

A. Benzing  
G. Mols  
K. Geiger

## Flüssigkeitstherapie beim akuten Lungenversagen

### Fluidmanagement in ARDS

■ **Summary** Non-cardiogenic pulmonary oedema is one of the hallmarks in early acute respiratory failure. Release of inflammatory mediators in sepsis, pneumonia or after shock result in an increased pulmonary capillary permeability. Transvascular flux of

macromolecules is increased. Transvascular fluid filtration is determined by microvascular pressure which is the result of left atrial pressure, postcapillary vascular resistance and cardiac output. A negative fluid balance is only effective in reducing transvascular fluid filtration when cardiac output decreases. Lowering cardiac output may result in splanchnic ischaemia and bacterial translocation and in acute renal failure. Thus, a negative fluid balance should be achieved only in patients with stable haemodynamics. Hypovolaemia must be avoided. Theoretical considerations and experimental studies suggest that crystalloids may be superior to colloids for volume replacement.

■ **Key words** ARDS – fluid therapy – water-electrolyte balance – capillary permeability

■ **Zusammenfassung** In der Frühphase des akuten Lungenversagens verursachen inflammatorische Mediatoren eine Permeabilitätsstörung an der alveolo-kapillären Membran. In der Folge ent-

steht ein nicht-kardiales Lungenödem. Die alveolo-kapilläre Membran wird für Makromoleküle permeabel und der mikrovaskuläre Druck wird entscheidend für das Ausmaß der transvaskulären Flüssigkeitsfiltration. Determinanten des mikrovaskulären Druckes sind der linksatriale Druck, der postkapilläre Lungengefäßwiderstand und das Herzzeitvolumen. Die transvaskuläre Flüssigkeitsfiltration kann durch Negativbilanz nur dann effektiv verringert werden, wenn das Herzzeitvolumen sinkt. Die Abnahme des Herzzeitvolumens birgt die Gefahr der Splanchnikusischämie mit bakterieller Translokation und des akuten Nierenversagens. Deshalb darf eine Negativbilanz nur dann erfolgen, wenn der Kreislauf stabil ist und wenn eine Hypovolämie vermieden wird. Beim Volumenersatz scheinen kristalloide Lösungen Vorteile gegenüber kolloidalen Lösungen zu haben.

■ **Schlüsselwörter** Akutes Lungenversagen – Flüssigkeitstherapie – Permeabilitätsstörung

Eingegangen: 26. September 2001  
Akzeptiert: 10. Oktober 2001

Serie:  
*Die Intensivtherapie  
bei akutem Lungenversagen*

Herausgegeben von R. Rossaint  
und R. Kuhlen, Aachen

A. Benzing (✉) · G. Mols · K. Geiger  
Anaesthesiologische Universitätsklinik  
Hugstetter Str. 55  
79106 Freiburg, Germany  
Tel.: +49-761/2702336  
Fax: +49-761/2702396  
E-Mail: benzing@ana1.ukl.uni-freiburg.de

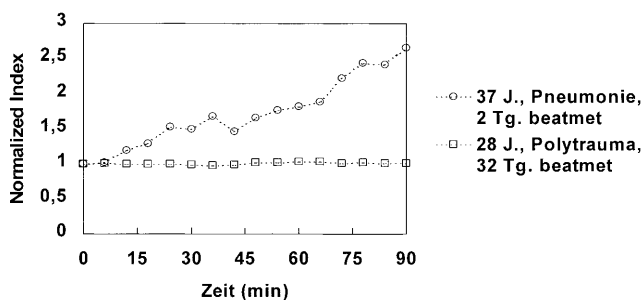
Die Frühphase des Akuten Lungenversagens (Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS) ist durch ein nicht-kardiales Lungenödem charakterisiert. Ursache des Lungenödems ist eine Schädigung der alveolo-kapillären Membran.

### Schädigung der alveolo-kapillären Membran

Verschiedene direkte oder indirekte Noxen wie Pneumonie, Aspiration, Inhalation toxischer Substanzen, Sepsis oder Schock führen über die Aktivierung von Mediator-kaskaden zu einer Erhöhung der endothelialen und/oder epithelialen Permeabilität (1). Die Stärke der alveolo-kapillären Membran ist beim Menschen mit durchschnittlich 0,6 µm sehr gering, in der Hälfte der Lunge beträgt sie sogar nur 0,2–0,4 µm (2).

Eine erhöhte Permeabilität normalisiert sich nach Beseitigung der Noxe unterschiedlich rasch, in der Regel innerhalb einiger Tage (3, 4) (Abb. 1).

Aus tierexperimentellen Untersuchungen wurde abgeleitet, dass das Kapillarendothel gesunder Lungen von Poren unterschiedlicher Größen durchsetzt ist (6, 7). Kleine Poren mit einem Durchmesser von 1–2 nm sind wesentlich häufiger als größere mit einem Durchmesser von 25–40 nm bzw. 400 nm. Nach experimenteller Infusion von Endotoxin kommt es zeitabhängig zunächst zur Abnahme der Zahl kleiner Poren und zur Zunahme der Anzahl größerer Poren, im weiteren Verlauf nimmt der Durchmesser der größeren Poren um ca. 40% zu (6). Dadurch wird die Membran für Makromoleküle permeabel. Sowohl alveoläre Kapillaren als auch extraalveoläre Gefäße sind von der Permeabilitätsstörung betroffen (8, 9).



**Abb. 1** Pulmonal-kapilläre Permeabilität für Albumin bei 2 Patienten mit ARDS. Der transvaskuläre Flux von Albumin wurde mit Hilfe einer Doppel-Isotopen-Methode gemessen. Der Anstieg des auf der Ordinate angegebenen Normalized Index (5) über der Zeit ist ein Maß für die Akkumulation von Albumin im Lungeninterstitium. Während bei dem seit 2 Tagen wegen einer schweren Pneumonie beatmeten Patienten eine ausgeprägte Permeabilitätsstörung mit einem massiven Anstieg des Normalized Index während des Untersuchungszeitraumes bestand, war die pulmonal-kapilläre Permeabilität bei dem seit mehr als 4 Wochen beatmeten Patienten (wieder) normal. Bei diesem Patienten war das ARDS in der späten, fibroproliferativen Phase

Dabei ist das Ausmaß der Permeabilitätsstörung extraalveolärer Gefäße von der Art der Schädigung abhängig: Während Säureaspiration im Tierexperiment eine Permeabilitätssteigerung an Arteriolen, Kapillaren und Venolen auslöst, führt die intravenöse Applikation von Ölsäure zur Permeabilitätsstörung an Kapillaren und Venolen ohne Schädigung der Arteriolen. Mikro-Luftembolien zerstören die Integrität des Kapillarendothels, lösen jedoch keine Permeabilitätssteigerung an Arteriolen oder Venolen aus (8). Eine Lungenschädigung durch Ischämie-Reperfusion erhöht vor allem die Permeabilität postkapillärer Gefäße (9). Diese Befunde tragen wesentlich zum pathophysiologischen Verständnis des ARDS bei. Klinisch sind sie jedoch von untergeordneter Bedeutung, zumal beim ARDS häufig eine Mischung unterschiedlicher Noxen anzutreffen ist. Für die Frage, ob aus einer Membranschädigung tatsächlich ein Lungenödem entsteht oder nicht, sind neben der Porengröße die Druckverhältnisse an der Membran von Bedeutung.

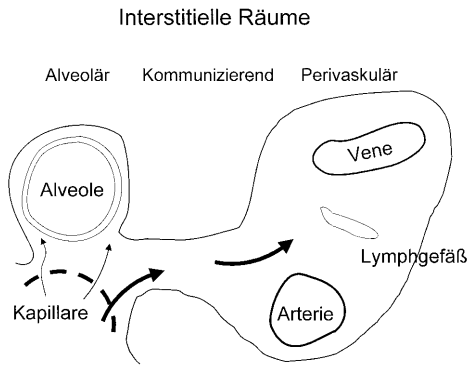
### Transvaskuläre Flüssigkeitsfiltration und Ödementstehung

Nach dem Starling-Gesetz für den transvaskulären Flüssigkeitsaustausch ist die Flüssigkeitsfiltration in das Interstitium von der hydrostatischen und onkotischen Druckdifferenz und vom Reflexionskoeffizienten  $\sigma$  abhängig:

$$Q_f = K [(P_c - P_i) - \sigma (\Pi_c - \Pi_i)] \quad (A)$$

wobei  $Q_f$  der transmembranöse Netto-Flüssigkeitsflux,  $K$  der Filtrationskoeffizient,  $P_c$  und  $P_i$  der hydrostatische Druck in der Kapillare und im Interstitium und  $\Pi_c$  und  $\Pi_i$  der onkotische Druck in der Kapillare bzw. im Interstitium sind. Der Reflexionskoeffizient  $\sigma$  ist ein Maß für die Permeabilität der Membran für ein Makromolekül. Bei einem  $\sigma$  von 1 ist die Membran für das Makromolekül völlig impermeabel, bei einem  $\sigma$  von 0 vollständig permeabel. In der gesunden Lunge beträgt der Reflexionskoeffizient beispielsweise für Albumin  $\sim 0,6$  (10, 11), für Plasmaproteine insgesamt  $\sim 0,8$  (12, 13). Unter physiologischen Bedingungen resultiert in der Lunge ein Netto-Flüssigkeitsflux vom intravaskulären in den interstitiellen Raum. Diese interstitielle Flüssigkeit wird über die Lymphgefäße der Lunge drainiert.

Kommt es zur Zunahme der transvaskulären Flüssigkeitsfiltration, so hemmen Kompensationsmechanismen, sog. Sicherheitsfaktoren („oedema safety factors“) (14, 15) die Entstehung eines Lungenödems. Als erster Sicherheitsfaktor kann die Lymphdrainage um das 10- bis 15-fache gesteigert werden



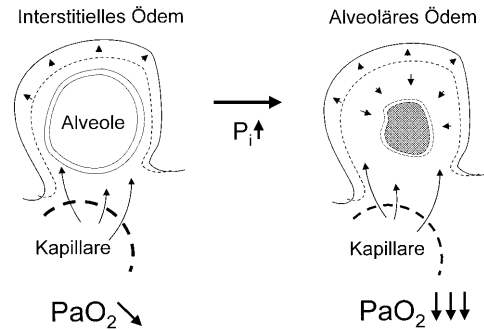
**Abb. 2** Interstitielle Flüssigkeitsräume in der Lunge. Das Interstitium der Lunge teilt sich in einen großen perivaskulären und kommunizierenden sowie einen relativ kleinen peri-alveolären Raum (15)

(16). Lymphgefäße besitzen glatte Muskulatur und können Flüssigkeit gegen einen Abflussdruck von bis zu 30 mmHg aktiv abpumpen (16). Der zweite Sicherheitsfaktor ist der Anstieg des interstitiellen hydrostatischen Druckes  $P_i$ . Bei spontan atmenden Versuchstieren steigt bei einer Zunahme der transvaskulären Flüssigkeitsfiltration der interstitielle hydrostatische Druck von ca.  $-7$  auf  $0-5$  mmHg an (17–19). Dadurch sinkt die hydrostatische Druckdifferenz  $P_c - P_i$  und die Flüssigkeitsfiltration nimmt ab.

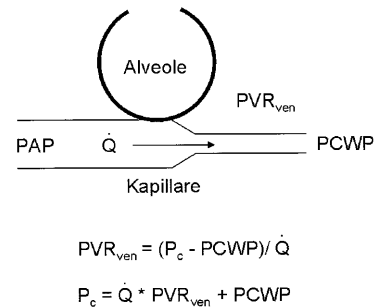
Bei intakter Membran ist die Abnahme der interstitiellen Proteinkonzentration der dritte Sicherheitsfaktor. Wenn bei intakter Membran die transvaskuläre Flüssigkeitsfiltration zunimmt, sinkt verdünnungsbedingt die interstitielle Proteinkonzentration. Die onkotische Druckdifferenz über der Membran,  $\Pi_c - \Pi_i$  nimmt zu und die Flüssigkeitsfiltration verringert sich (20).

Neben diesen drei Kompensationsmechanismen bildet die anatomische Struktur des Lungeninterstitiums einen zusätzlichen Schutz gegen die Ausbildung eines alveolären Lungenödems (Abb. 2).

Bei verstärkter transvaskulärer Flüssigkeitsfiltration lagert sich die Flüssigkeit überwiegend im relativ großen perivaskulären Raum ein. Eine Flüssigkeitseinlagerung im perivaskulären und im kommunizierenden interstitiellen Raum hat keinen Einfluss auf die Diffusion von  $O_2$  und  $CO_2$ . Daher korreliert bei Patienten mit ARDS das extravaskuläre Lungenwasser nicht mit dem Ausmaß der Gasaustauschstörung (21). Erst durch eine Flüssigkeitseinlagerung in den peri-alveolären Raum verlängert sich die Diffusionsstrecke für die Gase. Erreicht bei ausgeprägter transvaskulärer Flüssigkeitsfiltration und Erschöpfen der Kompensationsmechanismen der interstitielle hydrostatische Druck einen kritischen Wert, dann kommt es zum Zusammenbruch der epithelialen Barriere der Alveolen und zum alveolären Lungenödem mit ausgeprägter Oxygenierungsstörung (Abb. 3).



**Abb. 3** Erreicht bei einer vermehrten transvaskulären Flüssigkeitsfiltration der interstitielle hydrostatische Druck eine kritische Grenze, kommt es zur Ausbildung eines alveolären Lungenödems



**Abb. 4** Determinanten des mikrovaskulären Druckes ( $P_c$ ) sind der linksventrikuläre Füllungsdruck (PCWP), der postkapilläre Lungengefäßwiderstand ( $PVR_{ven}$ ) und der Blutfluss ( $\dot{Q}$ )

Das „Fluten“ der Alveolen folgt dabei dem Alles-oder-Nichts-Prinzip. Allerdings sind die pathophysiologischen Mechanismen bei der Entstehung eines alveolären aus einem interstitiellen Ödem vermutlich komplexer. Beispielsweise kommt es beim Lungenödem durch Zerstörung der interstitiellen Matrix zu einer Erhöhung der Compliance des Interstitiums (19). Dadurch steigt der interstitielle Druck langsamer an.

Beim Vorliegen einer Permeabilitätsstörung wird der Reflexionskoeffizient kleiner – im Extremfall Null. Nach der Starling – Gleichung für den transvaskulären Flüssigkeitsaustausch ( $A$ ) wird dann die hydrostatische Druckdifferenz  $P_c - P_i$  zum entscheidenden Faktor für das Ausmaß der Flüssigkeitsfiltration ins Lungeninterstitium. Determinanten des mikrovaskulären Druckes  $P_c$  sind der linksatriale Druck bzw. der pulmonalkapilläre Verschlussdruck (pulmonary capillary wedge pressure, PCWP), der postkapilläre Lungengefäßwiderstand ( $PVR_{ven}$ ) und der Blutfluss ( $\dot{Q}$ ) (Abb. 4).

In gesunden Lungen liegt der Anteil des postkapillären Lungengefäßwiderstandes bei ca. 40% des gesamten Gefäßwiderstandes (22). Bei einer akuten Lungenschädigung kann dieser Anteil durch vaso-

aktive Mediatoren, die vor allen Dingen im postkapillären Stromgebiet eine Vasokonstriktion hervorrufen, erheblich ansteigen (23–32).

Bei sehr hohem transkapillären Druck kann durch die Dehnung der Kapillaroberfläche die Permeabilitätsstörung zunehmen (33, 34).

Beim Vorliegen einer Permeabilitätsstörung ist die Höhe des Blutflusses, d.h. das Herzzeitvolumen in doppelter Hinsicht bedeutend für das Ausmaß der Flüssigkeitsfiltration in das Lungeninterstitium. Zum einen steigt bei einer Zunahme des Herzzeitvolumens der mikrovaskuläre Druck  $P_c$  (35, 36) (Abb. 4), zum anderen kommt es zu einer Rekrutierung von zuvor nicht oder kaum perfundierten Gefäßen (36–42). Damit nimmt die Kapillaroberfläche, über die Flüssigkeit filtriert wird, zu. Das sog. Permeabilitäts-Oberflächenprodukt steigt. Bei einem Anstieg des Herzzeitvolumens kann durch die Rekrutierung von Gefäßen und der damit verbundenen Vergrößerung des Gefäßquerschnittes der postkapilläre Gefäßwiderstand der gesamten Lunge sinken (Wasserfall-Phänomen) (37, 43–45) und die transvaskuläre Flüssigkeitsfiltration trotzdem zunehmen (43). Die Permeabilität für Makromoleküle wird durch eine Zunahme der Lungenperfusion um das 3–5fache weder in gesunden (36) noch in vorgeschädigten Lungen (35) beeinflusst.

## Therapeutische Implikationen

Therapeutische Ziele beim Vorliegen einer pulmonalen Permeabilitätsstörung und eines Lungenödems sind die Verminderung der transvaskulären Flüssigkeitsfiltration und die Erleichterung der Ödemresorption. Die wichtigste Voraussetzung ist die Behandlung der Grunderkrankung, um die auf die Lunge einwirkende Noxe zu beseitigen. Neben experimentellen therapeutischen Ansätzen zur Normalisierung der gestörten Permeabilität (31, 46–51) hat das Flüssigkeitsmanagement in der Behandlung des ARDS eine große Bedeutung. Dabei wird oft eine negative Flüssigkeitsbilanz angestrebt. Die Rationale für eine negative Flüssigkeitsbilanz ergibt sich aus Abbildung 4. Bei negativer Flüssigkeitsbilanz sinken der PCWP und das Herzzeitvolumen ab. Dadurch fällt der mikrovaskuläre Druck und durch vaskuläres Derecruitment nimmt das Permeabilitäts-Oberflächenprodukt ab (35, 41). Durch das Absinken des zentralen Venendruckes kann die Drainage interstitieller Flüssigkeit über die Lymphgefäße in die Hohlvene erleichtert werden (52, 53).

Bei Patienten mit ARDS kann eine Negativbilanz durch Gabe von Diuretika oder Hämofiltration erreicht werden. In einer tierexperimentellen Unter-

suchung konnte sowohl durch Furosemid als auch durch Hämofiltration eine ausgeprägte Negativ-Bilanz erreicht werden (54). Diese Negativ-Bilanz führte aber weder zu einer Verbesserung der Oxygenierung noch zu einer Verringerung des Lungengewichtes (54). In den beiden Versuchsgruppen mit erzwungener Negativ-Bilanz musste die Untersuchung wegen einer ausgeprägten Azidose nach 270 Minuten beendet werden. In einer anderen tierexperimentellen Untersuchung verbesserte sich nach Furosemid die Oxygenierung ohne dass das Lungengewicht abnahm (55). Die Autoren schlossen aus ihren Ergebnissen, dass vaskuläre Effekte von Furosemid zu einer intrapulmonalen Perfusionsumverteilung führen würden. Dies wurde in einer späteren Untersuchung nicht bestätigt (56). Vor diesem Hintergrund kann der klinische Einsatz von Furosemid zur Behandlung oder Prophylaxe des nicht-kardialen Lungenödems derzeit nicht empfohlen werden.

In einer tierexperimentellen Untersuchung am Säureaspirations-Modell wurde eine Negativ-Bilanz durch Plasmapherese erreicht (57). Plasmapherese allein führte zum Absinken von PCWP und Herzzeitvolumen und zur Verringerung des Lungengewichtes. Wurde aber bei niedrigem PCWP das Herzzeitvolumen durch Dopamin normalisiert, verringerte Plasmapherese das Lungengewicht nicht. Anglade et al. (43) untersuchten in Ölsäure-geschädigten Lungen die Effekte eines erhöhten linksatrialen Druckes und eines erhöhten Blutflusses auf die transvaskuläre Flüssigkeitsfiltration. Während eine Verdoppelung des linksatrialen Druckes (13 vs. 6 cm H<sub>2</sub>O) zu einer mäßigen Zunahme der Flüssigkeitsfiltration führte, kam es durch Verdoppelung des Blutflusses (2 vs. 1 ml min<sup>-1</sup> 100 g<sup>-1</sup>) zu einem massiven Anstieg der transvaskulären Flüssigkeitsfiltration. Dieser Anstieg war durch vaskuläres Recruitment bedingt. Als Schlussfolgerung aus diesen tierexperimentellen Untersuchungen kann festgehalten werden, dass eine Negativbilanz nur dann zu einer relevanten Verringerung des Lungenwassers führt, wenn das Herzzeitvolumen sinkt. Eine Negativbilanz und gleichzeitige Aufrechterhaltung des Herzzeitvolumens mit Katecholaminen erscheint nach diesen tierexperimentellen Befunden nicht sinnvoll. Da das extravaskuläre Lungenwasser nicht mit der Gasaustauschstörung korreliert (21), sind die Effekte einer Negativbilanz auf den pulmonalen Gasaustausch variabel. Im Tierexperiment beeinträchtigte eine moderate linksatriale Hypertension die Resorption alveolärer Flüssigkeit nicht (58). Bei einer Negativbilanz kann die Verbesserung der Oxygenierung durch den Abfall des Herzzeitvolumens und der damit verbundenen Reduktion der Shuntperfusion bedingt sein (59).

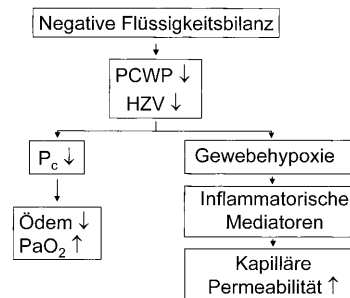
In einer klinischen Untersuchung an 40 ARDS-Patienten (60) wurde beobachtet, dass die Überlebens-

rate bei Patienten, bei denen der PCWP innerhalb von 24–48 Stunden um mindestens 25% sank, die Überlebensrate höher war (75%) als bei Patienten, bei denen der PCWP nicht sank (Überlebensrate 29%). Diese Studie erlaubt aber keine Rückschlüsse auf die Auswirkungen eines Flüssigkeitsregimes auf das Überleben. Zum einen war die Untersuchung retrospektiv und zum anderen waren die Patientengruppen nicht vergleichbar. In einer prospektiven klinischen Studie wurde das Flüssigkeitsmanagement entweder nach dem PCWP oder nach dem extravasculären Lungenwasser (EVLW) gesteuert (61). In der EVLW-Gruppe war die kumulative Flüssigkeitsbilanz niedriger als in der PCWP-Gruppe. Entgegen der Aussage im Titel der Arbeit bestand jedoch zwischen den Gruppen kein Unterschied hinsichtlich des pulmonalen Gasaustausches und der Letalität. Die Beatmungsdauer in beiden Gruppen war gleich. Prospektive, randomisierte Studien in denen ein liberales mit einem restriktiven Flüssigkeitsmanagement verglichen werden, gibt es derzeit nicht.

Sepsis und Schock führen häufig nicht nur zur Permeabilitätsstörung in der Lunge sondern zum generalisierten kapillären Leck (62, 63). Durch die gesteigerte transvaskuläre Flüssigkeitsfiltration kommt es zur Verminderung des intravaskulären Volumens. Bei 16 Patienten mit Sepsis stiegen nach einem massiven Volumenersatz von durchschnittlich 19 Litern/1,73m<sup>2</sup> (9,5–40 l) innerhalb von 48 h das EVLW und der PCWP nicht an (64). Der pulmonale Gasaustausch verschlechterte sich nicht. In einer anderen Studie an 54 Patienten mit Sepsis, in der die Effekte von Noradrenalin untersucht wurden, blieb der PCWP trotz einer positiven Flüssigkeitsbilanz von 8 l (3–21 l) innerhalb von 24 h konstant (65).

Zusammenfassend muss daher festgestellt werden, dass die theoretisch zu erwartenden Vorteile eines restriktiven vs. eines liberalen Flüssigkeitsmanagements weder experimentell noch klinisch belegt werden konnten. Ein restriktiver Volumenersatz verbessert weder den Gasaustausch noch die Überlebensrate der so behandelten Patienten. Trotzdem wird in der klinischen Praxis bei ARDS-Patienten sehr häufig eine negative Flüssigkeitsbilanz angestrebt. Dabei müssen jedoch die negativen Auswirkungen der (möglichen) Abnahme des Herzzeitvolumens bedacht werden. Insbesondere ist mit einer regionalen Minderperfusion zu rechnen, die letztendlich deletäre Folgen haben kann (Abb. 5).

Die Splanchnikusperfusion hat eine zentrale Bedeutung bei der durch Hypovolämie getriggerten Freisetzung vasoaktiver Mediatoren (66–69). Volumenmangel führt im Tierexperiment sehr rasch zur Translokation von Bakterien und Endotoxin aus dem Darmlumen in den Intravasalraum und zur vermehrten Freisetzung von TNF $\alpha$  (66–69). Bei gesunden



**Abb. 5** Therapeutisches Dilemma der negativen Flüssigkeitsbilanz bei ARDS. Eine negative Flüssigkeitsbilanz führt zur Verminderung des mikrovaskulären Druckes  $P_c$ , dadurch wird die Ödemformation verringert. Eine Abnahme des Herzzeitvolumens kann zur regionalen Ischämie und dadurch zur Freisetzung inflammatorischer Mediatoren mit Zunahme der kapillären Permeabilität führen

Probanden blieb nach einem durch subatmosphärischen Druck simulierten Volumenmangel die Minderperfusion des Splanchnikusgebietes längere Zeit nach Wiederherstellung normovolämischer Bedingungen bestehen (70). Der bei beatmeten Patienten oft beobachtete Subileus ist möglicherweise nicht Folge der Opiat-Medikation sondern Ausdruck einer Minderperfusion. Eine regionale Minderperfusion kann auch für Patienten mit einem hohen Risiko für ein postoperatives ARDS gefährlich sein. Wahrscheinlich kann die Inzidenz des postoperativen ARDS durch intraoperative Aufrechterhaltung einer adäquaten Organperfusion verringert werden (71).

Neben der Splanchnikus-Ischämie kann ein prärenales akutes Nierenversagen (ANV) als Folge einer forcierten Negativbilanz auftreten. Patienten mit ANV haben eine höhere Letalität als Patienten ohne ANV (72–76). Dabei ist die erhöhte Letalität von Patienten mit ANV nicht nur durch eine schwerere Grunderkrankung erklärbar, ein ANV ist ein unabhängiger Prediktor der Mortalität (73, 76). Bei der Würdigung dieser Befunde muss bedacht werden, dass ein ANV häufig durch prärenale oder iatrogene Faktoren ausgelöst wird (72), also eigentlich vermeidbar wäre. Eine falsch verstandene Flüssigkeitsrestriktion sollte daher nicht erfolgen.

Ein restriktives Flüssigkeitsmanagement kann auch bei der Beatmungseinstellung zu Problemen führen. Zur Verbesserung der Oxygenierung und zur Lungenprotektion ist bei der Beatmung von ARDS-Patienten oft ein hoher positiv endexpiratorischer Druck (positive endexpiratory pressure, PEEP) erforderlich. Durch Verminderung des venösen Rückstromes und Erhöhung der rechtsventrikulären Nachlast können Herzzeitvolumen und arterieller Blutdruck abfallen (59, 77, 78). Das pulmonale Blutvolumen sinkt (77). Diurese und Natriurese nehmen ab (78). Durch adäquaten Flüssigkeitsersatz werden diese Ne-

benwirkungen des PEEP aufgehoben (78). Damit erst wird es möglich, die lungenprotektive Wirkung eines hohen PEEP therapeutisch zu nutzen.

Ebenso wie eine Hypovolämie muss bei ARDS-Patienten eine Hypervolämie vermieden bzw. korrigiert werden. Ein hoher linksatrialer Druck führt im Tierexperiment zur Apoptose kapillärer Endothelzellen (79) und kann damit eine Permeabilitätsstörung auslösen oder unterhalten (33, 34, 80). Allerdings ist in der klinischen Praxis die Beurteilung des Volumenstatus oft schwierig. Periphere Ödeme können bei kritisch Kranken als Folge einer generalisierten Permeabilitätsstörung auch bei Normo- oder Hypovolämie auftreten (62, 63). Auch der zentrale Venendruck (ZVD) erlaubt keine zuverlässige Beurteilung des Volumenstatus. Wegen der Rechtsherzbelastung und des verringerten venösen Rückstroms (PEEP) ist zur Aufrechterhaltung des rechtsventrikulären Schlagvolumens in der Regel ein erhöhter ZVD notwendig. Der Volumenstatus eines Patienten kann am ehesten durch Prüfen der peripheren Perfusion, Diurese (0,5–1 ml/kg/h), Echokardiographie und PCWP ( $\leq 18$  mmHg) (81) beurteilt werden.

Ein klares therapeutisches Ziel des Flüssigkeitsmanagements – Normovolämie und Aufrechterhaltung der Organperfusion – impliziert noch nicht die Wahl des Volumenersatzmittels. Genauso wie bei der Behandlung von Patienten mit hämorrhagischem Schock wird die Debatte „Kristalloid oder Kolloid“ auch beim ARDS kontrovers geführt. Theoretisch betrachtet hat die Wahl der Infusionslösung keinen Einfluss auf das Ausmaß der transvaskulären Flüssigkeitsfiltration. Entscheidend sind nur das kapilläre Leck, der mikrovaskuläre Druck und das Herzzeitvolumen. Verwendung von Humanalbumin verschlechtert die Prognose von kritisch Kranken (82) und hat keinen Platz in der Behandlung von Intensivpatienten. Im Tierexperiment am ARDS-Modell führte Volumenersatz mit autologem Plasma schneller zum alveolären Lungenödem als Volumenersatz mit Hydroxyäthylstärke (83). Kristalloide Lösungen wurden nicht untersucht. In einem Tiermodell mit Ölsäure geschädigten Lungen und hämorrhagischem Schock bestand 24 Stunden nach Volumenersatz mit

kristalloiden Lösungen, Albumin oder Hydroxyäthylstärke kein Unterschied in Hämodynamik und Lungenfunktionsparametern (84). Bei Patienten mit Sepsis führte Volumenersatz mit großen Mengen kristalloider Lösungen nicht zur Verschlechterung des pulmonalen Gasaustausches (64).

Synthetische Kolloide wie Dextran und Hydroxyäthylstärke werden auch bei normaler Permeabilität sehr rasch ins Lungeninterstitium filtriert (85, 86). Interstitielle Makromoleküle können das Lungenwasser erhöhen (87). Ob daraus ein klinischer Nachteil resultiert, kann derzeit nicht abschließend beurteilt werden. Da es für die Anwendung von Kolloiden in der Intensivtherapie jedoch keine zwingenden Gründe gibt, sind Kristalloide wahrscheinlich sicherer.

---

## Zusammenfassung

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass bei ARDS-Patienten eine Hypovolämie mit ihren deletären Folgen wie akutes Nierenversagen und Splanchnikusischämie vermieden werden muss. Der Volumenstatus kann mit klinischen Variablen (Blutdruck, Herzfrequenz, periphere Durchblutung, Urinausscheidung), invasiven hämodynamischen Messungen, Laboruntersuchungen (Säure-Basen-Status, fraktionelle Natriumexkretion) und echokardiographisch überwacht werden. Nur bei kreislaufstabilen Patienten sollte eine Negativbilanz angestrebt werden. Eine substantielle Besserung des pulmonalen Gasaustausches ist aber nur selten zu erwarten. Es ist nicht sinnvoll, negativ zu bilanzieren und gleichzeitig eine Katecholamintherapie zur Aufrechterhaltung des Herzzeitvolumens durchzuführen. Hämodynamische Nebenwirkungen des PEEP können durch adäquaten Flüssigkeitseratz aufgehoben werden. Albuminlösungen sollten als Volumenersatzmittel nicht verwendet werden. Theoretische Überlegungen und tierexperimentelle Untersuchungen sprechen dafür, dass beim Volumenersatz kristalloide Lösungen Vorteile gegenüber Blutplasma und synthetischen Kolloiden haben.

---

## Literatur

1. Ware LB, Matthay MA (2000) The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 342:1334–1349
2. Gehr P, Bachofen M, Weibel ER (1978) The normal human lung: ultrastructure and morphometric estimation of diffusion capacity. *Respir Physiol* 31:121–140
3. Calandrino FS, Anderson DJ, Mintun MA, Schuster DP (1988) Pulmonary vascular permeability during the adult respiratory distress syndrome: a positron emission tomographic study. *Am Rev Respir Dis* 1238:421–428
4. Kaplan JD, Calandrino FS, Schuster DP (1991) A positron emission tomographic comparison of pulmonary vascular permeability during the adult respiratory distress syndrome and pneumonia. *Am Rev Respir Dis* 143:150–154

5. Roselli RJ, Riddle WR (1989) Analysis of noninvasive macromolecular transport measurements in the lung. *J Appl Physiol* 67:2343-2350
6. Bradley JD, Roselli RJ, Parker RE, Harris TR (1988) Effects of endotoxemia on the sheep lung microvascular membrane: a two-pore theory. *J Appl Physiol* 64:2675-2683
7. Conhaim RL, Eaton A, Staub NC, Heath TD (1988) Equivalent pore estimate for the alveolar-airway barrier in isolated dog lung. *J Appl Physiol* 64:1134-1142
8. Lamm WJE, Luchtel D, Albert RK (1988) Sites of leakage in three models of acute lung injury. *J Appl Physiol* 64:1079-1083
9. Khimenko PL, Taylor AE (1999) Segmental microvascular permeability in ischemia-reperfusion injury in rat lung. *Am J Physiol* 276:L958-L960
10. Taylor AE, Gaar KA (1970) Estimation of equivalent pore radii of pulmonary capillary and alveolar membrane. *Am J Physiol* 218:1133-1140
11. Perl WP, Chowdhury P, Chinard FP (1975) Reflection coefficients of dog lung endothelium to small hydrophilic solutes. *Am J Physiol* 228:797-809
12. Parker JC, Parker RE, Granger DN, Taylor AE (1981) Vascular permeability and transvascular fluid and protein transport in the dog lung. *Circ Res* 48:545-561
13. Isago T, Traber LD, Herndorn DN, Abdi S, Fujioka K, Traber DL (1990) Determination of pulmonary microvascular reflection coefficient in sheep by venous occlusion. *J Appl Physiol* 69:2311-2316
14. Guyton AC, Granger HJ, Taylor AE (1971) Interstitial fluid pressure. *Physiol Rev* 51:5227-5563
15. Taylor AE, Barnard JW, Barman SA, Adkins WK (1991) Fluid balance. In: Crystal RG, West JB (Hrsg) *The lung*. Scientific foundations. Raven Press, New York, S 1147-1161
16. Drake R, Giesler M, Laine G, Gabel J, Hansen T (1985) Effect of outflow pressure on lung lymph flow in unanesthetized sheep. *J Appl Physiol* 58:70-76
17. Parker JC, Taylor AE (1982) Comparison of capsular and intra-alveolar fluid pressures in the lung. *J Appl Physiol* 52:1444-1452
18. Miserocchi G, Negrini D, Del Fabro M, Venturoli D (1993) Pulmonary interstitial pressure in intact in situ lung: transition to interstitial edema. *J Appl Physiol* 74:1171-1177
19. Negrini D, Passi A, De Luca G, Miserocchi G (1998) Involvement of lung interstitial proteoglycans in development of hydraulic- and elastase-induced edema. *Am J Physiol* 274:L203-211
20. Erdmann AJ, Vaughan TR, Brigham KL, Woolverton WC, Staub NC (1975) Effect of increased vascular pressure on lung fluid balance in unanesthetized sheep. *Circ Res* 37:271-284
21. Brigham KL, Kariman K, Harris TR, Snapper JR, Bernard GR, Young SL (1983) Correlation of oxygenation with vascular permeability-surface area but not with lung water in humans with acute respiratory failure and pulmonary edema. *J Clin Invest* 72:339-349
22. Gaar KA, Taylor AE, Owens JE, Guyton AC (1967) Pulmonary capillary pressure and filtration coefficient in the isolated perfused lung. *Am J Physiol* 213:910-914
23. Levy MM (1996) Pulmonary capillary pressure and tissue perfusion: Clinical implications during resuscitation from shock. *New Horizons* 4:504-518
24. Horgan MJ, Palace GP, Everitt JE, Malik AB (1993) TNF- $\alpha$  release in endotoxemia contributes to neutrophil-dependent pulmonary edema. *Am J Physiol* 264:H1161-H1165
25. Shibamoto T, Yamaguchi Y, Hayashi T, Saeki Y, Kawamoto M, Koyama S (1993) PAF increases capillary pressure but not vascular permeability in isolated blood-perfused canine lungs. *Am J Physiol* 264:H1454-H1459
26. Yoshimura K, Tod ML, Pier KG, Rubin LJ (1989) Role of vasoconstriction in thromboxane-induced pulmonary hypertension and edema in lambs. *J Appl Physiol* 66:929-935
27. Yoshimura K, Tod ML, Pier KG, Rubin LJ (1989) Effects of a thromboxane A<sub>2</sub> analogue and prostacyclin on lung fluid balance in newborn lambs. *Circ Res* 65:1409-1416
28. Parker RE, Brigham KL (1987) Effects of endotoxemia on pulmonary vascular resistances in unanesthetized sheep. *J Appl Physiol* 63:1058-1062
29. Treboul JL, Andrivet P, Ansquer M, Besbes M, Rekik N, Lemaire F, Brun-Buisson C (1992) Bedside evaluation of the resistance of large and medium pulmonary veins in various lung diseases. *J Appl Physiology* 72:998-1003
30. Noonan TC, Selig WM, Kern DF, Malik SB (1986) Mechanism of peptidoleukotriene-induced increases in pulmonary transvascular fluid filtration. *J Appl Physiol* 61:1928-1934
31. Benzing A, Bräutigam P, Geiger K, Loop T, Beyer U, Moser E (1995) Inhaled nitric oxide reduces transvascular albumin flux in patients with acute lung injury. *Anesthesiology* 83:1153-1161
32. Benzing A, Mols G, Guttman J, Kalt-ofen H, Geiger K (1998) Effect of different doses of inhaled nitric oxide on pulmonary capillary pressure and on longitudinal distribution of pulmonary vascular resistance in ARDS. *Br J Anaesth* 80:440-446
33. West JB, Tsukimoto K, Mathieu-Costello O, Prediletto R (1991) Stress failure in pulmonary capillaries. *J Appl Physiol* 70:1731-1742
34. Maron MB, Fu Z, Mathieu-Costello O, West JB (2001) Effect of high transcapillary pressures on capillary ultrastructure and permeability coefficients in dog lung. *J Appl Physiol* 90:638-648
35. Ehrhart IC, Orfanos SE, McCloud LL, Sickles DW, Hofmann WF, Catravas JD (1999) Vascular recruitment increases evidence of lung injury. *Crit Care Med* 27:120-129
36. Ehrhart IC, McCloud LL, Orfanos SE, Catravas JD, Hofmann WF (1994) Effect of high blood flow on pulmonary vascular permeability to protein. *J Appl Physiol* 76:2342-2347
37. Overholser KA, Lomangino NA, Parker RE, Pou NA, Harris TR (1994) Pulmonary vascular resistance distribution and recruitment of microvascular surface area. *J Appl Physiol* 77:845-855
38. Czartolomna J, Voelkel NE, Chang SW (1991) Permeability characteristics of isolated perfused rat lungs. *J Appl Physiol* 70:1854-1860
39. Presson RG, Hanger CC, Godbey PS, Graham JA, Lloyd TC, Wagner WW (1994) Effect of increasing flow on distribution of pulmonary capillary transit times. *J Appl Physiol* 76:1701-1711
40. Toivonen HJ, Catravas JD (1991) Effects of blood flow on lung ACE kinetics: evidence for microvascular recruitment. *J Appl Physiol* 71:2244-2254
41. Shibamoto T, Parker JC, Taylor AE, Townsley MI (1990) Derecruitment of filtration surface area in paraquat-injured isolated dog lungs. *J Appl Physiol* 68:1581-1589
42. Yipintsoi T (1976) Single-passage extraction and permeability estimation of sodium in normal dog lungs. *Circulation* 39:523-531

43. Anglade D, Corboz M, Menaouar A, Parker JC, Sanou S, Bayat S, Benche-trit G, Grimbert FA (1998) Blood flow vs. pressure effects on filtration coefficient in oleic acid injured lung. *J Appl Physiol* 84:1011-1023
44. Permutt S, Riley RL (1963) Hemody-namics of collapsible vessels with tone: the vascular waterfall. *J Appl Physiol* 18:924-932
45. Leeman M, Lejeune P, Closset J, Va-chierey JL, Melot C, Naeije R (1990) Nature of pulmonary hypertension in canine oleic acid edema. *J Appl Phy-siol* 69:293-298
46. Guidot DM, Repine MJ, Hybertson BM, Repine JE (1995) Inhaled nitric oxide prevents neutrophil-mediated, oxygen radical-dependent leak in iso-lated rat lungs. *Am J Physiol* 269:L2-L5
47. Fullerton DA, Eisenach JH, McIntyre RC, Friese RS, Sheridan BC, Roe GB, Agrafo J, Banerjee A, Harken AH (1996) Inhaled nitric oxide prevents pulmonary endothelial dysfunction after mesenteric ischemia-reperfusion. *Am J Physiol* 271:L326-L331
48. Waypa GB, Morton CA, Vincent PA, Mahoney JR, Johnston WK, Minnear FL (2000) Oxidant-increased endo-thelial permeability: prevention with phosphodiesterase inhibition vs cAMP production. *J Appl Physiol* 88: 835-842
49. Bhattacharya J (2000) Gene therapy for pulmonary edema. *Am J Respir Cell Mol Biol* 22:640-641
50. Kaner RJ, Ladetto JV, Singh R, Fuku-da N, Mathay MA, Crystal RG (2000) Lung overexpression of the vascular endothelial growth factor gene in-duces pulmonary edema. *Am J Respir Cell Mol Biol* 22:657-664
51. Parker JC, Ivey CL (1997) Isoprotere-nol attenuates high vascular pressure-induced permeability increases in isolated rat lungs. *J Appl Physiol* 53:1962-1967
52. Drake RE, Giesler M, Laine G, Gabel J, Hansen T (1985) Effect of outflow pressure on lung lymph flow in una-nesthezied sheep. *J Appl Physiol* 58:70-76
53. Szabo G, Magyar Z (1967) Effect of increased systemic venous pressure on lymph pressure and flow. *Am J Physiol* 212:1469-1474
54. Sivak ED, Tita J, Meden G, Ishigami M, Graves J, Kavlich J, Stowe NT, Magnusson MO (1986) Effects of fu-rosemide versus isolated ultrafiltration on extravascular lung water in oleic-acid induced pulmonary edema. *Crit Care Med* 14:48-51
55. Ali J, Wood LDH (1984) Pulmonary vascular effects of furosemide on gas exchange in pulmonary edema. *J Appl Physiol* 57:160-167
56. Rusch VW, Artmann L, Cheney FW (1986) Effect of furosemide on fully established low pressure pulmonary edema. *J Surg Res* 41:141-145
57. Long R, Breen PH, Mayers I, Wood LDH (1988) Treatment of canine as-piration pneumonitis: fluid volume reduction vs fluid volume expansion. *J Appl Physiol* 65:1736-1744
58. Campbell AR, Folkesson HG, Berthiaume Y, Gutkowska J, Suzuki S, Matthay MA (1999) Alveolar epithe-lial fluid clearance persists in the pre-sence of moderate left atrial hyper-tension. *J Appl Physiol* 86:139-151
59. Dantzker DR, Lynch JP, Weg JG (1980) Depression of cardiac output is a mechanism of shunt reduction in the therapy of acute respiratory fail-ure. *Chest* 77:636-642
60. Humphrey H, Hall J, Sznajder I, Sil-verstein M, Wood L (1990) Improved survival in ARDS patients associated with a reduction in pulmonary capil-lary wedge pressure. *Chest* 97:1176-1180
61. Mitchell JP, Schuller D, Calandrino FS, Schuster DP (1992) Improved outcome based on fluid management in critically ill patients requiring pul-monary artery catheterization. *Am Rev Respir Dis* 145:990-998
62. Lush CW, Kvietys PR (2000) Micro-vascular dysfunction in sepsis. *Micro-circulation* 7:83-101
63. Maier RV, Bulger EM (1996) Endothe-lial changes after shock and injury. *New Horizons* 4:211-223
64. Zadrobielek E, Hackl W, Sporn P, Steinbereithner K (1989) Effect of large volume replacement with bal-anced electrolyte solutions on extra-vascular lung water in surgical pa-tients with sepsis syndrome. *Intensive Care Med* 15:505-510
65. Redl-Wenzl EM, Armbruster C, Edel-mann G, Fischl E, Kolacny M, Wechsler-Fordos A (1994) The effects of norepinephrine on hemodynamics and renal function in severe septic shock states. *Intensive Care Med* 19:151-154
66. Baker JW, Deitch EA, Li M, Berg RD, Specian RD (1988) Hemorrhagic shock induces bacterial translocation from the gut. *J Trauma* 28:896-906
67. Deitch DA, Morrison J, Berg R, Spe-cian RD (1990) Effect of hemorrhagic shock on bacterial translocation, in-testinal morphology, and intestinal permeability in conventional and antibiotic-decontaminated rats. *Crit Care Med* 18:529-536
68. Yao YM, Bahrami S, Leichtfried G, Redl H, Schlag G (1995) Pathogenesis of hemorrhage-induced bacteria/en-dotoxin translocation in rats. Effects of recombinant bactericidal/perme-ability-increasing protein. *Ann Surg* 221:398-405
69. Takala J (1996) Determinants of splanchnic blood flow. *Br J Anaesth* 77:50-58
70. Edouard AR, Degrémont AC, Duran-teau J, Pussard E, Berdeaux A, Samii K (1994) Heterogenous regional vas-cular responses to simulated transient hypovolemia in man. *Intensive Care Med* 20:414-420
71. Thangathurai D, Charbonnet C, Wo CCJ, Shoemaker WC, Mikhail MS, Roffey P, Roessler P, Kuchta K, Zel-man V, DeMeester TR, Katz R (1996) Intraoperative maintenance of tissue perfusion prevents ARDS. *New Hori-zons* 4:466-474
72. Liano F, Pascual J (1996) Epidemiol-ogy of acute renal failure: a prospec-tive, multicenter, community-based study. Madrid acute renal failure study group. *Kidney Int* 50:811-818
73. De Mendonça A, Vincent JL, Suter PM, Moreno R, Dearden NM, Antonelli A, Takala J, Sprung C, Cantraine F (2000) Acute renal failure in the ICU: risk factors and outcome evaluated by the SOFA Score. *Intensive Care Med* 26:915-921
74. Guerin C, Girard R, Selli JM, Perdrix JP, Ayzac L (2000) Initial versus de-layed acute renal failure in the inten-sive care unit. *Am J Resp Crit Care Med* 161:872-879
75. Mangano CM, Diamondstone LS, Ramsay JG, Aggarwal A, Herskowitz A, Mangano DT (2000) Renal dys-function after myocardial revasculari-sation: risk factors, adverse outcomes, and hospital resource utilisation. *Ann Int Med* 128:194-203
76. Levy EM, Viscoli CM, Horwitz RI (1996) The effect of acute renal fail-ure on mortality. A cohort analysis. *JAMA* 275:1489-1494
77. Slutsky RA (1983) Reduction in pul-monary blood volume during posi-tive end-expiratory pressure. *J Surg Res* 35:181-187
78. Ramamoorthy C, Rooney MW, Dries DJ, Mathru M (1992) Aggressive hy-dration during continuous positive-pressure ventilation restores atrial transmural pressure, plasma atrial natriuretic peptide concentration, and renal function. *Crit Care Med* 20:1014-1019

79. Gotoh N, Kambara K, Jiang XW, Ohno M, Emura S, Fujiwara T, Fujiwara H (2000) Apoptosis in microvascular endothelial cells of perfused rabbit lungs with acute hydrostatic edema. *J Appl Physiol* 88:518–526
80. Bachofen H, Schürch S, Michel RP, Weibel ER (1993) Experimental hydrostatic pulmonary edema in rabbit lungs. *Am Rev Respir Dis* 147:989–996
81. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, Lamy M, LeGall JR, Morris A, Spragg R (1994) The American and European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 149:818–824
82. Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers (1998) Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomized controlled clinical trials. *BMJ* 317:235–240
83. Tanaka H, Dahms TE, Bell E, Naunheim KS, Baudenstiel LJ (1993) Effect of hydroxyethyl starch on alveolar flooding in acute lung injury in dogs. *Am Rev Respir Dis* 148:852–859
84. Pearl RG, Halperin BD, Mihm FG, Rosenthal MH (1988) Pulmonary effects of crystalloid and colloid resuscitation from hemorrhagic shock in the presence of oleic acid-induced pulmonary capillary injury in the dog. *Anesthesiology* 68:12–20
85. Arakawa M, Jerome EH, Enzan K, Grady M, Staub NC (1990) Effects of dextran 70 on hemodynamics and lung liquid and protein exchange in awake sheep. *Circ Res* 67:852–861
86. Korent VA, Conhaim RL, McGrath AM, DeAngelis DA, Harms BA (1997) Molecular distribution of hetastarch in plasma and lung lymph of unanesthetized sheep. *Am J Resp Crit Care Med* 153:1302–1308
87. Staub NC (1974) Pulmonary edema. *Physiol Rev* 54:678–811