

F. Muders
M. Pfeifer
T. Müller

Methodik und Anwendung der Hochfrequenzoszillationsventilation (HFOV) bei akuter Lungenschädigung und ARDS

Methodology and application of the high frequency oscillation ventilation (HFOV) with acute lung injury and ARDS

■ **Summary** High frequency oscillation ventilation (HFOV) is a ventilatory mode that is well established in the therapy of the infant respiratory distress syndrome. In the past several years, HFOV is increasingly being used in the adult respiratory distress syndrome (ARDS). Recently, the MOAT study showed the safety and efficacy of HFOV in the therapy of the ARDS.

Theoretically, HFOV is an ideal method of lung protective ventilation. Due to recruitment of atelectatic lung tissue by continu-

ously high mean airway pressure, intrapulmonary shunting is reduced and cyclical recruitment and derecruitment of collapsed alveoli is prevented, minimising the presence of high intraalveolar shear forces. The gas exchange is facilitated by complex diffusion processes. The tidal volume is minimised, reducing the probability of volutrauma. High ventilation pressure amplitudes, frequently required in conventional ventilation when lung compliance is reduced and known to predispose to lung damage, are prevented by the continuously elevated mean airway pressure in HFOV. This ventilatory mode has been shown to lead to a better oxygenation of the patient. However, important questions, such as the optimal respirator setting, the timing of weaning and the long term effects on systemic perfusion are thus far unanswered and require clarification in prospective, controlled studies.

■ **Key words** High frequency oscillation ventilation – mechanical artificial ventilation – ARDS – review

■ **Zusammenfassung** Die Hochfrequenzoszillationsventilation (HFOV) ist ein Beatmungsmodus, der in der Therapie des „respiratory distress syndrome“ bei Frühgeborenen in vielen neonatologi-

schen Intensivstationen fest etabliert ist. Seit einigen Jahren findet die HFOV auch in der Therapie des ARDS beim Erwachsenen zunehmendes Interesse. Erst kürzlich wurde die MOAT-Studie publiziert, bei der die Sicherheit und Effektivität der HFOV in der Therapie des ARDS nachgewiesen wurden.

Ausgehend von den theoretischen Überlegungen stellt die HFOV eine ideale Methode zur lungenprotektiven Beatmung dar. Durch Recruitment atelektatischer Bezirke infolge des kontinuierlichen hohen Atemwegmitteldrucks kommt es zu einer Minimierung des intrapulmonalen Shunts, zyklisches Recruitment/Derecruitment kollaptischer Alveolen wird vermieden, so dass hohe intraalveoläre Scherkräfte nicht zu erwarten sind. Der Gasaustausch wird im Wesentlichen durch komplexe Diffusionsvorgänge gesteuert; das Tidalvolumen wird minimiert, so dass ein Volutrauma nicht auftreten sollte. Bei gleichbleibend erhöhtem Atemmitteldruck lassen sich die als lungenschädigend erkannten hohen Beatmungsdruckamplituden vermeiden, die bei einer konventionellen Beatmung oft als Folge einer zunehmenden Compliancestörung zur Aufrechterhaltung der Ventilation notwendig sind. Dieses Beatmungskonzept

Eingegangen: 5. September 2002
Akzeptiert: 29. Oktober 2002

Priv.-Doz. Dr. med. Frank Muders (✉)
Prof. Dr. med. Michael Pfeifer
Dr. med. Thomas Müller
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II
(Direktor: Prof. Dr. med. G. Riegger)
Klinikum der Universität Regensburg
93042 Regensburg, Germany

führt nachweislich zu einer Verbesserung der Oxygenierung des Patienten. Allerdings sind wesentliche Fragen wie die der optimalen Respiratoreinstellung, des

Weaning-Zeitpunkts und der längerfristigen Auswirkungen auf die systemische Perfusion noch unklar und definitiv in prospektiven Studien zu klären.

■ **Schlüsselwörter** Hochfrequenzoszillationsventilation – mechanische Beatmung – ARDS – Übersicht

In den letzten 10 Jahren änderten sich entscheidend die Ziele einer maschinellen Beatmung bei Patienten mit akutem Lungenversagen (acute respiratory distress syndrome, ARDS) oder akuter Lungenschädigung (acute lung injury, ALI). Während es früher das primäre Ziel war, einen adäquaten Gasaustausch mit „normalen physiologischen Werten“ der Blutgasanalyse zu erzielen, werden seit Beginn der 90er Jahre „lungenprotektive“ Beatmungsstrategien empfohlen (27, 42). Slutsky fasste in einem Konsensus-Report tierexperimentelle und Patienten-Daten zusammen und wies darauf hin, dass eine maschinelle Beatmung die parenchymatöse Schädigung der Lunge bei ARDS bzw. ALI verschlimmern kann (37). Dieser Bericht empfahl, eine Überdehnung der Lunge zu vermeiden und eine Beatmungsform mit positivendexpiratorischem Druck (PEEP) anzuwenden. Im Verlauf der nächsten Jahre wurden mehrere randomisierte Studien publiziert, die die Rolle von lungenprotektiven Beatmungsstrategien untersuchten (4, 5, 7, 39). Zwei dieser Studien zeigten, dass lungenprotektive Beatmungsstrategien die Mortalitätsrate senken können (4, 5). Dadurch hat die Optimierung der Beatmungsstrategie zur Minimierung einer beatmungsinduzierten Lungenschädigung einen zentralen Stellenwert in der Therapie des akuten Lungenversagens erhalten. Die Hochfrequenzoszillationsventilation (HFOV) kann nach derzeitigen pathophysiologischen Verständnis des Entstehens eines „ventilator associated lung injury“ (VALI) einen optimalen Beatmungsmodus zur Protektion der Lunge darstellen. Die HFOV gehört zur sogenannten Hochfrequenz-Ventilation (HFV), bei der Frequenzen von >1 Hertz und Tidalvolumina, die niedriger als der anatomische Totraum sind, angewendet werden. Im Folgenden soll ein Überblick über den aktuellen Wissensstand zur HFOV gegeben werden.

Geschichte der Hochfrequenzoszillationsventilation

Bereits im Jahre 1915 wurden die physiologischen Gegebenheiten der Hochfrequenz-Ventilationen an hechelnden Hunden mit Untersuchung des Totraumvolumens beschrieben (23). 60 Jahre später beobachtete Lunkenheimer, dass eine sehr gute alveoläre Ventilati-

on bei respiratorischen Frequenzen von bis zu 40 Hertz zu erzielen ist (30). Eine Anzahl von Experimenten an Tieren und gesunden Probanden führten die HFOV in den nächsten 15 Jahren vom „Laborphänomen“ zu einer möglichen Therapieoption bei der Behandlung des infant respiratory distress syndrome (IRDS) (22, 26, 27). Ende der 80er Jahre wurde eine Anzahl randomisierter, kontrollierter Studien durchgeführt, die Neugeborene mit IRDS einschlossen. Trotz anfänglich kontroverser Ergebnisse ist die HFOV heutzutage ein allgemein akzeptiertes Verfahren in der Behandlung des IRDS (2, 6, 12, 22, 33). Seit Mitte der 90er Jahre ist ein Hochfrequenzoszillator (3100B SensorMedics, Yorba Linda, CA, USA) auch für den Einsatz bei Erwachsenen erhältlich. Seitdem wird die HFOV an einzelnen Zentren beim ARDS als „rescue therapy“ bei Versagen konventioneller Beatmungsformen angewendet. Die erst kürzlich publizierte prospektive MOAT Studie zeigte an 148 Patienten mit ARDS, dass die HFOV ein sicheres und effektives Beatmungsverfahren bei Patienten mit ARDS ist und einer konventionellen Beatmungsstrategie zumindest gleichwertig ist (14). Die HFOV kann damit zukünftig als primärer Ventilationsmodus bei Patienten mit akutem Lungenversagen eingesetzt werden.

Funktionsweise, Parameter und Wirkungen der Hochfrequenzoszillationsventilation

Die Funktionsweise eines Hochfrequenzoszillationsventilators ist in Abbildung 1 schematisch dargestellt. Oxygeniertes befeuchtetes Gas wird kontinuierlich mit

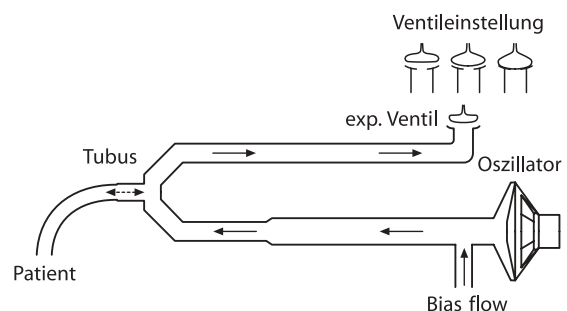


Abb. 1 Funktionsweise eines Hochfrequenzoszillationsventilators (mit freundlicher Genehmigung von SensorMedics Inc.)

einer hohen Flussrate („bias flow“, bis zu 60 Liter pro Minute) an einer Oszillationsmembran vorbeigeleitet. Die Membran oszilliert mit einer Frequenz zwischen 3 und 15 Hz und bewirkt Tidalvolumina, die kleiner als der anatomische Totraum sind. Im Gegensatz zu konventionellen Beatmungsformen erlaubt die HFOV eine fast komplette Trennung von Oxygenierung und Ventilation: Die Oxygenierung ist bei einer vorgegebenen inspiratorischen Sauerstoffkonzentration (FiO_2) weitgehend proportional zum mittleren Atemwegsdruck (Paw mean), über den sich das Lungenvolumen bestimmt (28, 40). Der Paw mean wird durch den kontinuierlichen Gasfluss („bias flow“) bzw. durch stufenweise Öffnung eines Überdruckventils am Auslass des Gasflusses eingestellt (0–55 cm H_2O).

Im Gegensatz hierzu wird die alveoläre Ventilation durch die Adjustierung der Druckamplitude (ΔP) der Oszillationsmembran, der Respiratorfrequenz sowie der Inspirationszeit des Hubvolumens reguliert (38). Die Kohlendioxid (CO_2)-Elimination kann durch eine Erhöhung von ΔP und/oder durch eine Absenkung der Oszillationsfrequenz gesteigert werden. Im Vergleich zu anderen Hochfrequenz-Ventilationsverfahren, wie der high frequency positive pressure ventilation (HFPPV) und der high frequency jet ventilation (HFJV) sind sowohl Inspirations- als auch Expirationsphasen aktiv. Durch die Schwingungen des Oszillatorkolbens wird bei der Vorwärtsbewegung eine definierte Gasmenge in die Lunge bzw. zum Kolben hin bewegt. Dies bedeutet, dass das Ausmaß der Oszillationsbewegung direkt mit der erzeugten Druckamplitude ΔP korreliert.

Im Vergleich zu einer konventionellen mechanischen Beatmung wird der Gasaustausch bei der HFOV durch andere Mechanismen vermittelt. Bei der konventionellen Beatmung bewirkt die direkte alveoläre Ventilation den pulmonalen Gasaustausch. Nach dem klassischen Konzept der pulmonalen Ventilation entspricht die Gasmenge, die die Alveole erreicht, dem applizierten Tidalvolumen minus dem Totraumvolumen. Die Beziehungen zwischen alveolärer Ventilation, Frequenz, Hubvolumen und Totraum gelten für die HFOV nicht, da hier das erzielte Hubvolumen kleiner als der anatomische Totraum ist. An Stelle dessen konnten verschiedene physikalische Mechanismen experimentell nachgewiesen werden, die eine erfolgreiche alveoläre Ventilation einschließlich CO_2 -Elimination bei den sehr niedrig angewandten Tidalvolumina erklären können. Der relative Anteil dieser Mechanismen ist jedoch weiterhin unklar und abhängig vom Lungenareal, der Lungenmechanik, dem Ventilatorotyp, der Tubusgröße und den gewählten Einstellungen (Frequenz, Oszillationsamplitude, Atemwegsmitteldruck) (11, 15, 20, 25, 34).

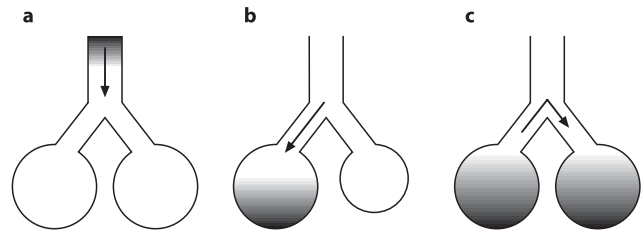


Abb. 2 Pendelluft: a) vor dem Beginn des Ventilationszyklus; b) zu Beginn ist nur ein Teil der Alveole ventiliert; c) gegenseitiger Gasaustausch der Alveolen. Die einzelnen Phasen dauern nur einen Teil des gesamten Ventilationszyklus an

■ Interaleoläre Pendelluft (Abb. 2)

Die Lunge ist ein inhomogen belüftetes Organ, insbesondere beim ARDS, mit verschiedenen alveolären Einheiten und unterschiedlichen Zeitkonstanten (Zeitkonstante = Widerstand \times Compliance). Alveolen mit kleiner Zeitkonstante können sich schneller füllen bzw. entleeren als solche mit einer längeren Zeitkonstante. Diese asynchrone Füllung und Entleerung kann bei benachbarten Lungeneinheiten zu einem Gasaustausch führen, indem sich endexpiratorisch Gas aus Alveolen mit langen Zeitkonstanten in die bereits entleerten Alveolen mit kurzen Zeitkonstanten umverteilt (35).

■ Kardiogene Oszillation

Es gibt Hinweise, dass Bewegungen des Herzens auf angrenzende Lungenareale übertragen werden und dies zu einer weiteren Vermischung der intrapulmonalen Gase führt (13).

■ Asymmetrische Strömungsprofile

Da die Oberflächenareale der Lunge von der Trachea zu den Alveolen zunehmen, kommt es aufgrund konvektiver Dispersion zu asymmetrischen Geschwindigkeitsprofilen während In- und Expiration. Liegt in der einen Phase des Beatmungszyklusses ein parabolisches Gasflussprofil vor und während der anderen Phase ein rechteckiges Gasflussprofil vor, so resultiert hieraus ein Netto-Gasfluss in der Mitte des Luftweges in die eine Richtung und an den wandnahen Bereichen des Luftweges in die andere Richtung. Dieses Phänomen wird als „simultaner, bidirektionaler und koaxialer Gasfluss“ bezeichnet (11).

■ Dispersion vom Taylor-Typ (augmentierte Dispersion, Abb. 3)

Durch Interaktion von asymmetrischen Flussprofilen und Turbulenzen kommt es zu Verteilungen mit unterschiedlichen Gaskonzentrationen und quer zu ihrer Schichtung zu Austauschvorgängen, welche zum Abbau der longitudinalen Konzentrationsgradienten für O_2 und CO_2 beitragen (8).

■ Molekulare Diffusion und direkte alveoläre Ventilation

Mit molekularer Diffusion wird ein Mechanismus bezeichnet, der aus den ungerichteten thermischen Oszillationen der Moleküle resultiert und bei jeder Ventilationsform vorkommt. Auch ist die sogenannte direkte alveoläre Ventilation entsprechend dem konventionellen Massenfluss bei der HFOV wie bei allen anderen Beatmungsformen für den Gastransport in den großen Luftwegen verantwortlich. Tachealnahe Alveolen können auch dann durch den konventionellen Massenfluss ventiliert werden, wenn das Hubvolumen kleiner als der Totraum ist (15).

Trotz der komplexen und zum Teil noch nicht voll verstandenen Gasaustauschmechanismen zeigt die klinische Beobachtung, dass die HFOV eine effektive Methode zur Elimination von CO_2 darstellt (19). Eine Vorhersage des Gasaustausches anhand der gewählten Beatmungsparameter ist im Einzelfall schwierig, es kann jedoch generell festgehalten werden, dass beim Vorherrschen von Nicht-Massenfluss-Mechanismen des Gastransportes die Ventilation überwiegend eine Funktion von Oszillationsfrequenz und Hubvolumen (ΔP) ist und die CO_2 -Elimination durch Änderungen dieser beiden Parameter beeinflusst wird (11).

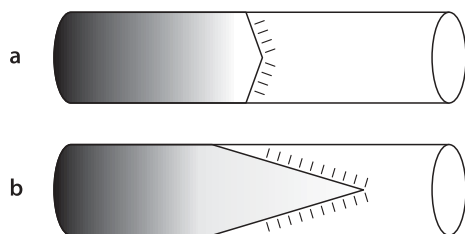


Abb. 3 Taylor Dispersion: Grenzoberfläche zwischen zwei Gasen mit unterschiedlichen Flussgeschwindigkeiten: a) niedriger Gasfluss; b) hoher Gasfluss mit spitzförmigen Flussprofil. Der Gasaustausch erfolgt an der Grenzfläche durch laterale Diffusion

Wirkungen auf Lungenmechanik und Hämodynamik

Die Applikation von hohen Atemwegsmitteldrücken kann mittels Recruitment von atelektatischen Lungenarealen zu einer Vergrößerung des Lungengesamt volumens führen, wodurch eine verbesserte Compliance beobachtet wird. Gleichzeitig wird eine Optimierung des Ventilations-/Perfusionsverhältnisses mit einer Reduktion intrapulmonaler Shunts erzielt. Klinisch führt dies häufig zu einem innerhalb weniger Stunden auftretenden Anstieg des PaO_2/FiO_2 -Quotienten (14). Die längerfristigen hämodynamischen Auswirkungen des konstant erhöhten Paw mean bei der HFOV können noch nicht abschließend beurteilt werden. In Abhängigkeit von kardialen Begleiterkrankungen ist es vorstellbar, dass es zu einer klinisch relevanten Beeinflussung der rechts- und linksventrikulären Vor- und Nachlast kommen kann. In einer von Mehta und Mitarbeitern prospektiv ausgelegten Studie wurde bei Patienten mit ARDS gezeigt, dass es während HFOV zu einem signifikanten Anstieg des zentralen Venendruckes (ZVD) und des pulmonalen Verschlussdruckes (PAOP) bei gleichzeitiger Abnahme des Herzzeitvolumens (HZV) kam (31). Währenddessen wurde in der erst kürzlich publizierten MOAT-Studie berichtet, dass mit HFOV therapierte ARDS-Patienten sich nicht in ihrer Herzfrequenz, arteriellem Blutdruck oder HZV von Patienten mit konventioneller Beatmung unterschieden; PAOP und ZVD waren lediglich geringgradig erhöht (14).

Der beatmungsinduzierte Lungenschaden

Lange Zeit war das primäre Ziel einer mechanischen Beatmung, eine suffiziente Oxygenierung ohne Berücksichtigung des längerfristigen Outcomes zu erreichen. Hierzu wurde insbesondere im englischen Sprachraum häufig ein Tidalvolumen von 10 bis 15 ml/kg KG gewählt und die Beatmungsdrücke wenig beachtet. Diese Praxis änderte sich mit der Erkenntnis, dass mechanische Beatmung per se einen Lungenschaden induzieren kann. Neben den klassischen Beatmungstraumata, wie Pneumothorax oder Pneumomediastinum (Barotrauma), werden heute auch die Begriffe „Volutrauma“, „Atelektrauma“ und „Bio-trauma“ angeführt, die im Tierexperiment dem ALI/ARDS histologisch ähnlich sind und als ventilator associated lung injury (VALI) zusammengefasst werden. Die klinische Bedeutung des VALI ist außerordentlich, weil es die Dauer der mechanischen Beatmung verlängert und die Mortalitätsrate des beatmeten Patienten steigert (4, 5). Eine „aggressive“

mechanische Beatmung führt nicht nur zu einer Überdehnung der Alveole, sondern kann auch ein sogenanntes „Biotrauma“ auslösen, indem proinflammatorische Mediatoren freigesetzt, Kollagenasen aktiviert sowie vermehrt O_2 -Radikale produziert werden. Es wird postuliert, dass über eine Zunahme der Endothel-Epithel-Permeabilität Entzündungs- und Gerinnungskaskaden getriggert werden, an deren Ende die Aggravierung des Lungenschadens und eine systemische Inflammation stehen (36).

Wichtige pathophysiologische Mechanismen in der Entwicklung der VALI sind nach heutigem Verständnis die Sauerstofftoxizität, das Volutrauma (Überdehnungsverletzungen) und das Atelektrauma („recruitment/decrutment“). Tierexperimentell konnte gezeigt werden, dass hohe Sauerstoffkonzentrationen einen Lungenschaden durch die Bildung von freien Radikalen und Superoxiden induzieren können. Zusätzlich kann durch O_2 -Absorption die Atelektasenbildung und eine myokardiale Dysfunktion begünstigt werden (10). Ab welcher Konzentration Sauerstoff bei akuten Lungenversagen toxisch wirkt, ist weiterhin umstritten. In der klinischen Anwendung sollte pragmatisch eine möglichst schnelle Reduktion des FiO_2 ($<0,6$) angestrebt werden. Es erscheinen daher die Beatmungsstrategien vorteilhaft, die eine möglichst baldige Reduktion zulassen. Experimentell führen hohe Tidalvolumina oder Beatmungsdrücke zu histologischen Lungenveränderungen ähnlich dem ARDS (16, 17). Patienten mit ARDS haben ein erhöhtes Risiko eines beatmungsinduzierten Lungenschadens, da hier ein inhomogener Krankheitsprozess der Lunge vorliegt, bei dem kollabierte, nicht rekrutierte Lungenanteile neben relativ normalen Anteilen liegen. CT-Untersuchungen zeigen, dass insbesondere basal gelegene Lungenareale kollabiert bzw. mit Ödemflüssigkeit gefüllt sind, während andere Bezirke weitgehend normal erscheinen. Daher besteht auch bei kleinen Tidalvolumina die Gefahr einer lokalen Überdehnung der noch ventilierten Lunge (Volutrauma der „baby lung“).

Desweiteren werden in instabilen Lungenabschnitten atelektatische Alveolen bei jeder Inspiration eröffnet, um bei der folgenden Expiration wieder zu kollabieren. Zwischen atelektatischen und instabilen Alveolen werden hohe Scherkräfte erzeugt, die zum VALI beitragen können (3). Dieses Phänomen des rezidivierenden Recruitment/Decruitment wurde als Atelektrauma bezeichnet. Experimentelle Studien an Tieren zeigten, dass das Atelektrauma durch die Anwendung eines adäquaten endexpiratorischen Lungenvolumens (PEEP) verringert werden kann (24).

Hochfrequenzoszillationsventilation und protektive Beatmung

Mit der HFOV können theoretisch die Prinzipien der lungenprotektiven Beatmung optimal umgesetzt werden. Die HFOV stellt sozusagen eine Maximalvariante des „open lung Konzeptes“ nach Lachmann dar (29). Durch einen gleichbleibend hohen Atemwegsmitteldruck bleibt die Lunge kontinuierlich eröffnet; kollabierte Alveolen werden durch ein initiales Recruitmentmanöver expandiert und bleiben eröffnet, da die Lunge sozusagen in der permanenten Inspiration gehalten wird. Hohe inspiratorische Spitzendrücke sowie Recruitment/Decruitment im Atemzyklus werden vermieden, so dass die Gefahren des Baro- und Atelektraumas minimiert werden (21).

Ein Recruitment vom Alveolarraum kann zu einer verbesserten Oxygenierung und damit zu einer Reduktion des FIO_2 führen. Auf diese Weise wird die Toxizität von hohen Sauerstoffkonzentrationen limitiert. In der MOAT-Studie konnte dieser Effekt für die HFOV gezeigt werden: ARDS-Patienten, die mit HFOV beatmet wurden, erzielten innerhalb der ersten 24 Stunden einen schnelleren Anstieg des PaO_2/FIO_2 Quotienten als Patienten mit konventioneller Beatmung (Tidalvolumen 6–10 ml/kg, PEEP bis 18 cm H_2O) (14). Allerdings bestand nach 24 Stunden kein Unterschied mehr zwischen den beiden Gruppen.

Ein weiterer Vorteil der HFOV liegt möglicherweise in der – zumindest potentiellen – Trennung von Oxygenation und Ventilation, indem die Vorteile der „lungenprotektiven Beatmung“ nicht zwangsläufig mit der Entwicklung einer „permissiven“ Hyperkapnie einhergehen. Eine Hyperkapnie mit respiratorischer Azidose kann verschiedene unerwünschte Nebenwirkungen hervorrufen, u.a. eine erhöhte Katecholaminfreisetzung bzw. erniedrigte -sensitivität, eine erhöhte Neigung zu zerebralen Krampfanfällen, eine zerebrale Hyperämie und einen reduzierten renalen Blutfluss (18). Während experimentelle Untersuchungen an Tieren mit einem pulmonalen Reperfusionsschaden die schädigenden Wirkungen einer Hyperkapnie in Frage stellen, weisen klinischen Daten darauf hin, dass eine konsequente Behandlung der respiratorischen Azidose das „outcome“ der Patienten verbessert (4, 43).

Klinische Erfahrungen mit Hochfrequenzoszillationsventilation

Die Hochfrequenzoszillationsventilation ist in der Neonatologie und Pädiatrie seit mehr als 15 Jahren ein etabliertes Verfahren zur Behandlung des IRDS; es wurden insgesamt 9 randomisierte, kontrollierte

Untersuchungen sowie eine Metaanalyse publiziert, die die HFOV mit konventionellen Beatmungsmodi verglichen. Die erste und größte dieser Studien war die 1989 publizierte multizentrische HIFI-Studie, bei der 673 Frühgeborene mit respiratorischer Insuffizienz entweder mit HFOV oder konventionell beatmet wurden (1). Es fanden sich keine Unterschiede bezüglich Oxygenierung, des Auftretens einer chronischen Lungenerkrankung oder Mortalität. In der HFOV-Gruppe traten jedoch vermehrt intraventrikuläre Blutungen und periventrikuläre Leukomalazien auf. Retrospektiv konnte gezeigt werden, dass hiervon insbesondere Patienten betroffen waren, bei denen initial kein Recruitmentmanöver durchgeführt wurde, beim „Weaning“ der Beatmungsdruck vor dem FiO_2 reduziert wurde, oder zuvor eine lange Zeit konventionell beatmet worden war. Zudem gab es große Unterschiede der Komplikationsraten zwischen den teilnehmenden Zentren (9). In den nachfolgenden HFOV-Studien wurden daher Recruitment-Strategien und ein frühzeitiges Einsetzen der HFOV berücksichtigt. Keine der folgenden randomisierten Untersuchungen bestätigte diese fatalen Nebenwirkungen der HIFI-Studie. Die meisten Untersuchungen konnten eine akut verbesserte Oxygenierung und eine erniedrigte chronische bronchopulmonale Dysplasierate nachweisen. Eine im Jahr 2000 veröffentlichte Metaanalyse zeigte, dass HFOV bei Neugeborenen mit IRDS die Entwicklung chronischer Lungenerkrankungen senken kann und kein erhöhtes Risiko für Mortalität oder intrakranielle Komplikationen im Vergleich zu konventionell beatmeten Patienten besteht (41). Ein weiterer wichtiger Aspekt mit ökonomischer Reichweite ist, dass der Bedarf an exogenen Surfactant-Gaben bei Einsatz von HFOV reduziert werden konnte (32). Mittlerweile stellt die HFOV in vielen neonatologischen Zentren das Verfahren der Wahl in der Behandlung des IRDS dar.

Im Gegensatz zu den umfangreichen Daten im Bereich der Neonatologie, sind die Erfahrungen beim Erwachsenen auf wenige klinische Studien beschränkt. Die HFOV wurde als Rescue-Therapie bei Patienten mit ARDS und Versagen konventioneller Beatmungsstrategien angewendet. Mehta und Mitarbeiter therapierten 24 ARDS-Patienten, die konventionell trotz hoher Beatmungsdrücke (> 35 cm H_2O) und einem FiO_2 von $> 0,6$ nicht mehr ausreichend oxygeniert werden konnten, mittels HFOV (31). Es zeigte sich ein Anstieg des $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Quotienten mit einer Verminderung des FiO_2 , sowie Abfall des PaCO_2 innerhalb 8 Stunden nach Beginn der HFOV. Dieser Effekt dauerte während des Untersuchungsprotokolls an. Die Mortalität war bei diesem schwer erkrankten Patientenkollektiv mit 67% hoch. Nach Ausschluss von 9 Patienten, die schwere

Verbrennungen bzw. Knochenmarkstransplantationen hatten, betrug die Mortalitätsrate der verbleibenden 15 Patienten 53%. Ähnlich wie bei pädiatrischen Patienten zeigte sich, dass die Patienten mit einer relativ langen Beatmungsdauer vor Beginn der HFOV eine höhere Sterblichkeit aufwiesen. Fort und Mitarbeiter wandten die HFOV bei Patienten mit ARDS an, die unter konventioneller Beatmung keine adäquate Oxygenierung hatten und die Standard-Kriterien zur Anlage einer extrakorporalen Membranoxygenation erfüllten (19). Als Einschlusskriterien galten ein $\text{PaO}_2 \leq 65$ mmHg bei einem FiO_2 von $\geq 0,7$ oder ein Beatmungsdruck von mehr als 65 cm H_2O oder ein PEEP von > 15 cm H_2O . Gemessen am durchschnittlichen Oxygenationsindex von 48,6 ($\text{OI} = \text{FiO}_2 \times \text{Paw mean} \times 100 / \text{PaO}_2$) wiesen die Patienten einen schweren Lungenschaden auf. Die HFOV führte bei diesen Patienten innerhalb von 48 Stunden zu einer signifikanten Reduktion des Oxygenationsindex und zu einem Anstieg des $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Quotienten. Hämodynamische Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet. Die Mortalitätsrate in dieser Studie betrug 53%, wobei insbesondere Patienten mit einem initialen OI-Wert von > 47 bzw. einer längeren Beatmungsdauer vor HFOV-Therapie betroffen waren. Die bereits erwähnte MOAT-Studie ist die bislang einzige Untersuchung, die prospektiv die Wirksamkeit und Sicherheit der HFOV im Vergleich zu einem konventionellen Beatmungsregime an 148 Patienten mit ARDS untersuchte (14). In dieser Studie zeigte sich in der HFOV-Gruppe ein schnellerer Anstieg des $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Quotienten innerhalb der ersten 16 Stunden; nach 24 Stunden allerdings bestand kein Unterschied mehr im Vergleich zu konventionell beatmeten Patienten. Der Oxygenationsindex sank vergleichbar innerhalb von 72 Stunden in beiden Gruppen. Bis auf einen Anstieg des PaCO_2 während HFOV-Beatmung, der bei konventionell beatmeten Patienten nicht auftrat, wurden keine vermehrten Nebenwirkungen und Komplikationen registriert. Die 30-Tage-Mortalitätsrate war in der HFOV sogar mit 37% tendenziell niedriger als in der Gruppe mit konventioneller Beatmung. Obwohl sich bei dieser Studie kritisch anmerken lässt, dass die Patienten mit konventioneller Beatmung nach heutiger Sichtweise nicht protektiv beatmet wurden (Tidalvolumina 8 ml/kg) und der Oxygenationsindex in beiden Gruppen identisch war, zeigt diese Studie, dass die HFOV ein sicheres und effektives Verfahren bei Patienten mit akutem Lungenversagen ist.

Zusammengefasst zeigen die bisherigen Publikationen, dass die HFOV-Therapie als Rescue-Therapie bei Patienten mit schwerem ARDS, die mit einem konventionellen Beatmungsverfahren nicht mehr oxygenierbar sind, angewendet werden kann. Folglich ist die HFOV eine Therapieoption bei Patienten

mit schwerem Lungenschaden, die konventionell nicht suffizient oxygeniert werden können. Hierbei sollte ein frühzeitiger Einsatz erwogen werden. Diese Ergebnisse unterstützen die Hypothese, dass die HFOV theoretisch ein idealer Ventilationsmodus zur Prävention der ventilatorassoziierten Lungenschädigung ist. Aufgrund der kürzlich publizierten MOAT-

Studie, die ein zumindest gleichwertiges Outcome dokumentierte, kann die HFOV nun auch bei submaximalem Lungenversagen angewendet werden. Wesentliche Fragen, wie optimale Respiratoreinstellung, Weaning-Zeitpunkt und längerfristige Auswirkungen auf die systemische Perfusion sind noch definitiv zu klären.

Literatur

- (1989) High-frequency oscillatory ventilation compared with conventional mechanical ventilation in the treatment of respiratory failure in preterm infants. The HIFI Study Group. *N Engl J Med* 320:88–93
- (1993) Randomized study of high-frequency oscillatory ventilation in infants with severe respiratory distress syndrome. HiFO Study Group. *J Pediatr* 122:609–619
- (1999) International consensus conferences in intensive care medicine: Ventilator-associated Lung Injury in ARDS. *Am J Respir Crit Care Med* 160:2118–2124
- (2000) The Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 342:1301–1308
- Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GP, Lorenzi-Filho G, Kairalla RA, Deheinzelin D, Munoz C, Oliveira R, Takagaki TY, Carvalho CR (1998) Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 338:347–354
- Arnold JH, Hanson JH, Toro-Figuero LO, Gutierrez J, Berens RJ, Anglin DL (1994) Prospective, randomized comparison of high-frequency oscillatory ventilation and conventional mechanical ventilation in pediatric respiratory failure. *Crit Care Med* 22:1530–1539
- Brower RG, Shanholtz CB, Fessler HE, Shade DM, White P Jr, Wiener CM, Teeter JG, Dodd-o JM, Almog Y, Piantadosi S (1999) Prospective, randomized, controlled clinical trial comparing traditional versus reduced tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome patients. *Crit Care Med* 27:1492–1498
- Brusasco V, Knopp TJ, Rehder K (1983) Gas transport during high-frequency ventilation. *J Appl Physiol* 55:472–478
- Bryan AC, Froese AB (1991) Reflections on the HIFI trial. *Pediatrics* 87:565–567
- Bryan CL, Jenkinson SG (1988) Oxygen toxicity. *Clin Chest Med* 9:141–152
- Chang HK (1984) Mechanisms of gas transport during ventilation by high-frequency oscillation. *J Appl Physiol* 56:553–563
- Clark RH, Yoder BA, Sell MS (1994) Prospective, randomized comparison of high-frequency oscillation and conventional ventilation in candidates for extracorporeal membrane oxygenation. *J Pediatr* 124:447–454
- Cybulsky IJ, Abel JG, Menon AS, Salerno TA, Lichtenstein SV, Slutsky AS (1987) Contribution of cardiogenic oscillations to gas exchange in constant-flow ventilation. *J Appl Physiol* 63:564–570
- Derdak S, Mehta S, Stewart TE, Smith T, Rogers M, Buchman TG, Carlin B, Lowson S, Granton J, The Multicenter Oscillatory Ventilation For Acute Respiratory Distress Syndrome Trial Study I (2002) High-Frequency Oscillatory Ventilation for Acute Respiratory Distress Syndrome in Adults: A Randomized, Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 166:801–808
- Drazen JM, Kamm RD, Slutsky AS (1984) High-frequency ventilation. *Physiol Rev* 64:505–543
- Dreyfuss D, Basset G, Soler P, Saumon G (1985) Intermittent positive-pressure hyperventilation with high inflation pressures produces pulmonary microvascular injury in rats. *Am Rev Respir Dis* 132:880–884
- Dreyfuss D, Soler P, Basset G, Saumon G (1988) High inflation pressure pulmonary edema. Respective effects of high airway pressure, high tidal volume, and positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis* 137:1159–1164
- Feihl F, Perret C (1994) Permissive hypercapnia. How permissive should we be? *Am J Respir Crit Care Med* 150:1722–1737
- Fort P, Farmer C, Westerman J, Johannigman J, Beninati W, Dolan S, Derdak S (1997) High-frequency oscillatory ventilation for adult respiratory distress syndrome – a pilot study. *Crit Care Med* 25:937–947
- Fredberg JJ, Glass GM, Boynton BR, Frantz ID, 3rd (1987) Factors influencing mechanical performance of neonatal high-frequency ventilators. *J Appl Physiol* 62:2485–2490
- Froese AB (1997) High-frequency oscillatory ventilation for adult respiratory distress syndrome: let's get it right this time! *Crit Care Med* 25:906–908
- Gerstmann DR, Minton SD, Stoddard RA, Meredith KS, Monaco F, Bertrand JM, Battisti O, Langhendries JP, Francois A, Clark RH (1996) The Provo multicenter early high-frequency oscillatory ventilation trial: improved pulmonary and clinical outcome in respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 98:1044–1057
- Henderson Y, Chillingsworth F, Whitney J (1915) The respiratory dead space. *Am J Physiol* 38:1–19
- Kacmarek RM (1999) Ventilator-associated lung injury. *Int Anesthesiol Clin* 37:47–64
- Kamm RD, Collins J, Whang J, Slutsky AS, Greiner M (1984) Gas transport during oscillatory flow in a network of branching tubes. *J Biomech Eng* 106:315–320
- Kinsella JP, Clark RH (1993) High-frequency oscillatory ventilation in pediatric critical care. *Crit Care Med* 21:174–175
- Kollef MH, Schuster DP (1995) The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 332:27–37
- Kolton M, McGhee I, Bryan AC (1987) Tidal volumes required to maintain isocapnia at frequencies from 3 to 30 Hz in the dog. *Anesth Analg* 66:523–528
- Lachmann B (1992) Open the lung and keep the lung open. *Int Care Med* 18:319–321

30. Lunkenheimer PP, Rafflenbeul W, Keller H, Frank I, Dickhut HH, Fuhrmann C (1972) Application of trans-tracheal pressure oscillations as a modification of "diffusing respiration". *Br J Anaesth* 44:627
31. Mehta S, Lapinsky SE, Hallet DC, Merker D, Groll RJ, MacDonald RJ, Stewart TE (2001) Prospective trial of high-frequency oscillation in adults with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 29:1360-1369
32. Moriette G, Paris-Llado J, Walti H, Escande B, Magny JF, Cambonie G, Thiriez G, Cantagrel S, Lacaze-MasmonTEIL T, Storme L, Blanc T, Liet JM, Andre C, Salanave B, Breart G (2001) Prospective randomized multicenter comparison of high-frequency oscillatory ventilation and conventional ventilation in preterm infants of less than 30 weeks with respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 107:363-372
33. Rettwitz-Volk W, Veldman A, Roth B, Vierzig A, Kachel W, Varnholt V, Schlosser R, von Loewenich V (1998) A prospective, randomized, multicenter trial of high-frequency oscillatory ventilation compared with conventional ventilation in preterm infants with respiratory distress syndrome receiving surfactant. *J Pediatr* 132:249-254
34. Scherer PW, Haselton FR (1982) Convective exchange in oscillatory flow through bronchial-tree models. *J Appl Physiol* 53:1023-1033
35. Schmid ER, Knopp TJ, Rehder K (1981) Intrapulmonary gas transport and perfusion during high-frequency oscillation. *J Appl Physiol* 51:1507-1514
36. Slutsky AS, Tremblay LN (1998) Multiple system organ failure. Is mechanical ventilation a contributing factor? *Am J Respir Crit Care Med* 157:1721-1725
37. Slutsky A (1993) Mechanical ventilation. American College of Chest Physicians' Consensus Conference. *Chest* 104:1833-1859
38. Slutsky AS, Kamm RD, Rossing TH (1981) Effects of frequency, tidal volume and lung volume on CO₂ elimination in dogs by high frequency (2-30 Hz), low tidal volume ventilation. *J Clin Invest* 68:1475-1484
39. Stewart TE, Meade MO, Cook DJ, Granton JT, Hodder RV, Lapinsky SE, Mazer CD, McLean RF, Rogovein TS, Schouten BD, Todd TR, Slutsky AS (1998) Evaluation of a ventilation strategy to prevent barotrauma in patients at high risk for acute respiratory distress syndrome. Pressure- and Volume-Limited Ventilation Strategy Group. *N Engl J Med* 338:355-361
40. Suzuki H, Papazoglou K, Bryan AC (1992) Relationship between PaO₂ and lung volume during high frequency oscillatory ventilation. *Acta Paediatr Jpn* 34:494-500
41. Thome UH, Carlo WA (2000) High-frequency ventilation in neonates. *Am J Perinatol* 17:1-9
42. Tobin MJ (1994) Mechanical ventilation. *N Engl J Med* 330:1056-1061
43. Ware LB, Matthay MA (2000) The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 342:1334-1349