

## 5. Das akute Lungenversagen – eine kritische Analyse

H. Burchardi

Zentrum Anaesthesiologie der Universitätskliniken, Robert-Koch-Straße 40, D-3400 Göttingen

### Adult Respiratory Distress Syndrome – a Critical Analysis

**Summary.** The Adult Respiratory Distress Syndrome (ARDS) is a clinical syndrome with acute progressive lung function deterioration based on increased pulmonary permeability and caused mostly by non-pulmonary lesions (like sepsis or polytrauma), occasionally also by pulmonary diseases (like pneumonia) or intoxications (e.g. by paraquat). In the complex, interactive pathomechanisms (e.g. complement activation, stimulation of the arachidon metabolism) with release of numerous damaging mediators the massive accumulation of neutrophils in the lung plays an important role.

**Key words:** Adult Respiratory Distress Syndrome (ARDS) – Pulmonary granulocytosis – Pathomechanisms – Intensive care medicine.

**Zusammenfassung.** Das akute Lungenversagen (ARDS = „Adult Respiratory Distress Syndrome“) ist ein klinisches Syndrom rasch progressiver respiratorischer Insuffizienz auf dem Boden einer schweren Permeabilitätsstörung der Lunge. Auslösend sind meist systemische Noxe (z. B. Sepsis, Polytrauma), seltener pulmonale Schädigungen (z. B. Pneumonie) oder Intoxikationen. In vielschichtigen, interaktiven Pathomechanismen (wie Komplement-Aktivierung, Stimulation des Arachidonsäure-Stoffwechsels) mit Freisetzung zahlreicher Mediatoren spielt die massive Kumulation neutrophiler Granulocyten in der Lunge eine bedeutende Rolle.

**Schlüsselwörter:** Akutes Lungenversagen (ARDS) – Pulmonale Granulocytose – Pathomechanismen – Intensivmedizin.

Das „*Akute Lungenversagen*“, dieses recht junge Krankheitsbild aus der Intensivmedizin, irritiert durch seine Wechselhaftigkeit: In der kurzen Zeit seines bisherigen Auftretens änderten sich wiederholt die ätiologischen und pathogenetischen Vorstellungen, wechselten die therapeutischen Konzepte.

Die Problematik beginnt bereits mit dem *Namen*: Als in den späten 60er Jahren das Krankheitsbild bekannt wurde, hieß es „Congestive atelectasis“ oder (nach dem dominierenden Auftreten auf damaligen Kriegsschauplätzen) „Da-Nang-Lung“; seitdem sind über 52 Synonyma vorgeschlagen worden. Später gewann die Bezeichnung „Schocklunge“ allgemeine Verbreitung; diese Bezeichnung ist jedoch trügerisch, da sie eine ätiologische Bindung vortäuscht, die keinesfalls immer gegeben ist. Heute heißt es im angelsächsischen Sprachgebrauch ARDS = „Adult Respiratory Distress Syndrome“ (in Analogie zum RDS des Frühgeborenen, mit dem es aber nur morphologisch eine gewisse Ähnlichkeit aufweist). Im deutschen Sprachraum ist es bekannt als „Akutes Lungenversagen“, eine unscheinbare Bezeichnung, die zumindest nichts deutet (also keine ätiologische Hypothese verkündet), sondern nur besagt, daß es sich um eine plötzlich auftretende (progrediente) Ateminsuffizienz handelt.

Die Schwierigkeiten bereits bei der Namensgebung hängen eng zusammen mit der nur wenig konkreten Definition des Krankheitsbildes.

## Definition und klinisches Krankheitsbild

Das Krankheitsbild ist ein klinisches Syndrom eines akuten, rasch progredienten Atemversagens, bei dem die Vitalfunktionen nur durch maximale Intensivmedizin gesichert werden können. Dabei ist es insbesondere die Morphologie, die das Gemeinsame und Eindeutige dieses Krankheitsbildes kennzeichnet: Ein frühes Charakteristikum ist die pulmonale Permeabilitätsstörung, die zum interstitiellen Ödem führt. Später (nach etwa 2–3 Wochen) dominiert eine progressive interstitielle Fibrosierung. Offenbar ist die Lunge nur in der Lage, einförmig und monoton auf unterschiedlichste Noxe und Läsionen zu reagieren.

Die Folge ist, daß auch das *klinische Erscheinungsbild* recht charakteristisch ist: Es kommt zu einer Gasaustauschstörung zunächst für Sauerstoff (arterielle Hypoxämie), später auch für CO<sub>2</sub> (vermehrte Totraumventilation), die rasch progredient ist und die bald die apparative Beatmung erforderlich macht. Dabei müssen immer größere Beatmungsvolumina (15 l/min und mehr) aufgebracht werden, um eine ausreichende Ventilation zu sichern. Die sich kontinuierlich verschlechternde Lungendehnbarkeit (Compliance) führt außerdem dazu, daß die Beatmungsdrücke ständig steigen und die gefürchtete Druckschädigung der Lunge („Barotrauma“) droht.

Die Röntgenaufnahmen der Lunge zeigen die typischen, meist seitengleichen Veränderungen: Anfangs die homogene Verschattung des interstitiellen Ödems, später die netzförmige Zeichnung der interstitiellen Fibrosierung; diese Veränderungen sind jedoch oft überlagert durch grobfleckige bronchopneumonische Verschattungen.

Kann trotz aggressiver Intensivmedizin keine Heilung erreicht werden, so führt der progrediente Verlauf bald zur völligen Insuffizienz der pulmonalen Gasaustauschfunktion. Der Tod tritt jedoch meist ein als Folge weiterer, begleitender Organversagen (z. B. Nierenversagen) im „multi-organ failure“.

Dieses zwar eindrucksvolle Krankheitsbild ist dennoch klinisch nur schwer faßbar, da die klinische Symptomatik vieldeutig ist. Als *Definition* bleibt daher lediglich *ein akutes, progredientes Atemversagen unterschiedlicher Ätiologie auf dem Boden einer pulmonalen Permeabilitätsstörung*.

In dieser unklaren Definition liegt der Grund, daß alle Statistiken zu diesem Syndrom über Häufigkeit, Therapieerfolge und Mortalität fragwürdig sind: Ein Krankheitsbild, dessen Definition unsicher ist, läßt sich nicht genau quantifizieren. Es erscheint daher berechtigt zu fragen, ob hier überhaupt ein einheitliches Krankheitsbild vorliegt? Für die Entität dieses Syndroms spricht in erster Linie die Morphologie: Das Einheitliche liegt somit in der einförmigen Reaktion der Lunge auf die verschiedensten auslösenden Noxe.

## Auslösende Ursachen

Die Zahl der Schädigungen, die bekanntermaßen zum Entstehen eines „Akuten Lungenversagens“ führen können, ist inzwischen sehr groß geworden (Tabelle 1).

Angesichts dieser langen Liste recht verschiedenartiger Ursachen erscheint es zumindest berechtigt, einzelne Gruppen unterschiedlicher Schädigungsmechanismen herauszuheben:

Am häufigsten entsteht das „Akute Lungenversagen“ auf der Grundlage nicht-pulmonaler, systemischer Einflüsse, wie z. B. bei Polytrauma, bei Infektion (z. B. Peritonitis) und Sepsis [13].

Demgegenüber scheint auch ein pulmonaler Entstehungsmechanismus abgrenzbar zu sein: z. B. nach Aspiration, nach Wirkung toxischer Dämpfe, nach Pneumonien (insbesondere atypischen Virus-Pneumonien) etc. Ein solcher Schädigungsweg, der über das Bronchialsystem zur Wirkung kommt, könnte völlig andere Auslösungsmechanismen in Gang setzen, die dann letztlich auch zum gleichen Endergebnis führen. Abgrenzbar ist möglicherweise auch eine Gruppe toxischer Reaktionen (z. B. nach Paraquat, nach Bromcarbamiden, nach Heroin etc.), die ebenfalls zum „Akuten Lungenversagen“ führen können. Es erscheint denkbar, daß auch hier andere Pathomechanismen am Anfang stehen.

**Tabelle 1.** Auslösende Ursachen für das akute Lungenversagen

---

Infektion (z. B. Peritonitis)
Sepsis
Pankreatitis
Polytrauma
Thoraxtrauma
Verbrennung
Fettembolie
Massentransfusionen
Hämolyse (z. B. nach extracorporalem Kreislauf)
Fruchtwasserembolie
Aspiration
Atemwegsinfektion
Inhalation toxischer Gase (z. B. Phosgen, Nitrosegase)
Paraquat-Intoxikation
Bromcarbamide
Heroin
Bleomycin
u. v. a.

---

### Pathomechanismen

Die Vorstellungen über den Pathomechanismus wechselten ebenfalls rasch: Durch die Häufung dieses Krankheitsbildes nach Polytrauma und nach (post)operativen *Schocksituationen* hielt man in den 70er Jahren den Kreislaufchock und die pulmonale Minderperfusion für einen wesentlichen auslösenden Pathomechanismus; so hat sich der Ausdruck „Schocklunge“ lange erhalten. Dennoch kann die pulmonale Minderperfusion heute nicht als auslösendes Prinzip angesehen werden. Zur gleichen Zeit wurde dann die *disseminierte intravasale Gerinnung* und die Bildung von Thrombocyten-Aggregaten und Mikrothromben in der Lunge mit diesem Syndrom in Verbindung gebracht [1, 12]. Die hyalinen Membranen wurden als Folge einer Fibrinabscheidung angesehen. Saldeen u. Mitarb. [19] haben später nachweisen können, daß Fibrin-Spaltprodukte aus der Fibrinolyse Permeabilitätsstörungen an der Capillarmembran verursachen können. Heute wissen wir, daß das Gerinnungs- und Fibrinolyse-System sicher nicht den Hauptmechanismus darstellt; es mag aber in der verzahnenden Interaktion der zahlreichen Pathomechanismen eine wichtige, ergänzende Rolle spielen. Wechselwirkungen mit anderen Systemen, wie dem Komplement-System, dem Kallikrein-Kinin-System, dem Arachidonsäure-Metabolismus und den unspezifischen, cellulären Proteasen sind bekannt.

Durch Beobachtungen von Hammerschmidt [6] und Jacob [7] 1980 wurde dann auf die mögliche Schlüsselrolle einer *Complement-Aktivierung* aufmerksam gemacht. Die massive Anhäufung von polymorphkernigen Granulocyten in der Lunge (sog. „pulmonale Granulocytose“) im Frühstadium des „Akuten Lungenversagens“ paßte zu diesem Konzept. Die Häufigkeit des ARDS bei Infektionen und Septikämien war ein überzeugendes Argument für diese Hypothese. Bisher ist es allerdings nicht gelungen, die Schlüsselrolle der Komplement-Aktivierung für das „Akute Lungenversagen“ generell zu untermauern. Wahrscheinlich ist auch sie eher ein Teilmechanismus als ein gemeinsames Grundprinzip.

Die entscheidende Rolle der *Granulocyten* im Frühstadium des „Akuten Lungenversagens“ entspricht heute allerdings allgemeiner Überzeugung. Um so bemerkenswerter sind daher einige Berichte aus jüngster Zeit, die überzeugend nachweisen, daß es auch bei Patienten mit extremer Granulocytopenie zum „Akuten Lungenversagen“ kommen kann [2, 14]. Dies würde bedeuten, daß selbst die Granulocyten nicht zwangsläufig für die Entste-

hung des „Akuten Lungenversagens“ erforderlich sind. Hier sind aber noch weitere, eingehendere Erkenntnisse abzuwarten.

Es gibt Hinweise dafür, daß auch die Alveolar-Makrophagen und die Endothelzellen in diesem Zusammenhang eine wichtige Rolle spielen. Sie scheinen sich, gemeinsam mit den Granulocyten, die entscheidende Schlüsselrolle im frühen pathogenetischen Geschehen zu teilen. Die stimulierten Granulocyten, aber auch die Alveolar-Makrophagen, Endothelzellen, Monocyten etc. setzen vor Ort verschiedene Mediatoren frei, die für die typische Endothelläsion und für die Veränderungen der Lungenperfusion verantwortlich gemacht werden müssen. Diese Mediatoren entstehen aus zahlreichen biologischen „Kaskadesystemen“, die sich gegenseitig (zum Teil verstärkend, zum Teil inhibitorisch) beeinflussen: Der Arachidonsäure-Stoffwechsel, aus dem Prostaglandine, Thromboxane [15] und Leukotriene [4] freigesetzt werden, das Kallikrein-Kinin-System, das wiederum mit dem Gerinnungssystem in engem Zusammenhang steht.

Aus den stimulierten Granulocyten kommt es zur lokalen Freisetzung toxischer Sauerstoff-Radikale („respiratory burst“) [17, 18]. Darüber hinaus werden unspezifische Proteasen (insbesondere Elastase) massiv ausgeschüttet. Hierbei wird die Abwehrkapazität der physiologischen Proteasen-Inhibitoren ( $\alpha$ -2-Makroglobulin,  $\alpha$ -1-Proteasen-Inhibitor u. a.) erschöpft [11]. Gleichzeitig inaktivieren die freigesetzten Sauerstoff-Radikale die Funktion der Inhibitoren [3]. So können die nun ungehemmten Proteasen sich entweder direkt oder indirekt wesentlich an der Funktionsschädigung der Lunge beteiligen: Bei ARDS-Patienten fanden Lee u. Mitarb. [10] hohe Proteasen-Aktivitäten in der Lavageflüssigkeit aus dem Bronchialsystem. Hohe Elastase/Inhibitor-Konzentrationen wurden auch bei Sepsis-Patienten gefunden [9]. Auch tierexperimentelle Befunde stützen diese Hypothese [20].

Sicher gibt es für viele dieser Pathomechanismen fundierte Argumente aus der Grundlagenforschung. Es ist jedoch bis heute unmöglich festzulegen, welche Mechanismen im einzelnen und insbesondere bei welchen klinischen Konstellationen die tragende Rolle spielen. So stellt sich hier wieder die Frage nach der Entität dieses Krankheitsbildes!

Wie nicht selten in der Medizin, so läuft auch hier die praktische Erfahrung den theoretischen Erkenntnissen voran: In vielen Zentren besteht heute der Eindruck, daß die Häufigkeit des „Akuten Lungenversagens“ im Laufe der Jahre deutlich geringer geworden ist. Es ist jedoch sehr schwer aufzuzeigen, welche therapeutischen Konzepte und Maßnahmen hierfür letztlich verantwortlich zu machen sind.

## Therapeutische Konzepte

Das entscheidendste Konzept zur Senkung der ARDS-Häufigkeit ist die *Verbesserung der Frühbehandlung*. Für den Polytraumatisierten liegt dieses insbesondere in der Verbesserung der präklinischen Phase und in der ersten klinischen Notfallversorgung. Wichtig sind insbesondere: rasche, effektive Schockbehandlung, konsequente Behandlung der beginnenden Atemstörung bereits am Unfallort und ausreichende Analgesie. In diesem Zusammenhang kann wahrscheinlich auch die Früh-Osteosynthese [5] empfohlen werden.

Nach der Notfallversorgung und ggf. nach der operativen Erstversorgung liegt dann das Schwergewicht bei der *allgemeinen Intensivmedizin*.

Wichtigstes Behandlungs-Prinzip ist die frühzeitige, konsequente *Atemtherapie*.

- Zur Verbesserung der Oxygenierung muß das reduzierte Lungenvolumen mit positivem intrathorakalem Druck vergrößert werden: bei Spontanatmung durch CPAP (continuous positive airway pressure), unter Beatmung durch PEEP (positive end expiratory pressure).
- Zur Verbesserung der Ventilation muß das gesamte Spektrum moderner Beatmungsmethodik differenziert eingesetzt und die verschiedenen Verfahren in stufenweisem Übergang von unterstützter Spontanatmung bis zur kontrollierten Beatmung subtil angepaßt werden: Von der „Inspiratorischen Druckunterstützung“ (IFA, IPA), „Intermittent Mandatory Ventilation“ (IMV, SIMV) bis hin zu „Inversed Ratio Ventilation“ (IRV).

Ebenso wichtig ist die sorgfältige *Flüssigkeitsbilanzierung*. Nach der Stabilisierung der Schockphase ist das Ziel eine reduzierte Bilanz, die oft bis an die Grenzen der Anforderungen für Kreislauf und Nierenfunktion geht. Bilanzierungsfehler können folgeschwer sein; jede auch nur geringfügige Überwässerung kann einen Rückschlag für die Gasaustauschfunktion der Lunge bedeuten. Angesichts der schweren pulmonalen Permeabilitätsstörung muß man mit der Zufuhr kolloidaler Substanzen äußerst zurückhaltend sein.

Auch die gesamten *intensivmedizinischen Pflegemaßnahmen* tragen sicherlich entscheidend zum Erfolg bei, ohne daß dabei einzelne Verfahren hervorgehoben werden können.

Demgegenüber haben alle Strategien einer *speziellen medikamentösen Therapie* bislang enttäuscht: Das gilt sowohl für die kontinuierliche „low-dose“-Heparinisierung ebenso wie für die hoch-dosierten Corticoide. Auch der Einsatz von Inhibitoren gegen verschiedene Mediatoren blieb bislang ohne greifbaren Erfolg: Selbst die neueren, auch gegen Elastase wirksamen Proteasen-Inhibitoren, wie z. B. das Eglin, werden in vivo durch die freigesetzten Sauerstoff-Radikale inaktiviert (allerdings wurden kürzlich O<sub>2</sub>-radikalbeständige Inhibitoren entwickelt, die möglicherweise in Zukunft auch für die Klinik eine neue Möglichkeit eröffnen). Der Einsatz von Inhibitoren gegen Arachidon-Stoffwechselprodukte hatte bislang den Nachteil, daß der Arachidonsäure-Abbau dann über andere Stoffwechselwege geht und somit nur andere schädigende Produkte entstehen. Auch hier bieten sich in Zukunft möglicherweise bessere Voraussetzungen (u. U. Receptor-Inhibition). Der Einsatz sog. „O<sub>2</sub>-Radikal-Fänger“ („scavenger“) blieb bisher ebenfalls ohne klinischen Erfolg: Größere Moleküle, wie Superoxid-Dismutase und Catalase, dringen nicht bis zum Läsionsgebiet vor und können durch systemische Inhibitoren inaktiviert werden; möglicherweise sind kleinere Moleküle (wie z. B. Dimethyl-Sulfoxid oder Dimethyl-Thiourea) wirksamer [8, 16].

Alle Therapie-Ansätze sind jedoch nutzlos, wenn es nicht gelingt, die auslösende und unterhaltende Schädigung zu beseitigen. Dieses gilt insbesondere für die Infektion, die heute wohl die Hauptursache des „Akuten Lungenversagens“ ist. Es ist daher alles zu tun, um Infektionen zu vermeiden: Interessant ist in diesem Zusammenhang die von einer Groninger Arbeitsgruppe [21] weiterentwickelte selektive Darm-Dekontamination. Unter der Vorstellung, daß der gefährliche, sekundäre Keimbefall vom Gastrointestinaltrakt ausgeht, wird unter Erhalt der physiologischen Darmflora eine enterale und ergänzende systemische „Antibiotica-Prophylaxe“ durchgeführt.

Bereits eingetretene Infektionen müssen sehr aggressiv angegangen werden. Bei Peritonitis erscheint die wiederholte, geplante Relaparotomie als ein gutes Konzept.

Trotz der zahlreichen wichtigen Erkenntnisse in den letzten Jahren bleibt also das „Akute Lungenversagen“ auch heute noch eine Herausforderung sowohl für die Grundlagenforschung als auch für die intensivmedizinische Therapie, in der noch viele ungelöste Fragen beantwortet werden müssen.

## Literatur

1. Blaisdell FW, Stallone RJ (1970) The mechanism of pulmonary damage following traumatic shock. *Surg Gynec Obstet* 130:15–22
2. Braude S, Apperley J, Krausz T, Goldman JM, Royston D (1985) Adult respiratory distress syndrome after allogene bone-marrow transplantation: Evidence for a neutrophil-independent mechanism. *Lancet* I:1239–1242
3. Cochrane CG, Spragg RG, Revak SD, Cohen AB, McGuire WW (1983) The presence of neutrophil elastase and evidence of oxidant activity in bronchoalveolar lavage fluid of patients with the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis (Suppl)* 127:25
4. Dahlen SE, Björk P, Hedqvist P, Arfors KE, Hammarström S, Lindgren JA, Samuelson B (1981) Leukotrienes promote plasma leakage and leukocyte adhesion in postcapillary venules: In vivo effects with relevance to the acute inflammatory response. *Proc Natl Acad Sci USA* 78:3887–3891
5. Goris RJA, Gimbere JSF, van Niekerk JLM, Schoots FJ, Booy LHD (1982) Early osteosynthesis and prophylactic mechanical ventilation in the multitrauma patient. *J Trauma* 22:895–903

6. Hammerschmidt DE, Weaver LJ, Hudson LD, Craddock PR, Jacob HS (1980) Association of complement activation and elevated plasma-C5a with adult respiratory distress syndrome. *Lancet* I:947–949
7. Jacob HS, Craddock PR, Hammerschmidt DE, Moldow CF (1980) Complement-induced granulocyte aggregation. An unsuspected mechanism of disease. *N Engl J Med* 302:789–794
8. Jackson JH, White CW, Clifford DP, Repine JE (1983) Dimethyl thiourea, an oxygen radical scavenger, prevents acute edematous lung injury (ARDS) following injection of phorbol myristate acetate. *Clin Res* 31:96A
9. Jochum M, Duswald KH, Neumann S, Witte J, Fritz H (1984) Proteinases and their inhibitors in septicemia – basic concepts and clinical implications. *Adv Exp Med Biol* 167:391–404
10. Lee CT, Fein AM, Lippmann M, Holtzmann N, Kimbel P, Weinbaum G (1981) Elastolytic activity in pulmonary lavage fluid from patients with adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 304:192–196
11. McGuire WW, Spragg RG, Cohen AB, Cochrane CG (1982) Studies of the pathogenesis of the adult respiratory distress syndrome. *J Clin Invest* 69:543–553
12. Mittermayer C, Vogel W, Burchardi H, Birzle H, Wiemers K, Sandritter W (1970) Pulmonale Mikrothrombosierung als Ursache der respiratorischen Insuffizienz bei Verbrauchskoagulopathie (Schocklunge). *Dtsch Med Wochenschr* 95:1999–2002
13. Montgomery AB, Stager MA, Carrico CJ, Hudson LD (1985) Causes of mortality in patients with the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 132:485–489
14. Ognibene FP, Martin SE, Parker MM, Schlesinger T, Roach P, Burch C, Shelhamer JH, Parillo JE (1986) Adult respiratory distress syndrome in patients with severe neutropenia. *N Engl J Med* 315:547–551
15. Ogletree M, Brigham KL (1979) Indomethacin augments endotoxin induced increased lung vascular permeability in sheep. *Am Rev Respir Dis* 119:383A
16. Repine JE (1985) Neutrophils, oxygen radicals, and acute pulmonary edema. In: Zapol WM, Falke KJ (eds) *Acute respiratory failure*. Dekker, New York Basel, pp 347–377
17. Rossi F, Della Bianca V, Grzeskowiak M, Zeni L (1986) Mechanisms of oxygen free radicals production in granulocytes. In: Novelli GP, Ursini F (eds) *Oxygen free radicals in shock*. Karger, Basel, pp 15–28
18. Sacks T, Moldow CF, Craddock PR, Bowers TK, Jacob HS (1978) Oxygen radicals mediate endothelial cell damage by complement-stimulated granulocytes. *J Clin Invest* 61:1161–1167
19. Saldeen T, Busch C, Lindquist O (1973) The effect of fibrin and platelets on the microembolism syndrome in the dog. *Microvasc Res* 6:256–258
20. Stokke T, Burchardi H, Hensel I, Hörl WH (1985) Experimental studies on the adult respiratory distress syndrome: effects of induced DIC, granulocytes and elastase in minipigs. *Eur J Clin Invest* 15:415–421
21. Stoutenbeck CP, van Saene HKF, Miranda DR, Zandstra DF (1984) The effect of selective decontamination of the digest tract on colonisation and infection rate in multiple trauma patients. *Intensive Care Med* 10:185–192