

# Acute Respiratory Distress Syndrome

David Berger<sup>a</sup>, Hans Ulrich Rothen<sup>a</sup>, Lukas Brander<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Universitätsklinik für Intensivmedizin, Universitätsspital Bern, Inselspital, Bern

<sup>b</sup> Chirurgische Intensivstation, Luzerner Kantonsspital, Luzern

## Quintessenz

- Acute lung injury (ALI) und Acute respiratory distress syndrome (ARDS) umschreiben verschiedene Schweregrade eines Syndroms mit Hypoxämie und diffuser, bilateraler Lungenschädigung als Folge einer pulmonalen oder extrapulmonalen Grunderkrankung, jedoch nicht primär bedingt durch eine Linksherzinsuffizienz.
- Trotz wesentlichen Fortschritten im Verständnis der Pathophysiologie in den vergangenen Jahrzehnten bleiben die Morbidität und Mortalität des ARDS hoch.
- Spezifische pharmakologische Therapien des ARDS konnten bislang nicht etabliert werden. Neben der Therapie der Grunderkrankung sind in der Behandlung eines Patienten mit ARDS eine möglichst lungenschonende mechanische Beatmung sowie überbrückende intensivmedizinische Massnahmen zur Erhaltung der Funktion extrapulmonaler Organsysteme wesentlich.
- Überlebende eines ARDS sind oftmals durch persistierende neuromuskuläre und neurokognitive Defizite sowie Depression und posttraumatische Belastungsstörung in ihrer Lebensqualität eingeschränkt.

## Einführung

Das Acute respiratory distress syndrome (ARDS) wurde erstmals 1967 als Entität beschrieben und umfasst einen akuten, schweren Lungenschaden mit tiefgreifenden Veränderungen der Lungenfunktion und -struktur. Es ist charakterisiert durch diffuse, oftmals bilaterale alveoläre Infiltrate, erniedrigte Dehnbarkeit (Compliance) der Lungen mit reduzierter funktioneller Residualkapazität, sowie therapierefraktäre Hypoxämie [1]. Die charakteristischerweise erhöhte Permeabilität des Lungenendothels und Alveolarepithels bildet die gemeinsame Endstrecke von inflammatorischen Kaskaden, die durch einen primär intra- oder extra-pulmonalen Prozess, z.B. Pneumonie, Sepsis oder Polytrauma, ausgelöst werden [2]. Obwohl die pulmonalen Manifestationen am augenfälligsten sind, ist weniger die Hypoxämie per se als vielmehr das Versagen extrapulmonaler Organsysteme häufigste Ursache fataler Verläufe. Betreuungsaufwand, Morbidität und Mortalität des ARDS sind exzessiv hoch [3]. Trotz grosser Fortschritte im Verständnis der Pathogenese und vielversprechenden Ansätzen in präklinischen Studien konnten bisher – nicht zuletzt wegen unpräziser Charakterisierung des Syndroms, breiter Inhomogenität der Ursachen und klinischen Manifestation sowie aufgrund erschwerter Durchführbarkeit klinischer Studien bei diesen oftmals instabilen Patienten – keine spezifischen Therapien etabliert werden.



David Berger

DBs Forschungsstelle wurde teilweise durch den Grant 3200B0-113478/1 des Schweizerischen Nationalfonds (LB) sowie den Grant 18/2006 der Stiftung für die Forschung in Anästhesiologie und Intensivmedizin, Bern (LB), finanziert.

Wir geben im Folgenden eine kurze Übersicht über aktuelle Daten zur Epidemiologie, Pathophysiologie und einige Behandlungsstrategien des ARDS.

## Definitionen und Epidemiologie

Die Europäisch-amerikanische Konsensuskonferenz (AECC) von 1994 definiert ein ARDS als akut aufgetretene, schwere Oxygenationsstörung (sog. Oxygenationsindex  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$  mm Hg) mit bilateralen Lungeninfiltraten ohne Hinweise auf ein kardial bedingtes Lungenödem [4]. Die «acute lung injury» (ALI) grenzt sich einzig durch eine leichtergradige Oxygenationsstörung ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$  mm Hg) vom ARDS ab. Da der  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Quotient durch die Ventilatoreinstellung beeinflusst wird (z.B. durch den gewählten positiv endexpiratorischen Druck [PEEP]) und sowohl die klinische Präsentation als auch die Ätiologie heterogen sind, ist die Abgrenzung des Syndroms und damit die Charakterisierung von Studienpopulationen erschwert [5]. Daher werden in anderen Definitionen die Ventilatoreinstellungen bei der Erfassung des Sauerstoffdefizites sowie andere Faktoren (z.B. Ausmass der Lungeninfiltrate und die Lungencompliance) mit einbezogen [6]. Die derzeit gängigsten Definitionen sind in Tabellen 1 und 2 wiedergegeben.

Die Prävalenz von ALI und ARDS liegt weltweit, je nach Definition und untersuchtem Kollektiv, zwischen 1,5 und 75 pro 100 000, die Inzidenz bei 20 bis 50 pro 100 000 Patientenjahren [7–9].

### Abkürzungen

ALI	Acute lung injury
ARDS	Acute respiratory distress syndrome (akutes Atemnotsyndrom)
$C_{lu}$	Compliance der Lunge
$C_{rs}$	Compliance des respiratorischen Systems
$C_{th}$	Compliance der Thoraxwand
$E_{lu}$	Elastizität der Lunge
$E_{rs}$	Elastizität des respiratorischen Systems
$E_{th}$	Elastizität der Thoraxwand
$\text{FiO}_2$	Inspiratorische Sauerstoffkonzentration
$P_{aw}$	Atemwegsdruck
$P_{oes}$	Ösophagusdruck
$P_{pl}$	Intrapleuraler Druck
$P_{tp}$	Transpulmonaler Druck
PEEP	Positiver endexpiratorischer Druck
$\text{PaO}_2$	Sauerstoffpartialdruck im arteriellen Blut
$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$	Oxygenationsindex
TRALI	Transfusion-related acute lung injury
$V_T$	Atemhubvolumen
VILI	Ventilator-induced lung injury

## Ursachen und Risikofaktoren

Ein ARDS entsteht als Folge eines primär pulmonalen oder extrapulmonalen Prozesses (Tab. 3 ). Der Hälfte bis drei Vierteln aller ARDS-Fälle liegt eine direkte Schädigung der Lunge zugrunde, am häufigsten eine bakterielle, seltener eine virale Pneumonie oder eine Pneumonitis nach Aspiration von Mageninhalt. Bei den extrapulmonalen Ursachen ist die Sepsis die häufigste Ursache (ca. 20–40% der Fälle) [7]. Die Transfusion-related acute lung injury (TRALI) ist zwar ein verhältnismässig seltener, jedoch oft übersehener Auslöser eines ARDS [9].

**Tabelle 1. ARDS/ALI-Definitionen. Die AECC (1994) definiert ein ARDS als akut aufgetretene, schwere Oxygenationsstörung mit bilateralen Lungeninfiltraten ohne Hinweise auf ein kardial bedingtes Lungenödem. Die «acute lung injury» (ALI) grenzt sich einzig durch eine leichtergradige Oxygenationsstörung vom ARDS ab.**

### AECC-Kriterien [4]

Akuter Beginn
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> -Quotient <200 mm Hg = ARDS <300 mm Hg = ALI
Bilaterale Lungeninfiltrate im Thoraxbild
Pulmonalarterieller Verschlussdruck PAOP <18 mm Hg oder fehlende klinische Zeichen der Linksherzinsuffizienz

AECC = Europäisch-amerikanische Konsensuskonferenz.

**Tabelle 2. Beim Lung Injury Score (LIS) wird die Summe aller Punkte durch die Anzahl berücksichtigter Kriterien geteilt. Ein Score von >2,5 gilt als schweres ARDS. In der Akutphase des ARDS bietet der LIS keine prognostische Aussage und daher keinen diagnostischen Vorteil, insbesondere, da eine Linksherzinsuffizienz nicht klar abgegrenzt wird [6].**

Lung Injury Score (LIS)	Punkte
<b>Radiologisch alveoläre Verschattungen</b>	
Keine	0
1 Quadrant	1
2 Quadranten	2
3 Quadranten	3
In allen Quadranten	4
<b>PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>-Quotient</b>	
≥300	0
225–299	1
175–224	2
100–174	3
<100	4
<b>PEEP</b>	
≤5 mbar	0
6–8 mbar	1
9–11 mbar	2
12–14 mbar	3
≥15 mbar	4
<b>Effektive Compliance</b>	
>80 ml/cm H <sub>2</sub> O	0
60–79 ml/cm H <sub>2</sub> O	1
40–59 ml/cm H <sub>2</sub> O	2
20–39 ml/cm H <sub>2</sub> O	3
≤19 ml/cm H <sub>2</sub> O	4

## Verlauf und Mortalität

Die 28-Tage-Mortalität liegt bei etwa 40% und hat sich in den vergangenen 20 Jahren kaum verändert [8]. Die weitaus häufigste Todesursache ist ein Versagen von extrapulmonalen Organsystemen. Nur bei rund jedem fünften Patienten ist das Lungenversagen limitierend. Schweregrad und Dauer der Hypoxämie sind nicht eindeutig mit der Mortalität [7, 9], jedoch mit neurokognitiven Defiziten im Spätverlauf assoziiert [10]. Patienten mit ARDS in Folge eines Polytraumas haben quo ad vitam die beste Prognose, Patienten im septischen Schock die schlechteste [7]. Die Hälfte der Todesfälle ereignet sich in den ersten zehn Tagen. Die Betreuung von ARDS-Patienten nimmt einen überproportionalen Anteil der Ressourcen einer Intensivstation in Anspruch. Etwa zehn Prozent der Patienten sind länger als einen Monat beatmungspflichtig [7, 9].

## Pathogenese und Histopathologie

Die frühe, *exsudative Phase* des ARDS (Abb. 1 ) ist geprägt durch diffuse Schädigung der Alveolar- und Endothelzellen und wird durch einen pulmonalen oder extrapulmonalen Insult ausgelöst. Alveolarmakrophagen schütten Zytokine (z.B. Interleukin-1, IL-6, IL-8, TNFα) aus, was zur Invasion von neutrophilen Granulozyten und Leakage einer proteinreichen Flüssigkeit in den Alveolarraum führt. Es bildet sich mit fortschreitender Zerstörung der alveolo-kapillären Membran ein nicht hydrostatisches Lungenödem [11]. Surfactant wird inaktiviert, seine Neuproduktion ist durch die Schädigung der Alveolarzellen Typ II gehemmt. Es folgen ausgedehnte Atelektasen. Begünstigt durch ein systemisches und lokales Ungleichgewicht zwischen pro- und antikoagulatorischen Faktoren wird die Bildung von mikrovaskulären Thromben in den Lungenkapillaren gefördert [2, 9].

Bei einigen Patienten geht die exsudative Phase in eine *fibroproliferative Phase* über. Es kommt über eine chronische Entzündungsreaktion mit Proliferation von

**Tabelle 3. Ursachen und Risikofaktoren für die Entwicklung eines ALI/ARDS geordnet nach Häufigkeit [7].**

Direkter Lungenschaden 55–75% der Fälle	Indirekter Lungenschaden 25–45% der Fälle
Pneumonie	Sepsis
Aspiration	Polytrauma
Inhalationstrauma	Schock jeglicher Ursache
Lungenkontusion	Akute Pankreatitis
Fettembolie	Transfusionsassoziierter Lungenschaden (TRALI)
Ertrinkungsunfall	Disseminierte intravasale Gerinnung
Reperfusionsschaden	Verbrennungen
	Schädel-Hirn-Trauma
	Kardiopulmonaler Bypass
	Intoxikationen (z.B. Heroin)

Myofibroblasten zu Lungenfibrose und Gefässneubildung. Warum sich einige Patienten bereits in der Frühphase erholen und andere einen Langzeitverlauf durchmachen, ist unklar [9].

### Konzepte in der Betreuung von ARDS-Patienten

Im Zentrum der Betreuung stehen die Therapie der auslösenden Grundkrankheit sowie die Prävention sekundärer Schäden der Lungen und der extrapulmonalen Organsysteme. Wir konzentrieren uns im Folgenden auf einige grundlegende Aspekte der mechanischen Beatmung bei Patienten mit ARDS.

In der Regel werden Patienten mit ARDS in der Frühphase mit einer sogenannt kontrollierten Beatmungsstrategie beatmet, d.h. der Verabreichung eines voreingestellten Atemhubvolumens ( $V_T$ ) oder Atemwegsdrucks ( $P_{aw}$ ) mit einer festgelegten Atemfrequenz. Verfahren zur Unterstützung der Spontanatmung (d.h. der Ventilator verabreicht die Unterstützung, sobald der Patient

den Trigger-Mechanismus im Ventilator ausgelöst hat) kommen im Verlauf und während der Entwöhnung vom Respirator zum Einsatz.

### Mechanik des respiratorischen Systems

Die Mechanik des respiratorischen Systems bildet die Grundlage für das Verständnis der Beatmungsstrategie sowie der Prävention des sogenannten Ventilator-induzierten Lungenschadens (VILI). Schlüsselkomponenten sind dabei der Atemwegsdruck ( $P_{aw}$ ), die treibende Kraft für die Dehnung von Lungen und Thoraxwand sowie die entgegengesetzten elastischen Rückstellkräfte (Elastizität  $E = \Delta p / \Delta V = 1 / \text{Compliance}$ ). Die Elastizitäten der Lungen und der Thoraxwand sind in Serie geschaltet, und ihre Summe ergibt die Elastizität des gesamten respiratorischen Systems ( $E_{rs} = E_{th} + E_{lu} = 1 / C_{rs} = 1 / C_{th} + 1 / C_{lu}$ ). Patienten mit ARDS haben primär eine erhöhte Elastizität (niedrige Compliance) ihrer Lungen, allenfalls auch der Thoraxwand (z.B. durch Ödeme oder Ergüsse) (Abb. 2 [6]).

Der verabreichte  $P_{aw}$  wird anteilmässig auf einen Druck zur Lungendehnung ( $P_{tp} = \text{transpulmonaler}$

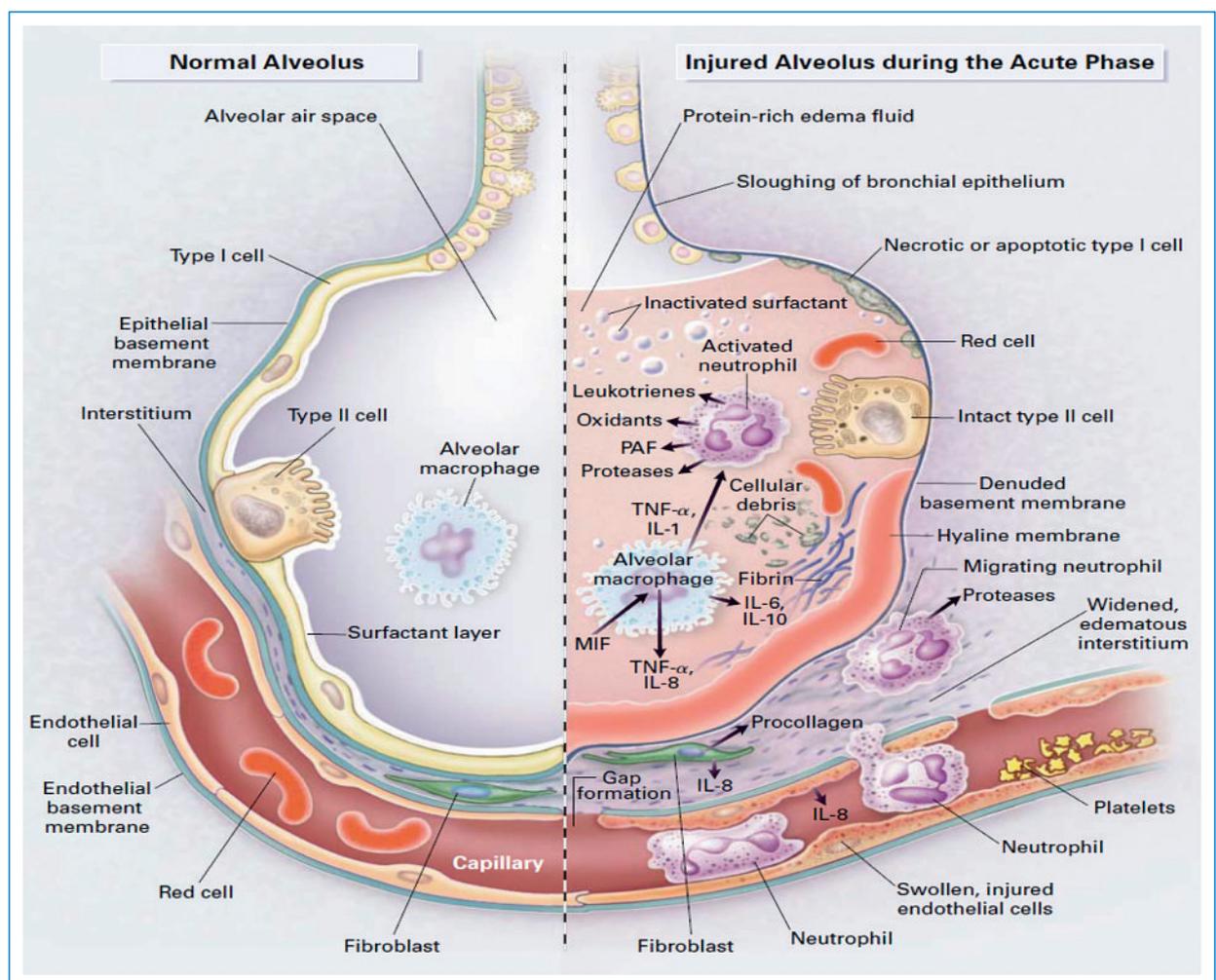


Abbildung 1

Akute Phase des ARDS: Mit der Zerstörung des Bronchial- und Alveolarepithels kommt es zur Bildung von proteinreichen hyalinen Membranen auf der denudierten Basalmembran. Der Alveolarraum wird mit proteinreichem Ödem angefüllt. Neutrophile Granulozyten migrieren aus dem verletzten Endothel in den Alveolarraum, angezogen durch chemotaktische Zytokine der Makrophagen. (Aus: Ware M. The Acute Respiratory Distress Syndrome. NEJM. 2000;342:1334–49, mit freundlicher Genehmigung der Massachusetts Medical Society. Alle Rechte vorbehalten.)

Druck) und einen Druck zur Dehnung der Thoraxwand aufgeteilt. Für die Dehnung der Lungen und die damit zusammenhängenden Schäden (VILI) ist einzig der  $P_{tp}$  und nicht der gesamte Atemwegsdruck relevant [12]. Der  $P_{tp}$  entspricht der Differenz zwischen dem Druck in den Alveolen, gemessen während einem end-inspiratorischen Haltemanöver («hold») und dem Pleuradruck ( $P_{tp} = P_{aw} - P_{pl}$ ) [13, 14].

Als Surrogat für den schwer zugänglichen Pleuradruck kann der Druck im unteren Drittel des Ösophagus ( $P_{oes}$ ) mit einem Ballonkatheter gemessen werden ( $P_{tp} = P_{aw} - P_{oes}$ ). Bleiben die Elastizitäten der Lungen und des Thorax gleich verteilt, ist  $P_{tp}$  direkt proportional zum Atemhubvolumen [13].

### Kompartementmodelle: Baby-Lunge und Sponge-Modell

Computertomographische Untersuchungen von Patienten mit ARDS zeigen oftmals kollabierte Areale in den dorsalen und heterogen ausgeprägte Infiltrate in den mittleren und ventralen Anteilen (Abb. 3). Die Verteilung der Infiltrate reflektiert die heterogenen mechanischen Eigenschaften innerhalb der Lungen. Abhängig vom aktuellen  $P_{aw}$  und der lokalen Lungencompliance können einzelne Zonen offen (*rekrutiert*) oder kollabiert (*atelektatisch*) sein. Je nach Rekrutierung ist das zum Gasaustausch verfügbare Lungenvolumen mehr oder weniger reduziert (*baby lung*) [15].

Die Lungeninfiltrate sind in der Frühphase von der Gravitation abhängig. Die unten liegenden Areale werden vom Gewicht des darüberliegenden ödematösen Gewebes komprimiert und das Atemgas durch feuchtes, schweres Parenchym aus den Alveolen verdrängt. Die Lunge verhält sich wie ein vollgesogener Schwamm (*Sponge-Modell*, Abb. 4A). In Bauchlage kommt es zu einer Umverteilung der Lungenkompression entlang der Schwerkraft (*prone position*, Abb. 4B). Die *Baby-Lunge* ist also, zumindest in der Frühphase, keine fixierte anatomische Struktur, und die verminderte Compliance einer ARDS-Lunge ist weniger Folge von veränderten elastischen Eigenschaften des Lungengewebes als vielmehr des reduzierten funktionellen Volumens [15].

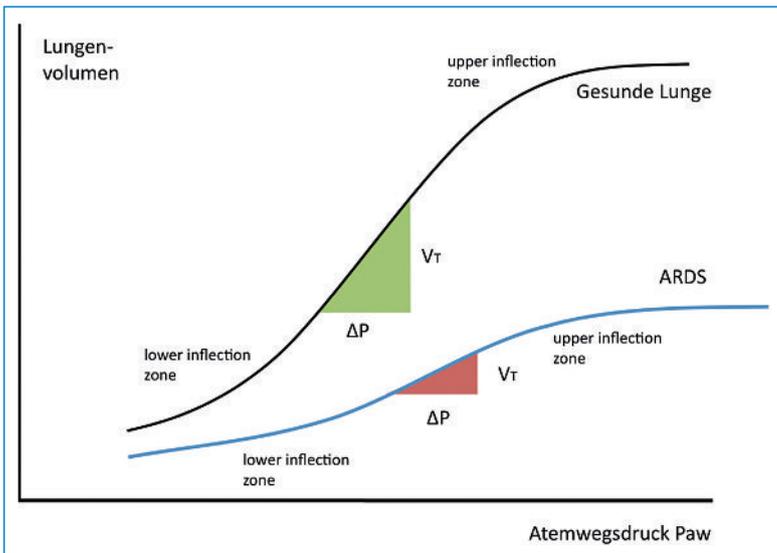
Aus den Konzepten Baby-Lunge und Sponge-Modell ergeben sich die pathophysiologischen Grundlagen für die Wahl des verabreichten Atemhubvolumens ( $V_T$ ) und des positiven end-expiratorischen Drucks (PEEP) sowie für eine intermittierende Lagerung des Patienten auf dem Bauch.

### $V_T$ und PEEP zur lungenprotektiven Beatmung

Da die Baby-Lunge das gesamte  $V_T$  fassen muss, ist die Verwendung kleiner  $V_T$  ein zentraler Bestandteil der lungenschonenden Beatmung. PEEP wirkt in den Alveolen dem Gewicht des darüberliegenden Gewebes entgegen und dient der Reduktion von zyklischem expiratorischem Kollaps und inspiratorischer Wiedereröffnung von Lungenarealen.

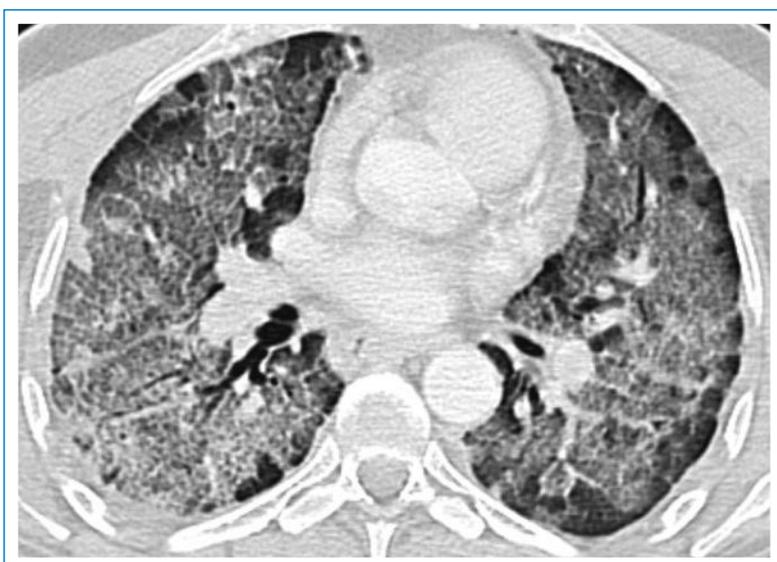
Verschiedene tierexperimentelle und klinische Studien haben gezeigt, dass die Verwendung von relativ kleinen  $V_T$  (ca. 6 ml/kg predicted body weight [PBW]) kombiniert mit einem endinspiratorischen Plateaudruck ( $P_{plateau}$ ) unter 30 cm H<sub>2</sub>O im Vergleich zu grösseren  $V_T$  und höheren  $P_{plateau}$  zur Reduktion des sogenannten Ventilator-induzierten Lungenschadens (VILI) sowie zur Senkung der Morbidität und Mortalität beiträgt [16–19]. Die Anwendung hoher PEEP-Levels ist in Einzelstudien mit besserer Oxygenierung, jedoch in Metaanalysen nur bei schwerer Hypoxämie mit besserem Outcome assoziiert [20–22].

Obwohl in der Praxis oftmals die in der grossen ARDSNet-Studie publizierten Formeln und Algorithmen zur Einstel-



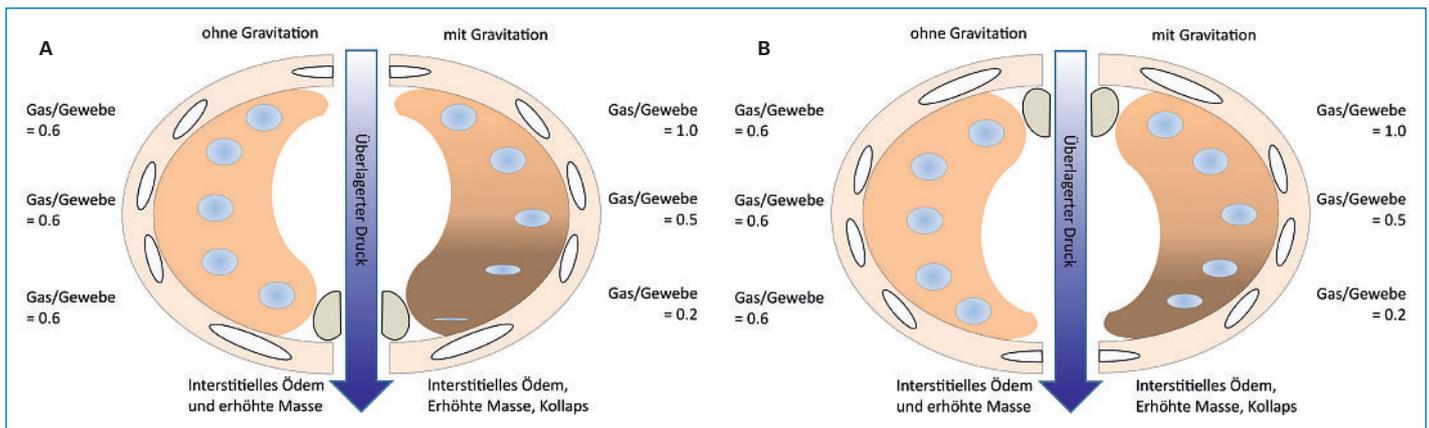
**Abbildung 2**

Druck-Volumen-Kurve. Die Beziehung zwischen verabreichtem Atemwegsdruck und dem resultierenden Lungenvolumen folgt einer charakteristischen sigmoidalen Kurve mit drei Phasen. Weil kollabierte Alveolen erst nach Überschreiten eines Eröffnungsdrucks rekrutiert werden, ist am unteren Ende der Kurve ein verhältnismässig grosser  $P_{aw}$  für eine Volumenänderung notwendig. Wenn praktisch die ganze Lunge eröffnet ist, resultiert die Erhöhung des  $P_{aw}$  in einer Überdehnung des Lungengewebes mit nur geringer Änderung des Lungenvolumens. Im linearen Abschnitt der Kurve ist die Volumenänderung für eine bestimmte  $P_{aw}$ -Erhöhung am grössten. In diesem Bereich liegt die beste Compliance des respiratorischen Systems. Bei Patienten mit ARDS ist die Druck-Volumen-Kurve abgeflacht und nach rechts verschoben. Der Bereich der besten Compliance verläuft deutlich flacher und ist wesentlich kürzer.



**Abbildung 3**

Computertomographie der Lungen eines Patienten mit ARDS. Die Infiltrate verteilen sich diffus über das gesamte Lungengewebe. Die dorsalen Abschnitte sind vom überlagerten Ödem komprimiert und atelektatisch.



**Abbildung 4**

Sponge-Modell.

A Beim ARDS verteilt sich das Ödem eigentlich homogen über die ganze Lunge. Ohne Gravitation hätte die Lunge von ventral nach dorsal eine uniforme Gas- und Gewebeverteilung (linke Bildhälfte). Die Gravitation bewirkt eine Kompression der abhängigen Lungenabschnitte durch das Gewicht des darüber liegenden Gewebes. Das Verhältnis zwischen Gas- und Gewebeverteilung nimmt ab (rechte Bildhälfte).

B In Bauchlage können vormals komprimierte, dorsal gelegene Lungenareale rekrutiert und dem Gasaustausch zugänglich gemacht werden (modifiziert nach [15]).

lung von  $V_T$  und PEEP verwendet werden (Tab. 4) [16], vermag ein solches schematisches Vorgehen die individuelle Lungenphysiologie nicht zu berücksichtigen. Ein alternatives, von uns oft verwendetes Verfahren ist in Abbildung 5A und B dargestellt. Es wird dabei bei jedem Patienten diejenige Kombination aus  $V_T$  und PEEP ermittelt, die eine Beatmung im linearen Bereich der Druck-Volumen-Kurve (d.h. im Bereich der höchsten Compliance des respiratorischen Systems) ermöglicht [23]. Ziel ist dabei,  $V_T$  und PEEP so zu wählen, dass sowohl ein repetitiver Alveolenkollaps unterhalb der unteren Inflektionszone der Druck-Volumen-Kurve als auch eine Lungenüberdehnung oberhalb der oberen Inflektionszone verhindert wird. Die Methode setzt idealerweise eine vollständig inaktive respiratorische Muskulatur voraus.

Es ist dabei zu beachten, dass eine Abschätzung des absoluten transpulmonalen Drucks ( $P_{tp}$ ), der für die Entstehung des Ventilator-induzierten Lungenschadens massgebend ist, anhand der verabreichten  $V_T$  und  $P_{aw}$  nicht zuverlässig ist [12, 13]. Es wurde gezeigt, dass die Verwendung von  $P_{tp}$  zur individualisierten Einstellung von Ventilatorparametern (z.B. PEEP-Level) machbar und bezüglich Oxygenation vorteilhaft ist [24], die Auswirkungen auf relevantere Outcome-Parameter sind aber bisher ungenügend untersucht.

**Rekrutierung der Lunge**

Obwohl sich mit kurzzeitiger Verabreichung hoher  $P_{aw}$  kollabierte Lungenanteile eröffnen (rekrutieren) und die Oxygenation verbessern lassen, ist ein längerfristiger Nutzen solcher Rekrutierungsmanöver nicht nach-

gewiesen [25]. Zur Rekrutierung wird entweder der PEEP-Level schrittweise erhöht (z.B. Lachmann-Manöver) oder aber ein endinspiratorischer Hold durchgeführt. Um einen ausreichenden Eröffnungsdruck (oftmals >30–35 cm H<sub>2</sub>O) zu erreichen [26], muss normalerweise das  $V_T$  vorübergehend erhöht werden. Frisch rekrutierte Lungenareale können anschliessend mittels Erhöhung des PEEP-Levels offen gehalten werden. Der Erfolg der Rekrutierung lässt sich einerseits an einer verbesserten Oxygenierung, andererseits an tieferen inspiratorischen Atemwegsdrücken (verbesserte Lungencompliance) bei gleichen Einstellungen wie vor der Rekrutierung erkennen. Ob Lungenareale überhaupt rekrutierbar sind, kann am besten in einer CT-Untersuchung vor und unmittelbar nach einem Manöver beurteilt werden [27]. Der Nutzen eines Rekrutierungsmanövers muss im Einzelfall gegen die allfällige Beeinträchtigung der Herzfunktion, insbesondere des rechten Ventrikels, oder dem Risiko eines Barotraumas abgewogen werden.

**Weitere Massnahmen und Therapien**

Steroide können die schwere Entzündungsreaktion des ARDS günstig beeinflussen. Eine neuere Metaanalyse konnte für die Steroidtherapie einen Mortalitätsvorteil bei gleichzeitiger Reduktion der Beatmungstage und der Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation nachweisen, ohne dass vermehrt schwerwiegende Komplikationen auftraten. Steroide sollten früh (d.h. in den ersten zwei Wochen) und in moderater Dosierung eingesetzt werden (0,5–2,5 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent) [28, 29]. Eine einheitliche Therapiedauer ist nicht

**Tabelle 4. Wahl von  $V_T$ , PEEP und  $FiO_2$  im ARDSNet-Trial [16].**  
**Das Idealkörpergewicht (PBW) zur Berechnung des  $V_T$  erhält man mit den Formeln:**  
**für Männer  $PBW = 50,0 + 0,91$  (Grösse in cm–152,4); für Frauen  $PBW = 45,5 + 0,91$  (Grösse in cm–152,4).**

$FiO_2$	0,3	0,4	0,4	0,5	0,5	0,6	0,7	0,7	0,7	0,8	0,9	0,9	0,9	1,0
PEEP	5	5	8	8	10	10	10	12	14	14	14	16	18	18–24

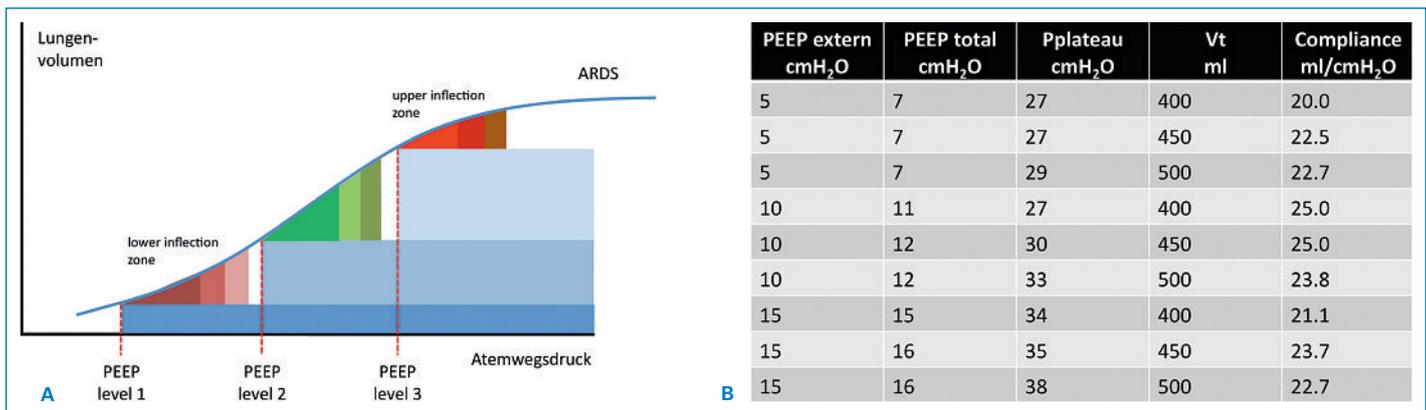


Abbildung 5

Titration von  $V_t$  und PEEP.

Grafische (A) und tabellarische (B) Darstellung zur Ermittlung derjenigen Kombination aus  $V_t$  und PEEP mit bestmöglicher Compliance des respiratorischen Systems ( $C_{rs}$ ). Ziel ist die Vermeidung eines repetitiven Alveolenkollapses (Bereich der unteren Inflektionszone) sowie einer zyklischen Überdehnung (Bereich um die obere Inflektionszone). Ausgehend von einem Atemzugsvolumen ( $V_t$ ) um 4–8 ml/kg predicted body weight und einem PEEP von ca. 5–15 cm H<sub>2</sub>O werden die end-inspiratorischen ( $P_{plateau}$ ) und end-expiratorischen Alveolardrücke ( $PEEP_{total}$ ) ermittelt. Dazu werden die Ventile des Ventilators jeweils am Ende der In- und Expiration mittels der «hold»-Funktion so lange geschlossen, bis sich der Druck in den Alveolen mit dem Druck im Respirator ausgeglichen hat (ca. 10–20 Sekunden). Aus der Differenz der in- und expiratorischen Druckwerte und dem inspiratorischen  $V_t$  wird die Compliance des respiratorischen Systems errechnet als  $C_{rs} = V_t / (P_{plateau} - PEEP_{total})$ . Die Messungen wiederholt man unter schrittweiser Veränderung des  $V_t$  (z.B. um 50 ml) ausgehend von verschiedenen PEEP-Levels (z.B. Erhöhung bzw. Reduktion in Schritten von 2 bis 5 cm H<sub>2</sub>O). Zur Beatmung wird diejenige Kombination aus  $V_t$  und PEEP verwendet, die in der höchsten  $C_{rs}$  resultiert. Bei gleicher  $C_{rs}$  für verschiedene  $V_t$  / PEEP-Kombinationen werden tiefere  $V_t$  und/oder kleinere end-inspiratorischen  $P_{plateau}$  bevorzugt. Ein  $P_{plateau}$  von ca. 30 bis 32 cm H<sub>2</sub>O sollte nach Möglichkeit nicht überschritten werden. Während der Messungen müssen die Effekte auf die kardiale Funktion sorgfältig beobachtet und bei der Wahl der  $V_t$  / PEEP-Kombination berücksichtigt werden. Voraussetzungen für die Messungen sind ein dichter Cuff des Trachealtubus und fehlende in- und expiratorische Aktivität des Patienten.

etabliert (7–28 Tage in den gepoolten Studien). Infekte müssen aktiv gesucht werden. Bei Anwendung in der Spätphase und bei Verwendung höherer Dosierungen der Steroide steigt möglicherweise die Mortalität.

Mit neuromuskulärer Blockade in den ersten 48 Stunden lässt sich die Mortalität von Patienten mit schwerem ARDS senken, gezeigt in einer sehr aktuellen Arbeit [30]. Die generalisierte Verwendung der Muskelrelaxantien bleibt allerdings umstritten.

Bei Patienten mit therapierefraktärer Hypoxämie kommen mehrere Therapieergänzungen in Frage. In Bauchlage («prone positioning») können kollabierte dorso-basale Lungenabschnitte oft für den Gasaustausch rekrutiert werden (Abb. 4B). Mortalitätsvorteile zeigen sich in Metaanalysen nur für Patienten mit sehr schwerer Hypoxämie ( $PaO_2/FiO_2 < 100$  mm Hg) [31–33]. Inhalierendes Stickstoffmonoxid (iNO) kann als potenter Vasodilatator das pulmonale Gefäßbett erweitern. Belüftete Areale werden besser durchblutet, die Oxygenation steigt, und die Nachlast des rechten Ventrikels sinkt [34]. Der Einsatz von iNO bietet sich vor allem bei Patienten mit Rechtsherzdysfunktion an. Bei schwerer Hyperkapnie und/oder bei schwerer Oxygenationsstörung können extrakorporelle Verfahren zur CO<sub>2</sub>-Elimination (z.B. pumpless extracorporeal lung assist [pECLA, Nova Lung®]) mit oder ohne Membranoxygenation (ECMO) in Betracht gezogen werden [35]. Die Datenlage zu Nutzen und Risiken all dieser Verfahren ist allerdings kontrovers. Die Indikationen dazu sollten restriktiv gestellt, die Durchführung erfahrenen Zentren vorbehalten [36] und die angestrebten Effekte engmaschig monitorisiert und reevaluiert werden.

Für Therapien mit diversen immun- oder gerinnungsmodulierenden Substanzen sowie mit Surfactant kon-

ten die oftmals vielversprechenden Resultate präklinischer Untersuchungen in klinischen Studien bisher nicht reproduziert werden. Eine umfassende Übersicht findet sich bei Frank et al. [37].

## Sekundäre Effekte der mechanischen Beatmung

Die rund 20 000–30 000 Beatmungszyklen pro Tag können die Lunge durch zyklische Überdehnung (*Volutrauma*) und durch repetitiven Kollaps und Wiedereröffnung (*Atelektrauma*) schädigen (VILI). Der mechanische Stimulus der Zellen führt dabei via *Mechanotransduktion* zur Ausschüttung von Zytokinen (*Biotrauma*), die eine systemische Entzündungsreaktion und allenfalls sekundäre Schädigung extrapulmonaler Organe verursachen können («spill over») [38].

Die Reduktion der Beatmungszyklen sowie des  $V_t$  kann einerseits zur Minimierung eines VILI beitragen, andererseits aber auch eine beträchtliche Hyperkapnie und respiratorischen Azidose verursachen. Eine mässige respiratorische Azidose (pH > 7,2) wird oft über längere Zeit ohne negative Auswirkungen toleriert (permissive Hyperkapnie). Vorsicht ist allerdings geboten bei Patienten mit erhöhtem Hirndruck, bei pulmonal-arterieller Hypertonie und Rechtsherz- sowie bei schwerer Niereninsuffizienz.

Eine wesentliche Rolle im Management von ARDS-Patienten spielt das kardiovaskuläre System und die Flüssigkeitsbilanz [39]. Beatmungsbedingt erhöhte intrathorakale Drücke können die Funktion des rechten Ventrikels durch Verminderung der Vor- und Erhöhung der Nachlast beeinträchtigen [40]. Da insbesondere ein Rechtsherzversagen die Prognose wesentlich ver-

schlechtern, sind ein sorgfältiges Monitoring sowie Erfahrung in der Therapie einer kardialen Dysfunktion wesentliche Bestandteile im Management von ARDS-Patienten. Entscheidend ist eine kontinuierliche Beurteilung und Anpassung aller therapeutischen Interventionen in einem iterativen Prozess.

## Langzeitprognose und Erholung

Viele ARDS-Überlebende können sich über 6–12 Monate vollständig erholen. Bei der Hälfte verbleibt eine restriktive Ventilationsstörung mit reduzierter Diffusionskapazität, die aber nur selten zu Einschränkungen im Alltag oder gar zu bleibender Sauerstoffabhängigkeit führt. Häufige Spätfolgen betreffen das neuromuskuläre System. Rund 70% der ARDS-Überlebenden machen während ihres Intensivaufenthalts eine Critical-illness-Polyneuropathie durch [41]. Ein Viertel bis die Hälfte aller Patienten leidet an einer posttraumatischen Belastungsstörung und Depressionen, praktisch alle an neurokognitiven Folgeschäden (Gedächtnis-, Konzentrations- und Aufmerksamkeitsstörungen), die zwar im ersten Jahr nach der Erkrankung bessern, aber nicht mehr ganz verschwinden [10, 42]. Die Lebensqualität ist vor allem im ersten Jahr nach dem Aufenthalt auf der Intensivstation eingeschränkt. Oft bleiben die Patienten teilweise arbeitsunfähig [41]. Das Langzeitüberleben ist nicht beeinträchtigt.

## Schlussfolgerung

Obwohl das ARDS gemäss WHO-Kriterien zu den seltenen Krankheiten gehört, benötigen die betroffenen Patienten einen überproportionalen Anteil an Ressourcen des Gesundheitssystems. Die mit dem Syndrom assoziierte Morbidität und Mortalität blieb trotz wesentlichen Fortschritten im Verständnis der Pathophysiologie über die vergangenen Jahrzehnte praktisch unverändert hoch, und spezifische pharmakologische Therapien sind nicht etabliert. Eine lungenprotektive Beatmungsstrategie zur Minimierung eines sekundären Lungenschadens beinhaltet die Verwendung von kleinen Atemzugsvolumina ( $V_T$ ) unter Inkaufnahme erhöhter arterieller  $\text{CO}_2$ -Level (permissive Hyperkapnie). Basierend auf physiologischen Überlegungen sollten Patienten mit rekrutierbaren Lungenarealen mit höheren PEEP-Levels

behandelt werden. Kürzlich publizierte Metaanalysen haben gezeigt, dass bei Patienten mit schwerem, hypoxischem ARDS (im Gegensatz zu jenen ohne ARDS) die Verwendung höherer PEEP-Levels im frühen Krankheitsverlauf vorteilhaft ist und die Mortalität reduzieren kann.

Obwohl die intermittierende Bauchlage in grösseren klinischen Studien nicht in Vorteilen bezüglich Mortalität resultierte, kann damit oftmals eine verbesserte Oxygenation erzielt und Zeit gewonnen werden. Zwei neuere Metaanalysen haben gezeigt, dass die am schwersten erkrankten Patienten ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100$  mm Hg) am meisten von intermittierender Bauchlagerung profitieren. Die Anwendung ist im Einzelfall sorgfältig zu prüfen. Verfahren zur extrakorporellen  $\text{CO}_2$ -Elimination oder Oxygenation sind Einzelfällen und erfahrenen Zentren vorbehalten.

---

### Danksagung

Wir danken Dr. med. Reto Orfei aus Olten herzlich für die kritische Durchsicht des Manuskripts aus dem Blickwinkel eines Internisten und Hausarztes. Bei Prof. Peter Vock, Direktor des Universitätsinstituts für Diagnostische, Interventionelle und Pädiatrische Radiologie am Inselspital, bedanken wir uns für die zur Verfügung gestellten Computertomografien.

---

### Korrespondenz:

Dr. med. Lukas Brander  
Chirurgische Intensivstation  
Luzerner Kantonsspital  
CH-6000 Luzern  
[lukas.brander@bluewin.ch](mailto:lukas.brander@bluewin.ch)

---

### Empfohlene Literatur

- Wilcox ME, Herridge MS. Long-term outcomes in patients surviving acute respiratory distress syndrome. *Semin Respir Crit Care Med.* 2010;31:55–65.
- Frank AJ, Taylor Thompson B. Pharmacological treatments for acute respiratory distress syndrome. *Curr Opin Crit Care.* 2010;16:62–8.
- Gattinoni L, Carlesso E, Cressoni M. Assessing gas exchange in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome: diagnostic techniques and prognostic relevance. *Curr Opin Crit Care.* 2011;17:18–23.
- Fan E, Needham DM, Stewart TE. Ventilatory management of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *JAMA.* 2005;294:2889–96.
- Gattinoni L, Caironi P, Cressoni M, Chiumello D, Ranieri M, Quintel M, et al. Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2006;354:1775–86.
- Dos Santos CC, Slutsky AS. The contribution of biophysical lung injury to the development of biotrauma. *Annu Rev Physiol.* 2006;68:585–618.

Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie unter [www.medicalforum.ch](http://www.medicalforum.ch).

# Acute Respiratory Distress Syndrome / Syndrome de détresse respiratoire aiguë

## Weiterführende Literatur (Online-Version) / Références complémentaires (online version)

- 1 Ashbaugh DG, et al. Acute respiratory distress in adults. *Lancet*. 1967;2(7511):319–23.
- 2 Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2000;342(18):1334–49.
- 3 Vincent JL, Sakr Y, Ranieri VM. Epidemiology and outcome of acute respiratory failure in intensive care unit patients. *Crit Care Med*. 2003;31(4 Suppl):S296–9.
- 4 Bernard GR, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149(3 Pt 1):818–24.
- 5 Villar J, et al. An early PEEP/FIO<sub>2</sub> trial identifies different degrees of lung injury in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(8):795–804.
- 6 Murray JF, et al. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis*. 1988;138(3):720–3.
- 7 Frutos-Vivar F, Nin N, Esteban A. Epidemiology of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Curr Opin Crit Care*. 2004;10(1):1–6.
- 8 Phua J, et al. Has mortality from acute respiratory distress syndrome decreased over time? A systematic review. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179(3):220–7.
- 9 Wheeler AP, Bernard GR. Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome: a clinical review. *Lancet*. 2007;369(9572):1553–64.
- 10 Hopkins RO, et al. Neuropsychological sequelae and impaired health status in survivors of severe acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(1):50–6.
- 11 Bachofen H, Bachofen M, Weibel ER. Ultrastructural aspects of pulmonary edema. *J Thorac Imaging*. 1988;3(3):1–7.
- 12 Chiumello D, et al. Lung stress and strain during mechanical ventilation for acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(4):346–55.
- 13 Brander L, Ranieri VM, Slutsky AS. Esophageal and transpulmonary pressure help optimize mechanical ventilation in patients with acute lung injury. *Crit Care Med*. 2006;34(5):1556–8.
- 14 Tremblay LN, Slutsky AS. Ventilator-induced lung injury: from the bench to the bedside. *Intensive Care Med*. 2006;32(1):24–33.
- 15 Gattinoni L, Pesenti A. The concept of “baby lung”. *Intensive Care Med*. 2005;31(6):776–84.
- 16 Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med*. 2000;342(18):1301–8.
- 17 Malhotra A. Low-tidal-volume ventilation in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2007;357(11):1113–20.
- 18 Petrucci N, Iacovelli W. Lung protective ventilation strategy for the acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007(3): p. CD003844.
- 19 Putensen C, et al. Meta-analysis: ventilation strategies and outcomes of the acute respiratory distress syndrome and acute lung injury. *Ann Intern Med*. 2009;151(8):566–76.
- 20 Brower RG, et al. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2004;351(4):327–36.
- 21 Briel M, et al. Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 303(9):865–73.
- 22 Mercat A, et al. Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;299(6):646–55.
- 23 Nunes S, Valtá P, Takala J. Changes in respiratory mechanics and gas exchange during the acute respiratory distress syndrome. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2006;50(1):80–91.
- 24 Talmor D, et al. Mechanical ventilation guided by esophageal pressure in acute lung injury. *N Engl J Med*. 2008;359(20):2095–104.
- 25 Hodgson C, et al. Recruitment manoeuvres for adults with acute lung injury receiving mechanical ventilation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(2): p. CD006667.
- 26 Rothen HU, et al. Dynamics of re-expansion of atelectasis during general anaesthesia. *Br J Anaesth*. 1999;82(4):551–6.
- 27 Gattinoni L, et al. Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2006;354(17):1775–86.
- 28 Meduri GU, et al. Methylprednisolone infusion in early severe ARDS: results of a randomized controlled trial. *Chest*. 2007;131(4):954–63.
- 29 Tang BM, et al. Use of corticosteroids in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2009;37(5):p. 1594–603.
- 30 Papazian L, et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 363(12):1107–16.
- 31 Gattinoni L, et al. Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med*. 2001;345(8):568–73.
- 32 Taccone P, et al. Prone positioning in patients with moderate and severe acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2009;302(18):1977–84.
- 33 Sud S, et al. Prone ventilation reduces mortality in patients with acute respiratory failure and severe hypoxemia: systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 36(4):585–99.
- 34 Afshari A, et al. Inhaled nitric oxide for acute respiratory distress syndrome (ARDS) and acute lung injury in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev*, (7): p. CD002787.
- 35 Davies A, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for 2009 Influenza A(H1N1) Acute Respiratory Distress Syndrome. *JAMA*. 2009;302(17):1888–95.

- 36 Peek GJ, et al. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;374(9698):1351–63.
- 37 Frank AJ, Thompson BT. Pharmacological treatments for acute respiratory distress syndrome. *Curr Opin Crit Care*. 16(1):62–8.
- 38 dos Santos CC, Slutsky AS. The contribution of biophysical lung injury to the development of biotrauma. *Annu Rev Physiol*. 2006;68:585–618.
- 39 Wiedemann HP, et al. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med*. 2006;354(24):2564–75.
- 40 Jardin F, Vieillard-Baron A. Right ventricular function and positive pressure ventilation in clinical practice: from hemodynamic subsets to respirator settings. *Intensive Care Med*. 2003;29(9):1426–34.
- 41 Herridge MS, et al. One-year outcomes in survivors of the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2003;348(8):683–93.
- 42 Hopkins RO, et al. Two-year cognitive, emotional, and quality-of-life outcomes in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(4):340–7.