

Internist 2012 · 53:557–566  
 DOI 10.1007/s00108-012-3018-5  
 Online publiziert: 12. April 2012  
 © Springer-Verlag 2012

#### Schwerpunktherausgeber

K. Mayer, Gießen  
 W. Seeger, Gießen

M. Hecker<sup>1</sup> · M.A. Weigand<sup>2</sup> · K. Mayer<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Medizinische Klinik II (Pneumologie/internistische Intensivmedizin),

Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Standort Gießen

<sup>2</sup> Klinik für Anaesthesiologie und Operative Intensivmedizin,

Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Standort Gießen

# Akute respiratorische Insuffizienz

**Die akute respiratorische Insuffizienz („acute respiratory distress syndrome“ (ARDS)) stellt aufgrund ihrer Komplexität und schlechten Prognose eine enorme intensivmedizinische Herausforderung dar. Trotz aller Fortschritte in Forschung und Therapie bleibt die Letalität unakzeptabel hoch. Ziel des vorliegenden Artikels ist es, Definitionen, klinische Charakteristika und die Pathogenese des ARDS kurz zu skizzieren und auf gegenwärtige Therapieoptionen und zukünftige Entwicklungen in der Behandlung des ARDS einzugehen.**

## Definition und Diagnose

Erstmals beschrieben wurde das klinische Bild eines ARDS von D.G. Ashbaugh im Jahr 1967 [4]. Er charakterisierte 12 Patienten mit vergleichbaren klinischen Befunden, z. B. mit schwerer refraktärer Hypoxämie, diffusen pulmonalen Infiltraten, akutem Erkrankungsbeginn, Dyspnoe und Zyanose, obwohl ganz unterschiedliche Erkrankungen und Ereignisse zu dem schweren Lungenschaden geführt hatten. Zusammen mit seinem Kollegen T. Petty etablierte er im Folgenden den Begriff des „adult respiratory distress syndrome“ (später „acute respiratory distress syndrome“) zur Beschreibung dieses Syndromkomplexes, zudem definierte er klinische Kriterien zur Diagnosestellung. Auch wenn diese ursprüngliche Definition die Symptome des ARDS gut erfasst, liegt eine wichtige Schwachstelle im Mangel an spezifischen Kriterien zur systematischen Identifizierung von ARDS-Patien-

ten, was u. a. für die Durchführung klinischer Studien von entscheidender Relevanz ist.

Im Jahr 1994 wurde auf der amerikanisch-europäischen Konsensuskonferenz (AECC) zum ARDS die noch heute gültige Definition eingeführt (▣ **Infobox 1**), die anhand des Oxygenierungsindex ( $p_aO_2/F_iO_2$ ) streng zwischen einem ARDS ( $p_aO_2/F_iO_2 < 200$  mmHg) und der milderen „acute lung injury“ (ALI,  $p_aO_2/F_iO_2 < 300$  mmHg) unterscheidet [5]. Die Symptome treten akut auf, sind durch eine refraktäre Hypoxämie charakterisiert und mit diffusen bilateralen Infiltraten in der Thoraxröntgenaufnahme assoziiert (▣ **Abb. 1**). Eine sichere Abgrenzung vom kardialen Lungenödem muss durch den Nachweis eines pulmonalkapillaren Verschlussdrucks  $< 18$  mmHg oder durch den Ausschluss einer Linksherzinsuffizienz unter Anwendung eines alternativen klinischen Verfahrens erfolgen.

▣ **Die Ursachen der Entstehung einer „acute lung injury“ oder einer akuten respiratorischen Insuffizienz sind vielschichtig.**

Prinzipiell kann zwischen 2 Pathomechanismen unterschieden werden: Ein direkter Lungenschaden, z. B. verursacht durch eine Pneumonie, Aspiration oder Lungenkontusion, betrifft direkt das Lungenparenchym, wohingegen bei einem indirekten Schaden der Ursprung extrapulmonal liegt (▣ **Tab. 1**). Von den aufgeführten Trigger-Erkrankungen ist die Sepsis mit dem höchsten Risiko für die Entwicklung eines ARDS assoziiert (41%); es fol-

gen Massentransfusionen (36%) und die Aspirationspneumonie (22%, [14]). Pulmonale und extrapulmonale Ursachen des Lungenversagens konvergieren trotz unterschiedlicher Auslöser durch Aktivierung verschiedener Kaskadensysteme (Gerinnung, Inflammation) und Einschwemmung wirksamer Mediatoren auf eine gemeinsame pathophysiologische Endstrecke, die zu einer relativ uniformen Schädigung der Lunge führt.

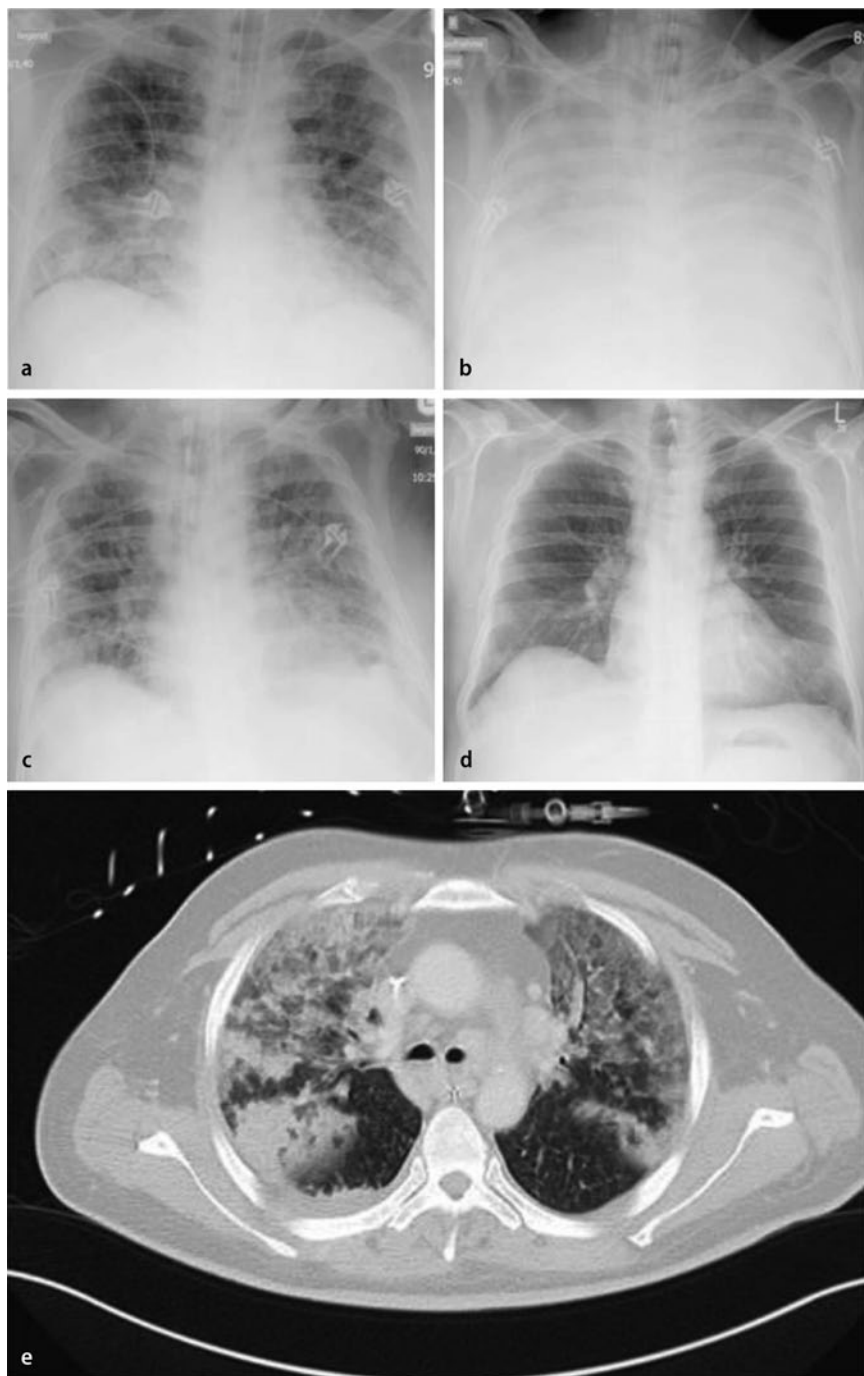
## Inzidenz und Prognose

Aufgrund von initial uneinheitlichen Definitionen sowie ätiologischen und geographischen Unterschieden ist die Inzidenz des ARDS schwer abzuschätzen. In großen Studien aus den USA und Europa

### Infobox 1 Definitionen der ALI und des ARDS nach der ARDS-Konsensuskonferenz

1. Akuter Beginn des Lungenversagens
2. Diffuse bilaterale Infiltrate in der Thoraxröntgenaufnahme
3. Ausschluss eines kardialen Lungenödems durch Nachweis eines pulmonalkapillaren Verschlussdrucks  $< 18$  mmHg oder die Anwendung eines alternativen klinischen Verfahrens zum Ausschluss einer Linksherzinsuffizienz
4. Schwere Hypoxämie:
  - ARDS:  $p_aO_2/F_iO_2 < 200$  mmHg
  - ALI:  $p_aO_2/F_iO_2 < 300$  mmHg

ALI „Acute lung injury“; ARDS „acute respiratory distress syndrome“ (akute respiratorische Insuffizienz);  $F_iO_2$  inspiratorische Sauerstoffkonzentration;  $p_aO_2$  arterieller Sauerstoffpartialdruck.



**Abb. 1** ▲ Radiologische Veränderungen im Verlauf des ARDS. **a** Bilaterale Infiltrate bei Aufnahme; **b** Tag 10: komplette Verschattung beider Lungen, Beginn der extrakorporalen Membranoxygenierung; **c** Tag 30: rückläufige Infiltrate; **d** Tag 100: Restitutio ad integrum; **e** CT-morphologische Veränderungen des ARDS. ARDS „Acute respiratory distress syndrome“ (akute respiratorische Insuffizienz). (Mit freundl. Genehmigung von Frau Prof. Dr. Krombach, Radiologie, Uniklinikum Gießen)

schwankt sie zwischen 1,5 und 88,6 Neuerkrankungen/100.000 Einwohner/Jahr [11]. Nach den Ergebnissen einer europäischen prospektiven multizentrischen Studie aus dem Jahr 2004 liegt der Anteil an ARDS-Patienten, die auf einer Intensivstation aufgenommen werden, bei 7,1%.

Legt man das Kriterium an, dass die Patienten länger als 24 h intensivmedizinisch behandelt werden müssen, erhöht sich der Wert auf 12,5% [7].

Ein besseres Verständnis der Pathophysiologie des akuten Lungenversagens, die Entwicklung neuer Therapieoptionen

und Fortschritte im Bereich der Intensiv- und Beatmungsmedizin haben die Prognose dieser Erkrankung deutlich verbessert. Lag die ARDS-assoziierte Letalität vor 20–30 Jahren noch bei 50–70%, führte v. a. die Einführung der lungenprotektiven Beatmung zu einer Reduktion der Sterblichkeit auf etwa 30–40% [22]. Trotz enormer Anstrengungen auf dem Gebiet der klinischen und experimentellen Forschung verharrte die Letalität in den letzten Jahren weiterhin auf diesem unakzeptabel hohen Niveau. Als Haupttodesursache bei ARDS-Patienten wird das Multiorganversagen angesehen, wobei die ersten 7–10 Tage nach Diagnosestellung als prognosebestimmend gelten. Innerhalb dieses Zeitraums ist etwa die Hälfte der Patienten entweder verstorben oder erfolgreich vom Respirator entwöhnt worden („weaning“). Die besten Überlebenschancen scheinen junge Traumapatienten zu haben; ihre Lungenfunktion erholt sich i. Allg. über 6–12 Monaten, wobei Residuen wie milde restriktive oder obstruktive Ventilationsstörungen, ein eingeschränkter Gasaustausch und eine herabgesetzte Diffusionskapazität bei einem Teil der Patienten persistieren [12]. Als Prädiktoren für eine gesteigerte Letalität gelten [13]:

- ein fortgeschrittenes Alter,
- nichtpulmonale Organdysfunktionen,
- eine Leberzirrhose,
- Tumorerkrankungen und
- der septische Schock.

## Pathogenese

Das Hauptcharakteristikum der ARDS-Pathogenese ist die Entwicklung eines Permeabilitätsödems aufgrund einer Schädigung der alveolokapillaren Membran. In der Akutphase kommt es durch die sukzessive Zerstörung dieser physiologischen Barriere zum Einstrom von protein- und mediatorreicher Flüssigkeit in die Alveole. So entwickeln sich ein Lungenödem und pulmonale Entzündungsinfiltrate.

Ödembedingt ist die Dehnbarkeit der Lunge – die Compliance – vermindert, eine Obliteration der pulmonalen Kapillaren wird durch eine Mikrothrombosierung und inflammatorische Vasokonstriktion verursacht. Aufgrund der eingeschränkten Surfactantproduktion und des

Hier steht eine Anzeige.



hydrostatischen Alveolarkollaps kommt es des Weiteren zu einer zunehmenden Atelektasenbildung. In ihrer Gesamtheit führen diese Prozesse zu einem ausgeprägten Missverhältnis zwischen Perfusion und Ventilation („V/Q mismatch“). Beim schweren ARDS sind 2 Extreme eines solchen „V/Q mismatch“ regelhaft zu beobachten:

- der intrapulmonale Shuntfluss (Perfusion ohne Ventilation, z. B. in Atelektasen) und
- die Totraumventilation (Ventilation ohne Perfusion, Vasokonstriktion).

Ferner kommt es im Verlauf des ARDS durch eine Hyperkapnie, Mikrothromboisierung und Vasokonstriktion häufig zur Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie mit konsekutiver rechtskardialer Dysfunktion. Dies begünstigt die Progression weiterer Organdysfunktionen.

### Epithelialer Schaden

Insbesondere durch einen direkten pulmonalen Schaden, z. B. bei Pneumonien oder einem Inhalationstrauma, wird primär das aus Typ-I- und surfactantproduzierenden Typ-II-Zellen bestehende alveolare Epithel angegriffen. Das Ausmaß des alveolaren Schadens gilt als ein wichtiger Prädiktor für die weitere Prognose des Patienten. Im Falle eines ARDS haben Läsionen des Alveolarepithels und die daraus folgende Zerstörung der epithelialen Integrität dramatische Folgen: So sind die aktive und passive Entfernung von Flüssigkeit aus dem Alveolarraum vermindert. Die Schädigung der Typ-II-Zellen führt zu einer reduzierten Surfactantproduktion und zu einem zunehmenden Alveolarkollaps. Zuletzt ist die systemische Ausbreitung von Bakterien und lokalen proinflammatorischen Mediatoren erleichtert.

### Endothelialer Schaden

Erreicht das schädigende Agens die Lunge über den Blutweg, wie es beim indirekten Lungenschaden der Fall ist, führt dies zunächst zu einer Verletzung der pulmonalen Endothelintegrität. Eine Störung der Endothelbarriere bedingt nachfolgend den Einstrom von Flüssigkeit in

Internist 2012 · 53:557–566 DOI 10.1007/s00108-012-3018-5  
© Springer-Verlag 2012

M. Hecker · M.A. Weigand · K. Mayer

## Akute respiratorische Insuffizienz

### Zusammenfassung

Die akute respiratorische Insuffizienz („acute respiratory distress syndrome“ (ARDS)) ist die klinische Manifestation eines schweren akuten Lungenschadens, dem eine Vielzahl unterschiedlicher pulmonaler und extrapulmonaler Ursachen zugrunde liegen kann. Das klinische Kardinalsymptom, die refraktäre arterielle Hypoxämie, ist Resultat der Ausbildung eines eiweißreichen Lungenödems. Ursache hierfür ist eine gesteigerte Permeabilität der alveolokapillaren Membran, die auf eine Schädigung der Barriereintegrität zurückgeht. Ein besseres Verständnis der Pathogenese ermöglichte in den letzten Jahrzehnten die Entwicklung neuer Therapieoptionen;

ein erhöhtes Überleben von ARDS-Patienten ist jedoch nur für die lungenprotektive Beatmung erwiesen. Nur wenige weitere Therapieansätze zeigen eine verbesserte Oxygenierung oder eine Reduktion der Beatmungszeit. Innovative Behandlungsstrategien, wie der Einsatz extrakorporaler Lungenersatzverfahren, haben allerdings das Potenzial, die Prognose dieser schweren Lungenerkrankung entscheidend zu verbessern.

### Schlüsselwörter

Akute respiratorische Insuffizienz · Lungenschaden · Lungenödem · Beatmung · Extrakorporale Membranoxygenierung

## Acute respiratory distress syndrome

### Abstract

Acute respiratory distress syndrome (ARDS) is the clinical manifestation of an acute lung injury caused by a variety of direct and indirect injuries to the lung. The cardinal clinical feature of ARDS, refractory arterial hypoxemia, is the result of protein-rich alveolar edema with impaired surfactant function, due to vascular leakage and dysfunction with consequently impaired matching of ventilation to perfusion. Better understanding of the pathophysiology of ARDS has led to the development of novel therapies, pharmacological strategies, and advances in mechanical ventilation. However, protective ventilation is

the only confirmed option in ARDS management improving survival, and few other therapies have translated into improved oxygenation or reduced ventilation time. The development of innovative therapy options, such as extracorporeal membrane oxygenation, have the potential to further improve survival of this devastating disease.

### Keywords

Acute respiratory distress syndrome · Lung injury · Pulmonary edema · Respiration, artificial · Extracorporeal membrane oxygenation

die Alveole. Auf eine entzündungsinduzierte Aktivierung von Endothelzellen folgt eine gesteigerte endotheliale Proteinbiosynthese verbunden mit einer Modifikation der Oberflächenrezeptoren und Adhäsionsmoleküle als Reaktion auf Mikroben, Zytokine oder oxidativen Stress. Dies erleichtert die Rekrutierung von Leukozyten, deren Akkumulation in der pulmonalen Strombahn und letztlich die Invasion in die Alveole. In der Folge kommt es zur verstärkten Produktion von proinflammatorischen Mediatoren [Tumor-Nekrose-Faktor(TNF)- $\alpha$ , Interleukin(IL)-1], Sauerstoffradikalen und Proteasen, die den Lungenschaden auslösen oder aggravieren können.

## Neutrophile Granulozyten und Entzündungsmediatoren

Neutrophile Granulozyten gelten als Schlüsselzellen des ARDS-assoziierten Entzündungsprozesses. Analysen von histologischen Lungenproben oder die bronchoalveoläre Lavage von ARDS-Patienten zeigen eine signifikante Akkumulation von Neutrophilen in den Alveolen; deren Anzahl korreliert in vielen Fällen mit dem Ausmaß des Lungenschadens. Initial als sinnvolle Abwehrmaßnahme gegen pulmonal invadierende Mikroorganismen konzipiert, führt im Verlauf die zunehmende Produktion und Sekretion von proinflammatorischen Mediatoren, freien Sauerstoffradikalen und Proteasen durch die Vielzahl alveolar akkumulierter

Hier steht eine Anzeige.



**Tab. 1** Häufige Ursachen der „acute lung injury“ und akuten respiratorischen Insuffizienz

Direkter Schaden	Indirekter Schaden
Pneumonie	Schwere Sepsis
Aspiration von Magensaft	Schock
Lungenkontusion	Pankreatitis
Beinaheertrinken	Verbrennungen
Inhalationstrauma	Massentransfusion
Fettembolie	Medikamente (Opiate)
Reperfusionsoedem	Verbrauchskoagulopathie

neutrophiler Granulozyten zu einer ausgedehnten pulmonalen Schädigung. Die durch Neutrophile verursachte Entzündungsreaktion kann somit nicht nur als Folge, sondern gleichfalls als Ursache eines akuten Lungenschadens angesehen werden. Die Tatsache, dass auch Patienten mit schwerer Neutropenie ein ausgeprägtes ARDS entwickeln können, unterstützt jedoch die Theorie, dass noch weitere, von der Neutrophileninvasion unabhängige Pathomechanismen bedeutsam sind.

### » Die Anzahl der Neutrophilen korreliert häufig mit dem Ausmaß des Lungenschadens

Nicht nur neutrophile Granulozyten, sondern auch Makrophagen, Lymphozyten oder Zellen des Alveolarepithels führen beim ARDS durch die Produktion eines hochpotenten Zytokingemischs, das u. a. aus TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 und IL-8 besteht, und durch Eikosanoide zur Entwicklung und Aufrechterhaltung einer komplexen pulmonalen Entzündungsreaktion.

### Beatmungsinduzierter Lungenschaden

Eine Sonderform des akuten Lungenversagens stellt der iatrogen durch maschinelle Beatmung einer meist vorgeschädigten Lunge induzierte Lungenschaden [„ventilator-induced lung injury“ (VILI)] dar. Durch eine maschinelle Beatmung mit hohen Spitzendrücken und Tidalvolumina kann ein Lungenschaden ausgelöst werden, der als unabhängiger Risikofaktor für die Initiierung oder Aggravierung einer ALI bzw. eines ARDS gilt [8].

Hinsichtlich der ursächlichen Pathomechanismen wurden bislang 4 Hypo-

thesen formuliert, die sich klinisch nur schwer unterscheiden lassen:

- Lungenschädigungen durch hohe Atemzugvolumina (*Volutrauma*) führen durch eine Überdehnung der Alveolarwand zu diffusen Alveolarschäden.
- Hohe Beatmungsdrücke gehen ebenfalls oft mit einer unphysiologischen Überdehnung der Alveolen und konsekutiven Schädigung einher. Ferner steigt das Risiko der Entwicklung eines *Barotraumas* (Pneumothorax, Hautemphysem) bei hohen Beatmungsdrücken deutlich an.
- Durch das repetitive Öffnen und Schließen kollabierter Lungenabschnitte (*Atelektrauma*) entstehen Scherkräfte.
- Die o. g. mechanischen Veränderungen induzieren durch die Stimulation mechanosensitiver zellulärer Reaktionswege die Entwicklung einer pulmonalen Entzündungsreaktion, die mit der Ausschüttung proinflammatorischer Mediatoren einhergeht (*Biotrauma*).

### Wege aus der Entzündung: Reparatur oder Fibrose?

In der frühen Phase des ARDS imponiert das Bild eines diffusen alveolaren Schadens mit einer ausgeprägten Verletzung des Alveolarepithels und hyaliner Membranen in den Alveolen. Vermittelt durch Wachstumsfaktoren wie:

- den „granulocyte macrophage colony-stimulating factor“ (GM-CSF),
- den „fibroblast growth factor“ (FGF),
- den „vascular endothelial growth factor“ (VEGF) und
- den „keratinocyte growth factor“ (KGF)

wird die Integrität der alveolar-endothelialen Schranke wiederhergestellt. Eine Auflösung der Entzündungsreaktion wird u. a. durch regulatorische T-Lymphozyten und Resolvine, eine neue Klasse von Lipidmediatoren, aktiv gesteuert. Sie terminieren die Invasion der Neutrophilen und führen zu einer Akkumulation von Makrophagen, die den Detritus abräumen. Diese Mechanismen können zur vollständigen Wiederherstellung der Lungenstruktur und -funktion führen. Ein Versagen ist dagegen mit einer verlängerten Exposition gegenüber proinflammatorischen und profibrotischen Mediatoren wie dem „transforming growth factor“ (TGF)  $\beta$  oder Activin A verbunden, was eine Proliferation von Fibroblasten und somit einen fibrotischen Umbau der Lunge zur Folge haben kann.

### Therapie

Integraler Bestandteil der ARDS-Therapie ist weiterhin ein differenziertes Beatmungsregime, das mit supportiven Ansätzen kombiniert wird. Die in den letzten Jahren immer leistungsstärker gewordenen extrakorporalen Oxygenierungssysteme können ferner zu einer entscheidenden Erweiterung der Behandlungsmöglichkeiten führen.

### Maschinelle Beatmung

Die maschinelle Beatmung ist heute der Hauptbestandteil jeder ARDS-Therapie. Im *historischen Ansatz* wurde noch versucht, durch hohe Atemzugvolumina und konsekutiv hohe Beatmungsdrücke eine ausreichende Oxygenierung zu gewährleisten. Die im Jahr 2000 vorgestellte ARDS-Network-Studie [3] wartete dagegen mit dem Konzept einer *lungenprotektiven Beatmung* auf, einem Meilenstein in der Geschichte der Beatmungsmedizin, der einen Paradigmenwechsel einläutete. In dieser entscheidenden Arbeit konnte in der Gruppe mit einem niedrigen Atemzugvolumen von 6 ml/kg idealisiertes KG und einem Beatmungsspitzen-druck <30 cm H<sub>2</sub>O eine signifikante Reduktion der 28-Tageletalität von 40% auf 31% nachgewiesen werden. Als Vergleich diente eine Kohorte von Patienten, die traditionell mit relativ hohen Atemzugvolu-

## Infobox 2 Lungenprotektive Beatmung des ARDS-Patienten

- Niedriges Tidalvolumen (6 ml/kg idealisiertes Körpergewicht)
- PEEP-Niveau nach der Tabelle des ARDS Network
- Beatmungsspitzenndruck  $<30$  cm H<sub>2</sub>O
- Möglichst niedriger F<sub>I</sub>O<sub>2</sub>
- Permissive Hyperkapnie

ARDS „Acute respiratory distress syndrome“ (akute respiratorische Insuffizienz); F<sub>I</sub>O<sub>2</sub> inspiratorische Sauerstoffkonzentration; PEEP positiver endexpiratorischer Druck.

mina von 12 ml/kg idealisiertes KG beatmet wurde. Seit dieser Studie gilt die lungenprotektive Beatmung als Goldstandard in der ARDS-Therapie (■ **Infobox 2**).

### » Funktionell verfügt der ARDS-Patient nur noch über die Lunge eines Kleinkinds

Als pathophysiologische Grundlage gilt das „baby lung concept“: Da beim ARDS ein ausgeprägter Alveolarkollaps in einigen Lungenarealen (Atelektasen) besteht und eine Konsolidierung von Lungengewebe durch alveolare Flüssigkeitsansammlungen erfolgt, machen die normal ventilerten Lungenanteile nur noch 20–30% der physiologischen Gasaustauschfläche aus – sinnbildlich verfügt der ARDS-Patient funktionell nur noch über die Lunge eines Kleinkinds, für die eher niedrige Tidalvolumina adäquat sind. Die enorme Inhomogenität der ARDS-Lunge, also das Nebeneinander von relativ gesunden und stark geschädigten bzw. kollabierten Anteilen, birgt bei der Applikation zu hoher Tidalvolumina und Spitzen drücke immer die Gefahr von Baro- und Biotraumata.

Die Applikation niedriger Atemzugvolumina kann potenziell zu einer Hyperkapnie führen, die in einem gewissen Rahmen tolerabel ist (*permissive Hyperkapnie*, pH  $>7,2$ ; pCO<sub>2</sub>  $<70$  mmHg). Zunehmend gibt es Hinweise, dass der lungenprotektive Effekt der ARDS-Beatmung durch die Applikation *ultraprotektiver Beatmungsregime* mit einem Tidalvolumen von 4 ml/kgKG noch weiter gesteigert werden könnte.

Hier steht eine Anzeige.

 Springer



**Abb. 3** ▲ Pumpenfreie extrakorporale Lungenunterstützung („interventional lung assist“) bei einem Patienten mit akuter respiratorischer Insuffizienz

**Abb. 2** ◀ Extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) bei einem Patienten mit akuter respiratorischer Insuffizienz

Auf der anderen Seite sind die Konzepte „open the lung“ und „keep the lung open“ Gegenstand kontroverser Diskussionen. Ihnen liegt die Vorstellung zugrunde, durch die Anwendung von Rekrutierungsmanövern, also die kurzfristige Applikation hoher Beatmungsdrücke von 60–80 cm H<sub>2</sub>O beim Lachmann-Manöver, Atelektasen zu öffnen, diese dann durch einen individuell titrierten positiven endexpiratorischen Druck (PEEP) offen zu halten und somit die Oxygenierung zu verbessern. Auch aufgrund der nicht unerheblichen Nebenwirkungen (Barotrauma) konnte bislang kein Überlebensvorteil für die Anwendung von Rekrutierungsmanövern gezeigt werden. Nicht belegt ist zudem die Überlegenheit eines hohen PEEP zum Offenhalten der Atemwege gegenüber einem niedrigeren PEEP [6].

Ein Nutzen der Hochfrequenzbeatmung [“high-frequency oscillation ventilation“ (HFOV)] oder der Jet-Beatmung beim erwachsenen ARDS-Patienten konnte in größeren Studien bislang ebenfalls nicht nachgewiesen werden.

Die Bauchlage („proning“) kann als Rekrutierungsmanöver der dorsalen Lungengareale angesehen werden, die nach Drehung des Patienten auf den Bauch besser ventiliert werden. Oft ist unmittelbar ein positiver Effekt auf die Oxygenierung zu beobachten, der sich jedoch in vielen Studien nicht in einer Reduktion der Letalität widerspiegelt. Lediglich in einer Metaanalyse konnte für die Subgruppe mit schwerem ARDS ein Überlebensvorteil durch Bauchlagerung gezeigt werden [2].

### Flüssigkeitsmanagement

Ein weiteres kontrovers diskutiertes Thema ist das optimale Management des Flüssigkeitshaushalts von ARDS-Patienten. Grundsätzlich werden 2 konträre Ansätze diskutiert: Einerseits soll durch ein restriktives Flüssigkeitsmanagement das Ausmaß des Lungenödems reduziert und somit die Oxygenierung verbessert werden. Andererseits soll eine liberale Volumengabe mittels Erhöhung des Herzzeitvolumens eine bessere Organperfusion und Sauerstoffversorgung sicherstellen.

Im „Fluid and Catheter Treatment Trial“ (FACTT) des amerikanischen ARDS Network wurden beide Konzepte verglichen [23]. Zwar zeigte sich kein Letalitätsunterschied, jedoch wiesen Patienten mit restriktiver Volumentherapie einen besseren Oxygenierungsindex auf und verblieben kürzere Zeit auf der Intensivstation. Dem FACTT lag allerdings ein komplexer Algorithmus zugrunde, mit dem eine ausreichende Organperfusion und v. a. Nierenfunktion erhalten werden sollte. Einschränkungen gelten auch für Patienten mit schwerem septischem Schock, für die in den ersten Stunden eine zielgerichtete liberalere Volumentherapie empfohlen werden kann („early goal-directed therapy“; [19]).

Die Entscheidung, ob bei einem septischen ARDS-Patienten eher eine liberale oder restriktive Volumengabe erfolgen sollte, muss sich am aktuellen Status des Patienten orientieren. Ein erweitertes Monitoring kann zur Abschätzung des Volumenstatus mittels zentralem Venendruck, Pulmonalkatheter, PiCCO®-System oder Echokardiographie hilfreich sein, führ-

te jedoch in Studien zu keinem Überlebensvorteil.

## Inhalative Vasodilatoren

Ein interessanter Ansatz der pharmakologischen ARDS-Therapie ist die inhalative Applikation selektiver Vasodilatoren der pulmonalen Gefäßstrombahn. Durch eine gesteigerte Durchblutung ventilierter Areale werden die intrapulmonale Shuntperfusion und die pulmonale Hypertonie verringert, was sich in einer verbesserten Oxygenierung widerspiegelt. In großen Studien wurde bislang der Effekt von 2 inhalativen Vasodilatoren – Stickstoffmonoxid (NO) und Prostaglandin I<sub>2</sub> – an ARDS-Patienten getestet [1, 15, 21]. Trotz der zumindest temporär verbesserten Oxygenierung konnte für keine Substanz eine Reduktion der Letalität nachgewiesen werden. Von einem routinemäßigen Einsatz inhalativer Vasodilatoren muss daher gegenwärtig abgeraten werden. In Einzelfällen einer schweren refraktären Hypoxämie kann die Anwendung jedoch als Rettungsmaßnahme gerechtfertigt sein.

## Supportive Pharmakotherapie

Seit Jahren wird frustriert versucht, durch größtenteils antiinflammatorisch oder antioxidativ wirkende Pharmaka die Prognose des ARDS zu verbessern. Am besten untersucht ist bislang der Einsatz von Glukokortikoiden. Hervorzuheben ist in diesem Zusammenhang eine große randomisierte, placebokontrollierte Studie des ARDS Network aus dem Jahr 2006, in der mit dem Einsatz von Methylprednisolon zwar eine Verbesserung der Oxygenierung, aber keine Reduktion der Letalität erreicht wurde [20]. Ähnlich negativ sieht die Studienlage in Bezug auf antioxidativ wirkende Substanzen wie N-Acetylcystein oder Albumin, entzündungshemmendes Pentoxifyllin oder die exogene Surfactantsubstitution aus.

➤ **Ebenfalls keinen Nutzen zeigte die inhalative oder i.v.-Applikation von  $\beta_2$ -Mimetika.**

Zwar konnte in kleinen Studien die Lungenödembildung reduziert werden, in

einer großen multizentrischen Studie aber wurde sogar eine Zunahme der Sterblichkeit beobachtet [10]. Eine ebenfalls kürzlich erschienene und kontrovers diskutierte Arbeit postuliert den Einsatz von Muskelrelaxanzien in der Frühphase des ARDS zur Ermöglichung einer schonenderen Beatmung [16]. Hinsichtlich der Ernährung von ARDS-Patienten muss auf die vom ARDS Network initiierte EDEN-OMEGA-Studie hingewiesen werden, bei der die enterale Bolusgabe von Eikosa-pentaensäure,  $\gamma$ -Linolensäure und Antioxidanzien zu einer Verschlechterung des Patientenzustands führte [18]. Insbesondere das Design dieser Studie ist jedoch umstritten [9]. So wurde anstelle der bis dahin untersuchten kontinuierlichen Zufuhr die Bolusgabe angewendet, zudem wurden Lipide mit Proteinen verglichen.

## Extrakorporale Lungenunterstützung

Das Verfahren der extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) als komplettes Lungenersatzverfahren wird bereits seit >3 Jahrzehnten an spezialisierten Zentren zur Therapie des schweren ARDS vorgehalten. Über in jeweils 2 große Körpervenen eingebrachte Kanülen pumpt das ECMO-System kontinuierlich Blut durch einen Membranoxygenator, der eine vollständige Oxygenierungsleistung und Kohlendioxidelimination ermöglicht (➤ **Abb. 2**). Die erkrankte Lunge wird somit ersetzt und kann unter Beatmung mit niederfrequenten kleinen Tidalvolumina ausheilen. War die Anwendung der ECMO in den Anfangsjahren noch mit schwerwiegenden Komplikationen behaftet, hat der rasante technische Fortschritt der letzten Jahre die Entwicklung von sichereren, mit Zentrifugalpumpen betriebenen ECMO-Systemen ermöglicht. Die prospektive, randomisierte „Conventional-Ventilation-or-ECMO-for-Severe-Adult-Respiratory-Failure (CESAR)-Studie zeigte im Vergleich zur konventionellen Beatmung erstmals einen signifikanten Überlebensvorteil von ARDS-Patienten in der ECMO-Gruppe, die ausnahmslos in einem spezialisierten Zentrum behandelt worden waren [17]. Trotz berechtigter Kritik am Studiendesign und an der praktischen Umsetzung lässt

diese Studie den Einsatz der ECMO bei schwersten ARDS-Fällen in einem neuen Licht erscheinen: Die Entwicklung zeigt weg vom experimentellen Rettungsverfahren und hin zu einer etablierten neuen Säule der ARDS-Therapie in spezialisierten Zentren.

Erwähnt sei an dieser Stelle auch die neue Technik der pumpenfreien extrakorporalen Lungenunterstützung [„interventional lung assist“ (iLA); ➤ **Abb. 3**] mithilfe einer Diffusionsmembran, die in einen arteriovenösen Shunt integriert ist, gelingt hier eine zuverlässige Kohlendioxidelimination (keine Oxygenierung). Durch diese Kohlendioxidelimination wird eine (ultra-)protektive Beatmung oft erst ermöglicht. Eine pumpengetriebene venovenöse Weiterentwicklung dieser Technik stellt das iLA-active®-System dar. Retrospektive Kohortenuntersuchungen belegen die Effektivität des iLA-Verfahrens, die Ergebnisse prospektiver Studien stehen dagegen derzeit noch aus.

## Fazit für die Praxis

- Das Leitsymptom des ARDS ist ein nichtkardial bedingtes Lungenödem, das durch eine Permeabilitätsstörung der alveolokapillaren Membran bedingt ist und eine schwere Hypoxämie zur Folge hat.
- Die Ursachen sind vielfältig. Am häufigsten tritt ein ARDS im Rahmen einer Pneumonie oder Sepsis auf.
- Die lungenprotektive Beatmung mit kleinen Tidalvolumina und niedrigen Spitzendrücken ist bislang das einzige therapeutische Verfahren mit positivem Einfluss auf die Letalität.
- Aufgrund einer mangelnden Reduktion der Sterblichkeit kann derzeit kein pharmakologischer Ansatz als Routineverfahren in der ARDS-Therapie empfohlen werden.
- Ein passagerer Lungenersatz mithilfe moderner Systeme zur extrakorporalen Membranoxygenierung hat das Potenzial, die Prognose des schweren ARDS zukünftig entscheidend zu verbessern.

## Korrespondenzadresse



**Prof. Dr. K. Mayer**  
Medizinische Klinik II (Pneumologie/internistische Intensivmedizin), Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Standort Gießen  
Klinikstr. 33, 35392 Gießen  
konstantin.mayer@innere.med.uni-giessen.de

**Interessenkonflikt.** Der korrespondierende Autor weist für sich und seine Koautoren auf folgende Beziehungen hin: Dr. Konstantin Mayer erhielt in den letzten 3 Jahren Honorare für produktneutrale Vorträge von Abbott, Baxter, B. Braun, Fresenius Kabi und Nestlé.

## Literatur

1. Abraham E, Baughman R, Fletcher E et al (1999) Liposomal prostaglandin E1 (TLC C-53) in acute respiratory distress syndrome: a controlled, randomized, double-blind, multicenter clinical trial. TLC C-53 ARDS Study Group. *Crit Care Med* 27:1478–1485
2. Abroug F, Ouanes-Besbes L, Dachraoui F et al (2011) An updated study-level meta-analysis of randomised controlled trials on proning in ARDS and acute lung injury. *Crit Care* 15:R6
3. ARDS Network (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
4. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL et al (1967) Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 2:319–323
5. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL et al (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
6. Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N et al (2004) Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 351:327–336
7. Brun-Buisson C, Minelli C, Bertolini G et al (2004) Epidemiology and outcome of acute lung injury in European intensive care units. Results from the ALIVE study. *Intensive Care Med* 30:51–61
8. Dreyfuss D, Soler P, Basset G et al (1988) High inflation pressure pulmonary edema. Respective effects of high airway pressure, high tidal volume, and positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis* 137:1159–1164
9. Felbinger TW, Weigand MA, Mayer K (2012) Supplementation in acute lung injury. *JAMA* 307:144 (Erwiderung der Autoren: 145–146)
10. Gao Smith F, Perkins GD, Gates S et al (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
11. Goss CH, Brower RG, Hudson LD et al (2003) Incidence of acute lung injury in the United States. *Crit Care Med* 31:1607–1611
12. Herridge MS, Cheung AM, Tansey CM et al (2003) One-year outcomes in survivors of the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 348:683–693
13. Herridge MS, Tansey CM, Matte A et al (2011) Functional disability 5 years after acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 364:1293–1304
14. Hudson LD, Milberg JA, Anardi D et al (1995) Clinical risks for development of the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 151:293–301
15. Michael JR, Barton RG, Saffle JR et al (1998) Inhaled nitric oxide versus conventional therapy: effect on oxygenation in ARDS. *Am J Respir Crit Care Med* 157:1372–1380
16. Papazian L, Forel JM, Gacouin A et al (2010) Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 363:1107–1116
17. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R et al (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
18. Rice TW, Wheeler AP, Thompson BT et al (2011) Enteral omega-3 fatty acid, gamma-linolenic acid, and antioxidant supplementation in acute lung injury. *JAMA* 306:1574–1581
19. Rivers E, Nguyen B, Havstad S et al (2001) Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 345:1368–1377
20. Steinberg KP, Hudson LD, Goodman RB et al (2006) Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 354:1671–1684
21. Walrath D, Schneider T, Pilch J et al (1993) Aerosolised prostacyclin in adult respiratory distress syndrome. *Lancet* 342:961–962
22. Wheeler AP, Bernard GR (2007) Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome: a clinical review. *Lancet* 369:1553–1564
23. Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR et al (2006) Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med* 354:2564–2575



springermedizin.de

### Dossier DGIM 2012

Der 118. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin fand dieses Jahr unter dem Leitthema „Krankheit, Gene und Umwelt“ statt. Spannende Berichte, Interviews und Videos zu den Hauptthemen Adipositas, Genetische Diagnostik, Herzinsuffizienz, Multimorbidität im Alter und Onkologie des Verdauungstraktes haben wir für Sie in diesem Dossier zusammengetragen:

► [www.springermedizin.de/dgim-2012](http://www.springermedizin.de/dgim-2012)