



## Online teilnehmen

### 3 Punkte sammeln auf CME.SpringerMedizin.de

#### Teilnahmemöglichkeiten

Die Teilnahme an diesem zertifizierten Kurs ist für 12 Monate auf CME.SpringerMedizin.de möglich. Den genauen Teilnahmeschluss erfahren Sie dort.

Teilnehmen können Sie:

- als Abonnent dieser Fachzeitschrift,
- als e.Med-Abonnent.

#### Zertifizierung

Diese Fortbildungseinheit ist zertifiziert von der Ärztekammer Nordrhein gemäß Kategorie D und damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig. Es werden 3 Punkte vergeben.

#### Anerkennung in Österreich und der Schweiz

Gemäß Diplom-Fortbildungs-Programm (DFP) werden die auf CME.SpringerMedizin.de erworbenen Fortbildungspunkte von der Österreichischen Ärztekammer 1:1 als fachspezifische Fortbildung angerechnet (§26(3) DFP Richtlinie).

Die Schweizerische Gesellschaft für Anästhesiologie und Reanimation vergibt 1 Credit für die Zertifizierte Fortbildung in *Der Anaesthesist*.

#### Kontakt

Springer Medizin Kundenservice  
Tel. 0800 77 80 777  
E-Mail: kundenservice@springermedizin.de

# CME Zertifizierte Fortbildung

P. M. Spieth · A. Güldner · M. Gama de Abreu

Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie, Pulmonary Engineering Group, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden, Dresden, Deutschland

## Akutes Lungenversagen Grundlagen und Therapie

### Zusammenfassung

Das akute Lungenversagen („acute respiratory distress syndrome“, ARDS) ist auch nach Jahren intensiver Forschungsbemühungen mit einer hohen Letalität assoziiert. Epidemiologisch stellt das ARDS eine der zentralen Herausforderungen der modernen Intensivtherapie dar. Die multifaktorielle Ätiologie des ARDS erschwert die eindeutige Identifikation und Evaluation neuer Therapieformen. Die differenzierte Lungenunterstützung mithilfe der lungenprotektiven Beatmungstherapie und adjunktive Therapiemaßnahmen, wie z. B. die Lagerungstherapie oder der gezielte Einsatz extrakorporaler Lungenunterstützung, sind in Abhängigkeit vom Schweregrad der Erkrankung von besonderer Relevanz. Um eine individualisierte und bedarfsadaptierte Therapie zu gewährleisten, profitieren ARDS-Patienten von der Behandlung in spezialisierten Zentren.

### Schlüsselwörter

Mechanische Beatmung · Intensivtherapie · Bauchlagerung · Positiver endexpiratorischer Druck · Extrakorporale Zirkulation

## Lernziele

Nachdem Sie diesen Beitrag gelesen haben, sollten Sie in der Lage sein, ...

- die aktuelle Definition des akuten Lungenversagens („acute respiratory distress syndrome“, ARDS) wiederzugeben.
- die epidemiologische Bedeutung des ARDS zu verstehen.
- Grundlagen der Pathophysiologie und Pathogenese des ARDS zu verstehen.
- Grundzüge der Beatmungstherapie und supportiver Therapieansätze einzuschätzen.

## Einleitung

Das ARDS ist eine **intensivmedizinische Krankheitsentität**, die 1967 erstmals von Ashbaugh et al. beschrieben wurde [1]. Charakteristisch ist eine therapierefraktäre Störung des Gasaustausches und der Lungenmechanik. Experimentelle und klinische Arbeiten haben in den letzten Jahrzehnten dazu beigetragen, die Pathogenese und Pathophysiologie des ARDS besser zu verstehen. Trotzdem ist die Mortalität mit ca. 40 % noch immer sehr hoch [2, 3, 4]. Insbesondere milde und moderate Verlaufsformen des ARDS werden häufig unterdiagnostiziert [4]. Neue Studienergebnisse gehen davon aus, dass etwa 10 % der intensivmedizinisch betreuten und 23 % der auf einer Intensivstation beatmeten Patienten die Kriterien eines ARDS erfüllen [4].

Bisher konnte lediglich für die lungenprotektive Beatmung mit niedrigen Tidalvolumina und inspiratorischen Plateaudrücken ein höhergradiges Evidenzniveau nachgewiesen werden [5, 6]. Obwohl die **mechanische Beatmung** eine lebensnotwendige Intervention im Rahmen des ARDS darstellt, birgt sie die Gefahr, eine Schädigung der Lungen zu induzieren bzw. zu aggravieren. Dieses Phänomen wird als beatmungsinduzierte Lungenschädigung bezeichnet („ventilator-induced lung injury“, VILI; [7]).

Im Krankheitsverlauf bewirkt das ARDS häufig eine von den Lungen ausgehende systemische Entzündungsreaktion. Diese kann im Extremfall bis hin zum Multiorganversagen führen. Eine beatmungsinduzierte Umbildung des Lungenparenchyms im Sinne einer Lungenfibrose [8] sowie die häufig auftretende Ausbildung einer „critical illness neuropathy“ (CIP) und „critical illness myopathy“ (CIM) resultieren darüber hinaus bei Überlebenden des ARDS in einer dauerhaften Einschränkung der Lebensqualität [9]. Zur optimalen Versorgung von ARDS-Patienten sind auch weiterhin intensive Forschungsbemühungen notwendig, um neue und etablierte Therapieverfahren hinsichtlich relevanter Endpunkte kritisch zu evaluieren [10].

Die Mortalität des ARDS ist mit ca. 40 % sehr hoch

Für die lungenprotektive Beatmung besteht eine evidenzbasierte Empfehlung

Im Krankheitsverlauf bewirkt das ARDS häufig eine von den Lungen ausgehende systemische Entzündungsreaktion

## Acute respiratory distress syndrome. Basic principles and treatment

### Abstract

Even after many years of intensive research acute respiratory distress syndrome (ARDS) is still associated with a high mortality. Epidemiologically, ARDS represents a central challenge for modern intensive care treatment. The multifactorial etiology of ARDS complicates the clear identification and evaluation of new therapeutic interventions. Lung protective mechanical ventilation and adjuvant therapies, such as the prone position and targeted extracorporeal lung support are of particular importance in the treatment of ARDS, depending on the severity of the disease. In order to guarantee an individualized and needs-adapted treatment, ARDS patients benefit from treatment in specialized centers.

### Keywords

Mechanical ventilation · Critical care · Prone position · Positive end expiratory pressure · Extracorporeal circulation

## Definition

Im Jahr 2012 wurde mit der **Berlin-Definition** [11] eine neue Begriffsbestimmung des ARDS vorgestellt, die die bisher weit verbreitete Definition der American-European Consensus Conference (AECC, [12]) ablöste. Dies wurde notwendig, da immer häufiger Kritik an der AECC-Definition geäußert worden war. Ein Hauptkritikpunkt war die eher willkürliche Unterscheidung zwischen „acute lung injury“ (ALI) und ARDS lediglich anhand der arteriellen Oxygenierung. Ferner wurden der hohe Stellenwert des durch den Rückgang der Verwendung pulmonalarterieller Katheter kaum noch gemessenen pulmonalkapillären Verschlussdrucks zum Ausschluss eines kardialen Lungenödems und die Interpretation der Gasaustauschwerte ohne Berücksichtigung des eingesetzten „Positive-endexpiratory-pressure“-Niveau (**PEEP-Niveaus**) kritisiert. Die Berlin-Definition stellt wie die AECC-Definition eine Konsensusdefinition international führender Experten dar, wobei auf zahlreiche Unterschiede in der klinischen Praxis Rücksicht genommen werden musste. Die Berlin-Definition besteht aus folgenden 4 Kategorien:

- **Zeit:** zeitlicher Kontext des Auftretens der Symptome innerhalb einer Woche nach bekannter Schädigung bzw. neu aufgetretenen oder verschlechterten respiratorischen Symptomen.
- **Bildgebende Thoraxuntersuchung:** bilaterale Verschattungen im Thoraxröntgenbild oder im Thorax-Computertomogramm (Thorax-CT), die nicht durch Pleuraergüsse, kollabierte Lungenareale oder Raumforderungen erklärbar sind.
- **Ursache des Ödems:** respiratorisches Versagen, das nicht durch eine Herzinsuffizienz oder Flüssigkeitsüberladung erklärbar ist. Hierfür wird ein objektives Verfahren (z. B. Echokardiographie) zum Ausschluss eines hydrostatisch bedingten Lungenödems gefordert, sofern diesbezüglich keine Risikofaktoren vorliegen.
- **Oxygenierung:** Basierend auf der arteriellen Oxygenierung bei einem PEEP-Niveau bzw. „Continuous-positive-airway-pressure“ (CPAP)-Niveau  $\geq 5$  cm H<sub>2</sub>O wird zwischen einem milden ARDS ( $200 \text{ mm Hg} < p_a\text{O}_2/F_i\text{O}_2 < 300 \text{ mm Hg}$ ), einem moderaten ARDS ( $100 \text{ mm Hg} < p_a\text{O}_2/F_i\text{O}_2 < 200 \text{ mm Hg}$ ) und einem schweren ARDS ( $p_a\text{O}_2/F_i\text{O}_2 < 100 \text{ mm Hg}$ ) unterschieden.

## Epidemiologie und Ätiologie

Rubinfeld et al. geben die altersadjustierte jährliche Inzidenz des ARDS/ALI für die USA mit 150,2/100.000 Einwohnern an [13]. Es muss davon ausgegangen werden, dass etwa 10 % der intensivmedizinisch betreuten Patienten die ARDS Kriterien erfüllen, wobei die Prävalenz für mildes ARDS etwa 30 %, für moderates ARDS 47 % und für schweres ARDS 23 % beträgt [4]. Bei über 23 % der beatmeten Patienten auf Intensivstationen kann ein ARDS diagnostiziert werden [4]. Die Krankenhausletalität des ARDS wurde in der Studie von Bellani et al. mit etwa 35 % für das milde, 40 % für das moderate und 46 % für das schwere ARDS angegeben [4]. Die korrekte initiale Diagnosestellung erscheint schwierig und erfolgte nur in ca. 60 % der Fälle [4]. Patienten mit einem ARDS werden durchschnittlich für ca. 8 Tage beatmet und verbringen ca. 10 Tage auf einer Intensivstation und ca. 17 Tage im Krankenhaus [4].

Ätiologisch von besonderer Relevanz sind [4]:

- Pneumonien: 59,4 %,
- (extrapulmonale) Sepsis: 16 %,
- Aspirationen: 14,2 % und
- (nichtkardiogener) Schock: 7,5 %.

## Pathophysiologie und Pathogenese

Das komplexe System verschiedener Schädigungs- und Kompensationsmechanismen sowie deren Interaktionen und Bedeutungen im Gesamtprozess des ARDS sind bis heute Gegenstand intensiver Forschungsbemühungen. Unabhängig vom auslösenden Mechanismus lässt sich die Schädigung der **alveolokapillären Funktionseinheit**, bestehend aus kapillärer Perfusion, alveolokapillärer Diffusion und alveolärer Ventilation, als gemeinsame Endstrecke definieren [14]. Aus dem Funktionsverlust der alveolokapillären Barriere resultiert ein nichthydrostatisches Niederdrucködem, wodurch es zu massivem Einstrom proteinreicher Ödemflüssigkeit in den interstitiellen und den intraalveolären Raum kommt [15]. Im Gegensatz zum kardialen Lungenödem ist die Ödemflüs-

Ein Hauptkritikpunkt der AECC-Definition war die eher willkürliche Unterscheidung zwischen ALI und ARDS

Bei über 23 % der beatmeten Patienten auf Intensivstationen kann ein ARDS diagnostiziert werden

Aus dem Funktionsverlust der alveolokapillären Barriere resultiert ein nichthydrostatisches Niederdrucködem

Durch die Flüssigkeitseinlagerung in den Lungen kommt es zur Störung des Gasaustausches

Die Aktivierung der Gerinnungskaskade in der pulmonalen Strombahn trägt zur Erhöhung des pulmonalarteriellen Blutdrucks bei

Das histologische Korrelat des ARDS wird als diffuser Alveolarschaden bezeichnet

Beatmung kann per se zur Ausbildung einer VILI führen

Über eine Translokation von Pathogenen kann es bis hin zur Ausbildung eines Multiorganversagens kommen

sigkeit beim ARDS dem Plasma nahezu äquivalent, was neben weitreichenden immunologischen und inflammatorischen Folgen – sowohl eine direkt als auch eine indirekt erfolgte – **geschädigte Surfactant-Auskleidung** der Alveolen zur Folge hat, die die ohnehin schon manifeste Lungenfunktionsstörung weiteraggraviert [16].

Durch die Flüssigkeitseinlagerung in den Lungen kommt es zur Störung des Gasaustausches durch Verminderung der Gasaustauschfläche und Verlängerung der Diffusionsstrecke der Atemgase. Sowohl das erhöhte Eigengewicht der Lungen als auch der Verlust der Retraktionskraft der Alveolen infolge einer Surfactant-Dysfunktion bewirken einen Alveolarkollaps und damit die Ausbildung **atelektatischer Lungenareale** [17].

Die lokale Aktivierung der Gerinnungskaskade in der pulmonalen Strombahn trägt zur Entstehung rezidivierender Lungenembolien und damit zur Erhöhung des pulmonalarteriellen Blutdrucks bei [18]. Diese Prozesse enden in einer Reduktion der pulmonalen Compliance, der Abnahme der funktionellen Residualkapazität der Lungen, einer Zunahme des funktionellen Totraums, der Erhöhung transpulmonaler Shunt-Volumina und einer Verschlechterung des Ventilation-Perfusion-Verhältnisses. Im Rahmen der hypoxämiebedingten pulmonalen **hypoxischen Vasokonstriktion** (HPV, Euler-Liljestrand-Mechanismus) steigt der pulmonalarterielle Blutdruck weiter und führt somit über eine Nachlasterhöhung zu einer akuten Druckbelastung des rechten Herzens. Dieser Circulus vitiosus birgt die Gefahr der Ausbildung eines akuten **Cor pulmonale** mit konsekutivem Rechtsherzversagen [19].

Feingeweblich lässt sich das ARDS in eine akute exsudative, eine proliferative und schließlich eine chronisch fibrotische Phase einteilen [20]. Das histologische Korrelat des ARDS wird als diffuser Alveolarschaden („diffuse alveolar damage“, DAD) bezeichnet [21]. Die **inflammatorische Reaktion** der Lungen ist durch eine weitgehende Unabhängigkeit von der zugrunde liegenden Ursache des ARDS gekennzeichnet [22]. Durch **Remodeling-Vorgänge** im Lungenparenchym kommt es zu teils bleibenden Einschränkungen der Lungenfunktion bei Überlebenden des ARDS [9, 23].

## Beatmungsinduzierte Lungenschädigung

Die mechanische Beatmung stellt für die meisten ARDS-Patienten eine lebensnotwendige Intervention dar, um einen suffizienten pulmonalen Gasaustausch und eine adäquate **Gewebeoxygenierung** sicherzustellen. Dennoch kann Beatmung auch per se eine Schädigung der Lungen induzieren bzw. aggravieren und zur Ausbildung einer VILI führen [7, 24, 25]. Die Hauptschädigungsmechanismen bestehen in den schädlichen Einwirkungen durch [26]:

- hohe Atemzugvolumina (Volutrauma),
- hohe Beatmungsdrücke (Barotrauma) und
- zyklischen Kollaps/Wiedereröffnen atelektatischer Alveolarregionen (Atelektrauma).

Diese 3 physikalischen Schädigungsfaktoren lösen eine pulmonale inflammatorische Reaktion aus (Biotrauma, [27, 28]). Allerdings bleibt diese meist nicht nur auf das Lungenparenchym beschränkt, vielmehr kann es über eine Translokation von Pathogenen zu einer systemischen inflammatorischen Reaktion bis hin zur Ausbildung eines Multiorganversagens kommen [29]. Selbst die Beatmung über wenige Stunden während einer Allgemeinanästhesie im Rahmen operativer Eingriffe bei primär lungengesunden Patienten bewirkt eine inflammatorische Reaktion und begünstigt das Auftreten postoperativer pulmonaler Komplikationen, die mit einer hohen Morbidität und Mortalität verbunden sind [30].

## Beatmungstherapie

### Lungenprotektive Beatmung

Esteban et al. konnten zeigen, dass die Mortalität von beatmeten Patienten über die Zeit drastisch zunimmt. Nach 4 Wochen Beatmung beträgt die Überlebenswahrscheinlichkeit beatmeter ARDS-Patienten noch etwa 30–40 % [31]. Seit über 10 Jahren gilt die lungenprotektive Beatmung als Goldstandard der Beatmung von ARDS-Patienten [6]. Sie ist charakterisiert durch:

- niedrige Tidalvolumina (6 ml/kgKG) und
- niedrige Plateaudrücke (<30 cm H<sub>2</sub>O).

In einer prospektiven Kohortenstudie konnten Needham et al. nachweisen, dass die konsequente Durchführung einer lungenprotektiven Beatmungsstrategie mit einer signifikanten Reduktion der Zweijahresmortalität um fast 8 % assoziiert war [32]. Obwohl sich diese Strategie weitgehend durchgesetzt hat, werden in der Praxis trotzdem häufig höhere Tidalvolumina bis ca. 8 ml/kgKG angewendet [4]. Zur Optimierung lungenprotektiver Beatmungsstrategien können erweiterte **respirationsphysiologische Messungen** wie die Bestimmung des Ösophagusdrucks als Surrogatparameter des transpulmonalen Drucks [33] oder die Bestimmung des  $\delta$ -Drucks (Differenz aus inspiratorischen Spitzendruck und PEEP) von Nutzen sein [34]. Amato et al. stellten eine klare Assoziation zwischen erhöhten  $\delta$ -Drücken und Letalität, insbesondere bei  $\delta$ -Druck-Werten >15 cm H<sub>2</sub>O, bei ARDS-Patienten fest [34].

### Kontrollierte Beatmung vs. assistierte Form

Grundsätzlich lässt sich mechanische Beatmung in folgenden Formen durchführen:

- kontrollierte Beatmung, ohne Unterstützung der Eigenaktivität des Patienten, oder
- assistierte Form, d. h., die Spontanatmungsaktivität des Patienten unterstützend.

Die frühe Induktion der **spontanen Atmungsaktivität** mit oder ohne direkte Unterstützung des Patienten durch das Beatmungsgerät scheint mit positiven Effekten auf Lungenfunktion, Gasaustausch, Beatmungsdauer und Hämodynamik assoziiert zu sein [35, 36, 37]. Bereits kurze Zeiträume kontrollierter Beatmung scheinen zu einer Atrophie des Zwerchfells als wichtigstem Atemmuskel zu führen [38]. Patienten mit sehr schwerem ARDS scheinen jedoch von einer Unterdrückung der Spontanatmungsaktivität und kontrollierter Beatmung innerhalb der ersten 48 h zu profitieren [39, 40]. Anhand der aktuellen Studienlage kann davon ausgegangen werden, dass Patienten mit schweren ARDS innerhalb der ersten 48 h eher von **Muskelrelaxation** und kontrollierter Beatmung profitieren; im Verlauf bzw. bei Patienten mit moderatem oder mildem ARDS sollte, soweit möglich, die Induktion der Spontanatmungsaktivität angestrebt werden [41].

### „Positive endexpiratory pressure“

Kontrovers wird noch immer die optimale PEEP-Einstellung bei der Beatmung von ARDS-Patienten diskutiert. Nachdem Amato et al. unter Anwendung einer lungenprotektiven Beatmung mit individuell austitrierten, relativ hohen PEEP-Niveaus eine Mortalitätsreduktion nachweisen konnten [42], erbrachte eine Studie des ARDS Network zum Vergleich einer Hoch- und Niedrig-PEEP-Strategie keinen Überlebensvorteil [43]. Im Jahr 2008 wurden in kurzer Folge 2 große multizentrische randomisierte klinische Studien zur Anwendung von PEEP bei der Beatmung von ARDS-Patienten publiziert. Sowohl in der Lung Open Ventilation Study von Meade et al. (LOVS, 983 Patienten; [44]) als auch in der von Mercat et al. (Expiratory-Pressure(EXPRESS)-Studie, 752 Patienten; [45]) ließen sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Mortalität finden. Allerdings wiesen beide Studien eine bessere Oxygenierung, bessere Lungenmechanik in den Gruppen mit hohem PEEP nach. Auch weniger **Rescue-Interventionen** waren erforderlich. Diese Aussagen werden durch einen aktuellen Cochrane Review zum selben Thema unterstützt [46].

### Hochfrequenzoszillationsbeatmung

Eine Sonderform in der mechanischen Beatmung von ARDS-Patienten stellt die Hochfrequenzoszillationsbeatmung (HFOV) dar. Obwohl die physiologische Rationale zur Anwendung von HFOV bei ARDS-Patienten, vornehmlich die Anwendung minimaler tidaler Ventilation und eine konsekutive Reduktion der Atemwegsspitzenrücke, durchaus nachvollziehbar ist, konnten 2 kürzlich publizierte große klinische Studien keine Vorteile der HFOV nachweisen. Im Rahmen des Oscillation for Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Treated Early Trial (OSCILLATE, 548 Patienten; [47]) wurden sogar eine höhere Mortalität sowie ein höherer Bedarf

Die konsequent durchgeführte lungenprotektive Beatmungsstrategie reduzierte die Zweijahresmortalität um fast 8 %

Patienten mit sehr schwerem ARDS scheinen von kontrollierter Beatmung innerhalb der ersten 48 h zu profitieren

Eine bessere Oxygenierung wurde in den Gruppen mit hohem PEEP nachgewiesen

Im Rahmen des Oscillation for Acute Respiratory Distress Syndrome Treated Early Trial wurde eine höhere Mortalität nachgewiesen

Die Beatmung von Patienten mit schwerem ARDS in Bauchlage führt zur signifikanten Reduktion der 28-Tage-Mortalität

Oberkörperhochlagerung scheint bei beatmeten ARDS-Patienten von Vorteil zu sein

In der frühen Phase scheinen Patienten mit besonders schwerem ARDS von einer neuromuskulären Blockade zu profitieren

an Vasopressoren, Sedativa und Muskelrelaxanzien in der HFOV-Gruppe belegt. In derselben Ausgabe des *New England Journal of Medicine* publizierten Young et al. die *Oscillation-in-ARDS-Studie* (OSCAR, 795 Patienten; [48]), in der keine Mortalitätsunterschiede zwischen konventioneller und HFOV-Beatmung nachgewiesen werden konnten, allerdings ebenfalls eine längere **Muskelrelaxanzienapplikationsdauer** von in der HFOV-Gruppe.

## Lagerungstherapie

### Bauchlage

Guerin et al. untersuchten erstmals in einer multizentrischen randomisierten kontrollierten Studie 466 Patienten zum Thema Lagerungstherapie ( $p_aO_2/F_iO_2 < 150$  mm Hg, PEEP  $> 5$  cm H<sub>2</sub>O,  $F_iO_2 > 60$  %); davon 32,8 % in Rücken- vs. 16 % in Bauchlage. Sie konnten nachweisen, dass die Beatmung von Patienten mit schwerem ARDS in Bauchlage zu einer signifikanten Reduktion der 28-Tage-Mortalität führt [49]. Kennzeichnend für diese Studie ist, dass die Patienten bereits zu einem frühen Zeitpunkt nach Diagnosestellung (Zeit zwischen Intubation und Randomisierung ca. 30 h) und für relativ lange Zeit in Bauchlage beatmet wurden. Im Mittel wurde die Bauchlage/Patient 4-mal für jeweils ca. 17 h angewendet. Weitere Ergebnisse dieser Untersuchung waren eine ebenfalls niedrigere Mortalität nach 90 Tagen (41 % vs. 23,6 %), eine höhere Rate an erfolgreichen Extubationen nach 90 Tagen (65 % vs. 80,5 %) sowie eine signifikant **kürzere Beatmungsdauer** („ventilation-free days“) am Tag 28 (10 vs. 14) und am Tag 90 (43 vs. 57). Allerdings wurden in dieser Studie keine Daten zum Katecholamin- oder Flüssigkeitsbedarf erhoben, sodass die hämodynamischen Auswirkungen der Bauchlagerungstherapie nicht ableitbar sind.

### Oberkörperhochlagerung

Die Anwendung verschiedener sitzender und halbsitzender Positionen (Oberkörperhochlagerung von 45 % oder 60 %) scheint bei beatmeten ARDS-Patienten von Vorteil zu sein. In der Untersuchung von Dellamona et al. führte die Anwendung sitzender und halbsitzender Positionen zumindest bei 32 % der 40 beatmeten ARDS-Patienten zu einer signifikanten Verbesserung der **Oxygenierung** [50].

### Axiale Rotationstherapie

Die kontinuierliche und automatische axiale Rotationstherapie (z. B. **Rotorest**® [ArjoHuntleigh GmbH, Mainz]) wird derzeit nur bei vorliegenden Kontraindikationen als Alternative zur Bauchlagerung empfohlen. Eine Wirksamkeit auf Outcome-relevante Endpunkte konnte bisher nicht nachgewiesen werden [51, 52].

## Pharmakotherapie

Trotz intensiver Forschungsbemühungen konnte bisher kein direkter pharmakologischer Therapieansatz eine signifikante Reduktion der Mortalität bei ARDS-Patienten erzielen [53].

### Cisatracurium

Um die mechanische Beatmung zu tolerieren, benötigen ARDS-Patienten Analgetika und Sedativa. Insbesondere in der frühen Phase scheinen Patienten mit besonders schweren Verlaufsformen des ARDS sogar von einer initialen neuromuskulären Blockade zu profitieren. Papazian et al. konnten in einer Studie mit 340 ARDS-Patienten ( $p_aO_2/F_iO_2 < 150$  mm Hg) nachweisen, dass die initiale neuromuskuläre Blockade mit Cisatracurium für 48 h die **90-Tage-Mortalität** sowie die Gesamtbeatmungsdauer reduzieren kann [39]. In einem begleitenden Editorial wurden diese Effekte in erster Linie einer Reduktion der beatmungsinduzierten Lungenschädigung durch die Vermeidung hoher transpulmonaler Drücke unter nichtunterdrückter Spontanatmung bei Patienten mit vorbestehender niedriger Compliance und ohnehin erhöhten Beatmungsdrücken zugeschrieben [40].

## Kortikosteroide

Eine weitere häufig eingesetzte Medikamentengruppe sind die Kortikosteroide. Allerdings ergibt sich aus aktuellen Studien weder für den Einsatz niedrig dosierter Kortikosteroide (0,5–2,5 mg/kgKG und Tag, [54]) noch für höher dosierte Therapieschemata (ein- bis 4-mal 30 mg/kgKG und Tag, [55]) hinreichende Evidenz. Insbesondere die hochdosierte Kortikosteroids substitution kann die Mortalität sogar erhöhen. Daher wird eine generelle Kortikosteroids substitution nicht empfohlen [55].

## Statine, Antithrombin III oder aktiviertes Protein C

Auch die Gabe von Statinen erscheint keinen Effekt auf Outcome-relevante Endpunkte bei ARDS-Patienten zu haben [56]. Erste Studien zum Einsatz von „**Tissue-factor**“-Antagonisten [57] sind derzeit mangels klinischer Phase-III-Studien noch als experimentell anzusehen. Die Gabe von Antithrombin III oder aktiviertem Protein C zur Modulation der prokoagulatorisch vermittelten pulmonalen Inflammation bei ARDS-Patienten konnte in klinischen Studien keine positiven Effekte auf die Mortalität erzielen [58].

## Surfactant

Die Substitution von synthetischem, rekombinantem oder natürlichem Surfactant stellt in der pädiatrischen Intensivmedizin eine wichtige Therapieoption, insbesondere beim akuten Atemnotsyndrom des Neonaten, dar. Obwohl auch bei erwachsenen ARDS-Patienten regelhaft eine Surfactant-Dysfunktion vorliegt, konnte zwar eine **kurzfristige Oxygenierungsverbesserung**, nicht jedoch ein Effekt auf die Letalität nachgewiesen werden [59]. Deshalb spielt die Therapie mit Surfactant heute in der klinischen Routine nur noch eine untergeordnete Rolle.

## $\beta_2$ -Rezeptor-Agonisten

Durch die alveolokapilläre Schrankenstörung bei ARDS-Patienten besteht häufig ein ausgeprägtes Lungenödem. Experimentelle und erste klinische Studien legten nahe, dass die Applikation von  $\beta_2$ -Rezeptor-Agonisten über eine Stimulation von **cAMP-abhängigen Proteinkinasen** die Ausbildung eines Lungenödems vermindern bzw. dessen Ausprägung reduzieren können (cAMP: zyklisches Adenosinmonophosphat, [60]). Allerdings konnte weder für die i.v.-Applikation von Salbutamol [61] noch für die Inhalation von Albuterol [62] ein positiver Effekt nachgewiesen werden.

## Stickstoffmonoxid

Für die inhalative Anwendung von Stickstoffmonoxid (iNO) konnte ein positiver Effekt auf die arterielle Oxygenierung, allerdings ohne wesentliche Auswirkungen auf das Überleben von ARDS Patienten nachgewiesen werden [63, 64]. Hsu et al. fanden, dass die besten Effekte auf die initiale Oxygenierung mit Konzentrationen zwischen 1 und 20 ppm iNO erreicht werden konnten (64 %ige Response bei 1 ppm, weitere 36 %ige Response bei 5 ppm) und sich die Oxygenierung bei Konzentrationen über 20 ppm wieder verschlechterte [65]. Für eine effektive Senkung des **pulmonalarteriellen Drucks** waren jedoch teilweise Konzentrationen bis 40 ppm notwendig [65]. Gerlach et al. zeigten, dass die optimale Dosis-Wirkung-Beziehung nach 4 Tagen iNO-Therapie bei 1 ppm lag, während höhere Konzentrationen (10 und 100 ppm) zu einer Verschlechterung der Oxygenierung führten [66]. Zwei aktuelle Metaanalysen und ein Cochrane Review stellen allerdings die Sicherheit und Effektivität der iNO-Therapie infrage, da die Analyse der gepoolten Daten zwar eine zeitweise Verbesserung der Oxygenierung, nicht jedoch der Letalität belegen konnte und die iNO-Therapie mit einer erhöhten Rate an **Nierenversagen** assoziiert war [67, 68, 69]. Die iNO-Therapie wird deshalb auch in den aktuellen Guidelines der Surviving Sepsis Campaign nicht mehr als routinemäßige supportive Therapie des ARDS empfohlen [70].

Die hochdosierte Kortikosteroid-substitution kann die Mortalität erhöhen

Die besten Effekte auf die initiale Oxygenierung wurden mit Konzentrationen zwischen 1 und 20 ppm iNO erreicht

**Tab. 1** Indikationen und Kontraindikationen zum extrakorporalen Lungenersatz

Indikationen	Absolute Kontraindikationen	Relative Kontraindikationen
Bei $p_aO_2/F_iO_2 < 150$ mm Hg unter $F_iO_2 > 0,9$ kann ein extrakorporaler Lungenersatz in Erwägung gezogen werden	Keine	Invasive Beatmung ( $F_iO_2 > 0,9$ , inspiratorische Plateaudrücke $> 30$ cm H <sub>2</sub> O $> 7$ Tage)
Bei $p_aO_2/F_iO_2 < 80$ mm Hg unter $F_iO_2 > 0,9$ sollte ein extrakorporaler Lungenersatz in Erwägung gezogen werden		
Inspiratorische Plateaudrücke $> 30$ cm H <sub>2</sub> O		Kürzliche oder zunehmende intrakranielle Blutung
CO <sub>2</sub> -Retention $> 80$ mm Hg		
Schwere bronchiale/pulmonale Fisteln		

Indikationen und Kontraindikationen zum extrakorporalen Lungenersatz gemäß den Leitlinien der Extracorporeal Life Support Organization (ELSO, <http://www.elsonet.org>, zugegriffen 10. Juni 2016)

### Prostazyklin, Insulin und Heliox

Aufgrund des Fehlens großer randomisierter klinischer Studien kann die inhalative Therapie mit Prostazyklin [71], Insulin [72] oder Heliox [73] derzeit noch nicht für die routinemäßige klinische Anwendung empfohlen werden.

### Almitrin

Die Anwendung des i.v.-applizierbaren Vasokonstriktors Almitrin kann über eine Verstärkung der hypoxisch **pulmonalen Vasokonstriktion** das Ventilation-Perfusion-Verhältnis und damit die Oxygenierung verbessern [74]. Allerdings birgt die Therapie mit Almitrin das Risiko einer Laktacidose bzw. einer Leberschädigung [75].

### Extrakorporale Verfahren

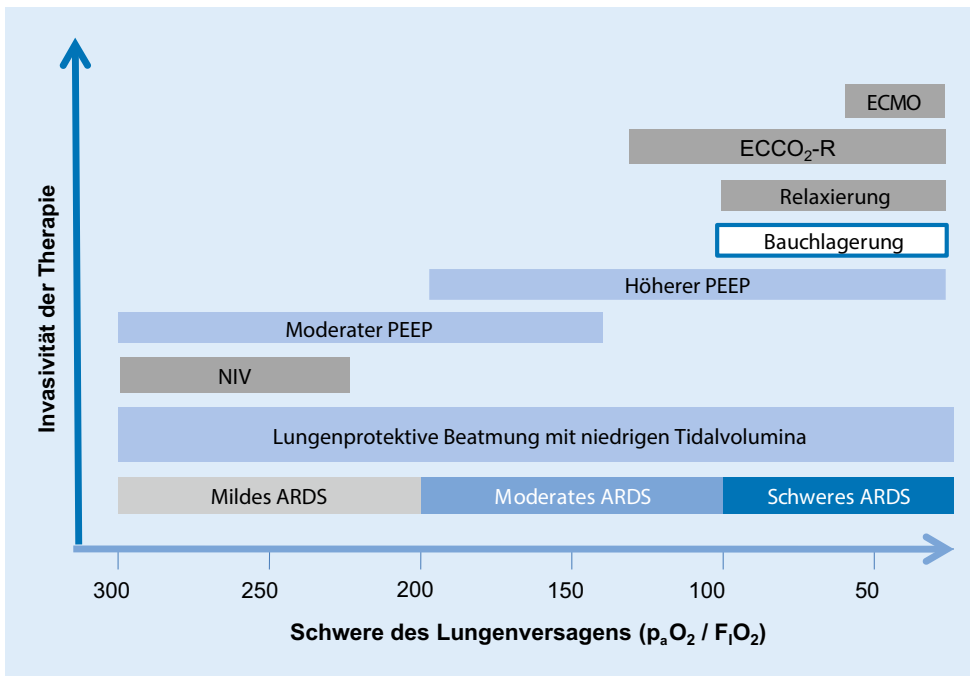
Extrakorporale Lungenunterstützungsverfahren kommen zum Einsatz, wenn eine lungenprotektive Beatmung mit herkömmlichen Mitteln und weniger invasiven supportiven Maßnahmen nicht mehr zu gewährleisten ist [76]. Insbesondere seit der H1N1-Pandemie 2009 lässt sich eine deutliche Zunahme der mit extrakorporalen Lungenersatzverfahren behandelten Patienten nachweisen [77, 78]. Während ältere Studien keinen Überlebensvorteil eines extrakorporalen Lungenersatzes bei ARDS-Patienten belegen konnten, deuten neuere Studien auf einen Überlebensvorteil dieser Patienten hin [79]. Von entscheidender Bedeutung scheint die Behandlung in **spezialisierten Zentren** zu sein [80, 81]. Patienten mit schweren ARDS sollten daher zeitnah in spezialisierte Zentren verlegt werden, um eine individualisierte Maximaltherapie gewährleisten zu können [82].

Indikationen und Kontraindikationen gemäß den Leitlinien der Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) sind in **Tab. 1** aufgeführt. Darüber hinaus sollten bei der Indikationsstellung auch immer **patientenspezifische Besonderheiten** wie etwa Alter und Komorbidität in Betracht gezogen werden. Als Hilfestellungen können Score-Systeme wie z. B. der Respiratory Extracorporeal Membrane Oxygenation Survival Prediction (RESP) Score dienen; unter Zuhilfenahme dieses Scores kann die Überlebenswahrscheinlichkeit unter extrakorporaler Membranoxygenierung (ECMO) berechnet werden [83]. Eine Überbrückungstherapie bei Patienten, die für eine Lungentransplantation vorgesehen sind, sollte aufgrund der mangelnden Verfügbarkeit von Spenderorganen kritisch hinterfragt werden. In einer Metaanalyse fassten Zangrillo et al. 12 Studien mit insgesamt 1763 ECMO-Patienten zusammen und analysierten das Auftreten schwerwiegender Komplikationen unter ECMO [84]. Die 30-Tage-Mortalität der in dieser Studie analysierten ECMO-Patienten betrug 54 %, wobei 45 % der Todesfälle unter ECMO auftraten. Die häufigsten Komplikationen waren akutes Nierenversagen (54 %), bakterielle Pneumonie (33 %), Blutungskomplikationen (33 %) und Fehlfunktionen des Oxygenators (29 %).

Im Allgemeinen gibt es verschiedene Systeme und Möglichkeiten des extrakorporalen Lungenersatzes. Bei ARDS-Patienten ohne begleitende schwere kardiale Funktionseinschränkung bietet sich die venovenöse extrakorporale Membranoxygenierung (vv-ECMO) an. Bei eingeschränkter

Neue Studien deuten auf einen Überlebensvorteil der Patienten nach Behandlung mit extrakorporalen Lungenersatzverfahren hin

Mithilfe des RESP Scores kann die Überlebenswahrscheinlichkeit unter ECMO berechnet werden



**Abb. 1** ▲ Stufentherapie des „acute respiratory distress syndrome“ (ARDS). *ECCO<sub>2</sub>-R* extrakorporale Kohlenstoffdioxidelimination, *ECMO* extrakorporale Membranoxygenierung, *NIV* nichtinvasive Beatmung, *PEEP* „positive endexpiratory pressure“

kardialer Pumpfunktion kann eine venoarterielle (va-ECMO) oder eine Hybridanwendung im Sinne einer venovenösarteriellen (vva-ECMO) indiziert sein. Eine Sonderstellung nimmt die pumpenlose **arteriovenöse CO<sub>2</sub>-Elimination** ein („interventional lung assist“, iLA), mit der eine gute CO<sub>2</sub>-Elimination, jedoch aufgrund des niedrigen Blutflusses über die Membran, proportional zum Herzzeitvolumen des Patienten, nur eine eingeschränkte Oxygenierung erreicht werden kann. Die Domäne dieses pumpenlosen Verfahrens [85], ebenso wie der vv-Low-Flow-Systeme [86], ist die **extrakorporale CO<sub>2</sub>-Elimination**, um ultraprotektive Beatmungsregimes mit Tidalvolumina deutlich unter 6 ml/kgKG zu ermöglichen. Ein Effekt auf die Letalität bei ARDS-Patienten konnte jedoch bisher noch nicht nachgewiesen werden.

## Schlussfolgerung

Einfache Therapiealgorithmen entsprechend den personellen und materiellen Ressourcen sollten auf jeder Intensivstation etabliert sein. Beispielhaft ist ein solcher Therapiealgorithmus in **Abb. 1** dargestellt.

Die Anwendung niedriger Tidalvolumina stellt die Basistherapie des ARDS dar. In Abhängigkeit von der Schwere der Oxygenierungsstörung kann der Einsatz von **nichtinvasiver Beatmung** (NIV) oder die Anwendung höherer PEEP-Niveaus in Erwägung gezogen werden. Patienten mit schweren ARDS sollten in spezialisierten Zentren behandelt werden, um die Therapie über die Anwendung der Bauchlage über Relaxierung bis hin zur **ultraprotektiven Beatmung** mit extrakorporaler CO<sub>2</sub>-Elimination (ECCO<sub>2</sub>-R) oder extrakorporaler Membranoxygenierung (ECMO) eskalieren zu können. Aufgrund der aktuellen Datenlage sind Interventionen wie regelmäßige Rekrutierungsmanöver, iNO-Therapie oder die Anwendung von HFOV als Rescue-Interventionen anzusehen und sollten nicht Bestandteil der routinemäßigen ARDS-Therapie sein.

## Fazit für die Praxis

- Aus der aktuellen Studienlage lässt sich ableiten, dass Patienten mit ARDS von einer lungenprotektiven Beatmung profitieren, die anhand der Ausprägung der Lungenschädigung

Bei ARDS-Patienten ohne begleitende schwere kardiale Funktionseinschränkung bietet sich die vv-ECMO an

Die Anwendung niedriger Tidalvolumina stellt die Basistherapie des ARDS dar

angepasst werden sollte, um die beatmungsinduzierte Lungenschädigung so gering wie möglich zu halten.

- Patienten mit schwerem ARDS scheinen von einer frühzeitigen Bauchlagerungstherapie und Muskelrelaxation in der Frühphase des ARDS zu profitieren.
- Alle beatmeten Patienten sollten möglichst schnell wieder von der Beatmung entwöhnt werden, um die potenziell schädlichen Effekte mechanischer Beatmung über die Zeit möglichst gering zu halten.
- Supportive Therapieansätze sind am ehesten individuell an den jeweiligen Patienten anzupassen, da das Evidenzniveau für alle gezeigten Therapiestrategien bisher noch vergleichsweise niedrig ist.
- Einfache Therapiealgorithmen entsprechend den personellen und materiellen Ressourcen sollten auf jeder Intensivstation etabliert sein. Patienten mit schwerem ARDS sollten zeitnah in spezialisierte Zentren verlegt werden, um ein individualisierte Maximaltherapie gewährleisten zu können.

### Korrespondenzadresse

**PD Dr. med. habil. P. M. Spieth, MSc**

Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie, Pulmonary Engineering Group, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden  
Fetscherstr. 74, 01307 Dresden, Deutschland  
peter.spieth@uniklinikum-dresden.de

### Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** P.M. Spieth, A. Güldner und M. Gama de Abreu geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

### Literatur

1. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE (1967) Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 2:319–323
2. Phua J, Badia JR, Adhikari NKJ, Friedrich JO, Fowler RA, Singh JM, Scales DC, Stather DR, Li A, Jones A, Gattas DJ, Hallett D, Tomlinson G, Stewart TE, Ferguson ND (2009) Has mortality from acute respiratory distress syndrome decreased over time?: A systematic review. *Am J Respir Crit Care Med* 179:220–227. doi:10.1164/rccm.200805-722OC
3. Esteban A, Frutos-Vivar F, Muriel A, Ferguson ND, Penuelas O, Abaira V, Raymonds K, Rios F, Nin N, Apezteguia C, Violi DA, Thille AW, Brochard L, González M, Villagomez AJ, Hurtado J, Davies AR, Du B, Maggiore SM, Pelosi P, Soto L, Tomicic V, D'Empaire G, Matamis D, Abroug F, Moreno RP, Soares MA, Arabi Y, Sandi F, Jibaja M, Amin P, Koh Y, Kuiper MA, Bülow H-H, Zeggwagh AA, Anzueto A (2013) Evolution of mortality over time in patients receiving mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 188:220–230. doi:10.1164/rccm.201212-2169OC
4. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A, Gattinoni L, van Haren F, Larsson A, McAuley DF, Ranieri M, Rubenfeld G, Thompson BT, Wrigge H, Slutsky AS, Pesenti A, Investigators LUNGSAFE, ESICM Trials Group (2016) Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries. *JAMA* 315:788–800. doi:10.1001/jama.2016.0291
5. Tonelli AR, Zein J, Adams J, Ioannidis JPA (2014) Effects of interventions on survival in acute respiratory distress syndrome: an umbrella review of 159 published randomized trials and 29 meta-analyses. *Intensive Care Med* 40:769–787. doi:10.1007/s00134-014-3272-1
6. Network TARDES (2000) Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med* 342:1301–1308
7. Slutsky AS, Ranieri VM (2013) Ventilator-induced lung injury. *N Engl J Med* 369:2126–2136. doi:10.1056/NEJMra1208707
8. Cabrera-Benitez NE, Laffey JG, Parotto M, Spieth PM, Villar J, Zhang H, Slutsky AS (2014) Mechanical ventilation-associated lung fibrosis in acute respiratory distress syndrome: a significant contributor to poor outcome. *Anesthesiology* 121:189–198. doi:10.1097/ALN.0000000000000264
9. Herridge MS, Tansey CM, Matte A, Tomlinson G, Diaz-Granados N, Cooper A, Guest CB, Mazer CD, Mehta S, Stewart TE, Kudlow P, Cook D, Slutsky AS, Cheung AM, Canadian Critical Care Trials Group (2011) Functional disability 5 years after acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 364:1293–1304. doi:10.1056/NEJMoa1011802
10. Beitler JR, Goligher EC, Schmidt M, Spieth PM, Zanella A, Martin-Loeches I, Calfee CS, Cavalcanti AB, ARDSnet Investigators (2016) Personalized medicine for ARDS: the 2035 research agenda. *Intensive Care Med* 42:756–767. doi:10.1007/s00134-016-4331-6
11. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, Camporota L, Slutsky AS (2012) Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA* 307:2526–2533. doi:10.1001/jama.2012.5669
12. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, Lamy M, Legall JR, Morris A, Spragg R (1994) The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 149:818–824
13. Rubenfeld GD, Caldwell E, Peabody E, Weaver J, Martin DP, Neff M, Stern EJ, Hudson LD (2005) Incidence and outcomes of acute lung injury. *N Engl J Med* 353:1685–1693. doi:10.1056/NEJMoa050333
14. Matthay MA, Ware LB, Zimmerman GA (2012) The acute respiratory distress syndrome. *J Clin Invest* 122:2731–2740. doi:10.1172/JCI60331
15. Bhattacharya J, Matthay MA (2013) Regulation and repair of the alveolar-capillary barrier in acute lung injury. *Annu Rev Physiol* 75:593–615. doi:10.1146/annurev-physiol-030212-183756
16. Poynter SE, LeVine AM (2003) Surfactant biology and clinical application. *Crit Care Clin* 19:459–472
17. Günther A, Walrath D, Grimminger F, Seeger W (2001) Pathophys-

- iology of acute lung injury. *Semin Respir Crit Care Med* 22:247–258. doi:10.1055/s-2001-15782
18. Hofstra J-JH, Haitsma JJ, Juffermans NP, Levi M, Schultz MJ (2008) The role of bronchoalveolar hemostasis in the pathogenesis of acute lung injury. *Semin Thromb Hemost* 34:475–484. doi:10.1055/s-0028-1092878
  19. Engelmann L (2004) Right ventricular function in ARDS and mechanical respiration. *Internist (Berl)* 45:1147–1154. doi:10.1007/s00108-004-1275-7
  20. Tomaszefski JF (2000) Pulmonary pathology of acute respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med* 21:435–466
  21. Spieth PM, Knels L, Kasper M, Domingues-Quelhas A, Wiedemann B, Lupp A, Hübner M, Neto AG, Gianella Neto A, Koch T, Gama de Abreu M (2007) Effects of vaporized perfluorohexane and partial liquid ventilation on regional distribution of alveolar damage in experimental lung injury. *Intensive Care Med* 33:308–314. doi:10.1007/s00134-006-0428-7
  22. Rocco PRM, Santos Dos C, Pelosi P (2009) Lung parenchyma remodeling in acute respiratory distress syndrome. *Minerva Anestesiol* 75:730–740
  23. Cabrera-Benitez NE, Parotto M, Post M, Han B, Spieth PM, Cheng W-E, Valladares F, Villar J, Liu M, Sato M, Zhang H, Slutsky AS (2011) Mechanical stress induces lung fibrosis by epithelial-mesenchymal transition. *Crit Care Med*. doi:10.1097/CCM.0b013e31822f09d7
  24. Spieth PM, Koch T, Gama de Abreu M (2014) Approaches to ventilation in intensive care. *Dtsch Arztebl Int* 111:714–720. doi:10.3238/arztebl.2014.0714
  25. Ranieri VM, Suter PM, Tortorella C, De Tullio R, Dayer JM, Brienza A, Bruno F, Slutsky AS (1999) Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 282:54–61
  26. Platakis M, Hubmayr RD (2010) The physical basis of ventilator-induced lung injury. *Expert Rev Respir Med* 4:373–385. doi:10.1586/ers.10.28
  27. Uhlig S, Ranieri M, Slutsky AS (2004) Biotrauma hypothesis of ventilator-induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 169:314–315 (author reply 315)
  28. Spieth PM, Bluth T, Gama de Abreu M, Bacelis A, Goetz AE, Kiefmann R (2014) Mechanotransduction in the lungs. *Minerva Anestesiol* 80:933–941
  29. Dreyfuss D, Saumon G (1998) Ventilator-induced lung injury: lessons from experimental studies. *Am J Respir Crit Care Med* 157:294–323
  30. Serpa Neto A, Cardoso SO, Manetta JA, Pereira VGM, Espósito DC, de Oliveira Prado Pasqualucci M, Damasceno MCT, Schultz MJ (2012) Association between use of lung-protective ventilation with lower tidal volumes and clinical outcomes among patients without acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis. *JAMA* 308:1651–1659. doi:10.1001/jama.2012.13730
  31. Esteban A, Anzueto A, Frutos F, Alía I, Brochard L, Stewart TE, Benito S, Epstein SK, Apezteguía C, Nightingale P, Arroliga AC, Tobin MJ, Mechanical Ventilation International Study Group (2002) Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study. *JAMA* 287:345–355
  32. Needham DM, Colantuoni E, Mendez-Tellez PA, Dinglas VD, Sevransky JE, Dennison Himmelfarb CR, Desai SV, Shanholtz C, Brower RG, Pronovost PJ (2012) Lung protective mechanical ventilation and two year survival in patients with acute lung injury: prospective cohort study. *BMJ* 344:e2124
  33. Talmor D, Sarge T, Malhotra A, O'Donnell CR, Ritz R, Lisbon A, Novack V, Loring SH (2008) Mechanical ventilation guided by esophageal pressure in acute lung injury. *N Engl J Med* 359:2095–2104. doi:10.1056/NEJMoa0708638
  34. Amato MBP, Meade MO, Slutsky AS, Brochard L, Costa ELV, Schoenfeld DA, Stewart TE, Briel M, Talmor D, Mercat A, J-CM R, Carvalho CRR, Brower RG (2015) Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 372:747–755. doi:10.1056/NEJMsa1410639
  35. Güldner A, Braune A, Carvalho N, Beda A, Zeidler S, Wiedemann B, Wunderlich G, Andreeff M, Uhlig C, Spieth PM, Koch T, Pelosi P, Kotzerke J, de Abreu MG (2014) Higher levels of spontaneous breathing induce lung recruitment and reduce global stress/strain in experimental lung injury. *Anesthesiology* 120:673–682. doi:10.1097/ALN.000000000000124
  36. Güldner A, Pelosi P, Gama de Abreu M (2014) Spontaneous breathing in mild and moderate versus severe acute respiratory distress syndrome. *Curr Opin Crit Care* 20:69–76. doi:10.1097/MCC.000000000000055
  37. Putensen C, Hering R, Muders T, Wrigge H (2005) Assisted breathing is better in acute respiratory failure. *Curr Opin Crit Care* 11:63–68
  38. Levine S, Nguyen T, Taylor N, Friscia ME, Budak MT, Rothenberg P, Zhu J, Sachdeva R, Sonnad S, Kaiser LR, Rubinstein NA, Powers SK, Shrager JB (2008) Rapid disuse atrophy of diaphragm fibers in mechanically ventilated humans. *N Engl J Med* 358:1327–1335. doi:10.1056/NEJMoa070447
  39. Papazian L, Forel J-M, Gacouin A, Penot-Ragon C, Perrin G, Loundou A, Jaber S, Arnal J-M, Perez D, Seghboyan J-M, Constantin J-M, Courant P, Lefrant J-Y, Guérin C, Prat G, Morange S, Roch A, ACURASYS Study Investigators (2010) Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 363:1107–1116. doi:10.1056/NEJMoa1005372
  40. Slutsky AS (2010) Neuromuscular blocking agents in ARDS. *N Engl J Med* 363:1176–1180. doi:10.1056/NEJMe1007136
  41. Gama de Abreu M, Güldner A, Pelosi P (2012) Spontaneous breathing activity in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Curr Opin Anaesthesiol* 25:148–155. doi:10.1097/ACO.0b013e3283504bde
  42. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GP, Lorenzi-Filho G, Kairalla RA, Deheinzelin D, Munoz C, Oliveira R, Takagaki TY, Carvalho CR (1998) Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 338:347–354
  43. Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, Matthay MA, Morris A, Ancukiewicz M, Schoenfeld D, Thompson BT, National Heart Lung and Blood Institute ARDS Clinical Trials Network (2004) Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 351:327–336. doi:10.1056/NEJMoa032193
  44. Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, Slutsky AS, Arabi YM, Cooper DJ, Davies AR, Hand LE, Zhou Q, Thabane L, Austin P, Lapinsky S, Baxter A, Russell J, Skrobik Y, Ronco JJ, Stewart TE, Lung Open Ventilation Study Investigators (2008) Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 299:637–645. doi:10.1001/jama.299.6.637
  45. Mercat A, J-CM R, Vielle B, Jaber S, Osman D, Diehl J-L, Lefrant J-Y, Prat G, Richecoeur J, Nieszkowska A, Gervais C, Baudot J, Bouadma L, Brochard L, Expiratory Pressure Express Study Group (2008) Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 299:646–655. doi:10.1001/jama.299.6.646
  46. Santa Cruz R, Rojas JJ, Nervi R, Heredia R, Ciapponi A (2013) High versus low positive end-expiratory pressure (PEEP) levels for mechanically ventilated adult patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 6:CD009098. doi:10.1002/14651858.CD009098.pub2
  47. Ferguson ND, Cook DJ, Guyatt GH, Mehta S, Hand L, Austin P, Zhou Q, Matte A, Walter SD, Lamontagne F, Granton JT, Arabi YM, Arroliga AC, Stewart TE, Slutsky AS, Meade MO (2013) High-frequency oscillation in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 368:795–805. doi:10.1056/NEJMoa1215554
  48. Young D, Lamb SE, Shah S, MacKenzie I, Tunnicliffe W, Lall R, Rowan K, Cuthbertson BH (2013) High-frequency oscillation for acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 368:806–813. doi:10.1056/NEJMoa1215716
  49. Guerin C, Reigier J, Richard J-C, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, Mercier E, Badet M, Mercat A, Baudin O, Clavel M, Chatellier D, Jaber S, Rosselli S, Mancebo J, Sirodot M, Hilbert G, Bengler C, Richecoeur J, Gainnier M, Bayle F, Bourdin G, Leray V, Girard R, Baboi L, Ayzac L, the PROSEVA Study Group (2013) Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. doi:10.1056/NEJMoa1214103
  50. Dellamonica J, Lerolle N, Sargentini C, Hubert S, Beduneau G, Di Marco F, Mercat A, Diehl JL, Richard JCM, Bernardin G, Brochard L (2013) Effect of different seated positions on lung volume and oxygenation in acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 39:1121–1127. doi:10.1007/s00134-013-2827-x
  51. Goldhill DR, Imhoff M, McLean B, Waldmann C (2007) Rotational bed therapy to prevent and treat respiratory complications: a review and meta-analysis. *Am J Crit Care* 16:50–61 (quiz 62)
  52. Bein T, Bischoff M, Brückner U, Gebhardt K, Henzler D, Hermes C, Lewandowski K, Max M, Nothacker M, Stauding T, Tryba M, Weber-Carstens S, Wrigge H (2015) S2e guideline: positioning and early mobilisation in prophylaxis or therapy of pulmonary disorders: Revision 2015: S2e guideline of the German Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine (DGAI). *Anaesthesist* 64(Suppl 1):1–26. doi:10.1007/s00101-015-0071-1
  53. Spieth PM, Zhang H (2014) Pharmacological therapies for acute respiratory distress syndrome. *Curr*

- Opin Crit Care 20:113–121. doi:10.1097/MCC.000000000000056
54. Tang BMP, Craig JC, Eslick GD, Seppelt I, McLean AS (2009) Use of corticosteroids in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 37:1594–1603. doi:10.1097/CCM.0b013e31819fb507
  55. Thompson BT (2010) Corticosteroids for ARDS. *Minerva Anestesiol* 76:441–447
  56. Xiong B, Wang C, Tan J, Cao Y, Zou Y, Yao Y, Qian J, Rong S, Huang Y, Huang J (2016) Statins for the prevention and treatment of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Respirology*. doi:10.1111/resp.12820
  57. Morris PE, Steingrub JS, Huang BY, Tang S, Liu PM, Rhode PR, Wong HC (2012) A phase I study evaluating the pharmacokinetics, safety and tolerability of an antibody-based tissue factor antagonist in subjects with acute lung injury or acute respiratory distress syndrome. *BMC Pulm Med* 12:5. doi:10.1186/1471-2466-12-5
  58. Afshari A (2011) Evidence based evaluation of immuno-coagulatory interventions in critical care. *Dan Med Bull* 58:B4316
  59. Spragg RG, Lewis JF, Walrath H-D, Johannigman J, Bellingan G, Laterre P-F, Witte MC, Richards GA, Rippin G, Rathgeb F, Häfner D, Taut FJH, Seeger W (2004) Effect of recombinant surfactant protein C-based surfactant on the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 351:884–892. doi:10.1056/NEJMoa033181
  60. Mehta D, Bhattacharya J, Matthay MA, Malik AB (2004) Integrated control of lung fluid balance. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 287:L1081–90. doi:10.1152/ajplung.00268.2004
  61. Gao Smith F, Perkins GD, Gates S, Young D, McAuley DF, Tunnicliffe W, Khan Z, Lamb SE, BALTI-2 study investigators (2012) Effect of intravenous  $\beta$ -2 agonist treatment on clinical outcomes in acute respiratory distress syndrome (BALTI-2): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 379:229–235. doi:10.1016/S0140-6736(11)61623-1
  62. National Heart Lung and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome ARDS Clinical Trials Network, Matthay MA, Brower RG, Carson S, Douglas IS, Eisner M, Hite D, Holets S, Kallet RH, Liu KD, MacIntyre N, Moss M, Schoenfeld D, Steingrub J, Thompson BT (2011) Randomized, placebo-controlled clinical trial of an aerosolized  $\beta$ -2-agonist for treatment of acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 184:561–568. doi:10.1164/rccm.201012-2090OC
  63. Taylor RW, Zimmerman JL, Dellinger RP, Straube RC, Criner GJ, Davis K, Kelly KM, Smith TC, Small RJ, Inhaled Nitric Oxide in ARDS Study Group (2004) Low-dose inhaled nitric oxide in patients with acute lung injury: a randomized controlled trial. *JAMA* 291:1603–1609. doi:10.1001/jama.291.13.1603
  64. Lundin S, Mang H, Smithies M, Stenqvist O, Frostell C (1999) Inhalation of nitric oxide in acute lung injury: results of a European multicentre study. *The European Study Group of Inhaled Nitric Oxide*. *Intensive Care Med* 25:911–919
  65. Hsu C-W, Lee DL, Lin S-L, Sun S-F, Chang H-W (2008) The initial response to inhaled nitric oxide treatment for intensive care unit patients with acute respiratory distress syndrome. *Respiration* 75:288–295. doi:10.1159/000101478
  66. Gerlach H, Keh D, Semmerow A, Busch T, Lewandowski K, Pappert DM, Rossaint R, Falke KJ (2003) Dose-response characteristics during long-term inhalation of nitric oxide in patients with severe acute respiratory distress syndrome: a prospective, randomized, controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 167:1008–1015. doi:10.1164/rccm.2108121
  67. Afshari A, Brok J, Möller AM, Wetterslev J (2011) Inhaled nitric oxide for acute respiratory distress syndrome and acute lung injury in adults and children: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Anesth Analg* 112:1411–1421. doi:10.1213/ANE.0b013e31820bd185
  68. Afshari A, Brok J, Möller AM, Wetterslev J (2010) Inhaled nitric oxide for acute respiratory distress syndrome (ARDS) and acute lung injury in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD002787. doi:10.1002/14651858.CD002787.pub2
  69. Adhikari NKJ, Burns KEA, Friedrich JO, Granton JT, Cook DJ, Meade MO (2007) Effect of nitric oxide on oxygenation and mortality in acute lung injury: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 334:779. doi:10.1136/bmj.39139.716794.55
  70. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R, Osborn TM, Nunnally ME, Townsend SR, Reinhart K, Kleinpell RM, Angus DC, Deutschman CS, Machado FR, Rubenfeld GD, Webb S, Beale RJ, Vincent J-L, Moreno R, Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including The Pediatric Subgroup (2013) Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med* 39:165–228. doi:10.1007/s00134-012-2769-8
  71. Afshari A, Brok J, Möller AM, Wetterslev J (2010) Aerosolized prostacyclin for acute lung injury (ALI) and acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD007733. doi:10.1002/14651858.CD007733.pub2
  72. Shapiro H, Kagan I, Shalita-Chesner M, Singer J, Singer P (2010) Inhaled aerosolized insulin: a „topical“ anti-inflammatory treatment for acute lung injury and respiratory distress syndrome? *Inflammation* 33:315–319. doi:10.1007/s10753-010-9187-2
  73. Yilmaz S, Daglioglu K, Yildizdas D, Bayram I, Gumurdulu D, Polat S (2013) The effectiveness of heliox in acute respiratory distress syndrome. *Ann Thorac Med* 8:46–52. doi:10.4103/1817-1737.105719
  74. Reyes A, Roca J, Rodriguez-Roisin R, Torres A, Ussetti P, Wagner PD (1988) Effect of almitrine on ventilation-perfusion distribution in adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 137:1062–1067. doi:10.1164/ajrccm/137.5.1062
  75. B'chir A, Mebazaa A, Losser MR, Romieu M, Payen D (1998) Intravenous almitrine bismesylate reversibly induces lactic acidosis and hepatic dysfunction in patients with acute lung injury. *Anesthesiology* 89:823–830
  76. Brodie D, Bacchetta M (2011) Extracorporeal membrane oxygenation for ARDS in adults. *N Engl J Med* 365:1905–1914. doi:10.1056/NEJMct1103720
  77. Paden ML, Conrad SA, Rycus PT, Thiagarajan RR, Registry ELSO (2013) Extracorporeal life support organization registry report 2012. *ASAIO J* 59:202–210. doi:10.1097/MAT.0b013e3182904a52
  78. Karagiannidis C, Brodie D, Strassmann S, Stoelben E, Philipp A, Bein T, Müller T, Windisch W (2016) Extracorporeal membrane oxygenation: evolving epidemiology and mortality. *Intensive Care Med* 42:889–896. doi:10.1007/s00134-016-4273-z
  79. Leligdowicz A, Fan E (2015) Extracorporeal life support for severe acute respiratory distress syndrome. *Curr Opin Crit Care* 21:13–19. doi:10.1097/MCC.000000000000170
  80. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, Wilson A, Allen E, Thalanany MM, Hibbert CL, Truesdale A, Clemens F, Cooper N, Firmin RK, Elbourne D, CESAR trial collaboration (2009) Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 374:1351–1363. doi:10.1016/S0140-6736(09)61069-2
  81. Quintel M, Gattinoni L, Weber-Carstens S (2016) The German ECMO inflation: when things other than health and care begin to rule medicine. *Intensive Care Med*. doi:10.1007/s00134-016-4380-x
  82. Bein T, Grasso S, Moerer O, Quintel M, Guerin C, Deja M, Brondani A, Mehta S (2016) The standard of care of patients with ARDS: ventilatory settings and rescue therapies for refractory hypoxemia. *Intensive Care Med* 42:699–711. doi:10.1007/s00134-016-4325-4
  83. Schmidt M, Bailey M, Shelldrake J, Hodgson C, Aubron C, Rycus PT, Scheinkestel C, Cooper DJ, Brodie D, Pellegrino V, Combes A, Pilcher D (2014) Predicting survival after extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory failure. *The Respiratory Extracorporeal Membrane Oxygenation Survival Prediction (RESP) score*. *Am J Respir Crit Care Med* 189:1374–1382. doi:10.1164/rccm.201311-2023OC
  84. Zangrillo A, Landoni G, Biondi-Zoccai G, Greco M, Greco T, Frati G, Patroniti N, Antonelli M, Pesenti A, Pappalardo F (2013) A meta-analysis of complications and mortality of extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care Resusc* 15:172–178
  85. Bein T, Weber-Carstens S, Goldmann A, Müller T, Staudinger T, Brederlau J, Muellenbach R, Dembinski R, Graf BM, Wewalka M, Philipp A, Wernecke K-D, Lubnow M, Slutsky AS (2013) Lower tidal volume strategy ( $\approx$ 3 ml/kg) combined with extracorporeal CO<sub>2</sub> removal versus „conventional“ protective ventilation (6 ml/kg) in severe ARDS: the prospective randomized Xtravent-study. *Intensive Care Med* 39:847–856. doi:10.1007/s00134-012-2787-6
  86. Terragni PP, Del Sorbo L, Mascia L, Urbino R, Martin EL, Birocco A, Faggiano C, Quintel M, Gattinoni L, Ranieri VM (2009) Tidal volume lower than 6 ml/kg enhances lung protection: role of extracorporeal carbon dioxide removal. *Anesthesiology* 111:826–835. doi:10.1097/ALN.0b013e3181b764d2

# CME-Fragebogen

Teilnahme am zertifizierten Kurs auf CME.SpringerMedizin.de

- Der Teilnahmezeitraum beträgt 12 Monate, den Teilnahmeschluss finden Sie online beim CME-Kurs.
- Fragen und Antworten werden in zufälliger Reihenfolge zusammengestellt.
- Pro Frage ist jeweils nur eine Antwort zutreffend.
- Für eine erfolgreiche Teilnahme müssen 70 % der Fragen richtig beantwortet werden.

## ? Was ist ein Bestandteil der Berlin-Definition des ARDS?

- Das CPAP/PEEP-Niveau wird berücksichtigt
- Der Wedge-Druck (PCWP) beträgt mindestens 25 mm Hg
- Echokardiographischer Ausschluss einer Rechtsherzbelastung zwingend erforderlich
- Auftreten der Symptome innerhalb von 2 Wochen nach bekannter Schädigung
- Als bildgebendes Verfahren ist Computertomographie des Thorax Voraussetzung zur Diagnosestellung

## ? Welches Symptom ist typischerweise *nicht* assoziiert mit der Diagnose ARDS?

- Eingeschränkte arterielle Oxygenierung
- Plötzlicher Beginn
- Erhöhte mittlere Atemwegsdrücke
- Kardiales Lungenödem
- Erhöhte inspiratorische Plateaudrücke

## ? Wie hoch ist die Krankenhausletalität bei der Diagnose ARDS?

- Die Krankenhausletalität des milden ARDS liegt bei 10 %.
- Die Krankenhausletalität des milden ARDS liegt bei 25 %.
- Die Krankenhausletalität des moderaten ARDS liegt bei 30 %.
- Die Krankenhausletalität des schweren ARDS liegt bei 46 %.
- Die Krankenhausletalität des schweren ARDS liegt bei 70 %.

## ? Welche Auswirkung/Komplikation wird durch die Pathophysiologie des ARDS typischerweise verursacht?

- Die Surfactant-Auskleidung der Alveolen ist zerstört.
- Es kommt typischerweise zu einem Linksherzversagen.
- Es kommt zu einer Verkürzung der Diffusionsstrecke für Atemgase.
- Lungenembolien treten im Rahmen eines ARDS selten auf.
- Transpulmonale Shunt-Volumina werden reduziert.

## ? Wie kann eine beatmungsinduzierte Lungenschädigung vermieden/vermindert werden?

- Anstreben hoher Tidalvolumina
- Einstellen maximaler inspiratorischer Atemwegsdrücke
- Vermeiden von zyklischem Kollabieren der Alveolen
- Auswahl einer niedrigen Atemfrequenz
- Verwendung maximaler Sauerstoffkonzentrationen

## ? Welche Form der Beatmungstherapie sollte bei einem ARDS-Patienten angewendet werden?

- Assistierte Spontanatmung zeigt positive Effekte auf physiologische Parameter
- Eine kontrollierte Beatmung sollte immer angestrebt werden
- Anstreben hoher  $\delta$ -Druckwerte
- Anwendung der HFOV zeigt eine Reduktion der Mortalität
- Begrenzung des PEEP auf einen Maximalwert von 10 cm H<sub>2</sub>O

## ? Für den Einsatz welcher Lagerungstherapie gibt es *keine* Evidenz zur Verbesserung des Outcomes bei ARDS-Patienten?

- Bauchlage (früher Beginn)
- Sitzende Position
- Oberkörperhochlagerung von 45°
- Kontinuierliche und automatische axiale Rotationstherapie
- Bauchlage (für lange Zeitdauer)

## ? Von welcher pharmakologischen Strategie profitieren Patienten mit schwerem ARDS?

- Inhalative Anwendung hoher Dosierungen von Stickstoffmonoxid (>40 ppm)
- Frühe Gabe von aktiviertem Protein C
- Muskelrelaxation in der Frühphase
- Hochdosierte Kortikosteroids substitution
- Inhalative Anwendung von Prostazyklin

## ? Was stellt eine Indikation zur Anwendung extrakorporaler Lungensatzverfahren dar?

- Ausgeprägt invasive Beatmung seit >7 Tagen ( $F_{iO_2} > 0,9$ ; Plateaudruck > 30 cm H<sub>2</sub>O)
- Inspiratorische Plateaudrücke >25 cm H<sub>2</sub>O
- Schwere bronchiale Fisteln
- CO<sub>2</sub>-Retention >60 mm Hg
- Langfristiges Bridging zur Lungentransplantation

**?** Welche Therapiestrategie wird sowohl bei einer milden als auch einer schweren Form des ARDS sinnvollerweise angewendet?

- Extrakorporale Lungenersatzverfahren
- Nichtinvasive Beatmung
- Anwendung niedriger Tidalvolumina
- Muskelrelaxierung
- Bauchlagerung