Lifesciences, Irvine, USA
Endotrachealtubus	9,0 mm I.D., Mallinckrodt; Covidien Deutschland GmbH, Neustadt, Germany

Medikamentenliste

Ketamin	Ursotamin 10 %; Serumwerk Bernburg AG, Bernburg
Xylazin	Rompun 2 %; Bayer Vital GmbH, Leverkusen
Azaperon	Stresnil, Janssen-Cilag GmbH, Neuss
Atropin	Atropinsulfat; B. Braun Melsungen AG, Melsungen
Propofol	B. Braun Melsungen AG, Melsungen
Fentanyl	Janssen-Cilag GmbH, Neuss
Thiopental	Trapanal; Inresa Arzneimittel GmbH, Freiburg im Breisgau
Pancuronium	Pancuronium-ratiopharm; Ratiopharm GmbH, Ulm
Furosemid	Furosemid-ratio; Ratiopharm GmbH, Ulm
Lidocain	B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Germany
Natriumchlorid-Lsg.	NaCl 0,9 %; B. Braun Melsungen AG, Melsungen

Balancierte Vollelektrolyt-Lsg.	Sterofundin; B. Braun Melsungen AG, Melsungen
Kolloidale Infusionslsg.	Voluven 6 % HAES 130/0.4; Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Bad Homburg

Verwendete Software:

LabVIEW	Version 7.1	National instruments Inc., Austin, TX, USA
fuzzyTECH	Version 5.4	INFORM GmbH, Aachen, Deutschland
GNU bash, Unix Console	Version 3.2	Free Software Foundation, Inc., Boston, MA, USA
Excel für Mac 2011	Version 14.7.7	Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA
Word für Mac 2011	Version 14.7.7	Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA
TextEdit	Version 1.12	Apple Inc., Cupertino, CA, USA
R-Studio	Version 0.99.879	RStudio, Boston, MA, USA
R	Version 3.2.1	The R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich
SPSS	Version 21	IBM Corporation, Armonk, NY, USA
Prism	Version 6.0	GraphPad Software Inc., La Jolla, CA, USA

A.II Tabellen

Tabelle 6: PIP, PEEP und Driving Pressure

		AN (n = 8)			OLA (n = 8)		
Variablen	Messzeitpunkte [h]	MW	SEM	n	MW	SEM	n
PIP [cmH₂O]							
	Baseline	14,5	0,4	8	14,8	0,3	8
	00:00	22,7	3,4	8	28,8	2,6	8
	00:15	26,1	2,3	8	25,9	2,2	8
	00:30	25,1	1,9	8	24,6	1,5	8
	01:00	25,1	2,0	8	25,8	1,3	8
	01:30	25,2	2,2	8	24,0	1,3	8
	02:00	25,2	2,2	8	24,3	1,3	8
	02:30	25,6	2,3	8	28,1	1,2	8
	03:00	23,8	1,9	8	27,9	1,2	8
	03:30	23,3	2,0	8	25,1	1,3	8
	04:00	22,7	2,1	8	25,5	1,3	8
	04:30	22,9	2,2	8	23,6	1,3	8
	05:00	22,2	2,2	8	23,8	1,3	8
	05:30	22,1	2,3	8	22,0	1,2	8
	06:00	23,2	2,1	8	22,1	1,2	8
	Gruppeneffekt: nicht sign.; Zeiteffekt: p = < 0,05; Interaktionseffekt: nicht sign.						
PEEP [cmH₂O]							
	Baseline	5,4	0,5	8	6,0	0,4	8
	00:00	5,5	0,6	8	7,1	1,4	8
	00:15	8,0	1,3	8	15,3	1,7	8
	00:30	8,5	1,3	8	16,7	1,0	8
	01:00	8,0	1,4	8	17,5	1,0	8
	01:30	8,9	1,6	8	16,4	1,0	8
	02:00	8,6	1,8	8	16,1	1,0	8
	02:30	7,6	1,2	8	18,7	1,0	8
	03:00	7,1	1,1	8	18,6	1,1	8
	03:30	6,8	1,0	8	16,9	1,2	8
	04:00	5,9	0,8	8	17,1	1,1	8
	04:30	6,4	0,9	8	16,0	1,1	8
	05:00	6,9	1,2	8	16,0	1,1	8
	05:30	6,8	1,1	8	14,9	1,1	8
	06:00	7,0	1,2	8	15,0	1,1	8
	Gruppeneffekt: p = < 0,01; Zeiteffekt: p = < 0,01; Interaktionseffekt: p = < 0,05						
Driving Pressure [cmH₂O]							
	Baseline	NA		0	8,9	0,5	8
	00:00	17,0	2,2	8	21,6	2,9	8
	00:15	NA		0	10,8	2,6	8
	00:30	NA		0	8,0	1,1	8
	01:00	14,6	1,5	8	8,3	0,6	8
	01:30	NA		0	7,6	0,5	8
	02:00	14,6	1,3	8	8,0	0,8	8
	02:30	NA		0	9,4	0,6	8
	03:00	15,8	1,6	8	9,4	0,5	8
	03:30	NA		0	8,4	0,6	8
	04:00	15,0	1,8	8	8,4	0,3	8
	04:30	NA		0	7,6	0,4	8
	05:00	13,4	1,5	8	7,8	0,3	8
	05:30	NA		0	6,9	0,3	8
	06:00	13,4	1,9	8	7,1	0,3	8
	Gruppeneffekt: p = < 0,01; Zeiteffekt: p = < 0,01; Interaktionseffekt: p = < 0,01						

Anmerkung: Dargestellt sind der Peak Inspiratory Pressure (PIP), der positive endexspiratorische Druck (PEEP) und der Driving Pressure. Messzeitpunkte sind Baseline vor Intervention, Protokollstart bei t = 0 und Stunden nach Lavage, NA = Nicht verfügbar (not available), MW = Mittelwert, SEM = Standardfehler, AN = ARDSNet, OLA = Open-Lung-Approach.

Tabelle 7: P_{Mean}, V_T und V_T / kgKG

		AN (n = 8)			OLA (n = 8)		
Variablen	Messzeitpunkte [h]	MW	SEM	n	MW	SEM	n
P_{Mean} [cmH_2O]							
	Baseline	8	0	8	9	0	8
	00:00	11	1	8	13	2	8
	00:15	14	1	8	20	2	8
	00:30	15	1	8	22	2	8
	01:00	14	2	8	23	2	8
	01:30	14	2	8	22	2	8
	02:00	14	1	8	22	2	8
	02:30	13	1	8	25	2	8
	03:00	12	1	8	25	2	8
	03:30	12	1	8	23	2	8
	04:00	12	1	8	23	2	8
	04:30	12	1	8	21	2	8
	05:00	12	2	8	21	2	8
	05:30	12	1	8	20	2	8
	06:00	13	2	8	20	2	8
	Gruppeneffekt: p = < 0,01; Zeiteffekt: p = < 0,01; Interaktionseffekt: p = < 0,01						
V_T / kgKG [ml]							
	Baseline	6,1	0,1	8	6,1	0,1	8
	00:00	6,3	0,6	8	5,8	0,3	8
	00:15	6,1	0,5	8	5,9	0,1	8
	00:30	4,9	0,2	8	5,9	0,1	8
	01:00	5,3	0,4	8	6,0	0,0	8
	01:30	5,1	0,3	8	6,0	0,0	8
	02:00	5,2	0,3	8	6,0	0,0	8
	02:30	5,5	0,3	8	5,9	0,2	8
	03:00	5,6	0,2	8	6,1	0,1	8
	03:30	5,8	0,2	8	6,1	0,1	8
	04:00	5,7	0,3	8	6,1	0,1	8
	04:30	5,8	0,2	8	6,1	0,1	8
	05:00	5,4	0,4	8	6,1	0,1	8
	05:30	5,8	0,2	8	6,1	0,1	8
	06:00	5,5	0,3	8	6,1	0,1	8
	Gruppeneffekt: p = < 0,05; Zeiteffekt: nicht sign.; Interaktionseffekt: nicht sign.						
V_T [ml]							
	Baseline	167	8	8	165	7	8
	00:00	172	7	8	156	9	8
	00:15	166	11	8	157	8	8
	00:30	138	12	8	155	9	8
	01:00	142	13	8	157	9	8
	01:30	142	13	8	158	8	8
	02:00	141	12	8	157	8	8
	02:30	150	12	8	156	7	8
	03:00	151	8	8	160	8	8
	03:30	159	10	8	163	8	8
	04:00	155	11	8	162	8	8
	04:30	159	10	8	162	7	8
	05:00	148	14	8	161	7	8
	05:30	159	10	8	165	7	8
	06:00	152	12	8	160	7	8
	Gruppeneffekt: nicht sign.; Zeiteffekt: p = < 0,05; Interaktionseffekt: p = < 0,05						

Anmerkung: Dargestellt sind der mittlere pulmonale Druck (P_{Mean}), das Tidalvolumen bezogen auf das Körpergewicht (V_T / kgKG) und das Tidalvolumen. Messzeitpunkte sind Baseline vor Intervention, bei Protokollstart an t = 0 und in Stunden nach Lavage, MW = Mittelwert, SEM = Standardfehler, AN = ARDSNet, OLA = Open-Lung-Approach.

Tabelle 8: PaO_2/F_IO_2-Index, PaO_2 und $PaCO_2$

		AN (n = 8)			OLA (n = 8)		
Variablen	Messzeitpunkte [h]	MW	SEM	n	MW	SEM	n
PaO_2/F_IO_2 [mmHg]							
	Baseline	458	18	6	464	9	8
	00:00	62	5	8	60	3	8
	00:15	109	13	6	251	46	6
	00:30	146	18	6	322	13	8
	01:00	155	18	8	385	13	8
	01:30	154	17	8	437	11	8
	02:00	145	15	8	446	10	8
	02:30	170	14	8	427	14	8
	03:00	152	15	8	437	17	8
	03:30	161	13	8	458	19	8
	04:00	163	14	8	444	19	8
	04:30	176	21	8	442	17	8
	05:00	170	16	8	454	26	8
	05:30	170	19	8	453	14	8
	06:00	175	22	6	440	13	8
	Gruppeneffekt: p = < 0,01; Zeiteffekt: p = < 0,01; Interaktionseffekt: p = < 0,01						
PaO_2 [mmHg]							
	Baseline	96	4	6	99	2	8
	00:00	63	5	8	60	3	8
	00:15	71	5	7	68	7	6
	00:30	70	6	4	81	3	8
	01:00	70	5	8	96	3	8
	01:30	74	4	8	109	3	8
	02:00	68	2	8	112	2	8
	02:30	74	4	8	107	4	8
	03:00	66	3	8	109	4	8
	03:30	67	3	8	114	5	8
	04:00	64	2	8	111	5	8
	04:30	69	6	8	111	4	8
	05:00	65	3	8	111	5	8
	05:30	67	5	8	110	5	7
	06:00	69	4	6	108	4	8
	Gruppeneffekt: p = < 0,01; Zeiteffekt: p = < 0,01; Interaktionseffekt: p = < 0,01						
$PaCO_2$ [mmHg]							
	Baseline	43	1	6	43	1	8
	00:00	59	3	8	68	4	8
	00:15	65	4	7	47	6	6
	00:30	70	3	5	44	3	8
	01:00	71	4	8	43	3	8
	01:30	72	4	8	42	3	8
	02:00	68	4	8	39	2	7
	02:30	66	3	8	42	2	8
	03:00	64	3	8	41	2	8
	03:30	63	4	8	39	2	8
	04:00	63	4	8	40	2	8
	04:30	64	4	8	40	2	8
	05:00	67	6	8	40	2	8
	05:30	64	4	8	40	2	8
	06:00	65	5	6	40	2	8
	Gruppeneffekt: p = < 0,01; Zeiteffekt: p = < 0,01; Interaktionseffekt: p = < 0,01						

Anmerkung: Dargestellt sind der PaO_2/F_IO_2-Quotient, der arterielle Sauerstoffpartialdruck (PaO_2) und der arterielle Kohlendioxidpartialdruck $PaCO_2$. Messzeitpunkte sind Baseline vor Intervention, bei Protokollstart an t = 0 und in Stunden nach Lavage, MW = Mittelwert, SEM = Standardfehler, AN = ARDSNet, OLA = Open-Lung-Approach.

Tabelle 9: F_IO_2, pH und AF

		AN (n = 8)			OLA (n = 8)		
Variablen	Messzeitpunkte [h]	MW	SEM	n	MW	SEM	n
F_IO_2							
	Baseline	0,21	0,0	6	0,22	0,0	8
	00:00	1,00	0,0	8	1,00	0,0	8
	00:15	0,61	0,1	7	0,46	0,1	7
	00:30	0,50	0,0	8	0,25	0,0	8
	01:00	0,50	0,1	8	0,25	0,0	8
	01:30	0,53	0,1	8	0,25	0,0	8
	02:00	0,50	0,0	8	0,25	0,0	8
	02:30	0,45	0,0	8	0,25	0,0	8
	03:00	0,45	0,0	8	0,25	0,0	8
	03:30	0,44	0,0	8	0,25	0,0	8
	04:00	0,41	0,0	8	0,25	0,0	8
	04:30	0,41	0,0	8	0,25	0,0	8
	05:00	0,41	0,1	8	0,25	0,0	8
	05:30	0,44	0,1	8	0,25	0,0	8
	06:00	0,43	0,1	6	0,25	0,0	8
	Gruppeneffekt: p = < 0,01; Zeiteffekt: p = < 0,01; Interaktionseffekt: p = < 0,01						
pH							
	Baseline	7,48	0,02	6	7,48	0,01	8
	00:00	7,33	0,02	8	7,28	0,02	7
	00:15	7,30	0,02	7	7,36	0,04	7
	00:30	7,27	0,02	5	7,41	0,02	8
	01:00	7,28	0,02	8	7,43	0,02	8
	01:30	7,27	0,02	8	7,44	0,02	8
	02:00	7,30	0,02	8	7,45	0,03	8
	02:30	7,31	0,02	8	7,43	0,02	8
	03:00	7,33	0,02	8	7,44	0,02	8
	03:30	7,35	0,02	8	7,47	0,02	8
	04:00	7,36	0,02	8	7,46	0,02	8
	04:30	7,36	0,02	8	7,47	0,02	8
	05:00	7,35	0,03	8	7,48	0,02	8
	05:30	7,36	0,02	8	7,48	0,02	8
	06:00	7,35	0,03	6	7,49	0,02	8
	Gruppeneffekt: p = < 0,01; Zeiteffekt: p = < 0,01; Interaktionseffekt: p = < 0,01						
AF [/min]							
	Baseline	32	3	8	33	4	8
	00:00	32	2	8	33	3	8
	00:15	26	2	8	40	3	8
	00:30	28	2	8	46	4	8
	01:00	30	2	8	48	4	8
	01:30	31	2	8	48	4	8
	02:00	32	2	8	48	4	8
	02:30	32	2	8	49	4	8
	03:00	32	2	8	49	4	8
	03:30	32	2	8	48	4	8
	04:00	32	2	8	49	4	8
	04:30	31	2	8	48	4	8
	05:00	31	2	8	49	4	8
	05:30	31	2	8	47	4	8
	06:00	30	2	8	49	4	8
	Gruppeneffekt: p = < 0,01; Zeiteffekt: p = < 0,01; Interaktionseffekt: p = < 0,05						

Anmerkung: Dargestellt sind die F_IO_2 (Inspirative Sauerstofffraktion), der pH-Wert und die Atemfrequenz (AF). Messzeitpunkte sind Baseline vor Intervention, bei Protokollstart an t = 0 und in Stunden nach Lavage, MW = Mittelwert, SEM = Standardfehler, AN = ARDSNet, OLA = Open-Lung-Approach.

Tabelle 10: Herzfrequenz, MAP und PAP

		AN (n = 8)			OLA (n = 8)		
Variablen	Messzeitpunkte [h]	MW	SEM	n	MW	SEM	n
Herzfrequenz [/min]							
	Baseline	108	9	8	87	4	8
	00:00	99	10	8	100	12	8
	00:15	105	16	8	105	13	8
	00:30	111	17	8	117	14	8
	01:00	117	16	8	123	12	8
	01:30	119	16	8	120	12	8
	02:00	122	19	8	123	12	8
	02:30	121	19	8	138	13	8
	03:00	120	16	8	142	15	8
	03:30	120	16	8	142	14	8
	04:00	125	16	8	150	13	8
	04:30	129	16	8	151	14	8
	05:00	134	16	8	148	16	8
	05:30	133	17	7	144	14	8
	06:00	130	18	7	145	16	8
	Gruppeneffekt: nicht sign.; Zeiteffekt: p = < 0,01; Interaktionseffekt: nicht sign.						
MAP [mmHg]							
	Baseline	78	5	8	87	3	8
	00:00	80	6	8	96	5	8
	00:15	84	5	8	78	4	8
	00:30	84	3	8	86	3	8
	01:00	84	2	8	86	3	8
	01:30	84	4	8	87	3	8
	02:00	81	4	8	92	4	8
	02:30	76	6	8	76	5	8
	03:00	80	5	8	85	4	8
	03:30	81	6	8	84	4	8
	04:00	81	5	8	82	5	8
	04:30	75	7	8	79	3	8
	05:00	78	6	8	81	3	8
	05:30	79	5	7	81	5	8
	06:00	81	4	7	79	3	8
	Gruppeneffekt: nicht sign.; Zeiteffekt: nicht sign.; Interaktionseffekt: nicht sign.						
PAP [mmHg]							
	Baseline	23	1	2	18	*NA*	1
	00:00	38	5	5	39	3	7
	00:15	31	4	7	32	2	6
	00:30	32	2	8	28	1	8
	01:00	36	3	8	30	1	8
	01:30	33	5	8	31	1	8
	02:00	32	4	8	33	2	8
	02:30	34	3	7	33	2	8
	03:00	35	3	7	36	2	8
	03:30	32	4	8	36	2	8
	04:00	31	4	8	36	3	8
	04:30	34	3	7	36	3	8
	05:00	36	3	7	36	2	8
	05:30	38	4	7	35	3	8
	06:00	36	5	5	34	3	8
	Gruppeneffekt: nicht sign.; Zeiteffekt: p = < 0,05; Interaktionseffekt: nicht sign.						

Anmerkung: Dargestellt sind die Herzfrequenz, der MAP (mittlerer arterieller Blutdruck) und der PAP (mittlerer Pulmonalarterieller Blutdruck). Messzeitpunkte sind Baseline vor Intervention, bei Protokollstart an t = 0 und in Stunden nach Lavage, MW = Mittelwert, SEM = Standardfehler, AN = ARDSNet, OLA = Open-Lung-Approach.

Tabelle 11: Dynamische Compliance und Compliance des respiratorischen Systems

		AN (n = 8)			OLA (n = 8)		
Variablen	Messzeitpunkte [h]	MW	SEM	n	MW	SEM	n
C_{Dyn}							
	Baseline	18,8	1,2	8	19,6	1,4	8
	00:00	15,8	4,9	8	8,1	1,3	8
	00:15	10,5	1,6	8	21,1	4,1	8
	00:30	8,9	1,1	8	21,9	2,9	8
	01:00	8,9	0,9	8	19,6	1,5	8
	01:30	10,0	1,5	8	21,8	1,8	8
	02:00	9,4	1,2	8	20,5	2,1	8
	02:30	9,6	1,6	8	17,0	1,1	8
	03:00	9,8	1,2	8	17,6	1,1	8
	03:30	10,5	1,4	8	19,9	1,4	8
	04:00	10,0	1,1	8	19,4	1,0	8
	04:30	10,6	1,4	8	21,3	1,3	8
	05:00	10,4	1,3	8	21,3	1,1	8
	05:30	11,3	1,3	8	24,0	1,4	8
	06:00	9,8	1,1	8	22,8	1,6	8
	Gruppeneffekt: p = < 0,01; Zeiteffekt: p = < 0,01; Interaktionseffekt: p = < 0,01						
C_{RS}							
	Baseline	*NA*	*NA*	0	19,6	1,4	8
	00:00	11,3	1,3	8	8,1	1,3	8
	00:15	*NA*	*NA*	0	21,1	4,1	8
	00:30	*NA*	*NA*	0	21,9	2,9	8
	01:00	10,1	1,1	8	19,6	1,5	8
	01:30	*NA*	*NA*	0	21,8	1,8	8
	02:00	10,1	1,3	8	20,5	2,1	8
	02:30	*NA*	*NA*	0	17,0	1,1	8
	03:00	10,3	1,1	8	17,6	1,1	8
	03:30	*NA*	*NA*	0	19,9	1,4	8
	04:00	11,5	1,6	8	19,4	1,0	8
	04:30	*NA*	*NA*	0	21,3	1,3	8
	05:00	12,0	1,6	8	21,3	1,1	8
	05:30	*NA*	*NA*	0	24,0	1,4	8
	06:00	13,3	2,2	8	22,8	1,6	8
	Gruppeneffekt: p = < 0,01; Zeiteffekt: p = < 0,01; Interaktionseffekt: p = < 0,01						

Anmerkung: Dargestellt sind die Dynamische Compliance (C_{Dyn}) und die Compliance des respiratorischen Systems (C_{RS}). Messzeitpunkte sind Baseline vor Intervention, Protokollstart bei t = 0 und Stunden nach Lavage, NA = Nicht verfügbar (not available), MW = Mittelwert, SEM = Standardfehler, AN = ARDSNet, OLA = Open-Lung-Approach.

Tabelle 12: EIT Region of Interest (ROI) 1, 2, 3 und Quotient von ROI 1 zu ROI 3

		AN (n = 8)			OLA (n = 8)		
Variablen	Messzeitpunkte [h]	MW	SEM	n	MW	SEM	n
ROI-1 [%]							
	Baseline	11,9	2,1	8	13,4	1,7	8
	00:00	12,3	2,1	8	14,3	1,9	8
	01:00	13,4	2,2	8	10,8	0,5	8
	02:00	13,8	2,2	8	10,3	0,6	8
	03:00	13,6	2,0	8	9,8	0,7	8
	04:00	13,6	2,2	7	10,1	0,6	8
	05:00	12,9	1,8	7	10,4	0,8	8
	06:00	11,6	0,8	7	10,8	0,8	8
	Gruppeneffekt: nicht sign.; Zeiteffekt: nicht sign.; Interaktionseffekt: p = < 0,01						
ROI-2 [%]							
	Baseline	49,9	1,9	8	51,1	1,4	8
	00:00	55,4	2,3	8	59,1	1,8	8
	01:00	55,4	1,9	8	49,1	1,2	8
	02:00	59,6	3,7	8	49,5	1,1	8
	03:00	58,9	3,0	8	50,1	2,4	8
	04:00	59,0	2,7	7	50,1	2,3	8
	05:00	56,0	2,4	7	49,6	1,6	8
	06:00	57,7	2,6	7	44,1	6,0	8
	Gruppeneffekt: p = < 0,05; Zeiteffekt: p = < 0,01; Interaktionseffekt: p = < 0,01						
ROI-3 [%]							
	Baseline	38,0	1,3	8	35,5	1,3	8
	00:00	32,4	1,8	8	26,5	2,5	8
	01:00	31,4	1,7	8	39,6	1,5	8
	02:00	29,1	1,5	8	39,6	1,3	8
	03:00	27,0	2,6	8	39,6	2,8	8
	04:00	27,4	1,7	7	39,1	2,7	8
	05:00	31,0	1,5	7	39,4	2,1	8
	06:00	30,4	2,4	7	38,3	2,9	8
	Gruppeneffekt: p = < 0,01; Zeiteffekt: p = < 0,05; Interaktionseffekt: p = < 0,01						
ROI-1/3 (v/d)							
	Baseline	0,3	0,1	8	0,4	0,1	8
	00:00	0,4	0,1	8	0,6	0,1	8
	01:00	0,4	0,1	8	0,3	0,0	8
	02:00	0,5	0,1	8	0,3	0,0	8
	03:00	0,6	0,1	8	0,3	0,1	8
	04:00	0,5	0,1	7	0,3	0,1	8
	05:00	0,4	0,1	7	0,3	0,0	8
	06:00	0,4	0,1	7	0,3	0,1	8
	Gruppeneffekt: p = < 0,05; Zeiteffekt: nicht sign.; Interaktionseffekt: p = < 0,01						

Anmerkung: Dargestellt sind EIT-Messwerte für die ventral gelegene ROI 1, die median gelegene ROI 2, die dorsal gelegene ROI 3. Das Verhältnis ventraler zu dorsaler Ventilation (ROI v/d) wird berechnet als Quotient der EIT-Messwerte von ROI 1 zu 3. Messzeitpunkte sind Baseline vor Intervention, Protokollstart bei t = 0 und Stunden nach Lavage, MW = Mittelwert, SEM = Standardfehler, AN = ARDSNet, OLA = Open-Lung-Approach.

Tabelle 13: Körpergewicht, Anzahl der durchgeführten Lavagen, Gesamtdosis von kristalloiden und kolloidalen Flüssigkeiten und Diurese

		AN (n = 8)			OLA (n = 8)		
Variablen	Messzeitpunkte	MW	SEM	n	MW	SEM	n
Körpergewicht [kg]							
	Baseline	27,6	1,5	8	27,1	1,4	8
	p = 0,83 (Kein signifikanter Gruppenunterschied)						
Anzahl Lavage (n)							
	kumulativ	2,5	0,4	8	3,9	0,3	8
	p = 0,02 (Unterschied zwischen Gruppen ist signifikant)						
Kristalloide [ml]							
	kumulativ	3253	318	8	2898	329	8
	p = 0,50 (Kein signifikanter Gruppenunterschied)						
Kolloidale [ml]							
	kumulativ	162	67	8	NA	NA	1
	p = 0,28 (Kein signifikanter Gruppenunterschied)						
Diurese [ml]							
	kumulativ	2344	174	8	2101	232	8
	p = 0,40 (Kein signifikanter Gruppenunterschied)						

Anmerkung: Dargestellt sind Körpergewicht vor Versuchsbeginn, Anzahl der bronchoalveolären Lavagen, und die Gabe von kristalloider- und kolloidaler Flüssigkeit und die Diurese kumuliert über den Versuchszeitraum. NA = Nicht verfügbar (not available), MW = Mittelwert, SEM = Standardfehler, AN = ARDSNet, OLA = Open-Lung-Approach.