

10. LUNGENVERSAGEN

Das akute Lungenversagen ist eine schwere diffuse entzündliche Erkrankung der Lunge. Nach der „American-European Consensus Conference“ (Bernard et al., 1994) wird zwischen einem **ARDS – acute respiratory distress syndrom** und einem **ALI – acute lung injury** unterschieden.

Definition: Die **diagnostischen Kriterien** für die akute Lungenschädigung (**acute lung injury – ALI**) und das akute schwere Lungenversagen (**severe respiratory failure – ARDS**) sind:

1. **Akuter Beginn**
2. **Bilaterale Infiltrate** im Thoraxröntgen
3. **Wedge-Druck < 18 mm Hg** beziehungsweise kein Hinweis auf erhöhten Vorhofdruck
4. **Eingeschränkte Oxygenierung** durch eine

PaO₂/FIO₂ ratio < 300 torr (< 40kPa) bei der **akuten Lungenschädigung – ALI** und eine **PaO₂/FIO₂ ratio < 200 tor (< 27 kPa)** beim **akuten schweren Lungenversagen – ARDS**

Eine weitere sinnvolle Klassifizierung der Schwere bzw. des Ausmaßes einer respiratorischen Insuffizienz ist der: **Lung Injury Score** bzw. **Murray Score** (Murray et al., 1989).

Murray Score

umfasst: PaO₂/FIO₂
PEEP
Compliance der Lunge
Röntgenbild / Thorax

Tabelle 10. Ätiologie des ARDS

Ätiologie der Entwicklung eines ARDS

Direkte Schädigung der Lunge

Aspiration
Diffuse pneumonische Infiltrate
Ertrinkungsunfall
Lungenkontusion – Thoraxtrauma
Rauchgasvergiftung
Inhalation toxischer Gase

Indirekte Schädigung der Lunge

Sepsis
Akute Pankreatitis
Polytrauma
Verbrennung
Massivtransfusion
Disseminierte intravasale Gerinnung
Fettembolie
Eingriffe unter extrakorporaler Zirkulation

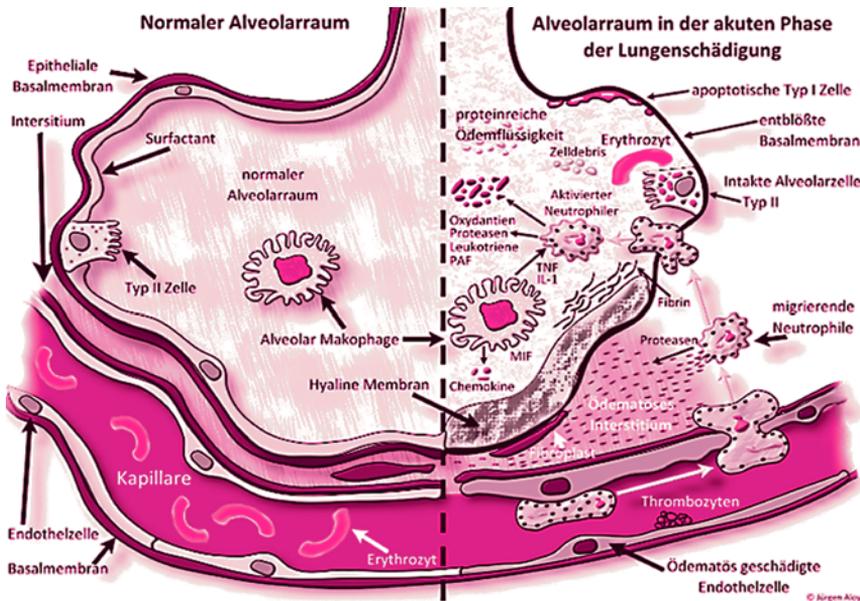


Abb. 42. Morphologische Veränderungen in der akuten Phase einer akuten Lungenschädigung. Der geschädigten Basalmembran lagern sich Formationen proteinreicher hyaliner Membranen an. Neutrophile haften dem Kapillarendothel an und wandern durch das Interstitium in die Alveole, welche von proteinreicher Ödemflüssigkeit gefüllt ist. Im Alveolarlumen sezerniert ein Alveolarmakrophage Zytokine und TNF. Abbildung modifiziert nach Ware LB. N Engl J Med 2000

Das Ausmaß der respiratorischen Insuffizienz wird nach der Höhe des Scores definiert. Score ist die Gesamtsumme der Einzelwerte dividiert durch 4

Score: 0 kein Lungenversagen
 0,1– 2,5 leichtes Lungenversagen
 > 2,5 schweres Lungenversagen

10.1. PATHOPHYSIOLOGIE DES LUNGENVERSAGENS

Multiple Pathomechanismen (Tabelle 10) sind verantwortlich für schwerwiegende morphologische (Lorraine et al., 2000) und funktionelle Lungenveränderungen, sodass eine ausreichende Oxygenierung der Patienten mittels konventioneller Beatmung oft nicht mehr möglich ist. In der Frühphase des ARDS findet sich eine massive Ansammlung neutrophiler Granulozyten in der Lunge sowie deren Migration durch die Gefäßwand. Sie setzen eine Reihe von endothelschädigenden und den pulmonal-vasku-

lären Gefäßwiderstand erhöhende Substanzen frei (Abb. 42), die den Ausgangspunkt für eine weitere kaskadenartige Aktivierung verschiedener Mediatorsysteme darstellen. (Freisetzung freier Radikale, Elastase, Aktivierung der Phospholipase, Aktivierung des Kallikreinsystems, Freisetzung von Zytokinen: TNF, Interleukin -1, 4, -6, -8, -10, -13; platelet activating factor (PAF), Komplement-Komponente (C5a), Adhäsionsmoleküle. Des Weiteren spielt jedoch auch die Freisetzung chemotaktischer Moleküle, der **Chemokine** eine wichtige Rolle (Puneet et al., 2005). Chemokine werden einerseits von ortständigen Gewebszellen, von Leukozyten (PMN), von zytokinaktivierten Kapillarendothelzellen und Alveolarepithelzellen abgegeben. Sie bleiben lokal platziert und bilden um den inflammatorischen Stimulus einen Konzentrationsgradienten. Die aus den Blutgefäßen austretenden PMNs bewegen sich entsprechend dem bestehenden Konzentrationsgradienten in Richtung Inflammation. Aktivierte Alveolar-Makrophagen setzen IL-1 β und TNF frei und als Antwort dazu veranlassen weitere Zellen die Produktion von α - und β -Chemokinen,

welche wiederum die inflammatorische Kaskade weiter aktivieren mit dem Ziel der Migration von Leukozyten in die Lunge. Neben den PMN Zellen, Makrophagen können auch Epithelzellen der Lunge als auch Fibroblasten Zytokine freisetzen.

Es kommt zunächst einerseits zu einer Erhöhung der Permeabilität der Gefäßwand mit interstitieller Ödembildung und andererseits zu einer Permeabilitätsstörung der Alveolarwand, hervorgerufen durch Membranfragmentationen der Endothelzellen und eine Degeneration der alveolären Epithelzellen (Typ-I-Pneumozyten) mit Ablösung von der Basalmembran. Sie machen 90 % der alveolären Fläche aus und sind vulnerabel als die Typ II Zellen, die 10 % der Alveolarfläche ausmachen. Dadurch wird die Entstehung eines proteinreichen interstitiellen und intraalveolären Ödems (Patroniti et al., 2005) ausgelöst, wodurch wiederum der Gasaustausch erheblich erschwert wird. Das zunehmende Gewicht der Lunge, bedingt durch das zunehmende Ödem, führt zu einem Kollaps von Lungenabschnitten entlang eines vertikalen Gradienten verursacht durch hydrostatische Kräfte, die Kompressionsatelektasen erzeugen. Diese Veränderungen treten bevorzugt in abhängigen Lungenabschnitten auf. Die in der Computertomographie sichtbaren Dichteänderungen stellen eine Kombination von Atelektasen, Ödem, Konsolidation oder eine Kombination dieser drei Formen dar. Die Schädigung der Alveolarepithelien führt weiters zu einer Abnahme der Surfactantproduktion und fördert damit die Bildung von Atelektasen. So kommt es zu einer Zunahme des intrapulmonalen Shunts und des Totraumquotienten.

Der zusätzliche Funktionsverlust des Surfactant ist auf die Anwesenheit funktioneller Inhibitoren, seine abnorme Zusammensetzung und die proteolytische Störung der Einzelkomponenten zurückzuführen. Bei längerem Bestehen des Krankheitsbildes kommt es zur Fibrosierung und Proliferation der Typ-II-Pneumozyten. Durch die Abnahme der Compliance der Lunge steigt das Risiko für die Entstehung eines Barotraumas.

10.1.2. MOLEKULARBIOLOGISCHE MECHANISMEN DES ARDS Alveolärer Flüssigkeitstransport

Im Gegensatz zu der noch bis vor einiger Zeit bestehenden Meinung, dass die Rückbildung eines alveolären Ödems allein als Ergebnis aus der Druckdif-

ferenz zwischen hydrostatischem und osmotischem Druck (Starling-Kräfte) resultiert, zeigen nun neuere Studien, dass die Beseitigung eines alveolären Ödems durch einen aktiven Natrium-Chlorid Transport durch das pulmonale Epithel, einschließlich der alveolären Epithelzellen vom Typ I und Typ II als auch der distalen Epithelzellen des Atemweges reguliert wird (Matthay et al., 2002, Verghese et al., 1999, Ware et al., 2001). So erfolgt durch eine Na^+ , K^+ -AT-Pase eine aktive Förderung von Na^+ von der basolateralen Oberfläche in das Interstitium (Matthay et al., 2005). So zeigt es sich, dass bei einer akuten Lungenschädigung die alveoläre Flüssigkeitsclearance geringer ist als bei einem kardial bedingten hydrostatischem Lungenödem. Erste medikamentöse Therapieansätze zeigen, dass unter einer β -adrenergen Agonisten (z. B. Isoproterenol) bzw. epithelialer Wachstumsfaktoren-Applikation möglicherweise die alveoläre Flüssigkeitsclearance gesteigert werden kann (Sartori et al., 2002, Matthay et al., 2002)

10.1.3. APOPTOSE – PULMONALER EPITHELIALER ZELLEN

Bei Patienten mit ALI/ARDS kann das Auftreten apoptotischer Vorgänge an pulmonalen epithelialen Zellen (Song Y et al., 1999, Li et al., 2004, Martin et al., 2005) festgestellt werden. Über den extrinsischen Weg wird die Fas-vermittelte Apoptose ausgelöst. Der Fas-Ligand bindet an den Fas-Rezeptor und induziert dann über die zytosolischen Todesdomänen die Aktivierung der Caspasen, welche den Zelltod durchführen. Der Fas Ligand existiert in einer membrangebundenen Form als auch in einer löslichen Form, wobei beide die Apoptose auslösen können. Sowohl Alveolarzellen als auch epitheliale Zellen der Atemwege können eine Expression von Fas verursachen. Beim Menschen findet sich in der Frühphase des ARDS löslicher Fas-Ligand in der BAL-Flüssigkeit. Er ist biologisch aktiv und induziert eine Apoptose in den distalen epithelialen Zellen der Lunge. Es gibt jedoch verschiedene Faktoren die die Fas-Vermittelte Apoptose alveolarer Zellen beeinflussen. Das Surfactant Protein-A (SP-A) ist ein Inhibitor der Apoptose vor allem der Typ II Zellen. In der Frühphase des ARDS ist jedoch die Konzentration von SP-A in der BAL-Flüssigkeit vermindert, wodurch die Apoptose begünstigt wird. Ein weiterer Regulator des Fas-Liganden in der Lunge ist Angiotensin II. Die Fas-vermittelte Apoptose wird durch

Angiotensin II erhöht. Im ARDS finden sich in der BAL-Flüssigkeit erhöhte Konzentrationen des Angiotensin-Converting Enzymes, welches die Conversion von Angiotensin I zu Angiotensin II metabolisiert. Somit finden sich in der Frühphase des ARDS drei Faktoren, welche die alveoläre Zellapoptose begünstigen: Erhöhte Konzentrationen des löslichen Fas-Liganden, verminderte Surfactant Konzentration (SP-A) sowie erhöhte Konzentrationen des Angiotensin-Converting-Enzymes und Angiotensin II. Künftige therapeutische Konzepte betreffen daher die Frage einer möglichen Hemmung der Apoptose. Einerseits führt die Apoptose epithelialer pulmonaler Zellen zu einer Zerreißen der epithelialen Barriere und trägt dadurch zu einer alveolären Flüssigkeitsüberflutung bei, andererseits ist die Apoptose neutrophiler Zellen als ein Benefit für den Patienten anzusehen, da sie die Inflammation zu unterdrücken hilft. Daher sollte es notwendig sein eine selektive zellspezifische anti-apoptotische Strategie zu entwickeln und nicht eine Strategie mit der Blockade aller apoptotischen Zelltypen.

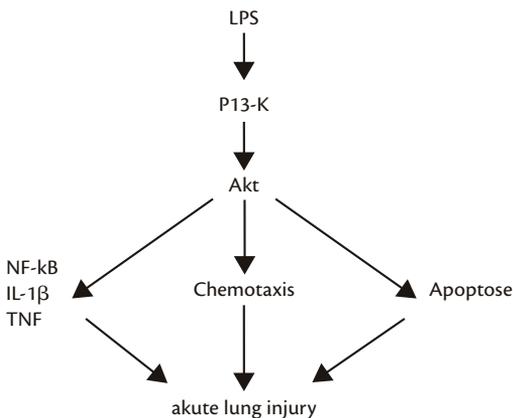


Abb. 43. Der pathophysiologische Weg der experimentellen Entwicklung einer akuten Lungenschädigung (ALI) durch Exposition von Neutrophilen mit LPS. Durch LPS wird über eine Phosphatidylinositol-3-Kinase eine Serin/Threonin Kinase – Akt aktiviert. Die Aktivierung von Akt kann 1. zu einer gesteigerten nukleären Translokation von NF- κ B mit einer erhöhten Expression von proinflammatorischen Zytokinen wie IL-1 β und TNF führen. 2. Es findet eine erhöhte neutrophile Chemotaxis in die Lunge statt und 3. ist die Apoptose von aktivierten Neutrophilen in der Lunge vermindert

10.1.4. POLYMORPHKERNIGE NEUTROPHILE ZELLEN (PMN) – ARDS

Die akute Lungenschädigung ist durch einen massiven Einstrom von neutrophilen Zellen gekennzeichnet. Die Beseitigung der damit verbundenen pulmonalen Inflammation hängt vor allem von der Clearance dieser Zellen ab. Nach Ausbildung der akuten Lungenschädigung kommt es jedoch zu keiner Auswanderung der Leukozyten zurück in die Zirkulation.

Die akute PMN-Antwort während der Entzündung kann auf zwei Wegen ablaufen: Erstens zelluläre Lyse und Zusammenbruch, der zu einer Freisetzung von Proteasen und Enzymen führt. Zweitens Apoptose und Phagozytose durch Makrophagen und andere Zellen.

Der Kontakt von Neutrophilen mit einem Endotoxin (Abb. 43) führt über ein zellspezifisches Kinasesystem zu einer Aktivierung der Leukozyten mit Freisetzung proinflammatorischer Zytokine, weiterer Zunahme einer neutrophilen Chemotaxis in der Lunge bei gleichzeitiger verminderter Apoptose (Abraham, 2003) derselben, sodass es zur Aufrechterhaltung eines von Leukozyten geführten inflammatorischen Prozesses kommt, der typisch für eine akute Lungenschädigung ist (Wang et al., 1999, Yum et al., 2001)

Die verminderte Apoptose der Neutrophilen ist bedingt durch: 1. Verhinderung einer Zytocrom C Freisetzung aus den Mitochondrien, 2. Hemmung der Aktivierung des proapoptotischen Protein Bad, 3. gesteigerte Transkription des antiapoptotischen Protein Mcl-1 und Bcl-2, welches die Protease Caspase-9 hemmt und unter Aktivierung von NF- κ B eine gesteigerte Transkription antiapoptotischer Gene induziert.

10.1.5. APOPTOSE NEUTROPHILER ZELLEN – ARDS

Die Apoptose Neutrophiler (Matute-Bello et al., 2003) beeinflusst über drei wesentliche Mechanismen die Pathogenese des ARDS:

1. QUOTE DER APOPTOSE NEUTROPHILER

Der erste Mechanismus bezieht sich auf das Ausmaß der Apoptose der Leukozyten, die in dosisab-

hängiger Weise verläuft und vermittelt wird durch die Produktion einer intrazellulären reaktiven Sauerstoffform, sowie den Einfluss löslicher Mediatoren auf die Apoptose. Die bronchoalveoläre Flüssigkeit enthält Substanzen, die einen hemmenden Effekt auf die Apoptose neutrophiler Zellen haben. Dazu gehören: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (G-CSF) und Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor (GM-CSF, granulocyte / macrophage colony-stimulating factor) sowie IL-8 und IL2. In der Frühphase des ARDS ist die Apoptose vermindert. Später verschwindet dieser hemmende Einfluss. Eine Verzögerung im apoptotischen Programm aktivierter Leukozyten resultiert in einem Versagen, die akute inflammatorische Antwort beenden zu können, was als Vorstufe der Entwicklung eines SIRS angesehen wurde. Das Ziel dieses Vorgehens ist es die lokale Gewebsschädigung zu minimieren und den Rückgang einer Entzündungsantwort zu maximieren.

2. CLEARANCE APOPTOTISCHER NEUTROPHILER ZELLEN

Der zweite Mechanismus betrifft die Beseitigung apoptotischer Neutrophiler durch Makrophagen und er scheint eine Rolle für das Überleben als auch die Fortdauer des Entzündungsprozesses bei einer acute lung injury zu spielen. Experimentelle Studien zeigen, dass die Beseitigung apoptotischer Zellen durch alveolare Makrophagen von Bedeutung für das Ausmaß des Entzündungsgeschehens ist. Tierexperimentell ist ein Ausbleiben der Beseitigung apoptotischer neutrophiler Zellen mit einer Zunahme der Entzündung und einer erhöhten Mortalität verbunden.

3. PHAGOZYTOSE APOPTOTISCHER NEUTROPHILER UND ZYTKINMODULATION DURCH MAKROPHAGEN

Der dritte Mechanismus bezieht sich auf die Phagozytose Neutrophiler und der möglichen Down-Regulierung des inflammatorischen und Up-Regulierung des antinflammatorischen Phänotyps in den aktivierten alveolaren Makrophagen. Die Phagozytose apoptotischer Neutrophiler durch Makrophagen blockiert in den Makrophagen die Produktion proinflammatorischer Zytokine (IL-1 β , IL-8, IL-10, GM-CSF, TNF- α) und verursacht eine vermehrte

Freisetzung antiinflammatorischer Mediatoren (transforming growth factor- β ₁, Prostaglandin E2 und platelet-activating Factor)

10.2. RADIOLOGIE DER LUNGE

10.2.1. LUNGENRÖNTGEN DES ARDS

Stadium I

Noch geringes schleiriges Ödem mit Zwerchfellhochstand und zwerchfellnahen Dystelektasen. Beginn fleckig-verwaschen in der Peripherie, keine Septumlinien.

Stadium II

Durch zunehmende Alveolarfüllung treten diffuse alveoläre Verdichtungen mit Spontanbronchogrammen auf.

Das **initiale interstitielle Ödem** breitet sich zunächst bevorzugt in den **peripheren Lungenabschnitten** aus und geht dann in **diffuse alveoläre Verdichtungen** über, die schwer von einer Pneumonie zu unterscheiden sind.

Dass das **Ödem nicht kardial** bedingt ist, erkennt man an der Verteilung im **Lungenmantel** sowie am **Fehlen** eines pleuralen **Stauungsergusses** sowie am **Fehlen septaler Ödemlinien**. (Sind pleurale Ergüsse vorhanden, dann stammen diese nicht primär vom ARDS).

Stadium III

Stellt die proliferative karnifizierende Phase dar, die mit einer Verfestigung und Fibrosierung der Lunge einhergeht.

10.2.2. COMPUTERTOMOGRAPHIE – ARDS

Computertomographie – Horizontalschnitte

Befunde von Zonen unterschiedlicher Veränderungen (Abb. 44).

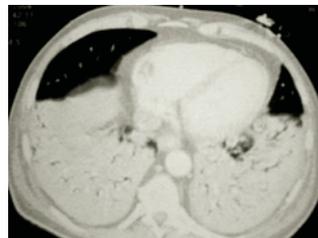


Abb. 44. Typische Zonen eines ARDS

Zone H (healty)

Ventral lokalisiertes gesundes Lungengewebe mit normaler Compliance und normalem Ventilations-Perfusionsverhältnis.

Zone R (recruitable)

Lungengewebe welches für den Gasaustausch unter Anwendung von PEEP und adäquater Lungenvolumina rekrutierbar ist.

Zone D (diseased)

Dieser Bereich umfasst geschädigte Lungenareale, in denen kein Gasaustausch stattfindet, sondern nur noch eine Perfusion.

Anschließend an diese Zone findet sich meist ein dorsobasal lokalisierter Erguss unterschiedlichen Ausmaßes.

Computertomographie – saggitale und axiale Auswertung

Computertomographischen Untersuchungen (Puybasset et al., 1998, Peseti et al., 2001, Pelosi et al., 1996) der Lunge an Patienten mit ALI zeigen, dass Hyperdensitäten entlang eines anteriorposterior Gradienten als auch gleichzeitig entlang eines zephalokaudalen Gradienten feststellbar sind. Diese Hyperdensitäten entsprechen nonaerated–nicht-belüfteten Lungenarealen, welche sich von aerated Lungenarealen unterscheiden lassen. Nonaerated Lungenareale sind bevorzugt in zwerchfellnahen Lungenabschnitten zu finden.

Bei Anwendung eines PEEP findet sich ein alveoläres Rekrutment mehr in den nondependend als in den dependend Lungenregionen und mehr in den zephalen als in den kaudalen Regionen.

Wenn jedoch der zur Verwendung kommende PEEP ausreichend hoch ist um in den dorsalen Regionen und den unteren Lungenabschnitten Alveolen zu rekrutieren, dann kommt es zu einer Überdehnung der oberen Lungenabschnitte.

10.3. BEATMUNGSBEDINGTE LUNGENSCHÄDIGUNGEN**10.3.1. BAROTRAUMA**

Ist eine durch hohen Beatmungsdruck ausgelöste Schädigung der Lunge. Die Häufigkeit wurde von Anzueto et al., 2004 bei einem Intensivpatientengut mit 2,9 % angegeben. Bezogen auf das Patientengut betrug sie bei Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung 2,9 %, bei Patienten mit Asthma

6,3 %, bei Patienten mit einer Pneumonie 4,2 % und bei Patienten mit ARDS 6,5 %. Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens ist größer bei Patienten mit einer zugrunde liegenden Lungenerkrankung. Ein Barotrauma ist jedoch mit einem signifikant längeren Intensivaufenthalt und einer höheren Mortalität verbunden.

**10.3.2. VOLUTRAUMA
„high-tidal-volume-injury“**

Überdehnung der Lunge (Quadri et al., 2003) mit inadäquat hohem Tidalvolumen führt zu einer Schädigung der Lunge mit interstitieller Ödembildung, wobei dem endinspiratorischen Lungenvolumen eine wichtige Bedeutung zugeschrieben wird. Des Weiteren ist bei einer akuten Lungenschädigung die therapeutische Kombination von hohen Tidalvolumina mit positiver Flüssigkeitsbilanz mit einem schlechteren Outcome vergesellschaftet (Uhlir, 2002).

**10.3.3. ATELEKTTRAUMA
„low-tidal-volume-injury“**

Auch als Atelektrauma (Uhlir et al., 2002) bezeichnet. Der endexpiratorische Kollaps alveolärer Strukturen bedingt durch einen zu geringen PEEP wird als Schädigungsmechanismus angesehen. Die beatmungsbedingte Wiedereröffnung kollabierter Alveolen führt zu großen transalveolären Scherkräften mit zusätzlicher Schädigung von Alveolen: „Ermüdungsbrüche alveolärer Strukturen“

10.3.4. BIOTRAUMA

Eine künstliche Beatmung per se kann eine Schädigung der Lunge hervorrufen oder auch aggravieren. Tierexperimentelle Studie: Erzeugung eines Surfactant-Mangels: Beatmung CPPV versus High-Frequency Oscillation. Ergebnis: Erhöhte Spiegel inflammatorischer Mediatoren in der Lungelavage in der Gruppe CPPV versus Oscillation. (Ranieri et al., 1999, Lorraine et al., 1998).

10.4. THERAPEUTISCHE STRATEGIEN BEIM LUNGENVERSAGEN

Konzepte der Beatmung von Patienten mit ARDS beinhalten die Anwendung von Spontanatmungsverfahren (Putensen et al., 2001) bzw. Verfahren, die die Möglichkeit einer Spontanatmung nicht unterbinden. Als Vorteil wird gesehen, dass eine vorhandenen Zwerchfellbeweglichkeit eine Bildung von Atelektasen in den abhängigen Lungenbezirken vermindert und dadurch eine Rekrutierung von Alveolen fördert. Daher ist auch allen Formen einer druckkontrollierten Beatmungstechnik wie BIPAP und APVR der Vorzug zu geben. Als weiterer Vorteil ist anzusehen, dass ein Patient mit Spontanatmung keiner Muskelrelaxation bedarf und die Analgosedierung geringer ist. Die Strategien der Therapie bei ALI bzw. ARDS beinhalten verschiedene Beatmungsverfahren (Kuhlen et al., 2003, Luce 1998), wobei keiner Beatmungstechnik ein entscheidender Vorteil eingeräumt werden kann, jedoch müssen gleichzeitig Respiratoreinstellungen angestrebt werden, welche eine protektive Beatmung ermöglichen (Malarkkan et al., 2003, Amato et al., 1998, Eisner et al., 2001).

I. Beatmungstechniken und additive Maßnahmen

- **Druckkontrollierte Beatmung**
 - a. BIPAP – Biphasisch positive airway pressure ventilation
 - b. APVR – Airway pressure release ventilation
- **Positiv endexpiratorischer Druck – PEEP**

OPEN-LUNG-Konzept

- **Permissive Hyperkapnie**
- **Inhalation von Stickstoffmonoxid**
- **Hochfrequenzbeatmung**
 - a. Hochfrequenzjetventilation
 - b. Hochfrequenzoszillation
- **Extrakorporaler Gasaustausch:**
Extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO)
Extrakorporale CO₂-Elimination (ECCO₂R)
Intravenöse Membranoxygenierung (IVOX)
- **Liquidventilation – Flüssigkeitsventilation**

II. DEHYDRATATION

III. KINETISCHE THERAPIE – Seiten- und Bauchlagerung

IV. MEDIKAMENTÖSE THERAPIE-ANWENDUNGEN

Surfaktantapplikation
Pentoxifyllin
Azetylzystein – Antioxidans
Kortikosteroide
β-Adrenozeptor Agonisten

10.4.1. LUNG PROTECTIVE VENTILATION

Das Konzept einer lung protective ventilation ist es, Lungenvolumina und Beatmungsdrücke soweit zu reduzieren, dass einerseits eine alveoläre Überdehnung, andererseits das wiederholte zyklische Eröffnen von kollabierten Alveolen, welches eine Lungenschädigung impliziert, vermieden wird (Gattinoni et al., 2005, Amato et al., 1995, Adams et al., 2003, Malarkkan et al., 2003, Bhattacharya 1998).

Anwendung einer lung protective ventilation

1. **Reduktion des Atemzugvolumens (Vt)**
5–6 ml/kg KG
2. **Begrenzung des Atemwegsplateaudruckes**
< 40 cm H₂O drucklimitierte bzw. druckkontrollierte Beatmung mit PEEP und dezellerierendem Flow
3. **Beatmung im Bereich der optimalen Compliance**

10.4.2. DRUCKKONTROLLIERTE BEATMUNG

Einer druckkontrollierten Beatmung ist der Vorzug gegenüber volumskontrollierter Beatmung zu geben. Daher BIPAP oder APVR.

10.4.3. PEEP-POSITIV ENDEXPIRATORISCHER DRUCK

Die Anwendung eines PEEP ist eine **unumstrittene Maßnahme bei jeder Form** einer respiratorischen Insuffizienz (Gattinoni et al., 1993, Medoff et al., 2000, Durante et al., 2002). Diskussionspunkte sind die Höhe des verwendeten PEEP und die klinische Umsetzung eines BEST-PEEP.

Externer oder extrinsischer PEEP ist der am Respirator eingestellte PEEP

Intrinsischer PEEP – endogener PEEP oder Auto-PEEP

Ist die Folge eines am Ende der Expiration in den peripheren Atemwegen verbleibenden Resttidalvolumens, welches nur unvollständig abgeatmet wurde und daher einen PEEP verursacht.

Dieses Restvolumen kann die Lunge überblähen und in regionalen Alveolarbereichen in langsameren Lungenkompartimenten „gefangen“ sein – trapped air.

Erkennbar ist der intrinsische PEEP an der Flow-Kurve. Besteht am Ende der Expiration noch ein Restflow, so ist die Expiration nicht vollständig und es ist ein intrinsischer PEEP vorhanden. Es kann jedoch kein Rückschluss auf die Höhe des intrinsischen PEEP geschlossen werden. Die Ermittlung der Höhe ist mittels Okklusionsmessung möglich.

Messung mit **Okklusionsmethode**: während einer kompletten Inspirationsphase werden das Inspirations- und Expirationsventil geschlossen und der Druckverlauf im Respirator registriert.

Der am Ende der Expirationszeit gemessene Druck ist der Gesamt-PEEP. Gesamt-PEEP weniger dem am Beatmungsgerät eingestellten PEEP ist intrinsic PEEP.

Bei der „inverse ratio“ Ventilation wird der auftretende intrinsische PEEP mit Absicht zur Eröffnung regionaler Alveolarbezirke genutzt (Bezeichnung als „individual PEEP“).

Ursachen eines intrinsischen PEEP

pulmonal bedingt: inhomogene kranke Lunge mit unterschiedliche Zeitkonstanten

lokal unterschiedlicher Resistance und Compliance
Respirator bedingt: Beatmung mit zu kurzer Expirationszeit

Beatmung mit zu langer Inspirationszeit

Beatmung mit großem Hubvolumen

Beatmung mit zu hoher Atemfrequenz

Externer PEEP

Klinische Anwendung

Beginn bei respiratorischer Insuffizienz mit 10 mbar.

Steigerung bis 15 mbar

Wirkungen

PEEP eröffnet nicht Atelektasen, sondern er hält die Alveolen offen (Gattinoni et al., 1995), die in einem ersten Schritt durch den Plateaudruck eröffnet worden sind.

Verhinderung des endexpiratorischen Alveolenkollapses

Minimierung des Auftretens von Scherkräften

Vergrößerung der funktionellen Residualkapazität

Verminderung der Shuntdurchblutung, jedoch verteilt sich der Druck des PEEP entsprechend einer unterschiedlichen Dehnbarkeit des Lungengewebes unterschiedlich, d.h. gesündere Lungenareale werden überdehnt und wenig dehnbare Lungenbezirke werden kaum gedehnt. Je steifer die Lunge ist desto ausgeprägter ist dieser Effekt.

Nebenwirkungen: Barotrauma

Abfall des HZV durch Verminderung des venösen Rückstromes als Folge des erhöhten intrathorakalen Druckes

Abnahme der Nieren-Leber-Splanchnikusdurchblutung

Erhöhung des intrakraniellen Druckes

BEST-PEEP

Messung der statischen Druck-Volumenkurve (Abb. 45) mit Feststellung des unteren (lower-LIP) und des oberen (upper-UIP) inflection point. Danach wird der PEEP 2 cm H₂O über dem unteren inflection point eingestellt

Die Beatmung zwischen dem unteren und dem oberen Inflection Point bedeutet eine Beatmung im Bereich der optimalen Compliance. Mit der **geringstmöglichen Druckamplitude** wird die **größtmögliche Volumenänderung** erzielt.

Verschlussvolumen – Closing Volume

Ist das Lungenvolumen, bei dem es während der Expiration zu einem Verschluss der kleinen Atemwege kommt.

Verschlusskapazität – Closing capacity

Ist die Summe aus Verschlussvolumen und Residualvolumen. Überschreitet die Verschlusskapazität die FRC, dann tritt endexpiratorisch ein Verschluss basaler Luftwege auf.

Der Verschluss der kleinen Atemwege tritt vor allem in den abhängigen dorsobasalen Lungenabschnitten auf, wo der extraluminale gravitations-

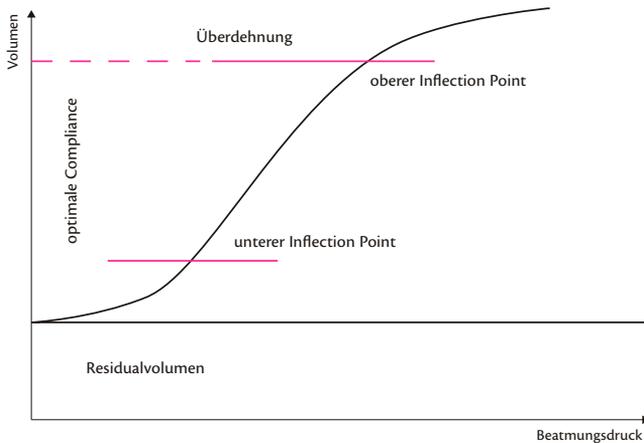


Abb. 45. Druck-Volumen-Beziehung

bedingte Gewebsdruck größer ist als der endobronchiale intrapulmonale Atemwegsdruck.

10.4.4. ZEITKONSTANTE – $\tau = R \times C$

Die Zeitkonstante τ (Tau) ist ein Maß für die Füll- bzw. Entleerungsgeschwindigkeit eines Lungenkompartements und wird in sec angegeben. Sie gibt die Zeit an, die notwendig ist um 63 % des Atemzugvolumens auszuatmen. Die kranke Lunge zeichnet sich infolge inhomogener Belüftung durch unterschiedliche regionale Zeitkonstanten aus. Die Füllungs als auch die Entleerungszeiten einzelner Kompartments können unterschiedlich sein. Unter Verwendung eines dynamischen Multiscan-CT ist es möglich, HR (high-resolution) CT-Schichten sowohl in Inspiration als auch in Expiration zu machen, wodurch eine Beurteilung regionaler Ventilationsverhältnisse möglich ist.

Eine ARDSvorgeschiedigte Lunge zeigt (Markstaller et al., 2001) ein Zwei-Kompartiment Verhalten der Inspiration–Expiration. So fand er während der Inspiration für 86 % des Lungengewebes eine kurze Zeitkonstante und für 14 % eine lange Zeitkonstante. Während der Expiration zeigten 94 % des geschädigten Lungengewebes einen raschen Kollaps von Alveolen mit einer Zeitkonstante von weniger als 1 sec und für die verbleibenden 6 % des Lungengewebes eine längere Zeitkonstante (26,5 sec). Eine kurze expiratorische Zeitkonstante ist gekennzeichnet durch einen raschen Kollaps von Lungengewebe und damit durch eine Zunahme von Atelektasen. So

wies bereits Neumann (Neumann et al., 1998) darauf hin, dass zur Vermeidung eines Kollapses von Alveolen (ohne extrinsischen PEEP) eine Expirationszeit von weniger als 0,6 sec notwendig wäre. Bei länger bestehender Expirationszeit kommt es trotz PEEP-Anwendung bis zu einer Höhe von 15 cm H₂O zur Ausbildung von Atelektasen. Erst bei einem PEEP von 20 cm H₂O kann der expiratorische Alveolenkollaps vermieden werden.

Resultierend aus den experimentellen Ergebnissen bedeutet die Wertigkeit der Zeitkonstante in der klinischen Anwendung, dass prinzipiell eine regelmäßige Adaptation des Respirators an die gegebene Lungensituation (Compliance, Resistance) notwendig ist um z. B. durch Adaptation der Expirationszeit des Respirators an die expiratorische Zeitkonstante die Entwicklung eines inadvertent PEEP vermeiden zu können. Bei Übertragung der experimentellen Ergebnisse auf Patienten mit schwerer respiratorischer Insuffizienz wäre jedoch bezogen auf die Respiratortherapie unter Anwendung einer sehr kurzen Expirationszeit mit der Entwicklung eines erhöhten intrinsischen PEEP und auch des mittleren Atemwegsdruckes zu rechnen.

Hingegen konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit ARDS eine kinetische Therapie in Form der Bauchlage eine signifikante Reduktion der expiratorischen Zeitkonstante (Vieillard-Baron et al., 2005) verursacht. Diese Verbesserung der mechanischen Lungeneigenschaften ist ein Grund für die zu beobachtende Verbesserung der Oxygenierung.

10.4.5. OPEN-LUNG-KONZEPTE

In der Akutphase des Lungenversagens sind ein beträchtlicher Teil von Lungenarealen bedingt durch einen Kollaps von Alveolen nicht belüftet.

Ziel eines Open-Lung-Konzeptes (Lachmann, 1992; Blanch et al., 2002, Lim et al., 2003, Haitsma, 2003) ist es eine Eröffnung von kollabierten Alveolen bzw. rasche Rekrutierung von konsolidierten Lungenarealen unter kurzfristiger Anwendung hoher Inspirationsdrücke (50–60 mbar) zu erzielen und dann durch entsprechend hohe PEEP-Werte ein Offenhalten der Alveolen zu garantieren (Abb. 46). Dazu ist es notwendig, dass der inspiratorische Plateaudruck den Alveolar-Öffnungsdruck übersteigt und dann der PEEP über dem Alveolarverschlussdruck liegt.

Ausgehend von dem hier beschriebenen Grundkonzept gibt es inzwischen unterschiedlichst angewandte Modifikationen (Methoden) von Rekrutierungsverfahren.

PRAKTISCHES VORGEHEN

Schritte

1. open up
2. find close
3. reopen
4. keep open

1. Open up

1. Unter druckkontrollierter Beatmung (FIO_2 : 1,0) wird der PEEP schrittweise auf 15–25 cm H_2O erhöht. Damit sollen alle während der sich anschließenden inspiratorischen Druckerhöhung rekrutierten Alveolen offengehalten werden.

2. Nun wird schrittweise der Atemwegsspitzen- druck auf 40–60–80 mbar über 5 Atemzüge erhöht, womit ein kritischer Wert des Öffnungsdrucks erreicht wird. Diese hohen inspiratorischen Druckwerte werden als notwendig angesehen, um einerseits die Adhäsivkräfte kollabierter Alveolen (Böhm et al., 1999), andererseits auch die Kapillarkräfte in den flüssigkeitsgefüllten Atemwegen überwinden zu können. Als Parameter der Erreichung des Öffnungsdrucks ist das arterielle pO_2 anzusehen, welches sich in einer deutlichen Erhöhung zeigt. Bei optimaler Rekrutierung von Alveolen führen nun

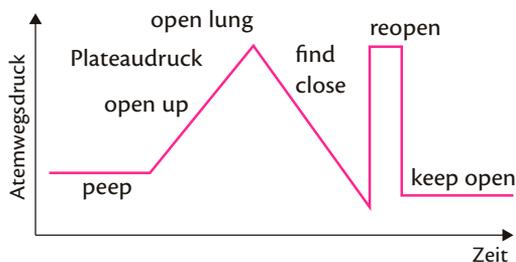


Abb. 46. Die einzelnen Schritte des „open lung“-Konzeptes nach S. Böhm und B. Lachmann, 1999

weitere Drucksteigerungen zu keiner Erhöhung des paO_2 .

2. Find close

Sind alle rekrutierten Alveolen offen, dann ist ein derart hoher Atemwegsspitzen- druck für deren Beatmung nicht mehr notwendig. Resultierend aus dem Zusammenwirken von Surfactant und dem „La Place Gesetz“ ist der notwendige Innendruck in der Alveole nach ihrer Eröffnung geringer als vor ihrer Eröffnung. Es muss nun der Verschlussdruck der Lunge ermittelt werden, indem der Atemwegsspitzen- druck schrittweise gesenkt wird. Kommt es zu einem PaO_2 -Abfall, dann ist er durch einen Kollaps von Alveolen bedingt und somit ist der kritische Verschlussdruck der Alveolen festgestellt.

3. Reopen

Die sich nun entwickelnden atelektatischen Lungenareale müssen erneut eröffnet werden. Die zuvor bestimmten Eröffnungsdrucke sind bekannt. Durch eine kurze Beatmungsdauer mit diesen bekannten Drücken, über einen Zeitraum von 30 Sekunden, wird die Lunge erneut eröffnet. Anschließend kann der Atemwegsspitzen- druck soweit gesenkt werden, dass ein Druck verwendet wird, der 2 cm H_2O über dem bekannten Verschlussdruck liegt.

4. Keep open

Suche nach dem optimalen PEEP

Bei den zuvor eingestellten PEEP-Werten von 15–25 cm H_2O kann angenommen werden, dass weitgehend alle Alveolen nun eröffnet und stabilisiert sind. Jedoch ist der PEEP noch zu hoch eingestellt. Durch schrittweise Reduktion des PEEP verringert sich ebenfalls das pO_2 , womit der Verschluss- druck festgestellt werden kann. Nun muss der PEEP

auf ein sicheres Niveau 2 cm H₂O über dem zuvor registrierten Verschlussdruck eingestellt werden.

Die Beatmung erfolgt nun auf den beiden gesuchten und gefundenen optimalen Druckwerten. **Bei dieser Einstellung sollte die geringste Druckamplitude vorliegen.**

10.4.6. PERMISSIVE HYPERKAPNIE

Eine permissive Hyperkapnie wird als Teil einer lungenprotektiven Maßnahme bei einem akuten Lungenversagen angesehen (Carvalho et al., 1997). Die Zielvorstellung ist die Verwendung niedrigerer Tidalvolumina zur Senkung der Beatmungsdrücke woraus jedoch ein Anstieg des arteriellen pCO₂ resultiert. Die Akzeptanz eines höheren arteriellen pCO₂ wird als permissive Hyperkapnie bezeichnet. Akzeptiert werden pCO₂ Werte von 60–80 mmHg. Eine pulmonal bedingte Hyperkapnie hat die kompensatorische Entwicklung einer respiratorischen Azidose zu Folge. Wenn sich die Hyperkapnie langsam entwickelt, dann verhindern kompensatorische Mechanismen die Entwicklung einer schweren Azidose mit Auswirkungen auf die Hämodynamik.

Indikation: Schwere respiratorische Insuffizienz (ARDS) bei bereits hohen Beatmungsdrücken.

Durchführung:

- Verwendung niedrigerer Tidalvolumina zur Senkung der Beatmungsdrücke bei Beatmung eines ALI/ARDS
- Akzeptanz eines arteriellen pCO₂ von 60 mmHg bis 80 mmHg

Eine Hyperkapnie kann beatmungstechnisch durch eine Erhöhung des Tidalvolumens oder in geringem Ausmaß durch eine Erhöhung der Beatmungsfrequenz korrigiert werden. Eine Erhöhung des Atemhubvolumens hat jedoch auch eine Erhöhung des Beatmungsdruckes zur Folge. Ebenso führt eine Erhöhung der Beatmungsfrequenz zu einer Erhöhung des intrinsischen PEEP bzw. zu einer Erhöhung des Spitzendruckes. Entsprechend der vorliegenden Literatur konnte nachgewiesen werden, dass eine Beatmung mit niedrigeren Beatmungsdrücken bei gleichzeitiger Akzeptanz eines höheren pCO₂ (Hyperkapnie) mit einer Verminderung der Letalität

(Kregenow et al., 2006) bei ARDS-Patienten einhergehend.

absolute Kontraindikation: Hirnödem

Erhöhter intrakranieller Druck
Hämodynamische Instabilität bedingt durch die Azidose (hyperkapniebedingte systemische Vasodilatation sowie Azidose verursachen Abnahme der Myokardkontraktilität)
Herzrhythmusstörungen

relative Kontraindikation: weiter zunehmende pulmonale Hypertension bei Hyperkapnie
biochemische Veränderungen (K⁺-Anstieg)

10.4.7. PULMONALE HYPERTONIE

Eine pulmonalarterielle Hypertension ist ein im Rahmen eines ARDS auftretendes Symptom, welches bereits einige Stunden nach Beginn des ARDS auftreten kann. Zusammen mit der gleichzeitig sich ausbildenden Erhöhung der pulmonalen Kapillarpermeabilität wird sie als mitverantwortlich für die Ausbildung eines nicht-kardiogenen Lungenödems angesehen. Medikamentöse Therapien zur Senkung des pulmonalarteriellen Druckes haben als Ziel eine Verringerung der rechtsventrikulären Nachlast sowie eine Verminderung eines erhöhten Filtrationsdruckes, wodurch die interstitielle Ödembildung reduziert werden sollte. Zur Anwendung kommen inhalatives NO, Prostaglandin E1, Prostaglandin I2, PDE-5 Hemmer u. a. (Krieg et al., 1998, Wilkens et al., 2004, Preston et al., 2005).

Normalwerte:

A. pulmonalis systolisch 25–30 mm Hg

diastolisch 8–12 mm Hg

mittel 12–16 mm Hg

PCWP 8–12 mm Hg

Akute pulmonale Hypertonie – PAP mittel

> 25 mm Hg in Ruhe, >30 mmHg bei Belastung normalem CO

Pulmonale Gefäßwiderstände NW:

PVR 150–250 dyn × s × cm⁻⁵

Senkung des Pulmonalarteriendruckes

Therapie:

Prostanoide

- **Epoprostenol** – (Prostaglandin I₂ – Prostazyklin) **FLOLAN**[®]

Dosierung: Vernebler 5–15 (15–60) ng/kg/min
i. v.: 5–35 ng/kg/min

- **Iloprost** – **ILOMEDIN**[®] i. v., **VENTAVIS**[®]-Vernebelung
- **Alprostadil** – Prostaglandin E₁ (PGE₁) – Prostavasin **MINPROG**[®]

Dosierung: 6–15 (15–60) ng/kg/min Inhalation
oder 5–35 (12) ng/kg/min i. v.

Phosphodiesterasehemmer (PDE-5)

- **Milrinone** – **COROTROP**[®]

Dosierung: Inhalation 0,25 mg/ml – 0,5 mg/ml

- **Sildenafil** – (Ganieri et al., 2006) – **VIAGRA**[®], **REVATIO**[®] Dosierung: 3 × 20 (–80) mg/die p. o.

Endothelin – Rezeptor – Antagonisten

- **Bosentan** – Endothelin-Rezeptor-Antagonist – **TRACLEER**[®] Dosierung: 2 × 62,5 mg initial, 2 × 125 mg anschließend

Stickstoffmonoxid 10–20 ppm

- Antikoagulation
- Kalziumantagonisten

Nifedipin – **ADALAT**[®] 120–240 mg/die PO

Diltiazem – **DILZEM**[®] 540–900 mg/die PO

- Vermeidung von Substanzen, die eine pulmonale Vasokonstriktion verursachen (z. B. Noradrenalin)
- Vermeidung einer Hypoxie

CHRONISCHES COR PULMONALE

Definition: Vorliegen einer Hypertrophie und/oder Dilatation des rechten Ventrikels durch eine Struktur-, Funktions-, oder Zirkulationsstörung der Lunge mit pulmonaler Hypertonie.

Es liegt eine präkapilläre Erhöhung des Lungendruckes und damit eine primäre Widerstandserhöhung im kleinen Kreislauf vor. Herzklappenfehler mit postkapillärer Druckerhöhung wie Mitralklappenstenose zählen nicht zum Cor pulmonale wie auch Shuntvitien, die über ein gesteigertes Herzzeitvolumen zu einem Lungenhochdruck führen.

Therapie: Behandlung der Grundkrankheit

10.4.8. STICKSTOFFMONOXID – NO

Nachdem NO lange Zeit als Schadstoff angesehen wurde, gelang erst 1987 und 1988 im Rahmen dreier Studien der Nachweis, dass der endothelium-derived relaxin factor (EDRF), entdeckt von Furchgott und Zawadzki, ident mit NO ist (Ignarro et al., 1987; Palmer et al., 1987; Furchgott, 1988) und dass in den Endothelzellen ein NO synthetisierendes Protein vorhanden ist. Inzwischen gelang es weitere physiologische Wirkungsmechanismen von NO zu klären und die inhalative Anwendung in der Intensivmedizin zu etablieren (Griffiths et al., 2005).

Mechanismus der Relaxation der glatten Gefäßmuskulatur (Abb. 47)

NO diffundiert in die glatte Gefäßmuskelzelle und induziert eine Aktivierung der löslichen Guanylatzyklase mit Umwandlung von Magnesium-Guanosin-Triphosphat (GTP) in zyklisches Guanosin Monophosphat (cGMP). cGMP reduziert die Myosinsensitivität der Kalzium induzierten Kontraktion und vermindert die intrazelluläre Ca²⁺-Konzentration durch Aktivierung eines Kalzium sensitiven Natrium-Kanals und hemmt die Freisetzung von Kalzium aus dem endoplasmatischen Retikulum, woraus eine Relaxation der glatten Muskelzelle resultiert. cGMP wird abgebaut durch eine Phosphodiesterase vom Typ 5, welche durch Sildenafil und Zaprinas blockiert werden kann. Es kommt durch die direkte Wirkung auf die glatte Gefäßmuskulatur zu einer selektiven Vasodilatation in der pulmonalen Zirkulation, sodass die **rechtsventrikuläre Nachlast gesenkt** wird und gleichzeitig der systemische Widerstand nicht beeinflusst wird. Eine Verbesserung der Oxygenierung lässt sich bei 60 % der Patienten feststellen. Diese Verbesserung ist auf eine lokale Vasodilatation mit konsekutiver Blutflusssteigerung an belüfteten Alveolarregionen zurückzuführen, ohne dass es zu einer Beseitigung einer hypoxisch pulmonalen Vasokonstriktion kommt, d. h., es kommt zu einer Umverteilung des Blutflusses zu ventilierten Alveolen.

Diffundiert NO in das Lumen des Blutgefäßes, so wird es an das Hämoglobin des Erythrozyten gebunden und inaktiviert. Das dabei entstehende Nitrosyl-Hämoglobin (NO-Hb) wird zu Methämoglobin oxidiert, aus dem unter der Bildung von Nitrit wieder freies Hb geschaffen wird.

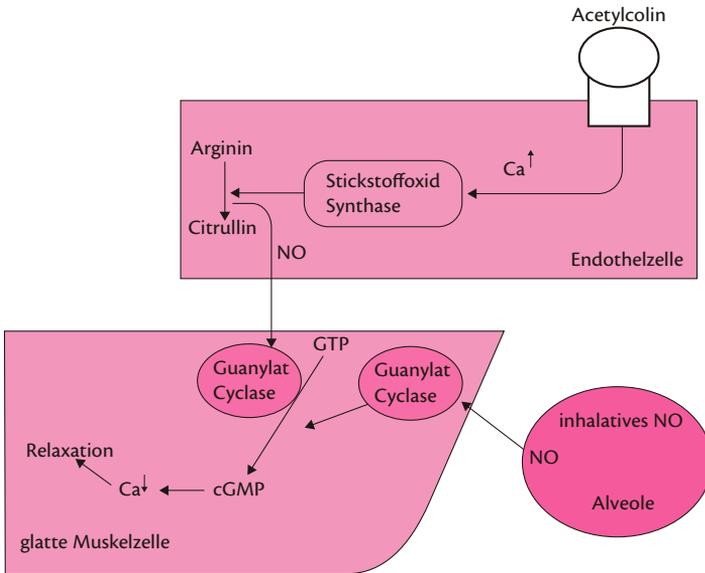


Abb. 47. Signalübertragungsweg von NO über zyklisches GMP, einerseits als humoraler Faktor, andererseits über inhalative NO-Applikation

Andere Wirkungen: Bronchodilatatorische Wirkung bei Patienten mit Asthma, Möglicherweise Beeinträchtigung des Surfactantsystems

Indikationen: Pulmonale Hypertonie, Verbesserung der Oxygenierung, Therapie des Rechtsherzversagens

Dosierung: Pulmonalarterielle Drucksenkung 20–40 ppm
Oxygenierungsverbesserung 5–15 ppm

Nebenwirkungen: Methämoglobinbildung, Bildung von Nitraten und Nitriten

Überwachung: exakte NO-Zudosierung (Pulmonox MINI®), NO₂-Monitoring (Pulmonox MINI®), Methämoglobinmessung (Blutgase)
Inaktivierung von NO: durch Hämoglobin – Nitrosylhämoglobin – Methämoglobin

10.5. HOCHFREQUENZBEATMUNG

Die Hochfrequenzbeatmung ist eine Form der künstlichen Beatmung, bei der kleine Tidalvolumina mit einer supraphysiologischen Frequenz appliziert werden. Verschiedenste Typen der Hochfrequenzbeatmung sind in den letzten 30 Jahren entwickelt und angewendet worden (Froese et al., 1987). Von den zahlreichen möglichen anwendbaren Hochfrequenzbeatmungsformen wie: HFP-High-Frequency Pulsation, FDV-Forcierte Diffusionsventilation (Baum et al., 1980), HFJV-High Frequency Jet Oscillation haben sich im klinisch anwendbaren Bereich jedoch Techniken wie die HFPP- High-Frequency Positive-Pressure Ventilation, HFJ-High Frequency Jet-Ventilation, HFO-High-Frequency Oscillation sowie Combined High Frequency Ventilationstechniken durchgesetzt

BESCHREIBUNG UND KLASSIFIKATION

10.5.1. HIGH-FREQUENCY POSITIVE PRESSURE VENTILATION

Die High-Frequency Positive Pressure Ventilation appliziert kleine Volumina (3–4 ml/kg) mit einer

Frequenz von 60–100 Hüben unter Verwendung eines konventionellen Respirators. Die Ausatmung erfolgt passiv in Abhängigkeit von den elastischen Eigenschaften der Lunge.

10.5.2. HIGH-FREQUENCY JET VENTILATION

Die High-Frequency Jet Ventilation verabreicht das Gas über eine Düse mit einem Durchmesser von 1,5–2 mm, in welcher ein Druck bis zu 2 bar besteht, über den Endotrachealtubus in die Lunge. Das Tidalvolumen beträgt 1–3 ml/kg KG. Die Ausatmung erfolgt passiv. Beim Austritt aus der Düse kommt es jedoch zu einem Druckabfall um das einhundertfache, sodass im distalen Endotrachealtubus messbare Beatmungsdrücke auftreten, wie sie auch bei der konventionellen Beatmung verwendet werden. Die anwendbare Beatmungsfrequenz liegt zwischen 100 und 1000 Impulsen/Minute. Bedingt durch den Druckabfall an der Düse kommt es zum Auftreten eines Gas-Entrainments. Da das aus der Düse kommende Jet-Gas trocken und kalt ist, ist eine Erwärmung als auch eine Befeuchtung desselben notwendig. Das geschieht dadurch, dass man einen Atemgasquerstrom (sog. Bias-Flow) von 20 l/min oder mehr verwendet, der mit einem herkömmlichen Befeuchtungssystem zuvor befeuchtet und erwärmt werden kann. Bei Kombination der Jet-Ventilation mit einem herkömmlichen Respirator wird dessen Befeuchtungs- und Erwärmungssystem genutzt. Bei Anwendung einer alleinigen Hochfrequenz-Jet-Ventilation (single frequency jet ventilation) ergeben sich bedingt durch die kleinen Tidalvolumina vor allem Probleme der CO₂-Elimination, sodass sie im operativen Bereich der Larynxchirurgie zur Anwendung kommt, jedoch in der intensivmedizinischen Anwendung Alternativen gesucht wurden.

10.5.3. COMBINED HIGH-FREQUENCY VENTILATION(CHFJV)

Wurde von El-Baz et al. (1983) eingeführt. Es wurden zwei hochfrequente Beatmungsformen (HFPPV und HFO) miteinander kombiniert. Auf eine Basisfrequenz von 60 Atemzügen pro Minute wurden hochfrequente Gasimpulse (bis 3000 pro Minute) superponiert. In weiterer Folge wurden **verschiedene Arten der Hochfrequenzbeatmung mit unterschiedlichen Formen meist konventioneller Beatmung** kombiniert.

Durch Verwendung eines additiven meist konventionellen Atemhubes mit größerem Tidalvolumen kann die CO₂-Elimination verbessert werden. Als Nachteil kann angesehen werden, dass zwei Beatmungsgeräte miteinander kombiniert werden müssen.

10.5.4. HIGH FREQUENCY PERCUSSIVE VENTILATION

Kann als spezielle Form der Combined High Frequency Ventilation angesehen werden. Die vom Respirator erzeugten Hochfrequenz-Jet-Impulse werden von einem scheinbar konventionellen druckkontrollierten hohen Druckplateau überlagert, sodass eine pulsierende Jet-Ventilation auf zwei unterschiedlich hohen Druckplateaus entsteht, die von nur einem Respirator erzeugt werden.

10.5.5. SUPERPONIERTER HOCHFREQUENZ JET VENTILATION – SHFJV

Sie kann als spezielle Form der Combined High Frequency Ventilation angesehen werden. Von einem Respirator wird eine normofrequente Jet-Ventilation mit einem höheren Druckplateau erzeugt. Gleichzeitig erfolgt nun eine Überlagerung einer hochfrequenten Jet-Ventilation, welche für sich alleine nur ein niedriges Druckplateau gewährleistet, welches einem positiven endexpiratorischen Druck entspricht. Erzeugt werden die zwei pulsierenden Druckplateaus von nur einem Respirator.

10.5.6. HOCHFREQUENZOSZILLATION – HFO – High Frequency Oscillatory Ventilation

Bereits 1972 stellte **Lunkenheimer und Mitarbeiter** fest, dass eine Normokapnie erzielt werden kann, wenn kleine Gasvolumina in den Atemwegen von Tieren mit einer Beatmungsfrequenz von über 40 Hz appliziert werden. Mittels einer Kolbenpumpe werden sinusartige Druckschwankungen erzeugt, die in die Lunge geleitet werden. Mittels eines Atemgasquerstromes (Bias-Flow) wird Frischgas zugeleitet. In weiterer Folge erfolgte die Anwendung und Weiterentwicklung der Hochfrequenzoszillation mit zahlreichen klinischen Anwendungen. Obwohl sich die Hochfrequenzoszillation in der Pädiatrie bereits sehr früh etabliert hat, konnte sie sich lange Zeit

bei Erwachsenen mit ARDS aufgrund der eingeschränkten CO₂-Elimination nicht etablieren.

Mit der Durchführung weiterer technischer Geräteverbesserungen scheint nun das Problem der reduzierten CO₂-Elimination behoben zu sein. Die Hochfrequenzoszillation unterscheidet sich von der Hochfrequenz-Jet-Ventilation, dass sowohl neben der Inspiration auch die Expiration aktiv ist, die Tidalvolumina sind kleiner, die Frequenzen können höher sein, sind jedoch heute ähnlich der Jet-Ventilation unter 10 Hertz. Zusätzlich ist die Hochfrequenzoszillation in letzter Zeit Zielpunkt erneuten Interesses zur Anwendung beim akuten Lungenversagen geworden. Die hochfrequenten Druckschwankungen erlauben die Anwendung eines hohen mittleren Atemwegsdruckes, um ein Rekrutment von Lungengewebe zu erzielen und verhindern gleichzeitig einen endexpiratorischen Kollaps von Lungengewebe, ohne die Lunge schädlichen Spitzendrücken während der Inspiration auszusetzen.

10.5.7. MECHANISMEN DES GASAUSTAUSCHES – HOCHFREQUENZOSZILLATION

Chang (1984) beschreibt in einer Übersichtsarbeit mehrere Mechanismen des Gasaustausches, die vor allem bei der Hochfrequenzoszillation von Bedeutung sind.

1. Direct alveolar ventilation

Bedeutet eine direkte Ventilation von trachea-nahen Alveolen durch konvektiven Massenfluss bei Hubvolumina mit mehr als 80 ml

2. Bulk convective mixing

Bedeutet der Effekt unterschiedlicher Zeitkonstanten in der Lunge, oder Vermischung durch HFO-Pendelluft. Das Vorhandensein inhomogener Zeitkonstanten in der Lunge bedeutet, dass es zu einer asynchronen Füllung und Entleerung zwischen parallelen Lungeneinheiten kommen kann, z. B. am Ende der Expiration entleert sich Gas aus Alveolen mit langer Zeitkonstante in bereits leere Alveolen mit kurzer Zeitkonstante. Ebenso fließt Luft am Ende der Inspiration in die sich immer noch füllenden Alveolen mit langer Zeitkonstante zurück.

3. Konvektive Dispersion aufgrund asymmetrischer Geschwindigkeitsprofile zwischen Inspiration und Expiration

Bedingt durch unterschiedliche Geschwindigkeitsprofile bei der Einatmung (parabolisch) und Ausatmung (rechteckig) entsteht ein Nettogasfluss in der Mitte des Luftweges. Gleichzeitig haben sich die äußeren wandnahen Schichten nach einem Beatmungszyklus weiter nach außen bewegt, bezogen auf ihre Ausgangsposition (simultaner, bidirektionaler und koaxialer Gasfluss).

4. Longitudinale Dispersion vom Taylor-Typ

Es handelt sich um eine longitudinale Dispersion durch Interaktion von axialen, konvektiven Geschwindigkeitsprofilen und einer nach radial gerichteten Diffusion. Aufgrund eines asymmetrischen Geschwindigkeitsprofils wölbt sich die Gasfront parabolisch nach vor. Als Resultat des parabolischen Geschwindigkeitsverlaufs bewegen sich die zentral gelegenen Moleküle schneller als die peripheren wandnahen. Taylor konnte beweisen, dass jedoch gleichzeitig, bedingt durch einen radialen Konzentrationsgradienten eine verstärkte radiale Diffusion auf Kosten des longitudinalen Konzentrationsgradienten stattfindet (radiale-augmentierte Diffusion).

5. Molekulare Diffusion

10.5.8. THEORETISCHE VORTEILE DER HOCHFREQUENZBEATMUNG

Von den Gesichtspunkten einer lungenprotektiven Beatmung mit der Möglichkeit der Reduzierung des endinspiratorischen Lungenvolumens sollte die Hochfrequenzbeatmung das Risiko beatmungstechnisch induzierter Lungenschädigungen (Slutsky et al., 2002) der konventionellen Beatmung, wie z. B. die des Volutraumas, reduzieren. Es können jedoch höhere endexpiratorische Lungenvolumina (Krishnan et al., 2000) verwendet werden. Gleichzeitig werden diese Tidalvolumina unter geringeren Druckschwankungen bei einer höheren Frequenz abgegeben und der mittlere Atemwegsdruck kann kontinuierlich auf einem höheren Niveau gehalten werden als unter einer konventionellen Beatmung. Dieser hohe mittlere Atemwegsdruck dürfte das endexpiratorische Lungenvolumen optimieren und dem zyklischen Kollaps und damit auch einem Atelektrauma vorbeugen.

Die ideale Applikationsform einer Hochfrequenzbeatmung sollte dennoch Lungenrekrutierungsmanöver ermöglichen und die Lunge auf den

expiratorischen Schenkel der Druck-Volumen-Beziehung verschieben unter Optimierung der Compliance und Oxygenierung. Die eröffnete Lunge ist dann mit kleinen Tidalvolumina und geringen Druckschwankungen beatmet, was sowohl zu einer verminderten alveolären Überdehnung führt, als auch zu einem verminderten Kollaps von alveolärem Gewebe. Im Vergleich einer Hochfrequenzoszillation mit einer lungenprotektiven konventionellen Beatmung zeigte sich in einer tierexperimentellen Studie eine Abnahme der pulmonalen Inflammation, sowie eine Reduktion systemischer inflammatorischer Mediatoren (Shimaoku et al., 1998).

Erste klinische Ergebnisse zeigen, dass es möglicherweise unter hochfrequenter Beatmung zu einem rascheren Rekrutment von dependend Lungenarealen kommt, ohne dass es gleichzeitig zu einer massiven Überdehnung von non-dependend Lungenarealen kommt. Denkbar ist, dass der unter Hochfrequenzbeatmung oft zu beobachtende bessere Gasaustausch nicht so sehr über Mechanismen einer gesteigerten Diffusion zu erklären ist, sondern durch pulsatile Mechanismen, die zu einer rascheren Rekrutierung von Lungengewebe führen.

10.5.9. KLINISCHE ERFAHRUNG MIT DER HOCHFREQUENZBEATMUNG

Die Hochfrequenzbeatmung gilt als alternative Form der Beatmung zur konventionellen Beatmung und wird oft dann erst angewendet, wenn die konventionelle Beatmung versagt. Obwohl die klinische Erfahrung in der pädiatrischen und neonatalen Anwendung groß ist, sind die publizierten Erfahrungen bei Erwachsenen eher bescheiden. Jedoch ist das Interesse an der Anwendung der high frequency ventilation bei Erwachsenen wieder gestiegen, da ein größeres Verständnis für VILI die erneute Suche nach einer mehr lungenprotektiven Beatmungstrategie angeregt hat.

HIGH FREQUENCY POSITIVE-PRESSURE VENTILATION

Die ersten Anwendungen der High Frequency Positive Pressure Ventilation waren chirurgische Eingriffe an den oberen Atemwegen sowie Bronchoskopien. Weitere klinische Erfahrungen beschränkten sich auf den neonatalen Anwendungsbereich. Bei erwachse-

nen Patienten beschränkte sich ihre Anwendung auf spezielle Applikationsformen.

HIGH FREQUENCY PERCUSSIVE VENTILATION

Die vorhandene Literatur betreffend die Anwendung der High Frequency Percussive Ventilation bei Patienten mit akutem Lungenversagen war lange Zeit reduziert auf Fallberichte bei pädiatrischen Patienten. Jedoch gibt es vermehrt Beschreibungen über eine zufriedenstellende Anwendung bei Patienten mit ARDS, sowohl nach einem Inhalationstrauma, als auch aus dem Bereich der Traumatologie. Cortiella et al., 1999, konnte bei einem pädiatrischen Patientengut mit einem Inhalationstrauma eine geringere Infektionsrate als auch Mortalität in der Gruppe mit High Frequency Percussive Ventilation im Vergleich zur konventionellen Beatmung nachweisen. Dennoch gibt es überraschenderweise wesentlich mehr Abteilungen, die die High Frequency Percussive Ventilation im klinischen Bereich anwenden, auch wenn keine Publikationen durchgeführt werden.

HIGH FREQUENCY JET-VENTILATION

Die High-Frequency Jet-Ventilation hat sich in der Klinik vor allem in der operativen Anwendung bei Eingriffen am Kehlkopf als auch an der Trachea durchgesetzt. Unter der Verwendung dünner Jet-Katheter und dem Fehlen eines Endotrachealtubus werden im Operationsgebiet unter maximaler Sicht optimale Arbeitsbedingungen geschaffen. Im Intensivbereich hat sich gezeigt, dass die Anwendung der High-frequency Jet-Ventilation bei frühgeborenen Kindern mit respiratory distress syndrom und interstitiellem Lungenemphysem sicher angewendet werden kann und die Oxygenierung bei verminderten Spitzendrücken verbessert. Bezogen auf den Outcome und/oder Mortalität konnte die High Frequency Jet Ventilation keinen Vorteil gegenüber einer konventionellen Beatmung erbringen. Bei der Anwendung der High-Frequency Jet-Ventilation beim Erwachsenen hat sich die alleinige Hochfrequenzbeatmung nicht durchgesetzt. Sie wird meist als Combined High-Frequency Jet-Ventilation (CHFJV) durchgeführt. Eine spezielle Form der Combined High-Frequency Jet-Ventilation ist die Superponierte Hochfrequenz-Jet-Ventilation. Sie ist durch die gleichzeitige Applikation einer

normofrequenten Jet-Ventilation mit einer hochfrequenten Jet-Ventilation unter Verwendung nur eines Respirators gekennzeichnet. Ihre Anwendung zeichnete sich bei einem Patientengut mit respiratorischer Insuffizienz durch einen besseren Gasaustausch als unter konventioneller Beatmung aus (Schragl, 1995). Des Weiteren kann diese Jet-Ventilationstechnik mit NO-Applikationsgeräten kombiniert werden, wobei eine exakte NO-Dosierung gewährleistet ist (Schragl, 1995). Meist kommt sie erst dann zu Einsatz, wenn eine konventionelle Beatmung versagt. In der Literatur handelt es sich daher meist um Fallberichte oder nicht randomisierte Kleinstudien. Jedoch zeigt es sich, dass die angewandten Techniken, wenn oft auch aufwendig, sicher in der Anwendung sind und oft eine Verbesserung der Oxygenierung ermöglichen.

HIGH-FREQUENCY OSCILLATORY VENTILATION

Die high-frequency oscillatory ventilation ist erneut in das Interesse gerückt, vor allem für die Anwendung beim akuten Lungenversagen (McLuckie, 2004). Jedoch auch eine bronchopleurale Fistel kann eine Indikation zu ihrer Anwendung sein (Due et al., 2004). Von theoretischen Gesichtspunkten zeigt sie alle Zielpunkte einer Lungenprotektion. Unumstritten ist ihre Anwendung schon seit langem in der pädiatrischen Intensivmedizin, wo sie als Routineverfahren gehandhabt wird. Die besten Hinweise für ihre indizierte Anwendung beim ARDS kommt von zwei prospektiven Studien und einer prospektiven klinischen Studie. Klinisch durchgeführte Studien (Metha et al., 2001, Derdak et al., 2002) zeigten eine signifikante Verbesserung der Oxygenierung im Vergleich zur konventionellen Beatmung. Die Anwendung einer Hochfrequenzoszillation in Kombination mit einem Rekrutmentmanöver (Ferguson et al., 2005) führte in einer klinischen Studie zu einer raschen anhaltenden Verbesserung der Oxygenierung.

10.5.10. KLINISCHE INDIKATIONEN DER HOCHFREQUENZBEATMUNG

Bronchopleurale Fistel
Alle Formen einer pulmonalen Einschränkung des Gasaustausches, welche unter konventioneller Beatmungstherapie nach Ausschöpfung

der konventionellen Beatmungsparameter keinerlei Besserungstendenz zeigen
Atelektasen
Pneumonie
ALI – ARDS
Inhalationstrauma

10.5.11. KLINISCHE ANWENDUNG DER HIGH-FREQUENCY-JET-VENTILATION

10.5.12. SINGLE FREQUENCY JET VENTILATION

Ist eine **alleinige Applikation** (Abb. 48) **hochfrequenter Gasimpulse** über eine Düse oder einen speziellen Adapter oder eine Jet-Sonde. Der Hauptanwendungsbereich ist die operative Jet-Ventilation besonders die mikrolaryngeale Jet-Ventilation. **Einstellparameter:** Variabel einstellbar sind der **Druck** (Bezeichnungen: Arbeitsdruck, Abstrahlflow) mit dem das Gas aus der Düse austritt, die **Jet-Frequenz** sowie die **FIO₂**.

Problem: Da das Tidalvolumen des Jet-Einzelimpulses gering ist, kommt es vor allem im intensivmedizinischen Bereich besonders bei schon eingeschränkter Lungenfunktion zu Problemen der CO₂-Elimination – Ausbildung einer Hypercapnie. Daher werden die verschiedensten Formen einer **alleinigen hochfrequenten Jet-Technik im klinisch intensivmedizinischen Bereich nicht mehr verwendet.**

10.5.13. COMBINED HIGH-FREQUENCY JET VENTILATION (CHFJV)

Durch die Verwendung eines **konventionellen Beatmungsteiles** (Abb. 49) mit niedriger Beatmungsfrequenz mit konventionellem PEEP, jedoch mit größerem Vtid, ist eine ausreichende CO₂-Elimination gewährleistet. Überlagert wird dem konventionellen Teil eine hochfrequente Beatmungsform (Tabelle 11). Die Oxygenierung wird bevorzugt durch den hochfrequenten pulsartigen Teil der Beatmung verbessert. So wurden konventionelle Beatmungstechniken mit unterschiedlichen hochfrequenten Beatmungstechniken kombiniert.

Die Jet-Gasapplikation erfolgt bei einer kombinierten Jet-Ventilation (CHFJV) (Abb. 50):

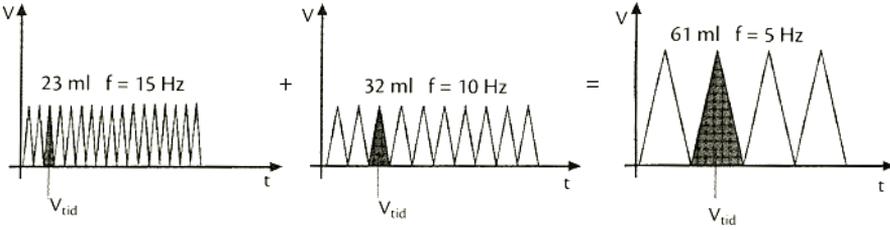


Abb. 48. Darstellung des hochfrequenten Jet-Gas-Impuls-Volumens unter variabler Jetfrequenz bei konstantem Trachealdruck von 10 mbar. Bei Anwendung einer hohen Jet-Frequenz (links) ist das Tidalvolumen des Jet-Gas-impulses niedrig. Je niedriger die Jet-Frequenz (rechts), desto höher ist das Jet-Impuls-Gasvolumen

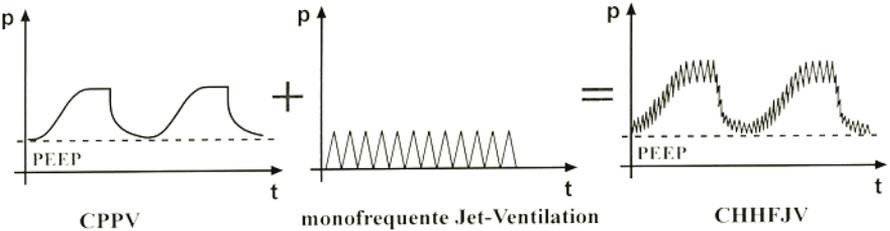


Abb. 49. Verhalten des Beatmungsdruckes bei Kombination eines konventionellen Beatmungsmodus (CPPV) mit monofrequenter Jet-Ventilation = Combined High Frequency Jet-Ventilation (CHHFJV)

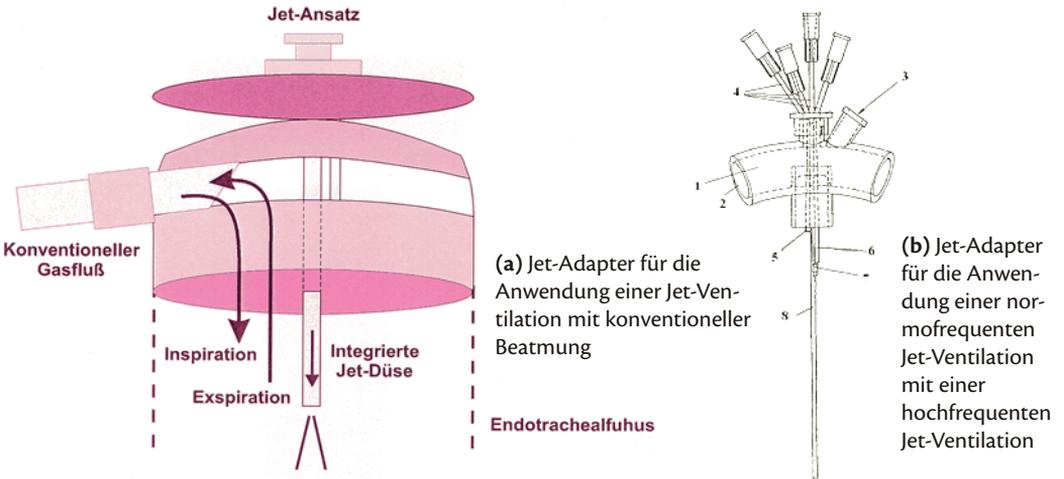


Abb. 50. (a, b) Schematische Darstellung zweier Jet-Adaptoren. (a) Der Jet Adapter links oben ermöglicht eine konventionelle Beatmung. Durch Einbau einer Jet-Düse kann eine hochfrequenz-Jet-Ventilation additiv verwendet werden. (b) Der Jet-Adapter rechts oben besteht aus einem T-Stück (1), durch welches der Atemgasquerstrom (2) Bias-Flow fließt. Ein Aufsatz am T-Stück ermöglicht die Durchführung einer Bronchoskopie (3). Quer dazu sind 4 Düsen (4): eine Düse für die normofrequente Jet-Ventilation (5), eine für die hochfrequente Jet-Ventilation (6); zusätzlich enthält er eine weitere Düse für eine additive Flüssigkeitsapplikation (7) sowie eine für eine intratracheale Druckmessung (8)

- über einen speziellen **ADAPTER** für Jet-Ventilation mit konventioneller Beatmung
Jet-Respirator: z. B. Monsoon (Fa. Acutronic Medical Systems AG)
- über einen so genannten **JET-ADAPTER**
Jet-Respirator: z. B. Twin Stream
- über das **PHASITRON**
Jet-Respirator: z. B. VDR4

Tabelle 11. zeigt die von verschiedenen Autoren angewandten Kombinationen eines überwiegend konventionellen Beatmungsmusters mit unterschiedlichen hochfrequenten Beatmungstechniken

Autor	Frequenz (NF/HF)	Modus
El Baz et al.	60/3000	HFPPV, HFO
Yeston et al.	2/250	IMV, HFO
Keszler et al.	5–7/200	IMV, HFJV
Boynton et al.	5–10/1200	IMV, HFO
Barzilay et al.	1–5/130–170	IMV, HFPPV



Abb. 51. Hochfrequenzrespirator für die intensivmedizinische Anwendung: VDR-4 (Fa. Percussionaire Corp., Idaho USA). Grundeinstellung: Das obere Druckplateau wird mittels Pulsationsflow, Inspirations- und Expirationszeit erstellt. Das untere Druckplateau mittels oszillatorischem PEEP und Pulsationsfrequenz. Das Monitoring zeigt die zwei pulsierenden Druckplateaus. I:E ist 1:2

Geräte-Kombinationen für eine kombinierte Hochfrequenzbeatmung – CHFJV: Tabelle 12

10.5.14. HIGH FREQUENCY PERCUSSIVE VENTILATION – ANWENDUNG

VDR-4 VOLUMETRIC DIFFUSE RESPIRATION

Der pneumatisch betriebene Respirator (Abb. 51) (VDR-4; Percussionaire, Bird Technologies Sandpoint USA) erzeugt eine zeitgesteuerte druckkontrollierte pulsierende Beatmung auf zwei unterschiedlichen Druckplateaus (Abb. 52)

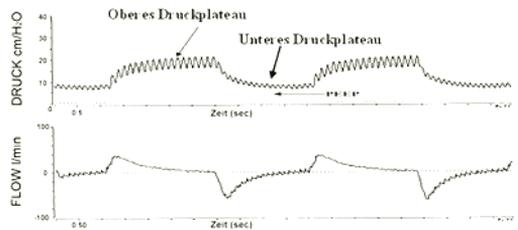
Einstellung des Respirators – Vorgehen

1. Oberes Druckplateau

- Die Höhe des oberen Druckplateaus wird mit dem **Pulsationsflow** eingestellt. Ausgangswert ist die Höhe des Druckplateaus der zuvor durchgeführten konventionellen Beatmung
- I:E-Ratio: die Dauer des Druckplateaus wird mit den beiden Drehknöpfen **Inspirations- und Expirationszeit** eingestellt. I:E-Verhältnis zunächst wie unter der zuvor durchgeführten konventionellen Beatmung
- Atemfrequenz: Anzahl der langsamen Atemhübe zunächst 12/min, sie resultieren aus der Dauer von Inspirationszeit und Expirationszeit

2. Unteres Druckplateau – PEEP

- Höhe des unteren Druckplateaus wird mit Drehknopf – **Oszyllatorischer CPAP/PEEP** eingestellt. Ausgangswert ist der PEEP der



Verhalten von Druck und Flow unter Beatmung mit VDR-4
Peak = 21 cm H₂O, PEEP bis 6 cm H₂O, NF = 14 cpn, HF = 500 c

Abb. 52. Verhalten von Druck und Flow

Tabelle 12. zeigt mögliche Respiratoranwendungen zur Durchführung einer „Combined-High-Frequency Ventilation“ (CHFV)

Konventionelle Beatmung	Hochfrequenzbeatmung	Respiratoren
konventionelle Beatmung Evita Fa. Dräger	Jet-Ventilator Monsoon Bauart: elektronisch Fa. Acutronic	zwei
konventionelle Beatmung Evita Fa. Dräger	Oszillator Sensor-Medics Bauart: elektronisch Fa. Sensor-Medics	zwei
	VDR-4 Volumetric Diffuse Respiration Bauart: pneumatisch Fa. Percussionaire Corp., Idaho, USA	ein
	Twin Steam Respirator Bauart: elektronisch Fa. Carl Reiner	ein

zuvor durchgeführten konventionellen Beatmung

- Jet-Frequenz: Einstellung mit dem Drehknopf
- **Pulsationsfrequenz**
- Der einzelne Jet-Impuls hat ein I:E-Verhältnis das mit dem Drehknopf i:e eingestellt wird.

PHASITRON (Abb. 53)

Das aus dem Respirator austretende Jet-Gas wird zunächst an das so genannte Phasitron weitergeleitet.

Im Phasitron erfolgt sowohl eine Volumszugmentation als auch die Befeuchtung und Erwärmung des Jet-Gases. Der im Phasitron vorhandene bewegliche Venturi-Körper wird in der Inspirationsphase des Jet-Impulses nach vorne bewegt, wodurch sich die Expirationsöffnung schließt und nun erwärmte und befeuchtete Luft durch den Jet-Effekt zusätzlich angesaugt wird.

Die vor dem Phasitron gelegene Luftsäule wird nun entsprechend der Jet-Frequenz in die Lunge appliziert.

Der vom Respirator gelieferte Bias-Flow setzt sich aus einem Zusatzflow als auch einem Vernebler Flow zusammen. Diese zwei Flowformen stellen den inspiratorischen Flow dar, wobei dieser Gesamtflow über eine herkömmliche Befeuchtung erwärmt und befeuchtet wird.

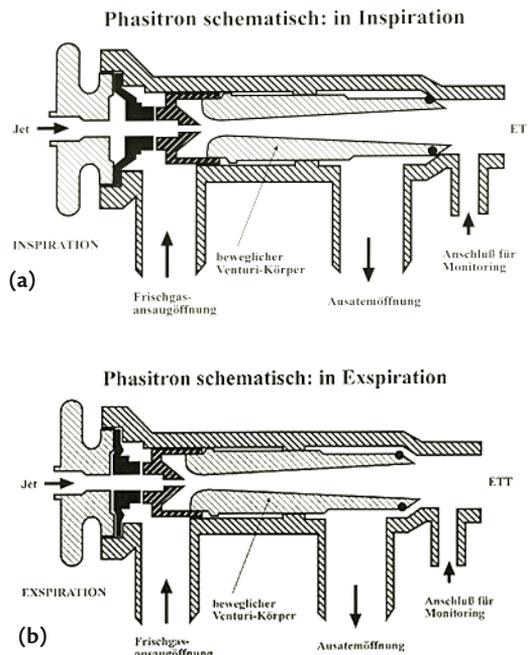


Abb. 53. Phasitron: Bewegungsverlauf des Venturikörpers während Inspiration (a) und Expiration (b)

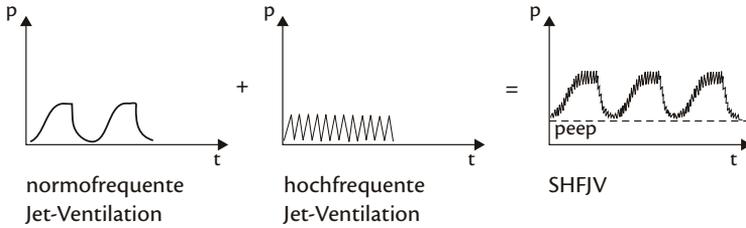


Abb. 54. Schematische Darstellung des Beatmungsdrucks bei Anwendung einer normofrequenten Jet-Ventilation mit einer hochfrequenten Jet-Ventilation

SCHLAUCHSYSTEME – PHASITRON

Das die Pulsation erzeugende Phasitron kann tubusnahe oder, meist angewendet, patientenferne im Expirationsschenkel platziert werden.

ENTWÖHNUNG

Mit dem Jet-Ventilator VDR-4 kann eine komplette Entwöhnung des Patienten vorgenommen werden. Mit dem Drehknopf DEMAND CPAP wird ein zusätzlicher Gasflow appliziert. Die Entwöhnung erfolgt, indem zunächst die langsamen Jet-Atemhübe vermindert werden und dann das obere Druckplateau langsam reduziert wird, bis der Patient auf einem oszillierenden CPAP Niveau unter Zuhilfenahme des Demand-CPAPs spontan atmet.



Abb. 55. Darstellung eines neuen elektronischen Hochfrequenzrespirators (Twin Stream Respirator – Fa. Carl Reiner, Wien) für eine Combined High Frequency Ventilation

= EINSTELLUNG DES RESPIRATORS

10.5.15. SUPERPONIERTE HOCHFREQUENZ-JET-VENTILATION – ANWENDUNG

Ist eine Form einer Combined High Frequency Jet Ventilation. Es handelt sich um die Kombination einer **niederfrequenten (normofrequenten) Jet-Ventilation** mit einer **hochfrequenten Jet-Ventilation**. Es werden **zwei unterschiedliche Druckniveaus** (Abb. 54) erzeugt. Die zwei unterschiedlichen Jet-Gasströme werden von einem Respirator (Abb. 55) erzeugt. Die Beatmung erfolgt zeitgesteuert druckkontrolliert. Die Applikation der Jet-Gase erfolgt über einen Jet-Adapter mit einer separaten Düse für die normofrequente und hochfrequente Jet-Ventilation.

- Oberes Druckniveau** wird mit der **niederfrequenten Jet-Ventilation** erzeugt. **Einstellung des Oberen Druckniveaus** mit dem Abstrahlrdruck. Das Jet-Gas kommt mit einem Druck von z. B. 1 Bar aus der Jet-Düse, hat nach wenigen cm Gasfluss im Tubus jedoch nur noch einen Druck von mbar. Mit ihm wird ein ausreichendes Tidalvolumen geschaffen und vor allem die CO_2 -Elimination gesteuert. Hohes niederfrequentes Druckniveau bedeutet hohes Tidalvolumen und damit niedriges paCO_2 .
 - Als Frequenz der niederfrequenten Jet-Ventilation wird zunächst dieselbe Atemfrequenz genommen, wie sie unter einer konventionellen Beatmung war.
 - Das I:E-Verhältnis der Jet-Ventilation kann mit Variation des I:E-Verhältnisses der niederfrequenten Jet-Ventilation eingestellt werden, z. B. I:E-ratio der NF-Jet-Ventilation 1:1.

2. Unteres Druckplateau wird durch die **hochfrequente Jet-Ventilation** erzeugt und bedingt ein **pulsierendes PEEP-Niveau**. **Einstellung des unteren Druckniveaus-PEEP** mit dem Abstrahl Druck des hochfrequenten Jet-Gases

- Die Höhe des unteren Druckplateaus soll zunächst dem vor der Jet-Ventilation bestehenden PEEP entsprechen. Die dabei verwendete Jet-Frequenz soll zwischen 500–600 Impulsen/min liegen.
- Die I:E ratio des hochfrequenten Jet-Einzelimpulses kann ebenfalls eingestellt werden, z.B. Beginn mit I:E ratio von 1:1
- Die inspiratorische Sauerstoffkonzentration wird zunächst wie unter konventioneller Beatmung eingestellt.
- Befeuchtung: Flüssigkeitszufuhr – additiv zur herkömmlichen Befeuchtung über blaue Jet-Adapter-Düse 20–40 ml/h
- Broncholytika

Inwieweit technische Neuentwicklungen wie die des obig beschriebenen elektronischen Hochfrequenzrespirators einen Beitrag in der Therapie der respiratorischen Insuffizienz leisten können, kann jedoch derzeit nicht gesagt werden.

10.5.16. KOMPLIKATIONEN DER JET-VENTILATION

Barotrauma: lässt sich bei Verwendung einer Druckbegrenzung vermeiden und sollte nicht auftreten

Austrocknung der Trachealschleimhaut: Das ist derzeit das relevanteste Problem. Vermeidung durch regelmäßige Bronchoskopien und additive Gabe von Mukolytika, wenn notwendig.

Auto PEEP: Es kann wie auch unter konventioneller Beatmung unter der Hochfrequenzbeatmung zur Ausbildung eines intrinsischen PEEP (Wilson et al., 1984) kommen. Dennoch sollten größere PEEP Erhöhungen mit einer intratrachealen Druckmessung feststellbar sein.

Nachteil: kein routinemäßiges Monitoring des Tidalvolumens vorhanden

10.5.17. BEFEUCHTUNG UND JET-VENTILATION

Ein suffiziente Anfeuchtung und Erwärmung des Atemgases ist für eine maschinelle Beatmung von wesentlicher Bedeutung. Als Zielwerte werden eine Temperatur von 32 Grad und eine relative Feuchtigkeit von 80 % angesehen (Roth, 1993). Als optimaler Feuchtigkeitsgehalt der Inspirationsluft werden Werte bis 44 mg/l angesehen (Williams et al., 1996, Christiansen et al., 1998).

I. Anfeuchtung und Erwärmung bei Jet Beatmung erfolgt über BIAS-FLOW unter Verwendung herkömmlicher Befeuchtungssysteme. Als Befeuchtungssysteme eignen sich aktive Befeuchtungssysteme ohne oder mit beheizbaren Beatmungsschläuchen (z. B. Fisher & Paykel, Laborex SCT 300).

1. Fisher und Paykel®
2. Dräger-Aquapor®
3. **Zusätzliche Flüssigkeitsverabreichung** über Jet-Düse 10–30 ml/h bei Verwendung des Jet-Adapters

II. Additive Maßnahmen

– **Sekretolytika**

Ambroxol – MUCOSOLVAN®

Sekretolytische Wirkung

Sekretomotorische Wirkung – Aktivierung des Flimmerepithels

Stimulation der Surfactantbildung

Dosierung: 3 × 15 mg

– **Mukolytika**

Acetylcystein – ACETYLCYSTEIN®

Verminderung der Schleimsekretion durch

Spaltung der Disulfidbrücken

Dosierung: Granulat 2 × 1 Beutel

MUCOBENE® Dosierung: 3 × 400 mg oral bzw. Sonde

Mesna – MISTABRON®

Spaltung der Disulfidbrücken

Dosierung: 4–6 Ampullen (600 mg) ad 1 Liter

Befeuchtung

– **Sekretomotorica**

Anregung der Tätigkeit der Zilien

Methylxanthine: Theophyllin – EUPHYLLIN®:
Möglicherweise Erhöhung der bronchialen Transportgeschwindigkeit an der Schleimhautoberfläche zur Elimination von Sekret
Dosierung: 1 mg/kg KG/h mit Perfusor
– **β-Sympathomimetica**
Salbutamol – SULTANOL®
Fenoterol – BERODUAL®
Bronchialerweiternde wirksame Kombination:
Parasympatholyticum – Ipratropiumbromid sowie β2 Sympathomimeticum – Fenoterol
Dosierung: z. B. 4 × 2 Hübe

β2-Agonisten wird eine günstige Wirkung (Perkins GD et al., 2004) im Entzündungsgeschehen bei einem ARDS (Verminderung der Sequestration von Neutrophilen, Beschleunigung der alveolären Flüssigkeitsclearance, Erhöhung der Sekretion von Surfactant) zugeschrieben. Dennoch liegt auch eine Beschreibung über die Entwicklung eines Lungenödems (Russi et al., 1988) unter der kontinuierlichen Therapie einer Tokolyse mit β-Mimetica vor.

Bei Patienten mit ARDS konnte Abnahme von Atemwegspitzendruck, Plateaudruck sowie des Atemwegswiderstandes erzielt werden (Morina et al., 1997).

– **Antiphlogistica**
Budesonid – PULMICORT®
Ist ein inhalatives Glukokortikoid, lokaler entzündungshemmender Effekt
Dosierung 4 × 1 Atemhub

Bei der Jet-Ventilation sollte nach 24 Stunden eine Kontrolle der Trachealschleimhaut durchgeführt werden, um frühzeitig Schleimhautveränderungen, die durch eine zu geringe Befeuchtung bedingt sind, zu verhindern. Danach weitere Kontrollen der Befeuchtung durch Bronchoskopien in größeren Zeitabständen.

10.5.18. MECHANISMEN DES GASAUSTAUSCHES UNTER JET-VENTILATION

Bei der Jet-Ventilation werden kleine Gasvolumina mit hoher Frequenz von einer Düse über den Endotrachealtubus in die Trachea appliziert. Wird nur

ein Einzelimpuls des Jet-Gas-Volumens abgegeben, dann gelangt das Gasvolumen höchstens einige Trachealdurchmesser in die Trachea; aber durch die periodische kontinuierliche Abgabe eine Jet-Impulses mit hoher Frequenz wird das Gasvolumen kontinuierlich bis in die Alveolen transportiert. Dieser Gastransport ist begleitet von einer Interaktion zwischen Konvektion und molekularer Diffusion innerhalb der Atemwege.

Der konvektive Teil des Gasbewegung setzt sich aus zwei Teilen zusammen: so besteht erstens ein turbulent konvektiver Gasaustausch mit der Atmosphäre verursacht durch den Jet in der Trachea und zweitens eine konvektive Strömungsbewegung entlang der Atemwege gesteuert durch eine Interaktion zwischen dem Jet und einer expandierenden und kontrahierenden Bewegung der Atemwege, verursacht durch die Compliance der Lunge (Scherer et al., 1989). In den peripheren Atemwegen besteht ein pulsierender bidirektionaler koaxialer Gasfluss sowie eine verstärkte konvektive Dispersion die so genannte „augmented diffusion“, die um ein vielfaches größer ist als die normale molekulare Diffusion. Unter Anwendung der superponierten Hochfrequenz-Jet-Ventilation dürfte neben gesteigerten Gasaustauschmechanismen jedoch ein rasches Rekrutment von minderbelüfteten abhängigen Lungeanarealen ursächlich an der oft feststellbaren raschen Verbesserung des pulmonalen Gasaustausches beteiligt sein, wie es mittels einer computertomographischer Studie (Kraincuk, 2003) gezeigt werden konnte. Wobei der pulsatilen Gasbewegung offensichtlich eine wichtige Rolle zuzukommen scheint.

10.5.19. HOCHFREQUENZOSZILLATION – HIGH FREQUENCY OSCILLATORY VENTILATION – HFO

Die Hochfrequenzoszillation unterscheidet sich von der Hochfrequenz-Jet-Ventilation, dass sowohl neben der Inspiration auch die Expiration aktiv ist, die Tidalvolumina kleiner sind als bei einer combined HFJV (meist unter 150 ml), der möglich anwendbare Frequenzbereich erstreckt sich bis 15 Hz (meist liegt er bei 10 Hz ähnlich der Jet-Ventilation).

10.5.20. KLINISCHE ANWENDUNG DER HOCHFREQUENZOSZILLATION

Zur Verfügung steht für Erwachsene der Hochfrequenzrespirator **Sensor-Medics 3100B** (Sensor-medics Corporation, Yorba Linda, CA, USA) Es handelt sich um ein elektronisch betriebenes Beatmungsgerät. Eine membranverschlossene Kolbenpumpe erzeugt Oszillationen, die Rückwärtsbewegung der Membran bewirkt eine aktive Expiration (Abb. 56). Vom Hersteller wurde nun eine Gerätetype (B) geschaffen, die nun auch für die Oszillation Erwachsener geeignet sein soll (Abb. 57).

Befeuchtung unter Hochfrequenzoszillation: Durchführung mit einem herkömmlichen Befeuchtungssystem

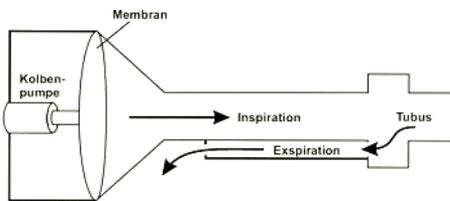


Abb. 56. Schematische Darstellung der Applikation des Oszillationsgases bei einer Hochfrequenzoszillation

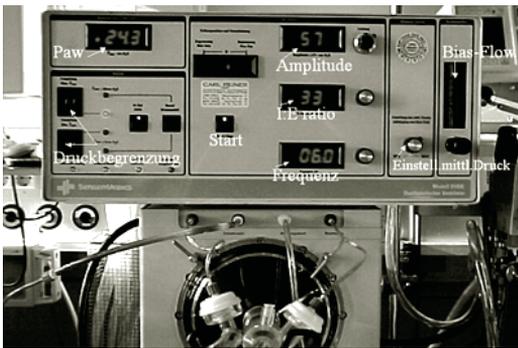


Abb. 57. Hochfrequenzoszillator mit einer digitalen Anzeige für den mittleren Atemwegsdruck (Paw), die Amplitude, die I:E Ratio, die Oszillationsfrequenz und den mittleren Atemwegsdruck. Des Weiteren besitzt das Gerät eine elektronische Druckbegrenzung für den oberen und unteren mittleren Atemwegsdruck

Einstellung – Beginn der Oszillation

Vor Beginn Registrierung des **paw** unter **konventioneller Beatmung**

Ersteinstellung bei einem 70-kg-Patienten
Einstellung:

1. des Bias-Flow auf 40 l/min
2. der Inspirationszeit auf 33 %
3. des paw 5 cm höher als unter konventioneller Beatmung
4. von δP auf 55 cm/ H₂O
5. Einstellung der elektronischen Druckbegrenzung für den oberen und unteren mittleren Atemwegsdruck.
6. Zunächst Prüfung der Funktionstüchtigkeit des Gerätes an der Probelung, danach **Beginn** der Oszillation mit dieser Einstellung.

Klinisch sollte die Beatmung effektiv sein, wenn die am Thorax erkennbaren Oszillationsschwankungen sich bis in die Leiste ausbreiten

1. **Kontrolle der Beatmungsgase** nach 30 min
2. **Registrierung der Hämodynamik:** Durch die Erhöhung des intrathorakalen Druckes kann es zu einer Verschlechterung der Hämodynamik kommen.

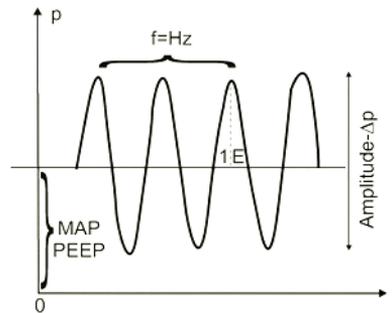


Abb. 58. Folgende **Parameter** können am Gerät variabel eingestellt werden:

Oszillationsfrequenz:

3–15 = Hz

Inspirationszeit (I:E) des einzelnen Atemzyklus in %:
33–50 %

Mittlere Atemwegsdruck (MAP – Paw = PEEP):

3–55 cm H₂O

Oszillationdruck – Amplitude – δP :

bis 10 cm H₂O

Bias Flow: 0–60 l/min

Einstellung des Gerätes bezüglich CO₂-Elimination bzw. Oxygenierung

Ziel – CO₂-Elimination:

Verringerung der Oszillationsfrequenz

Verminderung der Inspirationszeit

Erhöhung von δP – Haemodynamik?

Ziel – Verbesserung der Oxygenierung:

Erhöhung der Oszillationsfrequenz

Erhöhung von δP

Verlängerung der Inspirationszeit

Mögliche Komplikationen und Grenzen: Bei Anwendung der HFO in der Neonatologie wurden oft nur geringe Auswirkungen (Guettierrez et al., Luecke et al.) auf die Hämodynamik beschrieben. Jedoch konnte Simma et al. 2000 zeigen, dass bei Anwendung eines p_{aw} , der höher ist, als unter CMV-Beatmung eine Abnahme des linksventrikulären CO zu verzeichnen ist. Auch beim Erwachsenen kann es bei einem kontinuierlich erhöhten mittleren Atemwegsdruck durch eine Reduzierung der Vorlast zu einem Blutdruckabfall kommen. Daher sollte eine ausreichende Volumenfüllung vorhanden sein. Unter Umständen muss daher die Beatmung zunächst noch unterbrochen werden und eine Kreislaufstabilisierung (Volumen-Katecholamine) durchgeführt werden (Abb. 59).

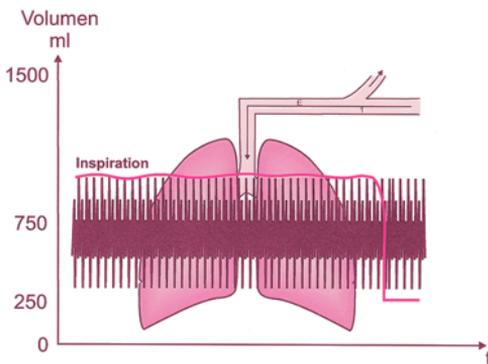


Abb. 59. Verlauf des Lungenvolumens unter Hochfrequenzoszillation am Lungensimulator. Im Gegensatz zu einem konventionellen Atemmuster mit Expirationsphase (Volumensabnahme – rote Kurve) zeigt sich ein pulsierendes anhaltendes Inspirationsplateau

10.6. EXTRAKORPORALER GASAUSTAUSCH

Terminologie extrakorporaler Kreislaufunterstützungs- bzw. Lungenunterstützungsverfahren:

ECMO – Die Langzeitanwendung der aus der Cardiochirurgie bekannten Herz-Lungen-Maschine als veno-arterielles Verfahren für einen respiratorischen Support wird als ECMO (Extracorporeal Membrane Oxygenation), als **ECLA** (Extracorporeal Lung Assist) und unter der Anwendung als venovenöses Verfahren als **ECCO₂R** (Extracorporeal CO₂ Removal) bezeichnet

ECLS – Extracorporeal Life Support ist ein gebräuchliches Synonym für die ECMO und deutet auf eine verlängerte extrakorporale Zirkulation mittels maschineller Hilfe hin.

ECLA – extrakorporale Lungenunterstützung: Venovenöses (Bypass-)Verfahren unter Verwendung einer Pumpe

AV-ECLA (av-p ECLA) – pumpenlose arterio-venöse Lungenassistenz, **PECLA** – Pumpless Extra Corporeal Lung Assist

LSS – (Life-Support-System) bei Herz- und Lungenversagen

IVOX – intravenöse Membranoxygenierung

10.6.1. EXTRACORPORALE MEMBRANOXYGENIERUNG (ECMO)

ECMO-Systeme werden an vielen Zentren als mechanische Kreislaufunterstützung zur Aufrechterhaltung einer systemischen Zirkulation bei Patienten mit konservativ medikamentös nicht beherrschbarem kardiogenem Schock oder nach einem peritriertem Herz-Kreislauf-Stillstand oder perioperativ bei Myokardversagen als vorübergehende therapeutische Hilfe eingesetzt. Die zur notfallmäßigen Kreislaufunterstützung zur Verwendung kommenden ECMO Systeme sind meist eine Modifikation der operativen Herz-Lungen-Maschine. So kommen ein veno-arterieller Bypass zur Anwendung, wobei der Anschluss jedoch nicht über zentrale Gefäße und Sternotomie, sondern über periphere Gefäßzüge erfolgt.

≡ Selektionskriterien

Für das Management einer schweren respiratorischen Insuffizienz besteht ein meist standardisier-

ter Algorithmus, der von den jeweiligen Zentren jedoch meist eine individuelle Modifikation aufweist. Wenn jedoch in diesem bestehendem Algorithmus keine Verbesserung der Oxygenierung zu erzielen ist, wird die ECLS in Gang gesetzt. Mit zunehmender Erfahrung konnten in den Anfängen bestehende Kontraindikationen jedoch als Indikationen angesehen werden. So wurde das Alterslimit von manchen Anwendern auf bis zu 70 Jahre angehoben, die Tage der zuvor bestehenden maschinellen Beatmung in den USA von 7 auf 10 erhöht und eine schwere Sepsis wird nicht mehr als Kontraindikation angesehen. Indikationen sind primäre Lungenschädigungen wie ARDS-Formen unterschiedlicher Genese, wobei Anwender (wie Kolla et al., 1997; Lewandowski et al., 1997) größere Patientenzahlen mit einer Überlebensrate von über 50 % aufwiesen, des Weiteren schwere bakterielle als auch virale Pneumonien (Vida et al., 2005) als auch sekundäre Lungenschädigungen, die nach einem Trauma, einer Pankreatitis, nach systemischer Erkrankung mit Lungenbeteiligung (Loscar et al., 1997) nach einer chemischen Pneumonitis sowie einer Sepsis auftreten können. Zur Anwendung kommt sie auch bei Transplantations-Empfängern unmittelbar postoperativ nach einer Lungentransplantation als auch nach herzchirurgischen Eingriffen. Ebenso ist der frühzeitige Beginn mit anschließenden mobilem inter-hospitalen Transfer an ein ECMO Zentrum beschrieben (Rossaint et al., 1997; Linden, 2001). Die Anwendung extrakorporaler Oxygenierungsverfahren stellt eine notwendige Therapieoption (Kopp et al., 2004, Henzler et al., 2004) bei schwerster respiratorischer Insuffizienz dar, die mit der laufenden Weiterentwicklung (Bartlett, 2005, Bensberg et al., 2005) einschließlich der Entwicklung kleinerer und einfacherer Systeme den Einsatzbereich erweitert. Betreffend die gesundheitsbezogene Lebensqualität (Stoll et al., 1998) zeigt es sich, dass Patienten nach einem Langzeitüberleben der ECMO eine zufriedenstellende Lebensqualität erreichen.

≡ EINSCHLUSSKRITERIEN

Slow-entry-Kriterien nach konventioneller Beatmung von 24–96 Stunden

Oxygenierungsindex < 150 mm Hg mit PEEP > 5 mbar

Compliance < 30 ml/mbar

pulmonaler Shunt > 30 %

Fast-entry-Kriterien bei akuter Hypoxie

$\text{PaO}_2 < 50$ mm Hg bei Beatmung mit FIO_2 von 100 % und PEEP > 5 mbar über 2 Stunden

Grundprinzip: Venöses Blut (Abb. 60) wird mittels einer Pumpe (Roller, Zentrifugalpumpe) durch einen heparinbeschichteten Hohlfaseroxygenator gepumpt. Beim Durchfluss des Blutes durch den Oxygenator wird das CO_2 aus dem venösen Blut entfernt (Steuerung der CO_2 -Elimination mit dem Frischgasflow) und gleichzeitig oxygeniert (Steuerung der Oxygenierung mit FIO_2 -Mischer). Der Rückfluss des oxygenierten und wiedererwärmten Blutes kann entweder arteriell oder venös erfolgen. Zur Verwendung kommen Systeme zur Kurzzeitanwendung bzw. zur Langzeitanwendung.

10.6.2. TECHNISCHER AUFBAU: I. SCHALTPULT – KONSOLE II. BLUTPUMPE III. OXYGENATOR

– I. SCHALTPULT – KONSOLE

Das Schaltpult (Abb. 61) dient der Steuerung des Blutflusses über die Drehzahleinstellung des Pumpenkopfes sowie der Festlegung von Alarmgrenzen.

– II. BLUTPUMPE

Bei der extrakorporalen Zirkulation stehen zwei unterschiedliche Blutpumpen zur Verfügung: Rollerpumpe bzw. Zentrifugalpumpe.

≡ ROLLERPUMPE

Bei der Rollerpumpe wird der Pumpenschlauch durch die rotierenden Rollen zusammengedrückt und wieder entfaltet, sodass das im Schlauch befindliche Blut kontinuierlich weiterbefördert wird. Es wird ein nicht pulsatile Blutfluss erzeugt, ein pulsatile Flow ist jedoch möglich.

≡ ZENTRIFUGALPUMPE

Die Pumpe besteht aus einem Pumpenkopf (Abb. 62a) und einer externen Antriebseinheit (Abb. 62b). Der Antrieb erfolgt elektromechanisch.

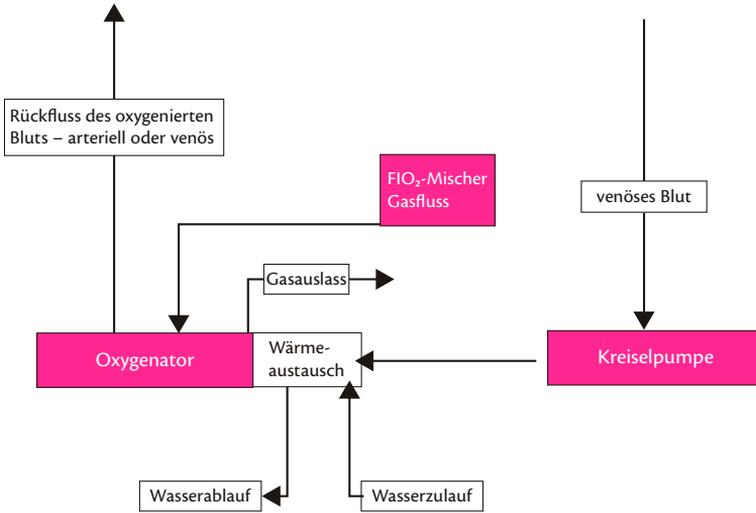


Abb. 60. Schematische Darstellung des Aufbaues einer extrakorporalen Membranoxygenierung (z. B. Fa. Medtronic Austria GmbH)

Bei der Zentrifugalpumpe wird das Blut durch einen zentralen axialen Einlass über sich drehende Hohlkegel geleitet, sodass es in eine zirkuläre Bewegung versetzt tangential abströmt. Es wird durch die aufgenommene Energie und die Zentrifugalkraft ein gerichteter Fluss in Richtung des Ausflusses erzeugt. Es entsteht ein nichtpulsatiler Fluss, wobei der am Auslass entstehende Druck direkt proportional der Umdrehungszahl ist. Die Zentrifugalpumpe ist nicht okklusiv.

— III. OXYGENATOR

Typen:

- Filmoxygenator: Blut in Gasphase, erster Sieb-Oxygenator
- Blasenoxigenatoren: Gas in Blutphase – kaum bzw. nicht mehr in Verwendung
- **Membranoxygenatoren:** Gas und Blut sind durch eine mikroporöse Membran getrennt (Abb 63a).
- **Diffusionsmembranoxygenator:** Gasaustausch durch molekulare Diffusion

Membranoxygenatoren:

Sie bestehen aus **mikroporösem** Polypropylen, wobei der Gasaustausch entweder über eine **Plattenmembran** oder eine Kunststoffkapillarmembran – **Hohlfasermembran** erfolgt. Der Gasfluss erfolgt bei ihr in der Kapillare, der Blutstrom zirkuliert an ihrer Außenseite. Der Gasaustausch findet durch eine semipermeable Membran statt.

Diese industriellen Entwicklungen ermöglichen z. B. die Verwendung eines mit kovalent gebundenem Heparin beschichteten **mikroporösen Hohlfaser-Kapillaroxygenators** aus Polypropylen (Fa. Medtronic®).

Vorteil: bessere Gasaustauschleistung bei reduzierter Oberfläche des extrakorporalen Systems

- Stoppuhr 1
- Batteriezustand
- Hauptschalter
- Anzeigentest
- Druckkalibrierung
- Int./ext Antrieb
- 5 / 10 L Skala
- Netzalarm

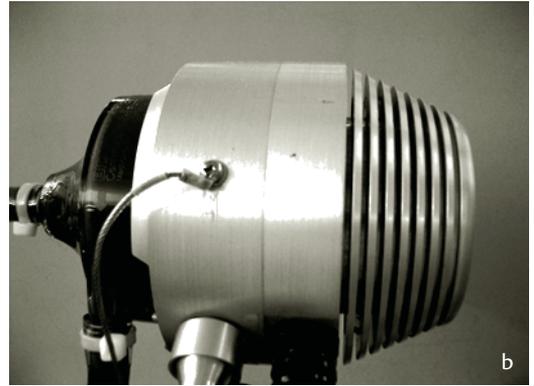


- Stoppuhr 2
- Umdrehung / min
- Liter / min
- Regler für U / min
- Druck
- Flowkalibrierung
- Oberer Alarm
- Unterer Alarm
- Alarmlautstärke

Abb. 61. Darstellung des Schaltpultes für eine extrakorporale Membranoxygenierung. Es besteht die Möglichkeit eines internen oder externen Antriebes (Fa. Medtronic Austria GmbH)

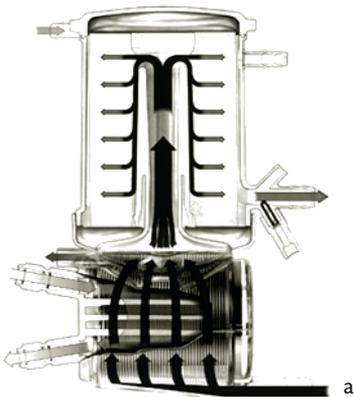


a

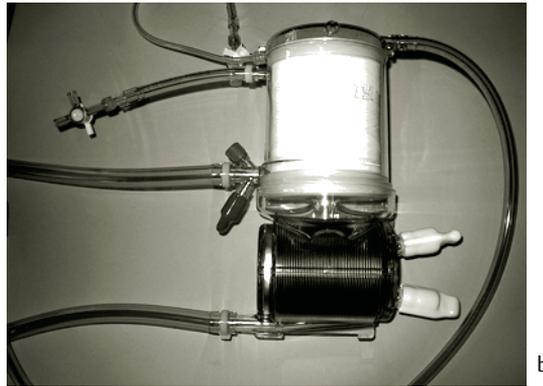


b

Abb. 62. (a) – Pumpenkopf und (b) – Externe Antriebseinheit mit aufgesetztem Pumpenkopf (Fa. Medtronic Austria GmbH)



a



b

Abb. 63. (a) Membranoxygenator mit integriertem Wärmeaustauscher-Blutfluss, klinische Einheit (b)

Kovalente Bindung von Heparin mit der Möglichkeit der Verminderung der notwendigen Dosis einer systemischen Antikoagulation.

≡ WÄRMEAUSTAUSCHER

Wärmeaustauscher sind in den Membranoxygenator integriert (Abb. 63b). Es handelt sich um ein Zweikammersystem, bei welchem eine Kammer mit Blut und die zweite Kammer mit erwärmten Wasser durchspült wird, oder der Wärmeaustauscher ist in die Oxygenationskammer integriert. Es sind neben den Oxygenationskapillaren Wärmeaustauschkapillaren aus Polyethylen kreuzförmig angeordnet.

10.6.3. FORMEN DER EXTRAKORPORALEN MEMBRANOXYGENIERUNG-

ECMO-ANSCHLUSS

Der Anschluss an die ECMO (Tabelle 13a) kann veno-arteriell, veno-venös oder arterio-venös erfolgen. Beim Erwachsenen wird überwiegend eine veno-arterielle ECMO (z. B. V. jugularis interna mit A. femoralis) durchgeführt.

Der venovenöse-femoro-atriale Blutfluss (Rich et al., 1998) ermöglicht einen höheren extrakorporalen Flow sowie eine höhere gemischtvenöse pulmona-arterielle Sättigung als ein venovenöser atrio-femorale Bypass.

Tabelle 13a.

Veno-arterielle ECMO	
Kanülierung	V. jugularis interna (V. femoralis) mit A. femoralis (A. carotis communis dext) A. Brachialis + distale Kanüle für distale Perfusion
Organunterstützung	effiziente Oxygenierung u. CO ₂ -Elimination Kreislaufunterstützung
Systemische Perfusion	abhängig vom ECMO-Flow sowie vorhandenem HZV
Anwendungsdauer	einige Tage
Veno-venöse ECMO	
Kanülierung	V. jugularis interna mit V. femoralis dext
Organunterstützung	effiziente CO ₂ -Elimination, Oxygenierung keine Kreislaufunterstützung
Systemische Perfusion	abhängig vom bestehenden HZV
Anwendungsdauer	bis Wochen
Antikoagulation	unmittelbar postop. keine Antikoagulation notwendig, da die Membranen heparinbeschichtet sind, danach Heparinisierung mit PTT-Zielwert 65 +/- 5 %
Arterio-venöse ECMO	
Kanülierung	A. femoralis mit V. femoralis ohne Pumpe
Organunterstützung	mäßige CO ₂ -Elimination, mäßige Oxygenierung
Systemische Perfusion	abhängig vom bestehenden HZV
Anwendungsdauer	einige Tage

Tabelle 13b.

Komplikationen		ganversagen, eine Blutung, ein schweres SHT III mit intrazerebraler Blutung und Kontusionen. Eine heparininduzierte Thrombozytopenie (HIT II) ist keine absolute Kontraindikation, da auf andere Substanzgruppen, z. B. Lepirudin, zurückgegriffen werden kann.
Patientenbezogene	Technische	
Blutungen	Pumpen-Fehlfunktion	
Diffus oder aus Punktionsstellen	Kanülen-Fehllage	
Intrazerebrale Blutung	Schlauchruptur	
Thromboembolische Ereignisse	Probleme bei Dekanülierung	
Akutes Nierenversagen	Plasmaleakage	
Infektionen		

KONTRAINDIKATIONEN

Als absolute **Kontraindikation** gelten: Irreversible zerebrale Schädigung, Terminalstadium einer malignen Erkrankung, ein fortgeschrittenes Multior-

ANTIKOAGULATION

Zur Verwendung kommen heparinbeschichtete Oberflächen von Kathetern, Schläuchen Pumpenköpfen und Oxygenatoren. Es kann auf eine Vollheparinisierung verzichtet werden, wodurch die Rate an Blutungskomplikationen vermindert wird. Zur systemischen Heparinisierung wird eine Dosis von 150–220 IU/kg/die Heparin empfohlen mit dem Ziel einer „activated clotting time“ (ACT) von 120–150 s.

Oxygenatorkriterien

Kriterien für Membranoxygenatoren: Membranaufbau, Beschichtung, Oberfläche

Hersteller	Modell	Faser/ Membran	Beschichtung	MOF (m ²)
Medtronic	Affinity	Polypropylen	AOThel	2,5
Medtronic	Affinity NTCB511	Polypropylen	Carmeda	2,5
Maquet	Quadrox	Polypropylen	Safeline	2,5

PRIMING

Die Auffüllung des ECMO-Kreislaufes kann mit kristallinen Lösungen oder mit Erythrozytenkonzentraten bzw. mit Frischplasma vorgenommen werden, danach erfolgt die Konnektion mit den Kanülen. Das gesamte Primingvolumen beträgt ca. 850 ml.

KANÜLIERUNG

Die Kanülierung kann entweder perkutan in Seldinger-Technik erfolgen oder durch operative Implantierung. Der Durchmesser der Kanülen beträgt 23–28 French (Abb. 64 und 65).

BETRIEB

Während der ECMO wird ein Blutfluss von 30–50 % des HZV angestrebt. Den Oxygenatoren wird primär reiner Sauerstoff zugeführt, sodass ein maximaler Sauerstofftransport über die ECMO erfolgt. Nach Erholung der Lunge mit entsprechender Besserung wird der Gasfluss als auch Pumpenfluss schrittweise vermindert. Abschließend wird bei ausgeschalteten Gasfluss über die Oxygenatoren ein Auslassversuch durchgeführt. Erst danach erfolgt die Entfernung der Kanülen.

KOMPLIKATIONEN DER ECMO

Bei den möglichen Komplikationen (Tabelle 13b) können zwischen patientenbezogenen und technischen Komplikationen unterschieden werden.

10.6.4. EXTRAKORPORALE CO₂-ELIMINATION (ECCO₂-R)

Dieses Verfahren wurde als extracorporale CO₂-Elimination (extracorporeal CO₂-removal, ECCO₂-R) bezeichnet, da primär die Kohlendioxidelimination und nicht die Oxygenierung im Vordergrund stand. Es wird als venovenöses Verfahren angewendet. Das CO₂ wird über eine extracorporale Membran eliminiert. 30–40 % des HZV werden venös über eine Rollerpumpe der Membran zugeführt und venös wieder rückgeführt.

In Kombination mit einer niedrigfrequenten Beatmung (low frequency pressure ventilation, LFPPV) wird diese Technik als **ECCO₂-R-LFPPV** bezeichnet. Die Lunge wird dabei ruhiggestellt. Es erfolgt lediglich eine niedrigfrequente Überdruckbeatmung mit 4–8 Atemhüben/min mit einem Spitzendruck von 30 cm H₂O bei einem hohen PEEP von ca. 20 cm H₂O. Über einen Katheter erfolgt durch einen Tubus eine kontinuierliche O₂-Insufflation von 1 l/min.

AVCO₂-R (arteriovenous CO₂-removal) ist die Anwendung einer von (Zwischenberger et al., 1999) entwickelten arteriovenösen Technik zur extracorporalen CO₂-Elimination unter Verwendung eines weiterentwickelten Oxygenators.



Abb. 64. Distale Kanüle Länge 10 cm, Durchmesser 8 Fr röntgendicht, heparinbeschichtet, knickgeschützt



Abb. 65. Arterielle Kanüle 18 cm Länge, Durchmesser 17–23 Fr. Venöse Kanüle 17–23 Fr, Durchmesser Länge 50 cm

10.6.5. INTRAVENÖSE MEMBRAN-OXYGENIERUNG (IVOX)

Ein intravenöser Membranoxygenator, der aus 1000 Hohlfasern besteht, wird über die Vena femoralis, V. Cava inferior in die V. cava superior bis zum rechten Vorhof vorgeschoben. Es wird reiner Sauerstoff durch diese Hohlfasern geleitet. Die Größe der Gasaustauschfläche ist dennoch gering. O₂-Transferate von 60 ml/min Sauerstoff und 70 ml/min CO₂.

Nachteile: geringer Gasaustausch, Vollheparinisierung notwendig – Blutung.

10.6.6. LIQUIDVENTILATION – FLÜSSIGKEITSBEATMUNG

Perfluorkarbon:

Substanzbezogene Eigenschaften:

Ist eine farblose, geruchslose Flüssigkeit, die aus einem Kohlenstoffgerüst besteht, welches mit einem Bromatom und sonst vollständig mit Fluoratomen substituiert ist. Es handelt sich um eine biologisch inerte Flüssigkeit, die nicht metabolisiert wird. Weitere Eigenschaften sind: geringer Dampfdruck, hohe physikalische Löslichkeit von Sauerstoff, hohes spezifisches Gewicht.

Medizinische Eigenschaften:

Röntgendichte Substanz – früher Röntgenkontrastmittel – radiologische Diagnostik nach pulmonaler Applikation nicht möglich

Pulmonale Effekte: Rekrutierung kollabierter Alveolarbezirke; das schwere Perfluorkarbon gelangt nach endotrachealer Applikation in die dorsobasalen, atelektatischen Lungenareale und dehnt bzw. eröffnet diese.

Verbesserung des Gasaustausches

Verminderte Beatmungsdrucke, bedingt durch eine Verbesserung des Gasaustausches

Umverteilung des pulmonalen Blutflusses zu den ventilerten Lungenbereichen von den komprimierten Gefäßarealen

Verminderung des alveolären Flüssigkeitseinstromes
Reduktion der Oberflächenspannung sowie **Verbesserung der pulmonalen Compliance**.

Stimulation der endogenen Surfactantproduktion

Antiinflammatorische Wirkung

BEATMUNGSMETHODEN

Totale Liquidventilation – Total Liquid Ventilation-TLV: Die Lunge wird komplett mit Perfluorkarbon aufgefüllt, dann werden normale Atemzugvolumina mit niedriger Frequenz verabreicht.

Zur Zeit gibt es keine Geräte, die für den Einsatz am Menschen zugelassen sind.

Partielle Liquidventilation – Partial Liquid Ventilation – PVL: Es wird die Lunge mit Perfluorkarbon in der Größenordnung der FRC (10–30 ml/kgKG) über eine Dauer von 10–30 Minuten gefüllt, durch einen Seitenport des Endotrachealtubus. Danach wird eine konventionelle Beatmung durchgeführt.

Die in die Lunge applizierte Flüssigkeit wird durch die Beatmung sowohl oxygeniert als auch CO₂ depletiert.

Soll die PVL beendet werden, wird entweder die Flüssigkeit über den Tubus abgesaugt oder man wartet, bis durch Verdampfung der größte Teil der PFC über den Expirationsschenkel verdampft ist.

PFC-Flüssigkeiten sind in geringem Ausmaß fettlöslich. Kleine Mengen von PFC diffundieren bei der Flüssigkeitsbeatmung aus der Lunge in das Blut und führen zu einer Anreicherung in Blutfetten und Organen in Abhängigkeit von deren Fettgehalt.

PFC-Flüssigkeiten nehmen nicht am körpereigenem Stoffwechsel teil und werden über die Lunge durch Abatmung wieder ausgeschieden. Ein kleiner Anteil verdampft auch über die Haut.

INHALATION VON PERFLUOROKARBON

Verdampfung von Perfluorokarbon über einen herkömmlichen Vapor mit einer Konzentration von 2–18 Vol%

10.7. ADDITIVE MASSNAHMEN BEI RESPIRATORISCHER INSUFFIZIENZ

10.7.1. DEHYDRATATION

Restriktion von Flüssigkeit – knappe – **negative Bilanz**
Einsatz der **Hämofiltration** zur besseren Steuerung des Flüssigkeitsentzuges

Flüssigkeitsaustausch im Gewebe

In der Lunge besteht ein dynamisches Gleichgewicht des Flüssigkeitsaustausches zwischen Kapillare und Gewebe, welches durch das Starling-Gesetz beschrieben wird.

$$Q_t = K [(P_c - P_i) - s (\pi_{pl} - \pi_{IF})]$$

Q_t = Transmembranöser Netto-Flüssigkeitsstrom

K Filtrations (Permeabilitäts) Koeffizient

P_c Hydrostatischer Druck in Kapillare

P_i Hydrostatischer Druck im Interstitium

π_{pl} = Onkotischer Druck des Plasmas

π_{IF} = Onkotischer Druck des Interstitiums

σ = Reflexionskoeffizient ist ein Maß für die Permeabilität der Membran für ein Makromolekül

s = 1 die Membran ist für das Makromolekül völlig impermeabel

s = 0 die Membran ist vollständig permeabel

In der gesunden Lunge ist der Reflexionskoeffizient für Albumin ~ 0,6 für Plasmaproteine ~ 0,8

Eine negative Flüssigkeitsbilanz führt zu einer Abnahme des PCWP und Abnahme des Herzzeitvolumens. Dadurch kommt es zu einer Verminderung des mikrovaskulären Druckes und durch das vasculäre Derekrutment **nimmt das Permeabilitäts-Oberflächen Produkt ab.**

Beim Vorliegen einer Permeabilitätstörung ist das Ausmaß des Herzzeitvolumens von Bedeutung für das Ausmaß einer Flüssigkeitsfiltration in das Lungeninterstitium.

Bei einer Zunahme des Herzzeitvolumens steigt der mikrovaskuläre Druck, gleichzeitig kommt es zu einer Rekrutierung von bis dahin nicht oder kaum perfundierten Gefäßen. Damit kommt es zu einer Zunahme von Kapillaroberfläche über die Flüssigkeit filtriert wird.

Das so genannte Permeabilitäts-Oberflächenprodukt steigt.

Bei einem Anstieg des HZV kommt es somit durch Rekrutierung von Gefäßen und der damit einhergehenden Vergrößerung des Gefäßquerschnittes zu einem Abfall des postkapillären Gefäßwiderstandes der gesamten Lunge, wobei dennoch die transvaskuläre Flüssigkeitsfiltration zunehmen kann.

Dehydratation – Gefahren:

Akutes Nierenversagen durch eine extreme Hypovolämie

Splanchnikusischämie

Vermeidung einer extremen Hypovolämie: akutes Nierenversagen

Splanchnikusischämie

Hypovolämie bedingt eine Freisetzung vasoaktiver Mediatoren. Im Tierexperiment führt Volumenmangel zu Translokation von Bakterien und Endotoxinfreisetzung aus dem Darmlumen in den Intraavasalarraum und zu gesteigerter Freisetzung von TNF- α .

10.7.2. KINETISCHE THERAPIE

Die Kinetische Therapie ist eine Lagerungstherapie mit dem Ziel einer Verbesserung der Lungenfunktion und damit des pulmonalen Gasaustausches. Zahlreiche Arbeiten beweisen die Effektivität dieser Maßnahmen (Langer et al., 1988, Hörman et al., 1993, Lamm et al., 1994, Stiletto et al., 2000, Koutsoukou, 2005).

a. Seitenlagerung

b. Bauchlagerung – Down with the good lung

c. Kontinuierliches automatisches Schwenken

Wirkung der Bauchlagerung: Eröffnung dorsobasaler Minderbelüftungen, Atelektasen. Dadurch kommt es zu einer Zunahme des alveolären Rekrutments mit nachfolgenden funktionellen Veränderungen wie Zunahme der FRC, Abnahme des intrapulmonalen Rechts-Links-Shunt, Verbesserung der Oxygenierung

Dauer der Bauchlage: Zeitmäßig (8–12 bis max. 24 h) solange es nicht wieder zu einer Verschlechterung des Gasaustausches kommt. Limitierend sind auftretende Hautschäden.

Kontraindikation:

Schädel-Hirn-Trauma mit Hirndruckproblematik

Instabile Wirbelsäule

Kreislaufschock

Offenes Sternum, offenes Abdomen

Schwere Herzrhythmusstörungen

10.7.3. MEDIKAMENTÖSE BEHANDLUNGSKONZEPTE DES ARDS

– SURFAKTANT

Gebildet wird der Surfactant von den Alveolarzellen Typ II. Er bildet einen Film auf der Alveolaroberfläche. Er ist ein Phospholipid mit einem Lipidanteil von 90 % und einem Proteinanteil von 10 %. Die Surfactantmoleküle besitzen zwei Pole, einen hydrophilen, der sich der Alveolarmembran anlagert und eine hydrophobe (bevorzugt Fettsäuren) der in den Alveolarraum weist. Die Funktion des Surfactant ist eine Herabsetzung der Oberflächenspannung an der Grenzfläche zwischen Alveolargewebe und Luft. Bei der Inspiration nimmt bedingt durch die Vergrößerung des Durchmessers der Alveole die Dichte der aneinanderliegenden Surfactantmoleküle ab. Die Oberflächenspannung wird erhöht. Bei der Expiration kommt es zu einer Verkleinerung des Alveolendurchmessers und damit wird die Oberflächenspannung reduziert. Die Lungendehnbarkeit wird erhöht und erleichtert somit die Lungenblähung für den nächsten Atemzug.

Der Surfactant reduziert die Oberflächenspannung, die für H_2O 70 dyn/cm ist, um das 15–20-fache (Plasma 5,5 dyn/cm).

Ein Surfactantmangel kann auftreten: im Rahmen eines ARDS, durch direkte toxische Schädigung der Alveolen, durch z. B. Inhalation toxischer Gase, Aspiration u. w.

Ein Surfactantverlust hat zur Folge:

- Anstieg der Oberflächenspannung
- Eine Atelektasenbildung
- Verminderung der Compliance
- Abfall der FRC
- Anstieg des Paw

Obwohl die Applikation des Surfactants in der Pädiatrie bereits seit langem ein etabliertes Verfahren ist, hat sich die Anwendung beim Erwachsenen nicht durchgesetzt und ist weiterhin kontroversiell. Die Gabe des Surfactant zeigt (Spragg RG et al., 2004) nur eine kurzfristige Besserung des Gasaustausches innerhalb der ersten 24 Stunden nach seiner Verabreichung sowie keine Verbesserung des Outcome. Die Problematik liegt in der notwendigen schwierigen Zerstäubung einer fetthaltigen Lösung, der Platzierung in der gesunden Lunge, der Inaktivierung in geschädigten

Alveolen (Baudouin SV 2004), der hohen Dosierung beim Erwachsenen und der damit verbundenen hohen Kosten der jeweiligen Präparate, die eine routinemäßige Applikation derzeit nicht rechtfertigen, obwohl kleine Studien auf die positiven Effekte hinweisen (Seeger et al., 1997, Günther et al., 2002, Von Kaam et al., 2004, Calkovska et al., 2005).

Therapie: verschiedene Surfactantpräparate
 EXOSURF® Dosierung: 21–43 mg/kg KG/die
 Applikation: Aerosol
 SURVANTA® Dosierung: 4 × 100 mg/kg KG/5 Tage
 Applikation: Intratracheale Bolusgabe
 VENTICUTE® Dosierung: 4 × 1 ml/kg KG/24 h
 Applikation: Intratracheale Bolusgabe
 CUROSURF® Dosierung: 200 mg/kg (2,5 ml/kg)
 Applikation: Intratracheale Installation

– PENTOXYPHYLLIN

Ist ein Phosphodiesteraseninhibitor, dessen Applikation im Tierexperiment die Aktivierung und Chemotaxis von neutrophilen Granulozyten und die Freisetzung von $TNF-\alpha$ durch Makrophagen als Antwort auf Endotoxin in der Sepsis und ALI/ARDS hemmt. Im Tiermodell eines ALI vermindert die Vorbehandlung mit Pentoxifyllin (Seear et al., 1990, Kudoh et al., 1995) die endotheliale Permeabilität und das Lungenödem. In klinischen Studien (The ARDS Clinical Trials Network 2002) konnten jedoch keine entsprechenden Ergebnisse erzielt werden, die eine gezielte Applikation von Pentoxifyllin rechtfertigen würden.

– ACETYLCYSTEIN – Antioxidans

Wurde als Antioxydans in verschiedenen Studien verwendet. Die tierexperimentell günstigen Ergebnisse (Bernard et al., 1984) konnten jedoch in klinischen Studien (Bernard et al., 1997) nicht in derselben Form bestätigt werden.

– KORTICOSTEROIDE

Keine Indikation (Steinberg et al., 2006) zur Anwendung in der akuten oder späten Phase des ARDS

– ALBUMIN

Albumin ist ein natürliches Antioxydans im Plasma. Albumin besitzt eine freie Thiolgruppe am Molekül mit der Möglichkeit einer antioxidativen Aktivität. Mehrere klinische Studien deuten darauf hin, dass ein hoher Plasmaalbuminspiegel mit hohen Thiolspiegeln im Plasma einhergeht

und daraus ein geringerer oxidativer Stress (Quinlan et al., 1998) resultiert. So konnte man bei Patienten mit ALI unter Administration von Albumin (Quinlan et al., 2004) einer Zunahme der antioxidativen Kapazität im Plasma feststellen. Weitere Studien sind jedoch notwendig, um eine Bewertung dieser Ergebnisse durchführen zu können.

– **THROMBOXAN SYNTHASE INHIBITOR – Ketoconazole**

Die bisherigen Ergebnisse rechtfertigen nicht den Einsatz (The ARDS Network, 2000, Cepkova, 2006) dieser Substanzgruppe bei ALI oder ARDS. Es fand sich keine Verbesserung des Gasaustausches, keine Reduktion der Mortalität.

– **β -ADRENOCEPTOR AGONISTEN**

Es ist bekannt, dass β -Agonisten über Alveolar Type II Zellen die Surfactantproduktion stimulieren. β_2 -Agonisten erhöhen in der Lunge jedoch auch den transepithelialen Flüssigkeitstransport (Sakuma et al., 1997, Matthay et al., 2002). Perkins et al. (2006) konnte in einer klinischen Studie zeigen, dass eine Applikation von β -Agonisten mit einer Abnahme des extravaskulären Lungenwassers und des Plateaudrucks sowie mit einem niedrigeren Murray Score einherging.

LITERATUR

- Abraham E, Neutrophils and acute lung injury. *Crit Care Med* 31: S195–S199: 2003
- Adams AB, Simonson DA, Dries DJ, Ventilator-induced lung injury. *Respir Care Clin N Am* 9 (3): 343–362: September 2003
- Amato MBP, Barbas CSV, Medeiros DM et al, Beneficial effects of the “Open lung Approach” with low distending pressures in acute respiratory distress syndrome; A prospective randomized study on mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 152: 1835–1846: 1995
- Amato MBP et al, Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *The New England Journal of Medicine* 338: 347–354: February 1998
- Anzueto A, Frutos-Vivar F, Esteban A, Alia I, Brochard L, Stewart T, Benito S, Tobin MJ, Elizalde J, Palizas F, David CM, Pimentl J, Gonzalez M, Soto L, D’Empaire G, Pelosi P, Incidence, risk factors and outcome of barotrauma in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med* 30 (4): 612–619: April 2004
- The ARDS Network. Ketoconazole for early treatment of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 283: 1995–2002: 2000
- The ARDS clinical trials network. Randomized, placebo-controlled trial of lisofylline for early treatment of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 30: 1–6: 2002
- Bartlett R, Extracorporeal life support: History and new directions. *American Society of Artificial Internals Organs* 51 (5): 487–489: September/October 2005
- Baum M, Benzer H, Geyer A, Haider W, Mutz N, Forced diffusion ventilation (FDV), bases and clinical application. 29 (11): 586–591: 1980
- Bensberg R, Dembinski R, Kopp R, Kuhlen R, Artificial lung and extracorporeal gas exchange. *Panminerva Med* 47 (1): 11–17: Mar 2005
- Bernard GR, Artigas A, Brigham KL et al, The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 149 (3Pt1): 818–824: 1994
- Bhattacharya S, Sen N, Yiming MT, Patel R, Parthasarathi K, Amato MBP, Barbas CSV, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GPP, Filho GL, Kairalla RA, Deheinzelin D, Munoz C, Oliveira R, Takagaki TY, Carvalho CRR, Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 338: 347–354: 1998
- Blanch L, Fernandez R, Lopez-Aguilar J, Recruitment maneuvers in acute lung injury. *Respir Care Clin N Am* 8 (2): 281–294: June 2002
- Baudouin SV, Exogenous surfactant replacement in ARDS – one day, someday, or never? *N Engl J Med* 351: 853–855: 2004
- Bernard GR, Lucht WD, Niedermeyer ME et al., Effect of N-acetylcysteine on the pulmonary response to endotoxin in the awake sheep and upon in vitro granulocyte function. *J Clin Invest* 73: 1772–1784: 1984
- Bernard GGR, Wheeler AP, Arons MM et al., A trial of antioxidants N-acetylcysteine and procysteine in ARDS. The antioxidant in ARDS study group *Chest*. 112: 164–172: 1997
- Böhm S, Suarez Sipmann F, Lachmann B, Das Konzept der offenen Lunge. *Intensivmedizin* 36: Suppl I, 131–134: 1999
- Calkovska A, Sevecova-Mokra D, Javorka K, Petraskova M, Adamicoca K, Exogenous surfactant administration by asymmetric high-frequency jet ventilation in experimental respiratory distress syndrome. *Croat Med J* 46 (2): 209–217: April 2005
- Carvalho CRR, Barbas CSV, Medeiros DM, Magaldi RB, Filho GL, Kairalla RA, Deheinzelin D, Munholz C, Kaufmann M, Ferreira M, Takagaki TY, Amato MBP, Temporal hemodynamic effects of permissive hyperkapnia associated with ideal PEEP in ARDS. *Am J Respir Crit Care Med* 156: 1458–1466: 1997
- Cepkova MC, Matthay MA, Pharmacotherapy of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. 21: 119–143: 2006
- Chang HK, Mechanisms of gas transport during ventilation by high-frequency oscillation. *J Appl Physiol* 56 (3): 553–563: March 1984
- Christiansen S, Renzing K, Hirche H, Reidemeister JC, Messungen des Feuchtigkeitsgehaltes der Inspirationsluft bei beatmeten Patienten bei verwendung verschiedener Befeuchtungssysteme. *AINS* 33: 300–305: 1998

- Cortiella J, Mlcak R, Herndon D, High frequency percussive ventilation in pediatric patients with inhalation injury. *J Burn Care Rehabil* 20 (3): 232–235: 1999
- Derdak Stephen, Metha S, Steward T, Smith T, Rogers M, Buchmann T, Carlin B, Lowson S, Granton J and the multicenter oscillatory ventilation for acute respiratory distress syndrome TRIAL (MOAT) study investigators, High frequency oscillatory ventilation for acute respiratory distress syndrome in adults. *Am J Respir Crit Care Med* 166: 801–808: 2002
- Due V, Johnson D, High frequency oscillatory ventilation in the management of a high output bronchopleural fistula: a case report. *Canadian J Anesthesia* 51: 78–83: 2004
- Durante G, Turco M, Rustichini L, Cosimini P, Giunta F, Hudson L, Slutsky AS, Ranieri VM, ARDSNet lower tidal volume ventilatory strategy may generate intrinsic positive end-expiratory pressure in patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 165: 1271–1274: 2002
- Eisner MD, Thompson T, Hudson LD, Luce JM, Hayden D, Schoenefeld D, Matthay MA, The acute respiratory distress syndrome network: Efficacy of low tidal volume ventilation in patients with different clinical risk factors for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 164: 231–236: 2001
- El-Baz N, Penfield Faber L, Doolas A, Combined high-frequency ventilation for management of terminal respiratory failure: a new technique. *Anesth Analg* 62: 39–49: 1983
- Ferguson ND, Chiche JD, Kacmarek RM, Hallett DC, Metha S, Findlay GP, Granton JT, Slutsky AS, Stewart TE, Combining high-frequency oscillatory ventilation and recruitment maneuvers in adults with early acute respiratory distress syndrome: the treatment with oscillation and an Open Lung Strategy (TOOLS) trial pilot study. *Crit Care Med* 33 (3): 479–486: March 2005
- Froese AB, Bryan AC, High frequency ventilation – state of art. *Am Rev Respir dis* 135: 1363–1374: 1987
- Ganiere V, Feihl F, Tagan D, Dramatic beneficial effects of sildenafil in recurrent massive pulmonary embolism. *Intensive Care Med* 1: 1–3: 2006
- Gattinoni L, Pesenti A, The concept of „baby lung“. *Intensive Care Med* 31: 776–784: 2005
- Gattinoni L, Luca DA, Pelosi P, Vitale G, Pesenti A, Fumagalli R, Regional effects and mechanism of positive end-expiratory pressure in early adult respiratory distress syndrome. *JAMA* 269(16): 2122–2127: April 1993
- Gattinoni L, Pelosi P, Crotti S, Valenza F, Effects of positive end-expiratory pressure on regional distribution of tidal volume and recruitment in adult respiratory distress syndrome. *Am J respir Crit Care Med* 151: 1807–1814: 1995
- Griffiths MJD, Evans TW, Inhaled Nitric Oxide therapy in adults. *New Engl J Med* 353: 2683–2695: Dec 2005
- Günther A, Schmidt R, Harodt J, Seeger W et al, Bronchoskopik administration of bovine natural surfactant in ARDS and septic shock: impact on biophysical and biochemical surfactant properties. *Eur Respir J* 19: 797–804: 2002
- Gutierrez JA, Levin DL, Toro-Figueroa LO, Hemodynamic effects of high-frequency oscillatory ventilation in severe pediatric respiratory failure. *Intensive Care Med* 21: 505–510: 1995
- Haitmsa JJ, Lachmann RA, Lachmann B, Open lung in ARDS: *Acta pharmacol Sin.* 24 (12): 1304–1307: Dec 2003
- Henzler D, Dembinski R, Kopp R, Hawickhorst R, Rossaint R, Kuhlen R, Therapie des akuten Lungenversagens in einem Behandlungszentrum; Der Erfolg ist abhängig von der Indikationsstellung. *Anaesthesist* 53: 235–243: 2004
- Hormann C, Baum M, Putensen C, Mutz NJ, Benzer H, Biphasic positive airway pressure (BIPAP)-a new mode of ventilatory support. *Eur J Anaesthesiol* 11 (1): 37–42: 1994
- Hörmann CH, Benzer H, Putz G, Wicke K, Kinetische Therapie beim ARDS. *Intensivmedizin* 30: 161–167: 1993
- Kolla S, Awad S, Rich P, Schreiner R, Hirschl R, Bartlett R, Extracorporeal life support for 100 adult patients with severe respiratory failure. *Annals of Surgery* 226 (4): 544–566: October 1997
- Kopp R, Henzler D, Dembinski R, Kuhlen R, Extrakorporale Membranoxygenierung beim akuten Lungenversagen. *Anaesthesist* 53: 168–174: 2004
- Koutsoukou A, Turn the ARDS patient prone to improve oxygenation and decrease risk of lung injury. *Intensive Care Med* 31: 174–176: 2005
- Kraincuk P, Körmöczí G, Propok M, Ihra G, Aloy A. Alveolar recruitment of atelectasis under combined high-frequency jet-ventilation: a computed tomography study. *Intensive Care Med* 29: 1265–1272: 2003
- Kreggenow DA, Rubenfeld GD, Hudson LD, Swenson ER. Hypercapnic acidosis and mortality in acute lung injury. *Crit Care Med* 34 (1): 229–231: 2006
- Krieg P, Wahlers T, Giess W, Rohde R, Hartrumpf M, Bund M, Haverich A, Inhaled nitric oxide and inhaled prostaglandin E 1: effect on left ventricular contractility when used for treatment of experimental pulmonary hypertension. *Eur J Cardiothorac Surg* 14 (5): 494–502: November 1998
- Krishnan JA, Broer RG, High-frequency ventilation for acute lung injury and ARDS. *Chest* 118 (3): 795–807: September 2000
- Kudoh I, Ohtake M, Nishizawa H et al., The effect of pentoxifylline on acid-induced alveolar epithelial injury. *Anesthesiology* 82: 531–541: 1995
- Kuhlen R, Rossaint R, Die Intensivtherapie bei akutem Lungenversagen. Steinkopf Verlag: 2003
- Lachmann B, Open up the lung and keep the lung open. *Intensive Care Med* 118: 319–321: 1992
- Lamm WJE, Graham MM, Albert R, Mechanism by which the prone position improves oxygenation in acute lung injury *Am J Respir Care Med* 150: 184–193: 1994
- Langer M, Mascheroni D, Marcolin R, Gattinoni L The prone position in ARDS patients. A clinical study. *Chest* 94: 103–107: 1988
- Lewandowski K, Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory failure. *Crit Care* 4 (3): 156–168: 2004
- Lewandowski K, Rossaint R, Pappert D, Gerlach H, Slama KJ, Weidemann H, Frey DJ, Hoffmann O, Keske U, Falke KJ, High survival rate in 122 ARDS patients managed according to a clinical algorithm including extracorporeal membrane oxygenation. *Intensive Care Med* 23 (8): 803–805: August 1997

- Lim CM, Jung H, Koh Y, Lee JS, Shim TS, Lee SD, Kim WS, Kim I, Kim WD, Effect of alveolar recruitment maneuver in early acute respiratory distress syndrome according to antide-recruitment strategy, etiological category of diffuse lung injury, and body position of the patient. *Crit Care Med* 31 (2): 411–448: February 2003
- Linden V, Palmer K, Reinhard J, Westman R, Ehren H, Granholm T, Frenckner B, Inter-hospital transportation of patients with severe acute respiratory failure on extracorporeal membrane oxygenation – national and international experience. *Intensive Care Med* 27 (10): 1643–1648: October 2001
- Lorraine N, Tremblay, Slutsky A, Ventilator-Induced Injury: From Barotrauma to Biotrauma. *Proceedings of the Association of American Physicians* 110 (6): 482–488: 1998
- Loscar M, Hummel T, Haller M, Briegel J, Wiebecke B, Samtleben W, Berger H, Eichhorn P, Schelling G, ARD und Wegener-Granulomatose. *Anaesthesist* 46: 969–973: 1997
- Luce JM, MD, FCCM: Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 26: 369–376: 1998
- Luecke T, Herrmann P, Qintel M, Hochfrequenzventilation (HFO) bei akuter Lungenschädigung und ARDS. *Anaesthesist* 49: 972–980: 2000
- Lunkenheimer PP et al, Application of transtracheal pressure oscillations as a modification of “diffusing respiration”. *Br J Anaesth* 44 (6): 627: June 1972
- Malarkkan N, Snook NJ, Lumb AB, New aspects of ventilation in acute lung injury- review article. *Anaesthesia* 58 (7): 647–667: July 2003
- Markstaller K et al, Temporal dynamics of lung aeration determined by dynamic CT in a porcine model of ARDS. *Brit J Anaesthesia* 87 (3): 459–468: 2001
- Martin R, Hagimoto N, Nakamura M, Matuto-Bello G, Apoptosis and epithelial injury in the lungs. *Proc Am Thor Soc* 2: 214–220: 2005
- Matthay MA, Folkesson HG, Clerici C, Lung epithelial fluid transport and the resolution of pulmonary edema. *Physiol Rev* 82: 569–600: 2002
- Matthay MA, Robriquet L, Fang X, Alveolar epithelium, role in lung fluid balance and acute lung injury. *Proc Am Thorac Soc* 2: 206–213: 2005
- Matthay MA, Alveolar fluid clearance in patients with ARDS – Does it make a difference. *Chest* 122: 340S–343: 2002
- Matute-Bello G, Martin TR, Science review: apoptosis in acute lung injury. *Critical Care* 7: 35S–358: 2003
- McLuckie A, Editorial II: High-frequency oscillation in acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Br J Anaesthesia* 93 (3): 322–324: 2004
- Medoff BD, Harris RS, Kesselmann H, Venegas J, Amato MBP, Hess D, Use of recruitment maneuvers and high positive end-expiratory pressure in a patient with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care med* 28: 1210–1216: 2000
- Mehta S, Lapinsky SE, Hallett DC, Merker D, Groll RJ, Cooper AB, MacDonald RJ, Stewart TE, Prospective trial of high-frequency oscillation in adults with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 29 (7): 1360–1369: 2001
- Morina P, Herrera M, Venegas J, Mora D, Rodriguez M, Pino E, Effects of nebulized salbutamol on respiratory mechanics in adult respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 23: 58–64: 1997
- Murray JF, Matthay MA, Luce JM, Flick MR, An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 138 (3): 720–723: April 1989
- Neumann P, Berglund JE, Mondejar EF, Magnusson A, Hedenstierna G, Effect of different pressure levels on the dynamics of lung collapse and recruitment in oleic-acid-induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 158: 1636–1643: 1998
- Patroniti N, Bellini G, Maggioni E, Mangio A, Martora B, Pesi A, Measurement of pulmonary edema in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 33 (11) 2547–2554: 2005
- Pelosi P, Crotti S, Brazzi L, Gattinoni L, Computed tomography in adult respiratory distress syndrome: what has it taught us. *Eur Respir J* 9: 1055–1062 : 1996
- Perkins GD, McAuley DF, Richter A, Thickett DR, Gao F, Bench-to-bedside review: beta2-agonists and the acute respiratory distress syndrome. *Crit. Care* 8 (1): 25–32: 2004
- Pesenti A, Tagliabue P, Patronati N, Fumagalli R, Computerized tomography scan imaging in distress syndrome. *Intensive Care Med* 27: 631–639: 2001
- Preston IR, Acute and chronic effects of sildenafil in patients with pulmonary arterial hypertension. *Respiratory Med* (9) Mai 2005
- Puneet P, Shabbir M, Madhav B, Chemokines in acute respiratory distress syndrome. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 288: L3–L15: 2005
- Putensen C, Zech S, Wrigge H, Zinserling J, Stüber F, Spiegel T, Mutz N, Long-term effects of spontaneous breathing during ventilatory support in patients with acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 164 (1) 43–49: July 2001
- Puybasset L, Cluzel P, Chao N, Slutsky AS, Coriat P, Rouby JJ, A computed Tomography Scan Assessment of Regional Lung Volume in Acute Lung Injury. *Am J Respir Crit Care Med* 158: 1644–1655: 1998
- Quadri AC, Issekutz, Bhattacharya J, High tidal volume ventilation induces proinflammatory signaling in rat lung endothelium. *Am J Respiratory Cell and Molecular Biol* 28: 218–224: 2003
- Quinlan GJ, Margaron MP, Mumby S et al., Administration of albumin to patients with sepsis syndrome: a possible beneficial role in plasma thiol repletion. *Clin Sci* 95: 459–465: 1998
- Quinlan GJ, Mumby S, Martin GS, Bernard GR, Gutteridge JM, Evans TW, Albumin influences total plasma antioxidant capacity favourably in patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 32: 755–759: 2004
- Ranieri VM, Suter PM, Tortorella C, Tullio R, Dayer JM, Brienza A, Bruno F, Slutsky AS, Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome – a randomized controlled trial. *JAMA* 282 (1): 54–61: July 1999
- Rich PB, Awad SS, Crotti S, Hirschl RB, Bartlett RH, Schreiner RJ, A prospective comparison of atrio-femoral and femoro-atrial flow in adult venovenous extracorporeal life support. *J Thorac Cardiovasc Surg* 116 (4): 628–632: October 1998

- Rossaint R, Pappert D, Gerlach H, Lewandowski K, Keh D, Falke K, Extracorporeal membrane oxygenation for transport of hypoxaemic patients with severe ARDS. *Br J Anaesthesia* 78: 241–246: 1997
- Roth F, Kleinberger G, Lenz K, Ritz R, Schuster HP, Simbrunner G, Slany J, Anfeuchtung der Atemgase. In: Intensivmedizinisches Seminar Band 5 Beatmung. Springer, Wien New York: 1993
- Russi EW, Spaetling L, Gmur J, Schneider H, High permeability pulmonary edema (ARDS) during tocolytic therapy – a case report. *J Perinat Med* 16 (1): 45–49: 1988
- Sakuma T, Folkesson HG, Suzuki S et al., Beta-adrenergic agonist stimulated alveolar fluid clearance in ex vivo human and rat lungs. *Am J Respir Crit Care Med* 155: 506–512: 1997
- Seear MD, Hannam VI, Kaapa P et al., Effect of Pentoxifylline on hemodynamics, alveolar fluid reabsorption, and pulmonary edema in a model of acute lung injury. *Am Rev Respir Dis* 142: 1083–1087: 1990
- Sartori C, Matthay MA, Alveolar epithelial fluid transport in acute lung injury: new insights. *Eur Respir J* 20: 1299–1313: 2002
- Scherer Peter W, Müller WJ, Raub JB, Haselton FR, Convective mixing in high frequency intermittend jet ventilation. *Acta Anaesthesiol Scand* 33 Supplementum 90: 58–64: 1989
- Schragl E, Donner A, Kashanipour A, Aloy A, Erste Erfahrungen mit der Superponierten Hochfrequenz-Jetventilation in der Intensivmedizin. *Anaesthesist* 44: 429–435: 1995
- Schragl E, Donner A, Kashanipour A, Ullrich R, Aloy A, Superponierte Hochfrequenz Jetventilation (SHFJV) unter Verwendung von NO, Technische Grundlagen und erster klinischer Einsatz. *Anaesthesist* 44: 843–849: 1995
- Seeger W, Grimminger F et. al. Surfactanttherapie des ARDS, Hintergrund und erste klinische Erfahrungen. *Intensiv- und Notfallbehandlung* 22 (1): 13–14: 1997
- Shimaoku M, Fujino Y, Taenaka N, Hiroi T, Kiyono H, Yoshiya I, High frequency oscillatory ventilation attenuates the activation of alveolar macrophages and neutrophils in lung injury. *Critical Care* 2: 35–39: 1998
- Simma B, Fritz M, Hammerer I, Conventional ventilation versus high-frequency oscillation: hemodynamic effects in newborn babies. *Crit Care Med* 28 (1): 227–232: 2000
- Slutsky AS, Drazen JM, Ventilation with small tidal volumes. *N Engl J Med* 347 (9): 630–631: 2002
- Spragg RG, Lewis JF, Walmrath HD, Johannigman J, Bellingan G, Laterre PF, Witte MC, Richards GA, Rippin G, Rathgeb F, Häfner D, Taut FJH, Seeger W, Effect of recombinant surfactant protein c-based surfactant on the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 351: 884–892: 2004
- Steinberg KP, Hudson LD, Goodman RB, Hough CL, Lanken PN, Hyzy R, Thompson BT, Ancukiewicz M, National heart, lung, and blood institute acute respiratory distress syndrome (ARDS) Clinical trials network. Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 354: 1671–1983: 2006
- Stiletto R, Gotzen L, Goibeaud S. Kinetische Therapie zur Therapie und Prophylaxe der posttraumatischen Lungeninsuffizienz. Ergebnisse einer prospektiven Studie an 111 Polytraumatisierten. *Unfallchirurg* 103: 1057–1064: 2000
- Stoll C, Haller M, Briegel J, Meier M, Manert W, Hummel T, Heyduck M, Lenhart A, Polasek J, Bullinger M, Schelling G, Gesundheitsbezogene Lebensqualität; Langzeitüberleben der erwachsenen Patienten mit ARDS nach extracorporeller Membranoxygenation (ECMO). *Anaesthesist* 47: 24–29: 1998
- Uhlig S, Mechanotransduction in the lung ventilation-induced lung injury and mechanotransduction: stretching it too far. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 282: L892–L896: 2002
- Velmahos GC, Chan LS, Tatevossian R, Cornwell EE, Dougherty WR, Escudero J, Demetriades D, High-frequency percussive ventilation improves oxygenation in patients with ARDS. *Chest* 116: 440–446: 1999
- Vergheze GM, Ware LB, Matthay BA, Matthay MA, Alveolar epithelial fluid transport and the resolution of clinically severe hydrostatic pulmonary edema. *J Appl Physiol* 87 (4): 1301–1312: 1999
- Vida VL, Rubino M, Stellin G, Prolonged ECMO support for virus-induced cardiorespiratory failure early after cardiac surgery. *Pediatr Cardiol* 24: December 2005 (Epub ahead of print)
- Vieillard-Baron A, Rabiller A, Chergui K, Peyrouset O, Page B, Beauchet A, Jardin F. Prone position improves mechanics and alveolar ventilation in acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 31: 220–226: 2005
- Von Kaam AH, Haitsma JJ, Dik WA et al., Response to exogenous surfactant is different during open lung and conventional ventilation. *Crit Care Med* 32 (3): 774–780: 2004
- Ware LB, Matthay MA, Alveolar fluid clearance is impaired in the majority of patients with acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 163: 1376–1383: 2001
- Ware LB, Matthay MA, The acute respiratory distress Syndrome. *The New England J Med*: 1334–1349: May 2000
- Wang R, Zagariya A, Ang E, Ibarra-Sunga O, Uhal BD, Fas-induced apoptosis epithelial cells requires ANG II generation and receptor interaction. *Am J Physiol* 277 (Lung Cell Mol Physiol 21): L1245–L1250: 1999
- Wilkens H, Pulmonale Hypertonie; Pathophysiologie und aktuelle medikamentöse Therapiekonzepte. *Anaesthesist* 53: 734–740: 2004
- Williams R, Rankin N, Smith T, Galler D, Seakins P, Relationship between the humidity and temperature of inspired gas and the function of the airway mucosa. *Crit Care Med* 24 (11): 1920–1929: November 1996
- Wilson C et al, High-frequency jet ventilation produces auto-PEEP. *Crit Care Med* 12 (9): 734–737: 1984
- Yum HK, Arcaroli J, Kupfner J, Shenkar R, Penninger JM, Sasaki T, Yang KY, Park JS, Abraham E, Involvement of Phosphoinositide 3-kinases in neutrophil activation and the development of acute lung injury. *The J Immunol* 167: 6601–6608: 2001
- Zwischenberger JB, Alpard SK, Conrad SA, Johnigan RH, Bidani A, Arteriovenous carbon dioxide removal: development and impact on ventilator management and survival during severe respiratory failure. *Perfusion* 14: 299–310: 1999