CharitéCentrum für Anästhesiologie, OP-Management und Intensivmedizin Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin

Campus Virchow Klinikum und Campus Charité Mitte

Direktorin: Univ. Prof. Dr. med. Claudia Spies

Habilitationsschrift

Entwicklung eines evidenzbasierten Algorithmus zur multimodalen Behandlung des akuten Lungenversagens unter besonderer Berücksichtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Zur Erlangung der Lehrbefähigung für das Fach

Anästhesiologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Maria Deja

Eingereicht: **Juni/2010**
Dekanin: **Prof. Dr. med. A. Grüters-Kieslich**
Gutachter: **Prof. Dr. med. M. Quintel**
Gutachter: **Prof. Dr. med. A. Seekamp**

Abkürzungen

AECC	amerikanisch-europäische Konsensuskonferenz
APRV	airway pressure release ventilation
ALI	acute lung injury
ARDS	acute respiratory distress syndrome
ARI	acute respiratory insufficiency
BIPAP	biphasic positive airway pressure
CIM	critical illness myopathy
CIP	critical illness polyneuropathy
ECMO	extracorporale Membranoxygenation
ET	Endothelin
ET-A-Antagonist	Endothelin-A-Antagonist
ET-A-Rezeptor	Endothelin-A-Rezeptor
ET-B-Rezeptor	Endothelin-B-Rezeptor
F	Fraktion
FiO2	inspiratorische Sauerstofffraktion
HRQoL	health related quality of life (gesundheitsbezogene Lebensqualität)
HPV	hypoxisch pulmonale Vasokonstriktion
iNO	inhalativ verabreichtes Stickstoffmonoxid
iNOS	induced nitric oxide synthetase
MAP	mean arterial pressure (mittlerer arterieller Druck)

LIP	lower inflection point (unterer Umschlagpunkt)
mPAP	mean pulmonary arterial pressure (mittlerer Pulmonalarteriendruck)
mRNA	messenger-ribonucleic acid (Boten-Ribonukleinsäure)
NaHCO3	Natriumbicarbonat
NO	nitric oxide
OI	Oxygenierungsindex
PAH	primär pulmonaler Hypertonus
PBW	predicted body weight (erwartetes Körpergewicht)
PIP	positive inspiratory pressure
pECLA	pumpless extracorporale lung assist (pumpenloses extracorporales Lungenunterstützungsverfahren)
O	Sauerstoff
PTSD	posttraumatic stress disorder (posttraumatische Belastungsstörung)
PVR	pulmonary vascular resistance (pulmonaler Gefäßwiderstand)
paCO2	Kohelndioxidpartialdruck arteriell
paO2	Sauerstoffpartialdruck arteriell
PEEP	positive endexspiratory pressure
Qs/Qt	pulmonaler Rechts-links Shunt
RCT	randomised controlled trail (randomisiert kontrollierte Studie)
RMS	radiologisch maxilläre Sinusitis
RQ	respiratorischer Quotient
SOP	standard operating procedures
SVR	systemic vascular resistance (systemischer Gefäßwiderstand)
UIP	upper inflection point (oberer Umschlagpunkt)

VILI	ventilator induced lung injury (ventilatorinduzierter Lungenschaden)
Vt	tidal volume (tidales Atemzugvolumen)

INHALTSVERZEICHNIS

1. Einleitung 9

2. Fragestellung und Ziele der Arbeit 13

3. Die Definition des akuten Lungenversagens 15

3.1. Die Bedeutung der Definition für die klinische Forschung 15

3.2. Mangelhafte Berücksichtigung der Determinanten des Gasaus-tausches zur Beschreibung der Oxygenationsstörung in der Definition des akuten Lungenversagens 15

3.3. Zusammenfassung 20

4. Pathophysiologische Grundlagen des akuten Lungen-versagens für den Einsatz pulmonaler Vasodilatatoren zur Behandlung der Oxygenationsstörungen und der Rechtsherzbelastung 21

4.1. Die Bedeutung ausgewählter pathophysiologischer Mechanismen für die Modulation der pulmonalen Perfusion 21

4.2. Venöse Beimischung und pulmonaler Shunt als Ursache für die Hypoxie 24

4.3. Ursachen der Rechtsherzbelastung beim akuten Lungenversagen 27

4.4. Die Bedeutung der Hyperkapnie 29

4.5. Zusammenfassung 32

5. Die Modulation des pulmonalen Gefäßtonus und des pulmonalen Perfusions-Ventilations-Verhältnisses im Tiermodell mit inhalativ verabreichten Endothelin-Rezeptor-Antagonisten 34

5.1. Etablierte experimentelle Modelle zur Untersuchung des pulmonalen Shunts und der hypoxisch pulmonalen Vasokonstriktion 34

5.2. Endothelin-Rezeptor-Antagonisten in der Therapie des akuten Lungenversagens im Tiermodell (DFG KA 1212/4-1) 36

5.3. Selektivität der pulmonalen Vasodilatation und der Einfluss auf den pulmonalen Shunt unter Inhalation eines Endothelin-A-Rezeptor-Antagonisten.....39

5.4. Dosis-Wirkungsvergleich bei der Inhalation eines Endothelin-A-Rezeptor-Antagonisten bezüglich der Wirksamkeit auf Gasaustausch und pulmonalarteriellen Blutdruck.....41

5.5. Antiinflammatorische Effekte unter Anwendung eines inhalativ verabreichten Endothelin-Rezeptor-Antagonisten.....42

5.7. Der Einfluss von inhalativ verabreichtem Stickstoffmonoxid auf die Plasma-Endothelin-1-Spiegel.....46

5.8. Zusammenfassung.....46

6. Der Einsatz eines neuen pumpenfreien arterio-venösen extracorporalen Lungenersatzverfahrens zur Behandlung von ARDS-Patienten 48

6.1. Der Einsatz des pumpenfreien, arterio-venösen Gasaustauschverfahrens zur Behandlung von Patienten mit Hyperkapnie in der späten ARDS-Phase 48

6.2. Der Einsatz des pumpenfreien, arterio-venösen Gasaustauschverfahrens zur Behandlung von Patienten mit bronchialen Fisteln.....49

7. Besondere Fragestellungen zum Infektionsmanagement bei Patienten mit Langzeitbeatmeung.....50

7.1. Infektionsmanagement bei Patienten mit Langzeitbeatmung am Beispiel einer radiologisch maxillären Sinusitis, Bedeutung der induzierten „nitric oxid synthetase“.....50

7.2. Die septische Granulomatose als Beispiel einer seltenen Ursache für ein ARDS, die zu einer Behandlung im ARDS-Zentrum führt.....55

8. Langzeit- und Kurzzeitprognose des akuten Lungenversagens 56

8.1. Die potenzielle Bedeutung des Muskelversagens für die Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.....56

8.2. Das Organversagen des Muskels bei Patienten mit ARDS 57

8.3. Frühzeitige Diagnose der „critical illness polyneuropathy“ und der „critical illness myopathy“ bei analgosedierten Patienten anhand elektrophysiologischer Messmethoden und systematischer Erfassung der muskulären Kraftgrade.....59

8.4. Die Beschreibung des Langzeitergebnisses nach erfolgreicher Behandlung des akuten Lungenversagens unter besonderer Berücksichtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.....61

8.5. Soziale Unterstützung im klinischen Routinebetrieb zur Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten nach einem akuten Lungenversagen.....66

8.6. Zusammenfassung.....67

9. Entwicklung eines evidenzbasierten Behandlungs-algorithmus.....69

9.1. Fragestellung und Ziele der Entwicklung eines an der Evidenz orientierten Behandlungsalgorithmus 70

9.2. Ausgewählte Besonderheiten der Atemmechanik bei Patienten mit akutem Lungenversagen.....72

9.3. Kleine Atemzugvolumina/Atemwegsspitzendruck.....75

9.4. PEEP 79

9.5. Druckkontrollierte Beatmung, frühe Spontanatmung.....83

9.6. Bauchlage.....84

9.7. Permissive Hyperkapnie.....88

9.8. Extracorporale Gasaustauschverfahren: ECMO, pECLA 89

9.9. Medikamentöse Behandlung des pulmonalen Shunts, des pulmonalen Hypertonus und der Rechtsherzbelastung bei Patienten mit ARDS 92

9.10. Zielorientiertes Volumenmanagement und Negativbilanzierung.....94

9.11. Zusammenfassung: Zusammenführung der Behandlungsmodule in Form eines Algorithmus.....97

10. Zusammenfassung 108

11. Literatur 111

12. Danksagung.....143

13. Eidesstattliche Erklärung 145

1. Einleitung

Ein akutes Lungenversagen bei Erwachsenen wird mit einer Inzidenz von 1,5 bis 88,6 Fällen/100.000 Einwohner angegeben und umfasst seine schwere Verlaufsform, das „acute respiratory respiratory distress syndrom“ (ARDS), und die moderatere Verlaufsform, das „acute lung injury“ (ALI). Die Sterblichkeitsrate bei einem akuten Lungenversagen wird mit 11 % bis 58 % angegeben (1-3). Typische Ursachen für ein akutes Lungenversagen sind Pneumonie, Aspirationspneumonie, Sepsis, Pankreatitis, Peritonitis, Polytrauma und Inhalationstrauma (4). Die Unfähigkeit der Lunge zum Sauerstofftransfer verursacht eine Hypoxämie, die das klinische Leitsymptom des akuten Lungenversagens darstellt und als das entscheidende Kriterium in der Definition zur Beschreibung des Schweregrades des Lungenversagens dient (4). Als Faktoren, die Einfluss auf die Sterblichkeit haben, wurden in zahlreichen Studien vorbestehende Grunderkrankungen oder andere gleichzeitig bestehende Organversagen genannt. Dabei ist eine Pneumonie mit schwerer Hypoxie, z.B. im Verlauf einer Chemotherapie, eher als „catastrophic event“ zu betrachten, und die Prognose des ARDS wird von der Grunderkrankung bestimmt.

Eine europäische Multicenterstudie (78 Intensivstationen in zehn Ländern bei 6.522 Patientenaufnahmen) unterstreicht diese Zusammenhänge deutlich. Die Sterblichkeit fiel in dieser Studie für das Lungenversagen mit höherem Schweregrad (57,9 %) signifikant höher aus als für das Lungenversagen mit geringerem Schweregrad (49,4 %) (1). Folgende Risikofaktoren wurden in dieser Studie für die Sterblichkeit beim akuten Lungenversagen benannt: Alter, Immuninkompetenz und Organdys-funktionen. Das Alter der Patienten betrug in dieser epidemiologischen Erhebung im Mittel 59,4 Jahre. In einer in Australien und Neuseeland durchgeführten Untersuchung zur Inzidenz und Sterblichkeit des akuten Lungenversagens wurde eine im Vergleich niedrigere Sterblichkeit ermittelt (32 % für ALI-Patienten und 34 % für ARDS-Patienten). Bei 76 % der Todesfälle in dieser Untersuchung wurde die Entwicklung sekundärer Organversagen als Ursache für den Tod genannt, das akute Lungenversagen allein wurde nur in 9 % der Fälle als Todesursache angegeben (2).

Es besteht Konsens darüber, dass für eine erfolgreiche Behandlung des akuten Lungenversagens die Diagnose der Ursache dieses Lungenversagens und die Behandlung der Grunderkrankung und/oder der Infektionserkrankung erforderlich sind. Eine interdisziplinäre Beurteilung dieser inhomogenen Patientengruppe und ein strukturiertes Infektionsmanagement zur Fokussuche und Fokusbehandlung (Diagnostik der Pneumonie, kalkulierte Antibiotikatherapie, chirurgische Herdsanierung) bilden die Basis für die erfolgreiche Behandlung dieser Patienten (4).

Spezielle Behandlungsverfahren, wie beispielsweise geeignete Strategien zur lungenprotektiven maschinellen Beatmung zur Verbesserung der Hypoxämie (pulmonaler Rechts-links-Shunt) und zur Vermeidung von zusätzlichen Inflammationsreaktionen durch die Beatmung und ebenso Strategien zur Behandlung des systemarteriellen und des pulmonalvaskulären Kreislaufs sowie der daraus resultierenden Rechtsherzbelastung zur Vermeidung voranschreitender Organdysfunktion, kennzeichnen die Besonderheiten der Behandlung des Lungenversagens bei diesen Patienten und vervollständigen eine multimodale Behandlungsstrategie. Randomisiert kontrollierte und multizentrische Studien zu diesen verschiedenen Modulen der Behandlung des akuten Lungenversagens zeigen allerdings widersprüchliche Ergebnisse und/oder weisen keine positiven Effekte für das Überleben der Patienten auf (5-7).

Die unterschiedlichen Angaben bzgl. des Schweregrades und der Sterblichkeit in epidemiologischen Studien stellen ebenso wie die widersprüchlichen Ergebnisse in randomisiert kontrollierten Studien (randomised controlled trails, RCTs) zu den verschiedenen Behandlungsmodulen die in der Definition festgelegten Beschreibungen des Schweregrades des ARDS in Frage, die als Einschlusskriterien in RCTs genutzt werden.

So zeigen Meta-Analysen zum Einsatz von Vasodilatatoren, die regelhaft zur Behandlung des ARDS eingesetzt werden (z.B. inhalativ verabreichtes Stickstoffmonoxid, iNO), keinen Überlebensvorteil. Neuere vielversprechende pulmonale Vasodilatatoren, die für die Behandlung des primär pulmonalen Hypertonus (PAH) einen Überlebensvorteil aufweisen (z.B. Endothelin-Rezeptor-Antagonisten, ET-Rezeoptor-Antagonisten), sind für die Behandlung von ARDS-Patienten nicht untersucht (8, 9). Die Anwendung dieser Substanzklassen erfordert

eine klare Festlegung für die Anwendung dieser Medikamente außerhalb der Zulassung im klinischen Alltag.

Vergleicht man die Mortalitätsraten epidemiologisch angelegter Studien mit älteren Kohortenstudien in speziellen Zentren, fällt ein Unterschied in der Beschreibung der Patienten auf. Spezielle Zentren für die Behandlung des ARDS, die sich besonders durch die Möglichkeit eines extracorporalen Gasaustausches zur Behandlung schwerer Verläufe auszeichnen, unterschieden sich deutlich bezüglich des Alters der Patienten (32,6 +/- 13,7) und der Sterblichkeitsrate (10). So überlebten in dieser Kohorte 75 % aller behandelten Patienten, dabei 89 % der Patienten (n=73), die mit einem Behandlungsalgorithmus ohne extracorporale Membranoxygenation (ECMO) behandelt wurden, und 55 % der Patienten (n=49), die mit ECMO behandelt wurden. Die Ausschlusskriterien für die Behandlung mit ECMO im Zentrum unterlagen in der letzten Dekade des 20. Jahrhunderts strengen Kriterien. So galten in diesen Jahren z. B. das Vorliegen einer malignen Grunderkrankung oder ein Lebensalter von über 50 Jahren als Ausschlusskriterien. Hintergrund für die restriktive Anwendung extracorporaler Gasaustauschverfahren waren sehr hohe Komplikationsraten und eine hohe Sterblichkeitsrate (11).

Der medizinische Fortschritt hat neue technische Optionen und die Entwicklung verbesserter Materialien für die Anwendung extracorporaler Lungenersatzverfahren gefunden. Die Entwicklung neuer Membranlungen mit geringem Widerstand für den Blutfluss ermöglichten z.B. die Bereitstellung eines pumpenlosen extracorporalen Gasaustauschverfahrens (pECLA). Die Anwendung von Zentrifugalpumpen und mit Heparin beschichtetem Schlauchsystem hat zur erheblichen Reduktion der Komplikationsraten bei der Anwendung pumpenbetriebener Verfahren, beispielsweise der ECMO, geführt. Aktuell konnte nun erstmals in einer multizentrischen, randomisiert kontrollierten Studie mit einer „intention to treat“-Analyse ein Überlebensvorteil für Patienten unter Zuhilfenahme der ECMO-Therapie berichtet werden (12). Im Vergleich überlebten 63 % der Patienten nach ECMO und 47 % mit einem konventionellen Mangement ohne ECMO. Die Differentialindikation für diese beiden extracorporalen Lungenersatzverfahren ist nicht wissenschaftlich untersucht.

In der Beurteilung des Ergebnisses der intensivmedizinischen Behandlung hat sich außerdem ein Paradigmenwechsel in der Gesellschaft vollzogen. Unter ökonomischen Betrachtungen ist die Anwendung eines aufwendigen Verfahrens durch einen Überlebensvorteil begründet, unsere Patienten fordern Lebensqualität nach erfolgreicher Therapie ein. Die vom Patienten wahrgenommene gesundheitsbezogene Lebensqualität (health related quality of life, HRQoL) beinhaltet die Befindlichkeit und Funktionsfähigkeit im körperlichen, psychischen, kognitiven, sozialen und alltagsbezogenen Bereich.

Die komplexe Datenlage mit widersprüchlichen Ergebnissen zur Anwendung der Behandlungsmodule und fehlende Kritereien für den Beginn bzw. für das Beenden einer Maßnahme erfordern in dieser Situation für eine sichere Implementierung der wissenschaftlichen Erkenntnisse in den klinischen Alltag ganz besonders die Festlegung einer evidenzbasierten Strategie und Priorisierung der Behandlungsmodule und die Beschreibung eigener Standards, die sich in strittigen Punkten an relevanten pathophysiologischen Zusammenhängen und den wissenschaftlichen Nachweis positiver Effekte einzelner Maßnahmen orientieren können.

2. Fragestellung und Ziele der Arbeit

Im ersten Teil der Arbeit werden folgende Fragen bearbeitet:

1. Wodurch kann die große Varianz in epidemiologischen Studien bezüglich Inzidenz und Sterblichkeit des akuten Lungenversagens zustande kommen?

2. Wodurch beeinträchtigt die Definition des akuten Lungenversagens die Aussagekraft von Interventionsstudien zur Behandlung des akuten Lungenversagens?

Der zweite Teil der Arbeit beginnt mit der Darstellung relevanter pathophysiologischer Grundlagen für den Einsatz von Vasodilatatoren zur Modulation des pulmonalvaskulären Stromgebietes bei Patienten mit akutem Lungenversagen. Die im Tiermodell gewonnenen Ergebnisse beim Einsatz eines ET-Rezeptor-Antagonisten werden beurteilt. Diese Substanzklasse ist für die Behandlung des primär pulmonalen Hypertonus neu zugelassen und es werden zur Behandlung des ARDS vielversprechende Effekte erwartet. Die entscheidene Frage lautet: Welche Effekte sind mit dem hier eingesetzten ET-Rezeptor-Antagonisten LU135252 zur Verbesserung des Gasaustausches und des Pulmonalarteriendruck und zur Reduktion der Inflammationsreaktion der Lunge in verschiedenen Hypoxiemodellen beim Schwein zu erzielen?

Im dritten Teil der Arbeit werden verschiedene klinische Fragestellungen zu unterschiedlichen Behandlungsmodulen/Interventionen bearbeitet.

1. Welche Bedeutung (chirurgische Herdsanierung, gestörte NO-Autoinhalation) hat die radiologische Sinusitis beim beatmeten Patienten?

2. Welche Effekte lassen sich durch neue extracorporale Gasaustauschverfahren bei Patienten mit kompliziertem Verlauf des Lungenversagens erzielen?

Im vierten Teil der Arbeit werden Fragestellungen zur Kurzzeit- und zur Langzeitprognose des akuten Lungenversagens bearbeitet, die Einfluss auf die HRQoL nach Entlassung von der Intensivstation haben.

1. Gibt es elektrophysiologische Hinweise für das Auftreten eines Organversagens des Muskels (critical illness myopathie/polyneuropathie, CIM/CIP) bei Patienten mit einem akuten Lungenversagen, zeigen frühzeitige elektrophysiologische Untersuchungen die muskuläre Schwäche der Patienten im Verlauf an und welche Bedeutung hat die CIM für den beatmeten Patienten?

2. Ist das posttraumatische Syndrom nach erfolgreicher ARDS-Therapie auch Jahre nach Entlassung noch nachweisbar und kann soziale Unterstützung während des Intensivaufenthaltes der Vermeidung eines posttraumatischen Syndroms dienen und die Langzeitprognose verbessern?

Der letzte Teil der vorliegenden Arbeit widmet sich der Entwicklung einer evidenzbasierten multimodalen Behandlung in einem Algorithmus. Es werden die verschiedenen Module der Therapie anhand der Evidenz beurteilt und entsprechend priorisiert. Außerdem werden Kriterien im Algorithmus für den Einsatz und für eine Entwöhnung beziehungsweise Beendigung der verschiedenen Interventionen/Behandlungsmodule festlegt, um die Implementierung der wissenschaftlichen Erkenntnisse für die Behandlung der Patienten zur Verfügung zu stellen und unnötige Behandlungen zu vermeiden.

3. Die Definition des akuten Lungenversagens

- Limitation für epidemiologische Fragestellungen -

- Limitation als Einschlusskriterium für klinische Forschung -

3.1. Die Bedeutung der Definition für die klinische Forschung

Wie bereits in der Einleitung berichtet, variiert die Inzidenz des akuten Lungenversagens beim Erwachsenen in Studien von 1,5 bis 88,6 Fällen/100.000 Einwohner/Jahr und für das ARDS von 1,5 bis 13,5 Fälle/100.000 Einwohner/Jahr (13-25). Diese Variabilität lässt eine inhomogene Patientenrekrutierung in Studien zur Untersuchung des akuten Lungenversagens vermuten, wenn nicht ethnische oder andere Einflussfaktoren eine Variabilität begründen. Die Sterblichkeitsraten in diesen Untersuchungen variiren ebenso deutlich. Prospektive randomisierte kontrollierte Studien (randomised controlled trial, RCT) zu verschiedenen etablierten Behandlungsmodulen liefern widersprüchliche Ergebnisse, so dass sehr aufwendige oder auch invasive und für den Patienten belastende Behandlungsmaßnahmen (z.B. open lung maneuver, Eröffnungsmanöver der Lunge mit sehr hohen Beatmungsdrucken) ohne hohen Evidenzgrad als Standardbehandlung in verschiedenen Einrichtungen zum Einsatz kommen (5, 6, 26, 27).

Zur Beurteilung klinischer Studien sollen folgende Fragen zunächst beantwortet werden: Warum sind die Ergebnisse bei der Anwendung der Definition in den Studien bezüglich Inzidenz und Sterblichkeit des akuten Lungenversagens so unterschiedlich? Welche Auswirkungen hat die Definition des akuten Lungenversagens auf die Aussagekraft von Interventionsstudien zur Behandlung des akuten Lungenversagens? Welche Einschlusskriterien müssen Berücksichtigung finden, um zu evidenten Ergebnissen in RCTs zu kommen?

3.2. Mangelhafte Berücksichtigung der Determinanten des Gasaustausches zur Beschreibung der Oxygenationsstörung in der Definition des akuten Lungenversagens

Klinisches Leitsymptom des akuten Lungenversagens ist die Hypoxämie aufgrund eines pulmonalen Rechts-links Shunts (Qs/Qt; Qs entspricht flow of blood through

shunt, Qt entspricht total cardiac output). Allen Ursachen gemeinsam ist die Auslösung einer Inflammationsreaktion in der Lunge, die in ein Permeabilitätsödem der Lunge mündet. Andere Ursachen, die ein Lungenödem verursachen, ohne dass eine primäre Permeabilitätsstörung vorliegt, sollen mit der Definition des akuten Lungenversagens ausgeschlossen werden (4). Der Ausschluss eines hydrostatischen, cardial bedingten Lungenödems wird in der Definition deutlich herausgestellt. Akute bilaterale Infiltrate in der konventionellen Röntgenaufnahme der Lunge sind als morphologischer Nachweis des entzündlichen Infiltrats und zur Abgrenzung des akuten Lungenversagens von chronischen Lungenerkrankungen gefordert.

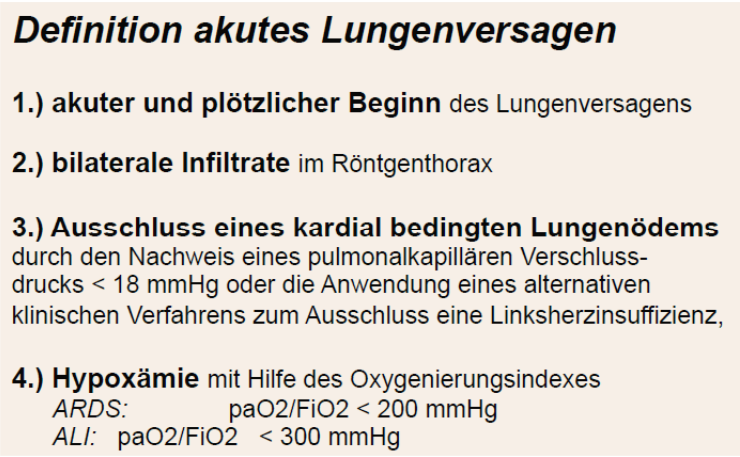


Abb. 1: Definition des akuten Lungenversagens nach amerikanisch-europäischer Konsensuskonferenz AECC (4).

Das akute Lungenversagen soll mittels Oxygenierungsindex in Schweregrade unterschieden werden in ARDS und ALI (acute lung injury) (siehe Abb.1) (4). Dieser Oxygenierungsindex ist durch den gemessenen Sauerstoffpartialdruck im arteriellen Blut (paO2) festgelegt, der bei einem eingestellten inspiratorischen Sauerstoffgehalt (FiO2) erreicht werden kann, und soll die alveo-arterielle Sauerstofftransferkapazität der Lunge beschreiben, also die Fähigkeit der Lunge, Sauerstoff aus der Alveole in die Lungenkapillare zu transportieren.

Wichtige Determinanten des alveolo-arteriellen Sauerstofftransfers beim maschinell beatmeten Patienten sind z.B. die Höhe des eingestellten positiv endexspiratorischen Drucks (PEEP, positive endexspiratory pressure) und die FiO2.

In einer multizentrischen Studie des spanischen Netzwerkes bei Patienten mit Hypoxämie konnte die mangelhafte Beurteilung des Schweregrades des Lungenversagens ohne eine geeignete Festlegung des PEEP sehr überzeugend gezeigt werden (28). In dieser Studie wurde der Grad der Oxygenierungsstörung jeweils am Tag der Diagnose des ARDS mit dem Oxygenierungsgrad am darauffolgenden Tag bei Patienten verglichen, die mit verschiedenen Einstellungen des PEEP und der FiO2 beatmet wurden. Patienten mit niedriger PEEP-Einstellung und niedriger FiO2-Einstellung, die damit am ersten Tag der Diagnose einen Oxygenierungsindex hervorbrachten, der ein ARDS bzw. ALI definierte, wiesen am darauffolgenden Tag einen Oxygenierungsindex auf, der nicht mit der Zuordnung am Tag der Diagnose übereinstimmte. Die Patienten, die bei höheren PEEP-Einstellungen und FiO2-Einstellungen einen Oxygenierungsindex hervorbrachten, der ein ARDS oder ALI definierte, boten zum großen Teil auch am darauffolgenden Tag einen Quotienten, der ein ARDS bzw. ALI festlegte. Die so identifizierten Patienten, die bei höheren PEEP- und FIO2-Einstellungen ein ARDS aufwiesen, hatten dem Schweregrad entsprechend eine deutlich höhere Mortalität (ARDS 45,5%, ALI 20%, ARI 6,3 %) bei Krankenhausentlassung, wobei ARI eine milde Form des Lungenversagens bedeutet (acute respiratory insufficiency, paO2/FiO2 > 300 mmHg). Ein PEEP-Level unter 10 cm H2O erwies sich als ungeeignet für die Beschreibung des Schweregrades der Erkrankung anhand der Oxygenierungsleistung der Lunge. Die geringe Trennschärfe der Definition des Lungenversagens mittels des Oxygenierungindexes ohne eine Vorgabe für den PEEP-Wert schränkt somit die Erfassung und Beurteilung epidemiologischer Daten, z.B. zur Inzidenz des akuten Lungenversagens ein. Die Einstellung des PEEP nicht anhand der Oxygenation vorzunehmen, kann andererseits sinnvoll sein, weil ein hoher PEEP zwar die Oxygenation verbessern, aber zum ventilatorinduzierten Lungenschaden (VILI) beitragen kann, indem es zur Überblähung von gesunden Lungenarealen führt (siehe Kapitel 8).

In einer europäischen multizentrischen Studie zur Inzidenz des akuten Lungenversagens, an der 78 Intensivstationen (6.522 Aufnahmen auf die Intensivstation) beteiligt waren, werden Oxygenierungsindizes erhoben und nach ARDS und ALI unterschieden. In dieser Studie werden ARDS-Patienten (paO2 134+/- 59 mmHg) mit einem mittleren PEEP von 7,7 cm H2O beatmet (1). Sogar 15,8 % der Patienten werden mit einem PEEP < 5 cm H2O beatmet. Nur bei 13,7 % der Patienten ist der PEEP > 10 cmH2O. Bei einem adäquat eingestellten PEEP sollte ein erheblicher Anteil der Patienten keinen Oxygenierungsindex aufweisen, der mit einem ARDS vereinbar ist. Diese Daten unterstreichen die Problematik der Definition mit Angabe des Schweregrades anhand des Sauerstoffpartialdrucks, weil wichtige Determinanten des Gastransfers in der Definition nicht berücksichtigt werden.

Alternative Möglichkeiten der Beschreibung des Schweregrades der Oxygenationsstörung bei ARDS-Patienten sind bisher nicht vereinbart. Ein Oxygenierungsindex (OI), der die Invasivität der maschinellen Beatmung berücksichtigt, die erforderlich ist, diesen paO2-Wert hervorzubringen, wurde in einer multivarianten Analyse bei 259 ARDS-Patienten als prädiktiver Faktor beschrieben (29).

Oxygenierungsindex (OI) = Pmean x FiO2 x 100/paO2

In einer weiteren Studie an 149 ARDS-Patienten konnte dieser Oxygenierungsindex als bester bettseitiger Prediktor für die Sterblichkeit nachgewiesen werden (30).

Aus den Angaben in der Tabelle 1 wird deutlich, dass diese Defizite der Definition bei epidemiologischen Studien nicht berücksichtigt werden. Es ist zu vermuten, dass die sehr unterschiedlichen Angaben epidemiologischer Studien zu Inzidenzen des ARDS und des ALI dadurch sehr unterschiedliche Ergebnisse liefern.

Auch die fehlende Festlegung für die Einstellung der FiO2 während der Ermittlung des paO2/FiO2 kann Ursache für die Fehleinschätzung des Schweregrades der Gasaaustauschstörung sein, weil der Anstieg des paO2 nicht linear zur Höhe des eingestellten Sauerstoffs (FiO2) verläuft (31, 32). Das Ausmaß des pulmonalen Shunts wird möglicherweise überschätzt, wenn der paO2 bei einer niedrigen FiO2

gemessen wird. Das bedeutet für den Studieneinschluss, dass Patienten mit unterschiedlichen FiO2-Einstellungen zur Ermittlung des paO2/FiO2 nicht

Ort der Studie (Zeitraum, Referenz)	**Definition**	**Inzidenz**
Gran Canaria (1983-1985) (33)	PaO2 <55 und FiO2 >0,5 mit PEEP 5 und keine Verbesserung innerhalb 24 Stunden sowie PaO2/FiO2<150 bilaterale Infiltrate keine Linksherzhypertonie	1,5/100.000 Personenjahre bei PaO2/FiO2<110 3,5/100.000 Personenjahre bei PaO2/FiO2<50 10,6/100.000 Personenjahre bei acute respiratory failure
Utah (1989-1990) (34)	PaO2/FiO2 <0,2 bilaterale Infiltrate keine Linksherzhypertonie statische Thoraxcompliance <50 ml/cm H2O	4,8-8,3/100.000 Personenjahre bei ARDS
Berlin (8 Wochen 1991) (15)	Severe lung injury: Murray Score >2,5	3,0/100.000 Personenjahre für severe lung injury 88,6/100000 Personenjahre für acute respiratory failure
Sweden, Denmark, Iceland (8 Wochen 1997) (22)	AECC-Kriterien	17,9/100.000 Personenjahre für ALI 13,5/100.000 Personenjahre für ARDS
Australien (1999) (2)	AECC-Kriterien	34/100.000 Personenjahre für ALI 28/100.000 Personenjahre für ARDS
USA (35)	Extrapolation aus ARDS-Network-Screening-Daten und AECC-Kriterien	22-87/100.000 Personenjahre für ALI
USA (36)	ICD-9 Codes und Mortalitätsraten	17-26/100.000 Personenjahre für ARDS

Tab. 1: AECC, amerikanisch-europäische Konsensuskonferenz, ausgewählte Studien zur Inzidenz von ALI (acute lung injury) und ARDS (acute respiratory distress syndrome) in Anlehnung an Rubenfeld et al. (25)**.**

vergleichbar sind. Es führt dazu, dass Patienten mit leichteren Einschränkungen des Gasaustauschs in Studien eingeschlossen werden können, die bei einer Messung mit einer FiO2 1,0 nicht eingeschlossen werden können.

3.3. Zusammenfassung

Der fehlende Konsens bzgl. eines sinnvollen PEEP-Wertes (> 10 cmH2O) führt dazu, dass Patienten mit nur gering eingeschränktem Gasaustasuch in Studien eingeschlossen werden. Es gibt Hinweise, dass ein Oxygenierungsindex als prädiktiver Faktor geeignet ist, der den Schweregrad der Gasaustauschstörungen unter Berücksichtigung des applizierten maschinellen Beatmungsdruck ermittelt. Eine systematische Berücksichtigung der Begleiterkrankungen sollte den Einfluss auf die Sterblichkeit in RCTs besser berücksichtigen, damit eine genauere Aussage zur untersuchten Intervention getroffen werden kann.

4. Pathophysiologische Grundlagen des akuten Lungenversagens für den Einsatz pulmonaler Vasodilatatoren zur Behandlung der Oxygenationsstörungen und der Rechtsherzbelastung

4.1. Die Bedeutung ausgewählter pathophysiologischer Mechanismen für die Modulation der pulmonalen Perfusion

Der fehlende Nachweis einer Evidenz für die Mehrzahl der Behandlungsmodule des akuten Lungenversagens unterstützt die Notwendigkeit, pathophysiologische Mechanismen in der Behandlung zu berücksichtigen, die das Wesen des Lungenversagens ausmachen: das Permeabilitätsödem, Atelektasen, die Aufhebung der physiologisch bestehenden hypoxisch pulmonalen Vasokonstriktion (HPV) als weitere Ursache für den pulmonalen Shunt, die durch Hyperkapnie und Azidose hervorgerufene Vasokonstriktion, die inflammatorisch ausgelöste Gefäßobstruktion und der damit verbundene pulmonale Hypertonus sowie die Rechtsherzbelastung (37). Die Behandlung soll zunächst die protrahiert verlaufende Inflammationsreaktion der alveolokappilären Einheit aufhalten, die bedrohliche Hypoxie reduzieren und weitere sekundäre Organversagen vermeiden, um das Überleben im Krankenhaus zu sichern. Welche pathophysiologischen Mechanismen sind die Grundlage für den Einsatz pulmonaler Vasodilatatoren zur Behandlung der Hypoxämie unter besonderer Berücksichtigung der HPV bzw. der selektiven pulmonalen Vasodilatation zur Reduktion des pulmonalen Shunts? Was verursacht die Rechtsherzbelastung und welche Wirkungen sind der Hyperkapnie zuzuschreiben bzw. ergibt sich daraus eine therapeutische Konsequenz?

Besonderheiten des Permeabilitätsödems

Die Fähigkeit/Unfähigkeit der Lunge zum Sauerstofftransfer ist Hauptkriterium für das akute Lungenversagen und beschreibt das klinische Leitsymptom des akuten Lungenversagens, die Hypoxämie. Kennzeichen des Lungenversagens ist eine endotheliale Inflammation im Bereich der Lungenkapillaren und der Alveolarmembran (siehe Abb. 2) (37).

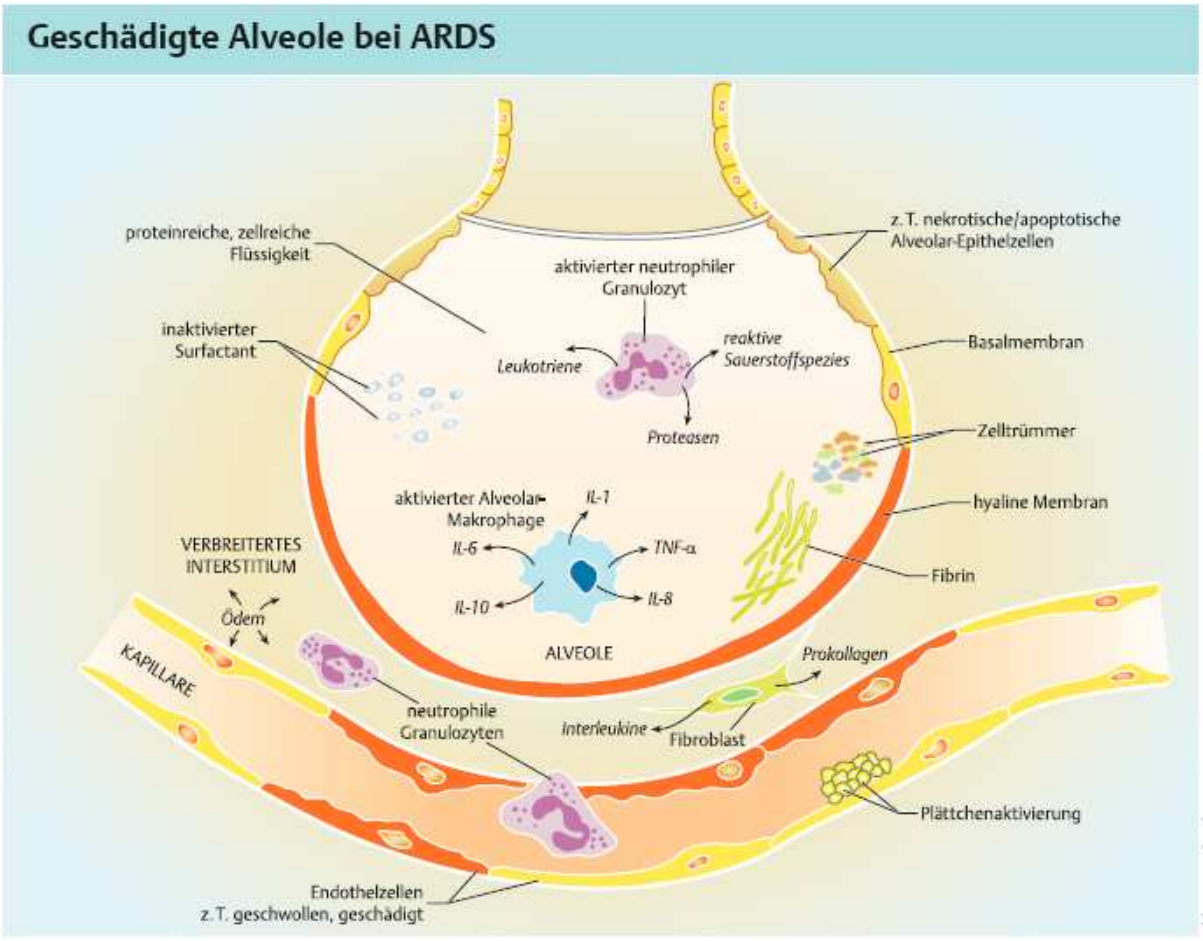


Abb. 2: Alveolo-kapilläre Einheit: auf kapillärer Seite führt der Endothelschaden zur Permeabilitätsstörung und zum Einstrom des Entzündungsinfiltrats in die Alveole. Die Schädigung des alveolären Epithels erleichtert den Übertritt von Erregern und Toxinen und resultiert in einer Inaktivierung des Surfactat mit Ausbildung eines alveolären Kollaps; aus Deja et al (38)**.**

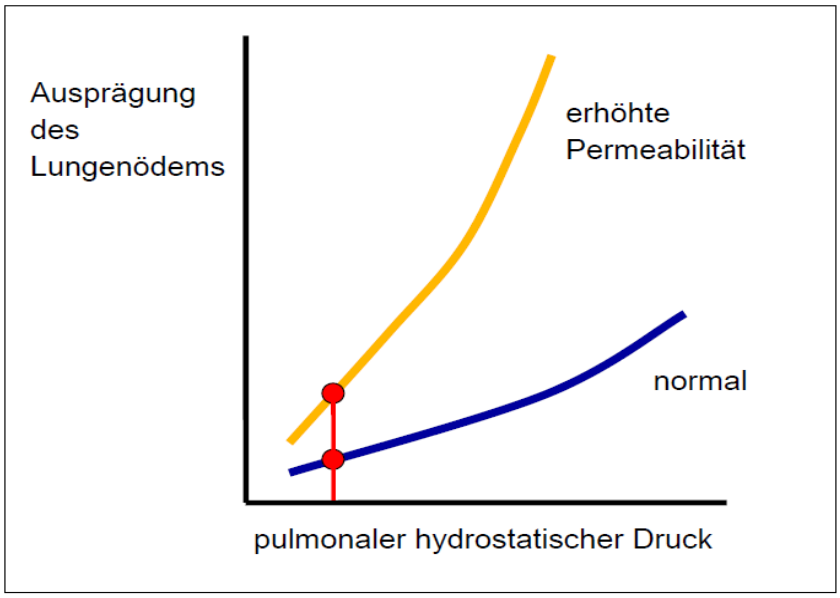
Die Inflammationsreaktion resultiert in:

1. einem Integritätsverlust des Endothels und hat eine Permeabilitätsstörung mit Ödembildung zur Folge,

2. der Freisetzung von Entzündungsmediatoren (Interleukine, aktivierte Leukozyten, endotheliales Ödem, Plättchenaktivierung) und führt zur Okklusion der pulmonalen Strombahn mit Druckanstieg im pulmonalen Gefäßbett.

Die endotheliale Inflammation der Alveolarmembran führt zum Austritt proteinreicher Flüssigkeit in die Alveole und aktiviert Makrophagen (37). Über die Bildung von Fibrinfäden kommt es zur Ausbildung hyaliner Membranen und zur Fibrosierung. Der durch Inflammation inaktivierte Surfactant verstärkt den Alveolarkollaps mit Atelektasenbildung als Grundlage für den pulmonalen Shunt, und die alveoläre Belüftung nimmt weiter ab (siehe Abb. 2).

Geringe intravaskuläre Druckanstiege im Lungengefäßbett werden wegen des Kapillarlecks (capillary leakage) mit einer überproportionalen exponenziellen Zunahme des Lungenödems beantwortet (siehe Abb. 3) (39).



Nach: Staub NC. Pulmonary edema: physiologic approaches to management. Chest 1978; 74:559-564.

Abb. 3: Bei einer erhöhten Permeabilität des Endothels führen kleine Steigerungen des pulmonalen hydrostatischen Drucks zu überproportionalen Anstiegen des Lungenödems; nach Staub et al. (39)**.**

Ein hydrostatisches Lungenödem aufgrund von erhöhten Druckverhältnissen im Lungenkreislauf und dem gleichzeitigen Vorliegen eines primär intakten Endothels der alveolär-kapillären Einheit ist gekennzeichnet durch eine nahezu lineare Korrelation zwischen der Zunahme des Lungenödems und dem bestehenden intravaskulären Druck (blaue Linie Abb. 3). Die medikamentöse Senkung des pulmonalarteriellen Drucks - das entspricht dem Einstromdruck der Lunge - erscheint als eine mögliche Maßnahme, das extravaskuläre Lungenwasser bzw. das

Lungenödem zu reduzieren. Ein weiterer Angriffspunkt, um das Permeabilitätsödem zu reduzieren und das capillary leakage zu unterbrechen, ist die Reduktion der Inflammationsreaktion. An dieser Stelle greifen z.B. therapeutische Basismaßnahmen, die die Infektion als Ursache der Inflammationsreaktion behandeln. Im Behandlungsalgorithmus sind daher eine konsequente Fokussuche, Fokussanierung und kalkulierte Behandlung mit Antibiotika zur Bekämpfung des Permeabilitätsödems gleich zu Beginn als Basismaßnahme genannt (4, 40).

4.2. Venöse Beimischung und pulmonaler Shunt als Ursache für die Hypoxie

Diffuse Kapillarschäden führen einerseits zur inhomogenen Verteilung der Perfusion durch eine endotheliale Obstruktion sowie durch Kompression der Kapillaren durch hohe Beatmungsdrücke und aufgrund des Lungeneigengewichts. Andererseits verursachen Lungenödem, Lungengewicht und Surfactantmangel eine inhomogene Ventilation (Alveolenkollaps, Atelektase) (37). Perfusion an unvollständig belüfteten Alveolen bedeutet, dass nur ein Teil des vorbeifließenden Bluts vollständig mit Sauerstoff gesättigt wird (Abb. 4). Dieses „Mismatch“ resultiert in eine „venöse Beimischung“ (venous admixture) unterschiedlichen Ausmaßes in den verschieden Lungenarealen von nicht oder unzureichend mit Sauerstoff gesättigtem Blut via Pulmonalkapillare, Pulmonalvene und linkem Vorhof in den arteriellen Kreislauf (Abb. 4).

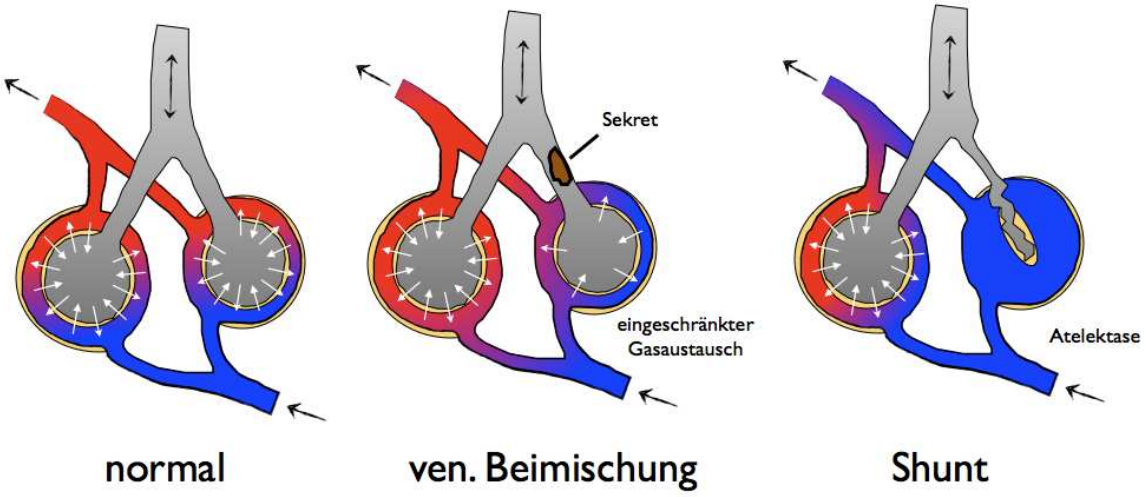


Abb. 4: Alveolo-kapilläre Einheit, eine Erhöhung des inspiratorischen Sauerstoffs führt bei Shuntperfusion zu keiner Verbesserung der Oxygenation, bei Vorliegen einer venösen Beimischung kann der paO2 durch Anheben des inspiratorischen Sauerstoffs steigen.

Eine quantitative Beschreibung der Verteilung der venösen Beimischung ist durch die Anwendung der für wissenschaftliche Zwecke genutzten Inertgastechnik möglich (41). Eine Messung des paO2/FiO2 bei einem Patienten mit venöser Beimischung ergibt bei niedrig eingestellter FiO2 geringere Werte als bei einer FiO2 von 1,0, aber die die Zunahme des paO2 steigt nicht linear zum eingestellten FiO2 (31, 32). Pulmonale Shuntperfusion beschreibt den Anteil des Herzzeitvolumens, der an nicht belüfteten Alveolen ohne Gasaustausch die Lunge passiert (siehe Abb. 4). Die Abschätzung des echten pulmonalen Shunt gelingt mit der Messung des Sauerstoffshunts mit einer FiO2 von 1,0 (31).

Für die Bearbeitung wissenschaftlicher Fragestellungen ist die Bestimmung des pulmonalen Shunts von Bedeutung, z.B. zur Beurteilung der Selektivität eines pulmonalen Vasodilatators. Für den klinischen Alltag ist die Messung des pulmonalen Shunts aufwendig und in vielen Situationen auch verzichtbar, die Kenntnisse der Methodik zur Bestimmung erlauben allerdings eine Beurteilung des Schweregrades der Gasaustauschstörung.

Zur Berechnung des Sauerstoffshunts sind bei einer Einstellung der inspiratorischen Sauerstofffraktion von 1,0 die gemischt-venöse Blutgasanalyse, die arterielle Blutgasanalyse und die Kalkulation des kapillären Sauerstoffgehalts mit Hilfe der Alveolargasformel erforderlich (42).

Vereinfacht ist Shuntblut der Anteil des Blutes vom Herzzeitvolumen, der durch die Lunge fließt, ohne oxygeniert bzw. decarboxiliert zu werden, also der durch Areale der Lunge fließt, die nicht belüftet sind (siehe Abb. 4). Medikamentös ausgelöste Blutflussumverteilungen zugunsten der belüfteten Regionen können daher eine Reduktion des Shunts bewirken und zur Verbesserung der Oxygenierung mit Anstieg des paO2 führen (selektive pulmonale Vasodilatation). Die durch eine selektive pulmonale Vasodilatation erzielte Verbesserung der Oxygenierung kann mit dem Ziel erfolgen, die Invasivität der Beatmung zu reduzieren, den inspiratorischen Sauerstoffanteil zu senken oder ein extracorporales Verfahren zu vermeiden.

Verursachen pulmonale Vasodilatatoren eine Blutflussumverteilung in Regionen, die nicht belüftet werden, kann der pulmonale Shunt zunehmen und der paO2 abfallen.

Anhand von Isoshuntkurven ist erkennbar, dass bei einem pulmonalen Shunt (Atelektase) als Ursache für eine Hypoxämie die Erhöhung der inspiratorischen Sauerstoffkonzentration keine wesentliche Verbesserung des paO2 ergibt (siehe Abb. 7). Patienten mit einem pulmonalen Shunt zwischen 30 und 50 % werden in Zentren zur Vermeidung einer Hypoxie mit einer ECMO behandelt.

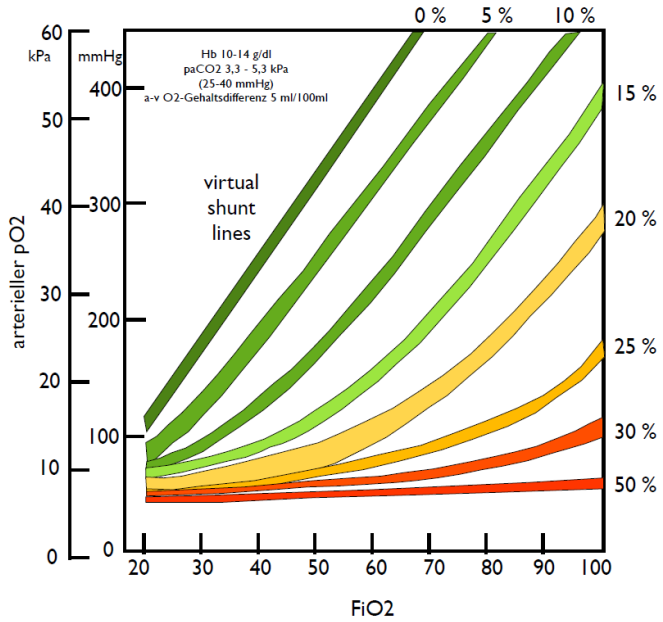


Abb. 7: Mithilfe des Sauerstoffpartialdrucks im arteriellen Blut (paO2) und der eingestellten Sauerstofffraktion (FiO2) ist der Shuntanteil mit Hilfe der Isoshuntkurven abzuschätzen, bzw.

bei ca. 30 % Shuntanteil führt eine Erhöhung des inspiratorischen Sauerstoffanteils nicht zur Verbesserung des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks; nach Nunn (42)

Die Größe des pulmonalen Shunts (> 30% z.B.) wird in der Literatur auch als Anschlusskriterium für den Einsatz eines extracorporalen Gasaustauschverfahrens genannt (43).

4.3. Ursachen der Rechtsherzbelastung beim akuten Lungenversagen

Verschiedene Mechanismen, die eine Obstruktion/Okklusion der Lungenstrombahn herbeiführen, wie eine intravasale Gerinnungsaktivierung mit morphologischen Veränderungen des Endothels und Endothelauflagerungen tragen zur Rechtsherzbelastung bei (37, 44). Für das rechte Herz bedeuten eine Vielzahl von Faktoren eine Druckbelastung, die zur Erhöhung des Drucks im Pulmonalisstromgebiet beitragen:

- die alveoläre Hypoxie als Ursache für eine hypoxisch pulmonale Vasokonstriktion (HPV) (45),

- der Partialdruck des Kohlendioxids (pCO2) und Azidose (Vasokonstriktion) (46),

- erhöhtes Herzzeitvolumen (47),

-exogene und endogene Vasokonstriktoren (Angiotensin, Endotheline, Noradrenalin, Adrenalin) (48),

- endotheliale Inflammation mit Obliteration der Gefäße (37).

Alveoläre Hypoxie infolge reduzierter regionaler Ventilation löst unter physiologischen Bedingungen eine regionale Vasokonstriktion aus. Die dadurch herbeigeführte Reduktion der Perfusion im Bereich der minderbelüfteten Alveole verbessert das Perfusions-/-Ventilationsverhältnis der Lunge und reduziert dadurch die Hypoxämie (45). Dieser Mechanismus ist auch als Euler-Liljestrand-Reflex oder HPV bekannt. Als Folge einer akuten generalisierten HPV der Lunge tritt das Höhenlungenödem (high-altitude pulmonary edema) auf (49). Dabei kommt es zum hydrostatischen Lungenödem, ohne dass eine primäre kardiale Ursache vorliegt und

ohne ein primär bestehendes pulmonales Kapillarleck. Wichtigstes Medikament und kausale Therapie bei der Behandlung einer hypoxischen Vaskonstriktion der Lunge ist die Sauerstoffgabe. Zur Beurteilung des Effekts eines Medikaments bezüglich der Fähigkeit zur Auslösung einer pulmonalen Vasodilatation erscheint ein Hypoxiemodell geeignet, dass einen pulmonalen Hypertonus ohne primäre Inflammation auslöst (siehe Kapitel 5) (50).

Mechanismen, die den von Euler und Liljestrand beschriebenen Effekt in nicht oder eingeschränkt ventilierten Bezirken der Lunge beeinträchtigen oder aufheben, können die Hypoxämie verstärken. Dazu zählt eine medikamentös induzierte oder endogen ausgelöste Vasodilatation (Nitropussid, Nitrate, endogenes NO, Prostacycline), die auch in den nicht ventilierten Arealen ihre Wirkung entfaltet (51, 52).

Hingegen sollte eine induzierte Vasodilatation in belüfteten Arealen mit dem Ziel eines „steal“ für die Durchblutung der angrenzenden, nicht belüfteten Areale eine Verbesserung durch Reduktion der pulmonalen Shuntperfusion und eine Zunahme der arteriellen Sauerstoffsättigung ergeben. Dieses Prinzip wird als selektive pulmonale Vasodilatation bezeichnet, wenn keine Vasodilatation angrenzender, nicht ventilierter Areale erfolgt. Typischer Vertreter der selektiven pulmonalen Vasodilatation ist inhalativ verabreichtes Stickstoffmonoxid (iNO). iNo gelangt von der Alveole in die angrenzende Kapillare und dilatiert diese. Unmittelbar nach Kontakt mit Hämoglobin im pulmonalen Gefäß wird das iNO an Hämoglobin gebunden und inaktiviert (53). Der systemarterielle Blutdruck wird durch die unmittelbare Inaktivierung von iNO nicht verändert (54, 55).

In klinisch angewandten Dosierungen zur Behandlung des ARDS konnte diese Selektivität beschrieben werden, die das iNO auszeichnet (56). Allgemein gilt für Substanzen, die mit dieser Indikation verabreicht werden: das Ausmaß der unmittelbaren Metabolisierung bzw. Inaktivierung der inhalativ verabreichten, vasodilatativ wirksamen Substanz entscheidet über den Grad der Selektivität der Substanz. Hohe Konzentrationen von dilatativ wirksamen Medikamenten, die auch eine Vasodilatation im Kapillarbett von benachbarten Alveolen auslösen, die nicht ventiliert werden, verlieren ihre Selektivität. Diese Substanz kann dann noch eine Selektivität im klinischen Gebrauch durch eine Dosisanpassung erbringen, so dass

die applizierte Medikamentenmenge nur an der ventilierten Alveole wirksam wird. Ebenso entscheidet der vorbestehende Vasomotorentonus der Pulmonalkapillaren über den Grad der Wirksamkeit auch einer selektiven pulmonalen Vasodilatation. Maximal dilatierte Pulmonalkapillaren in gut durchlüfteten Bereichen können nicht weiter dilatiert werden und zur Blutflussänderung aus schlecht ventilierten Bezirken in gut belüftete Bezirke führen. Durch eine vorbestehende ausgeprägte Vasodilatation ist der fehlende Response auf iNO erklärbar (57).

Medikamente, die eine allgemeine Vasokonstriktion im pulmonalen Stromgebiet bewirken, können in Kombination mit einer induzierten selektiven Vasodilatation in den belüfteten Arealen einen additiven Effekt bzgl. der Shuntreduktion herbeiführen, im Sinne einer Konditionierung für die selektive pulmonale Vasodilatation (z.B. Almitrine) (58). Liegen Atelektasen vor, die einer Inhalation nicht zugänglich sind (postoperative Atelektasen ohne Zeichen der Inflammation), ist eine Verbesserung des Shunts durch inhalative Therapie mit einem Vasodilatator nicht vorstellbar. Eine inhalative Therapie (iNO) mit dem Ziel der Blutflussumverteilung zugunsten besser ventilierter Lungenabschnitte kann aus diesen theoretischen Voraussetzungen nur einen positiven Effekt aufweisen, wenn Grenzflächen zwischen Kapillaren und ventilierter Alveole bestehen. Dieser Zusammenhang war Ausgangspunkt für Berechnungen der Grenzflächen im Computertomogramm als prädiktiver Wert für eine positive iNO-Antwort (iNO-response). Die Verteilung der geschädigten Lungenareale bei Patienten mit Lungenversagen und einer positiven Response auf iNO korrelierte mit der Morphologie im Computertomogramm (59). In klinischen Studien konnte außerdem gezeigt werden, dass sich dieser „iNO-response“ im klinischen Verlauf ändern kann (60).

4.4. Die Bedeutung der Hyperkapnie

Hyperkapnie (paCO2 > 44 mmHg), Azidose (pH < 7,36) oder die vorhandene Menge H+-Ionen im Blut sind mit einer Vasokonstriktion der Pulmonalarterien und mit einer Vasodilatation an den peripheren Gefäßen verbunden. Typische Ursachen für eine Zunahme des Herzzeitvolumens bei Patienten mit einem ARDS sind eine periphere Vasodilatation im Rahmen des septischen Schocks oder als Folge einer peripheren Vasoplegie als Reaktion auf eine Hyperkapnie. Das Herzzeitvolumen wird dabei zur

Aufrechterhaltung des Blutdrucks während Vasoplegie gesteigert und führt zur Steigerung des pulmonalarteriellen Blutdrucks. Eine Reduktion der Hyperkapnie kann Vasoplegie und Azidose verringern und so zur Reduktion des Herzzeitvolumens und einer bestehenden Vasopressorentherapie beitragen (61). Für eine symptomatische, medikamentöse Behandlung der Azidose ist Gabe von Natriumbicarbonnat (NaHCO3) etabliert. Diese ist immer mit einem Anstieg des paCO2 verbunden, wenn nicht eine Steigerung der alveolären Ventilation gelingt. Eine Steigerung der alveolären Ventilation ist bei Patienten im akuten Lungenversagen zumeist nicht ohne eine Zunahme der Beatmungsinvasivität zu erreichen, die mit einer Zunahme der Beatmungsschäden in Verbindung gebracht werden muss (siehe Kapitel 8). Wird Kohlendioxid nicht in gleichem Maße durch Atmung entfernt, kann eine intrazelluläre Azidose mit Anreicherung von H+-Ionen intrazellulär induziert werden und daraus die Ausbildung eines Zellödem resultieren. Der Einsatz alternativer Medikamente zur Behandlung der Azidose (TRIS-Puffer) ist durch die hohe Koinzidenz von Lungenversagen und Nierenversagen limitiert.

Das Konzept der permissiven Hyperkapnie versuchte unter Inkaufnahme eines erhöhten paCO2 eine Beatmungseinstellung am Gerät im kontrollierten Beatmungsmodus zu ermöglichen, die den Sauerstofftransfer begünstigt und die lebensbedrohliche Hypoxämie vermeidet (Verlängerung der Inspirationszeit, Steigerung des PEEP, Anheben des Atemmitteldrucks) (62). Mechanismen einer protektiven Wirkung der Hyperkapnie beruhen auf positiven Effekten bei der

Reperfusion, z.B. am Gehirn, der Retina, am Herzmuskel und an der Lunge (63).

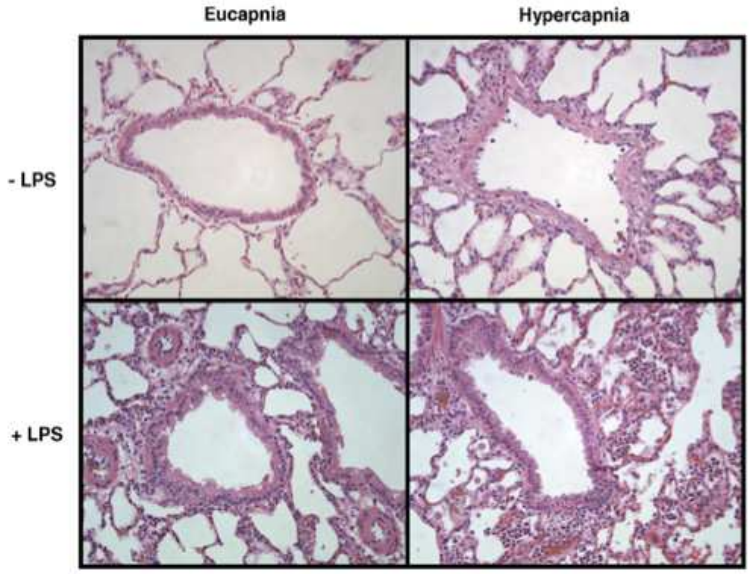


Fig. 4. Hypercapnia induces pulmonary inflammatory histological changes. LPS-treated animals receiving hypercapnia ventilation were observed undergo the greatest degree of inflammatory change. A bronchoalveolar specimen (20×). Eucapnia-LPS--few PMNs, few macrophages, and no alveolar or capillary damage was visible; Hypercapnia-LPS--mild PMNs and macrophage infiltration accompanied by mild alveolar transudation occurred; Eucapnia + LPS--moderate PMNs infiltration, moderate alveolar transudation accompanying septal edema along with increased epithelial height; hypercapnia + LPS--significant alveolar transudation, septal edema and extravasation of red blood cells. Shown are representative sections for each condition tested. Original magnification, 20×.

Abb. 8: Im Tierexperiment wird durch Lipopolysacharid (LPS) eine Inflammation ausgelöst und es entsteht ein alveolärer Schaden. Auf der linken Seite der Abbildung sind Alveolen abgebildet, die einer Normokapnie ausgesetzt waren, auf der rechten Seite sind Alveolen, die einer Hyperkapnie ausgesetzt waren. Hyperkapnie verursacht eine zusätzliche pulmonale Inflammation an den Alveolen, sichtbar an einem septalen Ödem, Extravasation von Erythrozyten und alveolären Transsudat; aus Liu et al. (64)**.**

In experimentellen Studien wird einem erhöhten paCO2 sogar ein therapeutischer Wert zugesprochen, indem es den ventilator-induzierten Beatmungsschaden vermindert (65-67). Es gibt außerdem Hinweise aus experimentellen Studien, dass eine Azidose mit Hyperkapnie den Lungenschaden reduziert, hingegen eine durch Pufferung nicht azidotische Hyperkapnie keine Reduktion des Lungenschadens erkennen lässt (66). Ebenfalls konnte experimentell gezeigt werden, dass eine Hyperkapnie mit Azidose im Vergleich zur Hyperkapnie ohne Azidose die Ödem-Entstehung günstig beeinflusst (46). Für experimentelle Bedingungen ist somit der Begriff der „therapeutischen Hyperkapnie“ entstanden (68). Andererseits gibt es Hinweise in einer Studie im in-vivo-Tiermodell an Ratten nach Induktion einer Pneumonie mit E. coli, dass unter Hyperkapnie der Lungenschaden begünstigt wird

(69). Weitere experimentelle Untersuchungen weisen auf einen verstärkenden Effekt einer Lipopolysachcharid-induzierten Inflammation der Lunge durch Hyperkapnie hin (siehe Abb. 8) (64). Eine Beeinträchtigung der Reparaturmechanismen an pulmonalen Epithelien unter Hyperkapnie wurde kürzlich in in-vitro-Untersuchungen gezeigt (70).

4.5. Zusammenfassung

Es werden die pathophysiologischen Mechanismen beschrieben, die zum inflammatorisch ausgelösten Permeabilitätsödem, zum pulmonalen Hypertonus und zur Rechtsherzinsuffizienz, wichtigen Charakteristika des akuten Lungenversagens, führen sowie deren Bedeutung für Perfusions-Ventilationsstörungen bzw. pulmonalen Shunt. Diese Mechanismen bilden die Grundlage für den Einsatz pulmonaler Vasodilatatoren. Die Wirkungprinzipien pulmonaler Vasodilatatoren (selektiv versus nicht-selektive) und deren klinische Relevanz werden dargestellt, und es wird deulich gemacht, dass die lebensbedrohliche Hypoxie bei ARDS-Patienten durch die Behandlung mit nicht-selektiven Vasodilatatoren verstärkt werden kann. Neue Behandlungsoptionen mit nicht-selektiven Vasodilatatoren zur Behandlung des therapierefraktären pulmonalen Hypertonus von Patienten mit ausreichender Oxygenation können vom Behandelnden aufgrund der Kenntnis der pathophysiologischen Mechanismen sicherer beurteilt werden, auch wenn diese aktuell nicht für die Behandlung des ARDS zugelassen sind.

Durch die Darstellung der Berechnung des Sauerstoffshunts mittels invasiver Techniken werden Möglichkeiten aufgezeigt, die Größe des Shunts non-invasiv als möglichen Indikator für die Anwendung extracorporaler Gasaustauschverfahren abzuschätzen. Exakte Sauerstoffshuntmessungen werden dargestellt, weil diese im Tierexperiment eine Beurteilung zur Wirksamkeit der selektiven pulmonalen Vasodilatation ermöglichen.

Die Darstellung der pathophysiologischen Effekte der Hyperkapnie und deren Bedeutung für die klinische Situation liefern die Grundlage für die Entscheidung, die sogenannte permissive Hyperkapnie als therapeutisches Prinzip zugunsten anderer Verfahren aufzugeben. In der klinischen Situation überwiegen die negativen Effekte

der Hyperkapnie für die Beatmungsstrategie beim Patienten mit Lungenversagen. Hyperkapnie induziert einen ausgeprägten Atemantrieb, der zu Limitierungen einer protektiven Beatmung mit Implementierung von Spontanatmung führt und eine gesteigerte Analgosedierung erforderlich macht (71, 72).

Ergebnisse experimenteller Studien zur Hyperkapnie werden kurz dargestellt. Diese liefern keine einheitlichen Effekte bzgl. möglicher antiinflammatorischer Wirkungen und Reparaturmechanismen am Endothel bzw. Epithel, die den Begriff der therapeutischen Hyperkapnie aus experimenteller Sicht aktuell für die klinische Situation rechtfertigen.

5. Die Modulation des pulmonalen Gefäßtonus und des pulmonalen Perfusions-Ventilations-Verhältnisses im Tiermodell mit inhalativ verabreichten Endothelin-Rezeptor-Antagonisten

5.1. Etablierte experimentelle Modelle zur Untersuchung des pulmonalen Shunts und der hypoxisch pulmonalen Vasokonstriktion

Seit Jahren wird in der Arbeitsgruppe der Charité für die Untersuchung des akuten Lungenversagens ein Lavagemodell am Schwein eingesetzt (73). Durch Auswaschung des Surfactant kommt es zum Kollaps der Alveolen und eine Inflammationsreaktion in der Alveole ist nachweisbar. Für die isolierte Untersuchung des pulmonalen Vasotonus und der hypoxisch pulmonalen Vasokonstriktion wurde ein Hypoxiemodell etabliert (74). Damit sollen „reine“ vasomotorische Effekte der Substanz untersucht werden. Im Hypoxiemodell werden so vasodilatatierende Effekte der ET-Rezeptor-Antagonisten unabhängig von einer Inflammationsreaktion, z.B. durch Auswaschen des Surfactants, betrachtet.

Mit dem Lavagemodell wurden verschiedene Interventionen auch in Zusammenarbeit mit anderen wissenschaftlichen Einrichtungen untersucht: Surfactantapplikation, Almitrine, PEEP-Beatmung, Perfluorcarbone (75-77). Nach einer intramuskulären medikamentösen Prämedikation wird die Narkose intravenös eingeleitet. Die Tiere werden relaxiert, oral intubiert und maschinell beatmet. Nach einer Tracheotomie mit Plazierung eines großvolumigen Tubus werden zeitgleich arterielle und venöse Zugänge zum Monitoring bzw. zur Applikation von Medikamenten und zur Blutentnahme gelegt. Anschließend erfolgt das Auswaschen des Surfactants aus den Alveolen. Mit wiederholten alveolären Spülungen (40 ml/kg) wird angewärmte NaCl 0,9 % über die Trachealkanüle in Rückenlage appliziert. In der anschließenden Kopftieflage wird der Surfactant mit der Spüllösung über den Tubus passiv drainiert, ausgewaschen und das ARDS induziert. Das Erreichen des ARDS ist festgelegt durch über mindestens eine Stunde anhaltende paO2/FiO2 < 100 mmHg bei vorher festgelegten Beatmungsparametern: volumenkontrollierte Beatmung, Atemzeit-

verhältnis (I:E) 1:1, Atemfrequenz 16/min, Atemzugvolumen 12 +/- 2 ml/kg Körpergewicht, positiv endexspiratorischer Druck (PEEP) 5 cm H2O. Das Atemminutenvolumen soll so eingestellt werden, dass Normoventilation bestehen bleibt (paCO2 40 +/- 4 mmHg).

Nun erfolgen die zu untersuchenden Interventionen, und die Veränderungen auf Gasaustausch und Hämodynamik werden im zeitlichen Verlauf ermittelt. Danach werden die Tiere durch eine Kaliuminjektion in Narkose getötet. Zur Untersuchung der morphologischen Veränderungen werden die Tiere thorakotomiert und die Lungen für die Entnahme von Gewebeproben entnommen. Die jeweiligen Lungengewichte werden vor und nach Gewebsentnahme ermittelt. Die verbliebenen Lungen werden im „Trockenschrank“ zur Ermittlung des totalen Lungenwassers getrocknet und nach drei Tagen erneut gewogen.

Das Modell zur Induktion der hypoxischen pulmonalen Vasokonstriktion führt regelhaft zum pulmonalen Hypertonus (50). Alveoläre Hpoxie wurde für eine isolierte Überprüfung der Wirksamkeit der medikamentösen pulmonalen Vasodilatation ausgewählt, weil Störeinflüsse, wie beispielsweise eine inflammatorisch ausgelöste pulmonale Hypertonie z.B. nach einer Surfactantauswaschung, vermieden werden. Eine selektiv an den Pulmonalgefäßen wirkende Substanz beeinflusst den peripheren Vasomotorentonus nicht. Der systemarterielle Blutdruck bleibt bei erhaltenem Herzzeitvolumen erhalten. In unserem Modell wählten wir eine FiO2 von 0,15. Die Beatmungsparameter werden wie folgt festgelegt: volumenkontrollierte Beatmung (Servo 900 C Siemens Elema, Solna, Schweden), FiO2 wird nach Intubation auf 0,3 eingestellt, Tidalvolumen 10 +/- 1 ml/kg, AF 16/min zum Versuchsbeginn, PEEP 8 cm H2O, I:E 1:1. Die Tiere erhalten eine Messung zur Beurteilung der Ausgangssituation bzgl. der Parameter zum Gasaustausch und bzgl. der Hämodynamik. Danach wird die Atemfrequenz so eingestellt, dass eine Hyperventilation auf einen paCO2 von 30 mmHg resultiert. Dieses Vorgehen entspricht etwa der physiologischen Anpassung bei Atmung eines hypoxischen Gasgemisches. Die Medikamente werden innerhalb von 20 Minuten vollständig vernebelt. Zur Untersuchung der morphologischen Veränderungen werden die Tiere thorakotomiert und die Lungen für die Entnahme von Gewebeproben entnommen.

Zur Beurteilung des Gasaustausches mit Hilfe der Berechnung des pulmonalen Shunts (Qs/Qt [%]), des pulmonalarteriellen Blutdrucks (PAP [mmHg]) und des Herzzeitvolumens [l/min] werden nach Einleitung der Narkose ein ausgedehntes Monitoring eingesetzt: zentraler Venenkatheter, Pulmonaliskatheter und arterielle Blutdruckmessung, Blutdruckwerte und Herzzeitvolumina werden mittels Thermodilutionstechnik ermittelt.

Zur unmittelbaren Messung des Oxyhämoglobins und des Hämoglobins (Hb [mg/dl]) werden ein spezieller Oxymeter (OSM 3, Radiometer, Kopenhangen, Dänemark) für verschiedene Tierspezies verwendet und für die Bestimmung des arteriellen und gemischvenösen Sauerstoffpartialdrucks (paO2 bzw. pvO2 [mmHg]) sowie des arteriellen bzw. gemischtvenösen Kohlendioxidpartialdrucks (paCO2 bzw. pvCO2 [mmHg]) kommt ein herkömmliches Blutgasanalysegerät (ABL 520, Radiometer, Kopenhagen, Dänemark) zum Einsatz. Zur exakten Überprüfung der inspiratorischen Sauerstofffraktion werden Gasanalysen aus der Inspirationsluft durchgeführt (ABL555, Radiometer, Kopenhagen, Dänemark).

5.2. Endothelin-Rezeptor-Antagonisten in der Therapie des akuten Lungenversagens im Tiermodell (DFG KA 1212/4-1)

Endotheline (ET) sind vasoaktive Peptide aus 21 Aminosäuren, die aus biologisch inaktivem „big endothelin“ durch das membrangebundene enzymendothelin-converting enzyme hervorgehen. Drei verschiedene ET-Isoformen sind bekannt: ET-1, ET-2, ET-3.

Diese ET-Rezeptor-Agonisten agieren an zwei verschiedenen Rezeptoren, ET-A-Rezeptor und ET-B-Rezeptor.

Die Wirkung der Endotheline wird durch die Verteilung der Rezeptoren bestimmt, durch die Wirkung, die durch diese Rezeptoren vermittelt wird, und durch die Affinität der Rezeptoren zu den verschiedenen ET-Isoformen. Hauptvertreter der ET-Agonisten ist die ET-1-Isoform. Durch den ET-A-Rezeptor bewirkt ET-1 in der Lungenstrombahn Vasokonstriktion, Proliferation und Fibrose am Gefäßsystem. Es treten induziert typische Mediatoren auf, die eine Inflammationsreaktion vermitteln (Zytokine, Leukotriene oder plättchenaktivierender Faktor) (78-81).

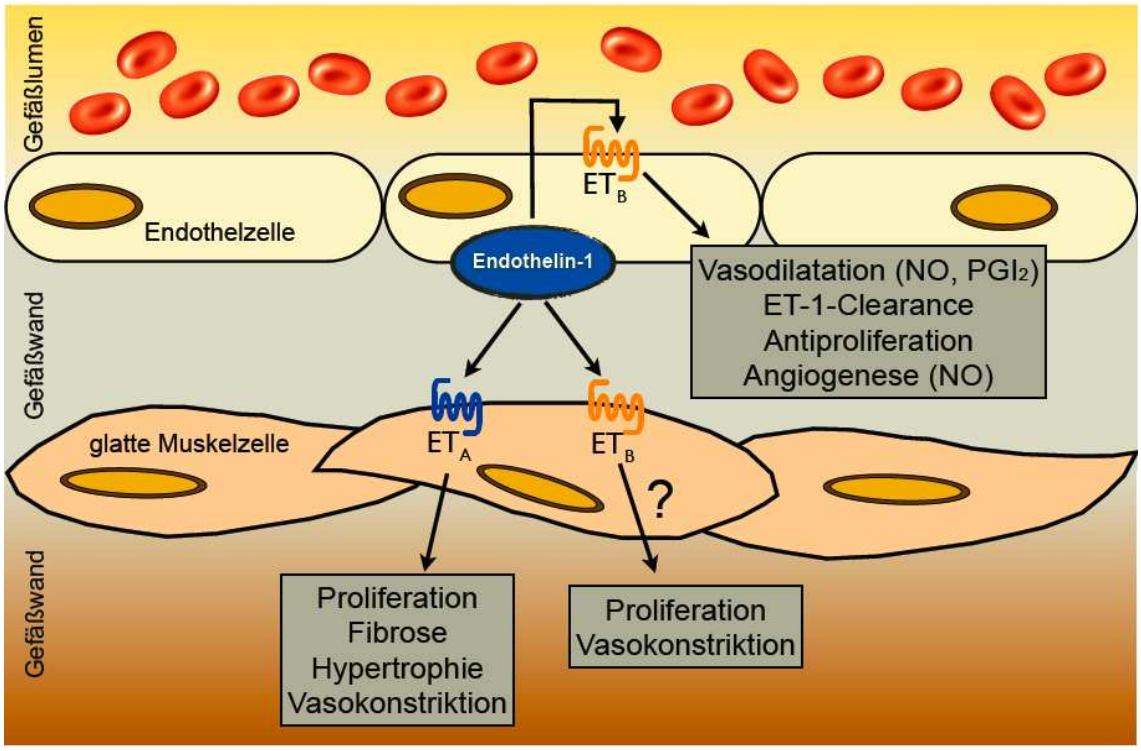


Abb. 9: Lokalisation der ET-A/ET-B-Rezeptoren am Gefäß und deren Wirkungen, die durch Endothelin-1 vermittelt werden; Stickstoffmonoxid (NO), Prostacyclin (PGI2), Endothelin-A-Rezeptor (ETA), Endothelin-B-Rezeptor (ETB).

Es gibt gute Hinweise in experimentellen Studien mit Kleintieren (Ratten, Mäusen), dass ET–Antagonisten eine Blutdrucksenkung im Pulmonalkreislauf bewirken und einen anti-inflammatorischen Effekt im ALI/ARDS ausüben (82). Am ET-B-Rezeptor am Gefäßendothel werden die Clearance für ET-1, Vasodilatation und Antiproliferation vermittelt. Die ET-Wirkungen am ET-B-Rezeptor werden durch eine Freisetzung von NO und Prostazyclin ausgelöst (83). Eine Blockade mit nicht selektiven ET-Rezeptorblockern (z.B. Bosentan) kann an den ET-A-Rezeptoren einen medizinisch gewünschten Effekt auslösen und gleichzeitig über eine Blockade der ET-B-Rezeptoren die vorteilhaften Effekte blockieren bzw. unerwünschte Effekte, wie etwa einen Anstieg der ET-1-Spiegel, bewirken, weil die ET-1-Clearance über den ET-B-Rezeptor blockiert wird (84). Reine ET-Rezeptor-Antagonisten könnten somit Vorteile aufweisen.

ET-Rezeptor-Antagonisten werden evidenzbasiert zur Behandlung des pulmonal arteriellen Hypertonus (PAH) eingesetzt und führen zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit und zu einer höheren Überlebensrate (9, 85, 86).

Für die Behandlung des akuten Lungenversagens sind die Effekte durch die Behandlung mit ET-Antagonisten am Menschen bisher nicht systematisch untersucht. Hinweise für eine Beteiligung der Endotheline bei der Pathophysiologie des akuten Lungenversagens sind seit längerer Zeit bekannt. Bei Patienten mit einem akuten Lungenversagen wurden zunächst hohe Endothelinplasmaspiegel nachgewiesen (79, 87). Auch bei verstorbenen Patienten mit einem Lungenversagen waren im Lungengewebe erhöhte Endothelinmengen nachweisbar (88). Patienten mit ALI/ARDS wiesen erhöhte ET-Spiegel auf, die mit dem extravaskulären Lungenwasserindex (EVLWI) korrelierten und als ein Hinweis auf eine Beteiligung der Endotheline zur Ödemgenerierung bewertet wurden (89).

Für diese Untersuchungsreihe wurde ein nahezu selektiver Endothelin-A-Antagonist (ET-A-Antagonist) (LU135252, Fa. Knoll, heute Abbot) untersucht. Er besitzt eine etwa 130-fach höhere Affinität für den Endothelin-A-Rezeptor (ET-A-Rezeptor) als zum Endothelin-B-Rezeptor (ET-B-Rezeptor) (90). Der ET-A-Antagonist wurde mit der Vorstellung einer möglichen selektiven pulmonalvaskulären Vasodilatation per inhalationem verabreicht (siehe Kapitel 4, Pathophysiologie).

Folgende Fragestellungen sollten in diesem Forschungsvorhaben bearbeitet werden:
1. Ist durch die inhalative Verabreichung eines ET-A-Rezeptor-Antagonisten (LU 135252) eine Verbesserung des pulmonalen Shunts zu erreichen?

2. Lässt sich durch die Inhalation eines ET-A-Rezeptor-Antagonisten (LU 135252) eine Senkung des pulmonalarteriellen Drucks erreichen?

3. Besteht eine selektive pulmonale Vasodilatation durch die inhalative Verabreichung eines ET-A-Rezeptor-Antagonisten (LU 135252)?

4. Wie ist die Dosis-Wirkungsbeziehung für die selektiv vasodilatierenden Effekte des ET-A-Rezeptor-Antagonisten (LU 135252)?

5. Treten erhöhte ET-1-Plasmaspiegel unter der Anwendung des ET-A-Rezeptor-Antagonisten (LU 135252) auf?

6. Gibt es Hinweise für antiinflammatorische Effekte eines inhaltiv verabreichten ET-A-Rezeptor-Antagonisten (LU 135252)?

7. Ist der Anstieg des Pulmonalarteriendrucks aufgrund einer durch Hypoxie ausgelösten pulmonalen Vasokonstriktion durch die inhalative Applikation eines ET-Antagonisten (LU 135252) aufzuheben?

5.3. Selektivität der pulmonalen Vasodilatation und der Einfluss auf den pulmonalen Shunt unter Inhalation eines Endothelin-A-Rezeptor-Antagonisten

Eine Versuchsreihe diente zur Klärung der Dosis-Wirkungsbeziehung und der Selektivität der pulmonalen Vasodilatation (91). Dazu wurde ein Beatmungsgerät mit einem sehr effizienten Ultraschallvernebler eingesetzt, mit dem eine vollständige Vernebelung innerhalb von 20 Minuten zu erreichen war. Im Vergleich zum ET-A-Rezeptor-Antagonisten (0,3 mg/kg LU 135252) wurde NO in einer Dosis von 30 ppm inhaliert. NO diente als Referenzsubstanz für eine selektive pulmonale Vasodilatation, weil NO sofort nach Kontakt mit Hämoglobin im Gefäß noch in der Lunge inaktiviert wird und keine Vasodilatation an den peripheren systemarteriellen Gefäßen auslöst (55). Wegen der zuverlässigen Wirkung an Gefäßen mit einem erhöhten Vasomotorentonus wird iNO auch genutzt, um die Reversibilität des Vasomotorentonus zu überprüfen (Fibrosierung) (92). In dieser prospektiven, randomisierten und kontrollierten Studie wurden zwanzig Tieren vier Stunden nach der Inhalation des Medikaments bzgl. Gasauatausch und Hämodynamik untersucht. Gruppe 1 erhielt 0,3 mg/kg LU135252 per inhalationem; Gruppe 2 erhielt 30 ppm NO per inhalationem, Gruppe 3 erhielt NaCl 0,9 % per inhalationem und diente als Kontrollgruppe. In dieser Untersuchung konnte Folgendes gezeigt werden:

Die Inhalation von 0,3 mg/kg LU 135252 und die Inhalation von 30 ppm NO verbesserten den Gasaustausch (paO2/FiO2 [mmHg], Qs/Qt [%]). Bei inhaliertem NO tritt der Effekt schneller auf, bei inhaliertem LU 135252 ist der Effekt tendenziell stärker.

Beide Substanzen bewirken eine Senkung des pulmonalarteriellen Mitteldrucks (mPAP) im Vergleich zu den Kontrolltieren. Zum Zeitpunkt vier Stunden nach ALI

erreicht die gewünschte Reduktion des mPAP zu den Kontrollen in beiden Gruppen Signifikanz. Im Trend tritt die Senkung des mPAP bei LU 135252 verzögert ein und im Trend ist der Effekt geringer. Der systemartrielle Blutdruck (MAP) und die Herzpumpleistung unterscheiden sich zwischen den Gruppen nicht.

Diese Versuchsreihe zeigt deutliche Effekte des inhalativ verabreichten ET-Antagonisten mit einer Reduktion des Pulmonalarteriendrucks. Die fehlende Beeinträchtigung des systemarteriellen Blutdrucks lässt auf eine selektive pulmonale Vasodilatation schließen. Die Tatsache, dass der Effekt auf den PAP mit LU 135252 etwas geringer und verzögert auftritt im Vergleich zu NO, kann als Hinweis auf eine mögliche Wirkung auf den ET-B-Rezeptor gesehen werden. Die Blockade am ET-A-Rezeptor könnte eine Wirkung am ET-B-Rezeptor auslösen. Der ET-B-Rezeptor könnte zur Reduktion der Clearance und zu höheren ET-Plasmaspiegel führen (siehe Abb. 9). Über die Bedeutung höherer ET-Plasmaspiegel für Regionen der Lunge, die nicht ventiliert und damit der inhalativen ET-Blockade (LU135252) nicht ausgesetzt sind, kann man nur Vermutungen anstellen. Es könnte eine Vasokonstriktion in nicht ventilierten Bereichen am ET-A-Rezeptor bedeuten und einer Verstärkung der hypoxisch pulmonalen Vasokonstriktion entsprechen. Eine Verstärkung der hypoxisch pulmonalen Vasokonstriktion bedeutet Reduktion des pulmonalen Shunts und Zunahme der Oxygenation. Messungen des ET-1-Plasmaspiegels und Untersuchungen zur Bindung der Endotheline im Lungenparenchym könnten zur Klärung dieser Fragestellung beitragen.

Die in der Tendenz stärkere Wirkung des ET-A-Rezeptor-Antagonisten auf den Gasaustausch im Vergleich zum iNO kann bedeuten, dass im Vergleich zu NO additive Wirkungen ausgelöst werden, die nicht aus einer alleinigen direkten Vasodilatation resultieren und dadurch eine pulmonale Shuntverbesserung auslösen. Möglicherweise handelt es sich um anti-inflammatorische Effekte, die schon während der Versuchsdauer in kurzer Zeit nach Inhalation wirksam werden. Diese Frage sollte mit Hilfe morphologischer Untersuchungen des Lungenparenchyms weiter geklärt werden.

5.4. Dosis-Wirkungsvergleich bei der Inhalation eines Endothelin-A-Rezeptor-Antagonisten bezüglich der Wirksamkeit auf Gasaustausch und pulmonalarteriellen Blutdruck

In der dann folgenden Untersuchungsreihe wurde die Wirksamkeit von inhaltiv verabreichtem ET-A-Rezeptor-Antagonisten (LU 135252) in der Dosis von 0,3 mg/kg Körpergewicht und mit 3 mg/kg Körpergewicht mit Kontrolltieren ohne Intervention bzgl. der selektiven pulmonalen Vasodilatation verglichen (93). In jeder Gruppe wurden jeweils zwölf Tiere über vier Stunden nach ARDS und Interventionsbeginn untersucht. Gruppe 1 erhielt 0,3 mg des ET-Antagonisten (LU135252) per inhalationem; Gruppe 2 erhielt 3 mg LU135252 per inhalationem und Gruppe 3 erhielt 5 ml NaCl 0,9 % per inhalationem.

In dieser Untersuchung konnte gezeigt werden, dass

- mit beiden Dosierungen eine signifikante Reduktion des Pulmonalarteriendrucks im Vergleich zur Kontrollgruppe erreicht wurde,

- der systemarterielle Druck und das Herzzeitvolumen sich nicht signifikant zwischen den Gruppen unterschieden,

- der Gasaustausch (paO2 und pulmonaler Shunt) in beiden Gruppen signifikant verbessert wurde und tendenziell der Gasaustausch mit der geringeren Dosis besser war,

- der Effekt über den Untersuchungszeitraum über vier Stunden anhielt.

Mit dieser Untersuchung können wir im direkten Vergleich für beide Dosierungen die selektive pulmonale Vasodilatation und die Verbesserung des Gasaustausches bestätigen. Auch bei der höheren Dosis von LU135252 kommt es nicht zum signifikanten Anstieg des arteriellen Systemdrucks, was einen „spill over“ von nicht gebundenem ET-1 in den großen Kreislauf unwahrscheinlich macht und für beide Dosierungen auf eine selektive pulmonale Vasodilatation hinweist. Die tendenziell bessere Wirksamkeit der geringeren Dosis auf den Gasaustausch weist auf eine Dosierung hin, die in der Lage ist, die ET-A-Rezeptoren in der Lunge zu besetzen.

5.5. Antiinflammatorische Effekte unter Anwendung eines inhalativ verabreichten Endothelin-Rezeptor-Antagonisten

ET-1 ist ein starker Vasokonstriktor und mit einer inflammatorischen Reaktion der Lunge assoziiert (81). Bei ARDS-Patienten wurden erhöhte ET-Spiegel nachgewiesen (89). Steigen ET-1-Spiegel unter der Rezeptorblockade an, kann das mit einer proinflammmatorischen Wirkung verbunden sein. Folgende Fragen sollten mit der folgenden Untersuchungsreihe bearbeitet werden: 1. Steigen die ET-1-Spiegel unter der inhalativen Anwendung von 0,3 mg/kg des ET-1-Rezeptor-Antagonisten (LU135252) im Blut an? 2. Gibt es Hinweise in der Histologie, die einen proinflammatorischen Effekt anzeigen?

Zur Klärung dieser Fragen wurden in den verschiedenen Abschnitten der Lungen (ventral, medial, dorsal) nach Versuchsende Gewebeproben entnommen und mittels eines histologischen Scores untersucht: 0 bedeutet kein Schaden und 4 Punkte bedeuten 100 % des möglichen Schadens (94). Untersucht wurden in den Kategorien alveoläre Inflammation und interstitielle Inflammation jeweils nach Schweregrad und nach Gewebsbeteiligung, interstitielle Blutung, interstitielles Ödem, Atelektasen, Nekrosen, Überdehnung, Blutung in den Alveolen, Eosinophile und Bakterien. Die Versuchstiere erhielten im Lavagemodell 0,3 mg/kg LU135252 per inhalationem und in der Kontrollgruppe 5 ml NaCl 0,9 % per inhalationem.

Wir konnten folgende Ergebnisse zeigen:

1. Der Gasaustausch (paO2/pulmonale Shunt) wird signifikant verbessert durch die inhalative Verabreichung von LU135252 in einer Dosis von 0,3 mg/kg.

2. Der Anstieg des pulmonalarteriellen Drucks wird deutlich abgeschwächt durch inhalative Verabreichung von LU 135252 im Vergleich zur Kontrollgruppe.

3. Der systemarterielle Druck steigt bei einer inhalativ verabreichten Dosis von 0,3 mg/kg LU 135252 nicht signifikant an, das Herzzeitvolumen bleibt erhalten.

4. Die ET-1-Plasmakonzentrationen steigen im Verlauf zum Zeitpunkt 3, 4 bzw. 5 Stunden nach ALI signifikant an, die Gruppen unterschieden sich nicht bzgl.des ET-Spiegel-Anstiegs.

5. Die histologischen Untersuchungen ergeben Hinweise auf eine geringere interstitielle Inflammation bei den Tieren, die inhalativ mit LU135252 behandelt wurden.

6. Anhand des eingesetzten Scores zur histomorphologischen Beurteilung der Inflammationsreaktion konnte kein Unterschied zwischen den Versuchstieren und den Kontrolltieren nachgewiesen werden.

Diese Untersuchung zeigt - wenn auch geringe - Hinweise auf eine interstitielle antiinflammatorische Wirkung an der Lunge durch die Verabreichung des ET-A-Rezeptor-Antagonisten in dieser Dosierung (0,3 mg/kg LU 135252).

Einen wichtigen Hinweis liefern die Ergebnisse der ET-Spiegel. Diese unterscheiden sich nicht zwischen den Gruppen, sondern nur im Vergleich zu den ET-Spiegeln zum Zeitpunkt ALI innerhalb der jeweiligen Gruppe. Eine aus theoretischer Sicht verstärkte proinflammatorische Wirkung des ET-A-Rezeptorblockers durch steigende ET-1-Spiegel in Folge einer möglichen Beeinträchtigung der Clearancerate durch Wirkung am ET-B-Rezeptor kann für diese Dosisierung nicht gezeigt werden (siehe Abb. 9). Diese Ergebnisse unterstützen die hohe Affinität des hier eingesetzten ET-Blocker für den ET-A-Rezeptor. Für höhere Dosen eines ET-Rezeptoren-Antagonisten sind ET-1- Spiegelerhöhungen dennoch vorstellbar (57). Die Selektivität der pulmonalen Vasodilatation und die proinflammatorische Wirkung eines erhöhten ET-1-Spiegels werden dann durch die Dosis des ET-A-Rezeptorblockers bestimmt (siehe zu den pathophysiologische Grundlagen Kapitel 4).

Weitere Untersuchungen zur antiinflammatorischen Wirkung von niedrig dosiertem ET-A-Rezeptor-Antagonisten (LU135252) in einer Dosis von 0,3 mg/kg Körpergewicht folgten mittels Gewebszytokinmessungen und anhand immunologisch nachgewiesener Leukozyten im Gewebe (95).

Im Lungengewebe wurde eine deutliche Reduktion der Leukozyten Antigen L1-positive Zellen nachgewiesen in der Gruppe, die mit dem ET-A-Rezeptor-Antagonisten (LU135252) behandelt worden war. Mit CD-3-Antikörper markierte Leukozyten waren nicht unterschiedlich nachweisbar zwischen den Gruppen. Il-6 war

im Gegensatz zu TNF-α und IL-1ß signifikant niedriger in der Gruppe, die LU135252 inhaliert hatte.

Auch mit dieser Methodik gibt es Hinweise auf antiinflammatorische Effekte durch die Inhalation von niedrig dosiertem ET-Rezeptor-Antagonisten LU135252. Diese Hinweise auf einen antiinflammatorischen Effekt durch ET-A-Rezeptor-Antagonisten im ARDS-Tiermodell könnte einen neuen Therapieansatz zur Vermeidung der Entwicklung einer Lungenfibrose darstellen und zum Konzept der protektiven Lungenbehandlung während des akuten Lungenversagens beitragen. Zur weiteren Klärung dieser Zusammenhänge sind weitere experimentelle und klinische Untersuchungen notwendig.

5.6. Die selektive pulmonale Vasodilatation bei der Verabreichung eines Endothelin-A-Rezeptor-Antagonisten im „Hypoxiemodell“

Für die Behandlung des pulmonalen Hypertonus bzw. der akuten Erhöhung des pulmonalen Gefäßwiderstandes (pulmonary vascular resistance, PVR) bei Patienten mit Lungenversagen ist die Selektivität der pulmonalen Vasodilatation von großer Bedeutung (Kapitel 4, Pathophysiologie). Zur Überprüfung der Selektivität der pulmonalen Vasodilatation des hier eingesetzten ET-Rezeptor-Antagonisten (LU135252) überprüften wir diese Substanz in einem Modell einer hypoxischen pulmonalen Vasokonstriktion am Schwein (96). Damit sollen im Vergleich zum ARDS-Modell, das auf einer Depletion des alveolären Surfactant beruht, störende Faktoren zur Beurteilung der Wirkung auf den pulmonalarteriellen Hypertonus ausgeschaltet werden (Atelektase). In diesem Modell ist kein Verlust an Gasaustauschfläche (Derecruitment) zu erwarten bzw. es können keine Effekte eines Wiedereröffnens von Alveolen (Recruitment) während des Versuchs auftreten, die Einfluss auf den Pulmonalarteriendruck nehmen.

Typische Ursache für das Lungenversagen ist eine schwere systemische Infektion, die regelhaft einen Blutdruckabfall zur Folge hat und im septischen Schock zum Abfall des systemischen Widerstandes (SVR) führt und die Gabe von Vasopressoren erforderlich macht (4). Eine zusätzliche Vasodilatation im großen Kreislauf mit einem weiteren Abfall des arteriellen Gefäßwiderstandes und mit einem konsekutiven Abfall

des arteriellen Mitteldrucks ist bei diesen Patienten unerwünscht. Ebenso ist ein unkontrollierter Anstieg des arteriellen Blutdrucks durch eventuell steigende ET-1-Plasmaspiegel unter der Anwendung von ET-A-Rezeptor-Antagonisten nicht erwünscht.

Die Tiere wurden mit einem hypoxischen Gas beatmet (siehe Kapitel 5.1.) und erhielten in der Versuchsgruppe 0,3 mg/kg LU135252 per inhalationem und in der Kontrollgruppe NaCl 0,9 % per inhalationem. Gasaustausch, Hämodynamik und die ET-1-Plasmaspiegel werden bestimmt.

Wir konnten mit dieser Untersuchung zeigen:

1. Durch die Beatmung mit einem hypoxischen Gasgemisch kommt es zum drastischen Anstieg des mittleren pulmonalarteriellen Blutdrucks (mPAP) in beiden Gruppen.

2. Zum Zeitpunkt der „Hypoxiemessung“ ist ein signifikanter Anstieg der ET-1-Plasmaspiegel in beiden Gruppen nachweisbar.

3. Durch die inhalative Verabreichung des ET-A-Rezeptor-Antagonisten (LU135252) ist eine drastische Reduktion des mPAP im Vergleich zu den Kontrolltieren ohne signifikante Veränderung des mittleren arteriellen Drucks (mean arterial pressure, MAP) in beiden Gruppen zu beobachten, entsprechend verhalten sich PVR und SVR.

4. Die ET-1-Plamaspiegel steigen in den beiden Gruppen im Versuchsablauf nicht weiter an und unterscheiden sich zwischen den Gruppen nicht.

Diese Ergebnisse belegen die selektive pulmonale Vasodilatation bei der inhalativen Verabreichung von LU135252 in dieser Dosis unter HPV. Gleichzeitig kommt es nicht zur Beeinträchtigung bzw. zum Anstieg des peripheren Gefäßwiderstandes. Der ET-A-Rezeptor-Antagonist verursacht in dieser Dosierung (0,3 mg/kg LU135252) offenbar keine ET-B-Rezeptor-vermittelte apparente Reduktion der ET-1-Clearance.

5.7. Der Einfluss von inhalativ verabreichtem Stickstoffmonoxid auf die Plasma-Endothelin-1-Spiegel

Patienten mit einem ARDS weisen erhöhte ET-1-Spiegel auf (89), und ein vorbestehender erhöhter Vasomotorentonus ist für die Wirksamkeit des inhalativ verabreichten Stickstoffmonoxid relevant (97). Zusätzlich gibt es Hinweise, dass unter iNO-Therapie auftretene Rebound-Phänomene im Zusammenhang mit Veränderungen des ET-Plasmaspiegel stehen (98). Messungen der ET-1-Plasmaspiegel im Lavagemodell unter iNO-Therapie sollten diese Zusammenhänge untersuchen (99).

Wir konnten im Lavagemodell bei Tieren, die mit iNO behandelt wurden, zeigen:

1. Die ET-1 Spiegel sind im Lavagemodell nach ALI-Induktion erhöht.

2. Im Verlauf des Versuchs steigen die ET-1- Spiegel bei den Kontrolltieren weiter an.

3. Unter der Verabreichung von 30 ppm iNO bleibt ein weiterer Anstieg der ET-1-Spiegel im Plasma im Vergleich zu den Kontrolltieren aus.

4. Die Verbesserung des Gasaustausches in der iNO-Gruppe weist eine positive Korrelation mit den ET-Spiegeln auf.

Die Reduktion von ET-1-Spiegeln unter iNO-Therapie im Sinne eines negativen Feedbacks stimmt in diesem Modell mit vereinzelten experimentellen Vorbefunden überein (100). Im Gegensatz zu Untersuchungen am Schaf konnten wir in unseren Untersuchungen am Schwein keinen weiteren Anstieg der ET-1-Plasmaspiegel unter iNO nachweisen (101). Durch diesen Mechanismus ist eine Verminderung der Inflammation vermittelt durch iNO zu diskutieren, weil ET-1 bekanntermaßen am ET-A-Rezeptor in der Lunge mit einer Freisetzung verschiedener inflammatorischer Mediatoren assoziiert ist (78, 80, 81, 102). Die Korrelation des verbesserten Gasaustausches durch iNO mit den ET-1-Plasmaspiegeln unterstreicht einmal mehr die Annahme, dass iNO nur dann einen positiven Effekt besitzt, wenn ein erhöhter Vasomotorentonus im Rahmen des ARDS vorliegt (103-105).

5.8. Zusammenfassung

Die tierexpermentellen Befunde zum Einsatz eines selektiven ET-A-Rezeptor-Antagonisten (LU135252) im Lavage- wie im Hyoxiemodell zeigen, dass ET-A-Rezeptor-Antagonisten für die Behandlung des Lungenversagens geeignet sein könnten. Im Dosisvergleich zeigt sich, dass die Selektivität der pulmonal-vaskulären Vasodilatation von der Dosisierung abhängig ist. In diesem Modell ist eine Dosis von 0,3 mg/kg am ehesten geeignet (93). Mit dieser Dosis ist eine Verbesserung der Oxygenation und des pulmonalarteriellen Drucks bzw. Gefäßwiderstandes zu erreichen (91). Der systemarterielle Gefäßwiderstand wird bei der Anwendung nicht beeinflusst. Weder ist eine systemartielle Vasodilatation mit Abnahme des arteriellen Mitteldrucks zu erkennen, noch ein Anstieg des systemarteriellen Blutdrucks durch steigende ET-1-Plasmaspiegel (94). Hinweise eines steigenden ET-Spiegels unter der Inhalation von NO konnten mit diesem Modell nicht unterstützt werden (99). Die Selektivität des ET-A-Rezeptor-Antagonisten für den ET-A-Rezeptor wird unterstützt durch fehlende Anstiege des ET-1-Spiegels unter der Blockade. Ein Antagonist mit einem anteiligen ET-B-Rezeptor-Antagonismus sollte die Clearance des ET-1 reduzieren und steigende ET-Plasmaspiegel hervorbringen (94, 96). Hinweise für antiinflammatorische Effekte unter der Anwendung des ET-A-Rezeptor-Antagonisten LU135252 lassen Spekulationen für einen möglichen präventiven Effekt des ET-Rezeptor-Antagonisten zu (94, 95). Diese Wirkungen könnten den fibrotischen Umbau der Lunge unter einer protrahiert verlaufenden Inflammation verhindern.

Für die Nutzung dieser Substanzklasse in der Behandlung des akuten Lungenversagen sind klinische Untersuchungen notwendig und Zulassungsstudien im Verbund eines Netzwerkes, damit die notwendige Patientenzahl rekrutiert werden kann. Aktuell sind ET-Rezeptor-Antagonisten für die Behandlung der PAH zugelassen.

6. Der Einsatz eines neuen pumpenfreien arterio-venösen extracorporalen Lungenersatzverfahrens zur Behandlung von ARDS-Patienten

6.1. Der Einsatz des pumpenfreien, arterio-venösen Gasaustauschverfahrens zur Behandlung von Patienten mit Hyperkapnie in der späten ARDS-Phase

Patienten, die eine fibro-proliferative späte Phase des Lungenversagens erleben, weisen eine deutlich eingeschränkte Compliance der Lunge auf. Die Einhaltung der Ziele der protektiven maschinellen Beatmung (kleines Atemzugvolumen 6 ml/kg/PBW (predicted body weight, PBW), Beatmungsspitzendruck < 30 cm H2O) sind in dieser Phase selten zu erreichen. Die eingeschränkte Compliance dieser Lungen führt dazu, dass nur mit hohen Beatmungsdrücken ein ausreichendes Atemzugvolumen generiert werden kann. Die anhaltende Beatmungsinvasivität führt zu weiteren durch die Beatmung induzierten Schädigungen an der Lunge (VILI). Ein Einsatz der Spontanatmung mit dem Ziel, Lungenareale schonend zu rekrutieren, ist wegen eines hohen Atemantriebs aufgrund der Hyperkapnie nicht zu erreichen. Die Patienten sind in dieser Situation von Hyperkapnie und heftigem Atemantrieb bedroht, so dass ein hohes Sedierungsniveau notwendig ist. Die Entwöhnung von der Beatmung in dieser fibro-proliferativen späten Phase des ARDS ist unter diesen Bedingungen nicht möglich.

Ein neu zur Verfügung stehendes arterio-venöses, pumpenfreies Lungenersatzverfahren (pECLA, pumless extracorporal lung assist) kann ausgezeichnet zur CO2-Elimination genutzt werden und die Hyperkapnie sowie den extremen Atemantrieb reduzieren. Erste Untersuchungen zu diesem Lungenersatzverfahren liegen für Patienten in der frühen Phase des Lungenversagens und nach Thoraxtrauma vor (106). Die CO2-Elimination mit Hilfe dieses Verfahrens könnte den Stress für den Patienten reduzieren und die Implementierung der Spontanatmung zur Rekrutierung (Wiedereröffnen) der Lunge unter Einhaltung der Kritereien einer protektiven Beatmung ermöglichen.

In einer retrospektiven Analyse wurden die Daten von Patienten in einer späten Phase des Lungenversagens nach einer Pneumonie unter Einsatz dieses Verfahrens ausgewertet (61). Dabei zeigte sich, dass eine Kombination aus zunehmender Spontanatmung und des neu zur Verfügung stehenden arterio-venösen, pumpenfreiem Lungenersatzverfahrens die Einhaltung einer lungenprotektiven Beatmung erleichtert. Bei diesen Patienten konnten Atemantrieb und Sedierung reduziert und eine protektive Beamungsform erreicht werden. Weitere prospektive Studien sind notwendig, um diese ersten Ergebnisse zu bestätigen. Die vorliegenden Ergebnisse werden im Algorithmus berücksichtigt. Die isolierte Hyperkapnie (paCO2>70 mmHg) wird als Indikation für eine pECLA angegeben.

6.2. Der Einsatz des pumpenfreien, arterio-venösen Gasaustauschverfahrens zur Behandlung von Patienten mit bronchialen Fisteln

Die chirurgische Sanierung von bronchialen Fisteln bei Patienten nach chirurgischen Eingriffen bedeutet zumeist eine Einschränkung des Gasaustausches und/oder Hyperkapnie. Auch nach einer chirurgischen Sanierung besteht ein hohes Risiko, erneut eine Insuffizienz des Bronchusstumpfes oder der bronchialen Nähte zu erleiden. Die Reduktion der Beatmungsdrücke und die Implementierung einer koordinierten Spontanatmung mit einer für den Patienten vertretbaren Atemarbeit können wichtige Beiträge zur Heilung der Fistel sein.

Patienten mit einer bronchialen Fistel wurden mit der neuen Technik des perkutan angelegten pECLA behandelt und die Daten retrospektiv ausgewertet (107). Parameter für Gasaustausch und Atemarbeit zeigen, dass unter dem Einsatz dieses neuen Verfahrens die Beatmungsdrücke und die Atemzugvolumina reduziert werden konnten. Gleichzeitig ließ sich die Hyperkapnie deutlich verbessern und erlaubte eine Reduktion der Sedierung mit Implementierung der Spontanatmung und eine Reduktion der Katecholamindosierung. Kontrollierte Studien zu diesem Verfahren sind für diese Patientengruppe erforderlich, um die Indikation dieses Verfahrens zu bestätigen.

7. Besondere Fragestellungen zum Infektionsmanagement bei Patienten mit Langzeitbeatmeung

7.1. Infektionsmanagement bei Patienten mit Langzeitbeatmung am Beispiel einer radiologisch maxillären Sinusitis, Bedeutung der induzierten „nitric oxid synthetase“

Infektionen sind die häufigste Ursache für die Entwicklung eines Lungenversagens. Fokussuche und Behandlung des Infektionsfokus sind für eine erfolgreiche Behandlung des Lungenversagens essenziell. So gilt die Antibiotikatherapie als kausale Therapie der Pneumonie und des Lungenversagens.

Bei Patienten mit Lungenversagen können das Auftreten eines neuen sekundären Fokus oder eine Re-Infektionen für protrahierte Verläufe verantwortlich sein. Daher gilt die Empfehlung für Intensivpatienten einschließlich Patienten mit Lungenversagen mit nicht beherrschter Infektion oder Verdacht auf einen möglichen neuen Fokus, ein Computertomogramm inklusive der Nasennebenhöhlen zur Fokussuche durchzuführen (108).

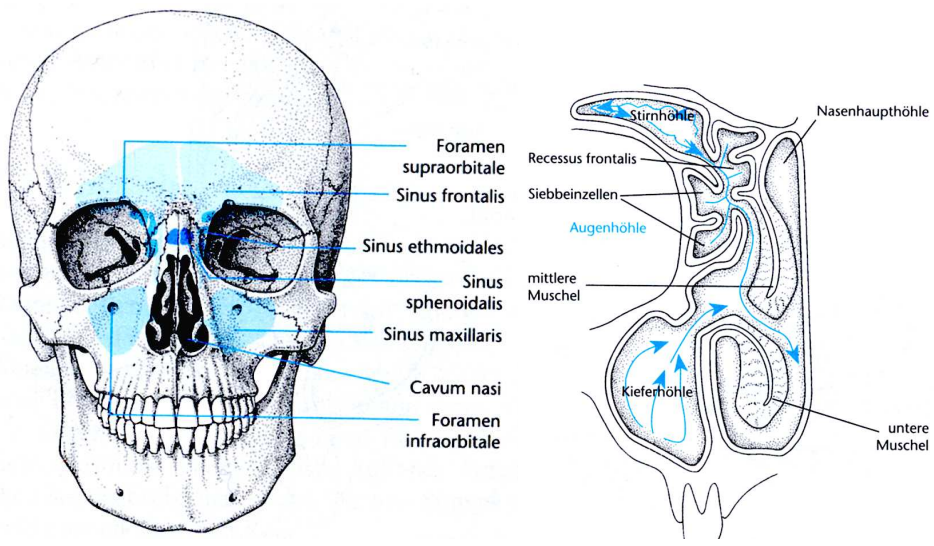


Abb. 10: Anatomische Lage der Nasennebenhöhlen; aufgrund der Anatomie wird das Sekret in den Nebenhöhlen gegen die Schwerkraft in die Nase drainiert.

So finden wir bei 30 bis 60 % der langzeitbeatmeten Patienten im Computertomogramm Verschattungen im Bereich der Nasennebenhöhlen, die als radioligisch maxilläre Sinusitis (RMS) beschrieben sind (109). Die Empfehlungen zur Fokussuche reichen von einer operativen Revision der Nasennebenhöhlen in Form einer Osteotomie bis hin zu Feinnadelpunktionen zum Ausschluss einer Infektion (4, 110).

Problematisch für die Ausschlussdiagnostik sind die häufig besiedelte orale Schleimhaut des beatmeten Patienten mit nosokomialen Erregern und die Gefahr falsch positiver Befunde (111, 112). Andererseits birgt die Osteotomie das Risiko der sekundären Besiedlung einer primär sterilen Nasennebenhöhle. Außerdem enthält die Osteotomie bei Patienten mit Lungenversagen und septischem Schock sowie Gerinnungsversagen ein zusätzliches Blutungsrisiko. Je nach Untersuchungstechnik finden sich in bis zu 10 % der Fälle Erreger in den Nasennebenhöhlen. Die infektiöse Sinusitis wird als möglicher Fokus für eine Sepsis oder als Ausgangspunkt für eine am Ventilator erworbene nosokomiale Pneumonie in Betracht gezogen. Die intravenöse Behandlung mit Antibiotika und eine chirurgische Sanierung mit Osteotomie und/oder Drainageeinlage gehören zur Therapie der Sinusitis.

1995 hat die Arbeitsgruppe um Lundberg über den Nachweis einer induzierbaren NO-Synthase in den Nasenenbenhöhlen berichtet und die Nasennebenhöhlen als Hauptbildungsort für NO im oberen Respirationstrakt identifiziert (113). Mögliche Aufgaben des NO sind die Hemmung des Wachstums von Bakterien und Viren und eine eindrucksvolle Verstärkung der Zilienfrequenz des Flimmerepithels (114-116). NO moduliert die Frequenz des Zilienschlags (cilliary beat frequency), indem es an der Bereitstellung extracellulären Ca+ für die Bewegung der Dyneinarme der Zilien beteiligt ist. Die Dyneinarme einer Zilie führen zur Verschiebung der Microtubuli und unterstützen den Sekrettransport entgegen der Schwerkraft zum Ostium der Nasennebenhöhlen (siehe Abb. 10 und 11).

Durch Infektion und Inflammation induzierte NO-Synthetasen kommen in verschiedenen Organsystemen vor und steigern die NO-Bildungsrate (117, 118). So ist die NO-Konzentration im Respirationstrakt bei Patienten mit Bronchieektasen hoch, hingegen bei Patienten mit einer Sinusitis wurden reduzierte NO-Konzentrationen im Cavum der Nase nachgewiesen (119).

Bisher wurden allgemein die Obstruktion des Ausführungsganges und eine Bindung von NO im Mukus der Nasennebenhöhlen als Erklärung für nasal reduzierte NO-Konzentrationen angenommen.

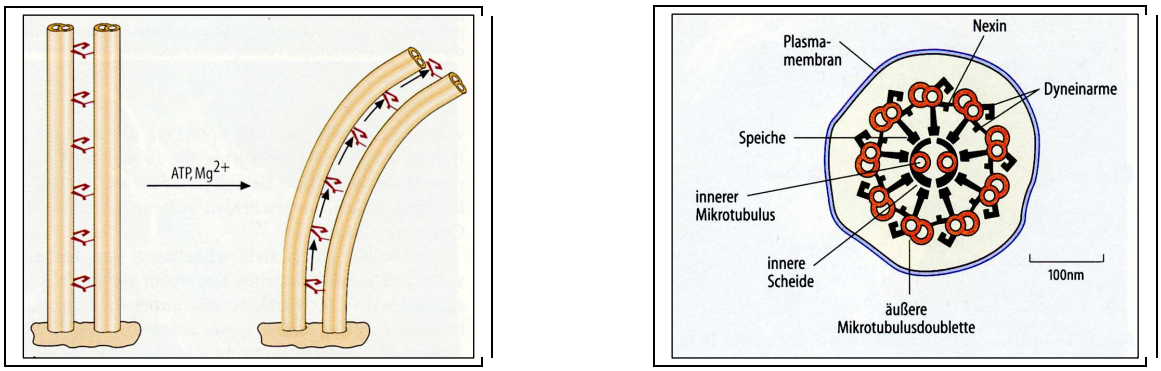


Abb. 11: Zilienstruktur mit Darstellung der Dyneinarme; aus Biochemie und Pathobiochemie, 5. Hrsg.: Löffler und Petrides, Springer Verlag

Die Osteotomie wurde als Möglichkeit angesehen, das physiologisch in den Nasennebenhöhlen gebildete NO in den oberen Respirationstrakt zu leiten, um die lokale Infektabwehr bei diesen von Infektionen bedrohten beatmeten Patienten zu verbessern.

Fragestellung:

1. Ist in den Nasennebenhöhlen der Patienten mit Sepsis, septischem Schock und Lungenversagen NO in hoher Konzentration wie erwartet nachweisbar?

2. Ist iNOS in der Schleimhaut in den Nasennebenhöhlen nachweisbar?

3. Wo ist die iNOS in der Schleimhaut lokalisiert?

4. Wie hoch ist die Rate der nachgewiesenen Infektionen bei Patienten mit radiologisch maxillärer Sinusitis anhand von positiven, intraoperativ entnommenen, mikrobiologischen Abstrichen?

5. Ist eine Fensterung der Nasennebenhöhle zur Belüftung des Nasencavum mit endogenem NO aus den Nasennebenhöhlen sinnvoll?

Es wurden prospektiv 22 Patienten untersucht. Davon hatten elf Patienten eine radiologisch maxilläre Sinusitis mit Indikation zur Fensterung der Nasennebenhöhle.

Elf Patienten mit einer operativen Korrektur einer Dysgnathie ohne Hinweis auf eine Infektion dienten als Kontrollgruppe (120). Folgende Ergebnisse wurden ermittelt:

1. Bei Patienten mit Sepsis, septischem Schock und Lungenversagen waren die Konzentrationen von NO in den Nasennebenhöhlen deutlich reduziert.

2. Die NO-Produktionsrate in den Nasennebenhöhlen nahm im Verlauf der intensivmedizinischen Behandlung wieder zu und näherte sich Normalwerten.

3. iNOS war in der Schleimhaut bei den Kontrollpatienten nachweisbar und in den Zilien lokalisiert. Immunhistochemische Untersuchungen des Epithels zeigten bei gesunden Kontrollpatienten ein Signal für die induzierte NO-Synthetase und bei den beatmeten Patienten mit Sinusitis kein Signal.

4. In der In-situ-Hybridisierung wurde auf Niveau der mRNA (messenger-ribonucleic acid, Boten-Ribonukleinsäure) induzierbare NO-Synthetase bei gesunden Kontrollpatienten ohne Infektionshinweis nachgewiesen im Gegensatz zu Patienten mit radiologisch maxillärer Sinusitis.

5. Die m-RNA des Enzyms war im Epithel in den apikalen Abschnitten bei den gesunden Kontrollpatienten lokalisierbar und konnte durch elektronenmikroskopische Untersuchungen bestätigt werden.

Die Schleimhaut wurde für eine qualitative Auswertung der Leukozyten durch eine Anfärbung mit Hämatoxylin-Eosin von in 4 µm Parrafin eingebetteten Schnitten histologisch aufgearbeitet. Alle Patienten wiesen das Bild einer Entzündung mit Lymphozyten und Plasmazellen auf. Bei zwei Patienten, bei denen wir Erreger nachweisen konnten, fanden sich auch Granulozyten. Eosinophile Leukozyten als Hinweis für eine allergische Sinusitis waren nicht nachweisbar (siehe Tab. 2).

In dieser Untersuchung wird deutlich, dass eine Osteotomie/Fensterung der Nasennebenhöhle bei einem Patienten mit RMS nicht unmittelbar zu einem Anstieg von NO im oberen Respirationstrakt führt. Auch wenn hohe Konzentrationen von NO eine unspezifische antibakterielle Wirkung haben sollten, ist durch eine Fensterung kein unmittelbarer Anstieg der NO-Konzentration im oberen Respirationstrakt zu erzielen. Wegen der geringen Infektionsrate anhand der Histologie und der

Erregerdiagnostik erscheint eine Fensterung somit nicht in jedem Fall einer RMS gerechtfertigt.

Patient	NO [ppb]	Lymphozyten	Neutrophile Granulozyten	Plasmazellen	Eosinophile Granulozyten
A	13	33	0	10	0
B	74	19	0	5	2
C	15	61	13	7	0
D	48	21	2	6	0
E	10	11	0	3	0
F	21	20	38	3	0

Tab. 2: Histologie der Schleimhaut mit quantitativer Beurteilung der nachgewiesenen Leukozyten bei sechs Patienten mit RMS radiologisch maxillärer Sinusitis und die dazugehörigen NO-Konzentrationen in der Nasennebenhöhle; NO = NO-Konz. [ppb, part per billion], Lymphozyten, neutrophile Granulozyten, Plasmazellen, eosinophile Leukozyten wurden quantifiziert mit n/HPF = high-power fields.

Das Risiko einer sekundären Besiedelung und das hohe Blutungsrisiko, dem diese Patienten unterliegen, haben unter Berücksichtigung dieser Ergebnisse dazu geführt, dass die Patienten zunächst konservativ behandelt werden. Diese konservative Behandlung besteht aus abschwellenden Nasentropfen, Lagerungstherapie zur Sekretdrainage und einer kalkulierten Antibiotikabehandlung. Zur Therapieeskalation gehört eine kurzfristige Kontrolle mittels Computertommogramm zur Kontrolle der Nasennebenhöhlen bei Patienten ohne Verbesserung der klinischen Symptomatik. Diese Studie zeigt, wie offene Fragen bzgl. des Infektionsmanagement durch Grundlagenforschung geklärt werden können. Das sichere Infektionsmanagement ist Vorraussetzung für eine erfolgreiche Behandlung und wird an oberster Stelle im Algorithmus genannt.

7.2. Die septische Granulomatose als Beispiel einer seltenen Ursache für ein ARDS, die zu einer Behandlung im ARDS-Zentrum führt

Bei der septischen Granulomatose handelt es sich um ein Krankheitsbild auf der Basis einer angeborenen Störung der Granulozytenfunktion, die insbesondere Infektionen mit intrazellulär wachsenden Erregern begünstigt und eine lebenslange prophylaktische Therapie mit Antibiotika erforderlich macht (121).

Diese Fallbeschreibung zeigt deutlich, dass die Behandlung von Patienten seltener Erkrankungen des Kindesalters verzögert werden kann, wenn diese aus der Betreuung durch eine hochspezialisierte, pädiatrisch-immunologische Klinik unter Notfallbedingungen in die Erwachsenenmedizin gelangen und die Anamnese des Patienten zunächst die Problematik der Grunderkrankung nicht ermittelt. Die primär kalulierte Therapie berücksichtigte nicht die für diese Patientengruppen typischen Infektionserreger bei der Wahl der kalkulierten Antibiotikatherapie. Trotz chirurgischer Sanierung schreitet die Infektion voran, und der Patient wird im septischen Schock in ein ARDS-Behandlungszentrum verlegt. Der Patient verstirbt im septischen Schock im Zentrum.

8. Langzeit- und Kurzzeitprognose des akuten Lungenversagens

- Der Einfluss sozialer Unterstützung auf die Entwicklung einer posttraumatischen Störung -

- Das Auftreten eines Muskelversagens -

8.1. Die potenzielle Bedeutung des Muskelversagens für die Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Beurteilungen zur Prognose des akuten Lungenversagens orientieren sich zum einen am Risiko zu versterben (Kurzzeitprognose) und zum anderen an der erreichten Lebensqualität nach erfolgreicher Entlassung aus dem Krankenhaus bzw. nach Rehabilitation (Langzeitprognose). Das Risiko zu versterben ist wesentlich von der Grunderkrankung und von der Entwicklung sekundärer Organversagen bestimmt (siehe Kapitel 3, Epidemiologie) (2). Eine auf der Intensivstation erworbene Muskelschwäche ist Ausdruck eines erworbenen neuromuskulären Organversagens, das für die Entwöhnung von der maschinellen Beatmung und für die Dauer des Aufenthalts auf der Intensivstation eine wichtige Bedeutung hat (122, 123).

Die lange Intensivaufenthaltsdauer birgt typische Risiken der Intensivmedizin für weitere Komplikationen (z.B. Reinfektionen mit Krankenhauserregern). Ein neuromuskuläres Versagen kann auch für die Langzeitprognose von Bedeutung sein, weil fehlende Muskelkraft und Minderbeweglichkeit bis hin zur Tetraplegie mit einer völligen Abhängigkeit vom medizinischen Personal verbunden sind und massive Hilflosigkeit und Ängste auslösen können, die das psychische Wohlbefinden nachhaltig beeinträchtigen (124). Hinweise für Angsterkrankungen nach erfolgreicher Intensivtherapie sind für ARDS-Patienten beschrieben und bestimmen maßgeblich das Langzeitergebnis nach erfolgreicher Behandlung (125, 126).

Das neuromuskuläre Versagen ist zunehmend in den Mittelpunkt der Wissenschaft gerückt. Verschiedene Untersuchungen zeigen, dass in der Frühphase der kritischen Erkrankung insbesondere die Myopathie zur Entwicklung der auf der Intensivstation erworbenen muskulären Schwäche führt (127). Die frühzeitige Diagnosestellung

eines muskulären Versagens kann die Identifikation von Risikofaktoren ermöglichen und eröffnet Chancen zur Vermeidung und zur Behandlung des muskulären Versagens mit dem Ziel der Verbesserung der Kurzzeit- wie der Langzeitprognose.

8.2. Das Organversagen des Muskels bei Patienten mit ARDS

Muskuläre Schwäche bis hin zur Tetraplegie und mit Schluck- und Sprechstörungen sind nach schwerer Sepsis oder septischem Schock seit langer Zeit bekannt und werden als Ergebnis einer Polyneuropathie bzw. –myopathie bewertet: critical illness polyneuropathy, CIP, bzw. critical illness myopathy, CIM (127). Patienten, die an einer CIM/CIP leiden, weisen regelhaft einen deutlichen Verlust der muskulären Körpermasse auf (128), der die Entwöhnung von der maschinellen Beatmung erschwert (siehe Abb. 12). Der eingeschränkte Hustenstoß und allein der Verbleib der Patienten am Respirator sind Risiken für weitere Re- oder Neuinfektionen der Lunge und begünstigen das Auftreten der ventilator-assoziierten Pneumonie, der häufigsten nosokomialen Infektion in der Intensivmedizin. Patienten, die zur Behandlung des Lungenversagens in unserem Zentrum übernommen wurden, wurden mithilfe elektrophysiologischer Untersuchungen bzgl. des Vorliegens einer CIM/CIP im Rahmen der klinischen Behandlung regelhaft untersucht. Wie groß der tatsächliche Anteil von ARDS-Patienten ist, der an einer CIM/CIP leidet, die elektrophysiologisch gesichert werden kann, war bisher nicht bekannt. Als Risikofaktoren für die Entwicklung einer CIP bei Intensivpatienten wird in der Literatur der Einsatz von Corticosteroiden, Muskelrelaxantien oder Aminoglycosiden genannt (129). Zunächst wurde eine retrospektive Analyse unserer ARDS-Patienten durchgeführt, die mit einer konventionellen Elektromyo- und Neurographie hinsichtlich der Entwicklung einer Critical Illness Polyneuro-/Myopathie beurteilt worden waren (130). Es wurden folgende Fragen bearbeitet:

1. Zeigen die erhobenen elektrophysiologischen Befunde bei diesen Patienten Hinweise für eine CIP/CIM?

2. Wie hoch ist der Anteil der Patienten, die in der körperlichen Untersuchung Hinweise für eine Muskelschwäche bieten (Bewegung gegen einen leichten

Widerstand, Abheben der Extremität von der Unterlage)? Diese retrospektive Analyse bestätigte Hinweise aus der wissenschaftlichen Literatur, dass die Mehrheit der ARDS-Patienten (27 von 50 ARDS-Patienten) eine Muskelschwäche aufweist, die in der Phase der Entwöhnung von der Beatmung nach Reduktion der Analgosedierung zutage tritt (130).

Abb. 12: Patient mit einem akuten Lungenversagen in der Entwöhnungsphase von der maschinellen Beatmung. Dieser Patient wurde zur Entlastung der Atemarbeit zusätzlich mit einem extracorporalen Gasaustauschverfahren behandelt. (Einwilligung des Patienten zur Veröffentlichung des Fotos liegt vor).

Elektrophysiologische Untersuchungen weisen schon frühzeitig auf eine CIP/CIM hin. Eine Unterscheidung zwischen CIP und CIM war mit den angewandten Methoden nicht möglich und die klinische Bedeutung einer solchen Differenzierung nicht beurteilbar. Die Patienten mit elektrophysiologischen Veränderungen, die auf eine CIP/CIM hindeuten, sind länger beatmet als die Patienten ohne elektrophysiologische Hinweise für diese Erkrankung und weisen im Blutzuckertagesprofil höhere Spitzenspiegel während der ersten 28 Tage nach Aufnahme auf die Intensivstation auf.

Evidienzbasierte Empfehlungen und auch diese retrospektive Studie haben dazu geführt, dass eine intensivierte Blutzuckereinstellung als Standardtherapie Einzug in die Intensivmedizin gehalten hat (40). Diese Untersuchung belegt das Vorkommen einer Muskelschwäche bei einem großen Anteil der ARDS-Patienten mit dem Hinweis auf eine neurophysiologische Veränderung. Eine systematische Erfassung der Muskelkraft und eine systematische Erhebung seriell durchgeführter

elektrophysiologischer Untersuchungen waren mit dieser retrospektiven Analyse nicht möglich und erfordern weitere kontrollierte Studien

8.3. Frühzeitige Diagnose der „critical illness polyneuropathy“ und der „critical illness myopathy“ bei analgosedierten Patienten anhand elektrophysiologischer Messmethoden und systematischer Erfassung der muskulären Kraftgrade

Eine frühzeitige Diagnose des neuromuskulären Organversagens zu einem Zeitpunkt, an dem Patienten noch durch Analgosedierung bzgl. der Muskelkraft schwer beurteilbar sind, ist aus klinischer Sicht sowie für die wissenschaftliche Bearbeitung dieser Symtomatik erforderlich. Ziel der prospektiven Untersuchung war, den prädiktiven Wert unterschiedlicher elektrophysiologischer Messmethoden in der Frühphase der kritischen Erkrankung hinsichtlich der Entwicklung und Ausprägung einer Muskelschwäche zu untersuchen (131). Dazu wurden Patienten in der frühen Phase der Sepsis seriell mit verschiedenen Methoden der elektrophysiologischen Untersuchungstechnik inklusive der „direkten Muskelstimulation“ im Bereich unterschiedlicher Nerven und Muskelgruppen untersucht. Zur klinischen Beurteilung und Quantifizierung der Muskelkraft wurde eine systematische Erfassung des Kraftgrades mithilfe des medical research council-scores durchgeführt (132). Anhand von Muskelbiopsien konnte bei Patienten in der Intensivmedizin gezeigt werden, dass eine Myopathie häufig die Ursache der auf der Intensivstation erworbenen Muskelschwäche darstellt (127). Das führte zu der Frage nach Möglichkeiten zur Differentialdiagnose mithilfe weniger invasiver Maßnahmen.

Auch wenn die klinische Bedeutung der Unterscheidung einer CIP von einer CIM nicht eindeutig bewertet werden kann, ist die Differentialdiagnose aus wissenschaftlicher Sicht sinnvoll. Es zeigte sich, dass die Messung der Muskelmembranerregbarkeit nach direkter Muskelstimulation als Methode zum Nachweis einer CIM geeignet ist (133, 134). Daher wurde diese Technik in der prospektiven Untersuchung seriell eingesetzt und mit anderen gebräuchlichen elektrophysiologischen Untersuchungstechniken verglichen zur Bearbeitung folgender Fragestellungen:

1. Ist die Messung der Muskelmembranerregbarkeit nach direkter Muskelstimulation zur Prädiktion einer klinisch nachweisbaren Muskelschwäche im Vergleich zu anderen elektrophysiologischen Untersuchungen besser geeignet?

2. Ist die direkte Stimulation geeignet für die frühzeitige Diagnose einer Myopathie?

Die direkte Muskelstimulation zeigt frühzeitig eine CIM an, bevor die Patienten klinisch anhand eines Muskelkraftscores identifiziert werden können, weil sie unter Analgosedierung auf Aufforderung keine Willkürbewegungen zeigen. Eine multivariate logistische Regressionsanalyse zeigt, dass die direkte Muskelstimulation im Vergleich zu den konventionellen elektrophysiologischen Messmethoden die Entwicklung einer Muskelschwäche mit einem hohen prädiktiven Wert antizipiert. Die Muskelmembranerregbarkeit korreliert positiv mit dem Grad der Muskelkraft, wenn die Patienten während der Reduktion der Medikamente für die Analgosedierung ansprechbar werden. Der Schweregrad der Muskelschwäche nimmt bei Patienten zu, die Zeichen der Myopathie und zusätzlich Zeichen der Polyneuropathie in der elektromyographischen Untersuchung aufweisen. Für den klinischen Gebrauch erscheint eine Untersuchungstechnik (direkte Muskelstimulationstechnik) allein zur Beurteilung ausreichend zu sein, um eine valide Vorhersage der Entwicklung einer muskulären Schwäche treffen zu können (Sensitivität > 83,3 %, Spezifität > 88,8 %). Weitere elektrophysiologische Untersuchungen erscheinen für die Diagnostik im klinischen Alltag damit entbehrlich. Ergänzende Datenauswertungen zur Bedeutung der Myopathie und Risikofaktorenanalysen bei Intensivpatienten stehen noch aus: Sepsisscore, Blutzuckerspiegel, Steroidmedikation, Sedierungsmedikation, Katecholaminbehandlung, Einfluss der Myopathie auf die Beatmungsdauer, Intensivbehandlungsdauer, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Einfluss der CIM auf die Kurzzeitprognose (Überleben, Reinfektionen am Beatmungsgerät) und auf die Langzeitprognose (Arbeitsfähigkeit, muskuläre Erholung, Gelenkschmerzen nach Entlassung).

8.4. Die Beschreibung des Langzeitergebnisses nach erfolgreicher Behandlung des akuten Lungenversagens unter besonderer Berücksichtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Untersuchungen zum Ergebnis der Therapie des akuten Lungenversagens beschreiben in der Regel das Überleben bei Entlassung von der Intensivstation sowie aus dem Krankenhaus. In einer begrenzten Anzahl von Studien wird das Überleben nach 90 Tagen nach Krankenhausentlassung angegeben. Ferner sind begrenzte Daten zum Langzeitüberleben nach mehreren Jahren der Behandlung von Patienten mit akutem Lungenversagen vorhanden (135-139). Daten zur Beurteilung der Qualität und des Langzeitergebnisses einer erfolgreichen Therapie des Lungenversagens sind anhand der erreichten Lungenfunktion, anhand morphologischer Veränderungen im Computertomogramm bzw. anhand histologischer Aufarbeitung der Lunge berichtet (140).

Die HRQoL ist die vom Patienten wahrgenommene und selbst berichtete Befindlichkeit und Funktionsfähigkeit im körperlichen, psychischen, kognitiven, sozialen und alltagsbezogenen Bereich und beschreibt das Langzeitergebnis. Der wesentliche Unterschied zu den gebräuchlichen Parametern zur Beschreibung des Ergebnisses z.B. der Lungenfunktion ist die Wahrnehmung des Resultates durch den Patienten selbst. Zitate von erfolgreich behandelten Patienten mit Lungenversagen zur Beurteilung des Behandlungsergebnisses zeigen diesen Unterschied deutlich. „One thing I find somewhat alarming is that when they measure my lung capacity it measures 80 % which they consider normal so in a sense they`re telling me I`m fine now and there is nothing wrong with me. And yet I can`t do any of the things that I took for granted" („Als besonders erschreckend empfinde ich die Tatsache, dass meine gemessene Lungenkapazität mit 80 % innerhalb der Norm liegt. Dieser Wert suggeriert, dass bei mir alles in Ordnung sei, obwohl ich noch immer einem Großteil an Aktivitäten nicht nachgehen kann, welche ich früher als selbstverständlich erachtet hatte." Zitat eines ARDS Patienten im Interview aus Weinert et al. (141).

Als Messinstrumente zur Erfassung der vom Patienten wahrgenommenen gesundheitsbezogenen Lebensqualität stehen standardisierte und evaluierte

Fragebögen zur Verfügung. Für die Erfassung der HRQoL ist der Fragebogen zum Gesundheitszustand (SF-36) gebräuchlich. Die Fragen behandeln acht verschiedene Dimensionen oder Kategorien: körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden (siehe Abb. 13).

Tabelle 1
Gesundheitskategorien und Itemdefinitionen der SF-36 Subskalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität [6]

SF-36 Kategorie	Itemdefinition
Körperliche Funktionsfähigkeit	Ausmaß, in dem der Gesundheitszustand körperliche Aktivitäten beeinträchtigt (z.B. Selbstversorgung, Treppen steigen etc.)
Körperliche Rollenfunktion	Ausmaß, in dem der körperliche Gesundheitszustand die Arbeit und andere tägliche Aktivitäten beeinträchtigt (Einschränkungen bei der Ausführung bestimmter Aktivitäten)
Körperliche Schmerzen	Intensität und Einfluß der Schmerzen auf das Alltagsleben
Allgemeine Gesundheit	Persönliche Beurteilung des aktuellen Gesundheitszustandes
Vitalität	Sich energiegeladen fühlen vs. müde und abgeschlagen
Soziale Funktionsfähigkeit	Ausmaß, in dem körperliche Gesundheit oder emotionale Probleme normale soziale Aktivitäten beeinträchtigen
Emotionale Rollenfunktion	Ausmaß, in dem emotionale Probleme die Arbeit oder andere tägliche Aktivitäten beeinträchtigen
Psychische Gesundheit	Allgemein psychisches Wohlbefinden, Gestimmtheit

Abb. 13: Dimensionen des Short-Form Health Survey-36 (SF-36) zur Beschreibung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität; aus Stoll et al. (136)

Dieser Fragebogen wurde für Menschen verschiedener Nationalitäten evaluiert und es liegen jeweils alters- und geschlechtskorrigierte Vergleichskollektive für eine „matched pair analysis“ vor. Andere eingesetzte Fragebögen bzw. standardisierte Interviews beurteilen unter anderem die kognitiven Fähigkeiten/Einschränkungen sowie Angstsymptome (siehe Tab. 3).

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird selbstverständlich durch messbare veränderte physische Veränderungen beeinflusst. In verschiedenen Studien konnte so nachgewiesen werden, dass die Lungenfunktion mit der HRQoL, gemessen mit dem SF-36 korrelierte (135, 142). Auch der häufig zu beobachtende massive Gewichtsverlust der Patienten kann zur Einschränkung der Lebensqualität beitragen.

Der Gewichtsverlust während der intensivmedizinischen Behandlung (bis zu 20 % des Körpergewichts) kann auch ein Jahr nach Entlassung noch im Vordergrund stehen und die Leistungsfähigkeit und damit die gesundheitsbezogene Lebenensqualität erheblich beeinträchtigen (128).

PTSS 10, PTSS-14	Posttraumatische Belastungsstörung	(143)
Short-Form Health Survey (SF-36) EuroQuol-5D (EQ-5D)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	(144)
Spielberger`s State-Trait Anxiety Inventory	Angst	(145)
Norbeck Social Support Questionnaire	Grad an sozialer Unterstützung, affektive Hilfe, Information, körperliche Hilfe	
Hospital Anxiety and Depression Scale (HAD)	Scores für Angst und Depression	(146)
IES Impact of Event Scale (Flashbacks, Vermeidung, Erregung)	Posttraumatisches Belastungssyndrom	(147)
ICU Memory Tool (Whiston Hospital):	Erinnerungen	(148)
SGRQ St George`s Respiratory Questionnaire (SGRQ)	Lebensqualität speziell für Patienten mit chronischer Lungenkranken	(149)
WAIS-R: Wechsler Adult Intellig. Scale WMS-R: Wechsler Memory Scale	Kognitive Leistungsfähigkeit	(150, 151)
BAI: Beck Anxiety Inventory -BDI: Beck Depression Inventory	Angst Depression	(152-154)
SIP: Sickness Impact Profile	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	(155)

Tab. 3: Ausgewählte Testverfahren zur Erhebung und Beurteilung psychischer Veränderungen, kognitiver Leistungsfähigkeit, Lebensqualität, Angstsymptomen und Einschränkungen im Tagesablauf

In dieser Untersuchung des kanadischen Netzwerkes ist ein Jahr nach Entlassung das Ergebnis im 6-Minuten-Gehtest noch deutlich reduziert und korreliert mit der verzögerten Wiederaufnahme der Arbeit. 49 % der Überlebenden eines schweren Lungenversagens konnten ihre Arbeit nach einem Jahr nach Behandlung wieder aufnehmen und im Median 422 Meter (277-510 m 25. und 75. Perzentile,

Interquartilenabstand) in 6 Minuten gehen. Der Normalwert für den 6-Minuten-Gehtest beträgt für eine vergleichbare Normalbevölkerung mehr als 700 Meter.

Ein weiteres Beispiel für eine langdauernde Einschränkung ist die nur langsame Verbesserung der anhaltenden kognitiven Einschränkung nach Entlassung (138). Die Dauer hypoxämischer Episoden während des Intensivstationsaufenthaltes korrelierte in der Studie der Arbeitsgruppe um R. Hopkins mit dem Schweregrad der kognitiven Einschränkung. Zwar war im ersten Jahr nach Entlassung eine Verbesserung der kognitiven Funktion zu verzeichnen, dennoch wiesen am Ende des ersten Jahres nach Entlassung 78 % der Patienten kognitive Störungen, Störungen des Gedächtnisses und der Konzentrationsleistung auf. Dazu litten 48 % der Patienten unter einer geringeren mentalen Geschwindigkeit und 30 % der Patienten boten Defizite im Intelligenztest (139). Im Alltagsleben berichteten die Patienten über Probleme beim Einkaufen, Kochen oder bei der Medikamenteneinnahme. Im zweiten Jahr nach Entlassung ist keine wesentliche Besserung der kognitiven Defizite zu verzeichnen (139).

Schwerwiegende Einschränkung der HRQoL wurden von Patienten berichtet, die Symptome einer posttraumatischen Belastungsstörung (posttraumatic stress disorder, PTSD) oder ein Belastungssyndrom entwickelten (125). Als traumatischer Stressor für diese Angsterkrankung werden „Ereignisse oder Situationen außergewöhnlicher Bedrohung oder katastrophenartigen Ausmaßes (kurz- oder langanhaltend) bezeichnet, die bei fast jedem eine tiefe Verstörung hervorrufen würde”. Typische Ereignisse, die eine PTSD verursachen können, sind Krieg, Unfall oder Gewaltdelikte.

Leitsymptome der PTSD sind: wiederholte unausweichliche Erinnerungen oder Wiederinszenierungen des Ereignisses, andauerndes Gefühl von Betäubtsein und emotionaler Stumpfheit, Vermeidung von Aktivitäten und Situationen, die Erinnerungen an das Trauma wachrufen können. Weitere Symptome sind: vegetative Übererregtheit, Angst und Depression, Alkohol-, Medikamenten- oder Drogenmissbrauch. Seltene Symptome sind dramatische, akute Ausbrüche von Panik oder Aggression.

Bei Patienten mit einer PTSD kommt es im Alltag zum Wiedererleben der angstauslösenden Situationen (flashbacks), die Patienten vermeiden Situationen, die sie an die Intensivstation erinnern. Frühere Untersuchungen zeigen, dass Patienten mit einer PTSD nach Lungenversagen stärkere Einschränkungen in der HRQoL aufweisen als Patienten ohne PTSD (125). Bedrohungen in der Intensivmedizin, die als traumatischer Stressor gelten, sind Schmerzen, Lärm, Angst, Atemnot, Albträume, Kontrollverlust über körperliche Funktionen, Verlust von Tag-Nacht-Rhythmus, Kontrollverlust über das eigene Handeln und Hilflosigkeit (siehe Abb. 14).

Abb. 14: Patient nach einem Polytrauma. Der Patient ist wach, kooperativ, kann keine eigenen Bewegungen oder Handlungen ausführen, er ist völlig hilflos und vom medizinischen Personal abhängig. Einwilligung vom Patienten zur Veröffentlichung des Fotos liegt vor.

Zustände, in denen die Patienten irreale von realen Bedrohungen nicht unterscheiden können, werden mit der Entwicklung einer PTSD in Verbindung gebracht (156). Neuere Untersuchungen zeigen deutlich, dass psychische Veränderungen bis hin zur Demenz nach deliranten Zuständen in der Intensivmedizin Ausdruck/Residuum einer metabolischen Enzephalopathie sind (157). Enzephalopathie und Delir sind assoziiert mit Beatmungsdauer, Intensivbehandlungsdauer, Infektionsraten in der Intensivmedizin und Sterblichkeit (158-160). Untersuchungen, die eine soziale Unterstützung im intensivmedizinischen Alltag und

deren Erfolg zur Vermeidung der Entwicklung einer PTSD und der damit verbunden HRQoL bei Patienten mit ARDS zum Gegenstand haben, liegen bisher nicht vor.

8.5. Soziale Unterstützung im klinischen Routinebetrieb zur Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten nach einem akuten Lungenversagen

Patienten mit Lungenversagen, die in Zentren behandelt werden, werden häufig weit vom Heimatort entfernt betreut. Die lange Beatmungsdauer und die Schwere der Erkrankung sind mit einer längeren Entwöhnungsphase vom Respirator verbunden und bedeuten eine schwere Belastung für die Patienten. In der retrospektiven Analyse konnten wir 65 Patienten im Mittel mehr als vier Jahre nach Entlassung nachuntersuchen (126). Die Patienten wurden mit standardisierten Fragebögen zur HRQoL, zu Symptomen einer PTSD und zu typischen Daten zur Beschreibung der Alltagssituation befragt.

Mehr als die Hälfte der bis dahin behandelten ARDS-Patienten im Zentrum konnte mehr als vier Jahre nach Entlassung von der Intensivstation zur Beurteilung des Langzeitergebnisses untersucht werden. Von diesen Patienten litten 29 % an Symptomen einer PTSD. Das ist mit anderen Studien vergleichbar (143). In unserer Studie wurden die Patienten allerdings nach einem längeren Zeitraum (im Mittel 4,7 Jahre nach Entlassung) untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass auch viele Jahre nach Entlassung eine deutliche Symptomatik der PTSD mit einer erheblichen Einschränkung der HRQoL besteht.

In allen Dimensionen der HRQoL unterschieden sich die Patienten mit PTSD von Patienten ohne PTSD. Unterscheidet man die Patienten im Hinblick auf die Entwicklung einer PTSD, ist ein Trend erkennbar bzgl. der Arbeitsaufnahme auch Jahre nach Entlassung.

Die Patienten mit einer PTSD und die Patienten ohne PTSD unterschieden sich bezüglich der körperlichen Funktionen nicht signifikant. Bezüglich der psychischen Dimensionen des Scores unterschieden sich die Patienten mit einer PTSD signifikant von Patienten ohne PTSD ebenso von der Normalbevölkerung gleichen Alters und gleichen Geschlechts. Die Patienten ohne PTSD unterschieden sich im Gegensatz

zu den Patienten mit PTSD im diesem Summenscore für die psychischen Dimensionen nicht von der gesunden Normalbevölkerung.

Die retrospektive Analyse unserer Patienten konnte weiterhin zeigen, dass die Zahl der traumatischen Erinnerungen mit dem Schweregrad der PTSD korrelierte und dass die soziale Unterstützung während des Intensivaufenthaltes das Risiko für die Entwicklung einer PTSD reduzierte. Die Einbeziehung der Angehörigen oder Freunde in die Pflege der Patienten, die Lockerung der Besuchszeiten, die Implementierung von Instrumenten, die einen Tagesablauf und einen Tag/Nachtrhythmus unterstützen (Fernseher, Vorlesedienst), waren notwendige Konsequenzen zur Vermeidung der bekannten Angststörungen innerhalb dieser Patientengruppe. Außerdem wurden zur Diagnose von Delirzuständen und zur Schmerzmessung weitergehende Messinstrumente zur strukturierten Diagnose und Behandlung dieser Symptome in die Klinik eingeführt (161).

8.6. Zusammenfassung

Diese Untersuchungen zum muskulären Organversagen und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen deutlich, dass Kurzzeitprognosefaktoren und Langzeitprognosefaktoren nicht einfach zu trennen sind. Das muskuläre Versagen beeinflusst die Entwöhnung von der maschinellen Beatmung, trägt also bei zur Beatmungsdauer und damit auch zur Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation. Auf der anderen Seite ist das Muskelversagen besonders verantwortlich für die psychologischen Belastungen der Patienten in der modernen Intensivmedizin. Die Patienten sind wach, können sich aber nicht bewegen, sind weiterhin vom Beatmungsgerät abhängig und sorgen sich um die Reversibilität der von ihnen erlebten Lähmungen.

Die Relevanz der CIM für das psychische outcome ist naheliegend. Die Pathophysiologie und die Risikofaktoren sind bisher nur unzureichend bekannt. Die hier erhobenen Daten machen deutlich, dass die Veränderungen am Muskel frühzeitig innerhalb der ersten Wochen nach Beginn der Sepsis nachweisbar sind. Es konnte gezeigt werden, dass der Erkrankungsbeginn früher als erwartet vorliegt.

Durch die frühe Diagnostik ist es nun möglich, Risikofaktoren zu ermitteln, die eine Behandlungsoption erlauben. Morphologische Aufarbeitung der Muskel mithilfe von Biopsien und metabolische Veränderungen am Muskel mittels Microdialysetechnik werden weitere Zusammenhänge liefern. Nur durch die frühe Diagnostik z.B. mittels Elektrophysiologie ist die weitere Erforschung durchführbar.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist der für den Patienten relevante outcome-Parameter. Ein Viertel aller Patienten nach ARDS-Behandlung erleidet ein PTSD. Unsere Daten bestätigen Studien und belegen, dass auch nach einem längeren, über Jahre andauernden Zeitverlauf die Symtomatik der PTSD bestehen bleibt. Die Patienten erholen sich von den physischen Einschränkungen, aber es scheint, dass die Patienten aus psychischen Gründen in einem relevanten Anteil die Eingliederung in ein Berufsleben nicht mehr schaffen, auch wenn sie jung sind. Die Symtomatik der PTSD und die Stressoren der Intensivmedizin hinterfragen die Strategien zur Entwöhnung von der Beatmung, zur Schmerztherapie, zur Delirdetektion und Delirbehandlung sowie zur Diagnose und Behandlung der CIM. Die erfolgreiche Vermeidung einer CIM wird die psychische Belastung reduzieren und damit die gesundheitsbezogene Lebensqualität maßgeblich verbessern können.

9. Entwicklung eines evidenzbasierten Behandlungs-algorithmus

Wie in der Einleitung bereits erwähnt, herrscht Konsens über die Notwendigkeit einer multimodalen Behandlungsstrategie des akuten Lungenversagens. Zahlreiche kontrollierte Studien belegen die Wirksamkeit einzelner Module zur Verbesserung des Gasaustausches, z.B. kleine Atemzugvolumina, Bauchlagerung, inhalative Gabe von Sickstoffmonoxid und Anwendung von PEEP sowie Spontanatmung (4, 40). Andererseits wiederum zeigen randomisiert kontrollierte, multizentrische Studien für verschiedene Behandlungsmodule keinen Überlebensvorteil: Bauchlage (7, 162), PEEP (5), restriktive Volumentherapie (163). Die Anwendung kleiner Atemzugvolumina als ein Bestandteil der Beatmungsstrategie konnte in einer RCT erstmals überzeugend als Maßnahme mit einem Überlebensvorteil belegt werden (26). Auch für die Kombinationen einzelner Module, z.B. PEEP kombiniert mit einer Beatmung mit kleinen Atemzugvolumina, konnte in einer RCT ein Überlebensvorteil demonstriert werden (6). Aktuell gelang es sogar, mit einer randomisiert kontrollierten Studie für die Anwendung der ECMO erstmalig einen Überlebensvorteil aufzuzeigen („conventional ventilation or ECMO for severe respiratory failure trail“ , CESAR trail) (12).

Für die Implementierung dieser und anderer Module in die klinische Versorgung fehlen weiterhin klare wissenschaftlich bestätigte Kriterien, sowohl für den Beginn als auch für die Beendigung der Maßnahme. Das führt zur mangelhaften Implemetierung des wissenschaftlichen Fortschritts in die Klinik. Die Patienten werden unter diesen Bedingungen nicht nach den neuesten wissenschaftlichen Erkenntnissen behandelt. Daher erscheint es umso wichtiger, klar definierte Standards für die klinische Behandlung unter Berücksichtigung der Evidenz festzulegen. Komplexe Behandlungsstrategien mit der Anwendung verschiedener Behandlungsmodule lassen sich durch einen Algorithmus vereinfacht darstellen und können so zu einer strukturierten Implementierung wissenschaftlicher Erkenntnisse in die Klinik beitragen.

Zusätzlich schaffen klar definierte Kriterien für die Anwendung einer Maßnahme bzw. für die Beendigung einer Therapie die Möglichkeit einer einfachen Überprüfbarkeit dieser Anwendung und können zur Qualitätsverbesserung der intensivmedizinischen Behandlung beitragen.

Die eigene Intensivstation verfügt über alle etablierten Behandlungsmodule für die Behandlung von Patienten mit akutem Lungenversagen inklusive pumpenbetriebener Lungenersatzverfahren und versorgt als ein Zentrum im ARDS-Netzwerk Deutschland in erster Linie zugewiesene Patienten mit einem persistierenden oder protrahiert verlaufenden Lungenversagen, die von einer akuten Hypoxämie bedroht sind. Die dem eigenen Zentrum zugewiesenen Patienten zeigen anhand von Mittelwerten für die verschiedenen Parameter bei Aufnahme ein schweres ARDS (PEEP von 16 cm H2O, paO2/FiO2 112 mmHg, 7,3 Tage maschinelle Beatmung vor Aufnahme auf die Station, Daten vom 1. Halbjahr 2007). Die Transporte der Patienten werden durch ein spezielles Team der Intensivstation durchgeführt.

9.1. Fragestellung und Ziele der Entwicklung eines an der Evidenz orientierten Behandlungsalgorithmus

Die verschiedenen Behandlungsmodule/Interventionen werden nach ihrer Evidenz bewertet, die von Fachgesellschaften zur Behandlung von Patienten mit Lungenversagen empfohlen werden. Außerdem werden die Module bewertet, die im eigenen Zentrum zum Zeitpunkt der Festlegung der standard operating procedures SOP regelhaft zur Anwendung kommen: druckkontrollierte Beatmung, Beatmung mit PEEP, kleine Atemzugvolumina, iNO, Bauchlage, ECMO, ECLA, Fokussuche, Fokusbehandlung, zielorientierte Volumenbehandlung, Einsatz des Pulmonalarterienkatheters.

Die Evidenzermittlung einzelner Behandlungsmodule wurde nach üblichen Kriterien festgelegt. Dabei bedeutet:

Stufe Ia: Es liegt wenigstens ein systematischer Review auf der Basis methodisch hochwertiger kontrollierter, randomisierter Studien (RCTs) vor.

Stufe Ib: Es liegt wenigstens ein ausreichend großer, methodisch hochwertiger RCT vor.

Stufe IIa: Es liegt wenigstens eine hochwertige Studie ohne Randomisierung vor.

Stufe IIb: Es liegt wenigstens eine hochwertige Studie eines anderen Typs quasi-experimenteller Studien vor.

Stufe III: Es liegt mehr als eine methodisch hochwertige nichtexperimentelle Studie vor.

Stufe IV: Es liegen Meinungen und Überzeugungen von angesehenen Autoritäten vor, wie z.B. Expertenkommissionen.

Auf der Basis der Evidenz wurden diese Module für die Anwendung im Standard priorisiert und beurteilt, die entweder mit Evidenz belegt sind (Ia/Ib, IIa) und/oder die aktuell bei 70 % der Patienten zum Zeitpunkt der Festlegung der SOP zur Anwendung kommen, auch wenn kein hoher Grad der Evidenz (Ia/Ib/IIa) vorliegt, aber aufgrund von Observationsstudien und/oder Expertenmeinungen und aus pathophysiologischer Sicht sinnvoll erscheinen, z.B. iNO. Für die Weiterführung der Maßnahmen werden Parameter für die Überprüfung der gefordeten Effekte festgelegt und der quantitativ geforderte Effekt durch den Einsatz des Moduls formuliert. Dadurch wird eine Vorgabe/Orientierung angegeben für die Fortführung bzw. die Beendigung des Therapiemoduls.

Außer Frage stehende Basismaßnahmen der Behandlung (Diagnose der Ursache des akuten Lungenversagens, Fokussuche, Fokusbehandlung, kalkulierte Antibiotikabehandlung) werden als erste Maßnahmen im Algorithmus genannt und außerdem die Vermeidung einer unmittelbar lebensbedrohlichen Hypoxämie (paO2< 50 mm Hg bzw. eine SpO2 < 90%) als Notfallindikation für die Maximaltherapie mit einer ECMO.

Oberste Ziele für die speziellen Behandlungsmodule sind die Vermeidung einer Hypoxie und die Umsetzung einer protektiven Beatmung mit kleinen Atemzug-volumina (Ia). Zusammengefasst lauten die Fragen und Aufgaben für die Erarbeitung der SOP im Algorithmus:

1. Priorisierung (Nutzen-Risiko-Bewertung) der etablierten Behandlungsmodule für den zentrumsinternen Algorithmus anhand der Evidenz und der Anwendungsrate einzelner Module/Interventionen.

2. Schriftliche Festlegung der geforderten Effekte einzelner Behandlungsmodule/-Interventionen für den individuellen Einsatz am Patienten.

3. Schriftliche Festlegung der Effekte einzelner Behandlungsmodule, die einen Auslassversuch, eine Entwöhnung oder eine Beendigung der Therapiemaßnahme erlauben (NO-Inhalation mittels Oxygenierungsverbesserung, Bauchlagerung mittels Verbesserung der Compliance und/oder Oxygenierungsverbesserung).

9.2. Ausgewählte Besonderheiten der Atemmechanik bei Patienten mit akutem Lungenversagen

Eine Lunge mit einem ARDS ist gekennzeichnet durch einen ausgeprägten diffusen Kollaps der Alveolen bis hin zu regionalen Atelektasen, die zu einem geringen Gasvolumen und einer reduzierten alveolären Gasaustauschfläche führen. Der typische diffuse Lungenschaden des akuten Lungenversagens bedeutet, dass kollabierte und offene Alveolen in unmittelbarer Nachbarschaft liegen. Eine protektive maschinelle Beatmung soll die kollabierten Alveolen eröffnen und die bereits offenen Alveolen nicht überblähen und schädigen.

Ein Recruitment der kollabierten Alveolen mittels Beatmungsdruck erfordert einen Eröffnungsdruck, der sehr hoch sein kann (z.B. 65 cm H2O), und der Druck zum Offenhalten der eröffneten Alveole bleibt in einer mit Ödemflüssigkeit gefüllten Lunge weiterhin hoch (z.B. PEEP 20 cm H2O). Diese Eröffnungsdrücke wirken zeitgleich auf gesunde offene Alveolen ein. Die zusätzliche traumatische/mechanische Schädigung der Lunge wird mit dem Begriff ventilator-induzierter Lungenschaden (ventilator induced lung injury, VILI) bezeichnet, der durch Druck (Barotrauma), Dehnung mittels hoher Atemzugvolumina (Volutrauma) und das regelmäßige inspiratorische Wiedereröffnen von Alveolen, die in der Exspiration kollabieren, entsteht. Diese mechanischen Beanspruchungen führen zur Freisetzung von Entzündungsmediatoren (Biotrauma) und verstärken das Lungenödem (164). Eine invasive bzw. nicht protektive Beatmung bedeutet immer eine Schädigung der

alveolären Strukturen mit Nachweis von inflammatorischen Mediatoren im Blut und der alveolären Lavageflüssigkeit (siehe Abb. 15) (165, 166).

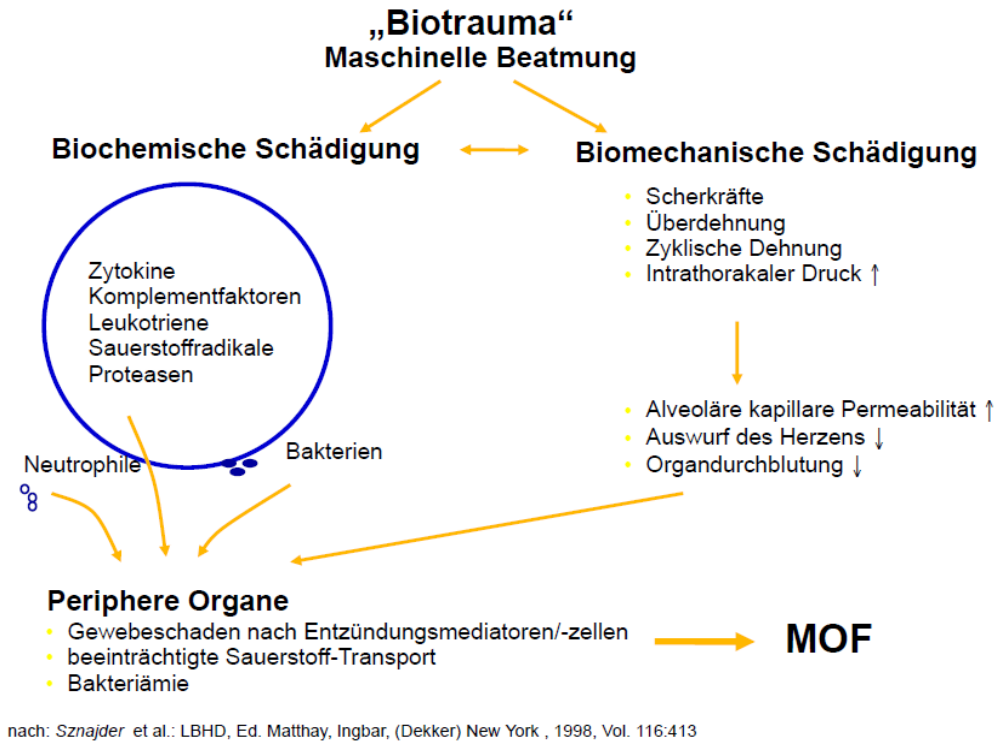


Abb. 15: Die mechanische Schädigung der Lunge durch Beatmung führt zur Freisetzung von Mediatoren, die sekundäre Organschäden auslösen können und so zum Auftreten eines Mehrorganversagens (MOF) beitragen; nach Sznajder et al, 1998.

Andererseits kann die eröffnete bzw. „vorgedehnte Alveole“ mit weniger Druck ventiliert werden, weil die Dehnbarkeit (Compliance) der Lunge vom Füllungszustand der Lunge abhängig ist (Gesetz von LaPlace). Beatmungsdrücke, bei deren Anwendung mit einem geringen Druckunterschied (Δ P=PIP-PEEP) viel Atemgas bewegt wird, gelten als schonend und können auf der Druckvolumenkurve als unterer Umschlagspunkt (lower inflection point, LIP) bzw. oberer Umschlagspunkt upper inflection point, UIP) identifiziert werden (167). Diese Druck-Volumenkurve ist als Summation der verschiednen Areale zu bewerten, die eine sehr unterschiedliche Compliance aufweisen können, so dass die Einstellung der Beatmungsdrücke anhand der Druck-Volumenkurve nicht grundsätzlich für alle Regionen protektiv sein wird (167, 168).

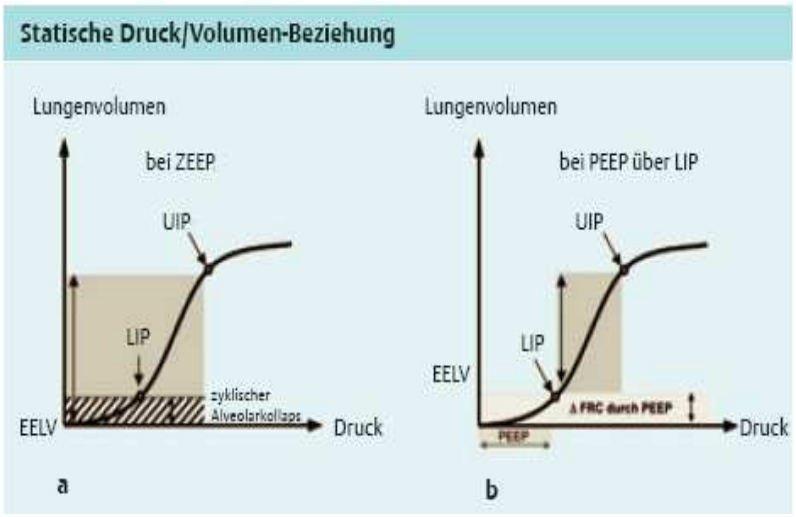


Abb. 4
a Beatmung mit ZEEP; zyklisches Öffnen und Schließen ventilatorischer Einheiten im unteren Druckbereich.
b Beatmung mit einem PEEP oberhalb des unteren Inflection Point (LIP) der P/V-Kurve. Erhöhung des EELV und Verminderung des zyklischen Alveolarkollapses. Gleichzeitige Reduktion des Tidalvolumens, um inspiratorische Überdehnung zu verhindern (Atemwegsspitzendruck unterhalb des oberen Inflection Point, UIP).

Abb. 16: Druck-Volumenkurve mit Darstellung des unteren und oberen Umschlagpunkts; UIP (upper inflection point), LIP (lower inflectin point). Dieser Bereich kennzeichnet den Druckbereich mit der besten Comliance der Lunge; aus Putensen et al. (167)**.**

Der Nutzen eines Recruitments der Lunge unter Inkaufnahme eines möglichen Lungenschadens durch die Beatmung selbst ist in kontrollierten randomisierten Outcomestudien nicht belegt. Vergleichende kontrollierte klinische Studien mit einem hohen Evidenzgrad, ob und welches Verfahren bzw. Vorgehen schonender für ein Recruitment ist, liegen nicht vor. Für das Recruitieren wurden verschiedene Prinzipien genutzt und benannt: druckkontrollierte Beatmung, „inversed ratio"-Beatmung mit einem umgekehrten Atemzeitverhältnis über den Atemzyklus (Inspirationsdauer zu Exspirationsdauer, I:E, z.B. 2:1), PEEP, Bauchlage, Seufzerbeatmung mit intermittierender Applikation eines hohen Atemzugvolumens, Spontanatmung mit Kontraktion des Zwerchfells oder akute Wiedereröffnungsmanöver durch den Einsatz eines hohen Beatmungsdruckes (z.B. bis 65 cm H2O) mit gleichzeitig hohem PEEP (z.B. 30 cm H2O) unter Beibehaltung eines kleinen Atemzugvolumens (open lung maneuver).

Hohe intrathorakale Drücke während eines Eröffnungsmanövers wirken nicht nur auf das Lungenparenchym im engeren Sinne, sondern auch auf das Kreislaufsystem, indem z.B. die kardiale Volumenfüllung beeinträchtigt wird (169). Fehlende RCTs und die bevorzugte Wirksamkeit bei Patienten in einer sehr frühen Phase des ARDS

führten zur Entscheidung, akute Eröffnungsmanöver nicht als Standard im eigenen Zentrum einzusetzen.

Die Vermeidung eines VILI ist Ziel einer protektiven Beatmungsstrategie, um keinen Lungenschaden herbeizufügen und sekundäre Organschäden zu vermeiden.

9.3. Kleine Atemzugvolumina/Atemwegsspitzendruck

Es herrscht Konsens über die protektive Wirkung kleiner Atemzugvolumina und eine Begrenzung der Beatmungsdrücke (4, 40, 170-173). Die Einhaltung kleiner Atemzugvolumina als oberste Priorität beruht unter anderem auf einer randomisiert kontrollierten Studie des amerikanischen ARDS-Netzwerkes (26). In dieser Studie wurden kleine Atemzugvolumina (6 ml/kg PBW) mit großen Atemzugvolumina (12 ml/kg PBW) verglichen und es wurde eine Reduktion der Sterblichkeit um 22 % unter dem Einsatz kleiner Atemzugvolumina beobachtet (siehe Abb. 17).

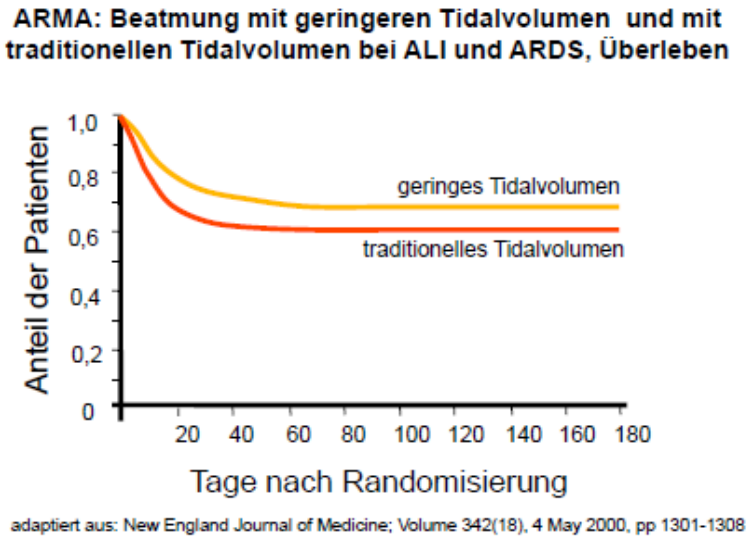


Abb. 17: Kumulative Überlebenskurve der aus dem Krankenhaus entlassenen Patienten vom Zeitpunkt der Randomisierung bis 180 Tage nach Randomisierung. Von 432 Patienten mit kleinem Atemzugvolumen Vt 6ml/PBW (predicted body weight) sterben 31,0 % der Patienten im Vergleich zu 39,8 % der Patienten, die mit 12ml/PBW beatmet waren. Es fehlen 9 Patienten in der Auswertung, die nach Entlassung nicht erreicht wurden, und 22 Patienten, die noch hospitalisiert waren. Die Patienten, die mit kleinen Tidalvolumen beatmet wurden, haben ein um 22 % reduziertes Risiko zu versterben; aus ARDS network trail (26)**.**

Das Ergebnis wird trotz einiger Mängel der Studie allgemein anerkannt. In dieser Studie wurde der PEEP–Wert mit der FiO2 gekoppelt, der pH-Wert wurde vorgegeben (pH 7,3-7,45) und konnte durch eine Veränderung der Atemfrequenz eingestellt werden. Der Atemwegsspitzendruck sollte in der Gruppe mit höheren Atemzugvolumina <50 cmH2O betragen und in der Gruppe mit kleinen Atemzugvolumina < 30 cm H2O.

Patienten der Gruppe mit den niedrigen Atemzugvolumina hatten im Vergleich zu den Patienten mit einem höheren Atemzugvolumen signifikante Unterschiede in verschiedenen Parametern. Sie wiesen niedrigere Plateaudrücke, höhere PEEP-Werte, geringere paO2/FiO2-Werte am Tag 1 und am Tag 3 der Behandlung, höhere Atemfrequenzen, deutlichere Reduktion inflammatorischer Mediatoren im Blut (IL-6), eine höhere Anzahl von beatmungsfreien Tagen auf der Intensivstation sowie geringere kumulative Sterblichkeit 180 Tage nach Krankenhausentlassung auf.

Es wird deutlich, dass allein durch die Einstellung der kleineren Atemzugvolumina wichtige Merkmale der Beatmungsinvasivität verändert werden (Beatmungsplateaudruck). Eine bessere Oxygenierung unter Inkaufnahme höherer Atemzugvolumina und höherer Beatmungspitzendrücke verschlechtert das outcome und unterstützt die Annahme, dass die Prognose für den Patienten allein mit einem Oxygenierungsindex nicht abschätzbar ist.

Die Erhöhung der Atemfrequenz (>30/min) könnte einen zusätzlichen intrinsischen PEEP hervorgebracht haben und die eigentliche Verbesserung der Atemmechanik ausmachen. Das Vorhandensein eines möglicherweise intrinsischen PEEP wurde nicht durch eine einfache Messung überprüft. Die PEEP-Einstellungen waren in beiden Gruppen während der Behandlung im Mittel unter 10 cm H2O, wobei die Patienten mit dem kleinen Zugvolumen signifikant höhere PEEP-Einstellungen zeigten. Der relativ niedrige PEEP deutet an, dass ein großer Teil der Patienten einen geringeren Schweregrad des ARDS aufweist bzw. kein ARDS hat (28). Höhere PEEP-Werte können in der Gruppe mit niedrigen Atemzugvolumen (tidal volume, Vt) zur protektiven Beatmung beigetragen haben bzw. bedeuten, dass die Kombination aus kleinem Vt und PEEP die Verbesserung des Überlebens ausmacht.

In einer Subanalyse dieser Studie konnten Hager et al. einen linearen Verlauf zwischen der Sterblichkeit und der Höhe des Spitzendrucks am ersten Behandlungstag darstellen und unterstützen damit die Vorstellung, dass es keinen „sicheren“ Wert für den Beatmungsspitzendruck gibt (siehe Abb. 18) (173). Mit Hilfe logistischer Regressionsanalysen wurde in dieser Subgruppe auch ermittelt, dass unabhängig davon, ob der Patient mit hohen oder relativ niedrigen Plateaudrücken beatmet wurde, die Reduktion des Vt die Überlebensrate verbesserte.

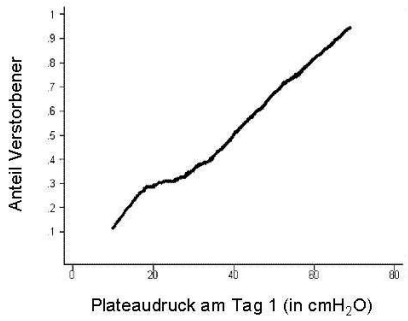


Abb. 18: Die kumulative Sterblichkeit (Nachbeobachtungszeit 180 Tage nach Entlassung) steigt linear mit dem Beatmungsdruck; aus Hager et al (173)**.**

Die Frage nach der Größe des richtigen Atemzugvolumens ist bis heute nicht beantwortet. Die Einhaltung kleiner Atemzugvolumina schützt die „gesunden“ oder besser ventilierten Areale der Lunge nicht ausreichend oder grundsätzlich vor Überdehnung, selbst wenn der Beatmungsspitzendruck unter 30 cm H2O cm gehalten wird (174). Diese Überdehnung der bereits belüfteten Areale konnte eindrucksvoll im Computertomogramm gezeigt werden (siehe Abb. 19). Die Patienten wurden in dieser Studie mit einem Atemzugvolumen von 6 ml/PBW und einem Spitzendruck unter 30 cm H2O beatmet. Die gemessenen Werte für die „globale“ Compliance am Beatmungsgerät zwischen protektiv und nicht-protektiv beatmeten Patienten unterschieden sich nicht. Das zeigt erneut deutlich, dass globale Messungen zur Beurteilung der Lunge die regionalen und alveolären Verhältnisse nicht wiedergeben können. Die als weniger protektiv beatmet klassifizierten Patienten wurden mit einem höheren PEEP, einer höheren FiO2 und einem höheren Atemminutenvolumen in dieser Studie beatmet, um eine

Normoventilation und eine paO2 von 80 mmHg zu erreichen. Darüber hinaus konnten in der Bronchiallavage inflammatorisch wirksame Zytokine (IL-6, IL-1β, IL-8; TNF-αsR55, TNF-αsR75) nachgewiesen werden, die mit dem Ausmaß der Hyperinflammation korrelierten. Ein weiteres Ergebnis dieser Studie ist, dass es keinen „sicheren“ Wert für den Beatmungsspitzendruck gibt, aus dem kein Beatmungsschaden resultieren würde. Es bleibt der Grundsatz: je geringer der Spitzendruck, desto geringer der Beatmungsschaden.

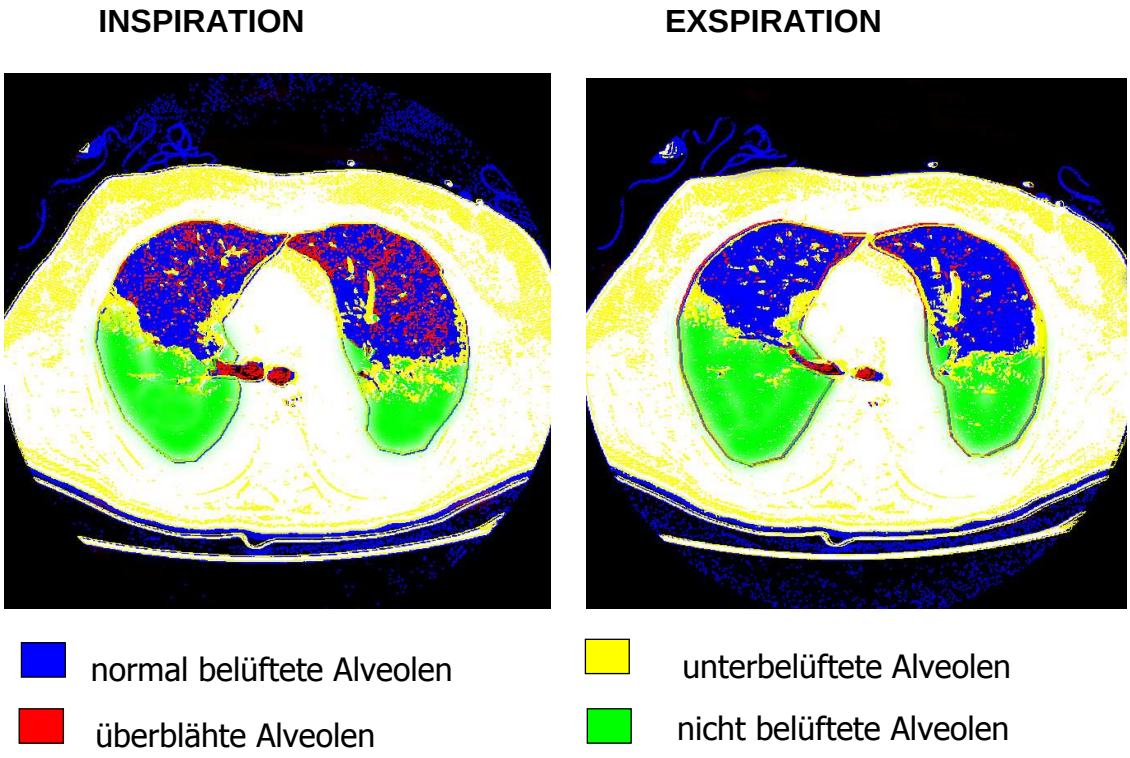


Abb. 19: Nicht protektiv beatmete Lunge in Inspiration (links) und Exspiration (rechts). Normal belüftete Alveolen (blau) im rechten Bild (Exspiration) werden überbläht (rot in Blau in Inspiration); nach Terragni et al. (174)

Bei der Festlegung dieser Parameter im Algorithmus wurde der Beatmungsspitzendruck auf < 35 cm H2O am ersten Behandlungstag im Zentrum und auf <32 cm H2O ab dem zweiten Behandlungstag festgelegt. Eine wichtige Rolle bei der Festlegung des Spitzendrucks spielt die Wahl des PEEP. Das PEEP-Niveau und die Festlegung des Atemzugvolumens bestimmen im Wesentlichen den resultierenden Spitzendruck.

9.4. PEEP

Ein standardisiertes Vorgehen für die Einstellung des PEEP kann sich an die PEEP-Effekte, die Oxygenation oder Compliance- bzw. Resistancemerkmale des respiratorischen Systems anlehnen. Die Orientierung an die Oxygenierungs-verbesserung lässt außer Acht, dass hohe PEEP-Einstellungen eine Überdehnung belüfteter Areale verstärken und so zum Beatmungsschaden beitragen könnnen, der typischerweise als Fibrosierungen in anterioren Lungenabschnitten sichtbar wird. Diese Hyperinflation kann im CT morphologisch erkennbar sein (siehe Abb. 19) (174). Besonders eine fokale Verteilung der Belüftungsstörungen ist auch mit Hilfe eines hohen PEEP-Niveaus nicht zu rekrutieren, sondern das Gasvolumen wird in bereits belüftete Areale mit besserer Compliance transportiert und kann dort Überdehnungen und Barotraumata auslösen (175-177).

Eine andere oft genannte Herangehensweise zur Einstellung des PEEP anhand von Compliance bzw. Resistance legt den PEEP-Wert in einem bestimmten Niveau oberhalb des unteren Umschlagpunktes der Druck-Volumenkurve der Lunge fest, z.B. 2 cm H2O oberhalb des unteren Umschlagpunktes (siehe Abb. 16). Die Einstellung des so gewählten PEEP-Niveaus soll verhindern, dass die in Inspiration eröffnete Lunge am Ende der Exspiration derekrutiert. Die Druck-Volumenkurve ergibt sich aus der Summe aller Druck-Volumenkurven der verschiedenen Lungenareale. Weil bei der Erstellung der Druck-Volumenkurve ein Unterschreiten des PEEP unterhalb des unteren Umschlagpunktes für die Ermittlung dieses Punktes notwendig ist, sind De-Rekrutierungen die Folge. Für Patienten mit marginalem Gasaustasuch kann dieses Vorgehen lebensbedrohlich werden.

Eine weitere Form der PEEP-Einstellung anhand des eingestellten FiO2 ist in Studien des amerikanischen Netzwerkes beschrieben. In einem RCT wurde ein hoher PEEP-Wert mit einem niedrigen PEEP-Wert bzgl. des Sterblichkeitsrisikos vergleichend untersucht (5). Die Patienten sollten mit einem Atemzugvolumen von 6 ml/kg PBW und einem festgelegten Grenzwert für den Beatmungsspitzendruck von < 30 cm H2O beatmet werden und eine Normokapnie aufweisen. Für die Oxygenation war ein Mindestzielwert von paO2 55-80 mmHg bzw. SaO2 88-95% festgelegt. Der

dafür notwendige inspiratorische Sauerstoffwert legte die Höhe des PEEP fest. Bei FiO2 1,0 war in beiden Gruppen ein PEEP bis 24 cmH2O erlaubt. Es konnten keine Vorteile für die Einstellung eines hohen PEEP bzgl. Überleben, Organversagen und Tage ohne Beatmungsunterstützung gezeigt werden. Patienten mit hohen PEEP-Werten (am 1. Tag 14,7 +/- 3,5 cm H2O) wiesen im Vergleich zu Patienten mit niedrigerem PEEP (am 1. Tag 8,9 +/- 3,5 cm H2O) einen höheren resultierenden Beatmungsplateaudruck in den ersten drei Tagen und einen höheren Beatmungsmitteldruck in den ersten sieben Tagen der Beatmung auf. Die Oxygenierung und die Compliance am Respirator waren in der Gruppe mit höheren PEEP-Werten besser. Die notwendige FiO2 war in der Gruppe mit den niedrigen PEEP-Werten höher, aber mit 0,54 +/- 0,18 nicht hoch. Die Patienten in der Gruppe mit hohen PEEP-Werten hatten am ersten Tag im Mittel kein schweres ARDS (paO2/FiO2 220+/-89 mmHg). Die Compliance war in dieser Gruppe signifikant höher und könnte eine Recrutierung von Alveolen vermuten lassen. Diese Verbesserungen der Compliance deuten ein höheres Lungenvolumen an, schließen eine schädigende lokale Überdehnung gesunder Alveolen aber nicht aus. Diese Daten zeigen zudem auf einfache Weise, dass der angenommene Vorteil einer hohen PEEP-Einstellung mit den negativen Effekten höherer Beatmungsspitzendrücke verknüpft sein kann.

Bei Patienten mit regionalen Belüftungsstörungen konnte mit einer aufwendigen Untersuchung zur Beurteilung des mechanischen Stress der Lunge gezeigt werden, dass die dort gewählten PEEP-Niveaus anhand der im amerikanischen Netzwerk angewandten PEEP-FiO2-Tabelle deutlich nach unten korrigiert werden mussten zur Erreichung einer protektiveren Beatmung, auch wenn bei diesen Messungen die globale Compliance beurteilt wurde und nicht die regionalen Unterschiede in der Lunge. Dabei wurde mit Hilfe eines Softwareprogramms (ICU-LAB; KleisTEK, Bari, Italy) bei Patienten mit fokalen Belüftungsstörungen die Änderung der Compliance des respiratorischen Systems (Thoraxwand plus Lunge) in Abhängigkeit vom steigenden Gasvolumen der Lunge dargestellt (178). Messungen dieser Art sind Gegenstand von Forschungsvorhaben und nicht für den klinischen Alltag geeignet, zeigen dennoch ausgezeichnet die pathophysiologischen Veränderungen bzgl. der Atemmechanik und stellen generell hohe PEEP-Einstellungen außer zur Vermeidung der akuten lebensbedrohlichen Hypoxie in Frage.

In einer neueren RCT des spanischen Netzwerkes konnte ein Überlebensvorteil für die Kombination eines hohen PEEP und eines kleinem Atemzugvolumens gezeigt werden (6). In dieser Studie waren die PEEP-Werte 14,1 +/- 2,8 cm H2O versus 9,0 +/-2,7 cm H2O. In der Patientengruppe mit den anhand einer Druck-Volumenkurve höher eingestellten PEEP-Werten war die Überlebensrate signifikant höher (siehe Abb. 20).

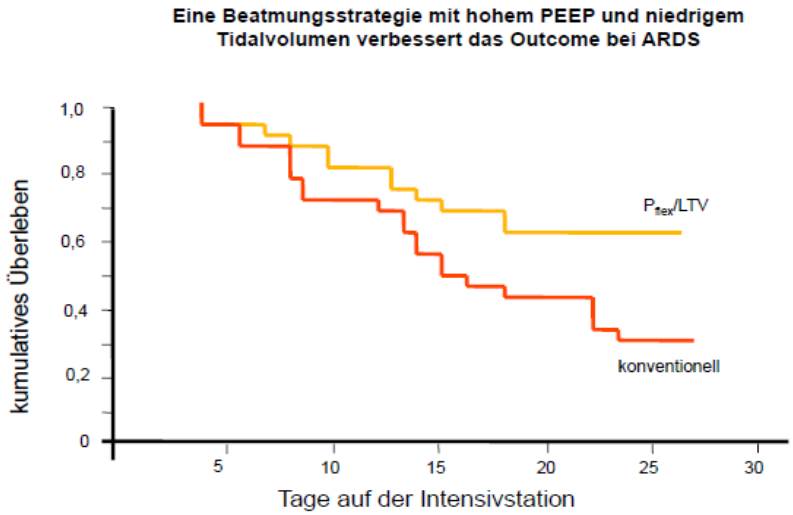


Abb. 20: Die kumulative Überlebensrate auf der Intensivstation ist für die Patienten höher, die aus einer Kombination mit hohem PEEP und kleinem Atemzugvolumen beatmet wurden; nach Villar et al. (6)**.**

Die Einstellung des optimalen PEEP in der klinischen Situation wird trotz aller wissenschaftlicher Kenntinisse nicht selten am Oxygenierungseffekt oder auch am paCO2 festgemacht. Der so ermittelte PEEP-Wert kann sehr unterschiedlich sein und dabei deutlich höher sein als z.B. der nach ARDSnet empfohlene PEEP. Das birgt die Gefahr der Überdehnung der gesunden Alveolen, wie am Beispiel eines open-lung-Manövers aus der Arbeitsgruppe um Putensen sehr anschaulich dargestellt wurde (Abb. 21).

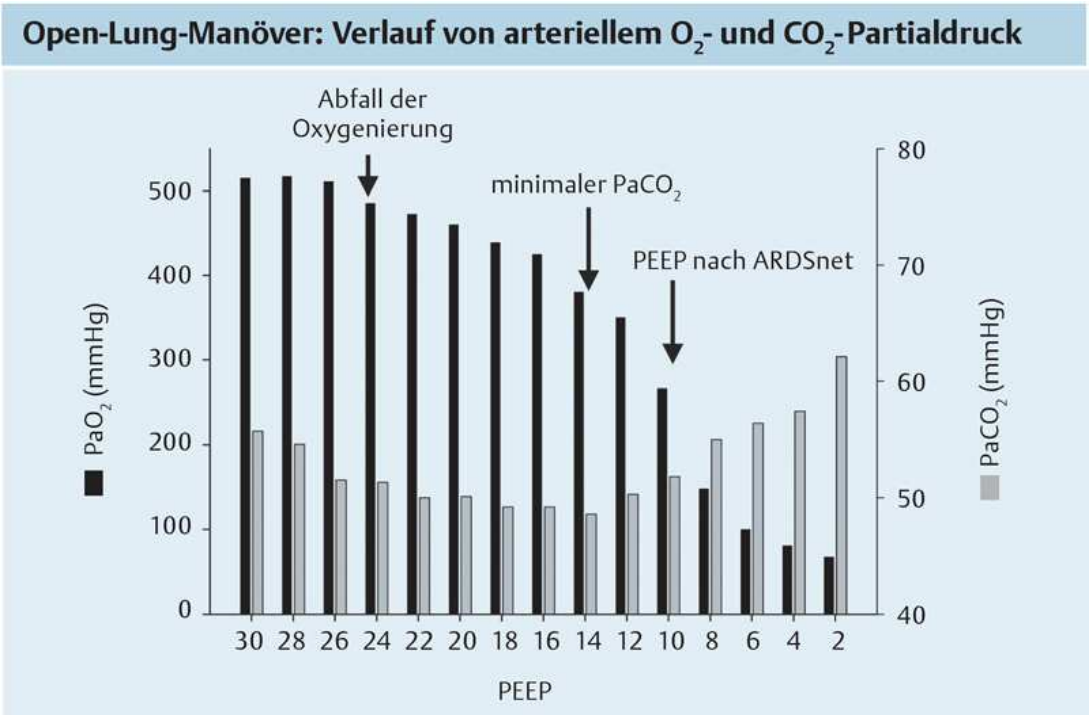


Abb. 21: Nach maximaler Rekrutierung mit einem Atemwegsdruck von 65 cmH2O erfolgt bei einer FiO2 von 1,0 die Reduktion des PEEP in 2 cm H2O-Schritten von 30 cm H2O bis 0 PEEP. Bei PEEP 24 fällt der PaO2 signifikant ab. Entsprechend dem Open-Lung-Konzept wäre daher ein PEEP von 26 cmH2O zu wählen. PaCO2 fällt bis zu einem PEEP von 14 cmH2O ab, was auf erhöhte Totraumventilation bei höheren PEEP-Werten hindeutet. Gemäß des Algorithmus des ARDS-Netzwerks (ARDSnet) müsste ein PEEP von 10 cmH2O gewählt werden; aus Putensen et al. (167)

In einer kürzlich publizierten prospektiven internationalen Observationsstudie, die auf 349 Intensivstationen in 23 Ländern mit 4.968 Patienten unter Beatmung durchgeführt wurde, wurde für Patienten mit ARDS ein PEEP im Median mit 12 cm H2O ermittelt (179).

Bei den Patienten, die auf der eigenen Station zur Behandlung des akuten Lungenversagens im Zentrum aufgenommen wurden (Daten aus 2007), war der PEEP-Wert im Mittel 16 cm H2O bei Aufnahme. Eine akute Reduzierung des PEEP ist mit einem hohen Risiko der Hypoxie verbunden. Als Standardeinstellung wurde in unserer SOP ein PEEP-Niveau von 17+/- 2 cm H2O für die ersten 24 Stunden der Behandlung festgelegt. Höhere PEEP-Einstellungen sind bei weniger als 30 % der Patienten für eine ausreichende Oxygenation notwendig, aber im Bedarfsfall möglich. Nach Einsatz supportiver Maßnahen im Zentrum (druckkontrollierte Beatmung, Bauchlage, NO, interventionelle Drainagen für Pneumothorax und/oder Erguss)

innerhalb der ersten 24 Stunden soll das PEEP-Niveau reduziert werden (12 +/- 2 cm H2O). Das entspricht etwa dem unteren PEEP-Niveau, das in der Kombination mit kleinen Atemzugvolumina in der Studie des spanischen Netzwerkes einen Überlebensvorteil erbrachte. Höhere PEEP-Werte können besonders bei Patienten mit einer diffusen Verteilung der Belüftung hilfreich sein, sind aber nicht als Standard hinterlegt und erfordern eine zusätzliche Beurteilung des Experten/Oberarztes.

9.5. Druckkontrollierte Beatmung, frühe Spontanatmung

In einer prospektiven, randomisierten und multizentrischen Studie zum Vergleich von druckkontrollierter- und volumenkontrollierter Beatmung konnte kein Überlebensvorteil für eine der Beatmungsformen gezeigt werden (180).

In ihrer Untersuchung verglichen Hager et al. die Atemzugvolumina, den mittleren resultierenden Plateaudruck und die Sterblichkeitsraten in verschiedenen kontrollierten Studien (siehe Tab. 4). Im Vergleich der Beatmungsparameter in verschiedenen Studien über druck- und volumenkontrollierte Beatmung scheint die Begrenzung des Beatmungsdrucks und des Atemzugvolumens einen protektiven Wert zu haben.

Aus pathophysiologischer Sicht ist die inhomogene Verteilung der Compliance der Lunge in dieser Frage bedeutsam. Unmittelbar benachbarte Alveolen sind unterschiedlich dehnbar und beanspruchen unterschiedlich lange Zeit, um beim selben Druck in den gasführenden Abschnitten geöffnet zu werden (Zeitkonstante). Entscheidend für den Patienten ist ein schnell zur Verfügung gestellter Gasfluss, so dass ein dezelerierender Gasfluss resultiert. Patienten können im druck- wie im volumenkontrollierten Modus eine Entlastung der Atemarbeit erfahren. Die Anwendung einer frühen Sponatanatmung kann möglicherweise eine druckkontrollierte Beatmung favorisieren. In einer monozentrischen Studie konnten positive Effekte bzgl. Gasaustausch und Hämodynamik gezeigt werden unter der Anwendung von Spontanatmung als Bestandteil von BIPAP (biphasic positive airway pressure) bzw. APRV (airway pressure release ventilation), beides druckkontrollierte Beatmungsformen (181).

Übersicht über randomisierte kontrollierte Studien über volumen- und druckkontrollierte Beatmung

	V_T (ml/kg)		P_{plat} (cm H_2O)		Mortalität (%)	
Studie	niedrig	hoch	niedrig	hoch	niedrig	hoch
Amato et. al. (n=53) *†	6	12	31,8	34,4	38	71
ARDSnet (n=861) *‡	6,2	11,8	25	33	31	40
Steward et. al. (n=120)§	7,2	10,8	22,3	26,8	50	47
Brower et. al. (n=52)‡	7,1	10,3	24,9	30,6	50	46
Brochard et. al. (N=116)"	7,1	10,3	25,7	31,7	47	38

Abkürzungen: ARDSnet = Acute Respiratory Distress Syndrome Network; P_{plat} = Plateaudruck, V_T = Tidalvolumen

* Signifikate Mortalitätsreduktion bei reduziertem V_T

† V_T nach aktuellem Körpergewicht eingestellt

‡ V_T nach berechnetem Körpergewicht eingestellt

§ V_T nach idealem Körpergewicht eingestellt

" V_T nach trockenem Körpergewicht eingestellt

Tab. 4: Beatmungsdruck und Atemzugvolumen scheinen eher einen Einfluss auf das Überleben zu haben als die Beatmungsform; angelehnt an Hager et al.(173)

Die doralen Anteile des Zwerchfells werden durch die Spontanatemzüge stärker verkürzt und begünstigen die Belüftung der dorsalen Anteile. Bei der Festlegung der SOP ist die Spontanatmungsfequenz auf 5+/-2/Minute bei einer maschinellen Atemfrequenz von 14 +/- 2/Minute festgelegt. Das Zulassen der Spontanatmung ermöglicht eine Reduktion der Analgosedierung. Der Patient kann Husten, zur Verbesserung der Sekretmobilisation und der Erhalt des Schluckreflexes kann zur Vermeidung von Mikroaspirationen und einer Pneumonie beitragen und eine an den Bedarf angepasste Steuerung der Analgosedierung kann der Delirprävention dienen (182).

9.6. Bauchlage

Die Lagerungstherapie bei Patienten mit akutem Lungenversagen bewirkt eine Veränderung des Blutflusses und kann zu Veränderungen der regionalen Gasflüsse und der Verteilung der Ventilation führen (183, 184). Die dorsalen Lungenabschnitte weisen aufgrund des Lungenödems und der Schwerkraft mehr Verdichtungen und weniger Ventilation auf im Vergleich zu den ventralen Arealen (siehe Kapitel 4,

Pathophysiologie). In der Rückenlage fließt das Blut aufgrund der Schwerkraft vermehrt in die nicht ventilierten Areale und führt zur pulmonalen Shuntperfusion mit einem erniedrigten paO2. In Bauchlage werden die besser belüfteten ventralen Areale aufgrund der Schwerkraft besser perfundiert und der pulmonale Shunt nimmt ab (Soforteffekt nach Umlagerung in die Bauchlage).

Können in der Bauchlage Alveolen wiedereröffnet werden und diese eröffneten Alveolen bleiben auch nach Umlagerung offen, bleiben die Verbesserung des paO2/FiO2 und der globalen Compliance der Lunge nach erneuter Rückenlage

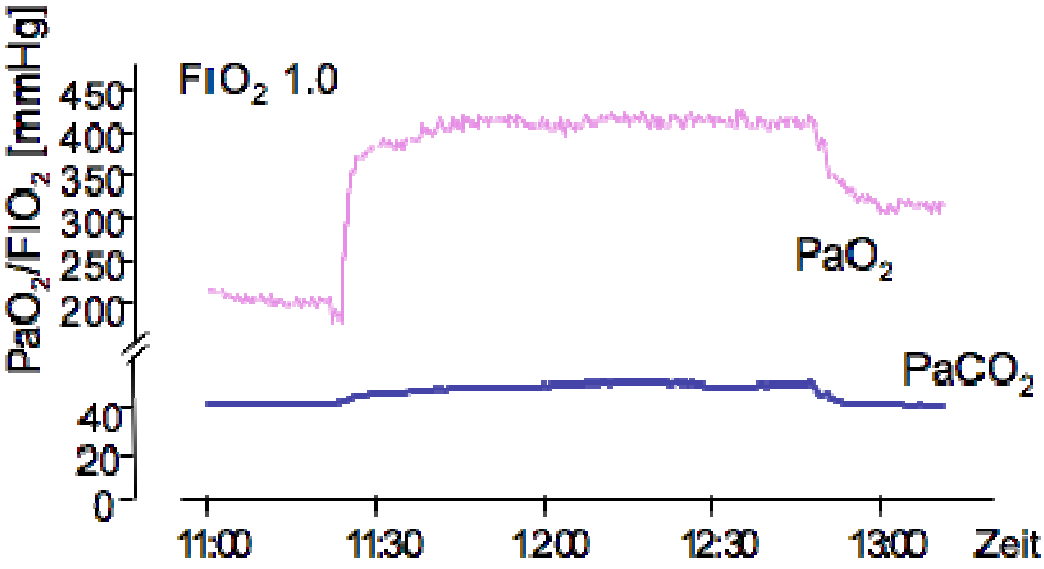
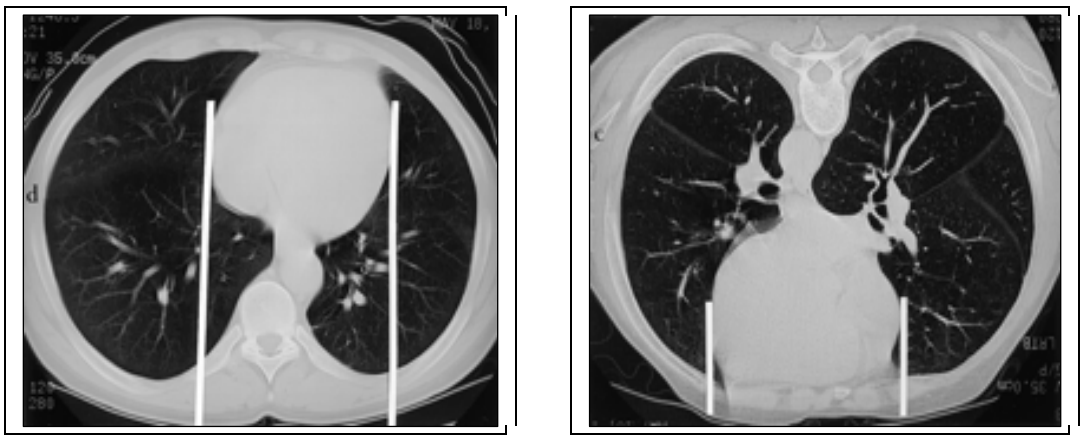


Abb. 22: Originalregistrierung des paO2 und des paCO2 im Blut vor/während und nach Bauchlagerung mittels invasiver online Blutgasanalyse bei einer FiO2 von 1,0. y-Achse: paO2/PaCO2 in mmHg, x-Achse Echtzeitregistrierung. Der paO2 ist nach Umlagerung um mehr als 40 % des Ausgangswertes vor Bauchlagerung gestiegen. Das kann als Hinweis für das Wiedereröffnen von Alveolen gewertet werden (persönlich überlassen von D. Pappert).

erhalten (siehe Abb. 22). Dieser Zeitpunkt erscheint sinnvoll für die Beurteilung der „response“ und ist in der SOP im eigenen Zentrum so festgelegt.

Die Morphologie der Lunge in der Computertomographie kann den Effekt der Bauchlage auf die Oxygenation nicht vorhersagen (185). Mit Hilfe des CT kann deutlich gemacht werden, dass das Gewicht des Herzens einen Teil der Effekte während der Bauchlagerung beeinflusst (siehe Abb. 23). Die retrokardialen Lungenabschnitte können in der Rückenlage durch das Herz komprimiert werden, in

der Bauchlage ruht das Herz mit seinem Gewicht auf der Thoraxwand (siehe Abb. 23) (186).



Rückenlage	Bauchlage

Abb. 23: Auf den retrokardialen Lungenabschnitten lastet das Herzgewicht, hier mit den weißen Linien gekennzeichnet. In Bauchlage ruht das Herz auf der Thoraxwand; aus Albert et al. (186)**.**

Für die Anwendung der Bauchlage sind positive Effekte beschrieben (187). Eine viel beachtete, erste größere randomisiert kontrollierte, multizentrische Studie zu dieser Fragestellung hat für die Anwendung der Bauchlage keinen Überlebensvorteil zeigen können (7). Gattinoni et al. nutzten in dieser Studie die Bauchlagerung als Notfallmaßnahme wegen einer schweren Hypoxämie immerhin bei mehr als 10 % der Patienten aus der Gruppe mit Rückenlage und konnten für Patienten mit einem ausgeprägten schweren Lungenversagen einen tendenziellen Vorteil, aber keinen signifikanten positiven Überlebensvorteil nachweisen. Die Patienten wurden in dieser Studie für sechs bis acht Stunden auf den Bauch gelagert.

Mancebo et al. konnten zeigen, dass die relevanten positiven Effekte der Bauchlagerung erst nach mehr als acht Stunden Bauchlage erreicht werden (188). In dieser mono-zentrischen Studie wurde in der multivariaten Analyse die Bauchlage als ein möglicher Faktor für eine verringerte Sterblichkeit ermittelt.

In einer aktuellen multizentrischen, randomisierten, kontrollierten Studie, die diese lange Dauer der Bauchlage umsetzte, konnte erneut kein Überlebensvorteil für die Anwendung der Bauchlage ermittelt werden (162).

In der RCT von Tacone et al. wurden eine zunehmende Sedierung als wesentliche Komplikation der Bauchlage angeführt. Die Bauchlage scheint zur Verzögerung der Entwöhnung vom Ventilator beizutragen. Die Patienten in dieser Studie waren zudem mit einem niedrigen PEEP beatmet (10+/-3 cm H2O). Ein geforderter quantifizierbarer response für die Weiterführung der Bauchlage bzw. für eine Beendigung des Verfahrens wurde nicht mitgeteilt. Das bedeutet, dass die Patienten eine Woche tiefer sediert waren und eine Verlängerung der Beatmungszeit in Kauf nehmen mussten, auch wenn das Recruitment erreicht ist oder nicht gelingt. Taccone et al. schlossen in diese Studie Patienten mit einem PaO2/FiO2 unter 200 mmHg und einem PEEP bis 10 cm H2O ein. Selbst bei den in dieser Studie mit „severe hypoxemia“ eingeschlossenen Patienten war der PEEP im Mittel nur 11cm H2O. 20 % der Patienten, die laut Randomisierung der Gruppe mit Bauchlage zugewiesen wurden, wurden nicht mit Bauchlage behandelt, und 11,5 % der Patienten, die keine Bauchlage erhalten sollten, wurden dennoch mit Bauchlage behandelt.

Die Patienten wurden im Mittel an 8,4 +/- 6,3 Tagen für 18 +/- 4 Stunden auf den Bauch gelagert. Die überlebenden Patienten mit Bauchlage wurden im Median 25 Tage, die Patienten ohne Bauchlage 19 Tage maschinell beatmet. Das kann bedeuten, dass eine Reihe von Patienten mit mäßiger Einschränkung des Gasaustausches (PEEP < 10 cm H2O), die nach der Studie von Villar innerhalb von 24 Stunden mit Anhebung des PEEP keine ARDS-Kriterien erfüllen, für mehr als eine Woche tief sediert, relaxiert und maschinell beatmet wurden. Vermehrte Sedierung und Muskelrelaxierung wertete man in diesen Studien zurecht als Komplikationen. Der Effekt einer überhöhten Sedierung, z.B. auf Mortalität, Infektion und Delir, ist in vielen Studien belegt (158, 160). Außerdem weist die Studie von Mancebo et al. daraufhin, dass acht Stunden Bauchlage im Vergleich zu zwölf Stunden Bauchlage mit einer höheren Sterblichkeit verbunden war. 18 Stunden Bauchlage sind im Vergleich zu zwölf Stunden nicht als Vorteil untersucht und bilden eine Behinderung medizinischer Maßnahmen, die in Bauchlage nicht durchgeführt werden können.

Die Indikation für eine Bauchlagerung kann der Effekt auf die Oxygenierung und/oder auf die Compliance bzw. das Lungenvolumen sein. Daher ist in der SOP eine Bauchlage bei allen Patienten, die die Definition ARDS erfüllen, vorgesehen, wenn nicht Kontraindikationen vorliegen, z.B. eine instabile Wirbelsäulenverletzung oder eine intrakranielle Druckerhöhung ohne ein geeignetes Monitoring der intracerebralen Drücke.

Komplikationen durch die Bauchlage, wie Tubusdislokation, Katheterdislokationen, Sekretverlegungen, sind selten. Bauchlagen während ECMO sind im Zentrum etabliert. Daten zu Machbarkeit, Komplikationen und/oder Effekten sind für Patienten unter ECMO nicht publiziert. Erste Ergebnisse einer retrospektiven Analyse im eigenen Zentreum zu diesen Fragestellungen weisen einen hohen Aufwand aus, schwerwiegende Komplikationen traten durch Bauchlagerung unter ECMO bei einer von 79 ausgewerteten Bauchlagen auf, so dass die Bauchlage akut abgebrochen wurde. Der Patient erlitt bei der Prozedur eine Lungenarterienembolie (Publikation in Vorbereitung).

9.7. Permissive Hyperkapnie

Hyperkapnie wurde als therapeutisches Prinzip mit der Vorstellung propagiert, die Invasivität der Beatmung unter Inkaufnahme eines erhöhten paCO2 zu reduzieren und gleichzeitig den Einsatz invasiver Verfahren mit zusätzlichen Risikien zu vermeiden (z.B. ECMO) (43, 189). Akute Hyperkapnien lösen eine systemarterielle und cerebrale Vasodilatation, eine pulmonale und kardiale Vasokonstriktion, eine Zunahme des Herzzeitvolumens mit Zunahme der Herzfrequenz, eine Freisetzung von Katecholaminen, eine Zunahme des Herzzeitvolumens und eine Reduktion des renalen Blutflusses aus (190). Außerdem bewirkt Hyperkapnie einen heftigen Atemantrieb und ist für den Einsatz einer frühen Spontanatmung in der Behandlungsstrategie mit Zurücknahme der Analgosedierung schwer zu kontrollieren (191). Positive Effekte der Hyperkapnie, die mit dem Schlagwort „therapeutische Hyperkapnie“ versehen werden, basieren auf experimentellen Daten (siehe Kapitel 4 Pathyphysiologie).

Ein Anstieg des paCO2 wird in klinischen Studien beobachtet, wenn Strategien zur Einhaltung kleiner Vt und ein hoher PEEP eingesetzt werden und gleichzeitig der Plateaudruck bzw. Spitzendruck limitiert wird. RCTs zur Untersuchung kleiner Vt waren dann ohne einen positiven Effekt, wenn z.B. der pH-Wert bis 7,0 zulässig war (170) (siehe Kapitel 8). Das Prinzip der permissiven oder therapeutischen Hyperkapnie wird nicht angewendet und ist nicht Bestandteil der SOP. Ein paCO2-Wert > 70 mmHg unter dem Einsatz der protektiven Beatmung gilt in der SOP als Indikation für den Einsatz einer extracorporalen Kohlendioxidelimination. Für den Abschluss eines laufenden extracorporalen Verfahrens wird bei der Entwöhnung vom Verfahren ein paCO2 < 60 mmHg gefordert. Diese Festlegungen sind bisher nicht mit klinisch wissenschaftlichen Daten belegt. In einer aktuellen randomisierten, multizentrischen Studie mit Beteiligung des eigenen Zentrums („Extrapulmonale interventionelle Lungenunterstützung zur Lungenprotektion beim schweren akuten Lungenversagen (ARDS) - eine prospektive, randomisierte, multizentrische Studie“, XTRAVENT) werden Atemzugvolumina von 3 ml/PBW und 6 ml/PBW verglichen. Wird die Grenze für den Kohlendioxidpartialdruck im arteriellen Blut (paCO2 < 60 mmHg) überschritten, besteht die Indikation für eine pECLA.

9.8. Extracorporale Gasaustauschverfahren: ECMO, pECLA

ECMO ist als pumpenbetriebenes veno-venöses Verfahren im Algorithmus als Standardverfahren implementiert. Dabei wird Blut aus der unteren Hohlvene via Venae femorales drainiert und über eine Kanüle in den rechten Vorhof via der rechten Vena jugularis interna oder mit einer Kanüle über die Vena cava inferior zwerchfellnah zurückgegeben. Im rechten Vorhof vermischt sich das oxygenierte Blut aus der Kunstlunge mit dem systemischen venösen Blut. Findet idealerweise keine Rezirkulation des aufgesättigten Blutes aus der Rückgabe direkt erneut in die Drainagekanülen statt, ist der Sauerstoffgehalt im arteriellen Blut des Patienten abhängig vom Verhältnis des Blutpumpenflusses zum Herzzeitvolumen und der Menge, die in der Patientenlunge oxygeniert wird und in den linken Vorhof gelangt. Die Rückgabe des Blutes kann auch in die Arteria femoralis bzw. Aorta abdominalis erfolgen. Damit kann das rechte Herz entlastet werden. Das zusätzliche Risiko einer

arteriellen Embolie muss bei der Indikation einer veno-arteriellen ECMO berücksichtigt werden. In der Praxis werden die Verfahren auch kombiniert. Dabei wird dem Patienten ein Teil des Blutes über einen venösen und ein Teil des Blutes über einen arteriellen Schenkel zurückgegeben (z.B. im Verhältnis 2:1).

In einer kürzlich erschienen Studie zur ECMO wurden Überlebensraten für die in diesem Zentrum angewandten unterschiedlichen Verfahren der ECMO angegeben (siehe Tab. 5).

ECLS bei Erwachsenen mit schwerem ARDS

Methode	N	Überleben bei Entlassung
VV	168	59.5%
VA	47	31.9%
VA+V	9	33.3%
VA→VV	15	73.3%
VV→VA	27	14.8%
VA+V→VV	2	50.0%

ARDS: acute respiratory distress syndrome ECLS: Extrakorporale Lungenunterstützungsverfahren, VV: veno-venös, VA: veno-arteriell, VA +V: veno-arteriell plus venös, VA→VV: veno-arteriell gewechselt zu veno-venös, VV →VA: veno-venös gewechselt zu veno-arteriell, VA +V→VV: veno-arteriell plus venös gewechselt zu veno-venös, 12 Patienten hatten mehr als eine Behandlung mit ECLS

Tab. 5: Die veno-venöse VV ECMO weist die höchste Überlebensrate auf. Der Schweregrad des ARDS und die Pumpfunktion des Herzens bestimmen das Verfahren und beeinflussen das Sterblichkeitsrisiko; in Anlehnung an Hemmila et al. (192)**.**

Das bestätigt eine Präferenz für ein veno-venöses Verfahren als Standard in unserem Zentrum. Patienten mit cardialen Problemen, z.B. Pulmonalarterienembolie und/oder Rechtsherzversagen infolge eines Lungenversagens, weisen die Indikation für eine veno-venöse und/oder veno-arterielle ECMO auf.

Die Indikation für eine ECMO ist bisher die therapierefraktäre Hypoxämie trotz maximaler Beatmungstherapie. Nach einer älteren randomisiert kontrollierten Studie in neun amerikanischen Krankenhäusern, in der nur ca. 10 % der Patienten mit konservativer wie invasiver ECMO-Therapie überlebten, wurde das Verfahren als nicht sinnvoll beurteilt (11). In ARDS-Zentren, in denen ECMO ein Modul der Therapie des akuten Lungenversagens darstellt und in denen Erfahrungen mit dem

Verfahren in erster Linie als Rescuetherapie bei refraktaäer Hypoxmie gemacht wurden, wiesen deutlich höhere Überlebensraten um 50 % in möglicherweise ausgesuchten Patientengruppen aus (193, 194, 43, 192). Die Verbesserung der technischen Möglichkeiten und die zunehmende Erfahrung in Zentren mit einer ausreichenden Anzahl an ECMOs haben zu einer wesentlichen Verbesserung des Verfahrens beigetragen.

In einer aktuellen randomisiert kontrollierten Studie wurde, wie bereits in der Einleitung berichtet, in einer „intenstion to treat“-Analyse ein Überlebensvorteil für die Behandlung mit ECMO beobachtet (12). In dieser Studie wurden in der für eine ECMO-Therapie vorgesehen Patientengruppe (90 Patienten) 68 Patienten mit ECMO behandelt und mit 90 konservativ therapierten Patienten verglichen. 22 Patienten im „ECMO-Arm“ der Studie wurden nicht mit ECMO behandelt und sechs weitere Patienten konnten nicht mit ECMO behandelt werden (Tod auf dem Transport oder vor dem Transport in das Zentrum, Kontraindikation bzgl. Heparin). Zu berücksichtigen ist auch, dass ECMO-Therapie nur in einem der Studienzentren durchgeführt wurde, in dem auch konservative Therapie durchgeführt werden konnte.

In einer weiteren aktuellen monozentrischen Observationsstudie wurde das Überleben mit 71 % bei Patienten mit ECMO-Therapie angegeben und außerdem die Lebensqualität und die Lungenfunktion nachuntersucht und mit anderen Studien verglichen. Patienten mit ECMO-Therapie boten in der Studie höhere Lebensqualitäten als die von Vergleichskollektiven aus anderen Studien mit ARDS-Patienten, die konventionell ohne ECMO-Therapie behandelt wurden (192).

In der SOP im eigenen Zentrum wird als Anschlusskriterium eine auf die Therapie refraktäre Hypoxämie mit einem Oxygenierungsindex < 50 mmHg unter Beatmung mit PEEP 17 +/-2 und einem Spitzendruck von 35 cm H2O nach spätestens zwei Stunden als Rescue-Therapie festgelegt. Wenn nach erfolgter Bauchlage, der Optimierung der Beatmung und Gabe von iNO der Oxygenierungsindex paO2/FiO2 < 80 mmHg ist, wird eine ECMO als indiziert beurteilt. Für den kontrollierten Einsatz der ECMO außerhalb einer Rescue-Therapie fehlen prospektive Studien zu Anschlusskriterien, die klar definieren, wann extracorporale Gasaustauschverfahren indiziert sind.

Mit einem pumpenfreien extracorporalen Verfahren (ECLA) steht ein neues Verfahren zur Verfügung. Es wurde möglich durch Membranoxygenatoren mit einem geringen Flusswiderstand. Dabei wird beispielsweise Blut aus der Arteria femoralis drainiert und über die Vena femoralis zurückgegeben. Mit diesem pumpenlosen Verfahren, bei dem der Fluss durch den arteriellen Mitteldruck des Patienten bestimmt wird, werden Blutflüsse zwischen 700-1500 ml Blutfluss/Minute erreicht. Der Blutfluss limitiert die Sauerstoffaufnahme, allerdings wird eine effektive Kohlendioxidelimination über den Gasfluss an der Membranlunge erreicht und ermöglicht differenzierte lungenprotektive Beatmungstechniken. Patienten mit zerebralen Blutungen, die ein Lungenversagen und eine Hyperkapnie erleiden, wurden mit diesem Verfahren erfolgreich behandelt (195). Patienten mit Lungenversagen und Patienten, die eine protrahierte Hyperkapnie im Rahmen der ARDS-Therapie erlitten, sowie Patienten mit bronchialen Fistel können durch diese Technik mit einer lungenprotektiven Beatmung behandelt werden (61, 107, 195, 196). Auch bei Patienten mit einer Lungenfibrose, die auf eine Lungentransplantation warten, kam das Verfahren zur Überbrückung von Wartezeiten zur Anwendung (196). Eine prospektiv, randomisiert kontrollierte Studie bei Patienten mit Lungenversagen ist aktuell unter Beteiligung des eigenen Zentrums initiiert.

In der SOP sind ein paCO2 über 80 mmHg und eine ausreichender Sauerstoffpartialdruck mit einem paO2 über 80 mmHg eine Indikation für eine ECLA, wenn der Beatmungsdruck sein Limit am ersten Tag von 35 cmH2O erreicht hat. Nach 24 Stunden wird die erlaubte Grenze für das paCO2 auf 70 mmHg und der PIP auf 32 cm H2O reduziert. Studien zu Anschlusskriterien liegen bisher nicht vor.

9.9. Medikamentöse Behandlung des pulmonalen Shunts, des pulmonalen Hypertonus und der Rechtsherzbelastung bei Patienten mit ARDS

Die pathophysiologischen Grundlagen, wie die HPV, die Vasokonstriktion aufgrund einer Hyperkapnie, die Obstruktion des pulmonalvaskulären Gefäßbetts als Folge einer endothelialen Inflammtionsreaktion und eine resultierende Rechtsherz-insuffizienz, stellen eine mögliche Indikation für eine pulmonale Vasodilatation dar

(siehe Kapitel 1) (57). Zeichen der Rechtsherzbelastung, wie Tachycardie, die Dilatation des rechten Vorhofs, septale Dyskinesien und eine eingeschränkte Füllung des linken Herzens, treten bei bis zu 25 % der Patienten mit ARDS auf (197). Die Vorteile einer selektiven pulmonalen Vasodilatation waren aus pathophysiologischer Sicht Grundlage für die Entscheidung, iNO als Standardmedikament für diese Indikationen auszuwählen (Kapitel 4). Zahlreiche Studien belegen auch positive Effekte einer inhalativen Anwenung von NO, allerdings liegt keine Studie vor, die einen Überlebensvorteil beschreibt (Kapitel 4) (56, 8).

Für die Überprüfbarkeit der Indikation für iNO sind die Verbesserung der Oxygenation und die Senkung des Pulmonalarteriendrucks als Parameter in der SOP festgelegt worden.

Alternative Interventionen für die iNO-Anwendung, die seltener zum Einsatz kommen als z.B. die inhalative Verordnung von Prostacyclinen zur Verbesserung des pulmonalen Shunts oder zur Senkung des pulmonalarteriellen Drucks, werden abhängig vom Evidenzgrad der bisher vorliegenden Studien nicht in die SOP integriert, auch wenn sie ihren Stellenwert in der Behandlung haben (siehe Kapitel 4). Die typischen Indikationen für Prostacycline werden z.B. durch die inhalative Anwendung von NO berücksichtigt. Die höhere Selektivität des iNO zur Behandlung des pulmonalen Shunts, bei dessen Anwendung eine Verschlechterung der Oxygenatierung sehr unwahrscheinlich ist, erscheint aus pathophysiologischer Sicht sicherer gerade für Patienten mit marginalem Gasaustausch (siehe Kapitel Pathophysiologie). Der technische Aufwand für die inhalative Verabreichung von NO ist höher als für die inhalative Verabreichung anderer Substanzen (z.B. Prostazyclin), ist aber seit Jahren im Zentrum etabliert und war Voraussetzung und Gegenstand klinischer Forschung im Zentrum.

Die Indikation für den Einsatz von Prostacyclinen als Kombinationspartner zur Verbesserung der rechtsventrikulären Funktion bei Patienten mit persistierendem pulmonalem Hypertonus liegt bei deutlich weniger als 70 % der Patienten vor und ist daher nicht Bestandteil der SOP, auch wenn Prostacyclin für die Behandlung von Patienten mit Lungenversagen und therapierefraktärem Rechtsherzversagen sinnvoll ist und erfolgreich eingesetzt wurde (198). Es wird im Zentrum zur Behandlung einer Rechtsherzinsuffizienz als Kombinationstherapie mit iNO inhalativ angewandt, wenn

iNO als Monotherapie nicht ausreicht. Mittel der Wahl ist dann Iloprost inhalativ. Intravenöse Prostacycline werden wegen der Gefahr der pulmonalen Shuntzunahme bei Patienten mit schweren Oxygenationsstörungen zurückgestellt.

ET-Rezeptor-Antagonisten sind für die Behandlung aller Schweregrade der PAH zugelassen, führen bei diesen Patienten zur Reduktion der Sterblichkeit und verbessern die Belastbarkeit im Alltag (9, 85, 86, 92). Reine ET-A-Rezeptor-Antagonisten haben aus theoretischer Sicht Vorteile, weil sie die möglichen Vorteile der ET-B-Rezeptoreffekte nicht antagonisieren (ET-1-Clearance, Vasodilatation, Antiproliferation, Angiogenese) (siehe Kapitel 5). ET-Antagonisten sind bisher nicht beim ARDS am Menschen untersucht und daher nicht als Standard im Algorithmus berücksichtigt.

Sildenafil ist ein Phosphodieesterasehemmer (PDE5) und ist für die Behandlung des akuten Lungenversagens ebenso wenig zugelassen wie die alternativen Substanzen iNO, ET-Rezeptor-Antogonisten und Prostacyclin (57). Sildenafil besitzt vasodilatierende und antiinflammatorische Eigenschaften und scheint daher sehr geeignet für die Behandlung des Permeabilitätsödems und des pulmonalen Hypertonus des ARDS-Patienten. Sildenafil kann auch zur Senkung des pulmonalarteriellen Drucks eingesetzt werden und zur Verbesserung der Rechtsherzfunktion beitragen (199). Erste Ergebnisse für die Anwendung bei Patienten mit porto-pulmonalen Lungenversagen liegen für Sildenafil vor (200). Dabei wurde das Medikament über eine Magensonde gastral verabreicht. Diese ersten Ergebnisse an zehn Patienten zeigen eine Wirkung auf den pulmonalen Kreislauf mit Reduktion des pulmonalen Widerstands. Die Wirkung, erkennbar am pulmonalarteriellen Blutdruck, setzte ca. 30 Minuten nach gastraler Applikation ein. Der periphere Widerstand (1688 auf 1400 dyne*s/cm5) und der mittlere systemarterielle Blutdruck (MAP 81 auf 75 mmHg) nahmen gleichzeitig ab. Der pulmonale Sauerstoffshunt stieg von 24 % auf 31 %, dabei fiel der mittlere paO2 von 87 mmHg (72-100 mmHg) auf 70 (54-131) mmHg. Die gastrale Verabreichung eignet sich somit gut für eine Senkung des pulmonalen Hypertonus. Die hier aufgeführten Effekte beschreiben eine nicht selektive pulmonale Vasodilatation mit Shuntzunahme und Reduktion des systemarteriellen Blutdrucks. Der Einsatz bei Patienten mit einem

marginalen Gasaustausch kann zur Verstärkung der Hypoxie beitragen und schränkt die Substanz für Patienten mit marginalem Gasaustausch ein.

9.10. Zielorientiertes Volumenmanagement und Negativbilanzierung

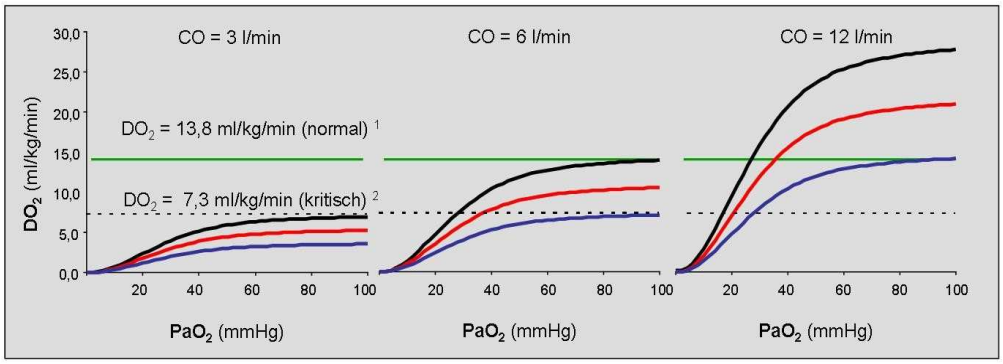
Die Steuerung der Volumentherapie wird im Algorithmus mit den im Zentrum eingesetzten Monitorverfahren zur Beurteilung der Volumenstatus (zentralvenöse Sättigung, intrathorakales Blutvolumen) verknüpft. Die Prinzipien entsprechen dem Vorgehen eines „goal directed volume treatment“ (40, 201).

Das amerikanische Netzwerk hat ein liberales Volumenmangement (kumulative positive Bilanz 6992 ml von Tag 1 bis Tag 7) mit einem konservativen Management (negative kumulative Bilanz 136 ml von Tag 1 bis Tag 7) verglichen. Ein Überlebensvorteil konnte dabei nicht ermittelt werden. Allerdings konnten die Patienten, die mit einer negativen Volumenbilanz behandelt wurden, früher von der Intensivstation entlassen werden und wiesen eine Verkürzung der Beatmungsdauer auf. Die Patienten in dieser Studie, die eine Vasopressortherapie benötigten oder als Ausdruck eines septischen Schocks einen arteriellen Mitteldruck unter 65 mmHg aufwiesen, wurden von der Studie ausgeschlossen. Septischer Schock und Mehrorganversagen sind mit einem schweren ARDS nahezu regelhaft assoziiert, so dass die Aussage der Studie mit erheblichen Einschränkungen behaftet ist. Für hämodynamisch stabile Patienten ist eine negative Volumenbilanz möglicherweise von Vorteil. Die zentralvenöse Sättigung als Surrogatparameter für das Herzzeitvolumen ist eine wichtige Ergänzung zum direkt gemessenen intrathoracalen Blutvolumen-Index (ITBVI), um die Frage zu beantworten, ob eine Steigerung des Herzzeitvolumens indiziert ist (Volumenzufuhr und/oder positive Inotropie). Die direkte Messung des Herzzeitvolumens mittels Pulmonalarterienkatheter ist als Standard in der Behandlung des schweren Lungenversagens im Zentrum festgelegt, auch wenn multizentrische Studien keinen Vorteil für die Anwendung eines erweiterten Monitorings ermitteln. Weder Studien zur Behandlung der Sepsis und des septischen Schocks haben einen Vorteil für die Behandlung mit einem Pulmonalarteienkatheter erbracht noch Studien zum Einsatz bei Patienten mit Lungenversagen (202-205). Allein der Einsatz von Vasodilatatoren außerhalb der

Zulassung (iNO, Prostacyclin, ET-Antagonisten, Sildenafil) erfordert eine strenge Überwachung der Effekte, auch wenn Komplikationen durch den Einsatz eines Pulmonalarterienkatheter (z.B. Herzrhythmusstörungen, Bewertung der Ergebnisse) unter anderem zu den negativen Studienergebnissen geführt haben. Die Messung der zentral-venösen Sättigung mittels Blutgasanalyse ist Standard für alle intensivmedizinischen Patienten auf der Intensivstation, die eine Katecholamintherapie erhalten. Zusätzlich wird die Echokardiographie zur Beurteilung der Rechtsherzfunktion eingesetzt.

Die Indikation für die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten wurde liberaler festgelegt als für Intensivpatienten empfohlen wird. Hintergrund sind pathophysiologische Zusammenhänge (Herzzeitvolumen, Hämoglobin, Sauerstoffangebot) bzgl. des Sauerstoffangebots bei einem deutlich eingeschränkten Gasaustausch. Andererseits erfordert der Bedarf an Sauerstoff im septischen Schock ein ausreichendes Sauerstoffangebot zur Vermeidung sekundärer Organschäden. Die wesentlichen Determinanten des Sauerstoffangebots sind der Hämoglobingehalt des Blutes, das Herzzeitvolumen und die Sauerstoffsättigung (siehe Abb. 24) (206).

Zusammenhang zwischen Sauerstoffpartialdruck (PaO2) und Sauerstoff-Transport (DO2) in Abhängigkeit von Herzzeitvolumen (CO) und Hämoglobin-Konzentration (Hb).



1) Berechneter Normalwert für CO = 6 l/min, Hb = 12 g/dl und SaO2 = 98% bzw. PaO2 = 90 mmHg bei 70 kgKG

2) Kritischer Sauerstoff-Transport bei gesunden Freiwilligen in Ruhe nach Lieberman et al., Critical oxygen delivery in conscious humans is less than 7.3 ml O2 x kg(-1) x min(-1). Anesthesiology 2000; 92: 407-413.

Abb. 24: Zusammenhang zwischen Sauerstoffpartialdruck und Sauerstofftransport in Abhängigkeit vom Herzeitvolumen und vom Hämoglobingehalt. Ist der Hämoglobingehalt reduziert, kann durch Steigerung des Herzzeitvolumens die Sauerstofftransportfähigkeit bei Gesunden so gesteigert werden, dass die notwendige kritische Sauerstoffmenge erreicht wird; nach Lieberman et al. (206)**.**

Der Zielwert des Hämoglobins in den SOPs der eigenen Klinik ist in der akuten Phase des Lungenversagens auf 12g/dl festgelegt und vergleichbar mit anderen Zentren. Der Wert für diesen Hämatokrit gilt für die Akutphase und nicht für den gesamten klinischen Verlauf bis zur Entlassung von der Intensivstation.

9.11. Zusammenfassung: Zusammenführung der Behandlungsmodule in Form eines Algorithmus

Neben der intensivmedizinischen Basisbehandlung (z.B. Kreislauftherapie, Infektionsmanagement, Ernährungstherapie, Analgosedierung, Sepistherapie) umfasst die SOP für die Behandlung des Patienten mit akutem Lungenversagen die für diese Patientengruppe spezifischen Behandlungsansätze für eine erfolgreiche Therapie. Dazu gehören die Vermeidung zusätzlicher ventilator-assoziierter Schäden an der Lunge durch eine protektive Beatmungsstrategie und die Vermeidung sekundärer Organschäden, die mit der Invasivität der Beatmung assoziiert sind. Die Festlegung der Grenzwerte orientiert sich an konsentierten evidenzbasierten Ia-Empfehlungen für die Anwendung kleiner Atemzugvolumina (<6ml/kg PBW) und den Empfehlungen für die Begrenzung des Beatmungsspitzendrucks (PIP < 35 cmH2O). Die weiteren Module sollen durch ihre Effekte die Invasivität der Beatmung weiter reduzieren helfen. In den ersten 24 Stunden werden diese an sich invasiven Beatmungseinstellungen erlaubt, um ein Zeitfenster für eine kurzfristig erreichbare Verbesserung des Gasaustausches durch supportive Maßnahmen im Zentrum zu schaffen (siehe Abb. 25). Nach 24 Stunden Behandlung werden die Grenzwerte für die Beatmungsinvasivität zur Umsetzung einer protektiven Beatmungsstrategie weiter limitiert (siehe Abb. 26).

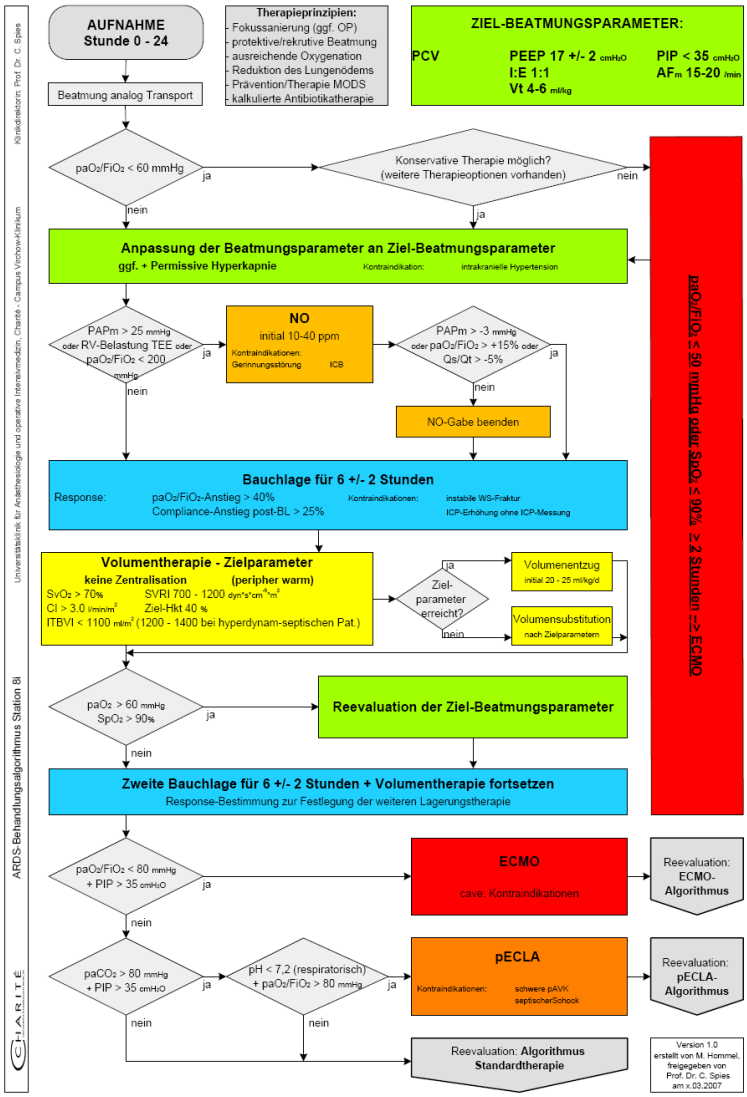


Abb. 25: Behandlungsalgorithmus für den ersten Tag der Behandlung im Zentrum. Grün unterlegte Felder beinhalten die Angaben zur Beatmungseinstellung; rot unterlegte Felder mit Angaben zur ECMO; ocker unterlegte Felder mit Angaben zur ECLA; blau unterlegte Felder mit Angaben zur Lagerungstherapie; gelb unterlegte Felder mit Angaben zur Volumen- bzw. Kreislauftherapie.

Die extracorporalen Gasaustauschverfahren mit der größten Invasivität, ECMO und ECLA, werden am ersten Tag nach Aufnahme auf die Station nur dann eingesetzt, wenn eine akute Hypoxie bzw. Hyperkapnie, die auch durch eine Zunahme der Beatmungsinvasivität bis an die angegeben Grenzwerte nicht beherrscht werden kann, die Patienten bedroht. Grenzwerte für die Oxygenation sind festgelegt, die einen unmittelbaren Einsatz der extrakorporalen Oxygenation als „Rescue“ zu jedem Zeitpunkt zulassen bzw. einfordern. Rescue-Therapie wird in der Literatur mit einem pa/FiO2 von < 50 mmHg angegeben. Für Patienten mit einem ARDS und Nachweis

von Phasen mit pulsxoymetrisch gemessener erniedrigter Sauerstoffsättigung wurden anhaltende kognitive Störungen und Hinweise für morphologische zerebrale Veränderungen beschrieben (207).

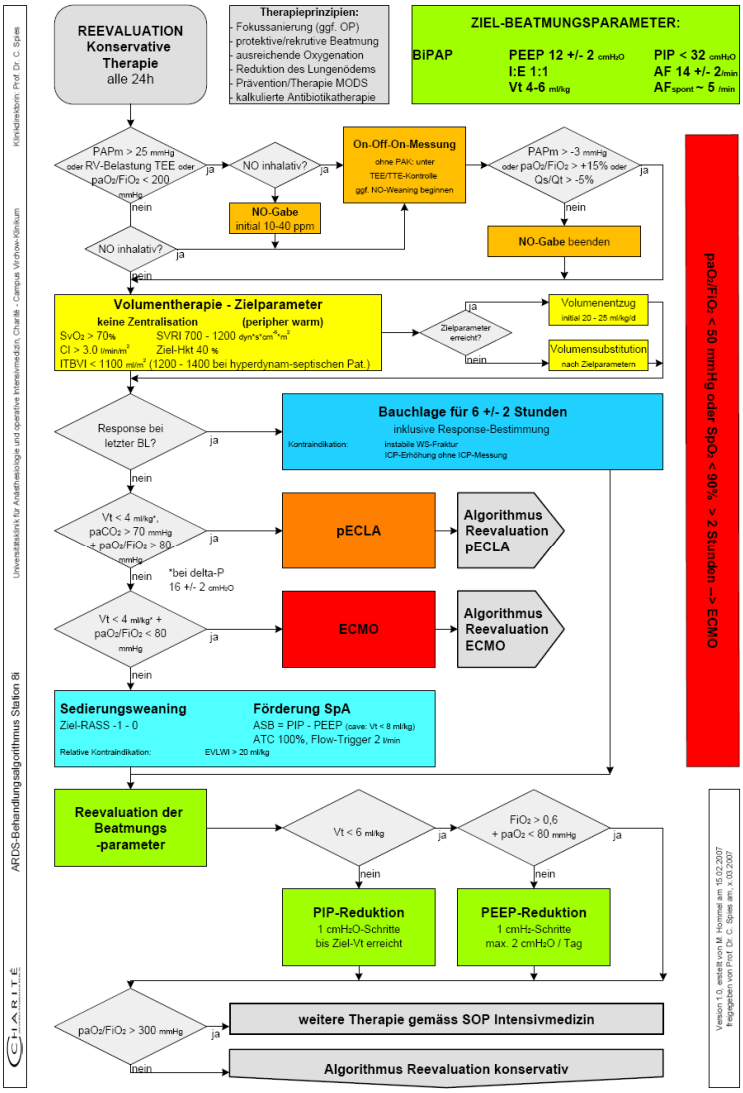


Abb. 26: Behandlungsalgorithmus ab dem zweiten Tag der Behandlung im Zentrum. Grün unterlegte Felder beinhalten die Angaben zur Beatmungseinstellung; rot unterlegte Felder mit Angaben zur ECMO; ocker unterlegte Felder mit Angaben zur ECLA; blau unterlegte Felder mit Angaben zur Lagerungstherapie; gelb unterlegte Felder mit Angaben zur Volumen- bzw. Kreislauftherapie.

Die Kriterien in den verschiedenen Zentren für eine ECMO werden in der Literatur sehr unterschiedlich angegeben. Die notwendige Blutflussmenge des extracorporalen Verfahrens für eine adäqute Sauerstoffsättigung im Blut des Patienten bei der Anwendung veno-venöser Gasaustauschverfahren ist vom Herzzeitvolumen des Patienten abhängig (208).

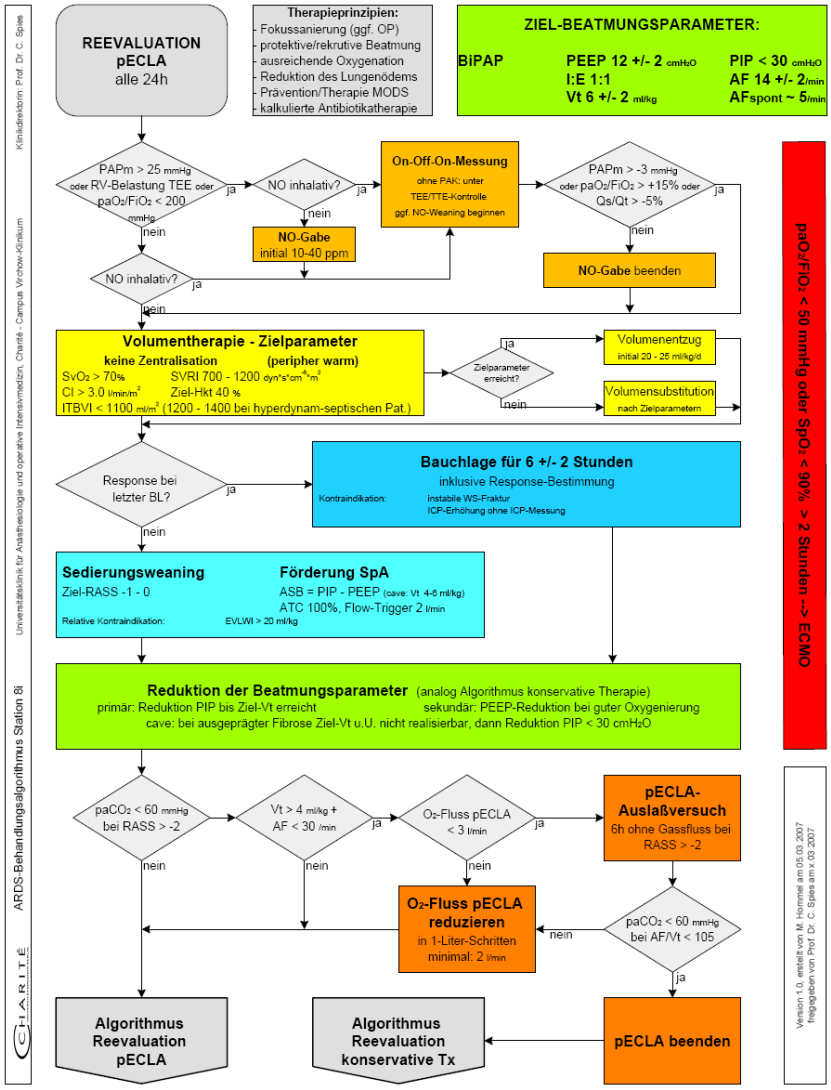


Abb. 27: Reevaluation für pECLA mit Angaben für die Entwöhnung vom Verfahren. Grün unterlegte Felder beinhalten die Angaben zur Beatmungseinstellung; rot unterlegte Felder mit Angaben zur ECMO; ocker unterlegte Felder mit Angaben zur ECLA; blau unterlegte Felder mit Angaben zur Lagerungstherapie; gelb unterlegte Felder mit Angaben zur Volumen- bzw. Kreislauftherapie.

Hyperdyname Herzzeitvolumina bei hyperkapnischen oder septischen Patienten erfordern unter veno-venöser ECMO nicht selten einen Pumpenblutfluss von 3-5 Liter/Minute zur Aufrechterhaltung einer Sättigung von mehr als 85 % im systemarteriellen Blut (Kanülengröße, mechanische Beanspruchung der korpuskulären Bestandteile des Blutes, Hämolyse). Diese Zusammenhänge sind im Algorithmus für die Differentialindikation zu berücksichtigen, auch wenn keine evidenzbasierten Daten vorliegen. Ist ein Pumpenfluss von mehr als 1,5 Liter Blutfluss/Minute notwendig zur Vermeidung einer Hypoxie, kann nur eine pumpenbetriebene ECMO mit 3-5 Liter/Minute Blutfluss in Abhängigkeit vom Herzzeitvoluemen des Patienten diese Anforderung erfüllen (siehe Abb. 27) (68). Die für ein extracorporales Lungenersatzverfahren angegeben Parameter und deren Werte (PEEP, PIP, Compliance) variieren zwischen den Behandlungszentren erheblich (siehe Tab. 6). Für den pulmonalen Shunt, wenn dieser als Kriterium angegeben wird, werden einheitlich Werte > 30 % als Anschlusskriterium genannt. Die erfolglose Bauchlagerung wird ebenso als Voraussetzung für ECMO angegeben wie eine nicht erfolgreiche iNO-Therapie (Tab. 6). Ia-Kriterien, z.B. das Atemzug-volumen (Vt > 6 ml/PBW), werden nicht genannt. Ein Zentrum gab einen Grenzwert für paCO2 für den Anschluss an die ECMO an (I in Tab. 6).

Bei ausreichender Oxygenation steht für das isolierte Auftreten einer Hyperkapnie ohne schwerwiegende Einschränkung der Oxygenation, die einen hohen Blutfluss an der Membran erfordert, heute das neue pumpenfreie veno-arterielle Verfahren (ECLA) zur Verfügung (siehe Abb. 27). Es ist weniger aufwendig als eine ECMO.

Zentrum/Quelle/Jahr	Anschlusskriterien
[A] Universität von Utah, School of Medicine,Salt Lake City. USA; (209)	PaO2< 50 mmHg > 2h bei FiO2 1.0, ODER: PEEP > 5 cm H2O, PaO2 < 50 mmHg länger als 12 h bei FiO2 0,6, PEEP>5, Maximaltherapie länger als 48 Stunden
[B] Universität von Mailand , Italien, (210)	wie A, und zusätzlich: intrapulmonaler Shunt Qs/Qt > 30%, Compliance < 30ml/cmH2O
[C]Karolinska,Stockholm, Schweden, (211)	wie A
[D] Philipps Universität, Marburg, (212)	AaDO2, > 525 mmHg, Compliance< 30 ml/cmH2O, PIP > 35 cmH2O, ausgedehnte Infiltrate im Röntgen-Thorax, Maximaltherapie länger als 24 Stunden
[E] Charite Campus Virchow, Humboldt University Berlin, (43) und [F] Heartlink ECMO-Centre, Leicester, GB, (12)	PaO2/FiO2, < 50 mmHg >2h, PEEP > 10 cmH2O oder: Maximaltherapie 24-120 Stunden, PaO2/FiO2, < 150 mmHg, PEEP >10 cmH2O, Qs/Qt > 30% bei FiO1 1,0, EVLWI >15 ml/kg KG, Compliance < 30 ml/cmH2O
[G] Cochin University Hospital, Paris, Frankreich; (213)	wie B, zusätzlich Murray Score >2,5, keine Verbesserung des pulmonalen Gasaustausches trotz verschiedener Beatmungsmodi
[H] Universität von Michigan Medical School, Ann Arbor, USA , (214)	Optimale konservative Therapie, Qs/Qt > 30%, Compliance <0,5ml/cm H2O/kg KG, diffuse Infiltrate im Röntgen-Thorax in 4 Quadranten
[I] Ludwigs-Maximilians-Universität, München; (215)	PaO2/FiO2, < 50 mmHg, PEEP >5 länger als 2 Stunden, CT< 30ml/mbar oder: nach 48 bis 96 Stunden konservativer Therapie bei Erfüllen von 3 Kriterien: PaO2/FiO2, < 150 mmHg bei PEEP >5 cmH2O für 2 Stunden, PaCO2 >60mmHg, Ve>200 ml/kgKG, Compliance< 30ml/mbar, Qs/Qt > 30%
[J] Universität Essen, Essen, (L), (216)	Konservative ARDS-Behandlung mit PEEP, Bauchlage und NO nicht erfolgreich: persistierende Hypoxämie
[K] Department of Surgery, University of Michigan Medical Center, USA, (192)	Bilaterale Infiltrate, PaO2/FiO2, < 100 mmHg, AaDO2, > 600 mmHg, keine Verbesserung der Oxygenierung trotz maximal invasiver Beatmung
[L] CESAR trial (12)	Kriterien nicht gesondert publiziert, eingeschlossene Patienten erfüllten folgende Kriterien zum Einschluß in die Studie: Murray Score 3,0, dekompensierte Hyperkapnie mit pH < 7,2, Auschlußkriterien: Beatmung mit PIP>30 cm H2O und/oder FiO2>0,8 länger als 7 Tage

Zentrum/Quelle/Jahr	Anschlusskriterien
[M] Charite, Universitäts-medizin Berlin, (217)	Innerhalb der ersten 24 Stunden, wenn PIP > 35 cm, PEEP > 17 +/- 2, pa/O2 < 80 mmHg und/oder paCO2 > 80 mmHg, wenn paO2 < 50 mmHg für mehr als 2 Stunden Notfall-ECMO Nach 24 Stunden Behandlung im Zentrum PIP >32 cmH2O, PEEP > 12 +/- 2 cm H2O und paO2 < 80 mmHg, paCO2 > 80 mmHg Für ECLA paO2 > 80 mmHg, und pa CO2 > 70 mmHg PIP-PEEP > 16 cm H2O, Vt > 4 ml/PBW, PIP > 32 cm H2O. Für den Abschluss des Verfahrensohne Gasfluss an der Kunstlunge: paCO2 < 60 mmHg, wenn AF/Vt < 105 .

Tab. 6: Zusammenfassung der in der Literatur angegebenen Kriterien für die Anwendung eines pumpengetriebenen extracorporalen Membranoxygenation (ECMO). Die Angaben sind sehr unterschiedlich für die Indikation (PEEP-Werte, PIP, Compliance). Für den pulmonalen Shunt werden Werte > 30% als Anschlusskriterium genannt. Die erfolglose Bauchlagenbehandlung wird ebenso als Kriterium für ECMO genannt. Ia-Kriterien wie eine Nicht-Einhaltung kleiner Atemzugvolumina (Vt) > 6 ml/PBW werden nicht genannt. O und J geben einen Grenzwert für den Kohlendioxidpartialdruck im arteriellen Druck (paCO2) als Anschluss an die ECMO. Bei ausreichender Oxygenation steht dafür heute ein neues pumpenfreies veno-arterielles Verfahren zur Verfügung. PBW, predicted body weight; angelehnt an Lewandowski et al. aus (68).

Zusammengefasst beruhen die Differentialindikation für die verschiedenen Verfahren und die Anschlusskriterien aktuell auf Expertenmeinungen, auch wenn für Patienten mit ECMO ein Überlebensvorteil in einer RCT gezeigt werden konnte (12). Für unser Zentrum wurden durch die SOP Abschlusskriterien festgelegt, die mit Angaben zur Atemarbeit des Patienten gekoppelt sind, die nach Abschluss des Verfahren geleistet werden muss (siehe Abb. 28) (AF/Vt < 105). Anderenfalls kann eine erneute invasive, destruierende, maschinelle Beatmung drohen. Täglich folgt für die konservative Therapie eine neue Evaluation der festgelegten geforderten Effekte der verschiedenen Module (z.B. iNO, Bauchlage).

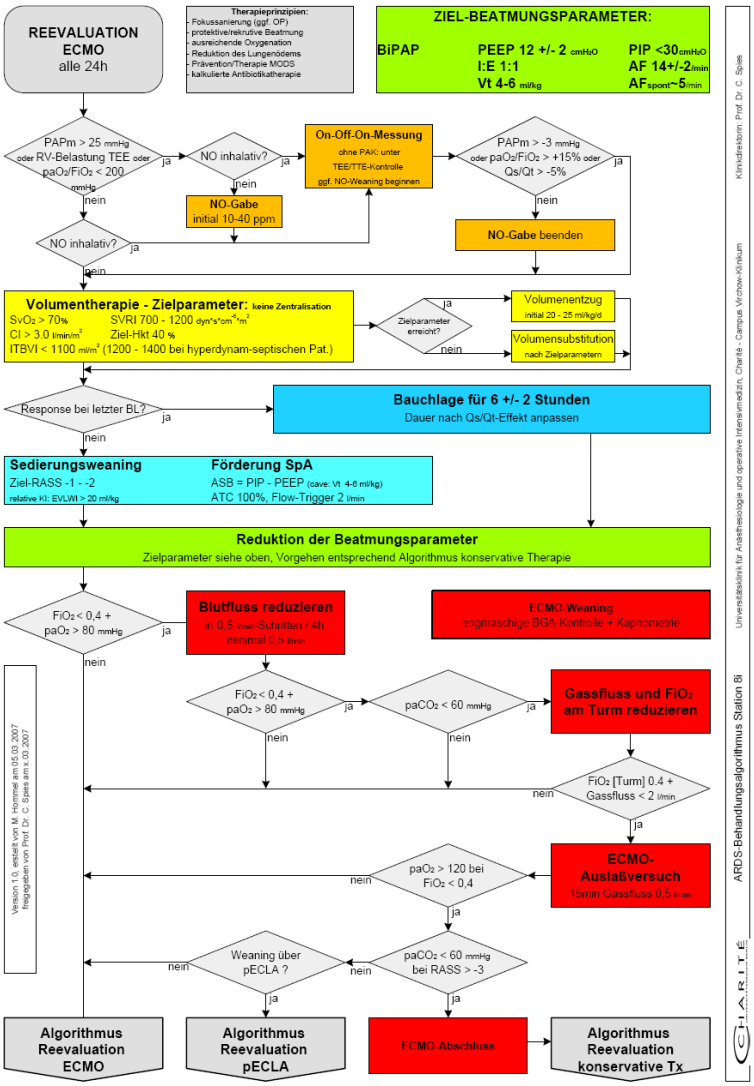


Abb. 28: Reevaluation für ECMO mit Angaben für die Entwöhnung vom Verfahren. Grün unterlegte Felder beinhalten die Angaben zur Beatmungseinstellung; rot unterlegte Felder mit Angaben zur ECMO; ocker unterlegte Felder mit Angaben zur ECLA; blau unterlegte Felder mit Angaben zur Lagerungstherapie; gelb unterlegte Felder mit Angaben zur Volumen- bzw. Kreislauftherapie.

Für die Standard-Anwendung der unterschiedlichen pulmonalen Vasodilatatoren für die Behandlung des ARDS beim Erwachsenen fehlen Zulassungen. Studien zur Anwendung von iNO konnten bisher keinen Überlebensvorteil erbringen (218). Als „Standard“ wird für die Behandlung des akuten Lungenversagens in Zentren die Inhalation von Stickstoffmonoxid oder Prostacyclin per inhalation angegeben. Das mögliche Risiko einer toxischen Peroxynitritbildung während der Beatmung von NO mit hohen inspiratorischen Sauerstoffkonzentrationen wurde bis heute weder

zweifelsfrei belegt noch ausgeräumt (57). Prostacycline auch in inhalativer Anwendung haben den Nachteil, dass sie zwar dosisabhängig eine selektive pulmonale Vasodilatation bewirken können, die Dosis aber für den individuellen Patienten nicht vorhersagbar ist. Damit kann eine Zunahme des pulmonalen Shunts möglich sein (56). Weitere Substanzklassen, die für den PAH zugelassen sind, versprechen ein Potenzial für die Behandlung des ARDS, sind aber nicht für diese Indikation systematisch am Menschen untersucht und nicht zugelassen (ET-Rezeptor-Antagosnisten, Phosphodiesterase-Hemmer). Der Einsatz erfordert die Verordnung zur Behandlung des therapierefraktären pulmonalen Hypertonus durch die Experten in der Klinik.

Die Bauchlagerung wurde in zwei RCTs mit keinem Überlebensvorteil beurteilt, für Patienten mit lebensbedrohlicher Hypoxie ist ein tendenzieller Überlebensvorteil erkennbar (7, 162). Die zugewiesenen Patienten im Zentrum erfüllen diese Kritereien und werden deshalb mit Bauchlagerung behandelt. Allerdings wird das Verfahren beendet, wenn keine ausreichenden Effekte erzielt werden. Bewertet man die Studien zur Bauchlage nach den angebenen Daten zur Response, fällt auf, dass eine Reihe der Untersucher die Response am Ende der Bauchlage und nicht nach Umlagerung auf den Rücken angibt (siehe Tab. 7). Für die Beurteilung des Rekrutierungseffektes ist der Gasaustausch in Bauchlage ungeeignet, weil ein reiner Umverteilungsmechanismus für den Blutfluss zu einer Reduktion des Shunts geführt haben kann, ohne dass ein nennenswertes Recruitment erfolgt ist. Die Höhe des geforderten Wertes für einen positiven Response in einigen Veröffentlichungen erscheint ebenfalls ungeeignet. So werden paO2 von 10 mmHg angegeben anstelle eines paO2/FiO2 in angemessener Höhe, z.B. 30 % Besserung nach Umlagerung auf den Rücken bei einem gleichbleibenden PEEP.

Für einen Einsatz der Bauchlagerung über Tage ist eine Vorgabe für den response wegen der Risisken der Bauchlagerung notwendig. In der ersten Fassung der SOP wurden 6 +/- 2 Stunden für die Lagerungsdauer angegeben.

Studie	Bewertung für pos. Response	Zeitpunkt
Blanch et al. (219)	Steigerung des Pao2/Fio2 um 15 % im Vergleich zur RL	Nach 60-90 min BL
Gattinoni et al. (7)	Steigerung des PaO2/FiO2 um 10mmHg i. V. zur RL	Am Ende der BL (7,0±1,8 h)
Lewandowski et al. (43)	Klinisch relevanter Anstieg des PaO2 (≥ 10 mmHg)	Keine Angabe
Rossetti et al. (220)	Steigerung des PaO2/FiO2 um > 15%	30, 60, 120, 180 min
Reutershan et al. (221)	Steigerung des PaO2/FiO2 um ≥ 30%	Am Ende der BL
Papazian et al. (221)	Steigerung des PaO2/FiO2 um ≥ 20%	1h und/oder 6h
Nakos et al. (222)	Steigerung des PaO2/FiO2 um ≥ 20%	In der ersten 30 min, (nach 2 Stunden Late-Responders)

Tab. 7: Der Response in Bauchlage (BL) wird in klinischen Studien sehr unterschiedlich festgelegt.

Der paO2/FiO2 soll um mehr als 40 % verbessert werden bei gleichbleibenden Beatmungseinstellungen bzw. die Compliance soll um mehr als 25 % des Ausgangswertes verbessert werden. Jeder Patient, der die Zielwerte der protektiven Beatmungstherapie (Vt/PIP) nicht erreicht hat, erhält einen Bauchlagerungsversuch, wenn keine strengen Kontraindikationen bestehen.

Zum Management der Volumentherapie wird deutlich gemacht, dass eine zielgerichtete, zeitnahe Volumentherapie zur Behandlung des Lungenversagens bei Patienten im septischen Schock erwartet werden muss und eine Volumensubstitution auch bei der Behandlung von Patienten im Lungenversagen notwendig ist. Ergebnisse bzw. Daten der multizentrischen Studie des amerikanischen Netzwerkes zur Untersuchung des Volumenmanagements und zum Monitoring des Volumenhaushalts mit Pulmonalarterienkatheter oder mit einem zentral venösen

Katheter werden in der SOP keine Berücksichtigung finden (163). Eine restriktive Volumengabe zeigte in der Studie zwar eine verkürzte Beatmungsdauer auf und war mit einer kürzeren Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation verbunden, aber es bestand kein Überlebensvorteil für Patienten mit einem restriktiven Volumenmanagement. Diese Studie schloss Patienten mit einem niedrigen Blutdruck und/oder Bedarf einer mittleren Dosis an Katecholaminen aus. Damit ist dieses Ergebnis deutlich eingeschränkt, weil Sepsis und septischer Schock die Hauptursache für das Lungenversagen darstellen und die zeitnahe und zielorientierte Volumengabe das Überleben des septischen Schocks laut prospektiver Studien verbessert (201). Diese Beurteilung zum Volumenmanagement findet in den SOP Berücksichtigung mit Hilfe klinischer Zeichen der peripheren Perfusion, des peripheren Widerstands, der zentral venösen Sättigung als Surrogatparameter für das Herzzeitvolumen, des intrathorakalen Blutvolumens und des extravaskulären Lungenwassers. Es wird anhand dieser Parameter im Algorithmus festgelegt, unter welchen Bedingungen ein Volumenentzug indiziert ist. Zusätzlich wird ein an das Körpergewicht festgelegeter Wert für den Volumenentzug angegeben.

10. Zusammenfassung

Epidemiologische Studien zum akuten Lungenversagen liefern keine robusten Daten zu Inzidenz und Sterblichkeitsrate, und zahlreiche RCTs ermitteln nicht die gewünschte Evidenz für die unterschiedlichen Interventionen/Module zur Behandlung des akuten Lungenversagens, weil die allgemein eingeführte Definition der Amerikanisch-Europäischen Konsensuskonferenz (AECC) erhebliche Mängel aufweist. Diese Mängel werden mit Hilfe der Darstellung pathophysiologischer Zusammenhänge im ersten Teil der Arbeit klar herausgestellt. So wird gezeigt, dass der in der Definition gebräuchliche Oxygenierungsindex (paO2/FiO2) ohne Angaben zu den eingesetzten Beatmungsdrücken (z.B. PEEP, mittlerer Atemwegsdruck) keine Beschreibung des Schweregrades liefert und sich nicht als valides Kriterium für den Einschluss in Studien eignet.

Im zweiten Teil der Arbeit untermauern die experimentellen in-vivo-Studien im Großtiermodell das Potenzial von pulmonalen Vasodilatatoren für die Behandlung von Patienten mit Lungenversagen. Der Einsatz von ET-Rezeptor-Antagonisten bietet innovative Ansätze zur Behandlung des pulmonalen Hypertonus und der Hypoxie. Neben einer selektiven pulmonalen Vasodilatation konnten auch antiinflammatorische Effekte nachweisen werden (91, 93-97). Die Vermeidung eines fibrotischen Umbaus des Lungenparenchyms mit anhaltender Einschränkung der Diffusionskapazität und Vermeidung der damit einhergehenden Reduktion der Lebensqualität könnten perspektivisch zu einer Zulassung dieser Substanzklasse führen.

Der dritte Teil der Arbeit beantwortet relevante Fragen zum Infektionsmanagement bzgl. radiologisch nachgewiesener Verschattungen der Nasennebenhöhlen als typische Komplikation bei maschinell beatmeten Patienten. Die eindeutigen Belege für eine reduzierte iNOS und das Fehlen von NO in den Nasennebenhöhlen der Patienten im Vergleich zu Kontrollpatienten ohne Hinweis für eine Infektion zeigen, dass durch eine operative Eröffnung der Nasennebenhöhlen keine Verbesserung der unspezifischen Infektabwehr („host defense“) durch NO zu erreichen ist. Diese

Untersuchung zeigt ein geringes Risiko der Infektion bei Patienten mit radiologischer maxillärer Sinusitis und eröffnet die Möglichkeit einer vernünftigen Risiko-Nutzen-Analyse bzgl. einer konservativen und einer operativen Behandlung.

Am Beispiel eines Patienten mit einer seltenen infektiologischen Grunderkrankung werden die Chance und der mögliche Vorteil der interdiziplinären Behandlung im Zentrum verdeutlicht und die Notwendigkeit eines interdisziplinären Infektionsmanagements zur Behandlung von ARDS-Patienten unterstrichen.

Weitere klinische Obersavationsstudien zur Anwendung der pECLA bei Patienten mit bronchialen Fisteln und protrahiert verlaufender respiratorischer Insuffizienz zeigen den möglichen Beitrag dieser neuen Technik zur erfogreichen Behandlung von Patienten mit einem komplizierten Verlauf des akuten Lungenversagens oder einer respiratorischen Insuffizienz im Zusammenhang mit chirurgischen Komplikationen nach Thoraxeingriffen.

Die Untersuchungen zum outcome der Patienten zeigen, dass Kurzzeitprognose-faktoren und Langzeitprognosefaktoren nicht einfach zu trennen sind. Das muskuläre Versagen beeinflusst die Entwöhnung von der maschinellen Beatmung und trägt zur Verlängerung der Beatmungsdauer und damit auch zur Verlängerung der Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation bei. Auf der anderen Seite erscheint das Muskelversagen mit den psychologischen Belastungen durch die moderne Intensiv-medizin assoziiert zu sein. Die Patienten sind wach, können sich nicht bewegen, sind vom Beatmungsgerät abhängig und leiden unter Kontrollverlust über das eigene Handeln und an ihrer Hilflosigkeit. Die vom Patienten wahrgenommene Lebensqualität ist wesentlich durch die Entwicklung posttraumatischer Belastungsstörungen bei ca. 25% der Patienten eingeschränkt. Die Patienten erholen sich in ihrer eigenen Wahrnehmung in den körperlichen Dimensionen oft gut, doch ihre psychischen Belastungsstörungen zeigen sich tendenziell an der Arbeitsunfähigkeit auch Jahre nach „erfolgreicher“ Therapie des akuten Lungenversagens. Die von den Patienten benannten traumatischen Stressoren führen zu weiteren wichtigen Aufgaben der modernen Intensivmedizin: Monitoring und Behandlung von Angst, Schmerz und Delir zur Verbesserung des Überlebens und der Langzeitprognose der Patienten.

Die multimodale Behandlung des akuten Lungenversagens wird in dieser Arbeit erstmalig in einem Algorithmus zusammengefügt. Im Algorithmus werden die Schwächen der Definition zur Beschreibung des Schweregrades ebenso berücksichtigt wie der Einsatz von Vasodilatatoren kontrolliert wird, die für die ARDS-Behandlung nicht zugelassen sind. Weiterhin werden strenge Kriterien für die Bauchlagerung angegeben, deren Einsatz für Patienten mit schwerem Lungenversagen tendenziell einen Überlebensvorteil bietet.

Die Beschreibung der Indikation wie auch der Vorgehensweise für eine Entwöhnung von den Lungenersatzverfahren im Algorithmus inklusive der Angaben zu Sedierungszielen eröffnen die Möglichkeit, Patienten, die von diesen Verfahren profitieren könnten, auch außerhalb des Zentrums zu identifizieren.

Im Algorithmus werden die Priorisierung der einzelnen Module und die Kriterien für ihre Anwendung sowie das Entwöhnen und die Beendigung der jeweiligen Behandlungsmodule transparent in Zusammenhang gestellt. So soll die Indikation der Module täglich überprüft werden.

Oberstes Ziel für den Einsatz dieser speziellen Therapiemodule bleibt unter Einhaltung einer protektiven maschinellen Beatmung mit kleinen Atemzugvolumina und limitierten Beatmungsdrücken die Vermeidung von Hypoxie und sekundärem Organversagen.

Perspektivisch kann der Umsetzungsgrad der Anwendung der verschiedenen Therapiemodule anhand der Kriterien für den Einsatz und die Beendigung der Verfahren überprüft werden und weiteren Handlungsbedarf aufzeigen, um den Patienten eine nach wissenschaftlichen Erkenntnissen sinnvolle Therapie zukommen zu lassen.

11. Literatur

1. Brun-Buisson C, Minelli C, Bertolini G, et al.: Epidemiology and outcome of acute lung injury in European intensive care units. Results from the ALIVE study. *Intensive Care Medicine* 2004; 30:51–61

2. 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. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2002; 165:443–448

3. Luhr OR, Karlsson M, Thorsteinsson A, et al.: The impact of respiratory variables on mortality in non-ARDS and ARDS patients requiring mechanical ventilation. *Intensive Care Medicine* 2000; 26:508–517

4. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al.: The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1994; 149:818–824

5. Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, et al.: Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *The New England Journal of Medicine* 2004; 351:327–336

6. Villar J, Kacmarek RM, Pérez-Méndez L, et al.: A high positive end-expiratory pressure, low tidal volume ventilatory strategy improves outcome in persistent acute respiratory distress syndrome: a randomized, controlled trial. *Critical Care Medicine* 2006; 34:1311–1318

7. Gattinoni L, Tognoni G, Pesenti A, et al.: Effect of prone positioning on the

survival of patients with acute respiratory failure. *The New England Journal of Medicine* 2001; 345:568–573

8. Adhikari NKJ, Burns KEA, Friedrich JO, et al.: Effect of nitric oxide on oxygenation and mortality in acute lung injury: systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical Research Ed.)* 2007; 334:779

9. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al.: Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N. Engl. J. Med* 2002; 346:896-903

10. Lewandowski K, Rossaint R, Pappert D, et al.: High survival rate in 122 ARDS patients managed according to a clinical algorithm including extracorporeal membrane oxygenation. *Intensive Care Medicine* 1997; 23:819–835

11. Zapol WM, Snider MT, Hill JD, et al.: Extracorporeal membrane oxygenation in severe acute respiratory failure. A randomized prospective study. *JAMA* 1979; 242:2193-2196

12. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, et al.: Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374:1351–1363

13. Webster NR, Cohen AT, Nunn JF: Adult respiratory distress syndrome–how many cases in the UK? *Anaesthesia* 1988; 43:923–926

14. Villar J, Slutsky AS: The incidence of the adult respiratory distress syndrome. *The American Review of Respiratory Disease* 1989; 140:814–816

15. Lewandowski K, Metz J, Deutschmann C, et al.: Incidence, severity, and mortality of acute respiratory failure in Berlin, Germany. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1995; 151:1121–1125

16. Thomsen GE, Morris AH: Incidence of the adult respiratory distress syndrome in the state of Utah. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1995; 152:965–971

17. Garber BG, Hébert PC, Yelle JD, et al.: Adult respiratory distress syndrome: a systemic overview of incidence and risk factors. *Critical Care Medicine* 1996; 24:687–695

18. Kanazawa M: Acute lung injury: clinical concept and experimental approaches to pathogenesis. *The Keio Journal of Medicine* 1996; 45:131–139

19. Nolan S, Burgess K, Hopper L, et al.: Acute respiratory distress syndrome in a community hospital ICU. *Intensive Care Medicine* 1997; 23:530–538

20. Reynolds, McCunn, Borg, et al.: Acute respiratory distress syndrome: estimated incidence and mortality rate in a 5 million-person population base. *Critical Care (London, England)* 1998; 2:29–34

21. Luce JM: Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *Critical Care Medicine* 1998; 26:369–376

22. 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. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1999; 159:1849–1861

23. Roupie E, Lepage E, Wysocki M, et al.: Prevalence, etiologies and outcome of the acute respiratory distress syndrome among hypoxemic ventilated patients. SRLF Collaborative Group on Mechanical Ventilation. Société de Réanimation de Langue Française. *Intensive Care Medicine* 1999; 25:920–929

24. Villar J, Pérez-Méndez L, Kacmarek RM: Current definitions of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome do not reflect their true severity and outcome. *Intensive Care Medicine* 1999; 25:930–935

25. Rubenfeld GD: Epidemiology of acute lung injury. *Critical Care Medicine* 2003; 31:S276–284

26. 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* 2000; 342:1301-1308

27. Wolf S, Plev DV, Trost HA, et al.: Open lung ventilation in neurosurgery: an update on brain tissue oxygenation. *Acta Neurochir. Suppl* 2005; 95:103-105

28. Villar J, Pérez-Méndez L, López J, et al.: An early PEEP/FIO2 trial identifies different degrees of lung injury in patients with acute respiratory distress syndrome. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2007; 176:795–804

29. Monchi M, Bellenfant F, Cariou A, et al.: Early predictive factors of survival in the

acute respiratory distress syndrome. A multivariate analysis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 1998; 158:1076-1081

30. Seeley E, McAuley DF, Eisner M, et al.: Predictors of mortality in acute lung injury during the era of lung protective ventilation. *Thorax* 2008; 63:994-998

31. Whiteley JP, Gavaghan DJ, Hahn CEW: Variation of venous admixture, SF6 shunt, PaO2, and the PaO2/FIO2 ratio with FIO2. *British Journal of Anaesthesia* 2002; 88:771–778

32. Gowda MS, Klocke RA: Variability of indices of hypoxemia in adult respiratory distress syndrome. *Critical Care Medicine* 1997; 25:41–45

33. Quartin AA, Schein RM, Kett DH, et al.: Magnitude and duration of the effect of sepsis on survival. Department of Veterans Affairs Systemic Sepsis Cooperative Studies Group. *JAMA* 1997; 277:1058-1063

34. Angus DC, Musthafa AA, Clermont G, et al.: Quality-adjusted survival in the first year after the acute respiratory distress syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 2001; 163:1389-1394

35. Goss CH, Brower RG, Hudson LD, et al.: Incidence of acute lung injury in the United States. *Critical Care Medicine* 2003; 31:1607–1611

36. Moss M, Mannino DM: Race and gender differences in acute respiratory distress syndrome deaths in the United States: an analysis of multiple-cause mortality data (1979- 1996). *Crit. Care Med* 2002; 30:1679-1685

37. Ware LB, Matthay MA: The acute respiratory distress syndrome. *The New England Journal of Medicine* 2000; 342:1334–1349

38. Deja M, Lojewski C, Hommel M, et al.: [Epidemiology and Pathophysiology of the acute respiratory distress syndrome (ARDS)]. *Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie: AINS* 2008; 43:758–766; quiz 768

39. Staub NC: Pulmonary edema: physiologic approaches to management. *Chest* 1978; 74:559–564

40. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al.: Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit. Care Med* 2008; 36:296-327

41. Dantzker DR, Brook CJ, Dehart P, et al.: Ventilation-perfusion distributions in the adult respiratory distress syndrome. *Am. Rev. Respir. Dis* 1979; 120:1039-1052

42. Nunn J: Nunn's Applied Respiratory Physiology. 4. ed. Oxford: Butterworth-Heinemann Ltd; 1993.

43. Lewandowski K, Rossaint R, Pappert D, et al.: High survival rate in 122 ARDS patients managed according to a clinical algorithm including extracorporeal membrane oxygenation. *Intensive Care Medicine* 1997; 23:819–835

44. Zapol WM, Jones R: Vascular components of ARDS. Clinical pulmonary hemodynamics and morphology. *Am. Rev. Respir. Dis* 1987; 136:471-474

45. Sommer N, Dietrich A, Schermuly RT, et al.: Regulation of hypoxic pulmonary vasoconstriction: basic mechanisms. *Eur. Respir. J* 2008; 32:1639-1651

46. Ketabchi F, Egemnazarov B, Schermuly RT, et al.: Effects of hypercapnia with and without acidosis on hypoxic pulmonary vasoconstriction. *American Journal of Physiology. Lung Cellular and Molecular Physiology* 2009; 297:L977–983

47. Argiento P, Chesler N, Mulè M, et al.: Exercise stress echocardiography for the study of the pulmonary circulation [Internet]. *Eur. Respir. J* 2009; [cited 2010 Mar 13] Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19926746

48. Papazian L, Roch A, Bregeon F, et al.: Inhaled nitric oxide and vasoconstrictors in acute respiratory distress syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 1999; 160:473-479

49. Busch T, Bärtsch P, Pappert D, et al.: Hypoxia decreases exhaled nitric oxide in mountaineers susceptible to high-altitude pulmonary edema. *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 2001; 163:368-373

50. Holm P, Liska J, Clozel M, et al.: The endothelin antagonist bosentan: hemodynamic effects during normoxia and hypoxic pulmonary hypertension in pigs. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1996; 112:890–897

51. Weissmann N, Gerigk B, Kocer O, et al.: Hypoxia-induced pulmonary hypertension: different impact of iloprost, sildenafil, and nitric oxide. *Respir Med* 2007; 101:2125-2132

52. Ogasawara H, Koizumi T, Yamamoto H, et al.: Effects of a selective nitric oxide

synthase inhibitor on endotoxin-induced alteration in hypoxic pulmonary vasoconstriction in sheep. *J. Cardiovasc. Pharmacol* 2003; 42:521-526

53. Rimar S, Gillis CN: Selective pulmonary vasodilation by inhaled nitric oxide is due to hemoglobin inactivation. *Circulation* 1993; 88:2884-2887

54. Pepke-Zaba J, Higenbottam TW, Dinh-Xuan AT, et al.: Inhaled nitric oxide as a cause of selective pulmonary vasodilatation in pulmonary hypertension. *Lancet* 1991; 338:1173-1174

55. Frostell C, Fratacci MD, Wain JC, et al.: Inhaled nitric oxide. A selective pulmonary vasodilator reversing hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Circulation* 1991; 83:2038-2047

56. Rossaint R, Falke KJ, López F, et al.: Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome. *The New England Journal of Medicine* 1993; 328:399–405

57. Kaisers U, Busch T, Deja M, et al.: Selective pulmonary vasodilation in acute respiratory distress syndrome. *Critical Care Medicine* 2003; 31:S337–342

58. Payen DM, Gatecel C, Plaisance P: Almitrine effect on nitric oxide inhalation in adult respiratory distress syndrome. *Lancet* 1993; 341:1664

59. Röttgen R, Busch T, Lohbrunner H, et al.: [Computed tomographic criteria as expected effect to inhaled nitric oxide in patients with severe acute respiratory distress syndrome]. *RöFo: Fortschritte Auf Dem Gebiete Der Röntgenstrahlen Und Der Nuklearmedizin* 2005; 177:805–811

60. Gerlach H, Keh D, Semmerow A, et al.: Dose-response characteristics during long-term inhalation of nitric oxide in patients with severe acute respiratory distress syndrome: a prospective, randomized, controlled study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2003; 167:1008–1015

61. Weber-Carstens S, Bercker S, Hommel M, et al.: Hypercapnia in late-phase ALI/ARDS: providing spontaneous breathing using pumpless extracorporeal lung assist. *Intensive Care Medicine* 2009; 35:1100–1105

62. Dessap AM, Charron C, Devaquet J, et al.: Impact of acute hypercapnia and augmented positive end-expiratory pressure on right ventricle function in severe acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Medicine* 2009; 35:1850–1858

63. Laffey JG, Kavanagh BP: Biological effects of hypercapnia. *Intensive Care Med* 2000; 26:133-138

64. Liu Y, Chacko BK, Ricksecker A, et al.: Modulatory effects of hypercapnia on in vitro and in vivo pulmonary endothelial-neutrophil adhesive responses during inflammation. *Cytokine* 2008; 44:108-117

65. Laffey JG, Jankov RP, Engelberts D, et al.: Effects of therapeutic hypercapnia on mesenteric ischemia-reperfusion injury. *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 2003; 168:1383-1390

66. Chonghaile MN, Higgins BD, Costello J, et al.: Hypercapnic acidosis attenuates lung injury induced by established bacterial pneumonia. *Anesthesiology* 2008; 109:837-848

67. Laffey JG, Engelberts D, Duggan M, et al.: Carbon dioxide attenuates pulmonary impairment resulting from hyperventilation. *Crit. Care Med* 2003; 31:2634-2640

68. Kavanagh BP, Laffey JG: Hypercapnia: permissive and therapeutic. *Minerva Anestesiol* 2006; 72:567-576

69. O'Croinin DF, Nichol AD, Hopkins N, et al.: Sustained hypercapnic acidosis during pulmonary infection increases bacterial load and worsens lung injury. *Crit. Care Med* 2008; 36:2128-2135

70. O'Toole D, Hassett P, Contreras M, et al.: Hypercapnic acidosis attenuates pulmonary epithelial wound repair by an NF-kappaB dependent mechanism. *Thorax* 2009; 64:976-982

71. Vinayak AG, Gehlbach B, Pohlman AS, et al.: The relationship between sedative infusion requirements and permissive hypercapnia in critically ill, mechanically ventilated patients. *Critical Care Medicine* 2006; 34:1668–1673

72. O'Croinin D, Ni Chonghaile M, Higgins B, et al.: Bench-to-bedside review: Permissive hypercapnia. *Crit Care* 2005; 9:51-59

73. Lachmann B, Robertson B, Vogel J: In vivo lung lavage as an experimental model of the respiratory distress syndrome. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1980; 24:231–236

74. Sylvester JT, Harabin AL, Peake MD, et al.: Vasodilator and constrictor responses to hypoxia in isolated pig lungs. *J Appl Physiol* 1980; 49:820-825

75. Wolf S, Lohbrunner H, Busch T, et al.: "Ideal PEEP" is superior to high dose partial liquid ventilation with low PEEP in experimental acute lung injury. *Intensive Care Med* 2001; 27:1937-1948

76. Wolf S, Lohbrunner H, Busch T, et al.: Small dose of exogenous surfactant combined with partial liquid ventilation in experimental acute lung injury: effects on gas exchange, haemodynamics, lung mechanics, and lung pathology. *Br J Anaesth* 2001; 87:593-601

77. Sommerer A, Kaisers U, Dembinski R, et al.: Dose-dependent effects of almitrine on hemodynamics and gas exchange in an animal model of acute lung injury. *Intensive Care Med* 2000; 26:434-441

78. Michael JR, Markewitz BA: Endothelins and the lung. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1996; 154:555–581

79. Goldie RG: Endothelin receptor subtypes: distribution and function in the lung. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics* 1998; 11:89–95

80. Fagan KA, McMurtry IF, Rodman DM: Role of endothelin-1 in lung disease. *Respiratory Research* 2001; 2:90–101

81. Fujitani Y, Trifilieff A, Tsuyuki S, et al.: Endothelin receptor antagonists inhibit antigen-induced lung inflammation in mice. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1997; 155:1890–1894

82. Ishizaki T, Shigemori K, Nakai T, et al.: Endothelin-1 potentiates leukotoxin-induced edematous lung injury. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.:*

1985) 1995; 79:1106–1111

83. Nucci GD, Thomas R, D'Orleans-Juste P, et al.: Pressor effects of circulating endothelin are limited by its removal in the pulmonary circulation and by the release of prostacyclin and endothelium-derived relaxing factor. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1988; 85:9797–9800

84. Hiramoto Y, Shioyama W, Kuroda T, et al.: Effect of bosentan on plasma endothelin-1 concentration in patients with pulmonary arterial hypertension. *Circ. J* 2007; 71:367-369

85. Barst RJ, Langleben D, Badesch D, et al.: Treatment of pulmonary arterial hypertension with the selective endothelin-A receptor antagonist sitaxsentan. *J. Am. Coll. Cardiol* 2006; 47:2049-2056

86. Benza RL, Barst RJ, Galie N, et al.: Sitaxsentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a 1-year, prospective, open-label observation of outcome and survival. *Chest* 2008; 134:775-782

87. Druml W, Steltzer H, Waldhäusl W, et al.: Endothelin-1 in adult respiratory distress syndrome. *The American Review of Respiratory Disease* 1993; 148:1169–1173

88. Albertine KH, Wang ZM, Michael JR: Expression of endothelial nitric oxide synthase, inducible nitric oxide synthase, and endothelin-1 in lungs of subjects who died with ARDS. *Chest* 1999; 116:101S–102S

89. Kuzkov VV, Kirov MY, Sovershaev MA, et al.: Extravascular lung water determined with single transpulmonary thermodilution correlates with the severity of sepsis-induced acute lung injury. *Critical Care Medicine* 2006; 34:1647–1653

90. Münter K, Ehmke H, Kirchengast M: Maintenance of blood pressure in normotensive dogs by endothelin. *The American Journal of Physiology* 1999; 276:H1022–1027

91. Deja M, Wolf S, Busch T, et al.: The inhaled ET(A) receptor antagonist LU-135252 acts as a selective pulmonary vasodilator. *Clinical Science (London, England: 1979)* 2002; 103 Suppl 48:21S–24S

92. Barst RJ, Gibbs JSR, Ghofrani HA, et al.: Updated evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol* 2009; 54:S78-84

93. Deja M, Busch T, Wolf S, et al.: Inhalation of the endothelin-A receptor antagonist LU-135252 at various doses in experimental acute lung injury. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 2004; 44 Suppl 1:S151–155

94. Donaubauer B, Busch T, Lachmann R, et al.: Low-dose inhalation of an endothelin-A receptor antagonist in experimental acute lung injury: ET-1 plasma concentration and pulmonary inflammation. *Experimental Biology and Medicine (Maywood, N.J.)* 2006; 231:960–966

95. Kalk P, Senf P, Deja M, et al.: Inhalation of an endothelin receptor A antagonist attenuates pulmonary inflammation in experimental acute lung injury. *Can. J. Physiol. Pharmacol* 2008; 86:511-515

96. Petersen B, Deja M, Bartholdy R, et al.: Inhalation of the ETA receptor antagonist LU-135252 selectively attenuates hypoxic pulmonary vasoconstriction. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 2008; 294:R601–605

97. Kaisers U, Busch T, Deja M, et al.: Modulation of pulmonary vasculature tone in ARDS. In: Acute Respiratory distress Syndrome. New York, NY: Marcel Dekker; 2003. p. 465-508.

98. McMullan DM, Bekker JM, Johengen MJ, et al.: Inhaled nitric oxide-induced rebound pulmonary hypertension: role for endothelin-1. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol* 2001; 280:H777-785

99. Busch T, Petersen B, Deja M, et al.: Endothelin-1 influences the efficacy of inhaled nitric oxide in experimental acute lung injury. *Experimental Biology and Medicine (Maywood, N.J.)* 2006; 231:974–978

100. Kourembanas S, McQuillan LP, Leung GK, et al.: Nitric oxide regulates the expression of vasoconstrictors and growth factors by vascular endothelium under both normoxia and hypoxia. *J. Clin. Invest* 1993; 92:99-104

101. Ovadia B, Reinhartz O, Fitzgerald R, et al.: Alterations in ET-1, not nitric oxide, in 1-week-old lambs with increased pulmonary blood flow. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol* 2003; 284:H480-490

102. Finsnes F, Skjønsberg OH, Tønnessen T, et al.: Endothelin production and effects of endothelin antagonism during experimental airway inflammation. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1997; 155:1404–

1412

103. Holzmann A, Manktelow C, Taut FJ, et al.: Inhibition of nitric oxide synthase prevents hyporesponsiveness to inhaled nitric oxide in lungs from endotoxin-challenged rats. *Anesthesiology* 1999; 91:215–221

104. Bigatello LM, Hurford WE, Kacmarek RM, et al.: Prolonged inhalation of low concentrations of nitric oxide in patients with severe adult respiratory distress syndrome. Effects on pulmonary hemodynamics and oxygenation. *Anesthesiology* 1994; 80:761–770

105. Manktelow C, Bigatello LM, Hess D, et al.: Physiologic determinants of the response to inhaled nitric oxide in patients with acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology* 1997; 87:297–307

106. Zimmermann M, Philipp A, Schmid F, et al.: From Baghdad to Germany: use of a new pumpless extracorporeal lung assist system in two severely injured US soldiers. *ASAIO J* 2007; 53:e4-6

107. Hommel M, Deja M, Dossow VV, et al.: Bronchial fistulae in ARDS patients: management with an extracorporeal lung assist device. *The European Respiratory Journal: Official Journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology* 2008; 32:1652–1655

108. Meduri GU, Mauldin GL, Wunderink RG, et al.: Causes of fever and pulmonary densities in patients with clinical manifestations of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1994; 106:221–235

109. Rouby JJ, Laurent P, Gosnach M, et al.: Risk factors and clinical relevance of nosocomial maxillary sinusitis in the critically ill. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1994; 150:776–783

110. Holzapfel L, Chastang C, Demingeon G, et al.: A randomized study assessing the systematic search for maxillary sinusitis in nasotracheally mechanically ventilated patients. Influence of nosocomial maxillary sinusitis on the occurrence of ventilator-associated pneumonia. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1999; 159:695–701

111. Westergren V, Forsum U, Lundgren J: Possible errors in diagnosis of bacterial sinusitis in tracheal intubated patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 1994; 38:699-703

112. Westergren V, Lundblad L, Forsum U: Ventilator-associated sinusitis: antroscopic findings and bacteriology when excluding contaminants. *Acta Oto-Laryngologica* 1998; 118:574–580

113. Lundberg JO, Farkas-Szallasi T, Weitzberg E, et al.: High nitric oxide production in human paranasal sinuses. *Nature Medicine* 1995; 1:370–373

114. Mancinelli RL, McKay CP: Effects of nitric oxide and nitrogen dioxide on bacterial growth. *Appl. Environ. Microbiol* 1983; 46:198-202

115. Croen KD: Evidence for antiviral effect of nitric oxide. Inhibition of herpes simplex virus type 1 replication. *The Journal of Clinical Investigation* 1993; 91:2446–2452

116. Jain B, Rubinstein I, Robbins RA, et al.: Modulation of airway epithelial cell ciliary beat frequency by nitric oxide. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 1993; 191:83–88

117. Kharitonov SA, Wells AU, O'Connor BJ, et al.: Elevated levels of exhaled nitric oxide in bronchiectasis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1995; 151:1889–1893

118. Zamora R, Vodovotz Y, Billiar TR: Inducible nitric oxide synthase and inflammatory diseases. *Mol. Med* 2000; 6:347-373

119. Arnal JF, Flores P, Rami J, et al.: Nasal nitric oxide concentration in paranasal sinus inflammatory diseases. *The European Respiratory Journal: Official Journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology* 1999; 13:307–312

120. Deja M, Busch T, Bachmann S, et al.: Reduced nitric oxide in sinus epithelium of patients with radiologic maxillary sinusitis and sepsis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2003; 168:281–286

121. Rüggeberg A, Deja M, Kaisers U, et al.: [Multiorgan failure due to chronic granulomatous disease]. *Anaesthesist* 2002; 51:731-734

122. De Jonghe B, Sharshar T, Lefaucheur J, et al.: Paresis acquired in the intensive care unit: a prospective multicenter study. *JAMA* 2002; 288:2859-2867

123. De Jonghe B, Bastuji-Garin S, Sharshar T, et al.: Does ICU-acquired paresis lengthen weaning from mechanical ventilation? *Intensive Care Med* 2004; 30:1117-1121

124. Herridge MS: Legacy of intensive care unit-acquired weakness. *Crit. Care Med* 2009; 37:S457-461

125. Schelling G, Stoll C, Haller M, et al.: Health-related quality of life and posttraumatic stress disorder in survivors of the acute respiratory distress syndrome. *Crit. Care Med* 1998; 26:651-659

126. Deja M, Denke C, Weber-Carstens S, et al.: Social support during intensive care unit stay might improve mental impairment and consequently health-related quality of life in survivors of severe acute respiratory distress syndrome. *Critical Care (London, England)* 2006; 10:R147

127. Bolton CF: Neuromuscular manifestations of critical illness. *Muscle Nerve* 2005; 32:140-163

128. Herridge MS, Cheung AM, Tansey CM, et al.: One-year outcomes in survivors of the acute respiratory distress syndrome. *The New England Journal of Medicine* 2003; 348:683–693

129. de Jonghe B, Lacherade J, Sharshar T, et al.: Intensive care unit-acquired weakness: risk factors and prevention. *Crit. Care Med* 2009; 37:S309-315

130. Bercker S, Weber-Carstens S, Deja M, et al.: Critical illness polyneuropathy and myopathy in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit. Care Med* 2005; 33:711-715

131. Weber-Carstens S, Koch S, Spuler S, et al.: Nonexcitable muscle membrane

predicts intensive care unit-acquired paresis in mechanically ventilated, sedated patients. *Crit. Care Med* 2009; 37:2632-2637

132. Kleyweg RP, van der Meché FG, Schmitz PI: Interobserver agreement in the assessment of muscle strength and functional abilities in Guillain-Barré syndrome. *Muscle Nerve* 1991; 14:1103-1109

133. Trojaborg W, Weimer LH, Hays AP: Electrophysiologic studies in critical illness associated weakness: myopathy or neuropathy--a reappraisal. *Clin Neurophysiol* 2001; 112:1586-1593

134. Rich MM, Bird SJ, Raps EC, et al.: Direct muscle stimulation in acute quadriplegic myopathy. *Muscle Nerve* 1997; 20:665-673

135. Schelling G, Stoll C, Vogelmeier C, et al.: Pulmonary function and health-related quality of life in a sample of long-term survivors of the acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Medicine* 2000; 26:1304–1311

136. Stoll C, Haller M, Briegel J, et al.: [Health-related quality of life. Long-term survival in patients with ARDS following extracorporeal membrane oxygenation (ECMO)]. *Der Anaesthesist* 1998; 47:24–29

137. Davidson TA, Rubenfeld GD, Caldwell ES, et al.: The effect of acute respiratory distress syndrome on long-term survival. *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 1999; 160:1838-1842

138. Hopkins RO, Weaver LK, Pope D, et al.: Neuropsychological sequelae and impaired health status in survivors of severe acute respiratory distress

syndrome. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1999; 160:50–56

139. Hopkins RO, Weaver LK, Collingridge D, et al.: Two-year cognitive, emotional, and quality-of-life outcomes in acute respiratory distress syndrome. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2005; 171:340–347

140. Desai SR, Wells AU, Rubens MB, et al.: Acute respiratory distress syndrome: CT abnormalities at long-term follow-up. *Radiology* 1999; 210:29–35

141. Weinert CR, Gross CR, Kangas JR, et al.: Health-related quality of life after acute lung injury. *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 1997; 156:1120-1128

142. Orme J, Romney JS, Hopkins RO, et al.: Pulmonary function and health-related quality of life in survivors of acute respiratory distress syndrome. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2003; 167:690–694

143. Stoll C, Kapfhammer HP, Rothenhäusler HB, et al.: Sensitivity and specificity of a screening test to document traumatic experiences and to diagnose post-traumatic stress disorder in ARDS patients after intensive care treatment. *Intensive Care Med* 1999; 25:697-704

144. McHorney CA, Ware JE, Raczek AE: The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs. *Med Care* 1993; 31:247-263

145. EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. The EuroQol Group. *Health Policy* 1990; 16:199-208

146. Zigmond AS, Snaith RP: The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983; 67:361-370

147. Horowitz M, Wilner N, Alvarez W: Impact of Event Scale: a measure of subjective stress. *Psychosom Med* 1979; 41:209-218

148. Jones C, Hussey R, Griffiths RD: A tool to measure the change in health status of selected adult patients before and after intensive care. *Clin Intensive Care* 1993; 4:160-165

149. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM: The St George's Respiratory Questionnaire. *Respir Med* 1991; 85 Suppl B:25-31; discussion 33-37

150. Wechsler D: WMS-R, Wechsler Memory Scale, Revised: Manual. New York, NY: Harcourt Brace Jovanovich; 1987.

151. Wechslers adult intelligence scale-revised. 1981. ed. New York: Psychological Corporation;

152. Beck AT, Epstein N, Brown G, et al.: An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *J Consult Clin Psychol* 1988; 56:893-897

153. Beck AT, Steer RA: Beck Depression Inventory - Manual. San Antonio, TX: The Psychological Corporation; 1987.

154. Beck AT, Steer RA: Manual for the Beck Anxiety Inventory. San Antonio, TX:

Psychological Corporation; 1990.

155. Gilson BS, Gilson JS, Bergner M, et al.: The sickness impact profile. Development of an outcome measure of health care. *Am J Public Health* 1975; 65:1304-1310

156. Jones C, Griffiths RD, Humphris G, et al.: Memory, delusions, and the development of acute posttraumatic stress disorder-related symptoms after intensive care. *Critical Care Medicine* 2001; 29:573–580

157. Moller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS, et al.: Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study. ISPOCD investigators. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction. *Lancet* 1998; 351:857-861

158. Ely EW, Shintani A, Truman B, et al.: Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *JAMA* 2004; 291:1753-1762

159. Thomason JWW, Shintani A, Peterson JF, et al.: Intensive care unit delirium is an independent predictor of longer hospital stay: a prospective analysis of 261 non-ventilated patients. *Crit Care* 2005; 9:R375-381

160. Heymann A, Sander M, Krahne D, et al.: Hyperactive delirium and blood glucose control in critically ill patients. *J. Int. Med. Res* 2007; 35:666-677

161. Luetz A, Heymann A, Radtke FM, et al.: Different assessment tools for intensive care unit delirium: which score to use? *Crit. Care Med* 2010; 38:409-418

162. Taccone P, Pesenti A, Latini R, et al.: Prone positioning in patients with moderate and severe acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 2009; 302:1977–1984

163. Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, et al.: Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *The New England Journal of Medicine* 2006; 354:2564–2575

164. Ranieri VM, Suter PM, Tortorella C, et al.: Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 1999; 282:54–61

165. Parsons PE, Matthay MA, Ware LB, et al.: Elevated plasma levels of soluble TNF receptors are associated with morbidity and mortality in patients with acute lung injury. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol* 2005; 288:L426-431

166. Parsons PE, Eisner MD, Thompson BT, et al.: Lower tidal volume ventilation and plasma cytokine markers of inflammation in patients with acute lung injury. *Crit. Care Med* 2005; 33:1-6; discussion 230-232

167. Putensen C, Muders T, Kreyer S, et al.: [Alveolar ventilation and recruitment under lung protective ventilation]. *Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2008; 43:770-776; quiz777

168. Hickling KG: Best compliance during a decremental, but not incremental, positive end-expiratory pressure trial is related to open-lung positive end-

expiratory pressure: a mathematical model of acute respiratory distress syndrome lungs. *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 2001; 163:69-78

169. Barbas CSV, de Mattos GF, Borges EDR: Recruitment maneuvers and positive end-expiratory pressure/tidal ventilation titration in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome: translating experimental results to clinical practice. *Crit Care* 2005; 9:424-426

170. Brochard L, Roudot-Thoraval F, Roupie E, et al.: Tidal volume reduction for prevention of ventilator-induced lung injury in acute respiratory distress syndrome. The Multicenter Trail Group on Tidal Volume reduction in ARDS. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1998; 158:1831–1838

171. Brower RG, Shanholtz CB, Fessler HE, et al.: Prospective, randomized, controlled clinical trial comparing traditional versus reduced tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome patients. *Critical Care Medicine* 1999; 27:1492–1498

172. Hickling KG, Henderson SJ, Jackson R: Low mortality associated with low volume pressure limited ventilation with permissive hypercapnia in severe adult respiratory distress syndrome. *Intensive Care Medicine* 1990; 16:372–377

173. Hager DN, Krishnan JA, Hayden DL, et al.: Tidal volume reduction in patients with acute lung injury when plateau pressures are not high. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2005; 172:1241–1245

174. Terragni PP, Rosboch G, Tealdi A, et al.: Tidal hyperinflation during low tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome. *Am. J. Respir. Crit.*

Care Med 2007; 175:160-166

175. Puybasset L, Cluzel P, Gusman P, et al.: Regional distribution of gas and tissue in acute respiratory distress syndrome. I. Consequences for lung morphology. CT Scan ARDS Study Group. *Intensive Care Med* 2000; 26:857-869

176. Rouby JJ, Puybasset L, Cluzel P, et al.: Regional distribution of gas and tissue in acute respiratory distress syndrome. II. Physiological correlations and definition of an ARDS Severity Score. CT Scan ARDS Study Group. *Intensive Care Med* 2000; 26:1046-1056

177. Nieszkowska A, Lu Q, Vieira S, et al.: Incidence and regional distribution of lung overinflation during mechanical ventilation with positive end-expiratory pressure. *Critical Care Medicine* 2004; 32:1496–1503

178. Grasso S, Stripoli T, Michele MD, et al.: ARDSnet ventilatory protocol and alveolar hyperinflation: role of positive end-expiratory pressure. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2007; 176:761–767

179. Esteban A, Ferguson ND, Meade MO, et al.: Evolution of mechanical ventilation in response to clinical research. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2008; 177:170–177

180. Esteban A, Alía I, Gordo F, et al.: Prospective randomized trial comparing pressure-controlled ventilation and volume-controlled ventilation in ARDS. For the Spanish Lung Failure Collaborative Group. *Chest* 2000; 117:1690-1696

181. Putensen C, Mutz NJ, Putensen-Himmer G, et al.: Spontaneous breathing

during ventilatory support improves ventilation-perfusion distributions in patients with acute respiratory distress syndrome. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1999; 159:1241–1248

182. Deja M, Spies C: Prevention measures of ventilator-associated pneumonia. *Crit. Care Med* 2009; 37:330-332

183. Kaneko K, Milic-Emili J, Dolovich MB, et al.: Regional distribution of ventilation and perfusion as a function of body position. *J Appl Physiol* 1966; 21:767-777

184. Rehder K, Sessler AD, Rodarte JR: Regional intrapulmonary gas distribution in awake and anesthetized-paralyzed man. *J Appl Physiol* 1977; 42:391-402

185. Papazian L, Paladini M, Bregeon F, et al.: Can the tomographic aspect characteristics of patients presenting with acute respiratory distress syndrome predict improvement in oxygenation-related response to the prone position? *Anesthesiology* 2002; 97:599–607

186. Albert RK, Hubmayr RD: The prone position eliminates compression of the lungs by the heart. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2000; 161:1660–1665

187. Jolliet P, Bulpa P, Chevrolet JC: Effects of the prone position on gas exchange and hemodynamics in severe acute respiratory distress syndrome. *Critical Care Medicine* 1998; 26:1977–1985

188. Mancebo J, Fernández R, Blanch L, et al.: A multicenter trial of prolonged prone ventilation in severe acute respiratory distress syndrome. *American Journal of*

Respiratory and Critical Care Medicine 2006; 173:1233–1239

189. Bidani A, Tzouanakis AE, Cardenas VJ, et al.: Permissive hypercapnia in acute respiratory failure. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 1994; 272:957–962

190. Feihl F, Eckert P, Brimioulle S, et al.: Permissive hypercapnia impairs pulmonary gas exchange in the acute respiratory distress syndrome. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2000; 162:209–215

191. Arroliga A, Frutos-Vivar F, Hall J, et al.: Use of sedatives and neuromuscular blockers in a cohort of patients receiving mechanical ventilation. *Chest* 2005; 128:496–506

192. Hemmila MR, Rowe SA, Boules TN, et al.: Extracorporeal life support for severe acute respiratory distress syndrome in adults. *Annals of Surgery* 2004; 240:595–605; discussion 605-607

193. Peek GJ, Moore HM, Moore N, et al.: Extracorporeal membrane oxygenation for adult respiratory failure. *Chest* 1997; 112:759–764

194. Ullrich R, Lorber C, Röder G, et al.: Controlled airway pressure therapy, nitric oxide inhalation, prone position, and extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) as components of an integrated approach to ARDS. *Anesthesiology* 1999; 91:1577–1586

195. Bein T, Scherer MN, Philipp A, et al.: Pumpless extracorporeal lung assist (pECLA) in patients with acute respiratory distress syndrome and severe brain

injury. *The Journal of Trauma* 2005; 58:1294–1297

196. Fischer S, Hoeper MM, Bein T, et al.: Interventional lung assist: a new concept of protective ventilation in bridge to lung transplantation. *ASAIO Journal (American Society for Artificial Internal Organs: 1992)* 2008; 54:3–10

197. Vieillard-Baron A, Schmitt JM, Augarde R, et al.: Acute cor pulmonale in acute respiratory distress syndrome submitted to protective ventilation: incidence, clinical implications, and prognosis. *Crit. Care Med* 2001; 29:1551-1555

198. Walmrath D, Schneider T, Schermuly R, et al.: Direct comparison of inhaled nitric oxide and aerosolized prostacyclin in acute respiratory distress syndrome. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1996; 153:991–996

199. Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al.: Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *The New England Journal of Medicine* 2005; 353:2148–2157

200. Cornet AD, Hofstra JJ, Swart EL, et al.: Sildenafil attenuates pulmonary arterial pressure but does not improve oxygenation during ARDS [Internet]. *Intensive Care Med* 2010; [cited 2010 Feb 12] Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20130830

201. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al.: Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *The New England Journal of Medicine* 2001; 345:1368–1377

202. Sandham JD, Hull RD, Brant RF, et al.: A randomized, controlled trial of the use

of pulmonary-artery catheters in high-risk surgical patients. *The New England Journal of Medicine* 2003; 348:5–14

203. Osman D, Ridel C, Ray P, et al.: Cardiac filling pressures are not appropriate to predict hemodynamic response to volume challenge. *Critical Care Medicine* 2007; 35:64–68

204. Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P, et al.: A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. SvO2 Collaborative Group. *The New England Journal of Medicine* 1995; 333:1025–1032

205. Richard C, Warszawski J, Anguel N, et al.: Early use of the pulmonary artery catheter and outcomes in patients with shock and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 2003; 290:2713–2720

206. Lieberman JA, Weiskopf RB, Kelley SD, et al.: Critical oxygen delivery in conscious humans is less than 7.3 ml O2 x kg(-1) x min(-1). *Anesthesiology* 2000; 92:407-413

207. Hopkins RO, Gale SD, Weaver LK: Brain atrophy and cognitive impairment in survivors of Acute Respiratory Distress Syndrome. *Brain Injury: [BI* 2006; 20:263–271

208. Zwischenberger JB, Steinhorn RH, Bartlett RH: ECMO Extracorporal Cardiopulmonary Support in Critical Care. Second Edition. Extracorporal Life Support Organisation (ELSO); 2000.

209. Morris AH, Wallace CJ, Menlove RL, et al.: Randomized clinical trial of pressure-controlled inverse ratio ventilation and extracorporeal CO2 removal for adult respiratory distress syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 1994; 149:295-305

210. Gattinoni L, Pesenti A, Mascheroni D, et al.: Low-frequency positive-pressure ventilation with extracorporeal CO2 removal in severe acute respiratory failure. *JAMA* 1986; 256:881-886

211. Bindslev L, Böhm C, Jolin A, et al.: Extracorporeal carbon dioxide removal performed with surface-heparinized equipment in patients with ARDS. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* 1991; 95:125-130; discussion 130-131

212. Knoch M, Kukule I, Müller E, et al.: [Pulmonary function one year after extracorporeal lung assist. A long-term follow-up of patients with acute adult respiratory distress syndrome]. *Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1992; 27:477-482

213. Brunet F, Belghith M, Mira JP, et al.: Extracorporeal carbon dioxide removal and low-frequency positive-pressure ventilation. Improvement in arterial oxygenation with reduction of risk of pulmonary barotrauma in patients with adult respiratory distress syndrome. *Chest* 1993; 104:889-898

214. Anderson H, Steimle C, Shapiro M, et al.: Extracorporeal life support for adult cardiorespiratory failure. *Surgery* 1993; 114:161-172; discussion 172-173

215. Manert W, Haller M, Briegel J, et al.: [Venovenous extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) with a heparin-lock bypass system. An effective addition in the treatment of acute respiratory failure (ARDS)]. *Anaesthesist* 1996; 45:437-448

216. Beiderlinden M, Eikermann M, Boes T, et al.: Treatment of severe acute respiratory distress syndrome: role of extracorporeal gas exchange. *Intensive Care Med* 2006; 32:1627-1631

217. Deja M, Hommel M, Weber-Carstens S, et al.: Evidence-based therapy of severe acute respiratory distress syndrome: an algorithm-guided approach. *The Journal of International Medical Research* 2008; 36:211–221

218. Taylor RW, Zimmerman JL, Dellinger RP, et al.: Low-dose inhaled nitric oxide in patients with acute lung injury: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291:1603-1609

219. Blanch L, Mancebo J, Perez M, et al.: Short-term effects of prone position in critically ill patients with acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Medicine* 1997; 23:1033–1039

220. Rossetti HB, Machado FR, Valiatti JL, et al.: Effects of prone position on the oxygenation of patients with acute respiratory distress syndrome. *São Paulo Medical Journal = Revista Paulista De Medicina* 2006; 124:15–20

221. Papazian L, Paladini MH, Bregeon F, et al.: Is a short trial of prone positioning sufficient to predict the improvement in oxygenation in patients with acute respiratory distress syndrome? *Intensive Care Medicine* 2001; 27:1044–1049

222. Nakos G, Tsangaris I, Kostanti E, et al.: Effect of the prone position on patients with hydrostatic pulmonary edema compared with patients with acute respiratory distress syndrome and pulmonary fibrosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2000; 161:360–368

12. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich denjenigen aufrichtig danken, die mir auf meinem bisherigen akademischen Weg mit Rat und Tat zur Seite gestanden und damit – sei es direkt oder indirekt – ihren Beitrag zum Gelingen meiner Habilitation geleistet haben.

Mein ganz besonderer Dank gilt zu allererst Frau Professor Dr. med. Claudia Spies, Direktorin der Klinik für Anästhesie mit Schwerpunkt für operative Intensivmedizin – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum und Campus Charité Mitte, für die vertrauensvolle, kontinuierliche und konstruktive Unterstützung meiner wissenschaftlichen Arbeit. Ihr stets offenes Ohr, ihr kritisches Interesse und ihre ständige Bereitschaft, meine interdisziplinären Forschungen durch notwendige Freiräume mit Rat und Tat zu fördern, waren mir die wichtigste Hilfe.

Bei Professor Dr. med. Konrad Falke, dem ehemaligen Direktor der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin der Charité Berlin am Campus Virchow-Klinikum, möchte ich mich ganz herzlich dafür bedanken, dass er mir die Möglichkeit für die Vervollständigung meiner klinischen Ausbildung als Basis für eine klinische Forschungstätigkeit gab und mich mit seiner Förderung und Hilfe bis heute begleitet hat.

Mein Dank gilt ebenfalls Professor Dr. Udo Kaisers, Leiter der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin der Universitätsklinik Leipzig, der mir während seiner Zeit als Leitender Oberarzt der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin der Charité Berlin am Campus Virchow-Klinikum die Mitarbeit in seiner AG im Tierforschungslabor ermöglichte. Bei Dr. rer. med. Thilo Busch bedanke ich mich für die außergewöhnliche Bereitschaft zur sachbezogenen Auseinandersetzung und das Ringen um jedes Detail, das für meine Forschungsaufgaben außergewöhnlich förderlich war.

Für die Unterstützung meiner interdisziplinären Studien und Forschungsprojekte möchte ich mich außerdem bei allen Kolleginnen und Kollegen der Klinik für Anästhesiologie und der Klinik für operative Intensivmedizin an den verschiedenen

Standorten der Universitätsmedizin Berlin, der anderen beteiligten Kliniken der Universitätsmedizin Berlin–Charité sowie bei den Wissenschaftlern und Mitarbeitern der Kliniken außerhalb der Universitätsmedizin Berlin bedanken.

Mein Dank gilt ebenfalls dem gesamten Team der Klinik, bestehend aus Ärzten/-innen, Kollegen/innen aus der Pflege, klinischen Psychologen und Physiotherapeuten, die durch das kollegiale Miteinander, durch ihre Ermutigungen und Tatkraft meine verschiedenen wissenschaftlichen Projekte und akademischen Arbeiten mit großem Engagement unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt meinem Kollegen Dr. med. Steffen Weber-Carstens, ohne dessen anregende und fruchtbare wissenschaftliche Unterstützung, seine stete Bereitschaft zur offenen und kritischen Diskussion und sein menschlicher Zuspruch gerade in kritischen Phasen meine Arbeiten nicht den gewünschten Erfolg gezeitigt hätten.

Weiterhin möchte ich mich bei den Patienten und Patientinnen bedanken, die ihr Einverständnis zu den verschiedenen Untersuchungen gegeben haben und die ihr Interesse und ihre Anerkennung der Wissenschaft, z.B. in den Interviews zur Lebensqualität, immer wieder vorgetragen haben.

Nicht zuletzt gilt meiner Familie, meinem Ehemann Heinrich Deja und meinen Kindern Lukas und Marie, besonderer Dank für die stets aufgebrachte Begeisterung und Unterstützung für meinen Beruf und meine Forschungstätigkeit. Ihre Geduld und ihr Ansporn trugen erheblich zum Gelingen dieser akademischen Aufgaben bei. Auch bei meinen Eltern, Käthe und Bernhard Meemken, möchte ich mich herzlich bedanken, die durch ihre Erziehung den Grundstein für die notwendige Neugierde gelegt haben und durch ihre Arbeit mein Studium unterstützten.

13. Eidesstattliche Erklärung

Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde bzw. wird,

- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/-Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,

- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

03.06.2010 Maria Deja

_____

Datum und Unterschrift