

Evidenzbasierte Medizin des akuten Lungenversagens

Zusammenfassung

In der Behandlung des akuten Lungenversagens („acute respiratory distress syndrome“, ARDS) wurden in den letzten Jahren verschiedene neue Therapieansätze entwickelt, um die hohe Letalität der Erkrankung zu senken. Vor dem Hintergrund der evidenzbasierten Medizin ist die Bedeutung für den klinischen Alltag jedoch unterschiedlich. Während die Anwendung einer lungenprotektiven Beatmungsstrategie als gesichert gelten kann und auch die Anwendung von positivem endexpiratorischem Druck und Spontanatmung während druckkontrollierter Beatmung einen Platz in der Therapie haben, sind andere Strategien, wie Hochfrequenzbeatmung, partielle Flüssigkeitsbeatmung und die pulmonale Surfactantgabe, noch als experimentelle Therapieformen anzusehen. Bei schweren Fällen von ARDS ist die Bauchlagerung empfehlenswert und bei drohender Hypoxie ist die Anwendung von inhalativem Stickstoffmonoxid und extrakorporaler Membranoxygenierung in speziellen Zentren etabliert. Für den Routineeinsatz dieser drei Therapieformen konnte kein eindeutig verbessertes Outcome gezeigt werden. Bei der medikamentösen Therapie beschränken sich die gesicherten Therapieansätze auf die Gabe von Stressdosen von Kortison und auf die Gabe einer enteralen immunnutritiven Spezialdiät.

Schlüsselwörter

Evidenzbasierte Medizin · Akutes Lungenversagen · ARDS

Definition des akuten Lungenversagens

Seit der Erstbeschreibung des akuten Lungenversagens von Ashbaugh et al. 1967 wurden Behandlungsstrategien gesucht, um die hohe Letalität der Erkrankung zu senken [8].

Die amerikanisch-europäische Konsensuskonferenz legte 1994 einheitliche Definitionen für den akuten Lungenschaden („acute lung injury“, ALI) als leichter und für das akute Lungenversagen („acute respiratory distress syndrome“, ARDS) als schwerer Form fest (Tabelle 1) [11]. Da diese Schweregradeinteilung nur gering mit der Letalität korrelierte, wurde in der Folge versucht diese Korrelation durch die Anwendung von Scoringssystemen [47], die Integration von Begleiterkrankungen [23, 47, 80] oder die Verwendung einer standardisierteren Beatmung mit positivem endexpiratorischen Druck (PEEP) [76] zu verbessern.

Entwicklung von Evidence Based Medicine

Das von Cochrane 1972 vorgestellte Prinzip der „evidence based medicine“ (EBM) zur differenzierten Beurteilung medizinischer Maßnahmen je nach Aussagekraft der vorhandenen medizinischen Meinung und Studien [20] wurde in den folgenden Jahren kontinuierlich weiterentwickelt. Durch die Einteilung von klinischen Studien und Expertenmeinung in 5 verschiedene Kategorien und die nachfolgende Übertragung dieser Kategorien in zunächst 3 verschiedene Stufen der Empfehlung entwickelte Sackett das System weiter [66]. Nachdem zwischenzeitlich versucht wurde auch Studien zu verwandten oder assoziierten

ten Krankheitsbildern in dieses System zu integrieren [43], erweiterte die Pulmonalkatheter-Konsensuskonferenz die Zahl der Empfehlungsstufen auf 5 (Tabelle 2) [60]. Darauf basierend sollen die aktuellen Therapieoptionen zur Behandlung des ARDS eingeteilt und die Bedeutung dieser Empfehlungen für den klinischen Alltag beurteilt werden.

Beatmungsstrategien

Die Entwicklung eines ARDS führt zu pathophysiologischen Veränderungen, die nicht nur zu einer gestörten Lungenmechanik, sondern auch zu einem schwer gestörten Ventilations-Perfusions-Verhältnis (V_A/Q) führen. Die deswegen erforderliche Beatmung des Patienten kann aber sowohl durch hohe Tidalvolumina als auch durch hohe Beatmungsspitzen drücke zu einem zusätzlichen beatmungsinduzierten Lungenschaden („ventilator induced lung injury“, VILI) führen [24], der zumindest im Tierversuch mit einer gesteigerten Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine einhergeht [72]. In den letzten Jahren wurden Konzepte entwickelt, um durch kleinere Atemzugvolumina die Beatmungsspitzen drücke zu begrenzen. Diese lungenprotektive Beatmung sowie weitere Therapieoptionen, wie positiver endexpiratorischer Druck (PEEP), Spontanatmung, Hochfrequenzbeatmung etc., werden in der Folge dargestellt.

© Springer-Verlag 2003

Dr. R. Kopp
Klinik für Anästhesiologie,
Universitätsklinikum der RWTH Aachen,
E-Mail: ruedger.kopp@post.rwth-aachen.de

R. Kopp · R. Kuhlen · M. Max · R. Rossaint

Evidence-based medicine of the acute respiratory distress syndrome

Abstract

Different therapeutic approaches have recently been developed for treatment of acute respiratory distress syndrome (ARDS) with the aim of improving the outcome. The clinical significance and success of these therapies is variable with respect to evidence-based medicine. Lung protective ventilation is accepted as a proven therapy and the use of positive end-expiratory pressure as well as spontaneous breathing during controlled ventilation are common therapies. High frequency ventilation, partial liquid ventilation and pulmonary surfactant application are still in the experimental stage. The prone position is recommended for severe cases of ARDS and the application of inhaled nitric oxide and of extracorporeal membrane oxygenation is established in specialized centers for patients with imminent hypoxia. But for the routine use of these three therapies a clear improvement in outcome could not demonstrated. Recommended drug therapy is limited to the administration of stress doses of corticosteroids and a special anti-inflammatory enteral diet.

Keywords

Evidence-based medicine · Acute lung injury · ARDS · Acute respiratory distress syndrome

Positiver endexpiratorischer Druck

Schon Ashbaugh beschrieb vorteilhafte Effekte von positivem endexpiratorischem Druck (PEEP) auf die Oxygenierung des ARDS-Patienten [8]. In der Folge konnte in einer Reihe von prospektiven Studien durch die Anwendung eines PEEP die Lungenmechanik und Oxygenierung aufgrund der Rekrutierung minderbelüfteter Lungenareale und Vergrößerung der funktionellen Residualkapazität verbessert werden [31, 71]. Die prophylaktische Anwendung eines moderaten PEEP bei Patienten mit erhöhtem Risiko für ein ARDS war in einer prospektiven randomisierten Studie nicht in der Lage ein ARDS zu verhindern [58]. In einer prospektiv randomisierten Studie war ein optimierter PEEP in Verbindung mit einer protektiven Beatmungsstrategie und einer reduzierten Druckamplitude zwischen In- und Expiration in der Lage das Outcome unabhängig von anderen Variablen zu verbessern [5]. Während in anderen Studien die Einstellung des PEEP anhand der Optimierung der Oxygenierung erfolgte, wurde von Amato eine statische Druck-Volumen-Kurve mit einem mittleren Bereich höherer Compliance bestimmt. Dieser Bereich der höchsten Compliance wird durch den sog. oberen Umschlagpunkt („upper inflection point“, UIP) und den unteren Umschlagpunkt („lower inflection point“, LIP) begrenzt. Durch Anpassung des PEEP oberhalb des LIP und des Spitzendrucks unterhalb des UIP erfolgen die Atemzüge bei der optimalen Compliance.

Bis zum Vorliegen weiterer prospektiv randomisierter Studien führen mehrere *Grad-V-Studien* und eine *Grad-II-Studie zu einer Stufe-C-Empfehlung*

zum Einsatz von PEEP. Die geeignete Methode, mit der das optimale PEEP-Niveau bestimmt werden sollte, ist z. Z. noch unklar.

Lungenprotektive Beatmung

Nachdem aufbauend auf den experimentellen Ergebnissen zu VILI mehrere unkontrollierte Studien den Nutzen einer lungenprotektiven Beatmung mit begrenzten Beatmungsspitzen drücken und kleinen Tidalvolumen (V_T) bei erhöhten Kohlendioxidkonzentrationen ($paCO_2$) im Sinne einer permissiven Hyperkapnie zeigten, wurden mehrere prospektiv randomisierte Studien durchgeführt (Tabelle 3).

In 3 Studien, die auch Patienten mit weniger schwerem ARDS einschlossen, konnten keine Vorteile für die protektive Beatmung gezeigt werden. Die Aussagekraft dieser Studien wird durch einen geringen Plateaudruck bei beiden Beatmungsstrategien ($P_{plat} < 32$ cmH₂O) und einen nur moderaten PEEP (7–11 cmH₂O) eingeschränkt [17, 18, 70]. Nachdem Amato et al. in einer prospektiv randomisierten Studie, die 53 Patienten mit schwerem ARDS einschloss, durch eine protektive Beatmungsstrategie mit permissiver Hyperkapnie und einem PEEP oberhalb des LIP die Letalität signifikant senken konnten (38% vs. 71%) [5], wurde die ARDS-Network-Studie, die 861 ARDS-Patienten untersuchte, initiiert [1]. Die Reduktion von V_T (6 vs. 12 ml/kg Körpergewicht) führte bei manifestem schwerem ARDS zu einer signifikanten Senkung der Letalität (31% gegenüber 40%), obwohl die protektive Beatmung initial die Oxygenierung verschlechterte. Da die Patienten in der niedrigen V_T -Gruppe mit Atemfrequenzen bis 30/min atmen durften, entwickel-

Tabelle 1

Kriterien des akuten Lungenversagens (ALI und ARDS) nach den Empfehlungen der amerikanisch-europäischen Konsensuskonferenz

	Zeitpunkt	Gasaustausch	Röntgenaufnahme des Thorax	Pulmonaler Verschlussdruck
ALI	Akuter Beginn	$paO_2/FiO_2 \leq 300$ mmHg (unabhängig vom PEEP)	Bilaterale Infiltrate in der p.a.-Aufnahme	≤ 18 mmHg, wenn gemessen oder kein Hinweis auf Hypertension des linken Vorhof
ARDS	Akuter Beginn	$paO_2/FiO_2 \leq 200$ mmHg (unabhängig vom PEEP)	Bilaterale Infiltrate in der p.a.-Aufnahme	≤ 18 mmHg, wenn gemessen oder kein Hinweis auf Hypertension des linken Vorhof

ALI „acute lung injury“.

ARDS „acute respiratory distress syndrome“.

ten diese keine ausgeprägte Hyperkapnie (paCO_2 40 ± 10 mmHg). Gleichzeitig scheint die protektive Beatmung auch die Entzündungsreaktion in der Lunge zu vermindern, da im Blut und in der Bronchiallavage während protektiver Beatmung signifikant weniger proinflammatorische Zytokine, wie Tumor-Nekrose-Faktor α (TNF α) oder Interleukin-6 (IL-6), nachweisbar waren [63].

Für Patienten mit manifestem ARDS kann aufgrund von *zwei Grad-I-Studien die Anwendung einer protektiven Beatmungsstrategie* mit niedrigerem V_T empfohlen werden (Stufe A).

Beatmungsform und Rekrutierungsmanöver

Aus pathophysiologischen Überlegungen wurde die druckkontrollierte Beatmung mit einem dezelerierenden Gasfluss („pressure controlled ventilation“, PCV) bevorzugt, da sie eine Belüftung von Lungenarealen mit langsamer Zeitkonstante ohne gleichzeitige Überdehnung von Arealen mit schneller Zeitkonstante ermöglichen soll. Die einzige prospektiv randomisierte Studie zu dieser Fragestellung zeigte zwar für PCV im Vergleich zu einer volumenkontrollierten Beatmungsform mit konstantem Gasfluss („volume controlled ventilation“, VCV) bei der Beatmung von ARDS-Patienten tendenziell eine geringere Letalität (51 % vs. 78 %) [25], aber in der statistischen Analyse korrelierte die Beatmungsform nicht mit der Letalität. Als unabhängige Risikofaktoren für einen letalen Verlauf des ARDS konnten das Auftreten eines akuten Nierenversagens und eine höhere Anzahl extrapulmonaler Organversagen identifiziert werden. Die Anwendung von VCV korrelierte jedoch nicht mit einem erhöhten Sterberisiko. Angesichts dieser Datenlage bleibt z. Z. die Frage ungeklärt, ob allein die Begrenzung des maximalen Atemwegsdruckes oder auch ein dezelerierender Gasfluss bei der Beatmung von ARDS-Patienten Vorteile bietet, und es kann *keine Empfehlung zur Wahl der Beatmungsform, ob PCV oder druckbegrenzte VCV* ausgesprochen werden.

Im Jahr 1992 stellte Lachmann das „Open-lung-Konzept“ zur Rekrutierung von Lungenarealen vor [44]. Ziel ist es durch eine kurzzeitige Erhöhung des intrapulmonalen Drucks kollabierte Lungenareale zu eröffnen und anschließend

Tabelle 2

Evidenzbasierte Medizin. Grad des Beweises und Stufe der Empfehlung

Grad des Beweises

Grad I	Große, randomisierte Studie mit klaren Ergebnissen, geringem Risiko eines falsch-positiven (α) oder falsch-negativen (β) Fehlers
Grad II	Kleine, randomisierte Studie mit unsicheren Ergebnissen, mäßigem bis hohem Risiko eines falsch-positiven (α) oder falsch-negativen (β) Fehlers
Grad III	Nichtrandomisierte Studie, gleichzeitige Kontrollen
Grad IV	Nichtrandomisierte Studie, historische Kontrollen und Expertenmeinung
Grad V	Fallstudien, unkontrollierte Studien und Expertenmeinung

Stufe der Empfehlung

A	Unterstützt von mindestens 2 Grad-I-Studien
B	Unterstützt von nur einer Grad-I-Studie
C	Nur unterstützt von Grad-II-Studien
D	Unterstützt von mindestens einer Grad-III-Studie
E	Unterstützt von Grad-IV- oder Grad-V-Beweis

durch einen PEEP offen zu halten. Dies kann entweder nach Lachmann durch Verkürzung der Expirationszeit und Generierung eines intrapulmonalen intrinsischen PEEP oder, wie in anderen Studien, durch Blähen der Lunge für 30–60 s mit einem positiven Druck von ca. 40 cmH₂O erfolgen. Zwar konnten verschiedene Fallberichte die kurzfristige Effektivität des Konzepts zeigen, jedoch wurden Patienten mit nicht näher differenziertem Thoraxtrauma oder akuten Lungenversagen eingeschlossen [36, 42]. Lediglich Amato et al. führten in ihrer prospektiv randomisierten Studie zur protektiven Beatmung beim ARDS regelmäßig Rekrutierungsmanöver in der protektiven Beatmungsgruppe durch [5]. In einer prospektiven Studie führten Rekrutierungsmanöver bei Patienten, die in der Früh- oder Spätphase eines ARDS mit einer protektiven Beatmungsstrategie und hohem PEEP (im Mittel 14–15 cmH₂O) beatmet wurden, zu keiner signifikanten Verbesserung der Oxygenierung [75]. Nur in der Frühphase des ARDS konnte das Lungenvolumen signifikant erhöht werden, so dass der Nutzen von Rekrutierungsmanövern beim ARDS im Rahmen von protektiven Beatmungsstrategien eher gering zu sein scheint.

Aufgrund dieser widersprüchlichen Ergebnisse und des Fehlens prospektiv randomisierter klinischer Studien, die sowohl langfristige Verbesserung von Lungenfunktion und Outcome als auch Komplikationen, wie Pneumothorax, hämodynamische Störungen oder Über-

blähung einzelner Lungenareale, untersuchen, sollten *Rekrutierungsmanöver* nicht unkritisch angewandt werden und es *kann z. Z. noch keine Empfehlung gegeben werden*.

Integration von Spontanatmung

Putensen et al. konnten sowohl im Tierversuch als auch bei ARDS-Patienten zeigen, dass die Integration von Spontanatmung in moderne druckkontrollierte Beatmungsformen („airway pressure release ventilator, APRV oder „biphasic positive airway pressure ventilation“, BIPAP) im Vergleich zu druckunterstützter Beatmung (PSV) oder druckkontrollierter Beatmung ohne Spontanatmung die Ventilations-Perfusions-Verteilung wie auch die Oxygenierung signifikant verbessert [61]. In einer prospektiv randomisierten Studie mit 30 ARDS-Patienten führte APRV mit Spontanatmung zu einem geringeren Analgetika- und Sedativaverbrauch sowie geringeren Katecholamindosierungen und senkte sowohl Beatmungsdauer als auch Liegedauer auf der Intensivstation signifikant [62].

Wegen *einer Grad-II-Studie* kann eine *Stufe-C-Empfehlung zum Einsatz von Spontanatmung* während druckkontrollierter Beatmung beim ARDS gegeben werden.

Seitengetrennte Beatmung

Die seitengetrennte Beatmung über einen Doppellumentubus mit 1 oder 2 Beat-

Tabelle 3

Lungenprotektive Beatmung: Charakteristika und Ergebnisse der fünf prospektiv randomisierten kontrollierten Studien. Bei den Leerfeldern wurden die entsprechenden Absolutwerte nicht publiziert

Studie	Beatmung	n	Ausgangs- paO ₂ /F _i O ₂ [mmHg]	Tidalvolumen (VT) Tag 1 [ml/kg]	PEEP Tag 1 [cmH ₂ O]	Beatmungs- druck Tag 1 [cmH ₂ O]	paCO ₂ Tag 1 [mmHg]	Letalität [%]
Amato MB et al. 1998 [5]	Konventionell Protektiv	24 29	134±67 112±51	12 <6*	8,7±0,4 16,4±0,4*	36,8±0,9 30,1±0,7*	33,2±0,6 55,0±1,7*	72 38*
Stewart TE et al. 1998 [70]	Konventionell Protektiv	60 60	145±72 123±47	10,7±1,4 7,0±0,7*	7,2±3,3 8,6±3,0\$	26,8±6,7 22,3±5,4***		47 50
Brochard L et al. 1998 [17]	Konventionell Protektiv	58 58	155±68 144±61	10,3±1,7 7,1±1,3*	10,7±2,3 10,7±2,9	31,7±6,6 25,7±5,0*	41,3±7,6 59,5±15,0*	38 47
Brower RG et al. 1999 [18]	Konventionell Protektiv	26 26	150±69 129±51	10,2±0,1 7,3±0,1*		30,6±0,8 24,9±0,8*		46 50
ARDS Network 2000 [1]	Konventionell Protektiv	429 432	134±58 138±64	11,8±0,8 6,2±0,9*	8,6±3,6 9,4±3,6*****	33±9 25±7*****	35±8 40±10*****	40 31**

*p < 0,001; **p = 0,007; ***p < 0,01; ****p < 0,02; #p < 0,05

mungsgeräten konnte in verschiedenen Fallberichten erfolgreich eingesetzt werden, um bei einseitig betonter Erkrankung der Lunge, wie Pneumonie [57] oder Lungenkontusion [40], eine differenzierte Beatmung zu ermöglichen. Beim einseitigen Auftreten eines großen Pneumothorax mit bronchopleuraler Fistel kann die seitengetrennte Beatmung ebenfalls erfolgreich eingesetzt werden [57].

Aufgrund mehrerer positiver Fallberichte (*Grad V*) kann die *seitengetrennte Beatmung* für die Behandlung des einseitig betonten ARDS, wie auch für das Management einseitiger Komplikationen *empfohlen werden (Stufe E)*.

Hochfrequenzbeatmung

Wie schon bei der Beatmung von Frühgeborenen wird auch bei Patienten mit ARDS versucht durch die Anwendung von Hochfrequenzbeatmung (HFV) mit kleinsten V_T und sehr hohen Beatmungsfrequenzen den beatmungsassoziierten Lungenschaden zu verhindern und die Oxygenierung zu optimieren. In 2 prospektiv randomisierten Studien zeigte HFV keinen Vorteil gegenüber konventioneller Beatmung, allerdings wurden bei der ersten Studie sehr unterschiedliche Arten von Lungenschäden eingeschlossen, und bei der zweiten wurde HFV mit gleichzeitigen konventionellen Atemzügen kombiniert [19, 38]. Wie schon in 2 unkontrollierten Studien mit einem optimierten Beatmungsregime [26, 33] konnte in einer prospektiv ran-

domisierten Studie mit 148 ARDS-Patienten HFV die Oxygenierung kurzzeitig verbessern [22]. Die Letalität und die Beatmungsdauer konnte durch die Anwendung von HFV im Vergleich zu konventioneller druckkontrollierter Beatmung zwar tendenziell, aber nicht signifikant gesenkt werden (Letalität nach 30 Tagen 37% vs. 52%). Diese viel versprechenden Ergebnisse müssen durch weitere prospektiv randomisierte Studien mit größeren Patientenzahlen untersucht werden.

Zur Zeit bleibt *Hochfrequenzbeatmung* eine experimentelle Therapie zu der noch *keine* Empfehlung ausgesprochen werden kann.

Partielle Flüssigkeitsbeatmung

Bei der partiellen Flüssigkeitsbeatmung („partial liquid ventilation“, PLV) werden Perfluorokarbone, die sich durch eine sehr hohe Löslichkeit von Gasen, wie Sauerstoff und Kohlendioxid, auszeichnen, über die Trachea in die Lunge gegeben. Die maximale Dosierung entspricht etwa der funktionellen Residualkapazität. Durch PLV konnte in ersten Studien die funktionelle Residualkapazität durch Rekrutierung von Lungenarealen vergrößert und die Oxygenierung verbessert werden. Zusätzlich gibt es Hinweise, dass die proinflammatorische Reaktion der Lunge unterdrückt wird.

In einer ersten prospektiv randomisierten Studie bei 90 Patienten mit akutem hypoxischen Lungenversagen konnte PLV weder die Oxygenierung noch das

Outcome verbessern [37]. Da der Anteil von älteren Patienten (>55 Jahre) in der PLV-Gruppe deutlich höher lag, wurde eine Post-hoc-Analyse mit Patienten jünger als 55 Jahre durchgeführt; hier schien PLV das Outcome zu verbessern. Tierexperimentelle Studien zeigen, dass durch Optimierung der PLV Oxygenierung und Lungenmechanik bei experimentell geschädigten Lungen verbessert werden können [28, 50], aber diese Ergebnisse müssen noch durch prospektiv randomisierte klinische Studien bestätigt werden. Eine erste prospektiv randomisierte Studie mit 311 Patienten, die eine lungenprotektive Beatmungsstrategie mit partieller Flüssigkeitsbeatmung bei ARDS kombinierte, konnte in der Vorabpublikation kein signifikant verbessertes Outcome (beatmungsfreie Tage und 28-Tage-Letalität) für PLV zeigen [4].

Bevor nicht die vollständige Publikation dieser Studie und zusätzliche Daten aus weiteren prospektiv randomisierten Studien vorliegen, bleibt *partielle Flüssigkeitsbeatmung (PLV) eine experimentelle Therapie*, die nur im Rahmen klinischer Studien eingesetzt werden sollte, und es kann *keine Empfehlung* ausgesprochen werden.

Lagerungstherapie

Bauchlagerung

Nachdem schon 1976 gezeigt werden konnte, dass die Bauchlagerung von Patienten mit ARDS zu einer Verbesserung

des Gasaustausches führen kann [59], zeigten eine Vielzahl von unkontrollierten Studien mit unterschiedlich langer Bauchlagerung (bis zu 20 h/Tag), dass es bei 60–80% der Patienten zu einer Optimierung des Ventilations-Perfusions-Verhältnisses (V_A/Q) mit Verbesserung der Oxygenierung kommt [27, 41, 55, 67].

Diese viel versprechenden Ergebnisse führten zu einer prospektiv randomisierten Studie, die 304 Patienten sowohl mit ALI als auch mit manifestem ARDS einschloss ($paO_2/FIO_2 \leq 300$ bei $PEEP \geq 10$ cmH₂O oder $paO_2/FIO_2 \leq 200$ bei $PEEP \geq 5$ cmH₂O) [32]. Im Vergleich zur Kontrollgruppe verbesserte sich zwar der Gasaustausch, aber die Letalität nach 10 Tagen unterschied sich nicht signifikant (Bauchlagerung 21,1% vs. Kontrollgruppe 25,0%). Kritikpunkte der Studie stellen der Einschluss von Patienten mit ALI und der kurze Zeitraum der Bauchlagerung von im Mittel nur 7 h pro Tag bei einer maximalen Therapiedauer von 10 Tagen dar. In einer Post-hoc-Analyse der 162 Patienten mit dem schwersten Lungenversagen konnte die Bauchlagerung die Letalität signifikant senken (20,5% gegenüber 40,0%).

Aufgrund der Ergebnisse der aktuellen *Grad-I-Studie* muss der *prophylaktische Einsatz der Bauchlagerung bei ALI abgelehnt werden (Stufe B)*. Dagegen ist die *Anwendung bei schwerem ARDS zu empfehlen (Stufe C)*, wie eine Post-hoc-Analyse deutlich zeigen konnte (*Grad II*). Weitere prospektiv randomisierte Studien, die über einen längeren Zeitraum Patienten mit schwerem ARDS einschließen, scheinen aber noch notwendig.

Kontinuierliche Rotation

Die kontinuierliche Rotation der Patienten um die Längsachse mit bis zu 60° Seitenlage in Spezialbetten stellt eine Alternative zur Bauchlagerung dar. Nach 2 unkontrollierten Studien mit einer signifikanten Verbesserung der Oxygenierung durch Rotation [9, 54] verbesserten in einer prospektiven Studie mit 26 ARDS-Patienten Rotationstherapie und Bauchlagerung die Perfusion und den Gasaustausch in gleichem Maße [69]. Bei fehlenden prospektiv randomisierten Studien zum Outcome und dem fehlenden Nachweis einer größeren Effizienz der Rotationstherapie verglichen mit der Bauchlagerung können die Einschränkungen für die Bauchlagerung nach der „Gattinoni-

Studie“ auch für die Rotationstherapie nicht ausgeschlossen werden.

Da keine Studien zum Outcome vorliegen, kann auf der Basis von *Grad-V-Studien* nur *eine Stufe-E-Empfehlung zum Einsatz der Rotationstherapie* gegeben werden.

Extrakorporale Membranoxygenierung

Im Jahr 1972 konnte erstmals bei einem Patienten mit schwerem ARDS eine extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) als Modifikation der Herz-Lungen-Maschine (HLM) erfolgreich eingesetzt werden, um einen suffizienten Gasaustausch zu gewährleisten, bis die Funktion der Lunge wieder ausreichend hergestellt war. Weitere Fallberichte über erfolgreiche Anwendung der ECMO folgten und für den Einsatz der ECMO beim ARDS wurden schnelle und langsame Einschlusskriterien entwickelt, die in modifizierter Form bei 2 prospektiv randomisierten ECMO-Studien Anwendung fanden.

In einer ersten prospektiv randomisierten Studie von Zapol et al. mit 90 Patienten konnte aber die Überlebensrate bei ARDS-Patienten durch den Einsatz der ECMO nicht verbessert werden (10% vs. 8%) [79]. In der Folge wurde das Design der Studie vielfach kritisiert: Ein venoarterieller Blutfluss führte zu einer reduzierten Lungenperfusion und die unveränderte Beatmung mit hohen Atemwegsdrücken trotz extrakorporalem Gasaustausch förderte weiterhin den VILI. Eine hoch dosierte Heparinisierung der Patienten führte zu einem inakzeptabel hohen Blutverlust (ca. 2,5 l/Tag), und die Begrenzung der Therapiedauer auf 5 Tage bei unverändertem Krankheitszustand scheint aus heutiger Sicht sehr fragwürdig.

Nachdem in einer unkontrollierten Studie ($n=43$) die venovenöse ECMO zu hohen Überlebensraten führte (49%) [30], wurde 1994 eine prospektiv randomisierte Studie veröffentlicht, die 40 ARDS-Patienten einschloss [53]. Im Vergleich zu vorhergehenden Studien konnte zwar die Letalität gesenkt werden, aber es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen ECMO-Therapie (67%) und konventioneller Therapie (58%) gezeigt werden. Auch hier kam es aufgrund der hoch dosierten Heparinisierung zu einem hohen Transfusions-

bedarf von durchschnittlich 3,9 l/Tag. Trotz weiterhin hoher Atemwegsdrücke ($P_{peak} = 45,4 \pm 1,7$ cmH₂O und $PEEP = 24,2 \pm 0,6$ cmH₂O) in der mit ECMO behandelten Gruppe konnte bei niedrigem extrakorporalen Blutfluss ($2,38 \pm 0,01$ l/min) eine Hypoxie nicht sicher verhindert werden (paO_2 $58,6 \pm 0,3$ mmHg).

Durch die Heparinbeschichtung der Oberflächen mit Blutkontakt und eine reduzierte Heparinisierung konnte die Rate der Blutungskomplikationen in der Folge gesenkt werden [14]. Die Optimierung von Einschlusskriterien, Beatmungsverfahren, Hämodynamik und Gasaustausch der ECMO führte in einer Reihe von Fallstudien beim schwersten ARDS zu hohen Überlebensraten (81% [49], 52% [45] und 50% [52]). Zwar konnte eine große prospektiv randomisierte Studie zeigen, dass der Einsatz der ECMO beim Neonaten mit schwerem Lungenversagen die Letalität senken kann [73], aber angesichts geringer Patientenzahlen und der fehlenden therapeutischen Alternativen bei schwerem ARDS und drohender Hypoxie ist eine ähnliche Studie bei Erwachsenen nicht zu erwarten.

Zwei prospektiv randomisierte Studien (*Grad II*), die keinen Vorteil für die ECMO-Therapie zeigen konnten, führen zu einer *Stufe-C-Empfehlung ECMO nicht routinemäßig einzusetzen*. Aufgrund positiver Ergebnisse verschiedener Fallserien (*Grad V*) kann der *Einsatz der ECMO bei schwerstem ARDS mit drohender Hypoxie als ultima ratio empfohlen werden (Stufe E)*. Der Einsatz sollte im Rahmen von klinischen Algorithmen nach den schnellen Einschlusskriterien ($paO_2 < 50$ mmHg oder $SaO_2 \leq 85-90\%$ bei $FIO_2=1,0$ und $PEEP \geq 10$ cmH₂O) erfolgen.

Pharmakologische Therapie

Inhaliertes Stickstoffmonoxid

Die inhalative Gabe von Vasodilatoren wie Stickstoffmonoxid (iNO) führt bei Patienten mit ARDS durch die selektive Vasodilatation in ventilierten Lungarealen zu einer Umverteilung des Blutflusses aus Shuntarealen in diese gut belüfteten Gebiete und kann so die Oxygenierung verbessern [64]. Nachdem eine erste retrospektive Studie eine verbesserte Oxygenierung bei unveränderter Letalität für ARDS-Patienten zeigte [65], wurden in der Folge mehrere prospek-

tiv randomisierte Studien durchgeführt. Einzig bei der Analyse von Untergruppen und sekundären Endpunkten konnten neben einer zeitlich begrenzten verbesserten Oxygenierung positive Effekte gezeigt werden. Bei Lundin et al. entwickelten signifikant weniger Patienten in der iNO-Gruppe ein schwerstes ARDS mit Hypoxie oder Notwendigkeit zur ECMO-Therapie ($p < 0,05$) [48]. Da niemand bisher einen nephrotoxischen Effekt für NO nachweisen konnte, ist die Bedeutung der Tatsache, dass in dieser Studie in der iNO-Gruppe mehr Patienten eine Nierenersatztherapie benötigten, umstritten. Die Aussagekraft dieser Studie wird durch Änderung der Einschlusskriterien nach 140 Patienten und vorzeitigen Abbruch nach 268 Patienten wegen zu langsamer Rekrutierung eingeschränkt. Dellinger et al. konnten zwar in einer prospektiv randomisierten Studie bei 177 Patienten kein verbessertes Outcome für inhalatives NO zeigen, aber in einer Untergruppe mit 5 ppm iNO waren am 28. Tag signifikant mehr Patienten von der Beatmung entwöhnt [21].

Der unkritische Einsatz von iNO zur Therapie des ARDS kann aufgrund mehrerer negativer Grad-I-Studien nicht empfohlen werden (Stufe A). Bei Patienten mit schwerstem ARDS ist iNO jedoch eine sinnvolle Therapieoption (Stufe-C-Empfehlung), da die Gefahr eines hypoxischen Schädigung und der Einsatz der ECMO reduziert werden konnte (Grad II).

Aerosolisiertes Prostaglyclin

Nach dem gleichen pathophysiologischen Prinzip wie bei iNO erfolgt die Anwendung von aerosolisiertem Prostaglyclin (PGI_2) beim ARDS. Verschiedene Fall-Kontroll-Studien zur Anwendung von PGI_2 konnten einen kurzzeitig verbesserten Gasaustausch, der den Effekten von inhaliertem NO entspricht, zeigen [56, 81].

Da es sich z. Z. noch um einen experimentellen Therapieansatz handelt, können hinsichtlich des Stellenwertes von PGI_2 in der Therapie des ARDS z. Z. keine Aussagen gemacht werden.

Surfactant

Der Surfactant der Lunge ist von zentraler Bedeutung für eine physiologische Lungenfunktion, da er zum Einen durch die Verminderung der Oberflächenspan-

nung die Alveolen offenhält und zum Anderen in der Lunge immunmodulierende Eigenschaften hat. Im Rahmen eines ARDS kommt es u. a. zu einer deutlichen Beeinträchtigung des Surfactantsystems, die umgekehrt wiederum die Entwicklung und Ausprägung eines ARDS fördern kann [34]. Durch eine beatmungsassoziierte Lungenschädigung scheinen diese Störungen dann sogar weiter gefördert zu werden [74]. In verschiedenen Studien wurde versucht durch die endotracheale bzw. bronchoskopisch gesteuerte Applikation von tierischen oder synthetischen Surfactantpräparationen die Surfactant-Homöostase während eines ARDS wiederherzustellen.

Nachdem durch die bronchoskopische Applikation von Rindersurfactant in Fallstudien die Oxygenierung verbessert werden konnte [68, 77], führte eine prospektiv randomisierte Studie mit endotrachealer Gabe von tierischem Surfactant ($n=59$) in einer Dosierung von 4-mal 100 mg/kg KG pro Tag zu einer tendenziellen Senkung der Letalität von 43,8% auf 18,8% und einem geringeren relativen Risiko zu Sterben ($p=0,05$), während Dosierungen von 8-mal 50 mg/kg KG und 8-mal 100 mg/kg KG das Outcome nicht signifikant verbesserten [35].

In einer prospektiv randomisierten Studie mit 725 Patienten konnte vernebeltes synthetisches Surfactant (Exosurf®) in einer frühen Phase des ARDS das Outcome nicht verbessern (Letalität ca. 40% in beiden Gruppen) [7]. In einer weiteren nur als Abstract veröffentlichten prospektiv randomisierten kontrollierten Studie bei 448 ARDS-Patienten, die eine synthetische Surfactantpräparation (Venticute®) verwendete, scheint die Behandlung mit Surfactant zu keinem signifikant verbesserten Outcome zu führen (persönliche Mitteilung).

Diese widersprüchlichen Ergebnisse in Verbindung mit dem sehr heterogenen Design der Studien lassen keine Empfehlung zum Einsatz von Surfactant zu.

Glukokortikoide

Der Versuch durch die antiinflammatorischen Effekte einer hoch dosierten Gabe von Glukokortikoiden (120 mg/kg KG Methylprednisolon) den Verlauf des ARDS positiv zu beeinflussen, wurde in prospektiv randomisierten Studien mit insgesamt 484 Patienten untersucht. Jedoch konnte weder die Gabe bei Risiko

zur Entwicklung eines ARDS, noch bei manifestem ARDS den Verlauf positiv beeinflussen [10, 15, 46, 78]. In der größten Studie mit 304 Patienten führte die Kortisongabe zu einer signifikant erhöhten 14-Tage-Letalität (52% vs. 22%)

Mehrere negative Grad-I-Studien führen zu einer Stufe-A-Empfehlung keine hoch dosierten Glukokortikoide in den frühen Phasen des ARDS einzusetzen.

Wie schon in verschiedenen Fall-Kontroll-Studien konnte in einer kleinen prospektiv randomisierten Studie gezeigt werden, dass die Gabe von niedriger dosiertem Kortison das Outcome in der späten fibroproliferativen Phase des ARDS verbessert. Bei 24 Patienten mit therapieresistentem ARDS konnte die Gabe von 2 mg/kg KG Methylprednisolon pro Tag die Letalität im Krankenhaus signifikant senken (12% gegenüber 62%) [51]. Die Gabe von Stressdosen von Hydrokortison (0,18 mg/kg KG/h Hydrokortison) bei der Behandlung des hyperdynamen septischen Schocks verkürzte signifikant die Dauer der Katecholamintherapie [16]. In einer prospektiv randomisierten kontrollierten Studie bei 300 Patienten mit septischem Schock konnte durch die Gabe von Hydrokortison (50 mg 4-mal täglich) und Fludrokortison (50 µg 1-mal täglich) die Letalität nach 28 Tagen bei Patienten mit einer relativen Nebenniereninsuffizienz signifikant gesenkt werden (53% vs. 63%) [6].

Aufgrund der positiven Ergebnisse dieser Grad-II-Studie kann die Gabe von niedrig dosiertem Glukokortikoiden in der Spätphase des ARDS empfohlen werden (Stufe C).

Nichtsteroidale antiinflammatorische Medikamente

Die Gabe von Ibuprofen als nichtsteroidalem Antirheumatikum, das die gesteigerte Produktion proinflammatorischer Substanzen hemmen sollte, konnte bei 224 Patienten mit manifester Sepsis weder Entwicklung noch Verlauf eines akuten Lungenversagens positiv beeinflussen [13]. In 2 prospektiv randomisierten Studien des ARDS-Network mit 234 bzw. 235 Patienten konnten weder Ketoconazol, ein antiendzündlich wirkendes Imidazol, ein antiendzündlich wirkendes Imidazol, noch Lisofyllin, ein Methylxanthin mit immunmodulierender Wirkung, den Krankheitsverlauf bei ALI oder ARDS positiv beeinflussen [2, 3].

Tabelle 4

Übersicht über die Beweiskraft und den Stufe der Empfehlung für die verschiedenen Therapieansätze des ARDS

Therapiemaßnahme	Empfehlung	Stufe der Empfehlung
Beatmungsstrategien		
Positiver endexpiratorischer Druck (PEEP)	Ja	C
Lungenprotektive Beatmung	Ja	A
Beatmungsform	Unsicher	
Rekrutierungsmanöver	Unsicher	
Spontanatmung	Ja	C
Seitengetrennte Beatmung	Ja	E
Hochfrequenzbeatmung	Unsicher	
Partielle Flüssigkeitsbeatmung (PLV)	Unsicher	
Lagerungstherapie		
Routinemäßige Bauchlagerung bei ALI	Nein	B
Bauchlagerung bei schwerem ARDS	Ja	C
Kontinuierliche Rotationslagerung	Ja	E
Extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO)		
Routineeinsatz	Nein	C
Notfalleinsatz zur Verhinderung von Hypoxie	Ja	E
Pharmakologische Therapie		
Routineeinsatz von inhaliertem Stickstoffmonoxid	Nein	A
Inhaliertem Stickstoffmonoxid zur Verhinderung von Hypoxie	Ja	C
Aerosolisiertes Prostaglyclin (PGI ₂)	Unsicher	
Surfactant	Unsicher	
Glukokortikoide in der Frühphase des ARDS	Nein	A
Glukokortikoide in der Spätphase des ARDS	Ja	C
Ibuprofen	Nein	C
Ketoconazol	Nein	B
Lisofyllin	Nein	B
Parenterale Gabe von Antioxidanzien	Unsicher	
Enterale Spezialdiät mit Antioxidanzien	Ja	C

Ibuprofen kann nicht zur Therapie des ARDS empfohlen werden (Stufe C) aufgrund einer Grad-II-Studie. Wegen der Ergebnisse des ARDS-Network (Grad I) werden weder Ketoconazol noch Lisofyllin für die Therapie von ALI und ARDS empfohlen (Stufe B).

Antioxidanzien

Bei Patienten mit ARDS wurde in verschiedenen Studien versucht durch die Gabe von antioxidativen Medikamenten, wie Azetylcystein oder Prozystein, die stark verminderten körpereigenen Vorräte an Antioxidanzien wieder aufzufüllen. Bernard et al. konnten in einer prospektiven randomisierten kontrollierten Studie mit 46 ARDS Patienten durch die parenterale Gabe von 70 mg/kg KG Azetylcystein (ACC) oder 63 mg/kg KG Prozystein pro Tag die Dauer des

ARDS verkürzen, aber nicht die Letalität senken [12]. Die Gabe von höher dosierten parenteralen Dosen von ACC (480 mg/kg KG pro Tag) scheint aber nach einer früheren randomisierten Studie mit 66 Patienten ohne positiven Effekt zu sein [39].

Die Gabe einer enteralen Spezialdiät, die mit antiinflammatorisch wirkender Eicosapentaensäure und γ -Linolensäure, sowie verschiedenen Antioxidanzien (Vitamin C u. E, β -Karotin, Taurin, L-Carnitin) angereichert wurde, führte bei 51 ARDS-Patienten zu einer signifikanten Verkürzung der Beatmungsdauer (11 vs. 16,3 Tage) und des Aufenthalts auf der Intensivstation (12,8 vs. 17,5 Tage) bei gleichzeitig verbesserter Oxygenierung im Vergleich zur Kontrollgruppe mit 47 Patienten, die eine konventionelle enterale Ernährung erhielten [29].

Die parenterale Gabe von Antioxidanzien in der Therapie des ARDS ist aufgrund widersprüchlicher Ergebnisse für unterschiedliche Dosierungen z. Z. noch nicht gesichert, bis weitere Daten vorliegen. Die Anwendung einer optimierten enteralen Ernährung mit Zusatz von antiinflammatorischen und antioxidativen Substanzen kann aufgrund einer Grad-II-Studie mit der Stufe C empfohlen werden.

Fazit für die Praxis

In den letzten Jahren sind aufgrund einer Reihe von prospektiven Multizenterstudien klare Therapieempfehlungen für einige Bereiche der ARDS-Therapie entstanden (Tabelle 4). Dazu zählen v. a. die Anwendung einer protektiven Beatmungsstrategie und der Verzicht auf verschiedene medikamentöse Therapieansätze, wie hoch dosierte Kortisontherapie, Ibuprofen, Ketoconazol oder Lisofyllin. Bei schweren Formen des ARDS gibt es auch hinreichende Daten für den Einsatz von Lagerungstherapie, PEEP, Kortisongabe in Stressdosen oder immunnutritive enterale Ernährung. Am Beispiel des inhalativen NO und der ECMO zeigt sich, dass eine Therapie bei leichten Formen des ARDS keinen Platz hat, aber bei schwersten Formen mit akuter vitaler Gefährdung des Patienten durchaus eine sinnvolle Option darstellen kann. Vor dem Hintergrund, dass diese Therapieformen nur bei einer sehr kleinen Patientenzahl eingesetzt werden, scheint die Behandlung von schweren Verlaufsformen des ARDS (i. e. $paO_2/FiO_2 < 150$ mmHg) in spezialisierten Zentren sinnvoll.

Literatur

1. Acute Respiratory Distress Syndrome Network (2000) 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
2. Acute Respiratory Distress Syndrome Network (2000) Ketoconazole for early treatment of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *The ARDS Network. JAMA* 283:1995–2002
3. Acute Respiratory Distress Syndrome Network (2002) Randomized, placebo-controlled trial of lisofyllin for early treatment of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 30:1–6

4. Alliance Pharmaceutical Corporation (2001) Alliance Pharmaceutical Corp. announces preliminary results of LiquiVent® Phase 2–3 Clinical Study, May 21, 2001. <http://www.allp.com/press/press.cgi?@B0521>
5. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM et al. (1998) Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 338:347–354
6. Annane D, Sebille V, Charpentier C et al. (2002) Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 288:862–871
7. Anzueto A, Baughman RP, Guntupalli KK et al. (1996) Aerosolized surfactant in adults with sepsis-induced acute respiratory distress syndrome. Exosurf Acute Respiratory Distress Syndrome Sepsis Study Group. *N Engl J Med* 334:1417–1421
8. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE (1967) Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 2:319–323
9. Bein T, Reber A, Metz C, Jauch KW, Hedenstierna G (1998) Acute effects of continuous rotational therapy on ventilation-perfusion inequality in lung injury. *Intensive Care Med* 24:132–137
10. Bernard GR, Luce JM, Sprung CL et al. (1987) High-dose corticosteroids in patients with the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 317:1565–1570
11. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL et al. (1994) The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 149:818–824
12. Bernard GR, Wheeler AP, Arons MM, Morris PE, Paz HL, Russell JA, Wright PE (1997) A trial of antioxidants N-acetylcysteine and procysteine in ARDS. The Antioxidant in ARDS Study Group. *Chest* 112:164–172
13. Bernard GR, Wheeler AP, Russell JA et al. (1997) The effects of ibuprofen on the physiology and survival of patients with sepsis. The Ibuprofen in Sepsis Study Group. *N Engl J Med* 336:912–918
14. Bindslev L, Eklund J, Norlander O et al. (1987) Treatment of acute respiratory failure by extracorporeal carbon dioxide elimination performed with a surface heparinized artificial lung. *Anesthesiology* 67:117–120
15. Bone RC, Fisher CJ, Clemmer TP, Slotman GJ, Metz CA (1987) Early methylprednisolone treatment for septic syndrome and the adult respiratory distress syndrome. *Chest* 92:1032–1036
16. Briegel J, Forst H, Haller M et al. (1999) Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock: a prospective, randomized, double-blind, single-center study. *Crit Care Med* 27:723–732
17. Brochard L, Roudot TF, Roupie E et al. (1998) Tidal volume reduction for prevention of ventilator-induced lung injury in acute respiratory distress syndrome. The Multicenter Trial Group on Tidal Volume Reduction in ARDS. *Am J Respir Crit Care Med* 158:1831–1838
18. Brower RG, Shanholtz CB, Fessler HE et al. (1999) Prospective, randomized, controlled clinical trial comparing traditional vs. reduced tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome patients. *Crit Care Med* 27:1492–1498
19. Carlon GC, Howland WS, Ray C, Miodownik S, Griffin JP, Groeger JS (1983) High-frequency jet ventilation. A prospective randomized evaluation. *Chest* 84:551–559
20. Cochrane AL (1972) Effectiveness and efficiency. Random reflections on health services. Nuffield Provincial Hospitals Trust, London
21. Dellinger RP, Zimmerman JL, Taylor RW et al. (1998) Effects of inhaled nitric oxide in patients with acute respiratory distress syndrome: results of a randomized phase II trial. Inhaled Nitric Oxide in ARDS Study Group. *Crit Care Med* 26:15–23
22. Derdak S, Mehta S, Stewart TE et al. (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
23. Doyle RL, Szafarski N, Modin GW, Wiener-Kronish JP, Matthay MA (1995) Identification of patients with acute lung injury. Predictors of mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 152:1818–1824
24. 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
25. Esteban A, Alia I, Gordo F, Pablo R de, Suarez J, Gonzalez G, Blanco J (2000) Prospective randomized trial comparing pressure-controlled ventilation and volume-controlled ventilation in ARDS. For the Spanish Lung Failure Collaborative Group. *Chest* 117:1690–1696
26. 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
27. 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
28. Fujino Y, Kirmse M, Hess D, Kacmarek RM (1999) The effect of mode, inspiratory time, and positive end-expiratory pressure on partial liquid ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 159:1087–1095
29. Gadek JE, DeMichele SJ, Karlstad MD et al. (1999) Effect of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants in patients with acute respiratory distress syndrome. Enteral Nutrition in ARDS Study Group. *Crit Care Med* 27:1409–1420
30. Gattinoni L, Pesenti A, Mascheroni D et al. (1986) Low-frequency positive-pressure ventilation with extracorporeal CO₂ removal in severe acute respiratory failure. *JAMA* 256:881–886
31. Gattinoni L, Pelosi P, Crotti S, Valenza F (1995) Effects of positive end-expiratory pressure on regional distribution of tidal volume and recruitment in adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 151:1807–1814
32. Gattinoni L, Tognoni G, Pesenti A et al. (2001) Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 345:568–573
33. Gluck E, Heard S, Patel C, Mohr J, Calkins J, Fink MP, Landow L (1993) Use of ultrahigh frequency ventilation in patients with ARDS. A preliminary report. *Chest* 103:1413–1420
34. Gregory TJ, Longmore WJ, Moxley MA et al. (1991) Surfactant chemical composition and biophysical activity in acute respiratory distress syndrome. *J Clin Invest* 88:1976–1981
35. Gregory TJ, Steinberg KP, Spragg R et al. (1997) Bovine surfactant therapy for patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 155:1309–1315
36. Gross M, Lehrbach G (2002) Effektivität pulmonaler Rekrutierungsmanöver in der Therapie des akuten Lungenversagens. *Intensivmedizin* 39:144–147
37. Hirschl RB, Croce M, Gore D, Wiedemann H, Davis K, Zwischenberger J, Bartlett RH (2002) Prospective, randomized, controlled pilot study of partial liquid ventilation in adult acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 165:781–787
38. Hurst JM, Branson RD, Davis KJ, Barrette RR, Adams KS (1990) Comparison of conventional mechanical ventilation and high-frequency ventilation. A prospective, randomized trial in patients with respiratory failure. *Ann Surg* 211:486–491
39. Jepsen S, Herlevsen P, Knudsen P, Bud MI, Klausen NO (1992) Antioxidant treatment with N-acetylcysteine during adult respiratory distress syndrome: a prospective, randomized, placebo-controlled study. *Crit Care Med* 20:918–923
40. Johannigman JA, Campbell RS, Davis K, Hurst JM (1997) Combined differential lung ventilation and inhaled nitric oxide therapy in the management of unilateral pulmonary contusion. *J Trauma* 42:108–111
41. Jolliet P, Bulpa P, Chevrolet JC (1998) Effects of the prone position on gas exchange and hemodynamics in severe acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 26:1977–1985
42. Knothe C, Huber T, Hiltl P, Regel G, Bayeff-Filloff M (2000) Beatmung nach dem „Open-lung-Konzept“ bei polytraumatisierten Patienten. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 35:306–315

43. Kollef MH, Schuster DP (1995) The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 332:27–37
44. Lachmann B (1992) Open up the lung and keep the lung open. *Intensive Care Med* 18:319–321
45. Lewandowski K, Rossaint R, Pappert D et al. (1997) High survival rate in 122 ARDS patients managed according to a clinical algorithm including extracorporeal membrane oxygenation. *Intensive Care Med* 23:819–835
46. Luce JM, Montgomery AB, Marks JD, Turner J, Metz CA, Murray JF (1988) Ineffectiveness of high-dose methylprednisolone in preventing parenchymal lung injury and improving mortality in patients with septic shock. *Am Rev Respir Dis* 138:62–68
47. Luhr OR, Antonsen K, Karlsson M, Aardal S, Thorsteinsson A, Frostell CG, Bonde J (1999) Incidence and mortality after acute respiratory failure and acute respiratory distress syndrome in Sweden, Denmark, and Iceland. The ARF Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 159:1849–1861
48. Lundin S, Mang H, Smithies M, Stenqvist O, Frostell C (1999) Inhalation of nitric oxide in acute lung injury: results of a European multi-centre study. *Intensive Care Med* 25:911–919
49. Manert W, Haller M, Briegel J et al. (1996) Venöse extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) mit heparinbeschichtetem Bypass-System. Eine effektive Erweiterung bei der Behandlung des akuten Lungenversagens (ARDS). *Anaesthesist* 45:437–448
50. Max M, Kuhlen R, Lopez F, Reyle-Hahn SM, Baumert JH, Rossaint R (1999) Combining partial liquid ventilation and prone position in experimental acute lung injury. *Anesthesiology* 91:796–803
51. Meduri GU, Headley AS, Golden E, Carson SJ, Umberger RA, Kelso T, Tolley EA (1998) Effect of prolonged methylprednisolone therapy in unresolving acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 280:159–165
52. Michaels AJ, Schriener RJ, Kolla S et al. (1999) Extracorporeal life support in pulmonary failure after trauma. *J Trauma* 46:638–645
53. Morris AH, Wallace CJ, Menlove RL et al. (1994) Randomized clinical trial of pressure-controlled inverse ratio ventilation and extracorporeal CO₂ removal for adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 149:295–305
54. Pape HC, Regel G, Borgmann W, Sturm JA, Tscherne H (1994) The effect of kinetic positioning on lung function and pulmonary haemodynamics in posttraumatic ARDS: a clinical study. *Injury* 25:51–57
55. 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
56. Pappert D, Busch T, Gerlach H, Lewandowski K, Radermacher P, Rossaint R (1995) Aerosolized prostacyclin vs. inhaled nitric oxide in children with severe acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology* 82:1507–1511
57. Parish JM, Gracey DR, Southorn PA, Pairolero PA, Wheeler JT (1984) Differential mechanical ventilation in respiratory failure due to severe unilateral lung disease. *Mayo Clin Proc* 59:822–828
58. Pepe PE, Hudson LD, Carrico CJ (1984) Early application of positive end-expiratory pressure in patients at risk for the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 311:281–286
59. Piehl MA, Brown RS (1976) Use of extreme position changes in acute respiratory failure. *Crit Care Med* 4:13–14
60. Pulmonary Artery Catheter Consensus Conference (1997) Pulmonary Artery Catheter Consensus conference: consensus statement. *Crit Care Med* 25:910–925
61. Putensen C, Mutz NJ, Putensen-Himmer G, Zinserling J (1999) Spontaneous breathing during ventilatory support improves ventilation-perfusion distributions in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 159:1241–1248
62. Putensen C, Zech S, Wrigge H, Zinserling J, Stüber F, Spiegel T v, Mutz NJ (2001) Long-term effects of spontaneous breathing during ventilatory support in patients with acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 164:43–49
63. Ranieri VM, Suter PM, Tortorella C et al. (1999) Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 282:54–61
64. Rossaint R, Falke KJ, Lopez F, Slama K, Pison U, Zapol WM (1993) Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 328:399–405
65. Rossaint R, Gerlach H, Schmidt RH, Pappert D, Lewandowski K, Steudel W, Falke K (1995) Efficacy of inhaled nitric oxide in patients with severe ARDS. *Chest* 107:1107–1115
66. Sackett DL (1986) Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents. *Chest* 89:25–35
67. Servillo G, Roupie E, De RE, Rossano F, Brochard L, Lemaire F, Tufano R (1997) Effects of ventilation in ventral decubitus position on respiratory mechanics in adult respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 23:1219–1224
68. Spragg RG, Gilliard N, Richman P et al. (1994) Acute effects of a single dose of porcine surfactant on patients with the adult respiratory distress syndrome. *Chest* 105:195–202
69. Staudinger T, Kofler J, Mullner M et al. (2001) Comparison of prone positioning and continuous rotation of patients with adult respiratory distress syndrome: results of a pilot study. *Crit Care Med* 29:51–56
70. Stewart TE, Meade MO, Cook DJ et al. (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
71. Suter PM, Fairley B, Isenberg MD (1975) Optimum end-expiratory airway pressure in patients with acute pulmonary failure. *N Engl J Med* 292:284–289
72. Tremblay L, Valenza F, Ribeiro SP, Li J, Slutsky AS (1997) Injurious ventilatory strategies increase cytokines and c-fos mRNA expression in an isolated rat lung model. *J Clin Invest* 99:944–952
73. UK-Collaborative ECMO Trial Group (1996) UK collaborative randomised trial of neonatal extracorporeal membrane oxygenation. *Lancet* 348:75–82
74. Verbrugge SJ, Bohm SH, Gommers D, Zimmerman LJ, Lachmann B (1998) Surfactant impairment after mechanical ventilation with large alveolar surface area changes and effects of positive end-expiratory pressure. *Br J Anaesth* 80:360–364
75. Villagra A, Ochagavia A, Vata S et al. (2002) Recruitment maneuvers during lung protective ventilation in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 165:165–170
76. Villar J, Perez-Mendez L, Kacmarek RM (1999) Current definitions of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome do not reflect their true severity and outcome. *Intensive Care Med* 25:930–935
77. Walrath D, Schneider T, Schemuly R, Olschewski H, Grimminger F, Seeger W (1996) Direct comparison of inhaled nitric oxide and aerosolized prostacyclin in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 153:991–996
78. Weigelt JA, Norcross JF, Borman KR, Snyder WH (1985) Early steroid therapy for respiratory failure. *Arch Surg* 120:536–540
79. Zapol WM, Snider MT, Hill JD et al. (1979) Extracorporeal membrane oxygenation in severe acute respiratory failure. A randomized prospective study. *JAMA* 242:2193–2196
80. Zilberberg MD, Epstein SK (1998) Acute lung injury in the medical ICU: comorbid conditions, age, etiology, and hospital outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 157:1159–1164
81. Zwissler B, Kemming G, Habler O et al. (1996) Inhaled prostacyclin (PGI₂) vs. inhaled nitric oxide in adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 154:1671–1677