

# ARDS – Ein Update – Teil 1: Epidemiologie, Pathophysiologie und Diagnostik

Rolf Dembinski, Frank Mielck



Quelle: KH Krauskopf.

Das akute Lungenversagen (Acute respiratory Distress Syndrome, ARDS) ist inzwischen seit mehr als 50 Jahren als schwerwiegende Komplikation unterschiedlicher Grunderkrankungen gefürchtet [1]. Häufig leiden ARDS-Patienten langfristig unter schwerwiegenden Beeinträchtigungen – auch nach primär erfolgreicher Therapie. Der erste Teil dieses Updates gibt einen aktualisierten Überblick zu Definition, Epidemiologie und Pathophysiologie des ARDS.

## Einleitung

Die wissenschaftliche Auseinandersetzung mit der Epidemiologie, Pathophysiologie und Therapie des ARDS bleibt aufgrund der noch immer eher unspezifischen Definitionskriterien weiterhin schwierig. Insbesondere für die Untersuchungen erwünschter und unerwünschter Effekte maschineller Beatmung hat das ARDS jedoch in den letzten 30 Jahren eine Schlüsselstellung eingenommen: So entstammen viele heute allgemeingültige Empfehlungen zur Beatmungstherapie der Untersuchung von ARDS-Patienten. Gleichzeitig konnte die Letalität durch die Optimierung der Beatmungstherapie deutlich reduziert werden. Auch die weitreichenden Entwicklungen extrakorporaler Gasaustauschverfahren sind im Wesentlichen durch die klinische Notwendigkeit des Einsatzes beim

ARDS getriggert worden. Entgegen diesen Fortschritten hat sich bis heute kein relevanter pharmakologischer Therapieansatz finden lassen.

### Merke

**Neuere Untersuchungen belegen: Auch nach primär erfolgreicher Therapie leiden ARDS-Patienten häufig langfristig unter schwerwiegenden physischen und neuropsychologischen Beeinträchtigungen.**

## Definition

Bei der Erstbeschreibung des ARDS im Jahr 1967 führte der Chirurg David Ashbaugh eine akute Tachypnoe, eine Hypoxämie und einen Abfall der Compliance als typische Symptome auf. Seither gab es immer wieder Versuche,

die wegweisenden Befunde in Form einer sowohl klinisch als auch wissenschaftlich adäquaten Definition zusammenzuführen – möglichst in Zusammenhang mit der komplexen Pathophysiologie [2].

## Murray-Score

Ein Beispiel hierfür ist die von John Murray und Mitarbeitern im Jahre 1988 veröffentlichte Definition: Das Ausmaß der Infiltrate im Thorax-Röntgenbild und die Höhe des Horowitz-Quotienten  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ , des positiven endexpiratorischen Drucks (PEEP) und der Lungen-Compliance wurden in einem Punktesystem bewertet. Der Gesamtscore daraus bestimmte die Definition des ARDS [3]. In ihrer Arbeit gingen die Autoren nicht nur auf verschiedene Grunderkrankungen als mögliche Ursache ein. Vielmehr diskutierten sie auch verschiedene pathophysiologische Mechanismen wie eine primär epitheliale oder endotheliale Lungenschädigung als Ursache. Der als Murray-Score bekannt gewordene Lung Injury Score diente danach in vielen Studien nicht nur der Definition, sondern auch der Abschätzung des Schweregrades des ARDS.

## Amerikanisch-europäische Konsensuskonferenz

Einige Jahre später wurden im Rahmen einer amerikanisch-europäischen Konsensuskonferenz ARDS-Kriterien vereinbart. Diese erlaubten zusätzlich zu den klinischen und radiologischen Befunden eine Abgrenzung des ARDS zum primär kardiogen bedingten Lungenödem [4]. Zudem wurde eine Schweregradeinteilung implementiert: Entsprechend der Schwere der Oxygenierungsstörung wurde unterschieden zwischen

- einer leichteren Form, dem Acute Lung Injury (ALI) und
- einer schwereren Form, dem eigentlichen ARDS.

Diese erste, von verschiedenen Fachgesellschaften konsentrierte Definition galt bis vor wenigen Jahren als Standard.

## Berlin-Definition

Abgelöst wurde die Definition der amerikanisch-europäischen Konsensuskonferenz durch eine Überarbeitung eines Expertengremiums, die sog. Berlin-Definition [5]. Wichtige Änderungen in dieser Definition aus dem Jahre 2012 sind

- die Verknüpfung mit spezifischen direkten und indirekten Risikofaktoren,
- die Spezifizierung des akuten Beginns sowie
- die Einteilung in 3 Schweregrade (► **Tab. 1**).

### Merke

**Die sog. Berlin-Definition wird seit ihrer Publikation im Jahre 2012 allgemein als Definition des ARDS akzeptiert.**

## Problematik der Definition

Trotz dieser unbestrittenen Fortschritte bleibt es schwierig, ein Syndrom, das sich auf dem Boden unterschiedlicher Grunderkrankungen mit unterschiedlicher Dynamik entwickeln kann, eigenständig zu definieren [6]. Messtechnische Probleme, die sich auf die Diagnosestellung auswirken, sind unter „Info – Einfluss der Beatmung“ dargestellt.

### INFO

#### Einfluss der Beatmung

Die Analyse der bildgebenden Verfahren lässt nicht immer eine sichere Differenzierung von pulmonalen Infiltraten, Stauungszeichen und Dystelektasen zu. Deshalb bestimmt häufig allein das Ausmaß der Gasaustauschstörung über die Diagnose. Der hierfür vorgesehene Horowitz-Quotient ist jedoch in hohem Maße von der Einstellung der maschinellen Beatmung abhängig: So lässt sich die Oxygenierung einerseits auch oberhalb des geforderten PEEP von 5  $\text{cmH}_2\text{O}$  erheblich beeinflussen. Zum anderen ergeben sich bei Veränderung der  $\text{FiO}_2$  allein durch die Bildung von Resorptionsatelektasen regelhaft unterschiedliche  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Quotienten. Schließlich führen Lagerungsmaßnahmen häufig zu einer erheblichen Verbesserung des Gasaustausches, ohne dass deren Einsatz in der Definition berücksichtigt wird.

Daneben muss zumindest im weltweiten Vergleich auch die unterschiedliche Versorgungslage im Hinblick auf Beatmungskapazitäten, Versorgungsqualität und Versorgungsstrategien berücksichtigt werden: Stehen in Entwicklungsländern z.B. keine ausreichenden Bettenkapazitäten oder Blutgasanalytoren zur Verfügung oder werden therapielimitierende Entscheidungen strikter getroffen, wird die Inzidenz des ARDS zwangsläufig niedriger sein [7]. Vielversprechend sind in diesem Zusammenhang z.B.

- Untersuchungen zur Validierung einer  $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ -Ratio als Ersatz für den Horowitz-Quotienten [8] und
- die Nutzung der Lungensonografie zur Diagnostik von Infiltraten als Ersatz für radiologische Befunde [9].

Schließlich ist die Inzidenz des ARDS auch von der Beatmungsstrategie abhängig: Aufgrund des ventilatorinduzierten Lungenschadens hat diese einen wesentlichen Einfluss auf die Entwicklung der ARDS-Inzidenz (s. Abschnitt „Inzidenz“).

Es ist daher nicht verwunderlich, dass epidemiologische Untersuchungen wie die internationale Studie LUNG SAFE zeigen, dass das ARDS häufig nicht als solches erkannt wird [10].

► **Tab. 1** Die Berlin-Definition des ARDS [5].

Kriterien	Spezifizierung
Beginn	innerhalb einer Woche nach Auftreten von Risikofaktoren oder neuer oder zunehmender respiratorischer Symptome
radiologische Befunde	bilaterale Infiltrate in Röntgen- oder CT-Aufnahmen – nicht gänzlich erklärt durch Pleuraergüsse, Atelektasen oder Rundherde
Ursache des Lungenödems	nicht gänzlich erklärt durch Herzinsuffizienz oder Hypervolämie; eine Objektivierung (z. B. durch Echokardiografie) ist erforderlich, wenn keine Risikofaktoren vorliegen
Ausmaß der Hypoxie	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mild: <math>\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 = 201\text{--}300</math> mmHg mit PEEP oder CPAP <math>\geq 5</math> cmH<sub>2</sub>O</li> <li>▪ moderat: <math>\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 = 101\text{--}200</math> mmHg mit PEEP <math>\geq 5</math> cmH<sub>2</sub>O</li> <li>▪ schwer: <math>\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 &lt; 100</math> mmHg mit PEEP <math>\geq 5</math> cmH<sub>2</sub>O</li> </ul>
Risikofaktoren	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ direkt: Pneumonie, Aspiration, Inhalationstrauma, Lungenkontusion, pulmonale Vaskulitis, Beinahe-Ertrinken</li> <li>▪ indirekt: nicht pulmonale Sepsis, Trauma, Pankreatitis, Verbrennungen, nicht kardiogener Schock, Intoxikationen, Massentransfusion</li> </ul>

paO<sub>2</sub>: arterieller Sauerstoff-Partialdruck, FiO<sub>2</sub>: inspiratorische Sauerstofffraktion, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>: Horowitz-Quotient, CPAP: kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck (nichtinvasive Beatmung), PEEP: positiver endexpiratorischer Druck (invasive Beatmung)

### Merke

Die milde Form des ARDS wird in bis zu 49% und die schwere in bis zu 22% von den behandelnden Ärzten nicht als ARDS erkannt [10].

## Epidemiologie

### Inzidenz

Aufgrund der Unschärfe der Definitionskriterien variieren die Angaben zur Häufigkeit des akuten Lungenversagens mitunter erheblich. Zudem ist die Anzahl von ARDS-Patienten bezogen auf die Gesamtbevölkerung, die eigentliche Inzidenz, meist nicht möglich – denn i. d. R. können nicht alle versorgenden Krankenhäuser in entsprechende Studien einbezogen werden. Einen Glücksfall stellt diesbezüglich die Untersuchung der Epidemiologie des ALI und des ARDS von 2005 nach den damaligen Definitionskriterien im US-amerikanischen King County dar: Es handelt sich hier um eine geografisch isolierte Region, die eine Behandlung von ARDS-Patienten außerhalb des Countys unwahrscheinlich macht. So erlaubte der Einschluss aller 18 Krankenhäuser des Countys eine ungewöhnlich sichere Aussage zur Inzidenz des ARDS bezogen auf die 1,74 Mio. Einwohner dieser Region [11]. Frühere Studien hatten Inzidenzen von 18–34 für das ALI und 14–28 für das schwere ARDS ergeben [12, 13] – nun fanden sich interessanterweise deutlich höhere Ergebnisse.

### Merke

Die Studie im US-amerikanischen King County ergab Inzidenzen von 79 für das ALI bzw. 59 für das ARDS pro 100 000 Einwohner und Jahr [11].

Die Frage, ob sich die Inzidenz des ARDS seither verändert hat, lässt sich nicht sicher beantworten. Eine US-amerikanische Studie im Olmsted County, Minnesota, zeigte über einen 8-jährigen Zeitraum (2001–2008) eine

signifikante Reduktion der Inzidenz von 82 auf 39 ARDS-Fälle pro 100 000 Einwohner und Jahr [14]. Dagegen ergab eine Analyse der isländischen ARDS-Fälle über 23 Jahre (1988–2010) einen Anstieg der Inzidenz von 4 auf 10 [15]. Möglicherweise muss bei dieser Betrachtung zwischen der Inzidenz des ambulant und des im Krankenhaus erworbenen ARDS differenziert werden. So kam die rückläufige Inzidenz in der US-amerikanischen Studie allein durch einen Rückgang der 48 Stunden nach Krankenhausaufnahme diagnostizierten Fälle zustande. Während des Studienzeitraums wurde eine frühzeitige lungenprotektive Behandlungsstrategie von Patienten mit Risikofaktoren zunehmend in der klinischen Praxis etabliert. Dies deutet darauf hin, dass diese Strategie die Entwicklung eines ARDS verhindern und damit die Inzidenz beeinflussen konnte.

### INFO

#### LUNG-SAFE-Studie

Aktuelle Daten zur Epidemiologie lassen sich der sog. LUNG-SAFE-Studie, einer internationalen, prospektiv observationellen Multicenterstudie aus dem Jahre 2016, entnehmen [10]: In der Studie, an der 459 Intensivstationen aus 50 Ländern teilnahmen, fand sich im 4-wöchigen Beobachtungszeitraum bei insgesamt 29 144 aufgenommenen Patienten in 10% ein ARDS. Von den 12 906 beatmeten Patienten erfüllten 23% die Berliner ARDS-Kriterien. Seitens der behandelnden Ärzte wurde das leichte ARDS in nur 51%, das schwere ARDS in nur 79% der Fälle richtig diagnostiziert. Zudem fand sich eine hohe Varianz der Fälle in einem Bereich von 0,27 bis 0,57 ARDS-Fällen pro Intensivbett innerhalb des Beobachtungszeitraums. Diese Daten deuten darauf hin, dass die Inzidenz des ARDS wahrscheinlich immer noch zu niedrig eingeschätzt wird.

## Risikofaktoren

Wie in nahezu allen epidemiologischen Studien finden sich auch in der LUNG-SAFE-Studie [10] als häufigste Risikofaktoren des ARDS

- eine Pneumonie in 59%,
- eine Sepsis nicht pulmonaler Genese in 16%,
- eine Aspiration in 14% und
- ein nicht kardiogener Schock in 8%.

Andere Risikofaktoren wie Trauma und Bluttransfusion liegen dahingegen nur in unter 5% als Risikofaktor vor [10]. In immerhin 8% der Fälle lässt sich jedoch keiner der bekannten Risikofaktoren diagnostizieren (► **Abb. 1**).

Zusätzlich zu diesen klinischen Faktoren scheinen auch das Alter [16], ethnische [17] und genetische Faktoren [18] mit der Inzidenz des ARDS assoziiert zu sein. So ließ sich für viele genetische Varianten in den letzten Jahren eine Assoziation mit dem ARDS nachweisen. Die Mechanismen der einzelnen Varianten sind jedoch häufig unklar und der Effekt ist gering. Aus diesem Grund ist nicht zu erwarten, dass sich mithilfe einer Genanalyse Risiko oder Sterbewahrscheinlichkeit vorhersagen lassen – allerdings könnte die Untersuchung der Mechanismen wertvolle pathophysiologische Erkenntnisse liefern [19].

## Letalität

Die Krankenhausletalität liegt in der LUNG-SAFE-Studie in Abhängigkeit vom Schweregrad bei 35% für das milde, 40% für das moderate und 46% für das schwere ARDS [10].

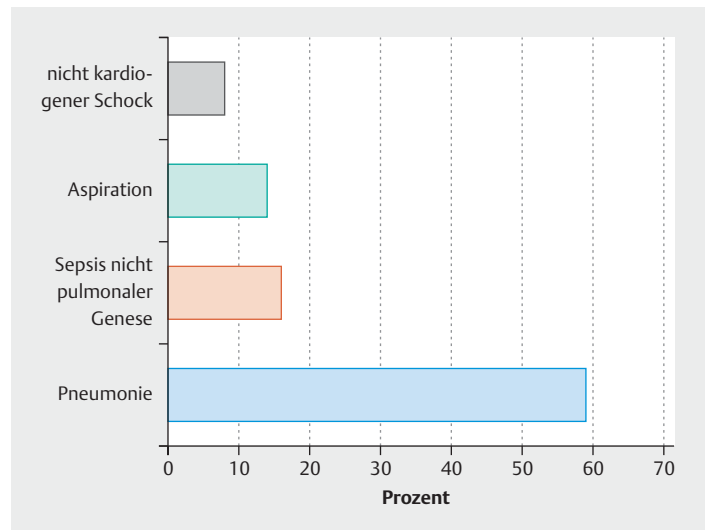
### Merke

**Nach den Ergebnissen der LUNG-SAFE-Studie beträgt die Krankenhausletalität des ARDS somit insgesamt 40%.**

Damit liegt die Letalität deutlich unterhalb der etwa 60%, mit denen in den 70er- und 80er-Jahren gerechnet wurde. Allerdings zeichnete sich bereits in den 90er-Jahren eine Reduktion auf 40–60% ab [20]. Trotz der immensen Bemühungen der letzten 2 Jahrzehnte konnte die Letalität des ARDS also allem Anschein nach seither nur in geringem Ausmaß weiter reduziert werden. Wie die Angaben zur Inzidenz ist auch dieser Zeitverlauf aufgrund der über die Jahre veränderten Definitionskriterien natürlich nur eingeschränkt aussagekräftig.

## Subgruppenanalyse für Deutschland

Kürzlich wurden die Daten der LUNG-SAFE-Studie in einer Subgruppenanalyse für Deutschland gesondert analysiert [21]. Im Ergebnis fand sich hier im Vergleich zum internationalen Mittelwert mit 19% von insgesamt 1028 beatmeten Patienten ein etwas niedrigerer Anteil von ARDS-Patienten. Die Krankenhausletalität lag mit 30% sogar 10% niedriger als im internationalen Vergleich. Interessant ist auch: Die Letalität war bei Behandlung in univer-



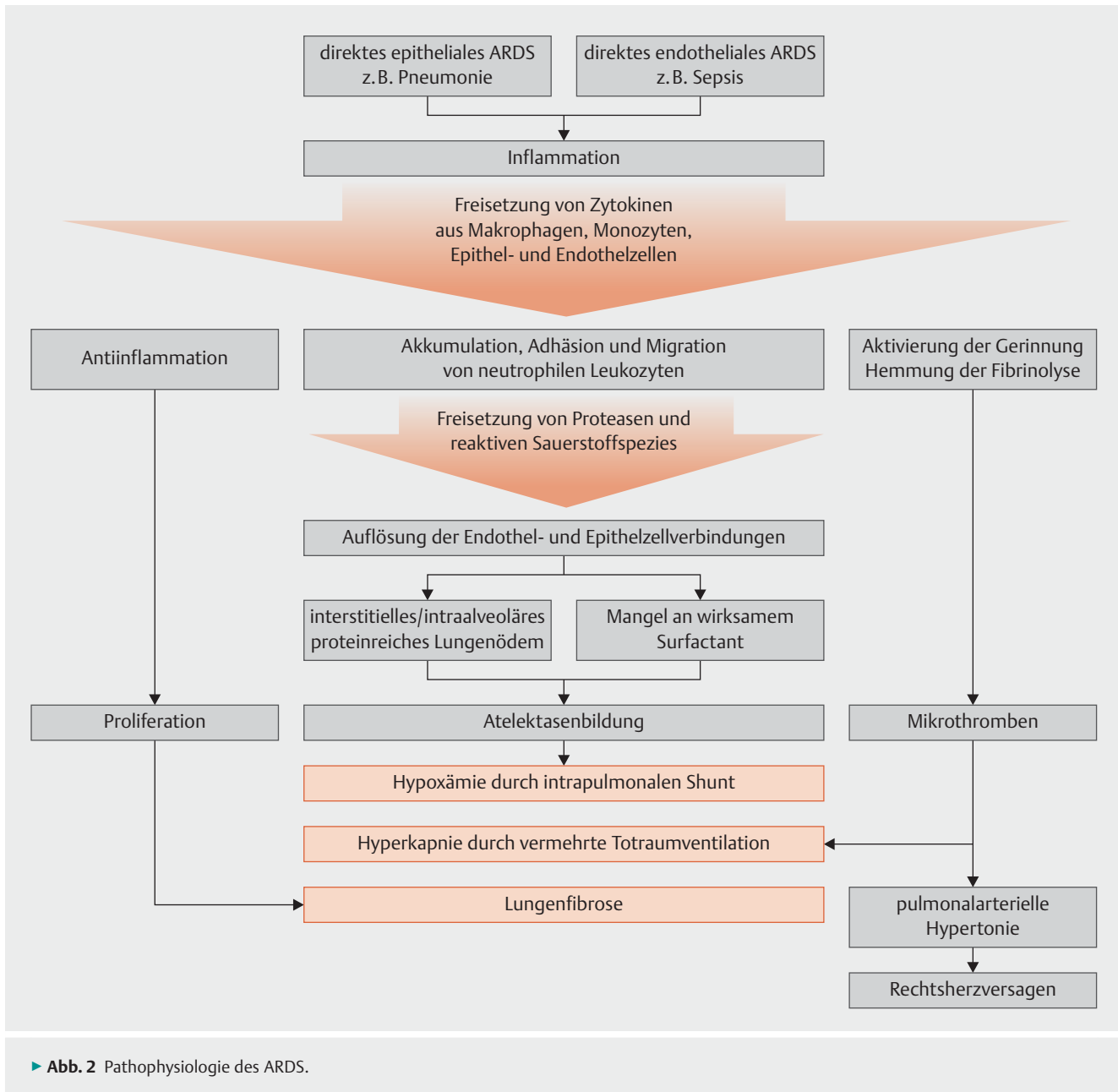
► **Abb. 1** Risikofaktoren des ARDS (nach: Bellani G, Laffey JG, Pham T et al. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries. JAMA 2016; 315: 788–800).

sitären Behandlungszentren bei vergleichbarem Krankheitsschweregrad mit 39% signifikant niedriger als in nicht universitären Krankenhäusern mit 58%. Auch wichtige Beatmungseinstellungen wie der Driving Pressure (siehe Artikel Teil 2, Abschnitt „Driving Pressure“) waren in den Universitätskliniken signifikant besser eingestellt. Die Zahlen müssen somit als Indiz für eine insgesamt höhere Behandlungsqualität in solchen Zentren gewertet werden.

## Pathophysiologie

### Inflammation

Unabhängig von den unterschiedlichen Risikofaktoren ist das ARDS in der frühen exsudativen Phase durch einheitliche pathophysiologische Prozesse gekennzeichnet. Im Mittelpunkt steht die Aktivierung von polymorphkernigen Leukozyten [22] (► **Abb. 2**): Von Monozyten, Makrophagen sowie Endothel- und Epithelzellen werden Zytokine abgegeben. Diese leiten die Akkumulation von polymorphkernigen Leukozyten in der Lungenstrombahn, deren Adhäsion am Gefäßendothel und Migration in den Alveolarraum in die Wege. Die Freisetzung von Inflammationsmediatoren aus den Leukozyten selbst treibt den Prozess weiter voran. Insbesondere Endothelzellen spielen hierbei z.B. durch die Expression von Leukozyten-adhäsionsmolekülen eine entscheidende Rolle [23]: Infolge unterschiedlicher Stimuli wie Hypoxie, Tumornekrosefaktor (TNF $\alpha$ ), Interleukine (IL-1 $\beta$  und IL-8), Thrombin oder Lipopolysaccharid stellen sie ihre sonst antiinflammatorischen zunächst zugunsten proinflammatorischer Funktionen um.



## Lungenödem und Atektasen

Die von den Leukozyten produzierten reaktiven Sauerstoffspezies und Proteasen verursachen die Auflösung der Endothel- und Epithelzellverbindungen (Barriere- und Adhäsionsverbindungen = Tight Junctions und Adherence Junctions). So wird die alveolokapilläre Membran geschädigt und ein proteinreiches, zunächst interstitielles, im weiteren Verlauf intraalveoläres Lungenödem entsteht. In den Alveolen kommt es dabei durch verminderte Bildung und durch Inaktivierung von aktivem Surfactant zu einem Surfactant-Mangel mit Erhöhung der alveolären Oberflächenspannung. Gleichzeitig bilden sich hyaline Membranen, welche die Alveolarwand auskleiden. Im Ergebnis kommt es zum Alveolarkollaps mit Atektasenbil-

dung vornehmlich in den durch das hohe Eigengewicht der ödematösen Lunge komprimierten, schwerkraftabhängigen Lungenarealen.

### Merke

**Die Folge des Ödems und der Atektasen ist ein erhöhter intrapulmonaler Rechts-links-Shunt, der die wesentliche Ursache der Hypoxämie beim ARDS darstellt [24].**

Für die Ventilation der Lunge steht in Abhängigkeit vom Schweregrad des ARDS nun nur noch ein Teil der Lunge zur Verfügung. Diese von Luciano Gattinoni als „Baby Lung“ bezeichnete „Restlung“ selbst ist durch eine nor-

male Compliance gekennzeichnet [25]. Entsprechend dem Ausmaß der Atelektasen ist die Gesamt-Compliance der Lunge allerdings typischerweise deutlich reduziert, sodass hohe Beatmungsdrücke erforderlich sind, um ausreichende Tidalvolumina sicherzustellen.

### Antiinflammation und Proliferation

Schon wenige Stunden nach Beginn der frühen exsudativen Phase beginnen antiinflammatorische und proliferative Prozesse den pathophysiologischen Prozess zu beeinflussen. Wie bei der Sepsis kommt es so zu individuell unterschiedlichen Krankheitsverläufen der Patienten entsprechend dem Ausmaß der pro- und antiinflammatorischen Reaktionen [26]. Proliferative Prozesse beeinflussen das Outcome der Patienten oft erheblich durch die Entwicklung einer Fibrosierung der Lunge. Diese verursacht eine dauerhafte Reduktion der Gesamt-Compliance als irreversible Lungenfunktionsstörung und schränkt die Lebensqualität ein.

### Mikrothromben

Da im Rahmen des Inflammationsprozesses beim ARDS auch das Blutgerinnungssystem aktiviert wird, bilden sich zusätzlich Mikrothromben in den Lungenkapillaren. Diese sind zusammen mit einer hypoxämie- und hyperkapniebedingten pulmonalen Vasokonstriktion für die Erhöhung des pulmonalarteriellen Blutdrucks und des rechtsventrikulären Widerstandes verantwortlich. Die entstehende Rechtsherzbelastung stellt ein hohes Risiko für die mögliche Entwicklung eines akut lebensbedrohlichen Rechtsherzversagens dar [27]. Die Thrombenbildung führt zudem zu einer vermehrten Totraumventilation in nicht mehr perfundierten, aber noch ventilierten Lungenarealen, was die Gasaustauschstörung beim ARDS noch komplexer macht.

### Rolle der Proteasen

Eine der wichtigsten von den Leukozyten freigesetzten Proteasen ist die humane neutrophile Elastase (HNE) [28]. Sie wird in den Granula der Leukozyten gespeichert und dient der Degradierung von zellulär aufgenommenen Antigenen. Verschiedene Inhibitoren wie der Peptidase-Inhibitor 3 (PI3) sequestrieren HNE und sorgen so dafür, dass keine körpereigenen Organe geschädigt werden [29].

#### Merke

**Beim ARDS kommt es zu einer Imbalance zwischen Proteasen und deren Inhibitoren. Diese ist für die Schädigung der alveolokapillären Membran verantwortlich und scheint auch die Schwere des Krankheitsverlaufs zu bestimmen.**

So waren die Konzentrationen von HNE und PI3 bzw. deren Verhältnis in einer prospektiven Kohortenstudie mit der Sterblichkeit von ARDS-Patienten korreliert [30].

### Epitheliale und endotheliale Schädigung

Die Risikofaktoren für die Entwicklung eines ARDS lassen sich in primär pulmonale Faktoren (wie die Pneumonie) und sekundäre Faktoren nicht pulmonaler Genese (wie die Sepsis) unterteilen – d. h. sie lassen sich einer primär epithelialen oder primär endothelialen Schädigung zuordnen. Die klinische Relevanz dieser Differenzierung ist bislang umstritten: Beispielsweise ist die therapeutische Rekrutierung von Atelektasen bei sekundärem ARDS zwar einfacher, jedoch nicht mit einem besseren Outcome der Patienten verbunden [31]. Aktuell wird allerdings diskutiert, ob eine frühzeitige Identifizierung der primären Lokalisation der Lungenschädigung möglicherweise eine gezielte pharmakologische Therapie erlauben könnte [32].

### Biomarker

Leider lässt sich die Ursache des ARDS nicht immer eindeutig zuordnen und bleibt in etwa 8% der Fälle gänzlich unklar. Dies ist die Rationale für die Untersuchung von Biomarkern beim ARDS [26, 33]: So wurden neben vielen anderen insbesondere das Angiopoetin-2, ein endothelialer Wachstumsfaktor, und der epitheliale Rezeptor RAGE (Receptor for advanced Glycation Endproducts) als vielversprechende Biomarker identifiziert [34, 35]. Da RAGE in hohem Maß auf Alveolarepithelzellen exprimiert wird, spiegeln dessen Plasmakonzentrationen in erster Linie eine epitheliale Schädigung wider. Damit scheinen sie auch als Marker für das Ausmaß der ventilatorassoziierten Lungenschädigung (siehe Artikel Teil 2, Abschnitt „Ventilatorassoziiertes Lungenschaden“) geeignet zu sein [32]. Demgegenüber sind Plasmakonzentrationen von Angiopoetin-2 vor allem Ausdruck einer endothelialen Schädigung.

### Therapiesteuerung und Prophylaxe

Ob die Nutzung von Biomarker Panels somit in Zukunft eine Differenzierung der Pathophysiologie oder gar eine differenzierte Behandlung des ARDS ermöglicht, bleibt allerdings abzuwarten [33]. Erste Ergebnisse klinischer Studien zeigen zwar: Der Einsatz solcher Biomarker Panels erlaubt eine sicherere Diagnose und eine bessere Vorhersage der Letalität im Vergleich zur Analyse klinischer Faktoren [36]. In Anbetracht der komplexen pathophysiologischen Prozesse und der bislang negativen Ergebnisse jedweder pharmakologischer Therapieveruche muss jedoch vor verfrühter Euphorie gewarnt werden.

Ob diese Diagnostik auch zur Prophylaxe des ARDS genutzt werden könnte, bleibt ebenfalls abzuwarten. Vorstellbar wäre hier z. B., dass die Einstellung der maschinellen Beatmung bei Patienten mit Risikofaktoren für die Entwicklung eines ARDS mithilfe von Biomarkern gesteuert wird. Eine solche Steuerung wäre von großer Bedeutung, da die maschinelle Beatmung selbst durch die In-

duktion von Lungenschäden erheblichen Einfluss auf die Entwicklung eines ARDS hat.

Die optimale Beatmungseinstellung muss sich jedoch nicht nur an der Lungenfunktion, sondern auch an der Hämodynamik orientieren und insbesondere die Rechtsherzbelastung beim ARDS berücksichtigen: So ist zwar grundsätzlich davon auszugehen, dass eine erfolgreiche Rekrutierung im Rahmen der maschinellen Beatmung zur Reduktion der hypoxischen pulmonalen Vasokonstriktion und damit der rechtsventrikulären Nachlast führt. Wenn der hierfür erhöhte Atemwegsdruck allerdings gleichzeitig in anderen Lungenarealen zu einer Kapillarkompression führt, wird dieser positive Effekt konterkariert. Studienergebnisse belegen eine Prävalenz von 22% für das Vorliegen eines akuten Cor pulmonale bei ARDS-Patienten mit erheblichen Effekten auf die Letalität [27, 37].

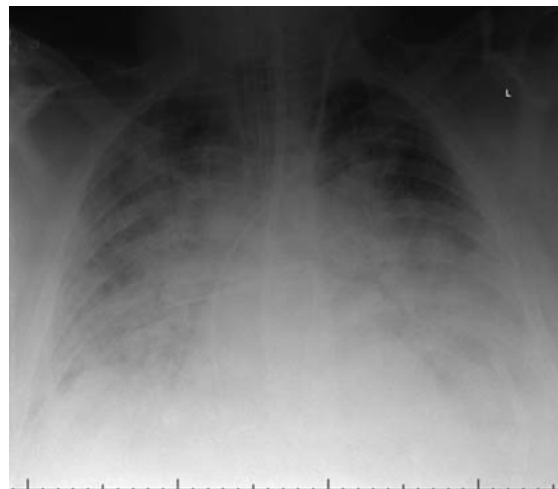
### Merke

**In Anbetracht der Rechtsherzbelastung beim ARDS muss eine regelhafte echokardiografische Überwachung der Patienten als unbedingt notwendig angesehen werden.**

## Diagnostik

### FALLBEISPIEL

Zur Aufnahme auf die Intensivstation kommt ein 68-jähriger Patient, der vor 2 Tagen in einem auswärtigen Krankenhaus mit ambulant erworbener Pneumonie aufgenommen wurde. An Vorerkrankungen sind eine COPD, eine KHK, eine arterielle Hypertonie und ein Diabetes mellitus Typ 2 bekannt. Nach 2 Tagen antiinfektiver Therapie mit Piperacillin/Tazobactam musste der Patient bei progredienter respiratorischer Insuffizienz auf die dortige Intensivstation aufgenommen werden, wo er umgehend intubiert wurde. Die Anfrage zur Übernahme des Patienten auf die Intensivstation in einem ARDS-Zentrum erfolgt bei folgenden Werten: inspiratorische Sauerstoffkonzentration 0,8,  $paO_2$  67 mmHg,  $paCO_2$  72 mmHg, PEEP 10 cmH<sub>2</sub>O, Plateaudruck 29 cmH<sub>2</sub>O, Tidalvolumen 540 ml (Körpergröße 170 cm) und Atemfrequenz 22/min. Nach Übernahme zeigt sich neben der Gasaustauschstörung eine Kreislaufinsuffizienz, die eine Katecholamintherapie mit 0,5 µg/kgKG/min notwendig macht.



► **Abb. 3** Röntgenthorax bei ARDS.

## Diagnosestellung

Zur Diagnose im Sinne der Definitionskriterien sind zunächst einmal nur erforderlich:

- akuter Beginn
- Beatmungspflichtigkeit
- gründliche Anamnese
- Blutgasanalyse
- Röntgenthoraxaufnahme (► **Abb. 3**)
- Ausschluss eines primär kardiogenen Lungenödems, am besten mittels Echokardiografie [38]

## Weiterführende Diagnostik

Für eine optimale Behandlung sind jedoch weitergehende Untersuchungen zwingend notwendig, die sich u. a. an den vorliegenden Risikofaktoren orientieren [39]. Hierzu gehören

- eine Bronchoskopie zur Therapie möglicher Sekretverlegungen und zur mikrobiologischen Diagnostik mittels seitengenetzter bronchoalveolärer Lavage (BAL),
- weitere mikrobiologische Untersuchungen zur Abklärung infektiologischer Ursachen [40],
- eine Computertomografie der Lunge (► **Abb. 4**) zur Analyse von Ausmaß und Rekrutierbarkeit der Infiltrate sowie deren Charakterisierung bez. spezieller infektiologischer Fragestellungen, zum Ausschluss von Lungenembolien und anderweitig schwer zu diagnostizierenden Pneumothoraces [41] und
- eine Echokardiografie insbesondere zur Beurteilung der Rechtsherzfunktion, soweit zur initialen Diagnostik noch nicht durchgeführt.

## FALLBEISPIEL

### Diagnostik

Zur Sicherung der Verdachtsdiagnose ARDS wird bei dem Patienten zunächst ein CT-Thorax durchgeführt, das beidseits ausgeprägte Infiltrate und Atelektasen in den dorsalen Lungenarealen zeigt. Differenzialdiagnostisch kann zusätzlich eine Lungenembolie als mögliche Ursache einer Gasaustauschverschlechterung bei COPD-Patienten ausgeschlossen werden. In der transthorakalen Echokardiografie findet sich ein hyperkontraktiler hypovolämer linker Ventrikel ohne regionale Wandbewegungsstörung, sodass eine kardiogene Stauung als Ursache der respiratorischen Insuffizienz ausgeschlossen werden kann.

Es ergibt sich nun die Diagnose eines schweren ARDS anhand der Konstellation

- akuter Beginn der Symptomatik innerhalb einer Woche bei Pneumonie als wahrscheinliche Ursache,
- echokardiografischer Ausschluss eines primär kardiogenen Lungenödems und
- $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Verhältnis von  $67/0,8 = 84$  mmHg.

Zur mikrobiologischen Diagnostik erfolgen die Abnahme von 2 Blutkulturpärchen, eine seitengetrennte BAL, ein Influenza-Rachenabstrich und eine Urinprobe zum Test auf Legionellen-Antigen. Auf eine weitere Diagnostik von Tuberkulose, Pneumocystis carinii oder Aspergillen wird ohne Anhalt für entsprechende Risikofaktoren wie eine eingeschränkte Immunabwehr zunächst verzichtet. Bei in der Folge positivem Legionellen-Antigen und entsprechender Infektionskonstellation wird die Verdachtsdiagnose ARDS bei Legionellen-Pneumonie gestellt und entsprechend der Meldepflicht das Gesundheitsamt kontaktiert.



Atelektasenbildung in abhängigen Lungenarealen

► **Abb. 4** CT-Thorax bei ARDS.

## Verlaufskontrolle

Im weiteren Behandlungsverlauf dient die Thoraxsonografie der Kontrolle möglicher Pleuraergüsse. Sie kann jedoch auch wertvolle Aussagen zum Ausmaß des Lungenödems und zum Vorliegen konsolidierter Lungenareale oder ventraler Pneumothoraces liefern [9, 42].

Die elektrische Impedanztomografie (EIT) erlaubt eine nichtinvasive, bettseitige Visualisierung der Ventilationsverteilung in der Lunge. In einigen Studien ist sie bereits erfolgreich zur Steuerung der Beatmungseinstellung eingesetzt worden. Noch fehlen allerdings allgemeingültige Empfehlungen im Sinne eines einfachen klinischen Algorithmus. Da zudem der Anschaffungspreis hoch ist, hat das System bislang nur begrenzt Eingang in die klinische Routine gefunden [43].

Bei ausgeprägter pulmonalerarterieller Hypertonie kann neben der Echokardiografie auch der Einsatz eines Rechtsherzkatheters zur kontinuierlichen Kontrolle, z. B. unter Therapie mit einem pulmonalen Vasodilatator, sinnvoll sein [44].

## Suche nach anderen Ursachen

Lassen sich keine Risikofaktoren für das ARDS identifizieren, müssen weitere mögliche Ursachen in Erwägung gezogen werden, insbesondere

- systemische Erkrankungen wie eine pulmonale Sarkoidose oder eine Granulomatose mit Polyangiitis,
- medikamentös bedingte Lungenschäden oder auch
- Tumoren.

Nötigenfalls müssen sie mithilfe der entsprechenden biochemischen Verfahren bzw. mittels Lungenbiopsie ausgeschlossen werden [40].

## KERNAUSSAGEN

- Das akute Lungenversagen ist ein klinisch definiertes Syndrom unterschiedlicher Genese.
- Aufgrund der unspezifischen Definitionskriterien variieren epidemiologische Angaben zum Teil erheblich: So rangiert die Inzidenz zwischen 4 und 79 Fällen pro 100000 Einwohner und Jahr, während die Letalität etwa zwischen 40 und 60% liegt.
- Die Pathophysiologie ist durch eine granulozytäre Inflammationsreaktion in der Lunge mit nachfolgendem interstitiellem und intraalveolärem Lungenödem mit Surfactant-Mangel und Atelektasenbildung gekennzeichnet.
- Inwieweit auslösende Faktoren entsprechend ihrem primär endothelialen oder epithelialen Schädigungsmechanismus den pathophysiologischen Prozess und den Krankheitsverlauf beeinflussen, ist bis heute ungeklärt.
- Noch sind keine Biomarker zur Diagnose oder spezifischen Therapie etabliert.
- Die Diagnostik fußt auf klinischen Befunden und radiologischer Bildgebung.

## Interessenkonflikt

Die Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt vorliegt.

## Autorinnen/Autoren



### Rolf Dembinski

Prof. Dr. med., 1990–1997 Medizinstudium an der Freien Universität Berlin. Ausbildung zum Facharzt für Anästhesiologie, Erwerb der Zusatzqualifikationen Intensivmedizin und Notfallmedizin an der RWTH Aachen mit Bereichsleitung der Intensivstation für Schwerverbrannte ab 2010. 2006 Habilitation. 2011 außerplanmäßige Professur an der RWTH Aachen. Seit 2012 Direktor der Klinik für Intensivmedizin und Notfallmedizin des Klinikums Bremen-Mitte.



### Frank Mielck

PD Dr. med., Medizinstudium 1981–1987 an der Universität Göttingen. 1988–1996 Ausbildung zum Facharzt für Anästhesiologie an der Universität Tübingen und der Universität Göttingen. Langjährig als Oberarzt für Operative Intensivmedizin am Zentrum für Anästhesiologie, Rettungs- und Intensivmedizin der Universität Göttingen tätig. 2004 Habilitation. Seit 2016 Leitender Oberarzt in der Klinik für Intensiv- und Notfallmedizin am Klinikum Bremen-Mitte.

## Korrespondenzadresse

### Prof. Dr. med. Rolf Dembinski

Klinik für Intensivmedizin und Notfallmedizin  
Klinikum Bremen-Mitte  
St. Jürgen-Straße 1  
28177 Bremen  
rolf.dembinski@klinikum-bremen-mitte.de

## Wissenschaftlich verantwortlich gemäß Zertifizierungsbestimmungen

Wissenschaftlich verantwortlich gemäß Zertifizierungsbestimmungen für diesen Beitrag ist Prof. Dr. med. Rolf Dembinski, Bremen.

## Literatur

- [1] Slutsky AS, Villar J, Pesenti A. Happy 50th birthday ARDS! Intensive Care Med 2016; 42: 637–639
- [2] Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL et al. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. The Lancet, Saturday 12 August 1967. Crit Care Resusc 2005; 7: 60–61
- [3] Murray JF, Matthay MA, Luce JM et al. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. Am Rev Respir Dis 1988; 138: 720–723
- [4] Bernard GR, Artigas A, Brigham KL et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. Am J Respir Crit Care Med 1994; 149: 818–824
- [5] Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. JAMA 2012; 307: 2526–2533
- [6] Villar J, Perez-Mendez L, Kacmarek RM. The Berlin definition met our needs: no. Intensive Care Med 2016; 42: 648–650
- [7] Pham T, Rubenfeld GD. Fifty years of research in ARDS. The epidemiology of acute respiratory distress syndrome. A 50th birthday review. Am J Respir Crit Care Med 2017; 195: 860–870
- [8] Rice TW, Wheeler AP, Bernard GR et al. Comparison of the SpO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> ratio and the PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> ratio in patients with acute lung injury or ARDS. Chest 2007; 132: 410–417
- [9] Bass CM, Sajed DR, Adedipe AA et al. Pulmonary ultrasound and pulse oximetry versus chest radiography and arterial blood gas analysis for the diagnosis of acute respiratory distress syndrome: a pilot study. Crit Care 2015; 19: 282
- [10] Bellani G, Laffey JG, Pham T et al. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries. JAMA 2016; 315: 788–800
- [11] Rubenfeld GD, Caldwell E, Peabody E et al. Incidence and outcomes of acute lung injury. N Engl J Med 2005; 353: 1685–1693
- [12] Bersten AD, Edibam C, Hunt T et al. Incidence and mortality of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome in three Australian States. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165: 443–448
- [13] Luhr OR, Antonsen K, Karlsson M et al. Incidence and mortality after acute respiratory failure and acute respiratory distress syndrome in Sweden, Denmark, and Iceland. The ARF Study Group. Am J Respir Crit Care Med 1999; 159: 1849–1861
- [14] Li G, Malinchoc M, Cartin-Ceba R et al. Eight-year trend of acute respiratory distress syndrome: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. Am J Respir Crit Care Med 2011; 183: 59–66
- [15] Sigurdsson MI, Sigvaldason K, Gunnarsson TS et al. Acute respiratory distress syndrome: nationwide changes in incidence, treatment and mortality over 23 years. Acta Anaesthesiol Scand 2013; 57: 37–45
- [16] Manzano F, Yuste E, Colmenero M et al. Incidence of acute respiratory distress syndrome and its relation to age. J Crit Care 2005; 20: 274–280
- [17] Erickson SE, Shlipak MG, Martin GS et al. Racial and ethnic disparities in mortality from acute lung injury. Crit Care Med 2009; 37: 1–6
- [18] Meyer NJ, Christie JD. Genetic heterogeneity and risk of acute respiratory distress syndrome. Semin Respir Crit Care Med 2013; 34: 459–474
- [19] Reilly JP, Christie JD, Meyer NJ. Fifty years of research in ARDS. Genomic contributions and opportunities. Am J Respir Crit Care Med 2017; 196: 1113–1121
- [20] Suchyta MR, Clemmer TP, Elliott CG et al. The adult respiratory distress syndrome. A report of survival and modifying factors. Chest 1992; 101: 1074–1079
- [21] Raymondos K, Dirks T, Quintel M et al. Outcome of acute respiratory distress syndrome in university and non-university hospitals in Germany. Crit Care 2017; 21: 122
- [22] Castillo RL, Carrasco Loza R, Romero-Dapueto C. Pathophysiological approaches of acute respiratory distress syndrome: novel bases for study of lung injury. Open Respir Med J 2015; 9: 83–91

- [23] Millar FR, Summers C, Griffiths MJ et al. The pulmonary endothelium in acute respiratory distress syndrome: insights and therapeutic opportunities. *Thorax* 2016; 71: 462–473
- [24] Radermacher P, Maggiore SM, Mercat A. Fifty years of research in ARDS. Gas exchange in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196: 964–984
- [25] Gattinoni L, Marini JJ, Pesenti A et al. The "baby lung" became an adult. *Intensive Care Med* 2016; 42: 663–673
- [26] Blondonnet R, Constantin JM, Sapin V et al. A Pathophysiologic approach to biomarkers in acute respiratory distress syndrome. *Dis Markers* 2016; 2016: 3501373
- [27] Zochios V, Parhar K, Tunnicliffe W et al. The right ventricle in ARDS. *Chest* 2017; 152: 181–193
- [28] Aikawa N, Kawasaki Y. Clinical utility of the neutrophil elastase inhibitor sivelestat for the treatment of acute respiratory distress syndrome. *Ther Clin Risk Manag* 2014; 10: 621–629
- [29] Rice WG, Weiss SJ. Regulation of proteolysis at the neutrophil-substrate interface by secretory leukoprotease inhibitor. *Science* 1990; 249: 178–181
- [30] Wang T, Zhu Z, Liu Z et al. Plasma neutrophil elastase and elafin as prognostic biomarker for acute respiratory distress syndrome: a multicenter survival and longitudinal prospective observation study. *Shock* 2017; 48: 168–174
- [31] Gattinoni L, Caironi P, Cressoni M et al. Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2006; 354: 1775–1786
- [32] Calfee CS, Ware LB, Eisner MD et al. Plasma receptor for advanced glycation end products and clinical outcomes in acute lung injury. *Thorax* 2008; 63: 1083–1089
- [33] Ware LB, Calfee CS. Biomarkers of ARDS: what's new? *Intensive Care Med* 2016; 42: 797–799
- [34] Mekontso Dessap A, Ware LB, Bagshaw SM. How could biomarkers of ARDS and AKI drive clinical strategies? *Intensive Care Med* 2016; 42: 800–802
- [35] Terpstra ML, Aman J, van Nieuw Amerongen GP et al. Plasma biomarkers for acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2014; 42: 691–700
- [36] Ware LB, Koyama T, Billheimer DD et al. Prognostic and pathogenetic value of combining clinical and biochemical indices in patients with acute lung injury. *Chest* 2010; 137: 288–296
- [37] Mekontso Dessap A, Boissier F, Charron C et al. Acute cor pulmonale during protective ventilation for acute respiratory distress syndrome: prevalence, predictors, and clinical impact. *Intensive Care Med* 2016; 42: 862–870
- [38] Brochard L, Pham T, Rubinfeld G. Does my patient really have ARDS? *Intensive Care Med* 2016; 42: 656–658
- [39] Umbrello M, Formenti P, Bolgiaghi L et al. Current concepts of ARDS: a narrative review. *Int J Mol Sci* 2016; 18: pii: E64
- [40] Papazian L, Calfee CS, Chiumello D et al. Diagnostic workup for ARDS patients. *Intensive Care Med* 2016; 42: 674–685
- [41] Pesenti A, Musch G, Lichtenstein D et al. Imaging in acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 2016; 42: 686–698
- [42] Mongodi S, Bouhemad B, Iotti GA et al. An ultrasonographic sign of intrapulmonary shunt. *Intensive Care Med* 2016; 42: 912–913
- [43] Hsu CF, Cheng JS, Lin WC et al. Electrical impedance tomography monitoring in acute respiratory distress syndrome patients with mechanical ventilation during prolonged positive end-expiratory pressure adjustments. *J Formos Med Assoc* 2016; 115: 195–202
- [44] Vieillard-Baron A, Matthay M, Teboul JL et al. Experts' opinion on management of hemodynamics in ARDS patients: focus on the effects of mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 2016; 42: 739–749

## Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/s-0043-107166>  
*Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2018; 53: 102–111 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York  
 ISSN 0939-2661