

Aus der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und
Schmerztherapie
Direktor: Prof. Dr. med. Daniel A. Reuter



**Untersuchungen zur atembedingten
mechanischen Beanspruchung des Lungengewebes
mittels elektrischer Impedanztomografie**

Habilitationsschrift zur Erlangung des akademischen Grades doctor medicinae
habilitatus (Dr. med. habil.) der Universitätsmedizin Rostock

Vorgelegt von
Dr. med. Stephan H. Böhm
geboren am 24.09.1963 in Bensberg
wohhaft in Essen



Rostock, den 30. August 2022

Gutachter der Habilitationsschrift

1. Univ.-Prof. Dr. med. Daniel A. Reuter, Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie, Universitätsmedizin Rostock
2. Univ.-Prof. Dr. med. Christian Zöllner, Zentrum für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
3. Univ.-Prof. Dr. med. Sebastian Stehr, Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie, Universitätsklinikum Leipzig

Die öffentliche Habilitationsverteidigung fand am 27.03.2023 statt.
Die öffentliche Lehrprobe fand am 24.05.2023 statt.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	vii
1 Einleitung	1
1.1 Der beatmungs-induzierte Lungenschaden	1
1.2 Optimierung der künstlichen Beatmung	4
1.2.1 Die klassische Lungenmechanik	4
1.2.2 Die transpulmonale Lungenmechanik	5
1.2.3 Das Lungenvolumen	5
1.2.4 Blutgasanalyse, pulsoxymetrische Sättigung und Kapnographie	6
1.3 Gedankenmodelle aus Sicht der Lunge	7
1.3.1 Amatos Konzepte driving pressures und functional lung size	7
1.3.2 Gattinonis Konzepte baby lung, stress und strain	8
1.4 Übliche bildgebende Verfahren im Überblick	10
1.4.1 Ultraschall	11
1.4.2 Tomografische Verfahren	11
1.4.2.1 Computertomografie, CT	11
1.4.2.2 Positronen Emissionstomografie, PET	12
1.4.2.3 Single Photon Emission Computed Tomography, SPECT	12
1.4.2.4 Magnetresonanstomografie, MRT	12
1.5 Elektrische Impedanztomografie, EIT	13
1.5.1 Das Verfahren	13
1.5.2 EIT der Lungen	14
1.5.3 Lungenregionen in der EIT	15
1.5.4 Messung von Lungenkollaps und Überdehnung mittels EIT	16
1.5.5 Wie Strain mittels EIT bestimmt werden könnte	18
1.6 Ziele dieser Arbeit	18
2 Methoden	21
TEIL I – Untersuchungen an Schweinen	21
2.1 Präparation	21
2.1.1 Prämedikation	21
2.1.2 Narkose	21
2.1.3 Instrumentierung und Lagerung	22
2.1.4 Beatmungsgrundeinstellungen	22
2.1.5 Induktion eines ARDS-artigen Lungenzustandes	22

2.2	Studienprotokoll	23
2.3	Datenakquisition	23
2.3.1	EIT	23
2.3.2	Lungenultraschall	24
2.3.3	Globale Lungenfunktion und Hämodynamik	24
2.3.3.1	Gasaustausch	24
2.3.3.2	Volumetrische Kapnografie	24
2.3.3.3	Lungenmechanik	24
2.3.3.4	Ösophagus- und transpulmonale Drücke	25
2.3.3.5	Hämodynamik	25
2.4	Datenanalyse EIT	25
2.4.1	Bildrekonstruktion	25
2.4.2	Lungenregionen	26
2.4.2.1	Die klassische $ROI_{10\%}$	26
2.4.2.2	Die ROI nach Liu, ROI_{Liu}	26
2.4.2.3	ROI_{Max}	26
2.4.2.4	ROI_{CT}	26
2.4.3	Strain – Bestimmung der regionalen Belastung des Lungengewebes	28
2.4.4	Bekannte EIT-Methoden zum Vergleich	30
2.4.4.1	Methode nach Liu	30
a	Methode wie publiziert	30
b	Modifizierte Methode	32
2.4.4.2	Methode nach Ukere	32
a	Methode wie publiziert	32
b	Modifizierte Methode	34
2.4.4.3	Methode nach Costa	34
a	Methode wie publiziert	34
b	Modifizierte Methode	36
2.4.4.4	Methode nach Hinz	37
a	Methode wie publiziert	37
b	Modifizierte und erweiterte Methode	38
2.5	Datenanalyse Lungenultraschall	38
2.6	Analyse der globalen Lungenfunktionsparameter	40
2.6.1	Volumetrische Kapnographie	40
2.6.2	Lungenmechanik	42
2.6.3	Ösophagus- und transpulmonale Drücke	43
2.7	Statistik	44
2.7.1	EIT-Parameter	44
2.7.2	Globalparameter der Lungenfunktion	44
TEIL II – Untersuchungen an Patienten und Probanden		45
2.8	Probanden	45
2.9	Patienten	45
2.10	Studienprotokoll	45
2.11	Datenakquisition	45
2.11.1	EIT	45

2.11.2 Lungenultraschall	45
2.11.3 Gasaustausch	46
2.12 Datenanalyse EIT	46
2.12.1 Bildrekonstruktion und Lungenregionen	46
2.12.2 Berechnung des dynamic relative regional strains	46
2.12.2.1 Annahmen	46
2.12.2.2 Berechnungen	47
2.13 Datenanalyse Lungenultraschall	49
2.13.1 Definition von Atelektasen im Ultraschall	50
2.13.2 Belüftungs-Score	50
2.14 Statistik	50
3 Ergebnisse	51
TEIL I – Ergebnisse Schweine	51
3.1 Lungenmechanik, Blutgase und Hämodynamik	51
3.2 EIT	53
3.2.1 Die ROIs	53
3.2.1.1 $ROI_{10\%}$	53
3.2.1.2 ROI_{Max}	54
3.2.1.3 ROI_{Liu}	54
3.2.1.4 ROI_{CT}	55
3.2.2 EIT Parameter	58
3.2.2.1 Centre of ventilation (CoV)	58
3.2.2.2 Strain	60
3.2.3 Bekannte EIT-Methoden zum Vergleich	63
3.2.3.1 Ergebnisse gemäß Liu	63
3.2.3.2 Ergebnisse gemäß Ukere	65
3.2.3.3 Ergebnisse gemäß Costa	66
3.2.3.4 Ergebnisse gemäß Hinz	68
3.3 Globale Lungenfunktion als Referenz	70
3.3.1 Volumetrische Kapnographie	70
3.3.2 Lungenmechanik	72
TEIL II – Ergebnisse Probanden und Patienten	73
3.4 EIT	74
3.4.1 Ventilation	74
3.4.2 Strain	74
3.4.2.1 Probanden	74
3.4.2.2 Patienten	76
4 Diskussion	81
TEIL I – Untersuchungen an Schweinen	81
4.1 Globale Lungenfunktion	81
4.1.1 Lungenmechanik, Blutgase und Lungenultraschall	81
4.1.2 Blutgase und Lungenultraschall	82
4.1.3 Volumetrische Kapnographie und Toträume	82

4.1.4	Hämodynamik	82
4.2	Regionale Lungenfunktion mittels EIT	83
4.2.1	ROIs	83
4.2.2	Centre of ventilation (CoV)	85
4.2.3	Strain	86
4.2.3.1	Unterschiedliche Definitionen von Stress und Strain	87
4.2.3.2	Modellrechnungen zu Stress und Strain	92
4.2.3.3	CT-basierte Untersuchungen zum Strain	94
4.2.4	Lungenkollaps	96
4.2.5	Lungenüberdehnung	98
4.3	Limitierungen	102
4.3.1	EIT allgemein	103
4.3.2	Regions of interest (ROIs)	104
4.3.2.1	Die funktionellen ROIs $ROI_{10\%}$, ROI_{Liu} und ROI_{Max}	104
4.3.2.2	Die anatomische ROI_{CT}	105
4.3.3	Strain	106
4.3.3.1	Methode nach Goginat	106
4.3.3.2	Methode nach Pulletz	107
4.3.4	Lungenkollaps und Überdehnung	108
4.3.4.1	Methode nach Costa	108
4.3.4.2	Methode nach Ukere	108
4.3.4.3	Methode nach Liu	108
4.3.4.4	Methode nach Hinz	108
4.3.5	Schlussfolgerungen	109
TEIL II – Untersuchungen an Probanden und Patienten	109	
4.3.6	Limitierungen	111
4.3.7	Schlussfolgerungen	111
5 Zusammenfassung	113	
A Details zur EIT	115	
A.1	Geschichte der EIT	115
A.2	Grundlagen der EIT	115
A.3	Eigenschaften	117
A.4	Status der EIT	117
Literaturverzeichnis	119	
Lebenslauf	147	
Danksagung	151	
Eidesstattliche Erklärung	153	

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ΔL	Längenänderung
ΔV	Volumenänderung
ΔZ	Impedanzänderung
ALI	akutes Lungenversagen
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
C_L	Lungencompliance
CO_2	Kohlenstoffdioxid
COPD	chronic obstructive pulmonary disease
CoV	centre of ventilation
COVID-19	Coronavirus disease 2019
C_{RS}	Compliance des respiratorischen Systems
CMV	controlled mandatory ventilation
CT	Computertomografie
C_{tot}	totale Compliance des respiratorischen Systems
C_{TW}	Compliance der Thoraxwand
DRRS	dynamic relative regional strain
DSS	dependent silent spaces
EELI	end-exspiratorische Lungenimpedanz
EELV	end-exspiratorisches Lungenvolumen
EILI	end-inspiratorische Lungenimpedanz
EILV	end-inspiratorisches Lungenvolumen
EIT	elektrische Impedanztomografie
E_L	Lungenelastanz
$E_{Lung,spec}$	spezifische Lungenimpedanz
E_{tot}	totale Elastanz
E_{TW}	Elastanz der Thoraxwand

Abkürzung	Bedeutung
f -EIT	funktionelle oder auch relative EIT
$F_{I\text{O}_2}$	inspiratorische Sauerstoffkonzentration
$F_{I\text{CO}_2}$	inspiratorische Kohlendioxydkonzentration
FRC	funktionelle Residualkapazität
HZV	Herzminutenvolumen
KG	Körpergewicht in kg
LUS	Lungenultraschall
MAD	mittlerer arterieller Druck
MRT	Magnetresonanztomografie
NIH	National Institute of Health (USA)
NSS	non-dependent silent spaces
O_2	Sauerstoff
P-SILI	patient self-inflicted lung injury
$P_{A-a\text{CO}_2}$	alveolo-arterielle Partialdruckdifferenz des Kohlendioxyds
$P_{a-A\text{CO}_2}$	arterio-alveoläre Partialdruckdifferenz des Kohlendioxyds
$P_{A-a\text{O}_2}$	alveolo-arterielle Partialdruckdifferenz des Sauerstoffs
$P_{A\text{CO}_2}$	alveolärer Kohlendioxydpartialdruck
$P_{a\text{CO}_2}$	arterieller Kohlendioxydpartialdruck
$P_{A\text{O}_2}$	alveolärer Sauerstoffpartialdruck
$P_{a\text{O}_2}$	arterieller Sauerstoffpartialdruck
P_{AW}	Atemwegsdruck
$P_{c\text{CO}_2}$	kapillärer Kohlendioxydpartialdruck
P_{CO_2}	Kohlendioxydpartialdruck
$P_{c\text{O}_2}$	kapillärer Sauerstoffpartialdruck
P_D	Drivingpressure definiert als $P_{plateau} - \text{PEEP}$
P_{D_L}	Drivingpressure der Lunge definiert als $P_{L_{ei}} - P_{L_{ee}}$
$P_{D_{TW}}$	Drivingpressure der Thoraxwand definiert als $P_{ES_{ei}} - P_{ES_{ee}}$
$P_{\bar{E}\text{CO}_2}$	mittlerer exspiratorischer Kohlendioxydpartialdruck
PEEP	positiver endexspiratorischer Druck
PEEP_{total}	Totaler PEEP
P_{ES}	Ösophagusdruck
$P_{ES_{ee}}$	end-exspiratorischer Ösophagusdruck
$P_{ES_{ei}}$	end-inspiratorischer Ösophagusdruck
PET	Positron Emissionstomografie
$P_{I\text{O}_2}$	inspiratorischer Kohlendioxydpartialdruck

Abkürzung	Bedeutung
P_{Lee}	end-exspiratorischer transpulmonaler Druck
P_{Lei}	end-inspiratorischer transpulmonaler Druck
P_{peak}	Atemwegsspitzendruck
$P_{plateau}$	Plateaudruck
SVV	Schlagvolumenvariation
SPECT	Single Photon Emissiontomography
R_{AW}	Atemwegswiderstand
ROI	Region of Interest
ROI _{10%}	funktionelle ROI definiert durch eine Ventilationsamplitude von 10%
ROI _{CT}	ROI basierend auf computertomografischen Modellen
ROI _{Liu}	ROI basierende gemäß der Methode von Liu
ROI _{Max}	maximale ROI gemäß Müller-Graf
S_aO_2	arterielle Sauerstoffsättigung
S_cO_2	kapilläre Sauerstoffsättigung
S_pO_2	pulsoxymetrischer Sauerstoffsättigung
VC	volume controlled mode of ventilation
V_D	Totraumvolumen (dead space)
$V_{D_{ALV}}$	alveoläres Totraumvolumen
$V_{D_{ALV, Bohr}}$	alveoläres Totraumvolumen nach Bohr
$V_{D_{ALV, Eng}}$	alveoläres Totraumvolumen nach Enghoff
$V_{D_{Bohr}}$	Totraumvolumen nach Bohr
$V_{D_{Eng}}$	Totraumvolumen nach Enghoff
VILI	ventilator-induced lung injury
V_T	Tidalvolumen
$V_{T_{ALV}}$	alveoläres Tidalvolumen
$V_{T_{AW}}$	Tidalvolumen, das auf die Atemwege entfällt
$V_{T\text{ CO}_2\text{ br}}$	Elimination von CO ₂ pro Atemzug

Kapitel 1

Einleitung

1.1 Der beatmungs-induzierte Lungenschaden

Die künstliche Beatmung ist ein etabliertes Verfahren zur Unterstützung der Lungenfunktion unter verschiedenen klinischen Bedingungen [129]. Die Beatmung ist gleichzeitig aber auch eine zweischneidige therapeutische Intervention, denn sie ist lebensrettend und potentiell tödlich zugleich. Ihre Nebenwirkungen, die das Überleben der Patienten maßgeblich mitbestimmen, werden unter dem Begriff des beatmungsinduzierten Lungenschadens (*ventilator-induced lung injury*, abgekürzt *VILI*) zusammengefasst [26, 48, 242, 47, 73]. Diese iatrogene Schädigung aggraviert im ungünstigen Fall nicht nur einen zuvor bestehenden Lungenschaden, sondern induziert unter Umständen eine Entzündungsreaktion im Gewebe vollständig gesunder Lungen z.B. von Patienten, die sich einer Allgemeinanästhesie unterziehen [178, 289, 147]. Allein die Tatsache, dass therapiebedingte klinisch relevante Schäden an gesunden und kranken Lungen als Folge einer unsachgemäßen Beatmung auftreten können, verpflichtet alle Behandelnden generell zur strikten Einhaltung sogenannter lungen-schonender oder lungen-protectiver Maßnahmen (ursprünglich im englischen Sprachraum als *lung protective ventilation* beschrieben), um sowohl die Auftretenswahrscheinlichkeit als auch das Ausmaß dieser potentiell tödlichen Nebenwirkung zu minimieren [147, 178]. Das ursprüngliche Verständnis von VILI hat sich über die letzten Jahrzehnte weiterentwickelt und dabei stetig das aktuelle therapeutische Vorgehen maßgeblich beeinflusst [237, 147].

Das von Ashbough 1967 beschriebene ARDS (*adult respiratory distress syndrome*) wurde in den 70er Jahren noch regelhaft mit hohen Atemwegsdrücken, großen Tidalvolumina und ohne positiven endexpiratorischen Druck (*positive end expiratory pressure*, abgekürzt *PEEP*) behandelt, was ebenso regelhaft zu lebensbedrohlichen Pneumothoraces, Pneumomediastina und Hautemphysemen führte [12, 252, 11]. Obwohl derselbe Autor nur zwei Jahre nach seiner Erstbeschreibung des ARDS auch schon eine Behandlung mittels PEEP zur Stabilisierung der zum Kollaps neigenden Alveolen beschrieb [13], glaubte man in den 1970er und den frühen 1980er Jahren nur mittels hinreichend großer Atemhübe, eine ausreichende Oxygenierung wie auch eine suffiziente CO₂-Elimination gewährleisten zu können. Ob der daraus resultierenden hohen Atemwegsdrücke wurde der durch sie induzierte Schaden dann auch als

Barotrauma bezeichnet [79, 148, 264].

Später in den 90er Jahren prägten Dreyfuss und Saumon den Begriff *Volutrauma*, um damit direkt auf die Schäden, die durch die routinemäßig zur Anwendung kommenden großen Tidalvolumina und die daraus resultierende Lungenüberdehnung, auch begrifflich hinzuweisen [80, 81, 128, 52, 67]. Fast alle während dieser Periode unternommenen Versuche, die Lunge mittels veno-venöser partieller oder veno-arterieller vollständiger extrakorporaler Lungenersatzverfahren zu unterstützen oder gar temporär gänzlich stillzulegen, scheiterten [294, 111, 182, 181, 136].

Der in den Folgejahren vermehrt verwendete Begriff *Biotrauma* beschreibt die Lungenschädigung aus einer etwas anderen Perspektive [77]. Diese Schädigung wird ausgelöst durch pro-inflammatorische Zytokine, die aus den Lungen selbst, oder aber auch aus anderen geschädigten Teilen des Körpers freigesetzt werden und mit dem Epithel der Lunge in Kontakt treten [261, 273, 241].

Obwohl inzwischen weitere mögliche Pathomechanismen identifiziert wurden, die je nach klinischem Bild ihren jeweils unterschiedlichen Beitrag zur gesamtheitlichen Schädigung der Lunge leisten, werden sie alle auch heute noch unter dem Oberbegriff VILI zusammengefasst.

Die Veröffentlichung des Konzeptes der *permissive Hyperkapnie* durch Hickling im Jahre 1990, das durch gezieltes Anheben der oberen CO₂-Schwelle auf unphysiologische hohe Werte den Ventilationsbedarf der Lungen und damit deren mögliche Schädigung zu reduzieren versuchte, ebnete den Weg für lungen-protektive Beatmungsformen [133, 132]. Seither haben sich die klinisch angewandten Tidalvolumina und die damit verbundenen Atemwegsspitzen- und Plateaudrücke stetig vermindert [83, 158, 27, 258, 87, 88]. Der lebensrettende Einfluss einer isolierten Halbierung der Tidalvolumina von 12 auf 6 ml kg⁻¹ auf die Mortalität von ARDS-Patienten blieb in einer großangelegten multizentrischen US-amerikanischen National Institute of Health (NIH)-Studie mit einer absoluten [190, 84, 106] Verringerung um nur 9 % (von 39,8 % auf 31,0 %, was einer relativen Verringerung um 25 % entspricht) hinter den hohen Erwartungen zurück. Die Sterblichkeit hat sich auch mit einer ultra-protektiven Beatmung mit Tidalvolumina zwischen 3 und 4 ml kg⁻¹ und komplementärer extrakorporaler Lungenunterstützung nicht weiter substanzell verbessert [106, 222].

Vor dem Hintergrund der seit Jahren im Wesentlichen unveränderten Mortalitätsraten von Patienten mit akutem Lungenschaden oder ARDS bleibt der beatmungsinduzierte Lungenschaden auch unter heutiger Beatmung mit geringen Tidalvolumina ein klinisch höchst relevantes Problem, das es besser zu verstehen und für das es auch weiterhin Lösungen zu entwickeln gilt [276, 168].

Es muss zunächst geklärt werden, wie es kommt, dass VILI trotz deutlich verringerter Tidalvolumina und Atemwegsdrücke weiterhin fortbesteht. Eine der Ursachen liegt sehr wahrscheinlich in der inhomogenen Verteilung der alveolären Instabilität [239, 232, 122, 6]. Lungen sind von Natur aus inhomogen in ihrem Aufbau. Diese Inhomogenität wird sowohl durch eine künstliche Beatmung als auch durch Lungenerkrankungen, speziell das ARDS und neuerdings auch COVID-19, deutlich agraviert [170, 272, 17].

Laut Talmor ist das Auftreten instabiler Lungeneinheiten innerhalb des Lungenparenchyms höchst variabel und stark vom jeweils herrschenden transpulmonalen Druck

abhängig [255, 253, 26]. Diese Instabilität führt einerseits zur Ausbildung von Atelektasen in den zuunterst liegenden schwerkraftabhängigen Lungenabschnitten, in denen der transpulmonale Druck am niedrigsten und häufig sogar stark negativ ist. Andererseits verursachen sowohl der genannte Kollaps als auch die Schwerkraft-induzierte Inhomogenität regelhaft eine Überdehnung der Lungenstrukturen in den zuoberst liegenden Lungenabschnitten. Denn dort sind die transpulmonalen Drücke besonders hoch. Aus dem Lungenkollaps resultieren zwei wesentliche Schädigungsmechanismen:

Zum einen führt das atemzugsweise zyklische Eröffnen und anschließende Kollabieren instabiler terminaler Atemwege und Alveolen, das auch als zyklisches Rekrutieren (*tidal recruitment*) bezeichnet wird, zu Scherkräften innerhalb des fragilen Lungenewebes [260, 185, 227]. Laut Mead und Kollegen treten diese Scherspannungen v.a. in den Septen zwischen offenen und geschlossenen Lungeneinheiten auf und erreichen Werte, die deutlich über den Atemwegsdrücken liegen [172, 233]. So errechneten die Autoren, dass in inhomogenen atelektatischen Lungen, die mit 30 cmH₂O beatmet wurden, Scherkräfte um die 120 cmH₂O das Gewebe zerstörten [172]. Dieser Schädigungsmechanismus dominiert in den schwerkraftabhängigen Lungenabschnitten und wird daher auch als *Atelektrauma* bezeichnet [74]. Für den daraus abgeleiteten therapeutischen Ansatz, abhängige Lungenabschnitte im Sinne einer absichtlichen Tolerierung einer Atelektasenbildung, als *permissive atelectasis* in die Literatur eingegangen, durch Verwendung kleinsten Tidal- und Lungenvolumina gänzlich ruhigzustellen, gibt es bis heute jedoch keine bestätigenden Beweise [197]. Vielmehr zeigen experimentelle Studien das Gegenteil. Im Vergleich zum *Open Lung Concept* nach Lachmann, das die Lungen mittels Recruitment zu eröffnen und mittels PEEP offenzuhalten versucht, wiesen permissiv kollabierte Lungen mehr Apoptose Atelektrauma auf [155]. Klinische Studien zeigten vergleichbare Morbidität und Mortalität [86, 194].

Zum anderen kommt es bei den meisten Patienten mit atelektatischen Lungen, vor allem aber denen mit signifikantem Lungenkollaps, gleichzeitig auch zur zyklischen Überdehnung, einer sogenannten *tidal overdistension* der zuoberst gelegenen schwerkraftunabhängigen Lungenpartien [177, 257, 179]. Liegen Atelektasen in den abhängigen Lungenabschnitten vor, verringert sich das Volumen der Lunge, das zur Beatmung zur Verfügung steht. Gleichzeitig gelangt mehr des inspiratorischen Atemgasflusses in die von Schwerkraft und Kollaps weniger betroffenen mittleren und oberen Lungenabschnitte. So vergrößert sich deren Risiko, am Ende der Inspiration, also dann, wenn Volumen und Drücke am höchsten sind, überdehnt zu werden [179, 262].

Neuere Untersuchungen, die mittels PET-CT sowohl bei ARDS-Patienten als auch in ARDS-Modellen durchgeführt wurden, zeigen, dass die entzündlichen Prozesse unter künstlicher Beatmung vorwiegend in den ventilierten Lungenabschnitten stattfinden [28, 37, 218, 220]. Diese Ergebnisse stellen den bis dahin für das VILI verantwortlich gemachten Pathomechanismus des tidal recruitments in Frage, da die entzündlichen Veränderungen überwiegend in den zentralen als normal angesehenen und nicht in den abhängigen zum Kollaps neigenden Lungenabschnitten gefunden wurden [263, 219, 221].

Für künstlich beatmete Patienten mit gesunden homogenen Lungen, die sich z.B. einer Vollnarkose unterzogen, konnte in mehreren großen Studien gezeigt werden, dass eine permissive Atelektasenbildung zu schlechterem Outcome führte als lungenschad-

nende Beatmungsregime, die einen PEEP von mindestens 5 cmH₂O mit und ohne Lungenrekrutierung anwandten [160, 290, 157]. Die Ergebnisse dieser Studien legen den Verdacht nahe, dass Atelektasen als Stressverstärker, sogenannte *stress concentrators*, fungieren, indem sie Atemgasflüsse und -drücke in ventilierte Alveolen verlagern, wo diese dann lokale Entzündungen hervorrufen können [28, 37, 218, 220]. Je höher die Heterogenität einer erkrankten Lunge desto schwerwiegender ist die entzündliche Reaktion, die durch eine Therapie mittels Überdruckbeatmung ausgelöst werden kann.

1.2 Optimierung der künstlichen Beatmung

Der Wahl der geeigneten Beatmungsparameter kommt daher eine besondere Bedeutung zu [129]. Es herrscht weitestgehend Einigkeit darüber, dass die zu verwendenden Atemzugvolumina und Druckamplituden klein zu halten sind [129, 190]. Doch über die Wahl der wirkungsvollsten Beatmungsdrücke, speziell des PEEPs wird in Fachkreisen bis heute intensiv debattiert [240, 45, 222, 90]. Daher gibt es für die Einstellung des PEEPs, dessen physiologische Vorteile inzwischen unbestritten sind, viele Ansätze [252, 45]. Kontrollierte randomisierte Studien, die einen hohen mit einem niedrigen PEEP verglichen, konnten keinen Überlebensvorteil der mit hohem PEEP behandelten ARDS-Patienten nachweisen [10, 281, 45]. Eine jüngste Studie kam sogar zu dem Ergebnis, dass ein gemäß bester Dehnbarkeit des Lungen-Thorax-Systems eingestellter hoher PEEP zu einer erhöhten Sterblichkeit führte [54, 53]. Die positive Wirkungen des PEEPs sind offenbar an das Vorhandensein ausreichend rekrutierbaren Gewebes gekoppelt [59, 58]. Eine retrospektive Analyse randomisierter kontrollierter Studien zum PEEP zeigte, dass sogenannte *responder*, also Patienten, deren Oxygenierung auf hohen PEEP ansprach, bessere Überlebenschancen hatten. Sie zeigte aber auch, dass bei Abwesenheit von Rekrutierungseffekten (z.B. verbesserte Oxygenierung und Lungendehnbarkeit) besser niedrige PEEPs zu verwenden seien [116]. Diese Ergebnisse legen nahe, dass der PEEP für jeden Patienten individuell anhand des Rekrutierungs- und Überdehnungspotentials seiner inhomogenen Lungen angepasst werden sollte [246, 65, 90, 53]. Hierzu müssten im Idealfalle sowohl die therapeutischen als auch die schädigenden Potentiale einer jeweiligen Beatmungssituation verlässlich bettseitig erfasst werden können, was bisher weder mittels konventioneller Lungenmechanik noch mit Blutgasanalysen möglich ist [29, 144].

1.2.1 Die klassische Lungenmechanik

Zur Erfassung der mechanischen Eigenschaften des Lungen-Thorax-Systems werden Drücke und Flüsse am Y-Stück des Beatmungsschlauches oder aber im Beatmungsgerät selbst über die Zeit gemessen. Die Integration des Flusses liefert entsprechende Volumina. Die Parameter Druck und Volumen sind über die Compliance (Dehnbarkeit) bzw. die Elastanz (Steifigkeit) gekoppelt. Weder eine Differenzierung auf regionaler Ebene noch eine Unterscheidung der jeweiligen quantitativen Beiträge von Lungen, Thoraxwand oder Abdomen zum jeweiligen Globalparameter können mittels klassischer Lungenmechanik erzielt werden. Dafür ist sie aber relativ einfach in der Anwendung und immerhin atemzugsweise am Krankenbett über das Beatmungsge-

rät oder entsprechende Monitore verfügbar. Hohe Atemwegsdrücke sowie Atemzugvolumen gelten als potenziell gefährlich. Eine niedrige Compliance zeigt entweder die Schwere der Lungenschädigung, einen massiven Lungenkollaps, eine Überdehnung der Lungen, oder aber eine erhöhte Steifigkeit von Thorax oder Abdomen an. Die Interpretation selbst dieses einfachen gängigen Parameters ist also kontextabhängig und nicht immer einfach.

1.2.2 Die transpulmonale Lungenmechanik

Erweitert wird die Aussagekraft der klassischen Lungenmechanik durch die transpulmonale [292]. Diese erfordert einen dedizierten Messkatheter, welcher die intrathorakalen Druckverhältnisse des Pleuraspaltes widerspiegeln soll. Mithilfe dieser Zusatzinformation kann zwischen den mechanischen Eigenschaften der Lungen und denen des Thorax unterschieden werden. Der Katheter, der nicht immer einfach im Ösophagus platziert werden kann, ermöglicht die Bestimmung der transpulmonalen Drücke, die entweder zur Expansion oder aber zum Kollaps einzelner Lungenabschnitte führen [107]. Beim Spontanatmenden liefert die Integration des Ösophagusdruckes über die Zeit ein Maß für die seitens des Patienten aufgebrachte Atemarbeit [51]. Die Ösophagusdruckmessung ist störanfällig und die gelieferten Werte nicht immer einfach zu interpretieren [46]. Zudem ist das Verfahren semi-invasiv und daher nur bei entsprechender Indikation anzuwenden [5]. Im besten Falle hilft es bei der Einstellung des Beatmungsgerätes, vor allem des PEEP, der bei einer zum Kollaps neigenden Lunge laut gängiger Lehrmeinung so hoch gewählt sein sollte, dass der transpulmonale Druck knapp über 0 cmH₂O liegt [256, 253, 255]. So soll ein end-exspiratorischer Kollaps der Lungen vermieden werden. Außer der Atemarbeit sind alle weiteren Parameter, die aus diesen Messungen gewonnen werden, weder validiert, noch haben sie bisher Einzug in die Routine der Kliniken gehalten [189, 188].

1.2.3 Das Lungenvolumen

In der gesunden spontan atmenden Lunge sorgt eine normale *funktionelle Residualkapazität (FRC)* für die Stabilität der Lungen in Ruhe und unter Belastung. Das Kennzeichen kranker Lungen ist entweder eine pathologisch erhöhte FRC wie z.B. bei obstruktiven Patienten, oder aber eine deutlich erniedrigte FRC bei Patienten mit restriktiven Erkrankungen. Dieser Verlust an Lungenvolumen wird häufig durch Atelektasenbildung hervorgerufen. Es ist daher wünschenswert, das Volumen der Lunge zum Ende der Exspiration (*end-exspiratorisches Lungenvolumen*, abgekürzt *EELV*) zu kennen. In der Literatur werden die Begriffe FRC und EELV häufig synonym verwendet, was zu Verwirrung führen kann [56]. Um diese Volumina zu bestimmen, wurden diverse Verfahren entwickelt [223, 117]. Die meisten davon beruhen auf dem Ein- und/oder Auswaschen extern zugeführter Indikatorgasen wie O₂, He oder SF₆ [169, 195]. Andere Verfahren messen während mehrerer Atemzüge die Menge des ausgetatmeten körpereigenen Kohlendioxyds und berechnen daraus das Lungenvolumen [251]. Alle diese nicht-invasiven gasbasierten Methoden vermögen aber lediglich, das der Atmung über die Atemwege tatsächlich zugängliche Lungenvolumen (accessible

lung volume) zu erfassen, nicht aber das totale mit Luft gefüllte Lungenvolumen (ae-rated lung volumen). Das Letztgenannte kann v.a. bei Patienten, die an Erkrankungen der Atemwege leiden, deutlich über dem der Ventilation zugänglichen Lungenvolumen liegen. Diese Diskrepanz kann nur mittels aufwendiger Verfahren wie Bodyplethysmographie, CT, PET oder SPECT aufgedeckt werden [61]. Die mit Hilfe der diversen Gase bestimmten Lungenvolumina können methodenbedingt maximal diskontinuierlich, üblicherweise eher sporadisch oder gar nur punktuell bestimmt werden. Niedrige Werte sprechen für eine suboptimal expandierte Lunge, die ggf. mittels ausreichendem PEEP stabilisiert werden könnte. Zu hohe Werte zeigen eine mögliche Überblähung an. Um Lungenvolumina korrekt interpretieren zu können, sollten diese Volumina immer im Kontext der biometrischen Patientendaten, der Lungenmechanik sowie der Blutgase interpretiert werden.

1.2.4 Blutgasanalyse, pulsoxymetrische Sättigung und Kapnographie

Die Blutgasanalyse bildet einen elementaren Pfeiler in der Überwachung der beatmeten Lunge. Da die primäre Aufgabe der Lunge der Austausch der Atemgase ist, kommt deren Analyse eine wichtige Bedeutung zu, auch wenn diese bisher nur diskontinuierlich erfolgen kann. Alle Versuche, kontinuierliche Blutmonitore auf den Markt zu bringen, sind bisher gescheitert [101]. Die zeitliche Brücke zwischen den diskreten Blutgaschecks bilden einerseits die Pulsoxymetrie für den Sauerstoff und andererseits die zeitbasierte Kapnometrie für das CO₂. Beide Verfahren sind bettseitig verfügbar und unter normalen klinischen Bedingungen verlässliche kontinuierliche Indikatoren des Gasaustausches. Wenngleich deren Absolutwerte in Grenzsituationen der Kreislaufinstabilität an Verlässlichkeit einbüßen, so sind deren Trends jedoch robust und damit klinisch wertvoll [142]. Tiefere Einblicke in das Verhältnis aus Ventilation und Perfusion und damit die Effizienz der CO₂-Elimination liefert die volumetrische Kapnographie, bei der die CO₂-Konzentration über dem ausgeatmeten Tidalvolumen abgetragen wird [248, 34, 35]. Geeignete mathematische Interpretationen der so gewonnenen Kurven liefern nicht nur Atemwegs- und alveoläre Toträume, sondern auch noch Approximationen der intrapulmonalen Kurzschlussdurchblutung (shunt) [250]. Fast alle diese Parameter sind atemzugsweise und gänzlich nicht-invasiv ohne zusätzliche Blutgasanalyse zu erhalten [149, 248]. Direkte oder auch nur indirekte Hinweise auf mögliche schädliche Beatmungsmuster geben diese Methoden jedoch nicht.

Die Essenz

In der klinischen Praxis besteht aufgrund eines Mangels an geeigneten Mess- und Überwachungsmethoden demnach weiterhin die Gefahr, einen zu niedrigen oder aber einen zu hohen PEEP sowie inadäquate Tidalvolumina anzuwenden. Diese haben mögliche negative Auswirkungen auf Lungengewebe, Morbidität und letztlich auf die Mortalität.

1.3 Gedankenmodelle aus Sicht der Lunge

Die genannten elementaren Zielkonflikte der Beatmung versuchen die Autoren Amato und Gattinoni mittels anschaulicher Konzepte zu beschreiben:

1.3.1 Amatos Konzepte driving pressures und functional lung size

In seiner inzwischen berühmten Arbeit „Driving pressure and survival in the adult respiratory distress syndrome“, die 2015 im New England Journal of Medicine erschienen ist, schreibt Amato: „Because respiratory-system compliance (C_{RS}) is strongly related to the volume of aerated remaining functional lung during disease (termed functional lung size), we hypothesized that driving pressure ($\Delta P = V_T/C_{RS}$), in which V_T is intrinsically normalized to functional lung size (instead of predicted lung size in healthy persons), would be an index more strongly associated with survival than V_T or PEEP [...].[8].

Laut Amato ist das *funktionelle Lungenvolumen* (die sogenannte *functional lung size*) dasjenige Volumen der Lunge, das weder überdehnt noch kollabiert ist. Die Compliance spiegelt die Größe dieses funktionellen Lungenvolumens wider. Im Umkehrschluss bestimmt also das funktionelle und damit „beatembare“ Volumen der Lungen, das für die Aufnahme des Tidalvolumens tatsächlich zur Verfügung steht, den Druck, der zu dessen Verabreichung jeweils benötigt wird. Dieser sogenannte *driving pressure*, die Differenz zwischen dem Plateaudruck und dem PEEP ist groß, wenn das funktionelle Lungenvolumen klein ist. Er wird niedriger, wenn es zunimmt. Diese Druckamplitude entspricht somit dem Verhältnis aus Tidalvolumen und funktionellem Lungenvolumen. Letzteres wird in der folgenden Gleichung durch die Compliance repräsentiert:

$$\Delta P = P_{plateau} - PEEP = \frac{V_T}{C_{RS}}$$

Die Idee, den driving pressure als klinisches Surrogat für das funktionelle Lungenvolumen heranzuziehen, hat den entscheidenden Vorteil, dass diese Druckdifferenz sehr einfach an jedem Beatmungsgerät abgelesen werden kann.

Ziel einer guten Beatmungsstrategie sollte es demnach sein, das funktionelle Lungenvolumen derart zu optimieren, dass ein Lungenkollaps durch ausreichenden PEEP verhindert oder ggf. durch gezieltes Recruitment therapiert wird, gleichzeitig aber die Beatmungsdrücke so begrenzt werden, dass eine Überdehnung des beatmeten Lungengewebes weitestgehend ausgeschlossen werden kann. Der anzustrebende driving pressure sollte so niedrig wie möglich, sicher aber unter 15 cmH₂O liegen [259]. In der klinischen Praxis ist dies bei steifen Lungen aufgrund der Gradwanderung zwischen zu niedrigen und zu hohen Atemwegsdrücken nicht immer leicht zu gewährleisten, zumal es bis heute noch kein bettseitiges Verfahren gibt, das überdehnte, kollabierte sowie funktionelle Lungenareale in Echtzeit darzustellen vermag.

1.3.2 Gattinonis Konzepte baby lung, stress und strain

Im Jahre 2006 beschrieb Gattinoni das intuitive Konzept der *baby lung* [112, 108, 110, 104], nachdem er in seinen diversen CT-Studien an ARDS-Patienten immer wieder festgestellt hatte, dass das im Thorax seiner erwachsenen Patienten zur Beatmung zur Verfügung stehende funktionelle Lungenvolumen eher dem eines Babys denn dem eines Erwachsenen gleicht. Er zeigte, dass PEEP nicht nur in der Lage war, das beatembare Lungenvolumen deutlich zu vergrößern, sondern es auch während der Exspiration zu stabilisieren [109, 108, 76, 196, 102]. Aus diesen wichtigen Erkenntnissen leitete er dann in den Folgejahren die Konzepte von *stress* und *strain* ab [104, 61]. Die beiden aus der technischen Welt entlehnten englischen Begriffe sind inzwischen sehr geläufig. Sie scheinen nach heutigem Erkenntnisstand am ehesten die den beatmungsinduzierten Lungenschäden auslösenden oder ihn zumindest fördernden Wirkmechanismen zu beschreiben [193].

Demgemäß wird Stress als Spannung im Lungengewebe oder dessen Beanspruchung definiert, also als die Kraft, die während der Beatmung auf eine Lungenquerschnittsfläche einwirkt. Übersetzt man den technischen Begriff in die Welt der Lungenphysiologie, so setzt man die auf das Lungengewebe einwirkende Kraft mit dem Atemwegsdruck gleich, sodass die Lungendehnung dann dem transpulmonalen Druck am Ende der Inspiration ($P_{L_{ei}}$) entspricht [104]. Dieser Parameter wird aus der Differenz zwischen Atemwegs- und Ösophagusdruck am Ende der Inspiration abgeleitet. Während der Atemwegsdruck in der Plateauphase einfach am Beatmungsgerät abgelesen werden kann, bedarf es zur Messung des Druckes im Ösophagus des oben bereits vorgestellten Ballonkatheters.

Die Ausdehnung - technisch gesprochen die positive Änderung der Dimension - der Lunge während der Atmung wird im Englischen als *strain*, *stretch*, oder auch *distension* bezeichnet [104, 225]. Entsprechend könnten grundsätzlich die deutschen Worte Verformung unter Last, Formänderung, Dehnung oder Belastung Verwendung finden. Der in dieser Arbeit fortan verwendete Begriff des Strains bezeichnet also die Formänderung der Lungen unter Last, die resultiert aus der zyklischen Verformung, die das Lungengewebe während eines Atemzuges erfährt. Diese ist außerdem abhängig vom Füllungszustand der Lungen mit Atemluft und damit von der Ausgangsdehnung des Gewebes zu Beginn des Atemzuges. Klinisch wird daher die Belastung für die gesamte Lunge näherungsweise bestimmt durch das Verhältnis von Tidalvolumen (V_T) zu funktioneller Residualkapazität (FRC). Letztere wird unter standardisierten Bedingungen bei Spontanatmung in Atemruhelage bestimmt [203]. Unter Überdruckbeatmung jedoch wird die FRC, die nur für die Spontanatmung definiert wurde, besser durch das zum Ende eines jeden Atemzugs gemessene end-exspiratorische Lungenvolumen (EELV) beschrieben [283, 159].

Stress ist proportional zu Strain und über eine Konstante K, die auf das Lungenvolumen normierte spezifische Lungenelastanz ($E_{Lung,spec}$) oder das Young-Modul, welches ein Maß für die Steifigkeit des Lungengewebes ist, verbunden.

$$\text{Stress} = K \cdot \text{Strain}$$

$$P_{L_{ei}} = E_{Lung,spec} \cdot \frac{\Delta V}{V_0}$$

$$P_{L_{ei}} = E_{Lung,spec} \cdot \frac{V_T}{EELV}$$

wobei ΔV für die Änderung des Lungenvolumens während eines Atemzuges, und damit das Tidalvolumen steht, V_0 für das Ruhevolumen oder auch EELV und $P_{L_{ei}}$ für den transpulmonalen Druck am Ende der Inspiration.

Der Transfer dieser technischen Größen in die Lungenphysiologie leitete zwar einen wichtigen Paradigmenwechsel in der Debatte um VILI ein. Er durchbrach die festgefahrenen Diskussionen über mögliche Schädigungsmechanismen wie Baro-, Volu-, Atelekt- oder Biotrauma, indem er diese wenig präzisen Begriffe auf den allen diesen Trauma-ta zugrunde liegenden eigentlichen Wirkmechanismus der Schädigung zurückführte [26, 77, 192]. Diese technischen Größen bleiben jedoch konzeptionell und theoretisch, da sie in der klinischen Praxis bisher nicht gemessen werden können. Selbst wenn FRC oder EELV so einfach messbar wären wie das Tidalvolumen, sagen diese globalen Volumina noch nichts über deren örtliche Verteilung und damit über die lokalen Beatnungsverhältnisse aus.

Die wichtigste Antwort, die diese Fokussierung auf Stress und Strain zuletzt mit sich brachte, war die Erkenntnis, dass sowohl EELV als auch das Tidalvolumen und damit auch der Schweregrad der örtlichen Schädigung der erkrankten Lungen inhomogen verteilt sind [140, 139, 219, 221]. Sowohl die lokale als auch die globale Beanspruchung des Lungengewebes wird durch Atelektasenbildung, welche als sogenannter *Stressverstärker* (stress enhancer) wirkt, noch deutlich verstärkt.

Die Faktoren, die zur Berechnung von Lungen-Stress and -Strain benötigt werden, wurden bisher nur in Studien und zwar diskontinuierlich gemessen, da es mit herkömmlichen Beatmungsgeräten bis heute nicht möglich ist, verlässliche Werte für das EELV am Krankenbett zu erhalten [62, 105]. Die so ermittelten Werte sind zudem lediglich Globalparameter, die die gesamte Lunge repräsentieren sollen, was aber ob deren Inhomogenität von fraglichem Wert ist [140, 221, 62, 105, 50].

Aufgrund der bekannten Heterogenität sind jedoch Stress und Strain höchstwahrscheinlich sehr ungleichmäßig über die beatmeten Lungen verteilt und können von einem Lungenabschnitt zum nächsten große Unterschiede aufweisen [48, 233, 125]. Schon das alte von Mead und Kollegen in den 70er Jahren entwickelte mechanische Lungenmodell sagte je nach lokalem Ausdehnungszustand während des Atemzyklus unterschiedlichen Stress in verschiedener Lungeneinheiten vorher [172]. Und so führt die Überdruckbeatmung inhomogen geschädigter Lungen zwangsläufig zu lokal sehr verschiedenen transpulmonalen Drücken. Ein weites Spektrum an über die Lungen verteilten Stress- und Strainwerten ist die Folge.

Unter Einsatz synchrotron-basierter röntgentomografischer Mikroskopie erzeugten Rausch und Kollegen reelle detaillierte dreidimensionale Geometrien von Alveolen, mittels derer Finite-Elemente-Simulationen durchgeführt werden konnten. So wurde erstmals der Belastungsstatus innerhalb der Alveolarwand dreidimensional ermit-

telt [212]. Dabei fanden die Autoren, dass die lokale Belastung der Alveolarwand ein Vielfaches der global für die gesamte Lunge ermittelten betragen kann. Folgerichtig postulieren sie genau wie Mead schon Jahrzehnte zuvor, dass konsolidierte Lungenabschnitte zwangsläufig die Belastung in anderen, teils weit entfernt gelegenen Lungenabschnitten bis zum Vierfachen des für die gesamte Lunge ermittelten Globalwertes erhöhen können. Dies wäre ein experimenteller Beweis für die Gültigkeit der aus theoretischen Überlegungen heraus aufgestellten Hypothese einer stressverstärkenden Wirkung (stress concentrator) von Atelektasen [218, 193, 173].

In diesem Kontext ist weiterhin zu berücksichtigen, dass Strain sowohl unter dynamischen - also unter zyklischer Beatmung - als auch unter statischen Bedingungen auftritt. Strain entsteht beispielsweise unter Anwendung von PEEP als Folge einer Auslenkung aus einer kleineren Atemruhelage, die in die Literatur als *relaxing volume* eingegangen ist [205]. Beide diese Ausprägungen des Strains sind für das Lungengewebe schädlich, wobei der dynamische aber der wesentlich schlimmere zu sein scheint, für den Protti et al. zeigten, dass der Lungenschaden abnahm, sobald PEEP für eine Beatmung mit kleinen Tidalvolumina angewandt wurde [202]. Somit wirkt eine gewisse statische Verformung (strain) lungenprotektiv, sofern sowohl die dynamische Beanspruchung (stress) als auch die dynamische Formänderung (strain) gering gehalten werden. Unter praktischen Bedingungen konnten bisher jedoch keine sicheren Schwellenwerte für die Globalwerte der beiden Schädigungsmechanismen ermittelt werden, deren Überschreitung zwangsläufig zu einer Schädigung der Lungen führen würde [204].

Die komplexe Interaktion zwischen statischem und dynamischem Strain sowie die Tatsache, dass Stress und Strain je nach Lungenregion sehr unterschiedlich ausgeprägt sind, birgt große diagnostische und therapeutische Herausforderungen. Ob der zuvor beschriebenen heterogenen Verteilung sowie der zeitlichen Variabilität von Stress und Strain wäre es wünschenswert und klinisch bedeutsam, diese regional und atemzugsweise messen zu können. Bis heute ist jedoch die Berechnung einer regionalen Lungenmechanik, ganz zu schweigen von einer Bestimmung und bildlichen Darstellung des lokalen Strains und Stresses, mit den üblichen Überwachungs- und Bildgebungsverfahren bei klinischen Patienten nicht möglich.

1.4 Übliche bildgebende Verfahren im Überblick

Die Tatsache, dass 2D- oder gar 3D-Bilder der Lunge und/oder deren angrenzender Strukturen mit verschiedenen Verfahren erzeugt werden können, bringt eine Ortsauflösung mit sich, aus der sich zumindest grundsätzlich eine regionale Information über die Funktion der Lunge ableiten ließe. Daher werden in den folgenden Abschnitten die relevantesten Bildgebungsverfahren als mögliche Kandidaten zur Überwachung und Optimierung der Lungenfunktion aus diesem Blickwinkel kurz vorgestellt und bewertet.

1.4.1 Ultraschall

Der diagnostische Lungenultraschall ist zwar in der Lage, Bilder der Thoraxstrukturen sowie der Grenzflächen zwischen Lungen und Thoraxwand mit hoher zeitlicher und örtlicher Auflösung zu generieren. Das eigentliche Lungengewebe jedoch kann er ob der Vielzahl an Grenzflächen zwischen Luft und Gewebe nicht direkt abbilden. Zur Beurteilung des Lungengewebes müssen daher die Artefakte, die durch die Luft erzeugt werden, als indirekte Zeichen herhalten. Pathologien, die mit einer Verdichtung des Gewebes einhergehen, wie z.B. Atelektasen, werden jedoch gut sichtbar. Auch ein Pneumothorax kann über indirekte Zeichen regelhaft gut diagnostiziert werden. Zur Diagnose und Überwachung von Lungenüberdehnung taugt der Ultraschall wenig [162, 161]. Da weder das Lungen- noch Tidalvolumen abgeschätzt werden können, ist eine Bestimmung von Stress und Strain unmöglich. Das wesentliche Anwendungsbereiche des Lungenultraschalls, dessen klinischer Wert stark von der Erfahrung des Untersuchers abhängt, bleibt daher die Diagnostik thorakaler Strukturen sowie der pleuranahen Grenzbereiche zwischen Lunge und Thoraxwand [162]. Für eine kontinuierliche Überwachung der Lungen kommt er nicht in Frage.

1.4.2 Tomografische Verfahren

Für die Untersuchung des Lungengewebes unter verschiedenen Beatmungsbedingungen könnten sich vor allem tomografische bildgebende Verfahren, die die regionalen Unterschiede in der Belüftung der Lungen erfassen können, eignen.

1.4.2.1 Computertomografie, CT

Der Klassiker unter diesen Verfahren ist die *Computertomografie* (CT), welche auf Röntgenstrahlung basiert. Je nach gewähltem Modus haben die Schnittbilder eine sehr hohe örtliche Auflösung [238]. Die zeitliche Auflösung ist gegenüber dem Ultraschall gering, im Vergleich zu nuklearmedizinischen Verfahren jedoch hoch, sodass Bewegtbilder des schlagenden Herzens erzeugt werden können. Ob der damit verbundenen Strahlenbelastung sind solche Bilderserien heute klinisch nur noch ausnahmsweise indiziert. Sie werden abgelöst von Bildsequenzen, die mittels Kernspintomografie erstellt werden. Diese hat neben dem Fehlen einer Strahlenexposition auch noch den Vorteil, dass Gewebekontraste von Weichteilen besser aufgelöst werden können. Bei der CT-Untersuchung absorbiert das eigentliche Lungengewebe wenig Strahlung, wodurch es nur schwach zur Darstellung kommt. Um das Lungengewebe dennoch zur Darstellung zu bringen, kommt daher häufig Kontrastmittel zum Einsatz. Mittels CT können besonders Verdichtungen wie Tumore, Pneumonien, aber auch Atelektasen untersucht werden. Vor allem letztere sind schon seit Jahrzehnten Gegenstand detaillierter Untersuchungen, die im Kontext einer Optimierung der künstlichen Beatmung durchgeführt wurden [163, 226, 191, 108, 102]. So wurden mittels CT die Pathomechanismen der Atelektasenbildung sowie deren Eröffnungsverhalten bei Gesunden und lungenkranken Patienten untersucht. Will man Atelektasen und deren Recruitment sowie die tidale Exkursion unter In- und Expiration über die gesamte Lunge hinweg systematisch analysieren, sind jeweils mindestens zwei Aufnahmesequenzen vonnöten.

Dies würde die Strahlenexposition gegenüber einer einfachen CT-Untersuchung bereits verdoppeln [63, 9, 102, 64, 38]. Die Bestimmung von Lungenüberdehnung mittels CT gestaltet sich ob der in dieser Situation noch weiter geminderten Dichte des Gewebes besonders schwierig. Je nach verwendeten Geräteeinstellungen und Algorithmen zur Bildrekonstruktion sind die generierten Bilder eher Ausdruck dieser unterschiedlichen Einstellungen, denn des zu untersuchenden Phänomens selbst [229, 217, 216, 215]. Die bahnbrechenden Studien von Hurtado zu regionalem Strain legen nahe, dass dieser mittels CT auf regionaler Ebene gemessen und als Bild dargestellt werden kann. Nach Studien in Tiermodellen sind jüngst auch erste Probandenstudien hierzu veröffentlicht worden. Eine Routineanwendung im Menschen verbietet sich ob der hohen Strahlenbelastung [141, 140, 139].

1.4.2.2 Positronen Emissionstomografie, PET

Die aufwendige *Positronen Emissionstomografie* (PET), die zumeist in Kombination mit der klassischen Computertomografie angewendet wird, hat sich bewährt, um bei beatmeten Patienten Zonen eines Lungenschadens mittels geeigneter metabolischer Marker, die sich im entzündeten Gewebe anreichern, recht ortsgutgetreu hervorzuheben [167, 124]. Zur Anreicherung der Marker bedarf es aber langer Untersuchungszeiten, sodass lediglich Momentaufnahmen mit großem zeitlichen Abstand erzeugt werden können. Die Dynamik des Beatmungsvorganges kann die PET nicht erfassen.

1.4.2.3 Single Photon Emission Computed Tomography, SPECT

Nuklearmedizinische Verfahren wie z.B. die *Single Photon Emission Computed Tomography* (SPECT) alleine, oder zumeist in Kombination mit der klassischen Computertomografie beruhen auf radioaktiven Tracern, die entweder der Atemluft beigemischt oder aber an Trägermoleküle gekoppelt in die Blutbahn verbracht werden. Nach ausreichender Anreicherung in den Geweben können Bilder mit geringer zeitlicher und örtlicher Auflösung generiert werden [200]. Die jeweiligen Momentaufnahmen können sowohl die Ventilations-, als auch die Perfusionsverteilung darstellen, aus der dann das jeweilige Ventilations-Perfusions-Verhältnis berechnet werden kann. Zum Monitoring der Lunge taugt sie nicht.

1.4.2.4 Magnetresonanstomografie, MRT

Die *Magnetresonanstomografie* (MRT) oder auch Kernspintomografie ist ob der geringen Protonendichte des Lungengewebes nur bedingt zu dessen Untersuchung geeignet [238]. Sobald jedoch pathologische Verdichtungen verschiedener Genese, wie z.B. Atelektasen auftreten, sind diese wiederum auf den Bildern gut sichtbar [267, 1, 265]. Die MRT ist teuer und für die klinische Überwachung beatmeter Patienten schon allein aufgrund des starken Magnetfeldes ungeeignet.

1.5 Elektrische Impedanztomografie, EIT

Die *elektrische Impedanztomografie* (EIT) hingegen ist ein nichtinvasives, strahlenfreies, funktionelles bildgebendes tomografisches Verfahren, das sowohl Recruitment als auch Überdehnung von Lungengewebe brettseitig in Echtzeit darzustellen in der Lage ist [92, 2]. Kürzlich konnte gezeigt werden, dass mittels EIT ein personalisierter PEEP gefunden werden kann, der das Lungenrecruitment maximierte, ohne dabei gleichzeitig die Lungen zu überdehnen [91, 293, 171, 69]. Im Folgenden soll nun dieses Verfahren näher erklärt werden.

Die folgenden Passagen zur EIT sind teilweise einem Beitrag entnommen, den der Autor dieser Habilitationsschrift zusammen mit Dr. Jeff Bierbrauer für die englisch- und deutschsprachige Ausgabe von Wikipedia im Jahre 2010 verfasst hat [30]. Die Geschichte der EIT, deren technische Aspekte sowie weitere Anwendungsgebiete werden im Anhang A erläutert.

1.5.1 Das Verfahren

Die EIT ist ein vergleichsweise neues, nichtinvasives bildgebendes Verfahren, das auf Messungen elektrischer Leitfähigkeiten im menschlichen Körper basiert. Diesem Verfahren liegt die Beobachtung zugrunde, dass sich elektrische Leitfähigkeiten biologischer Gewebe je nach morphologischer Beschaffenheit (*absolute EIT*) und/oder funktionellem Zustand, der entsprechend mittels *funktioneller EIT* (*f-EIT* oder auch *relative EIT* genannt) gemessen wird, stark unterscheiden. Neben den Ansätzen der absoluten und funktionellen EIT, bei denen zumeist Wechselströme einer einzigen Frequenz genutzt werden, kann man auch Wechselströme verschiedener Wellenlängen einspeisen, um beispielsweise den Schweregrad eines Lungenödems zu bestimmen[230].

Bei diesem Verfahren positioniert man mehrere Elektroden um eine bestimmte Körperregion auf der Haut und lässt zwischen jeweils zwei Elektroden höherfrequente Wechselströme mit niedriger Amplitude fließen, während man simultan anhand der anderen Elektronen das elektrische Potential registriert. So erhält man mittels wiederholter Messungen bei Variation des Stimulationselektrodenpaares ein Schnittbild (*Tomogramm*), aus dem man Rückschlüsse auf die Gewebszusammensetzung innerhalb der untersuchten Körperregion ziehen kann [49].

Ursächlich für die Leitfähigkeit eines biologischen Gewebes ist insbesondere der Gehalt an freien Ionen. Dieser kann sich deutlich zwischen verschiedenen Gewebearten oder Körperflüssigkeiten unterscheiden. So können beispielsweise Muskulatur und Blut den eingespeisten Messstrom aufgrund ihres relativ hohen Gehalts ungebundener Ionen besser leiten als Fett-, Knochen- oder Lungengewebe [49]. Nutzt man diese Eigenschaft zur anatomischen Darstellung eines statischen Zustands, spricht man von absoluter EIT [33].

Da menschliches Lungengewebe eine etwa fünfzehnmal geringere Leitfähigkeit als die meisten anderen Weichgewebe innerhalb des Brustkorbs aufweist, eignet sich die Lunge infolge des damit einhergehenden hohen absoluten Kontrasts besonders gut für Bildgebungsverfahren auf Grundlage der EIT [49]. Zudem schwankt die Leitfähigkeit der Lunge zyklisch zwischen Ein- und Ausatmung um ein Vielfaches (dynamischer

Kontrast). Daher scheint sich die EIT per se auch für klinische Fragestellungen, welche mit Inhomogenitäten der Lungenbelüftung einhergehen, zu eignen [33]. Da man hier differenzielle Messungen zwischen zwei oder mehreren physiologischen Zuständen aufzeichnet, spricht man von relativer oder aber auch funktioneller EIT (*f*-EIT) [92, 33].

Ein Vorteil der funktionellen gegenüber der absoluten EIT liegt insbesondere darin, dass sich Ungenauigkeiten aufgrund individueller Anatomie, schlecht leitender Haut-elektroden und anderer Artefaktquellen durch einfache Subtraktion der Bilder deutlich reduzieren lassen. Dies sind die entscheidenden Gründe dafür, warum die größten Fortschritte der EIT-Weiterentwicklung bislang im Bereich der funktionellen Lungen-EIT gemacht wurden [49, 33, 71].

1.5.2 EIT der Lungen

Dass sich der medizinische Durchbruch der EIT-Technologie zunächst im Bereich der Lungenfunktionsdiagnostik vollzieht, liegt zum einen daran, dass Lungengewebe wie zuvor beschrieben zum umliegenden Gewebe einen hohen Kontrast aufweist, zum anderen aber auch daran, dass die elektrische Leitfähigkeit der Lunge zwischen maximaler Aus- und Einatmung zyklisch um ein Vielfaches schwankt. Deshalb lassen sich bestimmte klinische Fragestellungen mit der EIT besonders gut adressieren. Dies trifft vor allem zu, wenn sie mit einer Inhomogenität der Lungenbelüftung einhergehen, beispielsweise bei Minderbelüftung einzelner Lungenareale aufgrund Atelektasenbildung oder bei Überblähung. Damit korrelieren intrathorakale Impedanzänderungen grundsätzlich stark mit Veränderungen der regionalen Lungenventilation [70, 167, 94]. Jüngst konnten erstmal derart gute Korrelationen zwischen der tidalen Ventilationsamplitude des EIT-Bildes und der Größe des Tidalvolumens dokumentiert werden, die es erlaubten, die elektrischen EIT-Amplituden in entsprechende Volumeneinheiten umzurechnen [75]. Unterschiede der individuellen Hautleitfähigkeit oder Elektrodenpositionierung, welche bei der rein morphologischen absoluten EIT Schwierigkeiten bereiten würden, können bei dieser Form der relativen oder funktionellen EIT mehr oder weniger vernachlässigt werden. Da diese Faktoren zwischen Ein- und Ausatmung nur gering variieren, eliminieren sich die daraus resultierenden Artefakte selbst. Durch die jüngsten Fortschritte der digitalen Weiterverarbeitung der gewonnenen Rohdaten ist es inzwischen möglich, die regionale Lungenaktion direkt am Patientenbett und in Echtzeit zu visualisieren [92, 2, 33].

Aus den aufgezeichneten EIT-Rohdaten lassen sich neben dynamischen Bildern, die einen visuellen Eindruck der regionalen Verteilung des Atemzugvolumens liefern, auch eher konzeptionelle z.T. abstrakte EIT-Parameter ableiten [92]. Sie aggregieren die Bildinformation zumeist atemzugweise zu numerischen Größen. Das sogenannte *centre of ventilation* ist ein gutes Beispiel dafür, wie die Verteilung der Ventilation über beiden Lungen in einem einzigen Punkt, dem sogenannten *Ventilationsschwerpunkt* zusammengefasst werden kann [93, 210]. Auch die „stummen“ Lungenareale, die sogenannten *silent spaces* als Indikatoren für Hypoventilation in den schwerkraftabhängigen und schwerkraftunabhängigen Lungen können leicht berechnet und intuitiv verständlich angezeigt werden [274]. Letztere Parameter wurden kürzlich sowohl eva-

luiert als auch validiert [245, 231, 236]. Einen aktuellen und sehr weiten Überblick über den Status der EIT verschafft der ausführliche Übersichtsartikel mit einer Vielzahl von Anhängen, in denen jeweils viele Details zu allen klinisch relevanten Anwendungsbereichen präsentiert werden [92].

1.5.3 Lungenregionen in der EIT

Die genannten relativen EIT-Bilder können nur ventilationsbedingte Änderungen der elektrischen Widerstände darstellen. So können aus der Form der EIT-Bilder nur bedingt Rückschlüsse auf die der jeweiligen Ventilation zugrundeliegenden Anatomie der Lungen gezogen werden. Anatomische oder aber auch pathologische lokale Einschränkungen der Ventilation durch Pneumonektomie, Pleuraergüsse, Pneumothoraces oder auch Pneumonien führen zu einem gänzlichen Fehlen oder zumindest zu einer deutlich reduzierten Darstellung der örtlichen Ventilation im Bild. Aus dem EIT-Bild allein kann jedoch die Ursache dieser Störung nicht ermittelt werden. Erschwert wird die Interpretation der EIT-Bilder noch durch das Vorliegen sich dynamisch verändernder funktioneller Störungen der regionalen Lungenfunktion, oder aber durch ein Verschieben der Lungen gegenüber den Messelektroden. Dies geschieht z.B. durch PEEP, dynamische Überblähung, Überdehnung oder Atelektasenbildung. Obwohl eine lokale Hypoventilation im EIT-Bild richtig wiedergegeben wird, kann der Betrachter dieses Phänomen, das zumeist an der Lungenperipherie gelegen ist, nicht sicher beurteilen, denn die anatomischen Grenzen der Lunge können aus dem EIT-Bild alleine nicht sicher ermittelt werden. Die tatsächliche Kontur und damit Größe der zu ventilierenden Lunge bleibt damit unbekannt. Um diesen anatomischen Bezugsrahmen, die sogenannte *region of interest*, abgekürzt *ROI*, für die Lungen im jeweiligen EIT-Bild zu schaffen, bedarf es spezieller Annahmen oder aber dedizierter Titrationsprozesse. Bei den noch sehr unscharfen Bildern der ersten EIT-Gerätegenerationen der 80er und 90er Jahre genügte es, den gesamten Thoraxinhalt in Form einer Raute zu approximieren [154, 152, 209, 21, 146]. Victorino nutzte CT-Bilder, die gleichzeitig mit den EIT-Messungen aufgenommen wurden, um für die untersuchten Patienten die individuellen Konturen des Thorax und der Lungen retrospektiv zu ermitteln und die EIT-Bilder entsprechend anzupassen [275]. Der Hersteller Swisstom (heute Sentec) nutzte prospektiv erhobene CT-Datensätze von lungengesunden Patienten verschiedenen Alters, Geschlechts, Größe und Gewichts, um daraus nicht nur die jeweiligen Konturen der Lungen, also die ROIs für die rechte sowie die linke Lunge abzuleiten, sondern auch, um daraus eine Bibliothek von 3-D Modellen des Thorax zu generieren, die dann als a-priori Information bei der Berechnung der eigentlichen EIT-Bilder herangezogen wurde [286, 287, 119]. Andere Hersteller wie Timpel und Dräger zeigen zwar inzwischen ebenfalls Lungenkonturen auf ihren Monitoren an, über deren Ursprung ist jedoch nichts in Erfahrung zu bringen [174] und [175].

Liu et al. gingen einen anderen Weg. Sie untersuchten die Lungen von Schweinen unter zuvor definierten Beatmungsbedingungen, um daraus im EIT-Bild Regionen zu ermitteln, die die bereits oben genannten dynamischen funktionellen Zustände normale Ventilation, Atelektasen, tidal recruitment, tidale dynamische sowie statische Überdehnung widerspiegeln. Durch geeignete Summation dieser Zonen konnte dar-

aus dann die gesamte ROI beider Lungen approximiert werden [166]. Müller-Graf et al. entwickelten den von Costa et al. bereits beschriebenen Ansatz (s.u.) zur Bestimmung von Lungenüberdehnung und Kollaps auf Basis einer PEEP-Titration weiter. Sie dokumentierten nicht nur diese Zustände, sondern bestimmten aus den Bildsequenzen der Titration diejenigen Pixel, die zusammen die Gesamtheit der beatembaren Lunge repräsentierten (ROI_{Max}) [186, 69].

1.5.4 Messung von Lungenkollaps und Überdehnung mittels EIT

Bisher bildete die Bestimmung des Lungenkollapses, der als Stressverstärker bei der Entstehung des Lungenschadens eine wichtige Rolle zu spielen scheint, den Schwerpunkt sowohl der experimentellen als auch der klinischen EIT-Beatmungsforschung. Hierzu wurden verschiedene Methoden entwickelt, um Lokalisation und Ausmaß des Lungenkollapses zu bestimmen, von denen die wichtigsten im Folgenden kurz dargestellt werden. Die meisten dieser Ansätze sind methodenbedingt ebenfalls in der Lage, die Überdehnung von Lungengewebe zu messen.

Kunst und Kollegen beschrieben erstmals im Jahre 2000, wie der Kollaps einzelner Lungenregionen anhand einer negativen Steigung des regionalen Impedanzsignals bei konstantem PEEP anhand einer abfallenden lokalen Ventilationsamplituden bei konstantem Tidalvolumens erkannt werden kann [153]. Obwohl dieser Ansatz einfach und plausibel erscheint, hat er sich als Verfahren nicht durchsetzen können, da er zu 100% vom jeweiligen Beatmungskontext abhängig ist. Er funktioniert bisher nur unter den strengen Bedingungen einer standardisierten dekrementellen PEEP-Titration und zeigt dabei eher den relativen Verlauf denn den absoluten Kollaps an. Würde hingegen der PEEP gegenüber einem zuvor niedrigeren Niveau erhöht werden, würde sich die Steigung infolge eines partiellen Recruitments ins Positive umkehren, der verbliebene absolute Kollaps aber verborgen bleiben. Da diese Rahmenbedingungen in der experimentellen Untersuchung der vorliegenden Arbeit nicht erfüllt sind, wird dieser Weg nicht weiter beschritten.

Costa et al. entwickelten eine Methode, mit der sowohl Lungenkollaps als auch Lungenüberdehnung regional sowie global bestimmt werden können [69]. Nach einem Recruitmentmanöver, bei dem man davon ausgeht, dass mit dem verwendeten Rekrutierungsdruck das gesamte rekrutierbare Lungengewebe eröffnet werden konnte, wird anschließend unter druckkontrollierter Beatmung mit konstanter Druckamplitude im Rahmen einer systematischen Titration der PEEP von einem Maximalwert in kleinen Stufen von ca. 2 cmH₂O reduziert und dabei je Pixel dessen jeweilige Änderung der Compliance zum Vorwert gemessen. Steigt diese an, war die Lunge zuvor überdehnt, ist jetzt dehnbarer und kann deshalb mehr Volumen aufnehmen, was sich in einer zunehmenden Amplitude des Impedanzsignals widerspiegelt. Nimmt die Amplitude hingegen ab, ist das ein Zeichen von Kollaps der Lungenbläschen in der Region des jeweiligen Pixels, dessen Compliance sich entsprechend reduziert. Der optimale PEEP ist nun derjenige, bei dem die geringste Anzahl an Pixeln zugleich kollabiert und überdehnt sind. Diese Methodik ist inzwischen im EIT-Gerät der Firma Timpel als „PEEP Titration Tool“ und ähnlich als „Best-PEEP Tool“ im Gerät der Firma Löwenstein Medical implementiert und seither mehrfach in Studien verwendet worden

[69, 199, 114]. Die Ergebnisse, die mit dieser inzwischen vielfach publizierte Methode gewonnen werden, werden in dieser Arbeit dann auch mit denen der anderen Verfahren verglichen.

Ukere und Koautoren publizierten 2016 das Konzept der silent spaces [274]. Damit sind die Regionen der Lunge gemeint, in denen die Ventilationsamplitude der Pixel weniger als 10 % der Amplitude des Pixels mit der maximalen Amplitude (100%) innerhalb der zuvor genannten Lungenregion beträgt. Die individuelle Lungenregion wird dabei aus der Bibliothek des Swisstom-Geräts anhand von Unterbrustumfang, Geschlecht, Größe und Gewicht der Patienten ausgewählt. Die so identifizierten Pixel mit geminderter Ventilation werden anschließend entsprechend ihrer Lage zum *ventilation horizon* unterteilt. Die Einteilung erfolgt in schwerkraftabhängige *dependent silent spaces*, abgekürzt *DSS*, die am ehesten Atelektasen entsprechen, sowie die darüber liegenden *non-dependent silent spaces*, abgekürzt *NSS*, die wahrscheinlich ein Surrogat für die Lungenüberdehnung sind. Der jeweilige Anteil der DSS und NSS an der Gesamtheit der Pixel der Lungenregion wird schließlich als Prozentwert ausgegeben. Dieser Ansatz, der initial für anästhesierte Patienten mit gesunden Lungen beschrieben wurde, ist inzwischen in demselben Patientengut in Japan reproduziert und in Italien für Patienten mit akutem Lungenversagen mittels Lungenvolumenmessungen validiert worden [236, 245, 231]. Die Methode ist dahingehend einzigartig, als dass sie zum ersten Mal in der Geschichte der EIT absolute Prozentwerte von Kollaps und Überdehnung liefert. Sie ist ebenfalls eine der Referenzmethoden, die in dieser Arbeit Anwendung findet.

Hinz et al. beschrieben 2007 das regionale Füllungsverhalten der Lungen. Dazu setzten sie die normierte Impedanzänderung eines jeden Pixels während der Inspiration ins Verhältnis zur ebenfalls normierten Impedanzänderung des gesamten Atemzugs [134]. Die aus dieser Gegenüberstellung resultierende Kurvenform wurde mittels Exponentialfunktionen approximiert und anhand mathematischer Kenngrößen eingeteilt in **Konvexität** für möglicherweise überdehnte, in **Linearität** für normale und in **Konkavität** für potenziell rekrutierbare Lungenareale. Im Gegensatz zu Ranieiris Stressindex, der ebenfalls anhand der Kurvenform die drei genannten Zustände volumenkontrolliert beatmeter Lungen für jeden Atemzug global identifiziert, ist die Methode von Hinz in der Lage, die Heterogenität der erkrankten Lungen regional abzubilden [211]. Lungenareale, die bereits kollabiert sind und während der Inspiration keine Belüftung, also kein Recruitment erfahren, werden mit dieser Methode nicht erfasst. Auch sie soll zu Vergleichszwecken herangezogen werden.

Die zuvor schon näher erläuterte Methode von Liu et al., die auf einer einfachen Differenzbildung zweier selektierter Lungenzustände basiert, entspricht methodisch in etwa dem, was Dräger in ihrem EIT-Monitor Pulmovista 500 implementiert hat [166]. Die verschiedenen Lungenzustände, die mit dieser Methode identifiziert werden können, werden in dieser Arbeit mit denen verglichen, die mit anderen Methoden gewonnen werden.

Der Vollständigkeit halber soll hier auch der Clustering-Algorithmus Hörlers erwähnt werden, der mittels selbstlernender Software anhand der Lungenkontur und des Schwerkraftvektors Areale mit Atelektasenbildung, intratidaler Recutierung, normaler Ventilation, zyklischer sowie statischer Überdehnung zu bestimmen in der Lage sein

soll [138]. Da dessen interne vollautomatisierte Berechnungsgrundlagen weder für die Programmierenden selbst noch für die Anwender nachvollziehbar sind, ist bei solchen selbstlernenden Ansätzen Vorsicht geboten. Präferiert würde ein Ansatz, der medizinisches und physiologisches Wissen explizit in Algorithmen implementiert und die damit erzielten Ergebnisse transparent und reproduzierbar darstellt.

Auch wenn die zuvor dargestellten Ansätze zur Bestimmung von Kollaps und Überdehnung mittels EIT inzwischen klinisch äußerst wertvolle Informationen ans Bett der Patienten bringen, so zeigen sie lediglich das Resultat schädigender Beatmungseinstellungen, wenn zu geringe oder zu hohe Beatmungsdrücke oder -volumina angewendet werden.

Von noch größerer klinischer Relevanz wäre es jedoch, wenn die einer Schädigung zugrundeliegenden Mechanismen bereits vor Eintreten des eigentlichen Lungenschadens sichtbar gemacht werden könnten, um sogleich eine Optimierung der Beatmung vornehmen zu können. Eine solche Methode soll im Rahmen dieser Arbeit entwickelt werden:

1.5.5 Wie Strain mittels EIT bestimmt werden könnte

Die zurzeit verfügbare EIT-Technologie ist noch nicht in der Lage, absolute Impedanzen verlässlich zu messen. Daher scheint es aus heutiger Sicht auch unmöglich, sowohl Stress als auch statischen Strain quantitativ zu erfassen.

Da dem Konzept des dynamischen Strains jedoch die zyklischen mechanischen Auslenkungen des Lungengewebes aus der Ruhelage zugrunde liegen, sollte die heute bereits verfügbare relative oder funktionelle EIT in der Lage sein, die atembedingten regionalen Änderungen der elektrischen Impedanz nichtinvasiv, kontinuierlich und in Echtzeit zu erfassen. Dies sollte es ermöglichen, den dynamischen Strain, einen klinisch vermutlich relevanten Indikator eines drohenden beatmungsinduzierten Lungenschadens, atemzugsweise auf PixelEbene zu berechnen und zur Darstellung zu bringen.

Wenn man annimmt, dass unter Normalbedingungen die atemzugsbedingten Änderungen der Impedanz eines jeden Pixels (ΔZ_{pixel}) mit den Änderungen des Volumens in der entsprechenden Region der Lunge, die das Pixel repräsentiert, korreliert und, dass der Impedanzwert am Ende der Ausatmung (EELI_{pixel}) das jeweilige lokale Lungenvolumen widerspiegelt, liegt der Schluss nahe, dass der Quotient aus ΔZ_{pixel} und EELI_{pixel} dem lokalen Strain entspricht. Die Strain-Werte eines jeden Pixels könnten anhand einer Skala farblich kodiert und die regionale Strainverteilung in der Form bunter Belastungsbilder, sogenannter *strain maps* auf einem Bildschirm zusammen mit den korrespondierenden Histogrammen angezeigt werden. So könnte die Elektroimpedanztomografie den lang ersehnten Durchbruch zur Bestimmung eines VILI-Indikators direkt am Krankenbett liefern.

1.6 Ziele dieser Arbeit

Ziel dieser Arbeit ist es, mittels elektrischer Impedanztomografie eine neuartige Methode zur Bestimmung der dynamischen regionalen mechanischen Belastung des Lungengewebes (Strain) zu entwickeln. Diese wird anschließend an einem experimentellen

Modell des akuten Lungenschadens getestet. Um die Grenzen des neuen Verfahrens zu erkunden, werden die Beatmungseinstellungen derart gewählt, dass sie einen Druckbereich abdecken, der zwar den klinisch üblichen übersteigt, dadurch aber die Zustände von massivem Lungenkollaps und ausgeprägter Überdehnung abdeckt.

Die so gewonnenen Datensätze werden anschließend hinsichtlich der wichtigsten bisher für die elektrische Impedanztomografie beschriebenen Methoden zur regionalen Bestimmung von Lungenüberdehnung und -kollaps analysiert und die jeweiligen Resultate mit dem Strain verglichen.

Weiterhin werden die EIT-basierten regionalen Erkenntnisse anhand gleichzeitig aufgezeichneter Parameter der klassischen und transpulmonalen Lungenmechanik, des Gas austausches sowie des Ultraschalls plausibilisiert.

Schließlich sollen erstmals Belastungsbilder von COVID-19-Patienten mit Hilfe der elektrischen Impedanztomografie erzeugt und mit denen gesunder Lungen von Probanden verglichen werden. So soll als Abschluss dieser Forschungen ein Verfahren bereitgestellt werden, das in der Lage ist, speziell die Schädigung inhomogen erkrankter Lungen am Krankenbett darzustellen.

Kapitel 2

Methoden

TEIL I – Untersuchungen an Schweinen

Diese Studie wurde im Labor der Abteilung für Anästhesie der Schule für Veterinärmedizin der Universität Buenos Aires in Buenos Aires, Argentinien nach Zustimmung der institutionellen Tierethikkommission durchgeführt (CICUAL - Aktenzeichen 08/14).

2.1 Präparation

2.1.1 Prämedikation

Zehn Landrasse Schweine im Alter zwischen 3 und 4 Monaten und einem Gewicht von 29 ± 10 kg wurden zunächst mittels Azaperon (Stresnil[®]) (8 mg kg^{-1} KG) und Ketamin (20 mg kg^{-1} KG) 10% durch laterale intramuskuläre Injektion in die Nackenmuskulatur ca. 2 cm unterhalb des jeweiligen Ohransatzes prämediziert. Nach einer Wartezeit von ca. 15 Minuten im dunklen menschenleeren Stall wurde eine zweite Injektion ähnlicher Art eines Ketamin-Midazolam-Gemisches (20 bzw. $0,2 \text{ mg kg}^{-1}$ KG) in die kontralaterale Nackenmuskulatur vorgenommen und das Tier nach weiteren 10 bis 15 Minuten in den OP verbracht. Lag die Herzfrequenz zu diesem Zeitpunkt jedoch noch über 100 Schlägen pro Minute oder zeigte das Tier Zeichen der Unruhe, wurden Ketamin und Midazolam mit 5 mg kg^{-1} KG und $0,125 \text{ mg kg}^{-1}$ KG nachinjiziert und der Transport verschoben. Bei Ankunft im OP wurde allen Tieren je zwei periphere Verweilkanülen in geeignete Ohrrandvenen gelegt und Infusionen gestartet.

2.1.2 Narkose

Die Präoxygenierung erfolgte mittels der transparenten trichterförmigen Veterinär-Maske aus Polycarbonat mit Gummidichtung, Recovery Oxygen Mask (SurgiVet, Smith Medical Kopenhagen, Dänemark). Nach Anlage eines EKGs wurden zur Intubation die folgenden Medikamente unter Maskenbeatmung über einen der beiden venösen Zugänge in folgender Reihenfolge verabreicht: Propofol 2% 100 mg, Fentanyl (Fentadon[®]) 0,2 mg, Pancuronium (Pancuronium-Deltaselect[®]) 4 mg. Dies geschah bei maximaler Sauerstoffsättigung, die am Schwanz des Tieres gemessen wurde.

Nach Wirkungseintritt wurden die Tiere in Bauchlage endotracheal mit einem 7,5 mm Tubus intubiert, dieser geblockt und dessen korrekte Lage sowie Dichtigkeit gleich danach kontrolliert. Die Narkose wurde mittels Propofol 2% mit $4\text{-}8 \text{ mg kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ KG, Fentanyl (Fentadon[®]) mit $5\text{-}10 \text{ } \mu\text{g kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ KG, Midazolam (Dormicum[®]) mit $0,1 \text{ mg kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ KG und Pancuronium (Pancuronium-Deltaselect[®]) mit einer Rate von $0,15\text{-}0,3 \text{ mg kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ KG aufrechterhalten. Hierunter wurden die Tiere in Rückenlage verbracht und ein ca. 8 cm breiter Streifen kaudal der Vorderbeine rund um den Thorax rasiert, um den Elektroden-Hautkontakt für die anschließenden EIT-Messungen zu verbessern. Die Augen der Tiere wurden vollständig mit Augensalbe bedeckt und mittels Klebeschreifen verschlossen.

Über die zweite Ohrvene und später den zentralvenösen Zugang wurde isotone Kochsalzlösung mit einer Basisrate von $4 \text{ ml kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ infundiert. Falls in den Referenzintervallen zwischen den eigentlichen PEEP-Stufen des Protokolls der MAD, SVV und Herzindex jeweils Werte $< 60 \text{ mmHg}$, $> 12\%$ oder aber $\leq 2.5 \text{ l min}^{-1} \text{ m}^{-2}$ zeigten, wurden Kochsalzboli von 5 ml kg^{-1} und Noradrenalin mit einer Anfangsdosis von $0.01 \text{ } \mu\text{g kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$ verabreicht, welche nach Bedarf erhöht wurden.

Nach Beendigung der Versuche wurden die Tiere in tiefer Narkose mittels Pentobarbital[®]-Überdosis euthanasiert.

2.1.3 Instrumentierung und Lagerung

Zentralvenöse sowie arterielle Zugänge wurden unter Ultraschallführung in Halsvene und Carotis eingeführt. Über den gesamten Versuchsablauf wurden EKG, $S_{p\text{O}_2}$, Blutdruck und Temperatur kontinuierlich mittels eines Datex Patientenmonitors überwacht.

Um den Ösophagusdruck zu messen, wurde ein 7 cm langer Ösophagusballon in der Mitte der Speiseröhre platziert. Seine Lage wurde anhand der Markierungen mittels Röntgen-C-Bogen kontrolliert, mit 1 ml Luft gefüllt und seine korrekte Position und Funktion gemäß Okklusions-Methode für beatmete Patienten ermittelt [19, 254].

Abschließend wurden die Schweine auf einer Vakuummatratze gelagert, in der vor der Evakuierung und Fixierung des Tieres auf Höhe des rasierten Streifens eine ca. handbreite tiefe transversale Mulde modelliert wurde. Diese diente später der vereinfachten Platzierung des Elektrodengürtels zur Impedanzmessung.

2.1.4 Beatmungsgrundeinstellungen

Alle Tiere wurden dann mittels eines Puritan Bennett 980 (Puritan Bennett Corporation, Carlsbad, CA, USA) mit reinem Sauerstoff und einem Tidalvolumen (V_T) von 10 ml kg^{-1} volumenkontrolliert (VC-CMV) beatmet. Die Atemfrequenz betrug 24 min^{-1} , das I:E Verhältnis 1:2, der PEEP 10 cm H₂O und die $F_{I\text{O}_2}$ 1,0.

2.1.5 Induktion eines ARDS-artigen Lungenzustandes

Es wurde ein zweistufiges Modell des Lungenschadens verwendet, bei dem zunächst durch wiederholtes Lavagieren der Lungen mit je ca. 30 ml kg^{-1} Körpergewicht Kochsalzlösung (37°C) der Surfactant so lange ausgewaschen wurde, bis die Flüssigkeit kei-

nen Schaum mehr aufwies und das Verhältnis $P_{a\text{O}_2}/F_{I\text{O}_2}$ bei 10 cm H₂O PEEP unter 200 mm Hg fiel. In der Folge wurden die Tiere einer 120 minütigen schädigenden Beatmung ohne PEEP mit einem Tidalvolumina vom 15 ml kg⁻¹, einer Atemfrequenz von 12 min⁻¹, einem I:E-Verhältnis von 1:2 und reinem Sauerstoff ausgesetzt. Nach Abschluss der Schadensinduktion wurde die gewünschte Schwere der Lungenschädigung durch einen $P_{a\text{O}_2}/F_{I\text{O}_2} \leq 200$ mmHg unter Beatmungsgrundeinstellungen bestätigt. Ferner dokumentierte eine abschließende Ultraschalluntersuchung bilateraler Atelektasen in den schwerkraftabhängigen zuunterst liegenden Lungenabschnitten [277].

2.2 Studienprotokoll

Zunächst wurde im lungenkranken Tier ein Datensatz unter Beatmungsgrundeinstellungen aufgezeichnet. Danach wurden für jedes Tier die PEEP-Werte 0, 5, 10, 15, 20, 25 und 30 cmH₂O gemäß einer für jedes Tier nach dem Zufallsprinzip in versiegelten Umschlägen hinterlegten Reihenfolge unter sonst identischen Beatmungseinstellungen für jeweils 10 Minuten angewendet [266].

Nach den Untersuchungen auf der jeweiligen PEEP-Stufe wurden die Beatmungsschläuche für 15 Sekunden diskonnektiert und die Tiere anschließend mit Beatmungsgrundeinstellungen für 10 Minuten behandelt. Gegen Ende einer jeden dieser Referenzperioden wurde mittels Ultraschalls das Vorliegen bilateralen Atelektasen bestätigt, um sicherzustellen, dass eine ähnliche Ausgangssituation vor Anwendung der nächsten PEEP-Stufe vorlag. Sollte sich zwischenzeitlich die Lungenbelüftung wesentlich verbessert haben, wurden weitere Lavagen durchgeführt.

Während die Daten der volumetrischen Kapnographie und Lungenmechanik kontinuierlich aufgezeichnet wurden, kamen nur die jeweils letzten 2 Minuten einer jeden PEEP-Stufe zur Auswertung. Proben für die arterielle Blutgasanalyse wurden gegen Ende einer jeden Messperiode entnommen, gefolgt von einer Ultraschalluntersuchung aller Quadranten.

2.3 Datenakquisition

2.3.1 EIT

In dieser Studie kamen das EIT Pioneer Set (Sentec AG, EIT-Branch, vormals Swiss-tom AG, Landquart, Schweiz) sowie ein maßgefertigter Elektrodengurt für Schweine zum Einsatz. Der Gurt wurde unter dem Tier hindurchgereicht und seine auf einem Gummiband aufgereihten 32 Metallelektroden äquidistant um den Thorax des Tieres auf Höhe der Axilla platziert, nachdem die Haut im rasierten Bereich zuvor ausreichend mit Ultraschallgel eingerieben wurde. Nach Überprüfen und, wo nötig, Optimieren des elektrischen Kontakts zwischen Haut und einer jeden Elektrode wurden erste EIT-Bilder mit einer Akquisitionsrate von 29,3 Bildern pro Sekunde generiert, um das System als Ganzes zu testen. Nach bestandener Funktionsprüfung wurden mehrere Lagen transparenter Haushaltsfolie locker um Gürtel und Tier gewickelt, um so das Austrocknen des Gels zu verhindern.

EIT-Daten wurden ab jetzt kontinuierlich gemessen und daraus Echtzeitbilder errechnet, welche aber nur zu den vorgegebenen Messpunkten aufgezeichnet und anschließend off-line ausgewertet wurden.

2.3.2 Lungenultraschall

Ultraschalluntersuchung beider Lungen wurde mittels Micromaxx™ Echograph (Sono-site, Bothell, WA, USA) unter Verwendung eines linearen 8-12 MHz Schallkopfes mit dem Ziel durchgeführt, Atelektasen zu identifizieren und deren Ausmaß zu bestimmen. Zur genauen Lagebestimmung wurde der Brustkorb in 4 Quadranten eingeteilt: in zwei ventrale und zwei dorsale, die jeweils durch die mittlere Axillarlinie sowie das Zwerchfell begrenzt wurden.

2.3.3 Globale Lungenfunktion und Hämodynamik

2.3.3.1 Gasaustausch

Arterielle Blutproben wurden mittels Enterprise Point-of-Care System EPOC™ (Eascal Inc., Ottawa, ON, Canada) analysiert und die alveolar-arterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz wie folgt bestimmt:

$$P_{A-a\text{O}_2} = \left[P_{I\text{O}_2} - \frac{P_{a\text{CO}_2}}{0,8} \right] - P_{a\text{O}_2}$$

2.3.3.2 Volumetrische Kapnografie

Der Totraum wurde mittels NICO™ Monitor (Philips, Wallingford, CT, USA) unter Nutzung seines Hauptstromsensors, interponiert zwischen distalem Ende des Endotrachealtubus und Y-Stück, gemessen. Nach Kalibration vor Beginn eines jeden Versuches gemäß Protokoll des Herstellers wurden alle Sensordaten mit einer Rate von 100 Hz auf einem Laptop kontinuierlich von der Software DataCollect™ (Philips Respironics, Philadelphia, PA, USA) aufgezeichnet. Die Ansprechzeit des CO₂-Sensors betrug weniger als 60 ms.

2.3.3.3 Lungenmechanik

Nach Kalibration der Fluss- und Drucksensoren gemäß Herstellerangaben wurden Atemgasflüsse sowie -drücke mit Hilfe des Fluxmed™ Monitors, dessen Sensoren in Serie mit denen der Kapnografie platziert wurden, gemessen und mittels FluxView™ Software mit einer Rate von 200 Hz auf einem Laptop aufgezeichnet. Anschließend wurden lungenmechanische Parameter atemzugsweise durch die Software FluxReview™ berechnet. Alle genannten Soft- und Hardwarekomponenten sind Produkte der Firma MBMED, Buenos Aires, Argentinien.

Auf jedem PEEP-Niveau wurden intrinsischer oder totaler PEEP ($PEEP_{total}$) und auch Plateaudruck ($P_{plateau}$) mittels entsprechender exspiratorischer und inspiratorischer Atemunterbrechungen von je mindestens 3 Sekunden gemessen.

2.3.3.4 Ösophagus- und transpulmonale Drücke

Der Ösophagusdruck wurde ebenfalls mit dem zuvor genannten Gerät gemessen und mittels respektiver Software aufgezeichnet.

2.3.3.5 Hämodynamik

Mittlerer arterieller Druck (MAD), Schlagvolumenvariation (SVV) und Herzzeitvolumen (HZV) sowie Herzindex wurden mit dem Hämodynamikmonitor Vigileo™ (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA) gemessen.

2.4 Datenanalyse EIT

2.4.1 Bildrekonstruktion

Zunächst wurden tidale EIT-Bilder von 10 konsekutiven Atemzügen am Ende einer jeden Messperiode generiert. Dabei wurde für jedes Pixel die Differenz der Impedanzen zwischen dem Ende der Inspiration und dem Ende der Exspiration des vorausgegangenen Atemzuges ermittelt (siehe Abbildung 2.1).

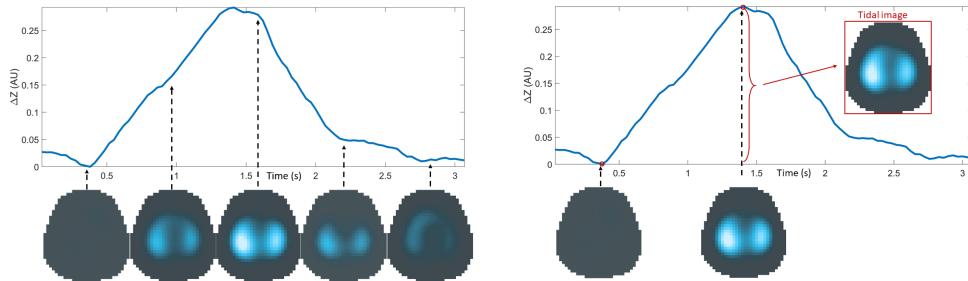


Abbildung 2.1: Die linke Kurve zeigt die gemessene globale Impedanzveränderung während eines typischen Atemzuges. Darunter ist eine Serie von EIT-Bildern dargestellt, die diesen Änderungen entsprechen. Rechts ist zunächst dieselbe Kurve wie links gezeigt. Darunter sind jetzt aber die gemessenen EIT-Bilder zum Ende der Exspiration sowie zum Ende der Inspiration zu sehen. Aus der Differenz dieser beiden EIT-Bilder wird dann das sogenannte *tidale EIT-Bild* erzeugt. Desse[n] Pixel enthalten Information über den jeweiligen Anteil der Ventilation, der während des Atemzuges die Lungenregion füllt, die das Pixel repräsentiert. Im *tidalen EIT-Bild* kommt somit die regionale Ventilationsverteilung zum Ausdruck.

Aus diesen Bildern wurden dann unter Verwendung von Matlab R2018b (The MathWorks, Natick, MA, USA) die folgenden Lungenregionen ermittelt und auf Basis dieser verschiedene EIT-Parameter berechnet.

2.4.2 Lungenregionen

Die Regionen beider Lungen wurden insgesamt auf vier verschiedene Arten bestimmt. Dabei leiten drei dieser Methoden die regions of interest (ROI) direkt aus den gemessenen EIT-Ventilationssignalen ab, eine andere zog dazu externe CT-basierte Lungenmodelle heran. Zunächst werden hier die Schritte zur Ermittlung der funktionellen ROIs beschrieben, also solcher ROIs, die alleinig mittels der Ventilationssignale der EIT-Bilder determiniert wurden. Anschließend wird die Herleitung der anatomiebasierten ROI kurz ausgeführt.

2.4.2.1 Die klassische $ROI_{10\%}$

Die individuelle PEEP-abhängige Kontur der rechten und linken Lunge eines jeden Schweines auf jeder PEEP Stufe, die die funktionelle ROI determiniert, wurde bestimmt. Dazu wurden alle Pixel identifiziert, die eine Ventilationsamplitude von mehr als 10% der Amplitude des Pixels mit der maximalen atembedingten Impedanzänderung beim jeweiligen PEEP zeigten (s. obere beiden Zeilen der Abbildung 2.2) [21].

2.4.2.2 Die ROI nach Liu, ROI_{Liu}

Die ROI_{Liu} eines jeden Schweines entspricht der $ROI_{10\%}$ bei einem PEEP von 30 cmH₂O. Weitere Details hierzu werden weiter unten im entsprechenden Abschnitt 2.4.4.1 und in der Originalpublikation [166] beschrieben.

2.4.2.3 ROI_{Max}

Die individuellen Lungen ROIs eines jeden Schweines wurden bestimmt, indem alle Pixel identifiziert wurden, die während mindestens einer der PEEP-Stufen (mathematisch durch eine klassische Oder-Verknüpfung ermittelt) eine hinreichend große Ventilationsamplitude zeigten. Diese wurde - wie schon zuvor bei der $ROI_{10\%}$ definiert - als eine Amplitude von mehr als 10% der Amplitude des Pixels mit der maximalen atembedingten Impedanzänderung beim jeweiligen PEEP. Abbildung 2.2 fasst dieses methodische Vorgehen schematisch zusammen. Weitere Details sind bei Müller-Graf et al. nachzulesen [186].

2.4.2.4 ROI_{CT}

Anatomie-basierte ROIs hingegen sind ROIs, die durch die tatsächlichen anatomischen Konturen des Thorax und der Lungen, wie sie sich aus CT-Bildern ableiten lassen, determiniert werden. Sie wurden bestimmt als Regionen, die der rechten und linken Lunge im Schnittbild durch ein 3-dimensionales Computermodell des Schweinethorax entsprachen. Dieses gemittelte 3D-Modell wurde anhand von Lungen- und Thoraxkonturen aus manuell segmentierten CT-Daten von 8 Tieren in einer vorherigen Studie am Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf erstellt [284]. Eine ausführliche Beschreibung der Prozessschritte findet sich in der Dissertation von Woitzik, bei Waldmann und im Schaubild 2.3 [286, 287, 279, 31].

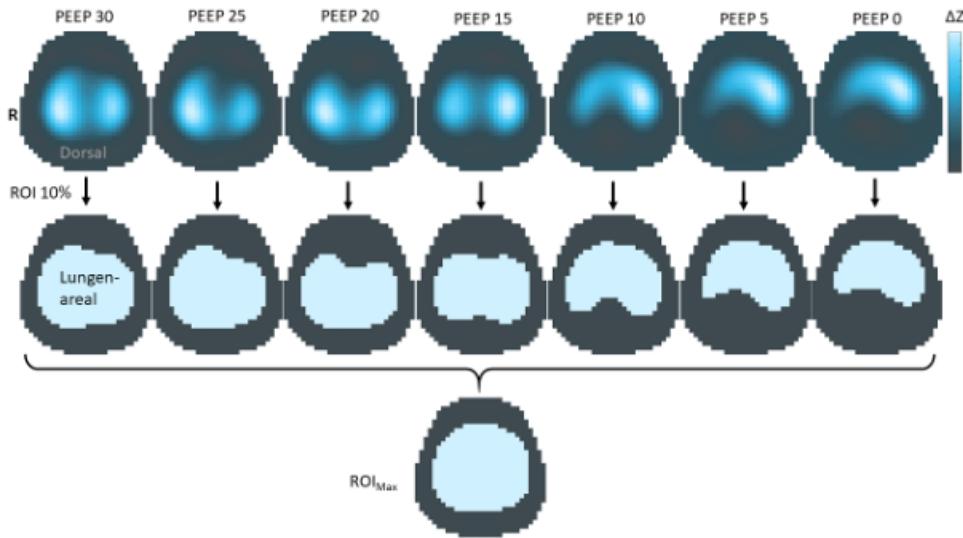


Abbildung 2.2: Gezeigt sind hier in der oberen Zeile zunächst EIT-Bilder, die die regionale Ventilationsverteilung während einer typischen dekrementellen PEEP-Titration von 30 bis 0 cmH₂O abbilden. In der Bilderserie darunter markiert die hellblaue Farbe diejenigen Pixel, die zur jeweiligen ROI_{10%} gehören. Summiert man nun über eine Oder-Verknüpfung den Status aller Pixel der ROI_{10%} der verschiedenen PEEP-Stufe auf, so erhält man alle Pixel, die die Fläche der ROI_{Max} ausmachen, welche ganz unten im Einzelbild zu sehen ist.

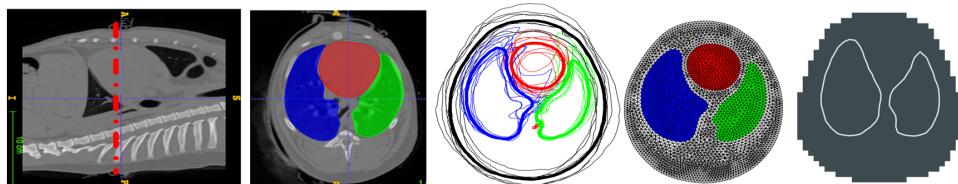


Abbildung 2.3: Die Bilderserie zeigt von links nach rechts den Prozess zur Erstellung der CT-basierten ROI_{CT}. In dem CT-Schnittbild, das die Anatomie des Thorax und dessen Organen an der künftigen Position des EIT-Gürtels widerspiegelt (rote gebrochene Linie) werden durch manuelle Segmentierung die Konturen von Herz (rot), rechter (blau) und linker Lunge (grün) bestimmt. Anschließend werden die so ermittelten Konturen aller Tiere (dünne Konturlinien in entsprechender Farbe) übereinandergelagert und daraus eine mittlere Kontur für diese Spezies generiert (fette Konturlinien entsprechender Farben). Aus den so gewonnenen mittleren Konturen wird anschließend ein elektrisches Modell des Thorax und seiner Organe für die Rekonstruktion von EIT-Bildern erstellt. Den auf Basis dieses Modells rekonstruierten EIT-Bildern werden dann schließlich die Konturen überlagert, die den Regionen der rechten und linken Lunge im EIT-Bild und damit der ROI_{CT} entsprechen (modifiziert nach [278]).

2.4.3 Strain – Bestimmung der regionalen Belastung des Lungengewebes

Gemäß Gattinoni kann die physische Belastung (Strain) der gesamten Lungen, die die atemzugsbedingte Verformung des Lungengewebes hervorruft, wie folgt abgeschätzt werden.

$$\text{Strain} = \frac{V_T}{\text{FRC}}$$

Die Berechnung der Belastung, die der neuartigen EIT-basierten Methode dieser Arbeit zugrunde liegt, erfolgte nun nicht mehr global für die gesamte Lunge, sondern regional auf Pixelebene. Dazu wurde das lokale Tidalvolumen eines jeden Pixels aus seiner jeweiligen Impedanzänderung (ΔZ) während des Atemzyklus bestimmt und so dann ins Verhältnis gesetzt zu seinem jeweiligen end-exspiratorischen Volumen, das seinem Impedanzwert zum Ende der Exspiration (EELI) entsprach. Das diesen Überlegungen zugrunde liegende Prinzip ist in Abb. 2.4 schematisch dargestellt.

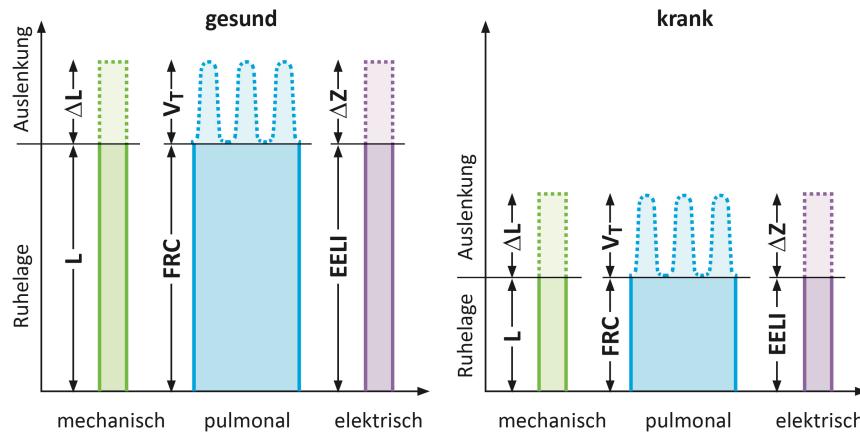


Abbildung 2.4: In der konzeptionellen Illustration sind die mechanischen, pulmonalen und elektrischen Gedankenmodelle zur Belastung (Strain) gesunder Lungen denen kranker Lungen gegenübergestellt. Der Strain ist demnach definiert als das Verhältnis der Auslenkung ΔL oder des Tidalvolumens V_T geteilt durch die Ruhelänge (L) bzw. das Ruhevolumen (FRC). Für die EIT wird entsprechend die Änderungen der Impedanz ΔZ durch die end-exspiratorische Lungenimpedanz (EELI) geteilt.

Daraus lässt sich die entsprechende Impedanz-Formel ableiten,

$$\text{Strain} = \frac{\text{EELI} - \text{EILI}}{\text{EELI}} = \frac{\Delta Z}{\text{EELI}}$$

wobei EELI und EILI die jeweiligen Lungenimpedanzen zum Ende der Inspiration und der Exspiration sind. Sowohl ΔZ als auch EELI wurden für jedes Pixel und jeden Atemzug bestimmt. Dazu wurde der respektive Mittelwert über alle gemessenen

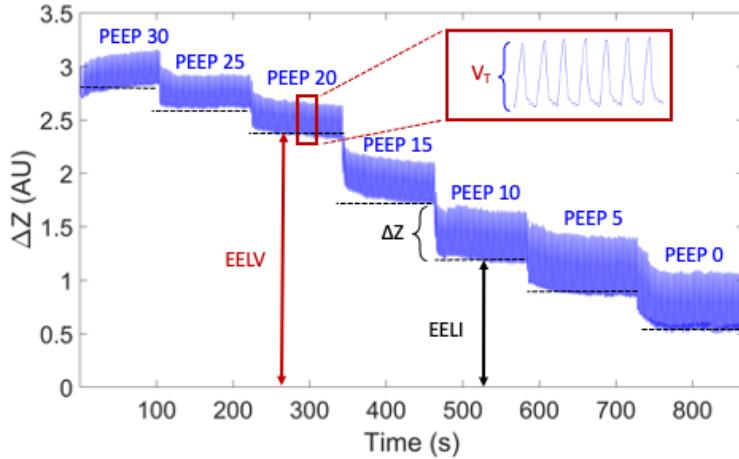


Abbildung 2.5: Die blaue Kurve zeigt die Impedanzänderungen während einer dekrementellen PEEP-Titration, die zum einen durch die zyklische Atmung (V_T) und zum anderen durch die PEEP-induzierten Änderungen des EELV erzeugt werden. Ersterem Volumen entspricht ΔZ , letzterem die EELI.

Atemzüge einer jeweiligen PEEP-Stufe ermittelt und daraus dann der Strain eines jeden Pixels berechnet. Diese Vorgehensweise wird schematisch in Abbildung 2.5 anhand einer EIT-Kurve vorgestellt.

Da bei der relativen EIT jedoch weder die Impedanzänderungen eines Atemzugs noch die Impedanz am Ende der Exspiration als kalibrierte Absolutwerte erfasst werden können, musste eine Kalibration erfolgen, um eine Vergleichbarkeit intra- und interindividuell zu gewährleisten. Dazu wurde der Pixel-Strain eines jeden Schweines auf jeder PEEP-Stufe ins Verhältnis gesetzt zu dessen Pixel-Strain bei dem aufgrund lungenmechanischer Daten als optimal angenommenen Referenz-PEEP. Die durch diese individualisierte Normierung gewonnenen Bilder bildeten dann die Grundlage für die Berechnung numerischer Werte des totalen Strains für die jeweilige PEEP-Stufe. Hierzu wurden die jeweiligen Pixelwerte aufsummiert und bezüglich der Anzahl aller Pixel in den Lungen ROIs eines jeden Schweines ein zweites Mal normiert.

Schließlich wurden aus den zuvor genannten Strain-Bildern individueller Schweine weitere EIT-Bilder generiert, die den mittleren relativen dynamischen Strain aller Schweine auf dem jeweiligen PEEP-Niveau repräsentierten [186, 115].

Um der bereits zuvor genannten wichtigen Tatsache Rechnung zu tragen, dass die heutige EIT weder in der Lage ist, Bilder der absoluten Impedanzverteilung zu generieren noch die gemessenen Impedanzänderungen genau zu quantifizieren noch die end-exspiratorische Lungenimpedanz verlässlich zu bestimmen, wird fortan der Begriff *dynamic relative regional strain (DRRS)* verwendet, der das Ergebnis der o.g. Berechnungen wissenschaftlich korrekt widerspiegeln soll.

2.4.4 Bekannte EIT-Methoden zum Vergleich

Die folgenden in der Literatur beschriebenen Methoden dienten der Bestimmung folgender qualitativer Lungenzustände auf Pixelebene: kollabiert, normal ventiliert, oder überdehnt. Demnach wurde für jedes Pixel entweder das Vorliegen oder aber die Abwesenheit des betreffenden Zustandes festgestellt. Dann wurde die Anzahl der Pixel dieses jeweiligen Zustandes ins Verhältnis gesetzt zur Gesamtzahl der Pixel in der respektiven ROI und draus jeweils eine Prozentzahl ermittelt.

Zunächst wird für jede Methode unter a) das in der Originalarbeit dargelegte methodische Vorgehen detailliert beschrieben und dann unter b) die in dieser Arbeit vorgenommenen Anpassungen dargestellt, die eine Vergleichbarkeit der Methoden untereinander aber vor allem mit den Resultaten der Strainberechnung gewährleisten.

2.4.4.1 Methode nach Liu

Die Methode nach Liu [166] klassifiziert die Pixel von EIT-Bildern gemäß folgender Qualitäten: normale Ventilation, Überblähung, PEEP-induziertes Recruitment und zyklischer Kollaps.

a Methode wie publiziert Zunächst wird hier die Methode, wie sie in der originären Publikation von Liu et al. beschrieben wurde, ins Deutsche übersetzt. Die einzelnen Analyseschritte sind in der Abbildung 2.6 aus der Originalarbeit anhand eines Beispiels dargestellt.

Der PEEP wurde alle 5 Minuten von 0 cmH₂O um jeweils 3 cmH₂O bis 30 cmH₂O erhöht. Fünf aufeinanderfolgende Atemzüge gegen Ende einer jeden PEEP-Stufe wurden ausgewählt und die jeweiligen EIT-Bilder am Ende von Inspiration und Exspiration identifiziert. Das Bild bei PEEP = 0 cmH₂O mit minimaler end-exspiratorischer Impedanz diente dabei als Bezugsgröße. Die gesammelten exspiratorischen und inspiratorischen Bilder wurden anschließend gemittelt, um das Rauschen zu minimieren. Durch Subtraktion des gemittelten exspiratorischen Bildes vom ebenso gemittelten inspiratorischen wurde ein sogenanntes Tidal-Bild berechnet (Abb. 2.6, erste Zeile, Bilder a, b, c). Im nächsten Schritt wurde das Ausmaß der Lungenregion bestimmt, zu der alle Pixel gehörten, die zum Ende der Exspiration eine Amplitude von mehr als 25% des Bildmaximums aufwiesen (Abb. 2.6, zweite Zeile, Bilder d, e, f). Das Gebiet der Lungen, in dem die Atmung stattfand, umfasste all diejenigen Pixel, die eine Amplitude von mehr als 20% des Maximums im Bild aufwiesen.

Pixel einer Region wurden demnach als überdehnt angesehen, wenn sie bei demselben PEEP-Niveau einerseits zur Lungenregion bei End-Exspiration gehörten, andererseits aber während der Inspiration nicht belüftet wurden und damit in der Region des o.g. Tidalbildes nicht auftauchten (Abb. 2.6, dritte Zeile, Bilder g, h, i). Pixel einer Region wurden als zyklisch rekrutierend und kollabierend klassifiziert, wenn sie während der Inspiration ventiliert wurden, zum Ende der Ausatmung aber kollabierten (Abb. 2.6, vierte Zeile, Bilder j, k, l). Schließlich wurden Pixel gegenüber einer Referenz-PEEP-Kondition als rekrutiert eingestuft, wenn die Pixel auf der jeweiligen PEEP-Stufe im end-exspiratorischen Lungenareal enthalten waren, während sie im Referenzareal fehlten (Abb. 2.6, fünfte Zeile, Bilder m, n, o). Ein PEEP von

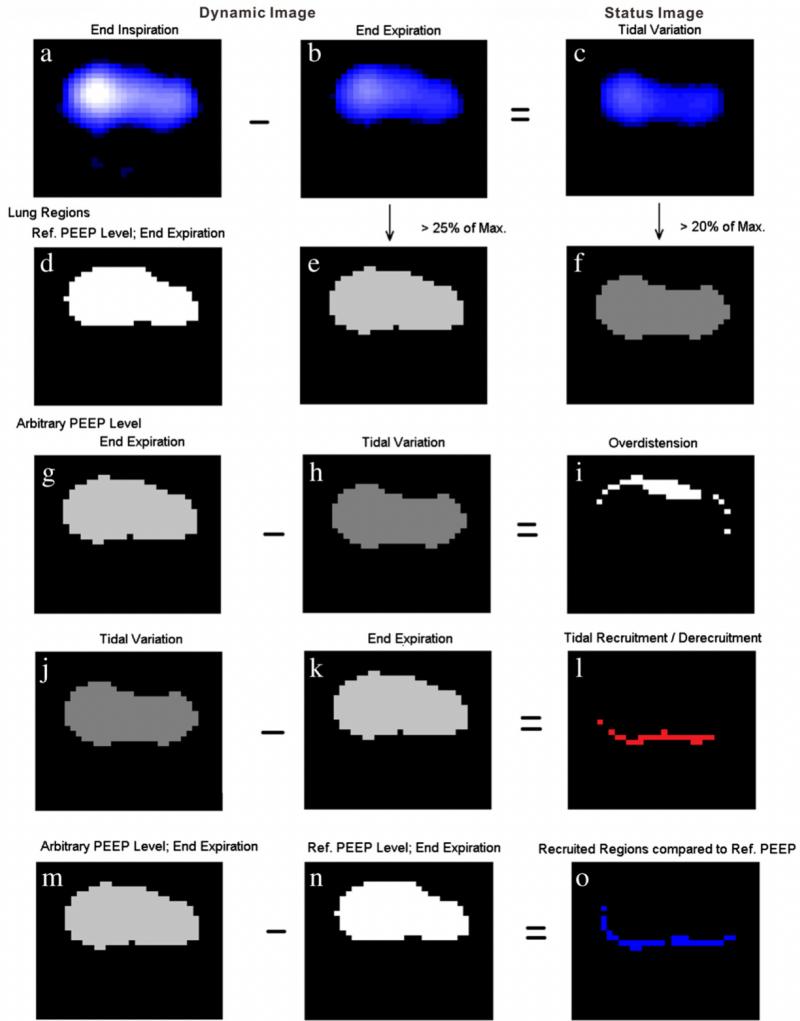


Abbildung 2.6: Legende wie von Liu publiziert [166]: Illustration of the proposed analysis method. First row dynamic images at end-inspiration (a) and end-expiration (b) are identified (averaging of five corresponding images is used to minimize noise if necessary). Status image (c) of tidal variation equals pixel impedance values at end-inspiration minus that at end-expiration. Second row lung regions containing air are identified at reference positive end-expiratory pressure (PEEP) level and arbitrary PEEP level (d, white regions end-expiration at reference PEEP; e, light gray end-expiration at arbitrary PEEP; f, gray lung regions for tidal breathing). Third row overdistended regions (i, white regions) are defined as regions that contain air at end-expiration but no air comes in or out during tidal breathing. Fourth row regions subjected to repeated alveolar collapse and re-opening (l, red regions) are defined as regions that are not in the lung regions at end-expiration but are ventilated during tidal breathing. Fifth row recruited regions compared to reference PEEP level (o, blue regions) are defined as regions that contain air at end-expiration of the arbitrary PEEP level but not at that of the reference PEEP level.

6 cmH₂O diente dazu, dieses PEEP-induzierte Recruitment zu ermitteln. Der o.g. Systematik folgend, konnten so aus den EIT-Daten aller PEEP-Stufen Regionen mit Überdehnung, zyklischem Kollaps oder tidal recruitment sowie PEEP-induziertem Recruitment ermittelt werden. Anschließend wurden diejenigen Pixel, die den jeweiligen Zustand repräsentierten, gezählt und als Prozent der totalen Anzahl an Lungenpixeln, welche bei dem in dieser Studie höchsten PEEP von 30 cmH₂O das exspiratorische Lungenareal (ROI_{Liu}) bildeten, ausgedrückt.

b Modifizierte Methode Um eine bessere Vergleichbarkeit der in dieser Arbeit untersuchten Methoden zu gewährleisten, wurden gegenüber der zuvor unter a) beschriebenen Originalmethode folgende Anpassungen vorgenommen:

- Es wurden 10 statt 5 Atemzüge gemittelt.
- Ein PEEP von 5 statt von 6 cmH₂O diente als Referenz-PEEP.
- Die o.g. Lungenzustände wurden für die PEEP-Stufen 10 bis 30 cmH₂O berechnet.

2.4.4.2 Methode nach Ukere

a Methode wie publiziert Bei diesem Ansatz, der von Ukere et al. [274] erstmals beschrieben wurde, werden die in Rückenlage schwerkraftabhängigen meist zuunterst dorsal gelegenen dependent silent spaces (DSS) als Zeichen von Atelektasen oder lokaler Minderbelüftung gewertet, während die schwerkraftunabhängigen zumeist ventral gelegenen non-dependent silent spaces (NSS) als Indikatoren einer regionalen Lungenüberdehnung angesehen werden. Unter ausschließlicher Nutzung der Messwerte von Pixeln, die in die ROI_{CT} beider Lungen fielen, wurden die Silent Spaces berechnet, indem der Amplitudenwert desjenigen Pixels mit dem größten atembedingten Ausschlag als 100%-Referenz diente. Dieser maximale Amplitudenwert bei 100% wurde dann durch 10 geteilt und anschließend jedes einzelne Pixel anhand seiner Amplitude einer dieser 10 Kategorien zugeordnet.

Das CoV eines jeden Bildes wurde gemäß Frerichs und Radke [93, 210] als geometrischer Schwerpunkt, der die Verteilung der gesamten Ventilation in einem Fokuspunkt zusammenfasst, berechnet durch Multiplikation der Pixelamplitude mit dem vertikalen Abstand des Pixels vom geometrischen Zentrum. Dabei weist ein Wert von 0% auf eine maximale ventrale, ein Wert von 100% auf eine maximale dorsale Ventilation hin.

NSS und DSS wurden danach so berechnet, dass für jeden Atemzug eine virtuelle senkrecht zum Gravitationsvektor verlaufende horizontale Linie durch das CoV gezogen wurde. Dieser sogenannte *Ventilationshorizont* teilte jedes Pixel anhand seiner Lage und Zugehörigkeit zur Kategorie mit der geringsten Ventilationsamplitude den kollabierten schwerkraftabhängigen DSS oder aber den zuoberst liegenden überdehnten NSS zu (siehe Abb. 2.7). Nach erfolgter Zuordnung der Pixel zu den jeweiligen silent spaces wurde deren jeweilige Anzahl ermittelt und als Prozentsatz aller Pixel innerhalb der jeweiligen ROI ausgedrückt.

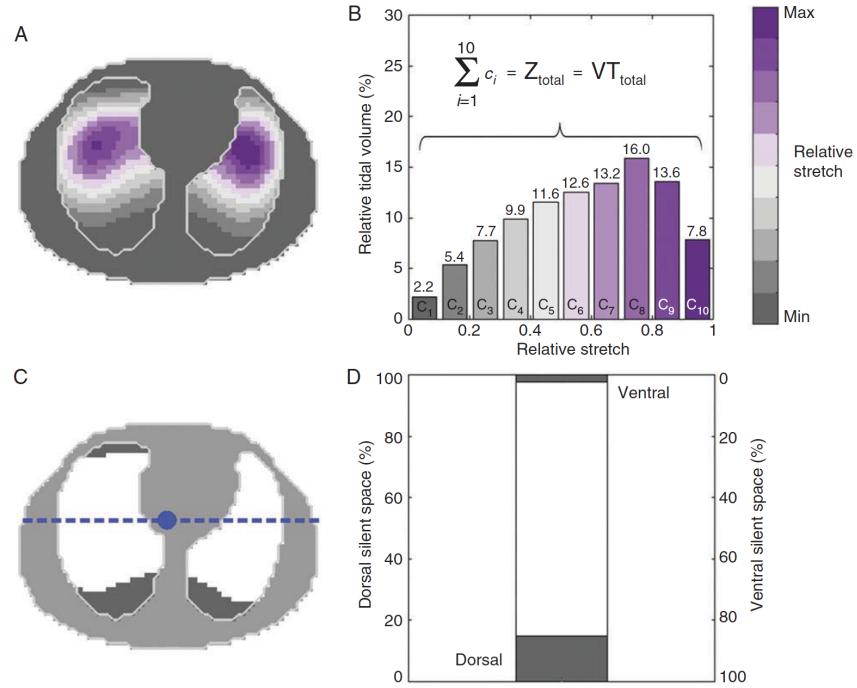


Abbildung 2.7: Legende wie von Ukkere publiziert [274]: Schematic illustration of electrical impedance tomography-derived lung function parameters. **(A)** Relative stretch within the regions of interest (ROIs). Impedance changes during tidal breathing within the ROIs were measured as the difference between the end of inspiration and the end of the preceding expiration. For these impedance changes to be displayed as tidal images, their pixel values needed to be categorized and colour coded. **(B)** The amplitude of the pixel within the image showing the maximal impedance change or stretch during breathing served as a 100% reference (Z_{total}). This amplitude was then divided by 10, which resulted in 10 different amplitude categories ($c_1 - c_{10}$). Depending on its amplitude, each pixel within the lung ROIs was then assigned to one of these categories. To determine the relative contribution (as a percentage) of each one of the 10 stretch categories to the overall tidal volume (VT_{total}), the amplitude of each pixel within a given category was multiplied by its relative tidal stretch. From these values, a 10-bar histogram was created, whereby the sum of all 10 categories equalled the total impedance change of the tidal breath. **(C)** The silent spaces are visualized as grey areas within the ROIs. The blue dotted line marks the ventilation horizon. Silent spaces above the ventilation horizon are called ventral (non-dependent) silent spaces, whereas the areas below are called dorsal (dependent) silent spaces. The blue dot represents the centre of ventilation. **(D)** Dorsal (dependent) silent spaces and ventral (non-dependent) silent spaces expressed in a bar graph showing the percentage of the categories with the lowest impedance change in relation to the pixel with the highest change in impedance.

b Modifizierte Methode Um eine bessere Vergleichbarkeit der in dieser Arbeit untersuchten Methoden zu gewährleisten, wurden gegenüber der zuvor unter a) beschriebenen Methode folgende Anpassungen vorgenommen:

- Neben der in der Originalarbeit verwendeten ROI_{CT} kamen jeweils auch die für jedes Tier individuell bestimmten ROI_{Liu} und ROI_{Max} zur Anwendung.
- In einem weiteren Schritt wurden unterschiedliche Schwellenwerte für die Berechnung der silent spaces verwendet und die so gewonnenen Ergebnisse für alle PEEP-Stufen einander tabellarisch gegenübergestellt.

2.4.4.3 Methode nach Costa

Die Methode nach Costa [69] dient der Identifikation sowohl rekrutierbaren alveolären Kollapses als auch beatmungsbedingter Lungenüberblähung.

a Methode wie publiziert Um den Anteil rekrutierbaren Lungenkollapses, symbolisiert durch Pixel A in der der Originalarbeit entnommenen Abbildung 2.8a, oder aber der Lungenüberblähung, symbolisiert durch Pixel B ebenfalls in Abbildung 2.8a, bestimmen zu können, wurde zunächst die Dehnbarkeit eines jeden Pixels im Rahmen einer dekrementellen PEEP-Titration berechnet.

Diese lokale Dehnbarkeit eines jeden Kompartimentes innerhalb der Lunge wurde aus dem Verhältnis des in dieses Kompartiment während der Inspiration verbrachten lokalen Tidalvolumens und der dafür benötigten Druckamplitude berechnet, die sich aus der Differenz zwischen inspiratorischem ($P_{plateau}$) und exspiratorischem Druck (PEEP) ergibt (siehe Abb. 2.8b). Dieser driving pressure kann bei druckkontrollierter Beatmung dann leicht ermittelt werden, wenn sowohl der end-inspiratorische als auch der end-exspiratorische Fluss jeweils vollständig zum Erliegen gekommen sind. Unter dieser Zero-Flow-Bedingung herrscht ein Druckausgleich zwischen Beatmungsgerät und Alveolen, sodass sowohl $P_{plateau}$ als auch PEEP, wie sie am Beatmungsgerät angezeigt werden, als jeweiliges Äquivalent für den inspiratorischen sowie exspiratorischen Alveolardruck herangezogen werden können. Die lokalen Tidalvolumina lieferten die Impedanzänderungen ΔZ , die sich in den Pixelwerten und damit deren Farben im EIT-Bild widerspiegeln. Aus dem zuvor Genannten lässt sich die Compliance eines jeden Pixels ($Compliance_{pixel}$) wie folgt berechnen:

$$Compliance_{pixel} = \frac{\Delta Z}{P_{plateau} - \text{PEEP}} \quad (2.1)$$

Es wurde angenommen, dass die höchste Dehnbarkeit eines jeden Lungenkompartiments die Anzahl der darin befindlichen funktionellen Lungeneinheiten widerspiegelt, welche, sobald sie einmal rekrutiert und damit in einem offenen Zustand vorliegen, alle annähernd dieselbe Compliance aufweisen sollten. Daher kann aus der Pixel-Compliance auf die Anzahl der für die Ventilation zur Verfügung stehenden Lungeneinheiten innerhalb dieses Pixels geschlossen werden.

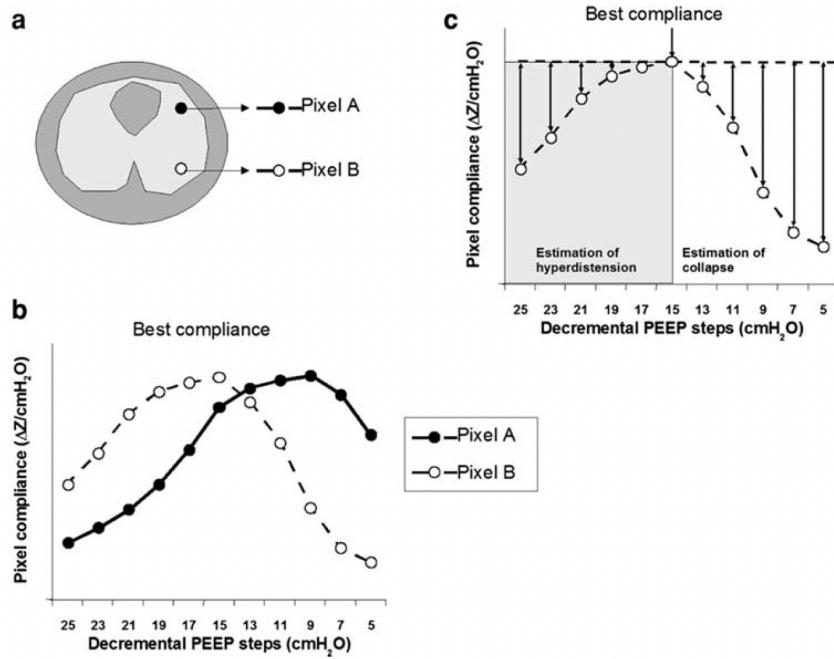


Abbildung 2.8: Legende wie von Costa publiziert [69]: (a) Sketch of two pixels in different locations with respect to the gravitational vector (closed circles non-dependent pixel A, open circles dependent pixel B) and (b) their respective pixel compliances during a decremental PEEP titration. (c) General concept behind the estimation of hyperdistension and collapse; the arrows represent the loss of compliance (relative to maximum pixel compliance) at each PEEP level, which was used to calculate both the parameters.

Lungenkollaps

Basierend auf den zuvor dargelegten Annahmen kann daher aus der Abnahme der Pixel-Compliance das relative Ausmaß des alveolären Kollapses, also die Anzahl an funktionellen Lungeneinheiten, die aufgrund des Kollapses für eine Ventilation nicht mehr zur Verfügung stehenden, abgeleitet werden. Der EIT-basierte Algorithmus bestimmt zunächst die Pixel-Compliance für je 10 Atemzüge einer jeden PEEP-Stufe gemäß der o.g. Gleichung (2.1) und mittelt diese. Danach berechnet er für jede PEEP-Stufe die prozentuale Änderung der Compliance eines jeden Pixels in Relation zu seiner jeweils besten Compliance. Die entsprechende Formel lautet:

$$\text{Collapse}_{pixel}(\%) = \frac{(\text{Best compliance}_{pixel} - \text{Current compliance}_{pixel}) \cdot 100}{\text{Best compliance}_{pixel}}. \quad (2.2)$$

Dabei entspricht die Best compliance_{pixel} der höchsten Compliance eines jeden Pixels, die über alle PEEP-Stufen ermittelt werden konnte. Der Prozentsatz der kollabierten Pixel bleibt auf 0 gesetzt, solange die Best compliance_{pixel} für das jeweilige Pixel noch nicht erreicht ist. Das dieser Berechnung gemäß Gleichung (2.2) zugrunde

liegende Konzept wird in Teil **c** der Abbildung 2.8 veranschaulicht. Schließlich wird der kumulierte Kollaps für die gesamte Lunge und für jede PEEP-Stufe separat als gewichteter Mittelwert von Collapse_{pixel} ermittelt. Hier dient die beste Pixel-Compliance, von der angenommen wird, dass sie die Größe des funktionellen Lungenkompartiments eines Pixels widerspiegelt, als Gewichtungsfaktor.

$$\text{Cumulated collapse}(\%) = \frac{\sum_{Pixel=1}^{860} (\text{Collapse}_{pixel}(\%) \cdot \text{Best compliance}_{pixel})}{\sum_{Pixel=1}^{860} (\text{Best compliance}_{pixel})} \quad (2.3)$$

Lungenüberblähung

Hohe PEEP-Werte führen zur Überdehnung der Lungen, was sich in einer prozentualen Abnahme der Pixel-Compliance gegenüber ihrem Maximalwert ($\text{Best compliance}_{pixel}$), der bei niedrigerem PEEP gemessen wird, niederschlägt. Ähnlich dem zuvor beschriebenen Ansatz zur Bestimmung des Lungenkollapses wird die alveoläre Überdehnung wie folgt berechnet:

$$\begin{aligned} \text{Hyperdistension}_{pixel}(\%) \\ = \frac{(\text{Best compliance}_{pixel} - \text{Current compliance}_{pixel}) \cdot 100}{\text{Best compliance}_{pixel}} \end{aligned} \quad (2.4)$$

wobei die prozentuale Überdehnung ($\text{Hyperdistension}_{pixel}$) auf 0 gesetzt wird, nachdem die $\text{Best compliance}_{pixel}$ für das jeweilige Pixel erreicht wurde. Das dieser Berechnung zugrunde liegende Konzept wird im Abschnitt c der Abbildung 2.8 aus der Originalarbeit dargestellt.

Die kumulierte Überdehnung wird folgendermaßen berechnet:

$$\begin{aligned} \text{Cumulated hyperdistension}(\%) \\ = \frac{\sum_{Pixel=1}^{860} (\text{Hyperdistension}_{pixel}(\%) \cdot \text{Best compliance}_{pixel})}{\sum_{Pixel=1}^{860} (\text{Best compliance}_{pixel})} \end{aligned} \quad (2.5)$$

b Modifizierte Methode Folgende Anpassungen wurden vorgenommen, um diese Methode besser mit den anderen in dieser Arbeit untersuchten Methoden verglichen zu können:

- In dieser Arbeit wurden die jeweiligen PEEP-Stufen randomisiert zugeordnet und weder eine aktive Rekrutierung noch eine deszendierende PEEP-Titration wie in der Originalarbeit gefordert, durchgeführt. Nach Abschluss der Datenakquisition, wurden die PEEP-Stufen in absteigender Reihenfolge angeordnet. Es wurde angenommen, dass hohe PEEP-Werte auch ohne dediziertes Recruitment-Manöver im rekrutierbaren ARDS-Modell des Schweines zu ausreichender Eröffnung der Lungen führten, sodass die Annahmen Costas auch unter diesen Bedingungen Gültigkeit behalten sollten.

- Um Antwort auf die zentrale Frage dieser Arbeit, ob mittels EIT Lungenüberdehnung auch bei niedrigen PEEP-Werten gefunden werden kann, zu beantworten, wurde die unter a) genannte Einschränkung, wonach definitionsgemäß keine Überdehnung bei niedrigeren PEEP-Werten als dem bei Best compliance gefunden werden kann, also $\text{Hyperdistension}_{pixel}(\%) = 0$, für PEEP-Werte kleiner dem PEEP bei Best compliance_{pixel}, bewusst aufgegeben.

2.4.4.4 Methode nach Hinz

Die Methode nach Hinz [134] dient ebenfalls der Bestimmung der genannten Lungenzustände auf Pixelebene. Im Unterschied zu den zuvor genannten Methoden wird hier jedoch nicht der Pixelzustand qualitativ als vorhanden oder fehlend mit null oder eins bewertet. Vielmehr wurde eine graduierter Einstufung jeden Pixels anhand der Form seiner individuellen Füllungskurve vorgenommen. Diese kann mittels polynomischem Koeffizienten, der unten näher erläutert wird, beschrieben werden. Die Häufigkeit, mit der die jeweiligen Pixelwerte im EIT-Bild vorkommen, wurde in Form eines korrespondierenden Histogramms zusammengefasst.

a Methode wie publiziert Die Hinz'sche Methode wurde entwickelt, um die regionale Lungenmechanik anhand des charakteristischen Füllungsverhaltens sowie dessen Verteilung über die Lunge zu ermitteln. Dazu wurde die regionale Änderung des Volumens eines jeden Pixels über der Änderung des globalen Lungenvolumens für die Gesamtlunge abgetragen. Letzteres berechnet sich aus der Summe der atembedingten Impedanzänderungen zwischen Exspiration und Inspiration aller Pixel, die der Lunge zugerechnet werden können [134, 95]. Um eine sinnvolle Gegenüberstellung von regionalem und globalem Tidalvolumen zu ermöglichen, wurden sowohl das regionale als auch das global Tidalvolumina jeweils als Bruchteile von 1 ausgedrückt, also normiert, und einander gegenübergestellt. Den so generierten Messpunktekonzellationen wurden danach Modellfunktionen als Polynome 2. Ordnung der Form

$$y = ax^2 + bx + c$$

mittels Ausgleichsrechnung angepasst. Dabei stellt a den polynomischen Koeffizienten des quadratischen Terms dar, der die Linearität einer Modellfunktion und damit das Füllungsverhalten beschreibt. Die Qualität der den Pixel-Kurven angepassten Polynom wurde bestimmt. Sie wurde als gut und repräsentativ für die gemessenen EIT-Punktekonzellationen angesehen, wenn gemäß der Methode der kleinsten Quadrate das Quadrat des Korrelationskoeffizienten $R^2 \geq 0,9$ betrug. Kurven mit einem $R^2 < 0,90$ wurden verworfen. Entsprechend Abbildung 2.9, die der Originalpublikation von Hinz et al. entnommen wurde, weist ein polynomischer Koeffizient von um die Null auf ein normales regionales Füllungsverhalten der Lunge hin, welches über weite Strecken dem der Gesamtlunge folgt. Positive Werte deuten auf eine gegenüber der Gesamtlunge initial verzögerte Belüftung der entsprechenden Lungenregion hin, was auf ein atemzugsweises Öffnen instabiler Lungeneinheiten, ein tidal recruitment hinweist. Negative a -Werte hingegen sind ein Indiz für eine im Laufe des Atemzuges abnehmende Befüllung mit Atemgasen der betreffenden Lungenregion. Letztere

ist laut Hinz typisch für eine Lungenüberdehnung. Das Spektrum an polynomischen Koeffizienten von negativ bis positiv bestimmt die Farbskala der Pixel des EIT-Bildes. Prozentwerte, die die relativen Anteile der verschiedenen Lungenzustände im EIT-Bild zum Ausdruck bringen würden, wurden von Hinz nicht ermittelt.

b Modifizierte und erweiterte Methode

- Statt wie von den Autoren beschrieben, wurde je PEEP-Stufe nicht nur ein einziger Atemzug, sondern mindestens 10 Atemzüge für die Berechnung herangezogen.
- Die Berechnungen wurden auf Basis des EIT-Summensignals aus den Pixeln der ROI_{Max} und der ROI_{CT} durchgeführt.
- Zusätzlich zu den Histogrammen, die die Bildinformation der jeweiligen Schweine kondensieren, wurden die Werte aller Schweine in entsprechenden Histogrammen für jede PEEP Stufe zusammengefasst, um die Füllungscharakteristik der gesamten Kohorte besser erfassen zu können.

2.5 Datenanalyse Lungenultraschall

In den Ultraschallbildern wurde normal belüftetes Lungengewebe zum einen durch Lungengleiten, zum anderen durch das Vorhandensein von A-Linien erkannt, wohingegen Atelektasen durch Gewebskonsolidierungen mit eingeschlossenen Bronchiogrammen charakterisiert wurden [269, 277]. Bei jedem Schritt des Protokolls wurde die Anwesenheit oder das Fehlen von Atelektasen für jeden der Quadranten für jedes der Tiere dokumentiert.

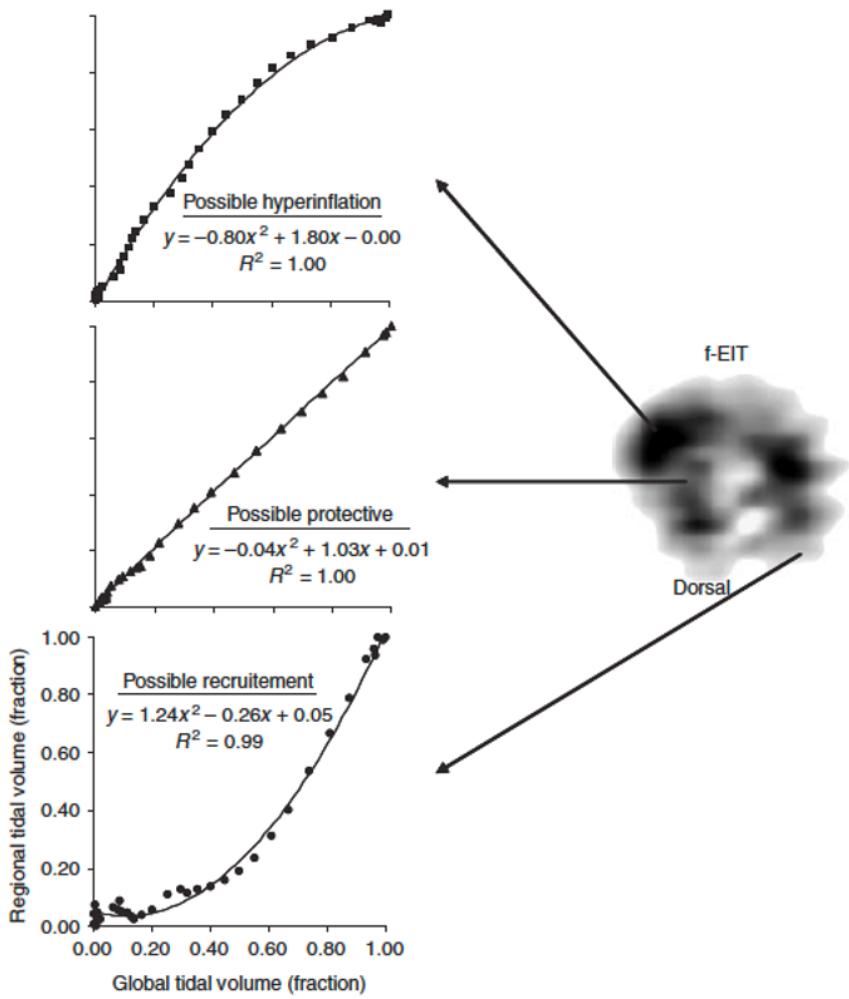


Abbildung 2.9: Legende wie von Hinz publiziert [134]: Three examples out of 274 different regional polynomial coefficients in one mechanically ventilated patient suffering from pneumonia. Regional polynomial coefficients were calculated from plots of regional tidal volume vs. global tidal volume obtained by EIT in the sixth intercostal thoracic plane and fitted to a polynomial of second degree ($y = ax^2 + bx + c$, with a the polynomial coefficient of second degree).

2.6 Analyse der globalen Lungenfunktionsparameter

2.6.1 Volumetrische Kapnographie

Aus den aufgezeichneten Fluss- und CO₂-Daten wie sie in Abbildung 2.10 dargestellt sind, wurden unter Verwendung des Softwareprogramms Flowtool™ Viewer (Philips Respironics, Philadelphia, PA, USA) zunächst volumetrische Kapnogramme erstellt, um diese dann gemäß den in [270, 268, 271] näher beschriebenen Methoden wie folgt zu analysieren:

Abbildung 2.11 zeigt in ihrem Teil A die Phasen des volumetrischen Kapnogramms und im Teil B die aus dieser Kurve berechneten Parameter.

Die CO₂-Elimination pro Atemzug ($V_{T\text{CO}_2\text{ br}}$) wurde durch Integration der Fläche unter der Kapnographiekurve ermittelt (siehe grüne Fläche in Abbildung 2.11). $P_{A\text{CO}_2}$, der mittlere alveoläre CO₂-Partialdruck ($P_{A\text{CO}_2}$), wurde als Mittelpunkt der Steigung der Phase III bestimmt und $P_{\bar{E}\text{CO}_2}$, der mittlere exspiratorische CO₂-Partialdruck, wie folgt berechnet (siehe Abb. 2.11 A und B):

$$P_{\bar{E}\text{CO}_2} = \frac{V_{T\text{CO}_2\text{ br}}}{V_T} \cdot (P_{\text{barometrisch}} - P_{\text{Wasserdampf}}). \quad (2.6)$$

Der *physiologische Totraum*, der auch funktioneller Totraum genannt wird und sich aus dem anatomischen und alveolären Totraum zusammensetzt (siehe Abb. 2.10), wurde gemäß Bohr'scher Originalformel berechnet als

$$V_{D_{\text{phys}}} = \frac{V_{D_{\text{Bohr}}}}{V_T} = \frac{P_{A\text{CO}_2} - P_{\bar{E}\text{CO}_2}}{P_{A\text{CO}_2}}. \quad (2.7)$$

Üblicherweise wird er als Bruchteil des Tidalvolumens angegeben und daher die Formel entsprechend umgestellt.

$$\frac{V_{D_{\text{Bohr}}}}{V_T} = \frac{P_{A\text{CO}_2} - P_{\bar{E}\text{CO}_2}}{P_{A\text{CO}_2}} \quad (2.8)$$

In diesem Zusammenhang interessieren auch noch die folgenden Verhältnisse aus Toträumen und den jeweiligen Anteilen des Tidalvolumens:

1. das Verhältnis aus Atemwegstotraum und Tidalvolumen

$$\frac{V_{D_{\text{AW}}}}{V_T}$$

2. sowie das Verhältnis aus alveolärem Totraum und alveolärem Tidalvolumen

$$\frac{V_{D_{\text{ALV}}}}{V_{T_{\text{ALV}}}}$$

Letzteres wurde bestimmt, indem man von $V_{D_{\text{Bohr}}}$ den Totraum der Atemwege $V_{D_{\text{AW}}}$ abzog und den so erhaltenen alveolären Totraum durch das entsprechende alveoläre Tidalvolumen teilte. Somit ergab sich der Bohr'sche *alveoläre Totraum* aus dem folgenden Verhältnis

$$\frac{V_{D_{\text{ALV, Bohr}}}}{V_{T_{\text{ALV}}}}.$$

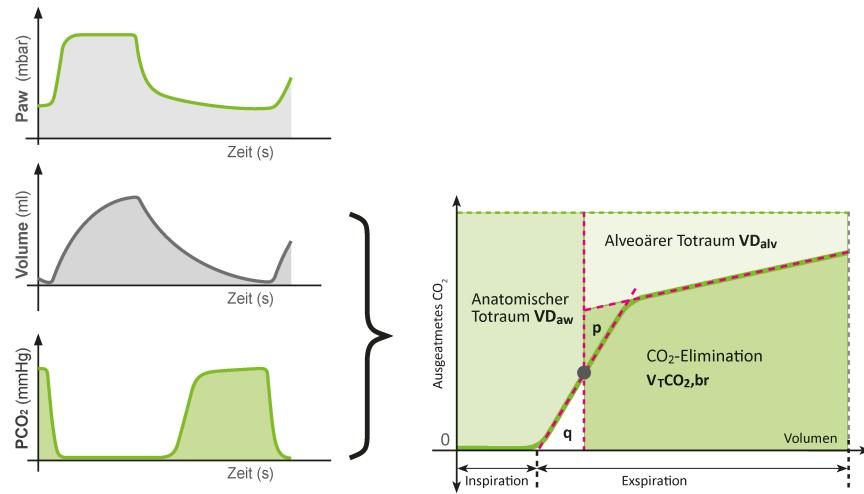


Abbildung 2.10: Gegenüberstellung von Zeit- und volumenbasierter Kapnographie. Im linken Teil sind die Verläufe von Atemwegsdruck (P_{AW}), Atemzugvolumen (V_T) sowie Kohlendioxydpartialdruck in den Atemgasen (PCO_2) über die Zeit abgetragen, während im rechten Teil das sich daraus ableitete volumetrische Kapnogramm zu sehen ist. Detaillierte Erläuterungen zu den genannten Toträumen finden sich im Text dieses Abschnittes sowie in [34, 35]

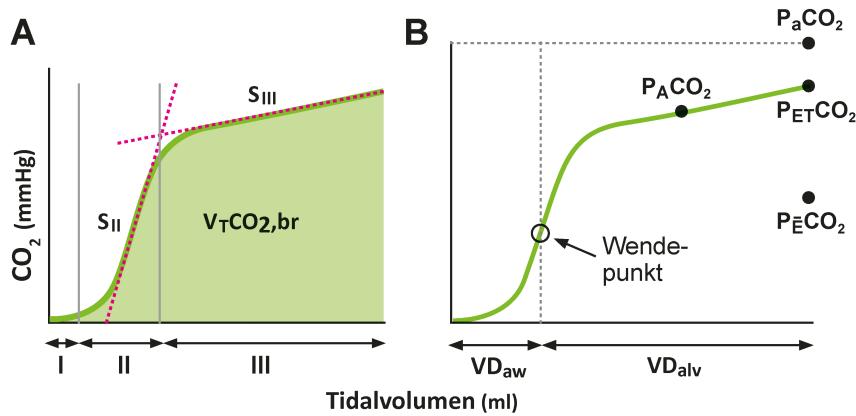


Abbildung 2.11: In Teil A werden die drei Phasen des Kapnogramms sowie die beiden Tangenten mit den Steigungen S_{II} und S_{III} dargestellt. Im Teil B sind die klinisch wichtigen CO_2 -Partialdrücke zusammen mit dem Wendepunkt eingezeichnet. Letzterer markiert den Übergang vom Atemwegs- zum alveolären Kompartiment der Lunge und damit auch den Übergang von Konvektion zu Diffusion. Detaillierte Erläuterungen zu den genannten Partialdrücken finden sich im Text dieses Abschnittes sowie in [34, 35]

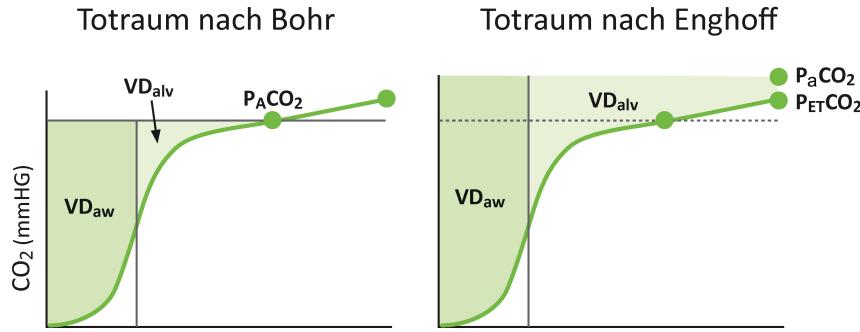


Abbildung 2.12: Gegenüberstellung der Toträume nach Bohr und Enghoff. Letzter ist deutlich größer, da er anders als bei Bohr noch zusätzlich die Differenz zwischen P_{ACO_2} und P_aCO_2 , die sich aus dem Rechts-Links-Shunt innerhalb der Lungen ergibt, mit einschließt. Er ist damit kein Totraum im eigentlichen Sinne, sondern eher ein globaler Indikator für Ineffizienzen des Gasaustausches aufgrund von Toträumen und Shunteffekten. Details hierzu finden sich in [34, 35].

Die beiden Toträume nach Bohr und Enghoff werden in Abbildung 2.12 einander gegenübergestellt.

Der *Enghoff'sche Totraum* ($V_{D_{Eng}}$) (siehe Abb. 2.12) ist jedoch kein Totraum im eigentlichen Sinne, sondern eher ein Indikator für die globale Ineffizienz des Gasaustausches, weil er über den P_aCO_2 auch Shunt-Effekte mit in die Berechnung einschließt. Er wurde berechnet, indem der alveoläre P_{ACO_2} der originären Bohr-Formel durch den arteriellen P_aCO_2 -Wert aus einer Blutgasanalyse wie folgt ersetzt wurde:

$$V_{D_{Eng}} = V_T \cdot \frac{P_aCO_2 - P_{\bar{E}CO_2}}{P_aCO_2}. \quad (2.9)$$

Auch dieser Totraum wird zumeist als Bruchteil des Tidalvolumens angegeben und daher die Formel wie oben entsprechend umgestellt

$$\frac{V_{D_{Eng}}}{V_T} = \frac{P_aCO_2 - P_{\bar{E}CO_2}}{P_aCO_2}. \quad (2.10)$$

Der Enghoff'sche alveoläre Totraum errechnete sich analog als

$$\frac{V_{D_{ALV, Eng}}}{V_{T_{ALV}}}.$$

2.6.2 Lungenmechanik

Aus den aufgezeichneten Atemwegsfluss- und Druckdaten wurden nach Abschluss der Versuche die inspiratorische Druckamplitude, der sogenannte *Driving Pressure* (P_D), als folgende Differenz berechnet:

$$P_D = P_{plateau} - \text{PEEP}_{total}. \quad (2.11)$$

Die Dehnbarkeit des respiratorischen Lungen-Thorax-Systems, auch als Compliance des respiratorischen Systems (C_{RS}) bezeichnet, wurde als Verhältnis von Tidalvolumen zu P_D bestimmt

$$C_{RS} = \frac{V_T}{P_D} \quad (2.12)$$

und der Atemwegswiderstand (R_{AW}) als

$$R_{AW} = \frac{P_{peak} - P_{plateau}}{\text{inspiratory flow}}. \quad (2.13)$$

2.6.3 Ösophagus- und transpulmonale Drücke

Aus den aufgezeichneten Ösophagus- und Atemwegsdrücken wurde nach Abschluss der Versuche der transpulmonale Druck, also der Druck, der über die Lungen herrscht (P_L), als Differenz aus Atemwegsdruck und Ösophagusdruck (P_{ES}) wie folgt bestimmt:

$$P_L = P_{AW} - P_{ES}. \quad (2.14)$$

Die Terme P_{Lei} und P_{Lee} spiegeln die transpulmonalen Drücke während der inspiratorischen bzw. exspiratorischen Atemunterbrechungen wider, sodass sich daraus der transpulmonale Driving Pressure (P_{DL}) wie folgt berechnen ließ:

$$P_{DL} = P_{Lei} - P_{Lee}. \quad (2.15)$$

Die Elastanz des gesamten respiratorischen Systems (E_{tot}) ist die Summe aus Lungenelastanz (E_L) und Elastanz der Thoraxwand (E_{TW})

$$E_{tot} = E_L + E_{TW}, \quad (2.16)$$

wobei sich diese Elastanzen mittels folgender Quotienten ermitteln lassen:

$$E_{tot} = \frac{P_D}{V_T} \quad (2.17)$$

und

$$E_L = \frac{P_{DL}}{V_T} \quad (2.18)$$

und

$$E_{TW} = \frac{P_{ES_{ei}} - P_{ES_{ee}}}{V_T}. \quad (2.19)$$

2.7 Statistik

2.7.1 EIT-Parameter

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Softwareprogramm R, Version 3.6.1 (R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich).

Die Variablen bei unterschiedlichen PEEP-Werten wurden mit einer ANOVA für wiederholte Messungen verglichen und einem Bonferroni post-hoc-Test unterworfen. Kontinuierliche Variablen werden als Mittelwert \pm SD angegeben. Die Beziehung zwischen den EIT-Variablen EELI, CoV, DRRS und PEEP wurde mittels Mixed-Effekt-Modellen unter Verwendung des R-Pakets *lme4* [18] analysiert.

Die EIT-Messungen und -Berechnungen wurden als abhängige Variablen angesehen, während die PEEP-Werte als Variablen mit fixem Effekt in das Modell aufgenommen wurden. Das jeweilige Tier wurde als *random intercept* behandelt.

Zusätzlich wurde in einigen Fällen auch der ROI-Wert hinzugefügt, um die Interaktion mit den lungenmechanischen Parametern als festen Faktor zu bewerten.

2.7.2 Globalparameter der Lungenfunktion

Diese statistische Auswertung erfolgte mit dem Softwareprogramm R, Version 3.3.3 (R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich).

Zunächst wurden die Mittelwerte einer jeden Variablen für jede PEEP-Stufe und alle Tiere berechnet. Danach wurde, um die Effekte einer Pseudo-Replikation durch Messwiederholungen im selben Tier außer Kraft zu setzen, mit Hilfe des Softwarepaketes *nlme* das Verhältnis zwischen Gas austausch und Lungenmechanik anhand einer Mixed-Effekt Regression ermittelt. Das jeweilige Tier wurde auch hier als *random intercept* behandelt.

Ein ähnlicher Ansatz wurde bei der Anpassung der Varianzanalysemodelle für wiederholte Messungen verwendet, wobei der jeweilige PEEP als unabhängige Variable einfloss. Modellrandwerte (bezogen auf fixe Faktoren) und bedingte Bestimmtheitsmaße für die linearen Regressionsmodelle mit gemischten Effekten wurden mit dem *MuMin*-Paket berechnet [187]. Um potenzielle nichtlineare Beziehungen zwischen Variablen zu untersuchen, wurden quadratische polynomische Regressionsmodelle verwendet. Kontinuierliche Variablen werden als Mittelwert \pm SD angegeben. p-Werte kleiner als 0,05 wurden als statistisch signifikant angesehen.

Die Ergebnisse, die mit den verschiedenen ROIs sowie den unterschiedlichen EIT-Methoden erzielt wurden, wurden rein qualitativ miteinander verglichen. Ein quantitativer statistischer Vergleich bot sich ob der Heterogenität der Ergebnisse nicht an.

TEIL II – Untersuchungen an Probanden und Patienten

Die Beobachtungstudie wurde an der Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie der Universitätsmedizin Rostock sowie am Klinikum Osnabrück nach Zustimmung der Ethikkommission (A2020-0072) und Registrierung im Deutschen Register für klinische Studien (DRKS00021276) durchgeführt.

2.8 Probanden

Um Referenzwerte zu erhalten, wurden 10 lungengesunde Probanden einmalig mittels EIT, aber ohne weitere Zusatzuntersuchungen vermessen.

2.9 Patienten

Nach schriftlichem Einverständnis wurden 10 spontanatmende Patienten mit COVID-19 Pneumonie, die zuvor nicht an chronischen Vorerkrankungen der Lungen litten, eingeschlossen.

2.10 Studienprotokoll

Alle Patienten wurden am Tage des Studieneinschlusses sowie 3 Tage danach unter Spontanatmung gemessen. Zu jedem Messzeitpunkt wurde der subjektive klinische Zustand der Patienten vom untersuchenden Arzt dokumentiert.

Alle EIT- und Ultraschallmessungen wurden jeweils im Sitzen, in Rücken- sowie rechter und linker Seitenlage durchgeführt, wobei hier nur die Bilder in Rückenlage weiter analysiert und präsentiert werden.

Bei den Probanden wurden dieselben Messungen in den Körperpositionen, aber jeweils nur einmal und ohne Ultraschall durchgeführt.

2.11 Datenakquisition

2.11.1 EIT

Alle Messungen wurden mit dem klinischen EIT Monitor Swistom *BB²* (Sentec AG, EIT Branch, Landquart, Schweiz) durchgeführt. Basierend auf Unterbrustumfang, Geschlecht, Körpergröße und Gewicht wurden aus den Rohdaten rund 48 patientenspezifische Bilder pro Sekunde generiert sowie die Areale der rechten und linken Lunge (ROI_{CT}) festgelegt. Sowohl Roh- als auch Bilddaten wurden gespeichert und bildeten die Basis für die im Folgenden dargestellten weiteren Analysen.

2.11.2 Lungenultraschall

Standardisierte Ultraschalluntersuchungen in 6 Feldern eines jeden Hemithorax (parasternal, vordere und hintere Axillarline jeweils kranial und kaudal) wurden mit einem

konvexen Schallkopf (2-5 MHz, Eindringtiefe 12 cm) des Sparq™ Gerätes (Philips Healthcare, Eindhoven, Niederlande) durchgeführt und aufgezeichnet. Dabei wurde der Schallkopf gemäß Expertenkonsensus longitudinal platziert [277].

2.11.3 Gasaustausch

Zu den beiden Untersuchungszeitpunkten wurde bei jedem Patienten der Sauerstoffbedarf in 1 min^{-1} sowie die periphere pulsoxymetrische Sättigung bestimmt. Danach wurden kapilläre Blutproben entnommen und sogleich analysiert.

2.12 Datenanalyse EIT

2.12.1 Bildrekonstruktion und Lungenregionen

Die mittels Herstelleralgorithmen anhand von Geschlecht, Körpergröße, Gewicht und Unterbrustumfang generierten patientenspezifischen EIT-Bilder sowie die Lungenregionen (ROI_{CT}) bildeten die Grundlage für alle folgenden Berechnungen.

Aus den Bildsequenzen von 10 aufeinanderfolgenden Atemzügen wurden tidale EIT-Bilder generiert, indem für jedes Pixel die Differenz der Impedanzen am Ende der Inspiration und am Ende der Exspiration des vorausgegangenen Atemzuges bestimmt wurde. Aus diesen Bildern, die die Amplitude der Atemzüge auf regionaler Basis widerspiegeln, wurden dann die folgenden EIT-Parameter unter Verwendung von Matlab R2018b (The MathWorks, Natick, MA, USA) berechnet:

2.12.2 Berechnung des dynamic relative regional strains

Im Rahmen der Forschungen zu dieser Arbeit wurde schließlich noch eine weitere Methode zur Berechnung der regionalen Belastung des Lungengewebes entwickelt, die nicht mehr der zuvor genannten Referenzierung auf einen bekannten optimalen Lungenzustand bedarf. Stattdessen wurde eine Normierung eingeführt, die eine intra- und interindividuelle Vergleichbarkeit von Patienten, aber auch mit lungengesunden Probanden erlaubt. Diese Methode wurde jüngst ausführlich von Pulletz und Kollegen beschrieben [208]. Daher werden hier nur die wichtigsten Annahmen und Berechnungsschritte kurz dargestellt.

2.12.2.1 Annahmen

Die Gruppe um Frerichs sowie andere Forschergruppen konnten zeigen, dass die atembedingten Impedanzänderungen ΔZ linear mit dem Tidalvolumen V_T korrelieren [14, 176, 96, 183]. Weiterhin lieferten computertomographische Aufnahmen den Beweis, dass die regionalen Impedanzänderungen, die in den Farben der Pixel der EIT-Bilder zum Ausdruck gebracht werden, jeweils den Änderungen des regionalen Lungenvolumens entsprechen [275, 95]. Schließlich wurde auch noch ein linearer Zusammenhang zwischen Änderungen der EELI und denen des end-exspiratorischen Lungenvolumens EELV gefunden [214, 135, 113].

Trotz der genannten Korrelationen können heutige EIT-Geräte weder die Größe der Atemexkursionen noch die Impedanz am Ende der Exspiration (EELI), die dem EELV entsprechen würde, verlässlich quantifizieren. Statt nun Absolutwerte für die atembedingte Impedanzänderung ΔZ sowie die end-exspiratorische Lungenimpedanz EELI als Grundlage für weitergehende Berechnungen zu fordern, was angesichts der heutigen EIT-Technik noch unsinnig erscheinen würde, basiert der hier präsentierte neue Ansatz auf der Annahme, dass in gesunden Lungenarealen ein linearer Zusammenhang zwischen den mittels funktioneller EIT gut messbaren Parametern ΔZ und EELI besteht. Demnach werden große tidale Impedanzänderungen in den Arealen der Lunge erwartet, die bereits ein entsprechend großes Lungenvolumen in Ruhe aufweisen. Basierend auf dieser angenommenen physiologischen Kopplung von regionalem Tidalvolumen und Ruhevolumen sollte sich nun der *dynamic relative regional strain* (DRRS) grundsätzlich berechnen lassen. Absolutwerte des Strains im Sinne der entsprechenden technischen Größe werden also nicht geliefert [78]. Vielmehr soll mit dieser Methode eine Darstellung der Verteilung des Strains innerhalb der Lungen eines jeden Individuums ermöglicht werden. Auch wenn diese Darstellung nur *relative* Strain-Bilder liefert, so sollte sie es dennoch erlauben, Lungenareale mit hohem Strain von denen mit normalem oder niedrigem zu differenzieren.

2.12.2.2 Berechnungen

Der DRRS wurde demnach wie folgt und in der Abbildung 2.13 schematisch dargestellt, berechnet:

Basierend auf den Annahmen im vorherigen Abschnitt 2.12.2.1 ist das Verhältnis von V_T zu EELV in gesunden Lungenabschnitten annähernd linear, d.h.

$$V_T = a \cdot \text{EELV} + b \quad (2.20)$$

für einige nicht-negative Konstanten a und b . Ferner gilt, wenn EELV null ist, was einem totalen Kollaps entspricht, dann sollte auch das Tidalvolumen null sein. Wenn man nun diese Erkenntnis auf die Gleichung (2.20) anwendet, dann impliziert das auch, dass $b = 0$. Daher gilt

$$a = \frac{V_T}{\text{EELV}} \quad (2.21)$$

und damit gilt schließlich auch, dass

$$a = \frac{\Delta Z}{\text{EELI}}. \quad (2.22)$$

Die Formel bringt zum Ausdruck, dass, um in gesunden Lungen den Faktor a konstant halten zu können, die atembedingten Volumenänderungen einer Region mit deren jeweiligen Ruhevolumina korrespondieren müssen.

Wenn man weiter davon ausgeht, dass die atembedingte regionale Belastung des Lungengewebes auch in gesündesten Lungen niemals 0 sein wird, da während der Atmung immer eine gewisse Verformung der Lungenstrukturen stattfindet, kann die idealisierte Impedanzänderung anhand der in Probanden erhobenen EELI-Daten durch Korrelationsanalyse bestimmt werden als

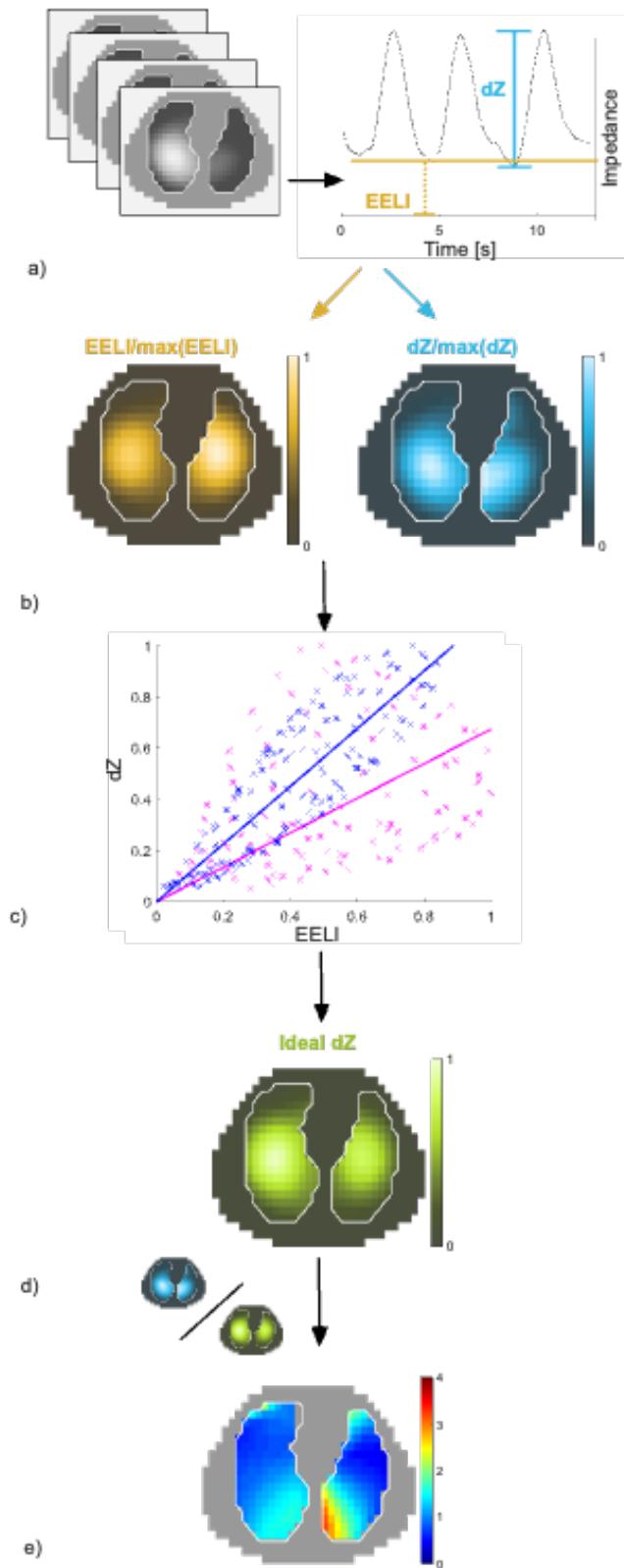


Abbildung 2.13: (Gegenüber) Übersetzung der Legende wie von Pulletz et al. [207] publiziert: Schritte der Strain-Berechnung: (a) eine Serie von EIT-Bildern wird aufgezeichnet und für die weiteren Berechnungen nur Daten von Pixeln aus den jeweiligen Lungenregionen, die mittels CT-Modell bestimmt wurden (ROI_{CT}), verwendet. Daraus werden die atembedingten Impedanzänderungen ΔZ (Anmerkung: Hier im Originalbild wurde fälschlicherweise der Term dZ verwendet, was eine Ableitung nach der Zeit implizieren könnte) eines jeden Pixels atemzugsweise erhoben, während die end-exspiratorische Impedanz EELI als Mittelwert mehrerer Atemzüge bestimmt wird. (b) Die regionale Verteilung von ΔZ und EELI werden auf deren jeweilige Maximalwerte normiert und als Bilder berechnet; (c) für jedes Pixel werden ΔZ und EELI gegeneinander aufgetragen und lineare Regressionsgeraden separat für beide Lungen bestimmt; (d) aus den gemessenen EELI-Werten und den linearen Regressionen werden dann Referenzbilder generiert, die die idealisierte Verteilung von ΔZ zeigen; (e) schließlich werden Bilder des DRRS durch Division des gemessenen Bildes durch das idealisierte Referenzbild erzeugt.

$$\Delta Z_{ideal} = a \cdot EELI. \quad (2.23)$$

Basierend auf dieser idealisierten Strain-Kurve gesunder Lungen wird dann der Strain kranker Lungen als Abweichung von dieser idealtypischen Beziehung berechnet. Die für einen jeweils gemessenen EELI-Wert korrespondierende gemessene Impedanzänderung $\Delta Z_{gemessen}$ weicht demnach von der durch Korrelation ermittelten ΔZ_{ideal} ab. Teilt man nun den gemessenen Wert durch den idealisierten, so erhält man ein Strain-Verhältnis, das wie folgt aussieht:

$$\text{Strain}_{EIT} = \frac{\Delta Z_{gemessen}}{\Delta Z_{ideal}}. \quad (2.24)$$

Dieser letzte Schritt kommt einer Normierung gleich, wodurch der Mittelwert des Strains immer bei 1 liegt. Weiterhin kann man davon ausgehen, dass die Strain-Werte selbst vollkommen gesunder Lungen immer in einem gewissen Maße um das angenommene lineare Verhältnis streuen werden. Gesunde Lungen sollten demnach überwiegend Strain-Werte um 1 und nur vereinzelt pathologisch hohe Werte aufweisen. Daher erscheint es sinnvoll, die Streuung des DRRS in lungengesunden Probanden zu messen und aus deren Häufigkeitsverteilung den oberen Schwellenwert für Normalwerte als den Strain-Wert zu ermitteln, der 97,5% aller Messwerte einschließt. Alle Werte, die darüber liegen, werden als pathologisch hoch angesehen.

2.13 Datenanalyse Lungenultraschall

Die Bildanalyse sowie das Scoring wurde unabhängig von den Ultraschallexperten Gerardo Tusman und Cecilia Acosta in Argentinien durchgeführt. Beiden waren weder in die Behandlung der Patienten eingebunden noch waren ihnen die klinischen Befunde der Patienten bekannt.

2.13.1 Definition von Atelektasen im Ultraschall

Normal belüftetes Lungengewebe wurde anhand des Lungengleitens sowie den A-Linien identifiziert, während subpleurale Konsolidierungen als Atelektasen angesprochen wurden, wenn diese in Verbindung mit den folgenden Zeichen auftraten:

- Abwesenheit von Lungengleiten,
- Vorhandensein mehrerer voneinander getrennter B-Linien,
- Zusammenfließende B-Linien mit Ursprung in der jeweiligen Verdichtung.

2.13.2 Belüftungs-Score

Anhand der folgenden 4 Muster wurde ein Belüftungs-Score für jedes Lungenfeld ermittelt:

Score 0 überwiegend A-Linien und weniger als 3 separate B-Linien

Score 1 wenigstens drei B-Linen oder verschmelzende B-Linien, die weniger als 50% des Bildschirmes einnehmen

Score 2 verschmelzende B-Linien, die mehr als 50% des Bildschirmes einnehmen

Score 3 große Konsolidierungen von mehr als 1 cm Durchmesser.

Aus den Scores aller 12 Lungenfelder wurde dann ein Gesamtscore für jede der beiden Studienzeitpunkte ermittelt [40].

Der Buchstabe *p* (z.B. *B1p*) weist auf eine irreguläre pleurale Linie oder aber kleine (kleiner als 1 cm) Konsolidierungen hin, welche bei COVID-19 Patienten häufig gefunden werden [198]. Die Anzahl dieser *p*-Befunde ging jedoch nicht in die Bewertung ein.

2.14 Statistik

Die statistischen Analysen wurden mittels SigmaPlot™ 12.0 (Systat Software, Inc., San Jose, Kalifornien, USA) durchgeführt. Alle Daten wurden zunächst auf Normalverteilung untersucht und dann ein t-Test für ungepaarte Messungen verwendet, um Unterschiede zwischen Patienten und gesunden Probanden zu detektieren. Ein *t*-Test für gepaarte Messungen wurde durchgeführt, um die jeweils erste Messung der Patienten mit der nachfolgenden zu vergleichen.

Für jede Messung wurde die Anzahl der Pixel, die den DRRS-Schwellenwert überschritt, gezählt und daraus Mittelwerte mit Standardabweichung sowie ein kumulativer Wert abgeleitet. Regressionsanalysen für die Anzahl der Pixel mit DRRS-Werten über dem Schwellenwert und den Lungenultraschall-Befunden wurde mit der Methode der kleinsten Quadrate durchgeführt und der Korrelationskoeffizient berechnet.

p-Werte kleiner als 0,05 wurden als statistisch signifikant angesehen.

Kapitel 3

Ergebnisse

Im nun folgenden Teil I werden die Ergebnisse der Versuche an Schweinen präsentiert. Im Teil II folgen dann die Resultate, die bei Probanden und COVID-19 Patienten gefunden wurden.

TEIL I – Ergebnisse Schweine

Teile dieser Versuchsergebnisse wurden bereits in Auszügen publiziert [269, 115].

3.1 Lungenmechanik, Blutgase und Hämodynamik

Zehn Schweine der Rasse „Landrasse“ im Alter zwischen 3 und 4 Monaten und einem Gewicht von 29 ± 10 kg wurden untersucht. Die beiden aus der Originalpublikation [269] stammenden Tabellen 3.1 und 3.2 präsentieren Beatmungs-, Lungenfunktions- und hämodynamische Parameter sowohl nach Erreichen des ARDS-artigen Lungenzustandes, welcher als Baseline herangezogen wird, als auch unter Beatmung auf den protokollgemäßen PEEP-Stufen.

Der Einfluss des PEEPs beschränkte sich auf die Lungen ohne erkennbaren Effekt auf die Steifigkeit des Thorax.

Der barometrische Druck betrug 760 mmHg und der Wasserdampfdruck wurde mit 47 mmHg angenommen. Bei stabiler Hämodynamik und ausgeprägter Hyperkapnie während des gesamten Versuches wurden die Tiere hypoxisch sobald der PEEP 5 cmH₂O oder weniger betrug. Mit zunehmendem PEEP verbesserte sich die Oxygenierung während die Schlagvolumenvariation deutlich zunahm.

Parameter	Baseline	PEEP							P
		0 cm H ₂ O	5 cm H ₂ O	10 cm H ₂ O	15 cm H ₂ O	20 cm H ₂ O	25 cm H ₂ O	30 cm H ₂ O	
Tidal volume, mL	295 ± 84	303 ± 83	293 ± 86	299 ± 83	300 ± 83	298 ± 84	301 ± 83	297 ± 91	.12
P _{plat} , cm H ₂ O	31.4 ± 5.9	33.3 ± 5.9	34.0 ± 5.6	33.6 ± 4.3	35.5 ± 5.1	40.5 ± 4.7	48.1 ± 7.2	57.6 ± 8.3	< .001
Total PEEP, cm H ₂ O	10.2 ± 0.9	2.3 ± 2.1	6.1 ± 1.0	10.7 ± 1.2	15.9 ± 0.9	20.8 ± 0.7	25.8 ± 0.7	30.6 ± 0.9	< .001
C _{RS} , mL/cm H ₂ O	14.5 ± 5.5	9.9 ± 2.9	10.7 ± 3.6	13.4 ± 4.0	15.8 ± 5.0	15.8 ± 5.3	14.7 ± 6.3	12.2 ± 6.7	< .001
R _{aw} , cm H ₂ O/L/s	27.1 ± 11.1	38.2 ± 7.9	35.5 ± 5.9	25.4 ± 6.4	23.8 ± 4.9	22.1 ± 5.4	22.1 ± 4.6	19.9 ± 7.3	< .001
E _{CW} , cm H ₂ O/dL	1.2 ± 0.7	1.5 ± 0.5	1.7 ± 0.5	1.3 ± 0.5	1.3 ± 0.5	1.4 ± 0.9	1.6 ± 1.0	1.8 ± 1.1	.23
E _L , cm H ₂ O/dL	5.9 ± 1.7	8.9 ± 2.8	7.9 ± 2.5	6.2 ± 1.7	5.2 ± 1.6	5.1 ± 1.7	5.4 ± 1.7	6.9 ± 2.4	< .001
E _{tot} , cm H ₂ O/dL	7.2 ± 2.2	10.5 ± 2.9	9.7 ± 2.9	7.6 ± 2.0	6.5 ± 1.9	6.5 ± 1.9	6.9 ± 2.1	8.7 ± 2.9	< .001

Data are presented as mean ± SD. Analysis of variance P values testing the influence of PEEP in each parameter are included in the last column.
P_{plat} = plateau pressure
C_{RS} = compliance of the respiratory system
R_{aw} = airway resistance
E_{CW} = chest wall elastance
E_L = lung elastance
E_{tot} = total elastance

Tabelle 3.1: Lungenmechanik bei unterschiedlichem PEEP

Parameter	Baseline	PEEP							P
		0 cm H ₂ O	5 cm H ₂ O	10 cm H ₂ O	15 cm H ₂ O	20 cm H ₂ O	25 cm H ₂ O	30 cm H ₂ O	
Gas exchange									
pH	7.20 ± 0.06	7.16 ± 0.06	7.16 ± 0.08	7.20 ± 0.06	7.21 ± 0.07	7.20 ± 0.08	7.23 ± 0.09	7.20 ± 0.06	< .001
P _{aO₂} , mm Hg	126 ± 70	51 ± 22	55 ± 20	106 ± 59	216 ± 124	332 ± 169	549 ± 141	571 ± 56	< .001
P _{(A-a)O₂} , mm Hg	510 ± 66	571 ± 30	570 ± 28	526 ± 61	421 ± 125	305 ± 166	97 ± 129	68 ± 50	< .001
P _{aCO₂} , mm Hg	62 ± 14	73 ± 15	71 ± 12	65 ± 14	61 ± 11	61 ± 13	58 ± 16	59 ± 14	< .001
P _{(A-a)CO₂} , mm Hg	30 ± 8	51 ± 13	46 ± 11	37 ± 11	30 ± 10	29 ± 8	25 ± 5	25 ± 4	< .001
Hemodynamics									
Heart rate, beats/min	122 ± 32	114 ± 26	121 ± 32	120 ± 30	116 ± 34	123 ± 35	128 ± 35	122 ± 36	.83
Mean arterial pressure, mm Hg	93 ± 14	94 ± 30	96 ± 29	95 ± 18	94 ± 18	91 ± 14	81 ± 17	79 ± 14	.058
Cardiac index, L/min/m ²	3.1 ± 1.1	4.8 ± 1.1	3.7 ± 1.1	4.2 ± 0.3	3.6 ± 0.9	3.4 ± 1.3	3.8 ± 1.5	3.0 ± 1.1	.11
Stroke volume variation, %	8 ± 2	7 ± 3	7 ± 2	7 ± 1	9 ± 4	15 ± 6	19 ± 10	30 ± 14	< .001

Data are presented as mean ± SD. Analysis of variance P values testing the influence of PEEP in each parameter are included in the last column.
P_{(A-a)O₂} = alveolar-arterial oxygen difference
P_{(A-a)CO₂} = alveolar-arterial carbon dioxide difference

Tabelle 3.2: Gasaustausch und Hämodynamik bei unterschiedlichem PEEP

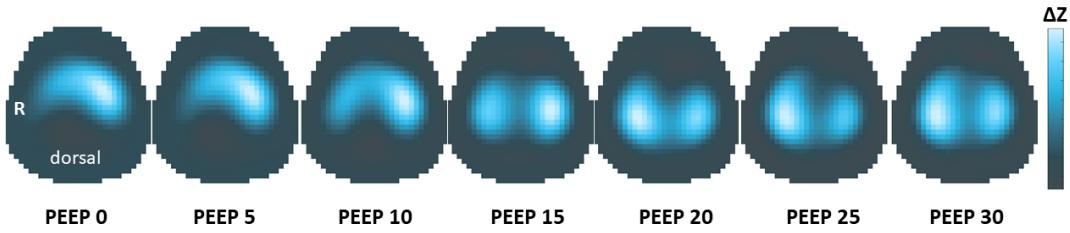


Abbildung 3.1: EIT-Bilder, die die Ventilationsverteilung eines repräsentativen Schweines auf den verschiedenen PEEP-Stufen zeigen. Es sind keine ROIs eingezeichnet.

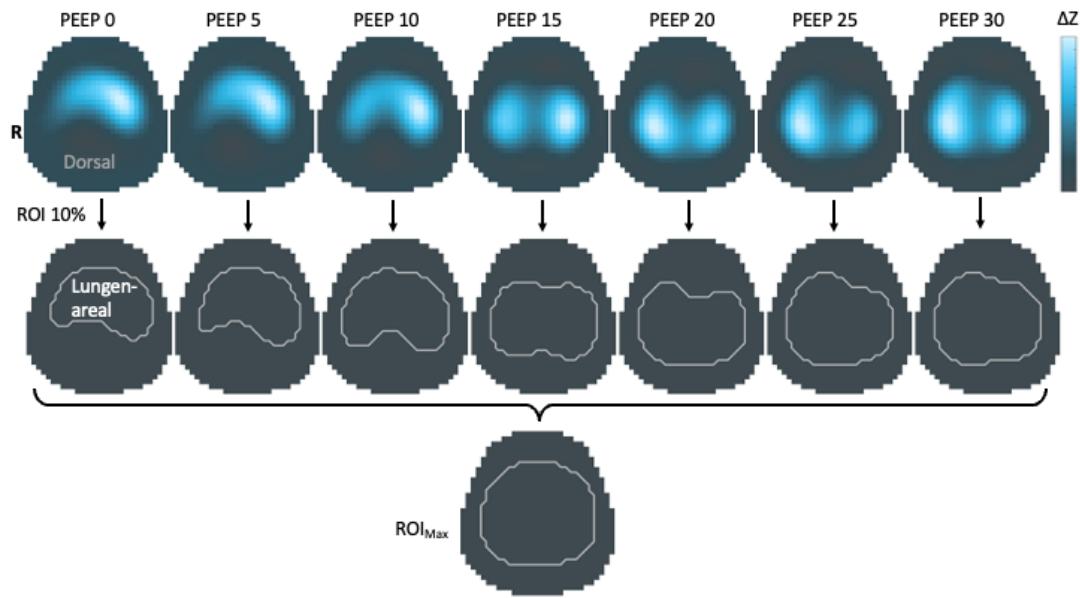


Abbildung 3.2: Gezeigt sind hier in der oberen Zeile zunächst die typischen EIT-Bilder wie sie zuvor bereits präsentiert wurden, die die Ventilationsverteilung auf den verschiedenen PEEP-Stufen abbilden. Darunter sind Konturen gezeigt, die die Fläche der $ROI_{10\%}$ der obigen Bilderauf der jeweiligen PEEP-Stufe demarkieren. Im untersten Bild ist die sich aus der Gesamtheit der gezeigten PEEP-abhängigen $ROI_{10\%}$ ergebende Kontur der ROI_{Max} eines Schweins dargestellt.

3.2 EIT

Aufgrund technischer Probleme mit dem EIT-Gerät konnten verlässliche EIT-Daten nur von 8 Schweinen erhoben werden.

Abbildung 3.1 zeigt die typische Ventilationsverteilung eines ausgewählten Schweines für jede PEEP-Stufe.

3.2.1 Die ROIs

Im folgenden Abschnitt wird die Ventilation auf den unterschiedlichen PEEP-Stufen im Kontext der verschiedenen ROIs dargestellt.

3.2.1.1 $ROI_{10\%}$

In Abbildung 3.2 werden exemplarisch sowohl die funktionellen, EIT-basierten $ROI_{10\%}$ eines repräsentativen Schweines für jede der PEEP-Stufen dargestellt, als auch die daraus abgeleitete ROI_{Max} dieses Schweins präsentiert. Details hierzu finden sich im Methodenteil in Abbildung 2.2 und dem dazugehörigen Text im Abschnitt 2.4.2.1.



Abbildung 3.3: Konturen der individuellen ROI_{Max} eines jeden der 8 Tiere.

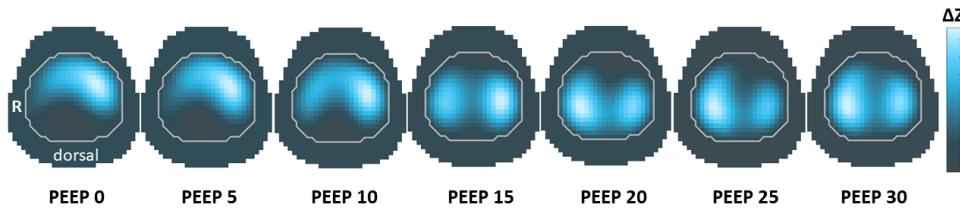


Abbildung 3.4: Ventilationsbilder eines repräsentativen Scheines mit Überlagerung der Konturen der eigenen ROI_{Max} . Es ist deutlich zu erkennen, dass die gesamte Ventilation definitionsgemäß immer nur innerhalb der durch die ROI_{Max} festgeleerten Konturen stattfindet.

3.2.1.2 ROI_{Max}

Abbildung 3.3 zeigt die aus den zuvor individuell ermittelten $ROI_{10\%}$ zusammengesetzten, jeweils etwas unterschiedlichen ROI_{Max} eines jeden der 8 Schweine (S1 – S8).

In Abbildung 3.4 wird beispielhaft die Ventilation auf allen PEEP Stufen innerhalb der ROI_{Max} des Schweines 5 gezeigt.

3.2.1.3 ROI_{Liu}

Da die Methode nach Liu als einzige explizit auch die Berechnung einer funktionellen ROI der Lunge für jedes Tier erwähnt, wird diese spezielle ROI zu Vergleichszwecken hier ebenfalls darstellt, auch wenn sie für weitere Berechnungen von EIT-Parametern, außer für die nach Liu und Ukere, nicht herangezogen werden wird. Sie wird fortan ROI_{Liu} genannt.

Abbildung 3.5 zeigt für jedes der Tiere die ROI_{Liu} , die gemäß den Methoden der Originalarbeit berechnet wurde.



Abbildung 3.5: Konturen der individuellen ROI_{Liu} eines jeden der 8 Tiere.

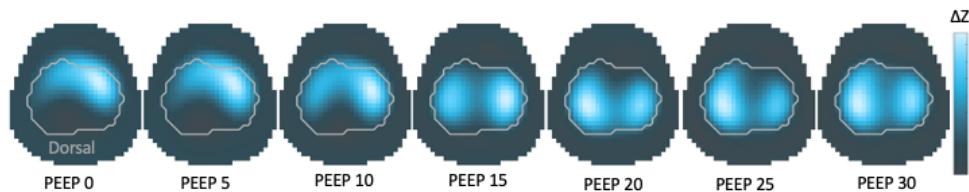


Abbildung 3.6: Gezeigt werden dieselben Ventilationsbilder wie in Abbildung 3.4 des repräsentativen Scheines 1 auf den verschiedenen PEEP-Niveaus mit Überlagerung der Konturen der eigenen ROI_{Liu} des Tieres.

In der nun folgenden Abbildung 3.6 wird beispielhaft für ein Schwein die Ventilation auf allen PEEP-Niveaus dargestellt. Vor allem bei niedrigen PEEPs überschreitet die Ventilation die ventralen Grenzen der ROI_{Liu}.

3.2.1.4 ROI_{CT}

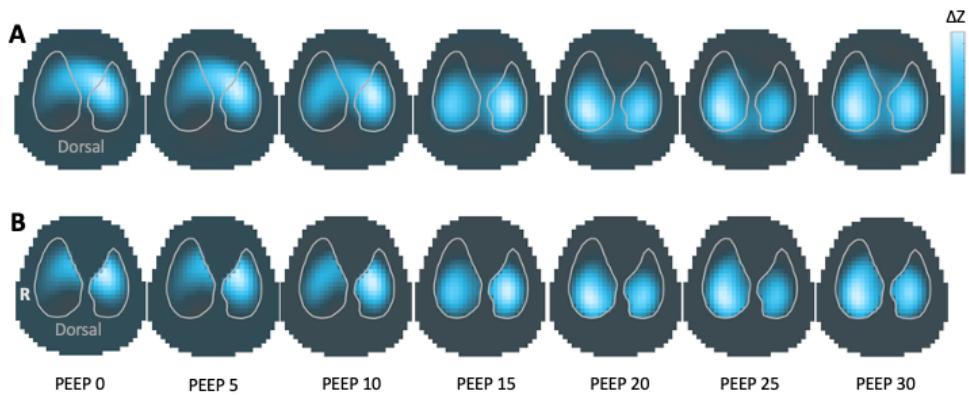


Abbildung 3.7: Die obere Bilderzeile A zeigt Ventilationsbilder desselben Scheines wie in 3.4 und 3.6 mit Überlagerung der stets identischen standardisierten ROI_{CT} für Schweine. Darunter sind in B nur noch die Ventilationsanteile gezeigt, die in diese ROI fallen.

In der Abbildung 3.7 ist die aus einem CT-basierten 3D-Modell des Schweinethorax entwickelte ROI_{CT} für die rechte sowie die linke Lunge zu sehen. Dargestellt sind zunächst die typischen Ventilationsbilder aller PEEP-Stufen mit überlagerter ROI_{CT}. Es ist deutlich erkennbar, dass ein erheblicher Teil der Ventilation nun außerhalb der Grenzen der ROI_{CT} stattfindet. Um den Einfluss speziell der ROI_{CT} auf die Auswahl der Pixel, die die Ventilation repräsentieren, zu verdeutlichen, wird dieselbe Ventilation noch einmal, diesmal aber nur noch innerhalb der ROI_{CT} gezeigt. Sie wirkt wie ausgestanzt (*cookie cutter*).

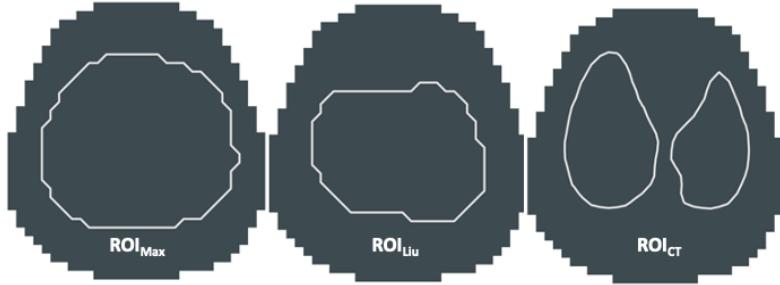


Abbildung 3.8: Gegenüberstellung der verschiedenen ROIs des repärsenativen Schweines 2: links ROI_{Max} , Mitte ROI_{Liu} , rechts ROI_{CT} . Die überdehnungsbedingte ventrale Einschränkung der Ausdehnung der ROI_{Liu} ist deutlich zu erkennen.

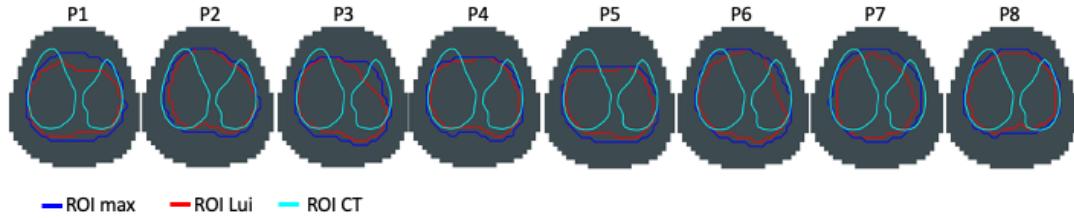


Abbildung 3.9: In dieser Abbildung werden die drei ROIs eines jeden Schweines überlagert dargestellt. Es zeigt sich, dass die ROI_{Liu} mit der ROI_{Max} im dorsalen Bereich nahezu identisch ist, im ventralen Bereich bei allen Schweinen aber kleiner ausfällt. Die ROI_{CT} hingegen weist gegenüber den anderen beiden ROIs einige weitere systematische Unterschiede auf: Sie erscheint zunächst ein wenig nach ventral verschoben, sodass vor allem die ROI der rechten Lunge die beiden anderen ventral übersteigt, dorsal aber den Lungenbereich der anderen Konturen nicht vollständig abdeckt. Ferner sind in der ROI_{CT} sowohl Herz, Wirbelsäule als auch Aorta ausgespart.

Die folgende Abbildung 3.8 stellt die aus der Ventilation abgeleiteten funktionellen ROI_{Max} und ROI_{Liu} des Schweines 5 der CT-basierten ROI_{CT} , die für alle Tiere dieselbe ist, gegenüber.

In Abbildung 3.9 werden alle zuvor dargestellten ROIs eines Schweines über einander projiziert dargestellt, um sowohl Übereinstimmungen als auch Abweichungen sichtbar zu machen. Nur der innerhalb der jeweiligen ROI gelegene Anteil der Ventilation wurde für die Berechnungen der im Folgenden beschriebenen EIT-Parameter berücksichtigt. Daher präsentiert Tabelle 3.3 die Anzahl der Pixel je Schwein, die von den jeweiligen Konturen der entsprechenden ROI eingeschlossen werden. Zusätzlich wird die Anzahl der Pixel aufgeführt, die jeweils zwei ROIs gemeinsam haben und schließlich noch die Anzahl der Pixel, die sich alle drei ROIs teilen.

Die Differenz der Anzahl an Pixeln zwischen ROI_{Max} und ROI_{Liu} betrug im Mittel 72, zwischen ROI_{Max} und ROI_{CT} 106 sowie zwischen ROI_{Liu} und ROI_{CT} 34 Pixel.

ROI	Schwein	Anzahl Pixel									
		1	2	3	4	5	6	7	8	μ	σ
ROI _{Max}		373	340	345	345	328	375	347	348	350	16,0
ROI _{Liu}		281	280	272	283	261	296	265	285	278	11,4
ROI _{CT}		244	244	244	244	244	244	244	244	244	0
Max \cup Liu		281	280	272	283	261	296	265	285	278	11,4
Max \cup CT		230	224	215	226	213	231	221	232	224	7,2
Liu \cup CT		200	192	185	200	185	184	171	198	189	10,1
Max \cup Liu \cup CT		200	192	185	200	185	184	171	198	189	10,1

Tabelle 3.3: Präsentiert werden hier für alle Schweine zunächst die Anzahl der Pixel, die jeweils in die von ROI_{Max} , ROI_{Liu} und ROI_{CT} definierten Lungenkonturen fielen. Ferner wird die Anzahl an Pixeln genannt, die sich jeweils zwei der ROIs bzw. alle ROIs teilen. Hinweis: Definitionsgemäß umfasst die Schnittmenge von ROI_{Max} und ROI_{Liu} für jedes Schwein immer alle Pixel der ROI_{Liu} . Damit definiert die Schnittmenge der beiden kleineren Konturen ROI_{Liu} und ROI_{CT} gleichzeitig auch die Anzahl der Pixel, die allen ROIs gemeinsam ist.

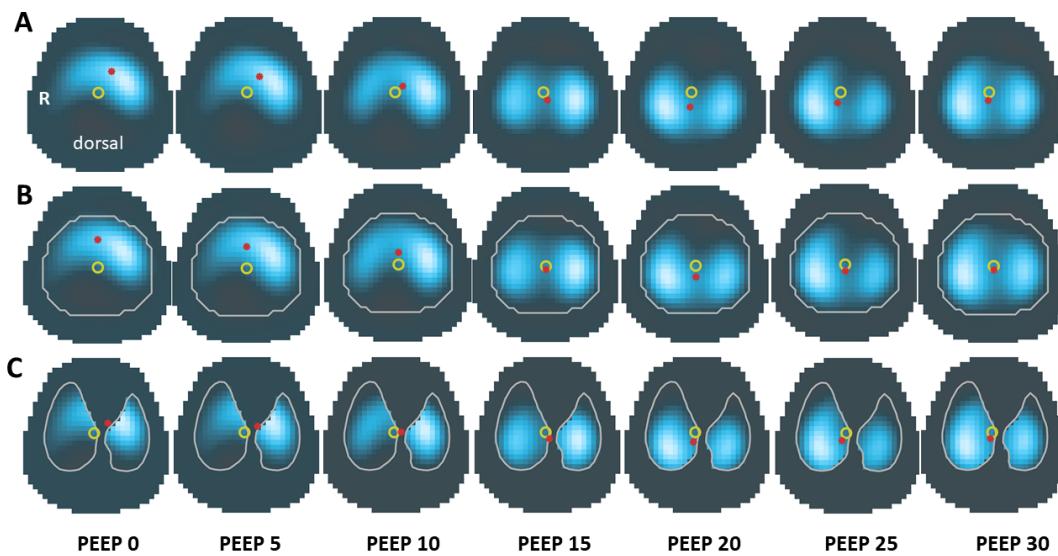


Abbildung 3.10: Gezeigt werden für alle PEEP-Stufen neben dem berechneten (roter Punkt) auch das ideale centre of ventilation (CoV), das hier mit einem gelben Kreis gekennzeichnet ist. In der oberen Zeile **A** wurden keine a-priori Annahmen zu einer möglichen ROI gemacht, in Zeile **B** lag die ROI_{Max} den Berechnungen zugrunde und in **C** die ROI_{CT} .

3.2.2 EIT Parameter

In den nun folgenden Abschnitten werden die Ergebnisse, die für jeden der EIT Parameter gewonnen wurden, zunächst anhand von EIT-Bildern jeweils für ROI_{Max} und ROI_{CT} vorgestellt. Gefolgt werden diese Bilder von Grafiken, die die Resultate quantitativ zusammenfassen. Solche Berechnungen wurden für die ROI_{Liu} nicht gesondert durchgeführt, da die Pixel dieser funktionellen ROI, die bei PEEP 30 cm H_2O im Rahmen des Protokolls sowieso erhoben wurde, bereits in der ROI_{Max} enthalten sind.

3.2.2.1 Centre of ventilation (CoV)

In Abbildung 3.10 werden für ein repräsentatives Schwein die auf jeder PEEP-Stufe ermittelten Positionen des CoVs für die ROI_{Max} denen der ROI_{CT} gegenübergestellt und jeweils verglichen mit den für die jeweilige ROI berechneten idealen CoVs. Zum Vergleich sind in der oberen Zeile zusätzlich sowohl das ideale als auch das für jeden PEEP bestimmte tatsächliche CoV gezeigt für den Fall, dass zuvor keine ROI bestimmt wurde.

Die folgenden Boxplots zeigen jeweils für ROI_{Max} und ROI_{CT} im direkten Vergleich sowohl die Streuung des CoV unter den Tieren als auch dessen systematische Verlagerung durch PEEP zunächst in der schwerkraftabhängigen ventro-dorsalen Richtung (Abbildung 3.11) und darunter dann für die transversale Richtung von rechts nach links (Abbildung 3.12).

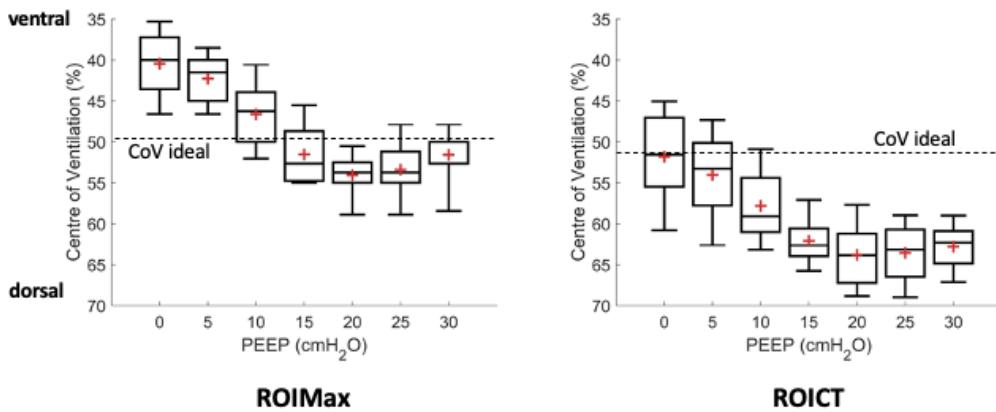


Abbildung 3.11: Ventro-dorsale Position des CoV (bei gleicher Skala) für ROI_{Max} und ROI_{CT} für alle PEEP-Stufen und alle Schweine, wobei die maximal ventrale Position als 0% und die maximal dorsale als 100% definiert wurden. Aus diesem Grund wurde die Achse invertiert und kleiner Werte oben (korrespondierend mit ventral) und größere Werte unten (korrespondierend mit dorsal) abgetragen.

Abbildung 3.12 zeigt die Position der CoV für alle PEEP-Stufen sowohl für ROI_{Max} als auch für ROI_{CT} ähnlich wie zuvor nun aber für die transversale Orientierung von rechts nach links.

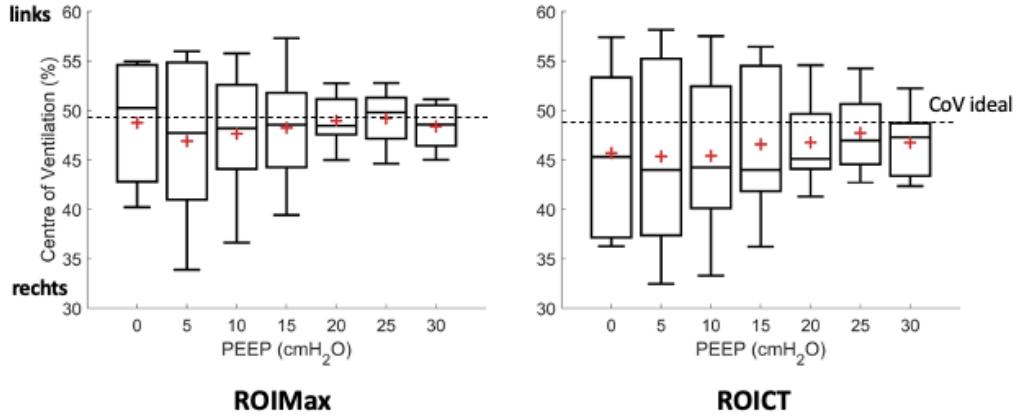


Abbildung 3.12: Transversale Positionen (bei gleicher Skala) des CoVs von rechts nach links für alle PEEP-Stufen und alle Tiere sowohl für ROI_{Max} als auch für ROI_{CT} . Die maximal rechte Position wurde als 0% und die maximal linke als 100% festgelegt.

Als inhaltliche Überleitung zum EIT-Parameter Strain stellt die Originalabbildung 3.13 aus der Publikation von Goginat [115] für alle Tiere die PEEP-bedingten Änderungen der end-exspiratorischen Lungenimpedanz den Änderungen der dorsoventralen Position des Centres of Ventilation gemäß Yoshida [293] gegenüber. Dabei werden die fundamentalen methodischen Unterschiede zwischen diesem und dem CoV gemäß Frerichs [93] nicht im Rahmen dieser Arbeit, sondern im Leserbrief von Frerichs [98] näher erläutert und diskutiert.

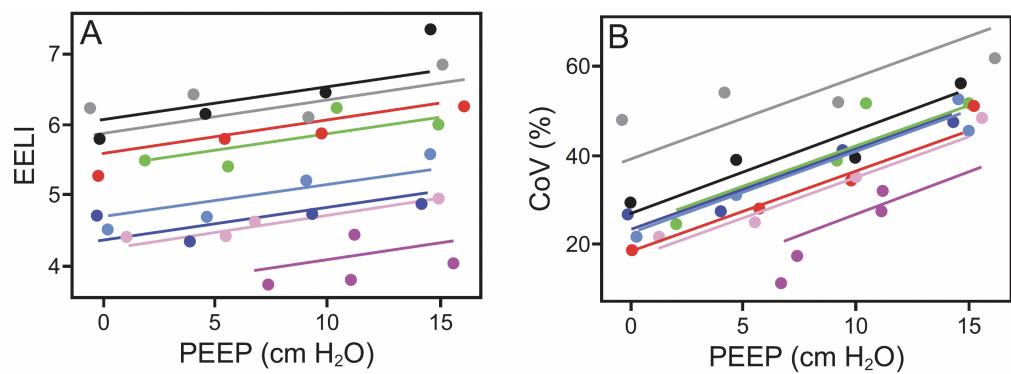


Abbildung 3.13: EELI (A) und CoV nach Yoshida (B) für die PEEP-Stufen 0 - 15 cmH_2O beispielhaft für die ROI_{Max} . Jedes Tier ist durch eine eigene Farbe repräsentiert (Aus Goginat et al. [115]).

3.2.2.2 Strain

Zunächst werden hier eingangs in Abbildung 3.14 die Werte aller Tiere für ΔZ und EELI, also der beiden Faktoren, die zur Strainberechnung herangezogen werden, in der Form von Boxplots als Funktion des PEEPs zusammengefasst.

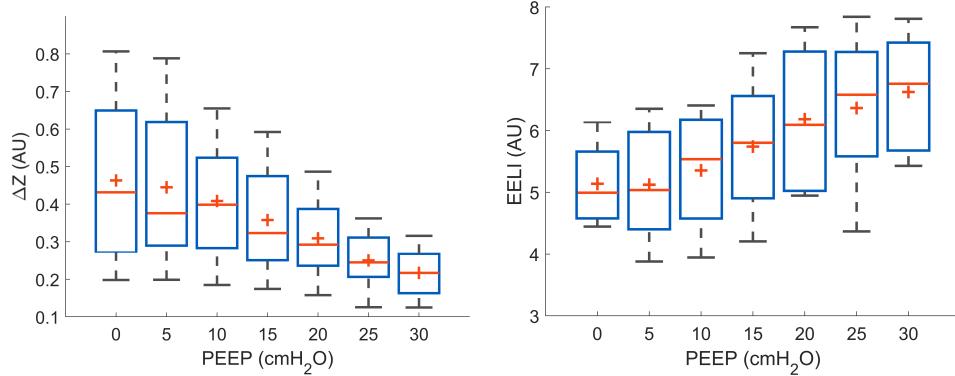


Abbildung 3.14: Boxplots sowohl der tidalen Impedanzänderungen ΔZ (links) als auch der EELI (rechts) als Funktion des PEEPs.

Die nun folgende Abbildung 3.15 zeigt auf individueller Ebene die Korrelationen zwischen ΔZ und PEEP (links) sowie zwischen EELI und PEEP (rechts).

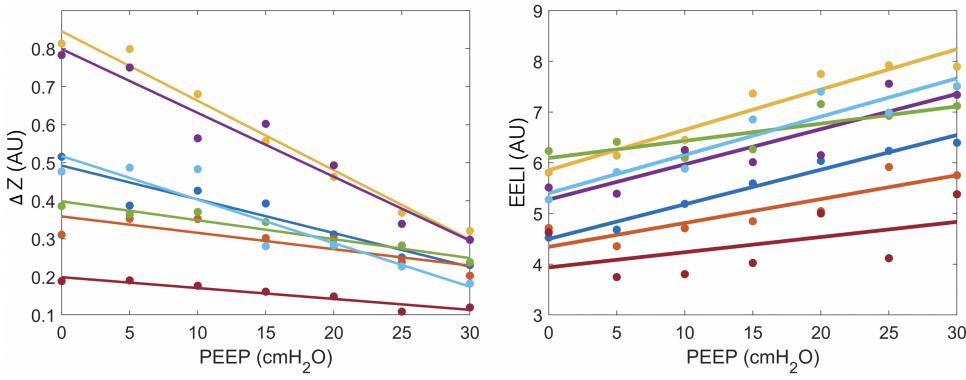


Abbildung 3.15: Korrelationsgeraden eines jeden Tieres für die tidales Impedanzänderung ΔZ und EELI über alle PEEP-Werte.

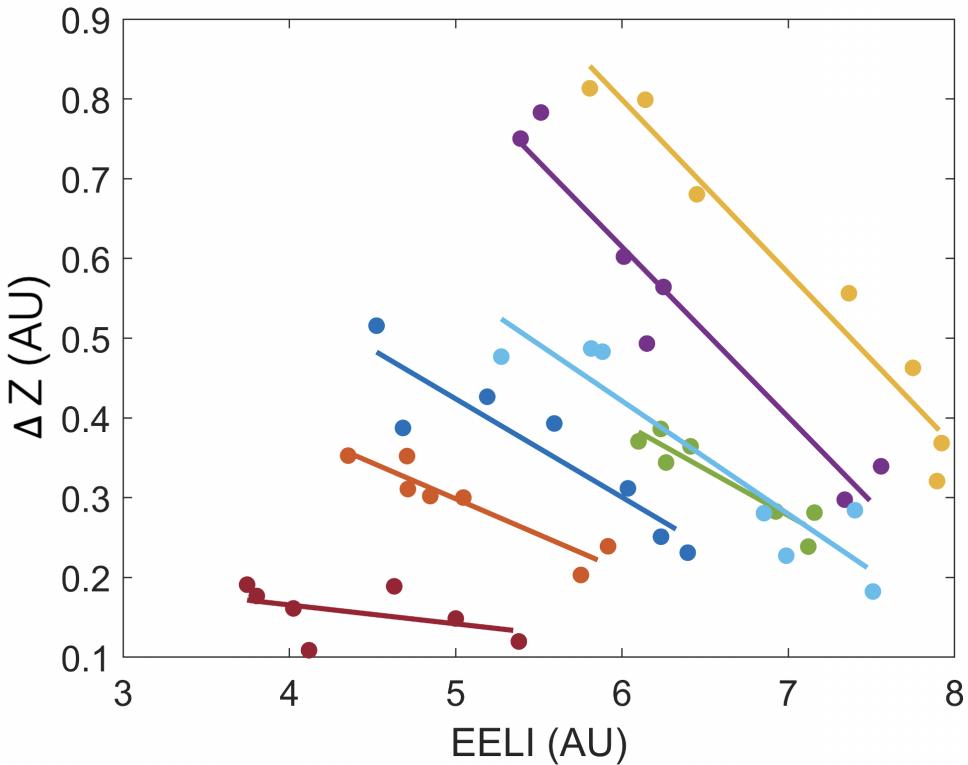


Abbildung 3.16: Gegenüberstellung der tidalen Impedanzänderung ΔZ und EELI mit individuellen Korrelationsgeraden für jedes Tier.

Aus den zuvor dargestellten PEEP-Abhängigkeiten sowohl von ΔZ als auch von EELI lassen sich nun Korrelationen zwischen der tidalen Impedanzänderung ΔZ und der EELI errechnen. Die individuellen Korrelationskuren eines jeden Schweines werden in Abbildung 3.16 gezeigt.

Die Abbildungen 3.17 und 3.18 zeigen beispielhaft für ein Schwein normierte Strain-Maps sowohl für die ROI_{Max} als auch für die ROI_{CT} für jede PEEP-Stufe.

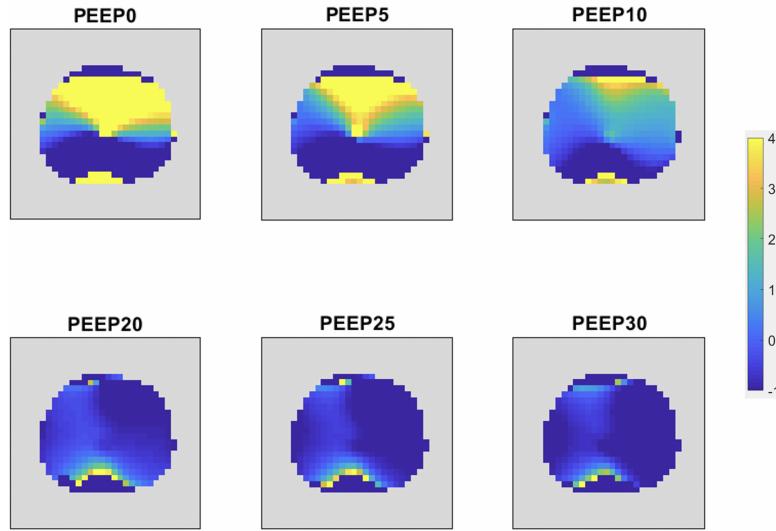


Abbildung 3.17: EIT-basierte Strain-Bilder, die die regionale Verteilung des dynamic relative regional strains (DRRS) für ROI_{Max} und die PEEP-Stufen zeigen. Das Bild für PEEP 15 cmH₂O, dem als optimal deklarierten PEEP, ist nicht dargestellt, weil es der pixelweisen Normierung diente. Die Farbskala repräsentiert die Pixel-Werte des DRRS.

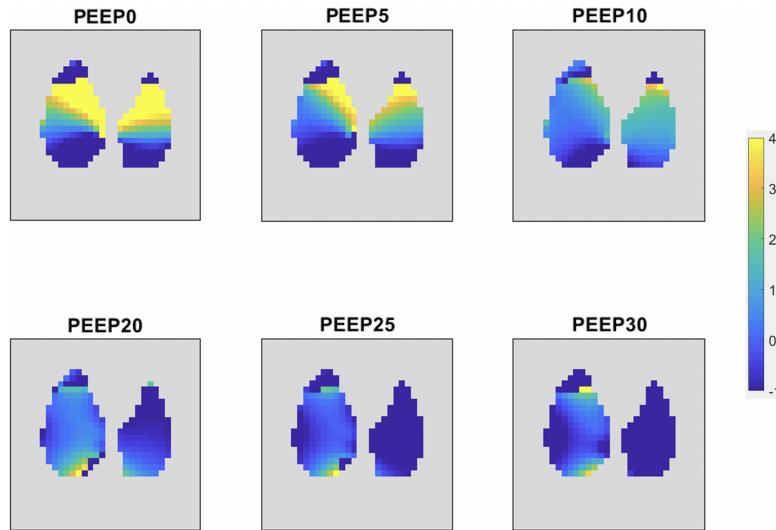


Abbildung 3.18: EIT-basierte Strain-Bilder, die die regionale Verteilung des des dynamic relative regional strains (DRRS) für ROI_{CT} und die PEEP-Stufen zeigen. Das Bild für PEEP 15 cmH₂O, dem als optimal deklarierten PEEP, ist nicht dargestellt, weil es der pixelweisen Normierung diente. Die Farbskala repräsentiert die Pixel-Werte des DRRS.

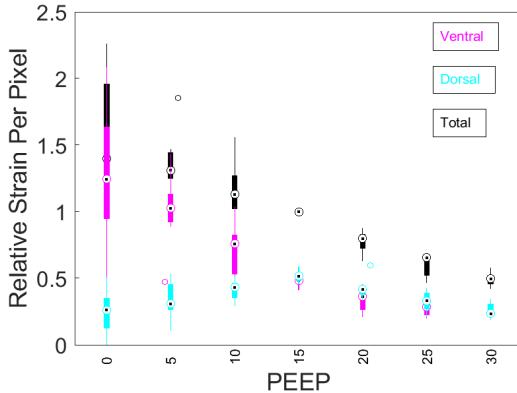


Abbildung 3.19: Boxplot der Strain-Werte für ROI_{Max} für den ventralen, dorsalen und gesamten Lungenbereich.

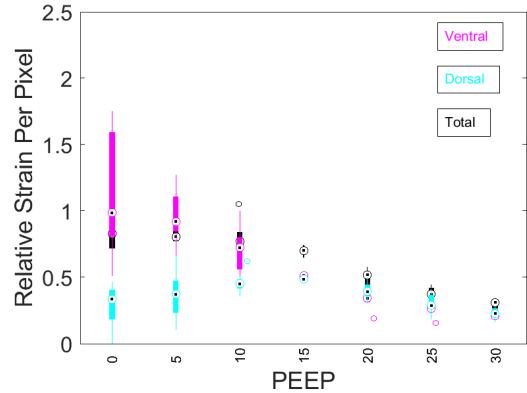


Abbildung 3.20: Boxplot der Strain-Werte für ROI_{CT} für den ventralen, dorsalen und gesamten Lungenbereich.

Die mit den jeweiligen Strain-Bildern korrespondierenden Boxplots der folgenden Abbildungen 3.19 und 3.20 fassen die Strainwerte der ventralen, dorsalen sowie der gesamten Lungenregion für alle Tiere und alle PEEP-Stufen zusammen.

3.2.3 Bekannte EIT-Methoden zum Vergleich

3.2.3.1 Ergebnisse gemäß Liu

Die anhand dieser Methode ermittelten Konturen der Lunge (ROI_{Liu}) wurden bereits zuvor im Abschnitt 3.2.1.3 auf Seite 54 präsentiert.

Die Bilderserien in Abbildung 3.21 und 3.22 zeigen die Lungenzustände überdehnt, rekrutiert und zyklisch rekrutiert, wie sie Liu et al. beschrieben. Die Autoren nahmen dabei an, dass alle als rekrutiert bezeichneten Lungenareale zuvor kollabiert waren.

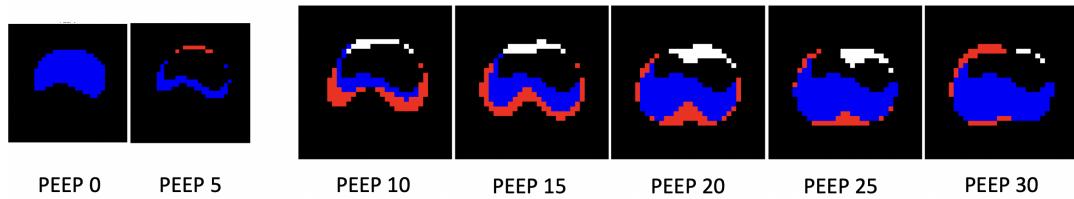


Abbildung 3.21: In Anlehnung an die Originalarbeit von Liu werden hier beispielhaft für ein Schwein die Lungengebiete mit Überdehnung (overdistended) in weiß, die rekrutierten (recruited) in blau und die zyklisch rekrutierten (tidally recruited) in rot für die PEEP-Stufen 10 bis 30 cmH₂O dargestellt. Die hier ebenfalls aber kleiner präsentierten Bilder bei PEEP 0 und 5 cmH₂O dienen lediglich als Referenzen für die Berechnungen. Details hierzu finden sich unter 2.4.4.1 oder in der Originalarbeit von Liu [166].

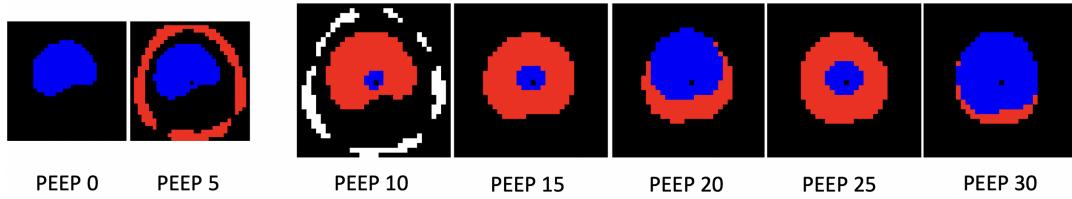


Abbildung 3.22: Abbildung wie zuvor, jedoch für ein Schwein, bei dem die entsprechenden Berechnungen nicht funktioniert haben. Es zeigt sich der Einfluss des implausiblen Referenzbildes bei PEEP 5 cmH₂O auf die Bilder bei höheren PEEP-Werten. Details hierzu finden sich unter 2.4.4.1 oder in der Originalarbeit von Liu [166].

Die folgenden Boxplots in Abbildung 3.23 fassen für alle Tiere (mit brauchbaren EIT-Referenzbildern) und alle PEEP-Stufen die zuvor bildlich dargestellten Lungenzustände quantitativ zusammen.

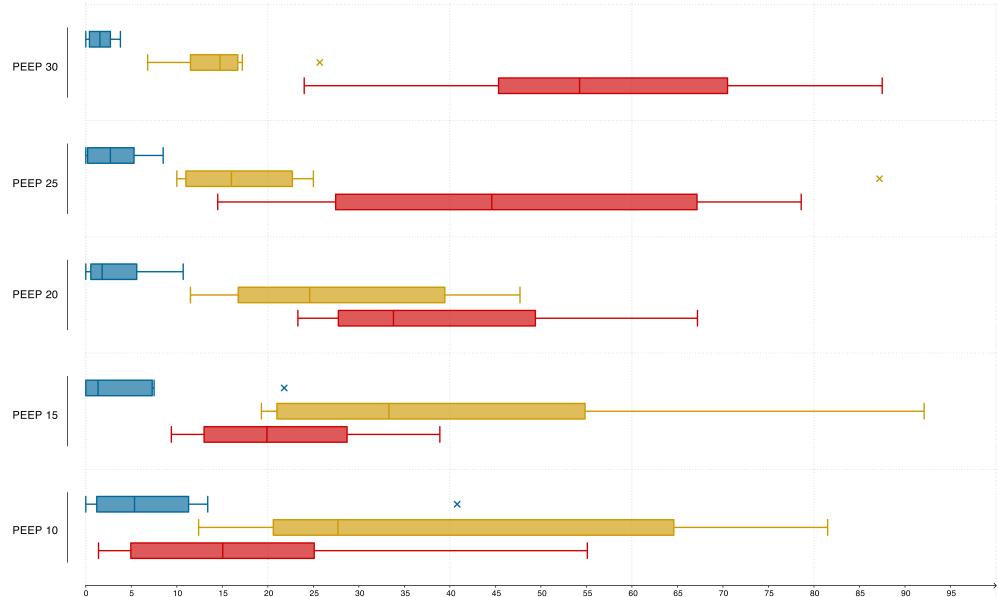


Abbildung 3.23: Die Lungenzustände overdistended (blau), tidal recruitment (gelb) und recruitable (rot) gemäß Liu werden hier als Funktion des PEEPs für die ROI_{Liu} dargestellt. Werte für PEEP 0 cmH₂O werden nicht präsentiert, da die korrespondierenden EIT-Rohdaten die niedrigsten Impedanzwerte des gesamten Studienverlauf enthielten und daher als fixe Minimalreferenz für die Rekonstruktion der EIT-Bilder verwendet wurden. Ferner fehlen hier methodenbedingt auch die Bilder für PEEP 5 cmH₂O, da diese als Referenzbilder für die pixelweise Ermittlung der Lungenzustände herangezogen wurden. Details zu den jeweiligen Referenzierungen finden sich im Abschnitt 2.4.4.1 oder in der Originalarbeit von Liu [166].

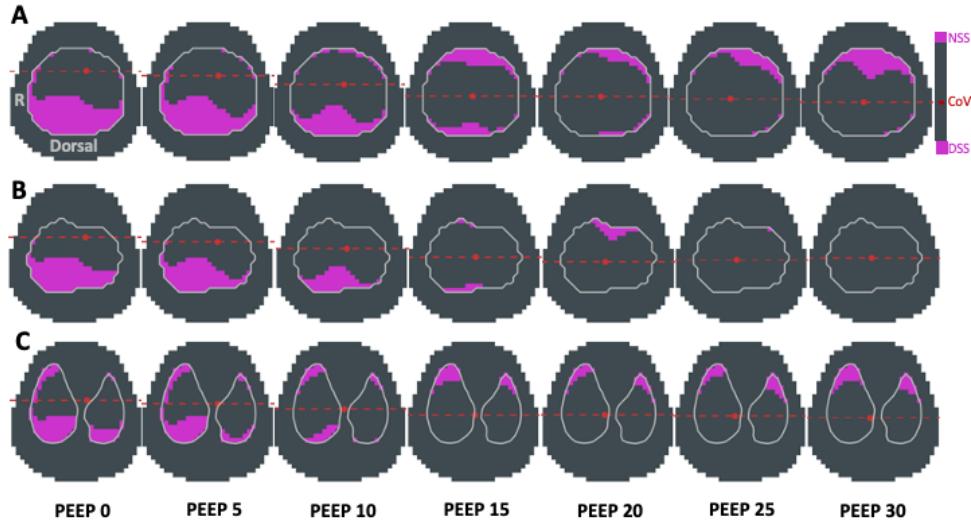


Abbildung 3.24: Dargestellt sind für ein repräsentatives Schweine in (A) für ROI_{Max} , in (B) für ROI_{liu} und in (C) für ROI_{CT} die dependent und die non-dependent silent paces als Funktion des PEEPs. Bei allen Bildern ist ebenfalls das CoV markiert.

3.2.3.2 Ergebnisse gemäß Ukere

Abbildung 3.24 präsentiert die silent spaces für ROI_{Max} , ROI_{liu} und ROI_{CT} im direkten Vergleich. Dargestellt sind am Beispiel eines repräsentativen Schweines die schwerkraftabhängigen (dependent) und -unabhängigen (non-dependent) silent spaces, die innerhalb der ROI_{Max} ermittelt wurden. Denen gegenübergestellt sind diejenigen silent spaces, die innerhalb der ROI_{liu} und ROI_{CT} gefunden wurden.

Die darauf folgende Abbildung 3.25 stellt die für die ROI_{Max} aller Tiere gemittelten Werte der silent spaces auf jeder PEEP-Stufe denen der mittels ROI_{liu} und ROI_{CT} ermittelten Ergebnisse vergleichend gegenüber.

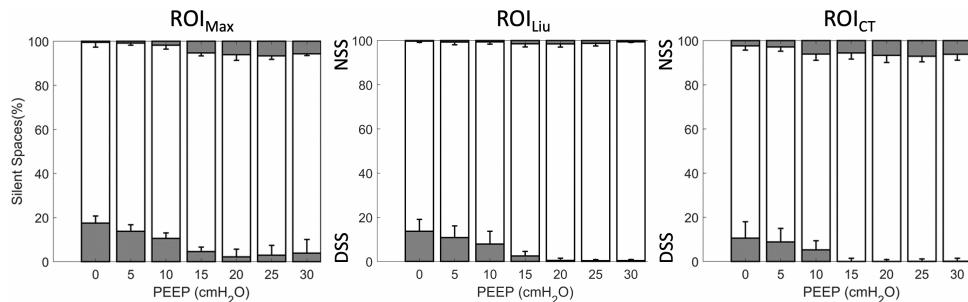


Abbildung 3.25: Vergleichende Darstellung der gemittelten silent spaces nebst Standardabweichungen aller Schweine für alle ROIs und PEEPs. NSS steht für non-dependent und DSS für dependent silent spaces.

In der darauf folgenden Tabelle 3.4 werden für ROI_{CT} die schwerkraftabhängigen dependent silent spaces als Funktion des gewählten Schwellenwertes für alle PEEP-Stufen präsentiert. Die Werte des Schwellenwerts 10% sind hervorgehoben, weil dieser Schwellenwert dem entspricht, der sowohl in der Literatur als auch in dieser Arbeit verwendet wurde. In Tabelle 3.5 werden die entsprechenden Werte der non-dependent silent spaces vorgestellt.

Schwellenwert	PEEP						
	0 cmH ₂ O	5 cmH ₂ O	10 cmH ₂ O	15 cmH ₂ O	20 cmH ₂ O	25 cmH ₂ O	30 cmH ₂ O
5 %	4,6 ± 3,5	3,9 ± 3,0	1,7 ± 1,4	0,3 ± 0,4	0,1 ± 0,1	0,1 ± 0,3	0,3 ± 0,5
10 %	9,7 ± 6,5	8,6 ± 5,2	5,1 ± 4,0	1,3 ± 1,5	0,6 ± 0,7	0,7 ± 0,8	1,1 ± 1,2
15 %	15,5 ± 8,0	14,4 ± 6,4	8,7 ± 6,5	3,0 ± 3,3	1,7 ± 1,7	1,7 ± 1,6	2,5 ± 2,2
20 %	20,7 ± 9,5	19,2 ± 7,9	12,4 ± 7,7	5,2 ± 5,1	3,2 ± 3,1	3,2 ± 2,6	4,2 ± 3,0
25 %	26,1 ± 10,0	23,9 ± 9,2	16,3 ± 8,6	8,2 ± 6,6	5,2 ± 4,6	5,1 ± 3,5	6,3 ± 3,7

Tabelle 3.4: Prozentsätze der dependent silent spaces für alle PEEP-Stufen als Funktion des gewählten Schwellenwertes. Die Werte, die mit einem Schwellenwert von 10% ermittelt wurden, sind hervorgehoben, da dieser Grenzwert nicht nur in dieser Arbeit, sondern auch in der Literatur üblicherweise verwendet wird.

Schwellenwert	PEEP						
	0 cmH ₂ O	5 cmH ₂ O	10 cmH ₂ O	15 cmH ₂ O	20 cmH ₂ O	25 cmH ₂ O	30 cmH ₂ O
5 %	1,1 ± 1,1	1,4 ± 1,4	3,1 ± 1,5	3,5 ± 1,2	3,7 ± 2,1	3,6 ± 1,7	3,3 ± 1,6
10 %	2,9 ± 2,3	3,7 ± 2,5	6,3 ± 2,6	7,2 ± 2,7	7,4 ± 3,0	7,2 ± 2,3	6,6 ± 2,4
15 %	5,3 ± 3,8	6,9 ± 3,4	9,5 ± 3,2	10,8 ± 3,2	11,1 ± 3,3	10,8 ± 2,6	10,0 ± 2,6
20 %	8,3 ± 4,4	10,5 ± 4,2	12,5 ± 3,8	14,2 ± 3,5	14,3 ± 3,6	14,3 ± 2,9	13,0 ± 2,7
25 %	11,2 ± 4,4	13,5 ± 4,7	15,6 ± 4,1	17,6 ± 3,7	17,6 ± 3,8	17,5 ± 3,1	16,1 ± 2,8

Tabelle 3.5: Prozentsätze der non-dependent silent spaces für alle PEEP-Stufen als Funktion des gewählten Schwellenwertes. Die Werte, die mit einem Schwellenwert von 10% ermittelt wurden, sind hervorgehoben, da dieser Grenzwert nicht nur in dieser Arbeit, sondern auch in der Literatur üblicherweise verwendet wird.

3.2.3.3 Ergebnisse gemäß Costa

In diesem Abschnitt werden die mittels der Methode Costa erhaltenen Ergebnisse dargestellt.

In den EIT-Bildern der Abbildung 3.26 werden am Beispiel eines repräsentativen Schweines die relativen Anteile von Überdehnung und Kollaps innerhalb der ROI_{Max} denen der ROI_{CT} gegenübergestellt.

Die Abbildung 3.27 zeigt die gemittelten Prozentsätze von Überdehnung und Kollaps aller Tiere für ROI_{Max} und ROI_{CT} für alle PEEP-Stufen.

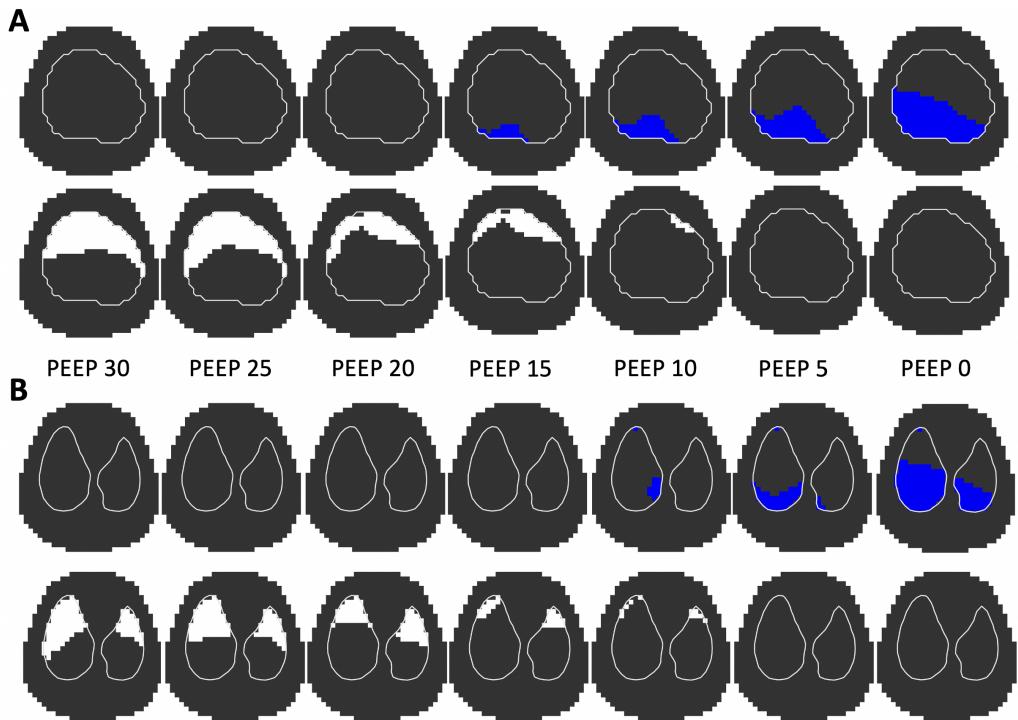


Abbildung 3.26: Die Abbildung präsentiert die Lungenzustände kollabiert (blau) und überdehnt (weiß) für ein repräsentatives Schwein für alle PEEP-Stufen innerhalb der ROI_{Max} (A) und der ROI_{CT} (B) im direkten Vergleich.

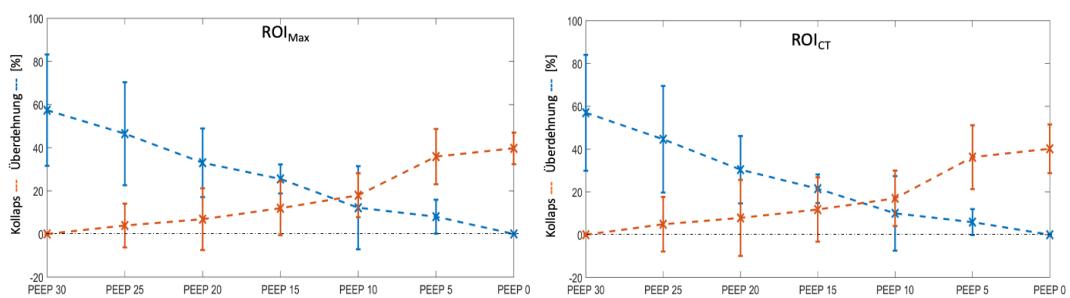


Abbildung 3.27: Gemittelte Prozentsätze von Überdehnung und Kollaps sowie entsprechende Standardabweichungen aller Tiere für ROI_{Max} (links) bzw. ROI_{CT} (rechts). Anmerkung: Wie schon zuvor werden die PEEP-Werte in absteigender Reihenfolge von links nach rechts präsentiert.

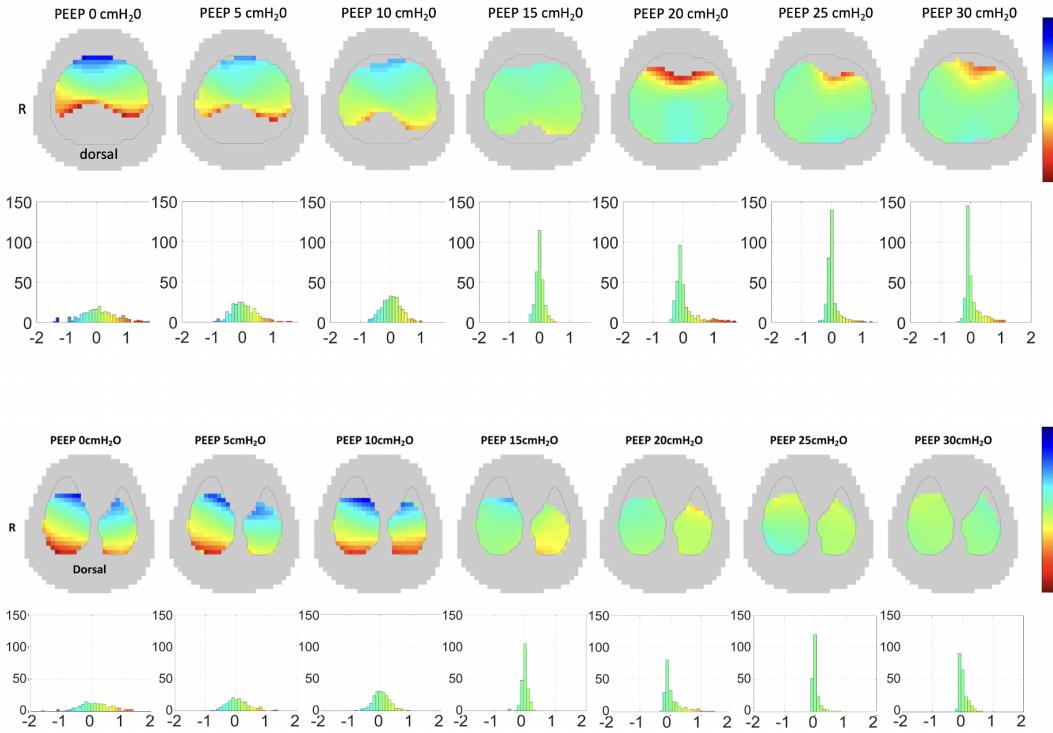


Abbildung 3.28: EIT-Bilder gemäß Hinz sowie entsprechende Histogramme, die die Verteilung der polynomischen Koeffizienten (von -2 bis +2) der jeweiligen Bilder für alle PEEP-Stufen und für die durch die ROI_{Max} (oben) und ROI_{CT} (unten) definierten Lungenareale zeigen. Auf der stets gleichen y-Achse ist die Anzahl an Pixeln mit dem jeweiligen polynomischen Koeffizienten aufgetragen.

3.2.3.4 Ergebnisse gemäß Hinz

Die in Abbildung 3.28 gezeigten sogenannten *polynomial maps* stellen für ROI_{Max} sowie die ROI_{CT} die regionale Verteilung der farblich codierten polynomischen Koeffizienten für jede PEEP-Stufe am Beispiel eines typischen Versuchstieres dar. Unter jedem EIT-Bild befindet sich ein korrespondierendes Histogramm, das die Häufigkeitsverteilung der polynomischen Koeffizienten des respektiven EIT-Bildes widerspiegelt.

Die folgende Abbildung 3.29 präsentiert die jeweils für alle Tiere gemittelten Histogramme der polynomischen Koeffizienten nebst Standardabweichungen für jede der PEEP-Stufen für ROI_{Max} und ROI_{CT}.

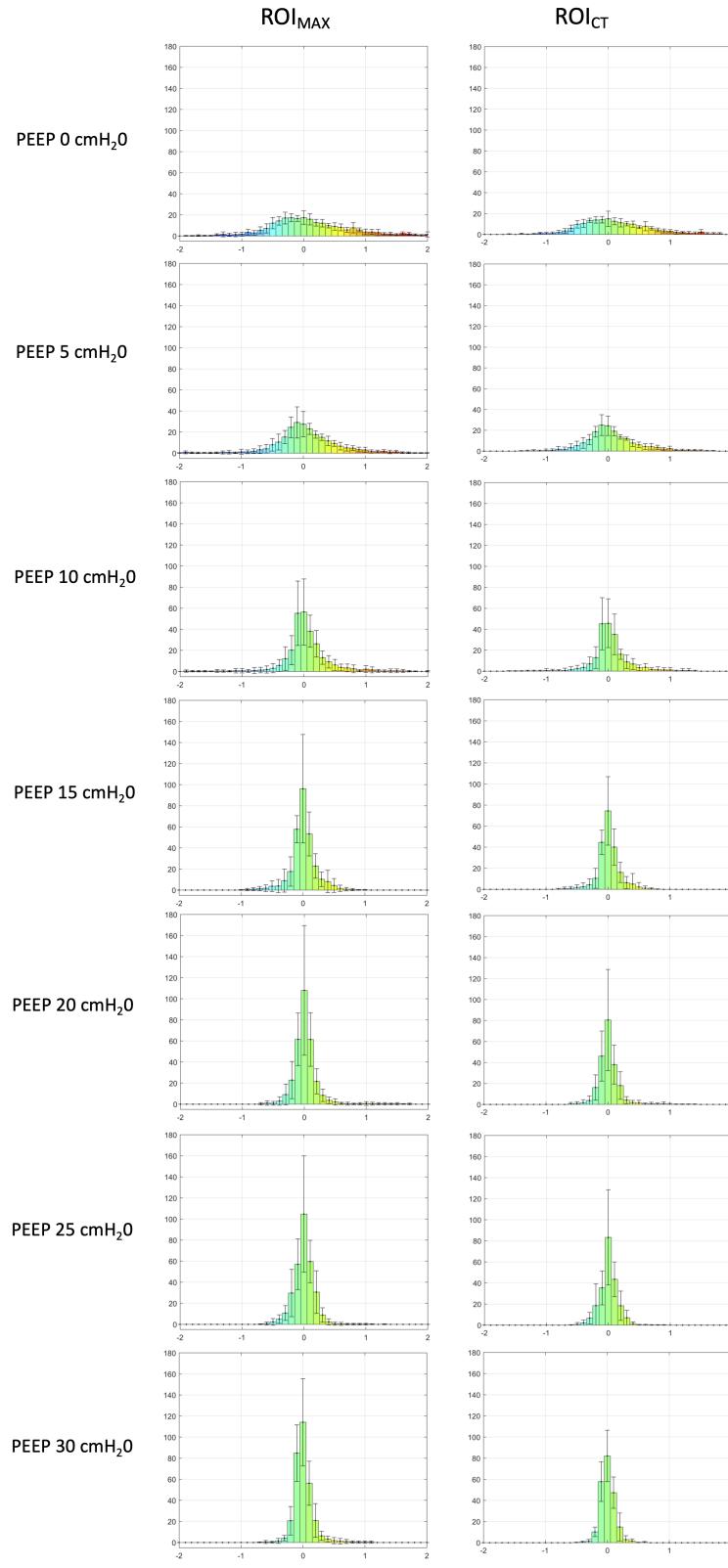
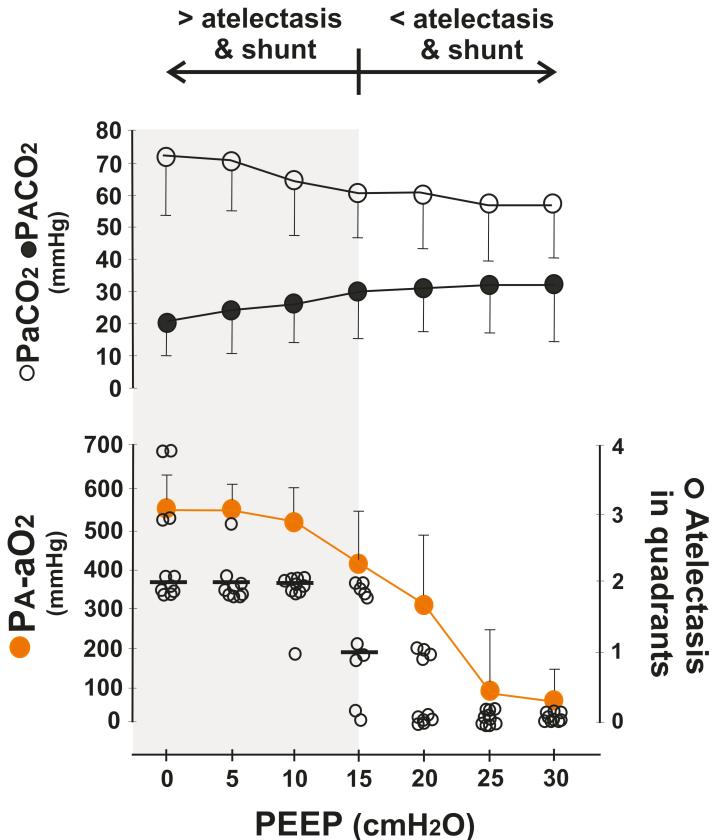


Abbildung 3.29:
Die Histogramme stellen die mittlere Verteilung der polynomischen Koeffizienten (von -2 bis +2) aller Tiere für jede der PEEP-Stufen für die ROI_{MAX} und die ROI_{CT} im direkten Vergleich dar. Auf der stets gleichen y-Achse ist die über alle Tiere gemittelte Anzahl an Pixeln mit dem jeweiligen polynomischen Koeffizienten zusammen mit der dazugehörigen Standardabweichung aufgetragen.



3.3 Globale Lungenfunktion als Referenz

3.3.1 Volumetrische Kapnographie

Abbildung 3.30 zeigt bei einem Barometerdruck von 760 mmHg zunächst unten die $P_{A-a}O_2$ -Differenz im Vergleich zu der Anzahl an Atelektasen, die in den Quadranten mittels Lungenultraschall erhoben wurden. Oben wird der Einfluss des PEEPs sowohl auf den alveolären als auch den arteriellen CO₂-Partialdruck dargestellt. Es wurde ein direkter und hochsignifikanter Zusammenhang zwischen der Anzahl an Atelektasen, die als Korrelat des Shunts angesehen werden, und der Sauerstoffpartialdruckdifferenz gefunden. P_aCO_2 und $P_{A}CO_2$ verhielten sich spiegelbildlich (siehe Abbildung 3.30 oben).

Abbildung 3.31 und Tabelle 3.6 fassen die wichtigsten Ergebnisse der Totraumanalysen zusammen.

Erwartungsgemäß stieg der Anteil des Atemwegstotraumes am Tidalvolumen mit dem PEEP an. Ähnlich verhielt sich der Totraumanteil nach Bohr. Dahingegen nahm der deutlich höhere Enghoff-Totraum zunächst mit den abnehmenden Atelektasen von PEEP 0 bis PEEP 15 cmH₂O kontinuierlich ab, um dann mit einsetzender Lungenüberdehnung bei weiter steigendem PEEP wieder zuzunehmen. Vergleichbare Muster wurden auch auf alveolärer Ebene gefunden.

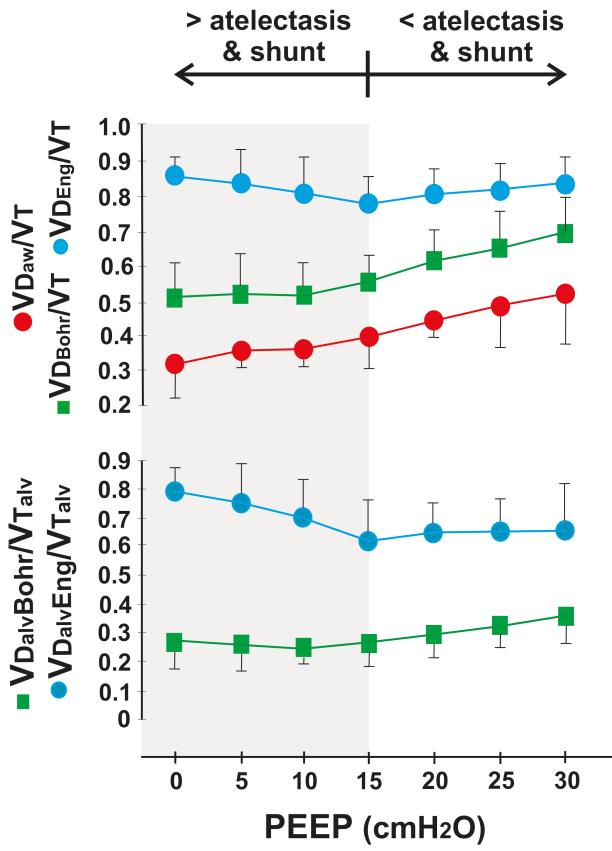


Abbildung 3.31: Zusammen-
schau der Toträume für alle
PEEPs und für alle Schweine. In der schraffierten linken
Bildhälfte dominiert der Lun-
genkollaps während rechts die
Überdehnung mit steigendem
PEEP zunimmt. Ein PEEP von
15 cmH₂O wurde als optimal
angesehen.

Parameter	Baseline	PEEP							P
		0 cm H ₂ O	5 cm H ₂ O	10 cm H ₂ O	15 cm H ₂ O	20 cm H ₂ O	25 cm H ₂ O	30 cm H ₂ O	
$V_{D_{Bohr}}/V_T$	0.52 ± 0.05	0.51 ± 0.08	0.52 ± 0.09	0.53 ± 0.06	0.55 ± 0.05	0.61 ± 0.07	0.65 ± 0.08	0.69 ± 0.10	< .001
$V_{D_{aw}}/V_T$	0.33 ± 0.09	0.32 ± 0.08	0.35 ± 0.10	0.33 ± 0.10	0.39 ± 0.07	0.44 ± 0.10	0.48 ± 0.11	0.53 ± 0.13	< .001
$V_{D_{alv}}/V_{T_{alv}}$	0.25 ± 0.03	0.27 ± 0.05	0.26 ± 0.05	0.25 ± 0.02	0.27 ± 0.03	0.30 ± 0.03	0.33 ± 0.03	0.35 ± 0.06	< .001
$V_{D_{Eng}}/V_T$	0.76 ± 0.05	0.86 ± 0.02	0.83 ± 0.06	0.80 ± 0.06	0.77 ± 0.05	0.80 ± 0.03	0.81 ± 0.04	0.84 ± 0.04	< .001
$V_{D_{alv}}/V_{T_{alv-Eng}}$	0.64 ± 0.13	0.79 ± 0.04	0.75 ± 0.11	0.71 ± 0.12	0.61 ± 0.11	0.63 ± 0.07	0.64 ± 0.07	0.65 ± 0.12	< .001
Expired CO ₂ per breath, mL	6.1 ± 3.2	4.3 ± 2.1	5.1 ± 3.1	5.4 ± 2.9	5.7 ± 3.0	5.0 ± 2.7	4.6 ± 2.5	4.1 ± 2.7	< .001

Data are presented as mean \pm SD. Analysis of variance P values testing the influence of PEEP in each parameter are included in the last column.

$V_{D_{Bohr}}/V_T$ = Bohr's dead space
 $V_{D_{aw}}/V_T$ = airway dead-space-to-tidal-volume ratio
 $V_{D_{alv}}/V_{T_{alv}}$ = alveolar dead-space-to-alveolar-tidal-volume ratio
 $V_{D_{Eng}}/V_T$ = Enghoff index
 $V_{D_{alv}}/V_{T_{alv-Eng}}$ = Enghoff's derived alveolar dead-space-to-alveolar-tidal-volume ratio

Tabelle 3.6: Zusammenfassung der Totraum-Werte aller Schweine, wie sie auf den jeweiligen PEEP-Stufen gemessen wurden.

3.3.2 Lungenmechanik

Teil A der Abbildung 3.32 präsentiert die in den Atemwegen gemessenen Drücke, während Teil B die über die Lunge gemessenen transpulmonalen Drücke zeigt. Es ist deutlich zu sehen, dass deren jeweiliger Trend sehr ähnlich ist, wenngleich letztere Drücke parallel nach unten verschoben sind.

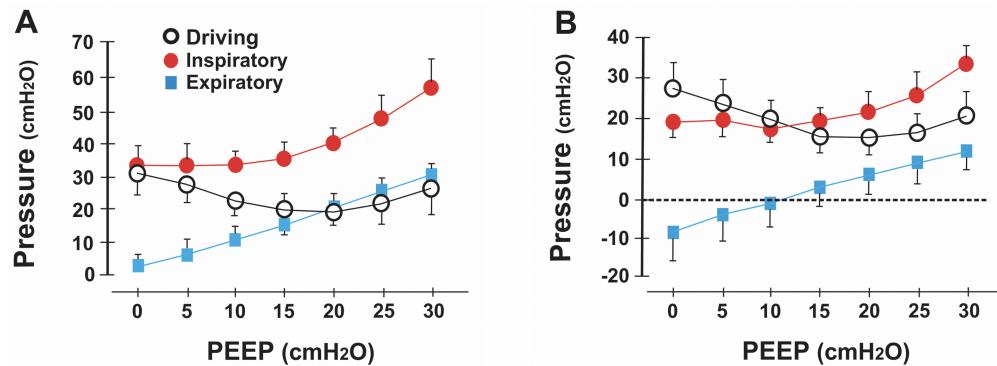


Abbildung 3.32: Gegenüberstellung der Trendkurven von Atemwegsdrücken (A) und transpulmonalen Drücken (B) aller Schweine als Funktion des PEEPs.

TEIL II – Ergebnisse Probanden und Patienten

Tabelle 3.7 präsentiert die demographischen Daten der Probanden und Patienten. Ergänzt werden letztere durch die wichtigsten Informationen zum Gasaustausch.

	Probanden [n = 10]	Patienten [n = 10]	p
Alter [Jahre]	32 (26-35)	59 (43-72)	0,016*
Geschlecht [m/w]	6/4	6/4	1,000
Größe [cm]	177 (172-185)	173 (168-183)	0,643
Gewicht [kg]	70 (65-81)	86 (81-98)	0,0044*
O ₂ -Bedarf [l min ⁻¹]	–	2 (2-4)	–
S _p O ₂ [%]	–	94 (92-96)	–
P _c O ₂ [mmHg]	–	66 (60-86)	–
P _c CO ₂ [mmHg]	–	30 (29-35)	–
pH	–	7,48 (7,44-7,48)	–

Tabelle 3.7: Demografische Daten von Probanden und Patienten sowie S_pO₂ [%] und kapilläre Blutgase für letztere. Quantitative Daten werden in Form von Median und Interquartilbereich präsentiert, kategoriale Daten als Häufigkeiten. (* statistisch signifikant bei p < 0,05)

3.4 EIT

3.4.1 Ventilation

Wie schon zuvor für die experimentellen Tiere wird hier sowohl für Probanden als auch für Patienten die Ventilationverteilung innerhalb der ROI_{CT} in Rückenlage präsentiert. In den folgenden Abbildungen werden daher die Ventilationsbilder der lungengesunden Probanden denen der COVID-19 Patienten gegenübergestellt.

Es sei angemerkt, dass aufgrund der unvorhersehbar irregulären Konturen der $ROI_{10\%}$ der in diese Studie eingeschlossenen Individuen sowie des Fehlens einer systematischen Titration der Beatmungsdrücke, die für die Erstellung einer ROI_{Max} vonnöten gewesen wäre, für diese Studienpopulation keine ROI_{Max} bestimmt werden konnte. Daher bildete die jeweils patientenindividuelle ROI_{CT} die ausschließliche Grundlage für die Berechnung der nun folgenden EIT-Parameter.

3.4.2 Strain

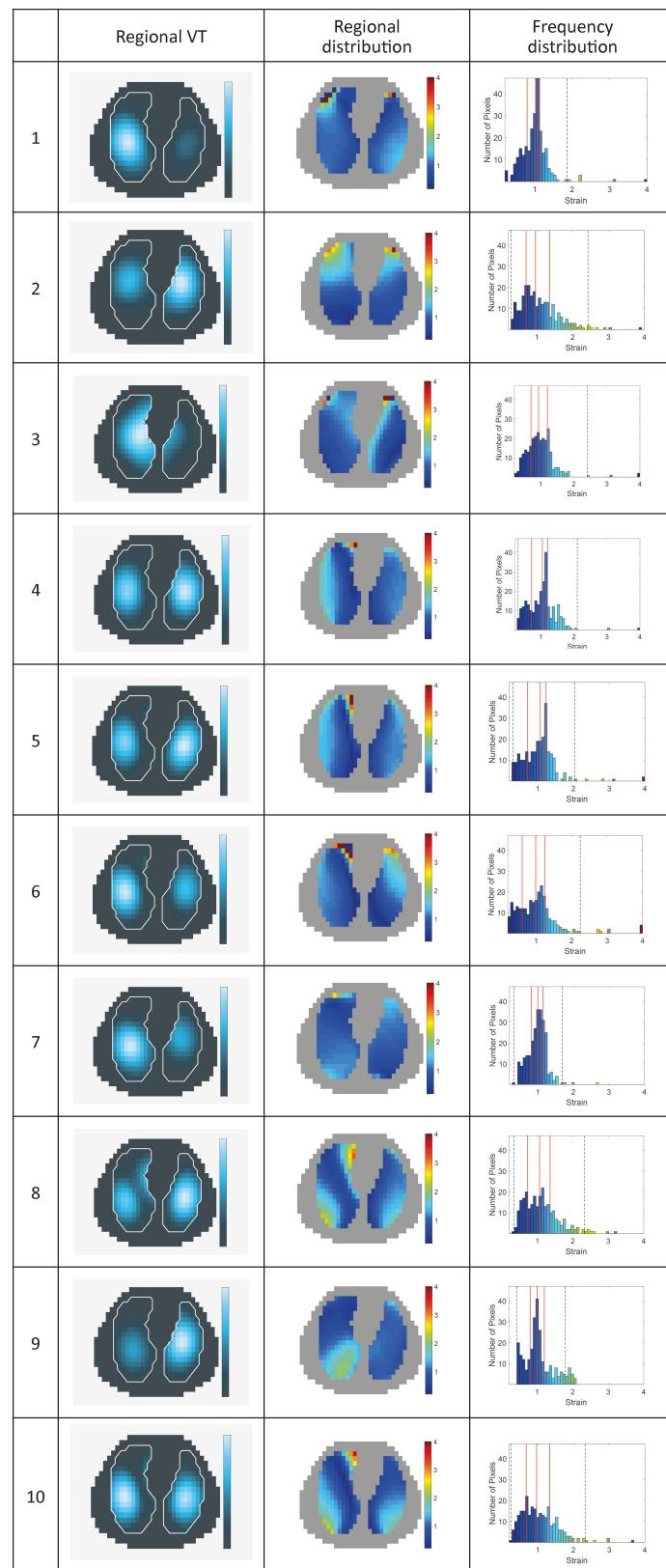
In den nun folgenden Abschnitten werden EIT-Bilder, die sowohl die regionale Ventilation als auch den dynamischen relativen regionalen Strain (DRRS) zeigen, für Probanden und Patienten vorgestellt.

3.4.2.1 Probanden

Abbildung 3.33 ist eine Gegenüberstellung der Ventilations- und Strain-Bilder, die zu Referenzzwecken in lungengesunden Probanden aufgenommen wurden. Neben der örtlichen Verteilung des dynamischen relativen regionalen Strains (DRRS) über dem dargestellten Lungenquerschnitt ist hier jeweils auch noch die quantitative Strain-Verteilung in Form von Histogrammen dargestellt.

Der obere Schwellenwert für die Normalwerte des Strains, der 97,5% aller Messwerte einschloss, betrug 2,04.

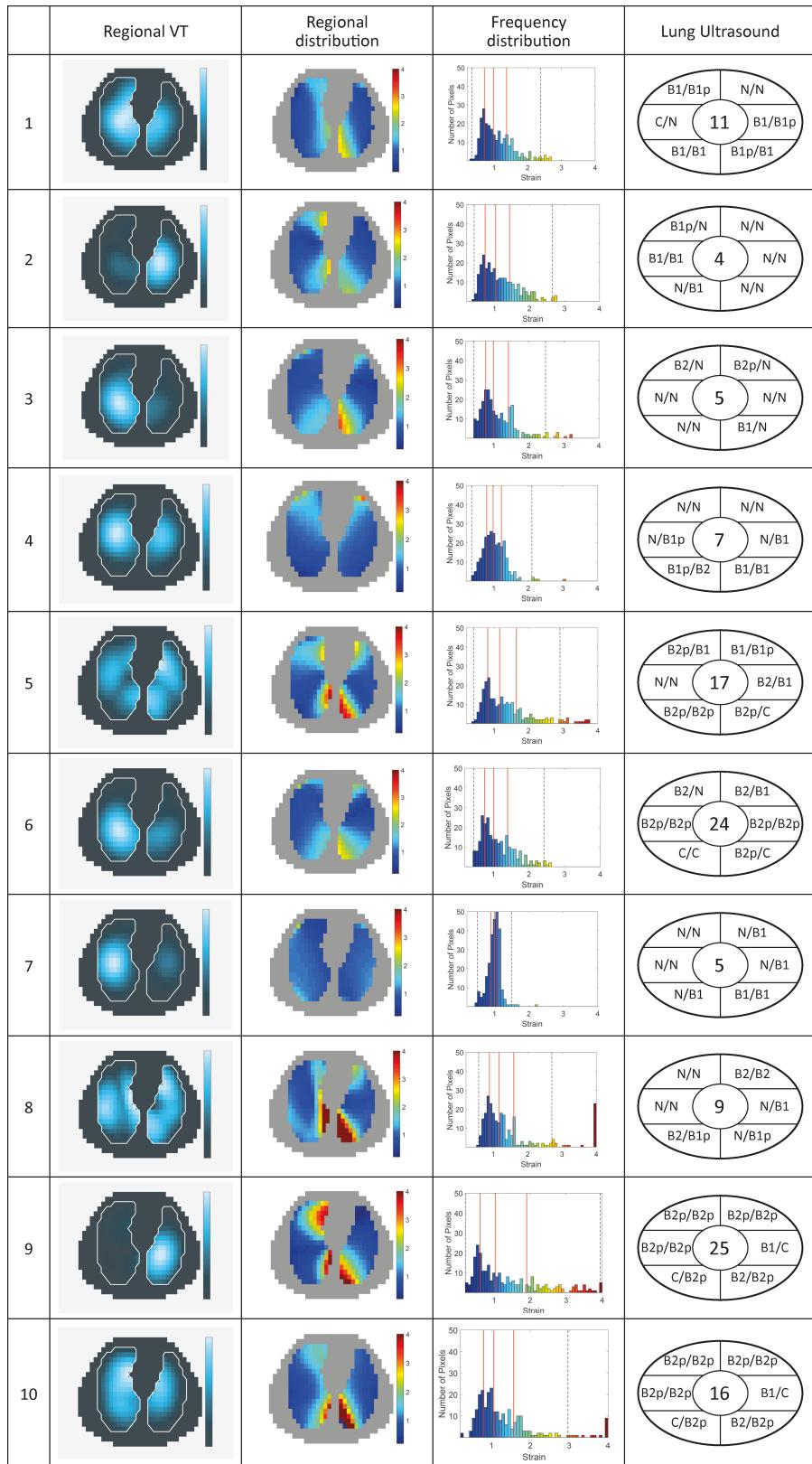
Abbildung 3.33: (Gegenüber) Die EIT-Bilder der linke Spalte zeigen die Ventilationsverteilung eines jeden der 10 Probanden. Diesen werden in der mittleren Spalte die jeweiligen Strain-Bilder (DRRS) gegenübergestellt. Während letztere die regionale Verteilung des Strains zeigen, sind die Histogramme in der dritten Spalte Ausdruck der Häufigkeitsverteilung der Strain-Werte innerhalb eines jeden Bildes. Die vertikalen durchgezogenen Linien innerhalb der Histogramme markieren Median, 25% und 75% Quartile, die gepunkteten Linien das 1. und 99. Perzentil.



3.4.2.2 Patienten

Abbildung 3.34 stellt hier, wie zuvor schon für die Probanden, den Ventilationsbildern der 10 COVID-19-Patienten deren Strain-Bilder gegenüber. Die Histogramme zeigen die quantitative Strain-Verteilung. Ergänzt werden diese durch die korrespondierenden Ultraschallebefunde, welche in den Piktogrammen zusammengefasst werden.

Abbildung 3.34: (Gegenüber) In der linken Spalte sind die EIT-Bilder aller Patienten zu sehen, die die regionale Verteilung der Ventilation zeigen. In der zweiten Spalte wird jedem Ventilationsbild das entsprechende Bild des dynamischen relativen regionalen Strains (DRRS) zugeordnet. Es zeigt die regionale Verteilung des Strains, während die jeweilige quantitative Verteilung des Strains innerhalb eines Bildes in der 3. Spalte durch die Histogramme zum Ausdruck kommt. Darin markieren die vertikalen durchgezogenen Linien Median, 25% und 75% Quartile während die gepunkteten Linien das 1. und 99. Perzentil hervorheben. Die Piktogramme in der rechten Spalte fassen die Ergebnisse der Ultraschalluntersuchungen in den 12 Lungenfeldern mit ungefährer anatomischer Lagebeziehung schematisch zusammen. Der Schrägstreich unterteilt die Befunde von oberem und unterem Thorax. Demnach sind die Piktogramme wie folgt zu lesen: oberer/unterer Brustkorb jeweils parasternal, in anteriorer und posteriorer Axillalrinnie. Der Gesamt-Ultraschall-Score wird im Zentrum des Schemas genannt. Der Score wird folgendermaßen berechnet: Score 0 (normal): vorherrschende A-Linien oder weniger als 3 getrennte B-Linien. Score 1: Mindestens drei B-Linien oder koaleszierende B-Linien, die weniger als 50% des Bildschirms einnehmen. Score 2 (B): zusammenfließende B-Linien, die mehr als 50% des Bildschirms einnehmen. Score 3 (C): große Verdichtungen. Der kleine Buchstabe p verweist auf das Vorhandensein eines unregelmäßigen Pleurasaums oder kleine Konsolidierungen (< 1 cm). Auch wenn diese beiden zusätzlichen Befunde bei COVID-19-Patienten offenbar besonders häufig anzutreffen sind [198], so wurden diese in die Berechnung des etablierten Scores nicht mit einbezogen.



In der folgenden Abbildung 3.35 werden sowohl der klinische Verlauf als auch die Entwicklung des Strains (DRRS) für jeden einzelnen der Patienten dargestellt. Die beiden Untersuchungen wurden in einem Abstand von 3 Tagen durchgeführt.

Abbildung 3.35: (Gegenüber) Bilder des dynamischen relativen regionalen Strains (DRRS) mit dazugehörigen Häufigkeitsverteilungen der Strain-Werte, die den durch die Pfeile am rechten Bildrand angedeuteten klinischen Verlauf von Erst- zu Folgemessung nach drei Tagen zeigen. Dazu werden jeweils in der zweit-letzten Spalte im Uhrzeigersinn der Sauerstoffbedarf in 1 min^{-1} , die pulsoximetrische Hämoglobin Sättigung ($S_{p\text{O}_2}$), der Lungen-Ultraschall-Gesamt-Score (LUS) sowie der $P_{c\text{CO}_2}$ aus Kapillarblut in der obersten Zeile numerisch präsentiert. (Anmerkung: Auch wenn in dieser Originalabbildung, die der Publikation entnommen wurde, im rechten oberen Quadranten $S_{a\text{O}_2}$ und im linken unteren $P_{a\text{CO}_2}$ genannt werden, so sind dies doch die zuvor korrekt benannten Parameter $S_{p\text{O}_2}$ und $P_{c\text{CO}_2}$, die gemessen wurden). Patient 9 verschlechterte sich kontinuierlich und war bei der 2. Untersuchung bereits mit PEEP 10 cmH_2O beatmet. Details zu den genannten Parametern siehe auch Legende der Abbildung 3.34.

	Initial Measurement	$\frac{\text{O}_2 \text{ (l/min)}}{\text{PCO}_2 \text{ (mmHg)}}$		SaO ₂ (%)	LUS Score	Follow-up Measurement	$\frac{\text{O}_2 \text{ (l/min)}}{\text{PCO}_2 \text{ (mmHg)}}$		SaO ₂ (%)	LUS Score	Clinical Status
		$\text{O}_2 \text{ (l/min)}$	$\text{PCO}_2 \text{ (mmHg)}$				$\text{O}_2 \text{ (l/min)}$	$\text{PCO}_2 \text{ (mmHg)}$			
1		2	30	97	11		0	33	95	13	
2		2	33	92	4		0	38	93	9	
3		2	30	96	5		0	38	94	12	
4		0	28	95	7		0	25	93	5	
5		0	35	91	17		0	33	94	18	
6		6	30	94	24		4	28	97	20	
7		2	29	97	5	discharged					
8		2	35	93	9		0	37	97	18	
9		30	30	95	25		con. mech. ventilation	60	94	27	
10		4	47	95	16		0	38	97	21	

Kapitel 4

Diskussion

In dieser Arbeit konnte anhand des experimentellen Modells eines akuten Lungenschadens gezeigt werden, dass sowohl Überdehnung als auch Kollaps der Lungen grundsätzlich mittels EIT und den globalen Referenzmethoden ermittelt werden können. Die Einsichten, die die verschiedenen EIT- und Globalparameter auf den jeweiligen PEEP-Niveaus lieferten, unterschieden sich jedoch erheblich, sodass eine differenzierte kontextspezifische Interpretation der Ergebnisse erfolgen muss. Die wichtigste neuartige Erkenntnis, die diese Untersuchung lieferte, ist eine zweifache: Zum einen konnte die regionale mechanische Belastung des Lungengewebes als dynamic relative regional strain (DRRS) gemessen werden. Zum anderen wurden die höchsten Strain-Werte bei niedrigem PEEP in den ventralen Lungenabschnitten gefunden. Dieser Strain konnte nicht nur unter experimentellen Beatmungsbedingungen, sondern auch in spontanatmenden gesunden Probanden sowie in Patienten mit COVID-19-Pneumonie visualisiert und quantifiziert werden.

TEIL I – Untersuchungen an Schweinen

4.1 Globale Lungenfunktion

Bevor auf die spezifischen Ergebnisse der EIT-Untersuchungen detailliert eingegangen wird, soll hier kurz der jeweilige Zustand der Lunge als Funktion des PEEPs aus Sicht der Globalparameter diskutiert werden.

4.1.1 Lungenmechanik, Blutgase und Lungenultraschall

Erwartungsgemäß zeigte die Compliance bei konstantem Tidalvolumen und konstanter Steifigkeit der Thoraxwand nach Lavage und superponierter VILI den für dieses experimentelle Lungenmodell typischen Verlauf [249, 39]. Die Lungenelastanz verhielt sich dazu genau spiegelbildlich. Während der Atemwegsdruck mit steigendem PEEP stetig anstieg, nahm der Atmungswegswiderstand ab. Wie in Abbildung 3.32 zu sehen, überstieg der Mittelwert des transpulmonalen Druckes aller Tiere bei einem PEEP von rund 15 cmH₂O die Nulllinie und definierte damit diesen PEEP gemäß Talmor

als den PEEP, der einen optimalen Lungenzustand herbeiführte. Dieser lag zwischen kollabiert und überdehnt [255].

Laut Studienprotokoll wurde dieser PEEP zur Beantwortung der Fragestellung dieser Studie ebenfalls als Optimum angesehen, womit der entsprechende Lungenzustand dann für jedes Tier als individuelle Referenz diente.

Die Verläufe von absolutem und transpulmonalem driving pressure waren fast identisch, wobei die Werte für letzteren auf allen PEEP-Stufen erwartungsgemäß um ca. 5 cmH₂O niedriger ausfielen. Die driving pressure fielen von initial ca. 30 cmH₂O bei PEEP 0 cmH₂O mit zunehmendem Recruitment zunächst ab, erreichten Tiefstwerte bei PEEP 20 cmH₂O und stiegen dann parallel mit dem PEEP wieder an.

4.1.2 Blutgase und Lungenultraschall

Unter Beatmung mit reinem Sauerstoff verbesserte sich die arterielle Oxygenierung mit steigendem PEEP. Der $P_{a\text{O}_2}$ stieg von rund 50 mmHg bei PEEP 0 cmH₂O auf über 500 mmHg bei PEEP 25 und 30 cmH₂O, während gleichzeitig die alveolär-arterielle Sauerstoffdifferenz $P_{A-a\text{O}_2}$ von über 550 mmHg auf 70 mmHg abfiel.

Die Anzahl der mittels Ultraschall diagnostizierten Atelektasen verlief exakt synchron zu $P_{A-a\text{O}_2}$ (siehe Abbildung 3.30). Auch wenn die Unterschiede des pHs statistische Signifikanz erreichten, pendelte sich der pH von 7,16 kommend ab einem PEEP von 20 cmH₂O bei 7,20 ein. Sowohl $P_{a\text{CO}_2}$ als auch $P_{A-a\text{CO}_2}$ fielen mit steigendem PEEP kontinuierlich ab (siehe dazu auch Tabelle 3.2).

4.1.3 Volumetrische Kapnographie und Toträume

Ebenfalls erwartungsgemäß nahm der Atemwegstotraum mit steigendem PEEP zu, wobei sich die druckbedingte Erweiterung der Atemwege in einer Abnahme der Atemwegswiderstände niederschlug. Wie Abbildung 3.31 eindrücklich zeigt, verliefen die Toträume von Bohr und Enghoff nicht genau gleichsinnig. Da Enghoff den $P_{a\text{O}_2}$ in seine Berechnung mit einbezieht, beeinflussten Shunteffekte die ermittelten Werte maßgeblich. So nahm $V_{D_{Eng}}$ mit abnehmendem shunt bis zu einem PEEP von 15 cmH₂O kontinuierlich ab, während der Bohr'sche Totraumanteil am Tidalvolumen um ca. 0,2 parallel nach oben versetzt dem Verlauf des Atemwegstotraumes folgte (siehe hierzu auch Tabelle 3.6).

4.1.4 Hämodynamik

Herzfrequenz und mittlerer arterieller Druck blieben über den gesamten Versuchsablauf konstant, ohne signifikante Unterschiede zwischen den PEEP-Stufen. Alleine die Schlagvolumenvariation wurde vom PEEP wesentlich beeinflusst. Startend bei 8% unter Ausgangsbedingungen bei niedrigstem PEEP pendelte sie sich bei PEEP-Werten von 5 bis 15 cmH₂O auf Werten zwischen 7% und 9% ein. Sie verdoppelte sich bei PEEP 20 cmH₂O und erreichte bei einem PEEP von 30 cmH₂O den Höchstwert von 30%. Dieser massive Einfluss der Atmung auf das Herz-Kreislaufsystem bei hohem PEEP spiegelte sich zwar im Trend des Herzminutenvolumens wider, doch dessen kontinuierlicher Abfall erreichte weder klinische noch statistische Signifikanz. Unter

Beatmung mit PEEP von 30 cmH₂O wurden sogar wieder Ausgangswerte erreicht (siehe hierzu Tabelle 3.2). Das mit 4,8 Litern pro Minute gegenüber der Ausgangslage um mehr als 50% gesteigerte Herzminutenvolumen ist am ehesten durch eine Kompensation der ausgeprägten Sauerstoffschuld unter massiver arterieller Hypoxämie bei niedrigen Atemwegsdrücken zu erklären.

Zusammenfassend kann anhand der globalen Lungenfunktionsparameter festgestellt werden, dass sich das experimentelle Modell über alle PEEP-Stufen hinweg vorhersehbar und stabil verhielt und somit zur Evaluation der EIT-Parameter geeignet erscheint. Bei niedrigem PEEP wiesen alle untersuchten Parameter auf instabile kollapsische Lungenzustände hin, während sie bei hohen PEEP-Werten eindeutige Anzeichen einer Lungenüberdehnung lieferten. Daher können im Folgenden die mittels EIT erzielten Ergebnisse nicht nur untereinander verglichen werden, sondern auch vor dem Hintergrund der durch die Globalparameter jeweils charakterisierten Lungenzustände diskutiert werden.

4.2 Regionale Lungenfunktion mittels EIT

Diese Arbeit hatte zum einen das Ziel, in einem standardisierten, reproduzierbaren und stabilen 2-Hit-Modell des akuten Lungenschadens mittels einer randomisierten Zuordnung von PEEP-Werten zwischen 0 und 30 cmH₂O die wichtigsten publizierten EIT-Methoden hinsichtlich ihrer Fähigkeit, Lungenüberdehnung und Kollaps sowohl zu diagnostizieren als auch zu quantifizieren, miteinander zu vergleichen. Zum anderen sollte erstmalig der Frage nachgegangen werden, ob EIT auch in der Lage sein würde, die beatmungsbedingte mechanische Belastung des Lungengewebes auf regionaler Ebene zu erfassen.

Um jedoch die mit den verschiedenen EIT-Methoden gewonnenen Ergebnisse sinnvoll interpretieren und vergleichen zu können, wird im Folgenden zunächst der EIT-abhängige Kontext diskutiert werden müssen.

4.2.1 ROIs

Die Auswertung desselben EIT-Datensatzes der tierexperimentellen Studie sowohl hinsichtlich funktionell als auch anatomisch definierter Lungenareale zeigte, dass die Wahl der ROI einen erheblichen Einfluss auf die mittels der verschiedenen EIT-Parameter ermittelten quantitativen Ergebnisse hatte. Das lag zum einen an der Anzahl der Pixel, die die jeweilige Lungenregion ausmachten, zum anderen aber auch an deren spezifischer Kontur und relativer Lage zueinander.

Die Ermittlung der auf EIT-Daten beruhenden funktionellen ROI_{Max} setzt eine Titration des PEEPs über einen weiten Bereich voraus, um bewusst überdehnte wie auch kollabierte Zustände der Lungen systematisch zu erfassen. Nur diejenigen Pixel wurden von der Lungen-ROI ausgeschlossen, die weniger als 10% der maximalen Ventilationsamplitude auf allen PEEP-Stufen zeigten [186]. Somit schloss diese ROI die höchste Anzahl an Pixeln ein. Mit im Mittel 350 Pixeln war die ROI_{Max} mit Abstand die größte Lungenregion, gefolgt von der ROI_{Liu}, die mit 278 Pixeln um 72 Pixel kleiner ausfiel.

Diese ROI_{Liu} , die bei dem maximalen PEEP von 30 cmH₂O und damit in einem höchst überdehnten Lungenzustand festgelegt wurde, erfasste zwar dorsal fast genau dieselben Pixel wie die ROI_{Max} , vernachlässigte aber aufgrund lokaler Überdehnung rund 20% der Pixel im ventralen Lungengebiet. Dies führte zu einer systematischen Unterschätzung überdehnter Lungenzustände in den ventralen Lungenabschnitten (siehe Abbildungen 3.5 und 3.8). Das Ausmaß dieser Unterschätzung wird deutlich bei Betrachtung der non-dependent silent spaces im Teil B der vergleichenden Abbildung 3.24. Diese wirken, wenn überhaupt zu sehen, wie abgeschnitten. Die entsprechenden Balkendiagrammen der Abbildung 3.25 bestätigen dieses Bild noch einmal für alle Schweine.

Die Kombination aus funktionellen ROIs, die mittels eines prozentualen Schwellenwertes bestimmt werden, und EIT-Parameter, die ebenfalls von einem solchen Schwellenwert abhängen, hat Einfluss auf das Ergebnis. Denn der Schwellenwert bestimmt einerseits die Kontur der Lungen und damit die Zugehörigkeit eines Pixels zur Lungenregion. Andererseits bestimmt eben dieser Schwellenwert auch das Vorhandensein des gesuchten Merkmals. Dies soll am Beispiel der ROI_{Liu} und dem Parameter silent spaces sowie den Abbildungen 3.24 und 3.25 erläutert werden. Die ROI_{Liu} wird determiniert durch Pixel, die bei einem PEEP von 30 cmH₂O eine Ventilationsamplitude von mindestens 10% des Ventilationsmaximums aufweisen. Gleichzeitig werden als silent spaces diejenigen Areale der Lunge bezeichnet, deren Ventilationsamplitude ebenfalls geringer als 10% desselben oben bereits erwähnten Ventilationsmaximums ausfällt. Kombiniert man nun diese Eigenschaften und nutzt - wie im Falle dieser Arbeit - denselbe Schwellenwert bei der Auswahl entsprechender Pixel, so werden nur diejenigen Pixel in die ROI_{Liu} fallen, die überschwellig ventiliert werden. Dies hat im Umkehrschluss zur Folge, dass all diejenigen Pixel dieser ROI, die unterschwellig ventiliert werden, als silent spaces nicht mehr in Erscheinung treten. Dies wiederum bedeutet, dass in der ROI_{Liu} bei einem PEEP von 30 cmH₂O definitionsgemäß keine non-dependent silent spaces gemessen werden (siehe hierzu Zeile B der vergleichenden Abbildung 3.24 sowie die entsprechenden Balkendiagramme in Abbildung 3.25). Welche konkreten Auswirkungen die genannte Kombination aus schwellenwertabhängiger Auswahl der Pixel der ROI_{Max} und schwellenwertabhängiger Definition des jeweiligen EIT-Parameters auf das endgültige Ergebnis hatte, bleibt in Ermangelung eines bildgebenden Goldstandards ungewiss.

Die ROI_{CT} mit konstant 244 Pixel für alle Schweine war um 30% kleiner als ROI_{Max} . Bei dieser auf computertomografischen 3D-Modellen des Thorax beruhenden anatomisch begründeten ROI_{CT} wurden mit Absicht alle Pixel der ventralen Herzregion von weiteren Analysen ausgeschlossen. Denn für diese Pixel konnte der Ursprung des Impedanzsignals nicht eindeutig bestimmt werden, weil sich dort die rhythmischen Signale des Herzens und der Lungen überlagern. In dieser Region herrscht ein erhöhter Bildkontrast, vor allem dann, wenn die Lunge mit fortschreitender Inspiration das Herz ventral umschließt. Dieser ventilationsbedingte Kontrast führt zu einer starken Änderung der Impedanz im Vergleich zur relativ guten Leitfähigkeit des Herzgewebes. Das hat zur Folge, dass in den EIT-Bildern diese Pixel als vermehrt ventiliert erscheinen, obwohl die Menge an Luft, die dieses durch die Pixel repräsentierte Lungenareal füllt, sogar vergleichsweise gering sein kann. Weiterhin kommt es in dieser Region zu

einer sowohl atem- als auch herzschlagsynchronen Verschiebung der Grenzfläche zwischen Herz und Lungen, was zu weiteren noch weitgehend unerforschten Artefakten führt [43, 2011].

Durch den Ausschluss primär ventral gelegener Pixel von der ROI_{CT} lieferten alle EIT-Parameter bei den in Rückenlage untersuchten Schweine gegenüber der ROI_{Max} kleinere Werte für die Lungenüberdehnung. Die ROI_{CT} unterschätzte damit das Ausmaß an Lungenüberdehnung in den ventralen Lungenabschnitten systematisch.

Aufgrund der größeren Ähnlichkeit aller ROI-Konturen im dorsalen Lungenbereich fielen die systematischen Differenzen zwischen den ROIs für die Kollaps-Indikatoren geringer aus. Bei genauerer Betrachtung fällt jedoch in Abbildung 3.25 auf, dass die Prozentsätze von Kollaps, die mit ROI_{CT} ermittelt wurden, wieder systematisch unter denen der ROI_{Max} und ROI_{Liu} lagen. Basierend auf Abbildung 3.9 ist dies zum einen erklärbar durch eine systematische Ventralverlagerung und leichte Verdrehung der ROI_{CT} gegenüber den beiden anderen ROIs, zum anderen durch eine gegenüber ROI_{Max} und ROI_{Liu} geringere Anzahl an Pixeln im dorsalen Bereich der ROI_{CT} zwischen den Konturen der rechten und linken Lungenhälfte. Die genaue Ursache dieser Verdrehung ist unbekannt.

Setzt man nun die in 3.3 aufgeführte Anzahl der Pixel, die sich alle ROIs teilen (189), ins Verhältnis zur Anzahl der Pixel der jeweiligen ROI, so fällt auf, dass sich die ROI_{Max} nur 54% (189/350) ihrer Pixel mit den anderen ROIs teilt. Bei ROI_{Liu} sind es 68% (189/278) und bei ROI_{CT} 77% (189/244). Schlussfolgernd kann hier festgestellt werden, dass es große systematische Unterschiede zwischen den funktionellen und anatomischen ROIs gab und dass nicht alle Pixel, deren Beiträge zum jeweiligen EIT-Parameter ausgewertet wurden, identisch waren. Dies erschwert sowohl die Interpretation der Ergebnisse als auch deren Vergleich.

4.2.2 Centre of ventilation (CoV)

Das centre of ventilation, wie es zuerst von Frerichs [93] und dann später von anderen [210, 243] beschrieben wurde, ist ein besonders robuster EIT-Parameter, da nicht nur die jeweiligen Amplituden aller Pixel einer ROI in dessen Berechnung einfließen, sondern auch deren Lagekoordinaten. Obwohl Yoshida denselben Begriff CoV verwendet, unterscheidet sich dessen Berechnung recht grundlegend von der ursprünglichen, wie Frerichs in ihrem Leserbrief ausführt [293, 98]. Tendenziell jedoch ähnelten sich die Verläufe beider CoVs über alle PEEP-Stufen (siehe hierzu die Abbildungen 3.11 und 3.13). Diese Arbeit zeigte sowohl für die ROI_{Max} als auch für die ROI_{CT} eine Verlagerung der über alle Tiere gemittelten Positionen des CoV in ventro-dorsaler Richtung um rund 15% zwischen dem kollabierten Lungenzustand und dem überdehnten. Wenngleich der Trend des CoVs über alle PEEP-Stufen für beide ROIs sehr ähnlich verlief, waren alle CoV-Werte der ROI_{CT} gegenüber denen der ROI_{Max} um ca. 10% nach dorsal, also zu höheren Werten verschoben (siehe hierzu Abbildung 3.11). Der Verlauf des CoV spiegelte also PEEP-indizierte Veränderungen des Lungenzustandes unabhängig von der verwendeten ROI ausgezeichnete wider. Absolutwerte hingegen sind im Lichte der gewählten ROI zu interpretieren.

Die transversale Lage des CoV zwischen den beiden Lungenhälften wurde bisher

in der Literatur noch nicht beschrieben. Für das gewählte Lungenmodell des akuten Lungenschadens mit seinem v.a. schwerkraftabhängigen Kollaps sollte dessen Position nicht direkt vom PEEP beeinflusst werden. Die Daten dieser Arbeit belegen jedoch einen unerwartet großen indirekten Einfluss des Grades des Kollapses, und damit des PEEPs, auf dessen Lage zwischen rechter und linker Lunge. Interessant ist in diesem Zusammenhang die breite Steuung der CoV-Werte auf den unteren PEEP-Stufen, die sich mit zunehmendem PEEP deutlich verringerte (siehe hierzu Abbildung 3.12). Mit Blick auf Abbildung 3.24 kann dies am ehesten interpretiert werden als eine Rechts-Links-Asymmetrie des Lungenkollapses unter den Tieren bei niedrigem PEEP. Mit Dominanz des Kollapses in einer Lunge verlagerte sich die Ventilation entsprechend auf die Gegenseite und beeinflusste somit definitionsgemäß die transversale Lage des CoVs. Da die Boxplots überwiegend symmetrisch um den Median gelagert sind, scheint die asymmetrische Verteilung des Kollapses unter den 8 Tieren zufällig gewesen zu sein. Mit abnehmendem Kollaps bei zunehmendem PEEP nahm die Streuung unter den Tieren kontinuierlich ab. Der Verlauf der Lage des CoVs über alle PEEP-Stufen zeigte kaum Unterschiede zwischen den beiden ROIs und der Offset der ROI_{CT} nach rechts nahm von ca. 5% mit steigendem PEEP stetig auf nahezu null ab. Die große Variation des CoVs bei niedrigen PEEP-Werten ist damit Ausdruck der Asymmetrie des experimentellen Lungenschadens, welche durch höheren PEEP maskiert wird.

4.2.3 Strain

Diese Arbeit zeigt, dass die regionale mechanische Belastung des Lungengewebes sowohl unter künstlicher Beatmung im Schweinemodell als auch bei spontan atmenden Patienten mit COVID-19-Pneumonie berechnet, visualisiert und quantifiziert werden kann. Diese Ergebnisse sind neu, denn bisher konnte Strain nur für die gesamte Lunge aus dem Verhältnis von Tidalvolumen zu end-exspiratorischem Lungenvolumen oder anhand von mathematischen Modellen berechnet werden [103, 110, 50]. Eine Ermittlung des regionalen Strains war bisher nur unter Nutzung ionisierender Strahlung mittels CT möglich [68, 139, 140, 141].

Die Berechnung des regionalen Strains basiert auf der Annahme, dass sowohl das Tidalvolumen als auch das end-exspiratorische Lungenvolumen mittels EIT hinreichend genau gemessen und regional repräsentiert werden. Weil die tidalen Impedanzänderungen, die mit EIT gemessen werden, von einer Vielzahl patientenspezifischer Faktoren wie Geschlecht, Körpergewicht und -größe, Thoraxform sowie dem elektrischen Kontakt zwischen Elektroden und Haut abhängig sind, verunmöglichen sie eine direkte Berechnungen eines Tidalvolumens ohne Kalibration. Es konnte mehrfach gezeigt werden, dass bei gleichbleibendem Atemwegsdruck ΔZ linear mit V_T korreliert [14, 176, 97]. Wie Abbildung 3.13 aus der Originalpublikation von Goginat sowie die Abbildungen 3.14 und 3.15 dieser Arbeit, die den Verlauf von EELI über dem gesamten PEEP-Bereich darstellen, zeigen, steigt EELI mit zunehmendem PEEP und dem damit einhergehenden vergrößerten EELV über weite Bereiche linear an. Dies bestätigen diverse Autoren [115, 214, 135, 113, 94]. Somit scheinen die grundlegenden Voraussetzungen seitens EELI erfüllt zu sein, um EIT-basierte Strain-Berechnungen überhaupt durchführen zu können.

Bemerkenswert ist jedoch, dass trotz volumenkontrollierter Beatmung das ΔZ in dieser Arbeit mit steigendem PEEP stetig abnahm (siehe hierzu Abbildungen 3.14 und 3.15). Dieses Phänomen wird auch für Kälber beschrieben. Der Effekt war jedoch so gering, dass er die gute Korrelation zwischen dem mittels EIT und dem spirometisch gemessenen Tidalvolumen nicht negativ beeinflusste [42]. Es kann daher angenommen werden, dass mit gewissen Einschränkungen auch ΔZ zur Berechnung des Strains herangezogen werden darf.

Die Tatsache, dass der Strain in den schwerkraftunabhängigen ventralen Lungenabschnitten mit abnehmenden PEEP-Werten zunehmen würde, war zwar aufgrund des geminderten dorsalen Lungenvolumens logisch herzuleiten und damit zu erwarten [263, 36, 55, 139], dass aber die Ergebnisse der experimentellen Studie dies so eindeutig würden zeigen können, blieb lediglich zu hoffen. Die Visualisierung der örtlichen mechanischen Beanspruchung des Lungengewebes wurde erst durch eine intraindividuelle Normierung auf einen als optimal angesehenen Lungenzustand möglich. Aufgrund der in dieser Studie verwendeten relativ großen PEEP-Schritte von 5 cmH₂O, die den Bereich von 0 bis 30 cmH₂O abdecken mussten, lag dieser optimale PEEP für alle Tiere bei rund 15 cmH₂O. Eine genauere Differenzierung der PEEP-Werte fand methodenbedingt daher nicht statt. Die individuell für jedes Tier durchgeführte Referenzierung der EIT-Messdaten auf diesen optimalen Lungenzustand ähnelt grundsätzlich dem weiter unten ausführlich diskutieren Vorgehen von Costa et al. [69]. Costa et al. bestimmten dieses Optimum im Rahmen einer systematischen PEEP-Titration direkt aus den EIT-Daten als maximale Compliance für jedes einzelne Pixel. Goginat und Tusman hingegen leiteten die Definition des optimalen Lungenzustandes aus dem transmuralen Druck ab und plausibilisieren diesen noch einmal mittels Lungenultraschall und Parametern der globalen Lungenfunktion [115, 269].

4.2.3.1 Unterschiedliche Definitionen von Stress und Strain

Um die Ergebnisse der Strain-Berechnung dieser Arbeit besser einordnen zu können, sollen hier zunächst die in der Literatur zum Teil erheblich voneinander abweichenden individuellen Definitionen und Interpretationen der Begriffe Strain und Stress vorgestellt und diskutiert werden.

Gattinoni definierte Strain als das Verhältnis von Tidalvolumen zu end-exspiratorischem Lungenvolumen, was auf den ersten Blick der in dieser Arbeit verwendeten und aus dem Ingenieurumfeld stammenden Definition zu entsprechen scheint [103, 110]. Um jedoch diese Definition des Strain auch unter künstlicher Beatmung mit PEEP verwenden zu können, müssen zunächst die zur Berechnung des Strains verwendeten Volumina genauer betrachtet werden. Wenngleich es beim Tidalvolumen keinen Interpretationsspielraum gibt, bedarf es einer Klarstellung hinsichtlich des im Nenner der Strain-Gleichung verwendeten Lungenvolumens.

In ihrer Originalarbeit mit dem Titel „Lung Stress and Strain during Mechanical Ventilation“ definieren Protti und Kollegen Strain als das Verhältnis von V_T zu FRC und Stress als den herrschenden transpulmonalen Druck [203]. Da sie bei Ihren Experimenten keinen PEEP verwenden, entsprach diese Definition in etwa der, die auch in dieser Arbeit verwendet wurde. Die Autoren gingen der Frage nach, ob

es einen Schwellenwert für Strain gibt, der zum Lungenschaden führt. Während 54 Stunden künstlicher Beatmung ohne PEEP wurden Tidalvolumina verwendet, die initial Strainwerte zwischen 0,45 und 3,30 lieferten. Die Autoren schreiben: „Because we wanted to define better the pathogenesis of ventilator-induced lung injury, animals were ventilated with no positive end-expiratory pressure. Doing so, we maximized the chance of observing lung damage while avoiding any potential protection caused by positive end-expiratory pressure“. Im letzten Statement nehmen die Autoren Bezug auf die bahnbrechenden Arbeiten von Webb und Thierney aus dem Jahre 1974 [282]. Sie liefern damit auch gleich indirekt die Argumentation, warum eine sinnvolle Art der Berechnung des Strains den lungenvolumenvergrößernden protektiven Effekt des PEEPs zwangsläufig mitberücksichtigen sollte, um keine physiologisch unplaublichen Strain-Werte zu erhalten.

Die FRC wird in der pulmonologischen Literatur beschrieben als das Volumen, das bei Spontanatmung am Ende der Ausatmung unter Umgebungsdruck herrscht. Leith und Brown beschreiben die FRC „by long-established convention [...]“ [4] als „[...] the volume of gas in the lungs at end-expiration, implicitly during tidal breathing, not only at rest, and without reference to the mechanism that sets it“. [159]. Demnach könnte der Begriff FRC grundsätzlich auch für künstlich beatmete Patienten gelten. Wetzel jedoch mahnt in seinem Leserbrief zu dem von Miranda und Kollegen publizierten Artikel „Open lung ventilation improves functional residual capacity after extubation in cardiac surgery“ die korrekte Verwendung des Begriffes FRC in der medizinischen Literatur an [180, 283]. Er argumentiert, dass die FRC unter Narkose, nach Eröffnung des Thorax oder unter künstlicher Beatmung niemals *normal* ist und daher wenig zu tun hat mit der in Stedman’s *Best Words in Medicine* niedergelegten Definition. Demnach ist die FRC das „volume of gas remaining in the lungs at normal expiration“. Daher schlägt Wetzel vor, den Begriff *end-expiratorisches Lungenvolumen (EELV)* für das tatsächlich herrschende Lungenvolumen zu verwenden, um zum Ausdruck zu bringen, dass dieses unter Narkose und beim ARDS sowohl unter als auch bei Asthma und COPD über der *normalen* FRC liegen kann [283]. Unter kontrollierter Überdruckbeatmung ist diese Normalbedingung selbst dann nicht erfüllt, wenn $PEEP = 0 \text{ cmH}_2\text{O}$, weil das EELV dann gegenüber der normalen FRC schon alleine aufgrund der Medikamentenwirkung mit Sicherheit verringert sein wird. Daher sollte der spezifische Begriff FRC unter Beatmung mit und ohne PEEP keine Verwendung finden und durch den allgemeineren Begriff EELV ersetzt werden.

In seinem Review benutzt Gattinoni gleich zwei verschiedene Definitionen von Strain, ohne dabei auch nur die entsprechenden Quellen für diese zu nennen [104]. Einerseits ist für Gattinoni Strain das Verhältnis aus V_T zu $(FRC + V_{PEEP})$, andererseits ist Strain auch der Quotient aus $(V_T + V_{PEEP})$ und FRC, wobei V_{PEEP} das Volumen ist, das durch die Applikation von PEEP gegenüber der Atemruhelage jeweils gewonnen wird. Dadurch, dass V_{PEEP} einmal im Zähler und ein anderes Mal im Nenner auftaucht, beschreiben diese Gleichungen weder ein und dasselbe mechanische Phänomen noch den in dieser Arbeit näher untersuchten Strain im Sinne von V_T zu *EELV*.

Protti erörtert in seinem Review gleich drei Formen von Strain, die ebenfalls nicht konkret mit Literaturstellen belegt werden [206]. Er spricht von einem sogenannten

dynamischen Strain, wenn das V_T durch FRC geteilt wird. Er führt den Begriff des statischen Strains für das Verhältnis aus V_{PEEP} zu FRC ein. Die zuvor genannten dynamischen und statischen Strains addiert er dann zu einem globalen Strain. Dieser wird berechnet als Quotient aus $(V_T + V_{PEEP})$ und FRC. Erstere Vorstellung entspricht auch der in dieser Arbeit benutzten Definition, nur dass hier der spezifische Begriff FRC durch den allgemeingültigeren EELV ersetzt wurde. Während der statische Strain die fixe Auslenkung eines Körpers aus dessen Ruhelage beschreibt, berücksichtigt der dynamische Strain den Zeitverlauf des Strains, der unter künstlicher Beatmung ein zyklischer und damit ein sich wiederholdender Strain ist. Im Gegensatz zum regionalen Strain versteht der Autor dieser Arbeit jedoch unter globalem Strain, einen Strain, der für die gesamte Lunge also global auf Basis von Globalparametern berechnet wird, und somit nicht als die Summe aus dynamischem und statischem Strain.

Wenngleich Chiumello et al. zunächst die allgemeingültige Ingenieursdefinitionen von Stress und Strain wiederholen, beziehen sich die Autoren aber bei der FRC auf einen Ruhestatus der Lunge, bei dem die elastischen Rückstellkräfte des Lungengewebes mit denen der Thoraxwand unter Umgebungsdruck im Ausgleich stehen und keine Aktivität der Atemmuskulatur vorliegt [61].

Da sie bei den untersuchten Patienten und gesunden Kontrollen PEEP-Werte von bis zu 15 cmH₂O verwenden, die eine Vergrößerung des Lungenvolumens gegenüber FRC mit sich zogen, tauchte der jeweilige Volumengewinn der Lunge - wie schon bei seinem Kollegen Protti - im Zähler der Strain-Gleichung als V_{PEEP} auf. Dies führte unter Beatmung mit PEEP zu einer systematischen Überschätzung des regional tatsächlich herrschenden Strains, denn die bekannte therapeutische Wirkung des PEEPs, die eine Zunahme des end-exspiratorischen Lungenvolumens bei Lungenpathologien mit verringertem EELV bewirkt, wird außer acht gelassen [173, 212]. Indem sie PEEP als reinen „Stressor“ betrachten, bestrafen die Autoren mit ihrer Definition dessen therapeutische Verwendung, statt ihn auch als „Protektor“ zu berücksichtigen. Sie definieren Stress wie folgt:

$$\text{stress} = k \cdot \text{strain}, \quad (4.1)$$

wobei die Konstante k der spezifischen Lungenelastanz ($E_{Lung,spec}$) entspricht. Demnach kann die Formel folgendermaßen umgeschrieben werden

$$\Delta P_L = E_{Lung,spec} \cdot \frac{\Delta V}{FRC}. \quad (4.2)$$

Die Autoren argumentieren, dass das klinische Äquivalent des Stresses der transpulmonale Druck ΔP_L ist, der sich aus der Differenz zwischen Atemwegs- und Pleuradruck errechnet und mit steigendem PEEP ansteigt.

Einen ähnlichen Gedankengang verfolgen auch Becher et al. in ihrer jüngsten Studie mit ARDS-Patienten, bei der erstmals ein EIT-basiertes Beatmungsprotokoll zum Einsatz kam [20]. Sie machen aus ihrem Vorurteil gegenüber höheren Atemwegsdrücken, speziell erhöhten PEEP-Werten, keinen Hehl, wenn sie schreiben: „The potentially detrimental effects of ventilation at high absolute lung volumes can be quantified using the concept of stress and strain [...].“ Sie schreiben weiter: „Regionally,

detrimental levels of stress may be reached at even lower values of global transpulmonary pressure due to the presence of regional inhomogeneities which act as local pressure multipliers (“stress raisers” [72]).“ Sie verwenden in ihrer Arbeit dann auch gleich zwei neue Parameter, die sie ebenfalls als Varianten des Strains ausgeben und die beide die o.g. Befangenheit widerspiegeln. Bei genauer Analyse fallen dann auch wieder die fundamentalen Unterschiede zur gängigen Definition auf. Während sich Goginat und Pulletz auf die klassische mechanische Definition des Strains beziehen, wonach die mechanische Auslenkung eines Körpers (V_T) ins Verhältnis gesetzt wird zu dessen Ruhelänge (EELV) [115, 208], beschreiben Becher und Kollegen, obwohl sie EELV aktiv mittels Stickstoffauswaschmethode messen und damit den Strain einfach berechnen könnten, zwei andere Wege: Zum einen bestimmen sie einen sogenannten $Strain_{release}$ als das Verhältnis aus $V_{release}$ und FRC. Dabei entspricht ersteres dem Volumen, das bei vollständiger Ausatmung vom inspiratorischen Volumen (V_{insp}), welches man wiederum durch Addition von $EELV + V_T$ erhält, auf einen PEEP von 0 cmH₂O gemessen wird. FRC definieren sie als das Lungenvolumen bei Abwesenheit von PEEP. Zum anderen berechnen sie einen sogenannten recruitment-adjusted Strain ($Strain_{recr}$). Er ist der Quotient aus V_{insp} und FRC_{recr} , wobei V_{insp} nichts anderes ist als EELV beim jeweils herrschenden PEEP zuzüglich V_T . FRC_{recr} wird hingegen definiert als EELV minus dem durch PEEP gewonnenen Volumen V_{PEEP} . Letzteres erhält man durch Multiplikation von C_{RS} mit PEEP. Mit $Strain_{release}$ beziehen die Autoren das mechanische Konzept des Strains nicht auf den tatsächlichen Istzustand der jeweiligen Beatmungssituation, sondern auf einen als absolut angenommenen hypothetischen Ruhezustand bei PEEP 0 cmH₂O. Dabei geschieht die entsprechende Auslenkung aus diesem Zustand definitionsgemäß nicht nur durch das eigentliche Tidalvolumen, sondern noch zusätzlich durch das Volumen, das durch die Applikation des jeweils wirkenden PEEPs gewonnen wird. Mit diesem Ansatz werden gegenüber der ingenieursmäßigen Berechnung daher systematisch zu hohe Strainwerte errechnet, weil das auslenkende Volumen größer ist als V_T und das EELV bei einer hypothetisch angenommenen Abwesenheit von PEEP kleiner. Die Werte für $Strain_{recr}$ in dieser Publikation sind daher vergleichsweise groß, da im Zähler der Gleichung ein sehr großes Volumen steht, das sich aus der Summe von EELV und V_T ergibt. Dieses wird dann geteilt durch das EELV, welches noch gemindert wird um das PEEP-induzierte Volumen V_{PEEP} . Keine der beiden verwendeten Definitionen wird somit dem ursprünglichen mechanischen Konzept gerecht. Auch wenn Brunner und Wyzoki zur Beantwortung der Frage im Titel der Arbeit „Is there an optimal breath pattern to minimize stress and strain during mechanical ventilation?“ in ihrem mathematischen Modell zunächst die üblichen mechanischen Definitionen von Stress und Strain benutzt haben, bezogen sie in die Berechnung ihres *stress-strain indexes (SSI)* gleich beide Parameter sowie die Atemfrequenz mit ein, indem sie alle drei miteinander multiplizierten [50]. Sie fanden heraus, dass der SSI sehr stark und invers vom EELV abhing und quasi exponentiell anstieg, sobald das EELV sank. Die jeweiligen Effekte von V_T und AF auf den SSI waren vergleichsweise geringer aber für beide größer bei geringem EELV. Die Autoren führen dann in ihrer Diskussion die Methoden auf, die zur Erhöhung des EELV führen. Dies sind einmal PEEP, kontrollierte dynamische Überblähung, Recruitment-Manöver oder eine Kombination daraus [143]. Es sei aber wichtig, so die Autoren, die positiven

Effekte dieser Maßnahmen kritisch zu hinterfragen, denn ihr Nutzen hinge davon ab, wie sehr sie in der Lage seien, die Lunge zu öffnen und offen zu halten [103, 155]. Sofern PEEP die Lunge rekrutiert und EELV tatsächlich erhöht, wird der Strain dadurch erniedrigt werden, da EELV im Nenner der Straingleichung steht. Sollte PEEP jedoch kein Recruitment bewirken, sondern möglicherweise den gesunden Anteil der Lunge nur noch weiter überdehnen, könnte man von keinem günstigen Einfluss auf den Strain ausgehen. Der positive Effekt des PEEPs auf den Stress hinge vor allem davon ab, wie stark der transpulmonale Druck durch diesen PEEP erhöht wird. Diese Überlegungen schließen sich nahtlos an die von Talmor und Kollegen an, die den PEEP gemäß transpulmonalem Druck und damit nach dem Stress einstellen, in der Hoffnung, bei einem transpulmonalen Druck von knapp über 0 cmH₂O optimale lungenmechanische Voraussetzungen für eine lungenprotektive Beatmung zu schaffen [254]. Genau diese Sichtweise war auch der Ausgangspunkt dieser Arbeit, indem der optimale PEEP bei einem transpulmonalen Druck von knapp über 0 cmH₂O festgelegt wurde.

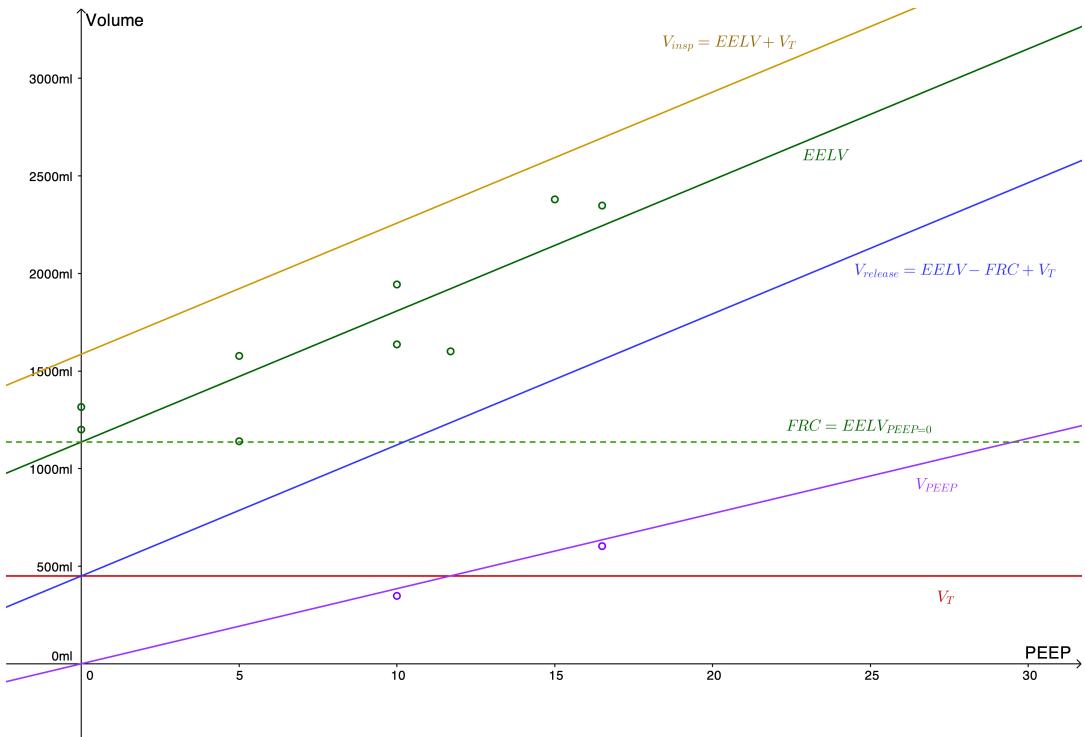


Abbildung 4.1: Modellrechnung für diverse Lungenvolumina beatmeter Patienten, wie sie in den Publikationen von Hinz, Becher, Cornejo und Chen veröffentlicht wurden [135, 20, 68, 60]. Auf die FRC, also das EELV bei PEEP 0 cm H₂O oder auch die FRC₀ (das relaxation volume) wird in der genannten Literatur immer wieder verwiesen. Da dieses Volumen definitionsgemäß fix ist, wird es hier noch einmal gesondert und unabhängig vom verwendeten PEEP in Form einer horizontalen gestrichelten Line dargestellt.

4.2.3.2 Modellrechnungen zu Stress und Strain

Um den Einfluss der zuvor aufgeführten teils sehr unterschiedlichen Definitionen auf die Strain- und Stress-Werte zu demonstrieren, soll hier ein einfaches Modell der Lungenmechanik vorgestellt werden. Es enthält alle Einfussgrößen, die in mindestens einer der o.g. Definitionen von Stress und Strain benutzt werden. Das lineare Modell basiert auf Messdaten, die in den Studien von Hinz, Becher und Cornejo in Patienten mit akutem Lungenversagen gewonnen wurden [135, 20, 68]. Da jedoch keine der Publikationen alle für die Modellbildung benötigten Daten enthält, werden die Daten aus den zuvor genannten Studien zusammengeführt und ergänzt durch die der jüngsten Publikationen von Chen et al. [60, 57].

Abbildung 4.1 präsentiert zunächst die verschiedenen Volumina als Funktion des PEEPs.

Unter Verwendung der zuvor berechneten Volumina werden in Abbildung 4.2 die Strainsverläufe über dem PEEP gemäß den in der Literatur zu findenden und oben bereits vorgestellten Strain-Formeln vorgestellt.

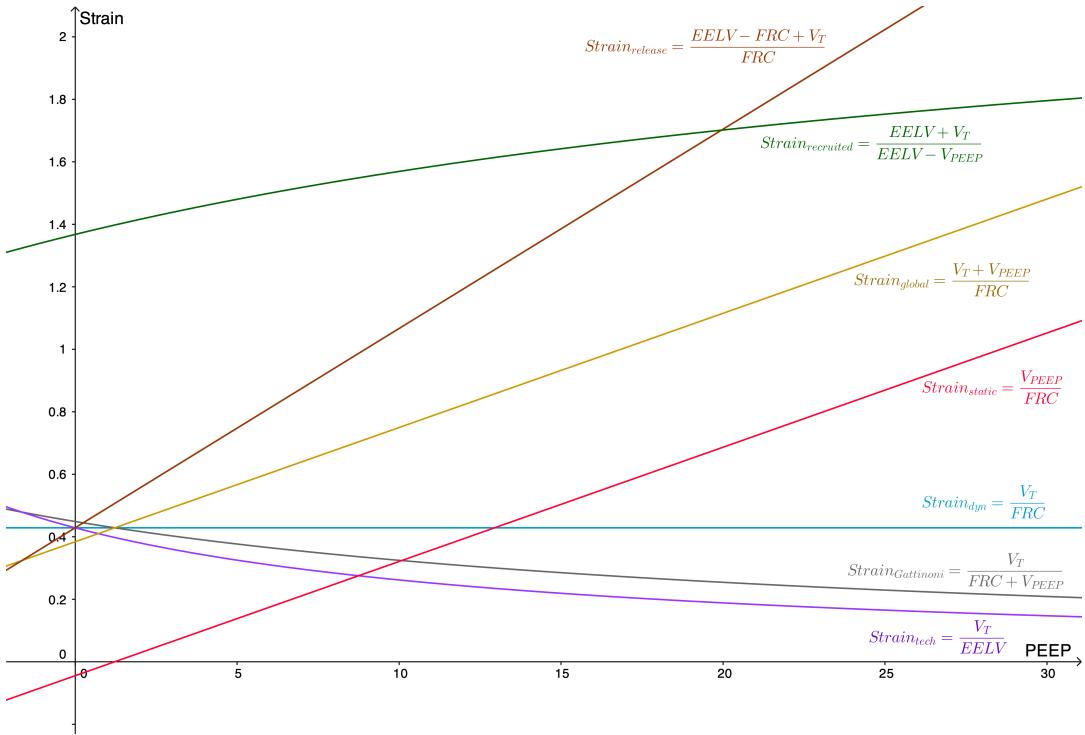


Abbildung 4.2: Verläufe der Strain-Werte über dem gesamten PEEP-Bereich. Den Berechnung der jeweiligen Strains liegen die ebenfalls gezeigten Formeln der folgenden Autoren zugrunde: Strain_{technical} gemäß Cornejo, Gattinoni und Brunner [68, 104, 50], Strain_{dynamic}, Strain_{static} und Strain_{global} gemäß Protti, wobei der globale Strain als Summe von dynamischem und statischem Strain angesehen wird [203, 206, 61]. Becher et al. stellten in ihrer jüngsten Publikation [20] die Konzepte von Strain_{release} und Strain_{recruited} vor.

Ebenfalls unter Verwendung der zuvor berechneten Volumina werden in Abbildung 4.3 die Stress-Verläufe über dem PEEP gemäß den in der Literatur zu findenden Formeln für Stress und den stress-strain index (SSI) präsentiert.

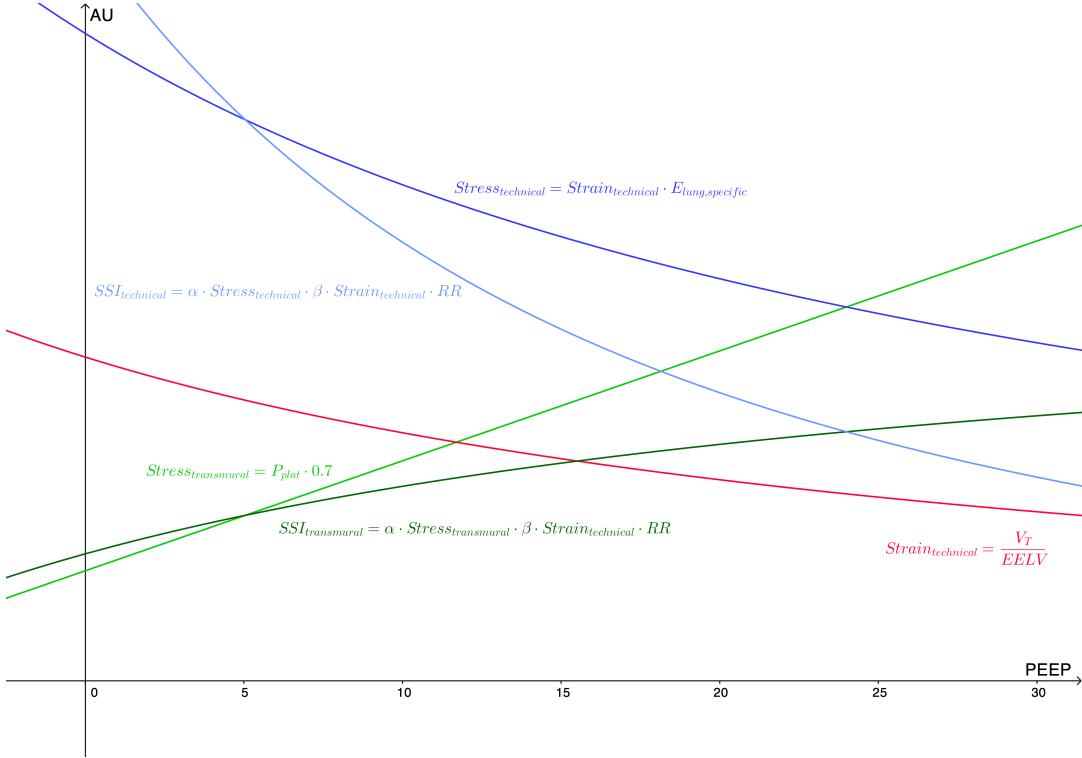


Abbildung 4.3: Verläufe der Stress-Werte über dem gesamten PEEP-Bereich. Den Berechnung des Stresses sowie des Stress-Strain Indexes (SSI) liegen die ebenfalls dargestellten Formeln der folgenden Autoren zugrunde: $\text{Stress}_{\text{technical}}$ gemäß Gattinoni und Brunner. Brunner et al. führten den $\text{SSI}_{\text{technical}}$ ein [50]. Den $\text{Stress}_{\text{transmural}}$ beschrieben Protti, Gattinoni, Chiumello und Becher [203, 206, 61, 104]. Obgleich der $\text{SSI}_{\text{transmural}}$ in dieser Form in der Literatur nicht beschrieben wurde, wurde er hier aufgenommen, da er auf derselben Formel wie der von Brunner publizierten basiert, zu dessen Berechnung hier aber statt des $\text{Stress}_{\text{technical}}$ der $\text{Stress}_{\text{transmural}}$ herangezogen wurde. Zum Vergleich ist hier noch einmal der Verlauf des $\text{Strain}_{\text{technical}}$ gezeigt.

Aufgrund der bisher diskutierten, sich zum Teil widersprechenden Definition des Strains ist es schwierig, die eigenen Ergebnisse im Kontext der Weltliteratur zu interpretieren. Eine ältere Studie aus dem Jahre 1999 von Frerichs et al. [94] könnte dabei eine Brücke bauen. Die Autoren untersuchten systematisch den Einfluss verschiedener Tidalvolumina bei jeweils konstantem PEEP sowie den Einfluss verschiedener PEEP-Niveaus bei jeweils konstantem Tidalvolumen auf die EIT-Signale, die in drei EIT-Ebenen gemessen wurden. Sie fanden auf allen EIT-Schnittebenen eine gute Korrelation zwischen dem Tidalvolumen und ΔZ . Was sie aber auch fanden, war

eine systematische Abnahme von ΔZ mit steigendem PEEP in der kranialen EIT-Ebene bei gleichzeitiger Zunahme in der kaudalen. Die Autoren interpretierten dies als Ausdruck der speziellen Anatomie des Schweinethorax, bei dem die kaudalen Lungenlappen sehr weit dorsal liegen und damit speziell zur Atelektasenbildung neigen. Bei konstantem Tidalvolumen kam es mit steigendem PEEP zu einem Recruitment dieser kaudalen Atelektasen mit entsprechender Kaudalverlagerung des Tidalvolumens unter gleichzeitiger Abnahme der Ventilation in den kranialen Lungenregionen. Cornejo und Kollegen hinterfragen diese Interpretation. Sie re-interpretieren die Ergebnisse von Frerichs und kommen basierend auf den Erkenntnissen ihrer eigenen Studie zu einem ganz anderen Schluss [68]. Sie postulieren, dass die PEEP-assoziierte Abnahme der Impedanzamplitude in der kranialen EIT-Ebene Ausdruck eines abnehmenden Strains in diesen Lungenabschnitten war, denn mit steigendem PEEP nahm implizit auch das EELI im Nenner der Strain-Gleichung zu. Sie betrachten daher regionale tidale Impedanzänderungen ΔZ fortan nicht mehr als regionale Ventilation, sondern als eine auf die jeweilige EELI normierte Impedanzänderung, also als einen Strain.

4.2.3.3 CT-basierte Untersuchungen zum Strain

Die genannte jüngste Studie von Cornejo aus der Gruppe von Hurtado stellt erstmals in ARDS-Patienten einen direkten Zusammenhang zwischen dem mittels CT bestimmten globalen Strain und den globalen Impedanzänderungen in gleichzeitig aufgenommenen und örtlich übereinstimmenden EIT-Bildern her [68]. Wenngleich die Autoren aus den CT-Daten auch regionale Strain-Werte berechneten und in dreidimensionalen Rekonstruktionen dargestellten, wurde der EIT-basierte Strain nur global für die gesamte Lunge ermittelt und daher nur mit dem globalen CT-Strain korreliert. Die Abnahme der globalen Impedanzänderung ΔZ bei Erhöhung des PEEPs von 5 cmH₂O auf den jeweils individuellen Best-PEEP (im Mittel rund 12 cmH₂O bei einer Streuung von 8 bis 16 cmH₂O), der zuvor mittels EIT-basierter PEEP-Titration ermittelt wurde, korrelierte mit einer Abnahme des globalen zyklischen CT-Strains. Gemäß dieser Studie ist es nicht, wie in dieser Arbeit bisher angenommen, das Verhältnis von ΔZ zu EELV, das mit dem CT-basierten Strain am besten korrelierte, sondern ΔZ , also die atembedingte einfache Impedanzänderung. Demnach könnte PEEP bei EIT-Messungen über das Lungenvolumen eine Art Normierung von ΔZ auf die jeweilige EELI bewirken.

Die Messwerte dieser Arbeit legen ähnlich Schlüsse nahe. Trotz der breiten Streuung der Messwerte aller Tiere, die in den Boxplots der Abbildung 3.14 zum Ausdruck kommt, nahm die mittlere Impedanzänderung ΔZ mit steigendem PEEP ab, während das EELI zunahm. Die individuellen Korrelationsgeraden jedes Schweines, die in Abbildung 3.15 zu sehen sind, bestätigen, dass trotz volumenkontrollierter Beatmung mit konstantem V_T die atembedingte Impedanzänderung ΔZ mit steigendem PEEP abnahm. Das EELI nahm hingegen zu. Die ebenfalls für jedes Schwein in Abbildung 3.16 berechneten Korrelationsgeraden zwischen ΔZ und EELI legen den Schluss nahe, dass es tatsächlich zu einer Art Normierung der Impedanzänderung auf die Impedanz zum Ende der Exspiration (EELI) und damit auf das jeweils herrschende Lungenvolumen (EELV) kommt. Somit würde ΔZ eher einem Strain als einem Tidalvolumen

entsprechen. Wie groß dieser Normierungseffekt in der Realität ist, ist gänzlich unbekannt. Daher soll noch nach weiteren Erklärungen für die Ergebnisse dieser Arbeit gesucht werden.

In der vorliegenden Arbeit wurde der relative Strain durch Normierung ermittelt. Dabei geschah die Normierung des EIT-Signals ΔZ nicht implizit wie bei Cornejo durch das nicht näher spezifizierte EELI, sondern durch explizite Bezugnahme auf das Verhältnis von ΔZ zu EELI bei einem als optimal angesehenen Lungenzustand [68, 115]. Anders als bei Frerichs wurden die EIT-Daten dieser Arbeit mit einer fortlaufenden Referenzierung [280, 244] und nicht mit einer fixen Referenz zu Anfang der Experimente aufgezeichnet. Somit können die Ergebnisse beider Studien, speziell die Veränderung von ΔZ unter PEEP, möglicherweise nicht direkt miteinander verglichen werden, um die interessante Hypothese von Cornejo et al. zu überprüfen.

In der vergleichenden Untersuchung von Ratten mit lavage-induzierem akuten Lungenschaden unter reiner Spontanatmung in einer Sauerstoffkammer und lungenprotektiver Beatmung mit 5 cmH₂O PEEP ermittelten Hurtado et al. den regionalen Strain aus mittels Micro-CT aufgenommenen Scans [139]. Sie berechneten diesen, indem sie aus einer im Körper zentral gelegenen apiko-basal und ventro-dorsal ausgerichteten virtuellen Matrix bestehend aus 10 x 10 ROIs für jede ROI das jeweilige *end-inspiratorische Lungenvolumen (EILV)* während Inspiration ermittelten und bei Expiration das entsprechende EELV. Der Strain konnte dann einfach bestimmt werden als

$$\frac{EILV - EELV}{EELV} \quad \text{oder als} \quad \frac{V_T}{EELV}.$$

Da die CT-Bilder unter Beatmungsbedingungen mit PEEP aufgenommen wurden, berücksichtigten die EELV-Werte bereits die PEEP-induzierte Volumenzunahme. Es zeigte sich, dass der Strain bei Spontanatmung signifikant größer war als unter Beatmung. Nur bei den spontan atmenden Tieren war über die Zeit eine Progredienz des Strains zu finden, die in einer vermehrten Heterogenität Ausdruck fand.

Unter Beatmung mit einem kontrolliert konstanten Tidalvolumen und einem PEEP von 0 cmH₂O war in der vorliegenden Arbeit der relative Strain in den ventralen Lungenregionen im Mittel um das Zwei- bis Dreifache gegenüber dem bei PEEP 15 cmH₂O erhöht. Schon bei PEEP 5 cmH₂O fiel er deutlich ab und war bei PEEP 10 cmH₂O nur noch halb so hoch. Ab einem PEEP von 20 cmH₂O lagen die relativen Strain-Werte für alle Lungenregionen unter 1 und nahmen mit steigendem PEEP nur noch unwesentlich weiter ab (siehe hierzu die Abbildungen 3.17 und 3.19). Diese Ergebnisse können angesehen werden als Belege für den strain-reduzierenden Einfluss von PEEP bei suboptimalen Lungenvolumina. Übersteigt jedoch das Lungenvolumen einmal das Optimum, verliert der PEEP seinen günstigen Einfluss auf den Strain und der Stress überwiegt. Die experimentelle CT-Studie Hurtados, die ebenfalls ein Lavagemodell des Lungenschadens in Ratten verwendete, liefert plausible Erklärungen für die Ergebnisse dieser Arbeit. Die ventral gemessenen hohen Strain-Werte nahmen in allen Schweinen mit zunehmendem PEEP deutlich ab. Somit hat PEEP vermutlich einen strain-reduzierenden und damit protektiven Einfluss auf das Lungengewebe. Ob nun ΔZ selbst, das Verhältnis von ΔZ zu FRC, oder aber eine Mischung aus

beiden Ausdruck der mechanischen Belastung des Lungengewebes ist, kann anhand der Strain-Daten dieser Studie nicht eindeutig beantwortet werden. Es erscheint daher sinnvoll, die Lungenkonditionen mit vorherrschendem Kollaps gesondert von denen mit überwiegender Überdehnung zu betrachten und die Ergebnisse der vergleichenden EIT-Untersuchungen näher zu analysieren.

4.2.4 Lungenkollaps

Da alle Schweine in Rückenlage untersucht wurden, konnte angenommen werden, dass der Lungenkollaps vor allem in den schwerkraftabhängigen dorsalen Lungenarealen zu finden sein würde. Alle in dieser Arbeit untersuchten EIT-Methoden konnten demnach auch bei niedrigen PEEP-Werten den Kollaps der Lungen zweifelsfrei und örtlich plausibel in den dorsalen Lungenabschnitten diagnostizieren, wenngleich sich deren qualitative Ergebnisse von einander stark unterscheiden. So lieferte die Methode nach Costa bei PEEP 0 cmH₂O einen Kollaps von rund 40%, während die entsprechenden Prozentsätze bei Ukere für ROI_{Max} unter 20% und für ROI_{CT} sogar nur bei rund 10% lagen. Methodenbedingt lieferte Liu nicht den Kollaps selbst, sondern indirekt den Prozentsatz des durch den jeweiligen PEEP rekrutierten Lungengewebes. Um den Vergleich mit den zuvor genannten Kollapswerten bei PEEP 0 cmH₂O zu erhalten, muss der Prozentwert des bei PEEP 30 cmH₂O rekrutierten Gewebes herangezogen werden. Dieser lag bei rund 55%. Die hier vorgestellten Unterschiede zwischen den Ergebnissen verschiedener Methoden beruhen sehr wahrscheinlich auf den im Methodenteil ausführlich beschriebenen funktionellen und anatomischen Annahmen. So setzt die von Costa beschriebene Methode eine klassische dekrementelle PEEP-Titration voraus, die einem initialen Recruitment folgen sollte. Dieses Recruitment mit dem jeweils individuell festzulegenden maximal zulässigen Atemwegsspitzendruck soll möglichst viele Lungenareale eröffnen. Der durch dieses Recruitment erzielte Status der „offenen Lunge“ dient dann im Folgenden als Referenz für eine maximal eröffnete Lunge und definiert so patientenindividuell das Ausmaß des funktionellen Lungenareals - also indirekt die ROI der Lungen - im EIT-Bild. Weder Lungengebiete, die mit den gewählten Drücken des Recruitmentmanövers nicht eröffnet werden können und damit kollabiert bleiben, noch solche, die grundsätzlich nicht rekrutierbar sind, weil dort z.B. ein Pleuraerguss, ein Pneumothorax oder eine Pathologie der Pleura oder des Thorax die Ventilation verhindert, werden bei der Methode Costa berücksichtigt und tauchen daher im EIT-Bild nicht auf.

Ganz anders hingegen sind diese Annahmen bei Ukere. Sie nutzt dreidimensionale Lungenmodelle, die auf Basis von computertomografischen Daten erstellt wurden, um daraus anhand von zusätzlichen biometrischen Patientendaten die Konturen der rechten wie auch der linken Lunge als ROI_{CT} festzulegen. Im Gegensatz zu Costa handelt es sich nicht um funktionelle relative Lungengrenzen, sondern um anatomisch-morphologische absolute Konturen. Daher repräsentieren die dependent silent spaces nicht nur echten Lungenkollaps, sondern auch die o.g. Pathologien des Pleuraspaltes sowie andere Abweichungen von der modellhaften Anatomie. Unter der Annahme, dass bei den Schweinen neben dem Lungenschaden keine weiteren Pathologien im pleuranahen Umfeld vorherrschten, und dass die geschädigten Lungen mit den ver-

wendeten Drücken vollständig rekrutierbar waren, sollten die Unterschiede des jeweils ermittelten Lungenkollapses zwischen Costa und Ukere eigentlich gering ausfallen. Auch wenn Costa keine ROI im eigentlichen Sinne benutzt, so kommt die in dieser Arbeit ermittelte ROI_{Max} den Lungengrenzen von Costa am nächsten. Es zeigte sich, dass in den dorsalen Lungenregionen die Konturen der anatomischen ROI_{CT} recht gut mit denen der funktionellen ROIs ROI_{Max} und ROI_{Liu} übereinstimmten. Dies lässt sich begründen einerseits mit dem sowohl anatomisch als auch funktionell guten Kontrast der Lungen gegenüber den umgebenden Strukturen des Thorax und andererseits mit dem Fehlen intrathorakaler Strukturen, deren funktionelle sowie anatomische Abgrenzung Probleme bereitet. Ob des prominenten Herzens gilt dies nicht für die ventralen Lungengebiete wie im Abschnitt Lungüberdehnung noch näher ausgeführt werden wird. Aus den genannten Gründen sollte die Methode Ukere dazu neigen, den Lungenkollaps quantitativ eher zu überschätzen. Die Daten dieser Studie beweisen jedoch das Gegenteil. Warum bei Ukere der prozentuale Kollaps bei ROI_{Max} nur halb so hoch ausfiel wie bei Costa und bei ROI_{CT} nur rund ein Viertel betrug, kann anhand der Daten dieser Studie nicht beantwortet werden.

Wenngleich ein direkter Vergleich mit anderen bildgebenden Verfahren in dieser Arbeit nicht durchgeführt wurde, worauf im Abschnitt Limitierungen noch näher eingegangen werden wird, erscheinen die auf den verschiedenen PEEP-Stufen gefundenen Kollapswerte im Trend grundsätzlich plausibel. Bei allen Methoden nahm der Kollaps mit abnehmenden PEEP-Werten zu. In Abbildung 3.24 werden die dependent silent spaces - im Kontext dieser Arbeit primär ein Surrogat für den Lungenkollaps - als Funktion des PEEPs für den in der Literatur angegebenen Schwellenwert von 10% anhand eines Beispieltieres dargestellt. In Abbildung 3.25 sind die entsprechenden Ergebnisse für alle Tiere in Balkendiagrammen zusammengefasst. Wie stark die jeweiligen Kollapswerte bei Ukere jedoch vom gewählten Prozentwert abhängig sind, der die Schwelle für „silent“ gegenüber der maximalen Ventilationsamplitude definiert, zeigt Tabelle 3.4. Darin werden für die stets identische ventilationsunabhängige ROI_{CT} die Werte für dependent silent spaces bei Schwellenwerten von 5% bis 25% präsentiert. Auch hier zeigt sich eine plausibler Trend hinsichtlich des verwendeten PEEPs. Die Absolutwerte sind jedoch parallel verschoben, denn je höher der gewählte Schwellenwert, desto mehr Lungengewebe wird als kollabiert angesehen. Welcher prozentuale Schwellenwert am Ende der pathophysiologisch richtige und plausible ist, konnte in dieser Arbeit mangels Goldstandards nicht ermittelt werden. Wenngleich bisher keine Studie die silent spaces direkt mit bildgebenden Verfahren validiert hat, so ist inzwischen eine Publikation über ARDS-Patienten erschienen, die zeigt, dass PEEP-bedingte Änderungen der dependent silent spaces mit entsprechenden Änderungen der Lungenvolumina einhergehen [245]. Dabei wurde ebenfalls ein Schwellenwert von 10% verwendet. Die Ergebnisse der Originalarbeit von Ukere, die das Konzept der silent spaces und eine Schwelle bei 10% einführte, konnten auch in einer unabhängigen Studie aus Japan in einem identischen Patientenkollaktiv reproduziert werden [236].

Allgemein kann daher festgestellt werden, dass erhöhte silent spaces eher darauf hinweisen, dass die Ventilation der Lungen in den entsprechenden Arealen der ROI gegenüber den Erwartung eingeschränkt ist und daher einer kausalen Abklärung bedarf. Sie taugen weiterhin zur Verlaufskontrolle wie Ukere und Spadaro zeigten [274, 245].

Die Absoltuwlerte sind mit denen anderer Methoden offensichtlich nur schwer vergleichbar, auch wenn durch Anpassung des Schwellenwertes eine gewisse Annäherung erreicht werden könnte (siehe Tabelle 3.4). Es wäre daher sinnvoll, das genaue Ausmass des Lungenkollapses mittels parallel durchgeföhrter CT-Aufnahmen zu bestimmen und diese zur Kalibration zu verwenden. Die Gruppe um Frerichs stellte jüngst eine retrospektive Analyse vor, in der die silent spaces einerseits anhand individualisierter CT-basisierter und andererseit mittels generischer Konturen berechnet wurden. Die Autoren zeigten, dass generische im Vergleich zu subjekt-individuellen Konturen zu unterschiedlichen Lokalisationen und Werten der silent spaces führen. Diese Unterschiede blieben jedoch unter 10% [291]. Costa hingegen verwendet keine Schwellenwerte, sondern nutzt das im Verlauf der PEEP-Titration ermittelte Maximum der Compliance eines jeden Pixels als jeweilige Referenz. Demnach gelten Pixel, die bei einem höheren PEEP als dem Referenz-PEEP eine gegenüber dem Maximum verminderte Compliance zeigen, als überdehnt. Pixel, deren Compliance bei niedrigeren PEEP-Werten geringer ist, gelten dagegen als kollabiert. Costa führt mit dieser Referenzierung auf die maximale Compliance jedoch indirekt auch einen Schwellenwert ein, denn er legt fest, dass kein Pixel bei einem höheren als dem Referenz-PEEP kollabiert sein kann. Umgekehrt wird eine Überdehnung bei niedrigeren PEEP-Werten ausgeschlossen. Wenngleich diese Annahmen nachvollziehbar sind, so könnten sie jedoch zu einer systematischen Unterrepräsentation von Kollaps und Überdehnung führen. Die kollaps-bedingte kompensatorische Überdehnung der ventralen Lungen findet weder bei Costa noch bei Ukere eine Entsprechung im EIT-Bild.

Die Methode nach Liu unterscheidet zwischen einem durch PEEP rekrutierten und einem zyklisch rekrutierenden Lungenzustand. Deren Trends, die in dieser Arbeit in Abbildung 3.23 zu sehen sind, erscheinen plausibel, denn je mehr PEEP, desto mehr Rekrutierung zuvor kollabierten Lungengewebes und desto weniger zyklisches alveoläres Öffnen und Schließen finden statt. Ob es für die tendenziell sehr hohen Werte jedoch morphologische Korrelate gibt, ist ungewiss. Vergleichende Studien hierzu, oder gar eine Validierung sind in der Literatur nicht zu finden.

Die Ergebnisse, die mit der Hinz'schen Methode bei niedrigen PEEPs erzielt wurden, liefern ein interessantes Bild. Sie zeigen bei PEEP-Werten unter 15 cmH₂O ein Nebeneinander von Recruitment dorsal gelegener Atelektasen und von konsekutiver Überdehnung schwerkraftunabhängiger Lungengebiete. Oberhalb dieses PEEPs ist kein Kollaps mehr zu kennen. Eine direkte Quantifizierung dieser Phänomene erlaubt die Methode nicht. Ein direkter Vergleich mit den zuvor erwähnten Ergebnissen anderer Methoden ist daher schwierig.

4.2.5 Lungenüberdehnung

Wenngleich alle in dieser Arbeit untersuchten EIT-Methoden ebenfalls in der Lage waren, die Lungenüberdehnung auf regionaler Ebene zu erfassen, so unterschieden sich deren Ereignisse noch deutlich mehr als beim Kollaps.

Die Überdehnungswerte, die mit Lius Methode gemessen wurden, sind gänzlich implausibel und vom Trend her falsch (siehe hierzu die Abbildungen 3.21 und 3.23). Die Überdehnung nahm mit zunehmendem PEEP ab, was physiologisch nicht erklär-

bar ist. Das liegt zunächst daran, dass Liu einen gänzlich überdehnten Lungenzustand gewählt hat, um die Grenzen der Lungenregion festzulegen. Zum Einen führte die maximale Lungenüberdehnung, wie die Abbildungen 3.5 und 3.8 zeigen, zu einer deutlich sichtbaren Einschränkung der Ventilation in den ventralen schwerkraft-unabhängigen Lungenarealen. Zum Anderen zeigt Tabelle 3.3, dass mit dieser örtlichen Einschränkung auch eine signifikante Reduktion der Anzahl an Lungenpixeln einherging. Die ROI_{Liu} enthielt mit 278 Pixeln im Mittel 72 und damit rund 20% weniger Pixel als die ROI_{Max} mit 350. Je mehr der PEEP die Lungen expandierte, desto mehr überdehntes Lungengewebe wurde über den Rand der Lungenkontur hinaus geschoben und damit nicht mehr erfasst. Die Festlegung der funktionellen ROI_{Liu} der Lungen bei PEEP 30 cmH₂O, dem höchsten in dieser Arbeit und der von Liu et al. angewandten PEEP, erscheint physiologisch wenig sinnvoll. Weiterhin erscheint die einfache Differenzbildung zwischen den EIT-Bildern auf dem jeweiligen PEEP und denen bei einem willkürlich festgelegten Lungenzustand bei PEEP 5 cmH₂O zu trivial, um der Komplexität der untersuchten Phänome adäquat Rechnung zu tragen. Sie führte u.a. zu den in Abbildung 3.22 dargestellten Artefakten, die sich durch simple Differenzbildung dann auch in allen weiteren Bildern eines Tieres niederschlug. Ähnliche Störungen wurden bei mehreren Tieren gefunden, was zu deren Ausschluss von weiteren Analysen führte. Damit erwies sich die Methode nach Liu als weitestgehend unbrauchbar.

Bei Ukere waren die gemessenen Überdehnungen mit allen verfügbaren ROIs vergleichsweise gering, bei der ROI_{Liu} sogar fast gänzlich abwesend (siehe hierzu die Abbildungen 3.24 und 3.25). Letzteres liegt vor allem an der bereits oben erwähnten ungünstig gewählten Lungenkontur. Doch selbst bei ROI_{Max} fielen die Werte von Ukere gegenüber Costa verschwindend gering aus. Costa zeigte maximale Überdehnungswerte von rund 60%, während Ukere nicht einmal auf 10% kam. Erwartungsgemäß lagen die Werte bei ROI_{CT} aufgrund der vor allem im ventralen Bereich kleineren ROI noch einmal geringer. Selbst der Trend der NSS lieferte wenig Aufschluss über den Dehnungszustand der schwerkraftunabhängigen Pixel der EIT-Bilder. Auch eine Verschiebung des Schwellenwertes wie in Tabelle 3.5 vorgestellt, hätte lediglich maximale Überdehnungswerte von unter 20% hervorgebracht. Die Methode Ukere ist somit weder geeignet, Lungenüberdehnung zu erkennen noch deren Trend zu erfassen.

Aufgrund des Fehlens von Vergleichsmessungen bleibt es fraglich, ob die mittels Costa berechneten Überdehnungswerte der Realität entsprechen. Es ist anzunehmen, dass diese in der vorliegenden Arbeit tendenziell zu hoch ausgespielen. Deren Trend jedoch ist sowohl für ROI_{Max} als auch für ROI_{CT} nachvollziehbar. Bemerkenswert ist die Tatsache, dass sich die Trendkurven für Kollaps und Überdehnung beider ROIs bei einem PEEP von rund 12 cmH₂O schneiden. Laut Costa liegt der optimale PEEP, der die Lungen vor Kollaps bewahrt, ca. 2 cmH₂O über dem mit diesem Kreuzungspunkt korrespondierenden PEEP. Damit läge der optimale PEEP gemäß Costa bei rund 14 cmH₂O, was in etwa dem in dieser Arbeit als optimal angesehenen PEEP von 15 cmH₂O entspricht.

Die Ergebnisse, die mit der Methode nach Hinz erzielt wurden, unterscheiden sich grundsätzlich von denen, die mit den anderen Methoden gewonnen wurden. Das liegt vor allem daran, dass Hinz die Pixel nicht einfach den Kategorien kollabiert oder überdehnt zuteilt, sondern diesen jeweils individuelle Werte zuordnet. So entsteht ein

Kontinuum von negativen bis positiven Pixelwerten, die mit ihrer jeweiligen Farbe zum Ausdruck bringen, dass sich die Lungenregion, die das Pixel respäsentiert, in Bezug auf die Füllung der gesamten Lungen entweder schneller oder aber verzögert füllt. Aus diesem Füllungsverhalten kann dann unter Berücksichtigung der dominierenden Lungenpathologie indirekt ein möglicher Lungenkollaps oder aber eine Überdehnung abgeleitet werden. Wie die Abbildung 3.28 eindrücklich zeigt, kommt bei niedrigen PEEP-Werten das gesamte Spektrum von Lungenkollaps bis Überdehnung sowohl im EIT-Bild als auch in den entsprechenden Histogrammen zum Ausdruck. Während die Histogramme 3.29 bei niedrigem PEEP noch breitbasig und farbenfroh erscheinen, werden sie mit steigendem PEEP schmäler, höher und monochromatischer. Schon bei dem als optimal angenommenden PEEP von 15 cmH₂O ist das Farbspektrum des EIT-Bildes deutlich eingeschränkt. Das Histogramm wird schmalbasig und hoch. Durch Referenzierung auf das individuelle Compliance-Maximum eines jeden Pixels ist bei Costa methodenbedingt eine Überdehnung bei niedrigem PEEP und dominierendem Kollaps ausgeschlossen. Im Gegensatz dazu zeigt Hinz, dass die Zustände von Kollaps und Überdehnung vor allem bei niedrigem PEEP zeitgleich nebeneinander vorliegen können. Das heißt, dass eine kollabierte Lunge zugleich auch eine überdehnte sein kann. Genau diese gleichzeitige Einschränkung des funktionellen Lungenvolumens durch Kollaps einerseits und Überdehnung andererseits beschreibt Amato [8]. Die Daten der globalen Lungenfunktion dieser Arbeit belegen dies eindrücklich. Auf den untersten 3 PEEP-Stufen wurden die niedrigsten Compliance-Werte, die höchsten driving pressure, Atelektasen in mindestens 2 Quadranten und die schlechtesten Blutgase gefunden (siehe hierzu die Abbildungen 3.32, 3.30 sowie die Tabellen 3.1 und 3.2).

Im Umkehrschluss heißt das für Hinz aber nicht, dass eine überdehnte Lunge auch gleichzeitig eine kollabierte sein muss, denn betrachtet man die Farben der EIT-Bilder und Histogramme der PEEP-Stufen 20 - 30 cmH₂O so fällt auf, dass sich diese nicht wesentlich voneinander unterscheiden und eher denen beim optimalen PEEP von 15 cmH₂O ähneln. Dies liegt daran, dass die Hinz'schen Berechnungen das Füllungsverhalten eines jeden Pixels immer auf das der gesamten Lunge beziehen. Ist die ganze Lunge überdehnt, werden auch deren einzelne Pixelregionen überdehnt sein. Trägt man nämlich die Kurve eines überdehnten Pixels über der Kurve einer gesamthaft überdehnten Lunge auf, so strebt der polynomische Koeffizient des Pixels den Zahlenwert 1, nämlich den einer Geraden an, da sich die beiden Kurven in ihrem Verlauf sehr ähneln. Spätestens ab einem PEEP von 20 cmH₂O erscheint das Füllungsverhalten der gesamten Lunge synchronisiert. Eine Überdehnung individueller Bereiche kommt nicht mehr zum Vorschein. Somit erscheint die Methode Hinz zur Detektion einer globalen Überdehnung eher ungeeignet. Bei PEEP-Werten von 20 cmH₂O und mehr fällt jedoch auf, dass es in den ventralen Lungenabschnitten der ROI_{Max} zu einer gegenüber der Gesamtlunge verspäteten Füllung kommt (siehe hierzu Abbildung 3.28). Diese wurde bisher jedoch als charakteristisch für ein tidal recruitment bei unzureichendem PEEP angesehen, nicht aber für eine Überdehnung bei hohen Drücken. Es kann also nur gemutmaßt werden, dass diese verspätete Füllung Zeichen einer zyklischen Überdehnung, einer sogenannten *tidal overdistension* ist.

Die Stärke des Ansatzes von Hinz liegt eindeutig in der Differenzierung zwischen

kollabierten und überdehnten Lungenbereichen in Beatmungssituationen, bei denen ein zu niedriger PEEP eingesetzt wird. Auffallend ist hier die regionale Übereinstimmung der Hinz'schen Regionen, die Überdehnung zeigen, mit denjenigen, in denen die höchsten Strain-Werte gefunden wurden (siehe Abbildungen 3.17 und 3.18). Daraus ergibt sich eine interessante Frage: Gibt es ggf. einen physiologischen Zusammenhang zwischen dem in dieser Arbeit ermittelten Strain und dem gemäß Hinz ermittelten Zustand der Lunge, der bisher klassischerweise als „Überdehnung“ angesehen wurde? Leider kann diese Frage anhand der vorliegenden Daten nicht schlüssig beantwortet werden, doch es kann spekuliert werden, dass bei niedrigem PEEP überproportional größere Anteile des Tidalvolumens auf die ventralen Lungenabschnitte entfallen, diese entsprechend überproportional auslenken und damit erhöhten Strain erzeugen.

Ob es sich tatsächlich um eine klassische Überdehnung des Lungengewebes bei diesen niedrigen PEEP-Werten handelt, ist ungewiss. Hier mag die Studie von Kunst Aufschluss geben [151], deren Ergebnisse durch die mathematischen Simulationen von Hickling sowie CT-Studien belegt wurden [130, 131, 7, 25]. Kunst weist mittels EIT nach, dass die Lungen während eines Druck-Volumen-Manövers zunächst in den ventralen Lungenabschnitten an Volumen gewinnen, dieser Volumenzuwachs dann aber schnell abflaut zugunsten mittlerer und schließlich abhängiger Lungenareale. Hinz stellt auf den jeweiligen PEEP-Stufen dieses Szenario mit jedem Atemzug offenbar im Kleinen nach. Je niedriger der PEEP, desto ausgeprägter die Streuung zwischen Überdehnung und Recruitment der atemzugsweisen Pixelfüllung. Mit steigendem PEEP wird das Füllungsverhalten der einzelnen Pixel immer ähnlicher und gleicht sich dem der gesamten Lunge an (siehe hierzu die Abbildungen 3.28 und 3.29). Demnach ist die „Überdehnung“, die mit der Methode Hinz bei niedrigen PEEP-Werten gefunden wird, eher Ausdruck einer initialen Verlagerung der tidalen Ventilation nach ventral, denn einer globalen Überdehnung der gesamten Lunge. Sind diese ventralen Lungenabschnitte gefüllt, werden die mittleren und unteren Lungenabschnitte mit Atemgasen beliefert. Mit zunehmendem PEEP wird diese sequentielle Befüllung der Lungen weniger. Beim optimalen PEEP, der in dieser Studie um rund 15 cmH₂O lag, fand die Füllung nahezu synchron in allen Lungenabschnitten statt. Diese Ergebnisse könnten funktionelle Beweise für die Validität der in dieser Arbeit vorgestellten Strain-Phänomene sein, denn bei niedrigem PEEP trifft nahezu das gesamte Tidalvolumen zunächst auf eine kleine ventral gelegene Lunge, die sich dann im Laufe des Atemzuges ausdehnt. Das Lungengewebe wird dadurch mechanisch stark beansprucht. Der Strain ist also hoch. Mit zunehmendem Volumen in den dorsaleren Abschnitten der Lunge weicht das Tidalvolumen auch auf diese aus und führt so insgesamt zu weniger Strain.

Die Methode von Hinz ist offenbar in der Lage, diese dysproportionale regionale Verlagerung des Tidalvolumens in die ventralen Lungenregionen sichtbar zu machen. Interessanterweise nutzt Hinz bei der Berechnung der Pixelwerte eine globale Referenzierung, indem er das Füllungsverhalten einzelner Pixel jeweils auf das der gesamten Lunge bezieht. Diese Referenzierung auf das mittlere Füllungsverhalten der gesamten Lunge, welches gesunde, überdehnte und kollabierte Lungenabschnitte einschließt, ist eine Art von Normierung. Diese Normierung entspricht wiederum in etwa den Normierungen, die auch bei der Berechnung des Strains in dieser Arbeit verwendet wurden. Zur Berechnung des Strains aus den tierexperimentellen Daten wurden die EIT-Daten

des als optimal angesehenen Lungenzustandes bei einem PEEP von 15 cmH₂O für jedes Tier individuell zum Zwecke der Normierung herangezogen. Demgegenüber dienten für die COVID-19-Patienten die Daten des lungengesunden Probandenkollektivs der Normierung. Aus diesen wurde eine Korrelationsgrade für das Verhältnis von V_T zu EELI berechnet. Wenngleich gewisse Unterschiede zwischen den genannten Normierungen existieren, so ist deren grundsätzliche Wirkung auf die erzielten Ergebnisse doch sehr ähnlich. Dies legt den Verdacht nahe, dass Hinz bei niedrigem PEEP nicht etwa Überdehnung, sondern Strain misst. Und damit schließt sich unerwarteterweise der Kreis dieser Arbeit.

4.3 Limitierungen

Im experimentellen Teil dieser Arbeit wurde ein 2-Hit-Modell des Lungenschadens verwendet, das eine Surfactant-Auswaschung mit einem superponierten beatmungsinduzierten Lungenschaden kombiniert [39]. Der so erhaltene Lungenzustand ist primär hypoxisch und beruht auf einem ausgeprägten Lungenkollaps, der im Gegensatz zum reinen Lavagemodell über die Zeit stabil bleibt. Denn aufgrund der zusätzlichen mechanischen Schädigung des Lungengewebes und der dadurch ausgelösten Inflammation kann es weder zu einer Ausschüttung verbleibender Surfactant-Reserven noch zur de-novo Synthese des Surfactants kommen. Vom klinischen Erscheinungsbild her entspricht der Schaden aufgrund seiner leichten und reproduzierbaren Rekrutierbarkeit jedoch nur bedingt dem des klassischen ARDS. Zur Untersuchung der Fragestellungen dieser Arbeit hingegen hat er sich als stabil und geeignet erwiesen.

Obwohl in dieser Studie 10 Tiere untersucht wurden, waren die EIT-Daten von nur 8 Tieren gut genug, um sinnvoll ausgewertet werden zu können. Die EIT-Ergebnisse dieser Untersuchungen müssen mit Vorsicht interpretiert werden. Denn außer den globalen lungenmechanischen Messungen sowie denen des Gasaustausches wurden keine Vergleichsuntersuchungen mit Referenzmethoden durchgeführt, die die regional erhobenen Befunde der EIT anhand von Schnittbildern hätten validieren können. Dazu hätten sich computertomografische Untersuchungen angeboten, die aber weder im Labor zur Verfügung standen noch ob der Fülle der Vergleichsmessungen hätten zusätzlich durchgeführt werden können. An deren Stelle wurden systematische Untersuchungen mittels Ultraschall vorgenommen.

Da für diese Studie primär gesunde Schweine und etablierte Lungenschadensmodelle verwendet wurden, kann davon ausgegangen werden, dass die vielfach in der Weltliteratur bereits beschriebenen histopathologischen und computertomografisch dokumentierten Phänomene des Lungenkollapses [156, 126, 191, 226, 249, 39, 191], der Überdehnung [249, 228, 216] und des Strains [141, 140, 139] auch in der vorliegenden Arbeit Gültigkeit haben und somit nicht repliziert werden müssen.

Weiterhin wäre es sinnvoll und wünschenswert gewesen, Datensätze aller Schweine noch vor Induktion des Lungenschadens zu erheben. Diese hätten vor allem für die Normierung des Strains, aber auch als Referenz für die anderen EIT- und Globalparameter verwendet werden können.

4.3.1 EIT allgemein

Diese Arbeit lässt erneut die Begrenztheit der heutigen EIT zu Tage treten. Im Folgenden werden nun die wichtigsten dieser Einschränkungen einzeln adressiert.

Die Bildrekonstruktion der EIT ist auch heute noch suboptimal, weil aus den während eines Messzyklus mit den einzelnen Elektroden an der Körperoberfläche erhobenen Spannungswerten eine Rückrechnung der Impedanzwerte innerhalb eines dreidimensionalen Körpers zu erfolgen hat. Hierzu muss ein sogenanntes *ill-posed inverse problem* gelöst werden. Dieses mathematische Problem ist, wie es der englische Fachterminus bereits ausdrückt, nicht nur invers, sondern dazu auch noch schlecht gestellt. Ein solch inverses Problem ist z.B. auch bei der radiologischen Computertomografie zu lösen. Dort ist dies aber vergleichsweise einfach zu bewerkstelligen, da sowohl die Geometrie der Strahlungsquelle und des Röntgenstrahls an sich als auch die Position der Detektoren bekannt sind. Ferner kann die Röntgenstrahlung weitestgehend auf einen feinsten Strahl reduziert und die Streuung der Strahlung durch Kollimatoren geometrisch derart eingeschränkt werden, dass man in erster Näherung von einem annähernd linearen Verlauf des Röntgenstrahls ausgehen kann, der den Körper gradlinig durchdringt. All dies trifft für die EIT nicht zu (siehe Anhang) und [30]. Hier werden Elektroden an der Oberflächäche eines lebenden Körpers platziert, dessen Geometrie nicht bekannt ist. Damit sind auch die genauen Lagebeziehungen der Elektroden zueinander unbekannt. Ferner ist der elektrische Übergangswiderstand zwischen Elektroden und Haut weder bekannt noch einfach zu messen. Zudem bewegt sich im Falle des Thorax das zu untersuchende Objekt in einer asymmetrischen und teils rhythmischen Weise, die eine relative Verschiebung der Elektroden zueinander bewirkt. Neben den genannten Herausforderungen der EIT-Messungen kommt noch hinzu, dass sich der Strom, der von den einspeisenden Elektroden geliefert wird, im Körper nicht nur dreidimensional ausbreitet, sondern auch noch dem Weg des geringesten Widerstands folgt. Dieser Weg ist aber aufgrund der Unkenntnis der Leitfähigkeit und genauen Lagebeziehung der zu untersuchenden Organe zueinander nicht genau vorhersehbar. Aus diesen genannten wichtigsten und weiteren zusätzlichen Gründen kommen die EIT-Bilder auch nach fast 5 Jahrzehnten der Entwicklung weder in ihrer örtlichen Auflösung noch in der anatomischen Präzision an die der Computertomografie heran. Trotz dieser bedeutsamen Einschränkungen ist die EIT von einem einzigartigen klinischen Nutzen, denn sie liefert ob ihrer hohen zeitlichen Auflösung Informationen über die Funktion der Organe und dies auf nicht-invasive Art und Weise.

Die heutigen EIT-Bilder zeigen keine absoluten Impedanzen, sondern nur Impedanzänderungen, die das örtlichen Geschehen in den untersuchten Organen widerspiegeln sollen. Aufgrund der komplexen Bildrekonstruktion weisen die EIT-Bilder eine Betonung der Ereignisse in der Mitte des Bildes auf, während solche am Rand abgeschwächt wirken. So erscheint die Ventilation in den EIT-Bildern nicht als gleichmäßig über die gesamten Lungenregionen verteilte Farbänderung, sondern eher wie ein Kegel, der sich in der Mitte einer jeden Lunge während der Inspiration erhebt und während der Exspiration wieder senkt. Ferner werden Kontraste an Grenzflächen betont, so auch an der zwischen Herz und Lunge. Dort umschließen die sich während der Inspiration ausdehnenden Lungen das Herz und schieben somit einen elektrischen Iso-

lator zwischen Thoraxwand und Herz, was von den örtlichen Elektroden als besonders starkes Signal wahrgenommen wird. Diese Verzerrung kommt dann auch im EIT-Bild zum Ausdruck. Zudem führt die zyklische Verschiebung der Grenze zwischen Herz und Lungen zu einer Kontrastanhebung, die die Herzregion im EIT-Bild hervortreten lässt. Solche Kontraste fehlen in den dorsalen Regionen der Lunge.

All die genannten Faktoren haben Einfluss auf die Ergebnisse dieser Arbeit. Daher wird im Folgenden auf die spezifischen Einschränkungen und Artefakte der EIT weiter eingegangen werden.

4.3.2 Regions of interest (ROIs)

Alleine die Tatsache, dass in dieser Arbeit vier verschiedene ROIs berechnet und drei davon zur Analyse der Daten benutzt wurden, ist ein Zeichen für die Kontextabhängigkeit der EIT-Ergebnisse. Die meisten der heute verwendeten ROIs der Lungen werden auf Basis von Mindestamplituden des EIT-Signals definiert [21]. Es handelt sich dabei um sogenannte funktionelle ROIs, die von den anatomischen unterschieden werden müssen.

4.3.2.1 Die funktionellen ROIs $ROI_{10\%}$, ROI_{Liu} und ROI_{Max}

Das zuvor genannte Mindestamplitudenkriterium definiert auch die in der EIT-Szene übliche $ROI_{10\%}$. Deren Grenze der Lunge wird bei Unterschreiten eines Grenzwertes von 10% der in einem Pixel gefundenen maximalen Amplitude festlegt. Diese willkürlich festgelegte Amplitude, die die Grenze der Lunge definieren soll, ist dabei jedoch stark vom angewandten PEEP abhängig, was aus anatomisch-morphologischer Perspektive gänzlich implausibel ist. Liu et al. [165] versuchen daher in ihrer Definition der ROI_{Liu} dieses Problem dahingehend zu lösen, dass sie die Grenzen der Lungen während maximaler Expansion bei einem PEEP von 30 cmH₂O festlegten. Dieser unphysiologisch hohe PEEP, der zudem auch noch außerhalb des klinisch üblicherweise verwendeten Bereiches liegt, führt jedoch mit großer Gewissheit zu einer massiven Überdehnung der Lungen v.a. in den schwerkraft-unabhängigen zuoberst liegenden Lungenarealen, was dort zu einer geringen oder gar fehlenden Ventilationsamplitude führt. Diejenigen Pixel, deren Amplituden bei PEEP 30 cmH₂O unter dem zur Bestimmung der ROI_{Liu} verwendeten Schwellenwert von 10% lagen, fielen somit aus den Lungenregionen überdehnungsbedingt heraus. Die ROI_{Liu} ist damit nichts anderes als eine funktionelle $ROI_{10\%}$ bei einem PEEP von 30 cmH₂O. Aufgrund der Überdehnung fiel die in dieser Arbeit verwendete ROI_{Liu} kleiner aus als die anatomisch-morphologisch zu erwartende Region der Lungen. Um dieser Tatsache Rechnung zu tragen, entschlossen sich Müller-Graf et al. [186], all diejenigen Pixel, die auf mindestens einer der PEEP-Stufen Ventilationsamplituden von mindestens 10% zeigten (auch hier kam wieder die $ROI_{10\%}$ zum Tragen), in ihre als ROI_{Max} bezeichnete ROI mit einzuschließen. Aus mathematischer Sicht geschah dies durch eine Oder-Verknüpfung. Der Name ROI_{Max} soll zum Ausdruck bringen, dass es sich hierbei um die maximale Lungen-ROI handelt, die mittels einer PEEP-Titration über den gesamten PEEP-Bereich von 0 bis 30 cmH₂O mit dieser Schwellenwertmethode bestimmt werden kann. Versuche, den Schwellenwert weiter herabzusetzen, um die ROI_{Max} weiter zu maximieren, brachten

in den Vorarbeiten zu dieser Arbeit keine plausibleren Ergebnissen hervor. Mit jeder Absenkung der Schwelle traten zunehmend mehr Artefakte auf. Die Ergebnisse dieser initialen Explorationen bleiben unberücksichtigt und wurden daher in der Arbeit auch nicht präsentiert.

In ihrer retrospektiven Analyse der CT- und EIT-Daten von 7 Schweinen mit dem Titel „Towards morphological EIT [...]“ beschrieben Ferrario et al. einen möglichen Weg aus dem Dilemma der rein amplitudenbasierten funktionellen ROIs. Sie trennten die EIT-Signale funktioneller thorakaler Strukturen wie Herz und Lunge zunächst aufgrund ihrer unterschiedlichen zyklischen Frequenz und dann anschließend mittels eines sogenannten „Wasserscheiden-Algorithmus“ auch anatomisch voneinander [89]. Einen ähnlichen Ansatz verfolgen auch Becher et al. [21]. Sie verglichen ebenfalls retrospektiv die EIT-Daten von 12 Lungengesunden mit denen von 24 ARDS-Patienten, welche während eines standardisierten Druck-Volumen-Manövers aufgenommen wurden. Dabei kamen sie zu dem Schluss, dass funktionelle ROIs real existierende Unterschiede in der Homogenität der Ventilationsverteilung zwischen Gesunden und Kranken verschleieren. Bessere Ergebnisse erzielten sie mit ihrer erstmals vorgestellten *lung area estimation method (LAEM)* [21].

4.3.2.2 Die anatomische ROI_{CT}

Anders als die funktionellen ROIs wird die ROI_{CT} anhand dreidimensionaler Modelle des Thorax und seiner Organe determiniert. Diese Modelle wurden auf Basis von computertomografischen Datensätzen erzeugt, nachdem zuvor die Konturen der Thoraxwand, der Lungen, des Herzens sowie der Aorta in den einzelnen CT-Bildern manuell segmentiert wurden [286, 287, 119, 120, 121]. Die ROI_{CT} ist naturgemäß spezies-spezifisch und fix, nicht aber spezifisch für jedes Individuum. Für Menschen kann die jeweilige ROI_{CT} gemäß Geschlecht, Gewicht, Körpergewicht sowie Thoraxumfang aus einer Bibliothek des EIT-Gerätes ausgewählt werden [274]. Für die meisten Tierspezies hat es sich bewährt, die Daten mehrerer vergleichbarer Tiere zu poolen und daraus ein gemitteltes Modell zu erzeugen [285]. Solche Modelle stehen inzwischen für Pferde, Hunde, Schafe, Kühe sowie Schweine zur Verfügung [184, 278, 279, 75]. Letzteres Modell kam dann auch in dieser Arbeit zur Anwendung [284]. Im Vergleich zur ROI_{Max} fällt auf, dass die Flächen der Lungen der ROI_{CT} kleiner sind. Das liegt v.a. daran, dass die Herzregion überwiegend aus der linken Lunge, zum Teil aber auch aus der rechten Lunge ausgeschlossen wurde und die beiden Lungenhälften streng voneinander getrennt wurden, während sie in der ROI_{Max} konfluieren und eine Herzregion nicht erkennbar ist. Braun und Kollegen konnten in kernspintomografischen Studien des Thorax zeigen, dass es zu einer atemzugweisen Umschließung des Herzens durch die Lungen kommt, was in dem daraus abgeleiteten EIT-Modell zur Überlagerung eines starken Ventilationssignals in der Herzregion mit entsprechender Dominanz über dem relativ schwächeren Herzsignal führte [44, 43]. Eine solche Überlagerung von Signalen geschieht auch in der Grenzzone zwischen den beiden Lungen. Um solche Überlagerungseffekte sowie die daraus resultierenden eingangs beschriebenen Überlagerungsartefakte auszuschließen, wurde die ROI_{CT} streng anatomisch anhand der CT-Schnittbilder, die der Ebene des EIT-Gürtels entsprachen, bestimmt [286, 287, 89].

Wenngleich die ROI_{CT} die Konturen der dorsalen Lungen im ETI-Bild sehr gut abzubilden in der Lage ist, was sich in einer annähernden Deckungsgleichheit mit der ROI_{Max} in diesem Bereich widerspiegelt, fällt sie im ventralen Bereich zu klein aus [186]. Dies hat Auswirkungen vor allem auf die Bestimmung des Ausmaßes der Lungenüberdehnung. Lage und Ausmaß des mit der ROI_{CT} bestimmten Lungenkollapses waren grundsätzlich mit denen anderer ROIs vergleichbar. Aufgrund der fixen Lungengrenzen waren die Prozentsätze des Kollapses mit der ROI_{CT} eher verlässlicher zu ermitteln als mit der ROI_{Max} . Das Gegenteil traf für die Lungenüberdehnung zu. In diesem Fall lieferte die ROI_{Max} verlässlichere Ortsauflösung und realistisch höhere Zahlenwerte. Die funktionellen EIT-Bilder müssen daher unter Einbeziehung der verwendeten ROI interpretiert werden.

4.3.3 Strain

Auch wenn von Anfang an klar war, dass EIT nicht in der Lage sein würde, die tatsächliche mechanische Beanspruchung des Lungengewebes in $\mu\text{m}/\text{m}$ zu messen, so beanspruchten doch beide Strain-Methoden dieser Arbeit, wenigstens den dynamic relative regional strain (DRRS) zu ermitteln. Bei genauerer Betrachtung erschließen sich jedoch fundamentale Unterschiede zwischen den beiden Methoden, die einer genaueren Erörterung bedürfen.

4.3.3.1 Methode nach Goginat

Die heutige EIT ist noch nicht in der Lage, absolute regionale Impedanzen, sondern nur deren relative Veränderungen gegenüber einem Referenzzustand zu messen [92]. Dieser Referenzzustand ist patientenindividuell und wird je nach verwendetem EIT-Gerät zusätzlich noch über die Zeit nachgeführt [3]. Somit können grundsätzlich weder der Strain auf den verschiedenen PEEP-Stufen eines jeden Tieres gemessen, noch die Strain-Werte verschiedener Tiere miteinander verglichen werden. Um diese Limitierung zu überwinden, wählten Goginat et al. [115] einen Ansatz, bei dem der dimensionslose Strain zunächst als der Quotient

$$\frac{\Delta Z}{EELI}$$

für jedes Pixel berechnet, dann aber ins Verhältnis gesetzt wurde zum Strain

$$\frac{\Delta Z_{ideal}}{EELI_{ideal}}$$

eines für jedes Tier als ideal angenommenen Beatmungszustandes der Lunge, bei dem der Strain als minimal angesehen wurde. Dieser Idealzustand wurde für jedes Tier anhand des transpulmonalen Druckes ermittelt, der laut Talmor [255] bei knapp über null liegen sollte. Da die Gradierung des PEEPs in diesem Protokoll lediglich in Stufen von 5 cmH_2O vorgesehen war, wurde bei allen Tieren ein PEEP von 15 cmH_2O als ideal gefunden. Bei 2 Tieren waren die Ösophagusmessungen jedoch unvollständig oder im Nachhinein technisch nicht auswertbar. Um die Daten dieser Tiere dennoch verwenden zu können, wurden die jeweiligen Verläufe der globalen lungenmechanischen

Parameter sowie des Gasaustausches betrachtet und verglichen mit denen der Tiere mit validen Ösophagusdruckmessungen (siehe Abbildung 3.32). Da sich diese Verläufe sehr ähnelten, wurde auch deren idealer Beatmungszustand bei einem PEEP von 15 cmH₂O angenommen. Als Folge dieser Normierung konnten auf allen PEEP-Stufen, außer beim Referenz-PEEP selbst, relative regionale Strain-Werte bestimmt und entsprechende Bilder generiert werden. Da derselbe Normierungsvorgang bei allen Tieren durchgeführt wurde, war es schließlich möglich, die Tiere untereinander zu vergleichen. So konnten dann Mittelwerte des totalen Strains für die jeweiligen PEEP-Stufen gesondert für die ventralen, dorsalen und die gesamten Lungen berechnet werden (siehe Abbildung 3.19 und 3.20).

Goginat et al. umgehen mit diesem Ansatz elegant die Probleme, die die EELI-Messung mit sich bringt. Während die atembedingten Impedanzänderungen als robust gelten, ist die EELI nicht verlässlich und reproduzierbar messbar, da sie in starkem Maße von den Eigenschaften des zu untersuchenden Körpers sowie den Übergangswiderständen zwischen Haut und Elektroden abhängig ist. Unter der Voraussetzung, dass die Elektroden einen stabilen elektrischen Kontakt zur Haut hatten, konnte jedoch gezeigt werden, dass EELI unter identischen Beatmungsbedingungen über die Zeit stabil blieb, auch wenn sie durch Maßnahmen wie eine rapide Infusionstherapie merklich beeinflusst werden kann [22]. Da das experimentelle Setting dieser Arbeit kontrolliert und stabil war, können auch die PEEP-induzierten Änderungen der EELI als über die Zeit stabil und reproduzierbar angesehen werden (siehe hierzu Abbildung 3.15). Die Normierung, die sowohl die Werte für EELI als auch die für ΔZ auf den jeweiligen PEEP-Stufen ins Verhältnis zur Referenzkondition setzt, sollte daher ebenfalls vertrauenswürdige Ergebnisse liefern.

4.3.3.2 Methode nach Pulletz

Die von Pulletz et al. [208] publizierte Methode zur Berechnung des DRRS unterscheidet sich von der zuvor genannten Methode von Goginat. Hier wurde nicht ein als ideal angenommener Lungenzustand eines jeden Individuums zur Normierung herangezogen, sondern die Messergebnisse, die bei lungengesunden Probanden erhoben wurden. Die Daten wurden gepoolt und die Strainverteilung gesunder Lungen ermittelt. Mittels Regression wurde daraus eine idealisierte Strainkurve erstellt, die das für gesunde Lungen als ideal angenommene Verhältnis aus

$$\frac{\Delta Z}{\text{EELI}}$$

widerspiegeln sollte. Diese Referenzkurve aus den gepoolten Normaldaten wurde danach zum Zwecke der Normierung bei allen Berechnungen individueller Strainwerte für jeden der COVID-19-Patienten herangezogen. Während bei Goginat mangels Vergleichsmessungen in gesunden Schweinen eine als ideal angenommener Lungenzustand eines jeden Tieres zur Normierung dienten, waren es bei Pulletz Idealwerte aus einem gesunden Probandenkollektiv. Somit liegt dem Wort „relative“ in der Bezeichnung dynamic relative regional strain eine andere Bedeutung zugrunde. Das grundsätzliche Prinzip, dass erhöhte DRRS-Werte auf potenziell schädigende lokale mechanische Beanspruchungen des Lungengewebes hinweisen, bleibt davon jedoch unberührt.

4.3.4 Lungenkollaps und Überdehnung

Wenngleich gezeigt werden konnte, dass man den Lungenkollaps wie auch teilweise die Lungenüberdehnung mittels verschiedener EIT-Methoden eindeutig lokalisieren und grob quantifizieren kann, so war es nicht möglich, deren Ausmaß genau zu messen. Einige der vielschichtigen Ursachen hierfür wurden in dieser Arbeit verdeutlicht. Im Folgenden sollen nun die wichtigsten Limitierungen der jeweiligen EIT-Methoden zur Bestimmung von Lungenkollaps und Überdehnung kurz erläutert werden.

4.3.4.1 Methode nach Costa

Obwohl die Methode von Costa [69] die bei weitem bekannteste und inzwischen bei allen Herstellern in den EIT-Geräten der neueren Generation zu finden ist, wird die Menge des Lungenkollapses nicht als Absolutwert, sondern lediglich als Prozentwert angegeben. Das liegt daran, dass die Menge des zu messenden Kollapses davon abhängt, wieviel Lungengewebe zuvor rekrutiert wurde. Costas Methode beruht nämlich auf einem initialen aktiven Rekrutierungsmanöver, das vor einer deszendierenden PEEP Titration zwangsläufig durchgeführt werden muss. Die Autoren gehen davon aus, dass mittels dieser Rekrutierung alle für eine spätere Beatmung rekrutierbaren Lungenelemente mit diesem Manöver eröffnet werden. In der vorliegenden Arbeit wurde weder ein aktives Recruitment noch eine PEEP-Titration durchgeführt. Da der Fokus dieser Studie auf der Bestimmung des Strains lag, wurde bei der Planung eine randomisierte Zuteilung der PEEP-Stufen gewählt, um vor allem die Strain-Werte bei niedigem PEEP aufgrund der Lungenhysterese nicht zu unterschätzen. Dieses Vorgehen ist nicht konform mit dem von Costa vorgegebenen und hat daher vermutlich zu Abweichungen der Ergebnisse gegenüber einer *lege artis* durchgeföhrten Costa-Prozedur geführt. Auch wenn die vorgestellten Ergebnisse plausible erscheinen, kann das Ausmaß der genannten Abweichungen nicht abgeschätzt werden.

4.3.4.2 Methode nach Ukere

Im Gegensatz zu Costa waren die Resultate, die mit der Methode Ukere erzielt wurden, nicht von einer bestimmten Beatmungsintervention abhängig. Daher sollten die Ergebnisse auch bei randomisierter Zuteilung des PEEPs verlässlich sein. Leider ist auch diese Methode bis zum heutigen Tage nicht systematisch gegen einen Goldstandard validiert worden.

4.3.4.3 Methode nach Liu

Die fundamentalen Schwächen dieser Methode wurden bereits oben aufgeführt und bedürfen keiner weiteren Erläuterung.

4.3.4.4 Methode nach Hinz

Die Methode nach Hinz, die das regionale Füllungsverhalten der Pixel ins Verhältnis setzt zum Füllungsverhalten der gesamten Lunge, erwies sich als die interessanteste aller Vergleichsmethoden, denn sie brachte unerwartete neue Erkenntnisse hervor.

Während die Methode bei PEEP-Werten über 15 cmH₂O hinsichtlich der Detektion von Überdehnung versagte, bildete sie bei niedrigen PEEP das Spektrum von Kollaps in den abhängigen Lungenpartien und konsekutiver Lungenüberdehnung in den ventralen schwerkraft-unabhängigen Arealen örtlich plausibel ab. Kein anderes Verfahren lieferte solche wichtigen Hinweise auf eine mögliche Überdehnung der ventralen Lungenabschnitte bei unzureichendem PEEP. Die Methode versagte jedoch gänzlich bei der Detektion der klassischen Überdehnung bei hohen PEEP-Werten, denn mit zunehmendem PEEP wurde die gesamte Lunge in den Zustand der Überdehnung versetzt. Diese im Laufe des Atemzuges abnehmende Füllung der Lungen mit Atemgasen reduzierte zunehmend den Kontrast zu potentiell überdehnten benachbarten Pixeln mit ähnlichem Füllungsverhalten. Die uniformen Bilder mit korrespondierenden schlanken Histogrammen bei hohen PEEP-Werten sind Ausdruck dieses mangelnden Kontrasts und damit der geringen Sensitivität dieses Verfahrens hinsichtlich Überdehnung (siehe hierzu Abbildungen 3.28 und 3.29).

4.3.5 Schlussfolgerungen

Mittels elektrischer Impedanztomografie kann die regionale mechanische Belastung des Lungengewebes in Form des dynamischen relativen regionalen Strains (DRRS) gemessen und bildlich dargestellt werden. Im Tierexperiment wurden die höchsten Strainwerte bei niedrigem PEEP, welcher mit niedrigen Lungenvolumina einherging, in den schwerkraft-unabhängigen ventralen Lungenabschnitten gemessen. Ob ΔZ selbst, das Verhältnis von ΔZ zu FRC, oder aber eine Mischung aus beiden Ausdruck der mechanischen Belastung des Lungengewebes ist, bedarf weiterer Studien. Die Methode nach Hinz sollte hinsichtlich ihrer Fähigkeit, einen zu niedrigen PEEP anhand des gleichzeitigen Vorliegens von Kollaps und konsekutiver Überdehnung zu erkennen, eingehender untersucht werden. Möglicherweise entspricht diese Art der Überdehnung ebenfalls einem Strain.

TEIL II – Untersuchungen an Probanden und Patienten

In dieser Studie wurde erstmals die Messung regionaler mechanischer Belastungen mittels EIT in Menschen beschrieben. Diese neuartige Information sollte einen wesentlichen Beitrag zur bettseitigen Lungenfunktionsanalyse leisten. Hohe regionale Dehnungswerte weisen auf regionale Tidalvolumina hin, die im Verhältnis zum jeweiligen Lungenvolumen zu hoch sind. Dieses Missverhältnis ist Ausdruck einer drohenden Schädigung des Lungengewebes. Eine solche Information ist den bisherigen EIT-Ventilationsbildern nicht zu entnehmen (siehe hierzu Abbildungen 3.34 und 3.35).

In einer gesunden Lunge führt jeder Atemzug zwar auch zu einer Deformation des Lungengewebes, doch solange das Volumen der entsprechenden Region ausreichend groß ist, bleibt diese Verformung im physiologischen Bereich. Dieser physiologische Bereich wurde in den Probanden ermittelt und durch Normierung aller Probanden vereinheitlicht. Dies spiegelt sich in der Gauß'sche-Normalverteilung um einen mittleren Belastungswert von 1 und einer Streubreite des Normalbereiches von 0 bis 2 im Probandenkollektiv wider (siehe hierzu Abbildung 3.33). Die nicht intensivme-

dizinisch behandelten COVID-19-Patienten dieser Studie hingegen zeigten nicht nur gegenüber lungengesunden Probanden signifikant höhere Belastungswerte ($p > 0,05$), sondern auch eine inhomogene Ventilationsverteilung, wahrscheinlich als Ausdruck lokaler Schädigungen des Lungengewebes (siehe hierzu Abbildung 3.34). Deren Strain-Werte lagen teils weit über dem oberen Schwellenwert des Normalbereiches von 2,04. Ein direkter Zusammenhang zwischen der regionalen Ventilationsverteilung und dem regionalen Strain konnte nicht hergestellt werden.

Diese Studie zeigt, dass eine inhomogene Verteilung der Ventilation in COVID-19-Patienten zu höheren mechanischen Belastungen der Lungen führte, wie sie aus inhomogen ventilierten ARDS-Lungen bereits bekannt sind [72]. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass der hohe Atemantrieb der Patienten das bereits vorgeschädigte Lungengewebe noch zusätzlich schädigte. Demnach könnte die sogenannte *patient self-inflicted lung injury (P-SILI)* ein wichtiger Co-Faktor der Schädigung der Lungen dieser Patienten gewesen sein [247].

Subpleurale Atelektasen, wie sie bei den Patienten dieser Studie gefunden wurden, sind ein typischer Befund des Lungenultraschalls bei COVID-19-Patienten [198] (siehe hierzu Abbildung 3.34). Wenngleich diese den LUS-Score nicht beeinflussten, so schienen sie vermehrt in den Regionen besonderer mechanischer Beanspruchung aufzutreten (siehe hierzu Abbildung 3.34). Die deutliche Korrelation ($r = 0,57$) zwischen dem LUS-Score und der Anzahl an Strain-Werten über dem Schwellenwert von 2,04 ist ein Indiz für den engen Zusammenhang zwischen regionaler Belastung und regionaler Lungenschädigung bei COVID-19-Patienten.

Die Strain-Bilder der Folgeuntersuchungen drei Tage nach den ersten zeigten trotz der zwischenzeitlichen Entfernung des EIT-Gürtels Muster, die denen der Ausgangsmessung weitestgehend entsprachen (siehe hierzu Abbildung 3.35). Diese Befunde belegen die Reproduzierbarkeit der EIT-Messungen [213].

In dieser kleinen Beobachtungsstudie war Patient 9 der einzige, der aufgrund einer massiven Hypoxämie in Verlauf invasiv beatmet werden musste. Aufgrund der Steifigkeit des Lungengewebes wurde diese Beatmung mit hohem Inspirationsdruck bei hohem PEEP durchgeführt. Bei der Folgemessung fielen die Belastungswerte geringer als zuvor unter Spontanatmung aus. Diese neuartige Erkenntnis im Menschen deckt sich mit der einer experimentellen Studie von Hurtado [139]. Er untersuchte den regionalen Strain mittels Mikro-CT bei lavagierten Ratten und fand heraus, dass die spontanatmenden Tiere höhere Strain-Werte aufwiesen als die mit PEEP beatmeten. Es kann daher vorsichtig spekuliert werden, dass die Abnahme der mechanischen Belastung Folge der PEEP-induzierten Erhöhung des Lungenvolumens dieses Patienten war.

Zwecks Lungenprotektion künstlich beatmeter Patienten werden üblicherweise die Tidalvolumina auf das ideale Körpergewicht skaliert und die Plateaudrücke so weit wie möglich reduziert, um die beatmungsbedingte Lungenschädigung so gering wie möglich zu halten [85]. Beides sind jedoch unzureichende Parameter zur Beschreibung der örtlichen mechanischen Belastung der Lungen [61]. Dies liegt daran, dass diese beiden Parameter die funktionelle Größe der Lungen, die functional lung size, die einer Beatmung zugänglich ist, nicht berücksichtigen [8, 104]. Die EIT-basierte Bestimmung des DRRS hat daher das Potenzial, den Weg zu einer maßgeschneiderten

Beatmungstherapie, speziell einer PEEP-Optimierung zu ebnen.

Aus den Ergebnissen dieser Untersuchungen kann die Vision abgeleitet werden, dass EIT das Potenzial besitzt, das beginnende Risiko schwerer Lungenschäden aufgrund regionaler mechanischer Belastung früh zu erkennen, noch bevor die Patienten eine Atemunterstützung benötigen. In künftigen Studien sollte daher untersucht werden, ob die regionale mechanische Beanspruchung des Lungengewebes, die nun erstmals mittels EIT nicht-invasiv am Krankenbett gemessen werden kann, ein gutes Überwachungsinstrument für eine individualisierte Atem- und Beatmungstherapie sein kann.

4.3.6 Limitierungen

Neben den bereits oben im experimentellen Teil ausführlich erläuterten Einschränkungen, die die EIT-Technologie mit sich bringt, sollen hier nur diejenigen Limitierungen erörtert werden, die speziell diese klinische Studie betreffen. Die gemessenen EIT-Daten repräsentieren nur einen schmalen Querschnitt des Brustkorbes im Bereich des EIT-Gürtels, während der LUS über dem gesamten Brustkorb erhoben wurde. Daher muss die Korrelation zwischen LUS-Score und den erhöhten Strain-Werten mit Vorsicht interpretiert werden. Diese Pilotstudie war klein und schloss jeweils nur 10 Probanden und Patienten ein. Eine Validierung mittels anderer Verfahren fand nicht statt. Diese sollte in künftigen größeren Studien erfolgen. Ferner wären Interventionsstudien erforderlich, um die Wirkung von PEEP auf den DRRS bei COVID-19- und anderen Patienten zu untersuchen.

4.3.7 Schlussfolgerungen

Die nicht-invasive Messung der regionalen Belastung mittels EIT am Krankenbett war möglich. Sie charakterisierte zuverlässig die inhomogene Lungenschädigung bei COVID-19-Patienten und bietet sich daher als mögliches Diagnose- und Überwachungsinstrument an. Der neuartige EIT-basierte Parameter DRRS könnte helfen, das beginnende Risiko von P-SILI zu erkennen, noch bevor eine künstliche Beatmung erforderlich ist, oder aber die Beatmungstherapie zu optimieren.

Kapitel 5

Zusammenfassung

Zielstellung

Ziel dieser Arbeit war es, eine neuartige Methode zur Bestimmung der regionalen mechanischen Beanspruchung des Lungengewebes (Strain) auf Basis der elektrischen Impedanztomografie (EIT) zu entwickeln, diese an einem experimentellen Modell des akuten Lungenschadens unter verschiedenen Beatmungsbedingungen zu testen und die so gewonnenen Ergebnisse mit denen zu vergleichen, die mittels anderer bekannter EIT-Methoden berechnet wurden. Es war ein weiteres Ziel dieser Arbeit, EIT-basierte Strain-Bilder von COVID-19-Patienten zu generieren und diese mit denen lungengesunder Probanden zu vergleichen.

Methoden

Es wurde der neuartige EIT-Parameter dynamischer relativer regionaler Strain (DRRS) entwickelt und im Tierexperiment an 8 Schweinen mit akutem Lungenschaden getestet. Zum Vergleich wurde dasselbe EIT-Datenset ebenfalls mittels vier der wichtigsten bisher publizierten EIT-Methoden gemäß Liu [166], Ukere [274], Costa [69] und Hinz [134] ausgewertet und die so gewonnenen Ergebnisse miteinander verglichen. Als absolute Referenz zur Beschreibung des jeweiligen Lungenzustandes unter wechselnden Beatmungsbedingungen dienten klassische sowie transpulmonale Lungenmechanik, Gasaustausch und Ultraschall.

Ergebnisse

Es wurde gezeigt, dass DRRS in allen Schweinen bestimmt und entsprechende EIT-Bilder generiert werden konnten. Die höchsten Strain-Werte wurden bei PEEP 0 cmH₂O vorwiegend in den ventralen schwerkraft-unabhängigen Lungenabschnitten gefunden. Der Strain nahm dann mit steigendem PEEP kontinuierlich ab. Alle EIT-Verfahren lieferten verlässliche Hinweise auf Kollaps in den schwerkraft-abhängigen dorsalen Lungenarealen, die mittels Ultraschall verifiziert werden konnten und sich

mit den Abweichungen der Blutgase deckten. Sowohl Detektion als auch Quantifizierung der Lungenüberdehnung gestaltete sich hingegen schwieriger. Während Costa die Lungenüberdehnung deutlich zu überschätzen schien, fielen die Werte bei Liu und Ukere im Vergleich zu den gemessenen Totraumvolumina systematisch zu gering aus. Allein die Methode nach Hinz lieferte indirekte Hinweise auf eine besonders hohe mechanische Beanspruchung (Strain) ventraler Lungengebiete unter unzweckendem PEEP. Sie untermauert damit die Ergebnisse der Strain-Berechnungen. Eine klassische Überdehnung konnte sie hingegen nicht sicher diagnostizieren.

Eine Messung des DRRS war sowohl in lungengesunden Probanden als auch in COVID-19-Patienten möglich. Anhand der Strainverteilung der Histogramme des gesunden Kollektivs konnte ein oberer Schwellenwert des Normalbereichs für den Strain von 2,04 ermittelt werden. Während alle Patienten deutlich höhere Werte zeigten, entsprach deren Verlauf über die Zeit dem klinischen Bild.

Schlussfolgerungen

Mittels elektrischer Impedanztomografie kann die regionale mechanische Belastung des Lungengewebes in Form des dynamischen relativen regionalen Strains (DRRS) gemessen und bildlich dargestellt werden. Im Tierexperiment wurden die höchsten Strainwerte bei niedrigem PEEP, welcher mit niedrigen Lungenvolumina einherging, in den schwerkraft-unabhängigen ventralen Lungenabschnitten gemessen. Covid-19-Patienten zeigten gegenüber lungengesunden Probanden erhöhte Strain-Werte, die im Verlauf den klinischen Zustand widerspiegeln.

Ausblick

Nachdem diese ersten Forschungsarbeiten den neuartigen EIT-Parameter DRRS geliefert haben, soll das EIT-Verfahren nun dahingehend optimiert werden, dass künftig Messungen des absoluten regionalen Strains ohne die bisher notwendigen Normierungen möglich werden. So wäre die EIT erstmals in der Lage, am Krankenbett frühzeitig Hinweise auf eine mögliche mechanische Schädigung der Lungen zu liefern.

Anhang A

Details zur EIT

Dieser Text ist dem Wikipedia-Beitrag von Bierbrauer J. und Böhm S.H., dem Autor dieser Habilitationschrift, entnommen und die Referenzen auf den heutigen Stand gebracht [30].

A.1 Geschichte der EIT

Die Erfindung der EIT als medizinisches Bildgebungsverfahren wird John G. Webster mit seiner 1978 erschienenen Publikation zugeschrieben, die erste wissenschaftlich publizierte praktische Umsetzung erfolgte jedoch erst später durch David C. Barber und Brian H. Brown [127, 16, 15]. Eines der ersten mittels EIT erstellten Tomogramme wurde von diesen bereits im Jahr 1983 publiziert und zeigt den Querschnitt eines menschlichen Arms mittels absoluter EIT [15]. Seitdem wurden die absolute und funktionelle EIT intensiv weiterentwickelt. Der Großteil rein morphologischer Anwendungen mittels absoluter EIT befindet sich jedoch noch immer in einem eher experimentellen Stadium, während die funktionelle EIT schon Einzug in die Klinik gehalten hat.

Abseits der medizinischen Bildgebung wird ein der EIT ähnliches Prinzip schon seit Jahrzehnten in der Geophysik zur Darstellung unterirdischer Strukturen (Elektrische Widerstandstomografie oder auch electrical resistance tomography (ERT) genannt) und in der Prozesstechnik zur quantitativen Bestimmung leitfähiger Flüssigkeiten verwendet [123, 234, 23, 24].

A.2 Grundlagen der EIT

Wie bereits zuvor beschrieben, liegt der Elektrischen Impedanz-Tomografie die Beobachtung zugrunde, dass sich die elektrische Leitfähigkeit eines biologischen Gewebes je nach seiner Beschaffenheit stark unterscheidet, wofür insbesondere der unterschiedliche Gehalt an freien Ionen ursächlich ist [49, 137].

Dies macht man sich bei der EIT zunutze, indem man Oberflächenelektroden um eine bestimmte Körperregion an der Haut befestigt (z. B. mittels Klebeelektroden, Elektrodengurt oder leitfähiger Elektrodenweste) und zwischen jeweils 2 (meist

benachbarten) Elektroden höherfrequente Wechselströme (10 – 250 kHz) mit niedriger Amplitude im einstelligen Miliampère-Bereich fließen lässt. Diese breiten sich dreidimensional im Körper aus und werden von den übrigen, meist zirkulär um die Untersuchungsebene angeordneten Elektroden gemessen. Dieser Vorgang wird dann beispielsweise vom nächstgelegenen Elektrodenpaar wiederholt, bis eine vollständige Umrundung analog einem kompletten Messzyklus erfolgt ist. Die registrierten Daten eines solchen Messzyklus können anhand relativ komplexer mathematischer Algorithmen digital zu einem Bild ähnlich einem Tomogramm weiterverarbeitet werden [49, 33, 137, 164].

Bei der absoluten EIT soll in der Regel die Morphologie (Anatomie) der untersuchten Körperregion dargestellt werden. Problematisch bei dieser Form der EIT ist jedoch die Charakteristik von Strom, dass sich dieser bevorzugt entsprechend dem geringsten Widerstand im dreidimensionalen Raum verteilt und somit nicht nur innerhalb, sondern auch außerhalb der entsprechenden Untersuchungsebene (Impedanztransfer) [137, 164]. Daher ist die digitale Erstellung des eigentlichen „Schnittbilds“ mittels EIT auch deutlich komplizierter als beim Verfahren der röntgenbasierten Computertomografie (CT), bei welchem lineare Röntgenstrahlen die darzustellende Untersuchungsebene rotatorisch aus verschiedenen Blickwinkeln durchdringen. Im Gegensatz dazu erhält man aus den mittels absoluter EIT gemessenen Rohdaten eines EIT-Messzyklus mehrere Möglichkeiten, wie das zweidimensionale Darstellungskorrelat aussehen könnte, da man u. a. infolge des variablen Impedanztransfers nicht auf eine einzige und eindeutige Möglichkeit der zu rekonstruierenden Bildebene rückschließen kann [33, 82]. So gesehen entspricht die EIT per Definition eigentlich gar keinem „echten“ Tomografieverfahren, welches einen zweidimensionalen virtuellen Körperschnitt auch zweidimensional darstellt. Sie ist vielmehr ein tomografie-ähnliches Verfahren, welches ein dreidimensionales Körperareal quasi auf eine zweidimensionale Ebene projiziert [164].

Mathematisch wird dieses Phänomen als Inverses Problem bezeichnet, das zunächst nur schwer oder überhaupt nicht lösbar erscheint. Es gilt als inkorrekt gestellt, weil es nicht Jacques Hadamards Definition eines korrekt gestellten Problems entspricht (Existenz, Eindeutigkeit, Stabilität) [3]. Ein weiteres Problem der absoluten EIT stellen zudem unterschiedliche Hautleitfähigkeiten einzelner Elektroden eines Probanden dar, ebenso interindividuelle Unterschiede der Hautleitfähigkeit verschiedener Probanden. Beides kann verzerrte Darstellungen oder Artefakte verursachen. Letztendlich handelt es sich bei der zu untersuchenden Ebene nur selten um einen kreisrunden Körper, sodass intra- und interindividuelle Unterschiede der Elektrodenpositionierung zu weiteren Verzerrungen der darzustellenden Anatomie beitragen (des menschlichen Brustkorbs) [41]. Durch die Verwendung aktiver Elektroden direkt am Patienten kann man das Signal-Rausch-Verhältnis deutlich verbessern und die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Artefakten stark reduzieren [224, 99]. Um der individuellen Brustkorbanatomie der Patienten besser gerecht zu werden, ist es zudem sinnvoll, a priori Datensätze zu Patientengröße, -gewicht und -geschlecht, die mit spezifischen Thoraxgeometrien korrespondieren, bei der Bildrekonstruktion zu berücksichtigen [89]. Inzwischen gibt es auch EIT-Systeme, welche schlechter leitende Elektroden direkt identifizieren und visualisieren bzw. von der Bildrekonstruktion ausschließen können.

Die funktionelle EIT umgeht diese Problematik größtenteils, indem sie bei einem einzelnen Probanden Messungen unter verschiedenen Untersuchungsbedingungen durchführt, welche mit Veränderungen der elektrischen Impedanz einhergehen. Als Beispiel sei hier insbesondere die Darstellung der regionalen Lungenaktion zwischen Ein- und Ausatmung genannt, da sich die elektrische Leitfähigkeit infolge der isolierenden Eigenschaft der ein- und ausgeatmeten Luft zwischen beiden Untersuchungsbedingungen linear um ein Vielfaches verändert [49]. Sollte beispielsweise eine der Elektroden schlechter leiten als die übrigen Hautelektroden, resultiert keine nennenswerte Verzerrung oder Artefaktentstehung, da davon auszugehen ist, dass auch an dieser Elektrode die Relation der Impedanzänderung zwischen Ein- und Ausatmung gleich bleibt [70]. Dennoch ist auch in der funktionellen EIT die oben genannte Berücksichtigung anatomischer a priori Datensätze hilfreich, um die wahrscheinlichste Organbegrenzung je nach Patientengröße, -gewicht und -geschlecht mit der funktionellen Bildgebung fusionieren zu können [89].

A.3 Eigenschaften

Im Gegensatz zu vielen anderen Tomografie-Verfahren wird bei der EIT keine ionisierende Strahlung verwendet. Da höherfrequente Wechselströme im Bereich zwischen 10 und 250 kHz mit Stromstärken im einstelligen Milliampère-Bereich zur Anwendung kommen, lassen sich Erwärmungseffekte und Nervenstimulationen innerhalb der Untersuchungsregion vermeiden. EIT kann somit kontinuierlich am Menschen eingesetzt werden. Die benötigte Ausrüstung der EIT ist zudem wesentlich kleiner und günstiger als bei herkömmlichen Tomografie-Verfahren, sodass sich die EIT je nach Fragestellung zur funktionellen Echtzeit-Visualisierung unmittelbar am Patientenbett eignet. Als Hauptnachteil gilt jedoch die geringere maximale räumliche Auflösung der EIT im Vergleich zu anderen Tomografieverfahren. Diese kann aber beispielsweise durch Anwendung von 32 anstelle von nur 16 Elektroden optimiert werden [49, 32, 70, 66]. Konstruiert man das EIT-System zudem mit aktiven Oberflächenelektroden, lässt sich die Qualität der resultierenden Bilder nochmals deutlich verbessern, da hierdurch Signalverluste, Artefakte und Interferenzen infolge von Kabeln, unterschiedlichen Kabellängen und -handhabungen stark reduziert werden können [224, 100].

A.4 Status der EIT

Nach Jahren der Prototypen, die zumeist das Forschungsstadium nicht überschritten, werden nun seit kurzem in größerem Rahmen die ersten Serienmodelle intensivmedizinischer Lungenfunktionsmonitore kommerziell vertrieben [2]. In Schwerpunktzentren und größeren Kliniken werden diese Monitore bereits vereinzelt innerhalb der klinischen Routine eingesetzt, beispielsweise im Rahmen der intensivmedizinischen Behandlung von Patienten mit einem akuten progressiven Lungenversagen (acute respiratory distress syndrome, ARDS). Die zunehmende Verbreitung dieser kommerziellen EIT-Systeme wird zeigen, ob sich die vielversprechenden Ergebnisse tierexperimenteller Studien (Identifikation des optimalen PEEP-Niveaus, Vermeidung der ventilator-

induced lung injury (VILI), Detektion eines Pneumothorax etc.) auch auf den Menschen übertragen lassen. Die erste prospektive Outcome-Studie zur EIT-adaptierten maschinellen Beatmung konnte erst kürzlich im Tiermodell zeigen, dass diese mit einer deutlichen Verbesserung von Atemmechanik bzw. Gasaustausch und einer deutlichen Verringerung histologischer Hinweise für ein VILI assoziiert ist [288].

Neben der Anwendbarkeit von EIT im Bereich der kontrollierten Beatmung offenbaren erste Studien mit spontanatmenden Patienten weitere Anwendungsmöglichkeiten [118]. Gerade bei Patienten mit obstruktiven Lungenerkrankungen (z. B. COPD, Mukoviszidose) erlaubt die hohe zeitliche Auflösung von bis zu 100 EIT Bildern pro Sekunde auch eine regionale Beurteilung zeitabhängiger Messparameter der Lungenfunktionsdiagnostik (z. B. Einsekundenkapazität, oder expiratorische Zeitkonstante) [150, 145]. Gerade bei dieser Patientengruppe wird durch Überlagerung von EIT-Daten mit morphologischen Bildquellen wie CT oder MRT ein umfassender Einblick in die Pathophysiologie der Lunge erwartet [235].

Literaturverzeichnis

- [1] C. M. Acosta, G. A. Maidana, D. Jacobitti, A. Belaunzarán, S. Cereceda, E. Rae, A. Molina, S. Gonorazky, S. H. Bohm, and G. Tusman. Accuracy of transthoracic lung ultrasound for diagnosing anesthesia-induced atelectasis in children. *Anesthesiology*, 120(6):1370–1379, 2014.
- [2] A. Adler, M. B. Amato, J. H. Arnold, R. Bayford, M. Bodenstein, S. H. Böhm, B. H. Brown, I. Frerichs, O. Stenqvist, N. Weiler, et al. Whither lung eit: where are we, where do we want to go and what do we need to get there? *Physiological measurement*, 33(5):679, 2012.
- [3] A. Adler and D. Holder. *Electrical impedance tomography: methods, history and applications*. CRC Press, 2021.
- [4] E. Agostoni. Statics of the respiratory system. in: Handbook of physiology. *Am. Physiol. Soc.*, 1:387–409, 1964.
- [5] E. Akoumianaki, S. M. Maggiore, F. Valenza, G. Bellani, A. Jubran, S. H. Loring, P. Pelosi, D. Talmor, S. Grasso, D. Chiumello, et al. The application of esophageal pressure measurement in patients with respiratory failure. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 189(5):520–531, 2014.
- [6] G. M. Albaiceta and L. Blanch. Beyond volutrauma in ards: the critical role of lung tissue deformation. *Critical care*, 15(2):1–7, 2011.
- [7] G. M. Albaiceta, F. Taboada, D. Parra, L. H. Luyando, J. Calvo, R. Menendez, and J. Otero. Tomographic study of the inflection points of the pressure–volume curve in acute lung injury. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 170(10):1066–1072, 2004.
- [8] M. B. Amato, M. O. Meade, A. S. Slutsky, L. Brochard, E. L. Costa, D. A. Schoenfeld, T. E. Stewart, M. Briel, D. Talmor, A. Mercat, et al. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *New England Journal of Medicine*, 372(8):747–755, 2015.
- [9] M. B. Amato and R. R. D. S. Santiago. The recruitability paradox, 2016.
- [10] ART Investigators. Rationale, study design, and analysis plan of the alveolar recruitment for ards trial (art): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 13:1–14, 2012.

- [11] A. Artigas, G. Bernard, J. Carlet, D. Dreyfuss, L. Gattinoni, L. Hudson, M. La-my, J. Marini, M. Matthay, M. Pinsky, et al. The american-european consensus conference on ards, part 2. *Intensive care medicine*, 24(4):378–398, 1998.
- [12] D. Ashbaugh, D. B. Bigelow, T. Petty, and B. Levine. Acute respiratory distress in adults. *The Lancet*, 290(7511):319–323, 1967.
- [13] D. G. Ashbaugh, T. L. Petty, D. B. Bigelow, and T. M. Harris. Continuous positive-pressure breathing (cppb) in adult respiratory distress syndrome. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 57(1):31–41, 1969.
- [14] M. Balleza-Ordaz, E. Perez-Alday, M. Vargas-Luna, and J. P. Riu. Tidal volume monitoring by electrical impedance tomography (eit) using different regions of interest (roi): Calibration equations. *Biomedical Signal Processing and Control*, 18:102–109, 2015.
- [15] D. C. Barber and B. H. Brown. Applied potential tomography. *Journal of Physics E: Scientific Instruments*, 17(9):723, 1984.
- [16] D. C. Barber, B. H. Brown, and I. L. Freeston. Imaging spatial distributions of resistivity using applied potential tomography—apt. In *Information Processing in Medical Imaging*, pages 446–462. Springer, 1984.
- [17] S. S. Batah and A. T. Fabro. Pulmonary pathology of ards in covid-19: a pathological review for clinicians. *Respiratory medicine*, 176:106239, 2021.
- [18] D. Bates, M. M€chler, B. Bolker, and S. Walker. Fitting linear mixed-effects models using lme4. *Journal of Statistical Software*, 67(1):1–48, 2015.
- [19] A. Baydur, P. K. Behrakis, W. A. Zin, M. Jaeger, and J. Milic-Emili. A simple method for assessing the validity of the esophageal balloon technique. *American Review of Respiratory Disease*, 126(5):788–791, 1982.
- [20] T. Becher, V. Buchholz, D. Hassel, T. Meinel, D. Sch€dler, I. Frerichs, and N. Weiler. Individualization of peep and tidal volume in ards patients with electrical impedance tomography: a pilot feasibility study. *Annals of intensive care*, 11(1):1–10, 2021.
- [21] T. Becher, B. Vogt, M. Kott, D. Sch€dler, N. Weiler, and I. Frerichs. Functional regions of interest in electrical impedance tomography: a secondary analysis of two clinical studies. *PLoS One*, 11(3):e0152267, 2016.
- [22] T. Becher, A. Wendler, C. Eimer, N. Weiler, and I. Frerichs. Changes in electrical impedance tomography findings of icu patients during rapid infusion of a fluid bolus: a prospective observational study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 199(12):1572–1575, 2019.
- [23] M. Beck and R. Williams. Process tomography: principles, techniques and applications. 1995.

- [24] M. S. Beck et al. *Process tomography: principles, techniques and applications*. Butterworth-Heinemann, 2012.
- [25] A. Beda, A. R. Carvalho, N. C. Carvalho, S. Hammermüller, M. B. Amato, T. Muders, C. Gittel, K. Noreikat, H. Wrigge, and A. W. Reske. Mapping regional differences of local pressure-volume curves with electrical impedance tomography. *Critical Care Medicine*, 45(4):679–686, 2017.
- [26] J. R. Beitzler, T. Sarge, V. M. Banner-Goodspeed, M. N. Gong, D. Cook, V. Novack, S. H. Loring, D. Talmor, E.-. S. Group, et al. Effect of titrating positive end-expiratory pressure (peep) with an esophageal pressure–guided strategy vs an empirical high peep-fio₂ strategy on death and days free from mechanical ventilation among patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized clinical trial. *Jama*, 321(9):846–857, 2019.
- [27] G. Bellani, J. G. Laffey, T. Pham, F. Madotto, E. Fan, L. Brochard, A. Esteban, L. Gattinoni, V. Bumbasirevic, L. Piquilloud, et al. Noninvasive ventilation of patients with acute respiratory distress syndrome. insights from the lung safe study. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 195(1):67–77, 2017.
- [28] G. Bellani, C. Messa, L. Guerra, E. Spagnolli, G. Foti, N. Patroniti, R. Fumagalli, G. Musch, F. Fazio, and A. Pesenti. Lungs of patients with acute respiratory distress syndrome show diffuse inflammation in normally aerated regions: a 18f-fluoro-2-deoxy-d-glucose pet/ct study. *Critical care medicine*, 37(7):2216–2222, 2009.
- [29] M. Bergez, N. Fritsch, D. Tran-Van, T. Saghi, T. Bounkim, A. Gentile, P. Labadie, B. Fontaine, A. Ouattara, and H. Rozé. Peep titration in moderate to severe ards: plateau versus transpulmonary pressure. *Annals of Intensive Care*, 9(1):1–8, 2019.
- [30] J. Bierbrauer and S. H. Böhm. Elektrische Impedanz-Tomografie. https://de.wikipedia.org/wiki/Elektrische_Impedanz-Tomografie, 2010. [Online; besucht am 1. August 2022].
- [31] U. Bleul, C. Wey, C. Meira, A. Waldmann, and M. Mosing. Assessment of postnatal pulmonary adaption in bovine neonates using electric impedance tomography (eit). *Animals*, 11(11):3216, 2021.
- [32] M. Bodenstein, M. David, and K. Markstaller. Principles of electrical impedance tomography and its clinical application. *Critical Care Medicine*, 37(2):713–724, 2009.
- [33] M. Bodenstein, M. David, and K. Markstaller. Principles of electrical impedance tomography and its clinical application. *Critical care medicine*, 37(2):713–724, 2009.

- [34] S. Böhm, P. Kremeier, G. Tusman, D. Reuter, and S. Pulletz. Grundlagen der volumetrischen kapnographie. *Der Anaesthetist*, 69(4):287–296, 2020.
- [35] S. Böhm, P. Kremeier, G. Tusman, D. Reuter, and S. Pulletz. Volumetrische kapnographie zur analyse und optimierung von ventilation und gasaustausch. *Der Anaesthetist*, 69(5):361–370, 2020.
- [36] J. B. Borges, E. L. Costa, F. Suarez-Sipmann, C. Widström, A. Larsson, M. Amato, and G. Hedenstierna. Early inflammation mainly affects normally and poorly aerated lung in experimental ventilator-induced lung injury. *Critical care medicine*, 42(4):e279–e287, 2014.
- [37] J. B. Borges, E. L. V. Costa, F. Suarez-Sipmann, C. Widström, A. Larsson, M. Amato, and G. Hedenstierna. Early inflammation mainly affects normally and poorly aerated lung in experimental ventilator-induced lung injury*. *Critical care medicine*, 42(4):e279–87, 2014.
- [38] J. B. Borges, V. N. Okamoto, G. F. Matos, M. P. Caramez, P. R. Arantes, F. Barros, C. E. Souza, J. A. Victorino, R. M. Kacmarek, C. S. Barbas, et al. Reversibility of lung collapse and hypoxemia in early acute respiratory distress syndrome. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 174(3):268–278, 2006.
- [39] J. B. Borges, F. Suarez-Sipmann, S. H. Bohm, G. Tusman, A. Melo, E. Maripuu, M. Sandström, M. Park, E. L. V. Costa, G. Hedenstierna, and M. Amato. Regional lung perfusion estimated by electrical impedance tomography in a piglet model of lung collapse. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, 112(1):225–236, 2012.
- [40] B. Bouhemad, H. Brisson, M. Le-Guen, C. Arbelot, Q. Lu, and J.-J. Rouby. Bedside ultrasound assessment of positive end-expiratory pressure–induced lung recruitment. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 183(3):341–347, 2011.
- [41] A. Boyle and A. Adler. The impact of electrode area, contact impedance and boundary shape on eit images. *Physiological measurement*, 32(7):745–754, 2011.
- [42] O. Brabant, B. Crivellari, G. Hosgood, A. Raisis, A. Waldmann, U. Auer, A. Adler, L. Smart, M. Laurence, and M. Mosing. Effects of peep on the relationship between tidal volume and total impedance change measured via electrical impedance tomography (eit). *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, 36(2):325–334, 2022.
- [43] F. Braun, M. Proença, A. Adler, T. Riedel, J.-P. Thiran, and J. Solà. Accuracy and reliability of noninvasive stroke volume monitoring via ecg-gated 3d electrical impedance tomography in healthy volunteers. *PloS one*, 13(1):e0191870, 2018.
- [44] F. Braun, M. Proença, M. Rapin, M. Lemay, A. Adler, B. Grychtol, J. Solà, and J.-P. Thiran. Aortic blood pressure measured via EIT: investigation of different measurement settings. *Physiological Measurement*, 36(6):1147–1159, may 2015.

- [45] M. Briel, M. Meade, A. Mercat, R. G. Brower, D. Talmor, S. D. Walter, A. S. Slutsky, E. Pullenayegum, Q. Zhou, D. Cook, et al. Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. *Jama*, 303(9):865–873, 2010.
- [46] L. Brochard. Measurement of esophageal pressure at bedside: pros and cons. *Current opinion in critical care*, 20(1):39–46, 2014.
- [47] L. Brochard, A. Slutsky, and A. Pesenti. Mechanical ventilation to minimize progression of lung injury in acute respiratory failure. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 195(4):438–442, 2017.
- [48] L. Broche, G. Perchiazzi, L. Porra, A. Tannoia, M. Pellegrini, S. Derosa, A. Sindaco, J. B. Borges, L. Degruilliers, A. Larsson, et al. Dynamic mechanical interactions between neighboring airspaces determine cyclic opening and closure in injured lung. *Critical care medicine*, 45(4):687, 2017.
- [49] B. H. Brown. Electrical impedance tomography (eit): a review. *Journal of medical engineering & technology*, 27(3):97–108, 2003.
- [50] J. X. Brunner and M. Wysocki. Is there an optimal breath pattern to minimize stress and strain during mechanical ventilation? In *Applied Physiology in Intensive Care Medicine 1*, pages 25–29. Springer, 2012.
- [51] B. Cabello and J. Mancebo. Work of breathing. *Intensive care medicine*, 32(9):1311–1314, 2006.
- [52] D. P. Carlton, J. J. Cummings, R. G. Scheerer, F. R. Poulain, and R. D. Bland. Lung overexpansion increases pulmonary microvascular protein permeability in young lambs. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, 69(2):577–583, 1990.
- [53] A. B. Cavalcanti, M. B. P. Amato, and C. R. R. de Carvalho. Lung recruitment and positive end-expiratory pressure titration in patients with acute respiratory distress syndrome—reply. *JAMA*, 319(9):934–935, 2018.
- [54] A. B. Cavalcanti, É. A. Suzumura, L. N. Laranjeira, D. de Moraes Paisani, L. P. Damiani, H. P. Guimarães, E. R. Romano, M. de Moraes Regenga, L. N. T. Taniguchi, C. Teixeira, et al. 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*, 318(14):1335–1345, 2017.
- [55] M. Cereda, K. Emami, Y. Xin, S. Kadlecik, N. N. Kuzma, P. Mongkolwisetwara, H. Profka, S. Pickup, M. Ishii, B. P. Kavanagh, et al. Imaging the interaction of atelectasis and overdistention in surfactant depleted lungs. *Critical care medicine*, 41(2):527, 2013.

- [56] L. Chen and L. Brochard. Lung volume assessment in acute respiratory distress syndrome. *Current opinion in critical care*, 21(3):259–264, 2015.
- [57] L. Chen, L. Del Sorbo, D. L. Grieco, D. Junhasavasdikul, N. Rittayamai, I. Soliman, M. C. Sklar, M. Rauseo, N. D. Ferguson, E. Fan, et al. Potential for lung recruitment estimated by the recruitment-to-inflation ratio in acute respiratory distress syndrome. a clinical trial. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 201(2):178–187, 2020.
- [58] L. Chen, L. Del Sorbo, D. L. Grieco, D. Junhasavasdikul, N. Rittayamai, I. Soliman, M. C. Sklar, M. Rauseo, N. D. Ferguson, E. Fan, J.-C. M. Richard, and L. Brochard. Potential for lung recruitment estimated by the recruitment-to-inflation ratio in acute respiratory distress syndrome. a clinical trial. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 201(2):178–187, 2020.
- [59] L. Chen, L. Del Sorbo, D. L. Grieco, O. Shklar, D. Junhasavasdikul, I. Telias, E. Fan, and L. Brochard. Airway closure in acute respiratory distress syndrome: an underestimated and misinterpreted phenomenon. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 197(1):132–136, 2018.
- [60] L. Chen, D. L. Grieco, F. Beloncle, G.-Q. Chen, N. Tiribelli, F. Madotto, S. Frederes, C. Lu, M. Antonelli, A. Mercat, et al. Partition of respiratory mechanics in patients with acute respiratory distress syndrome and association with outcome: a multicentre clinical study. *Intensive Care Medicine*, pages 1–11, 2022.
- [61] D. Chiumello, E. Carlesso, P. Cadringher, P. Caironi, F. Valenza, F. Polli, F. Tallarini, P. Cozzi, M. Cressoni, A. Colombo, et al. Lung stress and strain during mechanical ventilation for acute respiratory distress syndrome. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 178(4):346–355, 2008.
- [62] D. Chiumello, E. Carlesso, P. Cadringher, P. Caironi, F. Valenza, F. Polli, F. Tallarini, P. Cozzi, M. Cressoni, A. Colombo, J. J. Marini, and L. Gattinoni. Lung stress and strain during mechanical ventilation for acute respiratory distress syndrome. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 178(4):346–355, 2008.
- [63] D. Chiumello, A. Marino, M. Brioni, I. Cigada, F. Menga, A. Colombo, F. Crimella, I. Algieri, M. Cressoni, E. Carlesso, et al. Lung recruitment assessed by respiratory mechanics and computed tomography in patients with acute respiratory distress syndrome. what is the relationship? *American journal of respiratory and critical care medicine*, 193(11):1254–1263, 2016.
- [64] D. Chiumello, A. Marino, M. Brioni, I. Cigada, F. Menga, A. Colombo, F. Crimella, I. Algieri, M. Cressoni, E. Carlesso, and L. Gattinoni. Lung recruitment assessed by respiratory mechanics and computed tomography in patients with acute respiratory distress syndrome. what is the relationship? *American journal of respiratory and critical care medicine*, 193(11):1254–1263, 2016.

- [65] J.-M. Constantin, M. Jabaudon, J.-Y. Lefrant, S. Jaber, J.-P. Quenot, O. Langeron, M. Ferrandiere, F. Grelon, P. Seguin, C. Ichai, et al. Personalised mechanical ventilation tailored to lung morphology versus low positive end-expiratory pressure for patients with acute respiratory distress syndrome in france (the live study): a multicentre, single-blind, randomised controlled trial. *The lancet Respiratory medicine*, 7(10):870–880, 2019.
- [66] R. D. Cook, G. J. Saulnier, D. G. Gisser, J. C. Goble, J. C. Newell, and D. Isaacson. Act3: a high-speed, high-precision electrical impedance tomograph. *IEEE transactions on bio-medical engineering*, 41(8):713–722, 1994.
- [67] T. C. Corbridge, L. D. Wood, G. P. Crawford, M. J. Chudoba, J. Yanos, and J. I. Sznajder. Adverse effects of large tidal volume and low peep in canine acid aspiration. *The American review of respiratory disease*, 142(2):311–315, 1990.
- [68] R. Cornejo, P. Iturrieta, T. M. Olegário, C. Kajiyama, D. Arellano, D. Guiñez, M. A. Cerdá, R. Brito, A. I. Gajardo, M. Lazo, et al. Estimation of changes in cyclic lung strain by electrical impedance tomography: Proof-of-concept study. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 65(2):228–235, 2021.
- [69] E. L. Costa, J. B. Borges, A. Melo, F. Suarez-Sipmann, C. Toufen, S. H. Bohm, and M. B. Amato. Bedside estimation of recruitable alveolar collapse and hyperdistension by electrical impedance tomography. *Intensive care medicine*, 35(6):1132–1137, 2009.
- [70] E. L. Costa, R. G. Lima, and M. B. Amato. Electrical impedance tomography. *Current Opinion in Critical Care*, 15:18–24, 2009.
- [71] E. L. V. Costa, J. B. Borges, A. Melo, F. Suarez-Sipmann, C. Toufen, S. H. Bohm, and M. B. P. Amato. Bedside estimation of recruitable alveolar collapse and hyperdistension by electrical impedance tomography. *Intensive care medicine*, 35(6):1132–1137, 2009.
- [72] M. Cressoni, P. Cadringher, C. Chiurazzi, M. Amini, E. Gallazzi, A. Marino, M. Brioni, E. Carlesso, D. Chiumello, M. Quintel, G. Bugeo, and L. Gattinoni. Lung inhomogeneity in patients with acute respiratory distress syndrome. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 189(2):149–158, 2014.
- [73] M. Cressoni, D. Chiumello, I. Algieri, M. Brioni, C. Chiurazzi, A. Colombo, A. Colombo, F. Crimella, M. Guanziroli, I. Tomic, et al. Opening pressures and atelectrauma in acute respiratory distress syndrome. *Intensive care medicine*, 43(5):603–611, 2017.
- [74] M. Cressoni, D. Chiumello, I. Algieri, M. Brioni, C. Chiurazzi, A. Colombo, A. Colombo, F. Crimella, M. Guanziroli, I. Tomic, T. Tonetti, G. Luca Vergani, E. Carlesso, V. Gasparovic, and L. Gattinoni. Opening pressures and atelectrauma in acute respiratory distress syndrome. *Intensive care medicine*, 43(5):603–611, 2017.

- [75] B. Crivellari, A. Raisis, G. Hosgood, A. D. Waldmann, D. Murphy, and M. Mo-sing. Use of electrical impedance tomography (eit) to estimate tidal volume in anaesthetized horses undergoing elective surgery. *Animals*, 11(5):1350, 2021.
- [76] S. Crotti, D. MASCHERONI, P. Caironi, P. Pelosi, G. Ronzoni, M. Mondino, J. J. MARINI, and L. Gattinoni. Recruitment and derecruitment during acute respiratory failure: a clinical study. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 164(1):131–140, 2001.
- [77] G. F. Curley, J. G. Laffey, H. Zhang, and A. S. Slutsky. Biotrauma and ventilator-induced lung injury: clinical implications. *Chest*, 150(5):1109–1117, 2016.
- [78] T. de Castro Martins, A. K. Sato, F. S. de Moura, E. D. L. B. de Camargo, O. L. Silva, T. B. R. Santos, Z. Zhao, K. Möller, M. B. P. Amato, J. L. Mueller, et al. A review of electrical impedance tomography in lung applications: Theory and algorithms for absolute images. *Annual Reviews in Control*, 48:442–471, 2019.
- [79] D. Dreyfuss, G. Basset, P. Soler, and G. Saumon. Intermittent positive-pressure hyperventilation with high inflation pressures produces pulmonary microvascular injury in rats. *The American review of respiratory disease*, 132(4):880–884, 1985.
- [80] D. Dreyfuss and G. Saumon. Barotrauma is volutrauma, but which volume is the one responsible? *Intensive care medicine*, 18(3):139–141, 1992.
- [81] D. Dreyfussl and G. Saumon. Volutrauma and barotrauma. In *Applied Physiology in Respiratory Mechanics*, pages 128–133. Springer, 1998.
- [82] EIDORS, A. Adler, and B. Grychtol. EIDORS: Electrical Impedance Tomography and Diffuse Optical Tomography Reconstruction Software. <http://eidors3d.sourceforge.net/>. [Online; besucht am 24. August 2022].
- [83] A. Esteban, A. Anzueto, I. Alia, F. Gordo, C. Apezteguia, F. Palizas, D. Cide, R. Goldwaser, L. Soto, G. Bugedo, et al. How is mechanical ventilation employed in the intensive care unit? an international utilization review. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 161(5):1450–1458, 2000.
- [84] A. Esteban, N. D. Ferguson, M. O. Meade, F. Frutos-Vivar, C. Apezteguia, L. Brochard, K. Raymondos, N. Nin, J. Hurtado, V. Tomicic, et al. Evolution of mechanical ventilation in response to clinical research. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 177(2):170–177, 2008.
- [85] S. A. Fan E, Brodie D. Acute respiratory distress syndrome: Advances in diagnosis and treatment. *JAMA*, 319:698–710, 2018.
- [86] V. Fanelli, L. Mascia, V. Puntonieri, B. Assenzio, V. Elia, G. Fornaro, E. L. Martin, M. Bosco, L. Delsedime, T. Fiore, S. Grasso, and V. M. Ranieri. Pulmonary atelectasis during low stretch ventilation: "open lung" versus "lung rest" strategy. *Critical care medicine*, 37(3):1046–1053, 2009.

- [87] N. D. Ferguson, F. Frutos-Vivar, A. Esteban, A. Anzueto, I. Alía, R. G. Brower, T. E. Stewart, C. Apezteguía, M. González, L. Soto, F. Abroug, and L. Brochard. Airway pressures, tidal volumes, and mortality in patients with acute respiratory distress syndrome. *Critical care medicine*, 33(1):21–30, 2005.
- [88] N. D. Ferguson, F. Frutos-Vivar, A. Esteban, A. Anzueto, I. Alía, R. G. Brower, T. E. Stewart, C. Apezteguía, M. González, L. Soto, F. Abroug, and L. Brochard. Airway pressures, tidal volumes, and mortality in patients with acute respiratory distress syndrome. *Critical care medicine*, 33(1):21–30, 2005.
- [89] D. Ferrario, B. Grychtol, A. Adler, J. Sola, S. H. Bohm, and M. Bodenstein. Toward morphological thoracic eit: major signal sources correspond to respective organ locations in ct. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 59(11):3000–3008, 2012.
- [90] F. Fichtner, O. Moerer, S. Weber-Carstens, M. Nothacker, U. Kaisers, S. Laudi, et al. Clinical guideline for treating acute respiratory insufficiency with invasive ventilation and extracorporeal membrane oxygenation: evidence-based recommendations for choosing modes and setting parameters of mechanical ventilation. *Respiration*, 98(4):357–372, 2019.
- [91] G. Frachineau, N. Bréchot, G. Lebreton, G. Hekimian, A. Nieszkowska, J.-L. Trouillet, P. Leprince, J. Chastre, C.-E. Luyt, A. Combes, et al. Bedside contribution of electrical impedance tomography to setting positive end-expiratory pressure for extracorporeal membrane oxygenation–treated patients with severe acute respiratory distress syndrome. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 196(4):447–457, 2017.
- [92] I. Frerichs, M. B. Amato, A. H. Van Kaam, D. G. Tingay, Z. Zhao, B. Grychtol, M. Bodenstein, H. Gagnon, S. H. Böhm, E. Teschner, et al. Chest electrical impedance tomography examination, data analysis, terminology, clinical use and recommendations: consensus statement of the translational eit development study group. *Thorax*, 72(1):83–93, 2017.
- [93] I. Frerichs, G. Hahn, W. Golisch, M. Kurpitz, H. Burchardi, and G. Hellige. Monitoring perioperative changes in distribution of pulmonary ventilation by functional electrical impedance tomography. *Acta anaesthesiologica scandinavica*, 42(6):721–726, 1998.
- [94] I. Frerichs, G. Hahn, and G. Hellige. Thoracic electrical impedance tomographic measurements during volume controlled ventilation-effects of tidal volume and positive end-expiratory pressure. *IEEE transactions on medical imaging*, 18(9):764–773, 1999.
- [95] I. Frerichs, J. Hinz, P. Herrmann, G. Weisser, G. Hahn, T. Dudykevych, M. Quintel, and G. Hellige. Detection of local lung air content by electrical impedance tomography compared with electron beam ct. *Journal of applied physiology*, 93(2):660–666, 2002.

- [96] I. Frerichs, J. Hinz, P. Herrmann, G. Weisser, G. Hahn, M. Quintel, and G. Hellige. Regional lung perfusion as determined by electrical impedance tomography in comparison with electron beam ct imaging. *IEEE transactions on medical imaging*, 21(6):646–652, Jun 2002.
- [97] I. Frerichs, J. Hinz, P. Herrmann, G. Weisser, G. Hahn, M. Quintel, and G. Hellige. Regional lung perfusion as determined by electrical impedance tomography in comparison with electron beam ct imaging. *IEEE transactions on medical imaging*, 21(6):646–652, 2002.
- [98] I. Frerichs, Z. Zhao, and T. Becher. Simple electrical impedance tomography measures for the assessment of ventilation distribution. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 201(3):386–388, 2020.
- [99] P. O. Gaggero, A. Adler, J. Brunner, and P. Seitz. Electrical impedance tomography system based on active electrodes. *Physiological measurement*, 33(5):831, 2012.
- [100] P. O. Gaggero, A. Adler, J. Brunner, and P. Seitz. Electrical impedance tomography system based on active electrodes. *Physiological measurement*, 33(5):831–847, 2012.
- [101] M. Ganter and A. Zollinger. Continuous intravascular blood gas monitoring: development, current techniques, and clinical use of a commercial device. *British journal of anaesthesia*, 91(3):397–407, 2003.
- [102] L. Gattinoni, P. Caironi, F. Valenza, and E. Carlesso. The role of ct-scan studies for the diagnosis and therapy of acute respiratory distress syndrome. *Clinics in chest medicine*, 27(4):559–570, 2006.
- [103] L. Gattinoni, E. Carlesso, P. Cadringher, F. Valenza, F. Vagginelli, and D. Chiumento. Physical and biological triggers of ventilator-induced lung injury and its prevention. *European Respiratory Journal*, 22(47 suppl):15s–25s, 2003.
- [104] L. Gattinoni, E. Carlesso, and P. Caironi. Stress and strain within the lung. *Current opinion in critical care*, 18(1):42–47, 2012.
- [105] L. Gattinoni, E. Carlesso, and P. Caironi. Stress and strain within the lung. *Current opinion in critical care*, 18(1):42–47, 2012.
- [106] L. Gattinoni, E. Carlesso, and T. Langer. Towards ultraprotective mechanical ventilation. *Current Opinion in Anesthesiology*, 25(2):141–147, 2012.
- [107] L. Gattinoni, L. Giosa, M. Bonifazi, I. Pasticci, M. Busana, M. Macri, F. Romitti, F. Vassalli, and M. Quintel. Targeting transpulmonary pressure to prevent ventilator-induced lung injury. *Expert review of respiratory medicine*, 13(8):737–746, 2019.

- [108] L. Gattinoni, D. Mascheroni, A. Torresin, R. Marcolin, R. Fumagalli, S. Vesconi, G. Rossi, F. Rossi, S. Baglioni, F. Bassi, et al. Morphological response to positive end expiratory pressure in acute respiratory failure. computerized tomography study. *Intensive care medicine*, 12(3):137–142, 1986.
- [109] L. Gattinoni, P. Pelosi, S. Crotti, and F. Valenza. Effects of positive end-expiratory pressure on regional distribution of tidal volume and recruitment in adult respiratory distress syndrome. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 151(6):1807–1814, 1995.
- [110] L. Gattinoni and A. Pesenti. The concept of “baby lung”. In *Applied Physiology in Intensive Care Medicine*, pages 303–311. Springer, 2006.
- [111] L. Gattinoni, A. Pesenti, D. Mascheroni, R. Marcolin, R. Fumagalli, F. Rossi, G. Romagnoli, L. Uziel, A. Agostoni, T. Kolobow, et al. Low-frequency positive-pressure ventilation with extracorporeal co₂ removal in severe acute respiratory failure. *Jama*, 256(7):881–886, 1986.
- [112] L. Gattinoni, A. Presenti, A. Torresin, S. Baglioni, M. Rivolta, F. Rossi, F. Scariani, R. Marcolin, and G. Cappelletti. Adult respiratory distress syndrome profiles by computed tomography. *Journal of thoracic imaging*, 1(3):25–30, 1986.
- [113] H. R. Genderingen, A. J. Vught, and J. R. Jansen. Estimation of regional lung volume changes by electrical impedance pressures tomography during a pressure-volume maneuver. *Intensive Care Medicine*, 29(2), 2003.
- [114] S. Gibot, M. Conrad, G. Courte, and A. Cravoisy. Positive end-expiratory pressure setting in covid-19-related acute respiratory distress syndrome: Comparison between electrical impedance tomography, peep/fio₂ tables, and transpulmonary pressure. *Frontiers in medicine*, 8, 2021.
- [115] E. Gogniat, M. Madorno, P. O. Rodriguez, J. Dianti, P. E. Otero, L. Krukewitt, S. H. Böhm, E. San Roman, and G. Tusman. Dynamic relative regional lung strain estimated by electrical impedance tomography in an experimental model of ards. *Respiratory Care*, 2022.
- [116] E. C. Goligher, B. P. Kavanagh, G. D. Rubenfeld, N. K. Adhikari, R. Pinto, E. Fan, L. J. Brochard, J. T. Granton, A. Mercat, J.-C. Marie Richard, et al. Oxygenation response to positive end-expiratory pressure predicts mortality in acute respiratory distress syndrome. a secondary analysis of the lovs and express trials. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 190(1):70–76, 2014.
- [117] D. Gommers. Functional residual capacity and absolute lung volume. *Current Opinion in Critical Care*, 20(3):347–351, 2014.
- [118] B. Gong, S. Krueger-Ziolek, K. Moeller, B. Schullcke, and Z. Zhao. Electrical impedance tomography: functional lung imaging on its way to clinical practice? *Expert review of respiratory medicine*, 9(6):721–737, 2015.

- [119] B. Grychtol, W. R. Lionheart, M. Bodenstein, G. K. Wolf, and A. Adler. Impact of model shape mismatch on reconstruction quality in electrical impedance tomography. *IEEE transactions on medical imaging*, 31(9):1754–1760, 2012.
- [120] B. Grychtol, B. Müller, and A. Adler. 3d eit image reconstruction with greit. *Physiological measurement*, 37(6):785–800, 2016.
- [121] B. Grychtol, J. P. Schramel, F. Braun, T. Riedel, U. Auer, M. Mosing, C. Braun, A. D. Waldmann, S. H. Böhm, and A. Adler. Thoracic eit in 3d: experiences and recommendations. *Physiological measurement*, 40(7):074006, 2019.
- [122] J. M. Halter, J. M. Steinberg, L. A. Gatto, J. D. DiRocco, L. A. Pavone, H. J. Schiller, S. Albert, H.-M. Lee, D. Carney, and G. F. Nieman. Effect of positive end-expiratory pressure and tidal volume on lung injury induced by alveolar instability. *Critical care*, 11(1):1–13, 2007.
- [123] J. Hammer. *Handbuch zur Erkundung des Untergrundes von Deponien und Altlasten: Band 9: Quartäre Sedimente als Geologische Barrieren*. Springer-Verlag, 2013.
- [124] R. S. Harris and D. P. Schuster. Visualizing lung function with positron emission tomography. *Journal of applied physiology*, 102(1):448–458, 2007.
- [125] G. Hedenstierna and L. Edmark. Best practice & research clinical anaesthesiology. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, 29:273e284, 2015.
- [126] G. Hedenstierna, H. Lundquist, B. Lundh, L. Tokics, A. Strandberg, B. Brismar, and C. Frostell. Pulmonary densities during anaesthesia. an experimental study on lung morphology and gas exchange. *European Respiratory Journal*, 2(6):528–535, 1989.
- [127] R. P. Henderson and J. G. Webster. An impedance camera for spatially specific measurements of the thorax. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 0(3):250–254, 1978.
- [128] L. A. Hernandez, K. J. Peevy, A. A. Moise, and J. C. Parker. Chest wall restriction limits high airway pressure-induced lung injury in young rabbits. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, 66(5):2364–2368, 1989.
- [129] D. Hess, N. MacIntyre, and S. Mishoe. *Respiratory care: principles and practice*. Jones & Bartlett Learning, 2011.
- [130] K. G. Hickling. The pressure–volume curve is greatly modified by recruitment: a mathematical model of ards lungs. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 158(1):194–202, 1998.
- [131] K. G. HICKLING. Best compliance during a decremental, but not incremental, positive end-expiratory pressure trial is related to open-lung positive end-expiratory pressure: a mathematical model of acute respiratory distress syndrome lungs. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 163(1):69–78, 2001.

- [132] K. G. Hickling. Permissive hypercapnia. *Respiratory Care Clinics of North America*, 8(2):155–69, 2002.
- [133] K. G. Hickling, S. J. Henderson, and R. Jackson. Low mortality associated with low volume pressure limited ventilation with permissive hypercapnia in severe adult respiratory distress syndrome. *Intensive care medicine*, 16(6):372–377, 1990.
- [134] J. Hinz, A. Gehoff, O. Moerer, I. Frerichs, G. Hahn, G. Hellige, and M. Quintel. Regional filling characteristics of the lungs in mechanically ventilated patients with acute lung injury. *European journal of anaesthesiology*, 24(5):414–424, 2007.
- [135] J. Hinz, G. Hahn, P. Neumann, M. Sydow, P. Mohrenweiser, G. Hellige, and H. Burchardi. End-expiratory lung impedance change enables bedside monitoring of end-expiratory lung volume change. *Intensive care medicine*, 29(1):37–43, 2003.
- [136] E. Hirshberg, R. R. Miller III, and A. H. Morris. Extracorporeal membrane oxygenation in adults with acute respiratory distress syndrome. *Current opinion in critical care*, 19(1):38–43, 2013.
- [137] D. S. Holder. *Techniques in electrical impedance tomography: Methods, history and applications*. Series in medical physics and biomedical engineering. Institute of physics, Bristol, 2005.
- [138] P. Hörler, G. Schuster, and R. Bonderer. Unsupervised vector quantization for robust lung state estimation of an eit image sequence. In *2014 IEEE 27th International Symposium on Computer-Based Medical Systems*, pages 493–494. IEEE, 2014.
- [139] D. E. Hurtado, B. Erranz, F. Lillo, M. Sarabia-Vallejos, P. Iturrieta, F. Morales, K. Blaha, T. Medina, F. Diaz, and P. Cruces. Progression of regional lung strain and heterogeneity in lung injury: assessing the evolution under spontaneous breathing and mechanical ventilation. *Annals of intensive care*, 10(1):1–10, 2020.
- [140] D. E. Hurtado, N. Villarroel, C. Andrade, J. Retamal, G. Bugedo, and A. Bruhn. Spatial patterns and frequency distributions of regional deformation in the healthy human lung. *Biomechanics and modeling in mechanobiology*, 16(4):1413–1423, 2017.
- [141] D. E. Hurtado, N. Villarroel, J. Retamal, G. Bugedo, and A. Bruhn. Improving the accuracy of registration-based biomechanical analysis: a finite element approach to lung regional strain quantification. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 35(2):580–588, 2015.
- [142] A. Jubran. Pulse oximetry. *Intensive care medicine*, 30(11):2017–2020, 2004.
- [143] R. M. Kacmarek and R. H. Kallet. Should recruitment maneuvers be used in the management of ali and ards? *Respiratory Care*, 52(5):622–635, 2007.

- [144] R. H. Kallet. Should peep titration be based on chest mechanics in patients with ards? *Respiratory Care*, 61(6):876–890, 2016.
- [145] C. Karagiannidis, A. D. Waldmann, P. L. Róka, T. Schreiber, S. Strassmann, W. Windisch, and S. H. Böhm. Regional expiratory time constants in severe respiratory failure estimated by electrical impedance tomography: a feasibility study. *Critical care (London, England)*, 22(1):221, 2018.
- [146] A. Khambampati, D. Liu, S. Konki, and K. Kim. An automatic detection of the roi using otsu thresholding in nonlinear difference eit imaging. *IEEE Sensors Journal*, 18(12):5133–5142, 2018.
- [147] B. Kilpatrick and P. Slinger. Lung protective strategies in anaesthesia. *British journal of anaesthesia*, 105(suppl_1):i108–i116, 2010.
- [148] T. Kolobow, M. P. Moretti, R. Fumagalli, D. Mascheroni, P. Prato, V. Chen, and M. Joris. Severe impairment in lung function induced by high peak airway pressure during mechanical ventilation. an experimental study. *The American review of respiratory disease*, 135(2):312–315, 1987.
- [149] P. Kremeier, S. H. Böhm, and G. Tusman. Clinical use of volumetric capnography in mechanically ventilated patients. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, 34(1):7–16, 2020.
- [150] S. Krueger-Ziolek, B. Schullcke, Z. Zhao, B. Gong, S. Naehrig, U. Müller-Lisse, and K. Moeller. Multi-layer ventilation inhomogeneity in cystic fibrosis. *Respiratory physiology & neurobiology*, 233:25–32, 2016.
- [151] P. W. Kunst, S. H. Böhm, G. Vazquez de Anda, M. B. Amato, B. Lachmann, P. E. Postmus, and P. M. de Vries. Regional pressure volume curves by electrical impedance tomography in a model of acute lung injury. *Critical care medicine*, 28(1):178–183, 2000.
- [152] P. W. Kunst, P. M. de Vries, P. E. Postmus, and J. Bakker. Evaluation of electrical impedance tomography in the measurement of peep-induced changes in lung volume. *Chest*, 115(4):1102–1106, 1999.
- [153] P. W. Kunst, G. Vazquez de Anda, S. H. Böhm, T. J. Faes, B. Lachmann, P. E. Postmus, and P. M. de Vries. Monitoring of recruitment and derecruitment by electrical impedance tomography in a model of acute lung injury. *Critical care medicine*, 28(12):3891–3895, 2000.
- [154] P. W. A. Kunst, A. V. Noordegraaf, B. Straver, R. A. H. M. Aarts, C. D. Tessaar, P. E. Postmus, and P. M. J. M. de Vries. Influences of lung parenchyma density and thoracic fluid on ventilatory EIT measurements. *Physiological Measurement*, 19(1):27–34, feb 1998.
- [155] B. Lachmann. Open up the lung and keep the lung open. *Intensive care medicine*, 18(6):319–321, 1992.

- [156] B. Lachmann, B. Robertson, and J. Vogel. In vivo lung lavage as an experimental model of the respiratory distress syndrome. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*, 24(3):231–236, 1980.
- [157] K. Ladha, M. F. Vidal Melo, D. J. McLean, J. P. Wanderer, S. D. Grabitz, T. Kurth, and M. Eikermann. Intraoperative protective mechanical ventilation and risk of postoperative respiratory complications: hospital based registry study. *BMJ (Clinical research ed.)*, 351:h3646, 2015.
- [158] J. G. Laffey, G. Bellani, T. Pham, E. Fan, F. Madotto, E. K. Bajwa, L. Brochard, K. Clarkson, A. Esteban, L. Gattinoni, et al. Potentially modifiable factors contributing to outcome from acute respiratory distress syndrome: the lung safe study. *Intensive care medicine*, 42(12):1865–1876, 2016.
- [159] D. Leith and R. Brown. Human lung volumes and the mechanisms that set them. *European Respiratory Journal*, 13(2):468–472, 1999.
- [160] M. A. Levin, P. J. McCormick, H. M. Lin, L. Hosseinian, and G. W. Fischer. Low intraoperative tidal volume ventilation with minimal peep is associated with increased mortality. *British journal of anaesthesia*, 113(1):97–108, 2014.
- [161] D. Lichtenstein and M. L. Malbrain. Lung ultrasound in the critically ill (luci): a translational discipline. *Anaesthesia Intensive Therapy*, 49(5), 2017.
- [162] D. A. Lichtenstein. Lung ultrasound in the critically ill. *Annals of intensive care*, 4(1):1–12, 2014.
- [163] P. Lindberg, L. Gunnarsson, L. Tokics, E. Secher, H. Lundquist, B. Brismar, and G. Hedenstierna. Atelectasis and lung function in the postoperative period. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 36(6):546–553, 1992.
- [164] W. R. B. Lionheart. Eit reconstruction algorithms: pitfalls, challenges and recent developments. *Physiological measurement*, 25(1):125–142, 2004.
- [165] B. Liu, B. Yang, C. Xu, J. Xia, M. Dai, Z. Ji, F. You, X. Dong, X. Shi, and F. Fu. pyeit: A python based framework for electrical impedance tomography. *SoftwareX*, 7:304–308, 2018.
- [166] S. Liu, L. Tan, K. Möller, I. Frerichs, T. Yu, L. Liu, Y. Huang, F. Guo, J. Xu, Y. Yang, H. Qiu, and Z. Zhao. Identification of regional overdistension, recruitment and cyclic alveolar collapse with electrical impedance tomography in an experimental ards model. *Critical care (London, England)*, 20(1):119, 2016.
- [167] T. Luecke, F. Corradi, and P. Pelosi. Lung imaging for titration of mechanical ventilation. *Current Opinion in Anesthesiology*, 25(2):131–140, 2012.
- [168] J. Máca, O. Jor, M. Holub, P. Sklienka, F. Burša, M. Burda, V. Janout, and P. Ševčík. Past and present ards mortality rates: a systematic review. *Respiratory care*, 62(1):113–122, 2017.

- [169] S. Maisch, S. H. Boehm, D. Weismann, H. Reissmann, M. Beckmann, B. Fuelkrug, A. Meyer, and J. Schulte am Esch. Determination of functional residual capacity by oxygen washin-washout: a validation study. *Intensive care medicine*, 33(5):912–916, 2007.
- [170] R. J. Mauder, W. P. Shuman, J. W. McHugh, S. I. Marglin, and J. Butler. Preservation of normal lung regions in the adult respiratory distress syndrome. analysis by computed tomography. *JAMA*, 255(18):2463–2465, 1986.
- [171] T. Mauri, E. Carlesso, E. Spinelli, C. Turrini, F. D. Corte, R. Russo, J.-D. Ricard, A. Pesenti, O. Roca, and G. Grasselli. Increasing support by nasal high flow acutely modifies the rox index in hypoxemic patients: A physiologic study. *Journal of critical care*, 53:183–185, 2019.
- [172] J. Mead, T. Takishima, and D. Leith. Stress distribution in lungs: a model of pulmonary elasticity. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, 28(5):596–608, 1970.
- [173] J. Mead, T. Takishima, and D. Leith. Stress distribution in lungs: a model of pulmonary elasticity. *Journal of applied physiology*, 28(5):596–608, 1970.
- [174] D. Medical. Respiratory Monitoring with PulmoVista 500. https://www.draeger.com/en_aunz/Hospital/Non-Invasive-Ventilation/Electrical-Impedance-Tomography. [Online; besucht am 1. August 2022].
- [175] T. Medical. <https://www.timpelmedical.com/>. [Online; besucht am 1. August 2022].
- [176] T. Meier, T. Leibecke, C. Eckmann, U. Gosch, M. Grossherr, H. Bruch, H. Gehring, and S. Leonhardt. Electrical impedance tomography: changes in distribution of pulmonary ventilation during laparoscopic surgery in a porcine model. *Langenbeck's Archives of Surgery*, 391(4):383–389, 2006.
- [177] M. Mertens, A. Tabuchi, S. Meissner, A. Krueger, K. Schirrmann, U. Kertzscher, A. R. Pries, A. S. Slutsky, E. Koch, and W. M. Kuebler. Alveolar dynamics in acute lung injury: heterogeneous distension rather than cyclic opening and collapse. *Critical care medicine*, 37(9):2604–2611, 2009.
- [178] P. Michelet, X.-B. D'Journo, A. Roch, C. Doddoli, V. Marin, L. Papazian, I. De-camps, F. Bregeon, P. Thomas, and J.-P. Auffray. Protective ventilation influences systemic inflammation after esophagectomy: a randomized controlled study. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 105(5):911–919, 2006.
- [179] J. Milic-Emili, J. A. Henderson, M. B. Dolovich, D. Trop, and K. Kaneko. Regional distribution of inspired gas in the lung. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, 21(3):749–759, 1966.

- [180] D. R. Miranda, A. Struijs, P. Koetsier, R. van Thiel, R. Schepp, W. Hop, J. Klein, B. Lachmann, A. J. Bogers, and D. Gommers. Open lung ventilation improves functional residual capacity after extubation in cardiac surgery. *Critical care medicine*, 33(10):2253–2258, 2005.
- [181] A. Morris. Adult respiratory distress syndrome and new modes of mechanical ventilation: reducing the complications of high volume and high pressure. *New Horizons (Baltimore, Md.)*, 2(1):19–33, 1994.
- [182] A. Morris, C. Wallace, R. Menlove, T. Clemmer, J. Orme Jr, L. Weaver, N. Dean, F. Thomas, T. East, N. Pace, et al. Randomized clinical trial of pressure-controlled inverse ratio ventilation and extracorporeal co₂ removal for adult respiratory distress syndrome. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 149(2):295–305, 1994.
- [183] M. Mosing, J. M. Cheong, B. Müller, S. H. Böhm, G. Hosgood, and A. Raisis. Determination of tidal volume by electrical impedance tomography (eit) after indirect two-point calibration. *Physiological Measurement*, 43(3):035005, 2022.
- [184] M. Mosing, A. D. Waldmann, P. Mac Farlane, S. H. Bohm, S. H. Iff, R. Bett-schart, and D. Bardell. Auto-recruitment of dorsal lung regions in horses after anaesthesia. *Intensive Care Medicine Experimental*, 3(1):1, 2015.
- [185] T. Muders, H. Luepschen, J. Zinserling, S. Greschus, R. Fimmers, U. Guenther, M. Buchwald, D. Grigutsch, S. Leonhardt, C. Putensen, and H. Wrigge. Tidal recruitment assessed by electrical impedance tomography and computed tomography in a porcine model of lung injury*. *Critical care medicine*, 40(3):903–911, 2012.
- [186] F. Müller-Graf, L. Krukewitt, A. März, E. Gogniat, G. Tusman, S. H. Böhm, and D. A. Reuter. Identification and quantification of regional lung strain using eit. In *International Conference on Biomedical Applications of Electrical Impedance Tomography*, volume 20, page 34, July 2019.
- [187] S. Nakagawa and H. Schielzeth. A general and simple method for obtaining r² from generalized linear mixed-effects models. *Methods in ecology and evolution*, 4(2):133–142, 2013.
- [188] B. Neetz, T. Flohr, F. J. F. Herth, and M. M. Müller. „patient self-inflicted lung injury“ (p-sili) : Von der pathophysiologie zur klinischen evaluation mit differenziertem management. *Medizinische Klinik, Intensivmedizin und Notfallmedizin*, 2021.
- [189] B. Neetz, F. Herth, and M. Müller. Treatment recommendations for mechanical ventilation of covid-19 patients. *Gefasschirurgie: Zeitschrift fur vaskulare und endovaskulare Chirurgie: Organ der Deutschen und der Osterreichischen Gesellschaft fur Gefasschirurgie unter Mitarbeit der Schweizerischen Gesellschaft fur Gefasschirurgie*, pages 1–9, 2020.

- [190] A. R. D. S. Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *New England Journal of Medicine*, 342(18):1301–1308, 2000.
- [191] P. Neumann, H. Rothen, J. Berglund, J. Valtysson, A. Magnusson, and G. Hedenstierna. Positive end-expiratory pressure prevents atelectasis during general anaesthesia even in the presence of a high inspired oxygen concentration. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 43(3):295–301, 1999.
- [192] G. F. Nieman, J. Satalin, P. Andrews, H. Aiash, N. M. Habashi, and L. A. Gatto. Personalizing mechanical ventilation according to physiologic parameters to stabilize alveoli and minimize ventilator induced lung injury (vili). *Intensive care medicine experimental*, 5(1):1–21, 2017.
- [193] G. F. Nieman, J. Satalin, P. Andrews, N. M. Habashi, and L. A. Gatto. Lung stress, strain, and energy load: engineering concepts to understand the mechanism of ventilator-induced lung injury (vili). *Intensive care medicine experimental*, 4(1):1–6, 2016.
- [194] B. Page, A. Vieillard-Baron, A. Beauchet, P. Aegerter, S. Prin, and F. Jardin. Low stretch ventilation strategy in acute respiratory distress syndrome: eight years of clinical experience in a single center. *Critical care medicine*, 31(3):765–769, 2003.
- [195] N. Patroniti, G. Bellani, A. Manfio, E. Maggioni, A. Giuffrida, G. Foti, and A. Pesenti. Lung volume in mechanically ventilated patients: measurement by simplified helium dilution compared to quantitative ct scan. *Intensive care medicine*, 30(2):282–289, 2004.
- [196] P. Pelosi, M. Goldner, A. McKIBBEN, A. Adams, G. ECCHER, P. Caironi, S. Losappio, L. Gattinoni, and J. J. Marini. Recruitment and derecruitment during acute respiratory failure: an experimental study. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 164(1):122–130, 2001.
- [197] P. Pelosi, P. R. M. Rocco, and M. Gama de Abreu. Close down the lungs and keep them resting to minimize ventilator-induced lung injury. *Critical Care*, 22(1):1–8, 2018.
- [198] Q.-Y. Peng, X.-T. Wang, and L.-N. Zhang. Findings of lung ultrasonography of novel corona virus pneumonia during the 2019-2020 epidemic. *Intensive care medicine*, 46(5):849–850, 2020.
- [199] F. Perier, S. Tuffet, T. Maraffi, G. Alcala, M. Victor, A.-F. Haudebourg, K. Razazi, N. De Prost, M. Amato, G. Carteaux, et al. Electrical impedance tomography to titrate positive end-expiratory pressure in covid-19 acute respiratory distress syndrome. *Critical Care*, 24(1):1–9, 2020.
- [200] J. Petersson, A. Sánchez-Crespo, S. A. Larsson, and M. Mure. Physiological imaging of the lung: single-photon-emission computed tomography (spect). *Journal of applied physiology*, 102(1):468–476, 2007.

- [201] M. Proença, F. Braun, M. Rapin, J. Sol  , A. Adler, B. Grychtol, S. H. Bohm, M. Lemay, and J.-P. Thiran. Influence of heart motion on cardiac output estimation by means of electrical impedance tomography: a case study. *Physiological measurement*, 36(6):1075, 2015.
- [202] A. Protti, D. T. Andreis, M. Monti, A. Santini, C. C. Sparacino, T. Langer, E. Votta, S. Gatti, L. Lombardi, O. Leopardi, S. Masson, M. Cressoni, and L. Gattinoni. Lung stress and strain during mechanical ventilation: any difference between statics and dynamics? *Critical care medicine*, 41(4):1046–1055, 2013.
- [203] A. Protti, M. Cressoni, A. Santini, T. Langer, C. Mietto, D. Febres, M. Chierichetti, S. Coppola, G. Conte, S. Gatti, et al. Lung stress and strain during mechanical ventilation: any safe threshold? *American journal of respiratory and critical care medicine*, 183(10):1354–1362, 2011.
- [204] A. Protti, M. Cressoni, A. Santini, T. Langer, C. Mietto, D. Febres, M. Chierichetti, S. Coppola, G. Conte, S. Gatti, O. Leopardi, S. Masson, L. Lombardi, M. Lazzarini, E. Rampoldi, P. Cadringher, and L. Gattinoni. Lung stress and strain during mechanical ventilation: any safe threshold? *American journal of respiratory and critical care medicine*, 183(10):1354–1362, 2011.
- [205] A. Protti, E. Votta, and L. Gattinoni. Which is the most important strain in the pathogenesis of ventilator-induced lung injury: dynamic or static? *Current opinion in critical care*, 20(1):33–38, 2014.
- [206] A. Protti, E. Votta, and L. Gattinoni. Which is the most important strain in the pathogenesis of ventilator-induced lung injury: dynamic or static? *Current opinion in critical care*, 20(1):33–38, 2014.
- [207] S. Pulletz, L. Krukewitt, P. Gonzales-Rios, P. Teschendorf, P. Kremeier, A. Waldmann, A. Zitzmann, F. M  ller-Graf, C. Acosta, G. Tusman, D. A. Reuter, and S. H. Böhm. Dynamic relative regional strain visualized by electrical impedance tomography in patients suffering from covid-19. *Journal of clinical monitoring and computing*, 2021.
- [208] S. Pulletz, L. Krukewitt, P. Gonzales-Rios, P. Teschendorf, P. Kremeier, A. Waldmann, A. Zitzmann, F. M  ller-Graf, C. Acosta, G. Tusman, D. Reuter, and S. Böhm. Dynamic relative regional strain visualized by electrical impedance tomography in patients suffering from covid-19. *Journal of clinical monitoring and computing*, pages 1–11, 2021.
- [209] S. Pulletz, H. R. van Genderingen, G. Schmitz, G. Zick, D. Sch  dler, J. Scholz, N. Weiler, and I. Frerichs. Comparison of different methods to define regions of interest for evaluation of regional lung ventilation by eit. *Physiological measurement*, 27(5):S115, 2006.
- [210] O. C. Radke, T. Schneider, A. R. Heller, and T. Koch. Spontaneous breathing during general anesthesia prevents the ventral redistribution of ventilation as

- detected by electrical impedance tomography: a randomized trial. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 116(6):1227–1234, 2012.
- [211] V. M. Ranieri, H. Zhang, L. Mascia, M. Aubin, C.-Y. Lin, J. B. Mullen, S. Grasso, M. Binnie, G. A. Volgyesi, P. Eng, et al. Pressure–time curve predicts minimally injurious ventilatory strategy in an isolated rat lung model. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 93(5):1320–1328, 2000.
 - [212] S. M. Rausch, D. Haberthür, M. Stampanoni, J. Schittny, and W. Wall. Local strain distribution in real three-dimensional alveolar geometries. *Annals of biomedical engineering*, 39(11):2835–2843, 2011.
 - [213] F. Reifferscheid, G. Elke, S. Pulletz, B. Gawelczyk, I. Lautenschläger, M. Steinfath, N. Weiler, and I. Frerichs. Regional ventilation distribution determined by electrical impedance tomography: reproducibility and effects of posture and chest plane. *Respirology (Carlton, Vic.)*, 16(3):523–531, 2011.
 - [214] S. D. Reinartz, M. Imhoff, R. Tolba, F. Fischer, E. G. Fischer, E. Teschner, S. Koch, Y. Gärber, P. Isfort, and F. Gremse. Eit monitors valid and robust regional ventilation distribution in pathologic ventilation states in porcine study using differential dualenergy-ct (δ ctect). *Scientific Reports*, 9(1):1–10, 2019.
 - [215] A. Reske, H. Gast, M. Seiwerts, T. Kahn, U. Gottschaldt, D. Schreiter, C. Josten, M. Amato, and A. Reske. Evaluation of a method to quicken the ct-based quantification of lung aeration for the entire lung. In *INTENSIVE CARE MEDICINE*, volume 35, pages 302–302. SPRINGER 233 SPRING ST, NEW YORK, NY 10013 USA, 2009.
 - [216] A. Reske, P. Hepp, C. Heine, K. Schmidt, M. Seiwerts, U. Gottschaldt, and A. Reske. Analysis of the nonaerated lung volume in combinations of single computed tomography slices—is extrapolation to the entire lung feasible? *Critical Care*, 11(2):1–1, 2007.
 - [217] A. Reske, A. Reske, H. Gast, M. Seiwerts, A. Beda, U. Gottschaldt, C. Josten, D. Schreiter, N. Heller, H. Wrigge, et al. Extrapolation from ten sections can make ct-based quantification of lung aeration more practicable. *Intensive care medicine*, 36(11):1836–1844, 2010.
 - [218] J. Retamal, B. C. Bergamini, A. R. Carvalho, F. A. Bozza, G. Borzone, J. B. Borges, A. Larsson, G. Hedenstierna, G. Bugeo, and A. Bruhn. Non-lobar atelectasis generates inflammation and structural alveolar injury in the surrounding healthy tissue during mechanical ventilation. *Critical care (London, England)*, 18(5):505, 2014.
 - [219] J. Retamal, B. C. Bergamini, A. R. Carvalho, F. A. Bozza, G. Borzone, J. B. Borges, A. Larsson, G. Hedenstierna, G. Bugeo, and A. Bruhn. Non-lobar atelectasis generates inflammation and structural alveolar injury in the surrounding healthy tissue during mechanical ventilation. *Critical care*, 18(5):1–9, 2014.

- [220] J. Retamal, D. Hurtado, N. Villarroel, A. Bruhn, G. Bugeado, M. B. P. Amato, E. L. V. Costa, G. Hedenstierna, A. Larsson, and J. B. Borges. Does regional lung strain correlate with regional inflammation in acute respiratory distress syndrome during nonprotective ventilation? an experimental porcine study. *Critical care medicine*, 46(6):e591–e599, 2018.
- [221] J. Retamal, D. Hurtado, N. Villarroel, A. Bruhn, G. Bugeado, M. B. P. Amato, E. L. V. Costa, G. Hedenstierna, A. Larsson, and J. B. Borges. Does regional lung strain correlate with regional inflammation in acute respiratory distress syndrome during nonprotective ventilation? an experimental porcine study. *Critical Care Medicine*, 46(6):e591–e599, 2018.
- [222] J.-D. Ricard. Are we really reducing tidal volume—and should we?, 2003.
- [223] A. L. Ries. Measurement of lung volumes. *Clinics in chest Medicine*, 10(2):177–186, 1989.
- [224] B. Rigaud, Y. Shi, N. Chauveau, and J. P. Morucci. Experimental acquisition system for impedance tomography with active electrode approach. *Medical & biological engineering & computing*, 33:593–599, 1993.
- [225] E. Roan and C. M. Waters. What do we know about mechanical strain in lung alveoli? *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, 301(5):L625–L635, 2011.
- [226] H. Rothen, B. Sporre, G. Engberg, G. Wegenius, and G. Hedenstierna. Re-expansion of atelectasis during general anaesthesia: a computed tomography study. *BJA: British Journal of Anaesthesia*, 71(6):788–795, 1993.
- [227] J.-J. Rouby and L. Brochard. Tidal recruitment and overinflation in acute respiratory distress syndrome: yin and yang. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 175(2):104–106, 2007.
- [228] J.-J. Rouby and L. Brochard. Tidal recruitment and overinflation in acute respiratory distress syndrome: yin and yang, 2007.
- [229] J.-J. Rouby, L. Puybasset, A. Nieszkowska, and Q. Lu. Acute respiratory distress syndrome: lessons from computed tomography of the whole lung. *Critical care medicine*, 31(4):S285–S295, 2003.
- [230] S. A. Santos, M. Czaplik, J. Orschulik, N. Hochhausen, and S. Leonhardt. Lung pathologies analyzed with multi-frequency electrical impedance tomography: Pilot animal study. *Respiratory physiology & neurobiology*, 254:1–9, 2018.
- [231] G. Scaramuzzo, S. Spadaro, A. D. Waldmann, S. H. Böhm, R. Ragazzi, E. Marangoni, V. Alvisi, E. Spinelli, T. Mauri, and C. A. Volta. Heterogeneity of regional inflection points from pressure-volume curves assessed by electrical impedance tomography. *Critical care (London, England)*, 23(1):119, 2019.

- [232] H. J. Schiller, U. G. McCann, D. E. Carney, L. A. Gatto, J. M. Steinberg, and G. F. Nieman. Altered alveolar mechanics in the acutely injured lung. *Critical care medicine*, 29(5):1049–1055, 2001.
- [233] H. J. Schiller, U. G. McCann, D. E. Carney, L. A. Gatto, J. M. Steinberg, G. F. Nieman, et al. Altered alveolar mechanics in the acutely injured lung. *Critical care medicine*, 29(5):1049–1055, 2001.
- [234] M. Schreiner, K. Kreysing, et al. *Geotechnik hydrogeologie*. Springer-Verlag, 2013.
- [235] B. Schullcke, B. Gong, S. Krueger-Ziolek, M. Soleimani, U. Mueller-Lisse, and K. Moeller. Structural-functional lung imaging using a combined ct-eit and a discrete cosine transformation reconstruction method. *Scientific reports*, 6:25951, 2016.
- [236] A. Shono, N. Katayama, T. Fujihara, S. H. Böhm, A. D. Waldmann, K. Ugata, T. Nikai, and Y. Saito. Positive end-expiratory pressure and distribution of ventilation in pneumoperitoneum combined with steep trendelenburg position. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 132(3):476–490, 2020.
- [237] P. L. Silva, D. Negrini, and P. R. M. Rocco. Mechanisms of ventilator-induced lung injury in healthy lungs. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, 29(3):301–313, 2015.
- [238] B. A. Simon, D. W. Kaczka, A. A. Bankier, and G. Parraga. What can computed tomography and magnetic resonance imaging tell us about ventilation? *Journal of Applied Physiology*, 2012.
- [239] S. E. Sinclair, E. Chi, H.-I. Lin, and W. A. Altemeier. Positive end-expiratory pressure alters the severity and spatial heterogeneity of ventilator-induced lung injury: an argument for cyclical airway collapse. *Journal of critical care*, 24(2):206–211, 2009.
- [240] A. Slutsky. Consensus conference on mechanical ventilation—january 28–30, 1993 at northbrook, illinois, usa. *Intensive care medicine*, 20(1):64–79, 1994.
- [241] A. S. Slutsky. Lung injury caused by mechanical ventilation. *Chest*, 116(1 Suppl):9S–15S, 1999.
- [242] A. S. Slutsky and V. M. Ranieri. Ventilator-induced lung injury. *New England Journal of Medicine*, 369(22):2126–2136, 2013.
- [243] V. Sobota and K. Roubik. Center of ventilation—methods of calculation using electrical impedance tomography and the influence of image segmentation. In *XIV Mediterranean Conference on Medical and Biological Engineering and Computing 2016*, pages 1264–1269. Springer, 2016.

- [244] L. Sophocleous, I. Frerichs, M. Miedema, M. Kallio, T. Papadouri, C. Karaoli, T. Becher, D. G. Tingay, A. H. van Kaam, R. Bayford, and A. D. Waldmann. Clinical performance of a novel textile interface for neonatal chest electrical impedance tomography. *Physiological measurement*, 39(4):044004, 2018.
- [245] S. Spadaro, T. Mauri, S. H. Böhm, G. Scaramuzzo, C. Turrini, A. D. Waldmann, R. Ragazzi, A. Pesenti, and C. A. Volta. Variation of poorly ventilated lung units (silent spaces) measured by electrical impedance tomography to dynamically assess recruitment. *Critical care (London, England)*, 22(1):26, 2018.
- [246] E. Spinelli, D. L. Grieco, and T. Mauri. A personalized approach to the acute respiratory distress syndrome: recent advances and future challenges. *Journal of Thoracic Disease*, 11(12):5619, 2019.
- [247] E. Spinelli, T. Mauri, J. R. Beitler, A. Pesenti, and D. Brodie. Respiratory drive in the acute respiratory distress syndrome: pathophysiology, monitoring, and therapeutic interventions. *Intensive care medicine*, 46(4):606–618, 2020.
- [248] F. Suarez-Sipmann, S. H. Bohm, and G. Tusman. Volumetric capnography: the time has come. *Current opinion in critical care*, 20(3):333–339, 2014.
- [249] F. Suarez-Sipmann, S. H. Böhm, G. Tusman, T. Pesch, O. Thamm, H. Reissmann, A. Reske, A. Magnusson, and G. Hedenstierna. Use of dynamic compliance for open lung positive end-expiratory pressure titration in an experimental study. *Critical care medicine*, 35(1):214–221, 2007.
- [250] F. Suarez-Sipmann, A. Santos, S. H. Böhm, J. B. Borges, G. Hedenstierna, and G. Tusman. Corrections of enghoff's dead space formula for shunt effects still overestimate bohr's dead space. *Respiratory physiology & neurobiology*, 189(1):99–105, 2013.
- [251] F. Suarez-Sipmann, G. Tusman, and M. Wallin. Continuous non-invasive monitoring of cardiac output and lung volume based on co 2 kinetics. In *Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine 2019*, pages 215–229. Springer, 2019.
- [252] P. M. Suter, H. B. Fairley, and M. D. Isenberg. Optimum end-expiratory airway pressure in patients with acute pulmonary failure. *New England Journal of Medicine*, 292(6):284–289, 1975.
- [253] D. Talmor, T. Sarge, A. Malhotra, C. R. O'Donnell, R. Ritz, A. Lisbon, V. Novack, and S. H. Loring. Mechanical ventilation guided by esophageal pressure in acute lung injury. *The New England journal of medicine*, 359(20):2095–2104, 2008.
- [254] D. Talmor, T. Sarge, A. Malhotra, C. R. O'Donnell, R. Ritz, A. Lisbon, V. Novack, and S. H. Loring. Mechanical ventilation guided by esophageal pressure in acute lung injury. *New England Journal of Medicine*, 359(20):2095–2104, 2008.

- [255] D. Talmor, T. Sarge, C. R. O'Donnell, R. Ritz, A. Malhotra, A. Lisbon, and S. H. Loring. Esophageal and transpulmonary pressures in acute respiratory failure. *Critical care medicine*, 34(5):1389, 2006.
- [256] D. S. Talmor and H. E. Fessler. Are esophageal pressure measurements important in clinical decision-making in mechanically ventilated patients? *Respiratory care*, 55(2):162–174, 2010.
- [257] P. P. Terragni, G. Rosboch, A. Tealdi, E. Corno, E. Menaldo, O. Davini, G. Gantini, P. Herrmann, L. Mascia, M. Quintel, A. S. Slutsky, L. Gattinoni, and V. M. Ranieri. Tidal hyperinflation during low tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 175(2):160–166, 2007.
- [258] A. W. Thille, A. Esteban, P. Fernández-Segoviano, J.-M. Rodriguez, J.-A. Aramburu, P. Vargas-Errázuriz, A. Martín-Pellicer, J. A. Lorente, and F. Frutos-Vivar. Chronology of histological lesions in acute respiratory distress syndrome with diffuse alveolar damage: a prospective cohort study of clinical autopsies. *The lancet Respiratory medicine*, 1(5):395–401, 2013.
- [259] C. Toufen Junior, R. R. De Santis Santiago, A. S. Hirota, A. R. S. Carvalho, S. Gomes, M. B. P. Amato, and C. R. R. Carvalho. Driving pressure and long-term outcomes in moderate/severe acute respiratory distress syndrome. *Annals of intensive care*, 8(1):1–10, 2018.
- [260] L. Tremblay, F. Valenza, S. P. Ribeiro, J. Li, A. S. Slutsky, et al. Injurious ventilatory strategies increase cytokines and c-fos m-rna expression in an isolated rat lung model. *The Journal of clinical investigation*, 99(5):944–952, 1997.
- [261] L. N. Tremblay and A. S. Slutsky. Ventilator-induced injury: from barotrauma to biotrauma. *Proceedings of the Association of American Physicians*, 110(6):482–488, 1998.
- [262] S. Tsuchida, D. Engelberts, V. Peltekova, N. Hopkins, H. Frndova, P. Babyn, C. McKerlie, M. Post, P. McLoughlin, and B. P. Kavanagh. Atelectasis causes alveolar injury in nonatelectatic lung regions. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 174(3):279–289, 2006.
- [263] S. Tsuchida, D. Engelberts, V. Peltekova, N. Hopkins, H. Frndova, P. Babyn, C. McKerlie, M. Post, P. McLoughlin, and B. P. Kavanagh. Atelectasis causes alveolar injury in nonatelectatic lung regions. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 174(3):279–289, 2006.
- [264] K. Tsuno, P. Prato, and T. Kolobow. Acute lung injury from mechanical ventilation at moderately high airway pressures. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, 69(3):956–961, 1990.

- [265] G. Tusman, C. M. Acosta, S. H. Böhm, A. D. Waldmann, C. Ferrando, M. P. Marquez, and F. S. Sipmann. Postural lung recruitment assessed by lung ultrasound in mechanically ventilated children. *Critical Ultrasound Journal*, 9(1):1–6, 2017.
- [266] G. Tusman, S. H. Bohm, F. Suarez-Sipmann, A. Scandurra, and G. Hedensierna. Lung recruitment and positive end-expiratory pressure have different effects on co₂ elimination in healthy and sick lungs. *Anesthesia & Analgesia*, 111(4):968–977, 2010.
- [267] G. Tusman, S. H. Böhm, A. Tempra, F. Melkun, E. García, E. Turchetto, P. G. Mulder, and B. Lachmann. Effects of recruitment maneuver on atelectasis in anesthetized children. *The journal of the american society of anesthesiologists*, 98(1):14–22, 2003.
- [268] G. Tusman, E. Gogniat, S. H. Bohm, A. Scandurra, F. Suarez-Sipmann, A. Torroba, F. Casella, S. Giannasi, and E. S. Roman. Reference values for volumetric capnography-derived non-invasive parameters in healthy individuals. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, 27(3):281–288, 2013.
- [269] G. Tusman, E. Gogniat, M. Madorno, P. Otero, J. Dianti, I. F. Ceballos, M. Ceballos, N. Verdier, S. H. Böhm, P. O. Rodriguez, et al. Effect of peep on dead space in an experimental model of ards. *Respiratory Care*, 65(1):11–20, 2020.
- [270] G. Tusman, A. Scandurra, S. H. Böhm, F. Suarez-Sipmann, and F. Clara. Model fitting of volumetric capnograms improves calculations of airway dead space and slope of phase iii. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, 23(4):197–206, 2009.
- [271] G. Tusman, F. S. Sipmann, and S. H. Bohm. Rationale of dead space measurement by volumetric capnography. *Anesthesia & Analgesia*, 114(4):866–874, 2012.
- [272] S. J. Tzotzos, B. Fischer, H. Fischer, and M. Zeitlinger. Incidence of ards and outcomes in hospitalized patients with covid-19: a global literature survey. *Critical Care*, 24(1):1–4, 2020.
- [273] S. Uhlig, M. Ranieri, and A. S. Slutsky. Biotrauma hypothesis of ventilator-induced lung injury. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 169(2):314–5; author reply 315, 2004.
- [274] A. Ukere, A. März, K. H. Wodack, C. J. Trepte, A. Haese, A. D. Waldmann, S. H. Böhm, and D. A. Reuter. Perioperative assessment of regional ventilation during changing body positions and ventilation conditions by electrical impedance tomography. *British journal of anaesthesia*, 117(2):228–235, 2016.
- [275] J. A. Victorino, J. B. Borges, V. N. Okamoto, G. F. J. Matos, M. R. Tucci, M. P. R. Caramez, H. Tanaka, F. S. Sipmann, D. C. B. Santos, C. S. V. Barbas, C. R. R. Carvalho, and M. B. P. Amato. Imbalances in regional lung ventilation:

- a validation study on electrical impedance tomography. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 169(7):791–800, 2004.
- [276] J. Villar, J. Blanco, J. M. Añón, A. Santos-Bouza, L. Blanch, A. Ambrós, F. Gándia, D. Carriedo, F. Mosteiro, S. Basaldúa, et al. The alien study: incidence and outcome of acute respiratory distress syndrome in the era of lung protective ventilation. *Intensive care medicine*, 37(12):1932–1941, 2011.
- [277] G. Volpicelli, M. Elbarbary, M. Blaivas, D. A. Lichtenstein, G. Mathis, A. W. Kirkpatrick, L. Melniker, L. Gargani, V. E. Noble, G. Via, A. Dean, J. W. Tsung, G. Soldati, R. Copetti, B. Bouhemad, A. Reissig, E. Agricola, J.-J. Rouby, C. Arbelot, A. Liteplo, A. Sargsyan, F. Silva, R. Hoppmann, R. Breitkreutz, A. Seibel, L. Neri, E. Storti, and T. Petrovic. International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound. *Intensive care medicine*, 38(4):577–591, 2012.
- [278] A. Waldmann, C. Meira, U. Auer, S. Böhme, C. Braun, S. Bohm, and M. Mosing. Construction of a robust beagle model for eit applications. In *Proceedings of the 17th International Conference on Electrical Impedance Tomography, Stockholm, Sweden*, pages 19–23, 2016.
- [279] A. Waldmann, C. Meira, U. Auer, S. Böhme, C. Braun, S. Bohm, and M. Mosing. Contribution of finite element model of animals to data base. In *17th International Conference on Electrical Impedance Tomography, Stockholm, Sweden*, 2016.
- [280] A. D. Waldmann, K. H. Wodack, A. März, A. Ukere, C. J. Trepte, S. H. Böhm, and D. A. Reuter. Performance of novel patient interface for electrical impedance tomography applications. *Journal of Medical and Biological Engineering*, 37(4):561–566, 2017.
- [281] A. J. Walkey, L. Del Sorbo, C. L. Hodgson, N. K. J. Adhikari, H. Wunsch, M. O. Meade, E. Uleryk, D. Hess, D. S. Talmor, B. T. Thompson, R. G. Brower, and E. Fan. Higher peep versus lower peep strategies for patients with acute respiratory distress syndrome. a systematic review and meta-analysis. *Annals of the American Thoracic Society*, 14(Supplement _4):S297–S303, 2017.
- [282] H. H. Webb and D. F. Tierney. Experimental pulmonary edema due to intermittent positive pressure ventilation with high inflation pressures. protection by positive end-expiratory pressure. *American Review of Respiratory Disease*, 110(5):556–565, 1974.
- [283] R. C. Wetzel. Precise use of medical terminology. *Critical care medicine*, 34(6):1854, 2006.
- [284] K. H. Wodack, S. Buehler, S. A. Nishimoto, M. F. Graessler, C. R. Behem, A. D. Waldmann, B. Mueller, S. H. Böhm, E. Kaniusas, F. Thürk, A. Maerz, C. J. C. Trepte, and D. A. Reuter. Detection of thoracic vascular structures by electrical

- impedance tomography: a systematic assessment of prominence peak analysis of impedance changes. *Physiological measurement*, 39(2):024002, 2018.
- [285] K. H. Wodack, S. Buehler, S. A. Nishimoto, M. F. Graessler, C. R. Behem, A. D. Waldmann, B. Mueller, S. H. Böhm, E. Kaniusas, F. Thürk, A. Maerz, C. J. C. Trepte, and D. A. Reuter. Detection of thoracic vascular structures by electrical impedance tomography: a systematic assessment of prominence peak analysis of impedance changes. *Physiological measurement*, 39(2):024002, 2018.
 - [286] C. Woitzik, B. Grychtol, D. Ferrario, S. Böhm, N. Robitaille, A. Adler, and G. Alzen. Ermittlung von messdaten und proportionen des menschlichen thorax aus ct-schnitten zur mathematischen korrektur von rohdatensätzen der elektrischen impedanztomografie (eit). In *RöFo-Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren*, volume 186, page WI_PO2, 2014.
 - [287] C. M. Woitzik. *Evaluierung biometrischer Patientendaten aus Thoraxcomputertomographien zur Abschätzung von mathematischen Parametern als Inputvariablen für Rekonstruktionsalgorithmen der funktionellen elektrischen Impedanztomographie der Thoraxorgane*. VVB Laufersweiler Verlag, 2014.
 - [288] G. K. Wolf, C. Gómez-Laberge, J. S. Rettig, S. O. Vargas, C. D. Smallwood, S. P. Prabhu, S. H. Vitali, D. Zurakowski, and J. H. Arnold. Mechanical ventilation guided by electrical impedance tomography in experimental acute lung injury. *Critical care medicine*, 41(5):1296–1304, 2013.
 - [289] H. Wrigge, J. Zinserling, F. Stüber, T. von Spiegel, R. Hering, S. Wetegrove, A. Hoeft, and C. Putensen. Effects of mechanical ventilation on release of cytokines into systemic circulation in patients with normal pulmonary function. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 93(6):1413–1417, 2000.
 - [290] D. Yang, M. C. Grant, A. Stone, C. L. Wu, and E. C. Wick. A meta-analysis of intraoperative ventilation strategies to prevent pulmonary complications: Is low tidal volume alone sufficient to protect healthy lungs? *Annals of surgery*, 263(5):881–887, 2016.
 - [291] L. Yang, F. Fu, I. Frerichs, K. Moeller, M. Dai, and Z. Z. The calculation of electrical impedance tomography based silent spaces requires individual thorax and lung contours. *Physiological Measurement*, 2022.
 - [292] T. Yoshida and L. Brochard. Esophageal pressure monitoring: why, when and how? *Current Opinion in Critical Care*, 24(3):216–222, 2018.
 - [293] T. Yoshida, T. Piraino, C. A. Lima, B. P. Kavanagh, M. B. Amato, and L. Brochard. Regional ventilation displayed by electrical impedance tomography as an incentive to decrease positive end-expiratory pressure. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 200(7):933–937, 2019.

- [294] W. M. Zapol, M. T. Snider, J. D. Hill, R. J. Fallat, R. H. Bartlett, L. H. Edmunds, A. H. Morris, E. C. Peirce, A. N. Thomas, H. J. Proctor, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in severe acute respiratory failure: a randomized prospective study. *Jama*, 242(20):2193–2196, 1979.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Dr. med. Stephan Hubertus Böhm
Geburtsdatum	24. September 1963
Geburtsort	Bensberg bei Köln
Familienstand	verheiratet, zwei Kinder
Adresse	Hejredevej 26, 4990 Sakskøbing, Dänemark
Email	stephanhboehm@gmail.com

Schulen

9/70 - 7/74	Grundschule Moitzfeld
8/74 - 5/83	Gymnasium Herkenrath
5/83	Abitur (Note: gut)

Wehrdienst

10/83 - 10/84	Rotenburg (Wümme) und Euskirchen
---------------	----------------------------------

Hochschulausbildung

10/84 - 10/85	Holztechnik, Fachhochschule Rosenheim
10/85 - 5/93	Medizin, RWTH Aachen
8/87	Physikum (Note: gut)
3/89	Erstes Staatsexamen (Note: gut)
4/89 - 3/90	Stipendium für Mitarbeit an einer klinischen Studie: „Extracorporeal CO ₂ removal in patients with Acute Respiratory Distress Syndrome”, Prof. Dr. A. H. Morris, University of Utah, Salt Lake City, USA
3/92	Zweites Staatsexamen (Note: gut)
4/92 - 4/93	Praktisches Jahr: Innere Medizin, Erasmus Universiteit Rotterdam, Niederlande Kinderheilkunde, Basler Kinderspital, Basel, Schweiz

Chirurgie, Woden Valley Hospital, Canberra, Australien
5/93 Drittes Staatsexamen (Note: sehr gut)
12/02 Promotion:
„Eröffnung anästhesiebedingter Atelektasen durch ein alveoläres Rekrutierungsmanöver - kernspintomografische Untersuchung an Kindern“ (Note: magna cum laude)

Beruflicher Werdegang

7/93 - 2/95 Arzt im Praktikum:
Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin,
Prof. Dr. K. Falke, Klinikum Rudolf Virchow, Freie Universität Berlin

2/95 - 4/99 Universitätsdozent:
Department of Experimental Anaesthesiology, Prof. Dr. Dr. B. Lachmann, Erasmus Universiteit Rotterdam, Niederlande

5/99 – 8/03 Wissenschaftlicher Mitarbeiter:
Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie, Prof. Dr. Dr. h.c. J. Schulte am Esch, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

9/03 – 9/04 Medical Product Manager für das Leberdialysesystem MARS™, Teraklin AG, Rostock und Hamburg, bis zu deren Insolvenz

10/04 – 3/05 Director Business Development, Adis International Ltd., Wolters Kluwer Health (Lippincott Williams & Wilkins), München und Chester, England

4/05 – 6/06 Medical Director, Biocomfort Diagnostics GmbH & Co. KG (Tochterunternehmen der Festo AG), Neuhausen a.d. Fildern

7/06 – 4/08 Medical Director, Dixtal Biomédica Ind. e Com. Ltda. (heute Philips), São Paulo, Brasilien. Allgemeine Aufgaben medizinische Themen betreffend, jedoch speziell Projektverantwortlicher für die Entwicklung eines Patientenmonitors zur Überwachung der Lungenfunktion beatmeter Patienten auf Basis der Elektrischen Impedanztomografie (EIT) in Kooperation mit Prof. Dr. Marcelo Amato und Prof. Dr. Raul Gonzalez Lima, beide Universität São Paulo, Brasilien

5/08 – 8/11	Medical Director, CSEM (Centre Suisse d'Electronique et de Microtechnique/Schweizer Zentrum für Elektronik und Mikrotechnologie), Zentrum für Nanomedizin, Sektion „Robuste Sensorik am Menschen“, Landquart, Graubünden, Schweiz
8/11 – 4/17	Mitgründer, Geschäftsleitung und Chief Medical Officer, Swisstom AG, Landquart, Graubünden, Schweiz
5/17 – 02/18	Scientific Director, HepaWash GmbH, München
Seit 09/18	Oberarzt an der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie, Universitätsmedizin Rostock

Qualifikationen

Facharzt für Anästhesiologie
 Fachkunde Rettungsmedizin (Notarzt)
 Sicherheitsbeauftragter gemäß Medizinproduktegesetz

Auszeichnungen

Prof. Dr. Alfredo Amenabar Award 1997: Best clinical study. Turchetto E, Santos J, Tuseddo J, Böhm SH, Lachmann B. Mejoría de la función respiratoria con una técnica de apertura pulmonar (AP). Presented at the XXII Jornadas Anuales de la Sociedad Argentina de Therapia Intensiva, Tucumán, Argentina, September 1997

MEDICA 97 Software-Preis: 1. Preis für innovativste medizinische Software. Leonhardt S, Böhm S, Wilts A, Seoane Portela E, Becker J, Nabrotzky O, Lachmann B. Ein Fuzzy-Expertensystem zur Regelung des Gasaustausches bei Patienten mit akutem Lungenversagen. Presented at the MEDICA 97, Düsseldorf, Germany, November 1997

European Society of Intensive Care Medicine: Second prize for free presentations. Reissmann H, Bohm SH, Suárez-Sipmann F, Tusman G, Buschmann C, Pesch T, Thamm T, Schulte am Esch J, Hedenstierna G. Suctioning through a double lumen endotracheal tube preserves PEEP in the trachea and prevents alveolar collapse. Presented at the annual meeting, Amsterdam, The Netherlands, October 2003

Sprachen

Deutsch	Muttersprache
Englisch	fließend in Wort und Schrift, verhandlungssicher
Niederländisch	fließend in Wort, Grundkenntnisse in Schrift
Lateinisch	Großes Latinum
Französisch	Grundkenntnisse
Spanisch	Grundkenntnisse
Portugiesisch	Grundkenntnisse
Dänisch	Grundkenntnisse

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Daniel Reuter, Direktor der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie der Universitätsmedizin Rostock, der mich nach Rostock geholt und mich mit der Koordination der Forschung an seiner Klinik betraut hat. Lieber Daniel, ich weiß Dein Vertrauen und Deine Unterstützung sehr zu schätzen!

Ich danke meinem EIT-Team, namentlich Dr. med. Amelie Zitzmann, Dr. med. Fabian Müller-Graf, Priv. Doz. Dr. med. Sven Pulletz, cand. med. Maike Henkel, cand. med. Chiara Albus sowie MSc. Lisa Krukewitt für die fruchtbare Zusammenarbeit und gegenseitige Hilfe. Es ist mir ein großes Vergügen, mit Euch allen zu arbeiten.

Dr. rer. hum. Andreas Waldmann kann ich nicht genug danken für seine Unterstützung bei der Auswertung der EIT-Daten, dem Erstellen der EIT-Bilder sowie einiger Grafiken dieser Arbeit. Lieber Andreas, Deine EIT-Expertise ist einzigartig! Danke, dass Du mir immer mit Rat und Tat zur Seite stehst.

Dr. med. Gerardo Tusman, Leitender Oberarzt der Abteilung für Anästhesiologie, Hospital Privado de Comunidad, Mar del Plata, Argentinien ist seit den späten 1990er Jahren wissenschaftlicher Weggefährte. Der experimentelle Teil dieser Arbeit wäre ohne seine tatkräftige Koordination des Forscherteams in Buenos Aires nicht zustande gekommen. Lieber, Gerardo, vielen herzlichen Dank nicht nur für die fruchtbare Zusammenarbeit, die bereichernden gemeinsamen Studien und Publikationen, sondern ganz besonders auch für unsere krisenerprobte Freundschaft.

Dem interdisziplinären Forscherteam der Universität Buenos Aires und des Hospital Italiano de Buenos Aires danke ich für die Durchführung der tierexperimentellen Untersuchungen dieser Arbeit. Erwähnen möchte ich hier speziell Emiliano Gogniat, Matías Madorno, Pablo Rodriguez, José Dianti, Pablo Otero und Eduardo San Roman. Danke für Euer Interesse an unseren komplexen Fragestellungen und Eure individuellen wertvollen Beiträge zum Gelingen dieser und anderer Studien.

Meiner Schwester Gertraud Wegst bin ich zu großem Dank verpflichtet, denn sie hat sich mit Eifer und Kompetenz der Korrektur des Textes dieser Arbeit angenommen. Liebe Gertraud, Du hast mich vor einigen orthographischen und grammatischen Peinlichkeiten bewahrt.

Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr. med. Alan H. Morris, ehemals Shock Trauma ICU, LDS Hospital, Salt Lake City, Utah, USA, der mich als Student 1989 unter seine Fittiche genommen und als zugewandter Mentor mein Interesse an Forschung geweckt und genährt hat. Dear Dr. Morris, you were the best mentor I have ever had.

Ich Danke meiner Frau Astrid Pörtner Nielsen sowohl für die wohltuende emotio-

nale Unterstützung und Aufmunterung während des Schreibens dieser Arbeit als auch für die tatkräftige Mithilfe beim Formatieren. Danke, Astrid, dass Du seit Jahren fest an meiner Seite stehst.

Meiner kleinen Tochter Else verdanke ich viele kleine Pausen, denn sie entführte mich immer wieder charmant vom Schreibtisch. Liebe Else, Du bist die größte Bereicherung meines Lebens.

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich diese Arbeit selbstständig angefertigt, alle verwendeten Ergebnisse und Daten anderer vollständig aufgeführt und korrekt zitiert habe. Die Mitwirkung Dritter habe ich offengelegt. Ich versichere weiterhin, dass diese Arbeit nicht zuvor und auch nicht bei einer anderen Fakultät zur Eröffnung eines Habilitationsverfahrens eingereicht wurde.

Ich erkläre hiermit ebenfalls, dass ich die deutsche Staatsbürgerschaft besitze und mir die Habilitationsordnung sowie alle zughörigen Bestimmungen bekannt sind.

Rostock, den 30. August 2022

Dr. med. Stephan H. Böhm