

Hochfrequenzoszillations-ventilation (HFOV) bei akuter Lungenschädigung und ARDS

Zusammenfassung

Mechanische Beatmung stellt nach wie vor die grundlegende Intervention in der Therapie des akuten Lungenversagens dar. Trotz einer Reihe von neueren Erkenntnissen und therapeutischen Möglichkeiten ist die Morbidität und Mortalität dieses Krankheitsbilds nach wie vor hoch. Die Erkenntnis, dass die Beatmung selbst den Krankheitsverlauf beeinflussen und aggravieren kann, führte zur Beschreibung der Ventilator-assoziierten Lungenschädigung. Als Hauptrisikofaktoren wurden dabei (1) die alveoläre Überdehnung durch zu hohe Beatmungsvolumina und/oder -drücke (Volu-/Barotrauma) und (2) der zyklische Alveolarkollaps durch unzureichenden endexpiratorischen Druck (Derecruitment) identifiziert. Sogenannte „lung protective ventilatory strategies“ versuchen, diese Faktoren durch Anwendung kleiner Tidalvolumina und hoher PEEP-Niveaus zu minimieren. Eine „Maximalvariante“ dieser Beatmungsform stellt die Hochfrequenzoszillationsventilation (HFOV) dar, bei der minimale Druckschwankungen mit einem gleichbleibend hohen Atemwegmitteldruck kombiniert werden. Bei diesem Verfahren wird ein hoher kontinuierlicher alveolärer Distensionsdruck mit Hilfe eines hohen Gasflusses („Super-CPAP“) aufgebaut. Ein in das System integrierter Oszillatorkolben versetzt den Gasfluss in oszillierende Schwingungen mit einer Frequenz von 3–7 Hertz und ermöglicht damit die Ventilation. Voraussetzung für eine optimale Anwendung der HFOV ist ein sorgfältiges, initiales Recruitment der Lunge. Während die HFOV in der Neonatologie seit

Jahren ein etabliertes Verfahren zur Behandlung des infant respiratory distress syndrome darstellt, ist ein geeignetes Gerät für den Einsatz beim Erwachsenen erst seit wenigen Jahren verfügbar. Erste Ergebnisse lassen vermuten, dass sich die HFOV durchaus zum Bestandteil einer optimierten Therapie des ARDS entwickeln könnte.

Schlüsselwörter

Akutes Lungenversagen · Ventilator-assoziierte Lungenschädigung · Hochfrequenzoszillationsventilation · Übersicht

Das akute Lungenversagen (acute respiratory distress syndrome, ARDS) bzw. die akute Lungenschädigung (acute lung injury, ALI) stellen eine Krankheitssentität mit nach wie vor hoher Morbidität und Mortalität dar [40]. 1967 erstmals durch Ashbaugh et al. beschrieben [5], stammen die derzeit gültigen Definitionen und klinischen Kriterien aus der American-European-Consensus Conference on ARDS aus dem Jahr 1994 [9]. Sie beschreiben ein durch eine Vielzahl unterschiedlicher Noxen getriggertes Syndrom von Entzündung und erhöhter pulmonal-kapillärer Permeabilität, das zu interstitiellem oder intraalveolärem Ödem, Hämorrhagien und Surfactantinaktivierung mit ausge-

prägten Atelektasen führt. Die Hypoxämie als führendes klinisches Kriterium resultiert aus einer massiven Zunahme des intrapulmonalen Shunts bzw. Arealen mit niedrigem Ventilations-/Perfusions-Quotienten infolge der Ödem- und Atelektasenbildung [25, 47].

Die therapeutischen Optionen zur Behandlung des ARDS lassen sich in 2 Kategorien unterteilen: pharmakologische Ansätze mit dem Ziel der Reduktion der Entzündungsreaktion und Beatmungsstrategien mit dem Ziel, eine weitere, iatrogene Lungenschädigung zu begrenzen. Die pharmakologischen Ansätze (Adhäsionsmoleküle, Prostaglandin E₁, Antioxidanzien, Ketoconazol, Pentoxifyllin/Lisofyllin, NO, Surfactant) konnten zumindest bislang ihre Wirksamkeit in kontrollierten Studien nicht belegen (Übersicht bei [17]). Damit hat, besonders in den vergangenen 10 Jahren, die Optimierung der Beatmungsstrategie wieder eine zentrale Bedeutung erlangt.

Die Ventilator-assoziierte Lungenschädigung

Ein genaues Verständnis des Konzepts der Ventilator-assoziierten Lungenschädigung (ventilator-associated lung inju-

Dr. T. Luecke
Institut für Anästhesiologie und Operative
Intensivmedizin, Universitätsklinikum
Mannheim gGmbH, Theodor-Kutzer-Ufer,
68167 Mannheim, E-Mail: ThLuecke@aol.com

T. Luecke · P. Herrmann · M. Quintel

High frequency oscillatory ventilation (HFOV) as therapy for acute lung injury and ARDS

Abstract

Mechanical ventilation is the mainstay of therapy for acute lung injury, a disease with remaining high morbidity and mortality. As a result of an improved understanding that mechanical ventilation itself can contribute to and aggravate the disease process, the term ventilator-associated lung injury (VALI) has been introduced. Main risk factor for VALI are (1) alveolar overdistention caused by excessively high tidal volumes and/or inspiratory pressures (volu-/barotrauma), as well as (2) cyclic alveolar collapse promoted by insufficient endexpiratory pressure. So called "lung-protective ventilatory strategies" aim at minimizing these risk factors by the use of small tidal volumes and high PEEP levels. High frequency oscillatory ventilation (HFOV) can be regarded as an ultimate form of this approach, combining minimal pressure changes with a high continuous distending pressure (CDP). That CDP is generated using high fresh gas flows ("Super-CPAP"), while a piston pump incorporated into the system creates an oscillatory flow at frequencies ranging from 3–7 Hz. An initial lung volume recruitment manoeuvre is mandatory for the optimal use of HFOV. Whereas for many years HFOV is a well established therapy for the infant respiratory distress syndrome, experience in adults is still rare. First results, however, look promising, and HFOV might as well turn out as a valuable treatment modality for ARDS.

Keywords

Acute lung injury · Ventilator-associated lung injury · High frequency oscillatory ventilation · Review

ry, VALI) ist von überragender Bedeutung bei der Behandlung der Patienten mit ARDS und war deshalb Anlass einer eigenen Consensuskonferenz im Jahr 1998 [66]. Die Ventilator-assoziierte Lungenschädigung wurde als Lungenschädigung definiert, die dem ARDS ähnelt und bei beatmeten Patienten vorkommt. Sie kann mit einer vorbestehenden Lungenschädigung wie dem ARDS assoziiert sein, so dass sich ihr genauer Anteil am Krankheitsgeschehen in der Praxis nur schwer quantifizieren lässt.

Eine Vielzahl tierexperimenteller Untersuchungen konnte zeigen, dass die VALI nicht etwa auf die Entwicklung von Pneumothoraces beschränkt ist, sondern dass die mechanische Beatmung zu wesentlich subtileren morphologischen, strukturellen und physiologischen Alterationen führen kann [28]. Zwei Hauptrisikofaktoren konnten identifiziert werden: die alveoläre Überblähung infolge inadäquat hoher Lungenvolumina und die Scherkräfte durch zyklisches Kollabieren und Wiedereröffnen von Alveolen (recruitment/derecruitment, alveolar cycling).

Gerade die Tatsache, dass es sich beim ARDS um einen inhomogenen Krankheitsprozess handelt, bei dem kollabierte, nicht-rekrutierte Lungenanteile neben relativ normalen Anteilen liegen, macht die Lunge extrem anfällig für eine alveoläre Überdehnung infolge Applikation zu hoher Hubvolumina bzw. zu hoher transpulmonaler Drücke (Volu- bzw. Barotrauma) [23, 24, 27, 29]. Computertomographische Untersuchungen der Gruppe um Gattinoni zeigten neben der Inhomogenität der Schädigung eine deutliche Verminderung des aerierten Lungenvolumens beim ARDS (sog. „baby lung“-Konzept) [32].

Lokale Inhomogenitäten der Ventilation, wie sie gerade bei niedrigem Lungenvolumen bei einer akuten Lungenschädigung vorkommen, können in extrem hohen Scherkräften resultieren, wenn Alveolen einem zyklischen Kollaps und Wiedereröffnung (recruitment/derecruitment) ausgesetzt werden [54], und so die Lungenschädigung perpetuieren [57]. Die Gruppe um Gattinoni [33] postulierte anhand computertomographischer Untersuchungen, dass ein ausreichender endexpiratorischer Druck aufrechterhalten werden muss, um dem auf den abhängigen Partien der

Lunge lastenden Druck entgegenzuwirken und so den endexpiratorischen Alveolarkollaps zu verhindern (Konzept des „superimposed pressure“).

Darüber hinaus kann die mechanische Belastung/Schädigung des Lungengewebes durch die Beatmung (insbesondere durch das alveolar cycling mit den daraus resultierenden Scherkräften) Zellen des inflammatorischen Systems freisetzen [73] und damit evtl. zur Entwicklung eines Multiorganversagens beitragen [69]. Die Reduktion der Scherkräfte durch die Hochfrequenzoszillationsventilation führte in 2 tierexperimentellen Studien [42, 70] zu einer signifikanten Verminderung von inflammatorischen Mediatoren im Vergleich zur konventionellen Beatmung.

Die Druck-Volumen-Kurve und das Open-Lung-Konzept

Das akute Lungenversagen geht mit abnormen mechanischen Eigenschaften des respiratorischen Systems einher, insbesondere einer verminderten funktionellen Residualkapazität (FRC) und einer verminderten statischen Compliance [53]. Im Gegensatz zum gesunden Patienten zeigt die Druck-Volumen-Kurve bei Vorliegen einer akuten Lungenschädigung einige charakteristische Eigenschaften: Zum einen besitzt die Kurve eine sigmoidale Form, so dass sich häufig ein unterer und ein oberer Umkehrpunkt (lower inflection point, LIP, bzw. upper inflection point, UIP) bestimmen lassen. Zum anderen weist die Druck-Volumen-Kurve eine ausgeprägte Hysterese auf.

Während der LIP den Punkt markieren soll, an dem sich vorher kollabierte Alveolen öffnen (Recruitment), soll der UIP den Punkt markieren, ab dem durch Überdehnung der Alveolen die Compliance erneut sinkt. Mit Blick auf die Konzepte des VALI ergibt sich somit ein sog. „sicheres Fenster“ für die Beatmung mit einem PEEP-Niveau oberhalb des LIP zur Vermeidung von zyklischem Alveolenkollaps (Recruitment/Derecruitment, „Alelektrauma“) und einem Beatmungsspitzenwert (bzw. einem Hubvolumen) unterhalb des UIP zur Vermeidung der alveolären Überblähung [8, 14, 52, 65]. Eine derzeit vielzitierte, wenngleich auch mit methodischen Schwächen behaftete Studie [2] konnte erstmalig eine verminderte Mor-

talität der an dem „sicheren Fenster“ der P-V Kurven orientierten Beatmungsstrategie („lung protective ventilatory strategy“) im Vergleich mit einer „konventionellen“ Gruppe zeigen. Eine große NIH-Studie [1], welche ein (für europäische Begriffe außergewöhnlich) hohes Zugvolumen (high VT=12 ml/kg) mit einem niedrigen (low VT=6 ml/kg) verglichen, wurde vorzeitig gestoppt, da die Mortalität in der „high-VT“-Gruppe bei einer Interimsanalyse signifikant höher war. Eine andere Studie [13], welche „physiologischere“ Hubvolumina miteinander verglich (10,3 ml/kg vs. 7,1 ml/kg) konnte indes keinen signifikanten Unterschied finden, was wohl damit zu erklären sein dürfte, dass die Plateaudrücke in beiden Gruppen in einem „sicheren“ Bereich lagen (31,7 cm H₂O vs. 25,7 cm H₂O).

Zusammenfassend wird somit derzeit eine „low tidal volume, high PEEP, lung protective strategy“ als beste Möglichkeit zur Minimierung des VALI angesehen. Diese Form der Beatmung stellt zweifellos einen deutlichen Fortschritt in der Beatmung des Patienten mit akutem Lungenversagen dar, die praktische Anwendung bzw. die Bestimmung und Festlegung der einzelnen Parameter weist jedoch einige Schwächen auf:

In dem 1992 erschienenen Editorial „Open the lung and keep the lung open“ wies Lachmann [49] auf die Notwendigkeit hin, eine geschädigte Lunge zunächst vollständig zu rekrutieren, um dann die Lunge mit deutlich niedrigeren Drücken offenhalten zu können. Auch die Bedeutung des LIP wurde wiederholt in Frage gestellt. So konnten Johnson et al. [44] zeigen, dass PEEP-induziertes Recruitment weit über den lower inflection point hinausgeht und bestätigten damit die theoretischen Überlegungen von Hickling [37]. Riemensberger et al. [63] konnten zeigen, dass der Inflations-schenkel der P-V-Kurve von geringer Bedeutung für die konventionelle Beatmung ist und der LIP lediglich dazu dienen kann, den endexpiratorischen Druck zu definieren, der während des Recruitment Manövers überschritten werden muss. Schließlich lässt sich der LIP in der klinischen Praxis häufig gar nicht oder nicht exakt bestimmen [58].

Nach derzeitigem Kenntnisstand könnte ein optimiertes Beatmungsregime gemäß des „Open Lung Concepts“ somit folgende Form annehmen:

1. Ein initiales Recruitmentmanöver, das einen ausreichenden transpulmonalen Druck über eine ausreichend lange Zeit gewährleistet (z. B. >30 cm H₂O über 30 s) [48, 75]. Damit soll der Atemzyklus auf den Deflationsschenkel der Druck-Volumen-Kurve verschoben und die normale FRC wiederhergestellt werden.
2. Ein PEEP-Niveau, das hoch genug ist, um endexpiratorisches Derecruitment zu verhindern.
3. Eine minimale Druckamplitude, um die zyklischen Scherkräfte zu vermindern.

In der Praxis führt das Bestreben, bei einem „ausreichenden“ PEEP-Niveau die empfohlene, „sichere“ Plateaudruck-Obergrenze von 35 cm H₂O [68] nicht zu überschreiten bzw. die Hubvolumina zu minimieren, häufig zu einer Hyperkapnie, die zwar meist gut toleriert wird, bisweilen indes sowohl in der Geschwindigkeit des CO₂-Anstiegs als auch im erreichten Absolutwert über die auch im Rahmen der permissiven Hyperkapnie tolerierbaren Grenzen hinausgeht [30]. Gerade in diesen Fällen können Verfahren der Hochfrequenzventilation eine Alternative darstellen.

Verfahren der Hochfrequenzventilation

Unter dem Oberbegriff Hochfrequenzventilation findet sich eine heterogene Gruppe von Beatmungstechniken, denen allen eine mindestens 4-mal höhere Beatmungsfrequenz gemeinsam ist als sie bei normaler Spontanatmung vorliegt [10]. Abhängig von der Impulsfrequenz und der Applikation unterscheidet man die „High Frequency Positive Pressure Ventilation“ (HFPPV), „High Frequency Jet Ventilation“ (HFJV) und die „High Frequency Oscillatory Ventilation“ (HFOV; Tabelle 1). Bei Verwendung dieser Hochfrequenzverfahren sind die erzielbaren „Hubvolumina“ wesentlich kleiner (häufig kleiner als der anatomische Totraum) und die resultierenden Spitzendrücke folgerichtig niedriger als unter konventioneller Beatmung. Das Produkt aus „Hubvolumen“ und Frequenz ist indes um ein Vielfaches höher. Die Unmöglichkeit, derartige Flussmuster mit den Ventilsystemen konventioneller Beatmungsgeräte zu erzeugen, macht den Einsatz von Jetinjektoren oder Oszillatoren mit hohem „Bias-Flow“ erforderlich. Die Rationale für die Anwendung von Hochfrequenzverfahren bei Vorliegen einer akuten Lungenschädigung ist 2-fach:

(1) Die kleineren Druckamplituden, gekoppelt mit einer Anhebung des Atemwegmitteldrucks, minimieren die Scherkräfte und die damit verbundene mechanische Belastung der Lunge und resultieren theoretisch in einer „idealen lungenprotektiven Strategie“.

(2) Die hohen Flussgeschwindigkeiten sollen die Gasdurchmischung und damit das Ventilations-Perfusions-Matching verbessern [50].

- (1) Die kleineren Druckamplituden, gekoppelt mit einer Anhebung des Atemwegmitteldrucks, minimieren die Scherkräfte und die damit verbundene mechanische Belastung der Lunge und resultieren theoretisch in einer „idealen lungenprotektiven Strategie“.
- (2) Die hohen Flussgeschwindigkeiten sollen die Gasdurchmischung und damit das Ventilations-Perfusions-Matching verbessern [50].

Die Hochfrequenzoszillationsventilation (HFOV) – Funktionsweise und Prinzipien des Gasaustauschs

Abbildung 1 zeigt die Funktionsweise des derzeit einzigen für die Behandlung von Erwachsenen geeigneten Hochfrequenzoszillators (Sensormedics 3100B, Sensormedics Corporation, Yorba Linda, CA, USA). Das System besteht aus einem „Super-CPAP“, der durch einen hohen (bis zu 60 l/min), kontinuierlichen Gasfluss (sog. Biasflow) erzeugt wird. Dieser Biasflow generiert einen kontinu-

Tabelle 1
Hochfrequenzverfahren: HFJV und HFOV vs. HPPV

Charakteristika	HFJV	HFOV	HPPV
Frequenz/min	100–400	400–2400	60–100
Ventilator-Typ	Jet-Injektor	Kolbenpumpe	Volumenventilator
Air-Entrainment	ja	nein	nein
Inspiration	aktiv	aktiv	aktiv
Expiration	passiv	aktiv	passiv

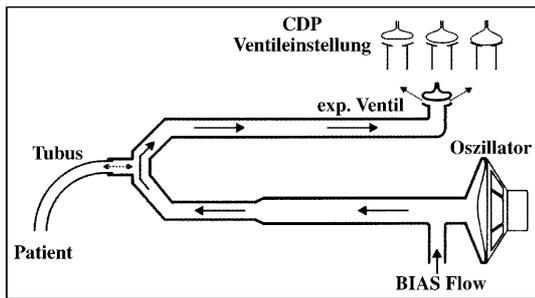


Abb. 1 ▲ Schematische Darstellung des Aufbaus und der Funktionsweise des Hochfrequenzoszillators Sensormedics 3100B. (Mit freundlicher Genehmigung von SensorMedics BV, Biltoven, Niederlande)

ierlichen Distensionsdruck (continuous distending pressure, CDP), über den das Lungenvolumen reguliert wird. Durch Variation des Biasflows und Einstellung der entsprechenden Überdruckventile lässt sich stufenlos ein Druckbereich von 0–ca. 55 cm H₂O einstellen. Über das Lungenvolumen steuert der CDP zusammen mit der inspiratorischen Sauerstoffkonzentration die Oxygenierung. Zur Sicherstellung einer ausreichenden Ventilation wird dieser kontinuierliche Gasfluss durch einen Oszillatorkolben in Schwingungen versetzt. Die Vorwärtsbewegung schiebt eine definierte Gasmenge in Richtung Patient (Inspiration), während der Rückwärtsbewegung des Kolbens kommt es zu einer aktiven Expiration, einem wichtigen Unterscheidungsmerkmal zu anderen hochfrequenten Beatmungsformen. Das Ausmaß der Kolbenbewegung wird durch einen Leistungsregler (sog. Powersetting) gesteuert und als geräteseitige Druckamplitude (sog. Delta P) am Gerät angezeigt. Diese geräteseitige Druckamplitude, welche das Hubvolumen definiert, kann je nach Einstellung über 100 cm H₂O erreichen, wird bis zum Erreichen der Alveole jedoch auf einen Bruchteil gedämpft (in der Regel auf 0,1–5 cm H₂O). Abbildung 2 zeigt die Größe und Form der Schwingungsamplitude an der Tubusspitze sowie CT-Schnitte während maximaler Inspiration und Expiration (elektronenstrahlentomographische Untersuchung am Surfactant-depletierten Schaf, unpublizierter Daten).

Neben der Druckamplitude beeinflussen die Oszillationsfrequenz (beim Erwachsenen typischerweise 3–7 Hz) und die Inspirationszeit das Hubvolumen. Abbildung 3 illustriert den Zusammenhang zwischen dem theoretisch er-

zielbaren Hubvolumen, der Frequenz und der Inspirationszeit bei maximalem Powersetting. Bezüglich der Inspirationszeit bleibt anzumerken, dass derzeit lediglich eine Inspirationszeit von 33% empfohlen wird. Da die expiratorische Resistance bis zu 4-mal höher ist als die inspiratorische [60], soll durch Aufrechterhaltung einer möglichst langen, aktiven Expiration eine Überblähung der Lunge durch „Airtrapping“ vermieden werden. Diese Vorgehensweise wurde jedoch von Pillow et al. [61] in Frage gestellt: Bei gleichzeitiger Messung des Drucks am Y-Stück (Pao) und des Drucks in der Alveole (Palv) fanden sie bei einem I:E Verhältnis von 1:2 erhebli-

che Druckdifferenzen (Palv < Pao), während bei einem I:E Verhältnis von 1:1 keine signifikanten Unterschiede festzustellen waren. Als Hauptursachen für diese Druckdifferenzen wurden die unterschiedlichen in- und expiratorischen Flüsse, gepaart mit dem nichtlinearen Zusammenhang zwischen dem resistiven Druckabfall und Fluss im Tubus, angeführt. In experimentellen Untersuchungen fanden wir selbst bei einem I:E Verhältnis von 1:2 z. T. erhebliche Druckdifferenzen zwischen dem Y-Stück und der Tubusspitze (s. Abb. 2). Solange eine tracheale Druckmessung jedoch nicht routinemäßig verfügbar ist, scheint die Beibehaltung einer verlängerten Expirationszeit sicherer.

Zusammenfassend ermöglicht es die HFOV, Oxygenierung und Ventilation weitgehend unabhängig voneinander zu regulieren: Der continuous distending pressure (CDP) bestimmt das Lungenvolumen und damit (zusammen mit der F_IO₂) die Oxygenierung. Die Ventilation wird über das Ausmaß (Delta P) und den zeitlichen Ablauf (f, I:E) der Kolbenbewegung gesteuert.

Da das unter HFOV erzielbare Hubvolumen gewöhnlich niedriger als der anatomische Totraum ist, wird die „traditionelle“ Beziehung zwischen effekti-

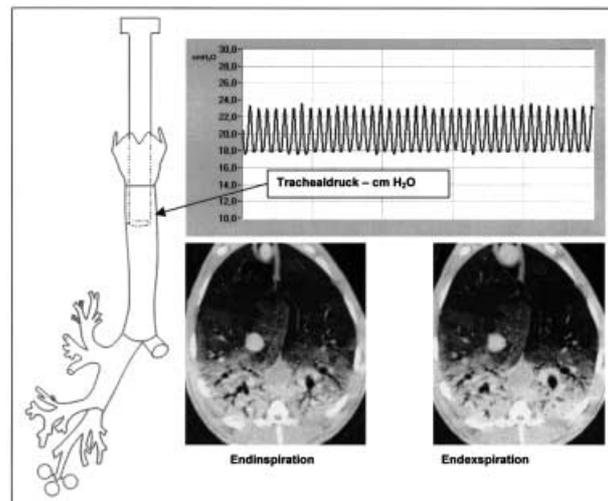


Abb. 2 ▲ Druckamplitude an der Tubusspitze unter HFOV (f 3 Hz, CDP 25 cm H₂O, I:E 1:2, DeltaP 90 cm H₂O). Das am Gerät eingestellte Delta P von 90 cm H₂O ist bereits an der Tubusspitze auf ca. 5 cm H₂O reduziert. Den weiteren Druckabfall bis hin zur Alveole verdeutlichen die untenstehenden CT Aufnahmen. Die beiden CT Bilder zeigen nur minimale Veränderungen zwischen „Inspiration“ und „Expiration“ unter o. g. Einstellungen (Elektronenstrahlentomographische Untersuchung am Surfactant-depletierten Schaf im sog. „Cine-Mode“, ca. 15 Bilder pro s; Die ausgewählten Bilder zeigen die maximale und minimale Aeration, korrespondierend mit „In- und Expiration“). Die Bilder zeigen eine erst unvollständig wiedereröffnete Lunge und verdeutlichen die Notwendigkeit eines aggressiven initialen Recruitmentmanövers. Man beachte weiterhin, dass unter einem I:E von 1:2 der gemessene CDP (ca. 21 cm H₂O) deutlich unter dem eingestellten CDP liegt

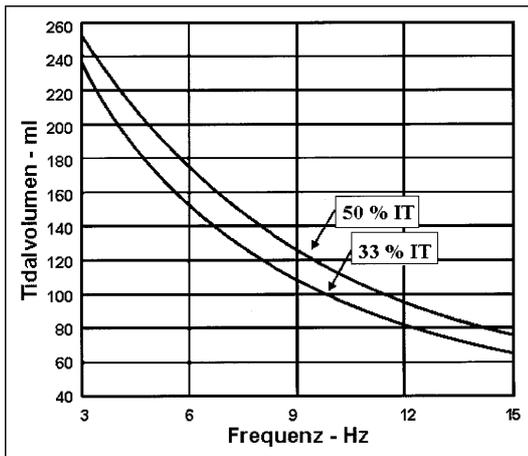


Abb. 3 ▲ Theoretisch erreichbare Hubvolumina unter HFOV bei Einsatz des Sensormedics 3100B in Abhängigkeit von Frequenz und Inspirationszeit (IT) bei maximalem Power-Setting (Delta P). (Mit freundlicher Genehmigung von SensorMedics BV, Bilthoven, Niederlande)

ver alveolärer Ventilation (V_A), der Frequenz (f), dem Hubvolumen (V_T) und dem Totraum (V_D ; $V_A = f * (V_T - V_D)$) bedeutungslos und andere Mechanismen als der konvektionelle Massenfluss von Gas müssen den Austausch von O_2 und CO_2 erklären:

Chang [19] beschreibt in einer Übersichtsarbeit 5 Arten des Gastransports, welche zum Gasaustausch unter HFOV beitragen können:

1. Der konventionellen Massenfluss ist bei der HFOV wie bei jeder anderen Form der Hochfrequenzbeatmung für den Gastransport in den großen Luftwegen verantwortlich. Eine *direkte Ventilation* von tracheanahen Alveolen durch konvektiven Massenfluss kann bei Hubvolumina von mehr als 80 ml einen wesentlichen Beitrag zum Gasaustausch leisten [43, 45]. Die Verbesserung der Ventilation unter HFOV durch Erhöhung

von Delta P, Erniedrigung der Frequenz oder Verlängerung der Inspirationszeit beruhen sicherlich in erheblichem Maß auf der daraus resultierenden Steigerung der direkten Ventilation durch Erhöhung des Hubvolumens (Abb. 3).

2. Vermischung durch *HFO-Pendelluft* (Out-of-phase HFO): 1956 führte Otis [59] erstmals das Konzept der inhomogenen Zeitkonstanten (Zeitkonstante $\tau = Compliance * Resistance$) in der Lunge ein und zeigte, dass diese zu einer asynchronen Füllung und Leerung und damit zu einem Gasaustausch zwischen parallelen Lungeneinheiten führen können. Am Ende der Expiration entleert sich Gas aus den Alveolen mit langer τ in die bereits leeren Alveolen mit kurzer τ , während am Ende der Inspiration Luft in die sich immer noch füllenden Alveolen mit langer τ zurückfließt. Unter HFOV ist der Effekt

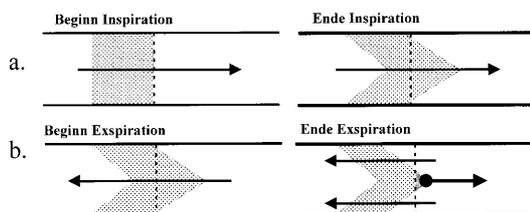


Abb. 4 ▲ Konvektive Dispersion aufgrund asymmetrischer Geschwindigkeitsprofile während Inspiration und Expiration. Ist das Profil des Gasflusses während der einen Phase des Beatmungszyklus parabolisch und während der anderen Phase rechteckig, kommt es zu einem Nettogasfluss in die eine Richtung in der Mitte des Luftwegs und in die andere Richtung in den wandnahen Bereichen des Luftwegs (koaxialer Fluss)

unterschiedlicher Zeitkonstanten wesentlich ausgeprägter, was zu einer umfangreichen Pendelluftvolumen in der Lunge führt. Inwieweit dieses Phänomen einer alveolären Hyperinflation vorbeugen kann, ist indes nicht bekannt.

3. Die *konvektive Dispersion aufgrund asymmetrischer Geschwindigkeitsprofile* zwischen Inspiration und Expiration (Abb. 4): Ist das Profil des Gasflusses während der einen Phase des Beatmungszyklus parabolisch und während der anderen Phase rechteckig, kommt es zu einem Nettogasfluss in die eine Richtung in der Mitte des Luftwegs und in die andere Richtung in den wandnahen Bereichen des Luftwegs (simultaner, bidirektionaler und koaxialer Fluss). Messungen an Modellen des menschlichen Tracheobronchialbaums konnten die Existenz solcher asymmetrischen Flussprofile bestätigen, welche jedoch äußerst komplex sind und von der Luftwegsgeometrie (insbesondere den Bifurkationen) und den Geschwindigkeitsprofilen während der einzelnen Phasen des Atemzyklus abhängen [15].

4. *Dispersion vom Taylor-Typ*. Hierbei handelt es sich um eine longitudinale Dispersion durch die Interaktion von axialen, konvektiven Geschwindigkeitsprofilen und einer nach radial gerichteten Diffusion. Die Abb. 5 veranschaulicht dieses komplexe physiologische Konzept: Aufgrund des asymmetrischen Geschwindigkeitsprofils hat sich die Gasfront konisch vorgewölbt. Da jetzt Gaspakete unterschiedlicher Konzentration aneinander vorbeibewegt werden, kommt es quer zu ihrer Schichtung zu Austauschvorgängen, welche zum Abbau der longitudinalen Konzentrationsgradienten für O_2 und CO_2 beitragen (radiale, „augmentierte“ Diffusion).

5. *Molekulare Diffusion*. Die molekulare Diffusion ist ein Transportmechanismus, der aus den ungerichteten thermischen Oszillationen der Moleküle resultiert. Diese molekulare Diffusion ist nicht nur für den Gasaustausch über die alveolokapilläre Membran verantwortlich, sondern trägt auch zum Transport von O_2 und CO_2 in der Gasphase nahe der Membran bei.

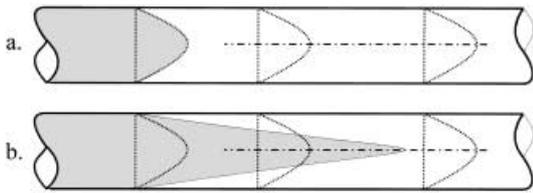


Abb. 5 ▲ Taylor Dispersion: Aufgrund des asymmetrischen Geschwindigkeitsprofils hat sich die Gasfront konisch vorgewölbt. Da jetzt Gaspakete unterschiedlicher Konzentration aneinander vorbeibewegt werden, kommt es quer zu ihrer Schichtung zu Austauschvorgängen, welche zum Abbau der longitudinalen Konzentrationsgradienten für O₂ und CO₂ beitragen (radiale Diffusion)

Alle genannten Mechanismen konkurrieren nicht miteinander, sondern sind gleichzeitig wirksam und ergänzen sich. Ihre relative Bedeutung hängt sowohl von den eingestellten HFOV-Parametern als auch von den Auswirkungen der Erkrankung auf die regionale Lungenmechanik ab. Eine Vorhersage des Gasaustauschs als Funktion der eingestellten Parameter unter den genannten Mechanismen unter Hochfrequenzbeatmung ist im Einzelfall schwierig [50]. Generell lässt sich festhalten, dass bei Vorherrschen von „Nichtmassenfluss“-Mechanismen des Gastransports unter Hochfrequenzbeatmung die Ventilation V_A zunehmend eine Funktion von $f \cdot V_T^2$ wird [19]. Ausgehend von dieser Gleichung sollte die CO₂-Elimination unter HFOV eigentlich durch Erhöhung der Frequenz oder der Amplitude (Delta P) zunehmen. Bei einem Vergleich verschiedener neonatologischer HFOV-Geräte [35] zeigte sich jedoch, dass durch eine Steigerung der Frequenz bei gleichbleibender Amplitude die CO₂-Elimination nicht zu-, sondern abnahm, wobei die verschiedenen Geräte z. T. erhebliche Unterschiede aufwiesen. Die Ursache für diese Diskrepanz zwischen „Theorie und Wirklichkeit“ liegt in der Tatsache begründet, dass die gegenwärtig verfügbaren Geräte das „Hubvolumen“ bei Steigerung der Frequenz nicht konstant halten können. Die Abb. 3 zeigt eindrucksvoll, dass diese Tatsache auch für das einzige verfügbare HFOV-Gerät für Erwachsene zutrifft und klinisch bei gleichbleibendem Powersetting eine Senkung der Frequenz zu einer Zunahme der CO₂-Elimination führt.

Der alveolokapilläre Gastransport unter HFOV wie unter konventioneller Beatmung hängt von dem Matching effektiver Ventilation mit der pulmonalen Perfusion ab. Somit ist die alveoloarterielle Sauerstoffdifferenz unter beiden

Formen der Beatmung abhängig vom mittleren Alveolardruck und – damit gekoppelt – der funktionellen Residualkapazität. Unter HFOV kommt der Wiederherstellung einer „ausreichenden“ FRC (gesteuert über den continuous distending pressure, CDP), wie bereits erwähnt, eine zentrale Bedeutung bei.

Die Hochfrequenzoszillation in der Behandlung des IRDS

Im Bereich der Neonatologie ist die HFOV seit nunmehr 15 Jahren ein etabliertes Verfahren zur Behandlung des IRDS. Die erste große Multizenterstudie [38] fand keine Verbesserung des Outcome im Vergleich zur konventionellen Beatmung. Vielmehr war eine erhöhte Inzidenz an intraventrikulären Blutungen, periventrikulärer Leukomalazie und Luftlecks in der HFOV-Gruppe zu beobachten. Rückblickend wurde für diese negativen Ergebnisse die Tatsache verantwortlich gemacht, dass keine initiale Rekrutierung der Lunge (sog. „optimal volume strategy“) durchgeführt wurde [16]. Eine zweite, kleinere Studie dieser Gruppe [22] verfolgte diese „optimal volume strategy“ und fand eine niedrigere Inzidenz an chronischer Lungenschädigung in der HFOV-Gruppe. Keine Unterschiede fanden sich hinsichtlich Mortalität, Pneumothoraces und intraventrikulären Blutungen. Eine weitere, große Multizenterstudie [34] fand ebenfalls eine Verbesserung des Outcome unter HFOV. Mittlererweile stellt die HFOV in vielen neonatologischen Intensivstationen uneingeschränkt das Verfahren der Wahl dar.

Jenseits der Frühgeborenenperiode ist die Datenlage derzeit weniger eindeutig: Einige kleinere Studien bei Säuglingen und Kindern mit akutem Lungenversagen [3, 4, 20, 21], konzipiert als „Rescue-Studies“, konnten keine klare

Überlegenheit der HFOV zeigen. Unter Verwendung eines randomisierten Crossoverdesigns konnten Arnold et al. [4] in einer relativ kleinen Zahl pädiatrischer Patienten ($n=58$) zwar keine Reduktion in der Mortalität unter HFOV zeigen, jedoch gab es weniger Crossovers von der HFOV-Gruppe zur konventionellen Gruppe als umgekehrt. Weiterhin fand sich eine Verbesserung der Oxygenierung und ein verminderter Sauerstoffbedarf nach 28 Tagen. Ein Grund für die uneindeutigen Ergebnisse mag in der relativ langen Zeit unter konventioneller Beatmung vor Einschluss liegen (CMV-Gruppe: 80 h, HFOV-Gruppe: 143 h). Diese Studien werfen somit die Frage auf, ob HFOV als ein „Rescue“-Modus betrachtet werden sollte, oder ob er nicht früher im Krankheitsverlauf eingesetzt werden sollte, solange die Lunge noch potenziell rekrutierbar ist und keine sekundäre Schädigung des Organs stattgefunden hat. Darüber hinaus lassen die neonatologischen Studien vermuten, dass ein konsequenteres initiales Rekrutierungsmanövers durchgeführt werden sollte als in oben genannten Studien geschehen [64]. Unterstützt wird diese These durch die Untersuchungen von Thome et al. [72], die zeigen konnten, dass die Rekrutierung von (Surfactant-depletiertem) Lungenvolumen durch HFOV sowohl druck- als auch zeitabhängig ist.

Hochfrequenzverfahren zur Behandlung des ARDS

Hochfrequenz-Jetventilation (HFJV)

Hochfrequenzverfahren in Form der HFJV zur Behandlung des ARDS des Erwachsenen waren nach einigen Studien im Laufe der 80er Jahre [11, 18, 39, 41, 51] in einen gewissen Misskredit geraten. In ihrer Übersichtsarbeit zum ARDS aus dem Jahr 1995 schrieben Kollef und Schuster [47] im New England Journal of Medicine, dass die Studien zur Hochfrequenzbeatmung bei Patienten mit ARDS „keinen entscheidenden Vorteil gegenüber konventionellen Formen der mechanischen Beatmung erbracht hätten“ und dass sie „den Einsatz von Hochfrequenzbeatmung bei diesem Patiententyp nicht empfehlen könnten“. Zur Untermauerung ihrer These zitierten sie oben angeführte Studien. Drei Jahre später erschien eine Arbeit, die

diese These in Frage stellte [36]. Sie untersuchte die bisherigen Studien mit dem Ergebnis, dass jede Studie für sich genommen nicht über eine ausreichende statistische Power verfüge, um Aussagen über einen eventuellen Unterschied zwischen den getesteten Beatmungsmustern zu ermöglichen und dass eine Metaanalyse aufgrund der unterschiedlichen Studienendpunkte ebenfalls nicht möglich sei. Weiterhin wurde ausdrücklich darauf hingewiesen, dass die frühen Hochfrequenzuntersuchungen allesamt eine „low pressure/low volume strategy“ verfolgt hätten, während aufgrund der nunmehr vorliegenden Datenlage die Notwendigkeit einer konsequenten initialen Rekrutierung von Lungenvolumen für den Erfolg der hochfrequenten Beatmung als gesichert angesehen werden könne. In dem begleitenden Editorial wies MacInyre [50] darauf hin, dass nunmehr neuere Verfahren wie die Hochfrequenzoszillationsventilation (HFOV) zur Verfügung stünden und eine generelle Ablehnung von Hochfrequenztechniken nicht haltbar sei.

Hochfrequenz-Oszillations-Ventilation (HFOV)

Die Entwicklung in der konventionellen Beatmung hin zu einer Reduktion des Hubvolumens, der Anwendung von Recruitmentmanövern und der Applikation von hohen PEEP-Niveaus endete nahezu folgerichtig in der „Neu“-Entdeckung der HFOV als „Maximalvariante“ der „lung-protective ventilation“ im Sinne einer Minimierung der Hubvolumina bei gleichbleibend hohem Lungenvolumen für den erwachsenen ARDS-Patienten. Während man lange Zeit annahm, dass dieser Modus nur im Bereich der Neonatologie anwendbar sei, ist mit der Entwicklung eines leistungsfähigeren Geräts die Hochfrequenzoszillationsventilation seit wenigen Jahren auch der Erwachsenenmedizin zugänglich.

Bislang liegt neben einzelnen Fallberichten [12, 56] erst eine größere Studie vor [31]. Diese Studie, ebenfalls als „rescue trial“ konzipiert, umfasst 17 Patienten, die trotz hoher Beatmungsdrukke und PEEP-Niveaus ($54,3 \pm 12,7$ und $18,2 \pm 6,9$ cm H₂O) nicht mehr ausreichend zu oxygenieren waren und deshalb der HFOV zugeführt wurden. Nach sorgfältigem Recruitment kam es bei 13

von 17 Patienten zu einer signifikanten Verbesserung des Gasaustauschs. Das Ergebnis beeindruckt besonders angesichts der enorm hohen Beatmungsdrukke und der relativ langen Beatmungsdauer ($5,12 \pm 4,4$ Tage) vor Beginn der HFOV. Das angewandte Recruitmentprotokoll (Oxygenation Strategy) verdient eine gesonderte Betrachtung: Der Atemwegsmitteldruck unter HFOV (besser: continuous distending pressure, CDP) wurde initial 2–3 cm H₂O über dem letzten Atemwegsmitteldruck unter konventioneller Beatmung gewählt. War die Sauerstoffsättigung darunter $\geq 90\%$, wurde die F_IO₂ stufenweise reduziert bis zu einer Ziel-F_IO₂ von $\leq 0,6$. Sank darunter die Sauerstoffsättigung erneut auf Werte $\leq 90\%$ ab, wurde der CDP unter Beobachtung der Hämodynamik stufenweise um 1–2 cm H₂O bis zu einem maximalen CDP von 45 cm H₂O erhöht. Sobald eine Sauerstoffsättigung von $\geq 90\%$ bei einer F_IO₂ $\leq 0,4$ erreicht war, wurde das Recruitment als vollständig erachtet und der CDP vorsichtig um jeweils 1–2 cm H₂O abgesenkt. Ein Wechsel zurück zur CMV erfolgte, sobald der CDP auf ca. 20 cm H₂O reduziert war. Bezüglich der Hämodynamik bleibt zu erwähnen, dass trotz teilweise hoher CDPs kein signifikanter Abfall des Herzzeitvolumens oder des Sauerstoffangebots beobachtet wurden. Diese Beobachtung deckt sich mit dem Großteil der vorliegenden Daten aus dem neonatologisch/pädiatrischen Bereich, die häufig sogar eine Erhöhung des Herzzeitvolumens und des Sauerstoffangebots fanden [46, 55, 76]. Bei den Patienten, die mit einem Abfall dieser Parameter reagierten, war dies auf eine Erhöhung des mittleren Atemwegdrucks bei inadäquater kardialer Vorlast (unzureichender systemischer venöser Rückstrom) zurückzuführen [67]. Da die Flüssigkeitsrestriktion bzw. Negativbilanzierung in vielen Zentren einen wichtigen Eckpfeiler in der Therapie des ARDS darstellt, besitzt diese Beobachtung durchaus klinische Relevanz.

Zum ersten Mal in der Erwachsenen-Intensivmedizin wurde in der Studie von Fort et al. [31] der sog. „Oxygenation-Index“ (OI) herangezogen. Der OI wird berechnet als: $(OI = [CDP * F_{I}O_2 * 100] / paO_2)$. Dieser, in der Neonatologie seit Jahren verwendete Index, gibt Aufschluss über den erforderlichen Beatmungsdruk, der zur Sicherstellung ei-

ner adäquaten Oxygenierung erforderlich ist (sog. „pressure cost of oxygenation“). Als solcher besitzt er sicherlich erheblich größere Aussagekraft als der ansonsten gängige paO₂/F_IO₂-Quotient und kann als direkter Parameter für den Grad der Rekrutierung der Lunge erachtet werden. In der neonatologischen Literatur besteht weitgehend Einigkeit, dass ein OI > 30 das Versagen der konventionellen Beatmung widerspiegelt und somit die Indikation zur HFOV oder ECMO-Therapie darstellt [20]. Da die üblichen Druck-Volumenbeziehungen (Hubvolumen, Spitzendruck, Platteaudruck, Compliance) unter HFO nicht mehr zur Verfügung stehen, kommt diesem OI eine zentrale Bedeutung in Steuerung und Beurteilung der Therapie zu.

Fazit für die Praxis

Derzeitige Studien

Gegenwärtig laufen 2 große Multizenterstudien (USA und Europa), in denen an insgesamt 300 Patientinnen und Patienten mit frühem ARDS die HFOV mit der konventionellen Beatmung verglichen werden soll. Erste Ergebnisse der US-amerikanischen Studie werden für Ende dieses Jahres erwartet. Aufgrund ihres Designs könnten diese Studien neben fundierten Daten zur HFOV beim Erwachsenen auch Antworten auf die Frage geben, welcher Stellenwert dem „Open Lung Concept“ in der Behandlung des ARDS zukommt.

Künftige Entwicklungen

Neben der HFOV wird seit einigen Jahren auch die Partielle Flüssigkeitsventilation mit Perfluorocarbonen (Partial Liquid Ventilation, PLV) als eine vielversprechende Therapieoption in der Behandlung des akuten Lungenversagens untersucht und in ersten klinischen Studien bereits erfolgreich angewendet [7]. Eine Reihe von möglichen Mechanismen der Verbesserung der pulmonalen Funktion unter PLV werden diskutiert, darunter die Rekrutierung von Alveolen, Verhinderung von Derecruitment durch „Liquid PEEP“, Sufactant-Wirkung, Umverteilung der Perfusion und antiinflammatorische Effekte (s. Übersicht bei [62]). Die Kombination von HFOV mit PLV (High frequency partial liquid ventilation, HFPLV) wurde bislang in mehreren experi-

mentellen Studien in Modellen der akuten Lungenschädigung untersucht: Sukumar et al. [71] und Baden et al. [6] konnten zeigen, dass HFPLV im Vergleich zur HFOV den Gasaustausch verbesserte und die Hämodynamik stabilisierte. Die Arbeitsgruppe Doctor et al. [26] verglich ebenfalls HFPLV mit HFOV in einem Kochsalz-Auwasch-Modell. Während sich bezüglich Gasaustausch und Hämodynamik keine Unterschiede zwischen den Gruppen fanden, zeigte sich bei der histopathologischen Analyse ein verbessertes Recruitment in der HFPLV Gruppe. Auch wenn diese ersten Daten einen Synergismus zwischen beiden Therapieansätzen vermuten lassen, wies ein begleitendes Editorial [74] zu Recht darauf hin, dass hierbei 2 Modi kombiniert wurden, deren Wirkungsmechanismen für sich genommen noch zu unklar sind, um die Ergebnisse adäquat werten zu können.

Literatur

- Acute Respiratory Distress Syndrome Network (2000) Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 342: 1301–1307
- Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GP, Lorenzi-Filho G, Kairalla RA, Deheinzelin D, Munoz C, Oliveira R, Takagaki TY, Carvahlo CR (1998) Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 338: 347–354
- Arnold JH, Truog RD, Thompson JE, Fackler JC (1993) High frequency oscillatory ventilation in pediatric respiratory failure. *Crit Care Med* 21: 272–278
- Arnold JH, Hanson JH, ToroFiguro LO, Gutierrez J, Berens RJ, Anglin DL (1994) Prospective, randomized comparison of high-frequency oscillatory ventilation in pediatric respiratory failure. *Crit Care Med* 22: 1530–1539
- Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE (1967) Acute respiratory distress in adults. *Lancet* II: 319–323
- Baden HP, Mellema J, Bratton SL, O'Rourke PP, Jackson JC (1997) High frequency oscillatory ventilation with partial liquid ventilation in a model of acute respiratory failure. *Crit Care Med* 25: 299–302
- Bartlett RH, Croce M, Hirschl RH; Gore D, Wiedemann H, Davis K, Zwischenberger J (1997) A phase II randomized controlled trial of partial liquid ventilation (PLV) in adult patients with acute hypoxemic respiratory failure (AHRF). *Crit Care Med [Suppl]* 25: A35
- Benito S, Lemaire F (1990) Pulmonary pressure-volume relationship in acute respiratory distress syndrome: Role of positive end-expiratory pressure. *J Crit Care* 1: 27–34
- Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, Lamy M, Legall JR, Morris A, Spragg R (1994) The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes and clinical trial coordination. *Am Rev Respir Crit Care Med* 149: 818–824
- Biro P, Wiedemann K (1999) Jetventilation und Anästhesie für diagnostische und therapeutische Eingriffe an den Atemwegen. *Anaesthesist* 48: 669–685
- Borg UR, Stoklosa JC, Siegel JH, Wiles CE, Belzberg H, Blevins S, Cotter K, Laghi F, Rivkind A (1989) Prospective evaluation of combined high-frequency ventilation in post-traumatic patients with adult respiratory distress syndrome refractory to optimized conventional ventilatory management. *Crit Care Med* 17: 1129–1142
- Brambrink AM, Brachlow J, Weiler N, Eberle B, Elich D, Joost T, Koller M, Huth R, Heinrichs W (1999) Successful treatment of a patient with ARDS after pneumectomy using high-frequency oscillatory ventilation. *Int Care Med* 25: 1173–1176
- Brochard L, Roudot-Thoraval F, Roupie E, Delclaux C, Chastre J, Fernandez-Mondejar E, Clementi E, Mancebo J, Factor P, Matamis D, Ranieri M, Blanch L, Rodi G, Mentec H, Dreyfuss D, Ferrer M, Brun-Buisson C, Tobin M, Lemaire F (1998) Tidal volume reduction for prevention of ventilator-induced lung injury in acute respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Crit Care Med* 158: 1831–1838
- Brunet F, Jeanbourquin D, Monchi M, Mira JP, Fierobe L, Armaganidis A (1995) Should mechanical ventilation be optimized to blood gases, lung mechanics or thoracic CT scan? *Am Rev Respir Crit Care Med* 152: 524–530
- Bruscasco V, Knopp TJ, Rehder K (1983) Gas transport during high frequency ventilation. *J Appl Physiol Respir Environ Exercise Physiol* 55: 472–478
- Bryan AC, Froese AB (1991) Reflections on the HIFI trial. *Pediatrics* 87: 565–567
- Bulger EM, Jurkovich GJ, Gentilello LM, Maier RV (2000) Current clinical options for the treatment and management of acute respiratory distress syndrome. *J Trauma* 48: 562–572
- Carlson GC, Howland WS, Ray, Miodownik S, Griffin JP, Groeger JS (1983) High frequency ventilation: a prospective randomized evaluation. *Chest* 84: 551–559
- Chang HK (1984) Mechanisms of gas transport during ventilation by high-frequency oscillation. *J Appl Physiol* 56: 553–563
- Clark RH (1994) High frequency ventilation in acute pediatric respiratory failure. *Chest* 105: 652–653
- Clark RH, Yoder BA (1994) Prospective, randomized comparison of high-frequency oscillation and conventional ventilation in candidates for extracorporeal membrane oxygenation. *J Pediatrics* 124: 447–454
- Clark RH, Gerstmann DR, Null DM, Lemos RA de (1992) Prospective randomized comparison of high-frequency oscillatory and conventional ventilation in respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 89: 5–12
- Corbridge TC, Wood LD, Crawford GP, Chudoba MJ, Yanos J, Sznajder JI (1990) Adverse effects of large tidal volume and low PEEP in canine acid aspiration. *Am Rev Respir Dis* 142: 311–315
- Costello ML, Mathieu-Costello O, West JB (1992) Stress failure of alveolar epithelial cells studied by scanning electron microscopy. *Am Rev Respir Dis* 145: 1446–1455
- Dantzker DR, Brook CJ, DeHart P (1979) Ventilation-perfusion distributions in the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 120: 1039–1052
- Doctor A, Mazzoni MC, DelBalzo U, DiCanzio J, Arnold JH (1999) High frequency oscillatory ventilation of the perfluorocarbon-filled lung: preliminary results in an animal model of acute lung injury. *Crit Care Med* 27: 2500–2507
- Dreyfuss D, Saumon G (1993) Role of tidal volume, FRC and end-inspiratory volume in the development of pulmonary edema following mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis* 148: 1194–1203
- Dreyfuss D, Saumon G (1998) Ventilator-induced lung injury. Lessons from experimental studies [State of the art]. *Am J Respir Crit Care Med* 157: 294–330
- 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
- Gattinoni L, Pesenti A, Avalli L, Rossi F, Bombino M (1987): Volume-pressure curve of total respiratory system in the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 136: 730–736
- Gattinoni L, D'Andrea L, Pelosi PP, Vitale G, Pesenti A, Fumagalli R (1993) Regional effects and mechanisms of positive end-expiratory pressure in early adult respiratory distress syndrome. *JAMA* 269: 2122–2127
- Gerstmann DR, Minton SD, Stoddart RA; Meredith KS, Monaco F, Bertrand JM, Battisti O, Langhendries JP, Francois A, Clark RH (1996) The Provo multicenter early high-frequency oscillation trial: improved pulmonary and clinical outcome in respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 98: 1044–1057
- Hatcher D, Watanabe H, Ashbury T, Vincent S, Fisher J, Froese A (1998) Mechanical performance of clinically available, neonatal, high-frequency, oscillatory-type ventilators. *Crit Care Med* 26: 1081–1088

36. Herridge MS, Slutsky AS, Colditz GA (1998) Has high frequency ventilation been inappropriately discarded in adult acute respiratory distress syndrome? *Crit Care Med* 26: 2073–2077
37. Hickling KG (1998) The pressure-volume curve is greatly modified by recruitment: a mathematical model of ARDS lungs. *Am J Respir Crit Care Med* 158: 194–202
38. HIFI Study Group (1989) High frequency oscillatory ventilation compared with conventional mechanical ventilation in the treatment of respiratory failure in preterm infants. *N Engl J Med* 320: 88–93
39. Holzapfel L, Robert D, Perrin F, Gaussorgues P, Giudicelli DP (1987) Comparison of high frequency jet ventilation to conventional ventilation in adults with respiratory distress syndrome. *Int Care Med* 13: 100–105
40. Hudson LD, Steinberg KP (1998) Epidemiology of ARDS. Incidence and outcome. A changing picture. In: Marini JJ, Evans TW (eds) *Acute lung injury*. Springer, Berlin Heidelberg New York, pp 3–15
41. Hurst JM, Branson RD, Davis K, Barette 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
42. Imai Y, Kawano T, Miyasaka K, Takata M, Imai T, Okuyama K (1994) Inflammatory chemical mediators during conventional ventilation and during high frequency oscillatory ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 150: 1550–1554
43. Isabey D, Harf A, Chang HK (1984) Alveolar ventilation during high-frequency oscillation: core dead space concept. *J Appl Physiol Respirat Environ Exercise Physiol* 56: 700–707
44. Johnson B, Richard JC, Straus C, Mancebo J, Lemaire F, Brochard L (1999) Pressure-volume curves and compliance in acute lung injury: evidence of recruitment above the lower inflection point. *Am J Respir Crit Care Med* 159: 1172–1178
45. Kamm RD, Slutsky AS, Drazen JM (1984) High frequency ventilation. *CRC Crit Rev Biomed Eng* 9: 347–379
46. Kinsella JP, Gerstmann DR, Clark RH (1991) High-frequency oscillatory ventilation versus intermittent mandatory ventilation: early hemodynamic effects in the premature baboon with hyaline membrane disease. *Pediatr Res* 29: 160–166
47. Kollef MH, Schuster DP (1995) The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 332: 27–37
48. Kolton M, Cattran CB, Kent G (1982) Oxygenation during high frequency ventilation compared with conventional mechanical ventilation in two modes of lung injury. *Anesth Analg* 61: 323–332
49. Lachmann B (1992) Open up the lung and keep the lung open. *Int Care Med* 18: 319–321
50. MacIntyre NR (1998) High-frequency ventilation. *Crit Care Med* 26: 1955–1956
51. MacIntyre NR, Follet JV, Deitz JL, Lawlor BR (1986) Jet ventilation at 100 breaths per minute in adult respiratory failure. *Am Rev Respir Dis* 134: 897–901
52. Maggiore SM, Brochard L (2000) Pressure-volume curve in the critically ill. *Curr Opin Crit Care* 6: 1–10
53. Marini JJ (1990) Lung mechanics in the adult respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med* 11: 673–690
54. Mead J, Takashima T, Leith D (1970) Stress distribution in the lungs: a model of pulmonary elasticity. *J Appl Physiol* 28: 596–608
55. Mirro R, Tamura M, Kawano T (1985) Systemic cardiac output and distribution during high frequency oscillation. *Crit Care Med* 13: 724–727
56. Montgomery K, Foreman ML (1997) High frequency oscillating ventilator use in a patient with severe pulmonary contusions. *BUMC Proc* 10: 131–135
57. Muscedere JG, Mullen JB, Gan K, Slutsky AS (1994) Tidal ventilation at low airway pressures can augment lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 149: 1324–1327
58. O'Keefe GE, Gentinello LM, Erford S, Maier RV (1998) Imprecision in lower „inflection point“ estimation from static pressure-volume curves in patients at risk for acute respiratory distress syndrome. *J Trauma* 44: 1064–1068
59. Otis AB, Mckerrow CB, Bartlett RA, Mead J, McIlroy MB, Selverston NJ, Radford EP (1956) Mechanical factors in distribution of pulmonary ventilation. *J Appl Physiol* 8: 427–443
60. Perez Fontan J, Heldt G, Targett R, Willis M, Gregory G (1986) Dynamics of expiration and gas trapping in rabbits during mechanical ventilation at rapid rates. *Crit Care Med* 14: 39–46
61. Pillow JJ, Neil H, Wilkinson MH, Ramsden CA (1999) Effect of I/E ratio on mean alveolar pressure during high frequency oscillatory ventilation. *J Appl Physiol* 87: 407–414
62. Ragaller M, Bleyl JU, Koch T, Albrecht DM (2000) Vom Isofluran zum Perfluorhexan? Perfluorkarbone – Therapiemöglichkeiten beim akuten Lungenversagen. *Anaesthesist* 49: 291–301
63. Riemensberger PC, Cox PPN, Frndova H, Bryan C (1999) The open lung during small tidal volume ventilation: Concepts of recruitment and „optimal“ positive end-expiratory pressure. *Crit Care Med* 27: 1946–1952
64. Riphagen S, Bohn D (1999) High frequency oscillatory ventilation. *Int Care Med* 25: 1459–1462
65. Roupie E, Dambrosio M, Servillo (1995) Titration of VT and induced hypercapnia in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 152: 121–128
66. Russell J, Slutsky A, Lemaire F, Ramsay G, Mancebo J, Richard C (1999) International consensus conferences in intensive care medicine: ventilator-associated lung injury in ARDS. *Intensive Care Med* 25: 1444–1452
67. Simma B, Fritz M, Fink C, Hammerer I (2000) Conventional ventilation versus high-frequency oscillation: Hemodynamic effects in newborn babies. *Crit Care Med* 28: 227–231
68. Slutsky AS (1994) Consensus conference on mechanical ventilation. *Int Care Med* 20: 64–79
69. Slutsky AS, Tremblay LN (1998) Multiple system organ failure: is mechanical ventilation a contributing factor? *Am J Respir Crit Care Med* 157: 1721–1725
70. Sugiura M, McCulloch PR, Wren S, Dawson RH, Froese AB (1994) Ventilator pattern influences neutrophil influx and activation in atelectasis-prone rabbit lung. *J Appl Physiol* 77: 1355–1365
71. Sukumar M, Bommaraju M, Fisher JE, Morin FC, Papo MC, Fuhrman BP, Hernan LJ, Leach CL (1998) High frequency partial liquid ventilation in respiratory distress syndrome: hemodynamics and gas exchange. *J Appl Physiol* 84: 327–334
72. Thome U, Topfer A, Schaller P, Pohlandt F (1998) Effects of mean airway pressure on lung volume during high-frequency oscillatory ventilation of preterm infants. *Am J Respir Crit Care Med* 157: 1213–1218
73. Tremblay LN, Valenza R, Ribeiro SP, 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
74. Venkataraman ST, Kochanek PM (1999) Partial liquid ventilation combined with high frequency gas ventilation: clinical breakthrough or two treatments looking for a new home? *Crit Care Med* 27: 2589–2591
75. Walsh MC, Carlo WA (1988) Sustained inflation during HFOV improves pulmonary mechanics and oxygenation. *J Appl Physiol* 65: 368–372
76. Zobel G, Dacar D, Rodl S (1994) Hemodynamic effects of different modes of mechanical ventilation in acute cardiac and pulmonary failure. *Crit Care Med* 22: 1624–1630