

M. Max
R. Dembinski

Permissive Hyperkapnie und Bauchlage – Therapiestrategien des ARDS

Permissive Hypercapnia and Prone Position – Therapeutic Strategies for the ARDS

Summary Controlled mechanical hypoventilation with reduced tidal volumes and peak inspiratory pressures has been introduced into the treatment of ARDS in order to avoid pulmonary hyperinflation and ventilator-induced lung injury. The concomitant increase of arterial PCO_2 has been denoted as permissive hypercapnia. Recent clinical studies suggest a potential benefit of this concept for patients with acute respiratory failure, although several organ systems can be affected by the increase of PaCO_2 .

The impaired pulmonary gas exchange in ARDS can be effectively improved by patients with positioning acute respiratory failure prone. A redistribution of pulmonary blood flow has been suggested earlier to account for this observation. However, recent data from animal studies showed a decrease of the vertical pleura pressure gradient, which could facilitate reopening and ventilation of previously atelectatic lung segments.

Key words ARDS – permissive hypercapnia – prone position

Zusammenfassung Die den beim ARDS (acute respiratory distress syndrome) veränderten Eigenschaften der Lunge angepaßte Ventilation mit einer Reduktion der Tidalvolumina und der inspiratorischen Spitzendrücke führt häufig zu einem Anstieg des arteriellen PCO_2 , der zugunsten der Vermeidung eines zusätzlichen, ventilatorinduzier-

ten Lungenschadens akzeptiert und als permissive Hyperkapnie bezeichnet wird. Auch wenn dieser Anstieg des PaCO_2 Auswirkungen auf die unterschiedlichsten Organsysteme hat, zeigen erst klinische Studien einen potentiellen Nutzen dieses Konzepts, der möglicherweise auch zu einer Reduktion der bisher unverändert hohen Mortalität des ARDS führt.

Die Verbesserung des gestörten, pulmonalen Gasaustauschs durch die Anwendung einer differenzierten Lagerungstherapie, insbesondere der Bauchlagerung, konnte in mehreren Studien an Patienten mit ARDS für Zeiträume bis zu 20 Stunden nachgewiesen werden. Dabei scheint weniger eine Umverteilung des pulmonalen Blutflusses als eine Verbesserung der Ventilation durch eine Abnahme des vertikalen, transpulmonalen Druckgradienten die Ursache dieses Effekts zu sein.

Schlüsselwörter ARDS – Bauchlage – permissive Hyperkapnie

Dr. Martin Max (✉) · R. Dembinski
Klinik für Anästhesie
Medizinische Einrichtungen der RWTH Aachen
Pauwelsstraße 30
D-52064 Aachen
e-mail: Martin.Max2@post.rwth-aachen.de

Permissive Hyperkapnie

Über einen Anstieg des arteriellen Kohlendioxidpartialdrucks (PaCO_2) als Folge unzureichender alveolärer Ventilation bei Patienten mit schwerem akutem Lungenversagen (acute respiratory distress syndrome: ARDS) wurde bereits von den Erstbeschreibern des Syndroms berichtet [1]. Versuchte man

jedoch noch bis in die 80er Jahre hinein, diese erhöhten PaCO_2 -Werte durch den Einsatz hoher Tidalvolumina und hoher Beatmungsdrücke auf ein physiologisches Niveau zu reduzieren, weiß man inzwischen aus zahlreichen tierexperimentellen Untersuchungen, daß ein solch aggressives Beatmungsregime zu einer weiteren Schädigung der funktionellen und strukturellen Eigenschaften der Lunge führen kann, die als

Ventilator-induzierter Lungenschaden bezeichnet wird [3]. Vor diesem Hintergrund entwickelte sich die Überlegung, einen Anstieg des intravasalen PCO_2 und die Entstehung einer respiratorischen Azidose zugunsten einer schonenden Ventilation mit kleinen Tidalvolumina (5–7 ml/kg) und begrenzten Atemwegsdrücken ($\leq 35 \text{ cmH}_2\text{O}$) zu akzeptieren [19].

Während sich umfangreiche tierexperimentelle Untersuchungen mit den Auswirkungen dieser sog. permissiven Hyperkapnie (PHC) auf die verschiedenen Organsysteme beschäftigten, ist das Wissen um ihre Auswirkungen auf den menschlichen Organismus noch relativ limitiert.

Wirkung an der Zelle

Ein akuter Anstieg des PaCO_2 über wenige Stunden oder Tage führt neben einem Abfall des extrazellulären pH-Werts (pHe) auch immer zu einem Anstieg der intrazellulären H^+ -Ionenkonzentration (pHi). Änderungen des pHi können durch intrazelluläre Puffersubstanzen (Phosphatverbindungen, Proteine) und eine Modifikation des Zellmetabolismus mit Reduktion der Protonenfreisetzung und Änderungen des transmembranösen Ionentransports relativ rasch aufgefangen werden. Unter normoxischen Bedingungen verhinderten diese Kompensationsmechanismen im Tiermodell einen anhaltenden Abfall des pHi auch bei extremer Hyperkapnie [11]. Dennoch kommt es zu Veränderungen, die die Funktion bestimmter Organsysteme wesentlich beeinflussen können. So verursacht der Anstieg des PaCO_2 eine Reduktion der Aktivität kontraktiler Zellelemente [16] und führt zu einer Umstellung der Energiegewinnung, ohne daß es aber zu einer Abnahme des intrazellulären ATP-Gehalts kommt [23]. Die zelluläre Sauerstoffaufnahme ist durch die pH-bedingte Rechtsverschiebung der Sauerstoffbindungskurve unter Hyperkapnie erleichtert, ohne notwendigerweise zu einer Einschränkung der pulmonalen Sauerstoffaufnahme zu führen.

Wirkung am Herzen

Akute Hyperkapnie kann zu einer Beeinträchtigung der kardialen Funktion durch eine reversible Abnahme der Kontraktilität führen, wobei im Tiermodell der adrenerg ausgelöste Anstieg der Herzfrequenz und des Schlagvolumens beim gesunden Herzen sogar einen Anstieg des Herzzeitvolumens verursachte [20]. Dies scheint aber auf das gesunde Herz beschränkt zu sein, während es beim vorgeschädigten Herzen zu einer weiteren Verschlechterung der Situation im Sinne des Coronary-steal-Syndroms kommt [22]. Insbesondere ist auch die Funktion des rechten Herzens zu bedenken, da es als Folge der respiratorischen Azidose zwar zu einem Abfall des systemischen Gefäßwiderstands, jedoch zu einem manchmal ausgeprägten Anstieg des pulmonalvaskulären Widerstands

kommt [18]. Das Auftreten teilweise fataler kardialer Arrhythmien unter respiratorischer Azidose ist beschrieben, ist aber vorwiegend bei raschen Änderungen des PaCO_2 von Bedeutung [9]. Inwieweit diese Veränderungen klinisch relevant sind, ist aber noch weitgehend ungeklärt.

Wirkung auf das Gehirn

Im Gehirn führt der Anstieg des PaCO_2 neben Veränderungen des Metabolismus und der Erregbarkeit der Neuronen zu einer Modifizierung des intrazerebralen Blutflusses (CBF) mit einer resultierenden Erhöhung des intrakraniellen Drucks. Dieser Effekt ist nachweisbar, bis ein arterieller PCO_2 von etwa 80 mmHg erreicht ist [4]. Während jedoch bei gleichbleibend hohen PaCO_2 -Werten nach 1–3 Tagen eine Adaptierung des initial erhöhten CBF und des reduzierten pHe stattfindet, können rasche Schwankungen des PaCO_2 auch weiterhin zu schwerwiegenden Veränderungen des CBF führen.

Wirkung an der Muskulatur

An der Skelett- und Zwerchfellmuskulatur kommt es unter Hyperkapnie wie am Herzen zu einer Einschränkung der Kontraktilität [12]. Die zeitliche Abhängigkeit der Reversibilität dieses Effekts auch unter dem Aspekt der Entwöhnung vom Respirator ist jedoch noch nicht systematisch untersucht.

Klinische Erfahrungen

In einer Untersuchung von Hickling et al. an 50 Patienten mit schwerem akutem Lungenversagen [10] wurde durch Reduktion der applizierten Tidalvolumina auf bis zu 5 ml/kgKG der inspiratorische Spitzendruck auf $< 40 \text{ cmH}_2\text{O}$ begrenzt, was zu einem Anstieg des arteriellen Kohlendioxidpartialdrucks (PaCO_2) auf Werte zwischen 62 und 129 mmHg führte. Ohne Korrektur der respiratorischen Azidose beobachteten sie unter Anwendung dieses Regimes eine Mortalität von 16 % gegenüber einer laut dem Apache-II-Score zu erwartenden Sterblichkeit von 39,6 % ($P < 0,001$) [13]. Diese Ergebnisse belegen die Möglichkeit, durch Tolerierung unphysiologischer PaCO_2 -Werte ein Beatmungsregime zu wählen, das die durch die mechanische Ventilation verursachten pulmonalen Schäden zu minimieren hilft, auch wenn es nicht möglich ist, eine Aussage des direkten Einflusses der Hyperkapnie auf die Mortalität des ARDS zu treffen. Bezüglich der klinischen Durchführung gibt es keine allgemein anerkannten Regeln. In einer kürzlich veröffentlichten Übersichtsarbeit wird eine Korrektur des pH ab Werten von $\leq 7,15$ oder beim Auftreten entsprechender Nebenwirkungen der Hyperkapnie empfohlen [5]. Im allgemeinen wird dazu Bikarbonat verwendet, das durch

Reaktion mit H^+ -Ionen jedoch sekundär zu einem weiteren Anstieg des $PaCO_2$ führen kann.

Bauchlage

Beim akuten Lungenversagen kann es in Rückenlage durch die ödembedingte starke Gewichtszunahme der Lunge zur Entstehung von Kompressionsatelektasen und deutlich positiver Pleuradrücke in den abhängigen pulmonalen Bezirken kommen [15]. Als Folge dieser Veränderungen sind die bei der Beatmung erreichten transpulmonalen Drücke nicht mehr ausreichend, um den notwendigen Eröffnungsdruck der kollabierten Areale zu überschreiten, und das Gasvolumen der abhängigen Lungenbereiche sinkt auf Werte unterhalb des „closing volume“ [21]. Tierexperimente konnten zeigen, daß der pleurale vertikale Druckgradient in Bauchlage abnimmt und es so zu einer homogeneren Verteilung der Ventilation zwischen dorsalen und ventralen Lungenbezirken kommt und die Eröffnung atelektatischer Lungenbezirke bereits bei niedrigeren Atemwegsdrücken gelingt [7, 14]. Während die Bauchlage so eine wesentliche Verbesserung der Ventilation bewirkt, kommt es zu keinen signifikanten Veränderungen der pulmonalen Perfusion [8]. Der Effekt dieser einfach durchzuführenden Therapie konnte inzwischen in zahlreichen Kurz- und Langzeitstudien an Patienten mit ARDS gezeigt werden. Blanch et al. untersuchten 23 Patienten mit einem schweren akuten Lungenversagen und beobachteten nach etwa einer Stunde einen Anstieg des Quotienten aus arteriellem Sauerstoffpartialdruck und inspiratorischer Sauerstoffkonzentration (PaO_2/FiO_2) von 78 ± 37 mmHg in Rückenlage auf 115 ± 31 mmHg in Bauchlage ($P < 0,001$) mit einer gleichzeitigen Abnahme der venösen Beimischung von 43 ± 11 % auf $34 \pm$

8 % ($P < 0,001$) ohne eine Beeinträchtigung der hämodynamischen Stabilität [2]. Über ähnliche Ergebnisse berichteten Pappert et al., die bei 12 Patienten mit ARDS nach 120 min einen Anstieg des PaO_2 von $98,4 \pm 50,3$ mmHg auf $146,2 \pm 94,9$ mmHg ($P = 0,027$) fanden [17]. Eine Untersuchung des Ventilations-/Perfusionsverhältnisses (V_A/Q) bei diesen Patienten erbrachte eine signifikante Zunahme der Lungenareale mit normalen V_A/Q -Verhältnissen und eine Abnahme der venösen Beimischung. In beiden Studien bestand jedoch trotz des signifikanten Gesamtergebnisses eine breite Streuung in der individuellen Ausprägung der Verbesserung. Einen Anstieg des PaO_2 um wenigstens 10 mmHg [17] bzw. um wenigstens 15 % des Ausgangswerts [2] erreichten jeweils nur etwa 70 % der Patienten. Der Grund für die fehlende Therapieantwort der übrigen Patienten ist bisher noch nicht geklärt. In einer Langzeitstudie von Fridrich et al. wurde der Effekt einer 20-stündigen Bauchlagerung auf 20 polytraumatisierte Patienten mit ARDS untersucht [6]. Auch sie fanden eine signifikante Verbesserung des PaO_2/FiO_2 von $126,4 \pm 8,6$ mmHg auf $204,1 \pm 19,2$ mmHg und eine Abnahme der venösen Beimischung unmittelbar nach Lagewechsel. Die prolongierte Bauchlagerung führte zu einem weiteren Anstieg des PaO_2/FiO_2 auf $247,2 \pm 17,6$ mmHg nach 20 Stunden. In allen drei Studien führte die Bauchlagerung zu keiner bleibenden Verbesserung des Gasaustauschs, und die Drehung in Rückenlage führte reproduzierbar zu einer Reduktion des PaO_2 auf Werte nahe denen vor Beginn der Bauchlagerung. Keiner der Autoren berichtete auch bei wiederholter Anwendung des Verfahrens über wesentliche Komplikationen (Fridrich et al.: eine ungewollte Extubation ohne Folgen für den Patienten), so daß die Bauchlage als einfaches und bei Beachtung der notwendigen Vorsichtsmaßnahmen auch sicheres Mittel in der Behandlung des gestörten Gasaustauschs anzusehen ist.

Literatur

1. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE (1967) Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 2: 319–323
2. Blanch L, Mancebo J, Perez M, Martinez M, Mas A, Betbese AJ, Joseph D, Ballus J, Lucangelo U, Bak E (1997) Short-term effects of prone position in critically ill patients with acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 23: 1033–1039
3. Dreyfuss D, Saumon G (1998) Ventilator-induced lung injury. *Am J Resp Crit Care Med* 157: 294–323
4. Edvinsson L, McKenzie ET, McCulloch J (1993) Cerebral blood flow and metabolism. Raven Press, New York, S. 524–552
5. Feihl F, Perret C (1994) Permissive hypercapnia – How permissive should we be. *Am J Resp Crit Care Med* 150: 1722–1737
6. Fridrich P, Krafft P, Hochleuthner H, Mauritz W (1996) The effects of long-term prone positioning in patients with trauma-induced adult respiratory distress syndrome. *Anesth Analg* 83: 1206–1211
7. Gattinoni L, Pelosi P, Vitale G, Pesenti A, D'Andrea L, Mascheroni D (1991) Body position changes redistribute lung computed-tomographic density in patients with acute. *Anesthesiology* 75: 15–23
8. Glenny RW, Lamm WJ, Albert RK, Robertson HT (1991) Gravity is a minor determinant of pulmonary blood flow distribution. *J Appl Physiol* 71: 620–629
9. Graham GR, Hill DW, Nunn JF (1960) Die Wirkung hoher CO₂-Konzentrationen auf Kreislauf und Atmung. Toleranz und „Supercarbie“. *Anaesthesist* 6: 70–73
10. Hickling KG, Henderson SJ, Jackson R (1990) Low mortality associated with low volume pressure limited ventilation with permissive hypercapnia in severe adult respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 16: 372–377
11. Jackson DC, Arendt EA, Inman KC, Lawler RG, Panol G, Wasser JS (1991) ³¹P-NMR study of normoxic and anoxic perfused turtle heart during graded CO₂ and lactic acidosis. *Am J Physiol* 260: R1130–1136
12. Juan G, Calverly P, Talamo C, Schnader J, Roussos C (1984) Effect of carbon dioxide on diaphragmatic function in human beings. *N Engl J Med* 310: 874–879
13. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE (1985) APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med* 13–829
14. Lamm WJ, Graham MM, Albert RK (1994) Mechanism by which the prone position improves oxygenation in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 150: 184–193
15. Mutoh T, Guest RJ, Lamm WJE, Albert RK (1992) Prone position alters the effect of volume overload on regional pleural pressures and improves hypoxemia in pigs in vivo. *Am Rev Respir Dis* 146: 300–306
16. Orchard C, Kentish J (1990) Effects of changes of pH on the contractile function of the cardiac muscle. *Am J Physiol* 258: C967–981
17. Pappert D, Rossaint R, Slama K, Gruning T, Falke KJ (1994) Influence of positioning on ventilation-perfusion relationships in severe adult respiratory distress syndrome. *Chest* 106: 1511–1516
18. Puybasset L, Stewart T, Rouby JJ, Cluzel P, Mourgeon E, Belin MF, Arthaud M, Landault C, Viars P (1994) Inhaled nitric oxide reverses the increase in pulmonary vascular resistance induced by permissive hypercapnia in patients with acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology* 80: 1254–1267
19. Slutsky AS (1994) Consensus Conference on mechanical ventilation – January 28–30, 1993 at Northbrook, Illinois, USA. *Intensive Care Med* 20: 64–79
20. Walley K, Lewis TH, Wood LDH (1990) Acute respiratory acidosis decreases left ventricular contractility but increases cardiac output in dogs. *Circ Res* 67: 628–635
21. West JB (1995) *Respiratory physiology*, 5th edition, Williams & Wilkins, Baltimore, S 98–101
22. Wexels JC, Myhre ES (1987) Hypocapnia and hypercapnia in the dog: effects on myocardial blood-flow and haemodynamics during beta- and combined alpha- and beta-adrenoceptor blockade. *Clin Physiol* 7: 21–33
23. Xu Y, Cohen Y, Litt L, Chang LH, James TL (1991) Tolerance of low cerebral intracellular pH in rats during hyperbaric hypercapnia. *Stroke* 22: 1303–1308